

西地那非治疗高海拔地区儿童先天性心脏病并发重度肺动脉高压的临床研究

李 毅, 谢新权

阿坝藏族羌族自治州人民医院 儿科, 四川 阿坝 624000

摘要: **目的** 探讨西地那非治疗高海拔地区儿童先天性心脏病并发重度肺动脉高压的临床疗效。**方法** 选择2012年1月—2014年12月阿坝藏族羌族自治州人民医院儿科收治的先天性心脏病合并重度肺动脉高压患儿150例,随机分为对照组和治疗组,每组各75例。对照组采用常规方法治疗,治疗组在常规治疗基础上口服枸橼酸西地那非片,0.3 mg/kg,3次/d。两组均连续治疗7 d。观察两组的临床疗效,同时比较两组治疗前后N末端脑钠肽(NT-proBNP)、C反应蛋白(CRP)、肺循环阻力指数(PVRI)、每分心输出量(CO)、氧合指数(OI)、肺动脉收缩压(PASP)、平均肺动脉压(mPAP)、血氧分压(PaO₂)、心指数(CI)、呼吸困难评分的变化。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为69.3%、92.0%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者呼吸困难评分、NT-ProBNP、CRP、mPAP、PASP均显著降低,PaO₂、OI、CI、PVRI、CO显著升高,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的观察程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 西地那非治疗高海拔地区儿童先天性心脏病合并重度肺动脉高压临床疗效较好,可降低肺动脉阻力,改善肺循环血流动力学指标,具有较高的安全性和可靠性,值得在临床推广应用。

关键词: 枸橼酸西地那非片;先天性心脏病;重度肺动脉高压;高原地区;儿童

中图分类号: R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)07-0837-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.07.018

Clinical study on sildenafil in treatment of high altitude congenital heart disease in children complicated with severe pulmonary hypertension

LI Yi, XIE Xin-quan

Department of Pediatrics, People's Hospital of Aba Tibetan and Qiang Autonomous Prefecture, Aba 624000, China

Abstract: **objective** To investigate the efficacy of sildenafil in treatment of high altitude congenital heart disease in children complicated with severe pulmonary hypertension. **Methods** Patients (150 cases) with congenital heart disease in children complicated with severe pulmonary hypertension in Department of Pediatrics of People's Hospital of Aba Tibetan and Qiang Autonomous Prefecture from January 2012 to December 2014 were randomly divided into control and treatment groups. Each group had 75 cases. Patients in control group were given conventional treatment. Patients in treatment group were administered with Sildenafil Citrate Tablets on the basis of the control group, 0.3 mg/kg, three times daily. Two groups were treated for 7 d. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of NT-proBNP, CRP, PVRI, CO, OI, PASP, mPAP, PaO₂, CI, and dyspnea score in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 69.3% and 92.0%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, dyspnea score, NT-ProBNP, CRP, mPAP, and PASP in two groups were significantly reduced, while PaO₂, OI, CI, PVRI, and CO in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these indicators in treatment group improved better than those in the control group, with significant differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Sildenafil has clinical curative effect in treatment of high altitude congenital heart disease in children complicated with severe pulmonary hypertension, can reduce pulmonary artery resistance, and can significantly improve the hemodynamic parameters about pulmonary circulation with high safety and reliability, which is worth popularizing in clinical application.

key words: Sildenafil Citrate Tablets; congenital heart disease; severe pulmonary hypertension; high altitude; children

收稿日期: 2015-03-26

作者简介: 李 毅 (1972—), 女, 主治医师, 研究方向是儿科疾病的诊断和治疗。Tel: (0837)2832351 E-mail: liyi0263@126.com

先天性心脏病是儿童最常见的一种心脏病^[1], 由于长期的自左至右分流, 将会逐渐加大患儿肺血管阻力和肺动脉压力, 因此容易形成肺动脉高压的并发症。有研究报道, 约有 30% 的先天性心脏病的患儿继发肺动脉高压^[2], 这对患儿围手术期的安全及预后带来严重的影响, 也是引发先天性心脏病患儿死亡的一个重要原因。而高海拔地区由于其大气压低、氧分压低、寒冷时间长等特殊的地理环境, 先天性心脏病患儿合并重度肺动脉高压的发病情况较之平原地区较为常见, 因此加强对高海拔地区先天性心脏病合并重度肺动脉高压患儿的防治显得尤为重要。阿坝藏族羌族自治州人民医院采用西地那非治疗高海拔地区儿童先天性心脏病并发重度肺动脉高压, 探讨其有效性及安全性, 以期临床提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2012 年 1 月—2014 年 12 月阿坝藏族羌族自治州人民医院儿科收治的 150 例高海拔地区先天性心脏病合并重度肺动脉高压患儿为研究对象, 胸部 X 线片显示心脏增大, 右心房、右心室增大及肺动脉段突出, 超声心动图检查确诊为先天性心脏病, 在静息状态下肺动脉压 ≥ 75 mmHg (1 mmHg=133 Pa), 均符合重度肺动脉高压的诊断标准^[3]。其中男性 88 例, 女性 62 例; 年龄 2 个月~6 岁, 平均年龄 (2.3 ± 0.4) 岁; 平均肺动脉压 (83 ± 17) mmHg; 心内科检查室间隔缺损 68 例、房间隔缺损 46 例、动脉导管未闭 36 例; 术前心功能分级: II 级 89 例, III 级 61 例。所有患儿家属均签署知情同意书。

1.2 药物

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 20100830; 去乙酰毛花苷注射液由上海复星朝晖药业有限公司生产, 规格 2 mL: 0.4 mg, 产品批号 20100916; 呋塞米注射液由远大医药(中国)有限公司生产, 规格 2 mL: 20 mg/支, 产品批号 20100930。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 75 例。其中, 对照组男 44 例, 女 31 例; 年龄 3 个月~6 岁, 平均年龄 (2.2 ± 0.5) 岁。治疗组男 44 例, 女 31 例; 年龄 2 个月~6 岁, 平均年龄 (2.4 ± 0.6) 岁。两组患者在年龄、性别组成、心功能等级等一般资料方面比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组患者入院后均立即给予间断面罩吸氧 5 L/min, 采用去乙酰毛花苷注射液强心, 静脉推注呋塞米注射液, 维持水电解质平衡等常规方法治疗。治疗组在常规治疗的基础上辅以鼻饲或口服枸橼酸西地那非片, 0.3 mg/kg, 3 次/d。两组均连续治疗 7 d, 转心外科手术前, 治疗期间不使用其他扩血管药。

1.4 临床疗效判定标准^[4]

显效: 患者心功能改善 II 级以上, 呼吸困难明显改善, 心率正常; 有效: 心功能改善 I 级以上, 上述症状减轻; 无效: 心功能改善低于 I 级或加重或死亡。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

治疗前后分别抽取所有患者的空腹静脉血 4 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清, 置于 -20 °C 冰箱保存待测。采用酶联免疫 (ELISA) 法测定血清 N 末端脑钠肽 (NT-proBNP) 和 C 反应蛋白 (CRP) 水平。肺动脉收缩压 (PASP) 采用超声心动图, 使用三尖瓣返流压差法 (TRPG) 测定, 由简化的 Bernoulli 方程根据超声心动图测出的三尖瓣反流峰值速度计算。肺循环阻力指数 (PVRI) 应用 5F 端孔导管行常规左、右心导管检查, 应用 Fick 法计算 PVRI; 每分心输出量 (CO) 采用澳大利亚产的 USCOM 床边无创连续波多普勒超声血流动力学监测仪, 被检测者平躺, 超声探头经胸骨上窝监测。呼吸困难评分采用“肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识”推荐的 Borg scale 分级标准进行评分^[5]。通过 Edwards vigilance 读取、记录全套血流动力学参数: 平均肺动脉压 (mPAP)、氧合指数 (OI)、心指数 (CI) 和血氧分压 (PaO₂)。

$PASP = TRPG + 10$ mmHg

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无皮疹、消化不良、面部潮红等不良反应发生。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行统计学处理分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示, 采用 t 检验, 计数资料之间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 35 例, 有效 17 例, 总有效率为 69.3%; 治疗组显效 55 例, 有效 14 例, 总有效率为 92.0%, 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, 两组患者呼吸困难评分、NT-ProBNP、CRP、mPAP、PASP 均显著降低, PaO₂、OI、CI、

PVRI、CO 显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组这些观察指标的观察程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 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	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	75	35	17	23	69.3
治疗	75	55	14	6	92.0*

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 ($\bar{x} \pm s$, $n=75$)

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=75$)

组别	观察时间	呼吸困难评分	NT-ProBNP/(ng·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	mPAP/mmHg	PASP/mmHg
对照	治疗前	3.9±0.9	407.5±45.6	35.7±6.3	84.3±17.2	82.9±19.4
	治疗后	3.7±0.7*	387.7±64.9*	29.3±4.2*	76.7±16.9*	52.4±14.5*
治疗	治疗前	3.9±0.8	405.4±44.3	34.9±5.4	81.8±22.3	81.2±18.5
	治疗后	3.1±0.8*▲	325.1±52.1*▲	23.2±3.8*▲	71.9±19.4*▲	35.7±17.7*▲
组别	观察时间	PaO ₂ /mmHg	OI	CI/(L·min ⁻¹ ·m ⁻²)	PVRI(dyne.s.cm ⁻⁵ ·m ⁻²)	CO/(L·min ⁻¹)
对照	治疗前	46.7±2.6	192.5±42.6	2.6±0.9	165.7±33.4	3.6±1.2
	治疗后	68.3±3.2*	231.7±44.9*	3.0±1.2*	190.4±43.5*	4.3±1.3*
治疗	治疗前	47.9±2.3	190.4±44.7	2.7±1.0	166.3±31.7	3.7±1.3
	治疗后	81.2±2.8*▲	259.1±42.3*▲	3.7±1.1*▲	213.2±59.6*▲	5.2±2.1*▲

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

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

2.3 两组不良反应比较

对照组患者在治疗过程中出现消化不良1例, 皮疹2例; 治疗组患者在用药治疗期间发生消化不良1例, 皮疹2例, 面部潮红1例, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 结论

肺动脉高压临床症状缺乏特异性, 早期症状不明显, 是先天性心脏病中一种最常见而且恶性程度较高的并发症, 主要指征是肺血流量增加和肺血管阻力升高, 尤其是高海拔地区先天性心脏病患者中死亡率较高的危险因素, 有文献报道死亡率可达20%~30%, 因此有效地缓解和降低肺动脉高压, 对提高患儿预后具有重要意义。

近年来临床研究发现靶向治疗药物如静脉注射前列腺素 E₁ (prostaglandin E₁, PGE₁) 和吸入一氧化氮 (NO) 治疗肺动脉高压, 可显著改善肺动脉高

压患者的预后^[6]。虽然 PGE₁ 可降低肺动脉压力但又导致体循环压力下降, 吸入 NO 需呼吸机支持, 不但仪器操作复杂, 费用高, 而且长期持续吸入 NO 还有一定的毒副作用^[7]。西地那非是一种对环磷酸鸟苷 (cGMP) 特异的 5 型磷酸二酯酶 (PDE-5) 选择性抑制剂, 其最初是治疗阴茎勃起功能障碍的特效药, 后经国外大规模试验验证其治疗肺动脉高压方面具有非常高的疗效和安全性。美国 FDA 已于 2005 年正式批准其用于肺动脉高压的临床治疗^[8]。研究发现 PDE-5 在肺动脉血管平滑肌细胞内高度表达, 而西地那非可有效的抑制 PDE-5, 增加细胞内 cAMP 和 cGMP 的水平, 激活蛋白激酶 G, 增加 K⁺ 通道的开放, 抑制 Ca²⁺ 内流, 促进平滑肌细胞松弛和血管舒张, 降低肺动脉压力, 而 cGMP 升高又可进一步促进血管扩张, 抑制右心系统的重塑, 改善心功能。

夏燕亮等^[9]通过研究发现,在常规治疗的基础上加服西地那非可有效降低患儿 PaO₂、CI、OI,改善患者的心功能,无不良反应且安全性良好。郭蕊等^[10]通过研究,结果显示经过西地那非治疗后肺动脉高压患者 6 min 步行延长,左心房直径、左心室射血分数增加,肺动脉收缩压降低,并能够显著改善患者的生活质量。

血清 NT-ProBNP 表达水平与肺动脉高压的严重程度呈正相关,是一个检测药物疗效可靠的指标。CRP 是反映心血管系统损伤的重要血清标志物^[11]。本研究结果表明,西地那非可显著地降低呼吸困难评分、NT-ProBNP、CRP、肺动脉平均压,促进心输出量升高和心指数增加,而且与常规治疗方法比较效果更为显著。

综上所述,西地那非治疗高海拔地区儿童先天性心脏病合并重度肺动脉高压临床疗效较好,可降低肺动脉阻力,改善肺循环血流动力学指标,具有较高的安全性和可靠性,值得在临床推广应用。

参考文献

- [1] 黄涨波, 鲁浩锋, 吴金曦. 余姚市儿童先天性心脏病相关因素调查 [J]. 重庆医学, 2014, 43(25): 3363-3365.
- [2] 江 敏. 影响新生儿肺动脉高压疗效的常见危险因素分析 [J]. 中国卫生产业, 2012, 9(30): 133.
- [3] 中国医师学会心血管内科医师分会. 2015 年先天性心脏病相关性肺动脉高压诊治中国专家共识 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 23(2): 61-69.
- [4] Hunt S A, Abraham W T, Chin M H, *et al.* Acc/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult [J]. *Circulation*, 2005, 112(12): 154-235.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(11): 979-987.
- [6] 徐效龙, 祁国荣, 路 霖, 等. 介入封堵术及西地那非对成人室间隔缺损合并中重度肺动脉高压患者血浆脑钠肽水平的影响 [J]. 山东医药, 2013, 53(19): 15-17.
- [7] 冀元元, 李 纲, 李玉东. 西地那非与贝前列素钠治疗先天性心脏病相关性肺动脉高压的临床疗效比较 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(14): 1213-1215.
- [8] Singh R K, Richmond M E, Zuckerman W A, *et al.* The use of oral sildenafil for management of right ventricular dysfunction after pediatric heart transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(2): 453-458.
- [9] 夏燕亮, 马如海, 陈 宏. 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.
- [10] 郭 蕊, 王 勇, 潘 磊, 等. 西地那非治疗肺动脉高压的疗效及其对患者生活质量的影响 [J]. 山东医药, 2014, 54(24): 43-45.
- [11] 王学英, 王胜昱. 慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压患者血清中 C 反应蛋白和内皮素-1 的表达及研究 [J]. 山西医科大学学报, 2011, 43(6): 444-446.