

(上接第23版)

肺动脉高压专题

探寻肺动脉高压药物治疗新靶点

▲ 南京医科大学第一附属医院呼吸内科 王虹



王虹 教授

肺动脉高压 (PAH) 是一种以肺动脉压力增高为特点的病理生理综合征, 会使呼吸系统和心血管系统疾病更加复杂化, 被称为“心血管系统的恶性肿瘤”。其发病机制迄今尚未完全阐明。

尽管近年来 PAH 的药物疗法取得了长足的进步, 前列环素类、内皮素受体拮抗剂、5 型磷酸二酯酶抑制剂等靶向药物先

后问世, 但专利均被国外制药企业垄断, 价格昂贵, 且存在不同程度的不良反应, 限制了其在国内的广泛应用。

KATP 通道是潜在的治疗 PAH 的新靶点。本课题组从 1000 余种化合物中筛选出具有我国自主知识产权的新型 KATP 通道开放剂——埃他卡林, 并从动物实验入手, 层层探索其治疗 PAH 的机制, 发现其具有良好的组织、亚型和病理状态选择性。

靶向作用于 SUR2/Kir6.1 亚型的 KATP 通道

埃他卡林通过开放 KATP 通道而发挥作用, 埃他卡林拮抗慢性缺氧对 PAH 肺动脉平滑肌细胞 KATP 通道的抑制作用。

RT-PCR 技术证实大鼠肺动脉存在 KATP 通道, 以 Kir6.1 和 SUR2 亚单位为主, 慢性缺氧性 PAH 大鼠肺动脉平滑肌细胞 KATP 通道 SUR2 mRNA 表达下降, Kir6.1 mRNA 表达量无显著变化, 预先给予埃他卡林可抑制 SUR2 mRNA 表达下降。

靶向作用于病变小血管

预先给予埃他卡林能拮抗慢性缺氧所致的大鼠肺小动脉重构、PAH、右心室肥大, 而对正常大鼠血压、心率无明显影响。分子生物学研究证实, 埃他卡林可抑制慢性缺氧所致的肺血管内皮细胞损伤, 减少内皮源性的缩血管物质内皮素-1 的合成, 增加舒血管物质一氧化氮的合成。此外, 埃他卡林可降

低细胞内钙离子浓度, 抑制平滑肌细胞增殖。同时发挥促肺动脉平滑肌细胞凋亡作用。

拮抗慢性气道重构和大脑皮层损伤

埃他卡林可改善气道重构, 保护慢性缺氧所致的大鼠额叶神经元凋亡, 提示该药具有良好的拮抗慢性气道疾病及其并发症的作用。

目前该药已完成 I 期临床试验, 进入抗 PAH 适应症 II 期临床试验阶段。已有数据表明, 埃他卡林 5 mg/d 具有一定的抗 PAH 效果, 受试者的 6 min 步行距离、肺动脉收缩压、borg 呼吸困难指数、SF-36 生活质量评分均有不同程度改善, 有望成为新一代的抗 PAH 药物。

PAH 临床甄别与多学科诊疗

结缔组织病相关肺动脉高压
精确诊断与精准治疗

结缔组织病 (CTD) 相关 PAH 已成为风湿科医师必须面临的挑战。虽然 PAH 在 CTD 中的患病率并不高, 甚至被称为罕见的脏器损伤, 却是导致 CTD 患者死亡的重要原因之一。CTD 相关 PAH 不是一种单一的疾病, 而是异质性很强的一组疾病。因此, 如何实现 CTD 相关 PAH 的精确诊断, 病情全面评估, 制定更精确的治疗方案是风湿科和心脏、呼吸各相关专业亟待解决的问题。

北京协和医院王迂副教授指出, CTD 相关 PAH 的精确诊断从临床分型开始。风湿科医师往往止步于超声心动图提示的“PAH”, 其实这仅能称之为广义上的 PAH, 由于 CTD 相关 PAH 的复杂性, 即使是同一种 CTD, 也可因不同的发病机制引起具有不同病理生理学类型的 PAH。而在心内科或呼吸科医师的协助下, 通过右心导管、肺通气/灌注显像、胸部 CT 及肺功能的全面检查, 才能确诊 CTD 相关 PAH, 实现真正的早期诊断。

确诊 PAH 后, 应重视 CTD 的系统表现, 因为不同种类 CTD 所致的 PAH 其临床病程、治疗反应和远期预后也各不相同, 应在风湿科医师的协助下进一步确诊具体的 CTD 种类。在确



王迂 副教授

诊系统性红斑狼疮相关 PAH 或系统性硬化病相关 PAH 后, 还需进行临床分型, 以确定病情是否活动, 是否可逆。

王迂强调, 应该对 PAH 的病情进行综合评判, 包括功能评估、血清学指标、影像学评估、血液动力学评估。不能仅靠超声心动图估测的肺动脉压力来判断 PAH 病情。CTD 整体活动性的评判有助于 PAH 病情和预后的精准判断。

CTD 相关 PAH 的精确治疗是临床分型的目标, 风湿科医师应重视针对 PAH 的治疗选择, 一般治疗 (包括吸氧、利尿和抗凝) 是 PAH 的基础治疗。PAH 靶向治疗药物在我国也得到广泛应用。需要指出的是, 对严重威胁 CTD 患者生命的 PAH, 共识强调“阶梯式”的治疗理念, 这与国际上初次联合靶向药物的策略一致。鉴于我国国情和卫生经济学原则, CTD 相关 PAH 患者实现“双重达标”后减停药物的策略值得探索。



红斑狼疮患者双手

PAH 规范诊治与临床实践

右心功能关键指标解读与评价



李爱莉 教授

中日医院李爱莉教授指出, 准确评价右心功能, 对了解各种原因引起的右心室容量和压力负荷增加患者的病情和指导治疗, 判断预后具有重要意义。美国超声心动图学会 2010 年成人右心指南推荐了一系列评价右心功能的指标, 对临床

对右心功能的无创性超声评估, 需采用多指标综合判断。在常规的超声评估中, 推荐选用几种简单且重复性好的指标, 如 FAC、TAPSE、S' 及 MPI。结合上述几个指标, 可更可靠地区分出正常和异常的右室功能。一些更复杂的指标如 IVA, 应变和应变率、3D-EF 等并不推荐常规测量, 但可在一些特殊病例和临床研究中应用。

应用有重要参考意义。

右室心肌做功指数 (RMPI) 可作为右室功能评价的重要指标。组织多普勒测量 RMPI > 55%, 脉冲多普勒测量 RMPI > 40%, 提示右室功能不全。不适用心律失常患者。

二维右室面积变化分数 (FAC) 可作为定量评价右室功能的指标, 但测量需建立在心内膜显示清晰的基础上。FAC < 35% 提示右室收缩功能减低。

组织多普勒三尖瓣环收缩期运动速度 (S') 可用于评估右室游离壁基底段的功能, 间接反映右室功能。S' < 10 cm/s 提示右室收缩功能减低 (尤其在年轻患者), 目前尚缺乏老年人的研究数据。

等容收缩期心肌加速度 (IVA) 可疑右室功能异常时建议测量 IVA, IVA 下限值可信区间过大, 故不建议作为评价右室收缩功能的常规指标, 暂无参

考值推荐。

右室射血分数 有较好的应用前景, 正常数据有待于不断积累; 右室三维射血分数下限值约 44%。

右室心肌二维应变 不作为临床检查的常规指标。测值差异性大, 目前无参考值推荐。

右室舒张功能评价指标 作为可疑右室功能异常患者的早期诊断指标, 评价已有右室功能异常患者的预后指标。



医师报

社址: 北京市西城区西直门外大街 1 号西环广场 A 座 17~18 层 邮编: 100044 广告经营许可证号: 2200004000115

编委会主任委员: 张雁灵
编委会名誉主任委员: 殷大奎
编委会副主任委员:
杨民 庄辉 蔡忠军
梁万年 胡大一 郎景和
王辰 马军 赵玉沛
张澍田 齐学进
总编辑: 张雁灵

卓信医学传媒集团
《医师报》社出品

社长 王雁鹏
常务副社长兼执行总编辑 张艳萍
副社长 黄向东
副总编 杨进刚

新闻人文中心主编 陈惠 转 6844
新闻人文中心助理 张雨 转 6869
新闻人文中心助理 杨萍 转 6847
学术中心主编 许奉彦 转 6866
学术中心助理 袁佳 转 6858
市场部总监 张新福 转 6692
市场部常务副总监 李顺华 转 6614

市场部副总监 陈亚峰 转 6685
公共关系部部长 于永 转 6674
公共关系部副部长 王蕾 转 6831
公共关系部副部长 林丽芬 转 6889
新媒体副主管 宋攀 转 6884
法律顾问 邓利强
首席医学顾问 张力建

东北亚出版传媒主管、主办 网址: www.mdweekly.com.cn 邮箱: ysb@mdweekly.com 微信号: DAY12006

每周四出版 每期 24 版 每份 4 元 各地邮局均可订阅 北京国彩印刷有限公司 发行部电话: (010)58302970 总机: 010-58302828