

# 肺动脉高压药物治疗的研究进展

常忠路 毕研文

**【摘要】** 肺动脉高压 (PAH) 是一种以肺动脉压力和肺血管阻力进行性升高为特征的慢性进展性疾病, 最终导致右心衰竭和死亡。本文对 PAH 从非特异性血管扩张药物治疗到新型靶向性药物治疗及药物联合治疗作一综述。

**【关键词】** 高血压, 肺性; 药物治疗; 联合治疗

**【中图分类号】**R655.3 **【文献标识码】**A **【文章编号】**2095-2260 (2016) -02-0009-07

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是一种由于血管异常增生、收缩、重构及血栓形成所致肺动脉压力 (mPAP) 和肺血管阻力 (PVR) 进行性升高为特征的慢性进展性疾病, 其症状严重, 可导致右心衰竭和死亡, 预后差, 死亡率高<sup>[1]</sup>。PAH 早期症状不明显, 约 1/4 的患者在 WHO 功能分级 (WHO FC) 为 II 级时被诊断, 3/4 的患者在 WHO FC III~IV 级时才被诊断, PAH 确诊后未经治疗的患者生活质量差, 生存率低。我国 PAH 注册登记研究<sup>[2]</sup>表明, 在特发性 PAH 和家族性 PAH 患者中, 接受充分靶向药物治疗者较未治疗者 1 年生存率明显提高 (85.4% vs. 68.0%)。传统 PAH 治疗药物包括抗凝剂、利尿剂、钙通道阻滞剂等, 这种治疗仅能改善 PAH 患者的症状, 而不能抑制或逆转 PAH 的进展。近年来, 如前列环素 (PGI<sub>2</sub>) 及其类似物、内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶 (PDE)-5 抑制剂等新治疗药物不断出现, 使 PAH 患者的预后明显改善, 存活率显著提高, 1、3、5 年存活率分别从 68%、48%、34% 提高至 86%、69%、61%<sup>[3]</sup>。目前, 尽管在 PAH 治疗方面进展较大, 但是药物治疗仍然不能完全满足临床需求, PAH 患者的死亡率依然很高<sup>[4]</sup>。随着对 PAH 发病的分子和细胞生物学机制的深入研究, 新型 PAH 靶向性治疗药物包括可溶性鸟苷酸环化酶激活剂、Rho 激酶抑制剂、5-羟色胺受体拮抗剂及蛋白酶激活受体 2 抑制剂等逐渐成为 PAH 领域的研究热点。

## 1 PGI<sub>2</sub> 及其类似物

花生四烯酸的代谢产物 PGI<sub>2</sub> 是一种强效肺血管扩张剂, 主要由血管内皮细胞产生, 在肺血管系统的血管平滑肌细胞 (VSMC) 层表达较高, 它的主要靶点 IP 受体激活后导致 ATP 向 cAMP 转化, 这会增加蛋白激酶 A 活性, 导致包括血管舒张作用的下游区效应增强; PGI<sub>2</sub> 同时发挥抗增殖、抗血栓及免疫调节作用<sup>[5]</sup>。PAH 患者肺血管及血浆中 PGI<sub>2</sub> 合酶和 PGI<sub>2</sub> 合成与分解代谢调节障碍, 而血栓素和内皮素 (ET)-1 的水平较高, 这种失衡导致肺血管收缩和重构。

**1.1 依前列醇** 第一个用于治疗 PAH 的 PGI<sub>2</sub> 类药物, 在美国、欧洲等国家批准用来治疗 WHO FC III~IV 级对传统药物治疗没有足够效果的 PAH 患者。研究<sup>[6]</sup>显示持续静脉滴注依前列醇可改善 PAH 患者的临床症状、提高其运动耐量、改善血流动力学指标并提高 PAH 患者的生存率。依前列醇半衰期短 (<5 min), 室温下性质稳定, 低 pH 条件下失活, 需要输液泵及中心静脉导管持续给药, 药物供应中断会导致严重或致命性 PAH 反跳。

**1.2 伊洛前列素** 目前临床最常用的一种人工合成的 PGI<sub>2</sub> 类似物, 化学性质稳定, 可通过吸入或静脉注射发挥作用, 吸入性给药的肺血管扩张作用比同剂量静脉给药更好。吸入用伊洛前列素是我国唯一上市的 PAH 治疗药物, 对肺血管扩张有良好的选择性, 6~9 次/d, 每次持续 30 min, 血管扩张作用可持续 35~40 min。对于 PAH 逐步恶化的患者, 口服内皮素受体 (ETR) 拮抗剂或 PDE-5 抑制剂不能有效控制病情者, 联合应用吸入性 PGI<sub>2</sub> 类似物可延迟临床恶化时间, 提高患者生命质量<sup>[7]</sup>。2009 年

作者单位: 453400 河南新乡, 河南宏力医院心外科 (常忠路);  
山东大学齐鲁医院心外科 (毕研文)

通讯作者: 毕研文, Email: yanwenbi@126.com

《欧洲 PAH 诊疗指南》将吸入性伊洛前列素作为 WHO FC III 级的 PAH 患者 I A 级推荐用药。

**1.3 贝前列素** 口服有效的 PGI<sub>2</sub> 类似物, 性质稳定, 半衰期 35~40 min, 对于 PAH 早期治疗效果肯定, 最初 6 分钟步行距离 (6MWD) 显著改善, 但长期跟踪显示改善不能持久<sup>[8]</sup>。口服制剂已在日本、韩国和其他一些东南亚国家如印度尼西亚等批准上市, 用于治疗 WHO FC III 级的 PAH 患者。长效制剂可持续释放活性 PGI<sub>2</sub>, 血药浓度稳定, 降低 mPAP 和 PVR, 明显改善运动功能<sup>[9]</sup>。

**1.4 曲前列尼尔** 一种三苯环 PGI<sub>2</sub> 类似物, 药理作用与内源性 PGI<sub>2</sub> 相似, 半衰期达 4 h, 可经皮下、静脉、吸入或口服等多种途径给药。TRIUMPH 研究<sup>[10]</sup>评价吸入性曲前列尼尔对 PAH 患者的长期疗效, 结果显示治疗 24 个月后患者 6MWD、WHO FC、生活质量评分 (QoL) 和呼吸困难指数均有改善。美国批准皮下注射给药用于 WHO FC II~IV 级, 而欧洲用于 WHO FC III 级的 PAH 患者。一项多中心临床试验<sup>[11]</sup>纳入 470 例 PAH 患者, 随机分成曲前列尼尔组和安慰剂组, 均皮下注射给药且合并常规治疗, 12 周后结果显示曲前列尼尔组 6MWD 较安慰剂组增加 16 m (95% CI 4.4~27.6, P=0.006), 临床症状和呼吸困难指数明显改善。

**1.5 Selexipag** 代号 NS-304, 一种 PGI<sub>2</sub> 类高选择性 IP 受体激动剂, 在体内快速代谢成活体形式, 口服有效且持久, 半衰期 7.9 h, 其化学结构特征与上述 PGI<sub>2</sub> 及类似物不同。研究<sup>[12]</sup>结果显示 NS-304 可改善血管内皮细胞功能、抑制肺动脉壁增厚、降低右心室收缩压及提高存活率, 在疗效及安全性等方面均优于贝前列素。另一项国际性 III 期临床 (GRIPHON) 试验<sup>[13]</sup>, 纳入 1156 例 PAH 患者, 结果显示: 与安慰剂相比, 应用 selexipag 治疗能明显降低发病率/死亡率事件发生的相对危险性。

## 2 ETR 拮抗剂

ET 是一种血管活性肽, 有 3 种亚型, 其中 ET-1 是最强力缩血管物质, 促进肺 VSMC 增生, PAH 患者血管内皮细胞及血浆中 ET 水平均较正常人升高。ET-1 受体有 2 种: 内皮素受体 A (ET<sub>A</sub>R) 和内皮素受体 B (ET<sub>B</sub>R), ET<sub>A</sub>R 在 VSMC 表达较高且促进 PAH 患者 ET-1 诱导的 VSMC 收缩和增生<sup>[14]</sup>。ET<sub>B</sub>R 与 ET-1 作用可以增加 PGI<sub>2</sub> 和 NO 的产生及促进 ET-1 的清除引起血管舒张<sup>[15]</sup>, 但 ET<sub>B</sub>R 主要在 VSMC 表达, 具有血管收缩和增生作用。

**2.1 波生坦** 一种非选择性双重 ETR 拮抗剂, 能不可逆地阻断 ET-1 与 ETR (ET<sub>A</sub>R 和 ET<sub>B</sub>R) 的结合, 使肺血管舒张, 口服有效, 是目前临床上最常用的靶向药物。美国及其他一些地区批准用于 WHO FC II~IV 级, 而欧洲用于 WHO FC II~III 级的 PAH 患者。5 个随机对照试验<sup>[16-17]</sup> (Pilot、BREATHE-1、BREATHE-2、BREATHE-5 和 EARLY) 显示, 对于不同类型的 PAH 患者, 波生坦治疗显著降低 PVR、改善血流动力学指标、提高运动耐力及延缓病情恶化。但在 BREATHE-1 研究<sup>[17]</sup>中波生坦组转氨酶较安慰剂组显著升高, 因此, 患者服用波生坦期间需每个月监测肝功能。

**2.2 安立生坦** 一种选择性 ET<sub>A</sub>R 拮抗剂, 口服有效, 半衰期较波生坦长 (分别是 9 h 和 5.4 h), 与 ET<sub>A</sub>R 和 ET<sub>B</sub>R 的亲合力之比为 100:1。美国、欧洲及其他一些国家批准用于 WHO FC II~III 级的 PAH 患者, 2011 年 7 月在我国上市。理论上选择性 ET<sub>A</sub>R 拮抗剂比双重 ETR 拮抗剂的作用更加有效, 因为它仅作用于 ET-1-ET<sub>A</sub>R 的血管收缩和促有丝分裂活性, 而保留了 ET-1-ET<sub>B</sub>R 的血管舒张和抗有丝分裂活性<sup>[18]</sup>, 但在非对比单一疗法临床试验中与波生坦相比, 安立生坦并没有显示出更大的作用<sup>[19]</sup>, 这可能是因为在疾病状态下 ET<sub>B</sub>R 的分布或功能发生了变化, 因此双重受体阻断剂与特异性 ETR 阻断剂起的作用相同。与波生坦不同, 安立生坦无肝毒性<sup>[20]</sup>, 但与安慰剂比较, 周围性水肿发生率升高<sup>[21]</sup>。

**2.3 马西替坦** 一种非选择性双重 ETR 拮抗剂, 也称 ACT-064992, 口服制剂, 安全性及耐受性良好, 药物-药物相互作用的风险较小, 有良好的组织渗透性, 且组织靶向性优于其他 ETR 拮抗剂, 无肝毒性<sup>[22]</sup>。美国及欧洲批准用于 WHO FC II~III 级需要长期治疗的 PAH 患者。III 期临床试验<sup>[23]</sup>显示马西替坦组 (10 mg 剂量) PAH 患者疾病恶化的可能性较安慰剂组降低 45%。

**2.4 西他生坦** 临床研究证实西他生坦和 PAH 常用的治疗药物华法林可发生相互作用, 且随后相继报道了大量应用西他生坦导致急性肝衰竭的死亡病例, 因此于 2010 年 12 月在全世界范围下市<sup>[24]</sup>。

## 3 PDE-5 抑制剂

PDE-5 是 PDE 超家族成员之一, 广泛分布于人体各组织, 以肺部及阴茎海绵体部最丰富, 其功能为使环磷酸鸟苷 (cGMP) 水解成 GMP 而失活。cGMP 是体内 NO 信号通路的第二信使, 细胞内

cGMP 浓度升高可抑制细胞外钙离子内流, 发挥血管舒张作用<sup>[25]</sup>。在 PAH 患者的肺 VSMC 和右心室心肌细胞 PDE-5 表达上调, 导致 cGMP 水解增加。PDE-5 抑制剂占据 PDE-5 的催化位点, 抑制 cGMP 水解, 提高肺 VSMC cGMP 浓度, 增强 cGMP 介导的肺血管扩张和 VSMC 的抗增殖能力<sup>[26]</sup>, 从而抑制肺 VSMC 增生及降低 mPAP, 逆转肺血管重构。目前西地那非和他达那非已在多个国家上市用于治疗 PAH, 对于 WHO FC 为 II~III 级的 PAH 患者, PDE-5 抑制剂被推荐为一线治疗药物。

**3.1 西地那非** 治疗 PAH 的首个 PDE-5 抑制剂, 半衰期约 4 h, 扩张血管作用的达峰时间为 60 min, 且应用不受患者 WHO FC 的限制。西地那非在 PAH 动物模型和 PAH 患者身上均表现出了可选择性降低 PVR 的作用。研究<sup>[27]</sup>表明西地那非可提高患者的运动耐量, 改善患者症状和血流动力学指标, 并显示出良好的耐受性。另一项研究<sup>[28]</sup>显示 Eisenmenger 综合征儿童和成年 PAH 患者口服西地那非 1 年疗效确切, 6MWD、WHO FC、血流动力学指标和血氧饱和度明显改善, 且无严重不良反应, 生存率 (94.7%) 明显高于预期 (63.3%)。

**3.2 他达那非** 一种长效选择性 PDE-5 抑制剂, 耐受性好, 可显著改善症状, 提高运动耐量, 半衰期长达 17.5 h, 服药后扩张血管作用的达峰时间为 75~90 min, 在肝脏代谢为无活性形式, 美国 FDA 批准剂量 40 mg, 1 次/d 治疗 PAH。PHIRST-1 试验<sup>[29]</sup>中纳入 293 例 PAH 患者, 随机分为他达那非 20 mg 和 40 mg 组, 治疗 52 周, 结果显示他达那非安全性和耐受性好, 6MWD 明显改善持续达 1 年以上, 且随药物呈剂量依赖性。

**3.3 伐地那非** 一种半衰期更长的 PDE-5 抑制剂, 起效快, 效果确切, 其作用是西地那非的 10 倍。长期口服伐地那非能降低 PAH 患者的 PVR, 改善运动耐量<sup>[30]</sup>。一项随机双盲安慰剂对照临床研究<sup>[31]</sup>显示, 伐地那非可显著改善 PAH 患者的运动耐量、WHO FC 和肺血流动力学指标, 6MWD 改善持续 24 周, 该药仅有轻微和暂时的不良反应。

**3.4 乌地那非** 一种吡唑并吡啶酮衍生物, 韩国 Dong-A 药物公司开发并上市, 用于 PAH 治疗。一项纳入合并 PAH 的 38 例慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者的前瞻性研究<sup>[32]</sup>, 23 例最终完成试验, 治疗 8 周后, mPAP 从 36 mm Hg 降低到 30 mm Hg ( $P=0.02$ ), 平均 6MWD 从 315 m 增加到 348 m ( $P=0.02$ ),

表明乌地那非能明显降低 PAH 患者的 mPAP 及改善运动功能, 但 SGRQ 评分、Borg 呼吸困难评分及肺功能参数改善却不明显。

#### 4 新型靶点治疗药物

**4.1 鸟苷酸环化酶激动剂** PDE-5 抑制剂在 PAH 治疗中的成功应用使人们开始寻找作用于 NO 信号通路的其他药物。在肺 VSMC、血小板、右心室及其他组织有所表达的可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 是该信号通路中除 PDE-5 外的另一关键酶, sGC 在 NO 的激活下催化 GMP 转化成 cGMP, 并通过一些下游机制促进血管舒张, 抑制白细胞及血小板聚集、炎症反应、纤维化、平滑肌细胞增殖和血管重构<sup>[33]</sup>。sGC 激动剂利奥西呱, 也称 BAY 63-2521, 一种新型 PAH 治疗药物, 口服有效, 作用靶点为内源性血管扩张剂 NO 的受体——sGC, 通过双重作用模式刺激内源性 sGC: 一是增强 sGC 对于 NO 的敏感度, 二是当 NO 缺少或水平低时则直接刺激 sGC<sup>[33]</sup>, 导致 cGMP 的产生增加, 引起血管舒张, 产生抗增殖及抗纤维化作用。临床前研究显示, 利奥西呱具有血管舒张及抗血管重构作用, 降低 mPAP, 逆转心肌肥厚和血管重构<sup>[34]</sup>, 还具有抗纤维化、抗增殖及抗炎症反应的作用<sup>[35]</sup>。目前, 利奥西呱是被批准用来治疗两种 PAH 的唯一一种药物, 包括动脉性 PAH 和慢性血栓性 PAH (CTEPH), 美国、欧洲和其他一些地区批准用于治疗 WHO FC II~III 级 PAH 患者和不能手术的 CTEPH 患者, 或者用于治疗持续性或复发性肺动脉内膜切除术后 WHO FC II~III 级 PAH 患者。在一组左室射血分数减低及 mPAP 升高的患者, 给予单一药物利奥西呱可以明显降低 mPAP、肺毛细血管楔压 (PCWP)、全身血管阻力 (SVR)、PVR 及降低体循环压力<sup>[35]</sup>。在应用利奥西呱 2.5 mg, 3 次/d 持续治疗 1 年的研究<sup>[36]</sup>中, 结果显示 6MWD、血流动力学指标、N 末端激素原脑钠肽 (NT-proBNP)、WHO FC、临床恶化时间 (TTCW)、Borg 呼吸困难评分和 QoL 改善持续时间达 1 年以上。因此, 利奥西呱在治疗 PAH 导致的心功能不全方面应用前景广泛。

**4.2 Rho 激酶抑制剂** Rho 激酶属于丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶家族成员, 在 VSMC 收缩、迁移、增殖及凋亡中参与细胞内的信号转导。Rho 激酶抑制剂可以增加 NO 合酶, 改善内皮依赖性血管舒张, 减少炎症细胞浸润, 抑制肺 VSMC 增殖。法舒地尔是一种选择性较强的 Rho 激酶抑制剂, 可通过直接影

响 VSMC 收缩、增殖,改变内皮衍生舒张因子与收缩因子之间的平衡、血管重构以及炎症反应等机制延缓 PAH 进程,当前研究较多,临床上已经批准应用。吸入与静脉滴注法舒地尔对于 PAH 患者均表现出了良好的血管扩张作用<sup>[37]</sup>。一项双盲、随机安慰剂对照试验<sup>[38]</sup>结果显示,应用 3 个月法舒地尔可显著降低 PAH 患者的 mPAP 和 PVR,增加心指数及改善血流动力学指标,且无明显不良反应。

**4.3 5-羟色胺(5-HT)受体拮抗剂** 血管收缩因子 5-HT 可与 VSMC 上的 G 蛋白偶联血清素受体键合,激活受体引起 cAMP、腺苷酸环化酶减少,收缩平滑肌,促进 VSMC 肥大增生最终导致 PAH, 5-HT 受体拮抗剂可抑制这种效应从而对 PAH 有一定治疗作用。此类化合物包括 PRX-08066、奥沙碘铵和 C-122,目前已经提取得到。PAH 大鼠实验<sup>[39]</sup>显示 PRX-08066 显著降低 mPAP、改善心功能、抑制右心室肥厚及血管重构,可有效治疗 PAH。奥沙碘铵,一种强效 5-HT<sub>2</sub> 受体拮抗剂,体外研究<sup>[40]</sup>显示,奥沙碘铵呈剂量依赖性降低人和大鼠肺 VSMC 增殖,抑制 5-HT<sub>2</sub> 诱导的肺血管收缩,提示其对 PAH 有一定治疗作用。C-122 为新型 5-HT 拮抗剂,研究<sup>[41]</sup>证实其可抑制 PAH 大鼠的血管平滑肌增殖及血管重构。

**4.4 蛋白酶激活受体 2 抑制剂** 研究<sup>[42]</sup>发现特发性 PAH 患者、低氧诱导 PAH 小鼠及野百合碱诱导 PAH 大鼠的肺部组织的类胰蛋白酶和蛋白酶激活受体 2(PAR-2)表达增加,类胰蛋白酶诱导肺 VSMC 增殖,同时通过 PAR-2 途径或细胞外信号调节激酶(ERK) 1/2 途径增加纤维连接蛋白的合成,表明 PAR-2 依赖的信号转导通过多种机制导致血管重构。IMPRES 研究<sup>[43]</sup>显示 PAR-2 抑制剂伊马替尼作为 PAH 辅助治疗药物,可以下调肺 VSMC 的 PAR-2 表达,改善 PAH 患者的运动耐量和血流动力学指标,该研究证明了 PAR-2 在肺部血管重构中起重要作用,为治疗 PAH 提供新的靶点。

## 5 药物联合治疗

PAH 的药物联合治疗包括初始联合治疗和序贯联合治疗两种方式。初始联合治疗指一开始就使用一种以上的血管扩张剂,即以最大的效应开始使用;序贯联合治疗是指当单个药物无法有效改善症状和(或)血流动力学时,建议加用另一种药物,即启动联合治疗。2013 年第 5 届 WHO PAH 会议最新 PAH 治疗原则,在 WHO FC III~IV 级患者初始

联合治疗的推荐等级相对较低,基于高标准的有效证据,对单一药物治疗效果不明显的 PAH 患者推荐序贯联合治疗<sup>[44]</sup>。几项关于联合治疗对单一治疗有效性的 Meta 分析显示联合治疗能提高临床治疗效果但是对死亡率没有影响<sup>[45-46]</sup>。目前,尚无资料表明哪一种联合治疗方案最优,尚需进一步循证医学证据的积累。

**5.1 初始药物联合治疗** 关于应用联合治疗作为初始治疗的理论已经得到一些有效数据支持。一项随机、多中心 AMBITION 临床研究<sup>[47]</sup>中,应用安立生坦和他达那非做初始联合治疗并进行评价,比较安立生坦-他达那非联合用药和安立生坦或他达那非单独联合安慰剂用药,纳入 610 例患者,追踪观察持续 3.5 年。结果显示,联合治疗组与混合单一治疗组相比,在发病率/死亡率的主要终点事件发生有明显改善,住院率显著降低,但是在分级测试第二终点没有观察到重要的安全信号,NT-proBNP、6MWD 和临床反应满意度并没有明显改善。

**5.2 序贯药物联合治疗** PGI<sub>2</sub> 类药物联合西地那非或利奥西呱证明有效。PACES 试验<sup>[48]</sup>对接受依前列醇治疗的 267 例 PAH 患者再加用西地那非进行了研究,16 周后 6 MWD、mPAP、心输出量、QoL 和 TTCW 均得到明显改善。PATENT-1 试验<sup>[49]</sup>对利奥西呱作为联合治疗药物和单一治疗药物的有效性和安全性进行了研究,全部 443 例患者中,222 例给予波生坦( $n=194$ )或非静脉用前列腺素类药物( $n=28$ )治疗,加用利奥西呱治疗 12 周后,6MWD、PVR、NT-proBNP、WHO FC、TTCW、QoL 以及 Borg 呼吸困难评分均明显改善。非静脉用 PGI<sub>2</sub> 类药物或者 PDE-5 抑制剂联合马西替坦证实有效。SERAPHIN 试验<sup>[50]</sup>对应用马西替坦作为联合或单独治疗药物进行超过 3 年的长期治疗是否减少 PAH 患者发病率/死亡率的结合终点事件进行了研究,全部 742 例治疗的患者中,250 例给予安慰剂,250 例给予马西替坦,242 例给予 PDE-5 或非静脉用前列腺素类药物后追加马西替坦治疗 3 年,与安慰剂相比较,接受马西替坦治疗的 PAH 患者结合终点事件的危险性明显减低;接受马西替坦单独治疗比接受马西替坦联合治疗的患者结合终点事件的危险性明显减低,但接受联合治疗的 PAH 患者 6MWD 明显改善,接受单独治疗的 PAH 患者 6MWD 改善却不明显。

尽管在一些研究中对波生坦有所评价,但是在

其他药物的治疗中加用此药的效果仍不确定。在事件驱动研究 COMPASS-2 试验<sup>[51]</sup>的第IV阶段,接受超过 12 周西地那非治疗的 334 例 PAH 患者随机分为安慰剂组和波生坦组,加用安慰剂或波生坦治疗,第一次发病率/死亡率事件(界定为死亡、PAH 加重住院治疗、初始静脉应用前列腺素类药物、心房间隔切开术、肺移植或 PAH 恶化)的主要终点事件没有到达,且发病率/死亡率危险性没有明显降低;第二终点事件 6MWD 和 NT-proBNP 明显改善。由于没有观察到新的危险信号,认为波生坦是安全的。在逆向设计的 COMPASS-2、NCT00323297 试验<sup>[52]</sup>中研究了在已经接受波生坦治疗的 103 例 PAH 患者加用西地那非治疗,与单独应用波生坦治疗相比,在波生坦联合西地那非治疗的患者并没有达到 6MWD 明显增加的主要终点。PATENT-1 试验<sup>[53]</sup>结果显示接受波生坦治疗的 PAH 患者加用利奥西呱效果明显。然而 STEP<sup>[54]</sup>试验对在波生坦治疗的 67 例 PAH 患者加用吸入性伊洛前列素进行研究,治疗 12 周后结果显示,波生坦联合吸入性伊洛前列素组比单独应用波生坦治疗组 6MWD 明显增加,而两组患者 WHO FC、TTCW、mPAP 和 PVR 均明显改善,组间比较这种趋势差异不显著。

有证据表明在和其他药物联合应用时药物的传递路径可以影响功效。TRIUMPH 试验<sup>[55]</sup>对接受波生坦或西地那非治疗的 235 例 PAH 患者加用吸入性曲前列尼尔的效果进行了研究,12 周后 6MWD、QoL 和 NT-proBNP 明显改善,但 TTCW 和 WHO FC 改善不明显。相反,与 TRIUMPH 试验的治疗背景相似,加用口服曲前列尼尔并没有达到此种结果。FREEDOM-C 试验<sup>[56]</sup>对接受 ERAs 和(或)PDE-5 抑制剂治疗的 350 例 PAH 患者加用口服曲前列尼尔的效果进行研究,16 周后显示主要终点及 6MWD 改善不明显。

患者的治疗背景也可以影响追加治疗药物的选择。对于已经接受 PDE-5 抑制剂治疗的 PAH 患者禁止应用利奥西呱, PATENT-PLUS 试验<sup>[57]</sup> II 期临床阶段对 18 例 PAH 患者应用利奥西呱联合西地那非治疗的临床效果和安全性进行了研究,治疗 12 周后,通过对血流动力学和 6MWD 等临床指标的检测,联合治疗组并没有显示出良好效果,利奥西呱组与安慰剂组相比较,试验的主要终点肺动脉收缩压的基线变化并没有显示出不同,而且在西地那非联合利奥西呱的长期、单组、公开研究阶段,有

不利的安全信号(停药导致低血压和选择性动脉栓塞的高发生率)出现,没有风险率降低的有利证据。

## 6 结 语

PAH 病理改变复杂,临床医师必需彻底了解利于 PAH 患者的药物作用方式和以不同药物为基础的联合应用证据。然而,尽管各种联合治疗试验的诸多证据有效,但是批准规范治疗的对比研究还不够充分,许多联合治疗的优点仍然没有定论。序贯联合治疗对比初始联合治疗存在的问题仍处在调查研究中,需要进一步循证医学研究的数据才能证明,根据患者表型采取的联合治疗也需要今后的研究结果来指导。尽管近年来取得很大进展,PAH 仍然是一种难治性疾病,因此,许多新的治疗如可能的旁路靶点作用途径仍然不能满足医疗需求。

## 参 考 文 献

- [1] Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: D34-41.
- [2] Zhang R, Dai LZ, Xie WP, et al. Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Chest*, 2011, 140: 301-309.
- [3] Thenappan T, Shah SJ, Rich S, et al. Contemporary survival in patients with pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J*, 2010, 35: 1079-1087.
- [4] Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from REVEAL. *Chest*, 2012, 142: 448-456.
- [5] Li RC, Cindrova-Davies T, Skepper JN, et al. Prostacyclin induces apoptosis of vascular smooth muscle cells by a cAMP-mediated inhibition of extracellular signal-regulated kinase activity and can counteract the mitogenic activity of endothelin-1 or basic fibroblast growth factor. *Circ Res*, 2004, 94: 759-767.
- [6] Badesch DB, Tapson VF, Mcgoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2000, 132: 425-434.
- [7] McLaughlin VV, Benzal, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 1915-1922.
- [8] Ikeda D, Tsujino I, Sakaue S, et al. Pilot study of short-term effects of a novel long-acting oral beraprost in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J*, 2007, 71: 1829-1831.
- [9] Kunieda T, Nakanishi N, Matsubara H, et al. Effects of long-acting beraprost sodium (TRK-100STP) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J*, 2009, 50: 513-529.
- [10] Behza RL, Seeger W, McLaughlin W, et al. Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension. *Heart Lung Transplant*, 2011, 30: 1327-1333.
- [11] Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous

- infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165: 800-804.
- [12] Kuwano K, Hashino A, Neda K, et al. A long-acting and highly selective prostacyclin receptor agonist pro-drug, 2-[4-[(5, 6-diphenylpyrazin-2-yl) (isopropyl) amino] butoxy]-N-(methylsulfonyl) acetamide(NS-304), ameliorates rat pulmonary hypertension with unique relaxant responses of its active form, MRE269, on rat pulmonary artery. *Pharmacol Exp Ther*, 2008, 326: 691-699.
- [13] Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*, 2015, 373: 2522-2533.
- [14] Rubin LJ. Endothelin receptor antagonists for the treatment of pulmonary artery hypertension. *Life Sci*, 2012, 91: 517-521.
- [15] Langleben D. Endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*, 2007, 28: 117-125.
- [16] Galie N, Rubin L, Hoepfer M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan(EARLY STUDY): a double blind, randomized controlled trial. *Lancet*, 2008, 371: 2093-2100.
- [17] Montani D, Günther S, Dorfmueller P, et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8: 97.
- [18] Opitz CF, Ewert R, Kirch W, et al. Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hypertension: does selectivity matter? *Eur Heart J*, 2008, 29: 1936-1948.
- [19] Seferian A, Simonneau G. Therapies for pulmonary arterial hypertension: where are we today, where do we go tomorrow? *Eur Respir Rev*, 2013, 22: 217-226.
- [20] Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H, et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 1971-1981.
- [21] Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy(ARIES) study 1 and 2. *Circulation*, 2008, 117: 3010-3019.
- [22] Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2013, 369: 809-818.
- [23] Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Effect of macitentan on hospitalizations: results from the SERAPHIN trial. *JACC Heart Fail*, 2015, 3:1-8.
- [24] Galie N, Hoepfer MM, Simon J, et al. Liver toxicity of sitaxentan in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2011, 32: 386-387.
- [25] Buckley MS, Staib RL, Wicks LM, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors in management of pulmonary hypertension: safety, tolerability, and efficacy. *Drug Health Patient Saf*, 2010, 2: 151-161.
- [26] Hoette S, Jardim C, Souza Rd. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update. *J Bras Pneumol*, 2010, 36: 795-811.
- [27] Wang L, Zhang J, Fu W, et al. Association of smooth muscle cell phenotypes with extracellular matrix disorders in thoracic aortic dissection. *Vasc Surg*, 2012, 56: 1698-1709.
- [28] Zhang ZN, Jiang X, Zhang R, et al. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study. *Heart*, 2011, 97: 1876-1881.
- [29] Oudiz RJ, Brundage BH, Galie N, et al. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a double-blind 52-week uncontrolled extension study. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 768-774.
- [30] 龚霄雷, 朱丽敏, 蔡小满, 等. 伐地那非治疗先天性心脏病术后 PAH 的疗效观察. *上海交通大学学报: 医学版*, 2011, 31: 1287-1290.
- [31] Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183: 1723-1729.
- [32] Park JS, Lim HJ, Cho YJ, et al. Udenafil improves exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. *COPD*, 2012, 9: 499-504.
- [33] Stasch JP, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol*, 2013, 218: 279-313.
- [34] Geschka S, Kretschmer A, Sharkovska Y, et al. Soluble guanylate cyclase stimulation prevents fibrotic tissue remodeling and improves survival in salt-sensitive Dahl rats. *PLoS One*, 2011, 6: e21853.
- [35] Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*, 2011, 123: 2263-2273.
- [36] Rubin LJ, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study(PATENT-2). *Eur Respir J*, 2015, 45: 1303-1313.
- [37] Fujita H, Fukumoto Y, Saji K, et al. Acute vasodilator effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart Vessels*, 2010, 25: 144-149.
- [38] Fukumoto Y, Yamada N, Matsubara H, et al. Double-blind, placebo controlled clinical trial with a rho-kinase inhibitor in pulmonary arterial hypertension. *Circ J*, 2013, 77: 2619-2625.
- [39] Porvasnik SL, Germain S, Embury J, et al. PRX-08066, a novel 5-hydroxytryptamine receptor 2B antagonist, reduces monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricular hypertrophy in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 334: 364-372.
- [40] Dumitrascu R, Kulcke C, Konigshoff M, et al. Terguride ameliorates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Eur Respir J*, 2011, 37: 1104-1118.
- [41] Zopf DA, das Neves LA, Nikula KJ, et al. C-122, a novel antagonist of serotonin receptor 5-HT2B, prevents monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats. *Eur J Pharmacol*, 2011, 670: 195-203.
- [42] Kwapiszewska G, Markart P, Dahal BK, et al. PAR-2 inhibition reverses experimental pulmonary hypertension. *Circ Res*, 2012, 110: 1179-1191.
- [43] Hoepfer MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation*, 2013, 127: 1128-1138.
- [44] Galie N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: D60-72.
- [45] Coeytaux RR, Schmit KM, Kraft B, et al. Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Chest*, 2014, 145: 1055-1063.
- [46] Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med*, 2016, 4: 291-305.
- [47] Galie N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*, 2015,

- 373: 834-844.
- [48] Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2008, 149: 521-530.
- [49] Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2013, 369: 330-340.
- [50] Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2013, 369: 809-818.
- [51] McLaughlin V, Channick R, Ghofrani HA, et al. Effect of bosentan and sildenafil combination therapy on morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension(PAH): results from the COMPASS-2 study. *Chest*, 2014, 146: 860A.
- [52] Pfizer. Assess the efficacy and safety of sildenafil when added to bosentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension, 2014. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00323297>.
- [53] Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2013, 369: 330-340.
- [54] McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174: 1257-1263.
- [55] McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 1915-1922.
- [56] Tapson VF, Torres F, Kermeen F, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy(the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest*, 2012, 142: 1383-1390.
- [57] Galie N, Muller K, Scalise AV, et al. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2015, 45: 1314-1122.

(收稿日期: 2016-04-15)

(本文编辑: 张澜)