

司来帕格在肺动脉高压治疗中的应用[△]

王志伟^{1*}, 韩宇², 程江涛^{1,2#} (1. 河南大学人民医院/河南省人民医院心内科, 郑州 450003; 2. 阜外华中心血管病医院心内科, 郑州 451464)

中图分类号 R972^{*}.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)16-2040-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.16.22



摘要 司来帕格是一种口服的高选择性前列环素受体激动剂,具有抑制肺动脉平滑肌细胞收缩、增殖的作用。因其具有患者依从性好、受体亲和力高等优点,目前在肺动脉高压(PH)治疗中应用广泛。本文对司来帕格在PH治疗中的作用机制、药动学/药效学、临床应用等方面进行了综述。结果表明,司来帕格单独使用或与内皮素受体拮抗剂和(或)磷酸二酯酶抑制剂联合使用治疗世界卫生组织(WHO)心功能Ⅱ~Ⅲ级成人动脉性肺动脉高压(PAH)患者,均可降低恶化/死亡事件风险、延缓疾病进展、改善患者PAH危险分层。但其在儿童PAH、慢性血栓栓塞性PH等患者中的应用仍需进一步探索。

关键词 司来帕格;肺动脉高压;前列环素受体激动剂

Application of selexipag in the treatment of pulmonary hypertension

WANG Zhiwei¹, HAN Yu², CHENG Jiangtao^{1,2} (1. Dept. of Cardiology, Henan University People's Hospital/Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China; 2. Dept. of Cardiology, Fuwai Central China Cardiovascular Hospital, Zhengzhou 451464, China)

ABSTRACT Selexipag is a kind of oral highly selective prostacyclin (IP) receptor agonist, which can inhibit the contraction and proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells. Because of its good patient compliance and high receptor affinity, it is currently used in the treatment of pulmonary hypertension (PH). This article reviews the mechanism of action, pharmacokinetics/pharmacodynamics and application of selexipag in the treatment of PH. The results show that selexipag alone or in combination with endothelin receptor antagonists and (or) phosphodiesterase inhibitors can effectively reduce the risk of worsening/death events, delay disease progression, and improve patients' life quality in patients with adult pulmonary arterial hypertension (PAH) of WHO cardiac function II - III grade. However, its application in children with PAH and patients with chronic thromboembolic PH needs further exploration.

KEYWORDS selexipag; pulmonary hypertension; prostacyclin receptor agonist

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是指在静息状态下,右心导管测得的肺动脉平均压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP) ≥ 25 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)^[1-2]。《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)》指出,PH分为五大类,分别为动脉性PH(pulmonary arterial hypertension, PAH)、左心疾病所致PH、肺部疾病和(或)低氧所致PH、慢性血栓栓塞性PH(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)和(或)其他肺动脉阻塞性病变所致PH、未明和(或)多因素所致PH^[2]。近年来,PH治疗领域取得了许多进展,靶向药物的应用及其他治疗策略的不断更新,延长了PH患者的生命,提高了PH患者的生活质量。其中,靶向药物目

前主要用于治疗PAH^[2]。有研究表明,PAH的靶向治疗药物主要通过一氧化氮、内皮素、前列环素3条经典途径中的不同靶点发挥作用^[3]。另有研究表明,在PAH初始治疗的患者中,联合一氧化氮和内皮素途径治疗的患者仅有34.8%能达到低危状态^[4]。国内常用的前列环素途径药物包括曲前列尼尔和司来帕格,其中司来帕格是一种口服的高选择性前列环素(prostacyclin, IP)受体激动剂,其口服给药方式大大提高了患者的依从性^[5]。由于司来帕格进入国内时间较短,国内相关研究较少,本研究从司来帕格治疗PAH的作用机制、药动学/药效学、临床应用等方面对其应用进展进行了综述,旨在为其临床合理使用提供参考。

1 司来帕格治疗PAH的作用机制

前列环素属于前列腺素家族,属于内源性血管舒张因子,通过作用于细胞表面的IP、前列腺素E₁₋₄(prostaglandin E₁₋₄, EP₁₋₄)受体发挥舒张血管、免疫调节、抗血管

[△] 基金项目 国家自然科学基金资助项目(No.81800287)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:肺动脉高压和肺栓塞。
E-mail: professorwzw@163.com

通信作者 主任医师,硕士生导师,博士。研究方向:临床心血管疾病。E-mail: chengjt9888@163.com

炎症、抑制血小板聚集等一系列生理作用^[6-7]。司来帕格是一种非前列腺素类IP受体激动剂,通过激活肺血管平滑肌细胞表面的IP受体(G蛋白偶联受体),进而激活下游通路的腺苷酸环化酶,升高细胞内环磷酸腺苷水平,激活蛋白激酶A,活化钙依赖性钾离子通道,使得细胞超极化,阻滞L型Ca²⁺通道,从而抑制肺动脉平滑肌细胞收缩、增殖,达到降低mPAP和肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)的目的^[7-9]。

2 药动学/药效学

已有研究表明,司来帕格在肝脏线粒体中可分解产生活性产物ACT-333679^[10-11]。司来帕格通过细胞色素P₄₅₀(cytochrome P₄₅₀, CYP)2C8和CYP3A4酶代谢,达峰时间(t_{max})约为2.5 h,半衰期($t_{1/2}$)约为1.4 h;ACT-333679通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UDP-glucuronosyl transferase, UGT)1A3和UGT2B7酶代谢, t_{max} 约为4 h,达到稳态浓度需要3 d, $t_{1/2}$ 约为8.7 h;二者几乎完全在肝脏代谢,其生物利用度均约为50%^[12]。放射性配体结合试验显示,ACT-333679的IP受体亲和力是司来帕格的37倍^[13],是其他EP₁₋₄前列腺素受体的130倍^[10,14-15]。可见司来帕格和ACT-333679比前列腺素类似物伊洛前列素、曲前列尼尔有更高的IP受体选择性。

3 临床应用

2015欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)指南推荐,司来帕格可用于治疗世界卫生组织(WHO)心功能Ⅱ~Ⅲ级成人PAH患者,在内皮素受体拮抗剂(安立生坦、马昔腾坦)和(或)磷酸二酯酶抑制剂(西地那非、他达拉非)基础上加用司来帕格可延缓疾病进展(Ⅰ类推荐B类证据)^[1]。此外,还有研究表明,司来帕格可用于治疗儿童PAH和CTEPH。

3.1 成人PAH

Simonneau等^[16]开展的随机、对照、双盲、Ⅱ期临床研究共纳入了43名PAH患者,结果显示,口服司来帕格17周后,患者的PVR较基线降低了30.3%,6 min步行距离(6 minute walking distance, 6MWD)、右心房压力、心脏指数等次要终点指标均较基线有所改善。TRITON研究评估了PAH患者初始治疗使用三联方案(司来帕格、马昔腾坦和他达拉非)与双联方案(马昔腾坦和他达拉非)的疗效,结果显示,三联方案与双联方案的患者主要终点指标(PVR)和次要终点指标[6MWD、WHO心功能分级、N端脑钠肽前体(NT-pro BNP)]均较基线有明显改善,但三联方案与双联方案之间比较差异无统计学意义^[17-18]。另一项回顾性研究结果显示,马昔腾坦、利奥西呱联合司来帕格可有效降低PAH患者的PVR、mPAP等血流动力学指标,该三联治疗策略对于中高危PAH患者具有重要意义^[19]。但该研究样本量少,未来仍需大样

本研究验证此结果。

GRIPHON研究是司来帕格目前最大的Ⅲ期、双盲、随机对照研究,该研究将纳入的1 156例PAH患者随机分配至司来帕格组($n=574$)和安慰剂组($n=582$),主要研究终点为发生首次恶化/死亡事件(包括疾病进展、因PAH恶化住院、因PAH恶化而启动胃肠外前列环素类药物治疗或长期氧疗、因PAH恶化需要肺移植或房间隔造口术、全因死亡)的风险^[20]。结果显示,无论患者在基线时是否接受靶向药物治疗,司来帕格均可降低恶化/死亡事件风险[风险比=0.6,99%置信区间(0.46,0.78), $P<0.001$];6MWD、NT-pro BNP、WHO心功能分级、PAH相关住院风险等次要终点均明显改善。一项关于GRIPHON研究的事后分析显示,患者在确诊PAH 6个月内开始使用司来帕格相比6个月后开始使用司来帕格,恶化/死亡事件风险可再降25%,提示早期使用司来帕格有更大的临床获益^[21]。此外,Mclaughlin等^[22]、Coghlan等^[23]也得出了相似结论。一项前瞻性、真实世界研究结果显示,司来帕格治疗PAH患者18个月后,有75.1%的患者维持或降低了PAH危险分层^[24]。TRACE研究是一项多中心、双盲、安慰剂对照的Ⅳ期临床研究,该研究结果显示,与安慰剂组比较,司来帕格组患者主要终点(24周后日常体力活动较基线的变化)差异无统计学意义^[25-26]。但该研究并未对患者的日常体力活动水平进行要求,这可能会影响该结果的可靠性。

3.2 儿童PAH

刘丽辉等^[27]开展的一项司来帕格治疗儿童PAH的研究共纳入82名儿童,按1:1的比例将纳入患儿分为司来帕格组与参照组,结果显示,司来帕格可有效降低患儿的mPAP,缩短机械通气时间和住院时间。一项前瞻性、多中心研究评估了司来帕格在15例儿童PAH患者中的安全性和有效性,8个月的中位随访时间后,约有50%的患儿血流动力学指标和心功能指标得以改善,27%的患儿疾病进展得以延缓^[28]。Bravo-Valenzuela等^[29]报道了1例15岁WHO心功能Ⅳ级高危PAH患儿,在双联方案(马昔腾坦和西地那非)治疗后病情仍恶化的情况下,加用司来帕格3个月后,该患儿的心功能、6MWD和心脏超声指标均明显改善。其他病例报道也显示了类似的结果^[30]。一项针对特发性PAH和先天性心脏病相关的PAH儿童的单中心研究结果显示,对于接受曲前列尼尔治疗的儿童PAH患者,起始使用司来帕格200 μg, bid,每周增加200 μg,直至达到个人最大耐受剂量(1 600 μg)后,其症状、右心室压力(心脏超声)、6MWD均未见明显恶化,同时避免了继续应用曲前列尼尔可能导致的导管相关感染及血栓形成风险^[31]。

3.3 CTEPH

Barnikel等^[32]开展了一项为期约2年的临床研究,结果发现有3名CTEPH患者在服用司来帕格后,PVR、NT-pro BNP等各项指标均有所改善。一项回顾性分析研究表明,中危CTEPH患者尽早开始包括司来帕格在内的三联药物治疗,不仅有助于改善心功能、运动耐量和血流动力学等指标,还可提高患者的生活质量^[33]。日本一项司来帕格治疗CTEPH患者的II期临床试验表明,司来帕格可以改善患者的PVR、mPAP等血流动力学指标,但与安慰剂组比较差异无统计学意义^[34]。Ogo等^[35]开展的司来帕格治疗CTEPH的随机、双盲、安慰剂对照III期临床试验表明,治疗20周后,患者主要终点指标PVR显著降低,次要终点指标心脏指数和博格评分较前均有明显改善。

4 安全性

在GRIPHON研究中,司来帕格相关的常见不良反应包括头痛、腹泻、恶心,其他不良反应包括下颌痛、呕吐、肢体疼痛、肌肉痛、面部潮红、贫血和甲状腺功能亢进等(发生率^[20]见图1);此外,还有报道司来帕格可导致红斑痤疮^[36]。这些不良反应多发生在剂量调整阶段,维持阶段的不良反应发生率显著降低^[20]。因此,在使用司来帕格时,患者一旦出现上述不良反应,应逐渐减少司来帕格用量并采取对症处理措施,而不是立即中断治疗。

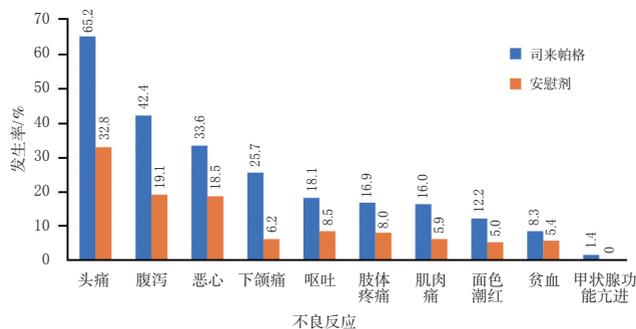


图1 GRIPHON研究中司来帕格与安慰剂的不良反应发生率比较

5 特殊人群用药

司来帕格以肝脏代谢为主,少量经肾脏代谢。对于轻度肝肾功能不全和中度肾功能不全患者,不需要调整司来帕格剂量;对于中度肝功能不全患者,司来帕格用药频次应由每日2次改为每日1次;而对于重度肝肾功能不全患者,不推荐使用该药物^[37]。Ichikawa等^[38]研究发现,在哺乳期大鼠的乳汁中可以检测到司来帕格及其代谢产物,因此不建议孕妇与哺乳期女性使用司来帕格。Krause等^[39]研究发现,对于服用抗血小板和(或)抗凝药物的患者,同时服用司来帕格不会增加出血事件的发生风险。

6 结语

司来帕格是一种口服的高选择性IP受体激动剂,通过抑制肺动脉平滑肌细胞收缩、增殖来降低mPAP和PVR;该药物采用口服方式给药,避免了吸入、皮下注射、静脉给药的相关不良反应,提高了患者的依从性。目前,司来帕格被推荐用于治疗WHO心功能II~III级PAH患者,具有长期疗效和安全性,现有研究证明其单独使用或与内皮素受体拮抗剂和(或)磷酸二酯酶抑制剂联合使用治疗WHO心功能II~III级成人PAH患者,均可降低恶化/死亡事件风险、延缓疾病进展、改善患者PAH危险分层。而司来帕格在儿童PAH、CTEPH等患者中的应用仍需进一步探索。

参考文献

- [1] GALIÈ N, HUMBERT M, VACHIERY J L, 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): endorsed by: association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)[J]. Eur Heart J, 2016, 37(1):67-119.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组,等.中国肺动脉高压诊断与治疗指南:2021版[J].中华医学杂志, 2021, 101(1):11-51.
- [3] HUMBERT M, GHOFrani H A. The molecular targets of approved treatments for pulmonary arterial hypertension[J]. Thorax, 2016, 71(1):73-83.
- [4] BADAGLIACCA R, D'ALTO M, GHIO S, et al. Risk reduction and hemodynamics with initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203(4):484-492.
- [5] 国家药品监督管理局批准司来帕格片进口注册申请[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(35):178.
- [6] BRUDERER S, HURST N, REMENOVA T, et al. Clinical pharmacology, efficacy, and safety of selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. Expert Opin Drug Saf, 2017, 16(6):743-751.
- [7] STUBBE B, OPITZ C F, HALANK M, et al. Intravenous prostacyclin-analogue therapy in pulmonary arterial hypertension: a review of the past, present and future[J]. Respir Med, 2021, 179:106336.
- [8] 王冉冉,郑英丽,顾智淳,等.选择性前列环素受体激动剂 selexipag:一种治疗肺动脉高压的口服新药[J].中国新药与临床杂志, 2016, 35(6):405-408.

- [9] BARNES H, YEOH H L, FOTHERGILL T, et al. Prosta-cyclin for pulmonary arterial hypertension[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 5(5):CD012785.
- [10] KUWANO K, HASHINO A, ASAKI T, et al. 2-{4-[(5, 6-diphenylpyrazin-2-yl) (isopropyl) amino]butoxy}-N-(methylsulfonyl)acetamide (NS-304), an orally available and long-acting prostacyclin receptor agonist prodrug[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 322(3):1181-1188.
- [11] KUWANO K, HASHINO A, NODA K, et al. A long-acting and highly selective prostacyclin receptor agonist prodrug, 2-{4-[(5, 6-diphenylpyrazin-2-yl) (isopropyl) amino]butoxy}-N-(methylsulfonyl)acetamide (NS-304), ameliorates rat pulmonary hypertension with unique relaxant responses of its active form, {4-[(5, 6-diphenylpyrazin-2-yl) (isopropyl) amino]butoxy} acetic acid (MRE-269), on rat pulmonary artery[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 326(3):691-699.
- [12] KAUFMANN P, HURST N, ASTRUC B, et al. Absolute oral bioavailability of selexipag, a novel oral prostacyclin IP receptor agonist[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(2):151-156.
- [13] 刘嫄, 胡欣, 史爱欣. 肺动脉高压新型靶向治疗药物的临床研究进展[J]. *中国药房*, 2017, 28(32):4589-4592.
- [14] 郭宗儒, ASAKI T, KUWANO K, 等. 治疗肺动脉高压药物赛乐西帕[J]. *药学学报*, 2018, 53(12):2129-2134.
- [15] ASAKI T, KUWANO K, MORRISON K, et al. Selexipag: an oral and selective IP prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(18):7128-7137.
- [16] SIMONNEAU G, TORBICKI A, HOEPER M M, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(4):874-880.
- [17] CHIN K M, SITBON O, DOELBERG M, et al. Three-versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(14):1393-1403.
- [18] CHIN K M, SITBON O, DOELBERG M, et al. Efficacy and safety of initial triple oral versus initial double oral combination therapy in patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension (PAH): results of the randomized controlled TRITON study[J]. *Am J Resp Crit Care*, 2020, 201:A2928.
- [19] MOMOI M, HIRAIDE T, SHINYA Y, et al. Triple oral combination therapy with macitentan, riociguat, and selexipag for pulmonary arterial hypertension[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2021, 15:1753466621995048.
- [20] SITBON O, CHANNICK R, CHIN K M, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(26):2522-2533.
- [21] GAINE S, SITBON O, CHANNICK R N, et al. Relationship between time from diagnosis and morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results from the phase III GRIPHON study[J]. *Chest*, 2021, 160(1):277-286.
- [22] MCLAUGHLIN V, CHIN K, FARBER H, et al. Clinical characteristics of patients with pulmonary arterial hypertension and treatment patterns: a real-world analysis from sphere(selexipag:the users drug registry)[J]. *Chest*, 2021, 160(4):A2292-A2295.
- [23] COGHLAN G J, GAINE S, CHANNICK R N, et al. Treatment effect of selexipag on time to disease progression when initiated early in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients: GRIPHON and TRITON pooled analysis[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(supplement_1):ehab724.1964.
- [24] KIM N H, HEMNES A R, CHAKINALA M M, et al. Patient and disease characteristics of the first 500 patients with pulmonary arterial hypertension treated with selexipag in real-world settings from SPHERE[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40(4):279-288.
- [25] HOWARD L, ROSENKRANZ S, FRANTZ R, et al. Assessing daily life physical activity by actigraphy in pulmonary arterial hypertension: insights from the randomized controlled study with selexipag (TRACE)[J]. *Chest*, 2020, 158(4 supplement):A2449-A2451.
- [26] BURGER C D, DUBROCK H M, CARTIN-CEBA R, et al. Topic-based, recent literature review on pulmonary hypertension[J]. *Mayo Clin Proc*, 2021, 96(12):3109-3121.
- [27] 刘丽辉, 陈光福, 蔡茵莎, 等. 增用司来帕格片对肺动脉高压患儿的疗效及安全性分析[J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(2):232-235.
- [28] HANSMANN G, MEINEL K, BUKOVA M, et al. Selexipag for the treatment of children with pulmonary arterial hypertension: first multicenter experience in drug safety and efficacy[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 39(7):695-706.
- [29] BRAVO-VALENZUELA N J M, NAVARRO F, SILVA S P. Use of selexipag in a teenage patient with pulmonary arterial hypertension[J]. *Ann Pediatr Cardiol*, 2021, 14(1):75-78.
- [30] GEERDINK L M, BERTRAM H, HANSMANN G. First-in-child use of the oral selective prostacyclin IP receptor agonist selexipag in pulmonary arterial hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2017, 7(2):551-554.
- [31] GALLOTTI R, DROGALIS-KIM D E, SATOU G, et al. Single-center experience using selexipag in a pediatric population[J]. *Pediatr Cardiol*, 2017, 38(7):1405-1409.

(下转第2048页)

- [17] 唐宗海.血证论[M].魏武英,李侗,整理.北京:人民卫生出版社,2017:206.
- [18] 严鸿志.感证辑要[M].李玉清,黄娟,孔长征,校注.北京:中国医药科技出版社,2011:170.
- [19] 涂蔚生.推拿抉微:第三集治症法[M].上海:上海千顷堂书局,[1912-1948]:48.
- [20] 陈复正.幼幼集成[M].广州:广东科技出版社,2014:445.
- [21] 曹炳章.中国医学大成:4:温病分册[M].高萍,主校.北京:中国中医药出版社,1997:595.
- [22] 时逸人.中国时令病学[M/OL].[2022-03-07]. <http://www.imedbooks.com/web/bookInfo/getAncientBook?bookId=73827E8FDBBE4170B5EA3AB14FCDFBE5&page=1#content>.
- [23] 李妍.煅制温度对石膏理化性质及药理作用的影响研究[D].北京:北京中医药大学,2017.
- [24] 邓中甲.方剂学[M].北京:中国中医药出版社,2017:270-271.
- [25] 许济群.方剂学[M].上海:上海科学技术出版社,1985:171-173.
- [26] 夏洽思,胡方林.清燥救肺汤石膏用法探讨[J].现代中医药,2015,35(5):127-129.
- [27] 谭峰,李飞,樊巧玲,等.从清燥救肺汤浅析煅石膏内服之法[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(98):102-103.
- [28] 吴施国.复方中影响石膏功效发挥方向的诸因素研究[D].成都:成都中医药大学,2009.
- [29] 周玉波,曾怡,王赛男,等.比较麦冬·去心麦冬及炮制品中多糖和总黄酮的含量[J].安徽农业科学,2019,47(22):181-183,186.
- [30] 赵佳琛,王艺涵,翁倩倩,等.经典名方中麦冬的本草考证[J].中国现代中药,2020,22(8):1381-1392.
- [31] 孙星衍,孙冯翼.神农本草经[M].周劲草,李辰,郝洋,等校注.太原:山西科学技术出版社,2018:70-71.
- [32] 陶弘景.本草经集注[M].尚志钧,尚元腾,辑校.北京:人民卫生出版社,1994:498.
- [33] 苏敬等.新修本草[M].尚志钧,辑校.合肥:安徽科学技术出版社,2005:277.
- [34] 凌奂.本草害利[M].北京:中医古籍出版社,1982:79.
- [35] 曹炳章.增订伪药条辨[M].刘德荣,点校.福州:福建科学技术出版社,2004:117-118.
- [36] 曹炳章.中国医学大成绩集[M].上海:上海科学技术出版社,2000:11.
- [37] 徐灵胎.兰台轨范[M].刘洋,刘惠杰,校注.北京:中国中医药出版社,2008:123-124.
- [38] 沈金鳌.杂病源流犀烛[M].田思胜,整理.北京:人民卫生出版社,2006:517.
- [39] 高秉钧.疡科心得集[M].田代华,整理.北京:人民卫生出版社,2006:107.
- [40] 裘庆元.三三医书:精校本:第2册[M].北京:中国医药科技出版社,2016:133.
- [41] 裘庆元.珍本医书集成:第3册[M].北京:中国中医药出版社,1999:237.
- [42] 徐镛.医学举要:六卷[M].新1版.上海:上海卫生出版社,1957:4.
- [43] 裘庆元.珍本医书集成:第2册[M].北京:中国中医药出版社,1999:503.
- [44] 裴正学.新编中医方剂学[M].兰州:甘肃人民出版社,1983:311-312.

(收稿日期:2022-03-09 修回日期:2022-06-25)

(编辑:邹丽娟)

(上接第2043页)

- [32] BARNIKEL M, KNEIDINGER N, KLENNER F, et al. Real-life data on selexipag for the treatment of pulmonary hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2019, 9(1):2045894019832199.
- [33] BERLIER C, SCHWARZ E I, SAXER S, et al. Real-life experience with selexipag as an add-on therapy to oral combination therapy in patients with pulmonary arterial or distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a retrospective analysis[J]. *Lung*, 2019, 197(3):353-360.
- [34] TANABE N, FUKUDA K, MATSUBARA H, et al. Selexipag for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japanese patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter phase II study[J]. *Circ J*, 2020, 84(10):1866-1874.
- [35] OGO T, SHIMOKAWAHARA H, KINOSHITA H, et al. Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(1):2101694.
- [36] DOMINGUEZ-SANTAS M, DIAZ-GUIMARAENS B, BURGOS-BLASCO P, et al. Rosacea induced by selexipag in a patient with pulmonary arterial hypertension[J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(6):e13947.
- [37] 钟冬祥,张源,管丽华,等.肺动脉高压治疗药物司来帕格[J].上海医药,2021,42(19):6-9,38.
- [38] ICHIKAWA T, YAMADA T, TREIBER A, et al. Pharmacokinetics of the selective prostacyclin receptor agonist selexipag in rats, dogs and monkeys[J]. *Xenobiotica*, 2018, 48(2):186-196.
- [39] KRAUSE A, MACHACEK M, LOTT D, et al. Population modeling of selexipag pharmacokinetics and clinical response parameters in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2017, 6(7):477-485.

(收稿日期:2022-02-14 修回日期:2022-07-22)

(编辑:邹丽娟)