



· 肺动脉高压专栏 ·

肺动脉高压患者的异常氧代谢研究进展

禹雪^{1,2}, 柳志红²

【摘要】 氧气对人体至关重要, 不管是全身水平还是细胞水平的缺氧均会对人体各个器官和系统产生一系列有害影响。铁代谢和氧代谢具有相互调节的关系, 近年研究表明, 缺铁在肺动脉高压患者中常见, 影响患者生活质量甚至远期预后。同时也有研究指出, 夜间低氧血症在肺动脉高压患者中发生率较高, 与疾病严重程度和患者的右心功能相关。而心肺运动试验作为一项可靠的评估心肺功能的无创手段, 能够通过测定肺动脉高压患者的摄氧量等指标对疾病危险进行分层。本文从缺铁、夜间低氧血症、心肺运动试验摄氧相关指标三个方面对肺动脉高压患者的异常氧代谢进行了介绍, 提示肺动脉高压患者内皮功能受损, 发生肺小动脉重塑, 而不断升高的肺血管阻力可导致右心功能不全, 其在静息、夜间睡眠以及运动时均存在氧代谢异常。

【关键词】 肺动脉高压; 低氧血症; 铁代谢障碍; 综述

【中图分类号】 R 544 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.07.004

禹雪, 柳志红. 肺动脉高压患者的异常氧代谢研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (7): 16-19, 28. [www.syxnf.net]

YU X, LIU Z H. Research progress on the abnormal oxygen metabolism in pulmonary hypertension [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (7): 16-19, 28.

Research Progress on the Abnormal Oxygen Metabolism in Pulmonary Hypertension YU Xue^{1, 2}, LIU Zhihong²

1. Department of Cardiology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266071, China

2. Center for Pulmonary Vascular Diseases, Fuwai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing 100037, China

Corresponding author: LIU Zhihong, E-mail: zhihongliufuwai@163.com

【Abstract】 Oxygen is essential for the human body. Hypoxia at both the systemic and cellular levels will have a series of harmful effects on human body. Iron metabolism and oxygen metabolism have a relationship of mutual regulation. Recent studies have shown that iron deficiency is common in patients with pulmonary hypertension, affecting the life quality and even long-term prognosis of these patients. Furthermore, nocturnal hypoxemia occurs frequently in pulmonary hypertension patients and is associated with disease severity and the right heart function. In addition, cardiopulmonary exercise testing, as a reliable means of evaluating cardiopulmonary function, can stratify the risk of pulmonary hypertension by measuring oxygen uptake and carbon dioxide output. This review introduced the abnormal oxygen metabolism in patients with pulmonary hypertension from the following aspects: iron metabolism disorders, anoxemia, and cardiopulmonary exercise testing. It suggested that endothelial function is damaged in patients with pulmonary hypertension, and pulmonary arteriole remodeling occurs, while the increasing pulmonary vascular resistance can lead to right ventricular dysfunction, which may lead to abnormal oxygen metabolism during rest, night sleep and exercise.

【Key words】 Pulmonary hypertension; Anoxemia; Iron metabolism disorders; Review

氧气是线粒体呼吸链氧化磷酸化的最终电子受体, 肺通过摄取外界氧气并不断运输至全身各处进行氧利用, 人体才能维持生存。铁代谢与氧代谢密不可分, 血红蛋白中血红素铁与氧结合进行氧的运输; 而氧利用时细胞氧化磷酸化需要通过铁硫基团和血红素基团中的铁进行电子转移和氧活化^[1]。因此, 缺铁不仅影响氧运输, 还在细胞水平影响氧代谢, 进一步降低肺动脉高压患者的氧摄取, 导致运动不耐受, 影响患者生活质量。不管有无睡眠呼吸暂停综合征, 夜间低氧血

症在肺动脉高压患者中常见, 并且与疾病严重程度和右心功能相关。提示临床医生要重视对肺动脉高压患者进行夜间低氧血症的筛查, 而不是仅针对可疑睡眠呼吸暂停综合征患者进行睡眠呼吸监测。心肺运动试验通过定量气体交换来综合评估肺动脉高压患者的心肺功能。摄氧相关指标能体现肺动脉高压患者的循环适应能力, 并对患者运动耐力下降的程度进行危险分层, 从而指导治疗方案。本文就缺铁、夜间低氧血症以及摄氧相关的心肺运动试验指标与肺动脉高压的关系进行综述。

1 铁代谢与氧代谢旁路相互调控

血红蛋白是有效的氧气运输工具, 经肺摄取的氧气通过心脏经血液循环运输到机体各器官和组织, 供细胞利用。此外,

1.266071 山东省青岛市市立医院心内二科

2.100037 北京市, 中国医学科学院阜外医院肺血管病中心

通信作者: 柳志红, E-mail: zhihongliufuwai@163.com

氧气作为线粒体内呼吸链的最终电子受体,其活化需要铁的参与。因此,在整体水平上,缺铁可能通过影响血红蛋白水平降低动脉血氧含量;在细胞水平上,其又能影响氧化磷酸化过程中氧的利用^[2]。在整体水平上,心肺系统调节氧稳态,使外界气体中足够的氧气被运输至细胞进行氧利用;而在细胞水平上,维持正常氧分压至关重要。

铁对于氧行使其生物学功能具有重要作用,不管是在整体水平还是在细胞水平上,铁代谢和氧代谢旁路相互调控,密不可分。低氧通过以下途径影响铁稳态:(1)通过诱导促红细胞生成素升高骨髓源性 erythropoietin 的水平,其能抑制铁调素表达^[3];(2)增加促激素转化酶 furin 的表达, furin 既能通过铁调素调节蛋白和骨形成蛋白受体旁路调节、参与铁调素的转录,又参与铁调素前肽至成熟铁调素蛋白的加工过程^[4-5];(3)增加铁调节蛋白 2 的水平;(4)增加缺氧诱导因子(HIF)-2 α 与铁转运蛋白基因上的低氧反应原件结合,上调肠上皮细胞对饮食中铁的吸收^[6];(5)直接上调 HIF 靶基因中铁稳态相关基因例如二价金属离子转运体、转铁蛋白受体等^[7]。缺铁同样会影响氧稳态:首先,亚铁离子是脯氨酸羟化酶的辅助因子,细胞内缺铁会引起 HIF 的稳定积聚,诱导类似低氧引起的转录反应。其次,细胞内缺铁可抑制 HIF-2 α 的翻译表达,从而将 HIF-2 α 调节基因的表达与铁代谢联系起来^[8]。

2 缺铁与肺动脉高压

大部分有关缺铁与肺动脉高压的研究集中于特发性肺动脉高压和艾森曼格综合征^[9]。然而也有研究表明,缺铁是机体对缺氧过度代偿造成的后果,这在呼吸系统疾病如肺动脉高压中常见^[7]。

RUITER 等^[10]首先在特发性肺动脉高压患者中进行了缺铁调查并发现:70 例患者中有 43% 合并缺铁,合并缺铁的特发性肺动脉高压患者 6 min 步行距离明显缩短。这项研究结果在后来 SOON 等^[11]的研究中得到证实:与慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者相比,特发性肺动脉高压患者缺铁发生率更高。来自英国的学者 RHODES 等^[12]发现,特发性肺动脉高压患者铁调素水平明显升高,并与疾病严重程度和临床预后不佳有关。DECKER 等^[13]进一步证实了肺动脉高压患者存在缺铁,其研究显示:特发性肺动脉高压患者锌原卟啉水平较高,表明没有足够的亚铁参与形成血红素,同时锌原卟啉水平与患者疾病严重程度密切相关。肺动脉高压患者还有较高的红细胞分布宽度,与疾病严重程度相关指标例如肺动脉压力和 6 min 步行距离具有相关性^[14]。RHODES 等^[15]在 2017 年对肺动脉高压患者的血浆进行了蛋白质组学分析,发现 9 个循环蛋白增加了患者死亡风险,其中纤溶酶原和促红细胞生成素与异常铁代谢有关。

艾森曼格综合征相关性肺动脉高压是最早发现的缺铁肺动脉高压亚型,这可能是由慢性发绀继发的红细胞代偿性增生导致的,但其具体机制至今未明。另外一个导致此类患者缺铁的因素可能是既往静脉切开术的常规使用增加了患者发生咯血、贫血和缺铁的风险^[16],但现在不再推荐应用静脉切开术。艾森曼格综合征患者缺铁与其不良事件的发生相关^[17],

应及时纠正缺铁。RUITER 等^[18]调查了系统性硬化症患者的缺铁发生率,发现合并与不合并肺动脉高压的系统性硬化症患者其缺铁发生率分别为 46.1% 和 16.4%,同时缺铁与患者的运动耐量和生存率下降有关。此外,第 5 大类肺动脉高压亚型中的溶血性贫血,例如镰刀型贫血和地中海贫血均存在铁代谢失调。

3 夜间低氧血症与肺动脉高压

既往研究表明,呼吸系统疾病由于其肺功能下降易出现夜间低氧血症^[19],带来不良血流动力学效应,影响睡眠质量甚至对患者生存产生影响。肺动脉高压患者日间血氧饱和度一般维持在参考范围或仅有轻微下降^[20],但日间血氧饱和度并不能反映夜间气体交换,一定程度上导致夜间低氧血症被低估。未治疗的夜间低氧血症通过对肺血管平滑肌细胞和内皮细胞的效应诱导肺血管收缩,引起肺血管阻力和压力的持续升高,导致右心功能不全,同时引发心肌缺氧、心律失常,可能导致心源性猝死。对于已经存在肺动脉高压的患者来说,夜间低氧血症可诱导肺血管重塑,恶化肺血流动力学,从而加快疾病进展^[21]。

以下多项研究表明肺动脉高压患者有较高夜间低氧血症发生率。RAFANAN 等^[22]首次报道了特发性肺动脉高压患者夜间低氧血症的发生率,结果发现:13 例特发性肺动脉高压患者中,77% 的患者发生了夜间低氧血症;所有患者睡眠呼吸暂停低通气指数正常,仅 2 例患者轻度升高,表明患者夜间低氧血症与阻塞性睡眠呼吸暂停无关。MINAI 等^[23]的研究采用与 RAFANAN 等^[22]相同的夜间低氧血症标准,结果显示:在纳入的 43 例肺动脉高压患者中,69.7% 出现夜间低氧血症,仅 1 例患者有明显的睡眠呼吸暂停。出现夜间低氧血症患者的血流动力学指标更差,右心功能不全更严重,表现为更高水平的 N 末端脑钠肽前体、右心房压、平均肺动脉压、肺血管阻力,较低的心脏指数以及更多的心包积液,这些指标也预示着肺动脉高压患者预后不良^[24-25]。JILWAN 等^[26]前瞻性地对 29 例特发性肺动脉高压患者及 17 例慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者中进行了夜间低氧血症发生率的研究,结果显示,82.6% 的患者出现夜间低氧血症。NAGAOKA 等^[27]研究纳入 151 例肺动脉高压患者,探究了睡眠呼吸暂停综合征和夜间低氧血症对其预后的影响,其中 58 例患者经睡眠呼吸监测证实合并睡眠呼吸暂停综合征,31 例患者夜间平均血氧饱和度 <90%,经过平均 (1 170 \pm 763) d 的随访,36 例患者死亡,生存分析结果表明:夜间低氧血症与肺动脉高压患者预后不佳有关,而睡眠呼吸暂停综合征与肺动脉高压患者预后不佳无关。

上述几项研究结果表明,超过 2/3 的肺动脉高压患者合并夜间低氧血症,但其具体发生机制并不完全明确。有研究指出,无症状的正常人也能发生夜间低氧血症^[28-29],而健康人能较好地耐受这种睡眠中发生的轻度通气障碍,但鉴于肺动脉高压患者尤其是慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者已经在清醒状态下出现升高的肺泡-动脉氧分压差,因此其可能会出现更严重的气体交换异常^[30]。同时肺动脉高压患者心功能受损,不能满足睡眠期间通气改变所需的心输出量增加,这

在一定程度上导致低氧血症。O' HAGAN 等^[31]研究发现, 肺动脉高压患者睡眠期间会发生可逆性气道阻塞, 这种轻度阻塞可能会加重患者的肺通气/灌注不匹配, 造成患者发生夜间低氧血症。睡眠期间仰卧位也可能对夜间低氧血症的发生有一定影响。SANDOVAL 等^[32]研究发现: 清醒状态下, 由坐位向仰卧位转变能加重艾森曼格综合征相关肺动脉高压患者的低氧血症, 一定程度上可能与睡眠中膈肌上移导致肺通气下降有关。

4 肺动脉高压患者心肺运动试验氧代谢相关指标的变化

肺呼吸功能与细胞呼吸功能通过循环系统的调节相互偶联。心排血量随细胞对氧的需求而呈比例增加。心肺运动试验通过定量气体交换联合心电图、血压、血氧饱和度和心率的监测, 将细胞外呼吸与细胞内呼吸相偶联, 可同时观察心血管系统和呼吸系统等多个系统的整体功能状态, 发现其潜在的肺血管病变, 以早期识别肺动脉高压。以下主要对心肺运动试验氧代谢相关指标及其在肺动脉高压患者中的变化进行概述。

峰值摄氧量是在功率递增试验中机体达到疲乏前不能再随功率增加而上升的最大摄氧量, 通常由最大心排血量、动脉血氧含量、心排血量分布到运动肌肉的比例和肌肉摄氧能力决定^[33]。峰值摄氧量能够确定患者所允许的最大有氧代谢能力, 是一个极量运动状态下的指标, 能够非常好地评价受试者的心肺功能, 是首选检测指标。在肺动脉高压患者中, 峰值摄氧量与肺动脉高压严重程度有关, 其是指南用来对患者进行高危、中危、低危分层的一个重要指标^[20]。近年来, 峰值摄氧量在预测肺动脉高压患者预后中的价值被关注。WENSEL 等^[34]在 2002 年对 86 例特发性肺动脉高压患者进行预后研究, 经过 (567 ± 48) d 的平均随访后, 结果显示, 峰值摄氧量下降能够独立预测肺动脉高压患者的死亡。随后, WENSEL 等^[35]在 2013 年的研究也表明: 峰值摄氧量占预计值百分比是独立预测特发性肺动脉高压患者预后的因子。

氧脉搏是由摄氧量除以心率计算得出的。其是心脏每次搏动所摄取的氧气量, 取决于外周组织细胞对氧的利用。运动开始时氧脉搏的上升由增加的每搏输出量引起, 随着运动功率的增加, 氧脉搏的上升主要取决于动静脉血氧含量差的增加。最大运动时动静脉血氧含量差相对稳定, 此时氧脉搏主要反映每搏输出量的变化^[36]。肺动脉高压患者每搏输出量降低, 动静脉血氧含量差和氧脉搏均在较低功率时达到最高水平。WENSEL 等^[35]和 FERREIRA 等^[37]的研究结果显示, 氧脉搏在肺动脉高压患者中明显降低, 但其并不能独立预测肺动脉高压患者的远期预后。

摄氧效率斜率由无效腔量与潮气量比值、二氧化碳产生量和动脉血二氧化碳分压决定。摄氧效率斜率与峰值摄氧量不同, 其是一个亚极量运动指标, 与患者是否达到最大运动状态无关。通常, 较高的摄氧效率斜率代表更有效的氧摄取。TAN 等^[38]研究结果显示, 特发性肺动脉高压患者摄氧效率斜率比健康对照者明显降低。此外, RAMOS 等^[39]和 TANG 等^[40]研究表明, 摄氧效率斜率可以独立预测肺动脉高压患者的预后。

峰值循环泵功能是峰值收缩压与峰值摄氧量的乘积。心脏泵血的功能在于其能够维持全身血流量以及产生血压, 因此峰值循环泵功能可较好地反映心功能, 甚至比单独使用峰值摄氧量来评价心功能价值更高。既往研究表明, 峰值循环泵功能能够预测左心衰竭患者和成年人先天性心脏病患者的远期预后^[41-42]。TANG 等^[43]研究结果显示, 特发性肺动脉高压患者峰值循环泵功能明显降低, 其值 ≤ 1 737.5 mm Hg·ml⁻¹·min⁻¹ 的患者发生心脏事件的危险性增加了 12.7 倍。

5 小结

氧对人的生存至关重要, 心血管和呼吸等多个系统相互调节, 满足人体代谢对氧的需求。肺动脉高压患者内皮功能受损, 发生肺小动脉重塑, 而不断升高的肺血管阻力可导致右心功能不全, 其在静息、夜间睡眠以及运动时均存在氧代谢异常。纠正这些氧代谢异常是否能延缓肺动脉高压患者的疾病进展以及改善远期预后需要进一步在更多、更大的前瞻性研究中加以验证。

本文文献检索策略:

检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普网、PubMed、EMBASE、Web of Science 等数据库, 以氧、缺铁、夜间低氧血症、肺动脉高压、oxygen、iron deficiency、nocturnal hypoxemia、pulmonary hypertension 为关键词, 检索时限为 1950 年 7 月—2019 年 7 月, 收集肺动脉高压异常氧代谢相关研究。

作者贡献: 禹雪进行文章的构思与设计, 文献/资料收集、整理, 撰写论文; 柳志红进行文章的可行性分析, 论文的修订, 负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] MEYER J. Iron-sulfur protein folds, iron-sulfur chemistry, and evolution [J]. *J Biol Inorg Chem*, 2008, 13 (2): 157-170. DOI: 10.1007/s00775-007-0318-7.
- [2] SCHEUFLER K M. Tissue oxygenation and capacity to deliver O₂ do the two go together? [J]. *Transfus Apher Sci*, 2004, 31 (1): 45-54. DOI: 10.1016/j.transci.2004.06.001.
- [3] JIANG X K, GAO M, CHEN Y, et al. EPO-dependent induction of erythroferrone drives hepcidin suppression and systematic iron absorption under phenylhydrazine-induced hemolytic Anemia [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2016, 58: 45-51. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.02.005.
- [4] SILVESTRI L, PAGANI A, CAMASCHELLA C. Furin-mediated release of soluble hemojuvelin: a new link between hypoxia and iron homeostasis [J]. *Blood*, 2008, 111 (2): 924-931. DOI: 10.1182/blood-2007-07-100677.
- [5] VALORE E V, GANZ T. Posttranslational processing of hepcidin in human hepatocytes is mediated by the prohormone convertase furin [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2008, 40 (1): 132-138. DOI: 10.1016/j.bcmd.2007.07.009.
- [6] MASTROGIANNAKI M, MATAK P, PEYSSONNAUX C. The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions [J]. *Blood*, 2013, 122 (6): 885-892. DOI:

- 10.1182/blood-2012-11-427765.
- [7] HAASE V H. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism [J] . *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 299 (1) : F1-13. DOI: 10.1152/ajprenal.00174.2010.
- [8] SANCHEZ M, GALY B, MUCKENTHALER M U, et al. Iron-regulatory proteins limit hypoxia-inducible factor-2alpha expression in iron deficiency [J] . *Nat Struct Mol Biol*, 2007, 14 (5) : 420-426. DOI: 10.1038/nsmb1222.
- [9] RAMAKRISHNAN L, PEDERSEN S L, TOE Q K, et al. Pulmonary arterial hypertension: iron matters [J] . *Front Physiol*, 2018, 9: 641. DOI: 10.3389/fphys.2018.00641.
- [10] RUITER G, LANKHORST S, BOONSTRA A, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J] . *Eur Respir J*, 2011, 37 (6) : 1386-1391. DOI: 10.1183/09031936.00100510.
- [11] SOON E, TREACY C M, TOSHNER M R, et al. Unexplained iron deficiency in idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension [J] . *Thorax*, 2011, 66 (4) : 326-332. DOI: 10.1136/thx.2010.147272.
- [12] RHODES C J, HOWARD L S, BUSBRIDGE M, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights [J] . *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58 (3) : 300-309. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.02.057.
- [13] DECKER I, GHOSH S, COMHAIR S A, et al. High levels of zinc-protoporphyrin identify iron metabolic abnormalities in pulmonary arterial hypertension [J] . *Clin Transl Sci*, 2011, 4 (4) : 253-258. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2011.00301.x.
- [14] SALVAGNO G L, SANCHIS-GOMAR F, PICANZA A, et al. Red blood cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications [J] . *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2015, 52 (2) : 86-105. DOI: 10.3109/10408363.2014.992064.
- [15] RHODES C J, WHARTON J, GHATAORHE P, et al. Plasma proteome analysis in patients with pulmonary arterial hypertension: an observational cohort study [J] . *Lancet Respir Med*, 2017, 5 (9) : 717-726. DOI: 10.1016/S2213-2600 (17) 30161-3.
- [16] DALIENTO L, SOMERVILLE J, PRESBITERO P, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death [J] . *Eur Heart J*, 1998, 19 (12) : 1845-1855. DOI: 10.1053/ehj.1998.1046.
- [17] VAN DE BRUAENE A, DELCROIX M, PASQUET A, et al. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients [J] . *Eur Heart J*, 2011, 32 (22) : 2790-2799. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr130.
- [18] RUITER G, LANSER I J, DE MAN F S, et al. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension [J] . *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53 (2) : 285-292. DOI: 10.1093/rheumatology/ket331.
- [19] DOUGLAS N J, FLENLEY D C. Breathing during sleep in patients with obstructive lung disease [J] . *Am Rev Respir Dis*, 1990, 141 (4 Pt 1) : 1055-1070. DOI: 10.1164/ajrccm/141.4_Pt_1.1055.
- [20] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- [21] GRÜNIG E, DEHNERT C, MERELES D, et al. Enhanced hypoxic pulmonary vasoconstriction in families of adults or children with idiopathic pulmonary arterial hypertension [J] . *Chest*, 2005, 128 (6) : 630S-633. DOI: 10.1378/chest.128.6_suppl.630S-a.
- [22] RAFANAN A L, GOLISH J A, DINNER D S, et al. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension [J] . *Chest*, 2020, 120 (3) : 894-899. DOI: 10.1378/chest.120.3.894.
- [23] MINAI O A, PANDYA C M, GOLISH J A, et al. Predictors of nocturnal oxygen desaturation in pulmonary arterial hypertension [J] . *Chest*, 2007, 131 (1) : 109-117. DOI: 10.1378/chest.06-1378.
- [24] SITBON O, HUMBERT M, NUNES H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival [J] . *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40 (4) : 780-788. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02012-0.
- [25] RAYMOND R J, HINDERLITER A L, WILLIS P W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension [J] . *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39 (7) : 1214-1219. DOI: 10.1016/s0735-1097 (02) 01744-8.
- [26] JILWAN F N, ESCOURROU P, GARCIA G, et al. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms [J] . *Chest*, 2013, 143 (1) : 47-55. DOI: 10.1378/chest.11-3124.
- [27] NAGAOKA M, GODA A, TAKEUCHI K, et al. Nocturnal hypoxemia, but not sleep apnea, is associated with a poor prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension [J] . *Circ J*, 2018, 82 (12) : 3076-3081. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0636.
- [28] GRIES R E, BROOKS L J. Normal oxyhemoglobin saturation during sleep. How low does it go? [J] . *Chest*, 1996, 110 (6) : 1489-1492. DOI: 10.1378/chest.110.6.1489.
- [29] BLOCK A J, BOYSEN P G, WYNNE J W, et al. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance [J] . *N Engl J Med*, 1979, 300 (10) : 513-517. DOI: 10.1056/NEJM197903083001001.
- [30] ZHAI Z G, MURPHY K, TIGHE H, et al. Differences in ventilatory inefficiency between pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J] . *Chest*, 2011, 140 (5) : 1284-1291. DOI: 10.1378/chest.10-3357.