

# 肺动脉高压药物治疗新进展

杜 贺 单冬凯 邹路路 李松华

**【摘要】** 肺动脉高压以肺小动脉收缩、血管增生与重构为主要特征,引起肺血管阻力进行性升高,导致右心功能衰竭。对肺动脉高压的治疗从过去非特异性血管扩张药物到现在靶向药物,从单一药物治疗到多药物联合以及综合治疗,极大地改善了患者的症状及预后。该文就当前肺动脉高压药物治疗理念作一介绍。

**【关键词】** 肺动脉高压;靶向治疗;药物

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.04.015

肺动脉高压(pulmonary artery hypertension, PAH)是一类以肺小动脉收缩、血管增生与重构为主要特征的恶性心血管疾病,可引起肺血管阻力进行性升高,导致右心功能衰竭。根据 2013 年第 5 次世界肺高压大会共识,PAH 属于肺高压的第一类,其定义为静息状态下右心导管检查肺动脉平均压(mPAP)增高( $\geq 25$  mmHg),肺毛细血管楔压(PCWP)正常( $\leq 15$  mmHg)<sup>[1]</sup>。

新型靶向药物旨在阻断肺血管细胞的异常增殖和细胞外基质的异常沉积,缓解肺血管的持续性收缩并逆转其重构,有效提高患者生存率。

## 1 特异性靶向药物治疗

随着对 PAH 发病机制的深入研究,针对各个环节的靶向治疗药物相继出现,如前列环素类似物、内皮素受体拮抗剂(ERA)和 5 型磷酸二酯酶(PDE-5)抑制剂等<sup>[2]</sup>。

### 1.1 前列腺素类

内皮源性前列腺素  $I_2$  ( $PGI_2$ ) 或前列环素由内皮细胞内花生四烯酸合成。前列环素具有很强的扩血管作用,并可通过增加细胞内环单磷酸腺苷(cAMP)的水平抑制血小板聚集。另外,前列环素还具有抗增殖、抗血栓、抗有丝分裂和免疫调节等作用。前列环素类药物能改善 PAH 患者的心功能,多用于纽约心脏病协会(NYHA)心功能 IV 级患者的治疗,也可作为肺移植前的过渡期治疗。这类药物半衰期短,常需要持续或多次给药,不良反应

包括头痛、潮红、下颌痛和胃肠道不适<sup>[3]</sup>。

依前列醇是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的首个用于治疗 PAH 的前列腺素类药物,其半衰期 $< 5$  min,要求经导管微泵通过中心静脉持续给药。虽然依前列醇临床疗效确切,但给药过程复杂、价格昂贵、不良反应较多<sup>[3]</sup>。对于特发性肺动脉高压(IPAH)、相关性肺高压(APAH)和未手术的慢性血栓栓塞性肺高血压患者,依前列醇具有长期有效性,且疗效优于传统药物,尤其在治疗 NYHA 心功能 III~IV 级的 PAH 时患者获益更多<sup>[3]</sup>。依前列醇治疗从小剂量  $2 \sim 4$  ng/(kg·min)开始,根据不良反应情况逐渐增加到  $10$  ng/(kg·min)<sup>[3]</sup>。治疗过程中微泵异常或者导管破裂的发生率很低,然而一旦发生会造成严重后果,患者出现无法解释的病情恶化应考虑导管感染的可能<sup>[4]</sup>。

曲罗尼尔是一种前列环素类似物,半衰期为  $58 \sim 83$  min,通过微泵皮下注射给药<sup>[5]</sup>。多中心、随机、安慰剂对照研究显示,曲罗尼尔治疗 NYHA 心功能 II~IV 级的 IPAH、先天性心脏病左向右分流 APAH 及结缔组织疾病 APAH 患者 3 个月后,患者 6 min 步行距离、生活质量及血流动力学指标都明显改善。但大部分患者会出现注射部位不良反应,如疼痛、炎症,限制了曲罗尼尔在临床上的应用。静脉注射用曲罗尼尔目前只在美国获得批准,适用于用药量不大的患者<sup>[6]</sup>。

伊洛前列素通过吸入或静脉注射发挥作用,是目前临床最常用的前列腺素类似物。NYHA 心功能 III~IV 级或急性右心功能失代偿的 PAH 患者应首选伊洛前列素。吸入性伊洛前列素扩张肺血管的作用可持续 45 min,每天用药 6~9 次,每次持续 30 min<sup>[7]</sup>。37 个欧洲肺高压治疗中心参加的 AIR

基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目(13ZR1409000);  
长海医院“1255”转化医学项目(CH125550200)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院心内科

通信作者:李松华,Email:lisonghua2000@163.com

研究,入选了 NYHA 心功能Ⅲ~Ⅳ级的 IPAH、系统性硬化和服用减肥药的 APAH 患者,患者吸入 2.5  $\mu\text{g}$ 或 5.0  $\mu\text{g}$  伊洛前列素,每天 6~9 次。3 个月后治疗组 17% 患者心功能改善,10% 患者 6 min 步行距离增加,而安慰剂组只有 5% 患者临床状况得到改善<sup>[8]</sup>。

### 1.2 内皮素受体拮抗剂

内皮素 1(endothelin-1,ET-1)具有很强的收缩血管和促进血管平滑肌增殖的作用,在 PAH 发病过程中起重要作用。ET-1 有 2 种受体:内皮素受体 A(ETRA)和内皮素受体 B(ETRB)<sup>[9]</sup>。肺动脉平滑肌上这 2 种受体激活后可引起血管收缩和平滑肌细胞增殖,而肺动脉内皮细胞 ETRB 激活后可释放一氧化氮(NO)和前列环素,清除循环中的 ET-1。

波生坦是口服非选择性的 ETRA、ETRB 拮抗剂,是目前临床上最常用的靶向药物。5 个随机对照试验(Pilot、BREATHE-1、BREATHE-2、BREATHE-5 和 EARLY)显示,对于不同类型的 PAH 患者,波生坦治疗明显改善了患者活动耐力、心功能、血流动力学和心脏彩超参数,延缓了病情恶化<sup>[9-11]</sup>。但在 BREATHE-1 研究中波生坦组转氨酶升高大于安慰剂组,因此,患者服用波生坦期间必须每个月监测肝功能<sup>[11]</sup>。波生坦治疗初始剂量为 62.5 mg、每天 2 次,1 个月后增加到 125 mg、每天 2 次。EARLY 研究显示,波生坦作为双重受体拮抗剂,更适合 NYHA 心功能Ⅱ级、症状轻微的 PAH 患者<sup>[10]</sup>。

安立生坦是一种选择性 ETRA 拮抗剂,口服 5~10 mg/d。两个大型的随机、双盲、对照研究(ARIES I 和Ⅱ)分别入选 202 例和 192 例 PAH 患者,观察安立生坦的疗效及安全性。ARIES I 研究中,患者被随机分入 5、10 mg 剂量组,每日 1 次,治疗 12 周后,5 和 10 mg 剂量组患者 6 min 步行距离分别增加了 31 m( $P=0.008$ )和 51 m( $P<0.001$ )。ARIES II 临床试验中,患者被随机分入 2.5 和 5 mg 剂量组,每日 1 次,治疗 12 周后,2.5 mg 和 5 mg 剂量组患者 6 min 步行距离分别增加了 32 m( $P=0.022$ )和 59 m( $P<0.001$ ),安立生坦组 280 例患者治疗期间均未出现肝脏转氨酶的异常增高,显示出良好的安全性<sup>[12-13]</sup>。

### 1.3 PDE-5 抑制剂

NO 通过上调信号通路下游分子环单磷酸鸟苷(cGMP)扩张肺动脉平滑肌。PDE-3、4、5 与肺动脉

收缩相关,其中又以 PDE-5 表达量最大,效果最强<sup>[14]</sup>。PDE-5 抑制剂均为口服剂型,多用于 NYHA 心功能Ⅱ~Ⅲ级的 PAH 患者,常见的不良反应有头痛、皮肤潮红和呼吸困难,但不会引起转氨酶升高。

一项大型随机对照试验纳入 278 例 NYHA 心功能Ⅱ~Ⅲ级的 PAH 患者,分别给予不同剂量的西地那非治疗 3 个月。与安慰剂组比较,西地那非 20、40 和 80 mg 组患者 6 min 步行距离分别提高了 45、46 和 50 m,并且患者的血流动力学指标和心功能明显改善。另一研究入选了 222 例 PAH 患者,予西地那非 80 mg,每天 3 次,治疗 1 年后,患者 6 min 步行距离明显增加,并显示良好的耐受性<sup>[14]</sup>。但目前欧洲批准的西地那非治疗剂量不得超过 20 mg,每天 3 次。

2009 年,欧洲和北美批准了另一种用于治疗 PAH 的 PDE-5 抑制剂他达拉非,其优点是可口服给药,每天 1 次。PHIRST 试验中,405 例既往未治疗或只行波生坦治疗的 PAH 患者,被随机分为 2.5、10、20、40 mg 他达拉非组和安慰剂组,治疗 3 个月。他达拉非组患者平均 6 min 步行距离比安慰剂组多 33 m,且随药物剂量增加改善越明显,但只有 40 mg 组达到统计学差异<sup>[15]</sup>。

### 1.4 Rho 激酶抑制剂

Rho 激酶在血管平滑肌细胞收缩、迁移、增殖以及凋亡中参与了细胞内的信号转导。Rho 激酶抑制剂可以增加一氧化氮合酶,改善内皮依赖性血管舒张,减少炎性细胞浸润,抑制肺动脉平滑肌细胞增殖。法舒地尔是当前研究较多的 Rho 激酶抑制剂。法舒地尔和安慰剂对照治疗 PAH 患者 20 例,3 个月后法舒地尔组血流动力学指标,尤其是心脏指数明显改善<sup>[16]</sup>。因此,Rho 激酶抑制剂治疗 PAH 有较好前景。

## 2 非特异性药物治疗

PAH 传统的药物治疗包括抗凝药、利尿药、非选择性血管扩张药等,在病程的不同阶段发挥重要作用。PAH 患者应避免使用缩血管药物,如  $\beta$  受体阻滞剂会减少心排量,可能使 PAH 病情恶化,故不推荐<sup>[11]</sup>。

### 2.1 利尿剂

PAH 患者出现右心衰竭时往往提示临床预后较差。此时,利尿剂是最重要的治疗措施之一。PAH 患者服用利尿剂时应根据临床状况和血流动

力学参数调整剂量。长期服用利尿剂应监测肾功能和动脉血气,避免肾功能不全和电解质紊乱<sup>[2]</sup>。

## 2.2 地高辛

以往,地高辛由于其强心作用用于 PAH 治疗,但其有效性至今仍被质疑。目前,并不常规推荐其用于 PAH 患者,但适用于合并快速房性心律失常的 PAH 患者<sup>[11]</sup>。

## 2.3 钙离子拮抗剂

从上个世纪 80 年代,钙离子拮抗剂(CCB)开始用于急性血管扩张试验(AVT)阳性的 PAH 患者。Solik 等<sup>[17]</sup>运用大剂量 CCB(硝苯地平 90~240 mg/d 或地尔硫卓 360~900 mg/d)明显改善了 AVT 阳性 PAH 患者的预后。Sitbon 等<sup>[18]</sup>研究发现,CCB 只适用于 12.6% 的 PAH 患者,且其中只有一半患者能长期受益,患者 1 年内 NYHA 心功能稳定在 I~II 级。对于 AVT 阴性的 PAH 患者,CCB 会引起心排量和血压下降,应避免使用。CCB 的选择应考虑患者的心率,硝苯地平 and 氨氯地平适用于心率慢的患者,而地尔硫卓适合于心率快的患者。此外,CCB 禁用于肺静脉闭塞的患者,因其会导致致命性肺水肿的发生<sup>[18]</sup>。

## 2.4 口服抗凝药

PAH 患者易发生原位血栓、血栓再通,但 PAH 抗凝治疗的研究很少,且多数是回顾性、非随机性研究。目前,PAH 患者口服抗凝药后推荐的凝血酶原时间国际标准化指数(INR)为 1.5~2.5<sup>[2]</sup>。对于门脉高压引起的 PAH 以及系统性硬化患者等出血高风险人群,通常不推荐抗凝治疗,曲张静脉结扎术是前者有效的预防措施。

## 3 药物联合治疗

不同作用机制的药物联合治疗可以取长补短,增大临床获益,降低不良反应。目前有两种策略,一种是序贯治疗,指在原先一种药物的基础上联合其他药物治疗;另一种是一开始就采取联合治疗。证据表明波生坦或西地那非与依前列醇、曲罗尼尔或伊洛前列素的联合治疗方案较好,ERA 和 PDE-5 的联合治疗方案也是很好的选择<sup>[19]</sup>。BREATHE-2 试验比较了静脉注射依前列醇联合口服波生坦与静脉注射依前列醇联合安慰剂对 33 例严重 PAH 患者的治疗作用,12 周后两组疗效无显著差异<sup>[20]</sup>。另一研究表明,与联合安慰剂相比,静脉注射依前列醇联合西地那非 80 mg,明显改善了患者 6 min 步行距离和血流动力学参数,延缓了病情恶化,提

高了严重 PAH 患者的生存率<sup>[21]</sup>。对于 NYHA 心功能 III 级的 PAH 患者,波生坦联合伊洛前列素治疗使患者 6 min 步行距离增加了 26 m,心功能改善,PVR 下降 26.4%<sup>[22]</sup>。目前,尚无资料表明哪一种的联合治疗方案最优,尚需循证医学证据的积累。

## 4 结语

新药物的出现为 PAH 患者带来了新的希望,治疗已从过去非特异性血管扩张药物到现在靶向治疗药物,从单一药物治疗到不同机制多种药物联合以及综合治疗,极大地改善了患者的病情及预后。然而,PAH 患者总体生存质量差,5 年生存率仍偏低,要彻底攻克这一疾病仍有漫长的路要走。

## 参 考 文 献

- [1] Betkier-Lipinska K, Ryzek R, Kwasiborski P, et al. Pulmonary arterial hypertension: modern diagnostics and therapy--Part 1 [J]. Pol Merkur Lekarski, 2013, 34(204):355-359.
- [2] Judge EP, Gaine SP. Management of pulmonary arterial hypertension[J]. Curr Opin Crit Care, 2013, 19(1):44-50.
- [3] Thomas IC, Glassner-Kolmin C, Gomberg-Maitland M. Long-term effects of continuous prostacyclin therapy in adults with pulmonary hypertension associated with congenital heart disease[J]. Int J Cardiol, 2013, 32(9): 889-896.
- [4] Cabrol S, Souza R, Jais X, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. J Heart Lung Transplant, 2007, 26(4): 357-362.
- [5] Benza RL, Tapson VF, Gomberg-Maitland M, et al. One-year experience with intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension[J]. J Heart Lung Transplant, 2013, 32(9): 889-896.
- [6] 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]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(18): 1915-1922.
- [7] Lopez-Meseguer M, Berastegui C, Monforte V, et al. Inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with severe pulmonary arterial hypertension delays the need for lung transplantation [J]. Transplant Proc, 2013, 45(6): 2347-2350.
- [8] Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension[J]. N Engl J Med, 2002, 347(5): 322-329.
- [9] Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. N Engl J Med, 2004, 351(14): 1425-1436.
- [10] Galie N, Rubin L, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2008, 371(9630): 2093-2100.

- [8] Matrai J, Chuah MK, Vandendriessche T. Recent advances in lentiviral vector development and applications [J]. *Mol Ther*, 2010, 18(3): 477-490.
- [9] Wiederschain D, Wee S, Chen L, et al. Single-vector inducible lentiviral RNAi system for oncology target validation [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(3): 498-504.
- [10] ter Brake O, 't Hooft K, Liu YP, et al. Lentiviral vector design for multiple shRNA expression and durable HIV-1 inhibition [J]. *Mol Ther*, 2008, 16(3): 557-564.
- [11] Zhang M, Chen M, Kim JR, et al. SWI/SNF complexes containing Brahma or Brahma-related gene 1 play distinct roles in smooth muscle development [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(13): 2618-2631.
- [12] Yasmin, Mceniery CM, Wallace S, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(2): 372.
- [13] Chung AW, Au Yeung K, Sandor GG, et al. Loss of elastic fiber integrity and reduction of vascular smooth muscle contraction resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in the thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome [J]. *Circ Res*, 2007, 101(5): 512-522.
- [14] Wang L, Zhang J, Fu W, et al. Association of smooth muscle cell phenotypes with extracellular matrix disorders in thoracic aortic dissection [J]. *J Vasc Surg*, 2012, 56(6): 1698-1709.
- [15] Saladi SV, Keenen B, Marathe HG, et al. Modulation of extracellular matrix/adhesion molecule expression by BRG1 is associated with increased melanoma invasiveness [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 280.
- [16] Tai KY, Shieh YS, Lee CS, et al. Axl promotes cell invasion by inducing MMP-9 activity through activation of NF-kappaB and Brg-1 [J]. *Oncogene*, 2008, 27(29): 4044-4055.

(收稿:2014-02-27 修回:2014-06-10)

(本文编辑:梁英超)

~~~~~

(上接第 258 页)

- [11] Montani D, Gunther S, Dorfmueller P, et al. Pulmonary arterial hypertension [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8(1):97.
- [12] 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 [J]. *Circulation*, 2008, 117(23): 3010-3019.
- [13] Klinger JR, Oudiz RJ, Spence R, et al. Long-term pulmonary hemodynamic effects of ambrisentan in pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(2): 302-307.
- [14] O'Callaghan DS, Savale L, Montani D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8(9): 526-538.
- [15] Karasu-Minareci E, Ozbudak IH, Ozbilim G, et al. Acute effects of vardenafil on pulmonary artery responsiveness in pulmonary hypertension [J]. *ScientificWorldJournal*, 2012, 2012: 718279.
- [16] Fukumoto Y, Yamada N, Matsubara H, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial With a Rho-Kinase Inhibitor in Pulmonary Arterial Hypertension [J]. *Circ J*, 2013, 77(10): 2619-2625.
- [17] Solik P, Lesny P, Luknar M, et al. The long-term response to treatment with calcium channel blockers in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2013, 114(5): 283-286.
- [18] Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2005, 111(23): 3105-3111.
- [19] Buckley MS, Staib RL, Wicks LM. Combination therapy in the management of pulmonary arterial hypertension [J]. *Int J Clin Pract Suppl*, 2013, (179): 13-23.
- [20] Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2 [J]. *Eur Respir J*, 2004, 24(3): 353-359.
- [21] 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 [J]. *Ann Intern Med*, 2008, 149(8): 521-530.
- [22] Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2012, 31(2): 150-158.
- [23] Sanchez O, Humbert M, Sitbon O, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. *Rev Mal Respir*, 2010, 27(2): 141-150.
- [24] Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience [J]. *Chest*, 2013, 143(5): 1330-1336.

(收稿:2013-09-03 修回:2014-04-11)

(本文编辑:梁英超)