

## • 论著 • 二次研究 •

# 前列环素靶向药物治疗肺动脉高压的系统评价/Meta 分析



赵宏林<sup>1</sup>, 惠旭<sup>2</sup>, 卢振兴<sup>3</sup>, 周磊<sup>3</sup>, 梁富翔<sup>1</sup>, 姚亮<sup>4</sup>

1. 兰州大学第一医院心血管外科 (兰州 730000)
2. 兰州大学公共卫生学院 (兰州 730000)
3. 兰州大学第一临床医学院 (兰州 730000)
4. 香港浸会大学中医学院 (香港 999077)

**【摘要】** **目的** 系统评价前列环素靶向药物治疗肺动脉高压的疗效与安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、CBM、WanFang Data 和 CNKI 数据库, 搜集国内外有关前列环素靶向药物治疗肺动脉高压的随机对照试验 (RCT), 检索时限均为建库至 2018 年 4 月 1 日。由 2 位研究者按纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险; 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 11 个 RCT, 共 2 549 例患者。Meta 分析结果显示: 对比安慰剂, 前列环素靶向药延长了肺动脉高压患者的 6 分钟步行距离 [MD=31.10, 95%CI (16.89, 45.30),  $P<0.001$ ], 降低了患者病死率 [RR=0.62, 95%CI (0.41, 0.94),  $P=0.03$ ], 改善了患者的呼吸功能评分 [MD=-0.88, 95%CI (-1.28, -0.49),  $P<0.001$ ] 和平均肺动脉压力 [MD=-3.31, 95%CI (-4.34, -2.29),  $P<0.001$ ]; 提高患者的心脏指数 [MD=0.32, 95%CI (0.14, 0.51),  $P<0.001$ ]; 然而, 在临床恶化率 [RR=1.27, 95%CI (0.99, 1.63),  $P=0.06$ ]、耐受性 [RR=0.74, 95%CI (0.42, 1.31),  $P=0.30$ ] 和平均肺循环阻力 [MD=-4.35, 95%CI (-8.85, 0.15),  $P=0.06$ ] 方面, 两组差异均无统计学意义。**结论** 前列环素途径靶向药与安慰剂比较能降低 PAH 患者病死率, 改善 PAH 患者的运动能力、呼吸功能和心脏功能, 同时降低了平均肺动脉压力, 但在临床恶化率、耐受性和平均肺循环阻力方面效果尚不明确。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚需进一步研究来验证。

**【关键词】** 肺动脉高压; 前列环素靶向药物; 系统评价; Meta 分析; 随机对照试验

## Prostacyclin drugs for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis

ZHAO Honglin<sup>1</sup>, HUI Xu<sup>2</sup>, LU Zhenxing<sup>3</sup>, ZHOU Biao<sup>3</sup>, LIANG Fuxiang<sup>1</sup>, YAO Liang<sup>4</sup>

1. Department of Cardiovascular Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China
2. School of Public Health, Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China
3. School of the First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China
4. Chinese Medicine Faculty of HongKong Baptist University, HongKong, 999077, P.R.China

**【Abstract】** **Objective** To systematically review the efficacy and safety of prostacyclin for patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). **Methods** We searched PubMed, EMbase, The Cochrane Library, WanFang Data, CBM and CNKI databases for randomized controlled trials (RCTs) compared prostacyclin with placebo from inception to April 2018. Two reviewers independently screened literature, extracted the data and assessed the risk of bias of included studies. Then meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** Eleven RCTs including 2 549 participants were included. The results of meta-analysis showed that, compared with placebo group, prostacyclin group was superior to the placebo group in 6-min walk distance (MD=31.10, 95%CI 16.89 to 45.30,  $P<0.001$ ), mortality (RR=0.62, 95%CI 0.41 to 0.94,  $P=0.03$ ), Brog score (MD=-0.88, 95%CI -1.28 to -0.49,  $P<0.001$ ) and mean pulmonary arterial pressure (MD=-3.31, 95%CI -4.34 to -2.29,  $P<0.001$ ), cardiac index (MD=0.32, 95%CI 0.14 to 0.51,  $P<0.001$ ). But there were no difference between two groups in reducing delaying time to clinical worsening (RR=1.27, 95%CI 0.99 to 1.63,  $P=0.06$ ),

tolerability (RR=0.74, 95%CI 0.42 to 1.31,  $P=0.30$ ) and pulmonary vascular resistance (MD=-4.35, 95%CI -8.85 to 0.15,  $P=0.06$ ). **Conclusions** Current evidence reveals that prostacyclin therapy appeared to have superiority over the placebo in reducing the mortality; improving exercise capacity, respiratory and cardiac function; ameliorating mean pulmonary arterial pressure for pulmonary arterial hypertension. However, the efficacy of prostacyclin in delaying time to clinical worsening, tolerability and pulmonary vascular resistance for pulmonary arterial hypertension is not clear. More high quality RCTs were needed to further verify.

**【Key words】** Prostacyclin; Pulmonary arterial hypertension; Systematic review; Meta-analysis; RCT

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是一种以闭塞和重塑小肺动脉为特征性疾病, 大多数患者的肺血管阻力不断增加, 可能导致右心室衰竭和死亡<sup>[1-3]</sup>。如果不及时治疗, PAH 患者的预期生存期仅为 2.8 年<sup>[4]</sup>。近年来, 随着不同作用靶点的药物不断涌现, 使 PAH 患者的预后得到明显改善<sup>[5]</sup>, 其 1、3 和 5 年的生存率显著提高<sup>[6,7]</sup>。

PAH 的靶向治疗药物主要通过前列环素、一氧化氮 (NO) 和内皮素三条经典途径实现对患者肺动脉高压的调节<sup>[2,3,8]</sup>。其中前列环素是一类强效的血管舒张剂<sup>[9]</sup>, 主要包括: 前列环素类似物 (依前列醇)、伊洛前列素、曲前列尼尔、贝前列素和前列环素 IP 受体激动剂<sup>[2,3,5,10]</sup>。前列环素在肺循环中的生物学作用是由特异性细胞表面受体介导的, 在血小板和内皮细胞上的前列环素受体属于 G 蛋白耦联受体类型。前列环素与受体结合激活 G 蛋白引起细胞内 cAMP 水平升高, cAMP 激活蛋白酶 A, 然后引起血小板聚集性抑制、平滑肌松弛, 以及肺动脉舒张。前列环素及其类似物可对抗血管收缩介质 (如在 PAH 中活化的内皮素) 的作用, 从而舒张肺动脉血管<sup>[11]</sup>。

前列环素及其类似物为目前临床治疗 PAH 的主要药物, 而前列环素 IP 受体的出现又为患者提供了新的选择<sup>[7]</sup>。目前已有随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 探讨了前列环素靶向药物治疗肺动脉高压的疗效, 但不同研究结果间尚存较大差异<sup>[12-22]</sup>。因此, 本研究拟采用系统评价和 Meta 分析的方法分析前列环素靶向药物对肺动脉高压患者的疗效, 以期临床用药提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

**1.1.1 研究类型** RCT, 无论是否采用盲法。

**1.1.2 研究对象** 肺动脉高压患者, 满足 2015 年欧洲 ESC-ERS 指南<sup>[2]</sup>中对肺动脉高压的诊断及分类

标准, 不受患者年龄、种族限制。

**1.1.3 干预措施** 试验组采用前列环素类靶向药; 对照组为安慰剂。

**1.1.4 结局指标** 主要结局指标包括: 病死率和 6 分钟步行距离 (6-minute walk distance, 6MWD)。次要结局指标包括: 临床恶化率 (复合型结局指标, 指患者在治疗期间发生包括住院、心血管问题、肺移植等各类事件的比率)、耐受性 (以各种原因导致退出试验患者为标准)、呼吸功能评分 (Brog dyspnea score) 和血流动力学指标 [包括平均肺动脉压力 (mean pulmonary artery pressure, mPAP)、平均肺循环阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR)、心脏指数]。

**1.1.5 排除标准** ① 非英文和中文文献; ② 重复发表的文献或数据; ③ 无法提取数据的文献。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、CBM、WanFang Data 和 CNKI 数据库, 搜集国内外有关前列环素类靶向药物治疗肺动脉高压疗效的 RCT, 检索时限均为建库至 2018 年 4 月 1 日。英文检索词包括: pulmonary hypertension、lung hypertension、cor hypertension、prostaglandins、prostacyclin、epoprostenol、treprostinil、beraprost、Selexipag; 中文检索词包括: 肺动脉高压、肺高压、肺心病、前列环素、依前列醇、伊洛前列素、曲前列尼尔、贝前列素和前列环素 IP 受体激动剂。所有数据库检索均采用主题词与自由词相结合的方式, 并根据具体数据库适当调整。检索策略都通过多次预检索后确定。此外, 额外检索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、临床试验注册平台 (ClinicalTrials.gov), 同时, 追溯纳入文献和相关 Meta 分析的参考文献。以 PubMed 为例, 具体检索策略见框 1。

### 1.3 文献筛选和资料提取

由 2 位研究人员独立进行文献筛选和资料提取, 并交叉核对, 如有分歧, 则通过讨论解决。采

用预先制定的资料提取表进行资料提取,提取内容包括:①纳入文献的基本信息(纳入研究的标题、第一作者、实施地区等);②研究对象的基线特征(病例数、患者年龄、性别等);③干预措施的具体细节(药物名称、给药途径、剂量、疗程等);④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);⑤所关注的结局指标和结果测量数据(病死率、安全性、6分钟步行距离等)。

### 1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由2位研究人员独立采用Cochrane手册推荐的偏倚风险评估工具<sup>[23]</sup>评价纳入研究的偏倚风险,如意见不一致通过讨论解决。

### 1.5 统计分析

采用RevMan 5.3软件进行统计分析。二分类变量采用风险比(RR)为效应指标,连续性变量采用均数差(MD)为效应指标,各效应指标给出点估计值及其95%CI。纳入研究结果间的异质性采用 $\chi^2$ 检验进行分析(检验水准 $\alpha=0.1$ ),并结合 $I^2$ 定量判断异质性大小。若各研究结果间异质性无统计学差异,采用固定效应模型进行Meta分析;若异质性有统计学意义,采用随机效应模型进行Meta分析,并采用亚组分析探索异质性可能来源。Meta分析的检验水准设为 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检出相关文献8 267篇,经逐层筛选后,最终纳入11个RCT<sup>[12-22]</sup>,共2 549例患者。文献筛选过程及结果见图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1,11个RCT<sup>[12-22]</sup>均

框1 PubMed检索策略

- #1 pulmonary hypertension
- #2 lung hypertension
- #3 cor hypertension
- #4 #1 OR #2 OR #3
- #5 prostaglandins
- #6 prostacyclin
- #7 epoprostenol
- #8 treprostinil
- #9 beraprost
- #10 Selexipag
- #11 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
- #12 #4 AND #11

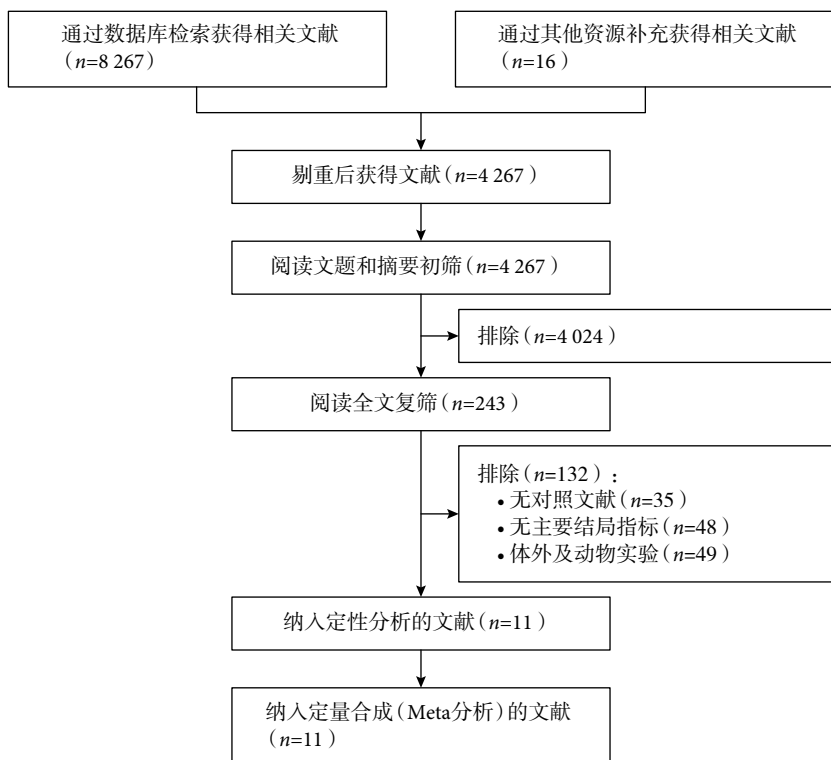


图1 文献筛选流程及结果

\*所检索的数据库及检出文献数具体如下:EMbase (n=3 467)、PubMed (n=3 113)、The Cochrane Library (n=378)、CNKI (n=409)、WanFang Data (n=448)、CBM (n=452)

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	地区	例数 (例, T/C)	女性占比 (T/C)	平均年龄 (岁, T/C)	PAH 分型 (%) <sup>*</sup>	WHO 心功能分级 (%)				干预措施		随访时间 (周)	结局指标
						I	II	III	IV	T	C		
Badesch 2000 <sup>[12]</sup>	北美	56/55	91.0/82.0	53.0/57.3	APAH (100)	0	2.0	75.0	23.0	前列环素 靶向药	安慰剂	12	②⑥⑦⑧
Barst 2003 <sup>[13]</sup>	北美	60/56	87.0/84.0	42/42	IPAH (78) APAH (22)	0	55.0	45.0	0	前列环素 靶向药	安慰剂	48	①②⑤⑥ ⑦⑧
Galiè 2002 <sup>[14]</sup>	欧洲	65/65	64.6/58.5	45.8/45.1	IPAH (53.9) APAH (46.1)	0	48.0	52.0	0	前列环素 靶向药	安慰剂	12	①②③④ ⑤⑥⑦⑧
Hiremath 2010 <sup>[15]</sup>	多国家	30/14	63.0/57.0	30/36	IPAH/FPAH (97) APAH (3)	0	0.0	95.0	5.0	前列环素 靶向药	安慰剂	12	①②③⑤
Jing 2013 <sup>[16]</sup>	多国家	151/77	72.0/75.0	37.8/42.5	IPAH/HPAH (75) APAH (25)	0	33.3	66.7	0	前列环素 靶向药	安慰剂	12	①②③④ ⑤
McLaughlin 2003 <sup>[17]</sup>	北美	17/9	-	-	IPAH (100)	0	0	96.0	4.0	前列环素 靶向药	安慰剂	8	②③⑤⑥ ⑦⑧
Olschewsk 2002 <sup>[18]</sup>	欧洲	101/102	68.3/66.7	51.2/52.8	IPAH (50) APAH (50)	0	59.0	41.0	0	前列环素 靶向药	安慰剂	12	①②③⑥ ⑧
Rubin 1990 <sup>[19]</sup>	北美	11/12	64.0/75.0	-	IPAH (100)	0	9.0	65.0	26.0	前列环素 靶向药	安慰剂	8	①②③⑥
Simonneau 2002 <sup>[20]</sup>	多国家	233/236	85.0/78.0	44.6/44.4	IPAH (58) APAH (42)	0	11.3	81.4	7.2	前列环素 靶向药	安慰剂	12	①③④⑤ ⑥⑦⑧
Simonneau 2012 <sup>[21]</sup>	多国家	3 310	81.8/80.0	54.8/53.8	IPAH (71) APAH (23) FPAH (6)	0	34.0	66.0	0	前列环素 靶向药	安慰剂	17	①④⑥⑦ ⑧
Sitbon 2015 <sup>[22]</sup>	多国家	574/582	79.6/80.1	48.2/47.9	IPAH (56.1) APAH (43.9)	0.8	45.8	52.5	1.0	前列环素 靶向药	安慰剂	12	①②④

① 病死率；② 耐受性；③ 6 分钟步行距离；④ 临床恶化率；⑤ 呼吸功能评分；⑥ 平均肺动脉压力；⑦ 平均肺循环阻力；⑧ 心脏指数；\*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 RCT 的偏倚风险评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法		结果数据的 完整性	选择性报道 研究结果	其他偏倚
			研究者和受试者	测量者			
Badesch 2000 <sup>[12]</sup>	不清楚	不清楚	否	不清楚	完整	不清楚	不清楚
Barst 2003 <sup>[13]</sup>	不清楚	不清楚	是	是	不清楚	不清楚	不清楚
Galiè 2002 <sup>[14]</sup>	不清楚	不清楚	是	不清楚	完整	不清楚	不清楚
Hiremath 2010 <sup>[15]</sup>	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 <sup>[16]</sup>	计算机随机	不清楚	是	是	完整	不清楚	不清楚
McLaughlin 2003 <sup>[17]</sup>	不清楚	不清楚	是	不清楚	完整	无	不清楚
Olschewsk 2002 <sup>[18]</sup>	不清楚	不清楚	否	否	完整	不清楚	不清楚
Rubin 1990 <sup>[19]</sup>	不清楚	密闭信封	否	否	不完整	不清楚	不清楚
Simonneau 2002 <sup>[20]</sup>	不清楚	不清楚	是	不清楚	完整	无	不清楚
Simonneau 2012 <sup>[21]</sup>	计算机随机	不清楚	是	不清楚	完整	选择性报告结果	不清楚
Sitbon 2015 <sup>[22]</sup>	计算机随机	密闭信封	是	是	完整	无	不清楚

为多中心研究，其中 2 个来自欧洲<sup>[14, 18]</sup>，4 个来自北美洲<sup>[12, 13, 17, 19]</sup>，其余 5 个来自多个国家<sup>[15, 16, 20-22]</sup>。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 病死率** 共纳入 9 个 RCT<sup>[13-16, 18-22]</sup>，包含 2 412 例患者。固定效应模型 Meta 分析结果显示：较安慰剂组，前列环素靶向药组能降低肺动脉高压患者病死率，两组差异有统计学意义[RR=0.64, 95%CI (0.43, 0.95), P=0.03] (图 2)。但亚组分析结果显

示，不同类型前列环素靶向药单独与安慰剂比较，虽然有降低死亡率的趋势，但差异均无统计学意义 (P>0.05)。

**2.3.2 6MWD** 共纳入 7 个 RCT<sup>[14-20]</sup>，包含 1 117 例患者。固定效应模型 Meta 分析结果显示：对比安慰剂，前列环素靶向药组延长了肺动脉高压患者的 6 MWD 31.10 米，且差异有统计学意义[MD=31.10, 95%CI (16.89, 45.30), P<0.000 1] (图 3)。亚组分析结果显示，依前列醇与安慰剂比较，两组在

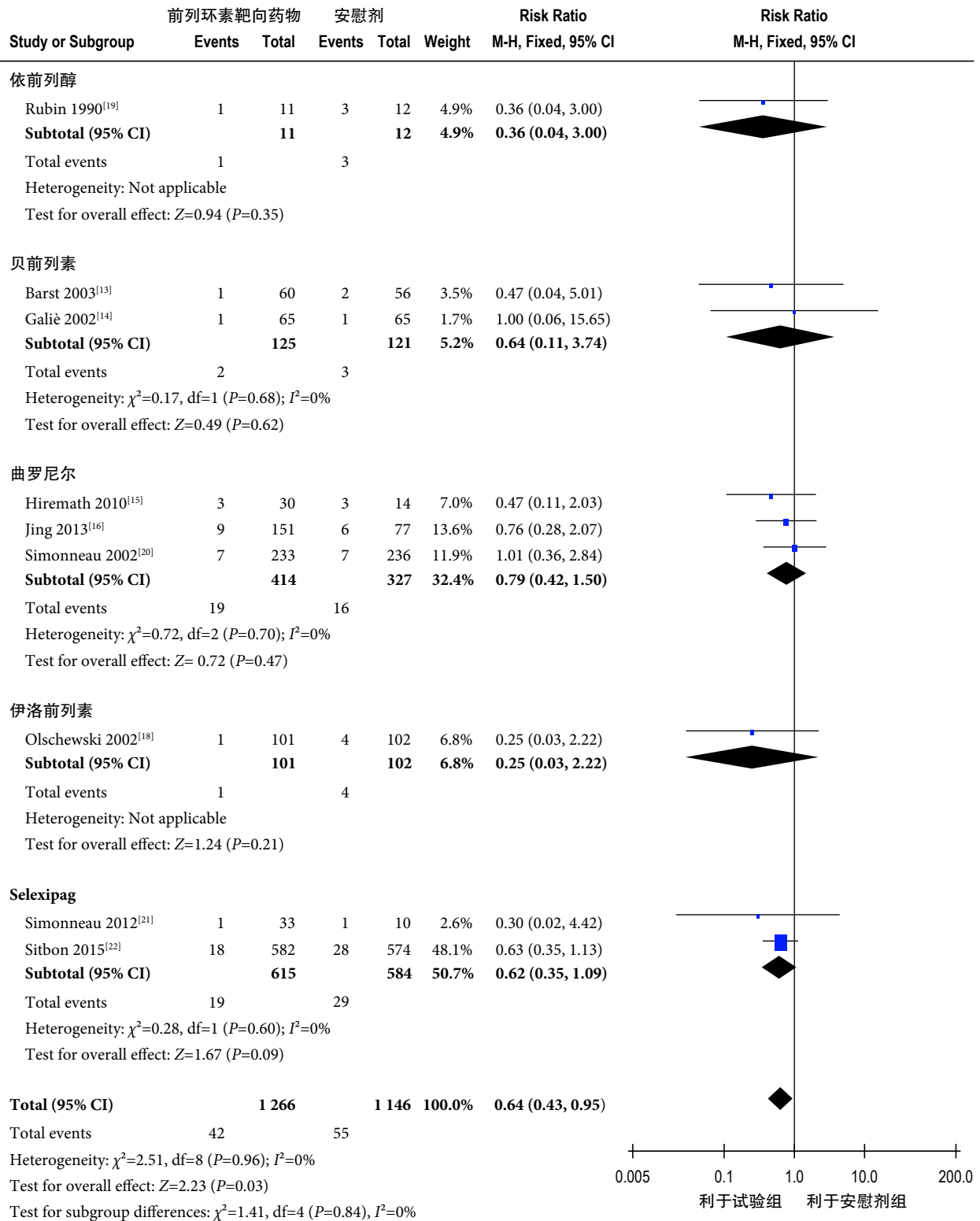


图2 前列环素靶向药物治疗肺动脉高压病死率的 Meta 分析

6MWD 方面差异无统计学意义 ( $P=0.61$ ), 而贝前列素 ( $P=0.02$ )、曲罗尼尔 ( $P=0.03$ ) 和伊洛前列素 ( $P=0.002$ ) 三种前列环素药物均能延长 6MWD 的距离, 差异均有统计学意义。

**2.3.3 临床恶化率** 共纳入 5 个 RCT<sup>[14, 16, 20-22]</sup>, 包含 2 026 例患者。固定效应模型 Meta 分析结果显示:

前列环素靶向药组较安慰剂组不能改善肺动脉高压患者的临床恶化率 [RR=1.22, 95%CI (0.99, 1.50),  $P=0.06$ ], 其差异无统计学意义。亚组分析结果显示, 不同类型前列醇药物 (贝前列素、曲罗尼尔和 selexpag) 相对于安慰剂在降低临床恶化率方面差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

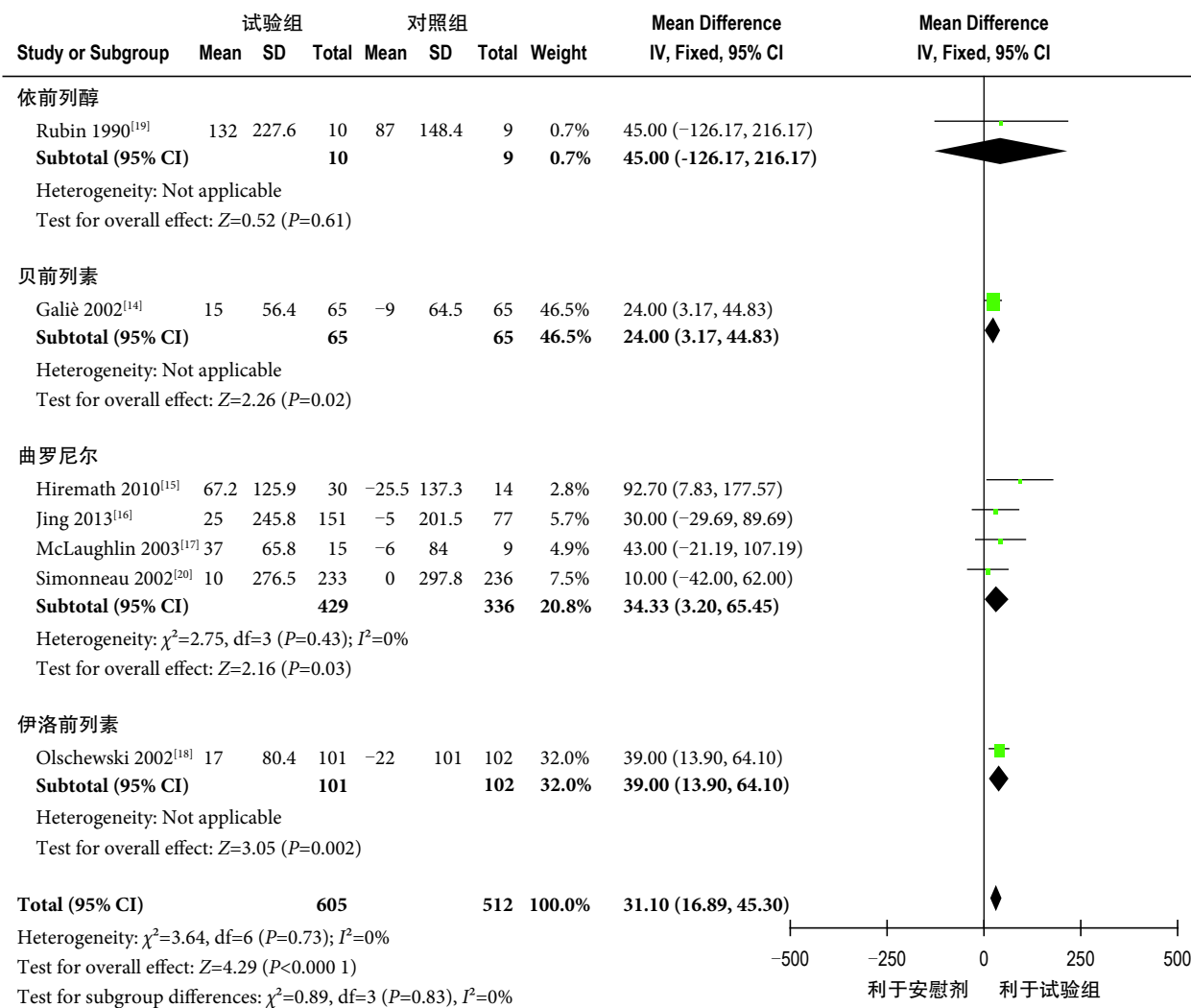


图3 前列环素靶向药物治疗肺动脉高压6分钟步行距离的Meta分析

**2.3.4 耐受性** 共纳入9个RCT<sup>[12-19, 22]</sup>, 包含2 156例患者。随机效应模型Meta分析结果显示: 肺动脉高压患者对前列环素靶向药组的耐受性与安慰剂组之间差异无统计学意义[RR=0.77, 95%CI (0.47, 1.24), P=0.28]。亚组分析结果显示, 伊洛前列素(P=0.02)和Selexipag(P<0.000 1)两个药物的治疗耐受性较安慰剂更好。

**2.3.5 呼吸功能评分** 共纳入9个RCT, 包含951例患者。固定效应模型Meta分析结果显示: 对比安慰剂组, 前列环素靶向药组降低了肺动脉高压患者的呼吸功能评分, 且差异有统计学意义[MD=-0.88, 95%CI (-1.28, -0.49), P<0.000 1] (图4)。亚组分析结果显示, 贝前列素(P=0.04)和曲罗尼尔(P<0.000 1)相对于安慰剂均能够改善患者的呼吸功能评分。

**2.3.6 平均肺动脉压力** 共纳入8个RCT<sup>[12-14, 17-21]</sup>, 包含1 035例患者。固定效应模型Meta分析结果显示: 较安慰剂组, 前列环素靶向药组降低肺动脉

高压患者的平均肺动脉阻力3.23个单位, 差异有统计学意义[MD=-3.31, 95%CI (-4.34, -2.29), P<0.000 01] (图5)。亚组分析结果显示, 依前列醇(P<0.000 1)、曲罗尼尔(P=0.000 3)和伊洛前列素(P=0.000 1)相对安慰剂能够显著降低患者平均肺动脉压。

**2.3.7 平均肺循环阻力** 共纳入7个RCT<sup>[12-14, 17, 18, 20, 21]</sup>, 包含1 041例患者。随机效应模型Meta分析结果显示: 较安慰剂组, 前列环素靶向药组未降低肺动脉高压患者的平均肺循环阻力, 两组差异无统计学意义[MD=-4.35, 95%CI (-8.85, 0.15), P=0.06]。但亚组分析结果显示, 依前列醇(P<0.000 01)、曲罗尼尔(P<0.000 1)、伊洛前列素(P<0.000 01)和Selexipag(P=0.005)均能够改善患者肺循环阻力。

**2.3.8 心脏指数** 共纳入6个RCT<sup>[12-14, 17, 20, 21]</sup>, 包含839例患者。随机效应模型Meta分析结果显示: 较安慰剂组, 前列环素靶向药组能提高肺动脉高压患者的心脏指数, 两组差异有统计学意义[MD=0.32,

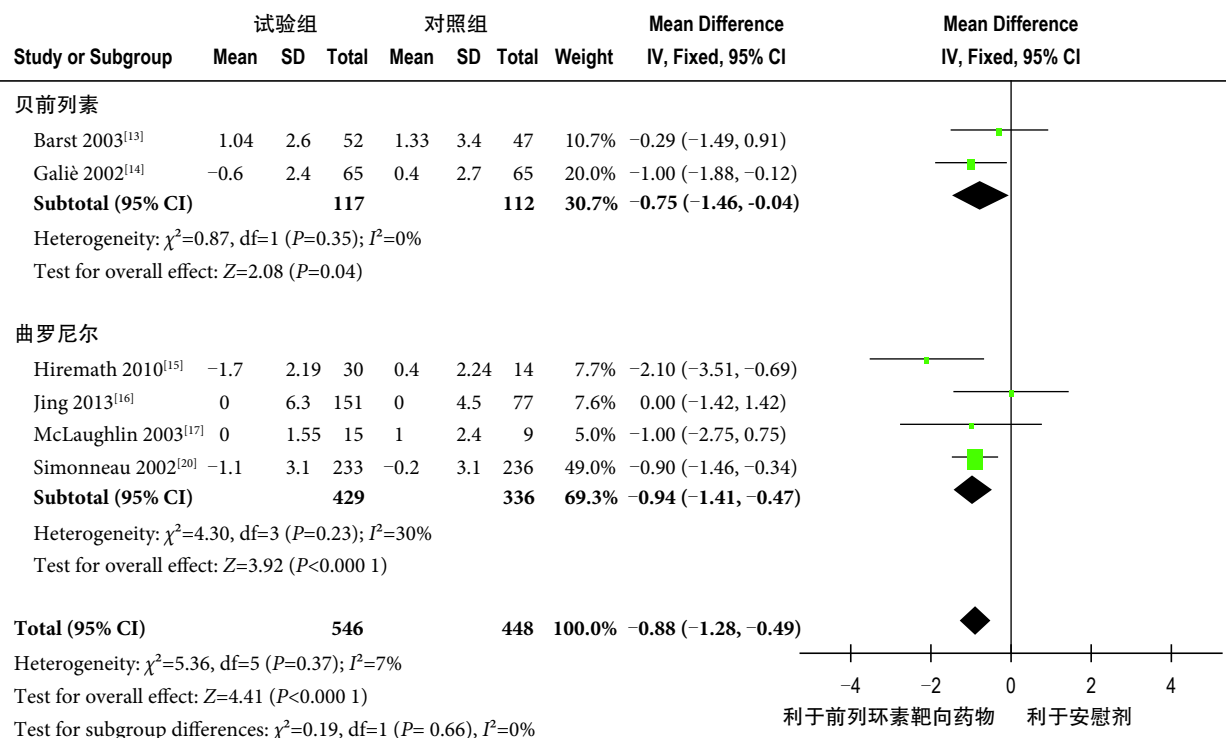


图 4 前列环素靶向药物治疗肺动脉高压呼吸功能评分的 Meta 分析

95%CI (0.14, 0.51),  $P=0.0005$ ] (图 6)。亚组分析结果显示, 依前列素 ( $P<0.00001$ )、曲罗尼尔 ( $P=0.0006$ ) 和 Selexipag ( $P<0.00001$ ) 均能够改善患者的心脏指数。

### 3 讨论

前列环素主要由内皮细胞合成, 通过环磷酸腺苷 (cAMP) 信号通路产生抗血小板聚集、抑制平滑肌增生等作用。前列环素靶向药物可增加血液中前列环素的浓度, 改善患者右心功能和血流动力学, 从而降低肺动脉高压<sup>[9]</sup>, 目前已成为临床治疗 PAH 的主要药物之一<sup>[7]</sup>。但目前关于前列环素靶向药物治疗肺动脉高压的效果尚存争议。本研究结果显示, 前列环素途径靶向药可降低 PAH 患者病死率、呼吸功能评分和平均肺动脉压力, 提高 PAH 患者的 6 分钟步行距离和心脏指数, 但在临床恶化率、耐受性和平均肺循环阻力方面未见优势。最新 CHEST 指南建议: 对于 WHO 心功能处于二级、三级的 PAH 初始治疗患者建议使用前列环素靶向药物的单药治疗。然而既往的 Meta 分析并没有针对单药靶向治疗的疗效进行单独分析<sup>[24]</sup>。虽然当前发表了一些关于不同类型靶向药物以及药物联合靶向治疗 PAH 的效果, 但仍缺乏对同一类型药物的不同药品疗效的详细分析<sup>[25, 26]</sup>。本研究通过亚组分析讨论了不同单药前列环素对 PAH 的治疗效果。

本 Meta 分析结果显示, 贝前列素、曲罗尼尔和伊洛前列素可延长患者的 6 MWD; 伊洛前列素和 Selexipag 能提高患者耐受性; 贝前列素和曲罗尼尔相能改善患者的呼吸功能评分; 依前列醇、曲罗尼尔及伊洛前列素能够显示降低患者平均肺动脉压; 依前列醇、曲罗尼尔、伊洛前列素和 Selexipag 能够改善患者肺循环阻力; 依前列素、曲罗尼尔和 Selexipag 能够改善患者心脏指数。

6MWD 是评价 PAH 患者运动能力的主要指标, 可作为有效的终点替代指标<sup>[27]</sup>。本研究结果显示前列环素靶向药物可延长 PAH 患者的 6MWD, 提示前列环素靶向药物可明显改善 PAH 患者运动能力。这与 Paramothayan<sup>[28]</sup>、Li<sup>[29]</sup>和 Zheng<sup>[30]</sup>等的研究结果一致。肺动脉高压是一类预后极差的疾病, 因而病死率是 PAH 药物治疗的终点结局指标<sup>[31]</sup>。本研究结果显示前列环素靶向药均可降低 PAH 患者的病死率, 这与前期相关研究结果一致。Coeytaux 等<sup>[32]</sup>也证实在三类主要靶向药物中, 仅前列环素衍生物可降低 PAH 患者的病死率, 其他系统评价 /Meta 分析<sup>[29, 30]</sup>也支持这一结果。临床恶化率指在治疗期间出现住院、心血管事件、肺移植等各类不良事件的 PAH 患者所占的比率, 是用于衡量新药治疗 PAH 的有效性和安全性的复合型结局指标<sup>[33]</sup>。但本研究结果显示前列环素靶向药物未能延缓患者的临床恶化率, 这与此前相关研究一致<sup>[30]</sup>。该发

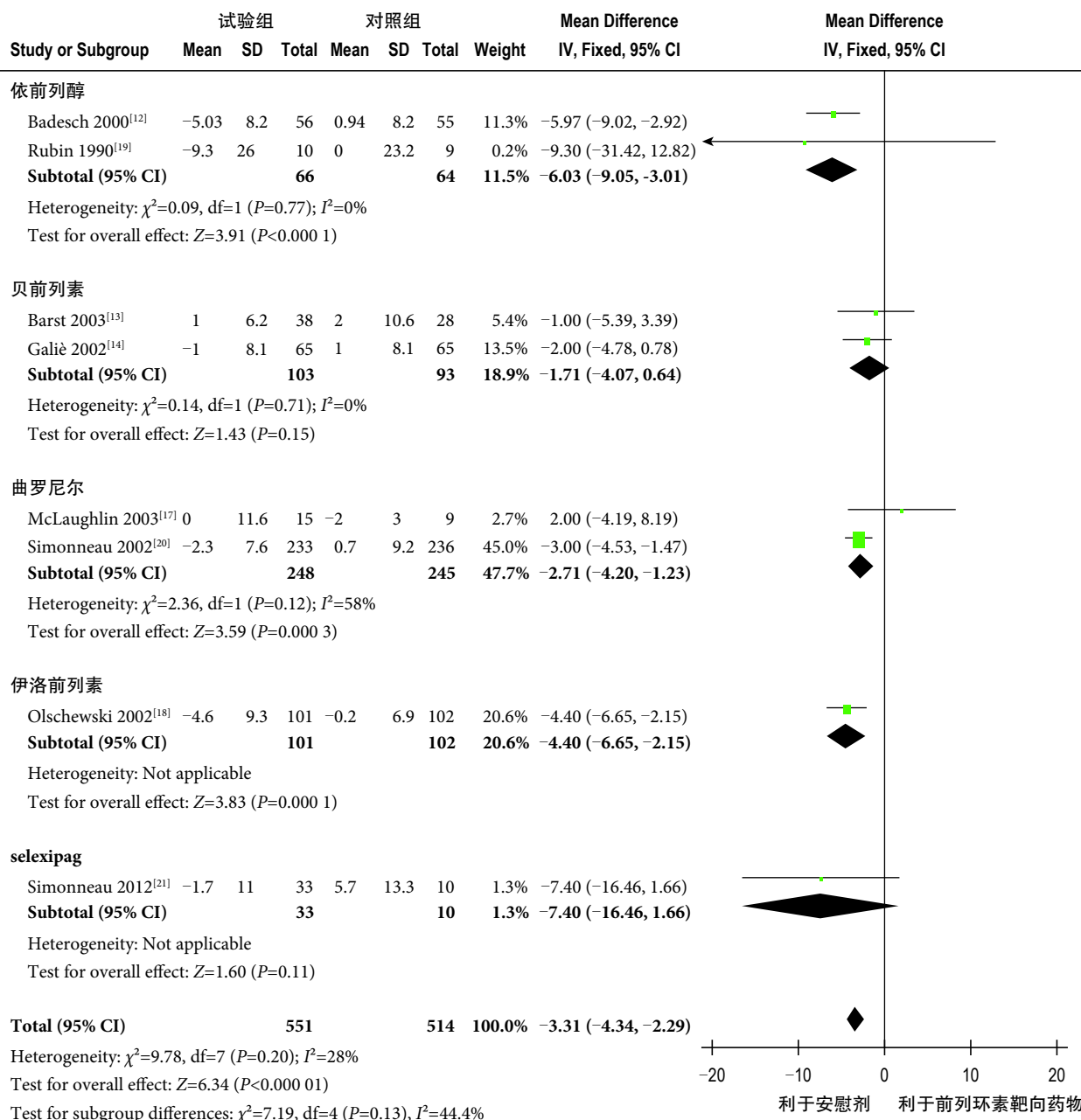


图5 前列腺素靶向药物治疗肺动脉高压平均肺动脉压力的 Meta 分析

现也进一步证实 PAH 患者的预后较差。在血流动力学方面, 本研究结果提示前列腺素靶向药物可明显改善 PAH 患者的心脏指数、降低平均肺动脉压力, 但不能有效改善平均肺循环阻力。现有相关研究提示了前列腺素靶向药物可明显改善 PAH 患者的平均肺动脉压力和平均肺循环阻力<sup>[29, 30]</sup>。需要注意的是, 本研究通过亚组分析比较了不同种类前列腺素在不同结局指标中的效果, 由于亚组内部纳入的研究数量有限, 样本量较小, 存在假阳性风险, 因此本研究结果还有待于未来更多相关研究的进一步证实。

本研究的优势: ① 本文重点讨论单药前列环

素靶向治疗 PAH 的疗效, 结果证实单药治疗 PAH 能明显降低患者病死率, 考虑到联合用药可能会给患者带来更大的副作用和降低耐受性, 因此单药治疗可能对临床用药更具有参考价值; ② 本研究对不同前列腺素的种类进行了亚组分析, 一方面从临床的角度讨论不同药物种类的合理性, 一方面对异质性进行了解释; ③ 本文是第一篇关注该研究主题的中文系统评价, 有利于国内临床医生和指南制订者更好地运用该类证据。

本研究的局限性: ① 由于纳入的原始研究缺乏长期随访数据, 故本研究尚不能探索前列腺素靶向药物治疗肺动脉高压的长期疗效; ② 受纳入研究



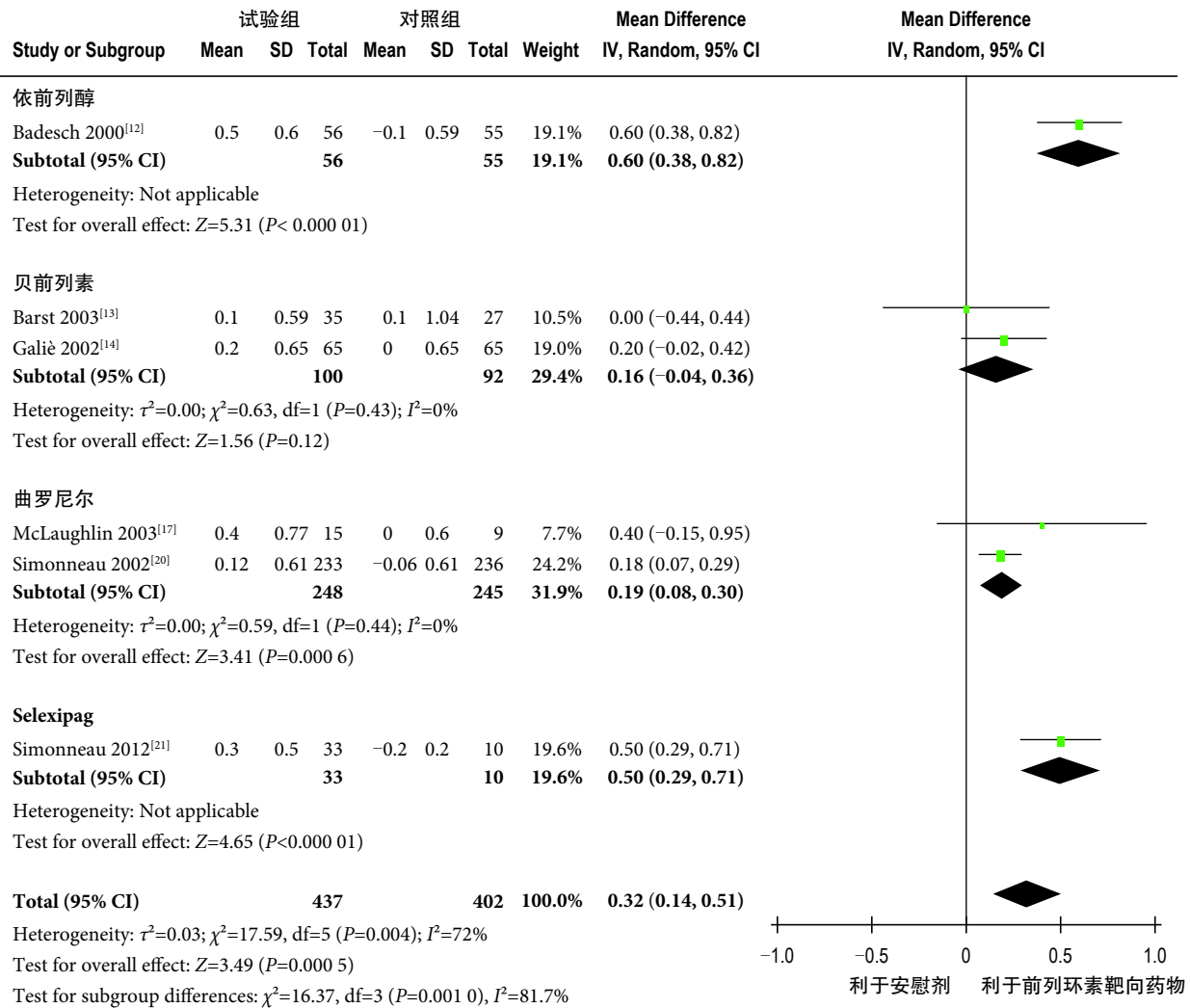


图6 前列环素靶向药治疗肺动脉高压心脏指数的 Meta 分析

数据限制,本研究未进行成本-效益分析,进而不能明确前列环素靶向药治疗肺动脉高压的经济学负担;③在纳入的RCT中,患者的肺动脉高压病理分型各异,而不同病理分型的肺动脉高压对同一药物的药理反应存在差异,这可能对治疗效果造成偏倚;④因纳入研究的方法学质量欠佳,本研究的结果可能存在设计和实施偏倚;⑤受纳入研究限制,本研究并未就各类药物的不同剂量、不同服用方式进行亚组分析,未能进一步明确不同剂量和服用方式的前列环素靶向药治疗肺动脉高压的疗效。

综上所述,前列环素靶向药能显著降低PAH患者病死率,改善PAH患者的运动能力、呼吸功能和心脏功能,同时可降低平均肺动脉压力,但在临床恶化率、耐受性和平均肺循环阻力方面未见优势。在未来的研究中,应该更多关注前列环素靶向药在临床恶化率、耐受性和平均肺循环阻力方面的效果。此外,应注重探讨不同剂量、不同服用方式的前列环素靶向药对不同类型/严重程度PAH患者

的具体疗效和安全性。

参考文献

- 1 Weatherald J, Boucly A, Chemla D, et al. Prognostic value of follow-up hemodynamic variables after initial management in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2018, 137(7): 693.
- 2 Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertensionthe 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.
- 3 Lau EMT, Tamura Y, McGoon MD, et al. The 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: A practical chronicle of progress. *Eur Respir J*, 2015, 46(4): 879-882.
- 4 Hoepfer MM, McLaughlin VV, Dalaan AMA, et al. Treatment of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(4): 323-336.
- 5 Dodson MW, Brown LM, Elliott CG. Pulmonary arterial hypertension. *Heart Fail Clin*, 2018, 14(3): 255-269.

- 6 Thenappan T, Shah SJ, Rich S, *et al*. Survival in pulmonary arterial hypertension: A reappraisal of the nih risk stratification equation. *Eur Respir J*, 2010, 35(5): 1079.
- 7 刘嫔, 胡欣, 史爱欣. 肺动脉高压新型靶向治疗药物的临床研究进展. *中国药房*, 2017, 28(32): 4589-4592.
- 8 Coghlan JG, Channick R, Chin K, *et al*. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: Insights from the randomized controlled griphon study. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2018, 18(1): 37-47.
- 9 Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med*, 2003, 2(2): 123-137.
- 10 何建国, 黄丽. 肺动脉高压靶向药物治疗进展. *中国循环杂志*, 2017, 32(12): 1145-1148.
- 11 Ruan CH, Dixon RAF, Willerson JT, *et al*. Prostacyclin therapy for pulmonary arterial hypertension. *Tex Heart Inst J*, 2010, 37(4): 391-399.
- 12 Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, *et al*. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2000, 132(6): 425-434.
- 13 Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, *et al*. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(12): 2119-2125.
- 14 Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, *et al*. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(9): 1496-1502.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, *et al*. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2002, (5): 322-329.
- 19 Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, *et al*. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med*, 1990, 112(7): 485-491.
- 20 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.
- 21 Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, *et al*. Selexipag: An oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2012, 40(4): 874-880.
- 22 Sitbon O, Channick R, Chin KM, *et al*. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2015, 373(26): 2522-2533.
- 23 The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Available at://[www.cochrane.org/](http://www.cochrane.org/).
- 24 Taichman DB, Ornelas J, Chung L, *et al*. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: Chest guideline and expert panel report. *Chest*, 2014, 146(2): 449-475.
- 25 Lin H, Wang M, Yu Y, *et al*. Efficacy and tolerability of pharmacological interventions for pulmonary arterial hypertension: a network meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*, 2018, 50: 1-10.
- 26 Zhang H, Li X, Huang J, *et al*. Comparative efficacy and safety of prostacyclin analogs for pulmonary arterial hypertension: a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(4): e2575.
- 27 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.
- 28 Paramothayan NS, Lasserson Toby J, Wells A, *et al*. Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, (2): CD002994.
- 29 Li T, Chen Y, Zang W, *et al*. Prostacyclin and its analogues in pulmonary artery hypertension: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(8): 889-899.
- 30 Zheng Y, Yang T, Chen G, *et al*. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of survival outcomes. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(1): 13-21.
- 31 Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, *et al*. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2013, 369(9): 809-818.
- 32 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.
- 33 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: 2018-07-16 修回日期: 2018-10-29

本文编辑: 樊斯斯