

曲前列尼尔对肺动脉高压患者心肺功能及 IL-6、HMGB1 水平的影响

王迎莹, 张航

(南京医科大学附属南京医院·南京市第一医院心血管内科, 江苏 南京 210000)

【摘要】目的: 探讨曲前列尼尔对肺动脉高压患者心肺功能及白细胞介素 6 (IL-6)、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 水平的影响。**方法:** 选取 86 例肺动脉高压患者为研究对象, 根据治疗方式不同分为对照组和观察组, 每组各 43 例。对照组患者予以波生坦口服治疗; 观察组患者在对照组治疗基础上予以曲前列尼尔静脉泵注, 疗程均为 24 周。对比两组患者治疗前后心功能等级变化情况和血浆 N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 水平、6 min 步行距离 (6MWD)、肺动脉收缩压 (PASP)、用力肺活量 (FVC)、第 1 秒用力呼气容积 (FEV1)、Borg 呼吸困难指数 (BDI)、血清 IL-6 和 HMGB1 水平及不良反应发生情况。**结果:** 治疗后, 观察组患者心功能等级优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血浆 NT-proBNP 水平及 PASP、BDI 均降低 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$); FVC、FEV1、6MWD 均升高 ($P < 0.05$), 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$); 血清 IL-6、HMGB1 水平均降低 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$); 两组不良反应发生率无统计学差异 ($P > 0.05$)。**结论:** 在波生坦基础上予以曲前列尼尔治疗肺动脉高压患者, 可以更好改善心肺功能, 抑制 IL-6、HMGB1 等促炎因子表达, 减轻体内炎症反应, 且安全性好。

【关键词】 肺动脉高压; 曲前列尼尔; 心肺功能; 白细胞介素-6; 高迁移率族蛋白 B1

【中图分类号】 R544.1 **【文献标志码】** A

Effect of Qu Qianlie Nie on cardiopulmonary function and levels of IL-6 and HMGB1 in patients with pulmonary arterial hypertension

WANG Ying-ying, ZHANG Hang

(Department of Cardiology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective: To explore the effects of Qu Qianlie Nie on cardiovascular function and levels of interleukin-6 (IL-6) and high mobility group protein B1 (HMGB1) in patients with pulmonary arterial hypertension. **Methods:** 86 patients with pulmonary arterial hypertension were selected and divided into a control group and an observation group according to different treatment methods, with 43 cases in each group. The control group received oral treatment with bosentan, while the observation group received intravenous infusion of traprostanil on the basis of the control group treatment. Both groups were treated for 24 weeks. The changes in cardiac function levels, plasma N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels, 6-minute walking distance (6MWD), pulmonary artery systolic pressure (PASP), forced vital capacity (FVC), first second forced expiratory volume (FEV1), Borg dyspnea index (BDI), serum IL-6 and HMGB1 levels, and adverse reactions before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the heart function level of patients in the observation group was better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the plasma NT-proBNP levels, PASP, and BDI in both groups of patients decreased ($P < 0.05$), and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). FVC, FEV1 and 6MWD increased ($P < 0.05$), and the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). The serum levels of IL-6 and HMGB1 in both groups of patients decreased ($P < 0.05$), and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** On the basis of bosentan, the treatment of patients with pulmonary arterial hypertension with Qu Qianlie Nie can improve cardiopulmonary function, inhibit the expression of pro-inflammatory factors such as IL-6 and HMGB1, alleviate inflammation in the body, and have good safety.

【Key words】 Pulmonary arterial hypertension; Qu Qianlie Nie; Cardiopulmonary function; Interleukin-6; High mobility group protein B1

基金项目: 国家自然科学基金(82270436)

作者简介: 王迎莹(1997-), 女, 硕士研究生。E-mail: wyy03041830@163.com

通讯作者: 张航, 博士, 教授。E-mail: zh_nari@163.com

肺动脉高压指肺动脉压力达到一定水平后所形成的一种病理生理状态,其可导致右心室肥厚扩大、心律失常、右心衰竭等严重并发症,对患者健康威胁极大^[1-2]。关于肺动脉高压的发生,较多研究认为与肺血管炎症免疫机制有关^[3-4]。白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等大量促炎症反应介质浸润于患者肺血管中,造成肺血管内皮细胞损伤以及平滑肌细胞增殖,肺动脉壁增厚,继而出现肺动脉高压^[5]。而高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 也具有强致炎性,可加重局部炎症反应,诱发肺动脉高压^[3]。调查^[6]显示,重症监护室内的肺动脉高压患者死亡率可达到约 41%。因此对于肺动脉高压患者,需积极采取有效措施进行治疗,以降低严重并发症发生和死亡风险。内皮素受体拮抗剂、前列环素及其类似物等均是肺动脉高压靶向药物,可以明显改善患者临床症状。美国心脏病协会表示,单一靶向药物治疗肺动脉高压效果不理想时,可联合使用其他药物^[7]。部分患者在进行波生坦(内皮素受体拮抗剂)治疗时,容易出现药物引起的肝功能异常,故而联合其他药物治疗或可更好地控制疾病,减轻药物损害^[8]。曲前列尼尔是目前临床上使用的前列环素药物之一,该药半衰期长且药物结构稳定,对于心功能 II ~ IV 级的特发性肺动脉高压、结缔组织疾病伴发的肺动脉高压均有治疗效果,是重要治疗和抢救药物^[9-10]。但关于曲前列尼尔对肺动脉高压患者炎症的影响尚不清楚,患者经过该药物治疗后血清 IL-6、HMGB1 等炎症因子是否改变也未可知。本研究旨在探讨在波生坦治疗基础上,使用曲前列尼尔对肺动脉高压患者心肺功能及 IL-6、HMGB1 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 10 月至 2023 年 4 月南京市第一医院收治的 86 例肺动脉高压患者为研究对象,根据治疗方式不同分为对照组和观察组,每组各 43 例。对照组中,男性 21 例,女性 22 例;年龄 (50.56 ± 10.73) 岁;心功能分级:II 级 11 例,III 级 20 例,IV 级 12 例;平均肺动脉压 (62.49 ± 10.05) mmHg;肺血管阻力 (14.07 ± 3.24) WU。观察组中,男性 24 例,女性 19 例;年龄 (48.93 ± 11.12) 岁;心功能分级:II 级 9 例,III 级 23 例,IV 级 11 例;平均肺动脉压 (61.81 ± 9.72) mmHg;肺血管阻力 (13.92 ± 3.35) WU。本研究符合《赫尔辛基宣言》要求,患者对本研究知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

纳入标准:(1)符合《肺动脉高压诊断与治疗指南》^[11]中诊断标准:右心导管检查显示静息状态下平均肺动脉压 ≥ 25 mmHg,肺毛细血管楔压 ≤ 15 mmHg,肺血管阻力 > 3 WU,均为特发性肺动脉高压;(2)年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)存在严重肝肾功能不全;(2)其他类型肺动脉高压,如左心功能不全性肺动脉高压、严重阻塞性肺病肺动脉高压;(3)严重低血压;(4)对相关检查不耐受;(5)妊娠或哺乳期;(6)合并精神疾病;(7)合并血液系统疾病。

1.2 方法

对照组予以吸氧、利尿、扩管等基础治疗,波生坦口服,62.5 mg/次,2 次/d。观察组在对照组基础上予以曲前列尼尔治疗,外周静脉持续泵入,起始剂量为 $0.625 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,此后每间隔 24 h 可递增给药,最高使用剂量为 $8.75 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,待患者症状(包括呼吸困难、心慌、水肿、食欲不振等)明显缓解时停止加量,并以该剂量维持治疗,给药方式为皮下持续泵入,后根据患者病情及血压等情况减小用药剂量,最低使用剂量为 $0.3 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。两组患者疗程均为 24 周。

1.3 观察指标

(1)心功能等级:根据 WHO 心功能评估标准评估,治疗前后患者心功能等级变化情况分为改善(治疗后患者心功能等级下降)、稳定(治疗前后患者心功能等级无变化)和恶化(治疗后患者心功能等级升高)。(2)心肺功能指标:抽取患者外周静脉血,离心分离血浆,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血浆 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)水平,操作步骤根据说明书完成;6 min 步行距离(6MWD)评估,患者在 6 min 内沿 20 m 平直走廊尽可能步行,记录总步行距离;右心导管检查并计算肺动脉收缩压(PASP);肺功能检测仪测量用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV1);评估患者 Borg 呼吸困难指数(BDI),BDI 评分范围为 0 ~ 10 分,表示从不觉得呼吸困难或疲劳到极度呼吸困难或疲劳。(3)血清 IL-6、HMGB1 水平:抽取患者外周静脉血,离心分离血清,采用 ELISA 方法检测血清 IL-6、HMGB1 水平,操作步骤根据说明书完成。(4)不良反应:包括头痛、低血压、肝损害等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,等级资料比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者心功能等级比较

治疗后,观察组患者心功能等级优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者心功能等级比较[n(%)]

组别	改善	稳定	恶化
观察组(n=43)	35(81.40)	8(18.60)	0(0.00)
对照组(n=43)	26(60.46)	15(34.88)	2(4.65)
Z 值		2.200	
P 值		0.028	

2.2 两组患者心肺功能指标比较

治疗前,两组患者血浆 NT-proBNP、6MWD、PASP、FVC、FEV1、BDI 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血浆 NT-proBNP 水平及 PASP、BDI 均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$);FVC、FEV1、6MWD 均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者血清 IL-6、HMGB1 水平比较

治疗前,两组患者血清 IL-6、HMGB1 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血清 IL-6、HMGB1 水平均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者心肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	血浆 NT-proBNP(ng/L)	6MWD(m)	PASP(mmHg)	FVC(L)	FEV1(%)	BDI(分)
观察组(n=43)						
治疗前	581.07 ± 84.63	340.15 ± 30.39	86.12 ± 11.03	1.86 ± 0.33	61.13 ± 5.17	5.17 ± 0.94
治疗后	290.66 ± 47.91*	486.08 ± 47.21*	58.57 ± 8.45*	2.89 ± 0.47*	78.06 ± 4.19*	2.16 ± 0.48*
对照组(n=43)						
治疗前	574.92 ± 87.50	335.73 ± 31.06	84.66 ± 12.28	1.92 ± 0.36	59.54 ± 4.84	5.03 ± 0.96
治疗后	333.81 ± 52.42*	439.62 ± 44.85*	64.39 ± 9.74*	2.57 ± 0.42*	72.49 ± 4.60*	2.52 ± 0.53*
t _{治疗后} 值	3.984	4.679	2.960	3.329	5.870	3.301
P _{治疗后} 值	<0.001	<0.001	0.004	0.001	<0.001	0.001

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

表 3 两组患者血清 IL-6、HMGB1 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/L)

组别	IL-6	HMGB1
观察组(n=43)		
治疗前	43.69 ± 7.05	6.17 ± 1.28
治疗后	22.53 ± 3.89*	3.31 ± 0.84*
对照组(n=43)		
治疗前	45.14 ± 6.43	6.26 ± 1.15
治疗后	29.28 ± 4.51*	4.40 ± 0.99*
t _{治疗后} 值	7.432	5.505
P _{治疗后} 值	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者各不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	头痛	低血压	鼻黏膜出血	输注部位疼痛	肝损害	心悸	口干
观察组(n=43)	2(4.65)	3(6.98)	2(4.65)	3(6.98)	1(2.33)	0(0.00)	0(0.00)
对照组(n=43)	1(2.33)	2(4.65)	0(0.00)	0(0.00)	2(4.65)	2(4.65)	2(4.65)
χ^2 值	-	-	0.512	1.382	-	0.512	0.512
P 值	1.000	1.000	0.474	0.240	1.000	0.474	0.474

“-”为 Fisher 确切概率法检验。

3 讨论

前列环素类似物具有舒张血管、抑制平滑肌细

胞增殖等生物学活性,被用于肺动脉高压患者的治疗^[12]。以往常用的前列环素类似物依前列醇等虽然可以改善肺动脉高压患者心肺功能,但半衰期短,化学稳定性不佳。曲前列尼尔属于外源性三环前列腺素类似物,半衰期相对较长,化学性质稳定,常用给药方式皮下输注后主要通过肝脏氧化代谢,对肾功能无明显影响^[13]。本研究在波生坦治疗基础上使用曲前列尼尔,并以单用波生坦治疗作为对照,结果显示,治疗后两组患者血浆 NT-proBNP 水平及 PASP、BDI 均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$);FVC、FEV1、6MWD 均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$);观察组心功能等级优于对照组($P < 0.05$),表明在波生坦治疗基础上使用曲前列尼尔,可以更好地改善肺动脉高压患者心肺功能。曲前列尼尔能够模仿内源性前列环素并和其受体结合,促使细胞浆内环磷酸腺苷(cAMP)水平升高,抑制血栓素 A2(TAX2)增多导致的缩血管效应,降低肺动脉压力;并且曲前列尼尔还能够经血管内皮生长因子 A 来促使内皮集落形成细胞增殖,保护肺血管内皮功能;此外,曲前列尼尔可以下调肿瘤坏死因子(TNF)相关凋亡诱导配体受体表达,从而改善右心功能^[14-15]。

有资料^[3]显示,肺动脉高压的发生与肺血管炎

症免疫机制有关。肺动脉高压患者肺血管有 T 淋巴细胞、巨噬细胞等免疫细胞和 IL-6、TNF- α 等大量促炎症反应介质浸润。研究^[5]显示,肺动脉高压患者血清 IL-6、TNF- α 等炎症因子水平明显升高。此外,HMGB1 在肺动脉高压中的强致炎性也引起了关注。HMGB1 为 Toll 样受体 4 (TLR4) 的配体,在肺内多种细胞中均有表达,应激条件下免疫细胞大量分泌 HMGB1,继而激活强致炎信号转导通路,促进炎症因子释放,加重炎症反应,增强肺部炎症免疫应答;同时,HMGB1 还可通过与 TLR4 作用来激活肺血管周围免疫细胞和促炎因子,并且能够抑制肺动脉内皮细胞迁移,诱发肺动脉高压^[16-17]。研究^[18]发现,新生儿持续性肺动脉高压病情与其血清 HMGB1 水平正相关。既往研究中鲜有分析曲前列尼尔对肺动脉高压患者炎症的影响,本研究结果显示,两组患者治疗后血清 IL-6、HMGB1 水平均降低 ($P < 0.05$),且观察组低于对照组 ($P < 0.05$),提示曲前列尼尔能够下调免疫细胞分泌的炎症因子表达,减轻肺动脉高压患者体内炎症反应,继而提高肺动脉高压治疗效果。用药期间,虽两组各有头痛、低血压等不良反应发生,但例数均较少,且没有对治疗造成明显影响,两组患者各不良反应发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),提示在波生坦治疗基础上使用曲前列尼尔治疗的安全性好。

综上,在波生坦基础上予以曲前列尼尔治疗肺动脉高压患者,可以更好改善其心肺功能,抑制 IL-6、HMGB1 等促炎因子表达,减轻体内炎症反应,且安全性好。本研究样本量较少,且仅纳入特发性肺动脉高压患者,随访时间较短,还需在后续研究中补充完善。

参考文献

- [1] Lim K, Yang JH, Miranda WR, *et al.* Clinical significance of pulmonary hypertension in patients with constrictive pericarditis [J]. *Heart (British Cardiac Society)*, 2021, 107(20): 1651 - 1656.
- [2] Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, *et al.* Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the fleischner society [J]. *Radiology*, 2021, 298(3): 531 - 549.
- [3] 陈阳,何庆. 高迁移率族蛋白 B1 在肺动脉高压中的作用 [J].

中华危重病急救医学, 2020, 32(5): 625 - 631.

- [4] 朱珊英,朱国斌. 肺动脉高压发病机制新进展 [J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(3): 292 - 295.
- [5] 王丽萍,温春生,张昊,等. COPD 合并肺动脉高压患者血清 ROCK1、AgRP 水平及临床意义 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(7): 719 - 724.
- [6] 罗勤,李欣,张毅,等. 曲前列尼尔治疗重症肺动脉高压患者的有效性和安全性研究 [J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(6): 586 - 590.
- [7] Galìè N, Corris PA, Frost A, *et al.* Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 62(25 Suppl): D60 - D72.
- [8] 王双双,邝美丽,左晓晓,等. 波生坦联合曲前列尼尔对持续肺动脉高压新生儿红细胞分布宽度及血清褪黑素的影响 [J]. *儿科药理学杂志*, 2021, 27(11): 1 - 3.
- [9] 王翠苹,易松,张宝,等. 曲前列尼尔治疗心脏移植患者肺动脉高压 15 例疗效分析 [J]. *广东医学*, 2019, 40(15): 2149 - 2153.
- [10] 王超育,刘雁红,甄新现. 吸入曲前列尼尔治疗间质性肺疾病相关性肺动脉高压 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(11): 999.
- [11] 何建国,杨涛. 2015 年《ESC/ERS 肺动脉高压诊断与治疗指南》解读 [J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(S2): 29 - 34.
- [12] 蒋小宏,邢悠扬,王孝春,等. 肺动脉高压的药物治疗及药物递送策略 [J]. *药学报*, 2021, 56(5): 1332 - 1342.
- [13] Cottin V, Valenzuela C, Humbert M. Inhaled treprostinil for interstitial lung disease-associated pulmonary hypertension: a silver lining on a very dark cloud [J]. *The European Respiratory Journal*, 2023, 61(6): 2300944.
- [14] Khan A, White RJ, Meyer G, *et al.* Oral treprostinil improves pulmonary vascular compliance in pulmonary arterial hypertension [J]. *Respiratory Medicine*, 2022, 193: 106744.
- [15] 王亚洲,张笃飞. 曲前列尼尔对儿童先天性心脏病围术期肺动脉高压的近期疗效及安全性观察 [J]. *广东医学*, 2020, 41(3): 274 - 277.
- [16] 吕倩,成孟瑜. 高迁移率族蛋白 B1 在肺动脉高压中的作用及研究进展 [J]. *国际呼吸杂志*, 2022, 42(23): 1761 - 1766.
- [17] 史蓓,潘洁怡,杨优维. 血清 HMGB1 联合心脏 Tei 指数对先天性心脏病患儿并发肺动脉高压的诊断价值 [J]. *山东医药*, 2023, 63(7): 34 - 37.
- [18] 杨海娟,段劲松,张梦华,等. 血清 IL-1 β 、vWF、HMGB1 与新生儿持续性肺动脉高压病情及预后的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(9): 954 - 960.

(收稿日期: 2023 - 10 - 11

修回日期: 2023 - 12 - 17)