

- al. Atrial overdrive pacing for the obstructive sleep apnea – hypopnea syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(24): 2568 – 2577.
- [58] LUTHJE L, UNTERBERG BUCHWALD C, DAJANI D, et al. Atrial overdrive pacing in patients with sleep apnea with implanted pacemaker [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(1): 118 – 122.
- [59] BORDIER P, MAURICE TISON S, RAMANA N K. Overdrive ventricular pacing in pacemaker recipients with permanent atrial fibrillation and sleep apnea [J]. *J Clin Sleep Med*, 2012, 8(3): 257 – 264.
- [60] SINHA A M, SKOBEL E C, BREITHARDT O A, et al. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne – Stokes respiration in patients with chronic heart failure [J]. *J Am*

Coll Cardiol, 2004, 44(1): 68 – 71.

- [61] GABOR J Y, NEWMAN D A, BARNARD ROBERTS V, et al. Improvement in Cheyne – Stokes respiration following cardiac resynchronization therapy [J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(1): 95 – 100.
- [62] OLDENBURG O, FABER L, VOGT J, et al. Influence of cardiac resynchronization therapy on different types of sleep disordered breathing [J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9(8): 820 – 826.
- [63] STANCHINA M L, ELLISON K, MALHOTRA A, et al. The impact of cardiac resynchronization therapy on obstructive sleep apnea in heart failure patients: a pilot study [J]. *Chest*, 2007, 132(2): 433 – 439.

(收稿日期: 2014 – 03 – 03 编辑: 祝华)

DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.2014.16.056

心脏移植围术期的降肺动脉压治疗*

郭义龙, 肖泽周, 张钟, 周鹏宇, 郑少忆[△]

广东省人民医院(广东省医学科学院)、广东省心血管病研究所心外科(广州 510080)

心脏移植作为一种新兴的治疗方式可以改善慢性心力衰竭患者的预后及提高生活质量。随着供体保存及抗排斥反应治疗等医疗技术的发展, 心脏移植的手术例数及手术效果较前有了跨越式的发展。但是针对“合并有肺动脉高压的慢性心力衰竭患者是否适合接受心脏移植”这个问题尚未有统一的结论。由于大部分慢性心力衰竭患者通常会合并有肺动脉高压, 而术前患者的肺动脉压力与术后右心功能不全、并发症发生和死亡密切相关^[1]。故对拟接受心脏移植的患者进行术前、术后肺动脉压力的监测及综合的降肺动脉压力治疗变得尤为重要。本文将综合近年来国内外的研究成果, 针对以上 3 个热点话题进行阐述。

1 围术期肺动脉压力的监测方法与各项监测指标

目前常规使用的监测肺动脉压力的方法有心脏彩超及心导管检查, 其中又以右心导管和漂浮导管检查的结果较为准确。通过右心导管/漂浮导管可以测出肺动脉收缩压、肺毛细血管楔压、肺动脉瓣跨瓣压(TPG)、心输出量(CO)、肺血管阻力(PVR)和周围血管阻力等指标并通过这些指标对患者的肺动脉压力、心功能状况及治疗效果作出客观的综合评估^[2]。故建议在术前、术后均常规对该类患者行右心导管检查或者安置漂浮导管。

2 合并有肺动脉高压的患者是否适合接受心脏移植

术前肺动脉高压因常伴有术后难以纠治的右心功能不全等并发症而被视为心脏移植的禁忌证。研究表明如果接受心脏移植的患者术前平均肺动脉压(MAP) > 20 mmHg, 则其在接受心脏移植后 1 年的生存率较 MAP ≤ 20 mmHg 者低^[3]。但术前伴有可逆性肺动脉高压患者接受心脏手术治疗并配合有效的降肺动脉压力治疗, 中远期生存率较术前无

肺动脉高压的患者差异无统计学意义^[4]。由此可见重点就在于如何在术前对肺动脉高压的可逆性进行判别。所谓肺动脉高压的可逆性测试就是利用各种降肺动脉压药物对术前合并有肺动脉高压的患者进行治疗, 并在治疗一段时间后再次评估其肺动脉压力水平, 如经治疗后肺动脉压力下降至满意的水平, 则认为肺动脉压的可逆性测试结果满意。TORRES 等^[5]将严重的肺动脉高压定义为: TPG > 14 mmHg 和(或) PVR > 3.5 WU, 且认为经过合理的将肺动脉压力治疗后, 如患者的 TPG < 12 mmHg 和(或) PVR < 2.5 WU 则可认定为可逆性肺动脉高压。由于 PVR 的大小取决于 CO 的变化(CO 下降, PVR 随之上升), 故较低的 CO 往往预示着患者对降肺动脉压治疗反应不佳。且将基础 CO < 2.5 L/min 和 PVR > 6 WU 视为对降肺动脉压力治疗无明显反应的危险指标^[5]。

3 围术期的降肺动脉压力治疗

3.1 常规治疗方法

3.1.1 吸氧 通过提高血氧含量降低呼吸中枢的兴奋性, 降低交感神经的兴奋性, 使肺血管扩张进而降低肺动脉压力。

3.1.2 镇静、解痉 对术前、术后合并有重度肺动脉高压的患者可以通过适当的镇静、解痉治疗, 降低患者的氧耗及交感神经兴奋性, 从而扩张肺部血管、降低肺动脉压力。

3.1.3 抗凝 有研究表明, 肺动脉压力患者肺血管内血流速度减慢, 容易形成血栓, 而血栓的形成又会加重肺动脉高压, 形成恶性循环, 故在没有抗凝治疗的禁忌证的情况下应对肺动脉高压患者使用抗凝治疗^[6]。

3.1.4 增强心肌收缩力 通过使用多巴胺、多巴酚丁胺等增强心肌收缩力的药物, 增加心排出量, 降低左心房舒张期压力, 使肺静脉血回流更加顺畅, 进而降低肺动脉压力。

3.1.5 利尿 在保证足够的有效循环血容量的前提下通过减少循环血量、提高血浆胶体渗透压、降低心脏负荷、降低肺动脉压力; 针对术后患者, 由于体外循环后促发的全身应激性炎症反应、肺部炎性水肿, 应在维持有效循环血容量的基

* 中华人民共和国科学技术部国际科技合作项目(编号: S2010GR0755)

[△]通信作者。主任医师, 博士研究生导师; E-mail: shaoyi_zsy@sohu.com

础上加强利尿治疗 加速肺部水肿消退和降低肺血管阻力。

3.1.6 扩血管 通过使用硝普钠、硝酸甘油等扩血管药物,降低心脏收缩的前后负荷,进而降低肺动脉压力(在使用扩血管治疗后应密切监测患者的血压变化);但不宜使用钙通道阻滞剂,因为钙通道阻滞剂不仅不能降低肺动脉高压,反而可能导致心功能抑制、体循环低血压等并发症^[7]。

3.1.7 一氧化氮(NO) NO作为一种内源性的血管扩张因子(调节第二信使环鸟苷酸的含量)除了具有扩张肺部血管的作用外还具有抑制血管平滑肌增生的作用^[8];故常将吸入NO作为降肺动脉压力的有效治疗手段。

3.1.8 激素的应用 对于移植术后的患者,激素可以有效地应对由体外循环导致的全身应激性炎症反应及肺部水肿,进而在术后早期降低肺动脉压力治疗中起着至关重要的作用。

3.1.9 抗排斥反应 移植术后的排斥反应是必须面对的问题。心脏移植术后如出现严重的排斥反应,则可伴随心功能不全、肺部瘀血、肺血管阻力增加等并发症并形成恶性循环,故移植术后的抗排斥反应在术后降肺动脉压治疗中至关重要。

3.2 靶向治疗

3.2.1 前列环素类似物 前列腺素是一种内源性的肺动脉扩张因子,它通过第二信使环磷酸腺苷(cAMP)途径起作用。除了扩张肺血管之外,它还有抑制平滑肌细胞增殖和抗凝的作用。目前常用于临床的前列环素类似物有:依前列醇、曲前列环素、伊洛前列素等^[6,9]。

3.2.2 磷酸二酯酶抑制剂 (1)米力农:该药作为一种磷酸二酯酶抑制剂,可以通过cAMP途径增加心肌细胞内的 Ca^{2+} 的含量,进而起到正性肌力的作用^[10];同时该药还可以高选择性地作用于肺部血管床的平滑肌细胞,通过抑制环鸟苷酸途径,介导肺血管舒张,进而起到降肺动脉压的作用^[11];(2)西地那非与他达拉非:这两种药物均为磷酸二酯酶V(PDE-5)抑制剂,PDE-5能激活第二信使环鸟苷酸,进而诱导肺血管的收缩,故通过使用PDE-5抑制剂,阻断该通路,介导肺血管扩张。PONS等^[12]的研究表明围术期使用西地那非不仅可以改善肺动脉压力,还可以提高心脏移植成功率,但对术后生存率无明显影响^[12]。

3.2.3 内皮素-1(ET-1)受体拮抗剂 ET-1是目前已知的最强的内源性血管收缩因子。同时它还具有促平滑肌细胞增生的作用,且其在肺血管细胞内广泛表达。ET-1受体拮抗剂通过拮抗该途径,扩张肺部血管,进而降低肺动脉压力。目前常用的ET-1受体拮抗剂有:波生坦和安倍生坦(PEREZ VILLA等^[13]的研究表明波生坦为一种双重内皮受体拮抗剂,具有ETA、ETB受体的亲和作用,其不仅可以降低肺部和全身血管阻力,还可以在不断增加心率的情况下增加CO);TORRES等^[5]的研究表明上述三类药物均能有效地降低肺动脉压力,且前列环素类似物在以上三类靶向治疗药物中扩血管的作用最强,同时还具有提高CO的作用,故将前列环素类似物视为降低肺动脉压力治疗的基础用药。而且在单独使用前列环素类似物降肺动脉治疗压效果不佳时可以联用另外两种药物中的一种,其治疗效果均较使用单一药物降肺动脉压力治疗效果显著,但同时使用三类药物的治疗效果尚不明确^[8]。

3.3 机械辅助

3.3.1 持续性左心功能辅助装置(CF LVAD) 合并重度肺动脉高压的心力衰竭患者往往伴有三尖瓣返流和肝肾功能不全等并发症;ATLURI等^[14]的研究表明持续的左室辅助装置不仅可以改善左心功能,而且可以改善右心功能(降低肺动脉压力,改善三尖瓣返流,但对中心静脉压无明显影响);其机制在于CF LVAD在改善左心室功能的同时可以降低右心室的后负荷,进而降低肺动脉压力、降低右心室的后负荷,从而使三尖瓣返流得到改善。如患者同时患有肺部疾患,经吸氧或呼吸机治疗后血氧饱和度仍无法达到满意水平可予以体外膜式氧合器治疗。

3.3.2 机械通气支持 合并肺动脉高压患者行心脏移植后如出现心功能不全或降肺动脉压力持续性升高,则应对机械通气支持进行以下调整:适当延长机械通气时间、使用过度通气($PaCO_2$ 28~32 mmHg或 $pH > 7.5$)、降低平均气道压和呼吸末正压(< 4 cmH₂O)、保证充分氧合^[15];更改机械通气支持的参数后应定时监测血气分析中各项指标的变化,并根据血气分析的结果进行调整。

3.3.3 其他 如患者术后出现顽固性肺动脉高压,则可能伴有右心功能不全或肾功能不全。如出现上诉并发症则可以使用右心辅助装置或者肾替代治疗,以减少心脏前后负荷,从而达到降低肺动脉压力的目的。

3.4 术后的长期降肺动脉压力治疗 大部分合并有可逆性PH的心衰患者在接受心脏移植后肺动脉高压会迅速下降,且不会并发急性右心衰竭^[4]。至于术后是否需要长期接受降低肺动脉压力治疗,主要取决于术前、术后的肺动脉压力的对比和实时的肺动脉压力和心功能监测结果。有研究表明术后持续服用西地那非治疗3~12个月,大部分患者的肺动脉压力可以降到正常范围^[16]。

综上所述,随着医疗技术的发展,肺动脉高压不再是心脏移植的禁忌证^[17]。是否适合接受心脏移植手术治疗主要取决于肺动脉压力可逆性测试的结果。而心脏移植围术期的降肺动脉压力治疗是一个综合性的治疗方案,如何选择还需要临床医生根据实际情况作出选择。

参考文献

- [1] 廖中凯,王巍,宋云虎,等. 心脏移植患者术前肺动脉压力与术后并发症的关系及防治[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2009, 16(5): 348-352.
- [2] SOBIESZCZANSKA MALEK M, ZIELINSKI T, KOREWICKI J. Prognostic value of pulmonary hemodynamic parameters in cardiac transplant candidates[J]. Cardiol J, 2014, doi: 10.5603/CJ.a2014.0015. [Epub ahead of print].
- [3] GUDE E, SIMONSEN S, GEIRAN O R, et al. Pulmonary hypertension in heart transplantation: discrepant prognostic impact of pre-operative compared with 1-year post-operative right heart hemodynamics[J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(2): 216-223.
- [4] BEDANOVA H, ORBAN M, VRSANSKY D, et al. Impact of pulmonary hypertension on early hemodynamics, morbidity and mortality after orthotopic heart transplantation. A single center study[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2013, 157(1): 35-40.

- [5] TORRES M J, DELGADO J J, SANZ S J, et al. Effect of different pharmacologic agents to reverse severe pulmonary hypertension among end-stage heart failure patients [J]. Transplant Proc, 2009, 41(6): 2477-2479.
- [6] 杨媛华. 肺动脉高压治疗进展[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(12): 1074-1076.
- [7] RICH S, KAUFMANN E. High dose titration of calcium channel blocking agents for primary pulmonary hypertension: guidelines for short-term drug testing[J]. J Am Coll Cardiol, 1991, 18(5): 1323-1327.
- [8] PUGH M E, HEMNES A R, ROBBINS I M. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension[J]. Clin Chest Med, 2013, 34(4): 841-855.
- [9] MCLAUGHLIN V V, PALEVSKY H I. Parenteral and inhaled prostanoid therapy in the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. Clin Chest Med, 2013, 34(4): 825-840.
- [10] ZEWAİL A M, NAWAR M, VRTOVEC B, et al. Intravenous milrinone in treatment of advanced congestive heart failure [J]. Tex Heart Inst J, 2003, 30(2): 109-113.
- [11] BUTTERWORTH J T, HINES R L, ROYSTER R L, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of milrinone in adults undergoing cardiac surgery [J]. Anesth Analg, 1995, 81(4): 783-792.

- [12] PONS J, LEBLANC M H, BERNIER M, et al. Effects of chronic sildenafil use on pulmonary hemodynamics and clinical outcomes in heart transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2012, 31(12): 1281-1287.
- [13] PEREZ VILLA F, FARRERO M, CARDONA M, et al. Bosentan in heart transplantation candidates with severe pulmonary hypertension: efficacy, safety and outcome after transplantation [J]. Clin Transplant, 2013, 27(1): 25-31.
- [14] ATLURI P, FAIRMAN A S, MACARTHUR J W, et al. Continuous flow left ventricular assist device implant significantly improves pulmonary hypertension, right ventricular contractility, and tricuspid valve competence [J]. J Card Surg, 2013, 28(6): 770-775.
- [15] 王旭. 阜外小儿心脏围术期重症监护手册[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 74.
- [16] DE SANTO L S, ROMANO G, MAIELLO C, et al. Pulmonary artery hypertension in heart transplant recipients: how much is too much? [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2012, 42(5): 864-870.
- [17] DAFTARI B, ALEJOS J C, PERENS G. Initial Experience with Sildenafil, Bosentan, and Nitric Oxide for Pediatric Cardiomyopathy Patients with Elevated Pulmonary Vascular Resistance before and after Orthotopic Heart Transplantation [J]. J Transplant, 2010, 2010: 656984.

(收稿日期: 2014-03-28 编辑: 庄晓文)

DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.2014.16.057

水通道蛋白与急性肺损伤关系的研究进展

贾洪艳

天津市天津医院 ICU(300211)

自从 Preston 等发现了水通道蛋白(aquaporins, AQP)以后,人们对生理状态下的液体转运有了进一步的研究。AQP 是一种跨膜蛋白,在正常生理状态下,水分子通过 AQP 可以快速地完成细胞内外的跨膜运输。AQP 广泛分布于人心、脑、肾、肺、皮肤等组织器官的细胞膜上, AQP 的存在对维持体液渗透、细胞环境及泌尿等生理过程非常重要。AQP 与人类疾病的关系越来越受到重视,医学工作者对于 AQP 在脑血管、肾脏、肝脏、肺、皮肤、眼睛等疾病中的作用进行了相关研究,并取得了很大进展^[1-9]。本文就 AQP 在急性肺损伤(acute lung injury, ALI)中的作用机制进行综述。

1 AQP 概述

AQP 是一组小分子疏水性膜蛋白,分子量约为 30 kD,对水的通透具有特异性,它广泛存在于细胞膜上,从第一个 AQP 分子发现至今,人们在哺乳动物体内已经发现了 13 种 AQP 分子^[10]。AQP 以四聚体形式存在,它的基因序列具有高度的保守性。AQP 的一级结构含 6 个跨膜 α 螺旋,其中靠近四聚体中心的 4 个 α 螺旋组成一个水通道,发挥强大的液体转运功能,一个水通道蛋白分子每秒钟可以完成 30 亿个水分子转运过程, AQP 的存在使水的跨膜转运比渗透梯度的水分转运方式增加 5~50 倍。

2 AQP 在肺组织的分布、功能及调控

分布在肺和呼吸道的 AQP 主要有 4 种: AQP1、AQP3、AQP4 和 AQP5。AQP1 主要分布在肺泡毛细血管内皮细胞膜上, AQP3 和 AQP4 主要分布在呼吸道(气管、支气管等)上皮细胞膜上, AQP5 主要分布在 I 型肺泡上皮细胞、黏膜下腺腺泡上,其中 AQP1 和 AQP5 是肺泡与毛细血管之间水分子跨膜转运的主要途径,但是两者的作用环节并不完全相同, AQP1 主要是清除支气管和毛细血管周围组织的水分,而 AQP5 则主要是清除肺泡腔内的水分。

AQP 的调控分为短期调控和长期调控。短期调控表现为 AQP 短时增多或活性改变,是一种快速调节,主要通过蛋白修饰作用完成。长期调控表现为基因水平的调控,通过促进或遏制蛋白的合成来实现调控作用,但这种调节方式缓慢,不能对外界刺激作出快速应答。

目前发现 AQP 调控主要由丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)途径实现,包括细胞外信号调节酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)、p38 激酶、氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK) 3 条并行的 MAPKs 信号通路。渗透压、内毒素、氧浓度、分子动力学等理化因素、激素、基因多态性均会对 AQP 的功能或蛋白表达起到调节作用^[11-12]。

近来研究发现高渗通过 MAPKs 通路的活化诱导 AQP