

贝前列素钠与西地那非治疗肺动脉高压的疗效及安全性研究

朱晨曦¹ 杨京华¹ 王增智¹ 高伟¹ 李杰¹ 温林芳¹

【摘要】 目的:探讨贝前列素钠和西地那非治疗肺动脉高压的疗效及安全性。**方法:**连续入选符合标准的肺动脉高压患者 44 例(男 7 例,女 37 例,年龄 27~69 岁),随机分为贝前列素钠组(15 例)、西地那非组(13 例)和联合用药组(16 例),分别给予贝前列素钠、西地那非单药以及二者联合治疗,治疗 12 周后比较 3 组患者治疗前后的血流动力学、6 min 步行距离、WHO 肺动脉高压功能分级、Borg 呼吸困难评分、血浆脑钠肽、血尿酸以及动脉血氧分压的变化。**结果:**3 组患者经治疗后肺动脉收缩压、肺动脉平均压、全肺血管阻力均下降,6min 步行距离增加,WHO 肺动脉高压功能分级提高,Borg 呼吸困难评分下降,脑钠肽、血尿酸下降,动脉血氧分压升高($P < 0.05$),联合治疗组疗效明显优于单独用药组($P < 0.05$),贝前列素钠组和西地那非组疗效差异无明显统计学意义($P > 0.05$)。3 组药物不良反应发生率分别为 20.0%、15.4%和 25.0%。观察 2~3 周后症状逐渐消失。联合用药组不良反应发生率略高于其余 2 组($P < 0.05$)。**结论:**贝前列素钠联合西地那非较单独用药更能有效地降低肺动脉压力,改善血流动力学,提高运动耐力,改善临床症状。

【关键词】 肺动脉高压;贝前列素钠;西地那非

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2015.06.016

【中图分类号】 R544.1 **【文献标志码】** A

Efficacy and safety of Beraprost and Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension

ZHU Chenxi YANG Jinghua WANG Zengzhi GAO Wei LI Jie WEN Linfang

(Department of Respiratory Medicine, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Heart, Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing, 100029, China)

Corresponding author: YANG Jinghua, E-mail: yjh651216@163.com

Abstract Objective: To explore the safety and efficacy of oral beraprost sodium and sildenafil therapy for pulmonary hypertension. **Method:** Forty-four consecutive patients (7 males and 37 females in the 27 to 69 age range) with pulmonary hypertension were included in this trial. Patients were randomly assigned to 3 groups: beraprost therapy group had 15 cases (oral beraprost alone), sildenafil therapy group had 13 cases (oral sildenafil alone) and combination therapy group had 16 cases (oral beraprost and sildenafil). After 12 weeks of treatment, compared the three groups of patients before and after treatment regarding to measurement in hemodynamic parameters change, six-minute walk test, World Health Organization-functional class, Borg dyspnoea scale, brain natriuretic peptide, serum uric acid and partial pressure of oxygen. **Result:** After 12 weeks, the three patient groups all had lower values in pulmonary artery systolic pressure, mean pulmonary arterial pressure, pulmonary vascular resistance, Borg dyspnoea scale, BNP and SUA, while WHO-FC, 6MWD and PaO_2 values increased. The combination therapy group was significantly better than the single drug therapy group. There were no significant differences between using beraprost and sildenafil. The incidence of adverse drug reaction for the above three groups were 20.0%, 15.4% and 25.0% separately. The adverse drug reactions gradually alleviate after 2-3 weeks. The combination therapy group had slightly higher chance of reacting to drugs adversely compared to the other two groups. **Conclusion:** Beraprost sodium combined with sildenafil was more effective in reducing pulmonary arterial pressure, improving hemodynamics ameliorating clinical symptoms and increasing exercise endurance.

Key words pulmonary hypertension; Beraprost; Sildenafil

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是一类以肺血管阻力进行性增高为主要特点的肺血

管疾病^[1]。最终导致右室扩张、心力衰竭,甚至死亡,已成为一类严重威胁人类身心健康的常见疾病^[2]。其定义:海平面状态下且静息时右心导管(right heart catheter, RHC)测定的肺动脉平均压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP) ≥ 25 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),毛细血管楔压

* 基金项目:北京市科学技术委员会首都健康项目(No:Z131100004013012)

¹首都医科大学附属北京安贞医院-北京市心肺血管疾病研究所呼吸与危重症医学科(北京,100029)

通信作者:杨京华, E-mail: yjh651216@163.com

(PCWP) ≤ 15 mmHg^[3]。

PH 的传统治疗一般包括氧疗、抗凝、强心、利尿等。近年来最大的研究进展是针对 PH 机制的靶点治疗,但绝大多数靶向治疗药物价格极其昂贵,我国的绝大部分患者因经济原因得不到及时有效的治疗,5 年生率明显低于欧美国家。本研究选择较为经济的靶向药物贝前列素钠和西地那非治疗 PH 患者并观察其临床疗效、安全性,现将研究结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

连续入选我院在 2012-01—2014-10 住院的 PH 患者 44 例。诊断标准符合 2009 年 ESC 版的《肺动脉高压诊断治疗指南》^[1],同时选取 WHO 肺动脉高压分类中第 I 大类的动脉型肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)和第 4 大类慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)为入选病例。

入选标准:①同意参加本研究并签署知情同意书;②18 $\leq$ 年龄 $\leq$ 70 岁;③符合 WHO 肺动脉高压分类中第 I 大类 PAH 和第 4 大类 CTEPH;④ WHO 肺动脉高压功能分级(WHO-FC)评价标准 II~III 级;⑤ 6 min 步行距离(Six-minute Walk Distance, 6MWD) ≥ 150 米;⑥同意行超声心动图(UCG)、RHC、WHO-FC、6MWD、Borg 呼吸困难评分、血浆脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、血尿酸(serum uric acid, SUA)和动脉血氧分压(PaO₂)检查;⑦血管反应实验阴性;⑧未使用波生坦、万他维等其他降肺动脉压靶向药。

排除标准:①除上述分类以外的 PH 患者;②合并严重精神心理、心脏、神经肌肉、肿瘤、代谢性异常、慢性肺病、慢性消耗性疾病以及听力障碍;③妊娠、哺乳;④近 3 个月参加过其他临床试验;⑤不能耐受或拒绝 UCG、RHC、WHO-FC、6MWD、Borg 呼吸困难评分、BNP、SUA 及血 PaO₂ 检查;⑥不同意参加实验或中途要求退出试验的患者。

1.2 方法

将入选患者随机编码分为贝前列素钠治疗组(15 例)、西地那非治疗组(13 例)、联合治疗组(16 例),分别对应给予贝前列素钠单药、西地那非单药、贝前列素钠+西地那非联合用药治疗 12 周。药物使用方法:贝前列素钠片(德纳,日本安斯泰来公司,20 μ g/片)40 μ g,口服, Tid, 枸橼酸西地那非(万艾可,美国辉瑞制药有限公司,100 mg/片)20 mg,口服, Tid。所有患者在接受上述药物治疗的基础上,均给予吸氧(2~3 L/min)、抗凝(华法林,国际标准化比值在 2~3)、利尿等基础治疗。分别于治疗前及治疗 12 周后监测 UCG、RHC、WHO-

FC、6MWD、Borg 呼吸困难评分、BNP、SUA、和 PaO₂ 指标。

1.3 数据采集

①UCG 估测肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure, SPAP):通过测量三尖瓣最大反流速,按照改良柏努力公式,右房(RAP)、室压差大约等于 4V₂(V 是三尖瓣最大反流速(m/s)), SPAP = RVSP = 4V₂ + RAP;② RHC 检查:患者平卧位,常规消毒、铺巾,2%利多卡因局部麻醉,选择穿刺颈、锁骨下、股静脉,置入 8F 动脉鞘。经鞘置 Swan-Ganz 漂浮导管于右肺动脉远端,通过多导生理仪描记右房、右室和肺动脉压力曲线并测量压力获取 SPAP、mPAP 以及全肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)指标;③ WHO-FC:通过询问 PH 患者活动受限程度、呼吸困难等症状的严重程度制定 4 级分级制度进行 I~IV 分级;④ 6MWD 及 Borg 呼吸困难评分:室内进行,每隔 3 米作一标记,受试者 6 min 内按自身通常活动情况自定行走速度,结束后记录患者步行距离并作 Borg 呼吸困难评分;⑤ BNP、SUA 测定:患者禁食水 8~10 h,不吸氧状态下,静息状态 30 min,采集肘或股静脉血,应用生化分析仪(Beckman Coulter AU5400 型)进行 BNP 及 SUA 测定,采集桡动脉或股动脉血液,应用动脉血气分析仪(丹麦雷度 ABL700 型)进行血 PaO₂ 测定。BNP 正常参考值:0.0~100 pg/ml;SUA 正常参考值:208.3~428.4 μ mol/L, PaO₂ 正常参考值 83.0~108.0 mmHg。

1.4 统计学处理

应用 SPSS17.0 软件,计量资料(SPAP、mPAP、PVR、6MWD、BNP、SUA 和血 PaO₂)以 $\bar{x} \pm s$ 、百分率(%)表示,治疗前后采用配对 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,计数资料间比较采用 χ^2 检验,采用双侧检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

如表 1 所示,入选患者男 7 例,女 37 例,年龄 27~69 岁, IPAH 28 例,先天性心脏病相关性 PH(congenital heart disease PH, CHDPH)3 例,结缔组织病相关性 PH(connective tissue disease associated PH, CTDPH)5 例,CTEPH 8 例。3 组的年龄以及监测的各基线数据比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.2 治疗前后血流动力学变化

治疗前后血流动力学(UCG 测 SPAP、RHC 测 SPAP、mPAP、PVR)变化如表 2 所示:贝前列素钠组治疗 12 周后 UCG 估测 SPAP 平均下降 7.6 mmHg, RHC 测 SPAP、mPAP、PVR 分别平均下降 7.0 mmHg, 7.9 mmHg 和 305.7 达因·s·

cm^{-5} ;西地那非组治疗 12 周后 UCG 估测 SPAP 平均下降 6.3 mmHg,RHC 测 SPAP、mPAP、PVR 分别平均下降 4.3 mmHg,7.1 mmHg 和 227.7 达因 $\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$;联合用药组治疗 12 周后 UCG 估测 SPAP 平均下降 18.5 mmHg,RHC 测 SPAP、mPAP、PVR 分别平均下降 19.2 mmHg,13.0 mmHg 和 656.6 达因 $\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ 。联合用药组较其余两组差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 治疗前后症状及活动耐力的变化

治疗前后症状及活动耐力(WHO-FC、6MWD、Borg 呼吸困难评分)的变化如表 3 所示,贝前列素钠组治疗 12 周后 WHO-FC II 级比例由 8 例(53.3%)增加至 13 例(86.7%),6MWD 平均增加 86 米,Borg 呼吸困难评分平均下降 1.6 分;西地那非组治疗 12 周后 WHO-FC II 级比例由 7 例(53.8%)增加至 11 例(84.6%),6MWD 平均增加

61 米,Borg 呼吸困难评分平均下降 2.8 分;联合用药组治疗 12 周后 WHO-FC II 级比例由 7 例(43.8%)增加至 13 例(81.3%),6MWD 平均增加 103 米,Borg 呼吸困难评分平均下降 2.3 分。联合用药组较其余两组差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 治疗前后血生化指标变化

治疗前后血生化(BNP、SUA 及 PaO_2)指标变化如表 4 所示,贝前列素钠组治疗 12 周后 BNP、SUA 分别下降 12.3 pg/ml 和 31.8 $\mu\text{mol/L}$, PaO_2 升高 3.5 mmHg;西地那非组治疗 12 周后 BNP、SUA 分别下降 59.1 pg/ml 和 7.3 $\mu\text{mol/L}$, PaO_2 升高 1.3 mmHg;联合用药组治疗 12 周后 BNP、SUA 分别下降 94.2 pg/ml 和 57.9 $\mu\text{mol/L}$, PaO_2 升高 6.3 mmHg。联合用药组较其余两组差异具有统计学意义。

表 1 3 组 PH 患者的基数资料

Table 1 General data

$\bar{x}\pm s$

观察项目	贝前列素钠组(15 例)	西地那非组(13 例)	联合用药组(16 例)	P 值
年龄/岁	43.9 $\pm$ 10.9	44.8 $\pm$ 12.5	44.8 $\pm$ 11.1	0.972
男/女/例	2/13	1/12	4/12	0.423
IPAH/例	8	9	11	0.675
CHDPH/例	1	0	2	
CTDPH/例	3	1	1	
CTEPH/例	3	3	2	
UCG 测 SPAP/mmHg	88.1 $\pm$ 17.9	95.2 $\pm$ 23.6	96.8 $\pm$ 26.1	0.137
RHC 测				
SPAP/mmHg	87.5 $\pm$ 20.7	90.1 $\pm$ 22.5	91.3 $\pm$ 22.8	0.409
mPAP/mmHg	55.7 $\pm$ 13.0	55.6 $\pm$ 12.6	58.8 $\pm$ 16.3	0.499
PVR/(达因 $\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$)	1251.9 $\pm$ 458.5	1297.6 $\pm$ 494.8	1408.9 $\pm$ 516.2	0.386
WHO-FC				
II 级/例	8	7	7	0.271
III 级/例	7	6	9	
6MWD/米	332.8 $\pm$ 59.5	330.5 $\pm$ 49.7	315.6 $\pm$ 73.4	0.744
Borg 呼吸困难评分	5.4 $\pm$ 1.2	6.2 $\pm$ 1.6	6.3 $\pm$ 1.6	0.186
血 BNP/(pg $\cdot\text{ml}^{-1}$)	213.6 $\pm$ 49.3	197.5 $\pm$ 52.2	187.7 $\pm$ 48.3	0.433
血 SUA/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	379.5 $\pm$ 142.6	370.0 $\pm$ 92.2	418.4 $\pm$ 126.6	0.529
血 PaO_2 /mmHg	70.9 $\pm$ 13.5	75.9 $\pm$ 17.8	75.5 $\pm$ 13.4	0.328

表 2 3 组治疗后血流动力学参数与基线比较

Table 2 Hemodynamic parameters

$\bar{x}\pm s$

观察项目	贝前列素钠组(15 例)		西地那非组(13 例)		联合用药组(16 例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
UCG 测 SPAP/mmHg	88.1 $\pm$ 17.9	80.5 $\pm$ 17.5 ¹⁾	95.2 $\pm$ 23.6	88.9 $\pm$ 26.0 ¹⁾	96.8 $\pm$ 26.1	78.3 $\pm$ 23.3 ¹⁾²⁾
RHC 测 SPAP/mmHg	87.5 $\pm$ 20.7	80.5 $\pm$ 18.9 ¹⁾	90.1 $\pm$ 22.5	85.8 $\pm$ 23.1 ¹⁾	91.3 $\pm$ 22.8	72.1 $\pm$ 20.0 ¹⁾²⁾
mPAP/mmHg	55.7 $\pm$ 13.0	47.8 $\pm$ 11.9 ¹⁾	55.6 $\pm$ 12.6	48.5 $\pm$ 12.9 ¹⁾	58.8 $\pm$ 16.3	45.8 $\pm$ 13.6 ¹⁾²⁾
PVR/(达因 $\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$)	1251.9 $\pm$ 458.5	946.2 $\pm$ 322.9 ¹⁾	1297.6 $\pm$ 494.8	1069.9 $\pm$ 303.7 ¹⁾	1408.9 $\pm$ 516.2	752.3 $\pm$ 256.7 ¹⁾²⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与单用药组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

表 3 3 组治疗后 WHO-FC、6MWD、Borg 呼吸困难评分与基线比较

Table 3 WHO-FC, 6MWD and Borg score

$\bar{x} \pm s$

观察项目	贝前列素钠组(15 例)		西地那非组(13 例)		联合用药组(16 例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Ⅱ级/例	8	13 ¹⁾	7	11 ¹⁾	7	13 [*]
Ⅲ级/例	7	2	6	2	9	3
6MWD/米	332.8±59.5	418.0±85.5 ¹⁾	330.5±49.7	391.5±43.0 ¹⁾	315.6±73.4	418.6±68.3 ¹⁾²⁾
Borg 呼吸困难评分	5.4±1.2	3.8±0.9 ¹⁾	6.2±1.6	3.4±1.0 ¹⁾	6.3±1.6	4.0±1.3 [*]

与治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与单用药组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

表 4 3 组治疗后 BNP、SUA 及 PaO₂ 与基线比较

Table 4 BNP, SUA and PaO₂

$\bar{x} \pm s$

观察项目	贝前列素钠组(15 例)		西地那非组(13 例)		联合用药组(16 例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
BNP/(pg·ml ⁻¹)	213.6±49.3	201.3±75.4 ¹⁾	197.5±52.2	138.4±46.53 ¹⁾	187.7±48.3	93.5±59.3 ¹⁾²⁾
SUA/(μmol·L ⁻¹)	379.5±72.6	347.7±79.1 ¹⁾	370.0±92.2	362.7±96 ¹⁾	418.4±126.6	360.5±83.7 ¹⁾²⁾
PaO ₂ /mmHg	70.9±13.5	74.4±15.4 ¹⁾	75.9±17.8	77.2±18.4 ¹⁾	75.5±13.4	81.8±15.4 ¹⁾²⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与单用药组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

2.5 不良反应出现情况

贝前列素钠组出现 3 例不良反应,主要表现为轻度头晕、头痛(3 例),发生率 20.0%;西地那非组出现 2 例不良反应,表现为心慌、面色潮红(2 例),发生率 15.4%;联合用药组出现 4 例不良反应,表现为轻度头晕、头痛(2 例),心慌、面色潮红(1 例),恶心(1 例),发生率 25.0%。联合用药组药物不良反应较其余两组差异具有统计学意义,贝前列素钠组和西地那非组药物不良反应无统计学差异。

3 讨论

PH 其病理改变为肺血管的收缩和重构、原位血栓形成和血管内皮损伤。除先天性心脏病可在新生儿期便产生 PH 外,其他原因引起的 PH 的发病人群多为 40 岁左右的中年人,运动能力明显受限,严重影响其生活质量^[4]。根据美国国立卫生研究院(NIH)注册登记的结果,特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)确诊后若未经靶向治疗其平均生存时间仅为 2.8 年^[5]。

近些年 PH 最大的进展是针对 PH 的病理生理学特点:肺血管痉挛、内皮素功能失调等这些机制的靶点治疗,其疗效已得到大规模临床试验的证实^[6]。随着靶向治疗药物的应用,PH 患者 1 年、3 年、5 年的生存率分别达到了 85%、68%、57%^[7]。国外早期就提出 PAH 及 CTEPH 可以应用特异性(靶向)药物治疗^[1]。

前列环素(PGI₂)是靶向治疗 PH 最早上市的一类物质,通过刺激环磷酸腺苷(cAMP)的生成引起肺血管平滑肌舒张并抑制平滑肌的生长^[8]。贝前列素属于 PGI₂ 类药物,目前已在日本和韩国等国家批准治疗 PH^[9]。相比于其他 PGI₂ 类似物如

依前列醇、曲前列环素、伊洛前列素等,贝前列素具有价格便宜、口服方便、耐受性好、依从性强等优势,非常适合目前我国 PH 的治疗。国外研究显示^[10]:贝前列素治疗 PH 后早期(3~6 个月可以有效地改善 PH 患者的活动耐力及心功能情况,但于后期(9~12 个月)无显著改变,且血流动力学以及 1 年的生存率无明显提高。因此欧美并未将该药用于治疗 PH,但我国的 PH 诊断与治疗专家共识及治疗指南仍推荐贝前列素可作为联合治疗 PH 策略中的一部分^[11]。本研究结果显示贝前列素钠组治疗 12 周后 PH 患者的运动耐量提高,6MWD 较基线水平明显升高,Borg 呼吸困难评分下降,WHO-FC 心功能Ⅱ级比例增高,这与国外研究结果基本一致。同时贝前列素钠组治疗后血流动力学有一定的改善,证明其在治疗初期(3 个月)效果良好,但在治疗中后期(6 个月以后)效果如何,需要进一步观察研究得出结论。

目前上市的有 3 种 5 型磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂:西地那非、他达拉非和伐地那非,其中西地那非在治疗 IPAH、CTDPH 及 CTEPH 中有良好的疗效^[12]。国外多项研究结果均表明西地那非可以提高 PH 患者的活动耐力和心功能分级,并且可以改善血流动力学的指标^[13-14],在美国 FDA 已批准用于治疗 PH。在我国西地那非虽然仍未纳入治疗 PH 说明书,但仍有研究显示西地那非可以显著改善 PH 患者心功能分级,活动耐力及血流动力学^[15-16]。本研究显示西地那非组治疗 12 周后 PH 患者的运动耐量明显提高,6MWD 较基线水平明显升高,Borg 呼吸困难评分下降,WHO-FC 心功能Ⅱ级比例增高,PH 患者血流动力学有一定的改善。这与国内外研究结果基本一致,与贝前列素钠组比

较基本无明显统计学差异,可待适当增加样本量及延长观察期后再进一步研究。

近几年,有关联合药物治疗 PH 的研究不断增加,已成为 PH 领域的研究热点。Itoh 等^[17]发现,给予大鼠贝前列素联合西地那非治疗,可以明显改善肺动脉压力,存活率也比单一用药要长。Ikeda 等^[18]发现贝前列素与西地那非联用可扩张肺血管,协同降低肺动脉压力。本研究显示联合用药组的治疗效果明显优于单一用药组,印证了联合用药对于治疗 PH 的协同作用。

贝前列素及西地那非常见的不良反应有头痛、头晕、低血压、恶心、心慌、皮疹、肝功能损害等,但发生率均较低。本研究共有 9 例 PH 患者出现不良反应,3 组之间比较不良反应发生率联合用药组略高于其余两组,但症状均较轻,且在 2~3 周后消失。

目前国内通过 RHC 记录血流动力学参数观察贝前列素钠治疗 PH 疗效的研究资料较少,本研究在治疗前后均应用 RHC 记录数据,使数据尽量精确无误。另外选择的观察指标除了传统的血流动力学(SPAP、mPAP、PVR)、WHO-FC、Borg 呼吸困难评分、6MWD 以外,还增加了血 BNP、SUA 和 PaO₂ 数个生化指标。资料显示 BNP、SUA 和 PaO₂ 指标可作为评估 PH 患者病情程度、稳定性及预后的重要指标^[19]。血浆 BNP 反映了右室功能不全的严重程度,其基线中位值(150 pg/ml)可区分患者预后的好坏^[12],多项资料显示 BNP 不仅在 PH 患者中水平明显增高,而且与 RHC 测 mPAP、PVR 等存在良好的相关性^[20-21],即血流动力学指标越差,提示右心功能越差,BNP 升高。血 SUA 是体内嘌呤代谢的终末产物,是缺血的周围组织氧化代谢受损的指标^[22]。多个国外研究表明,PH 患者 SUA 水平与疾病的严重程度密切相关,SUA 水平较高的患者病情较重,预后较差,是死亡的独立危险因素,同时也可以判断 PH 治疗的反应^[23-24]。本研究显示,经治疗后 BNP、SUA 水平较基线均有下降,提示治疗有效。动脉 PaO₂ 是评估患者全身氧合状态,与肺血管阻力、肺动脉压力存在密切关系。本研究显示治疗后 PaO₂ 较基线水平升高,提示治疗有效。

总之,贝前列素钠和西地那非在治疗 PH 过程中,初步证实具有良好疗效,可以改善患者的心功能、活动耐力及血流动力学,且不良反应较少,联合使用后可以发挥协同作用使效果达到最大化。同时具有明显的价格优势,药物效价比较高,是符合目前我国绝大多数 PH 患者的需要及承受能力的,在 PH 的治疗中是否能成为安全、有效、经济的治疗方案,还需大样本的进一步研究。

参考文献

- [1] GALEI N, HOEPER M M, HUMBERT M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2009, 34: 1219—1263.
- [2] BULL T M, CLARK B, MCFANN K, et al. Pulmonary vascular dysfunction is associated with poor outcomes in patients with acute lung injury[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2010, 182: 1123—1128.
- [3] SIMONNEAU G, GATZOUKIS MA, ADATIA I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62: D34—41.
- [4] MCLAUGHLIN V V, ARCHER S L, BADESCH D B, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53: 1573—1619.
- [5] MAHAPATRA S, NISHIMURA R A, SORAJJA P, et al. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47: 799—803.
- [6] GALEI N, HOEPER M M, HUMBERT M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. Eur Heart J, 2009, 30: 2493—2537.
- [7] BENZA R L, MILLER D P, BARST R J, et al. An evaluation of longterm survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry[J]. Chest, 2012, 142: 448—56.
- [8] 赵勤华, 荆志成. 贝前列素治疗肺动脉高压的临床应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2011, 9(1): 31—33.
- [9] OKANO Y, YOSHIOKA T, SHIMOUCHI A, et al. Orally active prostacyclin analogue in primary pulmonary hypertension [J]. Lancet, 1997, 349: 1365—1370.
- [10] BARST R J, MCGOON M, MCLAUGHLIN V V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41: 2119—2125.
- [11] 荆志成. 2010 年中国肺高血压诊治指南[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3(2): 62—78.
- [12] 徐凌, 柴晶晶, 蔡柏蔷. 2009 年欧洲呼吸学会和欧洲心脏病学会肺动脉高压指南解读[J]. 国际呼吸杂志, 2010, 30(8): 449—453.
- [13] GALIE N, GHOFRANI H A, TORBICKI A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension [J]. N Engl J Med, 2005, 353: 2148—2157.
- [14] CHAU E M, FAN K Y, CHOW W H. Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Int J Cardiol, 2007, 120: 301—305.
- [15] 熊长明, 何建国, 卢献灵, 等. 口服西地那非治疗肺动脉高压的效果和安全性初步研究[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(6): 370—374.

• 心律失常 •

比较 CHADS₂ 和 CHA₂DS₂-VASc 评分
对非瓣膜性心房颤动卒中和血栓栓塞
发生风险的预测价值——Meta 分析*朱文根¹ 熊琴梅¹ 洪葵^{1,2}

【摘要】 目的:比较 CHADS₂ 和 CHA₂DS₂-VASc 评分对非瓣膜性心房颤动(NVAF)患者卒中和血栓栓塞发生风险的预测价值。**方法:**系统性检索 Cochrane 图书馆, EMBASE, EBSCO 和 PubMed 数据库中有关 CHADS₂ 和 CHA₂DS₂-VASc 评分预测 NVAF 患者卒中和血栓栓塞发生风险的英文文献。采用 STATA 12.0 软件进行统计分析。**结果:**本研究共纳入 11 篇文献。当 C-统计量作为连续型变量分析时, CHADS₂ 评分 C-统计量分布从 0.650 到 0.717, 中位数 0.660; CHA₂DS₂-VASc 评分 C-统计量分布从 0.637 到 0.724, 中位数 0.697, 合并后 C-统计量分别为 0.66(0.66~0.67)和 0.67(0.66~0.68)。当 C-统计量作为分类型变量分析时, CHADS₂ 评分 C-统计量分布从 0.586 到 0.722, 中位数 0.630; CHA₂DS₂-VASc 评分 C-统计量分布从 0.521 到 0.850, 中位数 0.606, 合并后 C-统计量分别为 0.65(0.62~0.67)和 0.63(0.59~0.68), 但存在高异质性, 结果需慎重分析。CHA₂DS₂-VASc 评分低危组的不良事件发生率明显比 CHADS₂ 评分低(0.54% : 1.40%, $P<0.05$), 且将更多的患者划分到高危组(81.0% : 46.0%, $P<0.05$)。**结论:**CHADS₂ 和 CHA₂DS₂-VASc 评分对 NVAF 患者卒中和血栓栓塞发生风险的预测价值相类似。但 CHA₂DS₂-VASc 评分更容易发现真正“低危”患者, 且将更多的患者纳入高危组, 有利于指导临床上预防性治疗。

【关键词】 心房颤动; CHADS₂; CHA₂DS₂-VASc; 卒中; 血栓栓塞

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2015.06.017

【中图分类号】 R541.7 **【文献标志码】** AMeta-analysis of CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc in predicting the stroke and thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillationZHU Wengen¹ XIONG Qinmei¹ HONG Kui^{1,2}⁽¹⁾Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, China; ⁽²⁾Key Laboratory of Molecular Medicine in Jiangxi Province)

Corresponding author: HONG Kui, E-mail: hongkui88@163.com

* 基金项目:教育部创新团基金(No: IRT1141);国家自然科学基金(No: 81160023)

¹南昌大学第二附属医院心内科(南昌, 330006)²江西省分子医学重点实验室(南昌, 330006)

通信作者:洪葵, E-mail: hongkui88@163.com

- [16] 闫芳,夏宇,李威,等. 西地那非治疗肺动脉高压的疗效及安全性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(10):877-879.
- [17] ITOH T, NAGAYA N, FUJII T, et al. A Combination of oral sildenafil and beraprost ameliorate pulmonary hypertension in rats[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169:34-38.
- [18] IKEDA D, TSUJINO I, OHIRA H, et al. Addition of oral sildenafil to beraprost is a safe and effective therapeutic option for patients with pulmonary hypertension[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2005, 45:286-289.
- [19] 杨涛,何建国. 对肺动脉高压患者的管理应有一套完整的策略[J]. 中国循环杂志, 2012, 27(增刊):81-86.
- [20] WILLIAMS M H, HANDLER C E, AKRAM R, et al. Role of Nterminal brain natriuretic peptide (N-TpmBNP) in scleroderma associated pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Heart J, 2006, 27:1485-1494.
- [21] 田庄,郭潇潇,李梦涛,等. B型利钠肽在结缔组织病相关肺动脉高压中的诊断价值[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(2):102-106.
- [22] 李震南,何建国,柳志红,等. 尿酸水平与特发性肺动脉高压病情和预后的关系[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(46):3261-3264.
- [23] DIMITROULAS T, GIANNAKOULAS G. Significance of serum uric acid in pulmonary hypertension due to systemic sclerosis: a pilot study[J]. Rheumatol Int, 2011, 31:263-267.
- [24] JIANG X, HAN Z Y, WANG Y, et al. Hemodynamic variables and clinical features correlated with serum uric acid in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Chin Med J, 2008, 121:2497-2503.

(收稿日期:2015-03-02)