

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.01.09

## 曲前列尼尔联合西地那非在 室间隔缺损合并肺动脉高压围术期的应用

王 舰, 邬晓臣, 刘敬臻, 何思毅, 陈 杰, 刘元章, 蒋 利, 张近宝

**[摘要]:**目的 探讨围术期采用曲前列尼尔联合西地那非治疗先天性心脏病室间隔缺损(VSD)合并肺动脉高压(PAH)患儿的疗效和预后。方法 回顾性分析 2018 年 1 月至 2019 年 1 月在本院诊断 VSD 合并 PAH,择期行开胸心脏手术患儿,根据围术期除曲前列尼尔基础上是否联用西地那非治疗,分为单药治疗组及联用治疗组。结果 共纳入患儿 48 例,其中单药组 29 例,联用组 19 例。两组患儿入院一般临床指标,术前肺动脉压力(PAP)、左室射血分数(LVEF)、经皮血氧饱和度、B 型利钠肽(BNP)、肌酸激酶同工酶(CKMB)、肌钙蛋白 I(cTnI)及 C 反应蛋白(CRP)等无统计学差异( $P>0.05$ )。两组术中主动脉阻闭时间无统计学差异( $P>0.05$ ),但联用组的心肺转流时间明显低于单药组( $P<0.05$ ),术后两组 PAP、经皮血氧饱和度较术前均得到明显改善( $P<0.05$ ),但术后两组之间无统计学差异( $P>0.05$ )。术后两组间 LVEF 也未见明显差别( $P>0.05$ )。与单药组相比,联用组机械通气时间及 ICU 住院时间明显缩短( $P<0.01$ )。联用组患儿术后 BNP、CKMB 及 cTnI 水平显著低于单药组( $P<0.05$ ),而术后两组之间的 CRP 无统计学差异( $P>0.05$ )。无一例患儿发生 PAH 危象。结论 先天性心脏病合并 PAH 影响患儿预后,围术期采用曲前列尼尔治疗的基础上联用西地那非能够明显提高手术近期疗效改善患儿预后。

**[关键词]:** 曲前列尼尔;西地那非;室间隔缺损;肺动脉高压;心肺转流

## The treatment of treprostinil combined with sildenafil on perioperative patients of ventricular septal defects with pulmonary arterial hypertension

Wang Jian, Wu Xiaochen, Liu Jingzhen, He Siyi, Chen Jie, Liu Yuanzhang, Jiang Li, Zhang Jinbao

Department of Cardiothoracic Surgery, General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083, China

Corresponding author: Zhang Jinbao, Email: zjbwyw@sina.com

**[Abstract]: Objective** To investigate the effects and prognosis of treprostinil combined with sildenafil treatment on perioperative patients of ventricular septal defects (VSD) with pulmonary arterial hypertension (PAH). **Methods** From January 2018 to January 2019, 48 patients of VSD concomitant with PAH underwent elective cardiac surgery were selected and analyzed retrospectively. Patients were divided into mono-therapy group ( $n=29$ ) and concomitant-therapy group ( $n=19$ ) according to whether sildenafil was combined with treprostinil or not. **Results** There was no significant difference in the general clinical data, preoperative pulmonary arterial pressure (PAP), left ventricular ejection fraction (LVEF), transcutaneous oxygen saturation, type B natriuretic peptide (BNP), creatine kinase MB (CKMB), Troponin I (cTnI), and C-reactive protein (CRP) between the two groups ( $P>0.05$ ). There was also no significant difference in the aortic cross-clamp time between two groups ( $P>0.05$ ). Whereas, cardiopulmonary bypass time was significantly decreased in the concomitant-therapy group ( $P<0.05$ ). Postoperative PAP and transcutaneous oxygen saturation were significantly ameliorated compared with those before operation ( $P<0.05$ ), however, no statistic difference was observed between the two groups postoperatively ( $P>0.05$ ) between the two groups. No significance was found in LVEF as well between the two groups ( $P>0.05$ ). Compared with mono-therapy group, the mechanical ventilation and ICU stay time were significantly decreased in concomitant-therapy group ( $P<0.01$ ). The BNP, CKMB, and cTnI were obviously decreased in the concomitant-therapy group postoperatively ( $P<0.05$ ). No significant difference was detected in CRP ( $P>0.05$ ). No patients experienced pulmonary hypertensive crisis. **Conclusion** Congenital disease with PAH severely affected the prognosis of the patients. Perioperative treatment of treprostinil combined with sildenafil could significantly improve the short-term outcomes of pediatric patients.

**[Key words]:** Treprostinil; Sildenafil; Ventricular septal defect; Pulmonary arterial hypertension; Cardiopulmonary bypass

**基金项目:**国家自然科学基金青年科学基金项目(81701115);西部战区总医院创新人才项目(41732C11F)

**作者单位:**610083 成都,中国人民解放军西部战区总医院心胸外科

**通信作者:**张近宝,Email:zjbwyw@sina.com

左向右分流的先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD), 如室间隔缺损 (ventricular septal defects, VSD) 常合并肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH), 尤其合并中~重度 PAH 是外科手术的临界状态, 手术风险高, 且若进展为艾森曼格综合征则可能丧失手术机会<sup>[1]</sup>, 另外, 术后持续存在的 PAH 可影响右心功能, 甚至出现 PAH 危象, 导致血流动力学障碍和脱离呼吸机困难, 严重影响患儿术后恢复和生存<sup>[2]</sup>, 因此如何有效控制 PAH 成为临床治疗的关键点。目前, 前列环素及其类似物、5 型磷酸二酯酶抑制剂 (phosphodiesterase type 5 inhibitor, PDE-5i) 及内皮素受体拮抗剂等 PAH 靶向治疗药物已广泛用于临床, 大大提高了患儿的生存率, 曲前列尼尔作为前列环素类似物, 是治疗重度 PAH 的有效药物<sup>[3]</sup>, 西地那非作为 PDE-5i 的代表性药物也被证实用于儿童 PAH 治疗的有效性和安全性<sup>[4]</sup>。两者联合用药的研究目前报道较少, 本研究回顾性分析并探讨了围术期应用曲前列尼尔联合西地那非治疗 VSD 合并 PAH 患儿的疗效和预后。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象和分组** 本实验为回顾性研究, 选择 2018 年 1 月至 2019 年 1 月在本院住院择期行 CHD 开胸心脏直视手术的患儿, 入院诊断 VSD 合并中~重度 PAH, 围术期行降肺动脉压 (pulmonary arterial pressure, PAP) 治疗者。纳入标准: 入院后通过经胸彩色超声心动图检查, 采用三尖瓣反流法估测 PAP  $\geq 55$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 诊断为中~重度 PAH 患儿; 排除标准: ①CHD 介入封堵治疗; ②艾森曼格综合征; ③肝肾功能不全; ④严重感染; ⑤排除存在除 CHD 以外导致 PAH 的不良因素, 如特发性肺高压; ⑥临床资料缺失。符合纳入标准患儿共 56 例, 其中 3 例行 VSD 介入封堵治疗, 2 例诊断严重肺部感染, 3 例存在临床资料缺失, 最终 48 例患儿纳入本研究。根据围术期应用曲前列尼尔基础上是否联合西地那非治疗, 将单用曲前列尼尔者纳入单药治疗组 (n = 29), 曲前列尼尔同时联用西地那非者纳入联用治疗组 (n = 19)。

**1.2 治疗方法** 术前两组患儿均常规给予口服药物强心、利尿治疗。单药治疗组: 给予曲前列尼尔 (瑞莫杜林, UNITED THERAPEUTICS CORPORATION 公司, 美国, 进口药品注册证号 H20140305) 静脉微泵给药, 初始剂量为 1.25 ng/(kg·min), 根据患儿治疗效果及耐受情况调整剂量, 维持剂量为 5~30 ng/(kg·min)。联用治疗组: 在前者曲前列尼尔

基础上同时加用西地那非 (辉瑞制药有限公司, 国药准字 H20020528) 口服治疗, 0.6 mg/kg, 每日三次。上述治疗均于术前 1 周开始并持续至术后。手术方式均采用胸骨正中切口心肺转流 (cardiopulmonary bypass, CPB) 下行心内直视心脏畸形修补手术。

**1.3 观察指标** 观察并评估两组患儿的一般临床状况: 包括一般临床资料、术中主动脉阻闭时间、CPB 时间、术后机械通气时间及 ICU 住院时间等, 入院和出院时采用超声心动图评估: PAP、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF), 入院和出院前经皮血氧饱和度 (非吸氧状态下), 入院和术后 48 h 的 B 型利钠肽 (type B natriuretic peptide, BNP)、肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase MB, CK-MB)、肌钙蛋白 I (Troponin I, cTnI)、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等指标。

**1.4 统计学方法** 数据分析采用 SPSS 22.0 进行统计分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示, *t* 检验用于比较正态分布的计量资料, 非参数检验用于非正态分布数据。组间均数比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA), 并进行方差齐性检验, 如方差不齐则采用秩和检验。P < 0.05 认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般临床资料** 本研究一共纳入 VSD 合并 PAH 患儿 48 例。年龄 1.1~37.5 月, 其中男性 21 例。VSD 类型除单一 VSD 外, 还包括同时合并房间隔缺损 (atrial septal defects, ASD)、动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus, PDA)。患儿的人口统计学和基线特征见表 1。

表 1 患儿人口统计学和基线特征 (n = 48)

项目	数量 [n (%)]
性别	
女	27 (56.2)
VSD 类型	
膜周	26 (54.2)
肌部	6 (12.5)
膜周+肌部	16 (33.3)
诊断	
VSD	11 (22.9)
VSD+ASD	26 (54.2)
VSD+PDA	8 (16.7)
VSD+ASD+PDA	3 (6.2)

**2.2 术前资料** 两组患儿年龄、体重、体表面积 (body surface area, BSA)、术前经皮血氧饱和度、LVEF、PAP、BNP、CKMB、cTnI 和 CRP 均无统计学差异 ( $P > 0.05$ ), 提示入院后术前检查两组患儿间心功能、肺动脉压力、心肌损伤情况及炎症反应均无明显差异。见表 2。

表 2 术前两组患儿间变量的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	单药治疗组 (n=29)	联用治疗组 (n=19)	P 值
年龄(月)	10.1 ± 6.1	9.8 ± 5.3	0.21
体重(kg)	6.1 ± 3.7	5.9 ± 3.4	0.29
BSA(m <sup>2</sup> )	0.41 ± 0.17	0.39 ± 0.14	0.12
氧饱和度(%)	95.3 ± 6.3	94.7 ± 6.6	0.25
LVEF(%)	66.1 ± 8.7	66.8 ± 8.3	0.51
PAP(mmHg)	75.6 ± 6.3	77.6 ± 8.1	0.13
BNP(pg/ml)	238.6 ± 86.4	228.6 ± 79.3	0.09
CKMB(ng/ml)	2.91 ± 0.99	2.74 ± 0.92	0.17
cTnI(ng/ml)	0.075 ± 0.033	0.069 ± 0.029	0.10
CRP(μg/ml)	0.83 ± 0.41	0.94 ± 0.50	0.21

**2.3 术中和术后资料** 患儿术后的 LVEF 与术前相比并无显著差别 ( $P > 0.05$ ), 且单药组与联用组间也无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。术后经皮血氧饱和

度较术前明显升高 ( $P < 0.05$ ), 但两组之间比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。术中主动脉阻断时间两组无统计学差异 ( $P > 0.05$ ), 但联用组患儿 CPB 时间明显低于单药组 ( $P = 0.03$ )。此外, 两组患儿术后的 PAP 均显著低于术前 ( $P < 0.01$ ), 但两组之间比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。本研究也观察到联用组患儿术后第 2 天的 BNP、CKMB 及 cTnI 水平显著低于单药组 ( $P < 0.05$ , 见表 3 和图 1)。而术后两组之间的 CRP 无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。与单药组相比, 术后联用组患儿机械通气时间和 ICU 住院时间也明显缩短 ( $P < 0.01$ )。本研究中无一例患儿发生 PAH 危象。患儿术后均康复出院, 无一例死亡。见表 3。

表 3 术中和术后两组患儿间变量的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	单药治疗组 (n=29)	联用治疗组 (n=19)	P 值
主动脉阻断时间(min)	37.9 ± 10.8	38.5 ± 12.8	0.21
CPB 时间(min)	58.6 ± 14.7	55.1 ± 13.1	0.03
氧饱和度(%)	98.1 ± 4.3	98.5 ± 5.1	0.32
LVEF(%)	66.7 ± 8.4	67.1 ± 9.3	0.25
PAP(mmHg)	28.6 ± 5.7	27.9 ± 4.9	0.19
机械通气时间(h)	14.7 ± 4.9	11.6 ± 3.3	<0.001
ICU 时间(d)	4.6 ± 1.5	3.1 ± 1.6	0.003

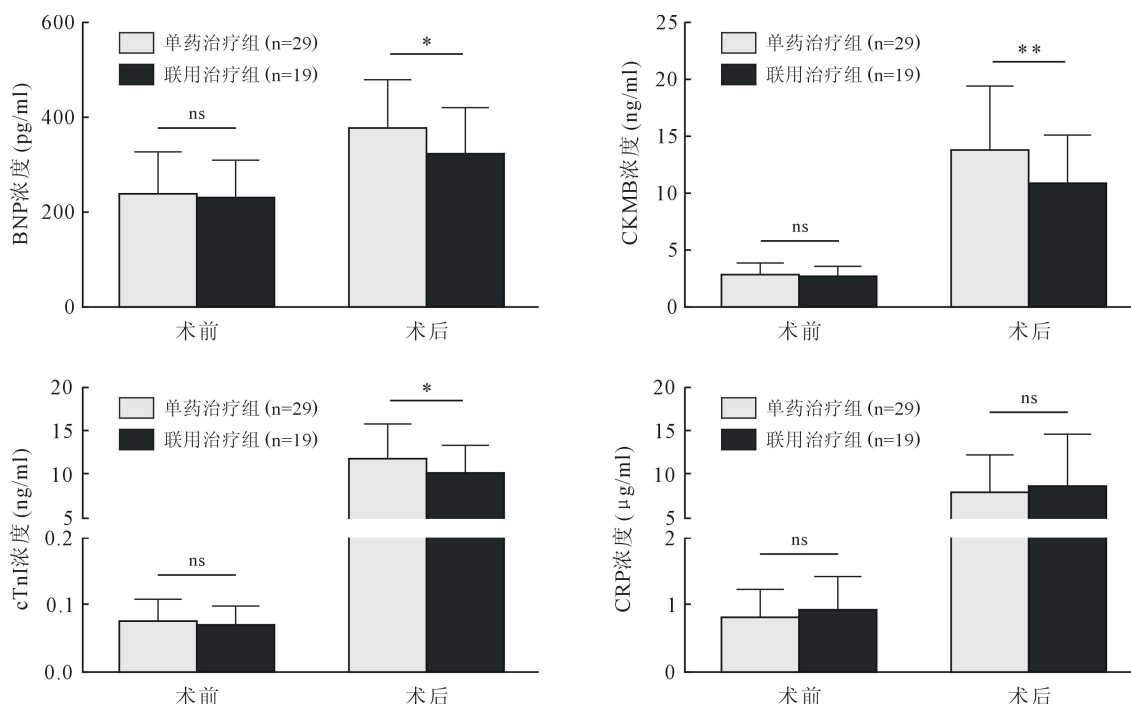


图 1 单药组和联用组间 BNP、CKMB、cTnI 和 CRP 在术前和术后的浓度变化

注: \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ; ns: 无统计学差异

### 3 讨论

CHD 最常见的类型即 VSD,其发病率约占 CHD 的 40%左右。由于存在左向右分流导致肺血流量增加,大多 VSD 往往合并有 PAH。而 PAH 是 CHD 最危险的并发症之一,其最终可以造成 PAH 危象和右心衰竭,甚至导致患儿死亡。尽管通过手术修补心内缺损已经挽救了许多患儿的生命,但合并中~重度 PAH 患儿的术后并发症和死亡率依然较高。近年来越来越多研究观察到通过术中和术后积极控制 PAH 可以有效改善 CHD 合并 PAH 手术结局及患儿预后<sup>[5-6]</sup>。CHD 术后残存 PAH 是引起 PAH 危象及右心功能不全的主要原因之一<sup>[7]</sup>。因此,有效控制围术期患儿 PAH 可能对 CHD 修补手术患儿预后有利。

目前临床上治疗 CHD 合并 PAH 的药物主要是几类靶向药物,包括前列环素及其类似物、PDE-5i 及内皮素受体拮抗剂等。曲前列尼尔是一种三环苯前列环素类似物,能够模拟内源性前列环素的作用,其具有扩张血管、抑制血小板聚集、抗细胞增殖及抗炎的特性<sup>[8]</sup>。西地那非是一种特异性 PDE-5i,其能选择性地舒张肺血管、降低肺血管阻力、缓解并改善患儿肺血管结构重建并且抑制 PAH 的形成<sup>[9]</sup>。目前对于单一药物的治疗研究相对较多,但是联合用药的报道较少,本研究观察到围术期单用曲前列尼尔即可以获得较理想的降低 PAH 的效果,其降压效果与曲前列尼尔联合西地那非治疗组间无统计学差异。有趣的是,与曲前列尼尔单药治疗相比,联用西地那非时患儿 CPB 时间明显缩短,该原因可能与西地那非可以抑制表达于右室心肌内的磷酸二酯酶,发挥改善右室肥厚进而提高右心功能的作用有关<sup>[10]</sup>,术后 BNP、CKMB 及 cTnI 水平显著降低,提示心肌损伤明显改善。此外,患儿机械通气时间和 ICU 住院时间也明显缩短,说明在曲前列尼尔基础上联用西地那非治疗能够提高术后近期疗效,本结果与以往报道一致<sup>[11]</sup>,提示西地那非在其中可能发挥了重要的作用。但联用组患儿 CRP 并未明显降低,说明心肌损伤情况的改善可能并非完全是由于术中 CPB 时间缩短所引起。

综上所述,单用曲前列尼尔可以显著降低围术期 PAH,有效消除术后残余 PAH,而在此基础上联

用西地那非可以进一步改善患儿心肌损伤,并缩短患儿机械通气时间和 ICU 住院时间,提高术后近期疗效。然而本研究依然存在局限性,如纳入的病例数较少,且为单中心回顾性研究,另外术前采用右心导管检查评估 PAH 更为准确,因此仍需采用右心导管检查评估 PAH 的多中心前瞻性随机对照研究进一步验证。

### 参考文献:

- [1] Manuel L, Freeman L, Nashef SA. Surgery for Eisenmenger syndrome: time for a rethink[J]. *J R Soc Med*, 2019, 112(12): 512-513.
- [2] Gorenflo M, Gu H, Xu Z. Peri-operative pulmonary hypertension in paediatric patients: Current strategies in children with congenital heart disease[J]. *Cardiology*, 2010, 116(1): 10-17.
- [3] 何建国,黄丽. 肺动脉高压靶向药物治疗进展[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(12): 1145-1148.
- [4] ElMidany AA, Mostafa EA, Azab S, *et al*. Perioperative sildenafil therapy for pulmonary hypertension in infants undergoing congenital cardiac defect closure[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013, 17(6): 963-968.
- [5] Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, *et al*. Updated clinical classification of pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(25 Suppl): D34-D41.
- [6] Bigdelian H, Sedighi M. The role of preoperative sildenafil therapy in controlling of postoperative pulmonary hypertension in children with ventricular septal defects [J]. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2017, 9(3): 179-182.
- [7] Del Pizzo J, Hanna B. Emergency management of pediatric pulmonary hypertension[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2016, 32(1): 49-55.
- [8] McLaughlin VV. Looking to the future: A new decade of pulmonary arterial hypertension therapy[J]. *Eur Respir Rev*, 2011, 20(122): 262-269.
- [9] Avitabile CM, Vorhies EE, Ivy DD. Drug treatment of pulmonary hypertension in children[J]. *Paediatr Drugs*, 2020, 22(2): 123-147.
- [10] Latus H, Delhaas T, Schranz D, *et al*. Treatment of pulmonary arterial hypertension in children[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(4): 244-254.
- [11] Jiang L, Sun W, Zhang K, *et al*. Perioperative sildenafil therapy in pediatric congenital cardiac disease patients[J]. *Int Heart J*, 2018, 59(6): 1333-1339.

(收稿日期:2020-05-07)

(修订日期:2020-05-25)