

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.22.021

文章编号: 1005-8982 (2018) 22-0108-05

西地那非对新生儿肺动脉高压患儿 血浆细胞因子的影响及疗效研究

何柳, 董文斌

(西南医科大学附属医院 新生儿科, 四川 泸州 646000)

摘要: **目的** 研究西地那非对新生儿肺动脉高压患儿血浆细胞因子的影响及疗效。 **方法** 选取 2010 年 5 月 - 2017 年 5 月西南医科大学附属医院新生儿科住院治疗的肺动脉高压患儿 136 例作为研究对象, 随机分为观察组与对照组。两组研究对象确诊后均给予常规治疗, 观察组在常规治疗基础上加用西地那非治疗。检测三尖瓣反流速度, 计算肺动脉压; 检测并记录血氧饱和度 (SpO₂)、动脉血氧分压 (PaO₂)、动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂) 及动脉血 pH 值; 酶联免疫吸附法检测脑钠肽 (BNP)、内皮素 1 (ET-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF-α)、血管紧张素 1 (ANG-1) 及白细胞介素 8 (IL-8)。 **结果** 两组研究对象治疗前 PAP、SpO₂、PaO₂、PaCO₂ 及 pH 值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组研究对象 PAP、SpO₂、PaO₂、PaCO₂ 及 pH 值比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组 SpO₂、PaO₂ 及 pH 值高于对照组, PAP 和 PaCO₂ 低于对照组。两组研究对象治疗前 BNP、ET-1、TNF-α、ANG-1 及 IL-8 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组研究对象 BNP、ET-1、TNF-α、ANG-1 及 IL-8 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组 ANG-1 高于对照组, BNP、ET-1、TNF-α 及 IL-8 低于对照组。 **结论** 西地那非对新生儿肺动脉高压有良好的治疗效果, 且对血浆细胞因子有一定影响。

关键词: 新生儿; 西地那非; 新生儿肺动脉高压; 细胞因子

中图分类号: R722.1

文献标识码: A

Effect of Sildenafil on plasma cytokines in neonates with pulmonary hypertension and its therapeutic effect

Liu He, Wen-bin Dong

(Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University,
Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: Objective To study the effect of Sildenafil on plasma cytokines in neonates with pulmonary hypertension and the therapeutic effect. **Methods** Totally 136 cases diagnosed with neonatal pulmonary hypertension in our hospital between May 2010 and May 2017 were received. They were randomly divided into an observation group and a contrast group. The two groups were given regular therapy after diagnosis, the observation group received Sildenafil treatment on conventional treatment. The velocity of tricuspid regurgitation was measured by GE doppler echocardiogram, and pulmonary artery pressure (PAP) was calculated with simplified Bernoulli equation. Blood oxygen saturation (SpO₂), arterial partial pressure of oxygen (PaO₂), arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂) and pH value (pH) of arterial blood were detected and recorded by ABL520 automatic blood gas system. BNP, ET-1, TNF-α, ANG-1 and IL-8 were assayed by enzyme linked immunosorbent assay. **Results** There was no significant difference in PAP, SpO₂, PaO₂, PaCO₂ or pH between the two groups before treatment ($P >$

收稿日期: 2018-01-07

[通信作者] 董文斌, E-mail: dongwenbin2000@163.com

[作者简介] 何柳现工作单位四川省成都市金牛区妇幼保健院

0.05)。After therapy, SpO₂, PaO₂ and pH in the observation group were higher than those of the control group, PAP and PaCO₂ were lower than those of the control group. The differences were not statistically significant in the levels of BNP, ET-1, TNF- α , ANG-1 and IL-8 between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After therapy, there were significant differences in the levels of BNP, ET-1, TNF- α , ANG-1 and IL-8 between the two groups ($P < 0.05$); the level of ANG-1 in the observation group was higher than the control group; BNP, ET-1, TNF- α and IL-8 levels were lower than those of the control group. **Conclusions** Silaenafil therapy has good therapeutic effect on neonatal pulmonary hypertension in neonates and may affect plasma cytokines.

Keywords: neonate; Silaenafil; neonatal pulmonary hypertension; cytokine

新生儿肺动脉高压是指由于一种或多种因素导致新生儿肺血管阻力持续性增高, 其具体病生理表现包括肺静脉高压、肺小血管痉挛、肺血管床面积减少及肺小动脉肌层增生等^[1], 是威胁新生儿生命健康的常见危重疾病之一。目前在临床工作中, 常规治疗对改善新生儿肺动脉高压疗效有限, 故本研究引入西地那非这种特异性较高的肺血管扩张剂与常规治疗进行对照研究。新生儿肺动脉高压患儿的气血分析指标虽可反映患儿的缺氧症状, 但缺氧症状恢复速度较肺动脉高压快, 不能完全依赖这一指标进行病程进展情况的判断。本研究通过评定西地那非治疗前后的疗效, 并测定脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、内皮素 1 (Endothelin-1, ET-1)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、血管紧张素 1 (Angiotensin-1, ANG-1) 及白细胞介素 8 (Interleukin-8, IL-8) 的水平变化, 旨在深入了解其变化规律, 进一步为新生儿肺动脉高压的药物选择和治疗效果提供评价指标, 以及指导治疗。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2010 年 5 月 -2017 年 5 月西南医科大学附属医院新生儿科住院治疗的肺动脉高压患儿 136 例作为研究对象, 随机分为观察组 (68 例) 与对照组 (68 例)。纳入标准: ①所有研究对象符合中华医学会儿科学分会新生儿学组最新发布的新生儿肺动脉高压诊治专家共识中的新生儿肺动脉高压诊断标准^[2]; ②所有研究对象的临床症状、生命体征、心电图、心脏彩超、胸部 X 射线片、心肌酶谱、肝功能等检查可辅助诊断新生儿肺动脉高压; ③所有研究对象日龄 > 14 d; ④所有研究对象家属均知情同意并自愿签署知情同意书, 经本院医学伦理委员会审核通过。排除标准: ①合并先天性心脏病以及先天性肺发育畸形的

新生儿; ②合并可引起继发性肺动脉高压疾病的新生儿; ③合并严重循环、消化、神经系统疾病的新生儿。

1.2 治疗方法

两组研究对象确诊后均给予常规治疗: ①积极进行镇静治疗以减少耗氧。②纠正酸中毒以维持内环境稳定。③经血气分析存在低氧血症的患儿均给予高频通气, 若高频通气 1 h 后动脉血氧分压 (arterial partial pressure of oxygen, PaO₂) 仍然不能达到 85% 以上则予以吸入一氧化氮。④维持血压在正常范围, 视情况予以适当扩容、应用血管活性药物。⑤预防性抗感染治疗。

观察组在常规治疗基础上加用西地那非治疗, 采用鼻饲给药, 剂量为 1.0 mg/kg 加注射用水 1 ml, 间隔 6 h 给药。

1.3 测量指标

1.3.1 疗效判定相关指标测定 两组研究对象在治疗前后, 均由同一位资深医生通过 GE 多普勒超声心动仪检测所有研究对象三尖瓣反流速度, 测量 3 个心动周期后根据简化 Bernoulli 方程计算肺动脉压 (pulmonary arterial pressure, PAP) 平均值。采用 ABL520 型自动血气分析仪 (丹麦 Radiometer 公司) 检测并记录血氧饱和度 (blood oxygen saturation, SpO₂)、PaO₂、动脉血二氧化碳分压 (arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂) 及动脉血 pH 值。

1.3.2 血浆细胞因子测定 所有研究对象在采血气分析时同时用肝素抗凝管采集外周 2 ml, 离心后取上清液, 置于 -80°C 超低温冰箱保存。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 进行 BNP、ET-1、TNF- α 、ANG-1 及 IL-8 的测定, 试剂盒均采购自美国 R&D 公司, 严格按照试剂盒说明书操作步骤进行检测。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 t 检验, 计数

资料以频数表示，比较采用 Pearson χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较

两组患儿一般资料中日龄、体重、血压及分娩方式比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患儿疗效判定相关指标比较

两组患儿治疗前 PAP、SpO₂、PaO₂、PaCO₂ 及

pH 值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后两组患者 PAP、SpO₂、PaO₂、PaCO₂ 及 pH 值比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，观察组 SpO₂、PaO₂ 及 pH 值高于对照组，PAP、PaCO₂ 低于对照组。观察组疗效优于对照组。见表 2。

2.3 两组患儿血浆细胞因子水平比较

由表 3 可见，两组患儿治疗前 BNP、ET-1、TNF- α 、ANG-1 以及 IL-8 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后两组患儿 BNP、ET-1、TNF- α 、ANG-1

表 1 两组患儿一般状况比较 ($n = 68, \bar{x} \pm s$)

组别	日龄 /d	体重 /kg	血压 /mmHg	早产 /例	顺产 /例	剖宫产 /例
观察组	2.61 \pm 0.71	2.23 \pm 0.81	67.54 \pm 14.38	10	37	31
对照组	2.71 \pm 0.68	2.32 \pm 0.77	68.18 \pm 13.27	9	35	33
t/χ^2 值	0.455	0.360	0.146	0.000	0.029	0.029
P 值	0.652	0.721	0.885	1.000	0.864	0.864

表 2 治疗前后两组患儿疗效判定相关指标比较 ($n = 68, \bar{x} \pm s$)

组别	PAP/mmHg	SpO ₂ %	PaO ₂ /mmHg	PaCO ₂ /mmHg	pH
观察组					
治疗前	62.18 \pm 7.36	51.64 \pm 13.57	38.89 \pm 10.76	55.87 \pm 9.54	7.21 \pm 0.03
治疗后	25.38 \pm 6.86	96.45 \pm 12.45	82.37 \pm 9.76	36.7 \pm 10.87	7.37 \pm 0.02
t 值	16.357	10.882	13.385	5.928	19.846
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组					
治疗前	61.28 \pm 7.46	52.18 \pm 14.19	38.98 \pm 9.97	56.74 \pm 10.27	7.22 \pm 0.04
治疗后	29.39 \pm 7.13	89.27 \pm 13.11	74.58 \pm 9.89	43.87 \pm 10.13	7.31 \pm 0.03
t 值	15.614	9.824	11.337	3.989	7.115
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
t_1 值	0.384	0.123	0.027	0.278	0.894
P_1 值	0.703	0.903	0.978	0.783	0.377
t_2 值	2.073	2.078	2.507	2.158	7.442
P_2 值	0.045	0.045	0.017	0.037	0.000

注： t_1 、 P_1 ：两组治疗前比较； t_2 、 P_2 ：两组治疗后比较

表 3 治疗前后两组患儿血浆细胞因子水平比较 ($n = 68, \bar{x} \pm s$)

组别	BNP/ (μ g/L)	ET-1/ (pg/ml)	TNF- α / (ng/ml)	ANG-1/ (ng/ml)	IL-8/ (ng/ml)
观察组					
治疗前	25.17 \pm 1.82	243.87 \pm 46.87	8.27 \pm 1.26	8.68 \pm 1.73	6.86 \pm 0.54
治疗后	6.17 \pm 2.19	47.56 \pm 20.87	4.87 \pm 0.75	18.38 \pm 2.54	2.97 \pm 0.47
t 值	29.840	17.111	10.370	14.115	24.301
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

续表 3

组别	BNP/ (μ g/l)	ET-1/ (pg/ml)	TNF- α / (ng/ml)	ANG-1/ (ng/ml)	IL-8/ (ng/ml)
对照组					
治疗前	25.34 \pm 1.79	251.76 \pm 45.76	8.46 \pm 1.68	8.56 \pm 1.38	6.48 \pm 0.61
治疗后	18.36 \pm 1.85	78.67 \pm 19.27	6.54 \pm 0.81	15.35 \pm 1.95	4.18 \pm 0.51
t 值	12.126	15.590	4.604	12.711	13.499
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
t_1 值	0.298	0.539	0.405	0.243	1.537
P_1 值	0.768	0.593	0.688	0.809	0.133
t_2 值	19.016	4.898	6.765	4.232	7.802
P_2 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: t_1 、 P_1 : 两组治疗前比较; t_2 、 P_2 : 两组治疗后比较

及 IL-8 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组 ANG-1 高于对照组, BNP、ET-1、TNF- α 及 IL-8 低于对照组。

3 讨论

目前对于新生儿肺动脉高压的发病机制尚在探索中, 当患儿的肺动脉压低于体循环动脉压时出现右向左分流, 进一步发展为新生儿肺动脉高压^[3], 离子通道、基因表达、神经体液因子表达、缺氧等多种因素也参与了新生儿肺动脉高压的发病过程^[4]。目前国内对于新生儿肺动脉高压尚没有统一有效的治疗方法, 目前大部分医院采取的治疗措施包括: 治疗原发病, 改善低氧血症, 纠正酸中毒来提供支持以及扩张肺血管来达到降低肺动脉压力的目的^[5]。但是, 目前常规治疗对改善新生儿肺动脉高压所致的严重缺氧疗效有限, 因此本研究引入西地那非这种特异性较高的肺血管扩张剂来针对性降低肺动脉压, 这对于患儿的预后至关重要^[6]。西地那非降低肺动脉压改善肺血管病变的机制是通过抑制磷酸二酯酶活性来达到松弛肌细胞, 进而达到扩张肺血管降低肺动脉压的目的^[7]。目前国外研究指出在新生儿肺动脉高压的治疗中西地那非有较高的安全性和有效性^[8-9]。

本研究选取的 BNP 是由心室肌细胞分泌的一种神经激素, 当压力负荷及容量负荷增大时 BNP 分泌增加。新生儿肺动脉高压的患儿由于血流动力学的改变导致右向左分流, 随之容量负荷增加心室壁张力升高, 进一步可导致患儿血中 BNP 升高^[10]。研究表明, ET-1 与新生儿肺动脉高压发病有关, 是机体的一种调

节血管舒缩的因子^[11]。GIEN 等^[12]发现 ET-1 是参与肺动脉高压形成的重要细胞因子之一。姚爱敏等^[13]提出 ET-1 是通过增高收缩肺动脉导致肺血管阻力增加。TNF- α 是一种调节肺循环的促炎症细胞因子^[14]。ITOH 等^[15]做出推论 TNF- α 可通过减少肺动脉平滑肌细胞前列腺环素生成而使肺血管收缩引起肺动脉高压。TNF- α 还可刺激呼吸道上 IL-8 的表达而导致肺部损伤^[16]。Ang-1 是一种具有较强促进血管生成作用的细胞因子^[17]。姜涛等^[18]推测 Ang-1 与诱导肺泡壁毛细血管床细胞凋亡有关。IL-8 是一种重要的细胞趋化因子^[19], 当肺组织发生损伤时 IL-8 作为炎症的主要趋化物质在损伤的发生中起到重要起始因子的作用^[20]。寒冰等^[21]研究发现 TNF- α 、ANG-1 以及 IL-8 在肺动脉压升高的发展过程中是相互作用的。综上所述本研究选取联合检测 BNP、ET-1、TNF- α 、ANG-1 及 IL-8 的水平, 可以较为客观地反映新生儿肺动脉高压发病与否, 在未行物理检查的情况下推测新生儿的血管舒缩情况, 监测炎症的进展从而推断肺部损伤程度, 并了解血管细胞的增值凋亡情况, 达到进一步推测疾病的进展情况及严重程度的目的。

一氧化氮吸入、适当应用血管活性药物、预防性抗感染等, 观察组在上述综合治疗的基础上加用西地那非, 在控制相关变量的基础上保证所有入组患者均得到充分积极有效的治疗, 同时在临床研究的可控范围内最大程度地保证结果的可行性, 综合评估两种治疗方式的疗效并联合检测研究对象血浆中 BNP、ET-1、TNF- α 、ANG-1 及 IL-8 的水平, 在评价西地那非针对新生儿肺动脉高压疗效的基础上探索相关细

胞因子指标与新生儿肺动脉高压的关系。本研究结果显示,治疗后两组研究对象 PAP、SpO₂、PaO₂、PaCO₂ 及 pH 值比较差异有统计学意义,观察组 SpO₂、PaO₂ 及 pH 值高于对照组, PAP 及 PaCO₂ 低于对照组。说明西地那非较常规治疗在患儿可监测的疗效指标上有明显优势,在临床中可推广应用。同时在接受不同治疗后两组研究对象 BNP、ET-1、TNF- α 、ANG-1 及 IL-8 比较差异有统计学意义,观察组 ANG-1 高于对照组, BNP、ET-1、TNF- α 及 IL-8 低于对照组。说明在新生儿肺动脉高压的患儿中,接受西地那非治疗后的患儿疗效较接受常规治疗的患儿更为优异,同时可以反映血管修复的指标 ANG-1 更高,反映容量负荷、肺动脉收缩及炎症相关的指标更低。这一联合检测可更为准确地反映新生儿肺动脉高压的治疗效果情况,在未来的临床工作中可以推广应用。

参 考 文 献:

- [1] 陈萍,王宁玲.西地那非在新生儿持续性肺动脉高压中的应用效果及安全性分析[J].重庆医学,2017,46(13):1820-1823.
- [2] 中华医学会儿科学分会新生儿学组.新生儿肺动脉高压诊治专家共识[J].中华儿科杂志,2017,55(3):163-168.
- [3] 吴晓宁,许桂凤.多巴胺联合西地那非治疗新生儿肺动脉高压的临床研究[J].现代药物与临床,2015,30(5):572-575.
- [4] WIDIMSKY J. Pulmonary hypertension in chronic lung disease[J]. Cor Vasa, 2007, 49(1): 25-33.
- [5] 黄锂新,张若松,竺胜伟.西地那非治疗新生儿呼吸窘迫综合征并发持续肺动脉高压脑利钠肽的变化及意义[J].儿科学杂志,2014(12):1-4.
- [6] 陈玲,张炼,李文斌.不同剂量西地那非治疗新生儿肺动脉高压的疗效[J].华中科技大学学报医学版,2012,41(2):210-213.
- [7] 郭琳.西地那非治疗新生儿持续肺动脉高压疗效观察[J].四川医学,2014,35(9):1195-1197.
- [8] ALNEMRI A M. Black lung persistent pulmonary hypertension of the newborn. Saudi experience with sildenafil and nitric oxide[J]. Saudi Medical Journal, 2017, 38(1): 97.
- [9] JAMES A T, CORCORAN J D, MCNAMARA P J, et al. The effect of milrinone on right and left ventricular function when used as a rescue therapy for term infants with pulmonary hypertension[J]. Cardiology in the Young, 2015, 26(1): 90.
- [10] 赵赛,程怀平,田兆方.枸橼酸西地那非片联合多巴胺治疗对新生儿持续肺动脉高压血清炎症因子水平的影响[J].儿科药学杂志,2015(8):14-17.
- [11] 蔡彬媚,陈敬国.缺氧性肺动脉高压新生儿血清中 HIF-1 α 、EPO 和 ET-1 变化测定[J].国际医药卫生导报,2013,19(5):605-607.
- [12] GIEN J, TSENG N, SEEDORF G J, et al. Endothelin-1-Rho-kinase interactions impair lung structure and cause pulmonary hypertension after bleomycin exposure in neonatal rat pups[J]. American Journal of Physiology Lung Cellular & Molecular Physiology, 2016, 311(6): 1090-1100.
- [13] 姚爱敏,郝亚平,张洁,等.新生儿持续肺动脉高压患儿血浆心房利钠肽、内皮素-1 及血管性假血友病因子的变化[J].中国当代儿科杂志,2013,15(9):718-722.
- [14] 洪永青,朱蓉,孟自力.血清炎症因子 CRP、IL-6 和 TNF- α 在慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压中的研究[J].中国现代医学杂志,2013,23(33):27-31.
- [15] ITOH A, NISHIHARA J, MAKITA H, et al. Effects of IL-1 β , TNF- α , and macrophage migration inhibitory factor on prostacyclin synthesis in rat pulmonary artery smooth muscle cells[J]. Respirology, 2003, 8(4): 467-472.
- [16] YANG Y W, JIANG Y Z, HSU C M, et al. Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia induces lung injury through TNF- α /c-Jun NH2-terminal kinase pathways[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0169267.
- [17] ARITA Y, NAKAOKA Y, MATSUNAGA T, et al. Myocardium-derived angiopoietin-1 is essential for coronary vein formation in the developing heart[J]. Nature Communications, 2014, 5(21): 4552.
- [18] 姜涛,战炳炎. TNF- α 、Ang-1、IL-8 在 COPD 合并肺动脉高压发病机制中的作用[J].临床肺科杂志,2013,18(4):585-586.
- [19] CASTELLANI M L, DE LUTTIIS M A, TONIATO E, et al. Impact of RANTES, MCP-1 and IL-8 in mast cells[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2010, 24(1): 1-6.
- [20] 姚婉珍.慢性阻塞性肺疾病[M].北京:人民卫生出版,2008:17-20.
- [21] 寒冰,李东梅,白秀梅,等.肺动脉高压新生儿外周血中 TNF- α 、ANG-1 和 IL-8 细胞因子的变化水平[J].中国妇幼保健,2014,29(23):3767-3768.

(张西倩 编辑)