

- effect of left ventricular septal pacing by transvenous approach through the inter-ventricular septum[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9(3):e003344.
- [9] Massing GK, James TN. Anatomical configuration of the His bundle and bundle branches in the human heart[J]. *Circulation*, 1976, 53(4):609-621.
- [10] 匡晓晖, 张曦, 高晓龙, 等. 心腔内超声指导左束支起搏[J]. *中华心律失常学杂志*, 2019, 23(2):109-114.
- [11] Chen K, Li Y, Dai Y, et al. Comparison of electrocardiogram characteristics and pacing parameters between left bundle branch pacing and right ventricular pacing in patients receiving pacemaker therapy[J]. *Europace*, 2019, 21(4):673-680.
- [12] Tse HF, Yu C, Wong KK, et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effects of sites of electrical stimulation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(8):1451.
- [13] 曾春苗, 彭双林, 阮天成. 左束支区域起搏对房室传导阻滞患者近期疗效及安全性的评估[J]. *广东医科大学学报*, 2019, 37(1):41-44.
- [14] Su L, Wu S, Wang S, et al. Pacing parameters and success rates of permanent His-bundle pacing in patients with narrow QRS: a single-centre experience[J]. *Europace*, 2019, 21(5):763-770.

收稿日期:2019-11-29

急性伊洛前列素吸入对肺动脉高压患者右心室功能的影响

段宇 贾静 步睿 李涛 韦宏

(哈尔滨医科大学附属第四医院, 黑龙江 哈尔滨 150001)

【摘要】目的 右心室功能是影响肺动脉高压患者预后的重要因素。本研究通过心脏磁共振成像及右心导管检查, 评估急性伊洛前列素吸入对肺动脉高压患者右心室功能的即刻影响。**方法** 选择 2015 年 9 月—2017 年 12 月肺动脉高压患者 43 例, 其中特发性肺动脉高压患者 23 例, 结缔组织病相关性肺动脉高压患者 20 例。患者均在基线状态和吸入伊洛前列素 5 μg , 20 min 后行右心导管及心脏磁共振成像检查。**结果** 急性伊洛前列素吸入使肺血管阻力从 (12 ± 7) Wood 降低到 (9 ± 5) Wood 单位, 右室射血分数从 $(30 \pm 11)\%$ 增加到 $(35 \pm 12)\%$ ($P < 0.05$), 右室搏出量从 (53 ± 21) mL 增加到 (57 ± 22) mL ($P < 0.05$), 舒张末期右室容积从 (179 ± 67) mL 减少到 (172 ± 69) mL ($P < 0.05$)。在特发性肺动脉高压患者中, 急性伊洛前列素吸入诱导的右室射血分数改善程度与肺血管阻力降低程度相关 ($P < 0.0001$)。**结论** 急性伊洛前列素吸入改善了特发性肺动脉高压和结缔组织病相关性肺动脉高压患者的右室射血分数、右室搏出量, 减少了舒张末期右室容积。在特发性肺动脉高压患者中, 右室射血分数增加与肺血管阻力的减少成正比。

【关键词】 伊洛前列素; 右心室功能; 肺动脉高压; 心脏磁共振成像

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.034

Effect of Acute Iloprost Inhalation on Right Ventricular Function in Pulmonary Arterial Hypertension

DUAN Yu, JIA Jing, BU Rui, LI Tao, WEI Hong

(The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】Objective Right ventricle function is among the most important prognostic factors for pulmonary arterial hypertension (PAH) patients. The aim of this study is to investigate acute right ventricle response to inhalation of aerosolized iloprost in patients with PAH using CMRI. **Methods** This study involved 43 incident PAH patients, including 23 idiopathic PAH (IPAH) patients, 20 patients with PAH associated with connective tissue disease (CTD-PAH). All patients underwent both right heart catheterization and CMRI at baseline and 20 min after 5 μg iloprost inhalation. **Results** Acute iloprost inhalation reduced pulmonary vascular resistance (PVR) from (12 ± 7) Wood U to (9 ± 5) Wood U ($P < 0.05$), increased right ventricle ejection fraction (RVEF) from $(30 \pm 11)\%$ to $(35 \pm 12)\%$ ($P < 0.05$), increased right ventricle stroke volume from (53 ± 21) mL to (57 ± 22) mL ($P < 0.05$) and decreased right ventricle end-diastolic volume from (179 ± 67) mL to (172 ± 69) mL ($P < 0.05$). Acute iloprost inhalation-induced RVEF improvement was correlated with the

基金项目: 哈尔滨医科大学创新基金(2017LCZX113); 黑龙江省卫生计生委科研课题(2018068)

通讯作者: 韦宏, E-mail: wei_hong007@163.com

degree of PVR reduction ($P < 0.0001$) in IPAH patients, but not in CTD-PAH patients. **Conclusion** Acute iloprost inhalation improved RVEF, right ventricle stroke volume and decreased right ventricle volume in IPAH and CTD-PAH patients. Iloprost-induced RVEF increase was proportional to PVR reduction in IPAH patients, but not in CTD-PAH patients.

【Key words】Iloprost; Right ventricle function; Pulmonary arterial hypertension; Cardiovascular magnetic resonance imaging

肠外前列环素可改善肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 患者的运动能力和预后^[1]。吸入性伊洛前列素, 是前列环素家族中的一员, 是治疗重度 PAH 和急性右心室衰竭的有效药物^[2-4]。既往研究报道, 静脉注射依前列醇可显著增加 PAH 患者的心输出量^[5], 伊洛前列素在动物实验中还具有正性肌力作用^[6-7]。心血管磁共振成像在评估右心室形态及功能方面具有准确性以及重现性。多项磁共振研究表明, 右室功能下降以及右室容积增加提示预后不良^[8-10]。目前, 应用磁共振成像评估伊洛前列素对右心室即刻影响的研究较少。本研究通过右心导管和心血管磁共振成像, 探讨急性伊洛前列素吸入对 PAH 患者右心室功能的影响以及肺血管阻力减少与右心功能改善间的关系。

1 对象方法

1.1 研究对象

选择 2015 年 9 月—2017 年 12 月在本院治疗并经右心导管最终确诊为 PAH 的患者 43 例。研究对象平均年龄 (36 ± 9) 岁, 女性 28 例。结缔组织疾病相关肺动脉高压 (PAH associated with connective tissue disease, CTD-PAH) 患者 20 例, 特发性肺动脉高压 (idiopathic PAH, IPAH) 患者 23 例。20 例 CTD-PAH 患者中, 系统性红斑狼疮 15 例, 混合性结缔组织疾病 3 例, 系统性硬化症 2 例。两组患者在年龄、性别、世界卫生组织心功能分级、基线心率、体表面积等方面无显著性差异 (表 1)。分别在基线和吸入伊洛前列素后进行右心导管及磁共振检查。

表 1 患者基础资料

	IPAH ($n = 23$)	CTD-PAH ($n = 20$)
年龄 (岁)	35 ± 8	41 ± 10
性别 (男/女)	6/17	9/11
基线体表面积 (m^2)	1.66 ± 0.16	1.62 ± 0.14
基线心率 (次/min)	85 ± 16	82 ± 12
基线肺血管阻力 (Wood U)	12 ± 6	10 ± 5
WHO-FC II	12	13
WHO-FC III	11	7

1.2 吸入方法

将吸入用伊洛前列素 20 μg (万他维, 德国拜耳先灵公司) 与生理盐水 2 mL 混合后置入雾化吸入机, 含住雾化器口开始雾化吸入, 持续缓慢深呼吸约 15 min。

1.3 磁共振与右心导管检查

选择 GE1.5T Twin-speed Infinity with Excite II MR 扫描仪 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, United States), 采用 FIESTA 序列快速成像技术对所有受试者进行心电同步扫描。呼气末屏气, 对整个左右心室进行 8 通道心脏相控线圈短轴扫描, 获得分层图像。右心导管检查时测量相关指标, 包括右心房压力、肺动脉压、平均肺动脉压、右心室压力以及肺毛细血管楔压, 根据 Frick 法测定心输出量, 同时行股动脉有创血压监测。经导管留取动脉及混合静脉血样, 测定血氧饱和度。通过公式 [(平均肺动脉压 - 肺毛细血管楔压) / 心输出量] 计算肺血管阻力。磁共振成像与右心导管检查至少间隔 1 周。

1.4 右心室功能

所有心脏磁共振图像传输至 GE AW 4.3 工作站, 收缩期末和舒张期末的图像由最小和最大的空腔面积进行确定。采用 Report Card 3.7 软件进行收缩末期容积、舒张末期容积、每搏输出量、射血分数、心输出量的测量及计算。

1.5 数据分析

所有数据均采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析, 计量资料数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间定量分析应用 t 检验。评估吸入前后血流动力学及磁共振参数时应用配对 t 检验。研究右心室功能变化与肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) 变化关系时应用线性回归分析, $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

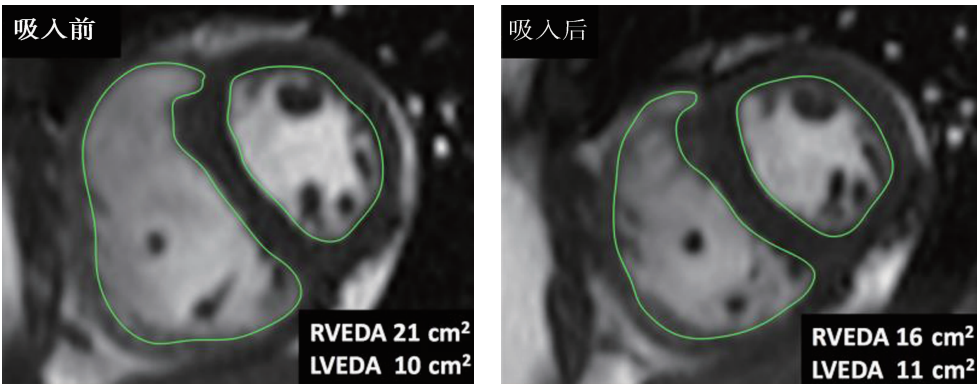
2.1 血流动力学和生理变化

患者血流动力学特征符合重度 PAH。在 IPAH 和 CTD-PAH 患者中, 吸入伊洛前列素可使平均肺动脉压 (mean pulmonary artery pressure, mPAP) 平均降低 7 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa), PVR 平均降低 3 Wood 单位 (表 2)。急性伊洛前列素吸入后, 右室功能立即得到改善, 右室搏出量及右室射血分数 (right ventricle ejection fraction, RVEF) 增加, 右室容积减小 (表 2)。患者急性伊洛前列素吸入后右室舒张末期面积 (right ventricle end-diastolic area, RVEDA) 减少 (图 1)。

表 2 伊洛前列素吸入前后肺血流动力学及右心室生理指标变化

变量	IAPH		P 值	CTD-PAH		P 值
	吸入前	吸入后		吸入前	吸入后	
mPAP (mm Hg)	58 ± 13	51 ± 12	<0.05	48 ± 12	41 ± 11	<0.05
PVR (Wood U)	12 ± 6	8 ± 4	<0.05	10 ± 5	7 ± 4	<0.05
RVEDV (mL)	187 ± 45	172 ± 40	<0.05	183 ± 41	170 ± 38	<0.05
RVESV (mL)	137 ± 42	123 ± 43	<0.05	135 ± 40	121 ± 41	<0.05
RVSV (mL)	52 ± 18	57 ± 20	<0.05	51 ± 20	56 ± 18	<0.05
RVEF (%)	27 ± 10	31 ± 12	<0.05	35 ± 11	38 ± 11	<0.05

注:RVEDV:右室舒张末期容积;RVESV:右室收缩末期容积;RVSV:右室每搏输出量。



注:LVEDA:左室舒张末期面积;RVEDA:右室舒张末期面积。

图 1 急性伊洛前列素吸入前后心脏磁共振成像

2.2 PVR 降低与右室功能改善的关系

为探讨右室后负荷降低与右室功能改善的关系,对 PVR 降低与 RVEF 变化相关性进行分析。发现 IAPH 患者 RVEF 的改善与 PVR 的降低成正比($R^2 = 0.6908, P < 0.0001$)(图 2)。在 CTD-PAH 患者中, PVR 与 RVEF 的变化无显著相关性。这表明,在大多数 CTD-PAH 患者中,PVR 的适度降低并不会成比例地提高 RVEF。

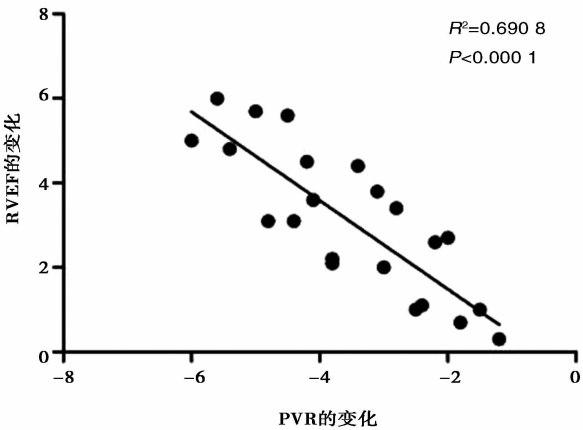


图 2 IAPH 患者 PVR 减少与右心功能改善间的关系

3 讨论

目前的结果表明,急性吸入伊洛前列素可以改善 IAPH 患者的右室功能,具体表现为减少右室容积,增加 RVEF 及右室每搏输出量。这些结果对于理解伊洛前列素治疗 PAH 的临床药理学非常重要。右室功能的改善在很大程度上与伊洛前列素减轻后负荷相关。然而,进一步的分析发现在一些患者中,PVR 的降低可能并不保证 RVEF 的改善,特别是在 CTD-PAH 患者中,这一观察结果可为这些患者提供更多的右室功能治疗方法。

本研究中,急性伊洛前列素吸入降低 PVR,增加 RVEF,降低右室容积,与既往动物实验研究结论一致^[7]。在另一项短期研究中,吸入伊洛前列素 2 周后,大鼠 PAH 模型心输出量和三尖瓣环收缩期位移显著增加^[6]。此外,左室射血分数的增加并不能完全用后负荷的减少来解释,因为平均动脉压没有改变,这一观察结果可能提示前列腺素诱导的正性肌力作用。既往研究报道前列环素的这一作用对体外心肌组织和动物模型的影响无明显变化^[11-12],更多的研究表明收缩力增加^[13-14]。然而,根据目前的数据不可能确定肌力作用是直接作用或由其他机制介导导致,比如全

身血管舒张或者左室前负荷的恢复。

此外,作者还发现 IPAH 患者 RVEF 改善与 PVR 降低成正比,而 CTD-PAH 患者则没有,这可能是因为 IPAH 患者右心功能障碍是继发于 PAH,而 CTD-PAH 患者右心室心肌损伤可能是全身炎症直接浸润所致。此外,还观察到 CTD-PAH 组比 IPAH 组有更多右室晚期钆增强阳性患者。右室晚期钆增强阳性的 IPAH 患者,吸入伊洛前列素降低 PVR 后,右室功能改善较少。右室晚期钆增强阳性提示心肌细胞紊乱或纤维化^[15]。据报道,前间隔局部晚期钆增强聚集团块与局部纵向收缩力下降相关^[16],这可能是 CTD-PAH 患者右室功能与 PVR 改变失去线性关系的另一种可能解释。

本研究与长期 PVR 与 RVEF 变化关系的研究一致。既往研究发现 PVR 的相对变化与联合治疗后 RVEF 的绝对变化显著相关,但单药治疗后 PVR 和 RVEF 的变化并无显著的相关性^[17]。PVR 和 RVEF 变化线性关系的破坏可能表明右室功能障碍的不可逆性,尤其是在治疗不充分情况下。急性伊洛前列素吸入时,RVEF 与 PVR 变化的关系是否可预测 PAH 靶向治疗的长期效果,仍需进一步研究。

同时本研究存在一定局限性,为了捕捉急性伊洛前列素吸入引起的微小变化,作者依赖于对心脏磁共振图像的分析,右室轮廓线的轨迹在不同操作者间可能不同。所以,原始数据均由两名经验丰富的放射科医生分析,减少观察者间的误差。其次,建议同时搜集心脏磁共振和右心导管数据,然而,这是不切实际的。所以时间间隔被限制在一周内,以确保在此期间心率、血流动力学、症状和治疗的稳定性。最后,由于这是一项急性药物效应研究,需长期随访数据来提高临床价值。

总之,本研究的临床重要性在于通过血流动力学评估和心脏磁共振成像,提供了急性伊洛前列素吸入时右室生理机能变化的数据。观察到 IAPH 患者 RVEF 的改善与 PVR 的减少成正比,而对于 CTD-PAH 患者,PVR 和 RVEF 变化之间不存在相关性。对于这些患者,PVR 的适度下降对 RVEF 的改善意义不大,因此可能会建议更有效的治疗,这可能是本研究的潜在临床价值。

参考文献

- [1] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. *Eur Heart J*, 2016,37(1):67-119.
- [2] Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2002,347(5):322-329.
- [3] Martischni G, Tichy A, Nikfardjam M, et al. Inhaled iloprost for patients with precapillary pulmonary hypertension and right-side heart failure [J]. *J Card Fail*, 2011,17(10):813-818.
- [4] Jing ZC, Jiang X, Han ZY, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2009,33(6):1354-1360.
- [5] Rich S, McLaughlin VV. The effects of chronic prostacyclin therapy on cardiac output and symptoms in primary pulmonary hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999,34(4):1184-1187.
- [6] Gomez-Arroyo J, Sakagami M, Syed AA, et al. Iloprost reverses established fibrosis in experimental right ventricular failure [J]. *Eur Respir J*, 2015,45(2):449-462.
- [7] Rex S, Missant C, Claus P, et al. Effects of inhaled iloprost on right ventricular contractility, right ventriculo-vascular coupling and ventricular interdependence: a randomized placebo-controlled trial in an experimental model of acute pulmonary hypertension [J]. *Crit Care*, 2008,12(5):R113.
- [8] Baggen VJ, Leiner T, Post MC, et al. Cardiac magnetic resonance findings predicting mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Radiol*, 2016,26(11):3771-3780.
- [9] Brewi MJ, Bellofiore A, Vanderpool RR, et al. Imaging right ventricular function to predict outcome in pulmonary arterial hypertension [J]. *Int J Cardiol*, 2016,218:206-211.
- [10] Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017,69(2):236-243.
- [11] Wauthy P, Abdel Kafi S, Mooi WJ, et al. Inhaled nitric oxide versus prostacyclin in chronic shunt-induced pulmonary hypertension [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003,126(5):1434-1441.
- [12] Holmboe S, Andersen A, Jensen RV, et al. Prostacyclins have no direct inotropic effect on isolated atrial strips from the normal and pressure-overloaded human right heart [J]. *Pulm Circ*, 2017,7(2):339-347.
- [13] Kemming G, Kisch-Wedel H, Flondor M, et al. Improved ventricular function during inhalation of PGI(2) aerosol partly relies on enhanced myocardial contractility [J]. *Eur Surg Res*, 2005,37(1):9-17.
- [14] Holmboe S, Andersen A, Vildbrad MD, et al. Iloprost improves ventricular function in the hypertrophic and functionally impaired right heart by direct stimulation [J]. *Pulm Circ*, 2013,3(4):870-879.
- [15] Freed BH, Gombert-Maitland M, Chandra S, et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance predicts clinical worsening in patients with pulmonary hypertension [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012,14:11.
- [16] Shehata ML, Lossnitzer D, Skrok J, et al. Myocardial delayed enhancement in pulmonary hypertension: pulmonary hemodynamics, right ventricular function, and remodeling [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011,196(1):87-94.
- [17] van de Veerdonk MC, Huis In T Veld AE, Marcus JT, et al. Upfront combination therapy reduces right ventricular volumes in pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2017,49(6). pii: 1700007. DOI: 10.1183/13993003.00007-2017.

收稿日期:2019-06-01