

个体化序贯性治疗肺动脉高压的临床研究

段丽铭, 王铁人, 濮梦辉, 宋丽丽, 李兰菊, 周 键, 徐希奇, 荆志成

【摘要】 目的 探讨肺动脉高压个体化序贯性治疗方法, 提高长期缓解率。方法 对 2002~2005年住院的 56例患者随机分为两组, 在常规病因及对症治疗的同时, 给予 A组: (1) 酚妥拉明 10~20mg+5%葡萄糖溶液 250ml 或 0.9%氯化钠溶液 250ml (2) 奥扎格雷 40~80mg 静脉滴注, 1次/d 或低分子肝素 5000U 皮下注射, 2次/d B组: (1) 酚妥拉明 10~20mg+5%葡萄糖溶液 250ml 或 0.9%氯化钠溶液 250ml 静脉滴注, 1次/d (2) 丹参注射液 20~30ml (或川芎 80mg) +三磷酸腺苷 40mg+辅酶 A 100U+5%葡萄糖溶液 250ml 或 0.9%氯化钠溶液 250ml 静脉滴注, 1次/d 10~14d后两组患者均转入口服序贯用药, 小剂量地高辛 0.125~0.250mg 1次/d 螺内酯 20~40mg 1~2次/d 两药均服用 3d 停 4d 持续服用 6个月。结果 两组患者临床疗效间差异无显著性意义 ($P>0.05$)。两组患者治疗前、后心率、主肺动脉宽度间差异有显著性意义 ($P<0.05$) B组治疗前、后 mPAP 间差异亦有显著性意义 ($P<0.05$)。结论 个体化序贯性药物治疗肺动脉高压的研究刚刚起步, 平均肺动脉压和左室射血分数前、后改善不明显, 可能与我们观察病例较少有关, 还有待于增加观察例数进一步研究。

【关键词】 高血压, 肺性; 个体化序贯性治疗; 药物疗法

【中图分类号】 R543.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-5971(2006)11-0871-02

肺动脉高压 (Pulmonary arterial hypertension PAH) 是发病率、致残率及病死率都很高的一种疾病, 早期通常无明显症状, 而中晚期因为合并心衰等病症使预后更恶劣。提高对该疾病的早期认识, 探索适合我国患者经济承受能力的治疗方法, 改善 PAH 患者的预后是临床许多学者长期以来探讨的一个难题。我们从 2002~2005 年对 56 例成年人肺动脉高压患者进行了个体化序贯性治疗方法的探讨, 取得了较好的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 (1) 安静状态时心脏彩色多普勒超声检查肺动脉收缩压 ≥ 30 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 或肺动脉平均压 ≥ 25 mmHg 慢性阻塞性肺病肺动脉高压 (COPD-PH) 肺动脉收缩压为 20 mmHg 以上^[2]; (2) 胸部正位 X 线片右下肺动脉主干 ≥ 15 mmHg 中心肺动脉扩张、外围血管纤细、肺血流重新分布, 右心室扩大^[3]; (3) 肺 CT 平扫或增强测量主肺动脉宽度 ≥ 28.6 mm 左肺动脉 ≥ 28.0 mm 右肺动脉 ≥ 24.3 mm^[4]; (4) 心电图诊断符合 Bemard 标准 2 条以上阳性^[2]; (5) 肺动脉高压严重程度分级按照 1998 年法国 Evian 会议制定的标准^[1]。

1.2 一般资料 选择我院 2002~2005 年住院的符合上述诊断标准的肺动脉高压患者共 56 例, 随机分为 A 组和 B 组, A 组 26 例, 男 14 例, 女 12 例, 年龄 29~80 岁, 平均 (47.0±1.7) 岁, 病程 0.5~31.0 年, 平均 (15.0±2.5) 年, 按 2003 年威尼斯会议上肺循环高压临床分类标准^[1]: (1) 肺动

脉高压 7 例; (2) 左心疾病相关肺动脉高压 7 例; (3) 与缺氧有关的肺部疾病 10 例; (4) 慢性血栓和/或栓塞性肺动脉高压 1 例; (5) 混合性肺动脉高压 1 例; 肺动脉高压 I 级 4 例, II 级 6 例, III 级 10 例, IV 级 6 例, 体质指数 (BMI) (23.2±2.7) kg/m²; B 组 30 例, 男 18 例, 女 12 例, 年龄 30~84 岁, 平均 (50.0±1.7) 岁, 病程 0.6~30.0 年, 平均 (16.0±3.2) 年, 其中 (1) 肺动脉高压 7 例; (2) 左心疾病相关肺动脉高压 5 例; (3) 与缺氧有关的肺部疾病 15 例; (4) 慢性血栓和/或栓塞性肺动脉高压 1 例; (5) 混合性肺动脉高压 2 例; 肺动脉高压 I 级 5 例, II 级 3 例, III 级 17 例, IV 级 5 例, BMI (23.8±3.3) kg/m²。两组患者性别、年龄、病程、病情严重程度、体质指数间有均衡性。

1.3 治疗方法 A 组患者给予: (1) 酚妥拉明 10~20mg+5%葡萄糖溶液 250ml 或 0.9%氯化钠溶液 250ml (2) 奥扎格雷 40~80mg 静脉滴注, 1次/d 或低分子肝素 5000U 皮下注射, 2次/d B 组: (1) 用酚妥拉明 10~20mg+5%葡萄糖 250ml 或 0.9%氯化钠溶液 250ml 静脉滴注, 1次/d (2) 丹参注射液 20~30ml (或川芎 80mg) +三磷酸腺苷 40mg+辅酶 A 100U+5%葡萄糖 250ml 或 0.9%氯化钠溶液 250ml 静脉滴注, 1次/d 疗程均为 7~14 d 治疗结束后, 两组患者均转入口服序贯用药, 小剂量地高辛 0.125~0.250mg 1次/d 螺内酯 20~40mg 1~2次/d 两药均服用 3d 停 4d 持续服用; 需要连续抗凝的患者, 华法令 2.5~5.0mg 1次/d 连用 6 个月。

两组患者根据病情需要给予吸氧、抗感染、强心、利尿等对症治疗, 并进行饮食建议、呼吸功能锻炼、心理疏导, 有条件者进行长程氧疗。服药观察期间患者病情有加重, 随时住院接受对症治疗, 缓解后继续口服序贯用药。

作者单位: 056001 河北省邯郸市铁路医院呼吸科 (段丽铭, 濮梦辉, 宋丽丽, 李兰菊, 周键); 邯郸市第二医院 (王铁人); 北京阜外医院 (徐希奇); 上海复旦大学附属中山医院 (荆志成)

1.4 观察指标 观察并记录两组患者治疗前及治疗后 6 个月时的症状体征变化、胸片或肺 CT 肺动脉宽度、心脏超声心动图、平均肺动脉压 (mPAP)、左室射血分数 (LVEF)、心电图等的变化。定期复诊或打电话回访,记录患者半年内急性发作的次数,缓解期的时间,自我症状和生活质量。

1.5 疗效评定标准 显效:症状明显缓解,病情严重程度减低 2 个等级或以上,住院次数减少 1 次以上半年;有效:症状明显缓解,病情严重程度减低 1 个等级,住院次数减少 1 次以上半年;无效:症状改善不明显或恶化死亡者。

1.6 统计学方法 等级资料采用秩和检验;计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验。

2 结果

2.1 临床症状和体征改善情况 随访 6 个月,共失访 5 例,A 组 2 例,B 组 3 例;死亡 A 组 4 例,B 组 4 例,两组患者临床疗效间差异无显著性意义 ($P > 0.05$,见表 1)。

2.2 心肺循环指标 两组患者治疗前、后心率、主肺动脉宽度间差异有显著性意义 ($P < 0.05$) B 组 mPAP 治疗前、后差异亦有显著性意义 ($P < 0.05$,见表 2)。

表 1 两组患者的临床疗效

组别	例数	显效	有效	无效
A 组	24	10	8	6
B 组	27	13	7	7

表 2 两组患者治疗前、后心肺循环变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HR (次/min)		LVEF (%)		mPAP (mmHg)		右下肺动脉宽度 (mm)		主肺动脉宽度 (mm)	
	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
A 组	108.9 ± 18.3	92.3 ± 5.6*	40.0 ± 12.8	46.2 ± 10.4	41.2 ± 8.3	39.0 ± 3.6	19.4 ± 3.4	19.4 ± 3.4	35.4 ± 2.2	33.5 ± 2.9*
B 组	110.2 ± 13.4	86.7 ± 11.6 [△]	41.12 ± 13.61	47.5 ± 13.0	43.6 ± 7.5	38.5 ± 8.9*	19.5 ± 3.4	19.4 ± 3.4	35.4 ± 2.7	33.4 ± 3.0*

注: A 组治疗前为 26 例,治疗后 20 例; B 组治疗前为 30 例,治疗后为 23 例;与治疗前比较 * $P < 0.05$ [△] $P < 0.01$

3 讨论

肺动脉高压可伴发于多种疾病,无论是特发性肺动脉高压还是继发性肺动脉压升高,药物治疗一直是临床上很棘手的问题,随着 PAH 发病机制的深入研究,发现一氧化氮 (NO)、内皮素 (ET-1)、5-羟色胺 (5-HT)、血栓烷 (TXA₂) 和前列环素失衡^[5]、血管生成素等细胞因子、基因分子等成分对肺血管的舒张和收缩调节失衡,引起肺血管收缩、增厚、内皮细胞瘤样增生、血栓形成等病理形态学改变,导致血管重塑,心力衰竭、静脉淤血等使病情进行性加重,综合复杂的因素用单一药物治疗很难达到理想的目标。近年国内外报道治疗 PAH 的药物磷酸二酯酶抑制剂西地那非,内皮素受体拮抗剂——波生坦,前列环素 (PGI₂) 现阶段在我国普及应用还有困难,积极探索经济实用的治疗方法是当务之急。

肺血管有许多 α -受体,受刺激后引起肺血管收缩,肺动脉压力更高。个体化序贯性治疗是应用 α -肾上腺素受体阻滞剂——酚妥拉明扩张肺动脉,降低肺动脉压力和阻力,奥扎格雷阻止前列腺素 H₂ 生成 TXA₂ 合成酶,抗血小板聚集、扩血管、调节 TXA₂ 和 PGI₂ 的平衡异常,降低肺血管压力;血小板低于 5 万和不适合抗凝的患者可以用中药川芎或丹参注射液静脉输入,两者均有抗凝、扩张小血管、促进组织修复的作用,并给予三磷酸腺苷和辅酶 A 改善受损的内皮细胞成分。通常洋地黄、利尿剂用于治疗有心力衰竭的患者,但是,心力衰竭早期诊断困难, LVEF 下降并不明显, PAH 患者出现呼吸困难、外周水肿和静脉淤血时病情已经相当严重了,有时后果是灾难性的,在欧洲心脏学会 2005 年慢性心力衰竭的诊断与治疗指南中提出:心衰的预防应始终作为主要目标。通过序贯性持续口服小剂量地高辛和醛固酮阻滞剂——安体舒通,可以改善心功能,减少心肌肥厚、心肌纤维化和减少心室重塑,增加心肌顺应性^[6],醛固酮可致内皮功能障碍,使内皮一氧化氮生物活性降低,促使血管平滑肌收缩及血管壁和心间质纤维化。有研究发现,醛固酮受体拮抗剂使 NO 活性增强^[6],可

能有助于肺血管内皮功能的改善和扩张,对降低肺动脉高压有帮助。本组资料显示个体化序贯性治疗肺动脉高压两组患者临床疗效间无差异,两组患者治疗后心率比治疗前降低,CT 测主肺动脉宽度降低, B 组 mPAP 较治疗前改善,而 mPAP 和 LVEF 改善不明显,可能我们观察病例数量少有关。由于在肺动脉高压的临床研究方面刚刚起步,还有待于增加观察例数和观察指标如: 6min 步行距离和 BODE 指数等,治疗中也还需要注意:酚妥拉明需要从 0.1mg/min 小剂量开始静脉滴入,大约 30min 后开始逐渐增加, 2~3d 后均能耐受;其次,奥扎格雷和低分子肝素应用要掌握适应证,并监测血小板和国际标准化比值 (NR)。

患者综合性治疗康复方面的研究刚刚起步,通过饮食建议、心理疏导和呼吸锻炼等方法,增加医患沟通,及时发现问题,及时正确治疗能改善患者对治疗的依从性,提高管理质量和水平。

参考文献

- 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,2004,32:1160-1162
- 蔡柏蔷,主编.呼吸内科学 [M].北京:中国协和医科大学出版社,2000:480
- 罗慰慈,主编.现代呼吸病学 [M].第 2 版.北京:人民军医出版社出版,1998:320-348
- 李果珍,主编.临床 CT 诊断学 [M].第 6 版.北京:中国科学技术出版社,2001:306-307
- 罗蓉,李卓成,张敏.COPD 患者血浆 TXB₂ 和 6-K-PGF_{1α} 含量变化及其于肺动脉高压的关系 [J].放射免疫学杂志,2004,3:187
- 邓次妮,沈璐华.醛固酮在心血管疾病中的作用 [J].心肺血管病论坛,2005,7:25-27

(收稿日期:2006-08-06)