

0.9%氯化钠注射液(浓度 $30\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)静脉滴注和以 250 mL 0.9%氯化钠注射液(浓度 $60\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)自动注药泵 24 h 恒速静脉输液的方案提供依据。

REFERENCES

- [1] LUO X H, LIU W. Endostar [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2006, 15(21): 1893-1895.
- [2] WANG Y Q, ZHANG S G, XU T, et al. Chemical stability of cyclophosphamide in glass bottle and PVC infusion bags [J]. J Pharm Pract(药学实践杂志), 2010, 28(5): 361-362.
- [3] ZHOU Q, ZHU L L. Adsorption of 5 cardiovascular drugs by disposable syringe in intravenous administration via micro-pump [J]. Chin J Clin Pharm(中国临床药学杂志), 2000, 9(5): 301-302
- [4] DU L F, ZHU L L, ZHOU Q. Adsorption of urapidil by disposable syringe in intravenous administration via micro-pump [J]. Her Med(医药导报), 2005, 24(12): 1182.
- [5] KISKER O, BECKER C M, PROX D, et al. Continuous administration of endostatin by intraperitoneally implanted osmotic pump improves the efficacy and potency of therapy in a mouse xenograft tumor model [J]. Cancer Res, 2001, 61(20): 7669-7674.
- [6] KLUBO-GWIEŻDZIŃSKA J, JUNIK R, KOPCZYŃSKA E. Serum endostatin levels in patients with metastatic and non-metastatic well-differentiated thyroid cancer [J]. Endokrynol Pol, 2010, 61(1): 7-12.
- [7] ZHANG HY, HAN Q W, XU Y F, et al. The methods for determining the purity and *in vitro* or *in vivo* activity of recombinant human endostatin [J]. Cancer Biol Ther, 2005, 4(2): 207-212.
- [8] WANG M J, ZHANG H, LU Y, et al. Stability of rh-endostatin and fabrication/release test of rh-endostatin loaded PLGA microspheres [J]. Acad J Second Mil Med Univ(第二军医大学学报), 2009, 30(1): 28-31.

收稿日期: 2012-10-06

前列腺素 E1 对肺心病并心力衰竭患者肺动脉压及心功能的影响

张卓一, 黄小民, 丁黎敏, 陆如凤(浙江省中医院急诊科, 杭州 310016)

摘要: 目的 观察前列腺素 E1(PGE1)对肺心病并心力衰竭患者肺动脉血流动力学参数、血浆脑钠肽及内皮素的影响。方法 将 80 例肺心病患者随机分为 2 组, 对照组予利尿、强心、抗感染、纠正内环境紊乱等传统治疗, 治疗组在传统治疗基础上给予 PGE1 静滴, 疗程 10 d。比较治疗前后 2 组患者心率(HR)、呼吸频率(R)、收缩压(SBP)、舒张压(DMP)、尿量(UV)的临床指标, 肺动脉收缩压(SPAP)、肺动脉平均压(MPAP)、肺动脉舒张压(DPAP)、左室射血分数(LVEF)及心输出量(CO)的心脏超声检查结果, 动脉血氧分压、二氧化碳分压 $[p(\text{CO}_2)]$ 、血浆 BNP、内皮素-1(ET-1)的实验室指标间的区别。结果 治疗后, 2 组 UV 明显增多, SPAP、MPAP、DPAP、BNP 和 ET-1 明显降低, 治疗组与对照组比较, 差异有统计学意义($P>0.05$)。结论 PGE1 对肺心病心力衰竭患者有显著疗效, 能显著降低肺动脉压力, 改善心力衰竭, 可保护血管内皮功能及降低 BNP 值。

关键词: 前列腺素 E1; 肺心病; 心力衰竭; 超声心动图; 脑钠肽; 内皮素

中图分类号: R972.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)12-1302-04

Effect of Prostaglandin E1 on Pulmonary Artery Pressure and Heart Failure Patients Cardiac Function in Patients with Pneumocardial Disease Complicated Cardiac Failure

ZHANG Zhuoyi, HUANG Xiaomin, DING Liming, LU Rufeng(Emergency Department of Zhejiang Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital, Hangzhou 310016, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate clinical therapeutic effects of prostaglandin E1(PGE1) on hemodynamics and plasma BNP, ET-1 in cor pulmonale with heart failure and pulmonary hypertension. **METHODS** Eighty patients with cor pulmonale were randomly divided into treatment group($n=40$, PGE1, 10 days, iv drip add conventional therapy including diuretic, enhancing myocardial contractility, anti-infection, correction of electrolyte and acid-base balance) and control group($n=40$, conventional therapy). The changes of clinical manifestation such as heart rate(HR), respiratory rate(R), systolic blood pressure(SBP), diastolic blood pressure(DMP), urine output(UV), cardiac ultrasound results, arterial partial pressure of oxygen $[p(\text{O}_2)]$, carbon dioxide partial pressure $[p(\text{CO}_2)]$, plasma BNP, endothelin-1(ET-1) were measured before and after treatment. **RESULTS**

作者简介: 张卓一, 女, 硕士, 副主任医师 Tel: 13858190336 E-mail: zhangzhuoyi701213@163.com

After treatment, UV was significantly increased, SPAP, MPAP, DPAP, BNP and ET-1 were decreased. Compared with control group, there was significant difference in treatment group. **CONCLUSION** PGE1 on cor pulmonale with heart failure have significant effects, can significantly reduce pulmonary artery pressure, improve heart failure, may protect vascular endothelial function and reduce the level of BNP.

KEY WORDS: prostaglandin E1; pulmonary heart disease; heart failure; echocardiography; brain natriuretic peptide; endothelin-1

慢阻肺是临床上极为常见的疾病, 占农村疾病死亡率首位, 位于城市疾病死亡率第 3~4 位, 慢阻肺患者晚期均合并肺心病即肺动脉高压及心力衰竭, 严重影响患者生活质量, 且预后不良, 致死率、致残率均较高^[1]。传统的强心、利尿、扩血管治疗肺动脉高压具有一定疗效, 但不良反应较多且疗效难以令人满意^[2], 迄今为止慢阻肺合并肺动脉高压仍是国内外治疗的难点。前列腺素 E1(PGE1)是近年来较为推崇的降低肺动脉压力的药物, 国内外研究发现其在先天性心脏病肺动脉高压、结缔组织病肺动脉高压中^[3-4]均有一定疗效, 但 PGE1 对慢阻肺合并肺动脉高压方面的临床研究甚少, 为此, 本研究选用 PGE1 注射液治疗慢阻肺合并肺动脉高压患者, 通过观察临床症状改变、心脏超声检查结果, 以及血气分析、血浆脑钠肽(BNP)、内皮素(ET-1)的变化了解其对肺心病肺动脉高压的临床疗效及对心脏神经内分泌的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象

经本院伦理委员会批准, 并签署知情同意书, 选取 2011 年 1 月—2012 年 12 月在我院住院的肺心病并心衰患者 80 例, 入院后详细询问病史、体格检查和实验室检查, 包括血常规、C 反应蛋白、生化、血气分析、胸部 CT、心电图、超声心动图, 确诊为肺心病合并慢性支气管炎急性加重(AECOPD)。AECOPD 诊断依据 2002 年中华呼吸病学会的诊断标准^[5]: ①COPD 病史 5 年以上; ②有右心功能不全的表现: 颈静脉怒张、肝肿大压痛、颈静脉反流征阳性、下肢水肿; ③心脏超声检查显示, 静息时肺动脉平均压 >30 mmHg、右心室室壁厚度 >5 mm, 右心室流出道内径 >30 mm, 右心室内径 >20 mm。同时必需排除合并急性肺梗死、支气管哮喘、急性冠脉综合征、肾功能不全、急性左心衰等患者。将患者随机分为 2 组: 对照组 40 例, 男 28 例, 女 12 例, 年龄 58~78 岁, 平均 (65.35 ± 12.34) 岁, 病程 6~65 年, 平均病程 (25 ± 11.67) 年, 心功能 II~IV; 治疗组 40 例, 男 26 例,

女 14 例, 年龄 56~79 岁, 平均 (64.78 ± 11.53) 岁, 病程 5~66 年, 平均病程 (26 ± 10.45) 年, 心功能 II~IV。2 组年龄、性别、基础疾病基本相似、心功能无显著性差异。

1.2 研究方法

2 组均采用肺心病心衰患者的常规治疗, 如低流量吸氧、抗感染、利尿剂、洋地黄、解痉、平喘、纠正电解质及酸碱失衡等; 治疗组在此基础上加用前列地尔注射液(凯时, 北京泰德制药股份有限公司, 1 mL: 5 μ g) 治疗, 其用法为每天 $3 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 连续 2 h 静脉滴注输入, 1 次 $\cdot \text{d}^{-1}$, 共 10 d。用药期间密切关注药物反应, 如出现血压突然下降、休克、心衰加重、过敏反应立即停用。

1.3 主要观察指标

临床指标: 观察 2 组患者入院当时及治疗 10 d 后心率(HR)、呼吸频率(R)、收缩压(SBP)、舒张压(DMP)、尿量(UV)。

心脏超声: 采用 HP S5500 彩色多普勒超声仪进行常规检查, 应用连续波多普勒技术(CW)检测三尖瓣和肺动脉瓣返流频谱, 分别应用三尖瓣返流压差法和肺动脉瓣返流压差法计算出肺动脉收缩压(SPAP)、肺动脉平均压(MPAP)、肺动脉舒张压(DPAP)、左室射血分数(LVEF)及心输出量(CO)的测定采用改良 Simpson 法。

实验室指标: 分别于入院即刻及治疗 10 d 后采血测定血浆 BNP、ET-1 水平, 血浆 BNP 测定采用美国 BIOSITE(博适)公司生产的 BNP 诊断仪检测, 应用荧光免疫夹心法测定, ET-1 测定采用放免法, 严格按试剂盒说明进行操作。动脉血气采集患者桡动脉, 血气分析采用 BAY-ER348 型血气分析仪, 测定动脉血氧分压 $[p(\text{O}_2)]$ 、二氧化碳分压 $[p(\text{CO}_2)]$ 。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件包进行统计分析, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验进行组间比较, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

用药期间未出现严重不良反应，治疗组注射部位出现血管炎 2 例，脸面潮红、心悸 1 例，腹胀恶心 1 例，对症处理后均缓解。

2.1 临床指标

观察发现治疗后 2 组患者 HR、R 均较治疗前

明显降低($P<0.05$)，但治疗后 2 组间比较差异不具有统计学意义($P>0.05$)；SBP 及 DMP 治疗后有所下降，但下降不具有统计学意义($P>0.05$)；治疗后 2 组 UV 均明显多于治疗前($P<0.05$)，治疗组较对照组更为显著，差异具有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 1。

表 1 两组患者治疗前后各临床指标($n=40, \bar{x} \pm s$)

Tab 1 Clinical indicators of patients in two groups before and after treatment($n=40, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	HR/次·min ⁻¹	R/次·min ⁻¹	SBP/mmHg	DMP/mmHg	UV/mL·d ⁻¹
对照组	治疗前	108±12.34	28±3.65	134±15.45	87±8.52	1 204±230
	治疗后	80±8.36 ¹⁾	24±3.87 ¹⁾	129±14.68	83±7.98 ²⁾	1 800±205 ²⁾
治疗组	治疗前	107±11.87	27±4.46	136±16.56	86±7.46	1 109±226
	治疗后	78±7.98 ¹⁾	22±3.47 ¹⁾	128±13.43	82±7.57 ²⁾	2 100±205 ²⁾³⁾

注：与治疗前比较，¹⁾ $P<0.05$ ，²⁾ $P<0.01$ ；与对照组比较，³⁾ $P<0.05$

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with control group, ³⁾ $P<0.05$

2.2 心脏超声变化

治疗后 2 组 SPAP、MPAP、DPAP 较治疗前显著降低($P<0.01$)，LVEF 及 CO 较治疗前明显升高($P<0.05$)。与对照组比较，治疗后治疗组 SPAP、MPAP、DPAP 差异具有统计学意义($P<0.05$)，LVEF、CO 差异不具有统计学意义($P>0.05$)，结果见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 SPAP、MPAP、DPAP、LVEF 及 CO 变化($n=40$)

Tab 2 SPAP, MPAP, DPAP, LVEF and CO changes of patients in two groups before and after treatment($n=40$)

指 标	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
SPAP/mmHg	67±11.23	55±11.21 ²⁾	68±10.24	50±9.23 ²⁾³⁾
MPAP/mmHg	55±6.28	43±4.23 ²⁾	54±5.24	39±5.54 ²⁾³⁾
DPAP/mmHg	35±4.11	32±4.02 ²⁾	36±5.01	29±3.81 ²⁾³⁾
LVEF/%	52±7.28	56±6.11 ¹⁾	51±6.23	57±6.35 ¹⁾
CO/L·min ⁻¹	4.12±0.98	4.91±1.02 ¹⁾	4.22±1.08	5.11±1.12 ¹⁾

注：与治疗前比较，¹⁾ $P<0.05$ ，²⁾ $P<0.01$ ；与对照组比较，³⁾ $P<0.05$

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with control group, ³⁾ $P<0.05$

2.3 实验室指标

2 组患者经治疗后血浆 BNP、ET-1、 $p(\text{CO}_2)$ 较治疗前明显降低($P<0.05$)， $p(\text{O}_2)$ 较治疗前明显升高($P<0.05$)，治疗后 BNP、ET-1 值两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)，但 $p(\text{O}_2)$ 、 $p(\text{CO}_2)$ 值两组间比较差异不具有统计学意义($P>0.05$)，结果见表 3。

表 3 两组患者治疗前后动脉血 $p(\text{O}_2)$ 、 $p(\text{CO}_2)$ 及血浆 BNP、ET-1 的变化($n=40$)

Tab 3 Arterial $p(\text{O}_2)$, $p(\text{CO}_2)$ and plasma BNP, ET-1 changes of patients in two groups before and after treatment($n=40$)

指 标	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
$p(\text{O}_2)$ /mmHg	45±5.28	65±7.34 ¹⁾	43±6.11	67±8.01 ¹⁾
$p(\text{CO}_2)$ /mmHg	68±7.28	55±7.11 ¹⁾	67±6.23	52±6.35 ¹⁾
BNP/pg·mL ⁻¹	239±25.67	164±19.65 ¹⁾	234±31.41	120±13.45 ¹⁾²⁾
ET-1/ng·L ⁻¹	102±11.21	88±11.21 ¹⁾	104±10.99	65±9.32 ¹⁾²⁾

注：与治疗前比较，¹⁾ $P<0.05$ ，与对照组比较，²⁾ $P<0.05$

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with control group, ²⁾ $P<0.05$

3 讨论

肺心病肺动脉高压发病机制是由于长期慢性缺氧引起肺动脉持续收缩，尤其是肺组织微动脉和较细的肌型动脉的收缩导致肺动脉高压，进而引起右心室超负荷和右心衰竭，肺动脉持续收缩是引起肺动脉高压的主要发病环节，如何减轻肺动脉高压，对于肺心病患者来说甚为关键。传统治疗肺动脉高压疗效甚微，且不良反应较大^[6]。PGE1 化学名称为(1R,2R,3R)-3-羟基-2-[(E)-(3S)-3-羟基-1-辛烯基]-5-氧代环戊烷庚酸，是一种高效生物活性物质，不仅有明显扩张血管作用，还具有抑制血小板聚集，降低血液黏度和红细胞聚集性，改善微循环，防止动脉粥样化脂质斑形成和改善神经损害等作用^[7]。前列地尔注射液是 PGE1 的第 3 代制剂，脂微球剂型，与传统剂型相比具有靶向、

长效、高效、安全、方便,大大降低了不良反应,增进了疗效,为临床广泛应用创造了条件。国内临床上应用前列地尔注射液主要治疗周围动脉病变如血栓性脉管炎、闭塞性动脉硬化等。近年国外学者对该药研究发现能明显扩张肺动脉,降低肺动脉血管的阻力和提高右心室心输出量。但对AECOPD所致的肺动脉高压,因担忧PGE1降低肺动脉压力和肺阻力时,通气-血流比值下降、无效腔增加,是否能真正给患者带来益处尚无定论^[8]。本研究发现AECOPD所致肺心病加用PGE1治疗后,患者尿量均明显增加,2组比较差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后患者SPAP、MPAP、DPAP值较治疗前显著降低,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$);患者HR、R、SBP、DMP、LVEF、CO治疗后有所下降,但与对照组比较不具有统计学意义($P>0.05$)。提示PGE1能明显降低肺血管压力和肺阻力,降低右心室负荷,但对左心输出量变化影响不大,其改善心功能机制主要通过右心室前后负荷的减轻。同时本研究发现,应用PGE1治疗后2组患者血浆BNP、ET-1、 $p(\text{CO}_2)$ 较治疗前明显降低($P<0.05$), $p(\text{O}_2)$ 较治疗前明显升高($P<0.05$),但治疗后 $p(\text{O}_2)$ 、 $p(\text{CO}_2)$ 值2组间比较差异不具有统计学意义($P>0.05$)。提示PGE1应用不会引起肺心病患者 $p(\text{O}_2)$ 、 $p(\text{CO}_2)$ 指标恶化,治疗后BNP、ET-1值明显降低,2组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。而众所周知,BNP是反应心力衰竭程度极有价值的指标,它不仅可鉴别是否有心衰,而且对患者的预后、治疗转归均有预测作用^[9-10],BNP下降预示心衰的改善。ET-1由血管内皮细胞分泌,ET-1值升高是判断其血管内皮损伤的公认指标,其循环中的数量可以反映血管内皮损伤的严重程度^[11]。

PGE1对肺心病患者的作用机制可能主要通过以下几方面:①选择性扩张肺动脉血管,减轻肺动脉压力及降低肺血管阻力;②扩张冠状血管,增加心肌供血,增加心肌收缩力;③能抑制血清ET-1缩肺血管因子的合成,同时作用于血管平滑肌内皮细胞膜和血小板膜上的PGE1受体,激活血小板膜和内皮细胞膜上的腺苷酸环化酶,使cAMP水平升高,抑制血小板在肺部的聚集,抑制TXA2释放,改变PGI2/TXA2的失调比例,防止血管痉挛;④增加心肌cAMP水平,心肌摄取 Ca^{2+} 增加,心肌收缩力增强,提高组织供血供氧;⑤阻止神

经内分泌系统的激活,PGE1可阻止交感神经系统的激活,使心房利钠激肽下降,去甲肾上腺素和内皮素处于低水平,对心衰有良好的临床和血流动力学效应^[7]。

综上所述,本研究显示PEG1可显著降低肺动脉压力,促进排尿,减轻右心室负荷,减少BNP、ET-1的合成与分泌,阻止心脏神经内分泌系统的激活,从而发挥其血管内皮及心肌保护,使用安全、方便,可作为一种治疗AECOPD合并肺心病肺动脉高压的有效药物,值得临床医生进一步推广应用。

REFERENCES

- [1] CAI B Q. New understanding of the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension [J]. Chin J Pract Intern Med(中国实用内科杂志), 2010, 30(12): 1068-1071.
- [2] XIAO F, LI N, WANG S C. Chronic obstructive pulmonary disease-related pulmonary hypertension clinical observation [J]. China J Mod Med(中国现代医学杂志), 2009, 19(14): 2218-2221.
- [3] WANG X, HUANG X Y, XIAO Y B. Observation of curative effects of lopi prostaglandin E1 on congenital heart disease complicated with pulmonary hypertension in children [J]. J Pediatric Pharm(儿科学杂志), 2012, 12(18): 1-3.
- [4] WILLIAMS M H, DAS C, HANDLER C E, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era [J]. Heart, 2006, 92(7): 926-932.
- [5] Group of Technical Guidance for Tuberculosis Epidemiological Survey in Heilongjiang Province, Office of Tuberculosis Epidemiological Survey in Heilongjiang Province. Diagnosis and treatment guideline of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin J Tuberc Respir Dis(中华结核和呼吸杂志), 2002, 25(1): 8-9.
- [6] SITBON O, HUMBERT M, JAGOT J L, et al. Inhaled nitric oxide as screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension [J]. Eur Respir J, 1998, 12(2): 265-270.
- [7] BAI L N, ZHOU M, LI Y H. Mechanisms of pharmacological effects of alprostadil lipo preparations [J]. J China Japan Friendship Hosp(中日友好医院学报), 2008, 22(1): 47-50.
- [8] SHEN J Y, CHEN S L, WU Y X, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus [J]. Rheumatol Int, 1999, 18(4): 147-151.
- [9] BERGER R, HUELSMAN M, STRECKER K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure [J]. Circulation, 2002, 105(20): 2392-2397.
- [10] LMINI R, MASSON S, DE-ANGELIS N, et al. Role of brain natriuretic peptide in the diagnosis and management of heart failure: current concepts [J]. J Card Fail, 2002, 8(5): 288-299.
- [11] SHEN J, HE B, WANG B. Effects of lipo-prostaglandin E1 on pulmonary hemodynamics and clinical outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. Chest, 2005, 128(2): 714-719.

收稿日期: 2013-03-13