

肺动脉高压的危险因素很多，其中结缔组织病是重要而且常见的危险因素。由于合并肺动脉高压的结缔组织病患者预后差，死亡率高，因此早期发现、积极治疗成为改善预后的关键。

# 前列环素类似物治疗结缔组织病相关肺动脉高压新进展

同济大学附属上海市肺科医院肺循环科 耿 研

北京大学第一医院风湿免疫科 张卓莉 教授

同济大学附属上海市肺科医院肺循环科 荆志成 教授

[中图分类号]R563 [文献标识码]A [文章编号]1671-945X(2009)02-0075-03

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是以肺小动脉的血管痉挛、内膜增生和重构、原位血栓形成和血管丛状改变，这些病理改变导致肺血管阻力进行性增加，最终引起右心衰竭和死亡为主要特征的一种疾病 (Runo JR, Loyd JE. 2003; Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. 2004)。PAH的危险因素很多，其中结缔组织病 (connective tissue disease, CTD) 是重要而且常见的危险因素。由于合并PAH的CTD患者预后差，死亡率高，因此早期发现、积极治疗成为改善预后的关键。近年来，随着人们对其病理生理机制认识的逐渐深入，靶向治疗药物陆续问世，本文就综述前列环素类似物在CTD相关性PAH方面的进展。

## 结缔组织病相关肺动脉高压的流行病学

CTD是相关性PAH的常见原因，在一项对3 500名CTD患者的调查中发现2.6%的患者合并PAH (Yoshida S, Katayama

M. 2001)；美国NIH患者数据库共登记了236名不明原因的PAH，其中8%与CTD相关 (Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, *et al.* 1987)。多种CTD可以继发PAH的发生，其中以系统性硬化病最为常见，也是CTD相关PAH中认识最早、研究最多、预后最差的疾病。弥漫型系统性硬化病和局限型系统性硬化病均可累及肺动脉，两者导致PAH的发生率分别为2%~30%和10%~60% (Mukerjee D, St George D, Coleiro B, *et al.* 2003; MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, *et al.* 2001; Humbert M, Chaouat A, Bertocchi M, *et al.* 2004)。此外，混合性结缔组织病、系统性红斑狼疮也常导致PAH的发生。文献报道0.5%~14%的系统性红斑狼疮并发PAH (Haas C. 2004)。类风湿关节炎、皮炎、原发性干燥综合征相关性PAH相对少见 (Galie N, Manes A, Farahani KV, *et al.* 2005)。国内目前还没有准确的流行病学资料。

## 结缔组织病相关PAH的特点

与特发性肺动脉高压相比，CTD相关性PAH具有以下特点：①发病机制复杂：除血管内皮功能障碍外 (Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. 2004)，还有慢性炎症、自身抗体介导的免疫反应等多种因素参与；②临床上表现为女性多见，年龄偏大，心排量更低；③治疗更复杂：急性血管活性试验阳性率更低，对钙通道阻滞剂治疗反应差，往往需要针对原发的CTD治疗或者联合靶向药物治疗。④预后更差。据统计：CTD相关性PAH患者1年、3年的生存率分别是45%和28%，中位生存时间是1年，而IPAH患者1年、3年的生存率分别是68%和48%，中位时间2.8年 (Galie N, Manes A, Farahani KV, *et al.* 2005)。

## 前列环素类似物治疗PAH的机制

前列环素是花生四烯酸的代谢产物，主要由血管内皮细胞产生，具有多种功能：①通过刺激环磷酸腺苷的生成引起肺血管平滑肌舒张并抑制平滑肌的生长，逆转血管重

## 基于治疗PAH的有效性与安全性，在最新的德国和美国PAH诊疗指南中，吸入伊洛前列醇已经能够替代静脉前列环素，成为治疗中重度PAH（包括CTD相关性PAH）的推荐用药（A类证据，I类推荐）

塑；②抑制炎症介质的产生，抑制白细胞的粘附和聚集，减轻血管内皮的损伤，具有抗炎作用；③抑制抗血小板聚集、粘附及释放作用；④促使内皮细胞释放一氧化氮，利于内皮素的清除，研究发现：前列环素 $I_2$ 缺乏可引起PAH，中重度PAH患者应用前列环素 $I_2$ 可能会长期受益(Christman BW, McPherson CD, Newman JH, *et al.* 1992)。目前临床应用的前列环素类似物包括：依前列醇、伊洛前列醇、曲前列醇和贝前列醇。我国目前仅有吸入伊洛前列醇，商品名为万他维和贝前列素。

### 吸入伊洛前列醇治疗结缔组织病相关PAH的临床研究

研究已经表明：吸入伊洛前列醇可以改善特发性PAH患者的活动耐量、心功能状态和血流动力学指标，在一定程度上稳定患者的临床状态(Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, *et al.* 2000)，但是在CTD相关性PAH患者中的临床观察尚有限。

2002年在欧洲进行的一项大规模、为时12周的多中心随机双盲、安慰剂对照临床试验(简称AIR研究)中(Olschewski H, Simonneau G, Galie N, *et al.* 2002)，共纳入心功能III~IV级的患者203例，其中包括CTD继发PAH35例(17%)。经过12周的治疗，101例伊洛前列醇组患者中17%达到6分钟步行试验(6MWT)增加10%和心功能改善的复合终点，而102例安慰剂组患者

中仅5%达到终点( $P=0.007$ )。伊洛前列醇组6MWT较安慰剂组平均增加36.4 m( $P=0.004$ )。同时伊洛前列醇组患者在平均肺动脉压、肺血管阻力、心输出量等血流动力学参数与用药前相比均有显著改善( $P<0.001$ )，而安慰剂组以上各项参数则有所恶化。安慰剂组中3.9%患者在试验期间死亡，而伊洛前列醇组中死亡率为1.0%。

此后，Olschewski等人对63例PAH患者(包括特发性PAH40例，相关性PAH23例)进行了为期两年的多中心前瞻性研究，结果显示：37例(59%)患者在第2年结束时仍在坚持治疗，2年生存率85%，与静脉使用前列环素PAH患者的1年生存率85%~88%相当，这项研究为吸入伊洛前列醇长期治疗PAH(包括CTD相关性PAH)的有效性提供了较为可靠的依据(Olschewski H, Nikkho S, Behr J, *et al.* 2003)。吸入伊洛前列醇的不良反应相对较轻，包括咳嗽、头痛、面红、下颌痛等，严重者可发生晕厥(5.0%)、心动过速(2.0%)、肺炎(2.0%)或呼吸困难(2.0%)。当然，为了达到药物的最佳效果，伊洛前列醇往往需要每天吸入6~9次，昂贵的费用和不便降低了一些病人治疗的依从性(Olschewski H, Simonneau G, Galie N, *et al.* 2002)。

基于治疗PAH的有效性与安全性，在最新的德国和美国PAH诊疗指南中，吸入伊洛前列醇已经能够替代静脉前列环素，成为治疗中重度PAH(包括CTD相关性PAH)的

推荐用药(A类证据，I类推荐)(Chin KM, Rubin LJ. 2008)。吸入伊洛前列醇可以单独使用，也可以与波生坦或西地那非联合使用，初步研究发现联合治疗可以改善患者的症状、活动耐力以及血流动力学(Hoepfer MM, Taha N, Bekjarova A, *et al.* 2003; McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, *et al.* 2006; Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, *et al.* 2003)。

### 依前列醇治疗结缔组织病相关性PAH的临床观察

依前列醇商品名FLOLAN，是最早上市的前列醇类药物，1995年在欧美上市，至今为止仍然是治疗重症肺动脉高压的金标准药物。国内尚无此类药物。

Badesch DB等人曾对静脉用依前列醇治疗系统性硬化病相关性PAH进行了多中心随机对照临床试验。111例中重度患者随机接受依前列醇加常规治疗(治疗组)或常规治疗(对照组)，12周后治疗组患者6MWT由270 m增加到316 m，而对照组患者由240 m减少为192 m；平均肺动脉压力治疗组降低5.0 mmHg，对照组升高0.9 mmHg；平均肺血管阻力治疗组降低4.6 mmHg·L<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>，对照组升高0.9 mmHg·L<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>。治疗组患者不仅雷诺现象减轻，新发的指端溃疡减少，心功能分级、Borg呼吸困难评分也有改善。治疗组中4例患者死亡，对照组5例，说明持续静脉用依前列醇治疗SSc相关性

PAH有效。依前列醇的主要不良反应包括下颌痛、恶心、厌食，由于静脉置管可能导致败血症、蜂窝织炎、出血、气胸等并发症，发生率均为4%（Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, *et al.* 2000）。

## 贝前列素治疗结缔组织病相关性PAH的探索

贝前列素已在日本上市用于治疗肺动脉高压，欧洲和美国肺高压指南也均推荐该药物可以治疗肺动脉高压。而且作者所在单位的研究也发现贝前列素在和西地那非的联合治疗中可以发挥明显的作用，主要是消除西地那非的耐药性而使联合治疗发挥更强的协同作用，其中研究入选了部分结缔组织病患者，可以很快改善患者的运动耐量和血流动力学。没有明显的不良反应，特别适合血管炎患者所致肺动脉高压。其长期的疗效和安全性还有待于进一步研究。

### 结语

过去的十年间，基于对发病机制认识的深入，PAH的治疗取得了长足的进展，随着靶向治疗药物的出现，PAH患者的病情得到缓解，生存期得到延长。由于合并PAH的CTD患者预后差，死亡率高，早期诊断和积极治疗就显得更为重要。临床观察已经表明前列环素类似物是PAH治疗的有效方法之一，其中吸入伊洛前列醇与依前列醇的药理作用相似，但是它的化学性质更稳定、半衰期长、对肺脏的血流动力学影响更具选择性，对体循环的影响小（Krause W, Kraus T. 1986; Olschewski H, Walrath D, Schermully R, *et al.* 1996），而且吸入制剂可以避免静脉置管并发症的发生，因此在CTD相关性PAH的治疗中可能更有前景。当然，还需要更大规模的临床试验证实它在CTD相关性PAH中的疗效与安全性，与波生坦或西地那非联合治疗对CTD相关性PAH的效果也有待进一步观察。■

（通讯作者：张卓莉，zhuoli.zhang@126.com）

## 参芪扶正注射液辅助治疗非小细胞肺癌的临床研究

参芪扶正注射液是丽珠集团研制的中药新药，批准文号：国药准字Z19990065。具有益气扶正功效；临床可用于肺脾气虚引起的神疲乏力，少气懒言，自汗眩晕等证，对肿瘤具有明显的抑制作用，能增加化疗疗效，减轻化疗毒性，保护骨髓造血功能，且能提高机体的免疫。为了进一步观察其对非小细胞肺癌化疗患者生存质量的影响，2005年10月~2006年8月期间，由中国中医科学院广安门医院牵头，联合北京市中医医院、北京市肿瘤医院、北京宣武医院、北京武警医院、天津市肿瘤医院、辽宁省肿瘤医院、哈尔滨医科大学附属二院、山东中医药大学附属医院、济南市中心医院、广东药学院附属一院、南京军区福州总院，采用国际公认的生存质量量表，参照《中药新药临床研究指导原则》和GCP标准，进行了多中心随机对照临床试验。

试验采用多中心、随机、空白对照的研究方法，在全国11个分中心选取有明确病理诊断的非小细胞肺癌化疗患者，随机分为化疗组与参芪扶正注射液加化疗组。对两组患者的生存质量的评价主要采用国际公认的欧洲癌症研究与治疗组织的生命质量核心量表（EORTC QLQ-C30）与癌症患者生活功能指标量表（FLIC）。

试验结果证明，参芪扶正注射液合并化疗治疗非小细胞肺癌患者具有减毒增效作用，可以明显改善患者的躯体、心理、社会及临床症状等多方面的生存质量情况，增加患者的体重，改善患者的神疲乏力，少气懒言，疼痛，胸肋胀满，痰多，咳嗽，面色恍白等症状，提高患者的免疫功能，还有提高肿瘤化疗的客观有效率的趋势。参芪扶正注射液用药安全，无严重的不良反应。参芪扶正注射液可作为非小细胞肺癌化疗患者辅助用药，提高患者生存质量。

本文摘自《参芪扶正注射液提高非小细胞肺癌化疗患者生存质量的随机对照多中心临床试验》（发表于《中华肿瘤杂志》2007年12月第29卷第12期），作者：中国中医科学院广安门医院肿瘤科林洪生、李道睿。感谢丽珠医药集团股份有限公司魏永煜高级工程师对本文的帮助。■

（王明霞 整理）