· 老年人肺血管疾病 ·

伊洛前列素药理机制及在肺动脉高压治疗中的进展

代立志，吴文汇，荆志成

【关键词】 高血压，肺性；伊洛前列素；治疗
【中图分类号】 R563 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-5403(2010)03-04

肺动脉高压是以肺血管阻力进行性升高为特征的恶性心血管疾病，如果未经正规治疗，患者往往发生右心功能衰竭甚至死亡[1]。20世纪90年代，第一个前列环素类似物依前列醇的上市极大地改善了肺动脉高压患者的生活质量和预后，也开启了肺动脉高压靶向治疗的新时代。2003年第二个前列环素类似物伊洛前列素(iloprost)上市，克服了依前列醇只能静脉应用、半衰期短的弱点，已成为肺动脉高压靶向治疗药物重要的一员。伊洛前列素是人工合成的前列环素类似物，半衰期较长，不仅可静脉应用，还可通过吸入途径直接作用于病变的肺血管，选择性更高，减少了用药量和全身副作用。目前伊洛前列素已广泛应用于心功能Ⅲ级或Ⅳ级患者的常规治疗、肺动脉高压危象的抢救、围手术期肺动脉高压危象的预防及周围血管疾病的治疗。本文就伊洛前列素的药理机制及临床应用进展进行综述。

1 伊洛前列素的药理机制

1.1 伊洛前列素的化学结构 伊洛前列素化学性质比较稳定，与内源性前列环素的结构稍有不同，主要是分子结构16位碳上有一个甲基，而18位碳和19位碳之间是三键连接。由于前列环素上部环上的烯氧基被亚甲基所代替，因而半衰期较长。雾化吸入时半衰期为5～25 min。

1.2 伊洛前列素吸入剂的药代动力学 2006年，Schermuly等[2]采用持续静脉注射血栓素类似物U46619建立兔肺动脉高压模型，分别在10 min内雾化吸入73、300和900 ng伊洛前列素。同时在相同时间内给予静脉注射伊洛前列素，浓度分别为140、510和1163 ng/L。总结药代动力学特点如下：(1)雾化吸入低浓度伊洛前列素时的生物利用度为76%，而吸入高浓度时仅为33%；(2)雾化吸入伊洛前列素过程中即可产生肺血管效应，起效时间明显早于静脉注射；(3)雾化吸入伊洛前列素3～3.5 h后肺血管扩张作用消失；而大剂量静脉注射停止3～3.5 h后血浆浓度仍可维持在2/3水平，但血管扩张作用基本消失。可见雾化吸入伊洛前列素系通过直接作用于肺血管而发挥作用。

1.3 伊洛前列素的药理机制 肺动脉高压是以肺血管阻力升高为主要特征，发病机制包括血管收缩、血管重构和血栓形成[1]。伊洛前列素能刺激腺苷酸环化酶，使平滑肌细胞内cAMP浓度升高，进而使血管扩张。此外，也有研究表明前列环素拮抗内皮素的生成和分泌，抑制血小板集聚，抑制细胞的移行和增殖等作用[5]。

1.4 伊洛前列素吸入剂在肺内作用机制 无论静脉还是吸入治疗肺动脉高压，均应避免药物分布不均匀导致通气血流比值失调，加重低氧血症。肺泡-毛细血管毗邻的解剖特点决定药物可通过吸入方式产生作用，伊洛前列素吸入剂是一种选择性肺血管扩张药，由于毛细血管前阻力血管被肺泡包围，吸入后肺泡局部浓度较高，通过弥散直接作用于毛细血管前阻力血管的括约肌和平滑肌细胞，因而具有其他途径无法比拟的靶向治疗作用。

2 伊洛前列素吸入剂临床应用进展

2.1 吸入用伊洛前列素治疗肺动脉高压临床研究进展

2.1.1 单药治疗 1996年，Olschewski等[3]首次报道伊洛前列素吸入剂治疗肺动脉高压的开放研究结果，入选6例NYHA Ⅲ级或Ⅳ级肺动脉高压患者(4例原发性肺动脉高压，2例CREST综合征合并肺动脉高压)，吸入伊洛前列素治疗4周后，肺动脉平均压从(62±4) mmHg(1 mmHg=0.1333 kPa)下降到(51±6) mmHg，肺阻力从(1721±253)达因(dyne)·s^{-1}·cm^{-5}下降到(1019±203) dyne·s^{-1}·cm^{-5}，心输出量从(2.75±0.21) L/min增加到(4.11±0.74) L/min(均$P<0.05$)，首次证实伊洛前列素吸入剂可有效治疗肺动脉高压。

作者单位：200433 上海市，同济大学附属上海市肺科医院
通信作者：荆志成，E-mail：jingzhicheng@gmail.com

万方数据

2002年Olschewski等[4]开展用伊洛前列素吸入剂治疗肺动脉高压的随机、双盲、安慰剂对照研究，共入选203例NYHA Ⅲ级或Ⅳ级原发性肺动脉高压以及减肥药相关性、硬皮病相关性或不宜手术的慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者，随机分为伊洛前列素组（n= 101）和对照组（n=102）。伊洛前列素组吸入伊洛前列素2.5～5.0 μg/次，每日6～9次，对照组吸入安慰剂。治疗12周后主要有效性观察终点6 min步行试验距离（6 minute walk distance，6MWD）增加10%以上或NYHA心功能分级改善1个等级以上。结果伊洛前列素组有效率为16.8%，而对照组仅为4.9%（P=0.007）。血流动力学参数较基线时显著改善，而对照组显著恶化。马勒呼吸困难指数在伊洛前列素组（1.42±2.59）比对照组（0.30±2.45）显著改善（P=0.015），伊洛前列素组比对照组的6MWD增加36.4 m（P=0.004）。伊洛前列素组有4.0%患者（包括1人死亡）退出研究，而对照组为13.7%（包括4人死亡）（P=0.024），退出的最常见原因是临床恶化。伊洛前列素组心功能改善1个等级以上者显著多于对照组（P=0.03）。该研究表明，伊洛前列素可有效治疗肺动脉高压。然而目前仍缺乏更长时间的临床研究报道。

2.1.2 联合治疗 由于单药治疗肺动脉高压往往无法达到理想的疗效，因而联合针对不同发病机制的靶向治疗药物已成为肺动脉高压治疗领域的热点。目前已有多项以伊洛前列素联合内皮素受体拮抗剂或磷酸二酯酶的研究报道。

McLaughlin等[5]2006年完成了一项多中心，随机，双盲研究。67例单一口服波生坦的肺动脉高压患者入选该项研究（55%特发性肺动脉高压，94% NYHA Ⅲ，基线平均6MWD为335 m）。12周后，接受伊洛前列素吸入剂的患者6MWD增加30 m（P=0.001）；安慰剂组6MWD增加4 m（P=0.69）。伊洛前列素吸入剂组NYHA Ⅲ改善1个等级的占34%，而安慰剂组仅占6%，相比差异具有统计学意义（P=0.002）。所有患者均能很好地耐受联合治疗。此研究表明，伊洛前列素吸入剂加用波生坦是安全有效的。

Seyfarth等[6]完成一项16例接受波生坦治疗患者，加用伊洛前列素吸入剂联合治疗。6个月和最后一次随访的6MWD分别增加（42.5±66）m和（44.6±66）m（P<0.001），且Tei指数分别下降0.13±0.08和0.13±0.11（P<0.001），都具有统计学意义。结果表明，伊洛前列素联合波生坦能显著改善患者的右心功能。其中有9例患者NYHA心功能分级也得到改善。

Wilkens等[7]报道5例特发性肺动脉高压患者联合应用伊洛前列素吸入剂和西地那非片剂，研究表明，伊洛前列素吸入剂比单独口服西地那非降低平均肺动脉压显著〔（9.4±1.3）mmHg比（6.4±1.1）mmHg，P<0.05〕。加用西地那非联合治疗与单一吸入伊洛前列素相比，平均肺动脉压下降显著〔（13.8±1.4）mmHg比（9.4±1.3）mmHg，P<0.009〕。患者用上述方法治疗时心率和体循环血压变化不大。患者耐受性好，无明显药物不良反应。

2.1.3 在小儿科中应用 前面提到的伊洛前列素临床研究都以成年人为入选对象，很少应用于儿童患者。Ivy等[8]2008年完成一项有22例肺动脉高压儿童患者（12例特发性肺动脉高压，10例先天性心脏病相关性肺动脉高压，4.5～17.7岁）参与的用伊洛前列素吸入剂治疗肺动脉高压短期和长期疗效的研究。治疗6个月后，35%患儿心功能改善，15%恶化，50%无变化。64%患儿继续吸入伊洛前列素治疗，36%患儿停用归咎于气道低通气，临床恶化和死亡。9例静脉滴注前列环素的患儿，其中有8例改用伊洛前列素吸入剂治疗，目前仍继续使用。虽然伊洛前列素吸入剂能持续改善一部分肺动脉高压患儿病情，但由于用药频率高（每天6～9次），临床恶化，不良反应和患儿依从性差，限制了伊洛前列素吸入剂在肺动脉高压患儿的长期应用。

2.2 伊洛前列素在其他领域中的应用

2.2.1 伊洛前列素在ICU的应用 伊洛前列素已广泛应用于ICU，用于危重患者的抢救和治疗。Kramm等[9]2005年报道22例肺动脉内膜剥脱术后患者在ICU被随机进行25 μg雾化吸入伊洛前列素（伊洛前列素组，11例）或生理盐水（安慰剂组，11例）。研究的主要观察终点是气体交换改变，肺和体循环血流动力学改变以及临床疗效。与安慰剂对照表明，伊洛前列素明显增加心脏指数，降低平均肺动脉压和肺阻力。安慰剂组肺血管阻力吸入前，吸入后30 min和90 min分别为413±195，404±196（P=0.051），415±189（P=0.929），而伊洛前列素组吸入前，吸入后30 min和90 min分别为503±238，328±215（P=0.001），353±156（P=0.003），说明与对照组相比，伊洛前列素组可明显减少右心室后负荷，降低肺动脉高压。

Olschewski等[10]报道1例严重原发性肺动脉高压患者，女，45岁，右心衰失代偿，循环性休克，开始出现肾脏和肝脏衰竭，间歇雾化吸入伊洛前列素与一氧化氮（NO），并做对比。随后长期雾化吸入伊洛前列素150 μg/d，肺动脉压从65 mmHg减少

万方数据

到61 mmHg，心脏指数从1.25增加到1.85，肺血管阻力从2416减少至1549 dyne·s^{-1}·cm^{-5}。吸入NO，肺血管阻力从2280下降到1920 dyne·s^{-1}·cm^{-5}，肺动脉压并未下降。伊洛前列素和NO均能提高动脉氧分压而不改变体循环血压。经1年伊洛前列素吸入剂治疗，临床症状和血流动力学得到明显改善。这表明，对于不能耐受因静脉给予前列环素而产生严重不良反应的濒死患者，伊洛前列素吸入剂提供一种新的治疗严重濒死的肺动脉高压的方法。

2.2.2 伊洛前列素在器官移植中的应用 Austin等[11]2008年报道1例严重门脉型肺动脉高压患者，肝脏移植前至移植后2年持续给予前列环素，西地那非和波生坦联合治疗。患者移植前平均肺动脉压从最高时70 mmHg下降至32 mmHg，术后降至28 mmHg。肺血管阻力从604下降至291 dyne·s^{-1}·cm^{-5}，治疗效果显著。

2.2.3 手术过程中肺动脉高压的监测和治疗 吸入用血管扩张剂可选择性地降低肺动脉压力且不影响体循环血压和心肌灌注。手术过程中，肺动脉高压患者低血压发生率低，使用安全。肺选择性血管舒张剂有NO，米力农，前列环素或伊洛前列素[12]。与其他几种药相比，伊洛前列素吸入剂具有半衰期较长，无严重副作用和易监测的特点，更适合手术过程中对肺动脉高压的监测和治疗。

2.2.4 伊洛前列素吸入剂在急性肺血管扩张试验中的应用 急性肺血管扩张试验在肺动脉高压患者的治疗策略中起到关键作用。急性肺血管扩张试验阳性患者，可长期服用钙通道阻滞剂进行治疗。伊洛前列素吸入剂具有半衰期相对较短，安全性和耐受性均较好的特点，成为筛选试验阳性患者的理想药物。本中心对74例特发性肺动脉高压患者行右心导管检查，并输注腺苷和吸入伊洛前列素，结果显示腺苷和伊洛前列素均能显著降低平均肺动脉压，肺血管阻力，增加心脏指数[13]。与腺苷比较，伊洛前列素不良反应小(2/35)，更易耐受，且能识别出更多的急性血管反应阳性的患者。

3 不良反应

伊洛前列素吸入剂与安慰剂对照临床试验表明[4]，伊洛前列素吸入剂不良反应明显。主要有晕厥(5% *vs* 0%)，咳嗽(38.6% *vs* 25.5%)，脸红(26.7% *vs* 8.8%)和下颌疼痛(11.9% *vs* 2.9%)，均$P<0.05$。其他不良反应还包括头痛，眩晕，周围水肿，低血压，30%～50%血小板减少，恶心，腹泻，舌过敏，牙龈肿胀，皮肤干燥等。

4 药物间的相互作用

有关评估伊洛前列素吸入剂和其他药物相互作用的资料很少。根据药物的作用机制和药效学，使用抗凝血剂和抑制血小板药物时要慎用伊洛前列素。伊洛前列素可能增强舒血管和降压药的作用。

5 总 结

伊洛前列素吸入剂是一种安全、有效的治疗肺动脉高压的靶向药物，用于重度肺动脉高压治疗。其短期(3个月至1年)疗效显著，不但可以改善血流动力学，也可以改善症状，提高运动能力、生活质量和生存率。该药联合西地那非可提高远期治疗效果，联合波生坦可能是一种合理的治疗方法。该药由于起效快，短期疗效确切，不良反应发生率低，也用于急性肺血管扩张试验，抢救危重右心衰竭患者，同时在肺动脉高压患者进行外科手术时也发挥重要作用。

【参考文献】

[1] Galie N, Manes A, Branzi A. New insights on pulmonary arterial hypertension[J]. Rev Esp Cardiol, 2004, 57(7): 603-607.

[2] Schermuly RT, Schulz A, Ghofrani HA, *et al*. Comparison of pharmacokinetics and vasodilatory effect of nebulized and infused iloprost in experimental pulmonary hypertension: rapid tolerance development[J]. J Aerosol Med, 2006, 19(3):353-363.

[3] Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, *et al*. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension[J]. Ann Intern Med, 1996, 124(9): 820-824.

[4] Olschewski H, Simonneau G, Galie N, *et al*. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension[J]. N Engl J Med, 2002, 347(5): 322-329.

[5] McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, *et al*. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(11): 1257-1263.

[6] 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.

[7] Wilkens H, Guth A, Konig J, *et al*. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension[J]. Circulation, 2001, 104(11): 1218-1222.

(下转第225页)

万方数据

有研究表明，老年多器官功能衰竭（multiple organ failure in the elderly，MOFE）的发病诱因有感染、心肌梗死和心律失常、脑血管意外、中毒性休克、晚期肝硬化、出血性休克、手术和外伤等，其中以肺部感染最多见，73.1%的MOFE发病诱因为肺部感染[2]。因此，本研究选择因肺部感染住院或住院期间出现肺部感染的病例为调查对象，调查所患老年慢性疾病情况，分析各慢性疾病对MODSE的发病的影响。选择相同诱发因素的病例进行老年慢性疾病与MODSE发病关系的研究，排除了不同诱发因素对MODSE发病的影响。从性别比例上看，本研究所调查的393例60岁以上的师以上军队离退休干部绝大多数为男性患者，这与军人这一特殊职业性质有关。

本研究在21种（或类）老年慢性疾病中，采用单因素分析，筛选出慢性阻塞性肺疾病、慢性呼吸衰竭、肺间质纤维化、肺心病、冠心病、慢性心功能不全、脑血管疾病、颈椎病、慢性肝炎与肝硬化、糖尿病、高尿酸血症、慢性肾功能不全、恶性肿瘤等13种对肺部感染并发MODSE有影响的老年慢性疾病。再经二分类逐步Logistic回归分析，其中慢性心功能不全、脑血管疾病、慢性阻塞性肺疾病、慢性呼吸衰竭、肺心病、肺间质纤维化、糖尿病、慢性肾功能不全、恶性肿瘤等9种老年慢性疾病为肺部感染并发MODSE发病的主要危险因素，患有这些慢性疾病的老年人肺部感染并发MODSE的发病率明显增高。由此提示慢性心功能不全、脑血管疾病、慢性阻塞性肺疾病、慢性呼吸衰竭、肺心病、肺间质纤维化、糖尿病、慢性肾功能不全、恶性肿瘤等老年慢性疾病对肺部感染并发MODSE具有一定的早期预测价值，患有这些慢性疾病的老年人是肺部感染并发MODSE的高危人群。因此，对于患有这些慢性疾病的老年患者，一旦存在肺部感染等MODSE发病诱因，在积极治疗发病诱因的同时需注意保护各脏器功能，早期预防MODSE的发生。

【参考文献】

[1] 谭清武，李庆华. 老年多器官功能不全综合征的研究现状[J]. 中国康复理论与实践，2007，13(1)：48-50.

[2] 王士雯，韩亚玲，钱小顺，等. 1605例老年多器官功能衰竭的临床分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志，2002，1(1)：7-10.

[3] 王士雯，王今达，陈可冀，等. 老年多器官功能不全综合征（MODSE）诊断标准（试行草案，2003）[J]. 中国危重病急救医学，2004，16(1)：1.

[4] 谭清武，李庆华. 老年多器官功能不全综合征的预测研究近况[J]. 临床军医杂志，2007，35(1)：103-105.

（收稿日期：2009-09-18；修回日期：2009-12-16）

（上接第201页）

[8] Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, *et al*. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(2): 161-169.

[9] Kramm T, Eberle B, Guth S, *et al*. Inhaled iloprost to control residual pulmonary hypertension following pulmonary endarterectomy [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2005, 28(6): 882-888.

[10] Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, *et al*. Recovery from circulatory shock in severe primary pulmonary hypertension (PPH) with aerosolization of iloprost[J]. Intensive Care Med, 1998, 24(6): 631-634.

[11] Austin MJ, McDougall NI, Wendon JA, *et al*. Safety and efficacy of combined use of sildenafil, bosentan, and iloprost before and after liver transplantation in severe portopulmonary hypertension [J]. Liver Transplant, 2008, 14(3): 287-291.

[12] Krug S, Sablotzki A, Hammerschmidt S, *et al*. Inhaled iloprost for the control of pulmonary hypertension[J]. Vasc Health Risk Manag, 2009, 5(1): 465-474.

[13] Jing ZC, Jiang X, Han ZY, *et al*. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Respir J, 2009, 33(6): 1354-1360.

（收稿日期：2010-05-04）

（上接第205页）

[18] Xu XQ, Jing ZC, Zhang JH, *et al*. The efficacy and safety of sildenafil in Chinese patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Hypertens Res, 2009, 32(10): 911-915.

[19] Jing ZC, Jiang X, Wu BX, *et al*. Vardenafil treatment for patients with pulmonary arterial hypertension: a multicentre, open-label study [J]. Heart, 2009, 95(18): 1531-1536.

[20] Li F, Xia W, Yuan S, *et al*. Acute inhibition of Rho-kinase attenuates pulmonary hypertension in patients with congenital heart disease [J]. Pediatr Cardiol, 2009, 30(3): 363-366.

（收稿日期：2010-05-04）

万方数据