

· 临床研究 ·

# 波生坦联合辛伐他汀治疗中重度肺动脉高压的临床研究

壮可<sup>1</sup>, 林玲<sup>1</sup>, 林俊<sup>2</sup>, 黄春涛<sup>1</sup>

(昆明医学院附属昆华医院/云南省第一人民医院: 1. 心内科; 2. 风湿免疫科, 昆明 650032)

**摘要:**目的 观察波生坦联合辛伐他汀治疗中重度肺动脉高压(PAH)的疗效。方法 将 61 例中重度 PAH 患者分为波生坦联合辛伐他汀组、波生坦组和辛伐他汀组, 连续治疗 12 周, 记录治疗前后 WHO 心功能分级、右室收缩压(RVSP)、右室内径(RVd)、Borg 呼吸困难指数(BDI)、6 分钟步行距离(6MWD)、明尼苏达心衰生活质量评分(MLHFQ)及血浆 N 端脑钠肽原(NT-pro-BNP)水平。结果 与治疗前相比, 联合治疗组 RVSP( $62.16 \pm 3.42$  vs.  $87.28 \pm 5.30$ )、RVd( $2.50 \pm 0.33$  vs.  $2.83 \pm 0.64$ )、BDI( $3.1 \pm 1.5$  vs.  $4.1 \pm 1.2$ )、NT-pro-BNP( $289.1 \pm 50.7$  vs.  $399.7 \pm 48.2$ ) 水平明显下降, 6MWD( $340.72 \pm 9.06$  vs.  $291.22 \pm 4.14$ ) 明显延长( $P < 0.01$ ), MLHFQ 评分( $42.21 \pm 4.25$  vs.  $55.14 \pm 3.48$ ) 降低( $P < 0.05$ ); 与波生坦组相比, 联合治疗组 RVSP( $23.15 \pm 6.25$  vs.  $18.71 \pm 4.23$ )、RVd( $0.32 \pm 0.26$  vs.  $0.39 \pm 0.28$ )、MLHFQ 评分( $15.11 \pm 4.23$  vs.  $11.72 \pm 5.12$ ) 与 NT-pro-BNP 水平( $104.35 \pm 32.40$  vs.  $82.15 \pm 61.02$ ) 降低( $P < 0.05$ ), 延长 6MWD( $52.33 \pm 3.15$  vs.  $37.82 \pm 7.41$ ) 的疗效更显著( $P < 0.01$ )。结论 波生坦联合辛伐他汀较单药能更有效治疗中重度 PAH 患者。

**关键词:** 高血压, 肺性; 波生坦; 辛伐他汀

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.11.016

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)11-1240-03

## Effects of bosentan combined with simvastatin on medium and severe pulmonary arterial hypertension

Zhuang Ke<sup>1</sup>, Lin Ling<sup>1</sup>, Lin Jun<sup>2</sup>, Huang Chuntao<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology; 2. Department of Rheumatology, the Affiliated Kunhua Hospital of

Kunming Medical College, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650032, China)

**Abstract:** Objective To observe the effect of the combination treatment of bosentan and simvastatin in medium-severe pulmonary arterial hypertension(PAH). Methods 61 patients with PAH were allocated into three groups: a combination of bosentan and simvastatin group, bosentan group and simvastatin group. WHO heart functional classification, right ventricular systolic pressure(RVSP), right ventricle diameter(RVd), Borg dyspnea index(BDI), 6 minute walk distance(6MWD), Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire(MLHFQ) scoring and plasma NT-Pro-BNP concentration were recorded at baseline and after 12 weeks under treatment. Results Compared to baseline, RVSP( $62.16 \pm 3.42$  vs.  $87.28 \pm 5.30$ ), RVd( $2.50 \pm 0.33$  vs.  $2.83 \pm 0.64$ ), BDI( $3.1 \pm 1.5$  vs.  $4.1 \pm 1.2$ ), NT-Pro-BNP level( $289.1 \pm 50.7$  vs.  $399.7 \pm 48.2$ ) and MLHFQ scoring( $42.21 \pm 4.25$  vs.  $55.14 \pm 3.48$ ) ( $P < 0.05$ ) were decreased significantly ( $P < 0.01$ ), 6MWD( $340.72 \pm 9.06$  vs.  $291.22 \pm 4.14$ ) was increased significantly in combination group ( $P < 0.01$ ); combination group had the greater effect in decreasing RVSP( $23.15 \pm 6.25$  vs.  $18.71 \pm 4.23$ ), RVd( $0.32 \pm 0.26$  vs.  $0.39 \pm 0.28$ ), MLHFQ scoring( $15.11 \pm 4.23$  vs.  $11.72 \pm 5.12$ ), NT-Pro-BNP level( $104.35 \pm 32.40$  vs.  $82.15 \pm 61.02$ ) and increasing 6MWD( $52.33 \pm 3.15$  vs.  $37.82 \pm 7.41$ ) ( $P < 0.01$ ) compared with bosentan group ( $P < 0.05$ ). Conclusion Bosentan combined with simvastatin was more effective for patients with medium-severe PAH than single medicine treatment.

**Key words:** hypertension, pulmonary; bosentan; simvastatin

肺动脉高压(PAH)是一组病因复杂、起病隐匿、进展迅速、预后极差的肺血管疾病,近年来其治疗得到迅速发展。具有选择性肺血管扩张、抗血管重构等作用的新型药物为 PAH 的治疗带来了希望。然而有关临床研究表明,单药治疗仍难以纠正其血流动力学异常并阻止疾病继续进展。为进一步改善患者的症状及预后,联合治疗成为当前研究的热点。作为第一个针对内皮素系统的口服制剂,波生坦非选择性阻断内皮素受体,可治疗多种病因引起的 PAH;国内外动物实验及临床研究表明,他汀类药物通过其对病变血管的多种有益作用而成为治疗 PAH 的“备选”药物。基于以上,本研究联合波生坦和辛伐他汀,探索对于中重度 PAH 更为有效的治疗方法,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2007 年 1 月至 2011 年 1 月在本院心内

科、风湿免疫科、呼吸科住院和门诊就诊的中重度 PAH 患者 61 例,其中,男 23 例,女 38 例,年龄 19~56 岁,经彩色超声心动图测量静息状态下右室收缩压(RVSP)  $\geq 60$  mm Hg, WHO 肺动脉高压功能分级 III~IV 级,其中特发性 PAH 9 例,结缔组织疾病相关性 PAH 31 例,肺栓塞所致 PAH 10 例,肺部疾病低氧性 PAH 11 例,排除患肝、肾疾病等其他急、慢性病患者。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 61 例 PAH 患者根据患者意愿结合病因及 RVSP 分为联合治疗组 20 例(A 组:波生坦 62.5 mg,每日 2 次,2 周后改为 125 mg,每日 2 次;辛伐他汀 40 mg,每日 1 次);波生坦组 21 例(B 组:波生坦 62.5 mg,每日 2 次,2 周后改为 125 mg,每日 2 次);辛伐他汀组 20 例(辛伐他汀 40 mg,每日 1 次),疗程 12 周(波生坦,全可利, Bosentan Tablets 加拿

表 1 治疗前后 3 组患者各参数比较

项目	A 组(n=20)		B 组(n=21)		C 组(n=20)	
	试验前	试验后	试验前	试验后	试验前	试验后
病因(n)						
特发性	3		4		2	
结缔组织疾病相关	12		10		9	
肺栓塞所致	3		4		3	
低氧性	2		3		6	
WHO 分级[n(%)]						
II	0(0)	10(50)	0(0)	9(43)	0(0)	2(10)
III	10(50)	8(40)	12(57)	9(43)	11(55)	13(65)
IV	10(50)	2(10)	9(43)	3(14)	9(45)	5(25)
RVSP( $\bar{x}\pm s$ , mm Hg)	87.28±5.30	62.16±3.42**	85.74±6.09	68.31±2.71**	86.59±3.79	80.84±1.57
RVd( $\bar{x}\pm s$ , cm)	2.83±0.64	2.50±0.33**	2.88±0.55	2.61±0.49*	2.84±0.71	2.55±0.67*
6MWD ( $\bar{x}\pm s$ , m)	291.22±4.14	340.72±9.06**	289.88±6.37	328.12±1.83**	292.75±5.19	310.27±6.61*
BDI( $\bar{x}\pm s$ )	4.10±1.20	3.10±1.50**	4.00±0.90	3.20±1.70**	4.00±1.10	3.80±1.50
MLHFQ( $\bar{x}\pm s$ )	55.14±3.48	42.21±4.25*	53.36±5.21	43.08±6.14*	56.55±0.23	52.31±2.39
NT-pro-BNP( $\bar{x}\pm s$ , ng/L)	399.70±48.20	289.10±50.70**	402.10±27.30	329.40±16.40**	400.50±44.90	371.40±37.20*

\*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ , 与试验前相比。

表 2 3 组患者各参数疗效比较( $\bar{x}\pm s$ )

分组	$\Delta$ RVSP(mm Hg)	$\Delta$ RVd(cm)	$\Delta$ 6MWD(m)	$\Delta$ BDI(分)	$\Delta$ MLHFQ(分)	$\Delta$ NT-pro-BNP(ng/L)
A 组	23.15±6.25▲▲▲	0.32±0.26▲	52.33±3.15▲▲▲	0.9±0.4▲▲	15.11±4.23▲▲▲	104.35±32.40▲▲▲
B 组	18.71±4.23▲▲	0.39±0.28	37.82±7.41▲▲	0.9±0.2▲▲	11.72±5.12▲▲	82.15±61.02▲▲
C 组	3.55±2.13	0.30±0.17	8.62±2.55	0.7±0.2	3.29±2.58	38.58±24.91

▲:  $P < 0.05$ , ▲▲:  $P < 0.01$ , 与 B 组相比; ▲:  $P < 0.05$ , ▲▲:  $P < 0.01$ , 与 C 组相比。

大爱可泰隆制药有限公司;辛伐他汀, Simvastatin Tablets, 英国默沙东公司)。各患者根据其病情需要进行原发病的治疗,并根据心肺功能情况使用强心、利尿、抗凝等常规治疗。各组患者均充分告知所用治疗方法的现状、费用、预期效果及可能发生的不良反应,签署知情同意书。

**1.2.2 观察指标** (1)肺动脉压及右室内径测定:使用彩色超声心动图仪(ViVidT 型,GE 公司制造,探头频率 2.4 MHz)测定 RVSP 间接评估肺动脉压力,通过简化的 Bernoulli 方程  $\Delta P = 4V^2$ ,由三尖瓣返流的最大速度(V)计算出跨瓣压差( $\Delta P$ );结合右房压,通过公式  $RVSP = RAP + \Delta P$  计算出 RVSP,同时测量右室内径(RVd)评估右室肥厚程度及左室舒张末期内径(LVDEd)和射血分数(EF)。所有研究对象的超声心动图检查均由同一医师完成。(2)6 分钟步行试验(6-MWT):按照美国胸腔协会 6 分钟步行试验指南(ATS 2002)进行,测定患者 6 min 内在平坦硬地上快速步行的距离。(3)明尼苏达心衰生活质量问卷(MLHFQ):通过评估患者的身体、精神、心理状况及社会功能等各方面对其生活质量进行评分。(4)Borg 呼吸困难评分(BDI)。(5)血浆 NT-pro-BNP 的测定:抽取患者空腹外周静脉血 3 mL,取血浆,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 NT-pro-BNP 浓度,操作按试剂盒(美国 Biomedica 公司)说明进行。以上指标均于治疗前及 12 周疗程结束后的 3 d 内测定完成。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,计量资料两组间比较采用  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 各组患者治疗前后比较** 与治疗前相比,A 组 RVSP、BDI、RVd 及 NT-pro-BNP 水平明显下降( $P < 0.01$ ),6MWD 明显延长( $P < 0.01$ ),MLHFQ 评分降低( $P < 0.05$ ),WHO 分级 II 级患者增加 10 例(50%),IV 级患者减少 8 例(40%),B 组 RVSP、BDI、NT-pro-BNP 水平明显下降( $P < 0.01$ ),6MWD 明显延长( $P < 0.01$ ),RVd 与 MLHFQ 评分降低( $P < 0.05$ ),9 例患者(43%)改善至 WHO II 级,IV 级患者减少 6 例(29%);C 组 RVd 与 NT-pro-BNP 水平降低( $P < 0.05$ ),6MWD 增加( $P < 0.05$ ),2 例患者(10%)改善为 WHO II 级,IV 级患者减少 4 例(20%),见表 1。

**2.2 各组患者疗效比较** 与 C 组相比,A、B 组降低 RVSP、BDI、MLHFQ 及 NT-pro-BNP 水平,延长 6MWD 的效果均更显著( $P < 0.01$ );与 B 组相比,A 组降低 RVSP、RVd、MLHFQ 与 NT-pro-BNP 水平,延长 6MWD 更明显( $P < 0.05$ ),见表 2。

**2.3 不良反应** 波生坦在肝脏中被细胞色素 P450 同工酶 CYP3A4 和 CYP2C9 代谢,通过胆汁排泄,肝功能损害是临床最常见的不良反应。本研究中,联合治疗组和波生坦组中各有 1 例患者出现转氨酶轻度增高,波生坦剂量减半后转氨酶恢复

正常,治疗过程中无肌溶解、黄疸等不良反应发生。本研究过程中未发生因肝损伤停药及死亡病例。

### 3 讨 论

PAH 是一组以肺小动脉痉挛、内膜和平滑肌细胞增生及原位血栓形成为主要特征的疾病<sup>[1]</sup>,ET 途径是 PAH 一条主要发病机制,ET-1 是目前已知最强效的内源性缩血管物质,通过受体 A(ETA)作用于肺小动脉平滑肌细胞,具有收缩血管、致增生、致炎和致纤维化作用,在 PAH 患者血浆和肺组织局部浓度增高<sup>[2]</sup>。波生坦可同时阻滞 ETA 和 ETB 受体,已成为目前治疗中重度 PAH 的一线药物,它能有效阻断 ET 与受体的结合,通过抑制血管收缩、抗增生、抗纤维化和抗炎等作用使肺小动脉舒张、降低肺血管阻力、改善血管重构,从而达到治疗 PAH 的目的<sup>[3]</sup>。已有多项临床研究显示,波生坦能显著改善 PAH 患者的肺血流动力学效应、缓解症状、提高运动耐力<sup>[4-5]</sup>。本研究与既往研究结果相符,61 例患者就诊时已发展为中、重度 PAH,口服波生坦 12 周后,患者肺动脉压力明显降低,右室肥大、BDI、生活质量评分和 WHO 分级均明显改善,运动耐力明显提高,NT-pro-BNP 水平的明显下降进一步表明患者心脏功能得到了显著改善。

目前,他汀类药物广泛用于降低血浆低密度脂蛋白(LDL)水平及稳定动脉粥样硬化斑块。近来多个动物试验发现,辛伐他汀可通过抑制 PAH 大鼠模型肺组织多种炎症介质的升高和肺小动脉周围炎症反应、诱导增殖的肺血管内皮和平滑肌细胞凋亡,从而改善右心室肥厚和肺血管重构,降低右心室压力和肺动脉压力<sup>[6-7]</sup>,早期应用还可延缓野百合碱及缺氧致 PAH 大鼠模型肺动脉压力的升高<sup>[8-9]</sup>。有研究表明,辛伐他汀可使 PAH 患者 6MWD 延长,心输出量增加,肺动脉压力降低,未发现肝功能损害、肌溶解等不良反应<sup>[10-14]</sup>。本研究中,辛伐他汀组治疗后 6MWD 延长、NT-pro-BNP 水平降低,右室肥大及 WHO 分级改善,RVSP 较前降低但未达统计学意义,与文献报道基本一致,提示辛伐他汀对 PAH 患者右室重构、运动耐力及心脏功能的改善均能起到有益的作用。

因单药治疗难以阻止病情进一步发展,联合治疗已成为当前多个 PAH 中心的主要治疗策略,寻求合理安全有效的联合治疗方案是目前 PAH 研究的热点,因辛伐他汀尚未列入正式的治疗 PAH 药物,目前尚未见类似联合治疗临床研究发表,本研究探索性使用内皮素受体拮抗剂与他汀类药物联合治疗 PAH,与单药组相比,联合治疗组降低肺动脉压力、逆转右室扩大、增加运动耐力、改善症状和生活质量疗效均更显著,血浆 NT-pro-BNP 水平进一步降低,证实患者心功能得到了更有效的改善。以上疗效的增加可能与两药不同药理途径的协同作用有关,具体机制有待进一步研究。

综上所述,波生坦联合辛伐他汀可以更有效地降低中重度 PAH 患者肺动脉压力、增加运动耐力、改善症状和生活质量,不良反应发生率,有望成为又一种安全、有效的联合治疗方案。

### 参考文献:

[1] Stenmark KR,McMurtry IF. Vascular remodeling verus

vasoconstriction in chronic hypoxic pulmonary hypertension:a time for reappraisal[J]. *Circ Res*,2005,97(2):95-98.

- [2] Galié N,Manes A,Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2004,61(2):227-237.
- [3] Channick RN,Simonneau G,Sitbon O,et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan inpatients with pulmonary hypertension;a randomised placebo-controlled study[J]. *Lancet*,2001,358(9288):1119-1123.
- [4] Rubin LJ,Badesch DB,Barst RJ,et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2002,346(12):896-903.
- [5] Seyfarth HJ,Pankau H,Hammerschmidt S,et al. Bosentan improves exercise tolerance and Tei index in patients with pulmonary hypertension and prostanoid therapy[J]. *Chest*,2005,128(2):709-713.
- [6] 潘殿柱,李永春.阿托伐他汀对低氧大鼠肺血管重建的影响[J]. *中国全科医学*,2005,26(14):1149-1151.
- [7] Laudi S,Trump S,Schmitz V,et al. Serotonin transporter protein in pulmonary hypertensive rats treated with atorvastatin[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*,2007,293(3):L630-638.
- [8] 张伟华.辛伐他汀对野百合碱诱导大鼠 PAH 的作用及机制研究[D].北京,中国协和医科大学,2007.
- [9] Liu B,Wang XQ,Yu L,et al. Simvastatin restores down-regulated GATA-expression in pulmonary hypertensive rats[J]. *Experimental Lung Research*,2009,35(5):411-426.
- [10] Kao PN. Simvastatin treatment of pulmonary hypertension:an observational case series [J]. *Chest*,2005,127(4):1446-1452.
- [11] 林玲,壮可,乌若丹,等.西地那非联合辛伐他汀治疗女性肺动脉高压的临床研究[J]. *中国心血管病研究杂志*,2009,7(3):14-16.
- [12] Wilkins MR,Ali O,Bradlow W,et al. Simvastatin as a treatment for pulmonary hypertension trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2010,181(10):1106-1113.
- [13] Girgis RE,Li D,Zhan X,et al. Attenuation of chronic hypoxic pulmonary hypertension by simvastatin [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2003,285(3):938-945.
- [14] Kao PN. Simvastatin treatment of pulmonary hypertension:an observational case series [J]. *Chest*,2005,127(4):1446-1452.

(收稿日期:2012-10-28 修回日期:2012-12-12)