

肺动脉高压

# 肺动脉高压靶向药物改善艾森门格综合征运动耐量及相关因素的 Meta 分析

李强<sup>1,2</sup> 况虹宇<sup>3</sup> 易岂建<sup>1,2</sup>

**[摘要]** 目的:系统评价肺动脉高压(PAH)靶向药物改善艾森门格综合征(ES)的运动耐量及相关因素分析。方法:由2名研究员对中文数据库及英文数据库进行独立检索,分别依据纳入及排除标准进行文献筛选、数据提取及质量评价。依据异质性检验结果决定采用效应模型,采用 Stata 14.1 统计软件进行分析,其中连续性资料采用加权均数差(WMD)及95%置信区间(CI)表示。结果:17篇文献共纳入485例ES患者,包括内皮素受体拮抗剂(ERA)研究10项,磷酸二酯酶5抑制剂(PDE5i)4项及前列环素类3项,治疗期间仅2.6%患者出现死亡,临床事件恶化率不足10%。研究结果显示靶向药物可有效改善ES患者的运动耐量,进一步分析则发现其疗效差异与靶向药物类型、ES患者人群平均年龄、药物治疗时间及是否合并唐氏综合征(DS)存在关系。ERA可提高20~30岁人群6 min步行距离(6MWD)约104.1 m(95%CI:14.12~194.08, P=0.023)及30~40岁人群6MWD约40.88 m(95%CI:17.72~64.04, P=0.001);PDE5i类药物虽可明显改善20~30岁人群的运动耐量(6MWD;WMD=+62.16 m, P<0.0001),但对30~40岁人群的运动耐量改善并不明显(6MWD;WMD=+28.00 m, P=0.656);前列环素类药物则对于30岁以上患者的6MWD改善明显(30~40岁;WMD=+307 m;>40岁;WMD=+85.75 m)。短期药物治疗(12个月以内)可明显增加纳入ES患者的6MWD约58.56 m(P<0.0001),同时改善临床心功能水平(WMD=-0.68, P<0.0001),持续靶向药物治疗则可进一步增加该类患者的运动耐量(P<0.0001)。短期口服波生坦虽不能有效提高ES合并DS患者的6MWD(WMD=+35.50 m, 95%CI:-5.89~76.88, P=0.093; I<sup>2</sup>=0.0%),但长期药物治疗后可明显改善其运动耐量(P=0.005)。结论:

<sup>1</sup>重庆医科大学附属儿童医院心内科(重庆,400014)

<sup>2</sup>儿科学重庆市重点实验室;重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地

<sup>3</sup>重庆医科大学附属第二医院心内科

通信作者:易岂建, E-mail:1105643760@qq.com

总之, Loop-in-Loop 技术可安全有效地应用于电视胸腔镜辅助下的右胸小切口二尖瓣成形手术,术中人工腱索的调整简便易行,术后早期效果满意,是一种值得推广的微创二尖瓣成形技术。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

[1] Girdauskas E, Pausch J, Harmel E, et al. Minimally invasive mitral valve repair for functional mitral regurgitation[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2019, 55 (Suppl 1):i17-i25.

[2] Cui H, Zhang L, Wei S, et al. Early clinical outcomes of thoracoscopic mitral valvuloplasty: a clinical experience of 100 consecutive cases[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2020, 10(4):841-848.

[3] 王炜, 王玮璠, 王石雄, 等. 全胸腔镜下二尖瓣手术 97 例经验总结[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(4): 306-309.

[4] Okamoto K, Yozu R, Kudo M. Loop-in-loop technique in mitral valve repair via minithoracotomy[J]. Ann Thorac Surg, 2012, 93(4):1329-1330.

[5] Maier RH, Kasim AS, Zacharias J, et al. Minimally in-

vasive versus conventional sternotomy for Mitral valve repair: protocol for a multicentre randomised controlled trial (UK Mini Mitral) [J]. BMJ Open, 2021, 11(4):e047676.

[6] Sakaguchi T, Totsugawa T, Kuinose M, et al. Minimally invasive mitral valve repair through right minithoracotomy-11-year single institute experience [J]. Circ J, 2018, 82(6):1705-1711.

[7] Joerg S, Andrew BM, Volkmar F, et al. Minimal invasive mitral valve repair for mitral regurgitation: results of 1339 consecutive patients. [J]. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2008, 4:760-765.

[8] 常青, 徐平, 王吉显, 等. loop 或 Loop-in-Loop 技术腱索重建加二尖瓣成形环置入术治疗二尖瓣关闭不全 [J]. 临床军医杂志, 2016, 10(2):111-114.

[9] Caimmi PP, Sabbatini M, Fusaro L, et al. Politetrafluorene suture used as artificial mitral chord: Mechanical properties and surgical implications[J]. Journal of Cardiovascular Surgery, 2017, 58(6):895-903.

(收稿日期:2021-06-25)

引用本文:李强,况虹宇,易岂建.肺动脉高压靶向药物改善艾森门格综合征运动耐量及相关因素的 Meta 分析[J].临床心血管病杂志,2022,38(5):403-411. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.05.014.

早期靶向药物治疗 ES 可明显改善患者运动耐量,同时需根据患者的临床特征选择较好的药物方案及治疗时间。

[关键词] 肺动脉高压靶向药物;艾森门格综合征;运动耐量;相关因素

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.05.014

[中图分类号] R541.3 [文献标志码] A

## The improved exercise capacity of pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy for Eisenmenger syndrome and related factors:

### A meta-analysis

LI Qiang<sup>1,2</sup> KUANG Hongyu<sup>3</sup> YI Qijian<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400014, China; <sup>2</sup>Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; China International Science and Technology Cooperation Base of Child development and Critical Disorders; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics; <sup>3</sup>Department of Cardiology, Chongqing Medical the Second Affiliated Hospital)

Corresponding author: YI Qijian, E-mail: 1105643760@qq.com

**Abstract Objective:** To evaluate changes and related factors of exercise tolerance in pulmonary arterial hypertension (PAH)-specific drugs for Eisenmenger Syndrome (ES) systematically. **Methods:** Two investigators have searched Chinese databases and English databases, independently. After that, literature screening, data extraction and quality assessment were performed. The analyses used Stata 14.1 where weighted mean difference (WMD) with 95% confidence interval (CI) were calculated for the continuous data. And a randomized-effect model or a fixed-effect model was applied according to the results of the heterogeneity test. **Results:** Seventeen studies those met the inclusion criteria were enrolled in this review, involving 485 patients with ES. It included studies about endothelin receptor antagonists (ERAs,  $n=10$ ), phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5i,  $n=4$ ) and prostanooids ( $n=3$ ). Only 2.6% of patients died, and the rate of clinical worsening was not reach on 10%. Outcomes have showed that specific drugs could effectively improve exercise tolerance in ES patients, and it further indicated the differences might be resulted from: 1) type of the targeted drugs; 2) mean age of ES patient group; 3) The duration of therapeutic administration and 4) Down's syndrome. We found that ERAs could increase 6MWD by 104.1 meters (95%CI: 14.12-194.08,  $P=0.023$ ) in groups aged 20-30 and 40.88 meters (95%CI: 17.72-64.04,  $P=0.001$ ) in groups aged 30-40. Although PDE5i drugs could significantly improve exercise capacity of individuals of a mean age at 20-30 years old level (6MWD: WMD = +62.16 meters,  $P<0.0001$ ), but not significantly improve that of ES patients at 30-40 year-old level (6MWD: WMD = +28.00 meters,  $P=0.656$ ). Prostacyclin drugs greatly improved 6MWD in patients over 30 years old (30-40 years old: WMD = +307 meters; >40 years old: WMD = +85.75 meters). Short-term drug therapy (<12 months) significantly increased the 6MWD of ES patients by 58.56 meters ( $P<0.0001$ ) and improved clinical cardiac function (WMD = -0.68,  $P<0.0001$ ), while continued targeted drug therapy further increased exercise tolerance of these patients ( $P<0.0001$ ). Although a short-term bosentan could not effectively improve the 6MWD of ES patients with DS (WMD = +35.50 meters, 95%CI: -5.89-76.88,  $P=0.093$ ;  $I^2=0.0\%$ ), but a long-term treatment could significantly improve exercise tolerance ( $P=0.005$ ). **Conclusion:** Early PAH-specific drugs should be applied for ES to improve exercise tolerances significantly. And the detailed therapeutic regimens and duration can be selected based on the clinical characteristics of ES patients for a better prognosis.

**Key words** pulmonary arterial hypertension-specific drugs; Eisenmenger syndrome; exercise tolerances; the related factors

先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 多是由于儿童在胚胎心血管发育时期受到多种因素作用引起,后期可因左向右分流致持续性肺血管压力及阻力升高,引起肺循环压力达到或者超过体循环压力,最终产生双向甚至右向左分流的一种病理状态,即艾森门格综合征 (亦称艾森曼格综合征, Eisenmenger syndrome, ES)<sup>[1-3]</sup>。目前临床对 ES 的治疗方法仍相对局限,通常认为一旦出

现 ES 则失去手术治疗机会,仅通过强心、利尿及改善氧合等姑息治疗方式以缓解患者临床症状,其并不能有效改善患者心肺血管重塑及其长期预后<sup>[4]</sup>。自 20 世纪 90 年代肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 靶向药物提出后,国内外学者认为可通过此类药物降低肺血管压力及阻力,从而使 ES 患者重新获得手术治疗机会。目前靶向药物主要作用于三条途径,包括内皮素受体拮

抗剂(ERA)类(代表药物为波生坦、安利生坦及马西替坦)、磷酸二酯酶 5 抑制剂(PDE5i)类(代表药物西地那非、他达那非及伐地那非)及前列环素类(代表药物依前列醇、伊洛前列素、贝前列素及曲前列环素)等<sup>[5]</sup>,其中西他生坦(sitaxsentan)因其可引起难逆的致死性肝功能衰竭于 2010 年 10 月全球撤市<sup>[6]</sup>。既往本课题组曾对靶向药物治疗 ES 的疗效实施初步分析,但并未对具有不同人群特征的临床疗效进行进一步评估<sup>[7]</sup>。因此该系统综述及 meta 分析旨在对国内外靶向药物治疗 ES 的临床

疗效进行全面评估并分析影响其疗效的相关因素,为该疾病的药物治疗提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 检索策略

两名检索员分别于中文数据库(万方数据资源系统、中国生物医学文献数据库、维普数据库和中国知网)及英文数据库(PubMed、Cochrane Library 及 Embase)对相关文献进行独立检索,其检索式如表 1 所示。文献检索年限由建库至 2021 年 7 月,同时辅以手工检索相关研究中的参考文献。

表 1 文献检索策略  
 Table 1 Search strategy

中文	英文
#1 内皮素受体拮抗剂 OR 波生坦 OR 安利生坦 OR 马西替坦	#1 endothelin receptor antagonist OR ERA OR bosentan OR ambrisentan OR macitentan
#2 磷酸二酯酶 5 抑制剂 OR 西地那非 OR 他达那非	#2 phosphodiesterase type 5 inhibitor OR PDE5i OR sildenafil OR tadalafil
#3 前列环素类似物 OR 伊洛前列素 OR 贝前列素 OR 曲前列环素 OR 依前列醇	#3 prostanoids OR prostacyclin analogs OR iloprost OR beraprost OR treprostinil OR epoprostenol
#4 艾森门格 OR 艾森曼格 OR Eisenmenger syndrome OR ES	#4 Eisenmenger syndrome OR ES
#5 #1 OR #2 OR #3	#5 #1 OR #2 OR #3
#6 #4 AND #5	#6 #4 AND #5

### 1.2 纳入标准

①研究类型:临床研究,包括随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)及非随机对照研究(non-randomized controlled trial, NRCT)(前瞻性研究及回顾性研究);②研究对象:由各种 CHD 引起的 ES 患者,包括房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)、室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)、动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)及其他复杂型或复合型 CHD(Com);③干预措施:采用单一靶向药物治疗且治疗过程中未进行治疗方案改变;④结果:包括纳入参考对象的主要结局和(或)次要结局。

### 1.3 排除标准

①个案报道(<5 例)、系统综述或 Meta 分析、基础实验、会议记录;②研究对象纳入非 ES 患者且数据无法单独提取;③相关西他生坦疗效及安全性的临床研究;④西他生坦及其他药物的数据无法分别单独提取的临床研究;⑤治疗期间采用联合治疗或治疗过程中改为不同类型的靶向药物;⑥同一医学中心有重复数据文献保留含有最完善数据文献。

### 1.4 文献筛选及数据提取

由两名作者分别依据纳入及排除标准对文献进行独立筛选及文献相关数据提取,首先通过阅读

文献题目及摘要对检索文献进行初筛,再阅读全文进行第二次筛查最终纳入文献。提取数据包括:①基本信息:第 1 作者、发表时间、研究类型、研究国家、人数、靶向药物及类型、ES 病因、是否合并唐氏综合征(Down's syndrome, DS)、基础心功能、药物治疗时间(短期治疗:12 个月以内;长期治疗:12 个月以上);②效应指标:6 min 步行距离(6-minute walk distance, 6MWD)、心功能、死亡率及临床恶化事件(如呼吸困难、晕厥及急性心力衰竭等)发生率。

### 1.5 文献质量评估

由两名评价员分别独立对纳入文献质量进行评估,本研究选择 Cochrane 偏倚风险(riskofbias, ROB)评价工具对 RCT 进行文献质量评价<sup>[8]</sup>,而选择 Newcastle-Ottawa 队列研究质量评价标准对队列研究进行文献质量评价([http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp))。若评价者对于文献质量评估存在分歧,则与第 3 者进行讨论后决定。

### 1.6 统计学处理

采用 Stata 14.1 对效应指标进行 Meta 分析。连续性资料用加权均数差(weighted mean difference, WMD)及 95% 的置信区间(confidence interval, CI)表示;二分类资料则选用频数及百分率描

述。各项纳入文献间异质性通过  $Q$  值统计量检验及  $I^2$  进行评估,其中  $P_h$  值  $<0.05$  及  $I^2 >50\%$  表示各项研究存在明显异质性,此时通过敏感性分析或亚组分析分析异质性来源。若通过去除异质性来源后同质性仍较差,则采用随机效应模型合并效应量;反之则选择固定效应模型。本研究采用 Begg's 检验及 Egger's 检验以评估是否存在发表偏倚,若  $P < 0.05$  表示存在一定发表偏倚,需进一步分析偏倚来源。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果及文献基本特征

本研究最终纳入 17 篇文献包括 21 项临床研究<sup>[9-25]</sup>,发表年限从 2003 年至 2019 年,文献筛选流程具体见图 1。该研究纳入 485 例接受不同靶向药物治疗的 ES 患者,可由不同类型 CHD 所致,包括 ASD(26.7%)、VSD(51.3%)、PDA(7.6%)及复杂型或复合型 CHD(14.8%),纳入研究基本特征具体见表 2。

### 2.2 文献质量评价

采用 Cochrane ROB 评价工具对随机对照研

究进行评价,具体评价结果见表 3;非随机对照研究评价则参考 NOS 队列研究质量评价标准,评价结果显示 13 项 NRCT 中均为无高风险偏倚研究,具体评价结果见表 4。所纳入临床研究并未发现低质量。

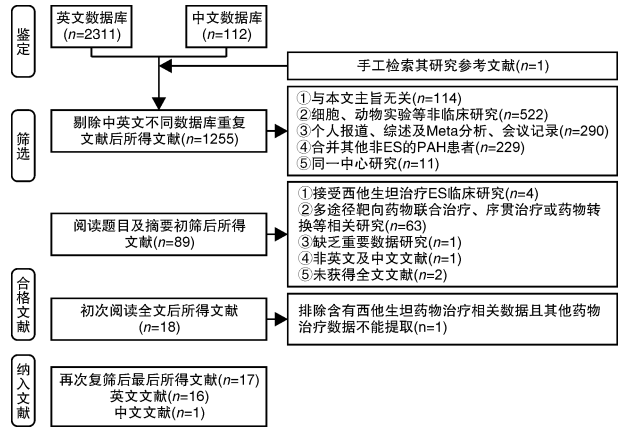


图 1 文献检索结果及流程图

Figure 1 Literature search results and flowchart

表 2 纳入文献的基本特征

Table 2 Basic characteristics of enrolled studies

纳入研究	时间	设计	地区	人数 /例	药物	年龄/岁	病因分类	DS (是/否)	时间 /月	心功 能分级	主要结局
ERAs											
Galia 等 <sup>[9]</sup>	2006	RCT	意大利	37	波生坦	37.2(12.0)	ASD(21.6%) VSD(64.9%) Com(13.5%)	否	4	NA	6MWD
Crepaz 等 <sup>[10]</sup>	2013	NRCT	意大利	7	波生坦	29.6(11.2)	VSD(100.0%)	是(100%)	24	3.0(-)	6MWD
Serino 等 <sup>[11]</sup>	2013	NRCT	意大利	7	波生坦	31.7(-)	VSD(71.4%) Com(28.6%)	是(100%)	24	3.3(0.5)	6MWD
张宏伟等 <sup>[12]</sup>	2013	NRCT	中国	22	波生坦	10.0(5.0)	ASD(4.5%) VSD(50.0%) PDA(13.6%) Com(31.9%)	否	7	2.1(0.3)	6MWD
D'alto 等 <sup>[13]</sup>	2007	NRCT	意大利	22	波生坦	38.0(10.0)	ASD(4.5%) VSD(54.5%) Com(41.0%)	否	12	3.1(0.7)	6MWD
Kermeen 等 <sup>[14]</sup>	2010	NRCT	新西兰	53	波生坦	34.0(12.0)	ASD(3.8%) VSD(37.7%) PDA(1.9%) Com(45.3%)	是(32.1%)	24	3.2(0.5)	6MWD
Kaya 等 <sup>[15]</sup>	2012	NRCT	土耳其	23	波生坦	31.0(12.0)	ASD(26.1%) VSD(65.2%) PDA(8.7%)	否	24	3.2(0.4)	6MWD
Duffels 等 <sup>[16]</sup>	2009	NRCT	荷兰	24	波生坦	38.0(NA)	ASD(58.3%) VSD(29.2%) Com(12.5%)	是(100%)	3	NA	6MWD
Gatzoulis 等 <sup>[17]</sup>	2019	RCT	英国	114	马西替坦	33.0(12.8)	NA	是(17.5%)	4	2.4(0.5)	6MWD
Zuckerman 等 <sup>[18]</sup>	2011	NRCT	美国	17	安立生坦	32.2(11.9)	ASD(52.9%) VSD(41.2%) Com(5.9%)	是(17.6%)	30	NA	6MWD
PDE5i											
Zhang 等 <sup>[19]</sup>	2011	NRCT	中国	84	西地那非	28.0(9.0)	ASD(29.8%) VSD(40.5%) PDA(27.4%) Com(2.4%)	否	12	2.6(0.7)	6MWD

纳入研究	时间	设计	地区	人数/例	药物	年龄/岁	病因分类	DS (是/否)	时间/月	心功能分级	主要结局
Chua 等 <sup>[20]</sup>	2007	NRCT	中国	7	西地那非	37.0(11.0)	ASD(71.4%) VSD(28.6%)	否	6	3.3(0.7)	6MWD
Bharani 等 <sup>[21]</sup>	2007	RCT	印度	8	他达那非	28.0(9.4)	NA	否	1	NA	6MWD
Mukhopadhyay 等 <sup>[22]</sup>	2011	RCT	印度	28	他达那非	29.3(11.7)	ASD(50.0%) VSD(46.4%) Com(3.6%)	否	1.5	2.2(0.4)	6MWD
Chon 等 <sup>[23]</sup>	2017	NRCT	韩国	11	伊洛前列素	44.2(12.2)	ASD(9.1%) VSD(54.5%) PDA(27.3%) Com(9.1%)	否	12	3.4(0.5)	6MWD
Cha 等 <sup>[24]</sup>	2013	NRCT	韩国	13	伊洛前列素	45.0(11.0)	ASD(30.8%) VSD(61.5%) PDA(23.1%) Com(15.4%)	否	6	3.3(0.5)	6MWD
Fernandes 等 <sup>[25]</sup>	2003	NRCT	美国	8	依前列醇	36.3(14.9)	ASD(37.5%) VSD(25.0%) PDA(12.5%) Com(12.5%)	否	3	3.8(0.4)	6MWD

表 3 纳入随机对照试验文献质量评价\*

Table 3 Quality assessment of randomized controlled trials

纳入研究	随机分配 配方案 产生	分配 方案 隐藏	数据 结果 完整	未选择 性报告 结果	无明显 其他偏 倚	文献 质量
Galia 等 <sup>[9]</sup>	A	A	A	A	A	H
Gatzoulis 等 <sup>[17]</sup>	A	B	A	A	A	M
Bharani 等 <sup>[21]</sup>	B	B	A	A	B	M
Mukhopadhyay 等 <sup>[22]</sup>	B	B	A	A	B	M

\* 质量评价采用 Cochrane ROB 评价工具评估,各评价条目分为 A(是)、B(不清楚)、C(否)3 级,表示为低风险、中等风险及高风险。若所有评价条目均为低风险,则文献质量评价为高质量;若有一个条目或多个条目为中等风险,则文献质量评价为中等质量;若其中一个条目或多个条目为高风险,则文献质量评价为低质量。

### 2.3 安全性

研究显示大多数 ES 患者接受靶向药物治疗耐受性良好,临床恶化事件发生率不足 10%。不同类型靶向药物引起的不良反应症状及程度不同,ERAs 一般多为肝功能损害(19.3%)、四肢水肿(15.6%)及头痛(14.1%)等,约 4.0% 患者出现血管迷走性晕厥、心律失常等心血管不良事件。PDE5i 治疗后约 35.1% 患者可出现一过性头痛,29.1% 可出现皮肤潮红,但此类药物不良反应症状相对较轻且后期逐渐自行缓解。Chon 等<sup>[23]</sup>及 Cha 等<sup>[24]</sup>则发现 ES 患者短期吸入伊洛前列素无明显不良反应发生。

表 4 纳入队列研究文献质量评价\*

Table 4 Evaluation of literature quality of included cohort studies

纳入研究	(队列)选择				可比性 <sup>§</sup>	结局			评分
	暴露队列 的代表性	非暴露队 列的选择	暴露资料 的来源	证实研究初始 无观察结果		结局 评价	随访时限 是否足够	队列随访 适当 <sup>#</sup>	
Crepaz 等 <sup>[10]</sup>	1	—	1	1	1	1	1	1	7
Serino 等 <sup>[11]</sup>	1	—	1	1	1	1	1	—	6
张宏伟等 <sup>[12]</sup>	1	—	1	1	2	1	—	—	6
D'alto 等 <sup>[13]</sup>	1	—	1	1	2	1	—	1	7
Kermeen 等 <sup>[14]</sup>	1	—	1	1	1	1	1	1	7
Kaya 等 <sup>[15]</sup>	1	—	1	1	2	1	1	1	8
Duffels 等 <sup>[16]</sup>	1	—	1	1	1	1	—	1	6
Zuckerman 等 <sup>[18]</sup>	1	—	1	1	2	1	1	1	8
Zhang 等 <sup>[19]</sup>	1	—	1	1	1	1	—	1	6
Chau 等 <sup>[20]</sup>	1	1	1	1	1	1	—	1	7
Chon 等 <sup>[23]</sup>	1	—	1	1	1	1	—	1	6
Cha 等 <sup>[24]</sup>	1	—	1	1	1	1	—	1	6
Fernandes 等 <sup>[25]</sup>	1	—	1	1	1	1	—	1	6

\* 非随机对照试验质量评价采用 Newcastle-Ottawa(NOS)队列研究质量评价清单,总分定义为 9 分,≥7 分提示低风险;§ 可比性:1)研究控制单一靶向药物治疗 PAH;2)研究控制了任何其他混杂因素(控制纳入对象未合并其他遗传代谢性疾病,如 DS)。<sup>#</sup> 失访率<5%;

## 2.4 影响靶向药物治疗 ES 临床疗效的相关因素分析

**2.4.1 药物类型** 纳入文献分别探讨 ERAs(N=10)、PDE5i(N=4)以及前列环素类药物(N=3)靶向治疗 ES 的临床疗效。作为评估 PAH 患者研究终点运动耐量最重要的效应指标,Meta 分析结果显示靶向药物可有效提高 ES 患者的 6MWD(WMD = +65.3 m, 95% CI: 42.1~88.5,  $P < 0.0001$ ;  $I^2 = 70.5\%$ ),其中 ERAs 可增加患者 6MWD 约 44.1 m(95% CI: 22.5~65.7,  $P < 0.0001$ ;  $I^2 = 37.7\%$ ),PDE5i 约 60.7 m(95% CI: 40.9~80.6,  $P < 0.0001$ ;  $I^2 = 0.0\%$ ),前列环素类药物则可明显提高该类患者 6MWD 约 153.8 m(95% CI: 32.8~274.9,  $P = 0.013$ ;  $I^2 = 70.5\%$ )(图 2)。心功能评估发现 3 种靶向药物均可明显改善 ES 患者的心功能,其中前列环素类药物治疗后心功能改善最明显(WMD = -1.27, 95% CI: -1.56~-0.99,  $P < 0.0001$ ),ERAs 及 PDE5i 分别降低心功能 0.59(95% CI: -0.86~-0.33,  $P < 0.0001$ )及 0.55(95% CI: -0.85~-0.26,  $P < 0.0001$ )(图 3)。

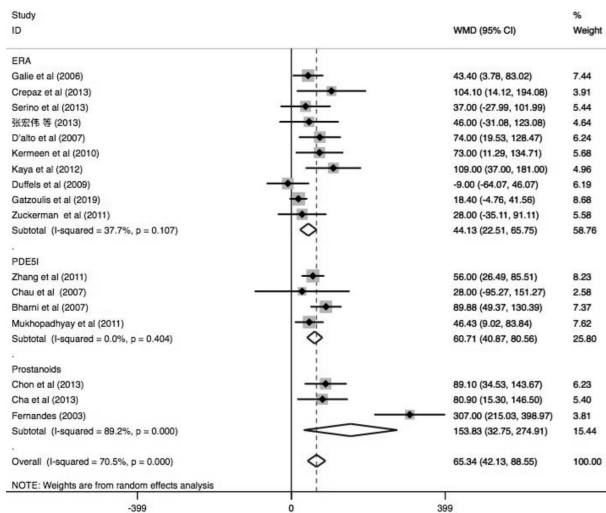


图 2 靶向药物治疗 ES 的 6MWD 森林图

Figure 2 Forest plot of 6MWD in specific drug therapy for ES

**2.4.2 研究对象平均年龄** ES 患者预后与 CHD 发生时间存在明显相关性,进一步对不同平均年龄阶段的 ES 患者群体进行疗效分析。研究结果显示靶向药物可以明显改善成年患者群体( $\geq 18$ 岁)的运动耐量,在不同年龄阶段群体分别增加其 6MWD 约 64.36 m(18~30 岁; 95% CI: 42.68~86.04,  $P < 0.0001$ ),64.37 m( $> 30 \sim 40$  岁; 95% CI: 25.48~103.26,  $P = 0.001$ )及 85.75 m( $> 40$  岁; 95% CI: 43.80~127.70,  $P < 0.0001$ ),同时改

善心功能分级 0.43(WMD = -0.43, 95% CI: -0.66~-0.20,  $P < 0.0001$ ),0.85(WMD = -0.85, 95% CI: -1.22~-0.48,  $P < 0.0001$ )及 1.17(WMD = -1.17, 95% CI: -1.43~-0.91,  $P < 0.0001$ )。进一步评估发现纳入研究中 ERAs 及 PDE5i 药物均用于平均 40 岁以内的人群,其中 ERAs 可提高 20~30 岁人群 6MWD 约 104.1 m(95% CI: 14.12~194.08,  $P = 0.023$ )及  $> 30 \sim 40$  岁人群 6MWD 约 40.88 m(95% CI: 17.72~64.04,  $P = 0.001$ );PDE5i 类药物虽可明显改善 20~30 岁人群的运动耐量(6MWD; WMD = +62.16 m,  $P < 0.0001$ ),但对  $> 30 \sim 40$  岁人群的运动耐量改善并不明显(6MWD; WMD = +28.00 m,  $P = 0.656$ );前列环素类药物则对于 30 岁以上患者的 6MWD 改善明显( $> 30 \sim 40$  岁; WMD = +307 m;  $> 40$  岁; WMD = +85.75 m)。张宏伟等<sup>[12]</sup>则发现波生坦对未成年患者的 6MWD 有一定程度改善,差异并无统计学意义( $P = 0.242$ ),心功能保持稳定无明显改善。

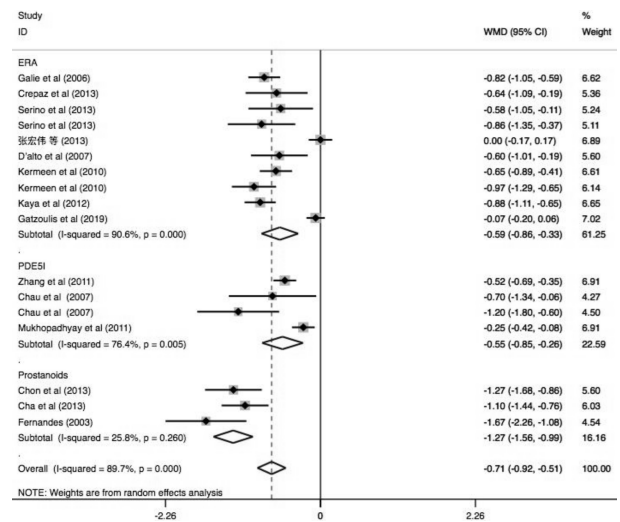


图 3 靶向药物治疗 ES 的心功能水平森林图

Figure 3 Forest plot of cardiac function in specific drug therapy for ES

**2.4.3 药物治疗时间** Meta 分析及亚组分析结果显示短期(12 个月以内)靶向药物治疗可明显增加纳入 ES 患者的 6MWD 约 58.56 m(WMD = +58.56 m, 95% CI: 34.24~82.87,  $P < 0.0001$ ;  $I^2 = 71.7\%$ ),同时改善临床心功能水平(WMD = -0.68, 95% CI: -0.93~-0.43,  $P < 0.0001$ ;  $I^2 = 90.9\%$ ),持续靶向药物治疗则可进一步增加该类患者的运动耐量(6MWD; WMD = +70.41 m, 95% CI: 43.71~97.11,  $P < 0.0001$ ,  $I^2 = 0.0\%$ ;心功能分级: WMD = -0.80, 95% CI: -0.93~-0.67,  $P < 0.0001$ ,  $I^2 = 0.0\%$ )。进一步分析结果

显示 ERAs 类药物短期可提高 6MWD 约 37.36 m ( $P < 0.0001$ ), 长期治疗则可延长至 64.80 m ( $P < 0.0001$ ); PDE5i 仅对短期的运动耐量进行评估 (6MWD; WMD = +59.46 m,  $P < 0.0001$ ); 而前列环素类药物对 ES 患者短期运动耐量的改善无统计学差异 ( $P = 0.090$ ), 但持续药物治疗可明显提高患者运动耐量 ( $P = 0.001$ )。

**2.4.4 DS** 本研究中明确合并 DS 的 ES 患者约占 16.1%, 其中 3 项波生坦相关研究仅纳入 ES-DS 患者并对其治疗前后运动耐量及生活质量进行评估。虽 Duffels 等<sup>[16]</sup>曾认为该药物仅在最初 3 个月内改善患者 6MWD, 而长期治疗效果并不明显, 但 meta 分析结果却显示短期口服波生坦并不能有效提高 6MWD (WMD = 35.50 m, 95% CI: -5.89 ~ 76.88,  $P = 0.093$ ;  $I^2 = 0.0\%$ ), 长期药物治疗后可增加 ES-DS 患者的 6MWD 约 76.44 m (95% CI: 22.64 ~ 130.24), 持续改善运动耐量且具有统计学差异 ( $P = 0.005$ )。与此同时, Crepaz 等<sup>[10]</sup>及 Serino 等<sup>[11]</sup>发现长期波生坦治疗可进一步改善患者心功能状态、氧饱和度及呼吸困难指数等, 是治疗 ES-DS 安全有效的靶向药物。

### 2.5 发表偏倚

Begg's 检验及 Egger's 检验结果显示各纳入研究不存在明显发表偏倚 (Begg's:  $P = 0.202$  及 Egger's:  $P = 0.821$ ), Begg's 检验结果见图 4。

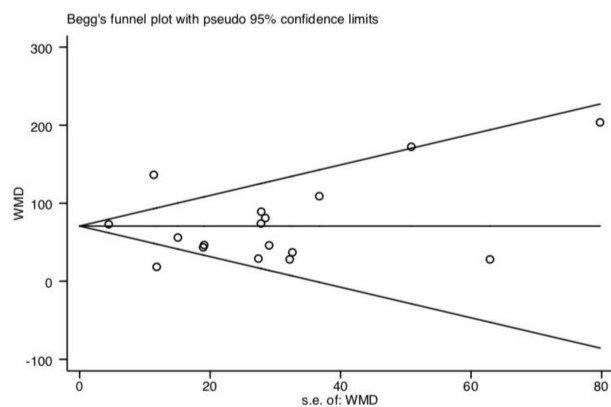


图 4 Begg's 检验  
Figure 4 Begg's test

### 3 讨论

ES 是 PAH-CHD 的一种特殊类型, 早期因缺乏临床特异性多失去手术最佳时机<sup>[26-27]</sup>, 前期临床试验虽已显示 PAH 靶向药物治疗可一定程度改善 ES 患者运动耐量及相应血管重塑, 但目前对该类患者的药物选择仍多取决于临床经验治疗<sup>[4]</sup>。本研究共纳入文献 17 篇涵盖 485 例 ES 患者, 其中 VSD 占 50% 以上 (可能与 VSD 持续性肺循环高血流相关<sup>[28]</sup>); ES 患者接受靶向药物治疗 (包括 E-

RA 67.2%、PDE5i 26.2% 及前列环素类 6.6%) 后心功能可有一定程度改善, 且死亡风险及临床恶化率相对较低, 不良反应较轻, 提示靶向药物为 ES 安全有效的临床方案<sup>[29-32]</sup>。Hascoët 等<sup>[33]</sup>曾发现靶向药物治疗可使 ES 患者早期临床疗效及血流动力学均有改善, 但后期效果逐渐下降且存在个体差异, 因此对具有不同特征的 ES 患者临床疗效可分别进行评估。

靶向药物治疗 ES 的短期及长期临床疗效的 Meta 分析及亚组分析结果显示三种靶向药物治疗均可有效改善 ES 患者临床疗效, 包括增加 6MWD 水平及改善心功能, 其中以前列环素类药物治疗效果更明显, 治疗后可增加 6MWD 约 153.8 m (95% CI: 32.8 ~ 274.9,  $P = 0.013$ ) 及降低心功能分级 (WMD = -1.27, 95% CI: -1.56 ~ -0.99,  $P < 0.0001$ ), 而 ERAs 类药物及 PDE5i 类药物改善效果相近, 前者可改善 6MWD 约 44.1 m (95% CI: 22.5 ~ 65.7,  $P < 0.0001$ ) 及心功能水平 (WMD = -0.59, 95% CI: -0.86 ~ -0.33,  $P < 0.0001$ ), 而 PDE5i 类药物则可增加 6MWD 约 60.7 m (95% CI: 40.9 ~ 80.6,  $P < 0.0001$ ) 及心功能水平 (WMD = -0.55, 95% CI: -0.85 ~ -0.26,  $P < 0.0001$ )。对靶向药物治疗不同 (平均) 年龄阶段的 ES 患者运动耐量进行分析, 结果显示 PAH 靶向药物可明显提高成年患者的 6MWD 及改善其心功能水平, 可增加不同年龄阶段 6MWD 约 64.36 m (18 ~ 30 岁)、64.37 m (30 ~ 40 岁) 及 85.75 m (>40 岁), 同时可改善其心功能水平分别为 0.43, 0.85 及 1.17。进一步分析结果显示不同类型靶向药物对于不同平均年龄阶段的 ES 群体的运动耐量改善有一定差异, 目前临床研究结果显示 ERAs 及 PDE5i 类药物均可明显提高平均年龄为 20 ~ 30 岁的 ES 人群 6MWD, 而对于 >30 ~ 40 岁的 ES 患者 ERAs 虽仍可提高该部分人群 6MWD 约 40.88 m ( $P = 0.001$ ), 但 PDE5i 对此类人群的运动耐量改善有所下降 (6MWD; WMD = +28.00 m,  $P = 0.656$ )。前列环素类药物可明显提高 30 岁以上患者的运动耐量 (>30 ~ 40 岁: WMD = +307 m; >40 岁: WMD = +85.75 m)。纳入研究群体缺少未成年数据, 仅一项国内研究发现波生坦可对未成年的 6MWD 有一定程度改善, 而心功能水平改善不明显, 这一差异可能与不同年龄阶段的 ES 患者肺血管重塑情况存在一定相关性。因此对相对年轻患者采用 ERAs 及 PDE5i 类药物可明显改善运动耐量, 而相对年长者 ERAs 及前列环素类药物可能相对有效。同时, 不同治疗时间对 ES 患者的运动耐量效果影响, meta 分析及亚组分析结果 ERAs 类药物短期则可提高 6MWD 水平约 37.36 m ( $P < 0.0001$ ), 长期治疗则可延长至 64.80 m ( $P <$

0.0001);短期的 PDE5i 对运动耐量则有明显改善 ( $P < 0.0001$ );前列环素类药物对 ES 患者短期运动耐量的改善并不明显 ( $P = 0.090$ ),而持续药物治疗则可明显提高其运动耐量 ( $P = 0.001$ )。

合并 DS 的患者是 ES 人群中的一个重要亚组,此类人群出现低氧血症及心功能不全的风险较非 DS 人群更高。目前临床对于此类患者的特异性治疗研究相对欠缺,而波生坦作为一种广泛应用于临床的非选择性 ERA,可持续性改善 ES 患者的运动耐量及临床症状、一定程度延缓及改善肺血管重塑以使患者获得手术机会。本研究中明确合并 DS 的 ES 患者约占 16.1%,3 项波生坦相关研究仅纳入 ES-DS 患者并对其治疗前后运动耐量及生活质量进行评估,结果显示短期口服波生坦并不能有效提高 ES-DS 患者的 6MWD ( $WMD = +35.50$  m, 95%  $CI: -5.89 \sim 76.88$ ,  $P = 0.093$ ;  $I^2 = 0.0\%$ ),但长期口服波生坦治疗可增加 ES-DS 患者的 6MWD 约 76.44 m (95%  $CI: 22.64 \sim 130.24$ ),持续改善运动耐量且具有统计学差异 ( $P = 0.005$ ),而 Crepez 等<sup>[10]</sup>及 Serino 等<sup>[11]</sup>发现长期波生坦治疗可进一步改善患者心功能状态、氧饱和度及呼吸困难指数等。既往研究显示新型 ERAs,如安立生坦及马西替坦较波生坦具有较小的肝损害性,且安立生坦联合西地那非治疗对 CHD 合并中重度 PAH 患者的心功能及心脏重塑可能稍优于波生坦<sup>[6,34-35]</sup>,但本研究则并未发现短期的安立生坦及马西替坦治疗可有效改善 ES 患者的 6MWD,因此该类药物对 ES 患者的临床疗效及安全性评估需大样本临床研究进一步验证。

本研究结果发现早期靶向药物治疗可能有效改善 ES 患者(包括 ES-DS 患者)的临床疗效,以提高其远期生存率。且不同类型靶向药物对各年龄段人群的运动耐量改善存在一定差异,长期持续性药物治疗效果更明显。局限性:①部分纳入研究样本相对较小,可能存在一定偏倚;②数据提取及整合过程中仅关注患者治疗前后本身对照,忽略了与安慰剂组或对照组的比较效应;③本研究限于单一靶向药物对 ES 的疗效及安全性评估,缺乏联合用药相关数据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt[J]. Br Med J, 1958, 2(5098): 701-709.
- [2] Gupta R, Shore S, Rodriguez MM, et al. Eisenmenger syndrome[J]. Principles of Pulmonary Protection in Heart Surgery, 2010, 9(5): 171-177.
- [3] Galie N, Manes A, Palazzini M, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome[J]. Drugs, 2008, 68(8): 1049-1066.
- [4] Elshafay A, Truong DH, Aboelnas MM, et al. The effect of endothelin receptor antagonists in patients with Eisenmenger syndrome: A systematic review[J]. Am J of Cardiovasc Drugs Devices, 2017, 18(21): 1-10.
- [5] Opitz C, Rosenkranz S, Ghofrani H A, et al. ESC guidelines 2015 pulmonary hypertension: diagnosis and treatment [J]. Deut Med Wochens, 2016, 141(24): 1764-1770.
- [6] 王利婷,荆志成. 肺动脉高压治疗药物研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(2): 127-134.
- [7] Li Q, Kuang HY, Lu TW, et al. What is the position of PAH-specific drug therapy inpatients with Eisenmenger syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2019, 98(20): e15632.
- [8] Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928.
- [9] Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. Circulation, 2006, 114(1): 48-54.
- [10] Crepez R, Romeo C, Montanaro D, et al. Long-term results of treatment with bosentan in adult Eisenmenger's syndrome patients with Down's syndrome related to congenital heart disease[J]. BMC Cardiovasc Disor, 2013, 13(74): 1-7.
- [11] Serino G, Guazzi M, Micheletti A, et al. Effect of bosentan on exercise capacity and clinical worsening in patients with dual Down and Eisenmenger syndrome [J]. Clin Med Insights Cardiol, 2013, 7(7): 29-34.
- [12] 张宏伟,顾虹. 波生坦治疗儿童艾森曼格综合征的临床观察[J]. 中国医药, 2013, 8(4): 459-460.
- [13] D'Alto M, Vizza CD, Romeo E, et al. Long-term effects of bosentan treatment in adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease(Eisenmenger physiology): safety, tolerability, clinical, and hemodynamic effect [J]. Heart, 2007, 93(5): 621-625.
- [14] Kermeen FD, Franks C, O'Brien K, et al. Endothelin receptor antagonists are an effective long-term treatment option in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease with or without trisomy-21[J]. Heart Lung Circ, 2010, 19(10): 595-600.
- [15] Kaya MG, Lam YY, Erer B, et al. Long-term effect of bosentan therapy on cardiac function and symptomatic benefits in adult patients with Eisenmenger syndrome [J]. J Card Fail, 2012, 18(5): 379-382.
- [16] Duffels MG, Vis JC, van Loon RL, et al. Down patients with Eisenmenger syndrome: is bosentan treatment an option? [J]. Int J Cardiol, 2009, 134(3): 378-



- 383.
- [17] Gatzoulis MA, Landzberg M, Beghetti M, et al. Evaluation of macitentan in patients with Eisenmenger syndrome: results from the randomized, controlled MAESTRO study[J]. *Circulation*, 2019, 139(1):51-63.
- [18] Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(9):1381-1385.
- [19] Zhang ZN, Jiang X, Zhang R, et al. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study [J]. *Heart*, 2011, 97(22):1876-1881.
- [20] Chua EM, Fan KY, Chow WH. Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 120(3):301-305.
- [21] Bharani A, Patel A, Saraf J, et al. Efficacy and safety of PDE-5 inhibitor tadalafil in pulmonary arterial hypertension[J]. *Indian Heart J*, 2007, 59(4):323-328.
- [22] Mukhopadhyay S, Nathani S, Yusuf J, et al. Clinical efficacy of phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil in Eisenmenger syndrome-randomized, placebo-controlled, double[J]. *Congenit Heart Dis*, 2011, 6(5):424-431.
- [23] Chon MK, Cho KI, Cha KS, et al. Effects of long-term iloprost treatment on right ventricular function in patients with Eisenmenger syndrome [J]. *J Cardiol*, 2017, 69(5):741-746.
- [24] Cha KS, Cho KI, Seo JS, et al. Effects of inhaled iloprost on exercise capacity, quality of life, and cardiac function in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease(the Eisenmenger syndrome)(from the EIGER Study)[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(11):1834-1839.
- [25] Fernandes SM, Newburger JW, Lang P, et al. Usefulness of epoprostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger physiology [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91(5):632-635.
- [26] Simonneau G, Gatzoulis M, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62(25):34-41.
- [27] Diller GP, Körten MA, Bauer UM, et al. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(18):1449-1455.
- [28] Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, et al. The Eisenmenger syndrome in adults[J]. *Ann Intern Med*, 1998, 128(9):745-755.
- [29] Duo-Ji MM, Long ZW. Comparative efficacy and acceptability of endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension: A network meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 234:90-98.
- [30] Raja SG, Danton MD, MacArthur KJ, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with sildenafil: from pathophysiology to clinical evidence[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2006, 20(5):722-735.
- [31] Opitz CF, Wensel R, Winkler J, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(18):1895-1902.
- [32] Humbert M, Segal ES, Kiely DG, et al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(2):338-344.
- [33] Hascoët S, Baruteau AE, Humbert M, et al. Long-term outcomes of pulmonary arterial hypertension under specific drug therapy in Eisenmenger syndrome [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2017, 36(4):386-398.
- [34] 梁富翔, 宋兵, 祁泉, 等. 内皮素受体拮抗剂治疗肺动脉高压疗效和耐受性的网状Meta分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2014, 10(6):663-669.
- [35] 牛力, 潘家义, 湛晶晶, 等. 安立生坦与波生坦联合西地那非治疗先天性心脏病合并中重度肺动脉高压疗效的对比研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(4):346-350.

(收稿日期:2021-10-05)