

## 安立生坦联合伊洛前列素治疗肺动脉高压的临床研究

江昆, 薛才广

聊城市第二人民医院 心脏大血管外科, 山东 聊城 252600

**摘要:** **目的** 探讨安立生坦联合伊洛前列素治疗肺动脉高压的临床疗效。**方法** 选择 2020 年 5 月—2022 年 5 月在聊城市第二人民医院治疗的 98 例肺动脉高压患者, 随机分为对照组 (49 例) 和治疗组 (49 例)。对照组患者给予吸入用伊洛前列素溶液, 2.5  $\mu\text{g}$ /次, 6 次/d。在对照组基础上, 治疗组口服安立生坦片, 5 mg/次, 1 次/d。两组患者连续治疗 7 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状改善时间, 6 min 步行距离试验 (6MWD)、Borg 指数和肺动脉收缩压 (PASP) 指标, 血清因子 N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP)、内皮素-1 (ET-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 水平, 及不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组临床有效率为 97.96%, 明显高于对照组 (81.63%,  $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组症状改善时间均明显短于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 6MWD 明显升高, 而 Borg 指数评分、PASP 指标明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组这些指标明显好于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清因子 NT-proBNP、ET-1、TNF- $\alpha$ 、VEGF 水平均明显低于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组不良反应发生率为 10.21%, 对照组为 12.24%, 两组比较差异无统计学意义。**结论** 安立生坦联合伊洛前列素可显著降低肺动脉高压, 改善肺血流动力学状态, 使机体炎症反应降低, 且安全性高。

**关键词:** 安立生坦片; 吸入用伊洛前列素溶液; 肺动脉高压; 6 min 步行距离试验; 肺动脉收缩压; N 末端 B 型利钠肽原

**中图分类号:** R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2023)03 - 0640 - 04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.026

## Clinical study on ambrisentan combined with iloprost in treatment of pulmonary hypertension

JIANG Kun, XUE Cai-guang

Department of Aortic Surgery of the Heart, the Second People's Hospital of Liaocheng, Liaocheng 252600, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of ambrisentan combined with iloprost in treatment of pulmonary hypertension. **Methods** Patient (98 cases) with pulmonary hypertension in the Second People's Hospital of Liaocheng from May 2020 to May 2022 were randomly divided into control (49 cases) and treatment (49 cases) group. Patient in the control group was administered with Iloprost Solution for inhalation, 2.5  $\mu\text{g}/\text{time}$ , six times daily. Patient in the treatment group were administered with Ambrisentan Tablets on the basis of the control group, 5 mg/time, once daily. Patient in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the improvement time of symptom, 6MWD, Borg index and PASP index, the levels of serum factor NT-proBNP, ET-1, TNF- $\alpha$ , and VEGF, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 97.96%, which was significantly higher than that of the control group (81.63%,  $P < 0.05$ ). After treatment, the improvement time of symptom in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, 6MWD was significantly increased, while Borg index score and PASP index were significantly decreased in two groups ( $P < 0.05$ ), and these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum levels of NT-proBNP, ET-1, TNF- $\alpha$ , and VEGF in two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and these indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the incidence of adverse conditions was 10.21% in the treatment group and 12.24% in the control group, and there was no statistical significance between the two groups. **Conclusion** The combination of iloprost and ambrisentan can significantly reduce pulmonary hypertension, improve pulmonary hemodynamics, reduce systemic inflammatory response and have high safety.

**Key words:** Ambrisentan Tablets; Iloprost Solution for inhalation; pulmonary hypertension; 6MWD; PASP; NT-proBNP

收稿日期: 2022-09-06

作者简介: 江昆, 硕士, 主要从事心胸外科工作。E-mail: jk18260@163.com

肺动脉高压以继发肺血管阻力升高为主要特征,引起右心衰竭和死亡,预后差病情进展快<sup>[1]</sup>。肺动脉内皮细胞凋亡、增生失调等是该病发病的基础,引起肺小血管的重塑,诱发肺动脉阻力升高<sup>[2-3]</sup>。并因多种疾病的发展过程均可伴随肺小动脉重塑(包括左心疾病、慢性阻塞性肺疾病、先天性心脏病等),引起肺动脉高压的发生<sup>[4]</sup>。安立生坦为高选择性内皮素受体拮抗剂,可提高抑制内皮受体介导的血管收缩时间,从而使肺动脉介导物质抗增殖和血管舒张<sup>[5]</sup>。伊洛前列素是肺血管舒张因子,具有抑制血小板聚集黏附及释放作用<sup>[6]</sup>。为此,本研究探讨安立生坦片联合吸入用伊洛前列素溶液治疗肺动脉高压的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 5 月—2022 年 5 月在聊城市第二人民医院治疗的肺动脉高压患者 98 例,其中男 51 例,女 47 例;年龄 51~76 岁,平均年龄(63.50±1.61)岁;病程 2~8 年,平均病程(5.17±0.53)年。

纳入标准:(1)符合《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021 版)》<sup>[7]</sup>诊断标准;(2)入组前 3 个月未服用靶向治疗药物;(3)患者同意治疗签订相关知情书。排除标准:(1)严重的心、肝、肾脏器疾病者;(2)药物过敏史;(3)妊娠及哺乳妇女;(4)患有免疫性疾病者;(5)有精神异常及不愿合作者。

### 1.2 药物

吸入用伊洛前列素溶液由 BerliMed S.A.生产,规格 2 mg:20 μg,产品批号 202002023,202112007。安立生坦片由 PATHEON INC.生产,规格 5 mg/片,产品批号 202004006,202203021。

### 1.3 分组和治疗方法

随机数字法将患者分为对照组(49 例)和治疗组(49 例),其中对照组男 26 例,女 23 例;年龄 51~73 岁,平均年龄(62.04±1.32)岁;病程 2~6 年,平均病程(4.11±0.72)年。治疗组男 25 例,女 24 例;年龄 54~76 岁,平均年龄(65.10±1.59)岁;病程 3~8 年,平均病程(5.50±0.76)年。两组资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均予休息,控制感染,治疗原发病,限制钠盐及水分摄入,纠正电解质紊乱,吸氧等基础治疗。对照组患者在上述基础上给予吸入用伊洛前列素溶液,2.5 μg/次,6 次/d。在对照组基础上,治疗组口服安立生坦片,5 mg/次,1 次/d。两组患

者连续服用药物 7 d,并观察治疗效果。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[8]</sup>

显效:患者体力活动不受限,日常体力活动出现的气短、乏力、胸痛等症状基本消失。有效:患者体力活动轻度受限,但日常活动会出现气短、乏力、胸痛有所好转。无效:气短乏力胸痛等症状未见改变,病情随之加重。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 症状改善时间** 记录患者出现的气短、胸痛、头晕、乏力等症状改善时间,并进行分析。

**1.5.2 6 min 步行距离测定** 治疗前后,采用 6 min 步行距离试验(6MWD)测量,并在室内进行,每隔 3 米作标记,受试者 6 min 内按平时活动情况,自己定行走速度,结束后记录患者步行距离并分析。

**1.5.3 Borg 指数评分及肺动脉压测定** 所有受试者进行呼吸困难测定,采用 Borg 指数评分法检测,按照 0~10 分记录分值,完全没有为 0 分,特别呼吸困难为 10 分,分值数越高呼吸困难越严重。并同时对患者使用飞利浦多普勒超声检测肺动脉压(PASP)指标,并记录数据进行分析。

**1.5.4 血清因子水平测定** 两组患者分别采集空腹肘静脉血 5 mL,取其中 3 mL 于离心机中,离心出清液,保存-50 °C 冰箱中。采用酶联免疫吸附法检测血清 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、内皮素-1(ET-1)、血管内皮生长因子(VEGF)水平,由检验科按试剂盒标准检测。

### 1.6 不良反应

治疗期间,对比患者服用药物所发生不良反应。

### 1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理,计数资料用  $\chi^2$  检验,以百分比表示;NT-proBNP、ET-1、TNF-α、VEGF 水平计量资料用  $t$  检验,以  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 2 结果

### 2.1 两组疗效情况比较

治疗后,治疗组临床有效率为 97.96%,明显高于对照组(81.63%, $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组症状改善时间比较

治疗后,治疗组出现的气短、胸痛、头晕、乏力等症状改善时间均早于对照组( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 两组 6MWD、Borg 指数和 PASP 指标比较

治疗后,两组 6MWD 明显升高,而 Borg 指数评分、PASP 指标明显降低( $P < 0.05$ );且治疗后,

治疗组 Borg 指数评分、PASP 指标低于对照组，6MWD 指标高于对照组 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

### 2.4 两组血清因子水平比较

治疗后，两组血清因子 NT-proBNP、ET-1、TNF- $\alpha$  和 VEGF 水平均明显低于治疗前 ( $P < 0.05$ )，而

治疗组 NT-proBNP、ET-1、TNF- $\alpha$  和 VEGF 水平均明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )，见表 4。

### 2.5 两组不良反应情况比较

治疗后，治疗组不良反应发生率为 10.21%，对照组为 12.24%，两组比较差异无统计学意义，见表 5。

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	49	29	11	9	81.63
治疗	49	42	6	1	97.96*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组症状改善时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on improvement time of symptom between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	气短改善时间/d	胸痛改善时间/d	头晕改善时间/d	乏力改善时间/d
对照	49	3.61 $\pm$ 0.83	5.61 $\pm$ 1.14	3.84 $\pm$ 0.46	3.71 $\pm$ 0.53
治疗	49	1.87 $\pm$ 0.71*	3.52 $\pm$ 1.06*	2.43 $\pm$ 0.32*	1.14 $\pm$ 0.33*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组 6MWD、Borg 指数评分和 PASP 指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on score of 6MWD, Borg index and PASP index between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	6MWD/m	Borg 指数评分	PASP/mmHg
对照	49	治疗前	245.74 $\pm$ 15.24	3.10 $\pm$ 1.24	74.53 $\pm$ 17.24
		治疗后	332.18 $\pm$ 23.56*	2.06 $\pm$ 0.97*	53.38 $\pm$ 15.49*
治疗	49	治疗前	245.82 $\pm$ 15.18	3.17 $\pm$ 1.16	74.61 $\pm$ 16.35
		治疗后	449.76 $\pm$ 37.28** $\Delta$	1.57 $\pm$ 0.74** $\Delta$	46.79 $\pm$ 13.26** $\Delta$

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较:  $\Delta P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment;  $\Delta P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组血清因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on serum factor levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	NT-proBNP/(ng·L <sup>-1</sup> )	ET-1/( $\mu$ g·L <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )	VEGF/( $\mu$ g·L <sup>-1</sup> )
对照	49	治疗前	645.77 $\pm$ 57.94	86.38 $\pm$ 12.43	41.79 $\pm$ 7.16	315.16 $\pm$ 54.41
		治疗后	438.19 $\pm$ 44.36*	63.71 $\pm$ 10.25*	33.21 $\pm$ 5.17*	239.37 $\pm$ 32.26*
治疗	49	治疗前	644.81 $\pm$ 57.76	86.41 $\pm$ 12.26	41.81 $\pm$ 7.04	314.24 $\pm$ 54.28
		治疗后	324.92 $\pm$ 23.31** $\Delta$	59.15 $\pm$ 8.54** $\Delta$	21.16 $\pm$ 4.14** $\Delta$	175.31 $\pm$ 26.05** $\Delta$

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较:  $\Delta P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment;  $\Delta P < 0.05$  vs control group after treatment

表 5 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	头晕/例	头痛/例	面部潮红/例	皮疹/例	发生率/%
对照	49	2	2	1	1	12.24
治疗	49	1	1	2	1	10.21

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

### 3 讨论

肺动脉高压是由肺小动脉发生难以逆转的病变,导致的肺血管阻力增加,进一步引起肺动脉压力升高,是较常见的肺血管疾病<sup>[9]</sup>。该病与肺血管平滑肌细胞的异常增殖相关。其中以肺血管结构重构危险因素为主,主要是肺血管壁细胞在各种损伤因素作用下,细胞调控失衡,诱发细胞增殖、迁移,发生细胞外基质沉积,引起血管壁的结构变化<sup>[10-11]</sup>。有研究证实,该病是肺血管内膜病变,肺血管逐渐发生重塑,随着病情的进展,中膜平滑肌肥厚是病理改变,从而发生肺血管阻力增加和血流量减少情况<sup>[12]</sup>。以往采用的常规治疗中,使用正性肌力药物、利尿药物和扩张血管药物相结合,虽有效果,但发生不良反应较重,这些方法都难以对血管内皮细胞进行保护,从而无法提高治疗有效性<sup>[13]</sup>。伊洛前列素溶液能有效扩张肺小动脉,减轻肺循环阻力,促进血管舒张因子前列腺素的提高,以致对肺循环阻力所引起缺氧症状有效改善<sup>[14]</sup>。安立生坦属于丙酸基类药物,具有半衰期长,口服生物利用度高优点,能极大地改善肺动脉高压患者的运动耐量,从而使血管舒张,发挥抑制血管内皮细胞增殖的能力<sup>[15]</sup>。

本研究结果显示,治疗后,治疗组出现的呼吸困难、胸痛、头晕、晕厥改善时间均早于对照组。说明安立生坦联合伊洛前列素治疗效率提高,患者症状得以有效改善,患者整体机能恢复明显加快。本研究结果显示,治疗组治疗后的 Borg 指数评分、PASP 指标低于对照组,NT-proBNP、ET-1、TNF- $\alpha$ 、VEGF 水平均低于对照组。说明两药联用可使血管炎症反应减弱,增强动脉血管微循环,使血管扩张,进而增加肺动脉血管内血流,使肺动脉压力减弱,使患者病症治疗确切<sup>[16]</sup>。其中 NT-proBNP 水平升高与肺动脉高压呈相关性,并随着病情严重程度增加而递增。ET-1 是由血管内皮细胞生成,水平升高可造成组织纤维化,加重炎症反应使病情加重<sup>[17]</sup>。TNF- $\alpha$  由单核细胞活化产生的细胞因子,水平升高可减少肺动脉平滑肌细胞合成,增加肺血管收缩,造成病情恶化。VEGF 水平升高可增加内皮细胞增殖,发生纤维蛋白沉积,诱发肺动脉高压加重<sup>[18]</sup>。

综上所述,安立生坦联合伊洛前列素可显著降

低肺动脉高压,改善肺血流动力状态,降低机体炎性反应,缓解临床症状,且安全有效,值得推广。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 王毅,解卫平.肺动脉高压发病机制的研究进展[J].临床肺科杂志,2010,15(11):1621-1623.
- [2] 张洪玉,邝土光.肺动脉高压发病机制及治疗进展(3)[J].中国医刊,2004,39(7):2-4.
- [3] 王增智,刘双.肺动脉高压的治疗进展[J].中国全科医学,2007,10(9):752-756.
- [4] 荆志成,徐希奇.肺动脉高压现代分类和诊断策略[J].中华心血管病杂志,2004,32(12):1160-1162.
- [5] 何晶,文莉,姜蓉,等.安立生坦治疗肺动脉高压患者的初步观察[J].中华心血管病杂志,2013,41(6):493-496.
- [6] 熊长明,柳志红,何建国,等.伊洛前列素治疗肺动脉高压的疗效[J].中国新药杂志,2007,16(12):973-976.
- [7] 杨媛华.《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)》解读:肺动脉高压的诊断[J].中国实用内科杂志,2021,41(8):696-699.
- [8] 袁凤娟,贾建华,于素芹.现代心血管病学[M].天津:天津科学技术出版社,2009:713-720.
- [9] 张清友,杜军保.肺动脉高压的治疗现状与进展[J].临床儿科杂志,2010,28(7):607-610.
- [10] 张颖,刘双,杨京华.肺动脉高压诊断及分类[J].心血管病杂志,2008,27(3):191-193.
- [11] 陈文彬.血流动力学异常:药物治疗肺动脉高压有多大疗效[J].中国实用内科杂志,2000,20(3):135-137.
- [12] 杨媛华,王辰.肺动脉高压的发病机制及治疗进展[J].国外医学:呼吸系统分册,2004(5):323-325.
- [13] 钟小宁,姚龙.肺血管重建在低氧性肺动脉高压中的作用及其机制[J].中国呼吸与危重监护杂志,2003,2(4):246-248.
- [14] 曾杰,黄晓波,朱静,等.雾化吸入伊洛前列素对肺动脉高压患者血液动力学的影响[J].实用医院临床杂志,2011,8(2):87-89.
- [15] 陈发东,周达新,邱若岷,等.安立生坦治疗肺动脉高压有效性和安全性的初步观察[J].中华医学杂志,2013,93(34):2736-2738.
- [16] 陈雄,陈自励.VEGF在先心病肺动脉高压形成机制中的变化及其作用的研究进展[J].中华现代临床医学杂志,2006,24(16):1102-1106.
- [17] 李园园,张波,雷宇,等.联合检测血清 NT-proBNP、D-二聚体及超声心动图对肺动脉高压诊断的意义[J].临床肺科杂志,2018,23(9):1622-1625.
- [18] 叶钜亨,谢颖,李军,等.先天性心脏病伴肺动脉高压患者血清 BNP、VEGF 及 TGF- $\beta$ 1 水平的表达及临床意义[J].海南医学,2018,29(9):1203-1205.

【责任编辑 金玉洁】