DOI:10.16016/j.2097-0927.202208132

地尔硫卓与贝前列素对健康青年男性高原暴露后运动耐力的影响

李相俊,王秀亮,刘方洲,周 亮,张伦伟,李 军,马峰琴,卜学惠,常 妮 816099 青海 格尔木,陆军第952医院心血管呼吸内科

[**摘要**] **目的** 探讨单用或联合使用地尔硫卓、贝前列素对提高健康青年男性高原暴露后运动耐力的有效性及安全性。**方法** 从2017年7月至2020年8月共纳入200例世居平原非藏族健康青年男性作为研究对象,从平原进驻高原(海拔2 815 m)后随机分为4组,A组:口服地尔硫卓缓释胶囊安慰剂90 mg,1次/d;贝前列素安慰剂40 μg,3次/d。B组:口服地尔硫卓缓释胶囊安慰剂90 mg,1次/d;贝前列素40 μg,3次/d。C组:口服地尔硫卓缓释胶囊90 mg,1次/d;贝前列素安慰剂40 μg,3次/d。D组:口服地尔硫卓缓释胶囊90 mg,1次/d;贝前列素40 μg,3次/d。连续干预5 d后,对比干预前后6分钟步行距离(6 minute walk distance,6MWD)及脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation,SpO_2)、血压(blood pressure,BP)、肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure,PASP)与不良反应等指标。**结果** 13例失访,最终187例纳入数据统计。干预后B、C、D组6MWD均显著提高($t=-9.048$、-9.555、-12.903,95%*CI*:$-45.582\sim-28.984$、$-46.391\sim-30.262$、$-63.205\sim-46.128$,$P<0.05$);B、C、D组PASP均显著降低($t=10.219$、9.380、11.069,95%*CI*:$2.304\sim3.435$、$2.277\sim3.519$、$2.636\sim3.809$,$P<0.05$);C、D组SpO_2显著升高($t=-4.071$、-4.655,95%*CI*:$-1.311\sim-0.444$、$-2.569\sim-1.031$,$P<0.05$)。干预后各组间比较,B、C、D组6MWD均较A组显著提高($F=7.246$,$P<0.05$);PASP均较A组显著降低($F=10.421$,$P<0.05$);D组SpO_2较A、B、C组显著升高($F=6.896$,$P<0.05$)。BP、不良反应均无显著性差异。**结论** 单用或联合使用地尔硫卓、贝前列素均能提升健康青年男性高原暴露后运动耐力,安全性较好。

[**关键词**] 地尔硫卓;贝前列素;运动耐力;影响;高原
[**中图法分类号**] R339.4;R339.54;R969.4 [**文献标志码**] A

Impact of diltiazem/beprost on exercise endurance in healthy young males after high altitude exposure

LI Xiangjun, WANG Xiuliang, LIU Fangzhou, ZHOU Liang, ZHANG Lunwei, LI Jun, MA Fengqin, BU Xuehui, CHANG Ni Department of Cardiovascular and Respiratory Diseases, No. 952 Hospital of Chinese PLA Army, Golmud, Qinghai Province, 816099, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the efficacy and safety of single or combined use of diltiazem and beprost on exercise endurance improvement after high altitude exposure in healthy young males. **Methods** A total of 200 non-Tibet health young men who have inhabited in plain areas for generations and were transferred from plain to plateau (2 815 m) from July 2017 to August 2020 were recruited in the study. The participants were randomly assigned in group A (90 mg diltiazem sustained-release capsule placebo once a day and 40 μg beraprost placebo 3 times a day), B (90 mg diltiazem sustained-release capsule placebo once a day and 40 μg beraprost 3 times a day). C (90 mg diltiazem sustained-release capsules once a day and 40 μg beraprost placebo 3 times a day) and D (90 mg diltiazem sustained-release capsules once a day and 40 μg

[**基金项目**] 全军医学科技青年培育项目(15QNP095)
[**通信作者**] 李相俊,E-mail:lxiangjun@aliyun.com

2097-0927/Copyright © 2022,陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

beraprost 3 times a day). After 5 days' continuous administration of drug and placebo, results of 6-minute walk distance (6MWD) test, pulse oxygen saturation (SpO_2), blood pressure (BP) and pulmonary artery systolic pressure (PASP), and incidence of adverse reactions before and after intervention were collected and compared among the groups. **Results** There were 13 cases lost during follow-up, and finally 187 participants were included. After intervention, the results of 6MWD test were obviously improved ($t=-9.048$, -9.555, -12.903, 95%*CI*: -45.582 ~ -28.984, -46.391 ~ -30.262, -63.205 ~ -46.128, $P<0.05$), PASP values ($t=10.219$, 9.380, 11.069, 95%*CI*: 2.304 ~ 3.435, 2.277 ~ 3.519, 2.636 ~ 3.809, $P<0.05$) were significantly decreased in group B, group C and group D, and the SpO_2 values ($t=-4.071$, -4.655, 95%*CI*: -1.311 ~ -0.444, -2.569 ~ -1.031, $P<0.05$) were greatly increased in groups C and D. In addition, the participants from the groups B, C and D obtained significantly prolonged 6MWD results ($F=7.246$, $P<0.05$) and lower PASP value ($F=10.421$, $P<0.05$) after the treatment when compared with those of group A. Moreover, SpO_2 in group D was significantly higher than that in groups A, B and C ($F=6.896$, $P<0.05$). There were no significant difference in BP value and incidence of adverse reactions. **Conclusion** Single or combined use of diltiazem and beprost can improve exercise endurance in healthy young males after high altitude exposure, with good safety.

[**Key words**] diltiazem; beprost; exercise endurance; impact; high altitude

Supported by the Youth Training Program of Military Medical Science and Technology (15QNP095). Corresponding author: LI Xiangjun, E-mail: lxiangjun@aliyun.com

高原暴露常常能够引起肺动脉压力的升高,进而引起人体运动能力下降[1-2]。前期研究发现健康青年男性急、慢性高原暴露后临界肺动脉高压(肺动脉压力在20~25 mmHg)的发生率约29%和37%;他们的右心功能指数较平原显著增加,右心功能指数与肺动脉压力呈正相关[2]。急、慢性高原暴露导致临界肺动脉高压的发生,进而损伤健康青年男性的心肺功能。心肺功能下降与右心功能下降有关,而右心功能的下降与肺动脉压力的升高有关[2]。

有研究表明波生坦通过降低肺动脉压力而改善高原低氧环境下的运动能力[3]。但由于价格昂贵且此类药物常发生贫血、肝功损害、液体潴留等不良反应[4-5],限制了其在临床推广应用。国外多项研究证实西地那非可以很好地提高肺动脉高压(pulmonary hypertension,PH)患者活动耐力、显著改善血流动力学指标[6]。西地那非通过细胞色素P450的同工酶CYP3A4(主要代谢途径)和CYP2C9(次要代谢途径)来代谢,同时要考虑两种同工酶的基因变异,这样更需要关注西地那非的副作用[7],而贝前列素不会诱导任何CYP450的异构体,不会与由CYP450同工酶介导的药物发生任何相互作用,这样可以更安全地与其他药物联合应用[8]。

目前有关地尔硫卓及贝前列素干预治疗PH研究较多[9],但地尔硫卓及贝前列素对高原低氧暴露所致的PH是否有效?由此,本研究通过随机对照试验,探讨单用或联合使用地尔硫卓、贝前列素提升健康青年男性高原暴露后运动能力的有效性及安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

从2017年7月至2020年8月连续纳入200例从平原进驻高原(海拔2 815 m)世居平原非藏族健康青年男性。纳入标准:①世居平原非藏族健康青年男性;②无心肺疾病;③无出血病史;④自愿参加试验并签订知情同意书。排除标准:①资料填写不全者;②试验中出现其他疾病并不宜继续参加试验者。本研究通过原解放军第22医院医学伦理委员会批准审核(2017001)。

1.2 试验药品

地尔硫卓缓释胶囊由天津田边制药有限公司生产,贝前列素钠片由北京泰德制药股份有限公司生产,安慰剂由陆军军医大学药学与医学检验系制作。药品及安慰剂进行编号、分装,并标明服用剂量、频次。

1.3 试验分组及服药方法

根据受试对象先后纳入试验次序依次编码,受试对象始终未知晓编码情况,研究实施者始终未知晓受试对象分组情况,采取随机数字表法,将编号1~200随机分为4组:A组($n=47$):口服地尔硫卓缓释胶囊安慰剂90 mg,1次/d;贝前列素安慰剂40 μg,3次/d。B组($n=46$):口服地尔硫卓缓释胶囊安慰剂90 mg,1次/d;贝前列素40 μg,3次/d。C组($n=49$):口服地尔硫卓缓释胶囊90 mg,1次/d;贝前列素安慰剂40 μg,

3 次/d。D 组(n=45):口服地尔硫卓缓释胶囊 90 mg,1 次/d;贝前列素 40 μg,3 次/d。连续服用 5 d。

1.4 试验数据采集

按照纳入标准筛选受试对象,宣讲病例报告表内容及填写注意事项后,受试对象填表,内容包括人口学资料(身高、体质量、年龄、吸烟、饮酒等)。安静休息 5 min 后采用脉搏血氧饱和度仪(PC-60C1,深圳市科瑞康实业有限公司)测量脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation,SpO_2),臂式电子血压计(OMRON HEM-7130 欧姆龙大连有限公司)测量收缩压(systolic blood pressure,SBP)、舒张压(diastolic blood pressure,DBP)。

由高年资超声医师通过超声仪(Philips iE Elite,22100 Bothell Everett Highway)对受试对象予以检查,探头频率为 2~4 HZ,受试对象取左侧卧位,采用彩色多普勒及脉冲多普勒取心尖四腔面观切三尖瓣最大返流速度(maximum speed of tricuspid regurgitation,V)。根据简化 Bernoulli 方程($\Delta P = 4V^2$)可计算右心室与右心房之间压差。肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure,PASP)与右心室收缩压(right ventricular systolic pressure,RVSP)相似,即:PASP=RVSP=右房压+三尖瓣跨瓣压差,其中右房压估计为 10 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。

体质指数通过身高、体质量计算得到。吸烟分层为吸烟设定为有,不吸烟设定为无。饮酒分层为饮酒设定为有,不饮酒设定为无。6 分钟步行试验(6 minute walk test,6MWT)是评价运动能力的可靠指标,按照波兰呼吸学会 6MWT 指南的方法、步骤对受试对象予以实施并记录 6MWD[10]。对受试对象在服药前和服药后分别采集上述数据。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,正态性检验采用 Kolmogorov-Smirnov 检验,正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,各组内干预前后比较采用配对样本 t 检验(方差齐性采用 LSD 检验法,方差不齐采用 Tamhane 检验法);组间比较正态分布采用单因素方差分析(方差齐性采用 LSD 检验法,方差不齐采用 Tamhane 检验法),计数资料采用频数(%)表示,组间比较采用 Pearson χ^2 检验(理论频数<5 时采用 Fisher 精确检验法),以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的基线资料

共有 13 例失访,其中 1 例因服用药物后出现头痛、头晕等不适,自动退出试验,12 例因个人原因退出试验。研究最后纳入 187 例,年龄为(23.31±3.82)岁,身高为(173.21±5.17)cm,体质量为(67.63±9.57)kg,体质指数为(22.50±2.68)kg/m^2,吸烟比率为 67.91%(127/187,包括目前吸烟和曾经吸烟),饮酒比率为 51.87%(97/187,包括目前饮酒和曾经饮酒)。

2.2 各组研究对象基线资料比较

各组研究对象的体质指数、年龄、吸烟、饮酒基线资料的比较均无显著性差异(P>0.05,表 1)。

2.3 各组研究对象干预前检测指标比较

各组研究对象干预前检测指标 6MWD、PASP、SBP、DBP、SpO_2 均无显著性差异(P>0.05,表 2)。

2.4 各组研究对象干预前后检测指标比较

干预后与干预前相比,B、C、D 组 6MWD 均显著提高,PASP 均显著降低。C、D 组 SpO_2 均显著升高(P<0.05),而 SBP、DBP 均无显著性差异(P>0.05),见表 3。

2.5 各组研究对象干预后组间比较

干预后 B、C、D 组 6MWD 较 A 组均显著提高(P<0.05),而 B、C、D 组之间相比均无显著性差异(P>0.05)。干预后 B、C、D 组 PASP 较 A 组均显著降低(P<0.05),而 B、C、D 组之间相比均无显著性差异(P>0.05)。干预后 D 组 SpO_2 较 A、B、C 组均显著升高(P<0.05),而 A、B、C 组之间相比均无显著性差异(P>0.05);SBP、DBP 各组间比较均无显著性差异(P>0.05),见表 4。

表 1 研究对象基线资料[$\bar{x}\pm s$,例(%)]

组别	n	体质指数/ kg·m^{-2}	年龄/岁	吸烟		饮酒	
				有	无	有	无
A 组	47	22.66±2.58	23.86±4.21	30(63.83)	17(36.17)	24(51.06)	23(48.94)
B 组	46	22.57±2.99	21.94±2.88	29(63.04)	29(63.04)	23(50.00)	23(50.00)
C 组	49	22.35±2.74	23.29±4.20	35(71.43)	14(28.57)	23(46.94)	26(53.06)
D 组	45	22.44±2.45	22.43±3.67	33(73.33)	12(26.67)	27(60.00)	18(40.00)
F/χ^2		0.129	2.056	1.745		1.745	
P		0.943	0.108	0.627		0.627	

表 2 研究对象干预前检测指标($\bar{x}\pm s$)

组别	n	6MWD/m	PASP/mmHg	SBP/mmHg	DBP/mmHg	SpO_2(%)
A 组	47	515.47±47.95	42.43±2.32	121.77±10.77	78.26±7.95	93.32±1.80
B 组	46	511.67±45.98	42.96±2.18	118.09±11.26	75.13±7.77	93.26±1.67
C 组	49	514.39±51.54	42.84±2.46	118.80±12.64	76.12±8.55	93.08±1.53
D 组	45	512.67±43.71	43.47±1.60	117.38±11.49	75.89±8.26	93.09±2.04
F/χ^2		0.060	2.264	1.289	1.262	0.220
P		0.981	0.086	0.279	0.289	0.883

表 3 研究对象干预前后检测指标($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间点	6MWD/m	PASP/mmHg	SBP/mmHg	DBP/mmHg	SpO_2(%)
A 组	47	干预前	515.47±47.95	42.43±2.32	121.77±10.77	78.26±7.95	93.32±1.80
		干预后	517.98±49.40	42.15±2.01	118.91±11.74	76.57±8.63	93.60±1.53
B 组	46	干预前	511.67±45.98	42.96±2.18	118.09±11.26	75.13±7.77	93.26±1.67
		干预后	548.96±50.04[a]	40.09±2.60[a]	116.13±11.48	73.83±7.56	93.74±1.29
C 组	49	干预前	514.39±51.54	42.84±2.46	118.80±12.64	76.12±8.55	93.08±1.53
		干预后	552.71±59.36[a]	39.94±2.88[a]	116.96±10.81	74.76±7.37	93.96±1.54[a]
D 组	45	干预前	512.67±43.71	43.47±1.60	117.38±11.49	75.89±8.26	93.09±2.04
		干预后	567.33±50.12[a]	40.24±2.26[a]	118.51±11.59	75.42±8.75	94.89±1.60[a]

a: $P<0.05$,与干预前比较

表 4 研究对象干预后检测指标($\bar{x}\pm s$)

组别	n	6MWD/m	PASP/mmHg	SBP/mmHg	DBP/mmHg	SpO_2(%)
A 组	47	517.98±49.40	42.15±2.01	118.91±11.74	76.57±8.63	93.60±1.53[b]
B 组	46	548.96±50.04[a]	40.09±2.60[a]	116.13±11.48	73.83±7.56	93.74±1.29[b]
C 组	49	552.71±59.36[a]	39.94±2.88[a]	116.96±10.81	74.76±7.37	93.96±1.54[b]
D 组	45	567.33±50.12[a]	40.24±2.26[a]	118.51±11.59	75.42±8.75	94.89±1.60
F/χ^2		7.246	10.421	0.610	0.952	6.896
P		<0.05	<0.05	0.609	0.416	<0.05

a:$P<0.05$,与 A 组比较;b:$P<0.05$,与 D 组比较

2.6 药物不良反应发生率

B、C、D 组各出现 2 例谷丙转氨酶轻度升高,D 组出现轻度颜面潮红 2 例、心悸 1 例,不良反应发生率分别为 4.35%、4.08%、11.11%。A、B、C、D 组不良反应发生率比较无显著性差异($\chi^2=5.67$,$P=0.11$),1 周后随访研究对象谷丙转氨酶恢复正常、症状消失。

3 讨论

我国高原国土面积幅员辽阔,近年来赴青藏高原人员逐渐增多,若高原习服不全,常常会发展为急性高原病,严重时罹患高原肺水肿和(或)高原脑水肿,若救治不及时,常常危及患者生命[11-12]。前期研究发现约有 66%的健康青年男性急性高原暴露后存在不同程度的体能下降,无论是临界 PH 组还是 PH 组,运动能力较肺动脉压正常组均有不同程度的下降[2]。同样,亦有研究发现当慢性阻塞性肺疾病患者一旦出现 PH,他们的右心功能和 6MWD 均会下降[13],究其原因,考虑与肺动脉压力的升高导致右心室内和左右心室间不同步运动现象,进而引起室间隔左移,左心室充盈不足,导致左心功能下降,进而引起运动能力下降有关[14]。

早期高原低氧通常导致肺动脉平滑肌细胞膜 Ca^+ 通道大量开放进而引起细胞质内 Ca^+ 浓度升高,致使肺动脉平滑肌收缩,最终导致肺动脉压力的升高[15-16],右心循环系统属于容量系统,也就是低压、高顺应性系统,在低氧性肺动脉高压的早期,病理改变以肺小动脉痉挛为主,这就导致肺血管顺应性显著下降,且肺血管顺应性与肺血管阻力共同调节右心室后负荷,当肺血管顺应性显著升高时,右心后负荷明显增加,左右心室不同步运动现象显著加重,因而心功能明显下降,最终导致活动耐量明显减低[14]。已有研究表明 Ca^+ 通道阻滞剂能够有效治疗 PH[9],亦能有效增加 6MWD[17]。地尔硫卓属于非二氢吡啶类 Ca^+ 通道阻滞剂,目前关于地尔硫卓对心血管系统疾病研究报道颇多[18-19],但是关于地尔硫卓对早期高原低氧暴露所致 PH 的干预治疗研究鲜有报道。本研究发现单用地尔

硫卓组较安慰剂组能够明显降低肺动脉压力及延长6MTD($P<0.05$),这可能与地尔硫卓降低肺血管顺应性有关[14]。肺血管顺应性降低后,肺动脉压力下降,右心后负荷减轻,左右心室不同步运动现象好转,室间隔右移,心功能逐渐好转,运动能力逐步恢复。单用地尔硫卓能够提高血氧饱和度($P<0.05$),有文献报道可能与地尔硫卓松弛支气管平滑肌,扩张气道有关[20-21]。地尔硫卓有望在健康青年男性高原暴露后提高运动耐力方面发挥重要作用。

贝前列素、吸入性伊洛前列素、曲前列尼尔属于前列环素类似物,它们通过平滑肌细胞的前列环素受体,激活腺苷酸环化酶,致使细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate,cAMP)浓度升高,抑制 Ca^{2+} 内流及血栓素 A_2 生成,从而发挥舒张血管平滑肌、抑制血小板聚集、抑制细胞增殖及炎症反应、保护血管内皮细胞的作用,因此具有扩张血管及抗血小板的作用[22-23]。亦有研究报道贝前列素通过上调肺动脉平滑肌细胞氧敏感 K^+ 通道,进而可延缓肺动脉压力的升高[24]。吸入性伊洛前列素、曲前列尼尔价格昂贵且临床应用尚少,而贝前列素化学性质稳定,口服给药即可,吸收迅速且生物利用度好,价格便宜,目前已在日本、韩国通过认证用于治疗 PH。《2010 年中国肺高血压诊治指南》就提及到贝前列素提高 PH 患者的 6MTD 的重要作用。同样,《2015 ESC/ERS 肺高血压诊断和治疗指南》也提出贝前列素在治疗 PH 的重要性[23]。我们研究发现单用贝前列素组较安慰剂组能够有效降低肺动脉压力及提高 6MTD($P<0.05$),这与赵宏林等[25]通过 Meta 分析发现在贝前列素能够明显降低肺动脉压力及提高 6MTD 报道是一致的。因此,贝前列素在提高健康青年男性高原暴露后的运动耐力有一定的临床应用前景。

本研究发现地尔硫卓联合贝前列素与单用地尔硫卓或贝前列素相比在 6MTD 趋于进一步提高,在 PASP 上趋于进一步降低,但无显著性差异($P>0.05$),考虑可能与服药时间较短有关,我们还发现二者联用能够显著提高血氧饱和度($P<0.05$),这可能与肺血管平滑肌细胞膜上的收缩/舒张因子已达到平衡,肺组织通气/血流比值基本趋于正常有关,更好地使肺泡进行氧交换,进一步保证全身重要脏器氧供。在本次临床试验中贝前列素组、地尔硫卓组以及联合应用组各出现 2 例谷丙转氨酶轻度升高,联合应用组出现轻度颜面潮红 2 例、心悸 1 例,各组均未出现严重不良反应,4 组相比无显著性差异($P>0.05$),无论单用地尔硫卓或贝前列素,还是联合使用,SBP、DBP 均无显著变化($P>0.05$),这与 PICKEN 等[26]报道关于贝前列素的不良反应基本一致。以上研究表明药物使用比较安全,受试对象可以耐受。

综上所述,单用或联合使用地尔硫卓、贝前列素均能改善健康青年男性高原暴露后运动耐力且安全性较好。由于我们所选研究对象较为单一,均为健康青年男性,研究对象纳入数量较少,研究时间较短,研究结论有一定的局限性,以后还需要大规模、多中心的进一步临床研究。

参考文献:

[1] TAYLOR B J, COFFMAN K E, SUMMERFIELD D T, *et al*. Pulmonary capillary reserve and exercise capacity at high altitude in healthy humans[J]. Eur J Appl Physiol, 2016, 116(2): 427-437. DOI: 10.1007/s00421-015-3299-1.

[2] YANG T, LI X J, QIN J, *et al*. High altitude-induced borderline pulmonary hypertension impaired cardiorespiratory fitness in healthy young men[J]. Int J Cardiol, 2015, 181: 382-388. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.12.044.

[3] FAORO V, BOLDINGH S, MOREELS M, *et al*. Bosentan decreases pulmonary vascular resistance and improves exercise capacity in acute hypoxia[J]. Chest, 2009, 135(5): 1215-1222. DOI: 10.1378/chest.08-2222.

[4] SEHEULT R D, RUH K, FOSTER G P, *et al*. Prophylactic bosentan does not improve exercise capacity or lower pulmonary artery systolic pressure at high altitude[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2009, 165(2/3): 123-130. DOI: 10.1016/j.resp.2008.10.005.

[5] 王江, 黄岚. 高原性肺高血压[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(5): 405-408. DOI: 10.19538/j.nk2017050103.
WANG J, HUANG L. High altitude pulmonary hypertension[J]. Chin J Pract Intern Med, 2017, 37(5): 405-408. DOI: 10.19538/j.nk2017050103.

[6] WILLIAM M B, ALI M A S, FARGHALY H S, *et al*. Effectiveness and short-term survival associated with adding sildenafil to conventional therapy in the management of children with pulmonary hypertension[J]. Prog Pediatr Cardiol, 2020, 56: 101168. DOI: 10.1016/j.ppedcard.2019.101168.

[7] TANG P F, ZHENG X, HU X X, *et al*. Functional measurement of CYP2C9 and CYP3A4 allelic polymorphism on sildenafil metabolism[J]. Drug Des Devel Ther. 2020;14: 5129-5141. DOI: 10.2147/DDDT.S268796. eCollection 2020.

[8] FUKAZAWA T, YAJIMA K, MIYAMOTO Y, *et al*. Evaluation of drug-drug interaction potential of beraprost sodium mediated by P450 *in vitro*[J]. Yakugaku Zasshi, 2008, 128(10): 1459-1465. DOI: 10.1248/yakushi.128.1459.

[9] VELAYATI A, VALERIO M G, SHEN M, *et al*. Update on pulmonary arterial hypertension pharmacotherapy[J]. Post-

grad Med, 2016, 128(5): 460-473. DOI: 10.1080/00325481.2016.1188664.

[10] PRZYBYŁOWSKI T, TOMALAK W, SIERGIEJKO Z, *et al*. Polish Respiratory Society guidelines for the methodology and interpretation of the 6 minute walk test (6MWT)[J]. Pneumonol Alergol Pol, 2015, 83(4): 283-297. DOI: 10.5603/PiAP.2015.0048.

[11] AKSEL G, ÇORBAC$_1$OĞLU Ş K, ÖZEN C. High-altitude illness: management approach[J]. Turk J Emerg Med, 2019, 19(4): 121-126. DOI: 10.1016/j.tjem.2019.09.002.

[12] LI Y H, ZHANG Y J, ZHANG Y. Research advances in pathogenesis and prophylactic measures of acute high altitude illness[J]. Respir Med, 2018, 145: 145-152. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.11.004.

[13] 范玉春, 郭晓桐, 孙潇, 等. 心脏磁共振成像对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者肺动脉血流动力学及右心功能的临床评价[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(8): 972-977. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.012.

FAN Y C, GUO X T, SUN X, *et al*. Assessment of the hemodynamics of pulmonary artery and right ventricular function in chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension using cardiac magnetic resonance imaging[J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31(8): 972-977. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.012.

[14] 程晓玲. 肺动脉高压血流动力学和右心功能与预后的研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.

CHENG X L. Study on hemodynamics, right ventricular function and prognosis of pulmonary hypertension[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2017.

[15] 谭秀娟, 何庆. 高原肺动脉高压发病机制研究进展[J]. 心血管病学进展, 2018, 39(4): 674-677. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2018.04.043.

TAN X J, HE Q. Research progress in pathogenesis of high altitude pulmonary hypertension[J]. Adv Cardiovasc Dis, 2018, 39(4): 674-677. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2018.04.043.

[16] DUNHAM-SNARY K J, WU D C, SYKES E A, *et al*. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: from molecular mechanisms to medicine[J]. Chest, 2017, 151(1): 181-192. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.001.

[17] SITBON O, MORRELL N. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here[J]. Eur Respir Rev, 2012, 21(126): 321-327. DOI: 10.1183/09059180.00004812.

[18] 孙宁玲, 霍勇, 葛均波, 等. 非二氢吡啶类钙拮抗剂在心血管疾病中应用的专家建议[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(3): 220-226. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2015.03.010.

SUN N L, HUO Y, GE J B, *et al*. Expert advice on the application of non-dihydropyridine calcium antagonists in cardiovascular diseases[J]. Chin J Hypertens, 2015, 23(3): 220-226. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2015.03.010.

[19] BARYSHNIKOVA G A, CHORBINSKAYVA S A, STEPANOVA I I, *et al*. Use of verapamil and dilthiasem in treating patients at high cardiovascular risk (review of literature)[J]. Med Tr Prom Ekol, 2016(2): 15-18.

[20] WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W, *et al*. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension[J]. Eur Heart J, 2018, 39(33): 3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.

[21] TANG Y, YAO L, LIU Z H, *et al*. Effect of calcium channel blockers evaluated by cardiopulmonary exercise testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension responding to acute pulmonary vasoreactivity testing[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2017, 43: 26-31. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.01.012.

[22] 王莉. 贝前列素钠在左室收缩功能不全性肺动脉高压中的应用研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2018.

WANG L. Effect of beraprost on pulmonary hypertension due to left ventricular systolic dysfunction[D]. Suzhou: Soochow University, 2018.

[23] 程培培, 张航. 贝前列素钠治疗肺动脉高压的新进展[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(14): 1713-1717. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2019.14.009.

CHENG P P, ZHANG H. Progress in treatment of pulmonary hypertension with beraprost[J]. Chin J New Drugs, 2019, 28(14): 1713-1717. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2019.14.009.

[24] TIAN H, FAN F L, GENG J, *et al*. Beraprost upregulates KV channel expression and function via EP4 receptor in pulmonary artery smooth muscle cells obtained from rats with hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. J Vasc Res, 2019, 56(4): 204-214. DOI: 10.1159/000500424.

[25] 赵宏林, 惠旭, 卢振兴, 等. 前列环素靶向药物治疗肺动脉高压的系统评价/Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(11): 1257-1266. DOI: 10.7507/1672-2531.201807086.

ZHAO H L, HUI X, LU Z X, *et al*. Prostacyclin drugs for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. Chin J Evid Based Med, 2018, 18(11): 1257-1266. DOI: 10.7507/1672-2531.201807086.

[26] PICKEN C, FRAGKOS K C, EDDAMA M, *et al*. Adverse events of prostacyclin mimetics in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Med, 2019, 8(4): 481. DOI: 10.3390/jcm8040481.

(**收稿**:2022-08-18;**修回**:2022-09-19)

(编辑 栾 嘉)