

贝前列素钠治疗肺动脉高压的 meta 分析

唐惠林, 王玉洋, 杨毅恒*

(北京大学第三医院药剂科, 北京 100191)

【摘要】目的: 系统评价贝前列素钠治疗肺动脉高压 (PAH) 的有效性及其安全性。**方法:** 计算机检索 PubMed、EMbase、Cochrane Library、CNKI、CBM 和 VIP 收集贝前列素钠治疗 PAH 的随机对照试验, 检索时间截至 2015 年 1 月 3 日。由 2 名研究者按照纳入排除标准独立筛选文献、提取资料并评价纳入试验的偏倚风险, 用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:** 共纳入 7 项随机对照试验 (490 例患者), 试验的偏倚风险为“高偏倚”或“不清楚”。Meta 分析结果显示: 贝前列素钠可显著提高 6 分钟步行距离, 显著降低平均肺动脉压、肺动脉收缩压和脑钠尿肽水平, 但会增加某些不良反应的发生率。此外, 贝前列素钠与西地那非在改善 PAH 症状方面 (除平均肺动脉压外) 差异无统计学意义。**结论:** 贝前列素钠可有效治疗 PAH, 但相对增加一些不良反应, 需高质量试验进行验证。

【关键词】 贝前列素钠; 肺动脉高压; meta 分析; 随机对照试验

【中图分类号】 R977.15

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)06-0015-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.06.004

Beraprost sodium for pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis

TANG Hui-lin, WANG Yu-yang, YANG Yi-heng*

(Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing, 100191, China)

【Abstract】 Objective: To systematic review the effectiveness and safety of beraprost sodium for treating pulmonary arterial hypertension (PAH). **Methods:** Electronic databases including PubMed, EMbase, The Cochrane Library, CNKI, CBM and VIP were searched from the date of their establishment to January 3, 2015 to collect the randomized controlled trials (RCTs) of beraprost sodium for treating PAH. Two researchers independently selected the citations according to the inclusive inclusion and exclusive exclusion criteria, extracted the data and assessed the risk of bias of the included studies. Meta-analysis was carried out by using RevMan 5.3 software. **Results:** A total of 7 RCTs involving 490 patients were included. The risk of bias of the included RCTs were “high” or “unclear”. The results of Meta-analysis showed that beraprost sodium can significantly increase the 6MWD, reduce mPAP, BNP and sPAP, but significantly increase the incidence of some adverse reactions. In addition, there was no significant difference between beraprost sodium and sildenafil in the outcomes of PAH symptom improvement but mPAP. **Conclusion:** Beraprost sodium can be effective in the treatment of PAH, but increasing increases the incidence of some adverse reactions. More high quality trials are needed to confirm the results.

【Keywords】 beraprost sodium; pulmonary arterial hypertension; Meta-analysis; randomized controlled trial

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是由多种病因引起的以肺血管阻力 (PVR) 增加为主要特征的临床病理生理综合征, 临床上常以在静息状态下右心导管测定平均肺动脉压 (mPAP) ≥ 25 mmHg 作为诊断标准^[1]。目前国内认为 PAH 为动脉型肺动脉高压, 即 PAH 的 5 大类中第一类。PAH 是一种恶性心血管疾病, 由于肺血管收缩、肺动脉内

膜增生或重构引起肺循环血流动力学改变, 最终导致患者右心衰竭甚至死亡^[2]。PAH 常用的治疗药物包括有口服抗凝剂、利尿剂、洋地黄类、多巴胺、钙通道阻滞剂、合成的前列环素及其类似物、内皮素-1 受体拮抗剂和 5 型磷酸二酯酶抑制剂等^[3]。由于缺乏高质量的证据来支持这类药物的临床治疗效果, 同时有些药物不良反应发生率高、半衰期较

[收稿日期] 2015-07-31

[基金项目] 北京药学会 2014 年临床药学研究项目

[作者简介] 唐惠林, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向: 循证药学, E-mail: hltang1985@163.com

[通讯作者] * 杨毅恒, 女, 硕士, 主任药师, 研究方向: 药事管理, 临床药学, Tel: (010)82265743, E-mail: yiheng_y@163.com

长,因而限制了其临床应用。前列环素类似物是治疗 PAH 的最早上市一类药物,研究显示其能够提高 PAH 患者存活率,改善 PAH 患者的预后^[4]。目前临床上常用的前列环素类似物包括依前列醇(静脉输注)、曲前列环素(皮下注射)、伊洛前列素(吸入性)以及贝前列素钠(口服)。在中国,贝前列素钠被批准用于改善慢性动脉闭塞性疾病引起的溃疡、间歇性跛行、疼痛和冷感等症状,但是,在临床上也越来越多地超说明书用于 PAH 的治疗。研究^[5-11]显示贝前列素钠可改善 PAH 的症状,然单独使用贝前列素钠效果并不理想,联合用药也逐渐被用于 PAH 的治疗。此外,贝前列素钠超说明书用于 PAH 治疗的有效性和安全性仍未可知。本研究旨在通过系统评价贝前列素钠治疗 PAH 的有效性和安全性,为临床合理使用贝前列素钠提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“Beraprost and (“pulmonary hypertension” or “pulmonary arterial hypertension”) 检索英文数据库 PubMed、Cochrane Library、EMbase。以“(PAH 或肺动脉高压) 和 贝前列素钠”检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和中文科技期刊数据库(VIP)。此外,手工检索未发表的研究和会议资料,同时追查已纳入文献的参考文献,与原文作者取得联系获取的相关信息。纳入标准:①研究对象为经临床确诊为 PAH 患者,性别、国籍、随访时间不限;②干预措施为贝前列素钠单药或联合其他治疗措施;③对照措施为其他阳性对照组或安慰剂/无治疗单独或联合其他治疗措施;④研究类型为随机对照试验(randomize controlled trials, RCTs)或半随机对照试验。排除标准:①研究仅关注贝前列素钠不同剂量或不同给药次数的疗效差异;②数据不完整、结局指标不明确;③会议摘要。检索时间截至 2015 年 1 月 3 日。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 两位研究者独立阅读文题和摘要,排除明显不符合纳入排除标准的试验后,对可能符合纳入标准的试验阅读全文,提取以下信息:试验的基本情况,人群特征、患者数,随机方法、分配隐藏、盲法,不完整报道和选择性报道,干预措施和结局指标等。对同一试验发表的不同报道,根据

研究内容纳入所需的相关文献,如为重复报告,只纳入最新或最全面的试验。

1.2.2 观察指标 主要结局指标:平均肺动脉压(mean pulmonary artery pressure, mPAP)、6 分钟步行距离(6-minute walk distance, 6MWD。次要结局指标:脑钠尿肽(brain natriuretic peptide, BNP)、肺动脉收缩压(systolic pulmonary arterial pressure, sPAP)、肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)和不良反应(adverse drug reaction, ADR)等。

1.2.3 质量评价 按照 Cochrane 偏倚风险评估工具评价纳入研究的方法学质量。Cochrane 偏倚风险评估工具包括 5 个方面:①随机序列的产生;②分配隐藏;③盲法;④不完整报道;⑤选择性报道。纳入研究的方法学质量评价结果将被评为“低偏倚”、“高偏倚”和“不清楚”3 个级别^[12]。

1.2.4 统计分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。计数资料和计量资料分别采用比值比(odds ratio, OR)和加权均数差(weighted mean difference, WMD)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI)作为疗效分析统计量。采用 χ^2 检验评价各纳入研究结果的统计学异质性^[13]。当统计学上显示同质性($P>0.1$, $I^2<50\%$)时,采用固定效应模型进行 meta 分析;若研究间存在统计学异质性,则对可能导致异质性的因素进行分析。当研究间异质性过大或无法寻找异质性的来源时,则采用描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索情况

初检出 646 篇文献,排除重复后获得 646 篇文献,经阅读题目和摘要进行初筛后,获得 44 篇文献,通过进一步查找全文阅读,排除 PAH 定义与本研究不符、重复发表及非 RCTs 后,最终纳入 7 个 RCTs,共计 490 例患者^[5-11]。其中 2 篇英文文章和 5 篇中文文章,发表时间跨度从 2002 年到 2014 年,样本量从 30 到 130。贝前列素钠的用法用量存在很大的差异(20 μ g, bid 到 40 μ g, tid),随访时间也从 0.5 个月到 12 个月不等。纳入研究的偏倚风险被评为“不清楚”和“高偏倚”。纳入研究虽然提到随机,但大部分研究未描述随机的具体方案,且均未提到分配隐藏和盲法。纳入研究的基本特征及偏倚风险分别见表 1 和表 2。

表 1 纳入研究的基本特征

研究	患者基本特征					干预措施		随访 (月)	结局指标
	疾病	试验组 / 对照组	男 / 女	年龄	共同基础治疗	试验组	对照组		
Galie N 2002 ^[5]	PAH	65/65	50/80	45	常规治疗	贝前列素钠 (20ug, bid / qid)	安慰剂	3	6 MWD、mPAP、sPAP
Barst RJ 2003 ^[6]	PAH	60/56	17/99	42	常规治疗	贝前列素钠 (20ug, bid/qid)	安慰剂	12	6 MWD、ADR
王晓涛 2010 ^[7]	PAH	16/14	19/11	57	常规治疗 + 波生坦 (62.5~125 mg, bid)	贝前列素钠 (40 μg, tid)	无	3	sPAP、mPAP、ADR
梁新亮 2011 ^[8]	先天性心 脏病合并 PAH	22/19/21	37/25	12~56	常规治疗	贝前列素钠 (20 μg, tid) 和贝前列素钠 (20 μg, tid) + 西地那非 (25 mg, tid)	西地那非 (25 mg, tid)	6	6 MWD、mPAP、 PVR、ADR
鲁惠敏 2012 ^[9]	PAH	27/27	33/21	16~55	常规治疗 + 西地 那非 (25 mg, tid)	贝前列素钠 (20 μg, tid)	阿托伐他 (10 mg, qn)	6	6 MWD、mPAP、 PVR、ADR
杨京华 2014 ^[10]	PAH	15/15	6/24	44	常规治疗 + 西地 那非 (12.5~20 mg·d ⁻¹)	贝前列素钠 (10~40 μg·d ⁻¹)	无	3	6 MWD、mPAP、PVR、 BNP、ADR、sPAP
杨波 2014 ^[11]	PAH	37/31	41/27	55	常规治疗	贝前列素钠 (40 μg, tid)	无	0.5	sPAP、BNP、ADR

表 2 纳入研究的偏倚风险评价表

研究	随机序 列产生	分配隐藏	盲法	不完整 报道	选择性 报道
Galie N 2002 ^[5]	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	不清楚
Barst RJ 2003 ^[6]	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	不清楚
王晓涛 2010 ^[7]	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	不清楚
梁新亮 2011 ^[8]	低偏倚	不清楚	不清楚	低偏倚	不清楚
鲁惠敏 2012 ^[9]	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	不清楚
杨京华 2014 ^[10]	低偏倚	不清楚	不清楚	低偏倚	不清楚
杨波 2014 ^[11]	高偏倚	高偏倚	不清楚	低偏倚	不清楚

2.2 平均肺动脉压

5 项研究^[5,7-10]比较了贝前列素钠对 mPAP 水平的影响,其中 5 项研究评价了贝前列素钠与无治疗/安慰剂相比对 mPAP 水平的影响,异质性检验结果显示存在统计学异质性 ($P=0.04$; $I^2=59\%$),故采用随机效应模型进行 meta 分析,结果显示,贝前列素钠可显著降低 mPAP 水平 (MD=-5.36, 95% CI: -9.46, -1.27, $P=0.02$)。1 项研究评价了贝前列素钠与西地那非对 mPAP 水平的影响^[8],结果显示贝前列素钠降低 mPAP 水平显著劣于西地那非 (MD=13, 95% CI: 1.88, 24.12, $P=0.02$)。见图 1。

2.3 6 分钟步行距离

5 项研究评价了贝前列素钠组对治疗后 6 MWD 的影响^[7-8,10-12],其中 1 项研究未能提取出数据进行 meta 分析^[8],最终纳入 4 项研究进行 meta

分析^[5,8-10]。其中 4 项研究均评价了贝前列素钠与无治疗/安慰剂对 6 MWD 的影响,研究间不存在统计学异质性 ($P=0.91$; $I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行 meta 分析。与无治疗/安慰剂相比,贝前列素钠可显著提高 6 MWD (MD=28.09, 95% CI: 6.03, 50.16, $P=0.01$)。1 项研究评价了贝前列素钠与西地那非的作用^[8],结果显示两组间无显著差异 (MD=-22, 95% CI: -62.60, 18.60, $P=0.29$)。见图 2。

2.4 脑钠肽

2 项研究比较了贝前列素钠组与无治疗/安慰剂对 BNP 影响^[10-11],研究间存在统计学异质性 ($P=0.07$; $I^2=70\%$),故采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示,贝前列素钠降低 BNP 的水平显著大于无治疗/安慰剂 (MD=-51.17, 95% CI: -100.97, -1.36, $P=0.04$)。

2.5 肺动脉收缩压

4 项研究评价了贝前列素钠对 sPAP 的影响^[5,7,10-11]。研究间存在统计学异质性 ($P=0.07$, $I^2=58\%$),故采用随机效应模型进行 meta 分析。结果显示,与无治疗/安慰剂相比,贝前列素钠可显著降低 sPAP 的水平 (MD=-7.24, 95% CI: -12.13, -2.34, $P=0.004$)。

2.6 肺血管阻力

3 个研究评价了贝前列素钠对治疗后 PVR 的

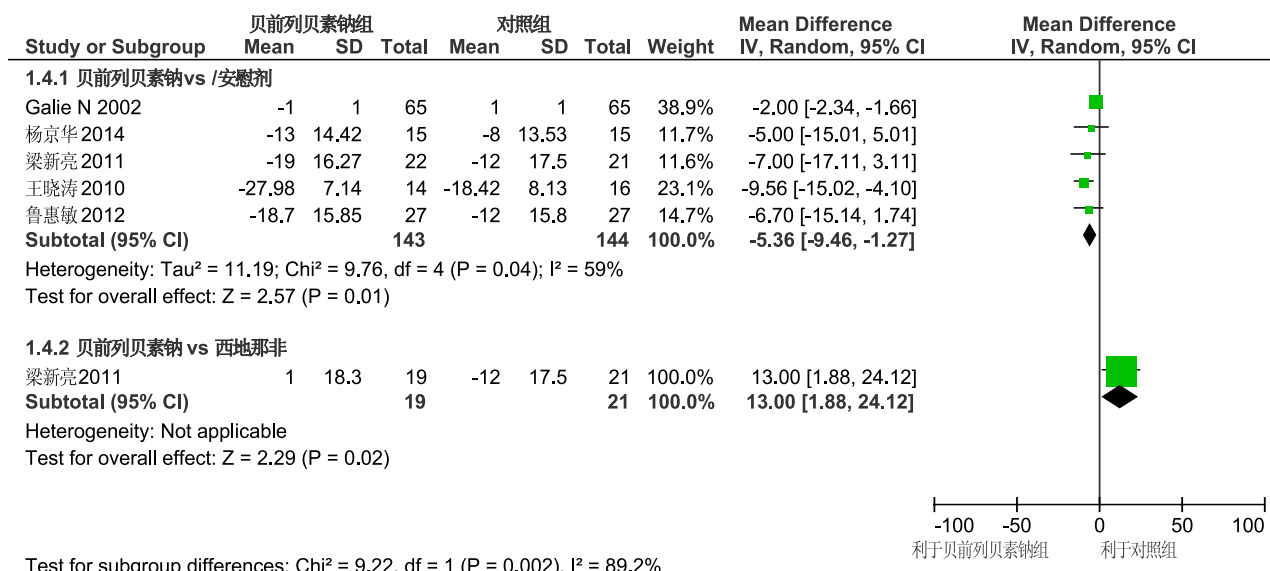


图 1 贝前列素钠治疗 PAH 对 mPAP 影响的 meta 分析

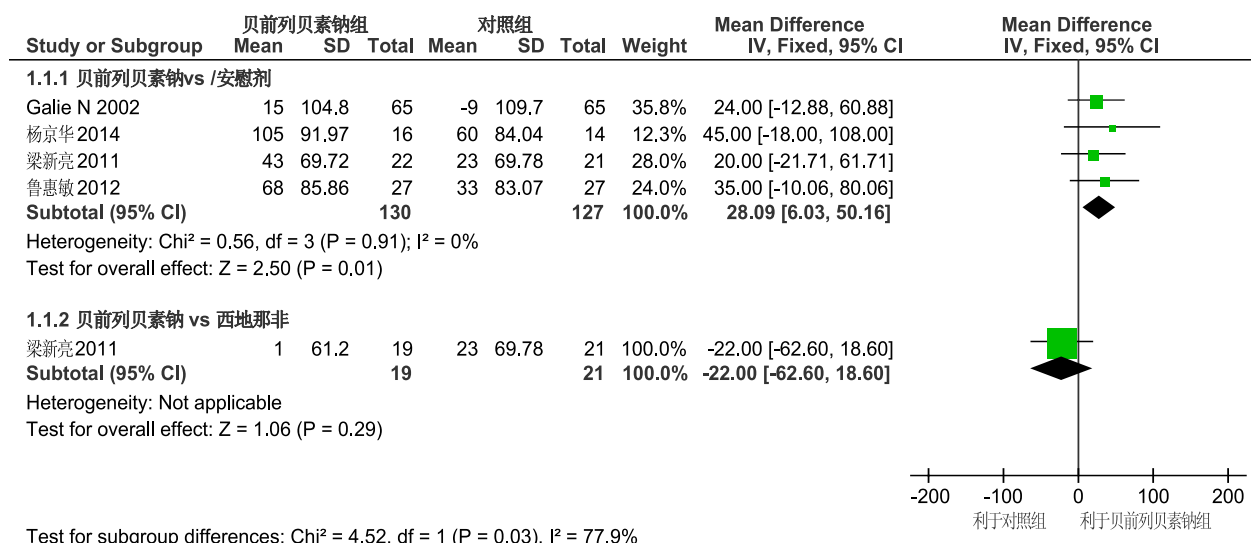


图 2 贝前列素钠治疗 PAH 对 6MWD 影响的 meta 分析

影响^[8-10]。其中 3 项研究比较了贝前列素钠与无治疗 / 安慰剂, 研究间不存在统计学异质性 ($P=0.64$, $I^2=0\%$), 故采用固定效应模型进行 meta 分析, 结果显示贝前列素钠未能显著降低 PVR ($MD= -176.75$, $95\% CI: -400.13, 46.64$, $P=0.12$)。1 项研究评价了贝前列素钠与西地那非相比的效果^[8], 结果显示两组间无显著差异 ($MD=233$, $95\% CI: -212.99, 678.99$, $P=0.31$)。

2.7 不良反应

7 项研究均报告了贝前列素钠的不良反应^[5-11], 但只有 5 项研究提供了数据进行 meta 分析。结

果显示贝前列素钠可显著增加头痛 ($OR=2.33$, $95\% CI: 1.26, 4.33$, $P=0.007$), 心悸 ($OR=9.67$, $95\% CI: 1.75, 53.58$, $P=0.009$)、腹泻 ($OR=2.27$, $95\% CI: 1.06, 4.84$, $P=0.03$)、下颌痛 ($OR=5.52$, $95\% CI: 2.47, 12.35$, $P<0.001$) 和下肢痛 ($OR=2.96$, $95\% CI: 1.02, 8.62$, $P=0.05$) 的发生率, 然而对脸红 ($OR=2.16$, $95\% CI: 0.87, 5.36$, $P=0.10$)、恶心 ($OR=1.61$, $95\% CI: 0.88, 2.95$, $P=0.12$)、呕吐 ($OR=2$, $95\% CI: 0.17, 23.86$, $P=0.58$)、鼻出血 ($OR=3$, $95\% CI: 0.12, 77.83$, $P=0.51$) 没有影响。见图 3。

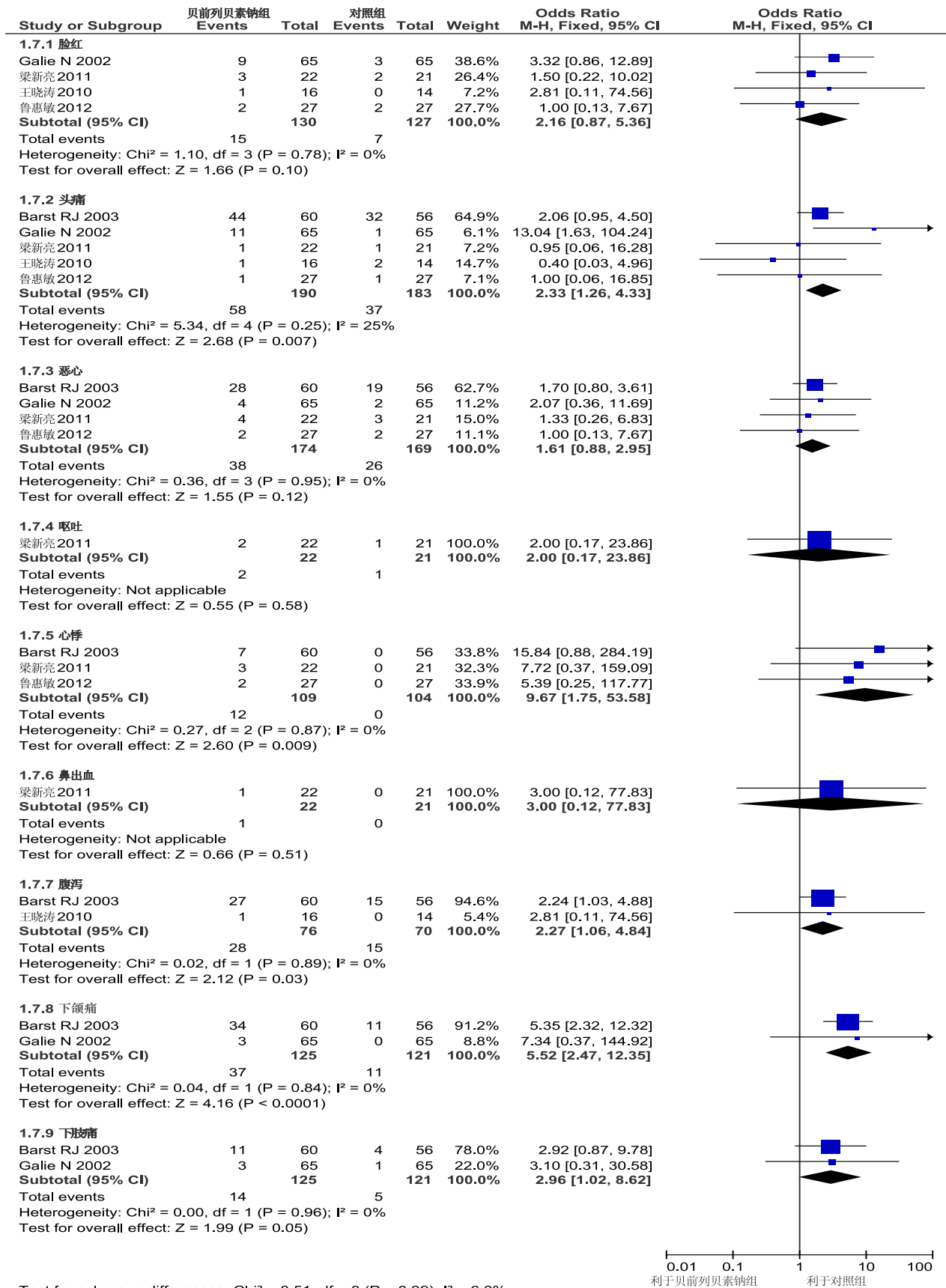


图3 贝前列素治疗 PAH 不良反应影响的 meta 分析

3 讨论

贝前列素钠被越来越广泛用于 PAH 的治疗,但目前尚未有系统评价来综合评估贝前列素钠治疗 PAH 的有效性和安全性。本研究结果显示贝前列素钠可显著提高 6MWD、显著降低 mPAP、sPAP 和 BNP,但在一定程度上会增加某些不良反应发生率。但与西地那非相比,两组无显著差异。

前列环素类似物作为 PAH 靶向治疗药物中最早上市的一类物质,贝前列素为唯一的口服药物,空腹口服 30 min 后血药浓度达峰值。贝前列素钠于 1992 年在日本首先上市,1999 年被批准用于 PAH 的治疗。前列环素由膜磷脂释放的花生四烯酸在环氧化酶和前列腺素合成酶的作用下转化而成,它刺激 cAMP 生成,导致肺血管平滑肌舒张,扩张肺部血管,并具有抑制平滑肌增殖、抑制血小板聚集作用^[3]。此外,在 PAH 时,由于血管内皮细胞产生的前列环素减少,因此使用前列环素类似物是一种替代治疗,被用于 PAH 的治疗。

PAH 作为一种发病机制复杂,预后差的疾病。单一药物治疗存在局限性,往往无法控制 PAH 的症状,因此联合药物治疗成为主要的治疗方案。多项研究显示联合药物可有效和安全治疗 PAH^[14],在本研究纳入的 7 项研究中,3 项研究涉及贝前列素钠与西地那非或波生坦联合用药,结果显示贝前列素钠联合西地那非或波生坦较西地那非或波生坦单药可显著改善 PAH 的症状。在纳入的 1 项研究比较了贝前列素钠与西地那非单药治疗的差异,结果显示贝前列素钠与西地那非在治疗 PAH 方面无显著差异。

贝前列素钠可改善 PAH 的症状,然其安全性也是在临床应用过程中需关注的问题。多项研究显示前列环素类药物具有较多的不良反应。本研究结果显示贝前列素钠在一定程度上可增加某些不良反应的发生率,如头痛、心悸、腹泻、下巴痛和下肢痛,但不增加脸红、恶心、呕吐和鼻出血的发生率。在临床应用过程中,需权衡药物治疗的有效性和安全性。

本研究也存在局限性,主要包括以下几方面:首先,纳入的 7 个 RCTs 的 Cochrane 偏倚风险评估结果为“高偏倚”或“不清楚”,存在一定的方法学缺陷。纳入的大部分试验均未提及分配隐藏和盲法,极有可能导致选择性偏倚和测量偏倚。在干

预措施方面,研究间的基础治疗方案和贝前列素钠的剂量/疗程也存在差异,可能影响合并结果的可信度。最后,本研究仅纳入 7 项试验 490 例患者数,影响到结果的准确度。

综上所述,目前可获得的证据表明,贝前列素钠可有效治疗 PAH,但会增加其不良反应的发生率,且联合用药效果优于单独用药。但由于纳入研究存在方法学缺陷,期待今后高质量的研究进一步验证贝前列素钠治疗 PAH 的有效性和安全性。

【参考文献】

- [1] 中华医学会心血管病学分会. 肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识 [J]. 中华心血管杂志, 2007, 35(11):979-986.
- [2] 齐建光, 杜军保. 肺动脉高压发病机制和诊治研究进展 [J]. 中国循证儿科杂志, 2006, 1(1):46-56.
- [3] 冯颀. PAH 的药物治疗 [J]. 医学综述, 2009, 15(15): 2298-2301
- [4] 赵勤华, 荆志成. 贝前列素治疗肺动脉高压的研究进展 [J]. 中国处方药, 2009, 83 (2): 66-68.
- [5] Galie N, Humbert M, Vachiery J L, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(9): 1496-1502.
- [6] Barst R J, McGoon M, McLaughlin V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(12): 2119-2125.
- [7] 王晓涛, 张玲刘, 思佳常, 等. 贝前列素联合波生坦对中重度肺动脉高压的疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2011, 5(32):121-122.
- [8] 梁新亮, 卢厚新, 刘煜昊, 等. 西地那非联合贝前列素治疗先天性心脏病并 PAH 的疗效观察 [J]. 中国药房, 2011, (34): 3213-3215.
- [9] 鲁惠敏, 梁新亮, 张传军, 等. 西地那非联合贝前列素或阿托伐他汀治疗 PAH 的临床观察 [J]. 中国现代应用药学, 2012(12): 1134-1136.
- [10] 杨波, 周承志, 胡有志, 等. 贝前列素钠治疗肺源性心脏病肺动脉高压的临床研究 [J]. 微循环学杂志, 2014, 24 (1):43-45
- [11] 杨京华, 朱晨曦, 王增智, 等. 贝前列素钠联合西地那非治疗肺动脉高压的临床观察 [J]. 心肺血管病杂志, 2014 (6): 816-819.
- [12] Higgins J P T, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011][J/OL].(2011-03-10)[2015-07-21]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [13] 唐惠林, 张婷, 翟所迪. CYP2C19 基因多态性对质子泵抑制剂补救疗法根除幽门螺旋杆菌疗效影响的荟萃分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(18):1520-1524.
- [14] Chen Y F, Jowett S, Barton P, et al. Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxsentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indication: a systematic review and economic evaluation [J]. Health Technol Assess, 2009, 13(49):1-320.