

米力农注射液联合伊洛前列素治疗小儿先天性心脏病肺动脉高压的临床研究

杨慧敏

郑州市儿童医院 心血管内科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨米力农注射液联合伊洛前列素治疗小儿先天性心脏病肺动脉高压(CHD-PAH)的临床疗效。**方法** 选取2014年2月—2015年2月在郑州市儿童医院接受治疗的CHD-PAH患者64例,随机分为对照组(32例)和治疗组(32例)。对照组患者口腔雾化吸入吸入用伊洛前列素溶液,10 μg混于生理盐水2 mL,10 min/次,6次/d。治疗组在对照组的基础上静脉注射米力农注射液,50 μg/kg溶于葡萄糖溶液20 mL,缓慢注射5~10 min,然后0.5 μg/kg的剂量溶于生理盐水50 mL,持续泵入3 h。两组患者均连续治疗14 d。比较两组患者治疗前后临床疗效、血氧饱和度(SpO₂)、Borg评分、心脏功能分级(NYHAFC)、脑钠尿肽(BNP)以及右心导管检查结果。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为75.00%和93.75%,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SpO₂均明显增加($P<0.05$);且治疗后治疗组增加更明显($P<0.05$)。治疗后,两组Borg评分、NYHAFC、BNP均显著降低($P<0.05$);且治疗组上述指标降低程度优于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组肺动脉收缩压(sPAP)、肺动脉平均压(mPAP)、肺动脉收缩压/体循环收缩压(Pp/Ps)均明显降低,同时肺循环血流量/体循环血流量(Qp/Qs)比例升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组上述指标改善优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 米力农注射液联合伊洛前列素治疗小儿CHD-PAH的效果显著,有利于患者心功能的改善,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 米力农注射液;吸入用伊洛前列素溶液;先天性心脏病;肺动脉高压;血氧饱和度;脑钠尿肽

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)02-0209-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.02.011

Clinical study on Milrinone Injection combined with iloprost in treatment of children with congenital heart disease with pulmonary hypertension

YANG Hui-min

Department of Vasculocardiology, Children's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Milrinone Injection combined with iloprost in treatment of children with congenital heart disease with pulmonary hypertension (CHD-PAH). **Methods** Children (64 cases) with CHD-PAH in Children's Hospital of Zhengzhou from February 2014 to February 2015 were randomly divided into control (32 cases) and treatment (32 cases) groups. Children in the control group were orally atomizing inhalation administered with Iloprost Solution for inhalation, 10 μg mixed into normal saline 2 mL, 10 min/time, six times daily. Children in the treatment group were iv administered with Milrinone Injection on the basis of the control group, 50 μg/kg added into glucose solution 20 mL, slow injection for 5 — 10 min, then 0.5 μg/kg·dissolved into normal saline 50 mL, and continuous pumping for 3 h. Children in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy, SpO₂, Borg score, NYHAFC, BNP, and right heart catheterization results in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 75.00% and 93.75%, respectively, and there was difference between two groups ($P<0.05$). After treatment, SpO₂ in two groups were significantly increased ($P<0.05$). And SpO₂ in the treatment group was increased more significantly than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, Borg, NYHAFC, and BNP in two groups were significantly decreased ($P<0.05$). And these indicators in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, sPAP, mPAP, and Pp/Ps in two groups after treatment were significantly decreased, and Qp/Qs was increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P<0.05$). And these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P<0.05$). **Conclusion** Milrinone Injection combined with iloprost has a good effect in treatment of children with

收稿日期: 2016-10-24

作者简介: 杨慧敏(1972—), 本科, 主治医师, 研究方向为心血管内科。Tel: 15517133872 E-mail: yanghuiming1972@sina.com

CHD-PAH, can significantly improve the patient's heart function, which has a certain clinical application value.

Key words: Milrinone Injection; Iloprost Solution for inhalation; congenital heart disease; pulmonary arterial hypertension; SpO₂; BNP

肺动脉高压(PAH)是导致先天性心脏病(CHD)患者发生心力衰竭及死亡的一个重要原因^[1]。因此,有效降低肺动脉阻力及逆转肺血管病变,对改善患者生存质量是极为重要的。米力农注射液不仅具有正性肌力作用,还具有扩张外周血管的作用,并能够提高心室舒张期顺应性^[2]。吸入用伊洛前列素具有抑制血小板(PLT)聚集、扩张血管、降低血管阻力和增加血流量的作用^[3]。本研究对 CHD-PAH 患者采用米力农注射液联合吸入用伊洛前列素雾化吸入治疗,获得了较满意疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2014 年 2 月—2015 年 2 月在郑州市儿童医院接受治疗的 64 例先心病肺动脉高压患者为研究对象,所有患者均符合 CHD-PAH 诊断标准^[4]。其中男 33 例,女 31 例;年龄 1~6 岁,平均年龄(3.52±0.18)岁;特发性肺动脉高压 13 例,未矫正先天性心脏病 25 例,结缔组织病 26 例。

排除标准:(1)心脏瓣膜病、COPD、慢性血栓栓塞性疾病、肺静脉闭塞性疾病及肺毛细血管血管瘤等其他心肺疾病;(2)伴严重肝肾功能不全者;(3)妊娠及哺乳期妇女;(4)伴有严重精神障碍及不配合治疗者;(5)对研究药物过敏者;(6)合并原发性心肌病及急性冠脉综合症者;(7)未签署知情协议书者。

1.2 分组及治疗方法

所有患者随机分为对照组(32 例)和治疗组(32 例),其中对照组男 16 例,女 16 例;年龄 1~6 岁,平均年龄(3.48±0.12)岁;特发性肺动脉高压 7 例,未矫正先天性心脏病 11 例,结缔组织病 14 例。治疗组男 17 例,女 15 例;年龄 1~5 岁,平均年龄(3.45±0.14)岁;特发性肺动脉高压 6 例,未矫正先天性心脏病 14 例,结缔组织病 12 例。两组患者性别、年龄等一般资料比较差异没有统计学意义,存在可比性。

对照组患者口腔雾化吸入吸入用伊洛前列素溶液(BerliMed S.A.生产,规格 2 mL:20 µg,产品批号 140208),10 µg 混于生理盐水 2 mL,10 min/次,6 次/d。治疗组在对照组的基础上静脉注射米力农注射液(鲁南贝特制药有限公司,规格 5 mL:5

mg,产品批号 140214),50 µg/kg 溶于 20 mL 葡萄糖溶液,5~10 min 缓慢注射,然后以 0.5 µg/kg 的剂量溶于生理盐水 50 mL,持续泵入 3 h。两组患者均连续治疗 14 d。

1.3 疗效判定^[5]

显效:治疗后患者血氧饱和度(SpO₂)>95%或者肺动脉压(PAP)<30 mmHg(1 mmHg=133 Pa);有效:治疗后与治疗前比较,SpO₂ 增加超过 10%或 PAP 下降超过 10 mmHg;无效:治疗后与治疗前比较 SpO₂、PAP 都无改善。

有效率=(显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

利用 GEM3000 血气分析仪来测定治疗前后 SpO₂;所有患者均在静息状态下采用 SwanGanz 漂浮导管进行右心导管检查,测定肺动脉收缩压(sPAP)、PAP、主动脉压,采用 Fick 法计算肺动脉平均压(mPAP)、肺循环血流量/体循环血流量(Qp/Qs)、肺动脉收缩压/体循环收缩压(Pp/Ps);采用酶联免疫吸附法测定脑钠尿肽(BNP);对两组患者治疗前后呼吸困难指数(Borg 评分)^[6]和心脏功能分级(NYHAFC)^[7]进行比较。

1.5 不良反应

对治疗过程中可能出现的低血压、头痛、乏力、心律失常等不良反应情况进行比较分析。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,治疗前后 SpO₂、Borg 评分、NYHAFC、BNP 变化及右心导管检查结果采用 *t* 检验,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,有效率的比较采用 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 14 例,有效 10 例,无效 8 例,总有效率为 75.00%;治疗组显效 23 例,有效 7 例,无效 2 例,总有效率为 93.75%,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 SpO₂ 变化比较

治疗后,两组患者 SpO₂ 均明显增加,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组增加更明显,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	32	14	10	8	75.00
治疗	32	23	7	2	93.75*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组 SpO₂ 变化比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 32$)

Table 2 Comparison on the change of SpO₂ between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 32$)

组别	观察时间	SpO ₂ /%
对照	治疗前	86.20 ± 1.32
	治疗后	88.59 ± 2.42*
治疗	治疗前	86.15 ± 1.34
	治疗后	92.75 ± 2.45* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组 Borg 评分、NYHAFC、BNP 变化比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 32$)

Table 3 Comparison on the change of Borg score, NYHAFC and BNP between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 32$)

组别	观察时间	Borg 评分/分	BNP/(ng·L ⁻¹)	NYHAFC
对照	治疗前	2.49 ± 0.28	188.41 ± 42.32	2.78 ± 0.35
	治疗后	1.56 ± 0.14*	147.45 ± 32.67*	1.25 ± 0.12*
治疗	治疗前	2.48 ± 0.26	188.37 ± 42.28	2.77 ± 0.34
	治疗后	1.31 ± 0.12* [▲]	134.42 ± 32.48* [▲]	1.01 ± 0.12* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组患者右心导管结果比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 32$)

Table 4 Comparison on right heart catheterization results between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 32$)

组别	观察时间	sPAP/mmHg	mPAP/mmHg	Pp/Ps	Qp/Qs
对照	治疗前	92.32 ± 12.23	84.25 ± 8.49	0.96 ± 0.17	0.60 ± 0.21
	治疗后	85.57 ± 10.46*	70.32 ± 5.67*	0.66 ± 0.13*	0.97 ± 0.32*
治疗	治疗前	92.34 ± 12.25	84.22 ± 8.46	0.95 ± 0.16	0.61 ± 0.22
	治疗后	78.43 ± 10.25* [▲]	63.47 ± 5.54* [▲]	0.52 ± 0.12* [▲]	1.14 ± 0.33* [▲]

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)

2.5 两组不良反应情况比较

两组患者在治疗过程中均没有发生药物相关不良反应。

3 讨论

PAH 是导致 CHD 患者发生心力衰竭及死亡的一个重要原因^[1]。随着对 PAH 研究的不断深入,发

2.3 两组 Borg 评分、NYHAFC、BNP 变化比较

治疗后,两组 Borg 评分、NYHAFC、BNP 均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组上述指标降低程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组右心导管检查结果比较

治疗后,两组 sPAP、mPAP、Pp/Ps 均明显降低,同时 Qp/Qs 值升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组上述指标改善优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

现肺血管的重构同血管收缩、血栓形成、炎症反应等密切相关,并且 NO、内皮素-1 (ET-1) 等血管活性物质在疾病的发生发展中扮演了重要角色^[8]。因此,有效降低肺动脉阻力及将肺血管病变逆转,对改善患者生存质量是极为重要的。

米力农注射液不仅具有正性肌力作用,还具有

扩张外周血管的作用,并能够提高心室舒张期顺应性^[2]。其具体作用原理是通过抑制PDF-III活性,减少心肌细胞内环磷酸腺苷(cAMP)的灭活,从而增高心肌细胞内cAMP的浓度,使得Ca²⁺内流增加,起到降低肺动脉压力、增强心肌收缩力,而发挥正性肌力作用,同时还对血管平滑肌起到松弛作用,促进血管扩张,进而降低心脏负荷,降低左室充盈压,改善左室功能,并增加心脏指数,但不增加心肌的耗氧量^[9]。米力农注射液的强心作用与其他强心药物作用机制不同点在于,米力农注射液不仅减小射血阻力,同时舒张期心室顺应性也得到了改善,进而消除了因心肌收缩力增强而引起的心肌耗氧量增加。前列环素是由血管内皮细胞生成的花生四烯酸代谢的产物,具有扩张血管及抑制PLT聚集等作用。研究显示,PAH患者体内存在着多种血管活性物质失衡,前列环素较健康人群明显减少^[10]。吸入用伊洛前列素为前列环素的一种类似物,吸入后在肺内局部具有较高的浓度,通过与相关受体结合致使血管平滑肌细胞中cAMP升高,促使钙泵激活,引起Ca²⁺外流,于此同时K⁺通道也打开,导致膜超级化;细胞内cAMP的升高还能抑制肌球蛋白激酶,可有效抑制PLT聚集,达到扩张血管、降低血管阻力和增加血流量的作用^[3]。因此,本研究采用米力农注射液与吸入用伊洛前列素雾化吸联合治疗CHD-PA,取得了满意的效果。

右心导管检查可有效了解血流动力学改变,是诊断、判断PAH性质及评估心功能状态的重要手段^[11]。BNP是一种有着生物活性的激素,主要产生于心肌细胞,并在心室功能不全时释放入血,使得心脏功能增加,所以可作为判断心室功能的一个指标^[12]。呼吸困难为PAH的最常见症状,临床上常用Borg呼吸困难分级指数评价其程度^[5]。

本研究中,对照组与治疗组治疗的有效率分别为75.00%和93.75%。治疗后,两组SpO₂显著增加,且治疗组增加明显($P<0.05$)。治疗后,两组Borg

评分、NYHAFC、BNP均降低,且治疗组降低更显著($P<0.05$)。治疗后,两组sPAP、mPAP、Pp/Ps均降低,而Qp/Qs则升高,且治疗组这些指标改善更显著($P<0.05$)。说明米力农注射液联合吸入用伊洛前列素溶液治疗CHD-PAH疗效确切。

综上所述,米力农注射液联合吸入用伊洛前列素溶液治疗CHD-PAH的效果显著,有利于患者心功能的改善,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 尚小珂,肖书娜,周红梅,等.肺动脉高压与心律失常[J].中华实用诊断与治疗杂志,2015,29(1):1-4.
- [2] 顾莹莹.米力农的临床应用[J].中国实用医药,2013,8(31):169-170.
- [3] 代立志,吴文汇,荆志成.伊洛前列素药理机制及在肺动脉高压治疗中的进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2010,9(3):199-201,225.
- [4] 汪曾炜,刘维永,张宝仁.心脏外科学[M].北京:人民军医出版社,2003:878-933.
- [5] 孙传兴.临床疾病诊断依据治愈好转标准[M].第2版.北京:人民军医出版社,2006:59-68.
- [6] Borg G A V. Psychophysical bases of perceived exertion[J]. Med Sci Sports Exerc, 1982, 14(5): 377-381.
- [7] 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. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 12(35): 1076-1095.
- [8] 任红英,赵春华.肺动脉高压的发病机制探讨[J].实用心脑血管病杂志,2003,11(6):370-374.
- [9] 方 阅,张 渊,寿佳慧.米力农的药理和临床应用进展[J].中国临床药理学杂志,1999,8(6):381-383.
- [10] Christman B W, McPherson C D, Newman J H, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension[J]. N Engl J Med, 1992, 327(2): 70-75.
- [11] 周爱卿.心导管术:先天性心脏病诊断和治疗[M].济南:山东科学技术出版社,1997:101-108.
- [12] 李 莲.多巴胺对新生儿肺动脉高压患儿血浆BNP的影响及临床疗效研究[J].中国生化药物杂志,2014,34(9):99-101.