

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20171113

基于单中心的波生坦治疗先天性心脏病相关肺动脉高压有效性及安全性分析

金沁纯, 张晓春, 管丽华, 潘文志, 张 蕾, 陈丹丹, 陈莎莎, 李明飞, 周达新*, 葛均波

复旦大学附属中山医院心内科, 上海市心血管病研究所, 上海 200032

【摘要】 目的: 回顾性观察波生坦治疗先天性心脏病合并肺动脉高压的远期有效性与安全性。方法: 纳入先天性心脏病合并肺动脉高压患者, 纳入患者均接受波生坦治疗, 并进行随访。波生坦用量从 62.5 mg(每天 2 次)开始, 4 周后若无明显不良反应则加量至 125 mg(每天 2 次)。服药前, 服药 6 个月、1 年、2 年、3 年、4 年、5 年时分别行 6 min 步行试验(6MWD)、心超估测肺动脉压力、评定心功能等级, 并复查 NT-proBNP、肝功能。结果: 纳入 33 例患者, 其中 5 例接受封堵或修补手术、1 例死亡。自服药后 6 个月起, 患者肺动脉收缩压、6MWD 明显提高, NT-proBNP 明显下降, 服药 2 年时, 与服药前差异均有明显统计学意义[(88.4±29.4) mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) vs (113.7±26.7) mmHg, $P<0.05$; (364.1±92.6) m vs (303.0±88.1) m, $P<0.05$; (2.3±0.3) pg/mL vs (2.8±0.5) pg/mL, $P<0.05$]。患者心功能分级服药 1 年起较服药前明显改善[1 年时: 2.1±0.6 vs 2.5±0.6, $P<0.05$]。服药 3 年起, 患者肺动脉收缩压、6MWD、NT-proBNP 和心功能分级的改善情况开始明显减缓。服药 5 年时, 患者肺动脉收缩压、6MWD 较服药前仍下降($P=0.018$, $P=0.02$), 心功能分级、NT-proBNP 与服药前差异无统计学意义。丙氨酸氨基转移酶(ALT)在随访期间无显著变化。结论: 波生坦可降低先天性心脏病合并重度肺动脉高压患者的肺动脉压力, 有效控制其进行性升高趋势, 改善心功能分级, 提高患者活动耐量, 且对肝功能无明显影响, 但其长期效用仍待更多临床试验证实。

【关键词】 先天性心脏病; 肺动脉高压; 波生坦; 有效性; 安全性

【中图分类号】 R 541.1 **【文献标志码】** A

Efficacy and safety of bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a single center study

JIN Qin-chun, ZHANG Xiao-chun, GUAN Li-hua, PAN Wen-zhi, ZHANG Lei, CHEN Dan-dan, CHEN Sha-sha, LI Ming-fei, ZHOU Da-xin*, GE Jun-bo

Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai Cardiovascular Institute, Shanghai 200032, China

【Abstract】 **Objective:** To retrospectively evaluate the long-term safety and efficacy of bosentan, an oral dual endothelin receptor antagonist applied to patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease (CHD-PAH). **Methods:** The patients with CHD-PAH were enrolled. Patients were received oral bosentan and underwent a routine follow-up for analyzing the clinical outcomes and side effects. Bosentan dosage started from 62.5 mg (twice daily) and increased to 125 mg (twice daily) after 4 weeks if there was no obvious adverse reaction. Before taking the medicine, six months, one year, two years, three years, four years and five years after taking the medicine, 6 min walking test (6MWD), Doppler echocardiography, heart function grade, NT-pro BNP, and liver function were evaluated respectively. **Results:** A total of 33 patients with CHD-PAH were enrolled. Among the 33 CHD-PAH patients, 5 patients were treated with operations successfully, 1 patient died. Since 6-months after taking bosentan, the pulmonary artery systolic pressure and 6MWD of the patients were obviously increased, and NT-proBNP was obviously decreased. By the time of 2-year follow-up, there were significant statistical differences compared with those before taking the drug [(88.4±29.4) mmHg [1 mmHg=0.133 kPa] vs [113.7±26.7] mmHg, $P<0.05$; [364.1±92.6] m vs [303.0±88.1] m, $P<0.05$; [2.3±0.3] pg/mL vs [2.8±0.5] pg/mL, $P<0.05$). NYHA classification revealed a marked improvement since 1-year follow-up ($P<0.05$). However, when it came to the analysis of follow-up information after 3 years, the improvement of SPAP, 6MWD, NT-proBNP, and NYHA began to slow down significantly. SPAP and 6MWD still showed a significant decrease compared to baseline ($P=0.018$ and $P=0.02$) at 5-year follow-up. Whereas there was no obvious statistical difference in NYHA and NT-proBNP compared

【收稿日期】 2017-12-10

【接受日期】 2018-03-22

【作者简介】 金沁纯, 硕士生. E-mail: 123650596@qq.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-60268500; E-mail: zhou_daxin@sina.com

with those before taking the medicine. ALT did not change significantly during follow-up. **Conclusions:** Oral bosentan can effectively decrease pulmonary hypertension and improve exercise tolerance and cardiac functional classification in CHD-PAH patients. However, its long-term efficacy still needs to be confirmed by further clinical trials.

[Key Words] congenital heart disease; pulmonary arterial hypertension; bosentan; efficacy; safety

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是一种罕见的以肺动脉压力或阻力增高为特征的病理生理状态,晚期往往引起右心衰甚至全心衰。在先天性心脏病中,PAH是常见的合并症,先心病合并PAH(pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease, CHD-PAH)时,在血流动力学改变与肺小血管重构的作用下,肺血管阻力不断升高,晚期往往出现双向分流、右心功能衰竭,患者致残率、病死率极高^[1-3]。

波生坦是非选择性内皮素受体拮抗剂,对特发性PAH患者效果明确^[2-5]。近年来,波生坦在CHD-PAH患者中的短期疗效及安全性得到肯定^[3-6]。但是其在先天性心脏病合并重度PAH患者中的长期应用经验目前尚有限。因此,本研究观察了波生坦治疗CHD-PAH的长期临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2010年8月至2011年5月在复旦附属中山医院确诊为CHD-PAH的患者。患者接受过先天性心脏畸形外科手术或微创介入治疗,或重度PAH无法接受手术干预。排除指标:(1)获得性心脏病相关肺高压或合并自身免疫病、慢性阻塞性肺病、血管栓塞等其他会引起PAH疾病患者;(2)任何严重致命性疾病;(3)肝肾功能不全患者;(4)已知波生坦药物过敏者。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者及家属接受波生坦药物治疗后潜在不良反应并签署知情同意书。

1.2 观察指标 所有患者在波生坦治疗前均需完成纽约心功能分级(NYHA)评定,6 min步行距离测试(6MWD),UCG测量肺动脉收缩压,生化指标化验(NT-pro-BNP, ALTA)。波生坦起始剂量为62.5 mg,2次/d,持续4周后,若患者耐受则将剂量增加至125 mg,2次/d。6个月后复查上述指标,之后每半年随访1次,并记录不良事件的发生。

1.3 统计学处理 采用SPSS 12.0统计软件包进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,服药前后各参数的比较采用配对设计 t 检验,检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 一般情况 最终入选33例患者,男性7例,女性26例;年龄14~46岁,平均31岁;体质量(55 ± 4.6) kg。33例包括房间隔缺损18例,动脉导管未闭7例,室间隔缺损4例,3例房间隔缺损合并动脉导管未闭,1例室间隔缺损合并动脉导管未闭。5例患者(2例动脉导管未闭,2例房间隔缺损,1例室间隔缺损术后)在服药前1年左右接受了封堵手术或修补手术。服药前17例患者(51.5%)有不同程度乏力及活动后胸闷、气短,其中4例伴有口唇肢端发绀,其余16例一般活动后无明显症状。17例有症状者服药4~6个月后15例有明显改善,1例无明显变化,1例服药1年左右病情恶化,死于右心衰竭。

2.2 观察指标的变化

2.2.1 肺动脉收缩压 结果(表1、图1、表2)表明:患者服药前肺动脉收缩压平均为(113.7 ± 26.7) mmHg;服药后6个月、1年、2年、3年、4年、5年肺动脉收缩压降低,与服药前差异均有统计学意义($P < 0.05$)。服药2年后,患者肺动脉收缩压下降幅度明显减缓;服药后2年、3年及3年、4年时肺动脉收缩压差异均无统计学意义($P = 0.07, P = 0.05$);服药至第5年时,患者肺动脉压力增加[(101.0 ± 32.8) mmHg],较4年时差异有统计学意义($P = 0.01$),但较服药前肺动脉压力仍明显下降($P = 0.018$)。

2.2.2 6MWD的变化 结果(表2)表明:患者服药前、服药6个月时6MWD平均为(303.0 ± 88.1) m、(324.3 ± 52.0) m,差异有统计学意义($P = 0.004$);服药1年时,6MWD达(349.6 ± 42.4) m,差异有统计学意义($P = 0.002$)。服药2、3年时,患者6MWD均较服药前改善($P < 0.05$);服药3年后患者6MWD逐年下降,5年随访期末时降低至(332.0 ± 86.7) m,差异有统计学意义($P = 0.02$)。

2.2.3 NYHA心功能分级 结果(表2)表明:患者服药前、服药6个月、1年、2年、3年后NYHA心功能分级分别为 2.5 ± 0.6 、 2.4 ± 0.6 、 2.1 ± 0.6 、

2.0±0.5、2.2±0.6。自6个月开始,服用波生坦后3年内患者心功能分级均较服药前明显下降($P<0.05$);服药第3年后,患者NYHA评分逐渐升高,

第5年时患者心功能分级达2.4±0.6,与服药前差异无统计学意义($P=0.43$)。

表1 入组患者服药前后肺动脉收缩压的对比

序号	性别	年龄/岁	疾病	服药前 NYHA	服药前 PA	服药后 PA					
						6个月	1年	2年	3年	4年	5年
1	女	37	PDA	3	158	124	110	94	105	120	127
2	女	44	PDA 术后	3	121	109	78	70	74	80	86
3	女	32	ASD	2	98	90	74	73	79	89	82
4	女	46	ASD	3	132	129	127	133	158	156	—
5	女	30	ASD	3	158	150	143	168	163	159	170
6	男	35	VSD	3	140	150	死亡				
7	女	21	ASD	2	98	107	103	99	114	110	123
8	女	25	ASD 术后	2	81	80	80	67	67	89	—
9	女	34	ASD	1	63	55	42	40	42	38	50
10	女	36	PDA 术后	1	60	48	41	40	38	40	52
11	男	35	ASD	2	89	87	70	74	74	69	72
12	男	32	ASD 术后	3	114	110	94	78	35	—	—
13	男	32	PDA	3	144	123	117	94	87	88	95
14	女	31	ASD	3	148	121	118	101	129	132	140
15	女	21	ASD, PDA	3	135	144	133	140	128	134	155
16	女	22	VSD 术后	1	78	93	87	54	76	85	80
17	女	31	PDA	3	123	118	89	87	80	82	76
18	女	39	PDA	3	148	125	105	85	90	86	70
19	女	32	ASD	2	104	121	106	100	115	110	119
20	女	36	ASD	2	118	120	92	79	66	75	83
21	女	22	ASD	3	123	116	110	118	120	112	130
22	女	28	VSD, PDA	2	110	108	105	101	109	115	110
23	女	28	ASD, PDA	3	145	140	150	153	155	148	—
24	女	37	ASD	2	109	106	94	86	97	111	132
25	女	35	ASD	3	106	91	87	68	76	80	78
26	女	26	ASD	2	108	88	79	67	68	65	82
27	女	43	ASD	2	95	78	66	51	67	75	90
28	女	37	ASD	2	85	80	84	95	85	89	—
29	男	16	PDA	3	153	120	101	85	96	114	130
30	女	18	ASD, PDA	2	112	89	59	70	90	101	85
31	女	18	ASD	2	87	75	69	80	88	85	102
32	男	24	VSD	2	94	86	104	92	96	90	86
33	男	47	VSD	3	116	98	80	86	106	100	—

PA:肺功能收缩压;ASD:房间隔缺损;VSD:室间隔缺损;PDA:动脉导管未闭合. 1 mmHg = 0.133 kPa

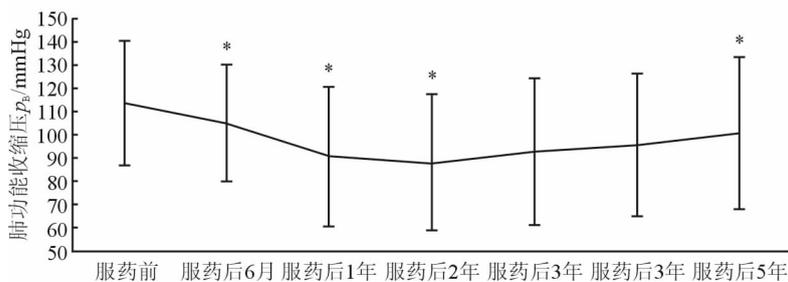


图1 入组患者服药前后肺动脉收缩压变化趋势

* $P<0.05$ 与前一时间点比较

表2 患者服药前后 sPAP、6MWD、NYHA 心功能分级、NT-proBNP 变化

时 间	sPAP p_B /mmHg	6MWD l/m	NYHA 分级	NT-proBNP p_B /(pg · mL ⁻¹)
服药前	113.7 ± 26.7	303.0 ± 88.1	2.5 ± 0.6	2.8 ± 0.5
服药 6 个月	105.4 ± 25.1*	324.3 ± 52.0*	2.4 ± 0.6	2.4 ± 0.5*
服药 1 年	90.8 ± 30.2*	349.6 ± 42.4*	2.1 ± 0.6*	2.3 ± 0.7*
服药 2 年	88.4 ± 29.4*	364.1 ± 92.6*	2.0 ± 0.5*	2.3 ± 0.3*
服药 3 年	92.9 ± 31.8*	370.1 ± 68.2*	2.2 ± 0.6*	2.4 ± 0.6*
服药 4 年	95.7 ± 30.7*	356.2 ± 96.1*	2.4 ± 0.8	2.5 ± 0.4*
服药 5 年	101.0 ± 32.8*	332.0 ± 86.7*	2.4 ± 0.6	2.7 ± 0.9

SPAP: 肺动脉收缩压; 6MWD: 6 min 步行距离测试; NYHA: 纽约心功能分级; NT-proBNP: N 端前脑钠肽。* $P < 0.05$ 与服药前相比

2.2.4 NT-pro-BNP 的变化 结果(表 2)表明: 平均 logNT-pro-BNP 指标服药前为(2.8 ± 0.5) ng/L, 6 个月时降至(2.4 ± 0.5) ng/L($P = 0.02$), 之后 NT-pro-BNP 继续下降, 但逐渐趋于稳定; 3 年随访时, 平均 logNT-pro-BNP 为(2.4 ± 0.6) ng/L, 之后逐渐上升, 5 年随访结束时为(2.7 ± 0.9) ng/L($P = 0.19$)。

2.3 不良反应 33 例患者中, 除 1 例患者在服药 4 周增加至 125 mg 时出现轻度头痛, 降至每日 2 次 62.5 mg 治疗外, 其他患者均接受目标剂量, 无患者因药物不良反应停止波生坦治疗。随访期间, 除 1 例(3%) 初期自述心悸胸闷、2 例(5.9%) 出现面色潮红外, 其他患者无特殊不适。所有患者服药期间肝转氨酶没有明显升高。服药前 ALT 为(19.5 ± 3.36) U/L, 服药后 6 个月、2 年、3 年、5 年后的 ALT 分别为(21.6 ± 11.8)、(22.3 ± 2.75)、(21.1 ± 6.6)、(19.6 ± 11) U/L, 各时间点 ALT 差异无统计学意义。随访期间, 33 例患者中 1 例死亡。该例患者同时合并室间隔缺损、肥厚型心肌病; 服用波生坦后, 胸闷、气急症状改善, 但出现 PAH 危象、右心衰竭, 治疗 10 个月后因心源性休克死亡。

3 讨 论

PAH 是一种罕见的以肺血管压力或阻力升高为特点的病理生理状态, 预后不佳。临床上, 当患者肺动脉平均压(mPAP) > 25 mmHg 或运动时 mPAP > 30 mmHg, 且肺毛细血管楔压 ≤ 15 mmHg, 肺血管阻力(PVR) > 3 Wood(1 wood = 80 dyne · s/cm²) 时可诊断为 PAH^[1]。先天性心脏病是我国 PAH 中最常见的病因之一, 成人 CHD 中 5%~10% 的患者会出现 PAH^[2]。根据患者体-肺分流程度, 常分为动力性 PAH 和阻力型 PAH 两期。病变初期, 由于缺损部位左向右分流, 肺血循

环量增加, 肺血管尚未发生严重病变, 通过手术纠正心脏畸形可使 PAP 可降至正常。但是, 当肺小动脉内膜长期接受高速血流冲击, 内皮细胞持续受损, 细胞正常代谢机制被破坏, 一氧化氮、前列环素等扩血管物质减少, 而在血栓素 A₂、血管内皮素(ET-1) 等缩血管物质作用下, 肺小动脉内膜增厚、基质集聚、肺血管树丛状改变, 形成不可逆的梗阻性 PAH^[2]。当肺血管阻力(PVR) 达到或超过系统性压差, 形成双向分流甚至完全性右向左分流时, 患者常表现为全身紫绀、杵状指等, 即艾森曼格综合征(ES)。此时若关闭缺损, 肺动脉压力可进一步升高, 加重右心负担, 导致患者生活质量和生存率的进一步下降^[3]。ES 患者 3 年生存率为 77%, 平均寿命仅(32.5 ± 16) 岁^[4]。

ET-1 是高效的内源性血管收缩剂和平滑肌细胞分裂素, 是介导细胞肥大、纤维化、炎症的中间因子。先天性心脏病患者中有 PAH 者 ET-1 的表达较无 PAH 者显著增加。ET-1 的作用由 A、B 两种 ET 受体介导, 波生坦作为非选择性内皮素受体阻滞剂, 能同时作用于 ETA、ETB, 显著缓解肺小血管痉挛收缩, 改善血流动力学指标, 提高患者运动耐量和心功能分级, 其预后明显好转, 生存率上升^[3-5]。BREATHE-5 研究^[6] 是全球第 1 项多中心、双盲的 RCT 研究, 首次证实了波生坦对 CHD-PAH 患者的治疗作用。研究共纳入 54 例 ES 患者, 随机 2:1 分配至安慰剂组和波生坦治疗组, 16 周后, 波生坦治疗组 mPAP、PVR 均出现明显下降, 6MWD 距离较安慰剂组增加 53.1 m; 24 周后, 波生坦治疗组运动耐量持续改善。然而, 也有研究^[6] 表明, CHD-PAH 患者在持续服用波生坦 2 年后, 客观的运动指标有下降趋势。同样的结果也在 van Loon 等的研究^[7] 中得到证实。该研究中, 入组患者服用波生坦 1 年后, 症状、临床指标都有明显好转; 但继续随访 1

年后,患者心功能分级与 6MWD 都呈下降趋势,这种趋势在儿童群体中特别明显;服用波生坦 1 年、2 年时的有效率分别为 68%、53%。

本研究结果提示,口服双重内皮素拮抗剂波生坦可明显降低 CHD-PAH 患者的肺动脉压,提高患者的运动耐量,改善右室功能。但是本研究长期随访结果也表明,随着波生坦应用时间的延长,中晚期的疗效较早期逐渐减弱,进入平台期。波生坦 CHD-PAH 患者的长期疗效及 CHD-PAH 患者对其是否存在耐药,还需要进一步观察。由于波生坦价格昂贵,本研究入选患者例数有限。因此,后续须增加样本量,并进行长期随访验证本研究结论。

参考文献

- [1] ROSENKRANZ S. Pulmonary hypertension 2015: current definitions, terminology, and novel treatment options[J]. Clin Res Cardiol, 2015,104(3):197-207.
- [2] 中国医师学会心血管内科医师分会. 2015 年先天性心脏病相关性肺动脉高压诊治中国专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂

志, 2015,23(2):61-69.

- [3] NASHAT H, BRIDA M, PRICE L S, et al. Pulmonary arterial hypertension complicating congenital heart disease: Advances in therapy[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2017, 38(5):636-650.
- [4] CREPAZ 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 Disord, 2013,13:74.
- [5] 李强强, 顾虹, 罗毅. 先天性心脏病合并肺动脉高压的药物治疗进展[J]. 心肺血管病杂志, 2009,28(3):212-214.
- [6] GATZOULIS M A, BEGHETTI M, GALI? N, et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study[J]. Int J Cardiol, 2008,127(1):27-32.
- [7] VAN LOON R L, HOENDERMIS E S, DUFFELS M G, et al. Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt; does the beneficial effect persist? [J]. Am Heart J, 2007,154(4):776-782.

[本文编辑] 廖晓瑜, 姬静芳

