

西地那非治疗肺动脉高压的研究概述

高婉婷*,王莹,李岩,芦梦,刘琦(中国医学科学院阜外医院药剂科,北京 100037)

中图分类号 R969.3;R563.1;R543.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)11-1577-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.11.32

摘要 目的:为西地那非用于中国肺动脉高压(PAH)患者的治疗及研究提供参考。方法:以“西地那非”“肺动脉高压”“儿童”“疗效”“安全性”“超说明书用药”“Sildenafil”“Pulmonary arterial hypertension”“Children”“Therapeutic efficacy”“Safety”“Off-label drug use”等为关键词,组合查询2004—2017年在中国知网、中国生物医学、万方、维普、PubMed等数据库中的相关文献,从西地那非的作用机制、安全性和有效性、特殊人群用药、联合用药等方面,对西地那非治疗PAH的研究进行综述。结果与结论:共检索到相关文献114篇,其中有效文献41篇。西地那非是一种5型磷酸二酯酶抑制剂(PDE-5i),主要通过增强一氧化氮/环磷酸鸟苷信号通路来改善肺循环。使用西地那非治疗PAH应有一套完整的治疗策略,对于病情较为严重的PAH患者,早期就开始采取联合治疗策略也是一种可行的治疗方法。西地那非在儿童PAH中的临床应用是有效的,但因患者数量有限,缺少对照试验,最佳给药方案 and 治疗方法也并不十分统一,因此口服西地那非治疗儿童持续性PAH仍存在用药风险,其推荐剂量以及是否会产生严重的潜在毒性仍需要大规模的临床试验来证实。临床应用西地那非时需警惕可能引起的低血压及视觉异常、头胀头痛等不良反应,但通常是一过性的。此外,长期使用西地那非治疗PAH疗效会逐渐降低,其远期疗效仍需深入研究。

关键词 西地那非;肺动脉高压;小儿肺动脉高压;儿童;疗效;安全性;超说明书用药

肺动脉高压(PAH)是指在静息状态下,通过右心导管检查测得平均肺动脉压(mPAP) ≥ 25 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)^[1]。PAH是一种严重威胁人类健康的疾病,主要以肺血管阻力(PVR)升高为特征,最终会导致右心功能衰竭甚至患者死亡^[2]。PAH导致心输出量不能随运动增强而增加,患者会在体力活动后出现气促、呼吸困难、心律失常、心绞痛等症状。1998年后,治疗PAH的主要途径有三种:前列环素途径、内皮素途径以及一氧化氮(NO)途径^[3]。2005年,美国FDA批准将西地那非用于美国患者的PAH治疗,并作为WHO PAH功能分级II/III级患者的一线治疗用药^[4]。但可能因还没有十分权威的临床研究能够证实西地那非对中国PAH患者的有效性和安全性,且欧美指南的研究人群多为西方人,是否适合我国人群还不得而知,因此我国还未将PAH纳入西地那非说明书的适应证中。故我国超说明书使用西地那非治疗PAH也无法受到法律的保护,一旦导致不良后果,医师和药师均将承担相应的法律责任。笔者以“西地那非”“肺动脉高压”“儿童”“疗效”“安全性”“超说明书用药”“Sildenafil”“Pulmonary arterial hypertension”“Children”“Therapeutic efficacy”“Safety”“Off-label drug use”等为关键词,组合查询2004—2017年在中国知网、中国生物医学、万方、维普、PubMed等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献114篇,其中有效文献41篇。现对西地那非的作用机制、安全性和有效性、特殊人群用药、联合用药等方面进行综述,以期向西地那非用于中国PAH患者的治疗及研究提供参考。

1 西地那非治疗PAH的作用机制

*药师。研究方向:医院药学。电话:010-88322513。E-mail:1124219439@qq.com

西地那非是一种5型磷酸二酯酶抑制剂(PDE-5i),主要通过增强NO/环磷酸鸟苷(cGMP)信号通路,松弛肺动脉平滑肌,舒张肺动脉血管,降低肺动脉压力,增强右心室心肌收缩力,改善肺血管重构并抑制肺血管平滑肌细胞增生,进而改善肺循环^[5]。

2 西地那非治疗PAH的安全性和有效性

1981—1987年,美国国立卫生研究院(NIH)开展了首项综合评价原发性PAH的登记注册研究,该项研究共收录了187例患者,从出现症状到确诊,患者平均生存期为2.8年,其1、3、5年生存率分别为68%、48%、34%^[6],生存率低的主要原因是缺乏特异性治疗的药物。因此,PAH被称为心血管病中的“癌症”。1998年后,前列环素途径、内皮素受体途径和NO途径等靶向治疗药物陆续进入临床。2005年,美国FDA发表西地那非可用于治疗PAH^[4],一种新的治疗途径开始进入临床。西地那非对中国PAH患者是否同样有效呢? Xu XQ等^[7]对60例通过右心导管被确诊为PAH的中国患者使用西地那非20 mg,每日3次,16周后初步对患者进行运动能力、血液动力学参数和总生存期等评估。结果,在治疗后的第1个16周内无患者死亡,其中3例患者由于临床症状的恶化开始接受波生坦治疗。其余57例患者仍继续使用西地那非,这些患者的6 min平均步行距离(6MWT)由(392.13 ± 91.35) m增至(467.22 ± 80.38) m;WHO PAH功能分级明显降低:由II级26例、III级32例、IV级2例变为I级6例,II级42例,III级12例,IV级0例;mPAP、收缩压也有改善,全身动脉血氧饱和度较治疗前有所增加。患者耐受性较好,副作用包括头部胀痛、恶心和视物模糊等,但均可耐受,无严重不良反应。这表明口服小剂量西地那非治疗我国PAH患者是有效的,既能提高

患者的运动能力,还能改善患者 WHO PAH 功能分级。但是也有研究表明^[11],随着时间的延长,西地那非治疗 PAH 的疗效会逐渐减弱,其远期疗效仍需深入研究。

PAH 是先天性心脏病(CHD)术后常见的长期并发症^[12],且 PAH 与心脏缺陷的位置有关,病变损伤后,肺血流量的方向和大小在很大程度上取决于肺血管阻力和体循环血管阻力之间的比例^[13],因此,使用西地那非治疗不同类型 CHD 所引起的 PAH 是否会产生不同的治疗效果呢^[14]? Zeng WJ 等^[15]将 55 例使用右心导管检查确诊为 PAH 的 CHD 患者分为 3 组,即房间隔缺损组(ASD, $n=15$)、室间隔缺损组(VSD, $n=24$)和动脉导管未闭组(PDA, $n=16$),除常规治疗(强心苷、利尿药、抗凝血药)外,患者均口服西地那非 25 mg,每日 3 次,治疗 12 周。12 周后根据 2003 年美国胸科学会(ATS)指南^[16]对所有患者进行 Borg 呼吸困难指数、动脉血氧饱和度测试以及 6MWT 评价运动能力等。结果,3 组 CHD 患者的 6MWT 均有增加,说明西地那非可提高患者的运动能力;可较为明显地降低 ASD 组患者的 Borg 呼吸困难指数、增加动脉血氧饱和度,但 VSD 组和 PDA 组差异并不明显;西地那非改善了 3 组患者的肺血管阻力和肺血流指数,而全身血管阻力和全身动脉压没有明显变化;治疗期间无患者出现病情恶化及死亡事件。尽管血液动力学参数在 3 组间有不同程度的变化,但试验表明西地那非可较为有效地改善患者的生存质量,也可能会降低患者的病死率,并且对于治疗继发于 ASD、VSD 和 PDA 的 PAH 是相对安全和有效的。马艳莉等^[17]对 24 例 PAH 患者使用西地那非 25 mg,每日 3 次,治疗 12 周。结果,与治疗前比较,治疗 12 周后患者运动距离增加、WHO PAH 功能分级明显改善, Borg 呼吸困难指数、mPAP 均有降低。王银谦等^[18]对中国期刊数据库中收录的 2000—2012 年有关西地那非治疗 PAH 的病例进行 Meta 分析。结果,西地那非在治疗 PAH 时,可降低肺动脉压、增加患者运动耐量、患者有良好的耐受性,无明显的毒副作用。

3 特殊人群用药

新生儿持续性肺动脉高压(PPHN)是指新生儿出生后肺血管阻力持续性升高的一种疾病,其肺动脉压大于体循环动脉压,临床表现一般为全身紫绀等缺氧症状^[19]。尽管美国 FDA 已经批准西地那非可作为治疗 PAH 的药物,但成人 PAH 的治疗策略和给药方案在儿童中尚未得到充分的研究,尤其是潜在毒性、最佳剂量或剂型方面,均有所缺乏^[20]。以前临床上往往采用机械通气吸入 NO 的方法进行治疗^[21],但约 30% 的新生儿不能耐受 NO 引发的颅内出血^[22],死亡率仍难以大幅度下降。

近年来,临床上已获得不少治疗儿童 PAH 的经验。研究证实,西地那非能在很大程度上预防 PAH 反跳现象和减少长期使用 NO 治疗的需要。Namachivayam P 等^[23]在 29 例小儿患者中证实了西地那非的应用能有效促进 NO 的停用,并且停用 NO 后,单独口服西地那非可使平均肺动脉压仅上升 1%,基本无反跳现象。Lee JE 等^[24]研究的 7 例 CHD 患儿在口服西地那非前停用 NO 失败,

但在使用西地那非治疗 24 h 内反而减少了 NO 的需求,并且最终使 7 例患儿成功停用 NO。李奕、陈玲等^[19,21]分别将 78 例和 48 例 PPHN 患儿作为研究对象,平均分为 3 组,每 6 小时口服西地那非 0.3、0.5、1.0 mg/kg,比较 3 组患儿的临床治疗效果。结果,在一定的剂量范围内,口服西地那非治疗后所有患儿动脉血氧分压(PO_2)和动脉血氧饱和度有提高,但 3 组间无显著性差异($P>0.05$), mPAP 显著下降,0.3 mg/kg 组 PAP 下降程度及治疗有效率明显低于 0.5 mg/kg 组和 1.0 mg/kg 组,在治疗期间和之后的随访中所有患儿均未出现明显不良反应。顾虹等^[25]选择 13 例 CHD 合并 PAH 的患儿,使用西地那非(0.25~1.0 mg/kg,每日 3 次)进行治疗。结果,对于 CHD 合并 PAH 患儿而言,口服西地那非可相对安全且有效地降低肺动脉阻力、提高患儿运动耐量以及改善肺循环血流动力学指标,同时没有出现严重、不可耐受的药品不良反应,这与 Galie N 等^[26]研究的 44 例 PAH 患儿(其中 21 例为艾森曼格综合征)显示了同样的结果。这表明在一定剂量内的西地那非对患儿是有效的,欧美指南均指出儿童 PAH 的诊断和治疗方法可以借鉴成人 PAH,但也有别于成人 PAH^[27]。

目前国内治疗 PPHN 的诊治指南并未将西地那非纳入其中,且西地那非说明书中表示其不适用于儿童和新生儿。美国 FDA 于 2012 年 8 月 30 日发布公告禁止西地那非在儿童中的使用,这一决策是由于一项长期临床儿科试验表明,接受高剂量西地那非治疗的患儿死亡风险较高,低剂量西地那非又不能明显提高患儿运动能力。笔者通过查阅文献^[28]发现,西地那非的作用特点是随着治疗时间的延长,疗效逐渐降低,需要加大剂量才能维持原有疗效,不良反应也随之增加,因此目前欧美国家不推荐患者(尤其是 17 岁以下患者)采用大剂量西地那非治疗 PAH。根据上述各项研究看出,西地那非在儿童中的临床应用是有效的,但数据主要来源于小样本,最佳给药方案和治疗方法也并不统一。因此,口服西地那非治疗 PPHN 仍存在用药风险,其推荐剂量以及是否会产生严重的潜在毒性与不良反应仍需大规模的临床试验来证实。

4 西地那非与其他药物联合使用治疗 PAH

2015 年欧洲心脏病学会/欧洲呼吸病学会(ESC/ERS)发布的《PAH 诊断和治疗指南》表示,PAH 患者的治疗不能仅局限于单药治疗,而是有一套完整的治疗策略,尤其是对患者病情严重程度的评估十分重要^[29]。对于病情较为严重的 PAH 患者,起始或早期的联合治疗是一种可行的治疗策略,常用的联合治疗方法包括:内皮素受体拮抗药+PDE-5i、前列环素类药+PDE-5i^[30]。在两联治疗后,若效果仍不理想,可考虑三联治疗或肺移植。

4.1 西地那非联合贝前列素治疗 PAH

前列环素是由膜磷脂释放的花生四烯酸在环氧化酶和前列腺素合成酶的作用下转化而成的,其可刺激环磷酸腺苷(cAMP)合成,舒张肺血管平滑肌^[31],前列环素通路为治疗 PAH 的经典途径,贝前列素为唯一的口服

药。梁新亮等^[32]将62例PAH患者分为3组,分别口服西地那非25 mg、贝前列素20 μg、西地那非25 mg+贝前列素20 μg,每日3次,每2月进行6MWD、mPAP、PVR和不良反应评估。结果,西地那非联合贝前列素显著提高患者6MWD,且呈持续增加的趋势,mPAP、PVR较使用单药下降趋势更为明显,可能是由于两药治疗PAH的作用机制不同。虽然联合用药后的不良反应也有所增加,但患者均可耐受。杨京华等^[33]也做过相同研究,结果与上述研究结果基本一致。这表明西地那非联合贝前列素治疗PAH可以产生更有效的临床治疗效果。

4.2 西地那非联合波生坦治疗PAH

内皮素受体拮抗药波生坦与西地那非均为治疗PAH的靶向药物,有研究证实,波生坦联合西地那非可明显地降低肺动脉压力,抑制血管增殖^[34]。石纪萍^[35]以17例重度PAH患者作为研究对象,在常规治疗的基础上,所有患者给予西地那非联合波生坦治疗持续10个月后,评估患者6MWD、PO₂、三尖瓣反流速度(SPAP)等。结果,患者6MWD、PO₂、SPAP均优于治疗前,并且患者未出现肝肾功能损害、严重低血压等并发症。谢艳丽等^[36]将90例CHD合并PAH患儿随机分为对照组与试验组,各45例,对照组患儿口服西地那非0.3~0.5 mg/kg,每6 h 1次,试验组患儿口服西地那非0.3~0.5 mg/kg,每6 h 1次加服波生坦2 mg/kg,每12 h 1次,治疗时间均为3个月,比较和评价两组患儿的治疗效果。结果,试验组患儿的治疗有效率为95.56%,明显高于对照组的73.33%,两组患儿的mPAP和PVR均低于治疗前,且试验组患儿mPAP和PVR明显低于对照组,治疗期间两组患儿均出现1例转氨酶升高,其他不良反应多为恶心、脸红等,患儿可耐受,均未影响治疗。这表明在一定剂量范围内西地那非联合波生坦治疗成人或儿童PAH比单药治疗更加值得临床推广。需要特别注意的是,波生坦治疗PAH会造成肝功能损害,西地那非可能会引起不可逆的肾功能损害。因此,两药联用时应定期复查肝肾功能。

4.3 西地那非联合前列地尔治疗PAH

前列地尔是一种内源性血管舒张药,主要成分为前列腺素E₁,人体细胞也能合成,其脂微球注射液可靶向性作用于肺部组织,直接扩张肺动脉,降低肺动脉压力^[37]。蔡茜等^[38]将100例慢性阻塞性肺疾病相关性PAH患者平均分为对照组、西地那非组、前列地尔组、联合治疗组,对照组进行常规治疗(吸氧、强心、利尿、扩血管、抗凝等),在对照组常规治疗基础上,西地那非组每日3次口服西地那非25 mg,前列地尔组每日1次静脉注射10 μg前列地尔,联合治疗组每日3次口服西地那非25 mg、每日1次静脉注射10 μg前列地尔,共14 d。结果,联合治疗组患者的各指标较其他3组改善显著,肺动脉收缩压由(72.6±5.4) mmHg降至(56.7±6.3) mmHg,6MWT由(251.2±12.3) m增至(312.1±15.3) m,PO₂和肺功能也较单药治疗有明显优势。阮威杰等^[39]将87例PAH患者分为对照组(43例)与试验组(44例),对照组给予常规治

疗,试验组给予口服西地那非50 mg/d、静脉注射前列地尔10 μg/d,连续治疗12周。结果,两组患者治疗后的相关指标均优于治疗前,且试验组患者的改善情况显著优于对照组,但试验组患者在治疗过程中出现5例头晕、1例腹泻、3例面部潮红,经对症处理后均缓解,未见严重不良反应。这表明西地那非与前列地尔联用,两者通过影响不同的信号通路,改善肺通气,虽然临床效果良好,但仍需注意两药联用可能引起的血压下降、头晕头痛等不良反应^[40]。

5 结语

国内已有不少研究^[10,15,17,19]均可说明西地那非对我国PAH患者是有效的,既能够提高患者运动耐力,还可以改善血流动力学参数和患者生存率,其安全性、耐受性均良好,但仍需警惕可能引起的低血压及视觉异常、头胀头痛、潮红等不良反应。美国FDA于2005年就已批准西地那非可用于美国患者的PAH治疗,但我国还没有十分权威的临床研究能够证实其对PAH患者的安全性和有效性,因此我国还未将PAH这一适应证纳入西地那非说明书中,使其在临床中能够合理、适当的应用。对于特殊群体如老人、儿童等,笔者建议我国是否可以研发出针对特殊群体使用的且专门用于治疗PAH的西地那非制剂,如小剂量儿童专用西地那非口服液,使用剂量可以更加准确。此外,如何安全、合理地使用药物、使用该药是否对儿童会产生不可逆转的不良反应还有待研究。

药品说明书是载明药品重要信息的法定文件,作用是指导临床安全、合理地使用药品。超说明书用药(Off-label drug use, OLDU)又称“药品说明书外用法”“药品未注册用法”,是指药品在临床中使用的适应证、途径、剂量、疗程或人群等未在药品监督管理部门批准的药品说明书记载范围内的用法^[41],目前导致超说明书用药现象的最主要原因是药品说明书的更新滞后于临床实践的发展。西地那非在我国未注册治疗PAH的适应证,因此属于超说明书用药。我院临床使用西地那非治疗PAH时,首先需要医师提供充分的文献报道、循证医学研究结果等证据支持,其次须经药事管理与药物治疗学委员会、医院伦理委员会批准并备案后方可实施。在治疗前医师应向患者或其家属、监护人告知用药理由、治疗方案、预期效果以及可能出现的风险和严重不良反应等,征得患者或其家属的同意。药事管理委员会针对超说明书用药开展临床用药监测、评价和超常预警工作,定期组织医药学专家进行有效性和安全性评估。医师和药师应充分告知患者西地那非禁止与硝酸酯类药物同服,警惕可能出现的低血压,若单眼或双眼视力突然丧失,需立即停止服用西地那非等注意事项。临床使用西地那非治疗PAH时,必须充分考虑患者用药后可能出现的不良反应、药品的禁忌证、注意事项等,权衡患者获得的利益和可能带来的风险,保证治疗方案是最佳方案,以保障患者利益最大化。

超说明书使用西地那非治疗PAH的现象在我国比

较普遍,国内对超说明书用药也没有明确的统一管理,因此也成为了会发生医疗纠纷的一个重要原因。笔者建议,相关部门应该加快更新药品说明书的速度,尽快制订超说明书用药的规范性文件或我国超说明书用药手册及指南,既能保护患者的用药安全,也能规避医师和药师的职业风险。

参考文献

- [1] MCLAUGHLIN VV, ARCHER SL, BADESCH DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009.DOI: 10.1016/j.jacc.2009.01.004.
- [2] MCLAUGHLIN VV, ARCHER SL, BADESCH DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2009.DOI: 10.1161/CIRCULATIONHA.109.192230.
- [3] 刘迎龙.先天性心脏病相关肺动脉高压的临床诊治[J].*心肺血管病杂志*, 2015, 34(11):809-811.
- [4] 张颖,杨京华,刘双,等.口服西地那非治疗肺动脉高压1年疗效观察[J].*心肺血管病杂志*, 2015, 34(5):371-375.
- [5] 荆志成,徐希奇.攻克肺动脉高压的长征之路:虽艰难但前途光明[J].*中华内科杂志*, 2013, 52(8):628-630.
- [6] 李颜屏,赵恒,陈艳,等.西地那非治疗肺动脉高压患者的临床疗效及安全性分析[J].*中国药物经济学*, 2016(7):85-87.
- [7] CROSSWHITE P, SUN Z. Nitric oxide, oxidative stress and inflammation in pulmonary arterial hypertension[J]. *J Hypertens*, 2010.DOI: 10.1097/HJH.0b013e328332bcd5.
- [8] YEN CH, LEU S, LIN YC, et al. Sildenafil limits monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats through suppression of pulmonary vascular remodeling[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010, 55(6):574-584.
- [9] 李震南,熊长明.肺动脉高压登记注册研究进展[J].*心血管病学进展*, 2011, 32(6):788-791.
- [10] 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.
- [11] 张端珍,朱鲜阳,贾丽娟,等.西地那非治疗先天性心脏病相关性肺动脉高压的有效性与安全性[J].*心脏杂志*, 2012, 24(5):600-603.
- [12] GALIE N, HOEPER MM, HUMBERT M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2009.DOI: 10.1093/eurheartj/ehp297.
- [13] BERGER RM, BEGHETTI M, GALIE N, et al. Atrial septal defects versus ventricular septal defects in BREATHE-5, a placebo-controlled study of pulmonary arterial hypertension related to Eisenmenger's syndrome: a subgroup analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 144(3):373-378.
- [14] VAN ALBADA ME, BERGER RM. Pulmonary arterial hypertension in congenital cardiac disease: the need for refinement of the Evian-Venice classification[J]. *Cardiol Young*, 2008.DOI:10.1017/S1047951107001849.
- [15] ZENG WJ, LU XL, XIONG CM, et al. The efficacy and safety of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension associated with the different types of congenital heart disease[J]. *Wiley Periodicals*, 2011, 34(8):513-518.
- [16] BROOKS D, SOLWAY S, GIBBONS WJ. ATS statement on six-minute walk test[J]. *Am J Resp Crit Care*, 2003, 167(9):1287-1288.
- [17] 马艳莉,冷秋平.西地那非治疗肺动脉高压的临床疗效分析[J].*农垦医学*, 2014, 36(3):197-199.
- [18] 王银谦,张向阳.西地那非治疗肺动脉高压疗效评价的Meta分析[J].*循证医学*, 2014, 14(3):160-165.
- [19] 李奕,莫文辉.不同剂量西地那非治疗新生儿持续性肺动脉高压的临床效果观察[J].*海峡药学*, 2017, 29(8):145-146.
- [20] DUNBAR IVY D, ABMAN SH, BARST RJ, et al. Pediatric pulmonary hypertension[J]. *JACC*, 2013, 62(25):117-126.
- [21] 陈玲,张炼,李文斌.不同剂量西地那非治疗新生儿肺动脉高压的疗效[J].*华中科技大学学报(医学版)*, 2012, 41(2):210-213.
- [22] 蒋璐灿,全淑燕,李佳莲,等.西地那非治疗新生儿持续性肺动脉高压的系统评价[J].*中国药房*, 2017, 28(9):1211-1215.
- [23] NAMACHIVAYAM P, THEILEN U, BUTT WW, et al. Sildenafil prevents rebound pulmonary hypertension after withdrawal of nitric oxide in children[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(9):1042-1047.
- [24] LEE JE, HILLIER SC, KNODERER CA. Use of sildenafil to facilitate weaning from inhaled nitric oxide in children with pulmonary hypertension following surgery for congenital heart disease[J]. *J Intensive Care Med*, 2008, 23(5):329-334.
- [25] 顾虹,卓玲,李强强,等.西地那非在儿童先天性心脏病相关性肺动脉高压中的应用[J].*心肺血管病杂志*, 2011, 30(3):191-194.
- [26] GALIE N, MANES A, PALAZZINI M, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome[J]. *Drugs*, 2008, 68(8):1049-1066.
- [27] 顾晴,何建国.2009年欧美肺动脉高压指南解读与比较[J].*中华医学杂志*, 2010, 90(20):1378-1380.
- [28] 邓贵华,杨亮,陈小葵,等.西地那非超说明书用药回顾性调查[J].*医药导报*, 2017, 36(1):44-47.
- [29] GALIÈ N, HUMBERT M, VACHIERY JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2016.DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- [30] 彭富华,荆志成.肺动脉高压治疗标准更新解读:“第五届世界肺高血压大会”的观念[J].*中国实用内科杂志*, 2014, 34(5):463-470.
- [31] 唐惠林,王玉洋,杨毅恒.贝前列素钠治疗肺动脉高压的Meta分析[J].*临床药物治疗杂志*, 2015, 13(6):15-20.
- [32] 梁新亮,卢厚新,刘煜昊,等.西地那非联合贝前列素治疗先天性心脏病并肺动脉高压的疗效观察[J].*中国药房*, 2011, 22(34):3213-3215.
- [33] 杨京华,朱晨曦,王增智,等.贝前列素钠联合西地那非治

灰色关联度分析法在中药谱效学研究中的应用

李力^{1,2*}, 潘倩雯¹, 刘宏^{3#}(1.中国人民解放军武汉总医院药剂科, 武汉 430070; 2.湖北中医药大学药学院, 武汉 430065; 3.国家纳米药物工程技术研究中心, 武汉 430075)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)11-1581-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.11.33

摘要 目的:为更准确地分析并反映中药谱效关系和更多地鉴定出中药中复杂的药效成分提供参考。方法:以“谱效学”“灰色关联度分析”“灰色关联度算法”“Spectrum pharmacodynamics”“Grey relational analysis”“Grey relational algorithm”等为关键词,对中国知网、万方、维普、PubMed、Science Direct、SpringerLink、Wiley等数据库收录的1982年1月—2018年1月发表的文献进行检索,对灰色关联度的算法进展、灰色关联度分析法在中药谱效学中的应用以及中药谱效学中灰色关联度分析法与其他方法的联合应用现状进行综述。结果与结论:共检索到相关文献2 285篇,其中有效文献35篇。目前的灰色关联度算法既满足序性亦满足规范性。灰色关联度分析法可用于高效液相色谱、液相色谱-质谱以及气相色谱-质谱等各种指纹图谱的谱效学研究,其对数据要求较低,可分析小样本。采用灰色关联度分析法可以分析药效与成分的关联度,但不能反映成分对药效的综合贡献。在现阶段很多中药药效成分尚未被鉴定出的情况下,今后可将灰色关联度分析法与回归分析、人工神经网络、主成分分析、Pearson相关分析等多种分析技术联合应用或开发新的分析技术。

关键词 灰色关联度分析;谱效学;灰色关联度算法;应用;进展

二十世纪八十年代初,灰色系统理论被华中科技大学邓聚龙教授于国内首次提出,第一篇有关灰色系统的论文随之发表^[1]。灰色系统理论是解决很多制造领域里多目标之间复杂关系问题的有力工具^[2]。二十世纪八十年代末,《灰色系统学报》(*Journal of Grey System*)作为国际核心期刊在英国创刊。之后,灰色系统理论在国内外均引起了极高的关注。发展至今,其在科学、生产乃至生活等领域均已被广泛应用。作为灰色系统理论的重要组成部分,灰色关联度分析是灰色系统分析、预测、聚类 and 决策的基础^[3]。灰色关联度分析是依据各因素数列曲线形状的相似程度来进行发展态势的分析。关联度分析是基于灰色系统的灰色过程,进行因素间相互关联度的比较来确定哪些因素是影响大的主导因素,是一种研究动态过程的分析方法,因而非常适用于动态历程

分析^[4]。在一个系统发展变化态势中,灰色关联度分析提供了量化的分析方法,因其分析的标准是指在系统发展过程中,若两个因素曲线变化态势趋向一致,即同步变化程度较高,则认为两者关联较大;反之则关联度较小^[5]。近年来,灰色关联度分析已在中药谱效学中被广泛应用,为推动中药谱效学发展作出了贡献。笔者以“谱效学”“灰色关联度分析”“灰色关联度算法”“Spectrum pharmacodynamics”“Grey relational analysis”“Grey relational algorithm”等为关键词,对中国知网、万方、维普、PubMed、ScienceDirect、SpringerLink、Wiley等数据库收录的1982年1月—2018年1月之间发表的文献进行检索。结果,共检索到相关文献2 285篇,其中有效文献35篇。现对灰色关联度的算法进展、灰色关联度分析法在中药谱效学中的应用以及中药谱效学中灰色关联度分

疗肺动脉高压的临床观察[J]. 心肺血管病杂志, 2014, 33(6): 819.

[34] D'ALTO M, ROMEO E, ARGIENTO P, et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology[J]. *Int J Cardiol*, 2012. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.10.051.

[35] 石纪萍. 波生坦联合西地那非治疗重度肺动脉高压的临床研究[J]. 中国实用医药, 2017, 12(3): 106-108.

[36] 谢艳丽, 王涛, 陈义初. 波生坦联合西地那非治疗先天性心脏病合并肺动脉高压患儿的临床疗效及安全性评价

[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(4): 372-375.

[37] 周如君, 武英. 前列地尔的剂型及临床研究进展[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2014, 17(11): 1883-1887.

[38] 蔡茜, 朱应群, 陈思睿, 等. 前列地尔联合西地那非治疗慢性阻塞性肺疾病相关性肺动脉高压疗效分析[J]. 中外医疗, 2014, 25(33): 139-140.

[39] 阮威杰, 赵世腾, 孙少平. 西地那非联合前列地尔治疗肺动脉高压的疗效分析[J]. 中国医学工程, 2013, 21(12): 75-76.

[40] 余早勤, 王为欢, 张程亮, 等. 133例前列地尔不良反应文献调研[J]. 中国药物应用与监测, 2016, 13(1): 33-36.

[41] 张镭, 谭玲, 陆进. 超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(2): 101-103.

(收稿日期: 2018-02-10 修回日期: 2018-04-28)

(编辑: 余庆华)

* 硕士研究生。研究方向: 药物新制剂、新剂型及新技术。电话: 027-68789308。E-mail: 1113547943@qq.com

通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 药物新制剂、新剂型及新技术。电话: 027-68789308。E-mail: honguil@163.com