

靶向药物联合手术治疗先天性心脏病合并重度肺动脉高压的效果研究

张忠俊 章凡

(湖北科技学院附属浠水医院 湖北浠水 438200)

【摘要】目的：研究靶向药物联合手术治疗先天性心脏病合并重度肺动脉高压的应用效果。方法：选取2019年1月-2022年12月期间本院收治50例先天性心脏病合并重度肺动脉高压患者作为研究对象。根据治疗方式差异分为对照组、研究组，每组25例患者。两组均行手术治疗。对照组采用西地那非行靶向药物治疗，研究组采用波生坦行靶向药物治疗。对比两组临床疗效、治疗前后肺动脉高压功能分级、肺动脉收缩压、Borg呼吸困难指数、心功能指标、肺功能指标及不良反应发生率。结果：1) 治疗后，两组中心功能分级为Ⅰ级、Ⅱ级患者占比相比，研究组均高于对照组， $P > 0.05$ ；两组中心功能分级为Ⅲ级患者占比相比，研究组低于对照组， $P > 0.05$ ；两组中心功能分级为Ⅳ级患者占比相比， $P > 0.05$ 。2) 治疗前后，两组BORG评分、sPAP对比， $P < 0.05$ 。治疗后，两组BORG评分相比，研究组低于对照组， $P < 0.05$ ；两组sPAP相比，研究组低于对照组， $P < 0.05$ 。3) 治疗前后，两组LVEDD、RVD、EF对比， $P < 0.05$ 。治疗后，两组LVEDD、RVD相比，研究组均短于对照组， $P < 0.05$ ；两组EF相比，研究组高于对照组， $P < 0.05$ 。4) 两组不良反应发生率对比，研究组低于对照组， $P < 0.05$ 。结论：波生坦靶向药物联合手术治疗先天性心脏病合并重度肺动脉高压，可缓解呼吸困难症状，降低肺动脉压力，改善心功能，且安全性较高。

【关键词】靶向药物；手术；先天性心脏病；重度肺动脉高压

The effect of targeted drugs combined with surgery in congenital heart disease combined with severe pulmonary hypertension

Zhang Zhongjun Zhang Fan

(Hubei Xishui Hospital of Hubei University of Science and Technology 438200)

[Abstract] Objective: To study the effect of targeted drugs for congenital heart disease with severe pulmonary hypertension. Methods: 50 patients with congenital heart disease combined with severe pulmonary arterial hypertension admitted to our hospital from January 2019 to December 2022 were selected as the study subjects. According to the difference in treatment mode, they were divided into control group and study group, with 25 patients in each group. Surgical treatments were performed in both groups. The control group was treated with sildenafil and the study group with bosentan. The clinical efficacy, functional grade and pulmonary hypertension before and after treatment, pulmonary artery systolic pressure, Borg dyspnea index, cardiac function index, pulmonary function index and the incidence of adverse reactions were compared. Results: 1) After treatment, the proportion of patients with grade I and central function in the two groups, the study group was higher than the control group, $P > 0.05$; the proportion of patients was below the control group, $P > 0.05$; the proportion of patients in the two groups, $P > 0.05$. 2) Before and after treatment, the BORG score and sPAP comparison between the two groups, $P < 0.05$. After treatment, the study group was lower than the control group, $P < 0.05$; compared with sPAP, $P < 0.05$. 3) Before and after treatment, LVEDD, RVD and EF comparison between the two groups, $P < 0.05$. After treatment, compared with LVEDD and RVD, the study group was shorter than the control group, $P < 0.05$; the study group was higher than the control group, $P < 0.05$. 4) The incidence of adverse reactions between the two groups, the study group was lower than that of the control group, $P < 0.05$. Conclusion: The combined surgical treatment of congenital heart disease with severe pulmonary hypertension can relieve dyspnea, reduce pulmonary artery pressure, and improve cardiac function, with high safety.

[Key words] Targeted drugs; surgery; congenital heart disease; severe pulmonary hypertension

肺动脉高压是先天性心脏病较为常见且严重的并发症之一^[1]。先天性心脏病患者心血管长期左向右分流，肺部血液明显增多，肺血管收缩明显，引起肺小血管痉挛，循环障碍，从而引起肺动脉高压^[2-3]。若病情未得到及时有效的控制，可引起肺功能不可逆损害。手术是临床治疗先天性心脏病合并重度肺动脉高压的常用方法。近年来研究发现，先天性心脏病手术后，给予靶向药物治疗，可防治不同程度肺动脉高压^[4-5]。其中，以西地那非和波生坦较为常用。本研究主要分析靶向药物联合手术治疗先天性心脏病合并重度肺动脉高

压的应用效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究对象为2019年1月-2022年12月期间本院收治50例先天性心脏病合并重度肺动脉高压患者。根据治疗方式差异分为对照组、研究组，每组25例患者。对照组中，男性13例，女性12例；年龄16-49岁，平均年龄(32.06

± 1.68)岁;病程15d-1.5年,平均病程(8.63 ± 0.19)月;原发病为动脉导管未闭、房间隔缺损、室间隔缺损分别有10例、9例、6例,占比分别为40.00%、36.00%、24.00%;心功能分级为Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级患者分别有13例、7例、5例,占比分别52.00%、28.00%、20.00%;入院时存在活动后气促、发绀、间断咯血、声嘶症状患者分别有19例、13例、5例、4例,占比分别76.00%、52.00%、20.00%、16.00%。研究组中,男性14例,女性11例;年龄17-49岁,平均年龄(32.16 ± 1.52)岁;病程20d-1.5年,平均病程(8.65 ± 0.23)月;原发病为动脉导管未闭、房间隔缺损、室间隔缺损分别有10例、10例、5例,占比分别为40.00%、40.00%、20.00%;心功能分级为Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级患者分别有13例、6例、6例,占比分别52.00%、24.00%、24.00%;入院时存在活动后气促、发绀、间断咯血、声嘶症状患者分别有19例、12例、5例、4例,占比分别76.00%、48.00%、20.00%、16.00%。以上资料统计学对比,差异无统计学意义($P > 0.05$),可对比研究。患者自愿参与本研究,在医院医学伦理委员会批准下进行。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:1)病情符合先天性心脏病合并重度肺动脉高压诊断标准,经心导管检查、临床查体、心电图检查、胸部X线检查等确诊,肺动脉收缩压(sPAP) $> 60 \text{ mmHg}$ ^[6-7]。2)不存在手术禁忌症。3)未合并其他类型严重心脏疾病。4)临床资料齐全,接受随访,治疗依从性良好。排除标准:1)由其他原因引起的肺动脉高压。2)血压较低($< 90/60 \text{ mmHg}$)、异常升高($> 180/110 \text{ mmHg}$)。3)存在用药禁忌症。4)合并精神疾病、自身免疫系统疾病、严重感染性疾病。

1.3 治疗方法

术前经超声心动图检查、左右心导管检查,若患者全肺阻力 $< 7 \text{ Wood}$ 、肺循环与体循环分流指数 > 2.0 进行手术,根据原发病选择合适手术方式。对于动脉导管未闭患者,采用介入封堵术治疗。对于房间隔缺损、室间隔缺损者,采用外科修补术治疗。术后给予强心、利尿、抗凝等常规治疗。在此基础上,对照组采用西地那非行靶向药物治疗,西地那非(生产企业:辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字H20020528)用法:年龄 < 18 岁者,每次0.25 mg/kg,每日3次;年龄 ≥ 18 岁者,每次25 mg,每日3次。研究组采用波生坦行靶向药物治疗。波生坦(生产企业:艾克泰隆制药有限公司,批准文号:国药准字H20110291)用法:每次服125 mg,每日2次。两组均治疗6个月。

1.4 观察指标

1)对比两组治疗前后心功能分级。分级标准采取WHO

心功能分级标准^[8],即Ⅰ级:日常活动不受限,正常活动不会引起乏力、呼吸困难等。Ⅱ级:静息下无症状,进行体力活动时轻度受限。Ⅲ级:静息下基本无症状,进行体力活动时明显受限。Ⅳ级:无法从事体力活动,即使在静息状态下也可出现乏力、呼吸困难等症状,活动后明显加重。2)对比两组治疗前后呼吸困难严重程度,采取BORG评分法评估。此评估法采取0-10分渐进式描述呼吸困难严重程度,0分表示无症状,10分表示呼吸困难严重。3)对比两组治疗前后sPAP,经右心导管检查测量。4)对比两组心功能指标。心功能指标采用心脏彩超测定,左心室舒张末期直径(LVEDD)、右心室直径(RVD)、左心室射血分数(EF)。5)对比两组不良反应发生情况,包括肢体浮肿、转氨酶升高、恶心呕吐、皮疹^[9]。

1.5 统计学分析

本研究采用SPSS19.0版软件进行统计学分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,经正态性检验与方差齐性检验后,正态分布且方差齐性的计量资料,两组间比较行LSD-t检验,组内比较行单样本t检验,偏态分布的数据用秩和检验;以n(%)表示计数资料,用 χ^2 或Fisher检验; $P < 0.05$ 表示数据差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后心功能分级对比

治疗前,两组心功能分级对比, $P > 0.05$ 。治疗后,两组中心功能分级为Ⅰ级、Ⅱ级患者占比相比,研究组均高于对照组, $P > 0.05$;两组中心功能分级为Ⅲ级患者占比相比,研究组低于对照组, $P > 0.05$;两组中心功能分级为Ⅳ级患者占比相比, $P > 0.05$ 。详见表1。

2.2 两组治疗前后BORG评分、sPAP对比

治疗前,两组BORG评分、sPAP对比, $P > 0.05$ 。治疗前后,两组BORG评分、sPAP对比, $P < 0.05$ 。治疗后,两组BORG评分相比,研究组低于对照组, $P < 0.05$;两组sPAP相比,研究组低于对照组, $P < 0.05$ 。详见表2。

2.3 两组治疗前后心功能指标对比

治疗前,两组LVEDD、RVD、EF相比, $P > 0.05$ 。治疗前后,两组LVEDD、RVD、EF对比, $P < 0.05$ 。治疗后,两组LVEDD、RVD相比,研究组均短于对照组, $P < 0.05$;两组EF相比,研究组高于对照组, $P < 0.05$ 。详见表3。

2.4 两组不良反应发生率对比

两组不良反应发生率对比,研究组低于对照组, $P < 0.05$ 。详见表4。

表1 两组治疗前后心功能分级对比[例(%)]

组别	Ⅰ级		Ⅱ级		Ⅲ级		Ⅳ级	
	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(n=25)	0(0.00)	3(12.00)	13(52.00)	15(60.00)	7(28.00)	7(28.00)	5(20.00)	0(0.00)
研究组(n=25)	0(0.00)	6(24.00)	13(52.00)	17(68.00)	6(24.00)	2(8.00)	6(24.00)	0(0.00)
χ^2 值	0.000	0.561	0.000	0.160	0.049	1.558	0.054	1.000
P值	1.000	0.454	1.000	0.689	0.827	0.212	0.817	1.000

表2 两组治疗前后 BORG 评分、sPAP 对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BORG 评分 (分)		t 值	P 值	sPAP (mmHg)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组 (n=25)	7.25 ± 0.19	4.32 ± 0.60	23.277	< 0.001	105.62 ± 5.32	88.02 ± 2.36	15.120	< 0.001
研究组 (n=25)	7.29 ± 0.16	2.06 ± 0.45	54.753	< 0.001	105.64 ± 5.41	81.20 ± 2.06	21.109	< 0.001
t 值	0.805	15.067			0.013	10.886		
P 值	0.425	< 0.001			0.990	< 0.001		

表3 两组治疗前后心功能指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LVEDD (mm)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后		
对照组 (n=25)	59.62 ± 0.82	58.01 ± 0.46	8.562	< 0.001
研究组 (n=25)	59.65 ± 0.80	57.02 ± 0.31	15.327	< 0.001
t 值	0.131	8.924		
P 值	0.986	< 0.001		

续表3

组别	RVD (mm)		t 值	P 值	EF (%)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组 (n=25)	30.21 ± 1.02	26.34 ± 0.98	13.680	< 0.001	42.01 ± 0.41	51.02 ± 0.65	58.620	< 0.001
研究组 (n=25)	30.25 ± 1.01	23.62 ± 0.85	25.112	< 0.001	42.05 ± 0.40	55.36 ± 0.62	90.196	< 0.001
t 值	0.139	10.484			0.349	24.157		
P 值	0.890	< 0.001			0.728	< 0.001		

表4 两组不良反应发生率对比[例 (%)]

组别	肢体浮肿	转氨酶升高	恶心呕吐	皮疹	总发生率
对照组 (n=25)	2 (8.00)	3 (12.00)	3 (12.00)	2 (8.00)	10 (40.00)
研究组 (n=25)	0 (0.00)	1 (4.00)	1 (4.00)	0 (0.00)	2 (8.00)
χ^2 值					4.228
P 值					0.042

3 讨论

肺动脉高压是先天性心脏病患者较为常见且严重的并发症之一,以肺血管阻力进行性升高为主要病理表现,同时伴有心功能受损^[10]。引发肺动脉高压病机主要包括离子通道机制、内皮肝细胞、血管紧张素转换酶、骨形成蛋白受体、血管活性肠肽、一氧化氮等。有研究者认为,肺动脉高压是一组由不同原因引起的肺动脉压力病理学表现,发病与基因、环境等因素密切相关^[11-12]。针对由先天性心脏病引起的肺动脉高压病机主要包括动力性肺血管阻力增加、肺血管结构重构。研究发现,先天性心脏病患者若动力性肺血管阻力增加,可引发局部血管反应性增强,导致肺部微动脉、微静脉管壁平滑肌功能失调,直径较小的肺血管只能通过体液调节,导致肺血流动力学指标受肺血管内压力影响较大^[13]。若患者肺血管内血流量有所增加时,血管出现被动、补偿性扩张,内部压力基本保持正常水平。若患者肺血管内血流量不断增加或至正常水平至少3倍,使肺血管扩张达最大限度,

增加血管内阻力,引起血管结构重塑,提示肺动脉高压患者从动力型肺血管阻力增加进入阻力型肺血管阻力增加阶段^[14-15]。

临床治疗先天性心脏病以手术修复或封堵为主。手术后,针对肺动脉高压患者,常给予靶向药物治疗。其中,以西地那非和波生坦较为常用。西地那非属于选择性磷酸二酯酶抑制剂,其药理作用在于增加患者肺血管细胞内一氧化氮对角质形成细胞(cGMP)含量,促使内源性一氧化氮(NO)增多,提高NO扩血管作用,并能对血管增殖、血小板起到抑制作用。口服西地那非后,药物吸收速度较快,绝对利用率可达41%。多项研究表明,先天性心脏病合并肺动脉高压患者手术后应用西地那非,可改善患者呼吸困难症状,调节心功能参数。与本研究结果基本相符。

本研究结果证实,波生坦靶向药物联合手术治疗先天性心脏病合并重度肺动脉高压,可缓解呼吸困难症状,降低肺动脉压力,改善心功能,且安全性较高。

参考文献:

- [1]王执一,景小勇,杨学勇,等.诊断性治疗左向右分流型先天性心脏病合并重度肺动脉高压中靶向药物的应用及手术适应证的选择[J].中国医药,2018,013(005):696-700.DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2018.05.016.
- [2]戴春雷,邵冲,谢永明,等.靶向药物对成人先天性心脏病合并重度肺动脉高压手术治疗的影响[J].中国心血管病研究,2018,016(009):845-848.DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2018.09.017
- [3]惠欣欣,张冬梅,贺书,等.成人先天性心脏病合并重度肺动脉高压53例术后护理[J].武警医学,2019,030(006):547-548.DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2019.06.027.