

曲前列尼尔治疗肺动脉高压临床疗效的系统评价

赵宏林¹, 姚亮², 张兴道³

1. 兰州大学第一医院心血管外科(兰州 730000); 2. 兰州大学基础医学院(兰州 730000);
3. 兰州大学第一医院儿内科(兰州 730000)

摘要 目的 系统评价曲前列尼尔治疗肺动脉高压的有效性与安全性。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library (2015 年 2 期)、CBM、WanFang Data 和 CNKI 数据库, 搜集有关曲前列尼尔治疗肺动脉高压的随机对照试验(RCT), 检索时限均为建库至 2015 年 5 月 1 日。由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料和评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 7 个 RCT, 1 662 例患者。Meta 分析结果显示, 曲前列尼尔组与对照组相比, 显著增加肺动脉高压患者的 6 分钟步行距离[MD=19.62, 95%CI (0.55, 38.69), $P=0.04$], 降低患者的 Brog 评分[MD=-0.52, 95%CI (-0.96, -0.07), $P=0.02$], 提高患者的心脏指数[MD=0.19, 95%CI (0.08, 0.30), $P=0.000 6$], 降低肺循环阻力[MD=-3.23, 95%CI (-4.80, -1.66), $P<0.000 1$], 但两组在病死率和临床恶化率方面, 差异均无统计学意义。结论 曲前列尼尔能明显改善肺动脉高压患者的运动能力、呼吸功能和心功能, 降低肺循环阻力, 但不能有效降低肺动脉高压患者的病死率和临床恶化率。

关键词 肺动脉高压; 曲前列尼尔; 系统评价; Meta 分析; 随机对照试验

Clinical Effects of Treprostinil for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review

ZHAO Hong-lin¹, YAO Liang², ZHANG Xin-dao³

1. Department of Cardiovascular Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

2. School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

3. Department of Pediatrics, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract Objective To systematically review the efficacy and safety of treprostinil for patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). **Methods** Databases including PubMed, EMbase, The Cochrane Library (Issue 2, 2015), WanFang Data, CBM and CNKI were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) about treprostinil for PAH from inception to 1st May 2015. Two reviewers independently screened literature, extracted data, and assessed the risk of bias of included studies. Then, meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** A total of seven RCTs including 1 662 participants were finally included. The results of meta-analysis showed that, compared with placebo, treprostinil could increase patients' 6-min walk distance (MD=19.62, 95%CI 0.55 to 38.69, $P=0.03$), reduce Brog score (MD= -0.52, 95%CI -0.96 to -0.07, $P=0.06$), decrease pulmonary vascular resistance (MD=-3.23, 95%CI -4.80 to -1.66, $P=0.42$) and improve cardiac index (MD=0.19, 95%CI 0.08 to 0.30, $P=0.44$), but there were no significant differences between two groups in incidence of mortality (OR=0.84, 95%CI 0.47 to 1.50, $P=0.82$) and clinical deterioration (OR=0.84, 95%CI 0.56 to 1.26, $P=0.95$). **Conclusion** Current evidence reveals that treprostinil can improve exercise capacity, respiratory function and ameliorate hemodynamic index, but can't reduce the incidence of mortality and clinical deterioration in patients with PAH.

Key words Pulmonary arterial hypertension; Treprostinil; Systematic review; Meta-analysis; Randomized controlled trial

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是指肺动脉压力升高超过一定阈值的一种血流动力学和病理生理状态,是由多种原因引起的患

者肺血管床受累,进一步使肺循环阻力进行性增加,最终可导致右心衰竭和死亡^[1]。PAH 是一类严重疾病,且预后极差。研究显示,15% 确诊 PAH 患者在治疗期间 1 年内死亡^[2,3]。尽管一系列新型药物不断应用于临床,但肺动脉高压的死亡率未明显降低。

治疗 PAH 的靶向药物包括内皮素受体拮抗剂

DOI: 10.7507/1672-2531.20160033

作者简介:赵宏林,男(1970 年~),副主任医师,以胸心血管外科为主要研究方向。Email: zhaohonglingzhu@sina.com

(ERAs)、5-磷酸二酯酶抑制剂(PDE-5)、前列环素衍生物等^[4]。其中,前列环素类似物可扩张肺血管,抑制血小板聚集和血管平滑肌细胞增生。依前列醇是第一个被批准用于治疗 PAH 的前列环素衍生物,可改善 PAH 患者运动耐量并降低死亡率,但其半衰期较短,化学性质不稳定,从而限制了其临床应用^[5]。曲前列尼尔(treprostinil)是一种新型的前列环素衍生物,能通过静脉或皮下给药,其半衰期比依前列醇更长,并且在室温下更稳定。目前,已有的随机对照试验(RCT)^[6-12]结果存在较大分歧,因此,本研究采用系统评价和 Meta 分析的方法对早期手术治疗肺动脉高压的有效性与安全性进行综合评价,以期临床决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 RCT。

1.1.2 研究对象 肺动脉高压患者,满足 ACCF/AHA 2009 年指南^[1]中对肺动脉高压的分类及诊断标准,患者年龄、种族不限。

1.1.3 干预措施 试验组采用曲前列尼尔治疗;对照组采用安慰剂治疗。

1.1.4 结局指标 病死率、6 分钟步行距离、临床恶化率、Brog 评分和血流动力学指标(包括肺动脉阻力、平均肺动脉压力和心指数)。

1.1.5 排除标准 非中、英文文献;重复发表的文献;无法提取数据的文献。

1.2 文献检索

计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library (2015 年第 2 期)、CBM、WanFang Data 和 CNKI 数据库,以及临床试验注册平台(ClinicalTrials.gov),搜集有关曲前列尼尔治疗肺动脉高压疗效的 RCT,检索时限均为建库至 2015 年 5 月 1 日。同时手工检索相关会议论文[历届国际肺动脉高压论坛(PHA)、北美胸心外科年会(AATS)、欧洲胸心外科年会(EACTS)论文集],并追溯纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。检索采用主题词与自由词相结合的方式,英文检索词包括 pulmonary hypertension、lung hypertension、cor hypertension、treprostinil、Remodulin;中文检索词包括肺高压、肺心病、曲罗尼尔、曲前列尼尔、瑞莫杜林。以 PubMed 为例,其具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 位评价员独立筛选文献、资料提取,并交叉核对,如遇分歧,则讨论解决或交由第三方协助

裁定。采用自制的资料提取表提取资料,提取内容主要包括:纳入文献的基本信息(纳入研究的编号、作者等);研究对象的基线特征(年龄、性别、研究实施的地区等);干预措施的具体细节(药物名称、给药途径、剂量、疗程等);偏倚风险评价的关键要素(随机方法、是否实施盲法、分配隐藏等)和结果测量指标(病死率、运动能力等)。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

采用 Cochrane 手册 5.2 版推荐的偏倚风险评估工具^[13]评价纳入 RCT 的偏倚风险。

1.5 统计分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行统计分析。二分类变量采用比值比(OR)为效应指标,连续性变量采用均数差(MD)为效应指标,各效应量均给出其点估计值和 95%CI。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析(检验水准设为 $\alpha=0.1$),并结合 I^2 定量判断异质性的程度。若各研究结果间无统计学异质性,则采用固定效应模型进行 Meta 分析;若各研究结果间存在统计学异质性,则进一步分析异质性来源,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析的检验水准设为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出相关文献 902 篇,经逐层筛选后,最终纳入 7 个 RCT^[6-12],共 1 662 例患者。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

纳入研究的基本特征见表 1,除 1 项研究^[9]来自美国外,其余^[6-8,10-12]均为跨国多中心研究。纳入研究的偏倚风险评价结果见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 6MWD 共纳入 7 个研究^[6-12],固定效应模

框 1 PubMed 检索策略

```
#1 pulmonary hypertension
#2 lung hypertension
#3 cor hypertension
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 treprostinil
#6 Remodulin
#7 #5 OR #6
#8 #4 AND #7
```

型 Meta 分析结果显示,对比安慰剂,采用曲前列尼尔治疗延长了肺动脉高压患者的 6MWD 19.62 米,且差异有统计学意义[MD=19.62,95%CI (0.55, 38.69), $P=0.04$](图 2)。

2.3.2 病死率 共纳入 7 个研究^[6-12],固定效应模型 Meta 分析结果显示,曲前列尼尔治疗不能降低肺动脉高压患者的病死率[OR=0.84,95%CI (0.47, 1.50), $P=0.55$](图 3)。

2.3.3 临床恶化率 共纳入 5 个研究^[7,8,10-12],固定效应模型 Meta 分析结果显示,曲前列尼尔组与安慰剂组相比较,未见明显改善患者的临床恶化率[OR=0.84,95%CI (0.56, 1.26), $P=0.40$](图 4)。

2.3.4 Brog 评分 共纳入 7 个研究^[6-12],随机效应模型 Meta 分析结果显示,与安慰剂相比,曲前列尼尔治疗降低了肺动脉高压患者的 Brog 评分,且差异有统计学意义[MD= -0.52,95%CI (-0.96, -0.07), $P=0.02$](图 5)。

2.3.5 血流动力学指标 共纳入 2 个研究^[9,10],包括肺动脉阻力(PVR)、心指数(CI)和平均肺动脉压力(mPAP)。固定效应模型 Meta 分析结果显示,曲前列尼尔治疗与安慰剂治疗相比,降低患者的肺动脉阻力 3.23 个单位[MD= -3.23,95%CI (-4.80, -1.66), $P<0.000 1$],提高心脏指数 0.19 个单位[MD=0.19,95%CI (0.08, 0.30), $P=0.000 6$],且差异有统计学意义(图 6、7)。随机效应模型 Meta 分析结果显示,曲

前列尼尔组与安慰剂组相比较,不能明显降低患者的平均肺动脉压力[MD= -1.44,95%CI (-5.98, 3.11), $P=0.54$],差异无统计学意义(图 8)。

3 讨论

曲前列尼尔是目前最为稳定的前列环素衍生物,具有类似前列环素(PGI₂)的效果:扩张肺动脉血管床,持续降低肺动脉压力和肺血管阻力;保持患者体循环压力和通气-灌注比例;抑制血小板的凝聚、黏附及释放;减少右心室和左心室后负荷,增加心输出量和心搏出量,从而达到降低肺动脉高压的目的^[14]。根据可信的临床试验效果,美国食品药品监督管理局(FDA)分别在 2002 年、2004 年和 2013 年批准了不同服用方式的曲前列尼尔制剂(皮下注射、静脉注射和口服)。在 2009 年美国心脏病学会基金会/美国心脏学会(ACCF/AHA)肺动脉高压治疗指南^[1]中,曲前列尼尔被推荐为耐受钙离子拮抗剂的、低危和高危肺动脉高压患者的主要治疗药物。在 2009 年欧洲心脏病学会/欧洲呼吸学会/国际心脏和肺移植学会(ESC/ERS/ISHLT)肺动脉高压治疗指南^[5]中,曲前列尼尔的地位得到进一步肯定和提升,其作为治疗耐受钙离子拮抗剂的肺动脉高压患者的一线药物被推荐使用(Ⅱ-B)。在 2015 年欧洲心脏病学会/欧洲呼吸学会(ESC/ERS)肺动脉高压指南中,皮下注射剂及吸入曲前列尼尔被推

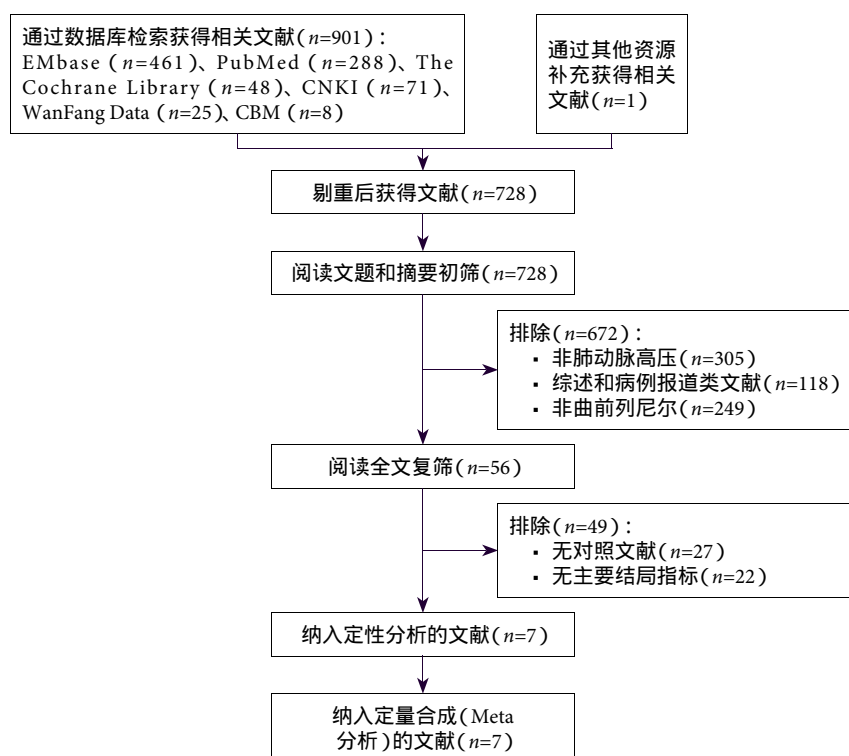


图 1 文献筛选流程及结果

荐作为肺动脉高压心功能 级患者的一类证据(- 高压效率的临床对照研究结论依然存在争议。本系 B)^[15]。然而, 目前为止, 关于曲前列尼尔治疗肺动脉 统评价共纳入 7 个 RCT ,1 662 例患者。Meta 分析

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家	例数 (T/C)	女性 (T/C, %)	年龄(T/C, 岁)	干预措施(T/C)及 是否联合其他药物	WHO/NYHA 分级(%)				结局 指标	随访 时间 (周)	PAH 分型(%)*
						1	2	3	4			
Hiremath 2010 ^[6]	多国家	30/14	63/57	30 (16 ~ 66)/ 36 (20 ~ 65)	曲前列尼尔[静脉注 射,1 次/d,初始剂 量 4 ng/(kg·min), 最大剂量 14 ng/ (kg·min)]/安慰剂; 无联合用药	0	0	95	5	12	IPAH/FPAH (97) APAH (3)	
Jing 2013 ^[7]	多国家	151/77	72/75	37.8 (12 ~ 73)/ 42.5 (18 ~ 68)	曲前列尼尔(口服, 2 次/d,初始计 量 1 mg,最大剂量 12 mg)/安慰剂;无联 合用药	0	33	66	0	12	IPAH/FPAH (75) APAH (25)	
McLaughlin 2010 ^[8]	多国家	115/120	93/98	55 (20 ~ 75)/ 52 (18 ~ 75)	曲前列尼尔(吸入, 4 次/d,初始剂 量 18 μg,最大剂量 54 μg)/安慰剂;两组 均联用西地那非或 波生坦	0	0	98	2	12	IPAH/FPAH (56) APAH (35)	
McLaughlin 2003 ^[9]	美国	17/9	81	37 ± 17	曲前列尼尔[皮下注 射,1 次/d,初始剂 量 2.5 ng/(kg·min), 最大剂量 20 ng (kg·min)]/安慰剂; 无联合用药	0	0	96	4	8	IPAH (100)	
Simonneau 2002 ^[10]	多国家	233/236	85/78	44.6±1.0 / 44.4±0.9	曲前列尼尔[持续静 脉泵入,初始剂量 1.25 ng/(kg·min), 最大剂量 22.5 ng/ (kg·min)]/安慰剂; 无联合用药	0	11	82	7	12	IPAH (58) APAH (42)	
Tapson 2013 ^[11]	多国家	157/153	76/80	51.5 (18 ~ 76)/ 50.4 (20 ~ 75)	曲前列尼尔(口服, 2 次/d,初始剂 量 0.25 mg,最大剂 量 16 mg)/安慰剂;两 组均联用西地那非 或波生坦	0	25.8	72.6	0.96	16	IPAH/FPAH(65.5) APAH (34.5)	
Tapson 2012 ^[12]	多国家	174/176	85/80	51.1±12.3 / 49.5±13.3	曲前列尼尔(口服, 2 次/d,初始计 量 0.5 mg,最大剂 量 16 mg)/安慰剂;两组 均联用西地那非或 波生坦	0.86	20.6	76	2.6	16	IPAH/FPAH(66.3) APAH (33.7)	

T/C : 试验组 / 对照组; 病死率; 6 分钟步行距离; 临床恶化率; Brog 评分; 肺动脉阻力; 平均肺动脉压力; 心指数; PAH 分型: IPAH 原发性肺动脉高压、FPAH 家族性肺动脉高压、APAH 相关因素所致肺动脉高压。

表 2 纳入研究的偏倚风险评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法实施		结果数据的完整性 (退出、失访)	选择性报告 研究结果	其他偏倚 来源
			研究者和患者	结局测量者			
Hiremath 2010 ^[6]	计算机随机	密闭信封	是	是	完整	选择性报告结果	不清楚
Jing 2013 ^[7]	计算机随机	药房控制随机方案	是	是	完整	不清楚	不清楚
McLaughlin 2010 ^[8]	计算机随机	密闭信封	是	不清楚	完整	不清楚	不清楚
McLaughlin 2003 ^[9]	不清楚	不清楚	是	不清楚	完整	无	不清楚
Simonneau 2002 ^[10]	不清楚	不清楚	是	不清楚	完整	无	不清楚
Tapson 2013 ^[11]	计算机随机	药房控制随机方案	是	是	完整	不清楚	不清楚
Tapson 2012 ^[12]	计算机随机	药房控制随机方案	是	是	完整	不清楚	不清楚

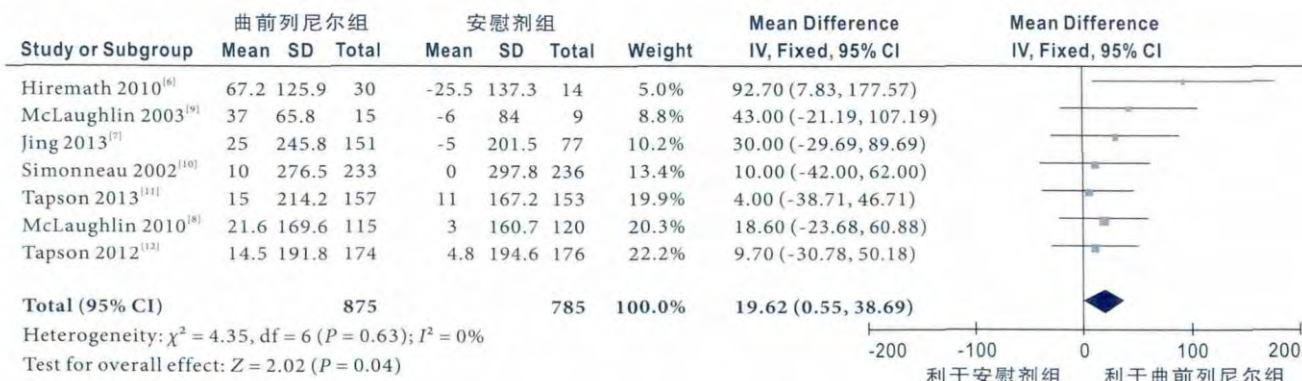


图2 曲前列尼尔组与对照组 6MWD 比较的 Meta 分析



图3 曲前列尼尔组与对照组病死率比较的 Meta 分析

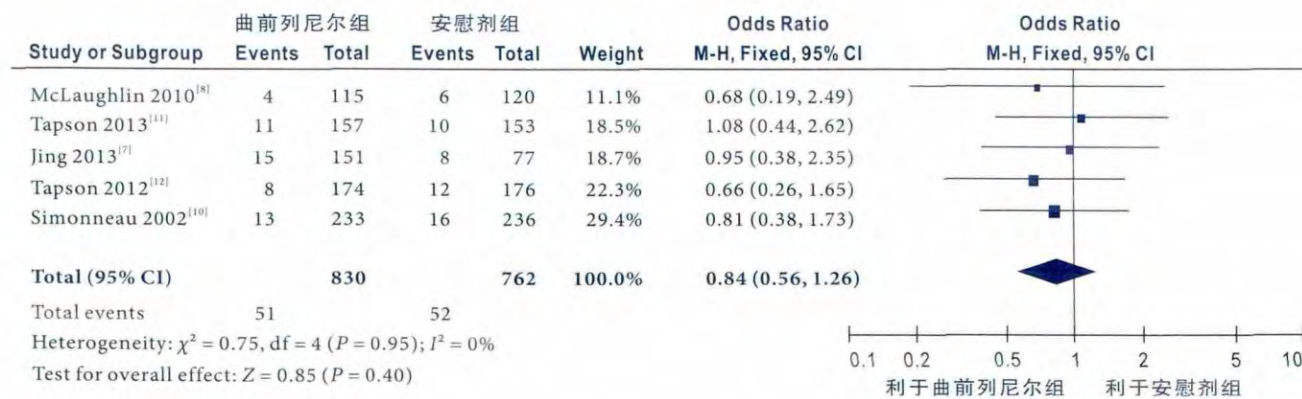


图4 曲前列尼尔组与对照组临床恶化率比较的 Meta 分析



图5 曲前列尼尔组与对照组 Brog 评分比较的 Meta 分析



图 6 曲前列尼尔组与对照组肺循环阻力比较的 Meta 分析

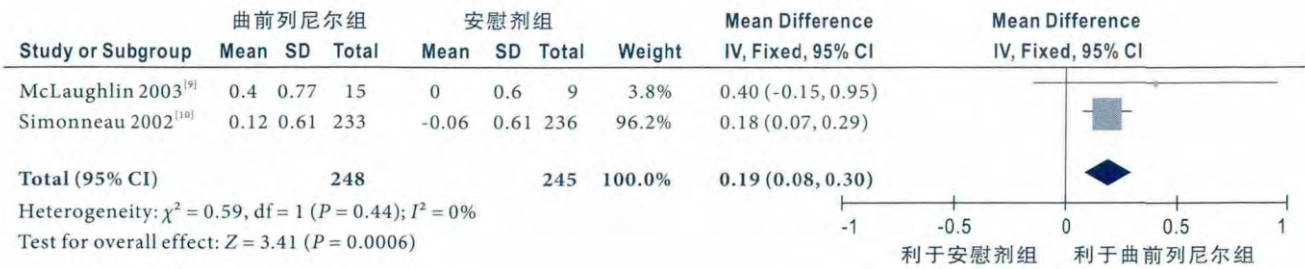


图 7 曲前列尼尔组与对照组心脏指数比较的 Meta 分析

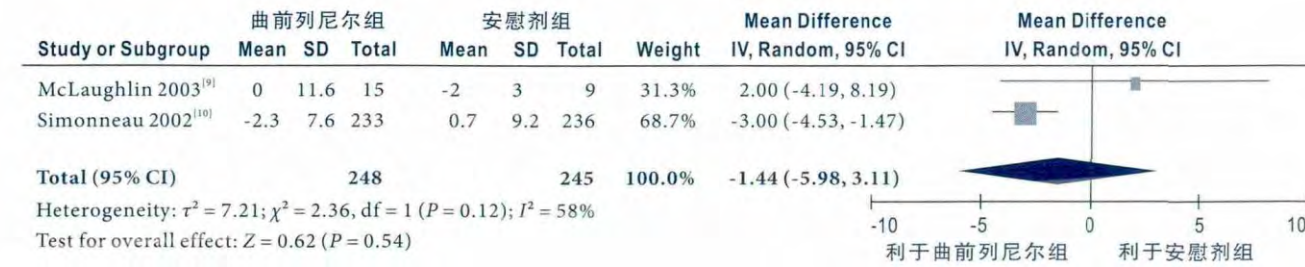


图 8 曲前列尼尔组与对照组平均肺动脉压力比较的 Meta 分析

结果显示,曲前列尼尔可以明显改善患者的运动能力、呼吸功能和心功能,降低肺阻力与肺动脉压力。

6MWD 试验是评价肺动脉高压患者运动能力的最主要指标,已被证实是有效的终点替代指标^[16]。本研究中,曲前列尼尔治疗可以明显改善患者的运动能力,延长肺动脉高压患者的 6MWD。Paramothayan 等^[17]的系统评价探讨了前列环素衍生物治疗肺动脉高压的疗效,结果显示前列环素衍生物较安慰剂可显著提高患者的 6MWD,本研究结果与之一致。

肺动脉高压作为一类预后极差的疾病,病死率已被推荐为肺动脉高压药物治疗的重要终点结局指标^[18]。Coeytaux 等^[19]的 Meta 分析纳入了所有肺动脉高压的药物治疗方案,证实三类主要靶向药物中,只有前列环素衍生物可降低患者病死率。这与本研究得出的结论不同,可能原因是本研究纳入文献数目及样本量较少,尚需更多大样本、多中心的 RCT 来进一步明确。

临床恶化为复合型结局指标,是指患者在治疗周期内发生包括住院、心血管事件、肺移植等在内的各类不良事件的比率,被认为是衡量新药治疗

肺动脉高压有效性和安全性的结局指标^[20]。本研究结果显示,曲前列尼尔不能明显延缓患者的临床恶化,这与此前的研究报道一致^[17-19],进一步证实了肺动脉高压的预后不佳。

本研究存在以下局限性: 纳入研究的方法学质量不足,纳入的 7 个 RCT 均提及随机,但只有 4 个 RCT 具体描述了随机方法,5 个 RCT 提及分配隐藏,此外,多项研究由药物公司资助,存在潜在的利益冲突; 由于纳入研究的治疗周期较短,且多数研究未进行长期随访,因此不能明确曲前列尼尔治疗肺动脉高压的长期疗效; 由于纳入的各研究报道结局指标不同,且许多研究并未报道相关的重要结局指标(如 WHO/NYHA 功能分级),因此不能全面评价曲前列尼尔治疗肺动脉高压的所有相关结局指标。

综上所述,曲前列尼尔能明显改善肺动脉高压患者的运动能力、呼吸功能和心功能,降低肺循环阻力,但在病死率和临床恶化率方面优势并不明显。受纳入研究数量和质量的限制,上述结论还需开展更多高质量的研究予以验证。此外,在后续研究中,应更多关注曲前列尼尔在病死率和临床恶化率方面的效果,注重探讨不同剂量、不同服用方式的曲前

列尼尔在不同类型肺动脉高压患者的具体疗效。

参考文献

- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, *et al.* ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: A report of the american college of cardiology foundation task force on expert consensus documents and the american heart association: Developed in collaboration with the american college of chest physicians, american thoracic society, inc., and the pulmonary hypertension association. *Circulation*, 2009, 119(16): 2250-2294.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, *et al.* Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*, 1991, 115(5): 343-349.
- Thenappan T, Shah SJ, Rich S, *et al.* A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J*, 2007, 30(6): 1103-1110.
- Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2004, 351(16): 1655-1665.
- Nakanishi N, European Society of Cardiology, European Respiratory Society. 2009 ESC/ERS pulmonary hypertension guidelines and connective tissue disease. *Allergol Int*, 2011, 60(4): 419-424.
- Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, *et al.* Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: A placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(2): 137-149.
- Jing ZC, Parikh K, Pulido T, *et al.* Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: A randomized, controlled trial. *Circulation*, 2013, 127(5): 624-633.
- 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 Cardio*, 2010, 55(18): 1915-1922.
- McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ, *et al.* Efficacy and safety of treprostinil: An epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003, 41(2): 293-299.
- 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(6): 800-804.
- Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, *et al.* Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the freedom-c2 study): A randomized controlled trial. *Chest*, 2013, 144(3): 952-958.
- 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(6): 1383-1390.
- Higgins JPT, Altman DG, Sterne, JAC (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Available at: <http://handbook.cochrane.org>.
- Nathan SD. Hypersensitivity pneumonitis and pulmonary hypertension: How the breeze affects the squeeze. *Eur Respir J*, 2014, 44(2): 287-288.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, *et al.* 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the european society of cardiology (ESC) and the european respiratory society (ERS): Endorsed by: Association for european paediatric and congenital cardiology (AEPC), international society for heart and lung transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 2016, 37(1): 67-119.
- Gabler NB, French B, Strom BL, *et al.* Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation*, 2012, 126(3): 349-356.
- Paramothayan NS, Lasserson TJ, Wells AU, *et al.* Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 18(2): CD002994.
- Galie N, Manes A, Negro L, *et al.* A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2009, 30(4): 394-403.
- Coeytaux RR, Schmit KM, Kraft BD, *et al.* Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Chest*, 2014, 145(5): 1055-1063.
- He B, Zhang F, Li X, *et al.* Meta-analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circ J*, 2010, 74(7): 1458-1464.

收稿日期：2015-11-18 修回日期：2016-01-30
 本文编辑：陈璐、杜亮