

波生坦联合伐地那非治疗先天性心脏病术后肺动脉高压的临床疗效及对血管内皮功能的影响

郭琳, 李娟

郑州市第七人民医院重症医学科, 河南 郑州 450016

摘要: **目的** 探究波生坦联合伐地那非治疗先天性心脏病术后肺动脉高压的临床疗效及对血管内皮功能的影响。**方法** 2011年11月—2015年12月郑州市第七人民医院重症医学科收治的80例先天性心脏病术后肺动脉高压患者为研究对象。根据术后拔除气管插管顺序随机分为观察组(40例)和对照组(40例)。两组患者均给予持续吸氧、利尿等常规治疗。在此基础上, 对照组口服盐酸伐地那非片; 观察组在对照组的基础上加服波生坦, 两组均治疗6个月。比较两组患者临床有效率、临床症状缓解情况、心脏功能的情况。**结果** 治疗后对照组的临床总有效率为80.0%, 观察组的临床总有效率为90.0%, 观察组的临床总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较, 治疗后两组患者的肺动脉收缩压(sPAP)、肺动脉平均压(mPAP)均大幅下降($P < 0.05$), 肺循环血流量/体循环血流量明显升高($P < 0.05$); 且观察组的变化较对照组更为显著, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较, 治疗后两组患者的呼吸困难评分(Borg)、心脏功能分级(NYHAFC)评分均大幅下降($P < 0.05$), 且观察组上述指标评分显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血管内皮生长因子(VEGF)水平均治疗前大幅下降($P < 0.05$), 且观察组下降幅度较对照组更为明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组在不良反应方面比较, 差异无统计学意义。**结论** 波生坦联合伐地那非治疗先天性心脏病术后肺动脉高压的临床效果显著, 可显著改善患者呼吸困难等临床症状, 改善心脏功能, 值得临床推广。

关键词: 波生坦; 伐地那非; 先天性心脏病; 术后肺动脉高压

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)10-1453-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.10.018

Clinical effect of Bosentan combined with Vardenafil on postoperative pulmonary hypertension associated with congenital heart and its influence on function of vascular endothelium

GUO Lin, LI Juan

Department of Intensive medicine, Zhengzhou No.7 People's Hospital, Zhengzhou 450016, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of bosentan combined with vardenafil on postoperative pulmonary hypertension associated with congenital heart and its influence on function of vascular endothelium. **Methods** 80 congenital heart disease patients with postoperative pulmonary hypertension, who were treated in our hospital from November, 2011 to December, 2015 were enrolled in the present study. They were randomly divided into observation group and control group, with each group of 40 cases. Both group received conventional therapy of oxygen and diuresis. The clinical effect, clinical symptom improvement, cardiac function were compared between the two groups. **Results** The clinical effect of control group was 80.0% (32/40), which was significantly lower than that of observation group (90.0%, $P < 0.05$). The sPAP, mPAP in both group were significantly decreased, and the Qp/Qs level was obviously increased ($P < 0.05$); Borg score and NYHAFC score as well as the level of VEGF were largely decreased, and those of observation group were significantly lower than control group ($P < 0.05$). In the terms of adverse reactions, there was no statistical difference between the two groups. **Conclusion** Bosentan combined with vardenafil was effective on postoperative pulmonary hypertension associated with congenital heart, which can significantly improve the clinical symptoms of patients with dyspnea, improve the cardiac function, worthy of clinical promotion.

Key words: bosentan; vardenafil; congenital heart disease; postoperative pulmonary hypertension

收稿日期: 2017-02-24

作者简介: 郭琳(1975—), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向为重症医学。Tel: 13653829203 E-mail: guolin_1975@126.com

先天性心脏病(CHD)是常见的一类先天性畸形,相关资料显示我国每年约有120万新生儿存在出生缺陷,其中CHD位列新生儿缺陷的首位,发病率达0.8%,且以每年15~20万人次的速度递增,有1/3左右的新生儿未得到及时治疗而死亡^[1]。遗传与外部感染因素是导致CHD的主要原因。手术是CHD唯一有效的治疗方法,近年来随着医学技术的不断发展,CHD的治愈率升高,然而仍有部分患者由于存在术后并发症,导致手术效果不佳。肺动脉高压是CHD术后常见并发症之一,临床上多表现出呼吸困难、低氧血症、右心功能不全等症状,严重影响患者生活质量^[2]。严重者可导致死亡。因此,有效降低肺动脉高压是提高CHD患者手术疗效、生活质量的关键步骤。本文旨在探究波生坦、伐地那非联合用药治疗CHD术后肺动脉高压的临床疗效,以期优化临床用药方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2011年11月—2015年12月郑州市第七人民医院重症医学科收治的80例先天性心脏病术后肺动脉高压患者为研究对象。纳入标准:(1)所有患者均行先天性心脏病手术,且术后存在肺动脉高压危象;(2)所有患者及其家属均知情同意,该研究获得本院伦理委员会批准。排除标准:(1)合并其他肝肾功能不全;(2)对受试药物过敏者。根据入科拔除气管插管顺序随机分为观察组(40例)和对照组(40例),入组患者的一般资料见表1;两组临床资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison on general data between two groups

资料	性别(男/女)	年龄/岁	体质量/kg
对照	20/20	7.58±1.46	18.65±2.3
观察	21/19	7.70±1.33	18.67±2.5

1.2 治疗方法

两组患者均给予持续吸氧、利尿等常规治疗。在此基础上,对照组口服盐酸伐地那非片(德国拜耳公司,规格10 mg,进口药品注册标准JX20030240),初始计量10 mg/次,根据药效和耐受性酌情增加或减少剂量,最大剂量不超过20 mg/次,1次/d;观察组在对照组的基础上加服波生坦(加拿大Actelion Pharmaceuticals公司,规格62.5 mg

(以C₂₇H₂₉N₅O₆S计),进口药品注册证号H20110291),患者体质量不同,给药剂量不同:质量<10 kg,15 mg/次;质量10~20 kg,30 mg/次;质量>20 kg,60 mg/次。两组均治疗6个月。

1.3 疗效评价

参考文献^[3]评价疗效,显效为治疗后患者肺动脉高压(PAP)<30 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);有效为治疗后PAP下降超过10 mmHg;无效为治疗后患者肺动脉高压无明显改善。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

(1)治疗前后患者在静息状态下取SwanGanz漂浮导管行右心导管检查,记录肺动脉收缩压(sPAP)、肺动脉压、主动脉压,采用Fick法计算肺动脉平均压、肺循环血流量/体循环血流量(Q_p/Q_s);(2)比较治疗前后患者呼吸困难评分(Borg)和心脏功能分级(NYHAFC);(3)治疗前后血管内皮因子(VEGF)水平。

1.5 统计学分析

使用SPSS18.0软件,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验进行统计学分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

治疗后对照组的临床总有效率为80.0%(32/40),观察组的临床总有效率为90.0%(36/40),观察组的临床总有效率显著高于对照组($P<0.05$),表明联合用药方案临床疗效优于单药治疗。见表1。

表1 两组临床疗效的比较

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	40	15	17	8	80.0
观察	40	25	11	4	90.0*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.2 治疗前后患者肺动脉高压的改善情况

治疗前两组患者sPAP、肺动脉平均压、Q_p/Q_s比较,差异无显著性;治疗后,两组患者sPAP、肺动脉平均压均大幅下降,Q_p/Q_s明显升高,组内比较差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组的变化更为显著,差异有统计学意义($P<0.05$),该结果提示两种用药方案均能有效改善患者肺动脉高压现象,而联合用药方案更具优势。见表2。

2.3 治疗前后患者 Borg 评分和 NYHAFC 评分情况
治疗前两组患者 Borg 评分、NYHAFC 评分接近, 差异无统计学意义; 治疗后, 两组患者的 Borg

评分、NYHAFC 评分均大幅下降, 组内差异有统计学 ($P<0.05$); 且观察组上述指标评分显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组治疗前后患者肺动脉高压的改善情况 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Improvement of pulmonary hypertension in patients before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	肺动脉平均压/mmHg		sPAP/mmHg		Q_p/Q_s	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	92.91±11.49	86.77±13.19*	83.57±11.34	70.47±11.68*	0.61±0.20	0.95±0.29*
观察	40	93.37±13.26	79.55±11.14*#	83.62±10.54	65.18±12.77*#	0.62±0.22	1.12±0.37*#

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=0.133 kPa

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment; 1 mmHg = 0.133 kPa

表 3 两组治疗前后 Borg 评分和 NYHAFC 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on Borg score and NYHAFC score between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Borg 评分/分		NYHAFC 评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	2.48±0.24	1.67±0.17*	2.74±0.32	1.27±0.18*
观察	40	2.49±0.26	1.32±0.14*#	2.76±0.34	1.08±0.11*#

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

2.4 治疗前后患者 VEGF 的变化

治疗前两组患者 VEGF 水平接近, 差异无统计学意义; 治疗后, 两组患者 VEGF 水平均大幅下降, 组内差异有统计学意义 ($P<0.05$); 且观察组下降后较对照组更低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后患者血管 VEGF 水平变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Changes of vascular VEGF levels in patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VEGF/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后
对照	40	729.48±38.24	620.67±19.33*
观察	40	736.49±41.26	452.39±22.5*#

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

2.5 不良反应情况

两组治疗期间, 两组患者中均无严重不良反应发生, 仅出现头痛、疲劳等轻症反应, 经对症治疗后均好转。

3 讨论

肺动脉高压是先天性心脏病术后常见的并发症之一, 也是引发右心力衰竭而死亡的重要危险因

素^[4]。如何有效降低肺动脉高压, 控制肺血管病变是改善患者生活质量、提高生存率的重要环节, 也是临床上亟待解决的难点。由于肺循环高容量低阻力的特性, 长期高压状态下, 肺血管内皮细胞长期受到冲击, 易发生内皮损伤, 内皮功能紊乱, 在损伤处血小板大量聚集, 形成血栓, 进一步增高血管压力, 加重病情^[5-6]。相关研究已经表明, 肺动脉高压的发生发展进程中一氧化氮 (NO)、内皮素-1、内皮素受体等血管活性介质的表达量发生改变^[7]。因此, 降低肺动脉血管压力并且修复血管内皮功能是目前治疗该病的主要作用机制。伐地那非是一种磷酸二酯酶-5 (PDE-5) 的高选择性抑制剂, 其主要作用机制为肺动脉高压所致内皮损伤, NO 产生减少, 肺动脉平滑肌细胞 PDE-5 表达及活性增加。PDE-5 可降解环鸟苷酸 (cGMP), 切断细胞内信号传导, 从而影响肺血管。伐地那非可选择性抑制 PDE-5 活性, 减少环鸟苷酸 (cGMP) 的降解, 后者可进一步激活蛋白激酶 G, 增加钾离子通道, 降低钙离子浓度, 从而降低肺动脉压力^[8]。波生坦是内皮素 ETA 和 ETB 受体的竞争拮抗剂, 可降低肺和全身血管阻力, 在不增加心率的情况下增加心脏输出量^[9]。

本文探究两药联用治疗肺动脉高压的临床疗

效,结果显示,经治疗后,对照组患者的sPAP、肺动脉平均压大幅下降, Q_p/Q_s 明显升高,在呼吸困难、心脏功能等方面均与治疗前有明显改观,该结果提示伐地那非对改善肺动脉高压患者的临床症状有积极的作用。伐地那非自2008年被批准用于肺动脉高压的治疗后,大量临床实践研究亦证实其具有积极的疗效,然而单药治疗的临床有效率还是存在一定的局限性。本文采用在伐地那非的基础上加服波生坦,结果表明,联合用药组的临床有效率显著高于对照组,在降低肺动脉高压、缓解呼吸困难、改善心脏功能等方面均较对照组具有明显的优势,与多项报道一致^[10-11]。血管内皮生长因子是一种特异作用于血管内皮细胞的生长因子,有较强的促进内皮分裂、增殖的作用,进而导致内皮功能紊乱。研究报道在肺动脉高压患者的血清中普遍存在高表达的内皮生长因子^[12-13]。本研究进一步表明治疗后观察组患者的内皮生长因子都明显下降,观察组患者的该指标下降更为明显。这可能从机制方面解释了观察组的临床效果更优的原因。

综上所述,波生坦联合伐地那非治疗先天性心脏病术后肺动脉高压的临床效果显著,可显著改善患者呼吸困难等临床症状,改善心脏功能。

参考文献

- [1] 高伟,顾红,胡大一,等. 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.
- [2] 郑杨,杨爱君. 新生儿重症肺炎合并先天性心脏病、肺动脉高压临床分析 [J]. 中国医刊, 2015, 50(11): 20-22.
- [3] 江昆. 波生坦联合伐地那非治疗先天性心脏病术后肺动脉高压的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(6): 762-766.
- [4] 刘迎龙. 先天性心脏病相关肺动脉高压的临床诊治 [J]. 心肺血管病杂志, 2015, 34(11): 809-811.
- [5] 崔建华. 缺氧性肺动脉高压形成机制的研究进展 [J]. 西北国防医学杂志, 2013(3): 251-255.
- [6] 徐美荣. 肺动脉高压发病机制和药物治疗进展 [J]. 湖北科技学报(医学版), 2015, 29(2): 164-166.
- [7] 李加新,孙兴珍,程学英,等. 先天性心脏病合并肺动脉高压患儿血清 Rho 激酶、内皮素 1 和一氧化氮表达的意义 [J]. 江苏医药, 2016, 42(12): 1348-1350.
- [8] 郑桂安,陈建东. 口服伐地那非治疗肺动脉高压的临床观察 [J]. 心血管康复医学杂志, 2013, 22(5): 499-502.
- [9] 戴海龙,鲁一兵,光雪峰,等. 波生坦在先天性心脏病合并肺动脉高压患者中的应用进展 [J]. 中国循环杂志, 2016, 31(2): 206-208.
- [10] 陈雪松,刘扣英,许容容,等. 波生坦及其联合用药治疗肺动脉高压的临床观察 [J]. 江苏医药, 2016, 42(1): 92-94.
- [11] 肖威章,朱俊,陈新明,等. 前列地尔联合西地那非治疗心脏围手术期肺动脉高压的疗效观察 [J]. 临床肺科杂志, 2016(3): 433-436.
- [12] 李红英,封亚梅,张会军,等. 血浆血管内皮生长因子和转化生长因子 β_1 的含量与先天性心脏病合并重度肺动脉高压患儿手术前、后肺动脉压力的关系 [J]. 中国综合临床, 2016, 32(6): 506-509.
- [13] 冯恩志,黄宁侠,杨生岳,等. 高原低氧性肺动脉高压与肺血管内皮功能的相关性研究 [J]. 中华肺部疾病杂志电子版, 2016, 9(3): 248-251.