

# 卡托普利对先天性心脏病肺动脉高压的血液动力学作用<sup>①</sup>

罗学群<sup>1</sup> 陆堃<sup>2</sup> 林红<sup>2</sup> 覃有振<sup>3</sup> 李运泉<sup>3</sup> 魏民新<sup>3</sup>

(中山医科大学附属第一医院 1 儿科 2 超声波科 3 心血管医学部; 广州, 510080)

**摘要 目的:**了解卡托普利对左向右分流先天性心脏病肺动脉高压患者的血液动力学影响。**方法:**心内左向右分流肺动脉平均压 $>2.7$  kPa 的患者 30 例, 卡托普利  $0.4\sim 0.6$  mg/kg ( $\neq 12.5$  mg), 每日 3 次, 服药前及 3~5 d 后用多普勒超声心动图观察血液动力学指标。**结果:**发现用药后出现两种不同的血液动力学变化, 肺/体循环总阻力比值(TPR/TSR)较低的 A 组用药后主动脉压及体循环总阻力下降, 肺动脉压及肺总阻力不变, TPR/TSR 升高, 肺/体循环血流量比值(Qp/Qs)减少; 而 TPR/TSR 较高的 B 组主动脉及肺动脉压均降低, 体循环总阻力无明显变化, 肺总阻力降低, TPR/TSR 下降, Qp/Qs 增高。临床上 A 组比 B 组症状改善更明显。**结论:**卡托普利降低先天性心脏病患者肺动脉压的同时, 有可能出现 Qp/Qs 增加这一不利的血液动力学变化。应将 Qp/Qs 列为常规观察指标之一, 特别是对于大分流量有症状的患者。

**关键词** 心脏缺损, 先天性/药物作用; 高血压, 肺性/药物作用; 血液动力学; 卡托普利/治疗应用

**中图分类号** R 725.4

## The Hemodynamics of Captopril in Pulmonary Hypertension of Congenital Heart Diseases

Luo Xuequn<sup>1</sup> Lu Kun<sup>2</sup> Lin Hong<sup>2</sup> Qin Youzhen<sup>3</sup> Li Yunquan<sup>3</sup> Wei Minxin<sup>3</sup>

(1 Departments of Pediatrics 2 Ultrasonics 3 Cardiovascular 1st Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

**Abstract Objective:** To evaluate the hemodynamic responses of captopril on pulmonary hypertension secondary to left-to-right shunt congenital heart diseases. **Method:** Hemodynamic data of 30 patients with intracardiac left-to-right shunt and pulmonary artery mean pressure  $>2.7$  kPa were measured by doppler echocardiography before and after  $0.4\sim 0.6$  mg/kg ( $\neq 12.5$  mg) of oral captopril was given three times daily. **Results:** In the group A with relatively lower total pulmonary to-systemic resistance ratio (TPR/TSR), aortic mean pressure (AMP) and TPR did not change significantly, TPR/TSR raised and pulmonary to-systemic flow ratio (Qp/Qs) reduced. In the group B with relatively heigher TPR/TSR ration, AMP and PAMP decreased, TPR reduced, TSR did not change, TPR/TSR decreased and Qp/Qs increased. The clinical improvement in group A was better than that in group B. **Conclusion:** When captopril decreases the pulmonary artery pressure in the patients with congenital heart disease, Qp/Qs may increase at the same time, which is not good to these patients. We belive Qp/Qs should be observed in this kind of patients especially with large left-to-right shunt associated with clinical symptoms, when captopril is used.

**Subject headings** heart defect, congenital/drug effects; hypertension, pulmonary/drug effects; hemodynamics; captopril/therapeutic use

近年已有较充分的研究<sup>[1]</sup>表明卡托普利(captopril)可降低高血压及心力衰竭患者的体循环的

动脉压及体循环阻力, 逆转肥厚的左心室, 而对肺循环的影响报道较少且结果不一, 对先天性心脏病

并肺动脉高压作用的研究则更少。本文旨在探讨卡托普利对先天性心内左向右分流并肺动脉高压患者的血液动力学的作用及意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

经临床和彩色多普勒超声心动图诊断左向右单向分流的先天性心脏病、有轻度肺动脉瓣返流、肺动脉平均压(PAMP) $>20$  mmHg(2.7 kPa)的患者30例,其中室间隔缺损12例,继发孔型房间隔缺损16例,两者兼有2例。男13例,女17例,年龄3个月~48岁,平均(14.2 $\pm$ 12.8)岁。

所有患者口服卡托普利12.5 mg(12岁以下儿童0.4~0.6 mg/kg,  $\geq 12.5$  mg),每日3次。用药前及用药后3~5 d检测血流动力学指标,用药后的检测在服卡托普利后0.5~1 h之间进行。

### 1.2 方法

用ACUSON-128型彩色多普勒超声诊断仪专人检测血液动力学指标,探头频率2.5~3.5 MHz。在大动脉水平短轴切面由肺动脉瓣返流连续波多普勒测得PAMP(舒张期最大返流压差+8, mmHg),

多普勒取样线与血流夹角 $<20^\circ$ 。在上述切面测肺动脉瓣环内径及血流速度时间积分(VTI)(取连续3个心动周期的均值,下同),在左室长轴切面测主动脉瓣环内径,在心尖5腔心切面测主动脉瓣环水平血流VTI,根据血流量 $=\pi r^2 \times VTI$ 算出肺循环与体循环血流量及其比值 $Q_p/Q_s$ 。同步记录心率(HR)及肱动脉血压(袖带法),主动脉平均压(AMP)=舒张压+脉压 $1/3$ 。肺总阻力(TPR)及体循环总阻力(TSR)的计算:TPR(TSR)=PAMP(AMP)(mmHg) $\div Q_p(Q_s)$ (L/min),单位wood。

10例于心脏外科手术前插Swan-Ganz导管,在右肺动脉测PAMP,与术前1 d超声心动图所测的PAMP做相关分析,两者检查相距的时间不超过24 h。

统计学分析:所有数字用均数 $\pm$ 标准差表示,服药前后参数用配对资料 $t$ 检验统计处理,组间参数用 $t$ 检验处理。

## 2 结果

### 2.1 服用卡托普利后的血液动力学变化

30例服用卡托普利后,只有PAMP、AMP和TSR出现有意义的下降,其它改变不明显(表1)。

表1 20例服卡托普利前后的血液动力学资料

Talbe 1 Hemodynamic date of 30 cases before and after captopril was taken<sup>1),2)</sup>

( $\bar{x} \pm s$ )

|          | PAMP        | AMP         | PAMP/AMP        | TPR           | TSR             | RPR/TSR         | Qp/Qs         | HR          |
|----------|-------------|-------------|-----------------|---------------|-----------------|-----------------|---------------|-------------|
| Before   | 34 $\pm$ 10 | 76 $\pm$ 11 | 0.47 $\pm$ 0.17 | 3.5 $\pm$ 2.9 | 30.1 $\pm$ 13.1 | 0.13 $\pm$ 0.09 | 4.7 $\pm$ 2.0 | 96 $\pm$ 17 |
| After    | 29 $\pm$ 8  | 69 $\pm$ 12 | 0.46 $\pm$ 0.20 | 3.5 $\pm$ 3.3 | 27.3 $\pm$ 11.7 | 0.12 $\pm$ 0.07 | 4.3 $\pm$ 1.8 | 94 $\pm$ 16 |
| <i>P</i> | $<0.005$    | $<0.001$    | $>0.50$         | $>0.50$       | $<0.02$         | $>0.50$         | $>0.50$       | $>0.20$     |

1) The unit of pressure is mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa; 2) The unite of resistance is wood

### 2.2 不同TPR/TSR比值的病例服卡托普利后血液动力学变化

根据TPR/TSR的变化分成2组(表2),用药后TPR/TSR上升者为A组(19例),TPR/TSR下降者为B组(11例)。A组AMP及TSR下降,而PAMP及TPR无统计学意义改变,TPR/TSR上升, $Q_p/Q_s$ 下降。B组AMP下降,TSR无改变,而PAMP及TPR均下降,TPR/TSR降低, $Q_p/Q_s$ 升高。两组用药前的血流动力学指标除A组的TPR/TSR低于B组外( $P < 0.02$ ),其余无统计学意义的差别。

### 2.3 超声心动图与Swan-Ganz导管所测的PAMP相关值

10例Swan-Ganz导管所测的PAMP是(33 $\pm$ 17) mmHg即(4.4 $\pm$ 2.3) kPa,相距24 h内超声心动图所测的PAMP是(32 $\pm$ 17) mmHg即(4.3 $\pm$ 2.3) kPa,两者相关系数 $r=0.90$ ,  $P < 0.001$ 。

### 2.4 超声心动图技术测量变异

随机抽取10例做超声心动图技术测量变异检查:主、肺动脉直径的变异 $<6\%$ ,主、肺动脉血流速度时间积分的变异 $<10\%$ ,均在可接受的范围内。

表2 两组服卡托普利前后血液动力学变化的比较

Table 2 The comparison of hemodynamic data between two groups before and after captopril was taken<sup>1),2)</sup> ( $\bar{x} \pm s$ )

|   | PAMP   | AMP   | PAMP/AMP | TPR       | TSR     | TPR/TSR   | Qp        | Qs     | Qp/Qs |         |
|---|--------|-------|----------|-----------|---------|-----------|-----------|--------|-------|---------|
| A | Before | 33±8  | 77±11    | 0.44±0.16 | 3.4±3.2 | 32.2±14.8 | 0.10±0.06 | 158±90 | 30±14 | 5.2±1.9 |
|   | After  | 31±8  | 71±13    | 0.47±0.22 | 3.9±3.9 | 28.1±13.7 | 0.13±0.07 | 135±73 | 35±19 | 4.1±1.6 |
|   | P      | >0.20 | <0.001   | >0.20     | >0.05   | <0.001    | <0.002    | >0.05  | <0.05 | <0.001  |
| B | Before | 37±12 | 73±10    | 0.54±0.17 | 3.6±2.3 | 26.3±8.9  | 0.19±0.11 | 119±47 | 34±13 | 3.9±1.9 |
|   | After  | 26±7  | 66±12    | 0.43±0.17 | 2.6±1.7 | 25.9±7.3  | 0.12±0.07 | 134±62 | 32±14 | 4.6±1.9 |
|   | P      | <0.01 | <0.001   | <0.05     | <0.005  | >0.50     | <0.005    | >0.20  | >0.20 | <0.05   |

1) There is 19 cases in group A, 11 cases in group B; 2) The units used is the same as in table 1

### 3 讨论

早年曾有人试用胍苯达嗪和酚妥拉明治疗左向右分流先天性心脏病并肺动脉高压<sup>[2]</sup>,虽可降低肺动脉压但同时左向右分流量增加,肺循环负担加重,对患者不利。而用硝苯吡啶可使肺动脉压及 $Q_p/Q_s$ 均降低,使患者术前的情况改善<sup>[3]</sup>。关于血管紧张素转换酶抑制对肺循环的作用,多数研究认为在缺氧性肺高压的患者中可降低肺动脉高压及肺循环阻力<sup>[4,5]</sup>,而在全身硬皮病伴可逆性的肺动脉压及肺阻力轻度增高的病例中,卡托普利并不能有效地降低肺动脉压及肺阻力<sup>[6]</sup>。最近有报道静脉注射卡托普利能快速有效地降低左向右分流先天性心脏病的肺动脉压,推测其主要机理是使血管扩张及肺循环阻力下降所致<sup>[7]</sup>。然而我们及其他的研究并不完全支持这一观点。Boucek等<sup>[8]</sup>对室间隔缺损伴肺动脉高压的羊的动物模型研究显示,用卡托普利后肺动脉压不变,肺循环阻力升高,体循环阻力降低,左向右分流减少。本组的多数病例,即TPR/TSR较低的A组,用药后亦有相似的血液动力学变化,但同时又显示,TPR/TSR较高的B组却出现另一种不同的血液动力学变化。血管阻力受血管口径及血液粘滞性的影响,我们推测,当TPR/TSR比值较低,即TSR相对较高时,卡托普利可能以舒张体循环血管为主,结果TSR比TPR降低更明显,左向右分流量相对减少;而当TPR相对较高时,可能使TPR降低更明显,结果左向右分流量相对增加,同时体循环血量减少亦会伴随AMP下降。临床上我们观察到,A组7例有活动后心悸的症状,用卡托普利后有6例自觉症状减轻。B组中5例有活动后心悸症状,只有1例服药后症状减轻。A组症状改善较明显与左向右分流量相对减

少,肺循环负荷减轻,体循环供血增多的血液动力学变化是一致的。提示在左向右分流的先天性心脏病患者中, $Q_p/Q_s$ 的降低比单纯PAMP降低可能会更有意义。由于左向右分流的存在,临床用药时应充分考虑到同时对肺循环和体循环的影响。Sluysmans等<sup>[9]</sup>用心导管观察了依那普利对8例室间隔缺损患儿血液动力学的作用,有7例肺/体循环阻力的比值增加, $Q_p/Q_s$ 减少,症状改善,另1例出现相反的变化,即肺/体循环阻力之比值降低, $Q_p/Q_s$ 增加,继续服药症状无改善而且有恶化的趋势。本组用的是卡托普利,30例中有37%(11/30)出现 $Q_p/Q_s$ 增加这一可能不利的血液动力学变化,临床上值得注意。卡托普利是先天性心脏病肺高压的常用药之一,我们认为,结合临床对用药前后血液动力学进行监测和评价是必要的,特别是对于大分流量有症状的患者。超声波检查无创性,可重复,是临床监测 $Q_p/Q_s$ 血液动力学指标简便的手段。

### 参 考 文 献

- 1 张延杰,朱 轶,阎亚作. 血管紧张素转换酶抑制剂与心血管病—基础与临床. 心血管病学进展,1996,17(2): 67
- 2 Linday L A, Levin A R, Klein A A, et al. Effects of vasodilators on left to right shunts in infants and children. *Pediatr Pharmacol New York*, 1981,1(4):267
- 3 周旭晨,苏哲坦,叶绪瑛,等. 硝苯吡啶对心内分流先天性心脏病肺动脉高压的血液动力学作用. 中华心血管病学杂志,1990,18(1):11
- 4 Nong Z, Stassen J M, Moons L, et al. Inhibition of tissue angiotensin-converting enzyme with quinapril reduces hypoxic pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling. *Circulation*, 1996,94(8):1941

(下转第237页)

加,而使用前列腺素抑制药如消炎痛,可使肾血流和GFR下降及肾小球通透性降低,从而降低尿蛋白。本研究测定了尿 $6\text{-keto-PGF}_{1\alpha}$ 和 $\text{TXB}_1$ ,显示二者在激素日和无激素无明显改变,提示GCs加重蛋白尿不是通过肾内前列腺素改变所改。有认为与肾素-血管紧张素系统有关<sup>[9]</sup>。

当然GCs加重蛋白尿作用并非体现在各种肾小球疾病。主要见于膜性肾病,局灶性肾小球硬化、膜增生性肾小球肾炎及广泛增生的狼疮性肾炎(WHO)Ⅳ型<sup>[1]</sup>。本文10例肾活检,除1例为微小病变外,其余9例为非微小病变。GCs治疗肾小球疾病显然主要通过对全身免疫系统的影响。其对单核巨噬细胞及T淋巴细胞的抑制效应强于对B淋巴细胞的作用。故对主要由T细胞功能紊乱所致的微小病变型肾病具有显著的诱导缓解效果,由于尿蛋白迅速转阴,其促进尿蛋白的作用被掩盖。而在一些GCs不敏感NS,尤其是免疫复合物介导的肾小球肾炎,GCs不能通过对免疫球蛋白作用而减轻肾小球病变,此时GCs促进蛋白尿作用就表露无遗。另外,机体受体水平及敏感性和GCs药代动力学特性变化也可造成GCs治疗差异。

通过对GCs不敏感的NS患儿研究发现,GCs不仅使患儿尿蛋白增加,而且还可引起GFR和ERPF增加,即GCs可使NS患儿产生肾小球高灌注、高滤过。尿蛋白和肾小球高灌注、高滤过可引起肾小球硬化,Chen等<sup>[2]</sup>发现大鼠在予大剂量地塞米松23d后肾组织出现系膜区增宽,皮质深部肾小球局灶或球性硬化/玻璃样变、局灶肾小管变性。因此,GCs在某些情况下可加重肾脏损害,具有潜在肾毒性。对GCs疗效不可靠的NS不宜长

期、大剂量使用GCs。

## 参 考 文 献

- 1 Kumagai H, Hishida A, Nagase A, *et al* · Mechanisms of steroid-enhanced proteinuria in nephrotic patients. *Jpn J Nephrol*, 1987,29(3):277
- 2 Ann Chen, Lai-Fa Shen, Yat-Sen Ho, *et al* · Administration of dexamethasone induces proteinuria of glomerular origin in mice. *Am J Kidney Dis*, 1998,31(3):443
- 3 Friedman S, Jones H W, Golbetz H V, *et al* · Mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy II, a study of the size-selective glomerular filtration barrier. *Diabetes*, 1983,32(Suppl 2):40
- 4 Fox J G, Quin J D, Oreilly D S, *et al* · Glomerular charge selectivity in primary glomerulopathies. *Clin Science*, 1994,87(4):421
- 5 Wetzels JFM, Sluiter H E, Hoitsma A J, *et al* · Prednisone can increase glomerular permeability to proteins in nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 1988,33(6):1169
- 6 Garia D L, Rennke H G, Brenner B M, *et al* · Chronic glucocorticoids therapy amplifies glomerular injury in rats with renal ablation. *J Clin Invest*, 1987,80(3):867
- 7 Marie F R · Glucocorticoid control of eicosanoid synthesis. *Semin Nephrol*, 1990,10(4):421
- 8 崔世雄,邵亚男,钱桐荪. 激素治疗难治性肾病综合征对蛋白尿及肾脏高灌注状态的加重作用. *天津医药*, 1993,21(11):656
- 9 Bauman J W · Corticoid effects on angiotensin and norepinephrine induced proteinuria in rats. *Am J Physiol*, 1979,237(2):F133

(1998-12-07 收稿 1999-05-07 修回)

(上接第225页)

- 5 王 实,谭朴泉. 疏甲丙脯酸对慢阻肺继发肺动脉高压的作用. *中华内科杂志*, 1993,32(8):545
- 6 Sfikakis P P, Kyriakidis M K, Vergos C G, *et al* · Cardiopulmonary hemodynamics in systemic sclerosis and responses to nifedipine and captopril. *Am J Med*; 1991,90(5):541
- 7 汤宝鹏,程祖宇,张爱伦,等. 静脉注射卡托普利对先天性心脏病肺动脉高压患者的血液动力学及激素变化的研究. *中国循环杂志*, 1995,10(11):655
- 8 Boucek M M, Chang R, Synhorst D P · Renin-angiotensin II

response to the hemodynamic pathology of ovines with ventricular septal defect. *Circ Res*, 1989,15(3):399

- 9 Sluysmans T, Madeleine S C, Micheline T W, *et al* · Intravenous enalapril and oral enalapril in congestive heart failure secondary to ventricular septal defect in infancy. *Am J Cardiol*, 1992,70(9):959

(1999-01-08 收稿 1999-05-13 修回)