

药物治疗对肺动脉高压患者生命质量影响的系统评价

孙斌¹, 曹阳², 彭倩^{2*}

1. 中国人民解放军总医院医疗保障中心 药剂科, 北京 100853; 2. 中国药科大学 国际医药商学院, 南京 211198

【摘要】目的 系统评价药物治疗对肺动脉高压(PAH)患者生命质量的影响。**方法** 检索PubMed、Web of Science、ClinicalTrials、中国知网、万方、维普等数据库, 建库至2020年11月29日期间发表的有关药物治疗PAH患者生命质量的文献。由2名研究者独立检索并提取数据。**结果** 最终纳入定性分析文献20篇, 包括15篇英文文献和5篇中文文献。所纳入的研究大多数采用健康调查简表SF-36进行生命质量评估。PAH治疗药物包括内皮素受体拮抗剂、5型磷酸二酯酶抑制剂、鸟苷酸环化酶激动剂及前列环素类, 其中波生坦、马西腾坦、西地那非、他达拉非和依前列醇能在多个方面提高PAH患者生命质量。**结论** 大部分药物治疗均能在不同程度改善PAH患者生命质量, 但没有一种药物全面提高生命质量。

【关键词】 肺动脉高压; 生命质量; 药物治疗; 系统评价

【中图分类号】 R544.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)06-0069-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.06.008

Effects of pharmacotherapy on the quality of life in the patients with pulmonary artery hypertension: a systematic review

SUN Bin¹, CAO Yang², PENG Qian^{2*}

1. Department of Pharmacy, Medical Supplies Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

【Abstract】 Objective To evaluate the quality of life (QoL) in patients with pulmonary artery hypertension (PAH) after pharmacotherapy. **Methods** The databases, which includes PubMed, Web of Science, ClinicalTrials, CNKI, Wanfang and VIP were searched for articles concerning QoL in patients with PAH and published from the date of the establishment of the database to November 29, 2020. Two reviewers retrieved and extracted the data independently. **Results** Twenty studies (15 in English and 5 in Chinese) were included for qualitative research. 36-item short form survey (SF-36) was used the most to assess QoL. The drugs treated for PAH were endothelin receptor antagonists, type 5 phosphodiesterase inhibitors, guanylate cyclase agonists and Prostacyclin. Bosentan, Maxitentan, Sildenafil, Tadalafil and Epoprostenol improved several QoL domains in patients with PAH. **Conclusion** Most drugs could improve several QoL domains in patients with PAH, but no one showed overall improvement.

【Key words】 pulmonary artery hypertension; quality of life; pharmacotherapy; systematic review

肺高血压(pulmonary hypertension, PH)是指静息状态时通过右心导管测定的平均肺动脉压 ≥ 25 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 肺动脉高压(pulmonary artery hypertension, PAH)是指肺小动脉楔压(pulmonary artery wedge pressure, PAWP) ≤ 15 mm Hg及肺

血管阻力 >3 wood单位的血流动力学状态^[1]。世界卫生组织将PH分为5类, 第I类称为PAH, 目前指南推荐的药物治疗也是针对PAH^[1]。PAH包括特发性、遗传性或药物诱发性, 与结缔组织疾病、人类免疫缺陷病毒感染、门脉高压、先天性心脏病及血吸虫病相

*通信作者: 彭倩, E-mail: pengqian71@163.com

关^[2],其中特发性PAH是罕见病。中国PAH中患病人数最多的是特发性PAH和与结缔组织疾病相关的PAH^[3]。

PAH患者生存质量低,预后差,诸多横断面研究中健康调查简表SF-36得分均值小于40^[4-7](满分为100分),另有研究表明,特发性PAH在未经治疗的情况下中位生存时间为2~3年^[8]。即使经过治疗,大多数PAH患者仍然存有心肺问题,生活质量低,给患者家庭和社会带来沉重的经济负担。随着药物治疗的不断进步,能够在一定程度上有效改善患者生命质量。根据2018年美国胸科医师学会发布的指南《成人肺动脉高压疗法:2018年CHEST指南和专家小组报告的更新》^[1],目前治疗PAH药物有内皮素受体拮抗剂、5型磷酸二酯酶抑制剂、鸟苷酸环化酶激动剂及前列环素类。虽然研究药物治疗PAH对患者生命质量影响的文献较多,但缺乏系统比较,故本研究对其进行梳理,以期今后的相关研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

检索PubMed、Web of Science、ClinicalTrials、中国知网、万方、维普等数据库中关于药物治疗PAH并报告生命质量的文献,检索时间为建库至2020年11月29日。中文检索词包括肺动脉高压、肺高血压、生命质量、生活质量、生存质量。英文检索词包括pulmonary arterial hypertension、pulmonary hypertension、pulmonary artery hypertension、PAH、PH、quality of life、health-related quality of life、QOL、HRQOL。

纳入标准:①随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)或者队列研究;②患有PAH的成年人;③终点指标包括生命质量(quality of life, QoL);④中英文文献;⑤药物治疗。排除标准:①未具体报告QoL改善数值;②与中药有关的治疗;③会议摘要、综述、Meta分析等;④重复发表数据。

1.2 文献质量评价

使用文献质量评价量表(newcastle-ottawa scale, NOS)评价队列研究文献质量。使用Cochrane风险偏倚评估工具评价双盲随机对照试验和开放标签试

验文献质量。

1.3 数据提取

由2名研究者独立进行文献纳入、排除及数据提取,评价纳入研究的质量,如遇到分歧,由第三方协商解决。数据提取内容包括:作者、年份、国家、研究类型、PAH分类、干预措施、研究人数、研究时长、QoL评价量表及量表评估结果。

1.4 系统评价

纳入文献采用不同QoL评估量表,无法合并,因此对其进行定性分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果

共获得2480篇文献(中文文献1911篇,英文文献569篇)。剔除重复文献后获得1708篇文献。根据纳入排除标准阅读文题及摘要,得到140篇文献。阅读全文,排除120篇不符合标准的文献(43篇与PAH无关,19篇无具体QoL数据,15篇未以QoL作为结局指标,2篇非纯药物治疗,4篇QoL和影响因素的相关性研究,12篇重复发表数据,25篇无法获取全文),最终纳入20篇文献(中文文献5篇,英文文献15篇)进行定性分析。

2.2 纳入文献的基本特征

纳入20篇文献,共2595例受试者。共涉及8个评估量表,分别是SF-36量表、欧洲多维健康量表(EuroQol five dimensions questionnaire, EQ-5D)、慢性心力衰竭问卷(chronic heart failure questionnaire, CHFQ)、患者健康评定量表(health assessment questionnaire, HAQ)、视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)、诺丁汉健康量表(Nottingham health profile, NHP)、明尼苏达心衰量表(Minnesota living with heart failure questionnaire, MLHFQ)、药物治疗满意度量表(treatment satisfaction questionnaire for medication, TSQM)、剑桥肺动脉高压结果评估(Cambridge pulmonary hypertension outcome review, CAMPHOR)。15个研究仅使用了一种评估量表,4个研究使用了2种评估量表,1个研究使用了3种评估量表,SF-36量表被13个研究采用。见表1。

表1 纳入文献的基本特征

纳入文献	研究国家	研究类型	治疗疾病	干预措施	患者数 (例)	观察时间	量表
Girgis等2007 ^[9]	多中心	RCT	结缔组织病相关肺动脉高压	西他生坦;安慰剂	42	12周	SF-36
Mehta等2017 ^[10]	多中心	RCT	特发性肺动脉高压+多种疾病相关肺动脉高压	马西替坦;安慰剂	473	12个月	SF-36
Denton等2007 ^{*,[11]}	8个欧洲国家	队列研究	结缔组织病相关肺动脉高压	波生坦	54	48周	SF-36、HAQ、VAS
辛伟2016 ^[12]	中国	队列研究	先天性心脏病相关肺动脉高压	波生坦	48	16周	SF-36
田丹等2014 ^[13]	中国	队列研究	先天性心脏病相关肺动脉高压	波生坦	23	3个月	SF-36
Keogh等2007 ^[14]	澳大利亚	开放标签试验	特发性肺动脉高压+多种疾病相关肺动脉高压	波生坦	177	3个月	SF-36
Pepke-zaba等2009 ^[15]	多中心	RCT	特发性肺动脉高压+多种疾病相关肺动脉高压	他达拉非;安慰剂	405	12周	SF-36、EQ-5D
Gilbert等2009 ^[16]	美国	RCT	特发性肺动脉高压+多种疾病相关肺动脉高压	西地那非;安慰剂	207	12周	SF-36
Sastry等2004 ^[17]	美国	RCT	特发性肺动脉高压	西地那非;安慰剂	22	6周	CHFQ
李海嵘等2019 ^[18]	中国	队列研究	先天性心脏病相关肺动脉高压	西地那非;波生坦	31	6个月	MLHFQ
郭蕊等2014 ^[19]	中国	队列研究	特发性肺动脉高压+多种疾病相关肺动脉高压	西地那非	98	6个月	SF-36
Pepke-zaba等2008 ^[20]	多中心	开放标签试验	特发性肺动脉高压+多种疾病相关肺动脉高压	西地那非;安慰剂	277	12周	SF-36、EQ-5D
Rosenkranz等2015 ^[21]	美国	RCT	先天性心脏病相关肺动脉高压	利奥西呱;安慰剂	35	12周	EQ-5D
Ghofrani等2016 ^[22]	多中心	开放标签试验	特发性肺动脉高压+多种疾病相关肺动脉高压	利奥西呱;利奥西呱+内皮素受体拮抗剂/前列环素类药物	396	2年	EQ-5D
代华磊等2018 ^[23]	中国	队列研究	室间隔缺损合并肺动脉高压	贝前列素钠;安慰剂	77	12个月	SF-36
Barst等1996 ^[24]	多中心	开放标签试验	特发性肺动脉高压	依前列醇;传统疗法	81	12周	CHFQ、NHP
Provencher等2015 ^[25]	多中心	开放标签试验	特发性肺动脉高压+多种疾病相关肺动脉高压	新型依前列醇钠热稳定剂	16	4周	SF-36
Bourge等2013 ^[26]	多中心	开放标签试验	特发性肺动脉高压+多种疾病相关肺动脉高压	曲前列环素	73	12个月	TSQM、CAM-PHOR

续表1 纳入文献的基本特征

纳入文献	研究国家	研究类型	治疗疾病	干预措施	患者数 (例)	观察时间	量表
Sitbon等2014 ^[27]	多中心	开放标签试验	特发性肺动脉高压+多种疾病相关肺动脉高压	依前列醇	42	3个月	TSQM-9
Kawut等2017 ^{*, [28]}	美国	RCT	特发性肺动脉高压+多种疾病相关肺动脉高压	阿那曲唑;安慰剂	18	3个月	SF-36

注: *表示受试者平均年龄在60岁以上; RCT表示随机对照试验; SF-36表示健康调查简表; EQ-5D表示欧洲五维健康量表; CHFQ表示慢性心力衰竭问卷; HAQ表示患者健康评定量表; VAS表示视觉模拟量表; NHP表示诺丁汉健康量表; MLHFQ表示明尼苏达心衰量表; TSQM表示药物治疗满意度量表; CAMPHOR表示剑桥肺动脉高压结果评估

2.3 文献质量评价结果

用NOS评分体系从研究人群选择、组间可比性及结果测量3方面对6个队列研究进行文献质量评价, 9分为最高分, 通常将评分超过7分视为高质量文章。2007年Denton等^[11]的研究为单臂试验, 无法评分, 2018年代华磊等^[23]的研究获得8分, 其余4个中文研究^[12-13, 18-19]得分为4~6分。用Cochrane偏倚风险评价工具对7个双盲RCT^[9-10, 15-17, 21, 28]和7个开放标签试验^[14, 20, 22, 24-27]进行文献质量评价, 10个研究^[9-10, 15-17, 20-22, 24, 28]在随机方法、分配隐藏和盲法中至少采用1种, 2个研究^[10, 21]存在数据缺失, 选择性报告研究结果和其他偏倚来源均为不清楚。总体来说, 2017年Kawut等^[28], 2007年Girgis等^[9]和2016年Ghofrani等^[22]的文献质量较高。

2.4 生命质量评估结果

以下从内皮素受体拮抗剂、5型磷酸二酯酶抑制剂、鸟苷酸环化酶激动剂及前列环素类等不同药物分类角度阐述药物治疗对于PAH患者QoL的影响。

2.4.1 内皮素受体拮抗剂 内皮素受体拮抗剂包括波生坦、马西腾坦及西他生坦。纳入的6个研究^[9-14]中波生坦应用最多。6个研究均应用SF-36量表评估QoL。2项中国的研究表明, 波生坦治疗先天性心脏病相关PAH的QoL在除社会功能方面, 其余方面均有显著性改善^[12-13]。Keogh等^[14]的研究表明, 波生坦治疗PAH的QoL在SF-36量表评分的6个领域(除躯体疼痛)均有显著性改善。另一项研究中波生坦治疗结缔组织疾病相关PAH的HAQ和VAS评分均有所改善, 但SF-36量表评分相对基线有所下降, 可能是受试者平均年龄偏大^[11]。Girgis等^[9]的研究表明, 西

他生坦治疗结缔组织疾病相关PAH的SF-36量表评分在身体机能和生理职能方面相比安慰剂有显著改善, 略逊色于安立生坦。郭宗儒^[29]的研究表明, 马西腾坦效果和安全性均优于波生坦。Mehta等^[10]的一项多中心随机对照试验表明, 治疗6个月时马西腾坦显著改善了SF-36量表评分的7个领域(除总体健康)、躯体健康总测量及心理健康总测量得分。尽管在此项试验中, 3和10 mg剂量的马西腾坦均能在6个月时对于QoL有显著改善, 但10 mg剂量的马西腾坦还能降低死亡风险。

2.4.2 5型磷酸二酯酶抑制剂 5型磷酸二酯酶抑制剂包括西地那非、他达拉非及伐地那非。纳入的6个研究^[15-20]中西地那非应用最多。Sastry等^[17]的一项试验用CHFQ评估西地那非治疗特发性PAH的QoL, 结果表明呼吸困难和疲劳程度相对安慰剂组均有显著性改善。李海嵘等^[18]的一项队列研究用西地那非作为治疗组, 波生坦作为对照组治疗先天性心脏病相关PAH, 采用MLHFQ评估QoL, 结果表明波生坦组优于西地那非组。Pepke-zaba等^[20]、Gilbert等^[16]和郭蕊等^[19]的研究表明, 西地那非治疗PAH分别在SF-36量表评分的3个领域(生理功能、总体健康和活力)、4个领域(生理功能、生理职能、社会功能和活力)和5个领域(生理功能、生理职能、总体健康、活力和社会功能)显著改善。Pepke-zaba等^[15]的研究表明, 40 mg他达拉非治疗PAH能显著改善SF-36量表评分的6个领域(除情感职能和精神健康)和EQ-5D评分所有领域, 此项试验还证明了剂量会影响QoL改善效果。

2.4.3 鸟苷酸环化酶激动剂 鸟苷酸环化酶激动剂

包括利奥西呱。纳入共2个研究^[21-22]。利奥西呱Ⅲ期临床试验PATENT-1用EQ-5D评估利奥西呱治疗先天性心脏病相关PAH患者的QoL,研究结果表明,2.5 mg组和1.5 mg组评分相对基线增加(0.03±0.18)分和(0.09±0.14)分^[21]。开放标签试验PATENT-2比较了利奥西呱单药和利奥西呱联合内皮素受体拮抗剂或前列环素类药物治疗PAH患者的QoL,治疗后EQ-5D评分相较基线增加0.059和0.073分,未提及是否显著性改善^[22]。

2.4.4 前列环素类 前列环素类包括前列环素、依前列醇钠、贝前列素钠及依前列醇。纳入共5个研究^[23-27]。Barst最早在1996年用依前列醇与传统疗法比较治疗特发性PAH,CHFQ评估结果在呼吸困难、疲劳程度、情感活动和控制方面有显著改善,NHP评估结果在情感反应和睡眠上有显著改善^[24]。依前列醇钠治疗PAH和贝前列素钠治疗室间隔缺损合并PAH的SF-36量表评分均有显著改善^[23, 25]。Sitbon等^[27]用TSMQ评估依前列醇治疗PAH的QoL,治疗3个月后患者的总体满意度从基线的(71.8±18.4)分上升到(75.2±15.6)分,便利性从基线的(53.6±15.8)分提升到(66.4±17.0)分。Bourge等^[26]同样用TSMQ评估曲前列环素治疗PAH患者的QoL,结果表明在治疗有效性、便利性及整体满意度方面均有显著改善。

2.4.5 其他 除了推荐的传统药物之外,一些研究者尝试使用其他药物治疗PAH。Kawut等^[28]利用芳香化酶抑制剂阿那曲唑降低肺动脉的压力,虽然阿那曲唑能够在3个月内延长患者的6分钟步行距离,但却对QoL未产生影响。

3 讨论

本研究对药物治疗PAH患者的QoL研究进行了系统评价,总结了PAH患者在药物治疗后心理及机体等方面的变化,但每一种治疗方法均无法全面改善QoL。本文纳入的研究着重于报告一段时间内患者QoL的变化,大部分研究表明内皮素受体拮抗剂、5型磷酸二酯酶抑制剂及鸟苷酸环化酶激动剂均能显著改善PAH患者QoL,部分研究在试验时间内QoL有变化但不显著。

在QoL显著改善的试验中,波生坦对于改善PAH患者生理功能、生理职能、总体健康、活力、情感职能和精神健康方面有较好的效果^[12-14],马西腾坦不仅在改善生命质量方面有优势,每日10 mg剂量的马西腾坦还能够降低死亡风险^[10, 30]。尽管西地那非也能够显著改善PAH患者QoL,但专属量表和通用量表一致表明,波生坦的改善程度优于西地那非^[16, 18-20]。目前对于前列环素类药物改善QoL比较充分的证据是利用TSMQ量表评估得到患者的满意度有显著提高,但缺少与其他药物治疗的对照。

在未观察到QoL显著改善的试验中,认为影响因素包括年龄、试验时长、用药剂量、基线特征差异及量表选择差异等。①2项平均年龄在60岁以上的研究,QoL均没有明显改善,药物治疗的改善可能无法抵消PAH对身体状况不佳的老年人带来的损伤^[11, 28]。②通常认为QoL的改善需要有充足的试验时长来体现,但通过纳入的研究发现,在诸多较短期试验中同样能够显著改变QoL,并在此基础上关注QoL改善的长期稳定性。③用药剂量也会影响QoL改善程度,例如试验表明在2.5、10、20及40 mg他达拉非中,40 mg剂量对于改善QoL效果最显著^[15]。④有研究显示,SF-36量表评分的基线水平和QoL改善呈正相关^[31]。⑤本文纳入的研究大多使用SF-36和EQ-5D,通用量表不如疾病专属量表的敏感性强,因此使用通用量表可能比疾病专属量表更容易表现出显著改善。另外可能会出现几个影响因素影响一个结果的情况,比如各个研究基线特征中初始的QoL评分不同,无法肯定QoL的未改善一定和年龄偏大有关。因此,为了确定影响因素,需要更准确的定性研究来验证。

综上所述,内皮素受体拮抗剂波生坦和马西腾坦,5型磷酸二酯酶抑制剂西地那非和他达拉非,依前列醇在不同程度上改善PAH患者QoL。

【参考文献】

- [1] Klinger J R, Elliott G, Levine D J, et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults 2018: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report[J]. Chest, 2018, 155(3): 565-586.
- [2] Hoeper M M, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension[J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(4): 306-322.
- [3] 刘蕾,马壮.肺动脉高压诊治指南解读[J].中国实用内科杂志, 2020, 40(5): 377-381.

- [4] Matura L A, McDonough A, Carroll D L. Health-related quality of life and psychological states in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *J Cardiovasc Nurs*, 2014, 29 (2): 178-184.
- [5] Chen H, De Marco T, Kobashigawa E A, et al. Comparison of cardiac and pulmonary-specific quality-of-life measures in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(3): 608-616.
- [6] Kukkonen M, Puhakka A, Halme M. Quality of life among pulmonary hypertension patients in Finland [J]. *Eur Clin Respir J*, 2016, 3(1):26405.
- [7] Vanhoof JM. M., Delcroix M, Vandeveld E, et al. Emotional symptoms and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33 (8): 800-808.
- [8] Calcaianu G, Calcaianu M, Gschwend A, et al. Hemodynamic profile of pulmonary hypertension (PH) in ARDS [J]. *Pulm Circ*, 2018, 8(1):1445369619.
- [9] Girgis R E, Frost A E, Hill N S, et al. Selective endothelin a receptor antagonism with sitaxsentan for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(11):1467-1472.
- [10] Mehta S, Sastry B, Souza R, et al. Macitentan improves health-related quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension: results from the randomized controlled SERAPHIN Trial[J]. *Chest*, 2017, 151(1):106-118.
- [11] Denton C P, Pope J E, Peter H, et al. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases[J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(9):1222-1228.
- [12] 辛伟. 波生坦治疗肺动脉高压的疗效与安全性研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2016, 8(12):1486-1490.
- [13] 田丹, 管丽华, 李明飞, 等. 波生坦治疗中重度特发性及先天性心脏病相关肺动脉高压40例[J]. *中国新药与临床杂志*, 2014, 33(6):450-455.
- [14] Keogh A M, McNeil K D, Włodarczyk J, et al. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26 (2):181-187.
- [15] Pepke-Zaba J, Beardsworth A, Chan M, et al. Tadalafil therapy and health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension [J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25 (10): 2479-2485.
- [16] Gilbert C, Brown M, Cappelleri J C, et al. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil [J]. *Chest*, 2009, 135 (1): 137-142.
- [17] Sastry B K, Narasimhan C, Reddy N K, et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(7):1149-1153.
- [18] 李海嵘, 陈关良, 方小丽, 等. 西地那非与波生坦治疗先天性心脏病介入术后合并中重度肺动脉高压的疗效比较[J]. *山东医药*, 2019, 59(23):47-49.
- [19] 郭蕊, 王勇, 潘磊, 等. 西地那非治疗肺动脉高压的疗效及其对患者生活质量的影响[J]. *山东医药*, 2014, 54(24):43-45.
- [20] Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L, et al. Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Chest*, 2008, 133(1):183-189.
- [21] Rosenkranz S, Ghofrani H A, Beghetti M, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease [J]. *Heart*, 2015, 101(22):1792-1799.
- [22] Ghofrani H A, Grimminger F, Grünig E, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(5):361-371.
- [23] 代华磊, 杨志刚, 张新金, 等. 贝前列素钠对成人VSD相关性PAH封堵术后生命质量的影响[J]. *现代医药卫生*, 2018, 34 (10):1480-1482.
- [24] Barst R J, Rubin L J, Long W A, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(5):296-301.
- [25] Provencher S, Paruchuru P, Spezzi A, et al. Quality of life, safety and efficacy profile of therosstable flolan in pulmonary arterial hypertension [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e120657.
- [26] Bourge R C, Tapon V F, Safdar Z, et al. Rapid transition from inhaled iloprost to inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Cardiovasc Ther*, 2013, 31(1): 38-44.
- [27] Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, et al. EPITOME-2: an open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Am Heart J*, 2014, 167(2):210-217.
- [28] Kawut S M, Archer-Chicko C L, DeMichele A, et al. Anastrozole in pulmonary arterial hypertension. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(3):360-368.
- [29] 郭宗儒. 肺动脉高压治疗药: 首创的波生坦和跟随的马西替坦 [J]. *药学报*, 2019, 54(08):1524-1530.
- [30] Pulido T, Adzerikho I, Channick R N, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9):809-818.
- [31] Mathai S C, Suber T, Khair R M, et al. Health-related quality of life and survival in pulmonary arterial hypertension [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, 13(1):31-39.

收稿日期:2021-01-13

本文编辑:任洁