文章编号:1000-5404(2012)06-0485-03

论著

西地那非干预疑诊早期高原肺动脉高压人群的临床研究

周正茂[1],覃 军[1],黄 岚[1],文朝远[2],谭 虎[1],张玉舟[2],周音频[1],魏军义[2],李子良[2] (400037 重庆,第三军医大学新桥医院心血管内科,全军心血管病研究所[1];857000 西藏 日喀则,中国人民解放军第八医院[2])

[摘要] **目的** 评价口服西地那非干预疑诊早期高原肺动脉高压(high altitude pulmonary hypertension,HAPH)的有效性及安全性。**方法** 24例常驻高海拔地区(4 500 m)疑诊早期HAPH的青年男性,分为2组,A组(11例)予以吸氧治疗,B组(13例)予以吸氧+口服西地那非治疗,治疗12周后,观察主要终点6 min步行距离试验(6MWT)及次要终点Brog呼吸困难评分、肺动脉收缩压(SPAP)、血氧饱和度及受试者的血压、肝肾功变化情况。**结果** ①经12周治疗后,B组6MWT从(405.54±42.40)m增加至(463.34±40.12) m($P<0.05$),A组6MWT从(407.53±50.14)m增加至(444.53±56.36) m ($P<0.05$),B组比A组增加更明显($P<0.05$);Brog呼吸困难评分2组均明显改善($P<0.05$),B组比A组改善更明显($P<0.05$);B组SPAP由(25.56±1.85) mmHg降低到(21.69±1.88) mmHg($P<0.05$),A组SPAP由(26.25±1.25) mmHg降低到(25.27±1.10) mmHg;B组比A组明显降低($P<0.05$)。②服药前后,受试者血压及肝、肾功能无明显变化。**结论** 口服西地那非(50 mg,1次/d)干预疑诊早期HAPH人群是安全和有效的。

[关键词] 西地那非;高原肺动脉高压;有效性;安全性
[中图法分类号] R544.105;R972.4;R339.54 [文献标志码] A

Sildenafil for intervention of suspected early high altitude pulmonary hypertension: a clinical study of 24 cases

Zhou Zhengmao[1], Qin Jun[1], Huang Lan[1], Wen Chaoyuan[2], Tan Hu[1], Zhang Yuzhou[2], Zhou Yinpin[1], Wei Junyi[2], Li Ziliang[2] ([1]Institute of Cardiovascular Diseases. Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037; [2]No. 8 Hospital of PLA, Xigaze, Tibet Autonomous Region, 857000, China)

[**Abstract**] Objective To evaluate the efficacy and safety of oral administration of sildenafil on the treatment of suspected early high altitude pulmonary hypertension (HAPH). Methods After a cohort of young males living above 4 500 m screened by medical examination, 24 subjects were diagnosed as suspected early HAPH, and enrolled in this study. These subjects were randomly divided into 2 groups, Group A ($n=11$) who receiving supplemental oxygen, and Group B ($n=13$) who were treated with oxygen supplement combined with oral taking of 50 mg sildenafil per day for 12 weeks. The subjects were followed-up by telephone. At the end of treatment, 6-minute walk test (6MWT), Borg dyspnea scores, systolic pulmonary arterial pressure (SPAP), percutaneous oxygen saturation, blood pressure, liver function and kidney function were used to evaluate the efficiency. Results After 12 weeks' intervention, 6MWT in group A was improved from (407.53±50.14) m to (444.53±56.36) m ($P<0.05$), and that in group B was improved from (405.54±42.40) m to (463.34±40.12) m ($P<0.05$), with the later was obviously improved more than the former ($P<0.05$). Borg dyspnea scores of 2 groups were also obviously improved than before treatment ($P<0.05$), and still that in group B was obviously improved greater than that in group A ($P<0.05$). SPAP in group A was decreased from (26.25±1.25) mmHg to (25.27±1.10) mmHg ($P>0.05$), and that in group B decreased from (25.56±1.85) mmHg in the baseline to (21.69±1.88) mmHg ($P<0.05$). Group B was obviously decreased more than group A($P<0.05$). There was no obvious side effect and change in blood pressure, liver function and kidney function in sildenafil treatment. Conclusion Oral administration of sildenafil is an efficient and safe intervention for suspected early HAPH.

[**Key words**] sildenafil; high altitude pulmonary hypertension; efficacy; safety

Supported by the "Eleventh Five-year Plan" of National Key Technology R&D Program (2009BAI85B02). Corresponding author: Qin Jun, E-mail: m13983688309@163.com; Huang Lan, E-mail: huanglan260@yahoo.com.cn

[基金项目] "十一五"国家科技支撑计划(2009BAI85B02)
[通信作者] 覃 军,E-mail: m13983688309@163.com
黄 岚,E-mail: huanglan260@yahoo.com.cn

高原肺动脉高压(high altitude pulmonary hypertension,HAPH)是影响高原军民健康和部队战斗力的主要疾病之一,在不脱离高原环境的情况下,目前尚无理想的药物治疗措施。机体对慢性低氧从原有的稳态调节转化为过度反应导致了HAPH。对于临床不少具有呼吸困难、心悸、咳嗽、紫绀、失眠、易怒、感觉异常、疲乏、无力等症状,肺动脉压增高,但未达到现行HAPH诊断标准[1]者,很可能进一步发展为HAPH[2],我们拟定为早期HAPH,对这一人群有针对性地进行早期药物干预,阻止或延缓其进一步发展,对于HAPH的预防具有重要临床意义。近年来,已成功用于治疗勃起功能障碍的酸二酯酶-5(PDE-5)抑制剂西地那非是治疗肺动脉高压的热点药物之一,2005年6月,美国食品药品管理局批准西地那非可用于治疗肺动脉高压。有研究显示西地那非具有明显的治疗[3]和预防[4]高原肺动脉高压的作用,本研究旨在探讨西地那非干预疑诊早期HAPH人群的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2011年4-8月,以居住在高海拔(4 500 m)地区3个月以上,疑诊早期HAPH的青年男性为研究对象,共入选24例,年龄18~25(21.54±1.71)岁。

纳入标准:青年男性;具有呼吸困难、心悸、咳嗽、紫绀、失眠、易怒、感觉异常、疲乏、无力等症状和体征;多普勒超声心动图检测有三尖瓣返流,肺动脉收缩压<50 mmHg,≥25 mmHg;经皮血氧饱和度(SaO_2)<90%(未吸氧静息状态下测量);未接受扩肺血管药物治疗。

排除标准:肺循环高血压患者;高原红细胞增多症患者;合并严重阻塞性肺部疾病;多普勒超声心动图提示肺动脉口狭窄、肺动脉闭锁或右室流出道梗阻者;影响6 min步行距离试验(6-minute walk test, 6MWT)的下肢疾病或腰椎病等;受试者曾接受(试验开始前3个月)或正接受扩肺血管药物治疗;肝损害,严重肾损害;器质性心脏病患者;体循环压较低的患者(血压<90/50 mmHg);色素视网膜炎的患者。

1.2 分组及干预措施

A组(n=11):吸氧;B组(n=13):吸氧+西地那非。吸氧方案:低流量吸氧(2 L/min),夜间睡前1.5 h,1次/d。共12周。西地那非(辉瑞制药有限公司,生产批号:1083008):50 mg,口服(上午8:00),1次/d。共12周。

1.3 观察指标

干预前记录资料:体格检查、心电图、胸片、多普勒超声心动图、SaO_2及血生化指标;进行6MWT及Borg呼吸困难评分。随访:治疗第4周及治疗第8周进行电话随访了解症状及不良反应情况。

疗效评价指标:①主要终点:干预前后6MWT的改变;②次要终点:干预前后Borg呼吸困难评分、SPAP、右心房右心室内径及SaO_2的变化及血压、肝肾功能变化;记录受试者从入选到临床恶化的时间。

SPAP、右心房右心室内径测量方法:由受过专业训练的同一医务人员使用GE公司生产的LOGIQ笔记本式彩色多普勒超声诊断仪检测。在不合并肺动脉口狭窄、肺动脉闭锁及右心室流出道梗阻时,SPAP等于右心室收缩压。通过多普勒超声心动图测量收缩期右心室与右心房压差,按照改良柏努力公式来估测右心室收缩压,即:$RVSP = 4V^2 + RAP$(RVSP:右心室收缩压,V:三尖瓣最大返流速度,RAP:右心房压)。

1.4 统计学处理

采用SPSS 13统计软件。6MWT、Borg呼吸困难评分、SPAP、SaO_2、血压及肝肾功能等资料以$\bar{x} \pm s$表示,用配对t检验分别分析患者治疗前后的变化。

2 结果

2.1 西地那非+吸氧组与吸氧组受试者基线特征比较

2组之间年龄、身高、体质量、6 min步行距离、Borg呼吸困难评分、SPAP、右心房右心室内径及SaO_2差异均无统计学意义。

2.2 2组干预后疗效评价指标结果

①2组干预后6MWT及Borg呼吸困难评分均有改善($P<0.05$);B组比A组改善更明显($P<0.05$)。②干预后,B组SPAP明显降低($P<0.05$);A组有所降低但差异无统计学意义($P>0.05$)。③经皮SaO_2和右心房右心室内径2组干预前后比较及干预后组间比较差异均无统计学意义(表1)。

表1 干预前后2组6MWT、Borg评分、SaO_2、超声心动图指标变化($\bar{x} \pm s$)

组别	6MWT (m)	Borg评分	SaO_2 (%)	SPAP (mmHg)	右心房内径(mm)	右心室内径(mm)
A组(n=11)						
干预前	407.53±50.14	4.0±1.5	83.2±3.4	26.25±1.25	32.45±1.29	33.36±0.80
干预后	444.53±56.36[a]	3.0±1.5[a]	84.1±2.9	25.27±1.10	32.04±1.12	33.14±1.34
B组(n=13)						
干预前	405.54±42.40	4.5±1.5	81.7±4.0	25.56±1.85	33.30±3.30	34.15±2.67
干预后	463.34±40.12[ab]	2.5±1.0[ab]	83.2±2.2	21.69±1.88[ab]	32.88±1.81	33.66±2.01

a:$P<0.05$,与干预前比较;b:$P<0.05$,与干预后比较

2.3 西地那非安全性评价指标结果

在服药期间仅1例受试者出现颜面潮红,1例出现肝功能(ALT)略高于正常(干预前38 U/L,干预后44 U/L),干预结束随访2周后肝功能恢复正常。干预前后血压及肝肾功能比较差异均无统计学意义(表2)。

表2 西地那非干预前后肝、肾功能及血压变化(n=13, $\bar{x} \pm s$)

时间	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mmol/L)	CRE (μmol/L)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
干预前	29.69±12.87	26.84±9.99	6.10±1.12	103.09±23.81	121.09±10.10	76.69±4.02
干预后	29.84±11.30	27.38±9.15	6.58±1.62	104.00±26.95	114.38±6.50	76.07±4.50

3 讨论

HAPH的根本病因是低压缺氧,肺泡缺氧能够引起肺血管收缩反应,增加肺循环阻力,最终导致肺动脉高压和右心衰竭[5]。我国"肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识"[6]中已明确,在平原,PDE-5受体抑制剂西地那非治疗肺动脉高压安全有效。近年来,国内外模拟高原及高原现场研究表明,口服西地那非(50 mg或

100 mg)可提高健康受试者的心输出量、SaO_2和运动能力[7-9],降低 SPAP[9]。Aldashev 等[3]对 689 例 HAPH 患者的研究表明,口服西地那非(25 mg 或 100 mg,3 次/d)12 周后,平均肺动脉压下降 6.9 mmHg 和 6.4 mmHg。

6MWT 是目前公认的评价肺循环高血压患者运动能力和生活质量最重要的研究方法之一[10]。运动能力随海拔的升高而逐渐降低,6MWT 在高原现场鲜有研究,本研究仍按照平原 6MWT 标准进行评价。干预前后 2 组 6MWT 中行走距离均有增加($P<0.05$),B 组比 A 组增加更明显($P<0.05$)。表明西地那非 + 吸氧干预后运动耐量改善更明显。

研究表明,超声心动图测量肺动脉压与右心导管检查有很好的相关性。多普勒超声心动图结果显示,干预前后 B 组 SPAP 明显降低($P<0.05$),A 组降低不明显($P>0.05$),表明经西地那非干预后受试者 SPAP 明显降低。Bates 等[11]研究认为,平原健康志愿者急进高原时,口服西地那非(50 mg,3 次/d)不能降低 SPAP。杨生岳等[12]研究显示,持续低浓度吸氧(1.5 ~ 3.0 L/min)可降低高原肺心病患者的平均肺动脉压。这可能与研究对象及吸氧方案的不同有关。

平原研究显示,西地那非通过抑制 PDE-5 酶,降低环鸟苷酸(cGMP)的水解速率,提高了胞内 cGMP 的水平,松弛肺血管平滑肌,同时扩张肺动脉和肺静脉,促进气体交换,提高 SaO_2[13]。在模拟高原和高原现场的研究中,西地那非干预后 SaO_2的改变不一致,有的认为口服西地那非 1、2 h 后可提高健康受试者的 SaO_2[7-9],Aldashev 等[3]的研究显示西地那非治疗 HAPH 患者 12 周后,SaO_2改变不明显。本研究结果显示,2 组平均 SaO_2干预前后及干预后组间比较均无统计学意义($P>0.05$)。这可能与高原现场具体低压低氧环境、SaO_2测试时间点及研究对象不同有关。

呼吸困难是 HAPH 的最常见症状,常用 Borg 呼吸困难评分评价其程度。本研究结果显示,2 组 Borg 呼吸困难评分均有明显改善($P<0.05$),B 组比 A 组改善更明显($P<0.05$)。表明西地那非可改善受试者的临床症状。

我国“肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识”[6]指出,西地那非治疗肺动脉高压的推荐剂量是 20 mg 3 次/d,其应用于高原治疗 HAPH 的研究较少,剂量未统一。本研究针对疑诊早期 HAPH 人群,给药方案为西地那非 50 mg,1 次/d,上午 8 点服药。西地那非的副作用主要包括头痛、脸红、消化不良及鼻出血,既往研究尚未发现严重的不良反应及严重的肝肾功能损害。西地那非对体循环血压的影响报道不一。本研究结果显示,干预前后血压、肝、肾功能比较均无统计学差异($P>0.05$),同时,服药期间未观察到异常勃起状况。

总之,与吸氧组相比,吸氧 + 口服西地那非组更明显改善疑诊早期 HAPH 人群的临床症状及活动耐量,SPAP 降低更明显,服药期间未观察到严重副作用,表明口服西地那非(50 mg,1 次/d)干预疑诊早期 HAPH 人群是安全和有效的。

本研究的不足之处:①右心导管检查术是检查肺动脉压的金标准,且能获得更多的血流动力学参数,本研究因条件所限未行右心导管检查术检查;②本研究未设置安慰剂对照组,样本量较小;③本研究入选受试者随访时间不够长,缺乏远期转归情况观察。以上不足之处有待进一步循证医学研究。

参考文献:

[1] 国际高原医学会慢性高原病专家小组. 第六届国际高原医学和低氧生理学术大会颁布 慢性高原病青海诊断标准[J]. 青海医学院学报, 2005, 26(1): 3-5.
[2] 吴天一. 高原医学[J]. 中华医学杂志, 1996, 76(1): 71-72.
[3] Aldashev A A, Kojonazarov B K, Amatov T A, *et al*. Phosphodiesterase type 5 and high altitude pulmonary hypertension[J]. Thorax, 2005, 60(8): 683-687.
[4] Richalet J P, Gratadour P, Robach P, *et al*. Sildenafil inhibits altitude-induced hypoxemia and pulmonary hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(3): 275-281.
[5] Maggiorini M, Leon-Velarde F. High-altitude pulmonary hypertension: a pathophysiological entity to different diseases[J]. Eur Respir J, 2003, 22(6): 1019-1025.
[6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(11): 979-987.
[7] 张西洲, 崔建华, 马广全, 等. 西地那非在高原的抗低氧效果观察[J]. 高原医学杂志, 2009, 19(3): 1-3.
[8] Hsu A R, Barnholt K E, Grundmann N K, *et al*. Sildenafil improves cardiac output and exercise performance during acute hypoxia, but not normoxia[J]. J Appl Physiol, 2006, 100(6): 2031-2040.
[9] Ghofrani H A, Reichenberger F, Kohstall M G, *et al*. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial[J]. Ann Intern Med, 2004, 141(3): 169-177.
[10] 荆志成. 六分钟步行距离试验的临床应用[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(4): 381-384.
[11] Bates M G, Thompson A A, Baillie J K, *et al*. Sildenafil citrate for the prevention of high altitude hypoxic pulmonary hypertension: double blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. High Alt Med Biol, 2011, 12(3): 207-214.
[12] 杨生岳, 沈君礼, 郭振援, 等. 高原慢性肺心病急性加重期血清碱性成纤维细胞生长因子水平与肺动脉压的关系及其干预的研究[J]. 中国临床医学, 2008, 15(1): 47-49.
[13] Schermuly R T, Kreisselmeier K P, Ghofrani H A, *et al*. Chronic sildenafil treatment inhibits monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169(1): 39-45.

(**收稿**:2011-09-16;**修回**:2011-12-25)

(编辑 邓强庭)