DOI:10.16016/j.1000-5404.1992.06.013

国产米利酮治疗严重心力衰竭患者的血流动力学变化及临床观察

迟路湘 倪廷枢* (第三军医大学西南医院心血管内科) 630038

提 要 应用国产米利酮对 15 例严重心力衰竭患者治疗的急性血流动力学效应及临床观察表明,用药后心指数增加 62.1%,肺毛细血管嵌压及体、肺循环阻力分别下降 48.9%、43.0%、49.5%(P 均<0.01)。心率及反映心肌氧耗量的参数无明显变化。临床总有效率为 86.7%,无血小板减少及致心律失常作用,运动耐受时间延长。用药后血浆 cAMP 明显增加。结果表明国产米利酮是治疗严重心衰的理想药物。

关键词 米利酮;心力衰竭;血流动力学;腺苷环一磷酸

新型磷酸二酯酶(PDE)抑制剂米利酮(Milrinone,简称 Mil)是一非洋地黄类、非儿茶酚胺类正性肌力药,该药在增加心肌收缩力的同时,兼有血管扩张作用。其强心作用较同类药氨利酮强 30 倍,且副作用轻微[1]。国外临床初步应用结果表明 Mil 对严重、难治性心衰患者有益,是一个颇有前途的新药[1],国内尚未见报道。作者采用国产 Mil 静脉给药对 15 例严重心衰患者进行血流动力学、临床疗效及血浆环磷酸腺苷(cAMP)浓度变化的观察,报告如下。

1 资料与方法

1.1 对象

15 例患者,男 6 例,女 9 例,年龄 51~72(平均 61±7)岁。扩张型心肌病 5 例,冠心病 3 例,高血压性心脏病 3 例,风心病 4 例(心脏 B 型超声证实均以二尖瓣及主动脉瓣关闭不全为主)。心衰病程 1.2~14(7.6±6.1)年,心胸比率 0.62±0.06。治疗前心功能(NYHA 标准)Ⅲ级 8 例,Ⅳ级 7 例。

1.2 方法

1.2.1 血流动力学监测

分别从股、颈内静脉插入 7F Swan-Ganz 漂浮导管。分别测得右房压(RAP)、主肺动脉压(PAP)及肺毛细血管嵌压(PCWP)。用日本光电-6200 型四导生理记录仪及配套的 MLC-4200 型热稀释心输出量测定仪,心输出量(CO)连测 3 次,误差控制在 10%以下取均值。袖带法测动脉血压。按标准公式分别计算心指数(CI)、每搏指数(SI)、左室心搏作功指数(LVSWI)、右室心搏作功指数(RVSWI)、体循环阻力(SVR)、肺循环阻力(PVR)及平均动脉压(MAP)。用心率(HR)与收缩压乘积反映心肌耗氧量(MOC)。

1.2.2 临床症状、体征评定

采用 NYHA 心功能分级与心衰评分标准[2]相结合,心功能改善二级或评分较前减少率≥70%为显效;心功能改善一级或评分减少率≥50%为有效;心功能级别无改善或评分减少率<50%为无效。

1.2.3 耐量运动试验

采用 Siskind 等[3]推荐的方法。

1.3 设计及治疗方法

实验当日停用常规抗心衰药物。实验前 2 d 内行耐量运动试验,临床症状、体征评定及 24 h 心电监护,取静脉血测定肝功、肾功、血常规,用药后 2 d 内重复上述指标。实验当日分别于用药前、用药后 30min,1、2、6 h 测定血流动力学各参数及取静脉血测定血浆 cAMP。国产 Mil 由重庆医药工业研究所合成,10ml/支,含 10mg。首次静脉推入 50μg/kg,用生理盐水稀释后 5min 内注完,继之静脉滴入 0.6μg/kg·min,维持 180min。

1.4 统计方法

在 Apple Ⅱ微机上行方差分析。方差齐性,行配对 t 检验及多组计量资料的单因素方差分析。方差不齐,采用多组计量资料的秩检验。数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,以 $P<0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 血流动力学观察(见附表)

* 导师

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

附表 国产 Mil 对严重心力衰竭患者的血流动力学影响（$n=15$）

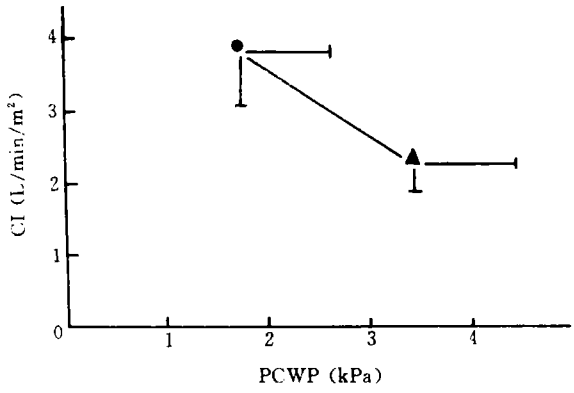
参数	用药前	用药后			
		30min	1 h	2 h	6 h
HR(bpm)	95.67±26.61	94.93±21.29	92.87±15.36	89.00±12.57	92.33±21.50
MAP(kPa)	14.06±2.55	12.50±2.39*	12.43±1.92*	12.43±1.81*	12.46±1.68*
MRAP(kPa)	1.33±0.53	0.69±0.38**	0.69±0.30**	0.77±0.36**	0.99±0.63*
MPAP(kPa)	5.10±1.53	3.46±1.61*△	3.43±1.91*△	3.33±1.84*△	4.20±2.05*
PCWP(kPa)	3.32±1.05	2.12±1.13**	1.74±0.97**△△	1.75±0.96**△△	2.39±1.56**
CI(L/min/m²)	2.28±0.45	3.68±0.74**△△	3.78±0.85**△△	3.54±0.76**△△	3.08±0.60**
SI(ml/m²)	25.82±7.24	40.84±12.90**△	42.50±13.59**△△	40.92±12.78**△	35.22±11.18**
LVSWI(g·m/m²)	29.00±12.88	45.26±24.68**△	48.14±23.18**△△	46.01±20.80**△	37.58±17.33**
RVSWI(g·m/m²)	4.57±2.37	5.30±2.43	6.99±4.23**	6.15±3.99	5.98±2.89
SVR(dyn·s/cm⁻⁵)	2135.61±569.03	1169.89±234.97**	1179.55±336.88**△	1224.12±277.72**	1376.98±289.51**
PVR(dyn·s/cm⁻⁵)	309.66±191.73	146.01±112.72**△	184.25±169.60**	179.44±154.18**	232.46±162.51**
MOC(×10²)	17.43±3.04	16.18±3.71	16.38±3.61	15.76±2.88	15.68±3.08

注：*$P<0.05$，**$P<0.01$，为用药前后对比

△$P<0.05$，△△$P<0.01$，为用药后 30min、1 h、2 h 与 6 h 对比

用药后 6 h 内血流动力学观察表明，CI、SI、LVSWI、RVSWI 增加（P 均<0.01），MAP、MRAP、MPAP、PCWP、SVR 及 PVR 降低（$P<0.05\sim0.01$），HR、MOC 无变化（$P>0.05$）。

用药后最大变化百分率平均为：CI、SI、LVSWI、RVSWI 分别增加 62.1%、66.1%、66.7%、60.3%，而 MAP、MRAP、MPAP、PCWP、SVR、PVR分别降低10.9%、47.9%、36.5%、48.9%、43%、49.5%；且 CI 与 PCWP 两者关系曲线较用药前明显改善（见附图）。



附图 国产 Mil 用药后 CI 及 PCWP 最大变化值（·）与基础值（▲）比较

2.2 症状、体征观察及副作用

7 例心功能Ⅳ级者显效 5 例，无效 2 例，其中 1 例心功能改善一级，但心衰评分减少率为 38%。8 例心功能Ⅲ级者显效 2 例，有效 6 例。总有效率 86.7%。9 例呼吸困难患者，用药后呼吸平稳，自觉胸闷、心悸、乏力显著改善。2 例患者端坐呼吸，不能平睡达 4 月之久，用药后可平卧，下肢水肿减轻。13 例患者肺部罗音较治疗前明显减少或消失。6 例耐量运动试验示用药后运动耐受时间（5.0±1.5min）较用药前（2.2±0.6min）明显延长（$P<0.01$）。此外，本组观察仅 2 例（13%）在用药过程中出现偶发室性早搏，观察 48 h 自行消失。未发现血小板减少。

2.3 血浆 cAMP 的变化

本组 10 例血浆 cAMP 用药后 0.5、1、2 h 分别为 17.20±5.10、17.19±4.90、18.75±6.18 pmol/ml，与用药前（15.80±5.70 pmol/ml）比较均无差异显著性（$P>0.05$）；但用药后 6 h（27.15±8.33 pmol/ml）与用药前，用药后 0.5、1、2 h 比较明显增加（$P<0.01\sim0.05$）。

3 讨论

3.1 血流动力学效应及治疗机制

对 15 例严重心衰患者应用国产 Mil 治疗，其用药后 6 h 内的血流动力学观察表明，CI、SI、LVSWI、RVSWI 明显增加，而 PCWP、SVR 及 PVR 明显降低；MAP 轻度下降，而心率及反映心肌氧耗量的参数 MOC 无明显变化。提示 Mil 对严重心衰患者的急性血流动力学具有理想的改善效果。且血流动力学改善程度与国外报道一致[1,4]，表明国产 Mil 的血流动力学效

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

应可与国外产品相媲美。

国产 Mil 明显增加 CI，同时伴 PCWP 显著降低，两者关系曲线改善。此外，SVR 明显下降，而 MAP 仅轻度降低，HR 无变化，故认为 Mil 是一种具有血管扩张作用的正性肌力药；由于同时减低射血阻抗，减少衰竭心肌的能量消耗，更有助于心功能改善，此点为洋地黄类[5]、多巴酚丁胺[6]所不及。Mil 不仅改善左室功能，而且可明显增加 RVSWI(60.3%)，降低 PVR，改善右室功能。与 Eichhorn 等[7]报道一致。

3.2 临床作用特点和用药方法

国产 Mil 静脉给药后 30min 即达作用高峰，维持 2 h 左右，停药后 3 h 观察仍有作用，但有所减退。国外观察表明静脉给药后 5～10min 开始起效，其作用高峰时间为 15min，3 h 后作用消失[1,4]。本组采用负荷剂量 50μg/kg，维持剂量 0.6μg/kg·min，结果表明这种剂量可适合于重症心衰患者。

3.3 临床疗效及副作用

本研究表明国产 Mil 治疗严重心衰短期效果满意，总有效率为 86.7%。15 例患者用药后临床表现均有不同程度改善。心功能Ⅳ级患者临床显效率(33.3%)高于心功能Ⅲ级者(13.3%)，提示心衰症状、体征越严重用 Mil 后效果也越明显，但有 2 例严重心衰(Ⅳ级)无效。

本组 6 例结果显示国产 Mil 可提高严重心衰患者的运动能力，延长运动耐受时间。这可能由于 Mil 直接扩张血管，使骨骼肌的血管阻力降低，增加其灌注量及对运动的舒血管反应，从而提高心衰患者的运动能力，减轻肢体的疲劳感[8]。Weber 等[9]认为洋地黄及儿茶酚胺类药物虽有正性肌力作用，但不能提高心衰患者的运动能力。

Mil 的副作用较氨利酮轻微，很少引起血小板减少[1]。本组观察发现仅 2 例(13%)在用药过程中出现偶发室性早搏，经 48 h 自行消失。未发现血小板减少。国外有报告 189 例静脉给药 48 h，发现室性心律失常 12.2%，室上性心动过速 4.8%，血小板减少 2.2%(4 例中仅 2 例可能与 Mil 应用有关)[4]。并认为心律失常的发生与用量偏大、给药过快及原发疾病有关。

3.4 血浆 cAMP 测定的意义

Mil 为 PDE 抑制剂，通过抑制 PDE Ⅲc 使细胞内 cAMP 增加。cAMP 可通过多种途径调节或潜在性激发心肌的收缩和松驰，即“正性肌力、松驰作用”；同时还可使血管平滑肌松驰[10]。本组初步结果表明，Mil 用药后血浆 cAMP 明显增加，认为可能与 PDE 抑制有关。

参考文献

1. Young RA, Ward A. Milrinone: a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use. Drugs, 1988; 36: 158
2. Lee DC, Johnson RA, Bingham JB, et al. Heart failure in outpatients: a randomized trial of digoxin versus placebo. N Engl J Med, 1982; 306: 699
3. Siskind SJ, Sonnenblick EH, Forman R, et al. Acute substantial benefit of inotropic therapy with amrinone on exercise hemodynamics and metabolism in severe congestive heart failure. Circulation, 1981; 64: 966
4. Anderson JL, Baim DS, Fein SA, et al. Efficacy and safety of sustained (48 hour) intravenous infusions of milrinone in patients with severe congestive heart failure: a multicenter study. J Am Coll Cardiol, 1987; 9: 711
5. Strauer BE. Contractile, haemodynmic and neurohormonal abnormalities in heart failure. Eur Heart J, 1989; 10: 5
6. Rettig GF, Schieffer HJ. Acute effects of intravenous milrinone in heart failure. Eur Heart J, 1989; 10: 39
7. Eichhorn EJ, Konstam MA, Weiland DS, et al. Differential effects of milrinone and dobutamine on right ventricular preload, afterload and systolic performance in congestive heart failure secondary to ischemic or idopathic dilated cardiomyopathy. Am J

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

Cardiol,1987;60:1329
8. Drexler H,Faude F,Hoing S,et al. Blood flow distribution within skeletal muscle during exercise in the presence of congestive heart failure:effect of milrinone. Circulation,1987;76(6):1344
9. Weber KT,Gill SK,Janicki JS,et al. Newer positive inotropic agents in treatment of chronic cardiac failure — Current status and future direction. Drugs, 1987;33:503
10. Silver PJ. Biochemical aspects of inhibition of cardiovascular low(Km) cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase. Am J Cardiol, 1989; 63 (2):2A

(收稿:1992-04-13;修回,1992-09-10)

Hemodynamic and clinical observations on patients with severe congestive heart failure treated with Chinese-made milrinone

Chi Luxiang,Ni Tingshu (Department of Cardiology,Southwest Hospital,Third Military Medical College, Chongqing,630038)

Abstract Hemodynamic and clinical observations were performed on 15 patients with severe congestive heart failure treated with Chinese-made milrinone. It was found that after treatment with milrinone,cardiac index was significantly increased,pulmonary capillary wedge pressure,systemic vascular resistance,and pulmonary vascular resistance were significantly decreased,and heart rate and myocardialoxygen consumption remained unchanged. Tolerance exercise test was prolonged and plasma cyclic AMP was increased. No thrombocytopenia or pro-arrhythmic effect was observed. The total clinical efficacy of the drug was 86.7%. These facts suggest that the Chinese-made milrinone is the durg of choice for the management of patients with congestive heart failure.

Key words milrinone;heart failure,congestive;hemodynamics;adenosine cyclic monophosphate

(上接 534 页)

任何孕晚期或分娩期阴道流血且伴胎心迅速变化者，能排除前置胎盘及胎盘早剥时，应考虑血管前置出血。确切的诊断是通过阴道扩张器在子宫口看到脐带血管。或取阴道流血涂片染色后镜检：如找到多个有核红细胞或幼红细胞即确诊。或取血液化验：寻找胎儿红细胞。确定胎儿红细胞可用 Klecihauer 氏或 Singer 氏试验：胎血加试剂震荡后呈淡粉红色，成人血液呈无色或淡棕色。本例因胎心消失太快，未做此试验。理论上讲：破膜前做阴道检查或肛查可触到有搏动，极细而相对不能移动的血管。事实上极少能发现。本例肛查时未触及。当"B"超提示宫颈内口上方，胎先露下方见到低回声区，并有与脐血管一致的血管搏动[2]，可确诊。本例妊娠 38 周做"B"超未见异常。1968 年 Barham 氏为了避免这种对胎儿灾难性的出血，指出在人工剥膜或破膜前常规使用羊膜镜是可靠的预防方法。

本病一旦确诊应根据情况尽快结束分娩。此例胎儿虽死，因阴道持续流血而行剖腹产。如出血停止，可等待阴道分娩。通过本例说明血管前置是很难诊断的。一旦发现已十分严重。因此及早诊断，及时终止妊娠，才有可能挽救胎儿。新生儿出生后应立即输血抢救生命。

关键词 胎儿，死亡，突然，帆状胎盘

参考文献

1. 盖铭英 唐敏一 边军辉。帆状胎盘血管前置 13 例临床分析。北京医学，1989;11(4):205～206
2. 陈竹钦。超声诊断晚期妊娠出血。实用妇科与产科杂志，1992;2(8):66～67

(收稿:1992-07-08;修回:1992-10-23)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net