

多巴胺联合西地那非治疗新生儿肺动脉高压的临床研究

吴晓宁¹, 许桂凤²

1. 天津市西青医院 药剂科, 天津 300380

2. 天津市西青医院 儿科, 天津 300380

摘要: **目的** 探讨多巴胺联合西地那非治疗新生儿肺动脉高压的临床疗效。**方法** 选取2011年6月—2014年11月天津市西青医院收治的肺动脉高压患儿90例, 随机分为对照组和治疗组, 每组45例。对照组患儿口服或鼻饲枸橼酸西地那非片0.5~1.0 mg/(kg·次), 1次/6 h。治疗组患儿在对照组治疗的基础上, 静脉滴注盐酸多巴胺注射液5 μg/(kg·min), 输液泵持续静脉滴入。两组均连续治疗3 d。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、肺动脉压(PAP)、动脉血氧饱和度(SaO₂)、血清内皮素(ET-1)、缺氧诱导因子(HIF-1α)、一氧化氮(NO)、促红细胞生成素(EPO)、Ca²⁺的变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为82.22%、95.56%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组PaO₂、SaO₂、NO均较治疗前显著升高, PaCO₂、PAP、EPO、HIF-1、ET-1较治疗前显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.01$); 治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组Ca²⁺均较治疗前显著升高($P < 0.05$), 但两组比较差异无统计学意义。**结论** 多巴胺联合西地那非治疗新生儿肺动脉高压具有较好的临床疗效, 可显著调节缺氧相关因子水平, 值得临床推广应用。

关键词: 盐酸多巴胺注射液; 枸橼酸西地那非片; 新生儿; 肺动脉高压; 动脉血氧分压; 动脉血二氧化碳分压; 肺动脉压; 动脉血氧饱和度; 血清内皮素; 缺氧诱导因子; 一氧化氮; 促红细胞生成素

中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)05-0572-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.05.022

Clinical study on dopamine combined with sildenafil in treatment of neonates with pulmonary arterial hypertension

WU Xiao-ning¹, XU Gui-feng²

1. Department of Pharmacy, Tianjin Xiqing Hospital, Tianjin 300380, China

2. Department of Pediatrics, Tianjin Xiqing Hospital, Tianjin 300380, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of dopamine combined with sildenafil in treatment of neonates with pulmonary arterial hypertension. **Methods** Patients (90 cases) with pulmonary arterial hypertension in Tianjin Xiqing Hospital from June 2011 to November 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 45 cases. The patients in the control group were *po* or nasal feeding administered with Sildenafil Citrate Tablets, 0.5~1.0 mg/(kg·time), one time/6 h. The patients in the treatment group were *iv* administered with Dopamine Hydrochloride Injection on the basis of control group, 5 μg/(kg·min), continuous intravenous drip infusion pump. Two groups were treated for 3 d. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of PaO₂, PaCO₂, PAP, SaO₂, ET-1, HIF-1α, NO, EPO, and Ca²⁺ in two groups were compared. **Results** The efficacies in the control and treatment groups were 82.22% and 95.56%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, PaO₂, SaO₂, and NO in two groups were significantly increased, while PaCO₂, PAP, EPO, HIF-1, and ET-1 were significantly reduced, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.01$). And these indicators in treatment group improved better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). Ca²⁺ in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and there was no statistically significant difference between two groups. **Conclusion** Dopamine combined with sildenafil has the good clinical effect in treatment of neonates with pulmonary arterial hypertension, and can adjust hypoxia correlated factors levels, which is worth clinical promotion

收稿日期: 2015-01-29

作者简介: 吴晓宁 (1972—), 男, 研究方向是药物的临床研究。Tel: 13820696461 E-mail: tianjinwuxiaoning@126.com

Key words: Dopamine Hydrochloride Injection; Sildenafil Citrate Tablets; newborns; pulmonary arterial hypertension; PaO_2 ; PaCO_2 ; PAP; SaO_2 ; ET-1; HIF-1 α ; NO; EPO

肺动脉高压是常见肺部疾病并发症,病理基础为肺小动脉病变导致肺动脉压力增加,右心进行性功能衰竭,新生儿肺动脉高压为患儿出生后缺氧造成肺血管病变,肺动脉压大于体循环动脉压,导致心房动脉导管水平血液的右向左分流,患儿出现低氧血症,发展为新生儿持续肺动脉高压(persistent pulmonary hypertension of newborn, PPHN)。PPHN常继发于肺炎、窒息、呼吸窘迫综合征、胎粪吸入等,患儿病死率较高^[1]。

纠正患儿低氧血症、酸中毒,降低肺动脉高压等治疗方法不能显著降低患儿死亡率^[2]。西地那非是选择性血管扩张剂,研究表明其用于肺动脉高压治疗有较好疗效;多巴胺属于儿茶酚胺类,具有扩张血管,改善微循环,增加脏器血流量,减少缺氧引起的损伤,兴奋心脏 β 受体的药理作用^[3-4]。本研究探讨多巴胺联合西地那非治疗新生儿肺动脉高压的临床疗效及对血清内皮素(ET-1)、缺氧诱导因子(HIF-1 α)、一氧化氮(NO)、促红细胞生成素(EPO)、 Ca^{2+} 水平影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2011年6月—2014年11月天津市西青医院收治的肺动脉高压患儿90例为研究对象,按《新生儿急病学》中的诊断标准^[5],所有患者均确诊为肺动脉高压。其中男52例,女38例,年龄0.3~7 d,平均年龄(2.61 ± 0.79) d。所有患儿家属均签署知情同意书,并经过医院医学伦理委员会审核通过。排除先天肺发育畸形者;气胸者;先天性心脏病者等。

1.2 药物

盐酸多巴胺注射液由陕西京西药业有限公司生产,规格2 mL:20 mg,产品批号201142511、201439251;枸橼酸西地那非片由辉瑞制药有限公司生产,规格25 mg/片,产品批号20110415、20130830。

1.3 分组和治疗方法

将所有患儿随机分为对照组和治疗组,每组45例。其中,对照组男26例,女19例,年龄0.3~7 d,平均年龄(2.53 ± 0.66) d。治疗组男29例,女16例,年龄0.5~7 d,平均年龄(2.74 ± 0.85) d。两组患儿性别、年龄、出生时间等差异比较无统计学

意义,具有可比性。

所有患儿采取维持内环境稳定、清理呼吸道、抗感染等常规处理措施,对照组患儿口服或鼻饲枸橼酸西地那非片0.5~1.0 mg/(kg·次),1次/6 h。治疗组患儿在对照组治疗的基础上,静脉滴注盐酸多巴胺注射液5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,输液泵持续静脉滴入。两组均连续治疗3 d。

1.4 疗效判定标准^[6]

治愈:经过治疗后,患儿青紫、气促、呻吟等临床症状得到显著缓解,动脉血氧饱和度(SaO_2)大于95%,肺动脉压(PAP) ≤ 20 mmHg(1 mmHg=133 Pa);好转:治疗后,患儿青紫、气促、呻吟等临床症状有所缓解, SaO_2 提高大于10%,PAP下降大于10 mmHg;无效:治疗后,患儿青紫、气促、呻吟等临床症状没有缓解,PAP下降小于10 mmHg。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

治疗后,由同一资深医生对所有患儿采取GE多普勒超声心动仪检测三尖瓣反流速度(Vm),并根据简化Bernoulli方程计算PAP,测量3个心动周期,计算平均值进行统计;采用ABL520型自动血气分析仪检测,并记录动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)、 SaO_2 。同时,所有患儿用肝素抗凝管采集外周血3 mL,离心取血清,备用,选用离子选择电极法检测血清中 Ca^{2+} 的水平,EPO、NO、HIF-1 α 、ET-1的表达水平严格按照ELISA试剂盒要求操作进行检测。

1.6 不良反应

观察两组患儿在治疗过程中有无心律失常、低血压、出血、肝功能损伤等不良反应发生。

1.7 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件进行分析,率的比较用 χ^2 或校正 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,两组间均数比较采用 t 检验;等级资料用非参数检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组治愈21例,好转16例,总有效率82.22%;治疗组治愈31例,好转12例,总有

效率为 95.56%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组观察指标比较

治疗后，两组患者 PaO_2 、 SaO_2 、NO 均较治疗前显著升高， PaCO_2 、PAP、EPO、HIF-1 α 、ET-1 较

治疗前显著降低，同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.01$)；治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；两组 Ca^{2+} 均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$)，但两组比较差异无统计学意义，见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	21	16	8	82.22
治疗	45	31	12	2	95.56*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	PaO_2/mmHg	$\text{PaCO}_2/\text{mmHg}$	$\text{SaO}_2/\%$	PAP/mmHg	EPO/(U·mL ⁻¹)
对照	治疗前	37.57 ± 10.76	55.97 ± 9.42	50.52 ± 14.83	62.14 ± 7.65	27.22 ± 8.36
	治疗后	74.27 ± 12.42**	43.52 ± 6.76**	89.19 ± 5.31**	29.97 ± 8.42**	15.64 ± 4.92**
治疗	治疗前	36.85 ± 9.82	56.24 ± 8.79	51.35 ± 15.47	61.45 ± 8.32	26.85 ± 6.77
	治疗后	82.63 ± 11.18**▲	35.14 ± 8.92**▲	96.48 ± 3.98**▲	25.43 ± 6.18**▲	11.70 ± 3.55**▲
组别	观察时间	NO/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	$\text{Ca}^{2+}/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	HIF-1 $\alpha/(\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$	ET-1/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
对照	治疗前	13.97 ± 9.42	1.43 ± 0.16	768.97 ± 119.42	237.52 ± 43.76	
	治疗后	21.43 ± 12.18**	1.94 ± 0.18*	386.43 ± 62.18**	78.64 ± 22.92**	
治疗	治疗前	14.24 ± 10.19	1.54 ± 0.15	771.24 ± 120.19	240.65 ± 45.82	
	治疗后	26.75 ± 15.83**▲	2.03 ± 0.16*	306.75 ± 48.83**▲	46.70 ± 32.55**▲	

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较：▲ $P < 0.05$ ；(1 mmHg=133 Pa)

* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ vs same group before treatment；▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment；(1 mmHg=133 Pa)

2.3 不良反应

观察治疗期间两组患儿不良反应情况，两组均未出现心律失常、低血压、出血、肝功能损伤等不良反应。

3 讨论

肺动脉高压主要病因为肺小动脉发生病变，多种肺部疾病及心血管疾病并发症，分为继发性与原发性。新生儿常见继发性肺动脉高压，主要病因为缺氧，若缺氧严重，导致患儿肺动脉压大于体循环动脉压，心房、动脉导管水平右向左分流，发生严重低氧血症，逐渐发展成 PPHN^[5]。目前对于新生儿肺动脉高压的发病机制尚未阐明，有研究显示，NO 与 ET-1 是机体舒缩血管因子，两者的调节及比例失衡与新生儿肺动脉高压发病有关^[7-8]。肺动脉高压起始环节为缺氧导致肺小动脉内皮损伤，引起细胞因子与血管活性物质水平异常，HIF-1 α 是缺氧时

产生的蛋白质调节因子，参与细胞缺氧引发的特异反应，肺动脉高压时，HIF-1 α 水平升高，上调收缩血管因子，抑制舒血管因子表达。ET-1 为机体缺氧环境下 HIF-1 α 诱导生成，肺动脉高压患者血清中 ET-1 水平显著升高，其通过与 ET-A 结合，激活 Ca^{2+} 通道，提高细胞浆 Ca^{2+} 水平，收缩血管，增加肺血管阻力，EPO 是机体在缺氧条件下产生的保护因子，可增加红细胞数量，改善缺氧情况^[9-10]。

西地那非通过抑制磷酸二酯酶活性，松弛肌细胞，扩张肺血管，降低肺动脉压，有助于改善肺血管病变^[11]。多巴胺有 α 、 β 受体激动作用，与其用量有关，大剂量 10~20 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 时，占主导作用的是 α 受体激动效应，使血管收缩；多巴胺 5~9 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 时 β 受体激动占主导；在用多巴胺小剂量 2~5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 时，可以扩张肺、肾血管，增加血流量，扩张小血管，降低血管阻力，改善血流循

环,降低缺氧导致的器官损伤^[12-14]。

本研究中,本研究表明,两组患儿治疗后,治疗组总有效率为95.56%显著高于对照组(82.22%),且治疗后两组PaO₂、SaO₂水平均显著升高,PaCO₂水平显著降低,差异均具有统计学意义($P<0.01$)。治疗后与对照组比较,治疗组PaO₂、SaO₂水平均显著高于对照组,PaCO₂显著低于对照组($P<0.05$)。两组患儿肺动脉压、EPO、HIF-1 α 、ET-1水平均显著降低,NO、Ca²⁺水平显著升高,治疗后与对照组比较,治疗组肺动脉压、EPO、HIF-1 α 、ET-1、NO水平改善程度高于对照组($P<0.05$),这些结果提示,治疗后,患儿肺动脉高压,EPO、HIF-1 α 、ET-1水平降低,PaO₂、SaO₂、NO水平升高,改善了患儿缺氧状态。

综上所述,多巴胺联合西地那非治疗新生儿肺动脉高压具有较好的临床疗效,可显著调节缺氧相关因子水平,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 主泽魏,杨于嘉. 新生儿学手册 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2006: 430.
- [2] 陈自励,李凤英. 新生儿临床用药 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 176.
- [3] 陈玲,张炼,李文斌. 不同剂量西地那非治疗新生儿肺动脉高压的疗效 [J]. 华中科技大学学报, 2012, 41(2): 201-204.
- [4] 陈卫富. 早期小剂量多巴胺治疗新生儿重度窒息的临床观察 [J]. 中国医师进修杂志, 2011, 34(24): 63-64.
- [5] 张家骧,魏克伦,薛辛东. 新生儿急救学 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 459.
- [6] 李焕德,赵绪元,张超. 临床实用新药 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 242.
- [7] 赵芳萍,石静云. 新生儿持续肺动脉高压的治疗进展 [J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(22): 3521-3524.
- [8] 蔡彬媚,陈敬国. 缺氧性肺动脉高压新生儿血清中HIF-1 α 、EPO和ET-1变化测定 [J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19(5): 605-607.
- [9] 周英,王乐,李明霞. 缺氧性肺动脉高压新生儿血清HIF-1 α /ET-1及Ca²⁺变化及意义 [J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(3): 181-184.
- [10] Wang L, Zhu Y P, Li M X. Role of hypoxia-inducible factor-1 α endothelin-1 and inducible nitric oxide synthase in the pathogenesis of hypoxia-induced pulmonary hypertension of the newborn [J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2011, 13(1): 8-11.
- [11] Sang K, Zhou Y, Li M X. Effect of hypoxia-inducible factor-1 α , endothelin-1 and inducible nitric oxide synthase in the pathogenesis of hypoxia-induced pulmonary hypertension of the neonatal rats [J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2012, 50(12): 919-924.
- [12] Choudhary M, Meena M K, Chhangani N, *et al.* To study prevalence of persistent pulmonary hypertension in newborn with meconium aspiration syndrome in western Rajasthan, India: a prospective observational study [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 14: 1-4.
- [13] Vakrilova L. Pulmonary hypertension of the newborn mechanisms of failed circulatory adaptation after birth, clinical presentation and diagnosis [J]. *Akush Ginekol (Sofia)*, 2014, 53(3): 34-40.
- [14] 郭琳. 西地那非治疗新生儿持续肺动脉高压疗效观察 [J]. 四川医学, 2014, 35(9): 1195-1197.