

· 临床经验 ·

成人先天性心脏病合并重度肺动脉高压的围术期及中长期药物治疗观察

段维勋, 金振晓, 杨 阳, 俞 波, 姬鹏飞, 俞世强, 陈文生, 易定华

[摘要]:目的 观察成人先天性心脏病合并重度肺动脉高压围手术期及中长期联合药物治疗效果, 探讨其治疗规范。方法 68 例成人先天性心脏病合并重度肺动脉高压患者通过围手术期应用联合药物控制肺动脉压力并确定根治手术指征后, 均在体外循环下进行根治手术, 手术前、后对患者肺动脉压力进行监测并根据监测结果给予西地那非、前列地尔、NO 吸入以及血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、钙离子拮抗剂等多种药物联合应用治疗方案, 并对患者进行长期随访观察治疗效果。结果 手术死亡 1 例, 围手术期肺动脉高压危象 6 例均经治疗好转出院, 除少数患者肺动脉压力反弹性升高外, 多数患者经围手术期和长期不间断药物治疗后肺动脉压力控制满意, 手术后中长期治疗效果良好。结论 围术期和术后中长期多种药物联合应用治疗方案, 对于降低成人先天性心脏病合并重度肺动脉高压患者围术期死亡率和维持远期良好治疗效果具有重要意义。

[关键词]: 成人; 先天性心脏病; 肺动脉高压; 药物治疗

[中图分类号]: R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:** 1672-1403(2012)03-0158-04

The peri-operative observation and mid-long term follow-up of pharmaceutical therapy in the adults of congenital heart disease combined with severe pulmonary hypertension

Duan Wei-xun, Jin Zhen-xiao, Yang Yang, Yu Bo, Ji Peng-fei, Yu Shi-qiang, Chen Wen-sheng, Yi Ding-hua

Department of Cardiovascular Surgery, Xi-Jing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an Shaanxi 710032, China

Corresponding author: Yi Ding-hua, Email: yidh@fmmu.edu.cn

[Abstract]: Objective To study the effects of peri-operative and mid-long term pharmaceutical therapy to the adults of congenital heart disease (CHD) combined with severe pulmonary hypertension (PH) and explore the standard protocol of drug treatment to these patients. **Methods** 68 adult CHD patients with severe PH were treated with combined pharmaceutical therapy in peri-operation, including with sildenafil, alprostadil, NO inhalation, angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI), angiotensin receptor blocking agent, calcium ion antagon and so on. All the patients were accomplished corrected operation with extracorporeal circulation. Then the pulmonary pressure and the effects of combined pharmaceutical therapy were continuously monitored. **Results** There was only one patients died after operation. Six patients have the complication of pulmonary hypertensive crisis after operation and went smoothly by given drugs and corresponding therapy. Most of the patients had good results through peri-operation and mid-long term treatments by follow-up and PH monitoring. **Conclusion** The peri-operative and mid-long term pharmaceutical therapy to the adults of CHD combined with severe PH has significant results in reducing the peri-operative mortality and maintenance the long term operative therapeutic efficacy.

[Key words]: Adult patients; Congenital heart disease; Pulmonary hypertension; Pharmaceutical therapy

由于心内缺损左向右分流导致肺循环容量明显增加, 成年先天性心脏病患者肺血管长期处于高流量、高压力状态, 肺动脉压力阻力升高, 发展为重度

肺动脉高压, 具备手术指征的经过手术矫治心内畸形后, 由于残存的肺循环阻力增高, 手术后缺乏强有力的、规范的肺动脉压力控制治疗方法, 肺动脉高压仍是造成先天性心脏病围术期死亡和远期疗效不佳的重要原因之一。从 2005 年 1 月至 2008 年 12 月, 我科对 68 例成人先天性心脏病合并有重度肺动脉

作者单位: 710032 西安, 第四军医大学西京医院心血管外科

通讯作者: 易定华, Email: yidh@fmmu.edu.cn

高压实施外科手术,并制定围术期、手术后长期治疗方案,对患者进行中长期随访观察治疗效果,以探讨成人先天性心脏病合并肺动脉高压围手术期和中长期治疗规范。

1 资料与方法

1.1 一般资料 成人先天性心脏病合并重度肺动脉高压患者外科手术矫治 68 例,男 37 例,女 31 例,年龄 18 ~ 55 (29.2 ± 11.4) 岁,其中室间隔缺损 33 例,房间隔缺损 5 例,动脉导管未闭(窗型)6 例,室间隔缺损合并动脉导管未闭 12 例,室间隔缺损合并房间隔缺损 6 例,部分型心内膜垫缺损 4 例,室间隔缺损、动脉导管未闭合并主动脉弓中断 1 例,主肺动脉间隔缺损 1 例,术前均有活动后心慌,乏力。心功能 NYHA(纽约心脏病协会)分级:Ⅱ级 56 例,Ⅲ级 9 例,Ⅳ级 3 例。胸部 X 线检查示:心影扩大,心胸比 0.54 ~ 0.72,肺血流以增多为主,肺动脉段扩张隆凸。所有患者入院后均通过心脏彩色多普勒超声检查确诊,经三尖瓣或肺动脉瓣返流法测肺动脉收缩压/体循环动脉收缩压(Pp/Ps)均大于 0.75,合并二尖瓣中重度返流 8 例,三尖瓣中度以上返流 16 例。动脉血气分析:未吸氧状态下血氧饱和度(SaO₂):0.84 ~ 0.95(0.91 ± 0.04),氧分压(PaO₂):49.1 ~ 79.6(60.3 ± 12.5)mm Hg。

1.2 术前准备 患者入院确诊后联合应用注射用硝普钠(NP)0.3 ~ 1.5 μg/(kg · min)和前列地尔(前列腺素 E1,PGE1,北京泰德,10 μg/支)2 ~ 5 ng/(kg · min)治疗 7 ~ 34 d,45 例患者经治疗后心脏超声复查显示:心内分流或大血管左向右分流多于右向左分流,具备根治手术指征。23 例患者进一步行右心导管检查:5 例肺血管阻力小于 7 Wood U,14 例肺血管阻力为 8 ~ 10 Wood U,4 例肺血管阻力为 10 ~ 12 Wood U,但右心室血氧含量明显高于右心房,结合超声和胸部 X 线后确定手术。

1.3 手术方法 患者均为全麻体外循环一期手术矫治,4 例室间隔缺损合并有粗大动脉导管未闭及 6 例窗型动脉导管未闭患者,手术中采用体外循环中低温、下肢低流量灌注,补片修补闭合动脉导管未闭;1 例患者合并有主动脉弓中断,术中采用脑部选择性低流量灌注、下肢停循环行矫治手术;合并有二尖瓣、三尖瓣关闭不全患者,术中均采用心脏瓣膜直视成形术。心内操作结束前,术者将深静脉置管直接放入肺动脉内,手术前、后分别经主动脉、肺动脉根部测压,观察 Pp/Ps 变化。对于手术前后 Pp/Ps 下降不明显、接近 1:1 的患者,手术后从右颈内静

脉留置 4 腔 Swan - Ganz 导管,便于手术后动态观察肺动脉压力变化和药物治疗。体外循环过程中常规加入 PGE1 40 μg,体外循环停机后经肺动脉根部注射 PGE1 20 μg,经主动脉根部注射鱼精蛋白中和肝素。

1.4 术后管理和长期药物治疗随访 术后常规进行有创血压、中心静脉压、末梢氧饱和度监测和动脉血气分析,均采用较长时间间歇正压通气(SIMV)呼吸机辅助治疗,呼吸末正压(PEEP):4 ~ 6 cmH₂O。患者手术后选择性应用盐酸多巴胺[3 ~ 5 μg/(kg · min)]、肾上腺素或异丙肾上腺素[(0.01 ~ 0.10 μg/(kg · min))],常规静脉应用 NP 或 PGE1 至出院。对于手术矫治后 Pp/Ps 大于 0.75 的患者,呼吸机治疗同时给予 NO 吸入治疗,继续同时应用 NP 和 PGE1,后者经微量泵直接肺动脉内注射给药。在手术后第二天给予口服或鼻饲西地那非 0.5 ~ 1 mg/(kg · d),维持 3 ~ 14 d。术后严格控制液体入量,选择性应用注射用丙种球蛋白,加强呼吸道管理和静脉营养支持治疗。患者手术后出院前复查心脏超声,术后每间隔 3 ~ 6 个月常规复查心脏多普勒超声估测肺动脉压力变化,其后根据患者随访和肺动脉压力变化情况,长期不间断选择性联合应用贝前列素片(60 ~ 120 μg/d)、西地那非[1 ~ 2 mg/(kg · d)]、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、钙离子拮抗剂或血管紧张素受体阻断剂(ARB)等。

2 结果

1 例因手术后并发肺大泡破裂出血,二次开胸止血、肺大泡切除后继发多器官功能衰竭死亡。1 例部分心内膜垫缺损患者行矫治手术后 1 年继发二尖瓣、三尖瓣大量反流,再次行二尖瓣置换、三尖瓣成形手术后因肺动脉高压危象、消化道出血死亡。二次开胸止血 2 例。术后早期出现肺动脉高压危象 5 例,均在脱离呼吸机后再次行气管插管呼吸机辅助呼吸,给予 NO 吸入治疗、肺动脉内应用 PGE1、西地那非等联合治疗后好转,顺利脱离呼吸机。

生存患者呼吸机机械辅助治疗时间 14 ~ 158 (56 ± 22)h,ICU 治疗时间为 3 ~ 11(5.4 ± 1.8)d。出院复查心脏超声显示,室间隔残余少量分流 5 例(包括肌部多发室间隔缺损 3 例)。67 例出院时估测肺动脉压力结果 Pp/Ps 仅有 6 例高于 0.75,61 例经过手术和围手术期联合控制肺动脉压力治疗后肺动脉压力明显较入院治疗前明显下降。62 例患者经过 1 至 5 年随访并监测肺动脉压力和三尖瓣反流程度,4 例患者失随访。3 例手术 6 个月后发现三尖

瓣重度反流同时合并严重右心功能不全、腹水、下肢浮肿、口唇紫绀等表现,自觉症状较术前相同或加重,超声检查或右心导管检查提示 $P_p/P_s \geq 1:1$,其中 2 例为术后 3 月复查后自行停止药物治疗。术后 3 年出现咳血 1 例。多数患者长期随访无明显自觉症状,无活动耐力下降等表现,恢复良好,肺动脉压力控制良好,患者长期随访观察肺动脉压力变化结果见表 1。

3 讨论

先天性心脏病合并有重度肺动脉高压患者,由于长期的体循环至肺循环的大量左向右分流,肺血管处于高流量、高压状态,肺小血管内膜长期受到异常剪切力,导致不同程度的内皮细胞受损、使肺小动脉内膜增厚、增生和纤维化,最终导致肺小血管不可逆的改变,形成梗阻性的右向左分流的艾森曼格综合征^[1],失去先天性心脏病根治手术的机会。部分成人先天性心脏病合并重度肺动脉高压患者,由于未能及时根治,存在心内双向分流,其肺动脉高压既有动力型因素存在,也有一定程度的肺血管病变因素存在,对于其肺动脉压力的治疗和控制效果,关系到此类患者临床外科手术指征的选择和手术后长期的生活质量和生存率。具备根治手术指征的成人先天性心脏病合并重度肺动脉高压患者,经过手术治疗后,患者残存不同程度的肺动脉高压,若未能继续有效的控制肺动脉压力,随着病情进展可进一步加重右心负担,影响手术效果和远期生存质量。

除一般对症支持和手术治疗阻断心内异常分流外,围手术期和手术后长期的肺动脉高压的治疗包括:NO(一氧化氮)吸入治疗、磷酸二酯酶抑制剂、前列环素类药物、内皮受体阻滞剂、ACEI 类药物、ARB 类药物、钙离子拮抗剂等,而以上多种方式联合应用

效果更佳^[2-3]。本组 68 例患者的围手术期治疗过程中,均根据患者病情采取多种治疗方式联合应用控制肺动脉高压,治疗效果良好。

本组患者入院后首先通过心脏超声评估肺动脉压力,常规给予吸氧、选择性应用利尿药物,术前、手术后首选采用 NP 和 PGE1 联合应用降低肺动脉压力,应用后监测肺动脉压力和心内分流,经过长时间联合用药治疗后,45 例心脏彩色多普勒超声检查判定心内分流左向右分流多于右向左分流,同时结合体征、胸片、动脉血气分析结果确定具备根治手术指征,另 23 例经治疗后行心导管检查确定手术指征。NP 应用降低肺动脉高压的同时影响体循环压力,根据患者反应逐渐加大用量,多数患者维持在 $1.0 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 以上无明显低血压反应,为本组病例手术前、后降低肺动脉压力的首选用药。前列环素类似物(PGI_2) 是通过激活腺苷酸环化酶提高环磷酸腺苷(cAMP)水平,使肺动脉血管平滑肌舒张,降低肺血管阻力,国内临床常用的为静脉注射(PGE1)和口服片剂(贝前列素片),吸入应用也能取得良好效果但国内应用较少^[4]。本组病例采用的 PGE1 为脂微球载体制剂,选择性扩张肺血管而降低肺动脉高压和肺血管阻力。静脉应用后脂微球可在体内特异性分布,靶向性高,药物局部有效浓度高,在脂微球的屏障保护下,PGE1 在肺部的灭活明显降低,作用时间长、持续性好,同时减少了 PGE1 对血管的刺激和炎症反应等副作用。

先天性心脏病合并重度肺动脉高压手术后的肺动脉高压危象形成是造成手术后死亡的重要原因。肺动脉高压危象的形成一方面是术前不可逆的肺血管病变,另一方面是各种因素导致严重的肺血管痉挛引起,如体外循环后大量炎性介质产生、术后缺氧、酸中毒等产生强烈的肺血管收缩形成肺动脉高

表 1 患者术后随访观察肺动脉压力变化(P_p/P_s)情况

随访时间	随访例数(例)	P_p/P_s			
		<0.45	0.45~0.75	0.75~1.00	$\geq 1:1$
出院时	67	22	39	6	
术后 3 个月	62	28	29	5	
术后 6 个月	62	31	25	3	3
术后 1 年	62	36	20	3	3
术后 2 年	51	29	18	2	2
术后 3 年	39	22	14	2	2
术后 4 年	29	16	10	2	1
术后 5 年	16	9	5	1	1

压危象^[5]。研究发现 PGE1 不同应用时间和方式能发挥更大的药物效果,本组在体外循环预充液中常规加入 PGE1,效果优于体外循环开放主动脉后应用^[6],同时具有减轻体外循环炎性反应所致肺血管损伤,改善肺循环和发挥肺保护作用^[7],均有利于患者手术后的恢复和防止肺动脉高压危象的发生。PGE1 具有选择性扩张肺血管、起效快特点,因此,在体外循环停机后经肺动脉内直接注入 PGE1,更好的发挥“靶向”特点,降低肺血管阻力和预防鱼精蛋白中和过程中肺血管痉挛诱发肺动脉高压危象^[8]。

针对手术后测定肺动脉压力依然维持较高或 Pp/Ps 接近 1:1 的患者,常规留置 4 腔 Swan - Ganz 导管,一方面便于术后动态监测肺动脉压力,另一方面可以直接经肺动脉内注射 PGE1,更好地预防肺动脉高压发生。对于 Pp/Ps 接近 1:1 的患者常规给予 NO 吸入治疗,并给予较长时间 SIMV 呼吸机辅助治疗,同时应用 PEEP:4~6 cmH₂O。严格控制呼吸机撤离指征,结合血气分析、末梢氧饱和度监测、肺部体征和胸部 X 线检查结果综合评定。

对于术后 Pp/Ps 接近 1:1 或出现肺动脉高压危象的患者,在常规应用 NP、PGE1、NO 吸入治疗的同时应用西地那非鼻饲或口服,以平稳渡过手术后肺动脉高压危象的危险期。NO 可通过激活鸟苷酸环化酶,使环磷酸鸟苷(cGMP)浓度增加,扩张血管平滑肌。外源性 NO 吸入可作用于肺血管局部,特异性扩张肺小动脉平滑肌,显著降低患者肺动脉压力^[9]。但长期持续吸入 NO 能够抑制内源性 NO 的产生,并有一定的毒副作用,停用后肺动脉压力反弹。西地那非能有效抑制广泛存在于肺血管的磷酸二酯酶-5 对 cGMP 的降解,提高肺血管平滑肌 cGMP 浓度,扩张肺血管平滑肌,降低肺动脉压力、降低肺血管阻力^[10]。同时西地那非联合应用 PGE1、NO 吸入治疗能进一步增强药物之间相互作用,降低肺动脉压,减轻肺血管阻力,增强运动能力的作用,同时减少 NO 停药后肺动脉压力反弹及药物的毒副作用。本组采用多种药物和方法联合应用效果良好,5 例出现手术后肺动脉高压危象,均经治疗后康复出院,除 1 例患者因肺大泡破裂二次开胸止血后死亡外,其他所有患者均康复出院。术后强调长期不间断选择性联合应用贝前列素片、西地那非、ACEI 药物、钙离子拮抗剂或 ARB 等口服,并经过 1~5 年治疗和随访,除少数患者肺动脉压力反弹、三尖瓣反流、部分患者为停止应用药物后引起肺动脉压力反弹性升高外,多数患者长期采用联合药物治疗肺动脉压力控制良好,症状明显改善,活动耐力良

好,治疗效果确切。近年来,非选择性内皮素受体拮抗剂波生坦(bosentan)作为一类治疗严重肺动脉高压的新药被广泛关注,其主要作用内皮素受体,减低肺小动脉平滑肌的收缩和肺血管阻力,具有良好临床应用效果,但目前尚未能在国内广泛应用。

综上所述,成人先天性心脏病合并重度肺动脉高压患者,严格确定手术指征并进行根治手术后,围手术期和手术后长期多种控制肺动脉高压药物的联合应用治疗方案,对于患者平稳度过围手术期肺动脉高压危象和维持良好的远期治疗效果具有重要意义,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] Galie N, Manes A, Palazzini M, *et al.* Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic - to - pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome [J]. *Drugs*, 2008, 68(8):1049 - 1066.
- [2] 李强强,顾虹,罗毅. 先天性心脏病合并肺动脉高压的药物治疗进展 [J]. *心肺血管病杂志*, 2009, 28(3): 212 - 214.
- [3] 黄智伟,吴炳祥. 肺动脉高压联合药物治疗的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2009, 30(1):109 - 111
- [4] Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, *et al.* Short and long term effects of inhaled therapy in children with pulmonary arterial hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(2):161 - 169.
- [5] Piamsomboon C, TanakaKA, Szlam F, *et al.* Comparison of relaxation responses to multiple vasodilators in TxA(2) - analog and endothelin - 1 - precontracted pulmonary arteries [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007, 51(6): 714 - 721.
- [6] 高宇翔,卿恩明,欧阳川,等. 前列腺素 E1 不同给药时机治疗围术期先天性心脏病肺动脉高压的观察 [J]. *中华麻醉杂志*, 1999, 19(6):340 - 342
- [7] Aoe M, Trachiotis GD, Okabayashi K, *et al.* Administration of prostaglandin E1 after lung transplantation improves early graft function [J]. *Ann Thorac Surg*, 1994, 58(3):655 - 661.
- [8] 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.
- [9] 徐卓明,苏肇伉,陈玲,等. 先天性心脏病术后肺动脉高压的一氧化氮吸入治疗 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2001, 17(2):74 - 76.
- [10] Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(14): 1425 - 1428.
- [11] Attinà TM, Malatino LS, Maxwell SR, *et al.* Phosphodiesterase type 5 inhibition reverses impaired forearm exercise - induced vasodilatation in hypertensive patients [J]. *J Hypertens*, 2008, 26(3): 501 - 507

(收稿日期: 2012-01-16)

(修订日期: 2012-04-23)