【临床研究】　　·综 述·

左心疾病相关肺动脉高压靶向药物治疗研究进展

郑　刚
（天津市第三中心医院分院心内科，天津 300250）

摘要：肺动脉高压（PH）是临床常见疾病，可由多种心、肺疾病引起，其中以由左心疾病所导致的肺动脉高压（PH-LHD）为最多见。PH 可导致患者出现呼吸困难、乏力、运动耐量降低甚至发生心力衰竭，严重影响患者的生活质量，且其具有较高的致残率及死亡率。随着近年对 PH-LHD 病理生理机制研究的不断深入，靶向治疗药物开始引起人们关注。本文主要综述 PH-LHD 相关的靶向治疗药物，以供临床参考。

关键词：肺动脉高压（PH）；靶向药物；治疗
中图分类号：R563；R972　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2018)10-0705-07
DOI：10.13683/j.wph.2018.10.012

Progress in targeted drug therapy for pulmonary hypertension associated with left heart disease

ZHENG Gang
(*Department of Cardiology, Tianjin Third Center Hospital Branch, Tianjin 300250, China*)

Abstract: Pulmonary hypertension（PH） is a common clinical disease and can be caused by various heart and lung diseases. The PH caused by left heart disease（PH-LHD） is the most common, which can induce the dyspnea, fatigue, reduced exercise tolerance and even heart failure. However, the PH-LHD may have high rate of disability and mortality, and seriously affect patients' life quality. With extensive study of PH-LHD pathophysiological mechanism, the targeted drugs have been developed, which causes more and more attention. This review summarizes PH-LHD related targeted therapeutic drugs for clinical reference.

Key words: pulmonary hypertension（PH）; targeted drug; treatment

肺动脉高压（PH）是指肺动脉压力升高超过一定临界值的一种血流动力学和病理生理学状态，其诊断标准为：在海平面静息状态下，右心导管测定的肺动脉平均压力≥ 25 mmHg[1]。PH 是临床中常见的疾病，多由肺血管疾病、肺部或左心疾病以及肺栓塞等引起。左心疾病所致的肺动脉高压（PH-LHD）约占所有 PH 患者的 65% ～ 80%。PH 和右心功能不全对 LHD 患者的病程进展、预后及死亡率均有着重要的影响[2]。为此，近年来对 PH-LHD 病理生理机制研究，特别是开发针对性的靶向药物治疗已引起人们的关注。本文回顾了近年发表的有关 PH-LHD 靶向药物治疗相关的研究，以便指导临床对 PH-LHD 进行精准治疗。

1　PH 分型和流行病学特征

2015 年欧洲心脏病学会及欧洲呼吸学会发布了新版 PH 诊断与治疗指南[3]，新指南中将 PH 分为五大类，分别为：①动脉性肺动脉高压；② PH-LHD；③肺部疾病和 /（或）缺氧所致的肺动脉高压；④慢性血栓栓塞性肺动脉高压和其他肺动脉栓塞性疾病；⑤原因未明和 /（或）多因素所致肺动脉高压。其中 PH-LHD 又包括：射血分数降低的心力衰竭

收稿日期：2018-06-25；**修回日期：**2018-09-03
作者简介：郑　刚，科主任，主任医师，教授，研究方向：心力衰竭及高血压的诊断和治疗。

(HFrEF)、射血分数保留的心力衰竭 (HFpEF)、心脏瓣膜疾病、先天性 / 获得性左室流入道 / 流出道阻塞和先天性心肌病及先天性 / 获得性肺静脉狭窄 5 个类型，尤以 HFrEF 和 HFpEF 最为常见。

PH-LHD 的血流动力学定义为静息时肺动脉平均压 (mPAP) 升高≥ 25 mmHg 且肺动脉楔压 (PAWP) 升高＞ 15 mmHg。它区别于其他类型 PH 的最主要特点是以 PAWP 为代表的左心充盈压升高，属于毛细血管后 PH。根据是否伴有舒张压力阶差 [DPG，即舒张肺动脉压 (PAP)-PAWP] 和肺血管阻力 (PVR) 的升高，PH-LHD 可进一步分为单纯毛细血管后性 PH(Ipc-PH) 和混合性 PH(Cpc-PH)。Ipc-PH 又称为被动性 PH，约占 PH-LHD 的 55%，表现为 mPAP 和 PAWP 升高同时 DPG ＜ 7 mmHg 和 /(或)PVR ≤ 3 WU，其提示了 PH 是由下游左心压力升高的被动传导所致，肺血管结构和功能基本正常。Cpc-PH 又称为反应性 PH，表现为 mPAP 和 PAWP 升高同时 DPG ≥ 7 mmHg 和 /(或)PVR ＞ 3 WU，提示了除外压力的传导，肺血管结构和功能本身已经发生改变 [4-5]。

2 病因和发病机制

LHD 导致左心室充盈压升高，进一步导致肺静脉压力升高、肺淤血、肺循环阻力增加，随着病程的进展和压力的传导，肺动脉发生血管内皮功能障碍，出现反应性的血管收缩，神经内分泌的激活导致肺小动脉重构、炎症细胞激活、一氧化氮 (NO) 减少、内皮素分泌增加、利钠多肽的舒张血管作用降低，进一步导致肺血管重构的发生，PH 形成，最终导致右心室的后负荷增加以及右心功能衰竭 [6]。Adusumalli 等 [7] 研究证实了上述心力衰竭 (HF) 合并 PH 的病理生理过程，研究发现，HF 时左心室充盈压升高造成肺循环压力升高、最终导致右心 HF。Meng 等 [8] 将 36 只小鼠用高脂喂养，建立了 HFpEF 合并 PH(PH-HFpEF) 模型。结果发现，高脂饮食可诱发代谢综合征，而代谢综合征与 HFpEF 发病相关，HFpEF 可诱发 PH 发生。该动物试验证实，代谢综合征与 PH-HFpEF 发病机制相关。此外，用于治疗白血病的酪氨酸激酶抑制剂达沙替尼也可以引起 HF 和严重的 PH[9]。

在 PH 中，肺血管细胞的过度增殖和凋亡抵抗是血管重构的重要方面，肺血管重塑可能由血管细胞的代谢重组驱动，以增加谷氨酰胺分解和谷氨酸的产生。N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体 (NMDAR) 是主要的神经元谷氨酸受体，其也在血管细胞上表达，但其在 PH 中的作用未知。Dumas 等 [10] 通过质谱成像、免疫印迹和免疫组织化学评估了 PH 患者及对照组人群的肺动脉中谷氨酸 -NMDAR 轴的状态。结果显示，PH 患者的肺动脉中存在谷氨酸蓄积、NMDAR 上调及 NMDAR 参与 (通过 GluN1 亚基磷酸化增加反应)。电压依赖性钾离子通道抑制和内皮素 A 型受体 (ETRA) 激活扩增了人肺动脉平滑肌细胞 (hPASMC) 的钙依赖性谷氨酸释放，并且 ETRA 和血小板衍生化生长因子 (PDGF) 受体激活导致 NMDAR 参与，突出显示谷氨酸 -NMDAR 轴和主要 PH 相关通路之间的串扰。PDGF-BB 诱导的 hPASMC 增殖涉及 NMDAR 激活和磷酸化的 GluN1 亚基定位至细胞 - 细胞接触，这与通过 NMDAR 增殖的 hPASMC 之间的谷氨酸能通信一致。该研究中，受试小鼠的平滑肌 NMDAR 缺乏抑制了由慢性缺氧引发的血管重塑，突出了血管 NMDAR 在 PH 中的作用。此项研究结果揭示了 PH 中肺动脉谷氨酸 -NMDAR 轴的失调，并将血管 NMDAR 作为 PH 抗重塑治疗中的靶点。

Fayyaz 等 [11] 共纳入 108 例合并 PH 的 HF 患者 (其中 55 例为 HFrEF，53 例为 HFpEF)、17 例原发性肺静脉闭塞性疾病 (PVOD) 患者以及 12 例正常对照样本。通过尸检或手术获取肺组织样本，对样本的所有可分析的动脉 (4 949 个)、静脉 (7 630 个) 和不确定的小血管 (2 168 个) 进行定量组织形态检测以确定相对于外径的内膜中层厚度百分比 (动脉) 及内膜厚度百分比 (动脉、静脉和小血管)。结果显示，HF 时肺静脉高压可导致肺静脉重构，而静脉重

构的严重程度与 PH 的严重程度相关。该研究结果提示，对于 HF 患者，虽然 PH 与整体肺血管重构相关，但 PH 的严重程度与静脉和小血管内膜厚度的关系更为明显，这一现象与在 PVOD 患者中观察到的现象相类似。Low 等 [12] 分析了先天性心脏病合并 PH（CHD-PH）患者肺功能和气道炎症，并与对照者结果进行比较。该研究共纳入 60 例志愿者，其中包括 20 例 CHD-PH 患者、20 例 CHD 对照者以及 20 例健康对照者。结果显示，相比于 CHD 对照者及健康对照者，CHD-PH 患者内皮素 -1、白介素（IL）-1β、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α 和血管内皮生长因子水平较高。CHD-PH 患者血清内皮素 -1 水平与气流阻塞有关，且与用力肺活量 75% 时预测的用力呼气流速成显著的负相关（$P = 0.013\ 5$）。由此可见，CHD-PH 患者炎症生物标志物水平升高。

3　靶向药物治疗

3.1　NO 生成途径

PH-LHD 发病与代谢综合征相关，有研究发现，硝酸酯类药物可改善肺血管内皮 NO 合成酶缺陷小鼠的胰岛素抵抗，对 PH-LHD 具有潜在治疗作用 [13]。该研究评价了硝酸酯类药物对 PH-HFpEF 伴代谢综合征的作用，结果发现，长期服用硝酸酯类药物可通过作用于骨骼肌细胞沉默信息调节因子 3（SIRT3）-腺苷酸活化蛋白激酶（AMPK）- 葡萄糖转运蛋白信号途径改善肥胖 PH-HFpEF 伴代谢综合征者的血糖水平。此外，该研究还发现，给予上述患者硝酸酯类药物 12 周后，进行骨骼肌细胞切片检查显示 SIRT3 及 AMPK 活性明显增强。PH-HFpEF 伴代谢综合征者使用硝酸酯类药物和二甲双胍后，PAP、肺血管重塑明显减弱。该研究提示，硝酸酯类药物和二甲双胍可用于治疗 HFpEF 患者伴发的 PH。

Ghio 等 [14] 研究了血管扩张剂对 PH-LHD 患者血流动力学的影响，该研究共纳入 156 例 PH-HFrEF 患者，均接受心导管检查。结果发现，血管扩张剂可使 Cpc-PH 患者的 PVR、DPG 及跨肺梯度获得明显改善（$P < 0.01$）。但 Cpc-PH 患者肺顺应性（PCa）改善效应弱于 Ipc-PH 患者。此外，血管扩张剂的应用对 Cpc-PH 患者 PVR 和 PCa 较大的反比关系无任何影响。Simon 等 [15] 评价了硝酸酯类药物吸入剂对 PH-HFrEF 患者的影响，结果发现，吸入硝酸酯类药物可显著降低 PH-HFrEF 患者的 PAP、右心房压和 PAWP；可降低 PVR 并持续增加 PCa，但对血压和心输出量影响较小。

3.2　前列腺素受体激动剂

依前列醇、长效贝前列素通过中心静脉持续输注是目前 PH 最有效的治疗方式，但药物在输注过程中需特别护理，且价格昂贵。伊洛前列素是一种更稳定的人工合成前列环素类药物，有多种剂型可供选择（包括口服、吸入及注射制剂）。我国有吸入型伊洛前列素。吸入伊洛前列素比依前列醇更温和且耐受性更好，但因需要频繁吸入，故而可能导致口干。

赛乐西帕是口服异前列腺素受体激动剂，赛乐西帕已获得欧洲药品管理局批准用于世界卫生组织分级为Ⅱ～Ⅲ级的 PH 患者的长期治疗（即这部分患者在体力活动方面受到轻微甚至明显的限制，但是通常在休息状态下没有不适感）。其获批主要依据是基于一项名为 GRIPHON 的Ⅲ期临床研究 [16]。该研究结果显示，和安慰剂相比，赛乐西帕能将患者并发症及死亡的发生率降低 40%；同时，赛乐西帕还能降低患者的住院率，且可有效阻止疾病进展。尽管已证实前列腺素受体激动剂在 PH 治疗中确实有效，但临床治疗中，其应用仍未推广。有数据显示，仅有五分之一的 PH 患者选择使用前列腺素受体激动剂进行治疗。长期临床研究结果已经表明，赛乐西帕治疗肺动脉高压确实效果显著，未来需要探索其联合用药的可能性和方案 [17]。此外，另一种口服前列腺素受体激动剂贝拉前列素钠目前正处于Ⅲ期临床研究阶段。

3.3　内皮素受体拮抗剂

目前，波生坦、安立生坦和马西替坦已经获美国食品药品管理局批准用于 PH 治疗；我国已有波生坦和安立生坦上市。MELODY-1 研究评价了新

型的内皮素受体拮抗剂马西替坦治疗 Cpc-PH 合并 HFpEF 患者的安全性及有效性[18]。该研究共纳入 63 例 DPG ≥ 7 mmHg 且 PVR ＞ 3 WU 的 PH-LHD 的患者，所有患者随机分组后分别接受马西替坦 10 mg（n = 31）或安慰剂（n = 32）治疗 12 周。该研究将患者明显体液潴留（体质量增加≥ 5% 或潴留液体≥ 5 kg 或静脉应用利尿剂）及纽约心脏协会心功能分级恶化设置为主要终点；将患者 N- 末端脑利钠肽前体（NT-proBNP）及血流动力学的变化情况设置为探索性终点。结果显示，与安慰剂相比，接受马西替坦治疗的患者发生明显体液潴留的概率更高。此外，接受马西替坦治疗的患者其 NT-proBNP 及血流动力学指标均未发生显著变化。

另一项研究探讨了马西替坦对 PH 患者生活质量的影响[19]。结果显示，使用马西替坦 6 个月时，患者健康调查简表（SF-36）8 项中的 7 项得到了显著改善，该结果提示马西替坦可显著改善 PH 患者生活质量。一项多中心、随机、安慰剂对照研究探讨了内皮素受体拮抗剂波生坦对 PH-HFrEF 患者临床疗效[20]。结果显示，接受治疗 24 周后，与安慰剂组相比，治疗组患者 6 分钟步行试验（6-MWD）无显著改变；安慰剂组的超声心动图估测 PAP 显著降低，但右心房压没有改变。该研究提示，波生坦对 PH-HFrEF 患者无治疗受益。

3.4 5 型磷酸二酯酶（PDE-5）抑制剂

目前，国外已上市的 PDE-5 抑制剂主要为西地那非和他达拉非；我国主要应用西地那非治疗 PH。PDE-5 抑制剂改善舒张性 HF 患者的临床状态和运动能力试验（RELAX）表明对于 HFpEF（不合并 PH）患者，西地那非未能改善其峰值氧耗及运动耐量[21]。一项单中心、随机对照研究评估了西地那非对 HFpEF 合并 Ipc-PH 患者的疗效，结果表明，西地那非并未改善患者的血流动力学及运动耐量[22]。此外，另一项有关西地那非治疗 PH-HF 的多中心临床研究正在进行当中[23]，期待有关 PDE-5 抑制剂西地那非治疗 PH-HF 的最新信息。

Bermejo 等[24] 为探究西地那非是否能改善心脏瓣膜疾病矫正后持续性 PH 患者的预后进行了一项多中心、随机、双盲对照临床研究。该研究共纳入 200 例 1 年前接受过心脏瓣膜置换术且 mPAP ≥ 30 mmHg 的成年患者，其中 104 例患者接受了西地那非治疗，96 例患者接受了安慰剂治疗，总疗程为 6 个月。结果显示，对于心脏瓣膜疾病矫正术后持续性 PH 患者，西地那非反而会对其临床预后产生负面影响。Liu 等[25] 探讨了西地那非对 PH-HFpEF 患者心脏结构、心功能、心肺功能运动试验及健康相关生活质量评分的影响。结果显示，西地那非对患者的心脏结构及心功能无显著影响，但可最大幅度地降低患者心率（8 次 / 分）及血压（13.8 mmHg）；西地那非虽对每分钟通气量 / 二氧化碳排出量比值无影响，但可提高患者健康相关生活质量评分。

3.5 可溶性鸟苷酸环化酶激动剂

应用鸟苷酸环化酶激动剂利奥西呱对 PH-HFrEF 患者进行治疗，虽然无法达到研究预先设定的主要终点，但可有效降低 PVR、提高心脏指数[26]。另一项评估利奥西呱对 PH-HFpEF 患者作用的研究亦得到了类似的结果。上述结果提示，利奥西呱对心血管系统或心脏的作用效果可能超过其舒张肺血管的作用[27]。

DYNAMIC 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心 II b 临床研究，目的是评价利奥西呱治疗 PH-HFpEF 患者的有效性、安全性及药代动力学参数[28]。该研究将所有入选的 PH-HFpEF 患者分为药物治疗组和安慰剂对照组，评价经过 26 周治疗后两组患者各项观察指标。主要观察指标为安静状态下，经右心导管测定的心输出量；其他观察指标包括左心房和右心房面积、右心室容积、右心室射血分数以及血 NT-proBNP 水平。利奥西呱对 PH-HFpEF 患者是否有效，有待该研究结果解答。

3.6 蛋白质半乳凝素 -3（Gal-3）抑制剂

Gal-3 广泛分布在心脏、肾脏、肝脏、肺脏以及肠道等器官中，在被激活的巨噬细胞、嗜碱性粒细

胞及肥大细胞等血液细胞中高度表达。Gal-3 在 PH-LHD 患者中为一种高度表达的蛋白质，Gal-3 可能是导致 PH 的罪魁祸首，但也是一个潜在有效的新型治疗靶点。无论 PH 病因如何，正常有功能的肺动脉平滑肌细胞被肌原纤维蛋白置换是 PH 发生、发展的最终途径。机体各种机械和神经内分泌激素激活巨噬细胞，被激活的巨噬细胞分泌 Gal-3，Gal-3 作为旁分泌和内分泌因素刺激其他巨噬细胞、外皮细胞、心肌成纤维细胞及成纤维细胞。这些细胞被激活后，发生细胞增殖并分泌Ⅰ型胶原蛋白。Ⅰ型胶原蛋白不可逆地相互交联构成胶原蛋白并最终导致非血管平滑肌纤维化。因此，Gal-3 作为主要的促有丝分裂原，能在旁分泌下通过凝集素 - 碳水化合物相互作用刺激肌成纤维细胞的增殖和胶原合成。

GR-MD-02 是一种 Gal-3 抑制剂，其不会直接降低 Gal-3 水平，但能抑制 Gal-3 作用 [29]。目前已知，经 GR-MD-02 干预可使肺血管平滑肌细胞生长正常化，血管松弛、畅通并能使血管腔扩大。但仍需大量临床研究以确定其最佳剂量，从而进一步提升疗效。

3.7 其他治疗

研究开发中的药物尚有利钠肽受体激动剂。Egom 等 [30] 评价利钠肽受体激动剂 cANF4-23 降低肺动脉压的研究结果显示，PH-LHD 患者接受 cANF4-23 治疗后，右心室收缩压显著降低了 50%、心率降低 11%；此外，患者的心脏功能（包括左心室收缩功能）也得到了显著改善。该研究提示，cANF4-23 可延长 PH-LHD 患者的预期寿命，改善患者的生活质量，有潜力成为 PH-LHD 治疗的新药物。Jiang 等 [31] 探讨了使用左西孟旦治疗 PH-LHD 患者的有效性和安全性。结果显示，使用左西孟旦 7 d 后，13 例 PH-LHD 患者中有 7 例病情获得了显著改善，Borg 呼吸困难评分、6-MWD 及 NT-proBNP 等观察指标均得到了显著改善。此外，与基线期相比，患者右心房前后径、收缩末期指数和三尖瓣环收缩平移获得显著改善。

此外，他汀类药物也是 PH-LHD 治疗药物开发中较受关注的一大类药物。研究通过动物模型观察了阿托伐他汀治疗 PH-LHD 的有效性 [32]，结果显示，阿托伐他汀可显著降低 PH-LHD 模型大鼠的 mPAP、肺动脉中层厚度，且可有效改善模型大鼠右心室肥厚；阿托伐他汀可通过下调 RhoA/Rho 激酶表达，抑制肺血管平滑肌细胞增殖并增加了肺毛细血管细胞的凋亡，降低肺动脉炎症从而预防 PH-LHD 模型中肺血管重塑的发生。

4　小结

PH-LHD 可分成 Ipc-PH 和 Cpc-PH，Ipc-PH 是由下游左心压力升高的被动传导所致，肺血管结构和功能基本正常。Cpc-PH 除外压力的传导，肺血管结构和功能本身也已经发生改变。针对 PH-LHD 发病机制和病理生理各个环节，可利用相关靶点进行靶向药物治疗。目前 PH-LHD 的靶向治疗药物包括 NO 生成途径、前列腺素受体激动剂、内皮素受体拮抗剂、PDE-5 抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶激动剂及 Gal-3 抑制剂。根据目前已知的大型临床随机对照研究结果看，靶向治疗药物对 PH-LHD，特别是合并 HF 者效果并不理想。靶向治疗药物治疗 HF 临床研究证据不充分，可能与患者纳入标准太宽泛，大多都是 HF 患者（并未严格限定入选对象必须合并 PH，合并 PH 这也未进一步区分 Cpc-PH 和 Ipc-PH）有关，不同类型的患者靶向药物治疗效果可能不同。同时从病理生理角度看，PH 的靶向治疗药物可能会导致肺动脉扩张，增加肺血流，导致左心充盈压升高，存在导致肺水肿和加重左心失代偿的可能。因此，基于目前的证据，现有指南对 HF 合并 PH 者仍不推荐应用 PH 的靶向治疗药物进行治疗。

参考文献：

[1] Desai A, Desouza SA.Treatment of pulmonary hypertension with left heart disease: a concise review[J]. Vasc Health Risk Manag, 2017, 13: 415-420.

[2] Chung K, Strange G, Codde J, *et al*. Left heart disease and pulmonary hypertension: are we seeing the full picture?[J].

Heart Lung Circ, 2018, 27(3): 301-309.

[3] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, *et al*. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European respiratory society (ERS)[J]. Eur Heart J, 2016, 37(1): 67-119.

[4] Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, *et al*. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension[J]. Eur Heart J, 2016, 37(12): 942-954.

[5] Naeije R, Gerges M, Vachiery JL, *et al*. Hemodynamic phenotyping of pulmonary hypertension in left heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2017, 10(9): e004082-e004082.

[6] Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(2): 236-243.

[7] Adusumalli S, Mazurek JA. Pulmonary hypertension due to left ventricular cardiomyopathy: is it the result or cause of disease progression?[J]. Curr Heart Fail Rep, 2017, 14(6): 507-513.

[8] Meng Q, Lai YC, Kelly NJ, *et al*. Development of a mouse model of metabolic syndrome, pulmonary hypertension, and heart failure with preserved ejection fraction[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2017, 56(4): 497-505.

[9] Makeeva LM, Emelina EI, Gendlin GE, *et al*. Pulmonary arterial hypertension and chronic heart failure as dasatinib cardiotoxicity. A case report[J]. Kardiologiia, 2017, 57(S4): 53-60.

[10] Dumas SJ, Bru-Mercier G, Courboulin A, *et al*. NMDA-type glutamate receptor activation promotes vascular remodeling and pulmonary arterial hypertension[J]. Circulation, 2018, 137(22): 2371-2389.

[11] Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, *et al*. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction[J]. Circulation, 2018, 137(17): 1796-1810.

[12] Low A, George S, Howard L, *et al*. Lung function, inflammation, and endothelin-1 in congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(4): e007249-e007249.

[13] Lai YC, Tabima DM, Dube JJ, *et al*. SIRT3-AMP-activated protein kinase activation by nitrite and metformin improves hyperglycemia and normalizes pulmonary hypertension associated with heart failure with preserved ejection fraction[J]. Circulation, 2016, 133(8): 717-731.

[14] Ghio S, Crimi G, Temporelli PL, *et al*. Haemodynamic effects of an acute vasodilator challenge in heart failure patients with reduced ejection fraction and different forms of post-capillary pulmonary hypertension[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 20(7): 725-734.

[15] Simon MA, Vanderpool RR, Nouraie M, *et al*. Acute hemodynamic effects of inhaled sodium nitrite in pulmonary hypertension associated with heart failure with preserved ejection fraction[J]. JCI Insight, 2016, 1(18): e89620-e89620.

[16] 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[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2018, 18(1): 37-47.

[17] Preston IR, Channick RN, Chin K, *et al*. Temporary treatment interruptions with oral selexipag in pulmonary arterial hypertension: insights from the prostacyclin (PGI2) receptor agonist in pulmonary arterial hypertension (GRIPHON) study[J]. J Heart Lung Transplant, 2018, 37(3): 401-408.

[18] Vachiéry JL, Delcroix M, Al-Hiti H, *et al*. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction[J]. Eur Respir J, 2018, 51(2): 1701886-1701886.

[19] Mehta S, Sastry BK, 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.

[20] Koller B, Steringer-Mascherbauer R, Ebner CH, *et al*. Pilot study of endothelin receptor blockade in heart failure with diastolic dysfunction and pulmonary hypertension (BADDHY-trial)[J]. Heart Lung Circ, 2017, 26(5): 433-441.

[21] Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, *et al*. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc, 2013, 309(12): 1268-1277.

[22] Hoendermis ES, Liu LCY, Hummel YM, *et al*. Effects of sildenafil on invasive hemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial[J]. Eur Heart J, 2015, 36(38): 2565-2573.

[23] Gómez Sánchez MÁ, Barrios Garrido-Lestache E. Selection of the best of 2016 in the treatment of pulmonary hypertension[J]. Rev Esp Cardiol, 2017, 70(4): 297-306.

[24] Bermejo J, Yotti R, García-Orta R, *et al*. SIOVAC investigators. sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart diseaseand persistent pulmonary hypertension: multicenter, double-blind, randomizedclinical trial[J]. Eur Heart J, 2018, 39(15): 1255-1264.

[25] Liu LC, Hummel YM, van der Meer P, *et al*. Effects of sildenafil on cardiac structure and function, cardiopulmonary exercise testing and health-related quality of life measures in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(1): 116-125.

[26] Bonderman D, Ghio S, Felix SB, *et al*. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase Ⅱb double-blind, randomized, placebo-controlled, doseranging hemodynamic study[J]. Circulation, 2013, 128(5): 502-511.

[27] Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, *et al*. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study[J]. Chest, 2014, 146(5): 1274-1285.

[28] Mascherbauer J, Grünig E, Halank M, *et al*. Evaluation of the pharmaco DYNAMIC effects of riociguat in subjects with pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Wien Klin Wochenschr, 2016, 128(23-24): 882-889.

[29] Harrison SA, Marri SR, Chalasani N, *et al*. Randomised clinical study: GR-MD-02, a galectin-3 inhibitor, vs. placebo in patients having non-alcoholic steatohepatitis with advanced fibrosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 44(11-12): 1183-1198.

[30] Egom EE, Feridooni T, Pharithi RB, *et al*. A natriuretic peptides clearance receptor's agonist reduces pulmonary artery pressures and enhances cardiac performance in preclinical models: new hope for patients with pulmonary hypertension due to left ventricular heart failure[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 93: 1144-1150.

[31] Jiang R, Zhao QH, Wu WH, *et al*. Efficacy and safety of a calcium sensitizer, levosimendan, in patients with right heart failure due to pulmonary hypertension[J]. Clin Respir J, 2018, 12(4): 1518-1525.

[32] Wang Q, Guo YZ, Zhang YT, *et al*. The effects and mechanism of atorvastatin on pulmonary hypertension due to left heart disease[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0157171-e0157171.

（责任编辑：王　佳）

转移性结直肠癌治疗药物呋喹替尼胶囊获批上市

（2018-09-05）[2018-09-29] http://cnda.cfda.gov.cn/WS04/CL2056/330121.html

近日，国家药品监督管理局批准转移性结直肠癌治疗药物呋喹替尼胶囊（爱优特）上市。呋喹替尼胶囊为境内外均未上市的创新药，通过优先审评审批程序获准上市。

呋喹替尼胶囊单药适用于既往接受过氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗，以及既往接受过或不适合接受抗血管内皮生长因子（VEGF）治疗、抗表皮生长因子受体（EGFR）治疗（RAS 野生型）的转移性结直肠癌患者。呋喹替尼是一个喹唑啉类小分子血管生成抑制剂，主要作用靶点是 VEGFR 激酶家族（VEGFR1、2 和 3）。通过抑制血管内皮细胞表面的 VEGFR 磷酸化及下游信号转导，抑制血管内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成，从而抑制肿瘤新生血管的形成，最终发挥肿瘤生长抑制效应。呋喹替尼胶囊为转移性结直肠癌患者提供了新的治疗途径。