

鼻饲枸橼酸西地那非片对重症肺动脉高压患儿的影响研究

罗遥, 梁粤, 朱明, 刘鹏, 黄龙

【摘要】 目的 探讨鼻饲枸橼酸西地那非片对重症肺动脉高压患儿的影响。方法 选取2011年5月—2013年9月梅州市人民医院收治的重症肺动脉高压患儿66例,采用随机数字表法分为对照组与观察组,每组33例。对照组患儿予以常规治疗,观察组患儿在对照组基础上加用鼻饲枸橼酸西地那非片治疗;两组患儿均连续治疗7 d。比较两组患儿临床疗效、治疗前后血气分析指标(动脉血氧分压、动脉血二氧化碳分压、氧合指数)、心功能指标(平均动脉压、心搏出量、心脏指数、肺动脉收缩压)、血常规检查指标(红细胞计数、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数)、血生化指标(丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、尿素氮、国际标准化比值、肌酐)及不良反应发生情况。**结果** 观察组患儿临床疗效优于对照组($P < 0.05$)。治疗前两组患儿动脉血氧分压、动脉血二氧化碳分压、氧合指数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后观察组患儿动脉血氧分压、氧合指数高于对照组,动脉血二氧化碳分压低于对照组($P < 0.05$)。治疗前两组患儿平均动脉压、心搏出量、心脏指数、肺动脉收缩压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组患儿平均动脉压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组患儿心搏出量、心脏指数高于对照组,肺动脉收缩压低于对照组($P < 0.05$)。治疗前后两组患者红细胞计数、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前后两组患儿丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、尿素氮、国际标准化比值、肌酐比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患儿均未发生严重不良反应。**结论** 鼻饲枸橼酸西地那非片治疗重症肺动脉高压患儿的临床疗效确切,可有效改善患儿血气分析指标及心功能,且对血常规检查指标和血生化指标影响小,安全性较高。

【关键词】 高血压,肺性;枸橼酸西地那非片;治疗结果

【中图分类号】 R 544 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.05.012

罗遥,梁粤,朱明,等.鼻饲枸橼酸西地那非片对重症肺动脉高压患儿的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(5):50-53.[www.syxnf.net]

Luo Y, Liang Y, Zhu M, et al. Impact of nasogastric sildenafil citrate tablets in treating children with severe pulmonary hypertension [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneu and Vascular Disease, 2016, 24 (5): 50 - 53.

Impact of Nasogastric Sildenafil Citrate Tablets in Treating Children With Severe Pulmonary Hypertension LUO Yao, LIANG Yue, ZHU Ming, et al. Department of Pediatrics, the People's Hospital of Meizhou, Meizhou 514031, China

【Abstract】 Objective To investigate the impact of nasogastric sildenafil citrate tablets in treating children with severe pulmonary hypertension. **Methods** A total of 66 children with severe pulmonary hypertension were selected in the People's Hospital of Meizhou from May 2011 to September 2013, and they were divided into control group and observation group according to random number table, each of 33 cases. Children of control group received conventional treatment, while children of observation group received extra nasogastric sildenafil citrate tablets based on conventional treatment; both groups continuously treated for 7 days. Clinical effect, blood-gas analysis index (including PaO₂, PaCO₂ and oxygenation index), index of cardiac function (including MAP, cardiac output, cardiac index and pulmonary arterial systolic pressure), blood routine examination results (including RBC, WBC, Hb and PLT) and blood biochemical index (including ALT, AST, BUN, INR and Cr) before and after treatment, and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The clinical effect of observation group was statistically significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of PaO₂, PaCO₂ or oxygenation index was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$); after treatment, PaO₂ and oxygenation index of observation group were statistically significantly higher than those of control group, while PaCO₂ of observation group was statistically significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of MAP, cardiac output, cardiac index or pulmonary arterial systolic pressure was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$), nor was MAP between the two groups after treatment ($P > 0.05$); after treatment,

cardiac output and cardiac index of observation group were statistically significantly higher than those of control group, while pulmonary arterial systolic pressure of observation group was statistically significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of RBC, WBC, Hb or PLT was found between the two groups before treatment or after treatment ($P > 0.05$). No statistically significant differences of ALT, AST, BUN, INR or Cr was found between the two groups before treatment or after treatment ($P > 0.05$). No one of the two groups occurred any severe adverse reactions.

Conclusion Nasogastric sildenafil citrate tablets has certain clinical effect in treating children with severe pulmonary hypertension, can effectively adjust blood-gas analysis index and improve cardiac function without obvious influence on blood routine examination results or blood biochemical index, and is safe.

【Key words】 Hypertension, pulmonary; Sildenafil citrate tablets; Treatment outcome

肺动脉高压是指肺动脉压力升高超过临界值的一种血流动力学改变,会导致右心功能衰竭,临床表现为呼吸困难、晕厥、声音嘶哑等,其发病率和病死率较高,严重影响小儿的身体健康^[1-2]。有研究表明,发达国家中约 1% 的新生儿会发生呼吸衰竭,其中约 50% 以上会发生肺动脉高压,病死率为 40% ~ 50%^[3]。目前,临床多采用人工过度通气以及药物治疗肺动脉高压并取得了较满意的治疗效果,但不良反应较多,严重影响患儿的生活质量。有学者认为,肺动脉高压患儿予以枸橼酸西地那非片治疗可提高治疗效果,且对患儿的身体健康具有促进作用^[4]。本研究旨在探讨鼻饲枸橼酸西地那非片对重症肺动脉高压患儿的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合重症肺动脉高压的诊断标准^[5],静息状态下超声心动图评估的肺动脉压 > 45 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa);(2)年龄 < 10 岁;(3)患儿家属知情同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)不符合上述纳入标准患儿;(2)合并先天性心脏病、肝肾疾病、心律失常或其他心脏疾病患儿;(3)先天性肺发育畸形、气胸患儿;(4)对本研究所用药物过敏或不耐受患儿;(5)患儿家属不愿参加本研究。

1.2 一般资料 选取 2011 年 5 月—2013 年 9 月梅州市人民医院收治的重症肺动脉高压患儿 66 例,采用随机数字表法分为对照组与观察组,每组 33 例。对照组中男 18 例,女 15 例;年龄 0.7 ~ 8.1 岁,平均年龄 (4.9 ± 2.5) 岁;肺动脉压 42 ~ 95 mm Hg,平均肺动脉压 (71.4 ± 10.2) mm Hg;基础疾病:新生儿呼吸窘迫综合征 14 例,感染性肺炎 13 例,胎粪吸入综合征 4 例,新生儿窒息 2 例。观察组中男 17 例,女 16 例;年龄 0.5 ~ 9.2 岁,平均年龄 (5.3 ± 3.6) 岁;肺动脉压 45 ~ 97 mm Hg,平均肺动脉压 (73.3 ± 10.3) mm Hg;基础疾病:新生儿呼吸窘迫综合征 15 例,感染性肺炎 11 例,胎粪吸入综合征 5 例,新生儿窒息 2 例。两组患儿性别 ($\chi^2 = 0.061$)、年龄 ($t = 0.918$)、肺动脉压 ($t = 0.753$) 及基础疾病 ($\chi^2 = 0.244$) 比较,差异无统计学

意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.3 方法 对照组患儿予以常规治疗,包括营养支持、机械通气治疗,并根据患儿病情予以对症治疗。观察组患儿在对照组基础上加用枸橼酸西地那非片(江苏亚邦爱普森药业有限公司生产,国药准字 H20150002)治疗,每次鼻饲 0.3 ~ 1.0 mg/kg, 6 ~ 12 h 治疗 1 次,肺动脉压下降至参考范围后停止用药。两组患儿均连续治疗 7 d。

1.4 观察指标 观察两组患儿临床疗效、治疗前后血气分析指标(动脉血氧分压、动脉血二氧化碳分压、氧合指数)、心功能指标(平均动脉压、心搏出量、心脏指数、肺动脉收缩压)、血常规检查指标(红细胞计数、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数)、血生化指标(丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、尿素氮、国际标准化比值、肌酐)及不良反应发生情况。采用 ABL520 型自动血气分析仪检测血气分析指标;采用心脏超声测定心功能指标;采用显微镜计数法测定红细胞计数、白细胞计数、血小板计数;采用全自动生化仪测定血生化指标。

1.5 临床疗效判定标准^[6] 治愈:患儿临床症状消失,各项指标均在参考范围,血常规及血生化指标正常;好转:患儿临床症状减轻,各项指标接近参考范围,血常规及血生化指标趋于正常;无效:患儿临床症状无变化,各项指标未改善。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组患儿临床疗效优于对照组,差异有统计学意义 ($u = 11.591$, $P < 0.05$, 见表 1)。

表 1 两组患儿临床疗效比较 [n (%)]

| Table 1 Comparison of clinical effect between the two groups | | | | |
|--|----|-----------|-----------|-----------|
| 组别 | 例数 | 治愈 | 好转 | 无效 |
| 对照组 | 33 | 11 (33.3) | 10 (30.3) | 12 (36.4) |
| 观察组 | 33 | 22 (66.7) | 10 (30.3) | 1 (3.0) |

2.2 血气分析指标 治疗前两组患儿动脉血氧分压、动脉血二氧化碳分压、氧合指数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患儿动脉血氧分压、氧合指数高于对照组, 动脉血二氧化碳分压低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表2)。

2.3 心功能指标 治疗前两组患儿平均动脉压、心搏出量、心脏指数、肺动脉收缩压比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组患儿平均动脉压比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 观察组患儿心搏出量、心脏指数高于对照组, 肺动脉收缩压低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表3)。

2.4 血常规检查指标 治疗前后两组患儿红细胞计数、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表4)。

2.5 血生化指标 治疗前后两组患儿丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、尿素氮、国际标准化比值、肌酐比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表5)。

2.6 不良反应 两组患儿均未出现低血压、出血、心律失常、肝功能损伤等严重不良反应。

3 讨论

肺动脉高压是指肺动脉压力超过临界值的一种血流动力学改变, 会导致右心功能衰竭^[7-8]。肺动脉高压的诊断标准: 在海平面静息状态下肺动脉平均压 ≥ 25 mm Hg^[9]。重症肺动脉高压患儿临床症状较重, 且由于患儿年龄较小, 抵抗力弱, 故病情危急。根据重症肺动脉高压的发病机制可分为原发性肺动脉高压、先天性肺动脉高压以及继发性肺动脉高压^[10]。原发性肺动脉高压主要由肺阻力血管平滑肌增生所致; 先天性肺动脉高压

表2 两组患儿治疗前后血气分析指标比较 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

Table 2 Comparison of blood - gas index between the two groups before and after treatment

| 组别 | 例数 | 动脉血氧分压 | | 动脉血二氧化碳分压 | | 氧合指数 | |
|-----|----|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------|----------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 33 | 47.15 ± 2.05 | 68.12 ± 3.09 | 47.62 ± 2.65 | 43.41 ± 2.27 | 195.72 ± 40.11 | 223.75 ± 41.65 |
| 观察组 | 33 | 46.57 ± 2.19 | 81.35 ± 2.14 | 47.65 ± 2.71 | 39.81 ± 2.13 | 197.43 ± 38.55 | 258.96 ± 38.91 |
| t 值 | | 1.111 | 20.220 | 0.091 | 6.644 | 0.176 | 3.549 |
| P 值 | | 0.267 | 0.000 | 0.928 | 0.000 | 0.860 | 0.000 |

表3 两组患儿治疗前后心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of index of cardiac function between the two groups before and after treatment

| 组别 | 例数 | 平均动脉压 (mm Hg) | | 心搏出量 (L/min) | | 心脏指数 [$L \cdot \min^{-1} \cdot (m^2)^{-1}$] | | 肺动脉收缩压 (mm Hg) | |
|-----|----|---------------|--------------|--------------|-------------|---|-------------|----------------|---------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 33 | 84.19 ± 6.83 | 83.98 ± 6.53 | 3.69 ± 1.21 | 4.17 ± 1.09 | 2.61 ± 1.02 | 2.91 ± 0.87 | 81.65 ± 17.02 | 51.27 ± 15.96 |
| 观察组 | 33 | 83.56 ± 7.62 | 81.87 ± 6.51 | 3.76 ± 1.43 | 5.27 ± 2.36 | 2.59 ± 1.11 | 3.79 ± 1.98 | 82.59 ± 16.57 | 35.27 ± 16.85 |
| t 值 | | 0.354 | 1.317 | 0.215 | 2.431 | 0.076 | 2.337 | 0.227 | 3.960 |
| P 值 | | 0.724 | 0.188 | 0.830 | 0.015 | 0.939 | 0.019 | 0.820 | 0.000 |

表4 两组患儿治疗前后血常规检查指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of blood routine examination results between the two groups before and after treatment

| 组别 | 例数 | 红细胞计数 ($\times 10^{12}/L$) | | 白细胞计数 ($\times 10^9/L$) | | 血红蛋白 (g/L) | | 血小板计数 ($\times 10^9/L$) | |
|-----|----|------------------------------|-------------|---------------------------|-------------|----------------|----------------|---------------------------|----------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 33 | 4.72 ± 1.07 | 4.78 ± 1.04 | 5.61 ± 1.47 | 5.52 ± 1.38 | 130.42 ± 21.45 | 128.41 ± 20.73 | 179.54 ± 50.34 | 181.36 ± 54.37 |
| 观察组 | 33 | 4.75 ± 1.09 | 4.69 ± 1.12 | 5.57 ± 1.65 | 5.49 ± 1.56 | 129.51 ± 21.21 | 127.38 ± 21.07 | 179.68 ± 56.47 | 180.85 ± 59.72 |
| t 值 | | 0.113 | 0.338 | 0.104 | 0.083 | 0.173 | 0.200 | 0.011 | 0.036 |
| P 值 | | 0.911 | 0.736 | 0.918 | 0.934 | 0.863 | 0.842 | 0.992 | 0.971 |

表5 两组患儿治疗前后血生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of blood biochemical index between the two groups before and after treatment

| 组别 | 例数 | 丙氨酸氨基转移酶 (U/L) | | 天冬氨酸氨基转移酶 (U/L) | | 尿素氮 (mmol/L) | | 国际标准化比值 | | 肌酐 (mmol/L) | |
|-----|----|----------------|--------------|-----------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|---------------|---------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 33 | 25.74 ± 5.69 | 26.78 ± 5.42 | 23.59 ± 7.86 | 24.17 ± 7.92 | 5.34 ± 1.07 | 5.07 ± 1.12 | 1.24 ± 0.22 | 1.26 ± 0.24 | 95.34 ± 10.36 | 96.14 ± 10.28 |
| 观察组 | 33 | 26.17 ± 5.87 | 27.14 ± 6.05 | 23.75 ± 8.79 | 24.68 ± 8.13 | 5.32 ± 1.11 | 5.19 ± 1.21 | 1.25 ± 0.21 | 1.27 ± 0.23 | 94.22 ± 9.17 | 95.13 ± 10.01 |
| t 值 | | 0.302 | 0.255 | 0.078 | 0.258 | 0.075 | 0.418 | 0.189 | 0.173 | 0.465 | 0.404 |
| P 值 | | 0.764 | 0.800 | 0.938 | 0.797 | 0.941 | 0.677 | 0.851 | 0.863 | 0.643 | 0.687 |

主要由肺毛细血管发育不良导致;继发性肺动脉高压则由于患儿出生时持续性的缺氧导致血管痉挛所致。有学者认为,肺动脉高压大多由左心疾病、缺氧、慢性血栓等多种机制引起,其致残率和病死率较高^[11]。重症肺动脉高压的病因较复杂,目前多采用超声心动图和右心导管进行检查、确诊,其病情较严重,可影响患儿及其家属的生活质量。

重症肺动脉高压患儿的诊断和治疗均十分棘手,发病后若治疗不及时会引发右心功能衰竭,甚至导致患儿死亡。近年来,随着对肺动脉高压病理生理以及血流动力学的研究不断深入发现,可通过手术治疗改善临床症状,也可以通过药物治疗提高患儿的健康水平^[12]。目前,重症肺动脉高压采用药物治疗的不良反应较多,会损害患儿的身体健康。故探寻一种治疗效果确切且不良反应少的药物对重症肺动脉高压患儿的治疗具有重要意义。

枸橼酸西地那非片是一种新型的磷酸二酯酶 5 (PDE-5) 抑制剂,可通过抑制肺血管平滑肌细胞中高度表达的 PDE-5 而降低环磷酸腺苷的降解,提高细胞内环磷酸鸟苷水平,改善血管重构,促进肺血管平滑肌扩张,从而有效地降低肺动脉压,增强患儿机体血氧供应。有研究表明,枸橼酸西地那非片能有效地提高肺动脉高压患儿 5 年存活率^[13],且其口服耐受性好,已被广泛用于肺动脉高压患儿的治疗。但近期有学者认为,枸橼酸西地那非片口服的不良反应较多,如头痛、消化不良、鼻出血等,因此其临床应用尚存在一定争议^[14]。也有研究表明,鼻饲枸橼酸西地那非片的生物利用度较高,其药物成分吸收较充分,使用方便,患儿耐受性好,其治疗效果较口服更明显;同时鼻饲枸橼酸西地那非片的不良反应少且轻微,可提高患儿的治疗效果^[15]。

本研究结果显示,观察组患儿临床疗效优于对照组;治疗前两组患儿动脉血氧分压、动脉血二氧化碳分压、氧合指数、平均动脉压、心搏出量、心脏指数、肺动脉收缩压间无差异;治疗后两组患儿平均动脉压间无差异,观察组患儿动脉血氧分压、氧合指数、心搏出量、心脏指数高于对照组,动脉血二氧化碳分压、肺动脉收缩压低于对照组;治疗前后两组患者红细胞计数、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、尿素氮、国际标准化比值、肌酐间无差异;两组患儿均未发生严重不良反应。提示鼻饲枸橼酸西地那非片治疗重症肺动脉高压的效果较好,可改善患儿氧合指数和肺动脉高压,且不影响患儿体循环,不良反应少。

综上所述,鼻饲枸橼酸西地那非片治疗重症肺动脉高压的临床疗效确切,可有效改善患儿血气分析指标及

心功能,且对血常规检查指标和血生化指标影响小,安全性高,值得临床推广应用。但本研究样本量小、观察时间较短,鼻饲枸橼酸西地那非片对患儿远期疗效的影响有待进一步深入研究。

作者贡献:罗遥进行实验设计与实施;梁粤、朱明、刘鹏、黄龙进行资料收集整理;罗遥撰写论文、成文并对文章负责;梁粤、朱明进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] Austin ED, Loyd JE. Toward Precision Medicine in Pulmonary Arterial Hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192 (11): 1272-1274.
- [2] 李晓艳, 申孟平, 宫红梅, 等. 新生儿持续肺动脉高压的危险因素分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20 (6): 1070-1073.
- [3] 王琨, 黄慧俐, 刘骥, 等. 慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压的流行病学调查 [J]. *西南军医*, 2014, 24 (1): 33-34.
- [4] 吴文汇, 荆志成. 西地那非治疗肺动脉高压的研究 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2011, 9 (1): 5-11.
- [5] 陈艳玲, 陈光献, 唐白云. 肺动脉高压心脏手术后发生肺高压危象的影响因素分析 [J]. *现代临床护理*, 2011, 10 (10): 13-14.
- [6] 何建国. 肺动脉高压的右心功能评价//中华医学会、中华医学会呼吸病学分会、国际肺血管病研究院 (PVRI). 中华医学会第五届全国肺栓塞与肺血管病学术会议暨第三届国际肺循环病研讨会论文集 [C]. 2011.
- [7] 岳磊. 肺动脉高压 12 例临床分析 [D]. 大连: 大连医科大学, 2012.
- [8] Delcroix M, Howard L. Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life [J]. *Eur Respir Rev*, 2015, 24 (138): 621-629.
- [9] 陈果, 何建国, 柳志红, 等. 不同类型肺动脉高压患者临床特征和血流动力学的比较分析 [J]. *中国循环杂志*, 2013, 28 (4): 300-303.
- [10] 钱进, 王亚梅, 张振宁, 等. 特发性肺动脉高压的临床和血液动力学分析 [J]. *心脑血管病杂志*, 2013, 32 (2): 183-185.
- [11] 徐守红. 新生儿持续肺动脉高压的超声心动图分析 [D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [12] 李红. 不同剂量西地那非治疗新生儿持续性肺动脉高压疗效分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28 (8): 1269-1272.
- [13] 张耀东, 谭利娜, 王彩君, 等. 西地那非治疗新生儿持续性肺动脉高压的系统分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34 (22): 1933-1938.
- [14] 钟士庆, 郑景浩. 西地那非治疗先天性心脏病手术后肺动脉高压的临床观察 [J]. *现代预防医学*, 2010, 37 (4): 784-786.
- [15] 闫芳, 夏宇, 李威, 等. 西地那非治疗肺动脉高压的疗效及安全性研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2014, 30 (10): 877-879.

(收稿日期: 2016-01-05; 修回日期: 2016-05-18)

(本文编辑: 李洁晨)