

· 综述 ·

## 食欲抑制剂和药物诱导的肺动脉高压

吴丹辰<sup>1</sup>, 程春燕<sup>1</sup>, 荆志成<sup>1,2\*</sup>

(1. 同济大学附属上海市肺科医院心肺循环中心, 上海 200433;

2. 中国医学科学院, 北京协和医学院, 国家心血管病中心, 阜外心血管病医院, 心血管疾病国家重点实验室, 北京 100037)

**摘要:** 上世纪 60 年代起, 食欲抑制剂与肺动脉高压 (PAH) 的相关性引起关注。本文综述食欲抑制剂和药物导致的 PAH 的流行病学资料、临床研究及其导致 PAH 发病的机制假说, 探讨其疾病进展及预后。

**关键词:** 肺动脉高压; 食欲抑制剂; 不良反应

中图分类号: R544.1<sup>+</sup>6; R977.9 文献标志码: A 文章编号: 1672-9188(2013)05-0266-05

## Appetite suppressants and drugs associated pulmonary arterial hypertension

WU Dan-chen<sup>1</sup>, CHENG Chun-yan<sup>1</sup>, JING Zhi-cheng<sup>1,2\*</sup>

(1. Department of Cardio-Pulmonary Circulation, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji university, School of Medicine, Shanghai 200433;

2. State Key Laboratory of Cardiovascular Diseases, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

**Abstract:** In the 1960s, the use of appetite suppressants caused a transient incident of pulmonary arterial hypertension in western countries. Since then the case reports and basic researches have revealed a close relationship between appetite suppressants and pulmonary arterial hypertension. This review describes the epidemic features and clinical studies on appetite suppressant and drug induced pulmonary arterial hypertension, as well as the underlying mechanisms. The progression and prognosis of the disease also be discussed.

**Key words:** pulmonary arterial hypertension; appetite suppressant; adverse reaction

上世纪 60 年代起, 在西方国家, 由食欲抑制剂引起的肺动脉高压 (PAH) 的流行引起了临床的高度重视, 多个国家对此类 PAH 的流行病学、病因、发病机制以及预防控制等方面进行了深入的研究, 相继揭示了两者的密切相关性。随后, 化疗药物和免疫抑制剂等药物诱导的 PAH 也不断被报道, 使得药物诱导的 PAH 也引起了临床的重视。

### 1 食欲抑制剂与 PAH

#### 1.1 相关流行病学资料

20 世纪 60 年代末至 70 年代初, 在瑞士、奥地利和德国出现 PAH 的广泛流行, 流行病学调查<sup>[1]</sup>

发现其与使用一种叫作氨苯噻啉的食欲抑制剂有关, 服用患者中有 1% ~ 2% 出现 PAH, 此比率是正常人群 PAH 发病率的 20 倍。在政府禁止其使用的 2 年后, PAH 的流行消失。由此可以确认氨苯噻啉是 PAH 的危险因素, 人类也由此首次认识到口服药物可能导致 PAH<sup>[2]</sup>。

芬氟拉明及其衍生物化学结构与氨苯噻啉相似, 它们的应用导致了 PAH 的第 2 次流行。从 1981 年起, 文献中开始出现芬氟拉明相关 PAH 的报道, 以后类似病例多次在欧美公开发表。1993 年, Brenot 等<sup>[3]</sup>报道的一项 5 年回顾性研究显示, 73 例原发性 PAH 患者中 15 例 (20%) 有芬氟拉明服用史, 且均为女性, 其中 10 例 (67%) 患者在服用芬氟拉明期间出现了活动后呼吸困难, 推测芬氟拉明

收稿日期: 2013-03-22; 修回日期: 2013-04-18

作者简介: 吴丹辰, 博士研究生, 专业方向为心血管疾病。

通信作者: 荆志成, 主任医师, 教授, 长期从事肺高压和肺栓塞研究。

在 PAH 发病或病情加重过程中可能具有重要作用。

1996年8月,在美国FDA批准右芬氟拉明用于肥胖症的长程治疗后不久,一项由法国、比利时、英国和荷兰4个国家参与的前瞻性多中心对照研究<sup>[4]</sup>公开发表。研究发现,曾服用过食欲抑制剂(主要是芬氟拉明及其衍生物)者PAH的相对危险性增加6.3倍,且和服用时间密切相关(服用3个月以下相对危险性为1.8,而服用3个月以上,相对危险性却惊人地增加到23.1倍)。

世界卫生组织(WHO)药品不良反应病例报告数据库中,有关芬氟拉明的不良反应报告共16893例,其中PAH有2060例次(占3.8%)。1988年至2004年3月,我国药品不良反应监测中心病例报告数据库中有关盐酸芬氟拉明的不良反应报告2例,1例为瓣膜性心脏病,1例为心律不齐,尚没有PAH的病例监测报告。国内除荆志成等<sup>[5]</sup>报道过2例芬氟拉明导致PAH的个案病例外,尚未见到其他类似报道。国内相关报道罕见可能与芬氟拉明等食欲抑制剂使用较少以及基层医院对其缺乏必要认识等有关。

## 1.2 致 PAH 发病机制

### 1.2.1 遗传易感性

尽管氨苯恶唑啉能显著增加人类PAH的发病率,但用该药饲养的模型动物中却没有发现PAH明显增多,这可能与人类的某种遗传易感性相关<sup>[6]</sup>。Mark等<sup>[7]</sup>曾报道1例女性患者服用芬氟拉明(仅23d)8个月后死亡,尸检证实有肺动脉丛样病变,这种现象可能归因于遗传易感性。而遗传易感性可能与以下因素有关:肺动脉血管平滑肌细胞膜上的离子通道,主要是钾通道和钙离子通道的遗传缺陷。细胞色素P450(芬氟拉明主要代谢酶)功能缺陷。内源性血管舒缩因子表达的缺陷。Humbert等<sup>[8]</sup>发现35例食欲抑制剂导致PAH的患者中有5例发生骨成形蛋白受体2(BMPR-2)的基因突变,但两者间的确切关系仍需大规模对照研究进一步证实。

### 1.2.2 5-羟色胺(5-HT)学说

5-HT是一种直接的肺血管收缩剂和活跃的平滑

肌有丝分裂原,很多学者认为肺血管床中5-HT水平增加是PAH发病的重要机制。氨苯恶唑啉能增加去甲肾上腺素的释放,阻止单胺氧化酶对5-HT的代谢并增加血小板释放5-HT;芬氟拉明能增加神经元和血小板释放5-HT,抑制其再摄取从而增加血浆中5-HT的水平。5-HT与肺血管5-HT受体(主要是5-HT<sub>1B</sub>)结合后使肌型肺小动脉收缩,导致敏感人群肺动脉压明显增加<sup>[9]</sup>。但这一学说的最大缺陷在于缺乏证据支持。很多研究发现服用芬氟拉明及其衍生物的动物或人血浆中5-HT水平并没有出现显著升高。Rothman等<sup>[10]</sup>测定单用食欲抑制剂酚特明和芬氟拉明+酚特明的患者血浆5-HT水平,结果出乎意料,前者血浆中5-HT水平无明显变化而后者血浆5-HT水平不升反降。

### 1.2.3 通道假说

肺组织和脑组织中均存在5-HT转运蛋白(SERT蛋白)受体。芬氟拉明、右芬氟拉明和氨苯恶唑啉都是强效的SERT蛋白底物,能与SERT位点结合并进入肺动脉平滑肌细胞内,置换出细胞内5-HT并抑制钾离子通道活性,增加细胞有丝分裂的速度<sup>[11]</sup>。食欲抑制剂还能直接抑制电压门控钾离子通道的活性,引起肺动脉平滑肌细胞膜去极化,激活电压门控钙离子通道,使钙离子内流细胞,肺动脉收缩和肺血管平滑肌重构,最终导致PAH。根据这个假说,如果药物能选择性增加5-HT的释放而不具备SERT蛋白底物的特性,则有望开发成为无导致PAH危险的新型食欲抑制剂。

## 1.3 与 PAH 明确相关的食欲抑制剂

### 1.3.1 氨苯恶唑啉

氨苯恶唑啉的化学结构与肾上腺素和麻黄素相似,是一种强效食欲抑制剂和中枢兴奋剂。在20世纪60年代的应用导致了一场急性进展性PAH的爆发,该病首先在瑞士报道<sup>[12]</sup>。一项研究<sup>[13]</sup>纳入582例PAH患者,发现61%患者有服用氨苯恶唑啉史,该药于1968年在瑞士撤市。氨苯恶唑啉服用者的总PAH发病率约为0.2%<sup>[14]</sup>,如果早期停药,PAH可得到逆转<sup>[15]</sup>。

### 1.3.2 芬氟拉明

芬氟拉明是 5-HT 再摄取抑制剂, 广泛用于治疗肥胖症, 曾有报道<sup>[16-17]</sup> 其与 PAH 相关。1993 年, 一项纳入 73 例 PAH 患者的 5 年回顾性研究<sup>[18]</sup> 发现 20% 患者有服用芬氟拉明的病史。一项多中心研究<sup>[19]</sup> 发现食欲抑制剂和 PAH 显著相关, 其患病风险随着服药时间延长而升高。在英国, 上述患者较少见, 可能与其使用不同种类的食欲抑制剂有关<sup>[20]</sup>。1997 年, 在美国开始出现芬氟拉明诱导 PAH 的病例报道<sup>[21]</sup>, 且发现芬氟拉明与心脏瓣膜病相关<sup>[22]</sup>, 1997 年芬氟拉明在全球范围内撤市。撤市后, 一些美国和欧洲研究<sup>[23-24]</sup> 发现芬氟拉明及右芬氟拉明与 PAH 相关<sup>[25-26]</sup>。近期, 法国 PAH 注册登记研究<sup>[16]</sup> 结果发现, 9.5% PAH 患者有食欲抑制剂服用史, 且大多数患者服用芬氟拉明超过 6 个月。一项小样本研究<sup>[27]</sup> 表明, 芬氟拉明诱导 PAH 患者的中位生存时间 (1.2 年) 短于特发性 PAH (IPAH) 患者 (4.2 年), 芬氟拉明诱导 PAH 患者中 10% ~ 20% 携带 BMPR2 基因突变。

其他可导致 PAH 的食欲抑制剂包括六氢脱氧麻黄碱、苯二甲吗啉、氯苯咪唑啉、苯丙醇胺和二乙胺苯丙酮, 上述药物大多为苯丙胺类似物。

#### 1.4 食欲抑制剂相关 PAH 预后

流行病学调查<sup>[28]</sup> 发现氨苯噻啉导致 PAH 预后差, 尽管有约 30% 的患者在停用氨苯噻啉后 PAH 症状获得改善, 但 50% 以上患者自诊断后平均生存时间仅为 3.5 年。在 Brenot 等<sup>[29]</sup> 进行的研究中, 15 例芬氟拉明导致 PAH 的患者有 3 例在停用芬氟拉明后其临床症状和血流动力学指标改善, 但患者总死亡率和 IPAH 差异没有统计学意义, 3 年生存率约为 50%。Rich 等<sup>[27]</sup> 选择了 10 例芬氟拉明导致 PAH 的患者和 70 例 IPAH 患者, 持续静脉输入依前列环素治疗, 随访 1 年, 发现两组患者生存率分别为 50% 和 88%, 3 年生存率分别为 17% 和 60%。研究结果充分说明, 前列环素类药物对于食欲抑制剂导致的 PAH 有一定疗效, 但远没有治疗 IPAH 的疗效显著。究其原因, 可能是芬氟拉明导致的 PAH 对前列环素类药物抵抗, 也可能存在着其他的发病机制, 从而导致药物的疗效欠佳。

## 2 其他药物与 PAH

苯氟雷司是一种高甘油三酯血症或肥胖糖尿病患者辅助药物, 其结构与芬氟拉明类似。研究<sup>[30]</sup> 发现, 一些女性肥胖糖尿病患者服用苯氟雷司 3 个月到 10 年后出现 PAH, 然而, 其与 PAH 的相关性还未获得大样本研究证实。已有研究<sup>[31]</sup> 发现, 苯氟雷司与瓣膜性心脏病相关, 该药也因此法国和葡萄牙撤市。另外, 一项风湿性二尖瓣关闭不全患者参与的对照研究<sup>[32]</sup> 显示, 瓣膜病与苯氟雷司明确相关。苯乙双胍是一种双胍类降糖药, 可导致严重的乳酸性酸中毒。1973 年报道 2 例苯乙双胍相关性 PAH 病例<sup>[33]</sup>, 该药于 1977 年在美国撤市。

培高利特是麦角碱样多巴胺 1 型和 2 型受体激动剂, 用于治疗帕金森病。近期报道<sup>[34]</sup> 1 例患者服用培高利特 4 年后出现可逆性 PAH。

沙利度胺是一种免疫调节剂, 可与地塞米松联合治疗多发性骨髓瘤。相关文献<sup>[35-36]</sup> 报道了沙利度胺与 PAH 的关系, 但其导致 PAH 的机制仍不清楚。干扰素- $\alpha_2$  是一种免疫调节剂, 广泛用于肝炎和高危黑色素瘤的治疗。Jochmann 等<sup>[37]</sup> 报道 1 例 40 岁女性患者在使用干扰素- $\alpha_2$  辅助治疗播散性黑色素瘤 30 个月后发生严重 PAH, 患者停药后, 症状和超声心动图结果有所改善。

环磷酰胺可用于神经母细胞瘤和髓细胞性白血病的联合化疗, 已成功用于系统性红斑狼疮和混合结缔组织病相关性 PAH 的治疗<sup>[38]</sup>, 但有报道<sup>[39-40]</sup> 其可促进儿童 PAH, 组织学表现为致丛性血管病, 无心肺血管恶性病变表现、肺静脉受累、肺纤维化或门脉高压。达沙替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂, 目前用于治疗对治疗方案耐药或不能耐受的慢性髓细胞性白血病。2009 年, Mattei 等<sup>[41]</sup> 首次报道 1 例慢性髓细胞性白血病患者在接受同种异型骨髓移植术后出现达沙替尼诱导的 PAH 和右心衰竭。患者停药后, 症状和心功能均得到改善。随后, 德国、意大利和日本等地又陆续报道类似病例<sup>[42-44]</sup>。2012 年, Montani 等<sup>[45]</sup> 分析了法国 PAH 注册登记研究中发现 9 例新发的达沙替尼相关 PAH 患者, 8 例患者停药后的临床症状、心功能和血流动力学参数均

得到改善,但经过9个月的随访后,大多数患者的临床症状和血流动力学参数并未完全恢复,无1例患者的平均肺动脉压达到正常水平。研究还预计法国服用达沙替尼的患者PAH的最低发病率为0.45%。2011年10月,美国FDA发布有关达沙替尼可增加PAH风险的警告。值得一提的是,另一种用于治疗慢性髓细胞性白血病的酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼,已被临床研究证实可改善进展期PAH患者的运动耐量和血流动力学参数<sup>[46]</sup>。

### 3 结语

药物诱导的PAH在临床特点和病理学特点上与IPAH相似。呼吸困难是患者最常见的主诉。如果怀疑患者为IPAH,均要常规询问药物使用史。

鉴于最初这类患者病情进展迅速、死亡率高和缺乏积极有效的治疗措施,上世纪90年代初的治疗原则是这类患者一旦诊断为PAH,就考虑肺移植。然而,自前列环素和内皮素受体拮抗剂等新一代药物相继问世,这类患者的预后发生了很大改变,生存时间和生活质量得到了明显提高,进行移植病例数也在减少。但我国相关病例数量和报道有增加趋势,如何有效避免使用相关药物,此类药物的生产和销售如何有效进行监控,当今依然必须加以重视。

### 参考文献:

- [1] Schwingshackl H, Amor H, Dienstl F. "Primary" pulmonary hypertension in 7 younger women. Possibility of relationship with the administration of aminorex fumarate[J]. Dtsch Med Wochenschr, 1969, 94(13):639-645.
- [2] Simon H, Felix R. Reversible pulmonary arterial hypertension after medication of aminorex fumarate[J]. Med Klin, 1977, 72(41):1685-1688.
- [3] Brenot F, Herve P, Petitpretz P, et al. Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use[J]. Br Heart J, 1993, 70(6): 537-541.
- [4] Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension[J]. N Engl J Med, 1996, 335(9): 609-616.
- [5] 荆志成,程显声,韩志岩,等. 盐酸芬氟拉明致原发性肺动脉高压[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(19): 1362-1365.
- [6] Eddahibi S, Adnot S. Anorexigen-induced pulmonary hypertension and the serotonin (5-HT) hypothesis: lessons for the future in pathogenesis[J]. Respir Res, 2002, 11(3): 9.
- [7] Mark EJ, Patalas ED, Chang HT, et al. Fatal pulmonary hypertension associated with short-term use of fenfluramine and phentermine[J]. N Engl J Med, 1997, 337(9): 602-606.
- [8] Humbert M, Deng Z, Simonneau G, et al. BMPR2 germline mutations in pulmonary hypertension associated with fenfluramine derivatives[J]. Eur Respir J, 2002, 20(3):518-523.
- [9] Dempsey Y, MacLean MR. Pulmonary hypertension: therapeutic targets within the serotonin system[J]. Br J Pharmacol, 2008, 155(4):455-462.
- [10] Rothman RB, Baumann MH. Serotonin releasing agents. Neurochemical, therapeutic and adverse effects[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2002, 71(4):825-836.
- [11] Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension[J]. N Engl J Med, 1996, 335(9): 609-616.
- [12] Ollath F, Burkart F, Schweizer W. Drug-induced pulmonary hypertension? [J]. Br Med J, 1971, 1(5743): 265-266.
- [13] Greiser E. Epidemiologic studies on the relation between use of appetite depressants and primary vascular pulmonary hypertension[J]. Internist, 1973, 14(9): 437-442.
- [14] Olivari MT. Primary pulmonary hypertension[J]. Am J Med Sci, 1991, 302(3): 185-198.
- [15] Loogen F, Worth H, Schwan G, et al. Long-term follow-up of pulmonary hypertension in patients with and without anorectic drug intake[J]. Cor Vasa, 1985, 27(2): 111-124.
- [16] McMurray J, Bloomfield P, Miller HC. Irreversible pulmonary hypertension and fenfluramine[J]. Br Med J, 1986, 292(6515): 239-240.
- [17] Roche N, Labrune S, Braun JM, et al. Pulmonary hypertension and dexfenfluramine[J]. Lancet, 1992, 339(8790): 436-437.
- [18] Brenot F, Herve P, Petitpretz P, et al. Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use[J]. Br Heart J, 1993, 70(6): 537-541.
- [19] Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International primary pulmonary hypertension study group[J]. N Engl J Med, 1996, 335(9): 609-616.
- [20] Thomas SH, Butt AY, Corris PA, et al. Appetite suppressants and primary pulmonary hypertension in the United Kingdom[J]. Br Heart J, 1995, 74(6): 660-663.
- [21] Mark EJ, Patalas ED, Chang HT, et al. Fatal pulmonary

- hypertension associated with short-term use of fenfluramine and phentermine[J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(9): 602-606.
- [22] Connolly HM, Cray JL, McGoan MD, *et al.* Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine[J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(9): 581-588.
- [23] Rich S, Rubin L, Walker AM, *et al.* Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: results from the surveillance of North American pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 2000, 117(3): 870-874.
- [24] Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ, *et al.* Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience[J]. *Am heart J*, 2006, 152(3): 521-526.
- [25] Souza R, Humbert M, Sztrymf B, *et al.* Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases[J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(2): 343-348.
- [26] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, *et al.* Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(9): 1023-1030.
- [27] Rich S, Shillington A, McLaughlin V. Comparison of survival in patients with pulmonary hypertension associated with fenfluramine to patients with primary pulmonary hypertension[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92:1366-1368.
- [28] Gurtner HP. Aminorex and pulmonary hypertension[J]. *Cor Vasa*, 1985, 27(2): 160-171.
- [29] Brenot F, Herve P, Petitpretz P. Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use[J]. *Br Heart J*, 1993, 70(6): 537-541.
- [30] Boutet K, Frachon I, Jobic Y, *et al.* Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex[J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(3): 684-688.
- [31] Weill A, Paita M, Tuppin P, *et al.* Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2010, 19(12): 1256-1262.
- [32] Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, *et al.* Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study[J]. *PLoS One*, 2010, 5(4): 10128.
- [33] Fahlen M, Bergman H, Helder G, *et al.* Phenformin and pulmonary hypertension[J]. *Br Heart J*, 1973, 35(8): 824-828.
- [34] Evrard F, Dupuis M, Muller T, *et al.* Isolated pulmonary hypertension and pergolide [J]. *Rev Neurol*, 2008, 164(3): 278-279.
- [35] Antonioli E, Nozzoli C, Gianfaldoni G, *et al.* Pulmonary hypertension related to thalidomide therapy in refractory multiple myeloma[J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(11):1849-1850.
- [36] Hattori Y, Shimoda M, Okamoto S, *et al.* Pulmonary hypertension and thalidomide therapy in multiple myeloma[J]. *Br J Haematol*, 2005, 128(6):885-887.
- [37] Jochmann N, Kiecker F, Borges AC, *et al.* Long-term therapy of interferon-alpha induced pulmonary arterial hypertension with different PDE-5 inhibitors: a case report[J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2005, 9(3):26.
- [38] Sanchez O, Sitbon O, Jais X, *et al.* Immunosuppressive therapy in connective tissue disease-associated pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 2006, 130(1):182-187.
- [39] Bentur L, Cullinane C, Wilson P, *et al.* Fatal pulmonary arterial occlusive vascular disease following chemotherapy in a 9-month-old infant[J]. *Hum Pathol*, 1999, 22(12): 1295-1298.
- [40] Vaksman G, Nelken B, Deshildre A, *et al.* Pulmonary arterial occlusive disease following chemotherapy and bone marrow transplantation for leukaemia[J]. *Eur J Pediatr*, 2002, 161(5): 247-249.
- [41] Mattei D, Feola M, Orzan F, *et al.* Reversible dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricle failure in a previously allografted CML patient[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 43(12): 967-968.
- [42] Dumitrescu D, Seck C, ten Freyhaus H, *et al.* Fully reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia[J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(1): 218-220.
- [43] Orlandi EM, Rocca B, Pazzano AS, *et al.* Reversible pulmonary arterial hypertension likely related to long-term, low-dose dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia[J]. *Leuk Res*, 2012, 36(1): 4-6.
- [44] Sano M, Saotome M, Urushida T, *et al.* Pulmonary arterial hypertension caused by treatment with dasatinib for chronic myeloid leukemia critical alert[J]. *Intern Med*, 2012, 51(17): 2337-2340.
- [45] Montani D, Bergot E, Günther S, *et al.* Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib[J]. *Circulation*, 2012, 125(17): 2128-2137.
- [46] Hoepfer MM, Barst RJ, Bourge RC, *et al.* Imatinib mesylate as add on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study [J]. *Circulation*, 2013, 127(10): 1128-1138.

(责任编辑:李琨)