

西地那非：一种能通过胎盘治疗肺异常膈疝的药物

吴敏

武汉美捷登生物科技有限公司

每 10000 个出生婴儿中有 1-4 个患有先天膈疝。据统计，2008 年欧洲约有 2000 带有此种疾病出生的儿童。他们在胎儿期首先会遭遇肺部发育问题，随后会因为空间不足而导致脏器疝出到胸部。出生后，这些变化会导致呼吸功能不全和持续性肺动脉高压。尽管提供标准化的新生儿护理，但之后的死亡率将达到 30%。多达 50% 的幸存者可能会有诸多并发症，如慢性持续性肺动脉高压、慢性肺疾病、胃食管反流、胸部变形等。

5 型磷酸二酯酶抑制剂西地那非能诱导肺血管扩张及肺血管形成，抑制肺动脉重构和血管平滑肌增殖。它已经通过美国食品和药物管理局 (FDA) 用于成人肺动脉高压，以及作为常规的新生儿持续性肺动脉高压的二线治疗。同时该药物也已经考虑用于膈疝的产前治疗。

来自比利时的研究者 Russo 等评价了西地那非通过胎盘的途径及其安全性，同时也评估其在膈疝兔模型中的有效性。

Russo 等进行了剂量探索研

究，母体使用西地那非，使胎儿血浆浓度达到治疗剂量，而不会产生毒性。将孕育膈疝胎儿的母兔随机分成两组，从孕 24 天到 30 天，一组接受安慰剂，一组接受西地那非 10 毫克 / 公斤 / 天。并在第 30 天进行检测。采用同侧肺血管和气道形态、显微 CT 的分支分析，以及肺动脉主干及产后肺力学多普勒作为疗效指标。

试验中，胎儿西地那非血浆浓度高于最小的治疗浓度至少 22 小时 / 天，无母体和胎儿副作用。与对照组相比，接受安慰剂治疗的膈疝胎儿肺外周血管壁厚度增加，血管明显减少。相反，接受西地那非治疗的膈疝胎儿，肺外周血管的内侧和外膜厚度在正常范围，并且血管分支正常。与安慰剂组相比，在膈疝组和对照组中，胎儿肺动脉多普勒均显示肺血管阻力的明显降低。西地那非能将平均末端细支气管密度变逆转为正常，改善肺力学，但对肺体比的测量无影响。

在膈疝兔模型中，产前西地那非能改善血管分支结构，降低肺血管阻力和改善气道形态和呼吸力学。研究结果证实了西地那非在孕期使用的临床安全性，很可能成为先天膈疝疾病临床产前使用的一种新型药物。

参考文献

- [1] Russo FM, Toelen J, Eastwood MP, Jimenez J, Miyague AH, Vande Velde G. Transplacental sildenafil rescues lung abnormalities in the rabbit model of diaphragmatic hernia. *Thorax* 2016;71:(6)517-525. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207949.

