

贝前列素钠对慢性左心衰竭合并肺动脉高压患者的影响

李杰,许军,金子安,李璇,张华涛,张立平,陈阳
(潍坊市中医院心血管病二科,山东 潍坊 261041)

摘要:**目的** 探讨贝前列素钠对慢性左心衰竭合并肺动脉高压患者的疗效和安全性。**方法** 选择慢性左心衰竭合并肺动脉高压患者 50 例,采用随机数字表法分成两组,分别给予常规治疗(常规组)和常规治疗基础上加贝前列素钠治疗(贝前列素钠组,口服,每次 40 μ g,每日 3 次),疗程 12 周。对所有患者进行基线评估,包括美国纽约心脏病学会(NYHA)分级、6 min 步行距离(6MWT)、Borg 呼吸困难评分、心肺血流动力学参数及脑钠肽(BNP)等,治疗随访 12 周后重复上述检查。**结果** 与常规组比较,贝前列素钠组治疗 12 周后 NYHA 功能分级、6MWT[(350 $\pm$ 106) m 比 (320 $\pm$ 101) m]、Borg 呼吸困难评分[(3.0 $\pm$ 2.4) 分比 (3.8 $\pm$ 2.6) 分]、肺动脉收缩压[(56 $\pm$ 13) mmHg 比 (67 $\pm$ 15) mmHg]、平均肺动脉压[(33 $\pm$ 6) mmHg 比 (40 $\pm$ 8) mmHg]和肺循环阻力[(3.5 $\pm$ 1.5) WU 比 (4.6 $\pm$ 1.6) WU]及肺毛细血管楔压均明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$)。药物相关不良反应:贝前列素钠组用药初期 1 例患者有头痛伴面部潮红,1 例患者出现恶心、呕吐,均可耐受,1 周后症状消失。**结论** 贝前列素钠可改善慢性左心衰竭合并肺动脉高压患者的运动耐力、心肺血流动力学参数和临床症状且安全。

关键词:心力衰竭;高血压,肺性;贝前列素钠

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.06.041

Effects of beraprost sodium on patients with chronic left heart failure combined with pulmonary arterial hypertension

LI Jie, XU Jun, JIN Zi'an, LI Xuan, ZHANG Huatao, ZHANG Liping, CHEN Yang
(Department of Cardiovascular Disease, Weifang Hospital of Traditional Chinese Medicine,
Weifang, Shandong 261041, China)

Abstract:**Objective** To explore the effect and safety of Beraprost sodium in patients with chronic left heart failure and pulmonary arterial hypertension. **Methods** Totally 50 cases with chronic left heart failure and pulmonary arterial hypertension were selected in this study. They were randomly assigned into two groups by using random number table method. Conventional group was given routine treatment and BPS group on the basis of routine treatment was treated with Beraprost sodium which was used orally, every time 40 μ g, 3 times a day. Patients in every group received relevant medicine for 12 weeks. Baseline assessments including New York heart association (NYHA) grading, 6-min walk test (6MWT), Borg dyspnea score, cardiopulmonary hemodynamic parameters and brain natriuretic peptide (BNP) were recorded and followed up for 12 weeks. **Results** NYHA grading, 6MWT [(350 $\pm$ 106) m *vs* (320 $\pm$ 101) m], Borg dyspnea score [(3.0 $\pm$ 2.4) min *vs* (3.8 $\pm$ 2.6) min], pulmonary artery pressure [(56 $\pm$ 13) mmHg *vs* (67 $\pm$ 15) mmHg], pulmonary artery pressure [(33 $\pm$ 6) mmHg *vs* (40 $\pm$ 8) mmHg], pulmonary vascular resistance [(3.5 $\pm$ 1.5) WU *vs* (4.6 $\pm$ 1.6) WU] and pulmonary capillary wedge pressure were significantly improved in BSP group after 12 weeks of treatment compared with those in conventional group; the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Beraprost-related adverse events were as follows: one case had headaches with facial flushing, one case had nausea and vomiting in BSP group at preliminary stage of treatment; all of them were tolerable and the symptoms disappeared after 1 week. **Conclusions** Beraprost sodium improves exercise capacity, cardiopulmonary hemodynamic parameters and clinical symptoms of patients with left heart failure and pulmonary arterial hypertension and it is safe.

Keywords: Heart failure; Hypertension, pulmonary; Beraprost sodium

左心室功能不全所致肺动脉高压或左心疾病相关性动脉肺高压是由于各种原因的左心室收缩功能不全和(或)左心室充盈受限导致的肺静脉回流受阻、肺循环压力升高而引起的肺动脉高压。在 2015 年欧洲心脏病学肺动脉高压临床诊断分类中,左心疾病相关性肺动脉高压被归为第二类^[1-2]。肺动脉高压的发展是左心室收缩性心力衰竭进展的

一项重要标志^[3-4]。疾病初期,由于左心室充盈压的增加引起肺静脉压的升高^[5-7],从而导致毛细血管后肺高压即被动性肺动脉高压^[8-10]。一些患者在此基础上肺动脉结构和功能同样发生改变,引起肺动脉收缩(毛细血管前),从而产生混合性肺动脉高压(特点是左室充盈压升高和肺血管阻力增加)^[11-13]。国内外对慢性心衰合并肺动脉高压治疗

的研究已有相关报道^[14-16],而对贝前列素钠用于治疗慢性左心衰竭合并肺动脉高压的研究尚未见报道。本研究报告应用贝前列素钠治疗慢性左心衰竭合并肺动脉高压患者的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续收集 2012 年 5 月至 2015 年 5 月于潍坊市中医院住院治疗的慢性左心衰竭合并肺动脉高压患者 50 例。年龄范围 50 ~ 70 岁,年龄 (57.71 ± 4.71) 岁,其中男 17 例,女 33 例。慢性左心衰竭的诊断标准参照 2005 年《成人慢性心力衰竭的诊断与治疗指南》。混合性肺动脉高压的诊断标准^[14-15]:肺动脉平均压 (mPAP) ≥ 25 mmHg,肺毛细血管楔压 (PCWP) ≥ 15 mmHg,肺循环阻力 (PVR) ≥ 3 WU。入选标准:左室射血分数 (LVEF) < 50%,符合混合性肺动脉高压的诊断标准,美国纽约心脏病学会 (NYHA) 分级为 II 或 III 级。排除标准:原发性肺实质疾病;慢性阻塞性肺病;瓣膜性心脏病;浸润性、限制型或肥厚型心肌病;6 个月内的心肌梗死;有与 1 型或 3 型肺动脉高压相关风险因素的病史 (特发性,家族性或肺栓塞性疾病);先天性心脏病;所有快速心律失常相关的节律障碍;胸部放疗病史;胶原血管病;心脏或肺脏移植;近 1 个月内应用或停止前列环素类似物治疗的患者。本研究已获得潍坊市中医院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法 将符合标准的 50 例慢性左心衰竭合并肺动脉高压患者采用随机数字表法分成常规组 (25 例) 和贝前列素钠组 (25 例)。常规组给予日常基本药物治疗,包括吸氧、利尿、强心、扩张血管等。贝前列素钠组在常规治疗基础上加用贝前列素钠治疗 (北京泰德制药有限公司,国药准字 H20083589),每次 40 μg,口服,每日 3 次。治疗后每隔 1 个月或是病情恶化时再次进行相关检查评估,治疗 12 周后,重复监测各项评价指标。

1.3 观察指标 (1) NYHA 分级; (2) 运动耐力:通过测量 6 min 内患者步行的距离即 6 min 步行距离 (6MWT); (3) Borg 呼吸困难评分:在完成 6 min 步行距离试验后立刻评估; (4) 右心漂浮导管检查参数:肺动脉收缩压 (SPAP)、PCWP、mPAP、PVR,体循环压力; (5) 超声心动图参数 (UCG):估测肺动脉收缩压,左室射血分数; (6) 脑钠肽 (BNP) (采用全生化自动分析仪微粒子酶免疫分析法检测)。观察并记录患者在治疗过程中出现的所有不良反应,监测血压,每月复查肝肾功能。

1.4 统计学方法 所有数据均采用 SPSS 17.0 统

计软件进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间疗效比较采用成组 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验进行分析;非正态分布资料采用秩和检验;计数资料以频数 (率) 表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 两组患者在临床参数,NYHA 功能分级,合并症及心肺血流动力学参数等方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较

项目	常规组 (<i>n</i> = 25)	贝前列素钠组 (<i>n</i> = 25)	<i>t</i> (χ^2) 值	<i>P</i> 值
性别(男/女)/例	8/17	9/16	(0.089)	0.765
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	58.3 ± 15.4	55.8 ± 15.3	-2.373	0.264
合并症/%			(3.154)	0.354
原发性高血压	67	68		
糖尿病	45	40		
高脂血症	60	64		
冠状动脉病	50	51		
陈旧性心梗	36	32		
NYHA 分级			(0.089)	0.765
II 级	8	9		
III 级	17	16		
6MWT/(m, $\bar{x} \pm s$)	315 ± 88	320 ± 86	1.163	0.461
Borg 呼吸困难 评分/(分, $\bar{x} \pm s$)	3.4 ± 2.4	3.5 ± 2.4	2.221	0.286
UCG 估测 SPAP/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	65 ± 24	63 ± 25	1.121	0.136
LVEF/(%, $\bar{x} \pm s$)	37 ± 8	40 ± 9	1.342	0.989
体循环血压(S/D)/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	115 ± 24/ 64 ± 12	110 ± 22/ 64 ± 12	3.132/ 1.232	0.152/ 0.887
SPAP/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	70 ± 17	66 ± 15	2.168	0.335
PAWP/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	24.0 ± 5.9	24.5 ± 5.7	1.201	0.432
mPAP/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	43 ± 9	42 ± 8	2.314	0.473
PVR/WU	4.8 ± 1.7	5.0 ± 1.9	0.352	0.268
BNP/ (ng · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	1110 ± 190	1073 ± 198	3.235	0.604

2.2 NYHA 分级和运动耐力 治疗 12 周后,贝前

列素钠组 11 例(44%)患者NYHA分级改善,1 例(4%)患者 NYHA 分级恶化,13 例(52%)患者 NYHA分级未见明显变化($P<0.01$);常规组 6 例(24%)患者NYHA分级改善,2 例(8%)患者 NYHA 分级恶化,17 例(68%)患者 NYHA 分级未见明显变化($P>0.05$),两组之间 NYHA 分级平均变化差异有统计学意义($P<0.05$)。6 min 步行距离:治疗 12 周后,贝前列素钠组运动耐力提高,6 min 步行距离从基线(320 ± 86) m 提高至(350 ± 106) m($P<0.01$);常规组 6 min 步行距离未见明显变化($P>0.05$)。治疗 12 周后两组之间平均步行距离的差值(贝前列素钠组-常规组)经基线调整后为 25 m(95% CI:1.9~47.5),即贝前列素那组优于常规组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后 NYHA 分级和 6MWT 变化

组别	例数	NYHA 分级/例		6MWT/ (m, $\bar{x}\pm s$)
		Ⅱ级	Ⅲ级	
常规组	25			
治疗前		8	17	315±88
治疗后		12	13	320±101
$t(\chi^2)$ 值		(1.33)		1.98
P 值		>0.05		0.065
贝前列素钠组	25			
治疗前		9	16	320±86
治疗后		16	6	350±106
$t(\chi^2)$ 值		(8.12)		4.58
P 值		<0.01		0.002
组间比较				
治疗前 χ^2 值, P 值		0.09,0.765		—
治疗后 χ^2 值, P 值		4.16,0.041		—

2.3 贝前列素钠对临床症状的影响 治疗 12 周后,贝前列素钠组 Borg 呼吸困难评分较基线改善,评分从(3.5 ± 2.4)分降低至(3.0 ± 2.4)分($t=5.35,P<0.05$);常规组 Borg 呼吸困难评分较基线恶化,从(3.4 ± 2.4)分增至(3.8 ± 2.6)分($t=4.98,P<0.05$)。

2.4 心肺血流动力学 治疗 12 周后贝前列素钠组 SPAP、mPAP、PVR、BNP 的平均变化较常规组显著,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后体循环压力均未见明显改变($P>0.05$)。见表 3。

2.5 贝前列素钠安全性 药物相关不良反应如头痛、面红、关节痛、腹泻等在前列环素类似物中

常见。本研究中贝前列素钠组患者在服药初期,1 例患者有头痛伴面部潮红,1 例患者出现恶心、呕吐,均可耐受,1 周后症状消失。所有患者在应用药物治疗期间均未出现严重体循环低血压及肝损害。

3 讨论

左心疾病相关性肺动脉高压的病理生理改变起始于毛细血管后。在疾病的初期,肺血管阻力和跨肺动脉压大多正常,此时肺动脉高压是由于左室舒张末压和肺静脉压力升高,压力向后传导引起肺血管反应性改变产生,血管扩张剂可逆转。若疾病继续进展,长期的肺静脉压升高可产生淤血性肺动脉重构,肺血管阻力和跨肺动脉压进行性升高,此时药物治疗无法逆转。此种情况被称为“混合性肺动脉高压”。左心疾病相关性肺动脉高压出现肺动脉高压的机制较为复杂,可能机制为:(1)慢性心衰时,肺血管内皮受损,一氧化氮合成障碍,内皮肽增加。内皮肽广泛存在于血管内皮及各种组织和细胞中,是调节心血管功能的重要因子,对维持基础血管张力起重要作用^[15]。已有研究发现大内皮素与特发性肺动脉高压具有相关性,且大内皮素浓度与慢性心衰心功能呈正相关^[16-17]。(2)由于肺静脉压力持续性升高,导致肺泡毛细血管屏障损伤,影响气体扩散,引起缺氧,缺氧可产生一系列病理生理改变从而使肺血管发生不可逆重构^[18]。

目前对左心疾病相关性肺动脉高压的治疗,尚缺乏特异性药物,基础疾病治疗应作为首要,尤其是左心室充盈压的治疗。对于“被动性肺动脉高压”,常用治疗心衰的药物如正性肌力药、利尿剂、硝酸酯类、血管紧张素转化酶抑制剂和 β 受体阻滞剂等均可使左室充盈压下降而使肺动脉压下降。国外研究发现一组心衰并发肺动脉高压患者应用强化利尿剂治疗后,PCWP 下降了 40%。而针对“混合性肺动脉高压”目前临床研究尚少,一项国外研究报道中提出 5 型磷酸二酯酶抑制剂用于治疗严重心衰并肺动脉高压时可改善心肺血流动力学及临床症状^[19]。本研究在常规治疗基础上加用贝前列素钠治疗慢性左心衰竭合并肺动脉高压,其结果与上述研究基本一致。

本研究贝前列素钠组治疗12周后运动耐力改善,6MWT 提高,Borg 呼吸困难评分降低,SPAP、PCWP、mPAP、PVR 和 BNP 均较常规组明显改善,证实短期内口服贝前列素钠对慢性左心衰竭合并肺动脉高压患者有效。贝前列素钠组和常规组治疗 12 周后 PCWP 均明显降低,但常规组其它血流参数

表3 两组治疗前后心肺血流动力学指标变化/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	UCG 估测/mmHg	SBP(S/D) /mmHg	SPAP/mmHg	PCWP/mmHg	mPAP/mmHg	PVR/WU	BNP/ng · L ⁻¹
常规组	25							
治疗前		65 ± 24	115 ± 24/64 ± 12	70 ± 17	24.0 ± 5.9	43 ± 9	4.8 ± 1.7	1 110 ± 190
治疗后		63 ± 21	113 ± 23/64 ± 13	67 ± 15	17.0 ± 3.9	40 ± 8	4.6 ± 1.6	750 ± 110
<i>t</i> 值		1.96	1.11	0.98	9.68	1.58	2.12	12.01
<i>P</i> 值		0.064	0.068	0.079	0.002	0.067	0.056	0.001
贝前列素钠组	25							
治疗前		63 ± 25	110 ± 22/64 ± 12	66 ± 15	24.5 ± 5.7	42 ± 8	5.0 ± 1.9	1 073 ± 198
治疗后		53 ± 16 ^a	108 ± 20/62 ± 9	56 ± 13 ^b	16.5 ± 3.2 ^c	33 ± 6 ^d	3.5 ± 1.5 ^e	550 ± 98 ^f
<i>t</i> 值		3.28	0.98	5.27	5.68	3.35	6.51	2.98
<i>P</i> 值		0.031	0.080	0.032	0.041	0.029	0.013	0.023

注:UCG 估测 SPAP 为超声心动图测得肺动脉收缩压,SBP 为体循环血压(收缩压/舒张压),SPAP 为心导管测得肺动脉收缩压,PCWP 为肺毛细血管楔压,mPAP 为平均肺动脉压,PVR 为肺循环阻力,BNP 为脑钠肽;与常规组治疗后比较,^a*t* = 6.78,*P* = 0.038;^b*t* = 8.58,*P* = 0.032;^c*t* = 9.76,*P* = 0.002;^d*t* = 4.65,*P* = 0.023;^e*t* = 7.35,*P* = 0.014;^f*t* = 9.89,*P* = 0.017

(SPAP、mPAP、PVR 等)并未和贝前列素钠组一样发生相应改变,证实混合性肺动脉高压并不仅仅由于肺静脉压升高引起,而是多种因素综合导致的结果。贝前列素钠降低混合性肺动脉高压的机制:贝前列素钠与血管平滑肌的前列环素受体结合,从而激活腺苷酸环化酶、使细胞内 cAMP 浓度升高,抑制钙离子内流,其结果导致血管扩张,肺动脉压降低^[20]。此外,本研究显示贝前列素钠组和常规组 BNP 均较基线降低,且贝前列素钠组较常规组降低更加明显(*P* < 0.05),提示肺动脉高压与 BNP 升高有关。

贝前列素钠为口服用药,空腹服药吸收迅速,30 min 达最大血药浓度,半衰期短(35 ~ 40 min),使用方便,价格低廉^[21]。综上所述,口服贝前列素钠能有效改善慢性左心衰竭合并肺动脉高压患者的运动耐力、肺循环阻力、肺动脉压力和临床症状。贝前列素钠的不良反应与其扩张体循环血管有关,本研究显示贝前列素钠的安全性极好,既没有出现系统性低血压,也没有出现肝脏、肾脏或血液等方面的严重不良反应,极少数患者用药初期会出现头痛伴面部潮红、恶心、呕吐等轻微反应。本研究样本量小,且随访时间较短,对贝前列素钠应用于慢性左心衰竭合并肺动脉高压治疗的远期预后及生存率尚不明确,还需进一步研究。

参考文献

[1] GALIÈ N,HUMBERT M,VACHIER Y JL,et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension:The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS);Endorsed by:Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC),International Society for Heart and Lung Transplantation

(ISHLT)[J]. Eur Heart J,2016,37(1):67-119.
[2] GUZZI M,BORLAUG BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease[J]. JACC,2013,62(5):100-108.
[3] GUGLIN M,KHAN H. Pulmonary hypertension in heart failure[J]. J Cardiac Fail,2010,16(6):461-474.
[4] FANG JC, DEMARCO T, GIVERTZ MM,et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult—a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation[J]. J Heart Lung Transplant,2012,31(9):913–933.
[5] MILLER WL,MAHONEY DW,MICHELENA HI,et al. Contribution of ventricular diastolic dysfunction to pulmonary hypertension complicating chronic systolic heart failure[J]. JACC Cardiovasc Imaging,2011,4(9):946-954.
[6] HOEPER MM,BARBERA JA,CHANNICK RN,et al. Diagnosis,assessment,and treatment of non-pulmonary arterial hypertension. Pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol,2009,54(1 Suppl):S85-S96.
[7] ZILE MR,BENNETT TD,SUTTON MSJ,et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure:pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures[J]. Circulation,2008,118(14):1433-1441.
[8] KJAERGAARD J,AKKAN D,IVERSEN KK,et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure[J]. Am J Cardiol,2007,99(8):1146-1150.
[9] GRIGIONI F,POTENA L,GALIE N,et al. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure[J]. J Heart Lung Transplant,2006,25(10):1241-1246.
[10] CAPPOLA TP,FELKER GM,KAO WHL,et al. Pulmonary hypertension and risk of death in cardiomyopathy:patients with myocarditis are at higher risk[J]. Circulation,2002,105(14):1663-1668.
[11] KHUSH KK,TAISSA G,BUTLER J,et al. Effect of pulmonary hypertension on clinical outcomes in advanced heart failure:analysis of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) database[J]. Am Heart J,2009,157(6):1026-1034.