

抗高血压药物靶标及剂型的研发进展

田军*,郝博济(天津市科学技术信息研究所,天津 300074)

中图分类号 R972*.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)09-0852-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.09.30

摘要 目的:了解抗高血压新药研发领域的最新进展和发展方向,为医药研发人员选取药物靶标和适合的剂型提供指导和帮助。方法:借助 Thomson Reuters Pharma®信息平台,按药物种数统计截至2012年4月抗高血压领域不同靶标和剂型在各药物研发阶段的分布情况,并以此为基础,同时参考学术文献等资料,对不同靶标和剂型药物进行全面分析。结果与结论:上市药物利用率较高的钙通道和血管紧张素Ⅱ受体靶标依然是近期新药研发的重点靶标,而同样较高的血管紧张素转化酶和肾上腺素能受体靶标相关新药研发活动可能已经趋于饱和,肾素、内皮素受体、磷酸二酯酶5、 β -羟- β -甲戊二酸单酰辅酶A还原酶等上市药物数量较少的靶标在新药研发中显得较为活跃;以片剂为代表的口服剂型是抗高血压药物最常用的剂型,吸入剂型上市药物数量较少,但在研较多;联合用药既是目前常见的用药类型,也是在研药物的重点研发方向;生物治疗作为抗高血压药物研发的新兴领域,具有较长的研发周期,但失败率较高。

关键词 抗高血压药;靶标;剂型;联合用药;研究进展

高血压是一种以动脉血压持续升高为主要表现的慢性疾病,是中风、心肌梗死、心脏衰竭、动脉瘤和外周动脉疾病的主要危险因素。目前,已有超过1 000种化合物或药物制剂被研究并尝试用于高血压的治疗和预防,214种药物已经上市,其中11种年销售额超过10亿美元,37种年销售额超过1亿美元;81种正在进行临床研究,其中在药品注册阶段的7种,Ⅲ期临床试验的17种,Ⅱ期临床试验的24种,Ⅰ期临床试验的26种,临床阶段不明的7种;83种尚处于药物发现阶段。与此同时,还有239种药物处于研发终止状态,原因可能与经济条件、药物的有效性和安全性以及风险/利益的权衡结果有关;496种药物缺少进一步的研发报道^[1](以下以“缺少报道”代指),这些药物的研发活动很有可能也被终止或取消(注:上文中使用的资料和数据来源于 Thomson Reuters Pharma®信息平台^[1],截至2012年4月)。本文将不同靶标和剂型的药物在各研发阶段的数量分布为主要指标,参考相关文献和药物资料,对抗高血压药物的研发现状进行统计、分析和研究,旨在为医药研发人员筛选药物靶标和合适的剂型提供指导和帮助。

1 药物靶标

药物靶标是体内具有药效功能并能被药物作用的生物大分子,如某些蛋白质和核酸等。事先确定靶向特定疾病有关的靶标分子是现代新药开发的基础^[2]。笔者根据离子通道、肾素-血管紧张素系统、交感-肾上腺素能系统等主要的血压调节因素对药物靶标进行了简单分类,并按种数统计了抗高血压领域不同药物靶标在各研发阶段的分布情况,结果见表1。

同时,以此为基础,参考学术文献和其他资料,对不同药物靶标的研发趋势和前景进行了全面分析(注:同一药物可能具有多个靶标,也可能没有确定的靶标)。

1.1 离子通道

在心血管系统中,离子通道可通过调控心肌和血管平滑肌的收缩功能,维持心肌和血管平滑肌细胞正常体积,达到调节和稳定血压的作用,其中与血压调控关系较为密切的是钙通道和钾通道^[3]。按电压依赖性,钙通道可分为L、P、Q、N、R

表1 不同药物靶标在各研发阶段的分布情况(种数)

药物靶标	已上市	临床研究	发现阶段	研发终止	缺少报道
钙通道	52	15	8	36	38
钾通道	2	0	0	23	28
肾素	4	3	4	22	43
血管紧张素转化酶	32	2	2	15	39
血管紧张素Ⅱ受体	29	19	10	50	86
血管紧张素Ⅱ1型受体	10	11	6	8	13
血管紧张素Ⅱ2型受体	0	1	0	3	12
盐皮质激素受体	3	2	1	0	3
肾上腺素能受体	47	5	3	20	27
α 肾上腺素能受体	19	2	1	10	16
α_1 肾上腺素能受体	5	2	0	4	5
α_2 肾上腺素能受体	4	0	0	2	7
β 肾上腺素能受体	29	3	3	11	8
β_1 肾上腺素能受体	8	1	1	3	2
β_2 肾上腺素能受体	2	0	0	3	2
5-羟色胺受体	2	1	3	8	7
前列腺素受体	7	3	1	2	4
内皮素受体	2	3	2	17	74
磷酸二酯酶5	2	3	2	0	6
β -羟- β -甲戊二酸单酰辅酶A还原酶	2	5	3	1	1

型和T型,其中仅有L、N、T型钙通道作为选择性靶标在上市和在研药物中出现。由表1可见,钙通道是已上市药物中最常用的靶标,药物占有数量为52种,占有率达到24.3%;与此同时,临床研究阶段也有15种药物,占该阶段药物总数的17.1%,显示出钙通道依然是近期新药研发的重点靶标。上市药物中氨氯地平(Amlodipine)^[4]较具代表性,尽管已上市20余年且销售额持续下滑,却仍保持在“重磅炸弹”药物行列。此外还有7种以钙通道为靶标的药物年销售额超过1亿美元^[1]。

三磷酸腺苷(ATP)敏感性钾通道是一种与高血压密切相关的钾通道,其开放可引起细胞膜超极化,产生血管扩张和心肌及神经细胞保护作用,因此成为高血压的一个治疗靶点^[5]。虽然上市药物中有2种以钾通道为靶标,但研发终止和缺少报道的药物数量多达23和28种,并且未见相应药物在研的相关信息。这类药物的研发活动很有可能多以失败告终,继续研

*高级工程师。研究方向:专业情报研究。电话:022-23532904-808。E-mail:tj@tjst.net

究的价值较低,具有很高的研发风险。

1.2 肾素-血管紧张素系统

肾素-血管紧张素系统(Renin-angiotensin system, RAS)是一种激素系统,当大量失血或血压下降时,这个系统会被启动,用以协调血压与细胞外液量达到体液平衡^[6]。当血压降低时,肾脏分泌肾素(Renin),肾素催化血管紧张素原(Angiotensinogen)水解产生血管紧张素 I (Angiotensin I, Ang I), Ang I 基本无生物学活性,经血管紧张素转化酶(Angiotensin converting enzyme, ACE)剪切C-末端2个氨基酸残基而形成血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II)。Ang II 具有高效的收缩血管作用,从而使血压升高;Ang II 也能刺激肾上腺皮质分泌醛固酮(Aldosterone),醛固酮可与盐皮质激素受体(Mineralocorticoid receptor, MR)结合,促进肾脏对水和钠离子的重吸收,继而增加体液容量,升高血压^[6-7]。因此,RAS系统的几个关键节点成为一大类可供选择的抗高血压药物的治疗靶标。

目前,RAS系统中只有肾素、ACE、Ang II受体和MR作为靶标出现在上市和在研药物中。以肾素为靶标的药物在上市、临床和发现阶段均有少量分布,呈现出相关研发活动的持续性。但该靶标研发终止和缺少报道的药物较多,远高于具有相近上市和在研药物数量的其他靶标,在一定程度上反映了该靶标药物的研发难度。

ACE是RAS系统中具有最多上市药物的靶标,上市药物占有量为32种,占有率为15.0%。但该靶标在研药物较少,临床研究和发现阶段药物占有数量均为2种,在各主要靶标中处于较低水平,而在研发终止和缺少报道的药物中已经大量出现,暗示了与ACE靶标相关的新药研发活动可能已经趋于饱和。

Ang II受体是抗高血压药物研发最受关注的一类靶标,累计194种以Ang II受体为靶标的药物进行过或正在进行抗高血压研究,占药物总数的17.4%。其中29种药物已经上市,占上市药物总数的13.6%;29种处于临床研究和发现阶段,占在研药物总数的17.7%。Ang II受体不仅是上市药物普遍使用的靶标,也是目前新药开发利用率最高的靶标。Ang II受体可以分为Ang II 1型受体(AT₁)、2型受体(AT₂)、3型受体(AT₃)、4型受体(AT₄)4种亚型,但只有AT₁受体是普遍利用的可以选择性作用的靶标^[8],AT₂受体在临床研究阶段的药物仅有1种,其他亚型尚未出现在上市和在研药物中。

相比之下,MR是目前关注度较低的一类靶标,相应的研发活动较少,各研发阶段药物总计只有9种,但其中3种已经上市,还有3种在研,具有一定的研发潜力。此外,Ang I受体虽然也是RAS系统的一个重要环节,但只在研发终止和缺少报道的药物中较少出现,相关的药物研发活动同样较少,并且可能已经以失败告终。

1.3 交感-肾上腺素能系统

临床研究显示,交感-肾上腺素能系统(Sympathetic adrenergic system, SAS)与高血压发病之间有一定关系,该系统分泌的儿茶酚胺,包括多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素,在调节心血管系统活动方面起重要作用,可能的方式是通过调节神经递质的释放,使心输出量和外周血管阻力发生改变,达到调控血压的作用^[9]。目前,已被上市药物应用的与SAS系统有关的靶标主要有肾上腺素能受体(Adrenergic receptor, AR)、5-羟色

胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)受体、多巴胺受体(Dopamine receptor)和咪唑啉受体(Imidazoline receptor)等。

AR是一类接受肾上腺素和去甲肾上腺素等儿茶酚胺类物质刺激的代谢型G蛋白偶联受体,与相应的受体激动药结合后可导致交感神经兴奋^[10],是已上市药物靶标利用率仅次于钙通道的第二大靶标,其上市药物占有量为47种,占有率为22.0%。然而,与钙通道和Ang II受体相比,以AR为靶标的药物在研数量较少,研究热度可能有所下降,这点与ACE靶标类似。AR可分为 α 受体和 β 受体,并具有若干个亚型,包括 α_1 、 α_2 和 β_1 、 β_2 、 β_3 等。 α 受体的共同作用主要包括诱发冠状动脉及静脉收缩和降低胃肠道平滑肌兴奋性^[10],目前已有19种以 α 受体为靶标的药物上市,并且 α 受体的2个亚型均可单独作为选择性靶标,包括选择性 α_1 受体药物(5种)和选择性 α_2 受体药物(4种)。 β 受体上市药物数量多于 α 受体,达到29种,亚型中只有 β_1 和 β_2 受体作为选择性靶标得到应用,其中以 β_1 受体为靶标的药物最多,已有8种上市,另有2种在研。

5-HT是中枢神经系统中一种重要的神经递质,参与心血管活动的中枢调节。兴奋脑干-下丘脑的5-HT上行通路可升高血压;兴奋脑干-脊髓的5-HT下行通路则降低血压,抑制交感神经活动^[11]。已经上市的5-HT拮抗药酮色林(Ketanserin)属于上行通路调控机制。多巴胺受体和咪唑啉受体在抗高血压领域中的应用较少,以其为靶标的药物一般同时治疗心力衰竭和高血压,如多卡巴胺(Docarpamine)、非诺多泮(Fenoldopam)和莫索尼啶(Moxonidine)等。

1.4 其他靶标

前列环素(Prostacyclin, PGI₂)是脂类中类花生酸家族的一种,可通过与血管平滑肌上的PGI₂受体结合,激活腺苷酸环化酶,使细胞内环磷酸腺苷浓度升高,抑制Ca²⁺内流,从而产生舒张血管的作用^[12]。PGI₂主要由血管内皮细胞产生,肺动脉高压时血管内皮功能失调导致PGI₂生成减少,因此以PGI₂受体为靶标的抗高血压药物一般用于治疗肺动脉高压^[12]。目前已有7种药物上市,具有代表性的是曲前列环素(Treprostinil)、依前列醇(Epoprostenol)和贝前列环素钠(Beraprost sodium),其中曲前列环素年销售额超过1亿美元^[1]。

内皮素(Endothelin, ET)主要由内皮细胞合成和分泌,是肽类血管收缩剂,具有强大的收缩血管和促进血管平滑肌增殖的作用。人类有2种ET受体,分别是发挥收缩血管、促细胞增殖及组织纤维化等作用的ETA受体和抑制细胞增殖及血管收缩、参与ET清除的ETB受体^[13-14]。目前,只有2种以ET为靶标的抗高血压药物上市,分别是非选择性ETA/ETB受体阻滞药博沙坦(Bosentan)^[15]和高选择性ETA受体拮抗药安倍生坦(Ambrisentan)^[16];然而,研发终止和缺少报道的药物多达91种^[1],显示出ET受体靶标在抗高血压药物中的应用难度极大。

磷酸二酯酶(Phosphodiesterase, PDE)具有水解细胞内环磷酸腺苷和环磷酸鸟苷等第二信使的功能,可分为PDE1~PDE11等,其中可在抗高血压药物中应用的主要是PDE5靶标^[17]。代表性药物是枸橼酸西地那非(Sildenafil citrate)和他达拉非(Tadalafil),主治勃起功能障碍和肺动脉高压^[18],这2种药物年销售额均达到约20亿美元^[1]。

临床研究表明,以 β -羟- β -甲戊二酸单酰辅酶A(β -Hydroxy- β -methylglutaryl-CoA, HMG-CoA)还原酶为靶标的抑制

剂不仅具有较强的降脂作用,还有独立的降压作用,原因可能与改善内皮功能、抗炎、抗氧化、抗增殖、诱导凋亡和抗凝等作用有关^[9]。目前已上市的药物主要通过联合用药的形式,如辉瑞公司的氨氯地平/阿托伐他汀复方制剂(Atorvastatin+Amlodipine),年销售额达到5亿美元^[1]。

2 药物剂型

不同的药物剂型具有不同的释放特性,可影响药物在体内的吸收和药效,包括载药数量、运转过程、药物的起效时间、作用强度、作用部位、持续时间及副作用等。按给药途径分类,抗高血压药物主要包括片剂、胶囊、控释剂等口服剂型和静脉注射、肌肉注射等注射剂型,还包括复方制剂、前体药物等特殊剂型。不同剂型药物在各研发阶段的分布情况见表2(注:同一药物可能具有多种剂型,部分在研药物可能尚未确定剂型)。

表2 不同剂型药物在各研发阶段的分布情况(种数)

技术类型	已上市	临床研究	发现阶段	研发终止	缺少报道
口服剂型	166	52	8	13	29
片剂	77	15	3	4	8
胶囊剂	10	5	1	0	1
口服控释剂	17	3	0	6	4
静脉注射剂	25	3	0	1	3
肌肉注射剂	5	0	0	0	2
吸入剂	3	4	4	2	4
联合用药	46	21	13	6	11
前体药物	9	3	1	1	3
生物治疗	0	5	10	8	17

2.1 按给药途径分类

由于高血压患者多为长期甚至终身服药,所以抗高血压药多为口服剂型^[20],上市和临床研究药物占有率达到77.6%和64.2%。其中以片剂最多,上市和临床研究药物占有率为36.0%和18.5%。相比之下胶囊剂应用较少,在这2个研发阶段的药物数量仅为片剂的1/8和1/3。口服控释剂作为患者最易接受的剂型,上市药物占有率为7.9%,但在研药物较少,仅有3种临床研究药物。该剂型药物主要以钙通道和AR为靶标,具有代表性的是阿斯利康公司的美托洛尔(Metoprolol)缓释剂,年销售额约12亿美元^[1]。

静脉注射剂主要用于治疗高血压急症,包括恶性高血压、高血压危象、高血压脑病等^[21],上市药物占有率为11.7%。多种常用药物有静脉注射剂型,如依那普利拉(Enalaprilat)、甲基多巴(Methyldopa)和双胍屈嗪(Dihydralazine)。肌肉注射剂型较不常用,已上市的5种药物均无专利保护,也未见大型制药公司对该剂型药物进行研发的报道。

不同于以上全身系统性给药途径,吸入剂型主要针对肺部高血压,尤其是肺动脉高血压。如拜耳股份公司的吸入用伊洛前列素(Iloprost)溶液(万他维)^[22]和美国联合治疗公司的曲前列环素(Treprostinil)吸入剂(Tyvaso)^[23],二者均为前列环素类似物,年销售额分别达到1.2亿和2.4亿美元^[1]。临床研究和发现阶段分别有4种药物属于吸入剂,高于胶囊剂、控释剂、注射剂等常用剂型,是在研药物剂型中的亮点。

2.2 联合用药

联合用药可减少每种药物的剂量,减少副反应,同时增强降压作用。目前已上市的抗高血压药物中46种属于该类型,

占有率达到21.5%,是患者常用的用药类型之一。这些药物基本均为双组分的复方制剂,包括同类复方制剂和非同类复方制剂。同类复方制剂主要以ACE、Ang II或 β AR为靶标,药物种数分别为10、9和4种,代表性药物如Knoll Pharmaceuticals [2001年被雅培(Abbott Laboratories)收购]的维拉帕米(Trandolapril)/群多普利(Verapamil)复方制剂^[24],年销售额1.5亿美元^[1];非同类复方制剂具有多种组合形式,多数以钙通道为其中一个靶标,其中应用较多的类型是Ang II/钙通道和ACE/钙通道药物,分别为8和5种,非同类复方制剂共有4种药物年销售额超过1亿美元^[1],即氨氯地平/阿托伐他汀、缬沙坦(Valsartan)/苯磺酸氨氯地平(Amlodipine besylate)、奥美沙坦酯(Olmecartan medoxomil)/苯磺酸氨氯地平(Amlodipine besylate)和氨氯地平/贝那普利(Benazepril)。

复方制剂同时也是在研药物的重点研发方向之一,临床研究药物中21种属于该类型,占有率高达25.9%,其中17种Ⅲ期临床试验药物中即有10种复方制剂,充分显示出复方制剂研发周期短的优势^[1]。目前正在进行临床试验的抗高血压复方制剂多为非同类复方制剂,组合形式也呈现多样化,但以Ang II/钙通道最多,共计10种药物^[1];其他组合形式包括ACE/钙通道、ACE/HMG-CoA还原酶、Ang II/HMG-CoA还原酶、 β AR/Ang II、钙通道/HMG-CoA还原酶、钙通道/肾素等。

2.3 其他类型

前体药物(Prodrug)经过生物体内转化后才具有药理作用,通常能够增加药物的生物利用度、延长半衰期、加强靶向性,并降低药物的毒性和副作用^[25]。目前,抗高血压前体药物主要以ACE为靶标,已上市的9种前体药物中7种为ACE抑制剂。默克公司的依那普利(Enalapril)和辉瑞公司的盐酸喹那普利(Quinapril hydrochloride)是其中年销售额超过1亿美元的药品,另外2种已上市的前体药物分别以多巴胺受体和Ang II为靶标^[1]。在3种正进行临床试验的前体药物中,日本新药株式会社的Selexipag较受关注。Selexipag是一种口服、长效的PGL₂受体激动药的前体药物,较现有的PGL₂受体激动药半衰期更长,目前正在进行Ⅲ期临床试验,专业分析机构预测其年销售额有望超过1亿美元^[1]。

生物治疗是抗高血压药物研发的新兴方向,包括基因治疗、免疫治疗、干细胞及组织工程治疗等。目前,该类药品尚未上市,临床和发现阶段分别有5种和10种药物在研,呈快速上升趋势;同时其研发终止和缺少报道的药物达到25种,高于平均水平,在一定程度上反映了该类药品的研发难度。在研药物中较具代表性的有Phase Bio Pharmaceuticals, Inc.的高选择性血管活性肠肽激动药Vasomera,采用类弹力蛋白生物高聚物技术制成,已进入Ⅰ期临床试验;Protherics PLC(2008年被BIG International Ltd.收购)的抗高血压治疗疫苗PMD-3117,是一种血管紧张素受体拮抗药,已进入Ⅱ期临床试验;多伦多大学正在开发的一种基于自体细胞的基因疗法,主治肺部高血压,已进入Ⅱ期临床试验^[1]。这3种代表性药物均在早年进入临床研究,但进展缓慢,也使高血压生物治疗的前景蒙上阴影。

3 结语与展望

高血压是目前新药研发的重点领域之一。本文以不同靶标和剂型在各研发阶段的药物数量为主要参考指标,辅以相

关文献和典型药物资料,对抗高血压药物的研发现状进行了全面分析,并对其可能的发展趋势作出了预测和判断,得出以下主要结论:(1)上市药物利用率较高的钙通道和Ang II受体靶标依然是近期新药研发的重点靶标;(2)上市药物利用率同样较高的ACE和AR靶标在研药物较少,相关新药研发活动可能已经趋于饱和;(3)肾素、ET受体、PDE5、HMG-CoA还原酶等上市药物数量较少的靶标在新药研发中显得较为活跃;(4)以片剂为代表的口服剂型是抗高血压药物最常用的剂型,较受欢迎的口服控释剂在研药物较少;(5)上市药物数量较少的吸入剂在研药物数量高于胶囊剂、控释剂、注射剂等常用剂型,是在研药物剂型中的亮点;(6)联合用药是目前常见的用药类型之一,也是在研药物的重点研发方向;(7)生物治疗是抗高血压药物研发的新兴方向,但研发难度很大。

参考文献

- [1] Thomson Reuters Corporation. *Thomson Reuters Pharma*[®] [DB/OL].[2012-04-01].<https://www.thomson-pharma.com>.
- [2] Das SK, Chakrabarti R. Non-insulin dependent diabetes mellitus: present therapies and new drug targets[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2005, 5(11): 1 019.
- [3] Weir MR. Calcium channel blockers: their pharmacologic and therapeutic role in hypertension[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2007, 7(Suppl 1): 5.
- [4] 任晓蕾,贺真,黄琳,等.左旋氨氯地平与氨氯地平治疗原发性高血压有效性和安全性的Meta分析[J]. *中国药房*, 2012, 23(12): 1 120.
- [5] Kamata Y, Fujita T, Kato T, *et al.* An ATP-sensitive potassium channel blocker suppresses sodium-induced hypertension through increased secretion of urinary kallikrein [J]. *Hypertension Res*, 2009, 32(3): 220.
- [6] Chiassi G, Costantine M, Makhlouf M, *et al.* The role of the renin angiotensin system in fetal programming of adult hypertension[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 206(1): S100.
- [7] Navar LG, Kobori H, Prieto MC, *et al.* Intratubular renin-angiotensin system in hypertension[J]. *Hypertension*, 2011, 57(3): 355.
- [8] Kalaitzidis R, Bakris G. Management of hypertension in patients with diabetes: the place of angiotensin- II receptor blockers[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(8): 757.
- [9] Smith R, Yokoyama H, Averill D, *et al.* The relative effects of renin angiotensin system and the adrenergic system on vascular remodeling[J]. *J Hypertens*, 2005, 23(S2): S15.
- [10] Lou Y, Liu J, Li Y, *et al.* Association study of the β_2 -adrenergic receptor gene polymorphisms and hypertension in the Northern Han Chinese[J]. *Plos One*, 2011, 6(4): e18 590.
- [11] Koike T, Tomoda F, Kinuno H, *et al.* Renal overproduction of 5-hydroxytryptamine, associated with renal damage in essential hypertension[J]. *J Hypertens*, 2006, 24(S6): 307.
- [12] Safdar Z. Treatment of pulmonary arterial hypertension: the role of prostacyclin and prostaglandin analogs[J]. *Respir Med*, 2011, 105(6): 818.
- [13] Rautureau Y, Schiffrin EL. Endothelin in hypertension: an update[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2012, 21(2): 128.
- [14] Burnier M, Forni V. Endothelin receptor antagonists: a place in the management of essential hypertension?[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(3): 865.
- [15] Monfredi O, Griffiths L, Clarke B, *et al.* Efficacy and safety of bosentan for pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(10): 1 483.
- [16] D'alto M, Romeo E, Argiento P, *et al.* Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension: long term effects on clinical status, exercise capacity and haemodynamics[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 156(2): 244.
- [17] Kilickesmez K, Küçüköglü MS. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2010, 10(Suppl 2): 16.
- [18] Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, *et al.* Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study[J]. *Chest*, 2011, 140(5): 1 274.
- [19] Tudor C, Iana A, Jeborean RA, *et al.* Endothelial dysfunction and HMG-CoA reductase inhibitors in patients with arterial hypertension[J]. *Atheroscler Suppl*, 2010, 11(2): 184.
- [20] 苏长安,曾赣惠.二级预防药物治疗冠心病伴高血压患者依从性的调查分析[J]. *中国药房*, 2012, 23(12): 1 074.
- [21] Smith TG, Talbot NP, Dorrington KL, *et al.* Intravenous iron and pulmonary hypertension in intensive care[J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(10): 1 720.
- [22] Anon. Long-term observational study of ventavis (R) in pulmonary hypertension[J]. *Phys Sportsmed*, 2009, 37(1): 8.
- [23] Poms A, Kingman M. Inhaled treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *Crit Care Nurse*, 2011, 31(6): e1.
- [24] Makolkin VI. Endothelial dysfunction in arterial hypertension: focus on the combination of trandolapril and verapamil[J]. *Cardiovasc Ther Pre*, 2010, 9(4): 95.
- [25] Dhaneshwar SS, Sharma M, Patel V, *et al.* Prodrug strategies for antihypertensives[J]. *Curr Top Med Chem*, 2011, 11(18): 2 299.

(收稿日期:2012-04-12 修回日期:2012-11-16)