西地那非联合贝前列素钠治疗先天性心脏病相关性肺动脉高压*

潘裕佳**, 张 萍, 罗依然, 张长海, 杨 龙, 刘晓桥***
(贵州医科大学附属人民医院, 贵州 贵阳 550002)

[摘 要] **目的**: 观察西地那非联合贝前列素钠治疗先天性心脏病相关性肺动脉高压(PAH-CHD)的临床效果。**方法**: 43例PAH-CHD患者随机分为观察组($n=20$,口服西地那非联合贝前列素钠)和对照组($n=23$,口服西地那非),分别于服药前和服药后第1、3、6及12月测定2组患者肺动脉收缩压、6 min步行试验(6MWT)和心功能分级(NYHA)。**结果**: 两组PAH-CHD患者治疗6月及12时肺动脉收缩压均降低,与同组治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),但同组6月与12月肺动脉收缩压比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗12月时观察组肺动脉收缩压降低更明显($P<0.05$); 6MWT结果显示,与服药前比较,观察组于服药后第1个月、对照组于服药后第3个月开始,6MWT步行距离显著增加($P<0.05$);第6个月时观察组6MWT步行距离长于对照组($P<0.05$);与服药前比较,观察组服药后第3个月时开始,对照组第6个月开始NYHA分级的Ⅲ级和Ⅳ级患者比例明显减低,Ⅰ级和Ⅱ级患者比例明显升高($P<0.05$),同一治疗时点两组Ⅰ级和Ⅱ级患者比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论**: 西地那非联合贝前列素钠治疗PAH-CHD可有效降低肺动脉收缩压,改善心功能。

[关键词] 先天性心脏病; 肺动脉高压; 西地那非; 贝前列素钠; 6 min步行试验; 心功能分级
[中图分类号] R541.1; R453.9 [文献标识码] A [文章编号] 1000-2707(2018)04-0441-04
DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.04.014

Clinical Study on Sildenafil and Bainprost Sodium in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease

PAN Yujia, ZHANG Ping, LUO Yiran, ZHANG Changhai, YANG Long, LIU Xiaoqiao
(*The Affiliated People's Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550002, Guizhou, China*)

[**Abstract**] **Objective**: To investigate the curative efficacy of sildenafil and bainprost sodium in the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease (PAH-CHDP). **Methods**: 43 patients with PAH-CHD were divided into the observation group ($n=20$) and the control group ($n=23$). The former took oral sildenafil and bainprost sodium, while the latter took oral sildenafil only. Pulmonary artery systolic pressure, six minute walk test (6MWT) and New York Heart Association (NYHA) Classification of both groups were detected before and in the 1^{st}, 3^{rd}, 6^{th} and 12^{th} months after treatment. **Results**: The pulmonary artery systolic pressure declined ($P<0.05$) in the 6^{th} and 12^{th} months, and there was statistical significance compared with the index before the treatment, while the difference between the declined index in the 6th month and the 12^{th} month after treatment had statistical significance ($P>0.05$). The pulmonary artery systolic pressure declined more obviously in the 12^{th} month after treatment. 6 MWT showed that the distance began to increase obviously in the 1^{st} month in the observation group and in the 3^{rd} month in the controls after taking the drug ($P<0.05$), but the comparison of the index in the 3^{rd}, 6^{th} and 12^{th} months had no statistical significance

*[基金项目]贵州省科技合作计划项目[黔科合LH字(2015)7160号]; 贵阳市科技计划项目[筑科合同(20151001)社53号]
**贵州医科大学2014级硕士研究生
***通信作者 E-mail:Liuxq6400@sina.com
网络出版时间:2018-04-24 网络出版地址:http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20180424.2120.001.html

($P>0.05$); The heart function in the 3rd month after taking the drug began to improve ($P<0.05$), no significant difference in the 3rd and 6th months ($P>0.05$), yet there was significant difference between the 6th and 12th months after treatment ($P<0.05$); in the control group, PAH began to decline in the 6th month after taking the drug ($P<0.05$), no significant difference between the indexes in the 12th and 6th months. Compared with the data before treatment, the proportion of NYHA Class III and IV began to decline in the observation group from the 6th month and in the control group from the 3rd month, while the proportion of Class I and II increased ($P>0.05$). There was no significant difference between the proportions of Class I and II in both groups during the same period of treatment. The curative efficacy of both groups showed no significant difference in cardiac function. **Conclusions**: Oral sildenafil combined with sildenafil and beraprost sodium can be applied to the treatment of PAH-CHD, which is safe and reliable, and it can effectively reduce PAH, increase 6MWT distance and improve cardiac function.

[**Key words**] congenital heart disease; pulmonary arterial hypertension; sildenafil; bainprost sodium; six minute walk test; heart function grading

先天性心脏病相关性肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension-congenital heart disease, PAH-CHD)是指由于体—肺分流型先心病引起的一种毛细血管前性肺动脉高压[1]。先天性心脏病是引起肺动脉高压最常见的原因之一,根据体－肺分流程度,PAH-CHD 可分为动力型和阻力型肺动脉高压,以肺/体循环血流量比值(Qp/Qs)＞1.5 作为区分标准, PAH 显著升高且 Qp/Qs＜1.5 提示患者进入阻力型 PAH 期[2]。阻力型 PAH-CHD 患者肺血管已发生不可逆改变,临床表现为持续性的重度肺动脉高压[3]。目前临床常用 5-磷酸二酯酶抑制剂治疗 PAH-CHD[4-7],其中首选为西地那非,其通过抑制环磷酸鸟苷(c-GMP)降解,使内源性一氧化氮(NO)增多,而使肺动脉血管舒张,血压降低[8];贝前列素钠是世界上第一个能够口服的前列环素衍生物制剂,可激活腺苷酸环化酶(AC)、使细胞内 cAMP 浓度升高而达到抗血小板、扩张血管及抑制炎症反应的作用[13-14];有文献报道阻力型 PAH-CHD 患者治疗后预后较好,但治疗尚无统一标准[4]。为了解西地那非联合贝前列素钠治疗阻力型 PAH-CHD 的临床疗效,本研究对 20 例阻力型 PAH-CHD 采用西地那非联合贝前列素钠治疗,以 23 例单用西地那非治疗的阻力型 PAH-CHD 患者疗效进行对比,报告如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料

2014－2016 年行心脏超声及右心导管检查确诊为阻力型 PAH-CHD 患者 43 例,符合 ACCF/AHA 2013 指南对肺动脉高压的分类和诊断:心脏超声估测三尖瓣反流速度＞2.8 m/s、肺动脉收缩压＞70 mmHg, Qp/Qs＜1.5;排除复杂心脏畸形、右室流出道狭窄及其他类型的肺动脉高压患者。将 43 例 PAH-CHD 患者分为观察组($n=20$)和对照组($n=23$),观察组患者采用西地那非联合贝前列素钠进行治疗,对照组患者单用西地那非进行治疗;两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究获得医院伦理委员会批准,患者或家属知情同意。

1.2　方法

对照组患者在一般对症治疗的基础上口服枸橼酸西地那非片(辉瑞制药有限公司),体质量＞30 kg 患者 25 mg/次、3 次/d,体质量≤30 kg 患者按 0.25～1.00 mg/kg 加量、3 次/d。观察组患者在对照组基础上同时口服贝前列素钠片(安斯泰来制药有限公司,中国,国药准字 J20080887),20～30 μg/次、3 次/d。

1.3　观察指标

分别于服药前及服药后第 1、3、6 及 12 月时记录 2 组患者肺动脉收缩压、6 min 步行试验(6MWT)及心功能(NYHA)分级,2 组患者均随访 12 个月,监测患者血压、血常规、及肝肾功能。NYHA 分级:Ⅰ级,有心脏病,但日常活动量不受限制,一般体力活动不引起过度疲劳、心悸、气喘或心绞痛为;Ⅱ级,有心脏病,休息时无自觉症状,体力活动轻度受限,可引起疲劳、心悸、气喘或心绞痛;Ⅲ级,有心脏病,休息时无症状,体力活动明显受限;Ⅳ级,不能从事任何体力活动,休息状态下也出现心悸、气喘等心衰症状,体力活动后症状。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,数据比较采用χ^2 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺动脉收缩压

两组 PAH-CHD 患者治疗 6 月及 12 时的肺动脉收缩压监测结果显示,肺动脉收缩压均降低,与同组治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),但同组 6 月与 12 月肺动脉收缩压比较差异无统计学意义。治疗 12 月时肺动脉收缩压监测结果显示,观察组肺动脉收缩压降低更明显,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1　服药前后 2 组患者肺动脉收缩压比较(mmHg)

Tab. 1　Comparison of systolic pressure of pulmonary artery between the two groups

时间	观察组	对照组	t	P
服药前	95.00 ± 13.27	97.25 ± 11.13	−0.581	0.565
服药后				
1 个月	94.60 ± 9.08	92.40 ± 13.02	0.620	0.539
3 个月	86.60 ± 15.07	89.75 ± 21.15	−0.542	0.591
6 个月	85.00 ± 7.80(1)	86.95 ± 6.10(1)	−0.881	0.384
12 个月	80.40 ± 8.17(1)	86.90 ± 5.86(1)	−2.891	0.006

(1) 与同组服药前比较,$P<0.05$

2.2 6MWT

与服药前比较,观察组于服药后第 1 个月、对照组于服药后第 3 个月开始,6MWT 步行距离显著增加($P<0.05$);第 6 个月时观察组 6MWT 步行距离长于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2　服药前后 2 组患者 6MWT 步行距离(m)

Tab. 2　Comparison of distance of 6 min walking test between the two groups

时间	观察组	对照组	t	P
服药前	323.70 ± 91.90	358.80 ± 41.96	−1.554	0.129
服药后				
1 个月	439.70 ± 128.36(1)	415.65 ± 115.28	0.623	0.537
3 个月	459.65 ± 83.28(1)	420.55 ± 82.50(1)	1.492	0.144
6 个月	482.65 ± 94.67(1)	423.05 ± 57.96(1)	2.401	0.022
12 个月	481.30 ± 41.17(1)	437.65 ± 76.13(1)	2.256	0.032

(1) 与同组服药前比较,$P<0.05$

2.3 NYHA 分级

观察组服药后第 3 个月时开始,对照组第 6 个月开始 NYHA 分级的Ⅲ级和Ⅳ级患者比例明显减低,Ⅰ级和Ⅱ级患者比例明显升高,与服药前比较,差异有统计学意义($P<0.05$),同一治疗时点两组Ⅰ级和Ⅱ级患者比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$);见表 3。对照组失访 2 例,死亡 1 例;观察组失访 1 例,1 例患者因面部潮红不能耐受改服波生坦。

表 3　服药前后 2 组不同 NYHA 分级患者百分比(n,%)

Tab. 3　Comparison of cardiac function between the two groups

时间	观察组				对照组				χ^2	P
	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级		
服药前	1(5)	4(20)	13(65)	2(10)	0(0)	3(15)	13(65)	4(20)	−1.102	0.270
服药后										
1 个月	2(10)	5(25)	11(55)	2(10)	1(5)	7(35)	8(40)	4(20)	−0.248	0.804
3 个月	2(10)	10(50)	7(35)	1(5)	2(10)	9(45)	6(30)	3(15)	−0.482	0.630
6 个月	2(10)	12(60)	5(25)	1(5)	2(10)	11(55)	6(30)	1(5)	−0.259	0.796
12 个月	4(20)	15(75)	1(5)	0(0)	3(15)	13(65)	4(20)	0(0)	−1.124	0.261

3 讨论

目前临床常用的治疗肺动脉高压的药物主要有内皮素受体拮抗剂、前列环素类似物、5-磷酸二酯酶抑制剂、一氧化氮途径靶向药物以及鸟苷酸环化酶抑制剂等[6-7]。西地那非为选择性 5-磷酸二酯酶抑制剂,其作用机制主要为西地那非通过抑制环磷酸鸟苷(c-GMP)降解,增加肺血管中环磷酸鸟苷浓度使 内源性 NO 增多,NO 具有扩张血管的作用,进而达到使肺动脉血管舒张,降低肺动脉压的作用,并改善其重构[8]。美国胸科医师学会在近年也对肺动脉高压治疗中对 5-磷酸二酯酶抑制剂进行了大力的推荐[9]。多项研究表明,西地那非治疗 CHD-PAH 安全有效的药物[10-12]。贝前列素钠是世界上第一个能够口服的前列环素衍生物制

剂,其作用机制为通过血小板和血管平滑肌的前列环素受体,激活腺苷酸环化酶,使细胞内 cAMP 浓度升高,抑制 Ca^{2+} 流入及血栓素 A2 生成,从而达到抗血小板和扩张血管以及抑制炎症反应的作用[13-14]。目前大多数研究认为贝前列素钠单独治疗 PA-CHD 尚存争议[6],研究表明贝前列素钠不参与药物相互作用介导的 P450 结构异构体竞争,因此理论上不与西地那非竞争 P450 的受体,与西地那非合用可以增加治疗效果[15-16]。近年来随着对于肺动脉高压病理生理及发病机制研究的逐渐加深,考虑到肺动脉高压发病涉及多种途径,其药物治疗已从单一的扩张肺血管向扩血管、改善血管内皮功能、预防血栓形成的综合治疗转变,联合服药成为有吸引力的选择[17-18]。在本研究中,观察组患者肺动脉收缩压在服药后第 6、12 个月较服药前降低,且观察组患者在服药后 12 个月降低显著低于对照组,说明联合服药在降低 PAH-CHD 患者的中长期肺动脉收缩压上较单独服药有一定优势。6MWT 结果显示,与服药前比较,观察组患者在服药后第 1 个月步行距离均有增加,对照组在服药后第 3 才开始增加,组间比较发现服药后第 6 个月观察组增加量高于对照组,提示联合服药较单独服药在持续改善患者活动耐量的中长期效果上亦存在优势。改善 NYHA 分级方面,与服药前比较,观察组患者在服药后第 3 个月开始 NYHA 分级明显改善,继续观察发现服药后第 12 个月和第 6 个月比较心功能有持续改善,组间比较发现服药后 12 个月观察组 NYHA 分级明显改善显著优于对照组,提示联合服药与单独服药比较在中长期改善心功能方面也有一定优势。

综上,本研究就西地那非联合北前列素钠治疗阻力型 CHD-PAH 进行了长达 12 月的临床观查追踪,得出西地那非联合贝前列素钠是治疗阻力型 CHD-PAH 患者较为安全、理想的治疗方案。但是随之出现一系列的问题需要解决,比如两者联合服药的最合适剂量、分别服药时间是否肯定以及服药安全性等等问题,需要更多的循证医学证据的来验证,以及服药过程中出现耐药性等问题,如何考虑耐药后增加剂量或者改用其他肺动脉高压靶向药物治疗等问题,都需要进一步的探索验证。

4 参考文献

[1] REX S, MISSANT C, SEGERS P, et al. Epoprostenol treatment of acute pulmonary hypertension is associated with a paradoxical decrease in right ventricular contractility[J]. Intensive Care Medicine, 2008, 34(1):179-189.

[2] TANTINI B, MANES A, FIUMANA E, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on humanpulmonary artery smooth muscle cells[J]. Basic Research in Cardiology, 2005,100 (2):131-138.

[3] KISCHWEDEL H, KEMMING G, MEISNER F, et al. The prostaglandins epoprostenol and iloprost increase left ventricular contractility in *vivo*[J]. Intensive Care Med, 2003, 29(9):1574-1583.

[4] ROELEVELD R J, VONK-NOORDEGRAAF A, MARCUS J T, et al. Effects of epoprostenol on right ventricular hypertrophy and dilatation in pulmonary hypertension [J]. Chest, 2004, 125(2):572-579.

[5] 杨波,周承志,胡有志,等. 贝前列素钠治疗肺源性心脏病肺动脉高压的临床研究[J]. 微循环学杂志, 2014, 24(1):43-45,50.

[6] 王银谦,张向阳. 西地那非治疗肺动脉高压疗效评价的 Meta 分析[J]. 循证医学, 2014,14(3):160-165.

[7] 孙云娟. 肺动脉高压靶向药物治疗与预后的研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2012.

[8] 叶卫华,李伯君,盛炜,等. 波生坦治疗先天性心脏病相关肺动脉高压的临床疗效[J]. 南方医科大学学报, 2014,34(12):1846-1848.

[9] 曾伟杰,何建国. 肺动脉高压联合药物治疗的循证学依据[J]. 中国循环学杂志, 2010,25(4):318-320.

[10] GALIè N, OLSCHEWSKI H, OUDIZ R J, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2 [J]. Circulation, 2008, 117(23):3010.

[11] 闫芳,夏宇,李威,王晶. 西地那非治疗肺动脉高压的疗效及安全性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(10):877-879.

[12] 赵宏林,姚亮,张兴道. 曲前列尼尔治疗肺动脉高压临床疗效的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2016,16(2):212-218.

[13] 吴文汇,荆志成. 西地那非治疗肺动脉高压的研究[J]. 临床药物治疗杂志, 2011,9(1):5-11.

[14] CARBONE R G, MONSELISE A. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. [J]. New England Journal of Medicine, 2011, 364(4):351.

[15] BUDHIRAJA R, TUDER R M, HASSOUN P M. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension[J]. New England Journal of Medicine, 1992, 327(2):117-119.

(下转第 453 页)

后淋巴结阳性数目是淋巴水肿发生的决定因素,阳性淋巴结数量与需清扫范围呈正相关,故当腋窝淋巴结清扫范围较大时,上肢淋巴水肿发生率也越高[11]。此外,使用纳米碳混悬注射液作为淋巴示踪剂,具有高效定位性,定位时间短,且操作方便,示踪效果不受乳腺癌分期、患者年龄、体重、注射部位以及原发肿瘤等影响,便于对腋窝淋巴以及淋巴管结构做出准确判断,在减少淋巴系统损伤同时,保留上肢淋巴结,良好预防上肢淋巴水肿发生[12]。郭勇[13]对 35 例乳腺癌患者行 ARM 术,在术后半年内随访中,观察组患侧与健侧上肢臂围增加百分比均显著低于对照组,观察组术后淋巴水肿发生率显著低于对照组,且观察组优良率显著优于对照组,与本文研究结果基本一致。本研究不足之处在于未对患者进行长期随访,以观察 ALND 术中上肢淋巴结的保留对患者上肢淋巴结水肿预防的远期效果。

综上所述,皮下注射纳米碳混悬注射液可有效定位上肢淋巴结和淋巴管,便于 ALND 术中上肢淋巴结选择保留。上肢淋巴结的保留可有效预防术后早期上肢淋巴结水肿的发生,减少上肢淋巴结水肿发生率。

4　参考文献

[1] 欧林洋, 雷睿文, 黄湛,等. N1 ~3 期乳腺癌患者合并上肢淋巴结转移的临床研究[J]. 海南医学, 2015,26(6):875 –877.
[2] 杨杰, 高明. 乳腺癌术后上肢淋巴水肿危险因素的临床观察[J]. 浙江创伤外科, 2015, 20(1):114 –116.
[3] 贾如冰, 欧阳涛. 乳腺癌腋窝淋巴结清扫术后上肢并发症结果分析[J]. 中国医药, 2014, 9(1):86 –88.
[4] NOGUCHI M, MIURA S, MORIOKA E, et al. Is axillary reverse mapping feasible in breast cancer patients? [J]. European Journal of Surgical Oncology, 2015, 41(4):429 –442.
[5] 张保宁. 乳腺肿瘤学[M]. 人民卫生出版社, 2013.
[6] 窦婉君, 李惠萍, 杨娅娟,等. 乳腺癌相关性上肢淋巴水肿三级预防研究进展[J]. 中国实用护理杂志, 2014, 30(32):20 –23.
[7] 黄建军, 王志, 杨海松,等. 乳腺癌改良根治术的改进及效果分析[J]. 贵阳医学院学报, 2007, 32(3):318 –319.
[8] 陈澎涛. 乳腺癌患者术后上肢淋巴水肿的危险因素分析[J]. 中国医药科学, 2016,6(18):147 –149.
[9] 伍洪彬. 乳腺癌术后上肢淋巴水肿的预防及应用改良后静脉淋巴管吻合技术的疗效分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(14):1387 –1390.
[10] 雷睿文, 欧林洋, 黄湛,等. 逆行腋窝淋巴结示踪术对预防乳腺癌术后上肢淋巴水肿的作用[J]. 广东医学, 2014, 35(5):704 –707.
[11] 钟慕仪, 黄河清, 林伟强,等. 亚甲蓝腋窝反向制图在乳腺癌腋窝淋巴结清扫术中的应用[J]. 医学临床研究, 2017, 34(3):608 –609.
[12] 朱倩男, 夏添松, 王水. 逆行腋窝淋巴示踪技术预防乳腺癌术后上肢淋巴水肿[J]. 江苏医药, 2015, 41(1):78 –80.
[13] 郭勇. 保留上肢淋巴结的乳腺癌腋窝淋巴结清扫术对预防上肢淋巴水肿的影响[J]. 中外医疗, 2016, 35(17):6 –10.

(2018-02-01 收稿,2018-03-30 修回)
中文编辑: 刘　平; 英文编辑: 丁廷森

(上接第 444 页)

[16] 夏燕亮. 西地那非治疗高原地区先天性心脏病合并重度肺动脉高压的疗效和安全性探讨[J]. 中国循环杂志, 2014,29(9):702 –705.
[18] SITBON O, HUMBERT M, NUNES H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: Prognostic factors and survival[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2002, 40(4):780 –788.

(2018-01-21 收稿,2018-03-26 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 丁廷森

(上接第 449 页)

[14] PUT K, AVAU A, BRISSE E, et al. Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis: tipping the balance between interleukin-18 and interferon-γ[J]. Rheumatology, 2015, 54(8):1507 –1511.
[15] WALScheid K, HENNig M, HEINZ C, et al. Correlation between disease severity and presence of ocular autoantibodies in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(6):3447 –53.

(2018-01-11 收稿,2018-03-28 修回)
中文编辑: 周　凌; 英文编辑: 丁廷森