

前列地尔治疗小儿重度高原性肺动脉高压的临床疗效

王崇忠, 胥亚福, 彭 茜 (阿坝州人民医院儿科, 四川马尔康 624000)

【摘要】 目的 观察小儿高原性重度肺动脉高压(HPAH)患者接受静脉注射前列地尔治疗的临床疗效。**方法** 33例重度 HPAH 患者接受静脉注射前列地尔,用量 5~7 ng/(kg·h)持续静脉注射,治疗时间 7~10 d,观察其对心功能和非侵入性血流动力学参数的影响。**结果** 纽约心脏病协会(NYHA)心功能级别改善,非侵入性血流动力学参数明显改善:肺动脉收缩压从(69.9±18.3)mm Hg 下降至(35.8±13.0)mm Hg,每搏输出量治疗前(36.2±16.7)mL,治疗后(37.7±18.4)mL,动脉血气氧分压和二氧化碳分压轻微增加。血浆 B 型利钠肽浓度治疗前(7 799.2±6 451.6)pg/mL,治疗后(1 887.7±1 263.7)pg/mL,治疗后明显下降,差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 静脉注射前列地尔治疗能明显降低重度 HPAH 患者肺动脉压力,改善心功能。

【关键词】 高血压,肺性; 静脉注射; 前列地尔

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.10.025 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)10-1251-02

Clinical effect of intravenous Iloprost on severe high altitude pulmonary arterial hypertension WANG Cong-zhong, XU Ya-fu, PENG Qian (Aba Prefecture People's Hospital, Maerkang, Sichuan 624000, China)

【Abstract】 Objective To observe the effect of intravenous Iloprost on severe high altitude pulmonary arterial hypertension(HPAH). **Methods** 33 cases of severe HPAH received intravenous Iloprost with dose of 5—7 ng·kg⁻¹·h⁻¹ at time of initiation of treatment. The time of therapy was 7—10 days. The effects of intravenous Iloprost on heart function and the parameters of hemodynamics were observed. **Results** Heart functional class was improved after treatment with intravenous Iloprost. At the same time, the parameters of ultrasonic echocardiography were improved: pulmonary arterial systolic pressure (sPAP) decreased from (69.9±18.3)mm Hg to (35.8±13.0)mm Hg ($P<0.01$), stroke volume increased, oxygen partial pressure and partial pressure of carbon dioxide of arterial blood gas increased. The level of brain natriuretic peptide (BNP) decreased from (7 799.2±6 451.6)pg/mL to (1 887.7±1 263.7)pg/mL ($P<0.01$). **Conclusion** Intravenous Iloprost could improve heart function and decrease pulmonary arterial systolic pressure for patients with severe HPAH.

【Key words】 hypertension, pulmonary; infusions, intravenous; Iloprost

高原性肺动脉高压(HPAH)是由于空气稀薄,血液氧饱和度和氧分压均明显低于平原,其特定的地理环境,使肺动脉结构和功能出现改变的疾病,临床上以肺动脉压力增高为表现,严重者出现心力衰竭,严重影响高原儿童健康^[1]。目前常用的治疗 HPAH 的措施有吸氧、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、多巴胺、洋地黄类药物等,也有使用靶向治疗的药物,包括合成的前列环素及其类似物、5-磷酸酯酶抑制剂、内皮素-1 受体抑制剂等^[2]。研究已经证实吸入性伊洛前列素可明显改善 HPAH 患者心功能,但是由于吸入用伊洛前列素剂量难以控制,患者常有面红、头痛、低血压、晕厥、心动过速等不能耐受的不良反应^[3]。2009 年欧洲肺动脉高压诊疗指南建议静脉用前列环素类药物为 II a-C 证据^[4]。目前静脉用前列地尔治疗 HPAH 很少,因此本研究观察了 33 例重度 HPAH 患者接受静脉注射前列地尔治疗的临床疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究对象均来源于 2011 年 10 月至 2012 年 11 月本院儿科住院患者,诊断为重度 HPAH 患者 33 例(超声估测肺动脉平均压大于 50 mm Hg)。心功能根据纽约心脏病协会分级均为 III、IV 级患者。入选标准根据 2009 年肺动脉高压诊疗指南中提出的三尖瓣反流法诊断肺动脉高压的仲裁标准,肺动脉收缩压大于 50 mm Hg,并排除其他因素引起的肺

动脉高压^[4]。

1.2 方法 所有患者均给予吸氧、抗感染、ACEI、利尿剂、多巴胺、洋地黄类药物等常规治疗,加用前列地尔注射液,用量为 5~7 ng/(kg·h),12 h 持续静脉注射,1 次/天,共 7~10 d。

1.3 仪器与观察指标 选用西门子 Acuson antares 彩色多普勒超声心动图仪,检测用药前后肺动脉收缩压(sPAP)、每搏输出量(CO)。

1.4 生化指标 用 Beckman COULTER AU680 型全自动生化分析仪测定血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、B 型利钠肽(BNP)以及动脉血气分析。

1.5 统计学方法 采用 SPSS11.5 统计软件进行处理,计算资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验比较两组间均数的差异;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPAH 患者一般临床情况 33 例患者均为重度 HPAH,其中男 22 例,女 11 例,年龄 3 个月至 5 岁,平均年龄(1.4±1.2)岁。心功能 III 级 24 例,心功能 IV 级 9 例,心率(140.4±5.0)次/分,肺动脉收缩压(69.9±18.3)mm Hg。

2.2 药物治疗前后的指标比较 见表 1。由表 1 可见,与治疗前比较,sPAP、BNP、心率差异有统计学意义($P<0.05$);

CO、血气氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)差异无统计学意义($P>0.05$)。本组患儿均未发生头痛、皮疹、食欲减退、腹

泻、低血压、心动过速等不良反应。

表 1 治疗前后非侵入性血流动力学参数的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	心率(次/分)	sPAP(mm Hg)	CO(mL)	BNP(pg/mL)	PaO ₂ (mm Hg)	PaCO ₂ (mm Hg)
治疗前	140.4±5.0	69.9±18.3	36.2±16.7	7 799.2±6 451.6	71.5±16.3	30.1±8.7
治疗后	122.5±9.0	35.8±13.0*	37.7±18.4	1 887.7±1 263.7*	87.9±11.5	30.9±8.5

注:与治疗前相比,* $P<0.05$ 。

3 讨 论

HPAH 是由于空气稀薄,血液氧饱和度和氧分压均明显低于平原,慢性缺氧引起小肺动脉的血管增生和重构为主要特征,其发病机制复杂,主要包括肺血管壁持续收缩,内膜向心性或偏心性增殖和纤维化,中膜平滑肌过度增殖,外膜增厚,炎症细胞在血管周围聚集,原位血栓形成,造成肺血管阻力增加,最终引起心力衰竭和死亡的一种疾病^[6]。目前,儿童 HPAH 的治疗策略仍然以吸氧、利尿、强心等支持治疗为基础,根据急性血管扩张试验结果选择钙通道阻滞剂、前列环素类药物、内皮素受体拮抗剂或磷酸二酯酶-5 抑制剂等治疗手段,必要时可行房间隔切开术和心肺移植术等外科治疗。

前列地尔是一种具有多种药理活性的扩张剂,可靶向聚集病变部位,资料表明其具有较强的扩张肺部血管、降低肺动脉压力的作用^[6-7]。前列地尔为一种脂微球载体制剂,它是将前列腺素 E1 包裹在 0.2 μm 的脂微球内的新型靶向制剂,不仅较好地解决了前列腺素 E1 自身的缺陷,而且还衍生出新制剂。由于前列地尔采用了脂微球,故大大减少了肺灭活,并且前列地尔可以在病变处聚集;前列地尔在病变处的药物浓度可以达到普通制剂的 10~20 倍,且缓慢释放药物,从而可以维持 24 h 发挥药效^[8]。

本研究中 HPAH 患儿均来自四川西北高原地区(海拔 3 000 m 以上),并在高原现场静脉注射前列地尔注射液,用量为 5~7 ng/(kg·h),12 h 持续静脉注射,1 次/天,共 7~10 d。结果表明,注入后短期可明显降低重度 HPAH 患者 sPAP,改善心功能,且无严重不良反应发生。此外,本研究还观察到静脉注射前列地尔可降低 sPAP,改善心功能同时,还可使重度 HPAH 患儿心率下降,差异有统计学意义($P<0.01$)。CO 有增加的趋势,同时血浆 BNP 水平下降,差异有统计学意义($P<0.01$)。

静脉注射前列地尔靶向治疗重度 HPAH 安全有效,短期可改善心功能和非侵入性血流动力学参数,不良反应发生率。但由于本研究样本量小,且观察时间短,因此有待于进一步扩大样本数以及长期随访证实其对长期预后的影响。本研究中未发现使用前列地尔治疗比常规治疗有更多的不良反应,

其安全性与张建等^[9]研究相一致。

参考文献

[1] 张彦博,汪源,刘学良,等.人与高原[M].西宁:青海人民出版社,1996:349.

[2] Baliga RS,Macallister RJ,Hobbs AJ. New perspectives for the treatment of pulmonary hypertension[J]. Br J Pharmacol,2011,163(1):125-140.

[3] 崔建华,高亮,阳盛洪,等.伊洛前列素对缺氧性肺动脉高压自由基代谢的影响[J].西南国防医药,2012,22(3):243-245.

[4] Gali N,Hoeper MM,Humbert M. et al. guidelines for the diagnose is and treatment of pulmonary hypertension the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology(ESC) and the European respiratory society(ERS),endorsed by the international society of heart and lung transplantation (ISHLT)[J]. Eur Heart J,2009,30:2493-2537.

[5] Loyd JE. Pulmonary arterial hypertension: insights from genetic studies[J]. Proc Am Thorac Soc,2011,8(2):154-157.

[6] 邓宗林.前列腺素 E1 静脉滴注治疗冠心病 40 例疗效观察[J].福建医药杂志,2010,32(1):136-137.

[7] 季瑛.前列地尔治疗急性脑梗死疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2011,20(1):43-44.

[8] 张剑青,刘凌,舒敬奎,等.前列地尔联合低分子肝素治疗肺心病肺动脉高压的疗效观察[J].云南医药,2010,31(2):134-136.

[9] 张建,李建新,俞恒锡,等.随机盲法、阳性药对照评价前列地尔注射液治疗外周动脉闭塞性疾病的有效性和安全性多中心临床研究[J].中国药学杂志,2009,44(17):1350-1353.

(收稿日期:2012-12-28)

(上接第 1250 页)

[J]. Coll Antropol,2010,34(1):41-44.

[6] Descamps G,Pellat-Deceunynck C,Szpak Y,et al. The magnitude of Akt/phosphatidylinositol 3'-kinase proliferating signaling is related to CD45 expression in human myeloma cells[J]. J Immunol,2004,173(8):4953-4959.

[7] Rawstron AC,Orfao A,Beksac M,et al. Report of the European myeloma network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders [J]. Haematologica,2008,93(3):431-438.

(收稿日期:2012-12-06)