

前列地尔注射液联合介入治疗动脉导管未闭的疗效

谭慧莲 高磊 刘凌 郑庆厚 李跃征 王震 张密林 刘君

【摘要】目的 观察先天性心脏病动脉导管未闭(PDA)患儿介入封堵术后联合应用前列地尔注射液对术后血浆氨基末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)水平及心室重构的影响。**方法** 选择河北医科大学第一医院2011年1月至2013年1月住院行介入封堵治疗的PDA患儿120例,男53例,女67例,年龄5~8岁[(6.2±2.1)岁]。应用随机数字表法随机分为前列地尔组60例及对照组60例,分别在术前、术后第3天、术后6个月采用双向侧流免疫法测定其血浆NT-proBNP水平,所有患儿在术前、术后第7天和术后6个月分别进行超声心动图检查,测定左心室舒张末前后径(LVEDD)、左心室收缩末前后径(LVESD)、左心室收缩末容量(LVESV)、左心室舒张末容量(LVEDV)、左心室射血分数(LVEF)。比较2组临床特征、血浆NT-proBNP水平及心室重构参数变化。**结果** 2组患儿LVEDD、LVESD、LVEDV、LVESV在介入术后第7天及术后6个月均明显小于术前(P 均 <0.05),且封堵术后6个月前列地尔组较对照组减小更明显($P<0.05$)。2组患儿术前血浆NT-proBNP水平差异无统计学意义($P>0.05$);2组患儿血浆NT-proBNP水平术后第3天与术后6个月比较差异均有统计学意义(P 均 <0.01),且前列地尔组封堵术后6个月较对照组下降更明显($P<0.01$)。**结论** PDA患儿介入封堵术基础上联合前列地尔治疗可进一步降低血浆NT-proBNP水平,并改善患儿的心室重构。

【关键词】 氨基末端脑利钠肽前体;心室重构;介入治疗;前列地尔;动脉导管未闭

Efficacy of Alprostadil injection combined with interventional treatment on patients with patent ductus arteriosus Tan Huilian*, Gao Lei, Liu Ling, Zheng Qinghou, Li Yuezheng, Wang Zhen, Zhang Milin, Liu Jun. * Department of Cardiology, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China
Corresponding author: Liu Jun, Email: 13582361168@163.com

【Abstract】 Objective To observe the changes of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and ventricular remodeling in children with patent ductus arteriosus (PDA) after interventional therapy combined with Alprostadil injection. **Methods** A total of 120 patients [53 male, 67 female, aged (6.2±2.1) years] with PDA for cardiac catheter occlusion in the First Hospital of Hebei Medical University from Jan. 2011 to Jan. 2013 were enrolled in this study. All the patients were randomized to the Alprostadil group ($n=60$) and the control group ($n=60$). Concentrations of plasma NT-proBNP were measured by using Bi-directional lateral flow immunoassay before and the third day and sixth month after cardiac catheterization, respectively. Before and the seventh day and sixth month after cardiac catheterization, the parameters of left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end systolic diameter (LVESD), left ventricular end systolic volume (LVESV), left ventricular end diastolic volume (LVEDV) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were measured by echocardiography. The clinical characteristics, level of plasma NT-proBNP and the change of ventricular remodeling parameters were compared between the two groups. **Results** The parameters of LVEDD, LVESD, LVESV and LVEDV on the third day and sixth months after catheterization were decreased significantly as compared to those before catheterization between 2 groups (all $P<0.05$), while those in the Alprostadil group were more as compared with the control group in the six months after catheterization ($P<0.05$). There was no difference in plasma NT-proBNP levels measured between control group and Alprostadil group before catheterization ($P>0.05$). In the sixth month after catheterization, the plasma NT-proBNP level decreased significantly as compared to that on the third day after catheterization in 2 groups ($P<0.01$), while in the Alprostadil group it was more decreased as compared with the control group (all $P<0.01$). **Conclusions** Alprostadil injection combined interventional therapy can further reduce the level of plasma NT-proBNP and improve ventricular remodeling in the children with PDA.

【Key words】 N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Ventricular remodeling; Interventional therapy; Alprostadil; Patent ductus arteriosus

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.01.018

基金项目:河北省卫生厅医学科学研究重点课题(20100048)

作者单位:050031 石家庄,河北医科大学第一医院心内科(谭慧莲、高磊、刘凌、郑庆厚、王震、张密林、刘君);武警山东总队聊城支队卫生队(李跃征)

通信作者:刘君,Email:13582361168@163.com

动脉导管未闭(PDA)由于肺动脉与主动脉之间存在异常血流通道导致血管容量负荷和压力负荷增高,心脏各腔室压力及形态也随之发生改变。近年随着介入技术日益成熟,介入封堵治疗已经成为 PDA 的首选疗法。研究表明,脑利钠肽(BNP)及其氨基末端前体(NF-proBNP)作为主要反映心室收缩和舒张功能障碍的血浆标志物,均可用于心力衰竭的诊断^[1-2]。近年来,前列地尔注射液通过各种机制在辅助治疗心功能不全方面得到人们的关注^[3]。本研究通过观察先天性心脏病 PDA 患儿介入封堵术后联合应用前列地尔注射液对术后血浆 NT-proBNP 水平及心室结构参数的影响,分析前列地尔对 PDA 患儿心室重构的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择河北医科大学第一医院 2011 年 1 月至 2013 年 1 月住院接受介入封堵治疗的未合并肺动脉高压的 PDA 患儿 120 例,均经超声心动图检查确诊。男 53 例,女 67 例;年龄 5~8 岁[(6.2±2.1)岁];导管最窄处直径 2.7~3.6 mm[(2.9±1.2) mm]。应用随机数字表法随机分为前列地尔组 60 例[男 26 例,女 34 例;年龄 5~8 岁(6.1±2.3)岁],对照组 60 例[男 27 例,女 33 例,年龄 5~8(6.2±2.1)岁]。2 组患儿家长对所做研究均知情同意,且本研究获医院伦理委员会批准。排除患有 2 种以上类型先天性心脏病、患有其他心脏疾病、介入治疗中出现呼吸骤停和/或心跳骤停等严重并发症、曾施行心脏外科手术或其他心脏介入手术的患儿。

1.2 方法

1.2.1 介入治疗 患者均按先天性心脏病介入治疗常规^[4]在局部麻醉或全身麻醉下完成操作,所用封堵器由深圳先健有限公司提供。介入治疗成功标准^[4]:封堵器位置良好,无明显残余血流,住院期间无严重并发症发生。

1.2.2 药物治疗 对照组介入封堵术后给予补液、营养心肌等治疗,前列地尔组在对照组治疗的基础上同时给予前列地尔注射液(哈药集团生物工程有限公司,批号:201012065、201110073、201211042)治疗,其用法为每天 5 ng/(kg·min)连续 2 h 静脉维持输入,8~12 h 重复治疗 1 次,连续应用 7 d。

1.2.3 血浆 NT-proBNP 水平的测定 2 组患儿均于施行介入手术前、术后第 3 天、术后 6 个月分别抽取空腹静脉血 2 mL,采用 ReLIA SSI-2 全自动多功能免疫分析仪、双向侧流免疫法测定其血浆 NT-proBNP 水平。试剂由瑞莱生物工程(深圳)有限公司提供。

1.2.4 超声心动图检查 应用探头频率为 2~4 MHz 的美国惠普 IE33 型彩色多普勒超声诊断仪,对所有患儿在术前、术后第 7 天和术后 6 个月分别进行超声心动

图检查,测定左心室舒张末前后径(LVEDD)、左心室收缩末前后径(LVESD)、左心室收缩末容量(LVESV)、左心室舒张末容量(LVEDV)、左心室射血分数(LVEF)。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 19.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,组内介入治疗前后不同时间点间计量资料比较采用重复测量方差分析,两两比较采用 *q* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较 2 组患儿年龄、性别、身高、体重、病变直径大小差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 血浆 NT-proBNP 水平变化 2 组患儿术前血浆 NT-proBNP 水平比较差异无统计学意义($t = 1.16, P > 0.05$);2 组患儿血浆 NT-proBNP 水平术前与术后第 3 天、术后第 3 天与术后 6 个月比较差异均有统计学意义($t_{\text{前列地尔组}} = 12.64, 13.71; t_{\text{对照组}} = 9.28, 11.41, P$ 均 < 0.01),且前列地尔组封堵术后第 3 天、术后 6 个月较对照组下降更明显($t = 5.68, 8.29, P$ 均 < 0.01),见表 1。

表 1 动脉导管未闭对照组和前列地尔组患儿血浆 NT-proBNP 水平变化 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 The level changes of NT-proBNP between the control group and Alprostadil group in children with patent ductus arteriosus

组别	例数	术前	术后第 3 天	术后 6 个月
对照组	60	362 ± 71	186 ± 61 ^a	98 ± 36 ^{ab}
前列地尔组	60	320 ± 76	138 ± 52 ^{ac}	91 ± 40 ^{abc}

注:NT-proBNP:氨基末端脑利钠肽前体;与同组术前比较,^a $P < 0.01$;与同组术后第 3 天比较,^b $P < 0.01$;与同时间点对照组比较,^c $P < 0.01$ NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; compared with pre-interventional therapy in the same group,^a $P < 0.01$; compared with the 3rd day post-interventional therapy in the same group,^b $P < 0.01$; compared with the control group in the same time,^c $P < 0.01$

2.3 心功能变化 2 组患儿 LVEDD、LVESD、LVEDV、LVESV 在介入术后第 7 天及术后 6 个月均明显小于术前(P 均 < 0.05),且封堵术后 6 个月前列地尔组较对照组减小更明显($t = 8.26, 12.98, 12.56, 14.33, P$ 均 < 0.05),见表 2。

3 讨论

PDA 患儿心功能下降的主要机制是左向右分流导致容量负荷过重、肺循环血流量增加,左心房和左心室的容量也随之增加,使左心房和左心室扩大,左心室收缩功能代偿性增强,继而引起左心室肥厚,从而导致左心衰竭^[5]。随着病情的进展,肺动脉压力逐渐升高将进一步加重右心室负担,最终导致右心衰竭。已有大量研究证实,血浆 BNP 水平和左心室舒张末压、LVEF 以及心功能分级密切相关^[1-2,6-8]。与 BNP 相比,NT-proBNP 具有半衰期长、影响因素少等特点,在心力衰竭的诊断及心功能评估中的价值优于前者^[9-10]。本研究显示在介入治疗后,血浆 NT-proBNP 水平呈逐渐下降趋势,考虑为 PDA 患儿经介入封堵后,异常血液分流受到阻断,

表 2 动脉导管未闭对照组和前列地尔组患儿介入治疗前后超声心动图各参数的比较 ($\bar{x} \pm s$)
 Table 2 The parameters changes of echocardiography before and after interventional therapy in the control group and Alprostadil group in children with patent ductus arteriosus ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	LVEDV(mL)	LVESV(mL)	LVEF(%)	
对照组	术前	60	39.28 ± 3.52	25.34 ± 3.68	68.16 ± 19.13	23.62 ± 6.13	65.90 ± 7.65
	术后第 7 天	60	34.31 ± 3.15 ^a	22.99 ± 3.13 ^a	52.09 ± 18.52 ^a	18.96 ± 5.11 ^a	64.76 ± 7.65
	术后 6 个月	60	31.96 ± 3.61 ^{ab}	20.16 ± 3.14 ^{ab}	47.32 ± 16.28 ^{ab}	15.18 ± 5.17 ^{ab}	66.15 ± 6.32
F 值		4.113	3.261	5.235	3.716	1.522	
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	
前列地尔组	术前	60	38.91 ± 3.06	25.14 ± 2.82	68.97 ± 17.36	24.23 ± 6.08	66.21 ± 7.28
	术后第 7 天	60	33.73 ± 2.69 ^a	23.34 ± 3.16 ^a	51.26 ± 15.01 ^{ac}	18.76 ± 6.21 ^a	65.18 ± 7.19
	术后 6 个月	60	29.41 ± 3.22 ^{abc}	18.71 ± 3.13 ^{abc}	43.74 ± 14.28 ^{abc}	14.01 ± 5.38 ^{abc}	67.12 ± 7.03
F 值		4.239	4.306	4.918	4.536	1.907	
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	

注:LVEDD:左心室舒张末前后径;LVESD:左心室收缩末前后径;LVESV:左心室收缩末容量;LVEDV:左心室舒张末容量;LVEF:左心室射血分数;与同组术前比较,^a $P < 0.05$;与同组术后第 7 天比较,^b $P < 0.05$;与同时点对对照组比较,^c $P < 0.05$ LVEDD:left ventricular end diastolic diameter;LVESD:left ventricular end systolic diameter;LVESV:left ventricular end systolic volume;LVEDV:left ventricular end diastolic volume;LVEF:left ventricular ejection fraction; compared with pre-interventional therapy in the same group,^a $P < 0.01$; compared with the 7th day post-interventional therapy in the same group,^b $P < 0.01$; compared with the control group in the same time,^c $P < 0.01$

左心容量负荷及压力负荷随异常通道的消失而降低,左心房和左心室出现内径进一步回缩和减小的再重构征象,继而血浆 NT-proBNP 产生减少。

前列地尔注射液可直接作用于血管平滑肌,扩张动脉、静脉,降低外周血管阻力,从而减轻心脏的前、后负荷,降低心肌耗氧量,增加心排量;同时抑制缩血管物质内茶酚胺的释放,增加心肌细胞的供血、供氧,改善心功能;还可通过抑制血栓素 A₂(TXA₂)的合成并阻止磷酸二酯酶的释放,增加环磷腺苷(cAMP)的合成,有效舒张支气管,改善通气^[11-16]。除上述机制外还有研究发现,前列地尔可显著增强肾脏的钠排泄,从而减轻心脏的前负荷^[17]。而且将直径 0.2 μm 的脂微球作为前列地尔的药物载体,使其在肺部的灭活明显降低并具有明确的靶向性,从而提高疗效。在本研究中,PDA 患儿介入封堵术基础上联合前列地尔治疗可进一步降低血浆 NT-proBNP 水平并改善患儿心室重构。

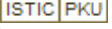
参考文献

- [1] Zhou FJ, Zhou CY, Tian YJ, et al. Diagnostic value of analysis of H-FABP, NT-proBNP, and cTnI in heart function in children with congenital heart disease and pneumonia [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(10):1513-1516.
- [2] Berin R, Zafir B, Salman N, et al. Single measurement of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide: the best predictor of long-term mortality in patients with chronic systolic heart failure [J]. Eur J Intern Med, 2014, 25(5):458-462.
- [3] Serra W, Musiari L, Ardissino D, et al. Benefit of prostaglandin infusion in severe heart failure: preliminary clinical experience of repetitive administration [J]. Int J Cardiol, 2011, 146(1):e10-15.
- [4] 《中华儿科杂志》编辑委员会,《中华医学杂志:英文版》编辑委员会.先天性心脏病经导管介入治疗指南 [J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(3):234-239.
- [5] 刘改英,林广,刘芳,等.延长吲哚美辛疗程治疗极低出生体质量儿动脉导管未闭的疗效 [J]. 新乡医学院学报, 2013, 30(6):492-494.
- [6] 刘君,高磊,刘凌,等.室间隔缺损介入治疗前后血浆氨基末端脑利钠肽前体水平变化及其与心功能的关系 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(7):535-537.
- [7] Savarese G, Musella F, D'amore C, et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis [J]. JACC Heart Fail, 2014, 2(2):148-158.
- [8] Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis [J]. Eur Heart J, 2014, 35(23):1559-1567.
- [9] Butnariu A, Iancu M, Samasca G, et al. Changes in NT-proBNP in young children with congenital heart malformations [J]. Lab Med, 2014, 45(1):43-47.
- [10] 郑晓晖,杨睿,胡丰朝.血浆 N 氨基末端脑利钠肽前体对不稳定型心绞痛患者危险性和预后评估的价值 [J]. 新乡医学院学报, 2013, 30(4):318-319.
- [11] Hou ZQ, Sun ZX, Su CY, et al. Effect of lipo-prostaglandin E1 on cystatin C, β₂-microglobulin, and estimated glomerular filtration rate in patients with decompensated heart failure and renal dysfunction: a single-center, nonrandomized controlled study [J]. Heart Vessels, 2013, 28(5):589-595.
- [12] Riise J, Ørstavik Ø, Qvigstad E, et al. Prostaglandin E1 facilitates inotropic effects of 5-HT₄ serotonin receptors and β-adrenoceptors in failing human heart [J]. Basic Res Cardiol, 2012, 107(5):295-296.
- [13] Hsueh YC, Wu JM, Yu CK, et al. Prostaglandin E₂ promotes post-infarction cardiomyocyte replenishment by endogenous stem cells [J]. EMBO Mol Med, 2014, 6(4):496-503.
- [14] Liu HJ, Ma JW, Qiao ZY, et al. Study of molecular mechanism of Prostaglandin E1 in inhibiting coronary heart disease [J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(12):6701-6708.
- [15] Karam O, Da Cruz E, Rimensberger PC. VGAM induced high-flow congestive heart failure responsive to PGE1 infusion [J]. Int J Cardiol, 2009, 132(2):e60-62.
- [16] Dhingra S, Li P, Huang XP, et al. Preserving prostaglandin E2 level prevents rejection of implanted allogeneic mesenchymal stem cells and restores postinfarction ventricular function [J]. Circulation, 2013, 128(11 Suppl 1):S69-78.
- [17] Hanada S, Takewa Y, Mizuno T, et al. Effect of the technique for assisting renal blood circulation on ischemic kidney in acute cardiorenal syndrome [J]. J Artif Organs, 2012, 15(2):140-145.

(收稿日期:2014-07-11)

(本文编辑:范艳芬)

前列地尔注射液联合介入治疗动脉导管未闭的疗效

作者: [谭慧莲](#), [高磊](#), [刘凌](#), [郑庆厚](#), [李跃征](#), [王震](#), [张密林](#), [刘君](#)
作者单位: [谭慧莲, 高磊, 刘凌, 郑庆厚, 王震, 张密林, 刘君 \(河北医科大学第一医院心内科, 石家庄, 050031\)](#), [李跃征 \(武警山东总队聊城支队卫生队\)](#)
刊名: [中华实用儿科临床杂志](#) 
英文刊名: [Journal of Applied Clinical Pediatrics](#)
年, 卷(期): 2015, 30(1)

引用本文格式: [谭慧莲, 高磊, 刘凌, 郑庆厚, 李跃征, 王震, 张密林, 刘君 前列地尔注射液联合介入治疗动脉导管未闭的疗效](#)[期刊论文]-[中华实用儿科临床杂志](#) 2015(1)