



# 儿童肺动脉高压定义和诊断及治疗的研究进展

度虎<sup>1</sup>, 唐其柱<sup>2</sup>, 何兵<sup>1</sup>, 杨青<sup>1</sup>, 黎文静<sup>1</sup>

**【摘要】** 肺动脉高压 (PAH) 是一种以肺动脉压力和肺血管阻力升高为特征的肺血管疾病, 常引起临床血流动力学改变, 严重者可导致右心衰竭甚至死亡。近年来, 随着基因诊断技术及心导管术的发展, 儿童 PAH 的诊断逐步规范, 但目前为止, 尚无特异性治疗药物可以完全治愈, 研究人员对 PAH 靶向治疗的有效性和安全性也在不断探索及总结, 尤其是对西地那非的使用存在诸多争议。本文主要对儿童 PAH 的定义、诊断及治疗进行综述, 以期对儿童 PAH 规范化诊疗提供借鉴。

**【关键词】** 肺动脉高压; 儿童; 诊断; 治疗; 综述

**【中图分类号】** R 544 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.07.005

度虎, 唐其柱, 何兵, 等. 儿童肺动脉高压定义和诊断及治疗的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(7): 20-24. [ www.syxnf.net ]

TUO H, TANG Q Z, HE B, et al. Research progress of definition, diagnosis and treatment for pulmonary hypertension in children [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(7): 20-24.

## Research Progress of Definition, Diagnosis and Treatment for Pulmonary Hypertension in Children TUO Hu<sup>1</sup>, TANG Qizhu<sup>2</sup>, HE Bing<sup>1</sup>, YANG Qing<sup>1</sup>, LI Wenjing<sup>1</sup>

1. Department of Pediatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

2. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: TANG Qizhu, E-mail: qztang@whu.edu.cn

**【Abstract】** Pulmonary hypertension (PAH) is a pulmonary vascular disease characterized by increased pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance. It often causes changes in clinical hemodynamics, it can also lead to right heart failure and death in severe cases. In recent years, with the development of gene diagnosis technology and cardiac catheterization procedure, the diagnosis of PAH in children has been gradually standardized. But so far, there is no specific treatment can completely cure PAH, healer for targeted therapeutic efficacy and safety of PAH are also constantly explored and summarized, especially the use of sildenafil has more controversy. This paper will review the definition, diagnosis and treatment for PAH in children, in order to provide reference for children PAH standardized diagnosis and treatment.

**【Key words】** Pulmonary hypertension; Child; Diagnosis; Therapy; Review

肺动脉高压 (PAH) 是一类以肺动脉压力 (PAP)、肺血管阻力 (PVR) 进行性升高为主要特点的肺血管疾病, 其是肺血管疾病常见的病理生理状态, 可导致患者右心功能衰竭甚至死亡<sup>[1]</sup>。PAH 在儿童中起病隐匿、病因复杂、发病率高且预后不佳而备受关注。近年来, 由于心导管检查的普及和基因诊断技术的开展, PAH 的诊断越来越精准化。同时随着靶向治疗的出现, PAH 的治疗学得到了较快发展。本文主要综述了儿童 PAH 的定义、诊断及治疗现状, 以期对儿童 PAH 规范化诊疗提供借鉴。

### 1 儿童 PAH 定义及分类

1.1 儿童 PAH 定义 目前普遍采用的是 2008 年在美国第 4 届全球 PH 会议上制定的 PAH 诊断标准, 即在海平

面、静息状态下, 肺动脉平均压 (mPAP)  $\geq 25$  mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 肺毛细血管楔压 (PCWP) 正常 ( $\leq 15$  mm Hg), PVR 升高<sup>[2]</sup>。胎儿 mPAP 与 PVR 均处于较高水平, 出生后随着血液重新分布, PAP 逐步下降, 出生后 2~6 个月 PAP 水平可降至参考范围内。受多种因素影响 (如先天性心脏病、呼吸窘迫综合征、支气管肺发育不良、胎粪吸入性肺炎等) 胎儿血液循环状态向成年人过渡时常发生障碍, 使 PAP 不能降至参考范围内, 同时因为儿童体循环压力明显低于成年人, 所以在相同 mPAP 下, 单纯根据 mPAP 来定义儿童 PAH 是不合理的<sup>[3]</sup>。2011 年 Panama 肺血管研讨会指出, 在 mPAP $<25$  mm Hg 时, 若肺血管阻力指数 (PVRI)  $\geq 3$  wood 单位或跨肺压  $>6$  mm Hg 可诊断为儿童 PAH<sup>[4]</sup>。

1.2 PAH 的分类 1973 年世界卫生组织 (WHO) 在日内瓦召开的首届 PAH 世界论坛中制定了 PAH 的分类标准, 主要为原发性 PAH 和继发性 PAH<sup>[3]</sup>。1998 年 WHO 在法国的依

1.430060 湖北省武汉市, 武汉大学人民医院儿科

2.430060 湖北省武汉市, 武汉大学人民医院心血管内科

通信作者: 唐其柱, E-mail: qztang@whu.edu.cn

云第二次 PAH 专家会议上对 PAH 的分类做出了修改, 主要为: 第 1 类为原发性 PAH, 包括原因不明的 PAH, 可分为散发型和家族型; 第 2 类是与多种基础疾病相关的 PAH, 包括结缔组织病、先天性体-肺分流、门静脉高压症、人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染相关性 PAH、药物和毒素性 PAH、新生儿持续性 PAH 等<sup>[5]</sup>。而 2003 年 WHO 在威尼斯举办的第三次 PAH 专家工作组会议中又提出了新的修订, 最大特点是将原发性 PAH 更改为特发性肺动脉高压 (idiopathic pulmonary hypertension, IPAH)<sup>[6]</sup>。随着对疾病病理生理和诊断技术的研究发展, PAH 标准并不能满足临床需求, 2009 年 8 月欧洲心脏病学会 (ESC) 年会发布了新的 PAH 诊断指南, 其根据 PAH 的病理、临床表现和治疗措施将 PAH 分为 5 大类, 即动脉性 PAH、左心疾病所致 PAH、肺部疾病或低氧血症所致 PAH、慢性血栓栓塞性 PAH、原因不明和 / 或多种机制所致的 PAH<sup>[7]</sup>, 但此项分类是否符合儿童 PAH 的发病特点还需要进一步商榷。

## 2 儿童 PAH 的诊断

PAH 早期症状多不典型, 发病通常较隐匿, 绝大多数患儿在疾病的早期阶段仅表现为气促、发绀、心动过速等, 并无明显特异性或相关病理生理指标改变, 当患儿出现明显临床症状 (如乏力、活动耐力下降、晕厥甚至下肢水肿、腹腔积液) 时, 其心功能已达到 WHO 分级的 III ~ IV 级, 因此, 寻找疾病诊断生物学标志物对提高儿童 PAH 的诊断率具有重要意义。

PAH 常用的诊断方法有胸部 X 线、心电图、多普勒超声心动图、心脏磁共振成像 (MRI) 及右心导管检查。胸部 X 线和心电图检查常缺乏特异性, 而右心导管检查在基层医院难以实施, 因此心脏多普勒超声心动图检查是诊断 PAH 应用最广、操作最简便的无创性检查。目前心脏多普勒超声心动图检查有 3 种方法: (1) 心脏和大血管间压力阶差测定法, 此法依赖于右房室瓣反流或心内分流, 有一定局限性; (2) 右心室收缩时间间期估测法; (3) 右心室等容舒张时间测定法, 由于影响心脏舒张时间的因素较多, 其临床应用较少<sup>[8]</sup>。近年来 MRI 在心血管疾病诊断中的地位越来越突出, 其可以清晰地显示心脏各腔空间状况、血流走形、血管的解剖结构, 常用来作为 PAH 患者的随访手段。右心导管检查是诊断 PAH 的“金标准”<sup>[9]</sup>, 其可以直接检测血管腔内压力及血流动力学数据, 同时对 PAH 的病因分析、疾病分度、治疗效果的监测均具有明确的指导作用。

随着分子医学的发展及基因测序的广泛应用, 基因诊治技术作为一种新型手段在 PAH 诊断中的价值逐渐显现。目前已证实微小核糖核酸 (miRNAs)、骨形成蛋白 II 型受体基因 (BMP2 gene)、激活素受体样激酶 1 基因 (ACVRL1/ALK1) 及 ENG、KCNK3、SMAD4、SMAD9、CAV1、GDF2、NOTCH3、EIF2AK4 等基因与 PAH 发病有不同程度的相关性<sup>[10-14]</sup>。

## 3 儿童 PAH 的治疗

PAH 的初始治疗是针对基础疾病和诱发的因素进行治疗, 对于低氧血症尤其是阻塞性睡眠障碍患儿给予吸氧; 对于慢

性复发性血栓栓塞患儿和 IPAH 患儿给予抗凝治疗; 对于感染引起的 PAH 患儿积极控制感染; 对于先天性心脏病患儿可通过介入治疗或手术纠正血流动力学改变。而内科治疗 PAH 的手段主要有两个方面: (1) 靶向肺血管舒张药物, 此类药物选择性作用于异常表达的内皮素通路、一氧化碳 / 环磷酸鸟苷通路 (NO/cGMP)、前列环素通路, 使肺血管舒张, 保证正常肺的血液供应; (2) 靶向抗肺血管重塑药物, 针对酪氨酸激酶等受体抑制肺血管增生、肥厚, 减缓血管狭窄的发生从而减小 PAP。2007 年前, 全球上市治疗 PAH 的药物只有静脉注射依前列醇、皮下注射和静脉注射曲前列尼尔、吸入伊洛前列素, 而随着病理生理和分子机制的研究, 新的药物陆续上市, PAH 的治疗也进入多元化阶段<sup>[15]</sup>。

目前已上市的治疗 PAH 的药物包括钙离子通道阻滞剂 (CCB)、前列环素 (PGI<sub>2</sub>) 及其类似物、内皮素受体拮抗剂 (ERA)、5 型磷酸二酯酶 (PDE5) 抑制剂以及一氧化氮 (NO)<sup>[16]</sup>。CCB 自 20 世纪 80 年代便应用于 IPAH 的治疗, 而 CCB 可使慢性阻塞性肺疾病患儿的通气 / 血流比失调, 肺部气体交换发生障碍, 因此使用前需要完善血管扩张试验, 阳性者则可谨慎用药, 且对儿童治疗的有效性也非常有限。NO 的  $t_{1/2}$  较短<sup>[13]</sup>, 需要吸入的时间较长, 操作方法复杂, 价格昂贵, 在有条件的治疗室内可以采用此法, 但不适合一般患儿的长期使用。因此临床常将 PGI<sub>2</sub> 及其类似物、ERA、PDE5 抑制剂作为靶向药物来治疗儿童 PAH, 具体治疗方法见表 1<sup>[17-25]</sup>。

表 1 前列环素及其类似物、前列环素受体激动剂、内皮素受体拮抗剂、5 型磷酸二酯酶抑制剂治疗儿童 PAH 的方法

Table 1 Treatment of PAH in children with prostacyclin and its analogues, prostacyclin receptor agonist, endothelin receptor antagonists, and phosphodiesterase type 5 inhibitors

种类	药物	用法
前列环素及其类似物	依前列醇 <sup>[17]</sup>	个体剂量差异: 20-50 ng·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> ; 静脉推注
	伊洛前列素 <sup>[18]</sup>	开始剂量 2.5 μg 后增至 5.0 μg, 6-9 次/d; 吸入
	曲前列环素 <sup>[19]</sup>	个体剂量差异: 20-50 ng·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> ; 静脉推注
前列环素受体激动剂	赛乐西帕 <sup>[20]</sup>	个体剂量差异, 目标剂量 200 μg, 2 次/d, 最高剂量 1 600 μg, 2 次/d; 口服
	内皮素受体拮抗剂	安立生坦 <sup>[21]</sup>
波生坦 <sup>[22]</sup>		起始剂量 62.5 mg, 2 次/d, 目标剂量 125 mg, 2 次/d; 口服
马西替坦 <sup>[23]</sup>		10 mg/d; 口服
5 型磷酸二酯酶抑制剂	西地那非 <sup>[24]</sup>	20 mg, 3 次/d; 口服
	他达拉非 <sup>[25]</sup>	40 mg/d; 口服

3.1 PGI<sub>2</sub> 及其类似物 PGI<sub>2</sub> 及其类似物在 PAH 治疗上具有里程碑式的作用, 其是一种花生四烯酸代谢物, 是强效的内皮源性血管扩张因子, 可通过环磷酸腺苷途径活化蛋白激酶 A, 进而致平滑肌舒张并抑制平滑肌细胞增殖, 此外, PGI<sub>2</sub> 能抗血小板聚集以预防血栓形成<sup>[26]</sup>。依前列醇 (prostaglandin) 是第一个被证实治疗 PAH 有效的药物, 也是第一个被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗 PAH 的 PGI<sub>2</sub> 类似物, 其提高了重度心功能不全患者的存活率, 且 3 年存活率达 63%<sup>[15]</sup>。根据患儿的耐受情况一般从 1~2 ng·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> 开始,

最高可达  $5\sim 10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , PGI<sub>2</sub> 的  $t_{1/2}$  较短 (3~5 min), 需长期静脉注射维持, 而建立中心静脉通道增加了感染、血栓形成等并发症的发生率。且临床观察发现, 突然停药后可导致患儿 PAP 的复发<sup>[27]</sup>, 同时在治疗过程中药物需低温储存, 因此限制了依前列醇在临床的大量应用。美国哥伦比亚大学的一项针对儿童静脉使用依前列醇的长期随访研究表明, PAP 患儿 4 年生存率为 94%, 10 年生存率为 37%。贝前列素 (beraprost) 是可以口服的 PGI<sub>2</sub> 类似物, 一般应用于症状较轻的患儿, 主要不良反应包括头晕、腹泻、心悸及面部潮红等<sup>[28]</sup>, 长期应用的疗效及安全性缺少大样本的临床研究。曲前列素 (treprostinil) 是 PGI<sub>2</sub> 的一种剂型, 在室温下稳定, 且  $t_{1/2}$  达 4 h, 可以通过皮下注射、静脉注射及吸入给药。CHANNICK 等<sup>[29]</sup> 的一项研究表明, 健康志愿者吸入的曲前列素的生物利用率为 64%~72%, 长期吸入曲前列素可改善临床症状和血流动力学。国外一项包括 470 名 PAH 患儿的双盲随机对照研究表明, 用药 12 周后, 曲前列素治疗组患儿的 6 min 步行距离长于安慰剂组<sup>[24]</sup>。如果使用其他类型靶向药物效果不佳时可以考虑加入吸入性曲前列素, 而且社区门诊也可以配备雾化吸入设备, 其临床应用前景更加广泛<sup>[30]</sup>。伊洛前列素 (iloprost) 是 PGI<sub>2</sub> 类似物应用最多的吸入性制剂, 因其  $t_{1/2}$  短, 每天需吸入 6~12 次, 对患者配合度要求较高, 这对儿童较为困难。美国 FDA 已经通过认证, 欧洲也批准其用于 III 级 IPAH 患儿, 且目前在我国也已经上市<sup>[31]</sup>。

**3.2 ERA** PAH 患儿的肺动脉内皮细胞内皮素 1 (ET-1) 水平和血浆 ET-1 水平均有不同程度升高, 而内皮素 (ET) 不仅可引起肺血管的收缩, 还可促进和导致肺血管重构, 阻断 ET 受体是治疗 PAH 的另一种重要方法。ET 有两个受体, 即内皮素受体 A (ETRA) 和内皮素受体 B (ETRB), 前者可导致血管持续收缩和平滑肌细胞增殖; 后者被认为主要参与 PAH 血管内瘢痕形成, 同时介导细胞产生 NO 和 PGI<sub>2</sub> 而使血管扩张。目前波生坦 (bosentan) 在临床中应用最为广泛, 作为一种非选择性 ERA, 其同时作用于 ETRA 和 ETRB, 儿童常用剂量为: 体质量 <10 kg 时给予 15.60 mg, 2 次/d; 10~20 kg 时给予 31.25 mg, 2 次/d; >20~40 kg 时给予 62.50 mg, 2 次/d; >40 kg 时给予 125.00 mg, 2 次/d。波生坦的主要不良反应为肝功能损伤, 因此用药期间需要定期监测肝功能情况<sup>[32]</sup>。近年来选择性 ERA 也逐步应用于临床, 包括安贝生坦 (ambrisentan) 和西他生坦 (sitaxsentan), 不良反应较波生坦小, 且目前使用的国产安贝生坦给患儿及家属带来的经济压力也逐步降低。

**3.3 PDE-5 抑制剂** 西地那非 (sildenafil) 属于 PDE-5 抑制剂, 主要通过增强 NO/NO/cGMP 来扩张肺血管, 从而改善肺循环。2005 年, 美国 FDA 批准西地那非用于 PAH 治疗, 并作为 WHO PAH 功能分级 II~III 级患者的一线治疗用药, 儿童剂量为 0.25~1.00 mg/kg, 3 次/d<sup>[33]</sup>。国内外相关临床研究表明, 西地那非可不同程度改善 PAH 患者血流动力学及运动耐力<sup>[34]</sup>, 王银谦等<sup>[35]</sup> 通过收集 2000—2012 年西地那非治疗 PAH 患儿的文献进行 Meta 分析, 结果表明, 患儿用药后的 mPAP、6 min 步行距离及活动耐量明显提高。在新生儿持

续性 PAH 患儿中, 静脉注射西地那非后可明显改善患儿的氧合指数。裘刚等<sup>[36]</sup> 采用西地那非、妥拉苏林、米力农对 45 例新生儿持续性 PAH 患儿治疗, 结果显示, 西地那非对新生儿持续性 PAH 具有良好的治疗效果, 可有效降低 mPAP。先天性心脏病术后 PAH 患儿能很好地耐受西地那非, 无不良反应或只有轻度低血压<sup>[37]</sup>。于亦华<sup>[38]</sup> 应用西地那非治疗 18 例先天性心脏病合并重度 PAH 患儿, 结果显示, 治疗有效率为 89% (16/18)。有研究表明, 西地那非对肺血管扩张的作用随着时间延长而减弱, 后期如果想要维持类似的治疗效果, 需不断增大药物剂量。考虑药物不良反应会随着剂量的增加而逐渐突出, 目前欧美等国家并不推荐大剂量使用西地那非治疗儿童 PAH (特别是 17 岁以下儿童)<sup>[39]</sup>。同时我国也缺少大样本、多中心的临床研究评估西地那非的有效性和安全性, 故我国的西地那非说明书中并未将儿童 PAH 的治疗纳入其中。虽然西地那非已经广泛应用于儿童 PAH 的临床治疗, 且很多临床研究提示其对儿童 PAH 的治疗效果较好, 但仍然是一种超说明书用药, 不受法律法规的保护。

治疗儿童 PAH 时常需要联合用药, 不同药物作用的靶点通路不同, 联合用药增加治疗效果的同时也减少了耐药的发生。2015 年欧洲心脏病学会 / 欧洲呼吸病学会 (ESC/ERS) 发布的《PH 诊断和治疗指南》<sup>[40]</sup> 提出, PAH 患儿的治疗需要有一套完整的策略, 不仅是局限于单药治疗, 根据对患儿心功能及 PAH 严重程度的评估, 推荐心功能 II~III 级患儿采用联合药物治疗。LAJOIE 等<sup>[41]</sup> 2016 年发表的一篇荟萃分析表明, 联合用药较单药治疗 PAH 患儿的临床不良事件发生率可降低 35%。美国 FDA 2016 年也颁授了 PAH 靶向药物的联合治疗方案: 治疗病情较为严重的 PAH 患儿建议联合用药, 包括: ERA+PDE-5 抑制剂、PGI<sub>2</sub>+PDE-5 抑制剂, 其中 mPAP <40 mm Hg, PVR <560 dyn.s/cm<sup>2</sup> 时单用 PDE-5 抑制剂或 ERA; 41 mm Hg < mPAP < 55 mm Hg, 561 dyn.s/cm<sup>2</sup> < PVR < 800 dyn.s/cm<sup>2</sup> 时给予 PDE-5 抑制剂或 ERA 或 PGI<sub>2</sub> 双联治疗; mPAP > 55 mm Hg, PVR > 800 dyn.s/cm<sup>2</sup> 时给予 PGI<sub>2</sub> 和 / 或 PDE-5 抑制剂和 / 或 ERA; 联合治疗后若效果仍不理想, 可考虑三联治疗或肺移植等<sup>[42-43]</sup>。

#### 4 小结

儿童 PAH 早期诊断及治疗非常关键, 因其血流动力学特点及血管发育情况与成年人有着明显差别, 并不能将成年人标准套用于儿童。目前各心血管中心对儿童 PAP 的靶向治疗还是以经验治疗为主, 缺少行业统一标准, 因此制定出儿童靶向治疗共识或指南十分必要。随着新的治疗思路的引入及靶向治疗药物在我国儿科临床中应用经验的积累和大样本长期随访研究的不断涌现, 相信在不久的将来我国儿童 PAH 的靶向治疗会越来越规范。

作者贡献: 度虎进行文章的构思与设计、可行性分析; 度虎、杨青、黎文静收集资料及撰写论文; 度虎、何兵进行论文的修订; 唐其柱负责文章的质量控制及审核, 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

## 参考文献

- [1] ROSENBLUM W D. Pulmonary arterial hypertension: pathobiology, diagnosis, treatment, and emerging therapies [J]. *Cardiol Rev*, 2010, 18 (2): 58-63. DOI: 10.1097/CRD.0b013e3181ed2c9e.
- [2] BADESCH D B, CHAMPION H C, GOMEZ SANCHEZ M A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54 (1): S55-66. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.011.
- [3] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童肺高血压诊断与治疗专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53 (1): 6-16. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.01.003.
- [4] ABMAN S H, HANSMANN G, ARCHER S L, et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society [J]. *Circulation*, 2015, 132 (21): 2037-2099. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000329.
- [5] WU S C, CARAVITA S, LISI E, et al. Pulmonary arterial hypertension [J]. *Intern Emerg Med*, 2009, 4 (6): 459-470. DOI: 10.1007/s11739-009-0263-2.
- [6] 何建国, 程显声. 美国心脏学院基金会 / 美国心脏学会 2009 肺高血压专家共识解读 [J]. *中华心血管病杂志*, 2009 (9): 854-856. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2009.09.020.
- [7] GALIÈ N, HOEPER M M, HUMBERT M, et al. European Heart Journal [J]. *Ulster Medical Journal*, 2009, 49 (2): 185. DOI: urn:issn:0195-668X.
- [8] 杜军保, 范瑾. 先天性心脏病合并肺动脉高压的诊断及治疗 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2002, 17 (2): 74-76. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2224.2002.02.006.
- [9] FURST D E. Measuring outcomes in PAH: the gap between the measures that are used and their validity [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1107 (1): 410-416. DOI: 10.1196/annals.1381.043.
- [10] BEST D H, AUSTIN E D, CHUNG W K, et al. Genetics of pulmonary hypertension [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2014, 29 (6): 520-527. DOI: 10.1097/hco.0000000000000105.
- [11] ALASTALO T P, LI M, PEREZ V D E J, et al. Disruption of PPAR  $\gamma/\beta$ -catenin-mediated regulation of apelin impairs BMP-induced mouse and human pulmonary arterial EC survival [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121 (9): 3735-3746. DOI: 10.1172/JCI43382.
- [12] CARUSO P, MACLEAN M R, KHANIN R, et al. Dynamic changes in lung microRNA profiles during the development of pulmonary hypertension due to chronic hypoxia and monocrotaline [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30 (4): 716-723. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.202028.
- [13] 林志武, 程生稷, 付勇, 等. miR-19a 调控 BMP2 与 VEGF 在肺动脉高压大鼠肺血管重构中的作用 [J]. *山东医药*, 2018, 58 (42): 16-19.
- LIN Z W, CHENG S K, FU Y, et al. Role of miR-19a in pulmonary vascular remodeling in rats with pulmonary artery hypertension by regulating BMP2 and VEGF [J]. *Shandong Medical Journal*, 2018, 58 (42): 16-19.
- [14] 王迎, 李谧, 吴晓云, 等. 儿童特发性肺动脉高压 ALK1 基因突变分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36 (7): 497-500.
- WANG Y, LI M, WU X Y, et al. A mutation in activin receptor-like kinase 1 gene in childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Journal of Clinical Pediatrics*, 2018, 36 (7): 497-500.
- [15] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国肺高血压诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46 (12): 933-964. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.12.006.
- [16] IVY D. Diagnosis and treatment of severe pediatric pulmonary hypertension [J]. *Cardiol Rev*, 2001, 9 (4): 227-237. DOI: 10.1097/00045415-200107000-00009.
- [17] BARST R J, RUBIN L J, LONG W A, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334 (5): 296-302. DOI: 10.1056/NEJM199602013340504.
- [18] OLSCHESKI H, SIMONNEAU G, GALIÈ N. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension [J]. *ACC Curr J Rev*, 2002, 11 (6): 19. DOI: 10.1016/s1062-1458 (02) 00905-4.
- [19] SIMONNEAU G, BARST R J, GALIÈ N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165 (6): 800-804. DOI: 10.1164/ajrcm.165.6.2106079.
- [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. DOI: 10.1056/nejmoa1503184.
- [21] GALIÈ N, BARBERÀ J A, FROST A E, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (9): 834-844. DOI: 10.1056/NEJMoa1413687.
- [22] MCLAUGHLIN V, CHANNICK R N, GHOFrani H A, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46 (2): 405-413. DOI: 10.1183/13993003.02044-2014.
- [23] PULIDO T, ADZERIKHO I, CHANNICK R N, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (9): 809-818. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917.
- [24] GALIÈ N, GHOFrani H A, TORBICKI A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353 (20): 2148-2157. DOI: 10.1056/NEJMoa050010.
- [25] GALIÈ N, BARBERÀ J A, FROST A E, et al. Initial use of

- ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (9): 834–844. DOI: 10.1056/nejmoa1413687.
- [26] 房文通, 李宏建, 周聊生, 等. 前列环素信号通路的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2010, 37(4): 276–278. DOI: 10.13220/j.cnki.jipr.2010.04.006.
- FANG W T, LI H J, ZHOU L S, et al. Prostacyclin signal pathway: research advances [J]. *Journal of International Pharmaceutical Research*, 2010, 37 (4): 276–278. DOI: 10.13220/j.cnki.jipr.2010.04.006.
- [27] DESAI A, MACHADO R. Drugs currently used for treatment of PAH [J]. *Pulm Circ*, 2011, 1 (2): 299. DOI: 10.4103/2045–8932.83457.
- [28] SAKAO S, TANABE N, KASAHARA Y, et al. Long-term survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension treated with beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue [J]. *Intern Med*, 2014, 53 (17): 1913–1920. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.2573.
- [29] CHANNICK R N, VOSWINCKEL R, RUBIN L J. Inhaled treprostinil: a therapeutic review [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2012, 6: 19–28. DOI: 10.2147/DDDT.S19281.
- [30] 代立志, 孙培钰, 荆志成. 曲前列环素治疗肺动脉高压的有效性及安全性 [J]. 临床药物治疗杂志, 2011, 9 (1): 49–51.
- [31] 高伟, 顾红, 胡大一, 等. 2015 年先天性心脏病相关性肺动脉高压诊治中国专家共识 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 23 (2): 61–69. DOI: 10.3969/j.issn.1004–8812.2015.02.001.
- [32] TRAN T T, BRINKER A D, MUÑOZ M. Serious liver injury associated with macitentan: a case report [J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38 (2): e22–24. DOI: 10.1002/phar.2078.
- [33] DAMPS-KONSTANSKA I, KONSTANSKI Z, JASSEM E. Treatment of pulmonary hypertension [J]. *Wiad Lek*, 2007, 326 (7394): 545–549. DOI: 10.1136/bmj.326.7394.835.
- [34] 张颖, 刘双, 朱光发, 等. 西地那非治疗肺动脉高压的临床疗效观察 [J]. 心肺血管病杂志, 2011, 30 (1): 20–24.
- ZHANG Y, LIU S, ZHU G F, et al. Clinical study of sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension [J]. *Journal of Cardiovascular and Pulmonary Diseases*, 2011, 30 (1): 20–24.
- [35] 王银谦, 张向阳. 西地那非治疗肺动脉高压疗效评价的 Meta 分析 [J]. 循证医学, 2014, 14 (3): 160–165. DOI: 10.3969/j.issn.1671–5144.2014.03.008.
- WANG Y Q, ZHANG X Y. Efficacy of sildenafil therapy in pulmonary artery hypertension: a meta-analysis [J]. *The Journal of Evidence-Based Medicine*, 2014, 14 (3): 160–165. DOI: 10.3969/j.issn.1671–5144.2014.03.008.
- [36] 裘刚, 张育才, 黄绮薇. 西地那非治疗新生儿持续肺动脉高压比对研究 (英文) [J]. 临床儿科杂志, 2009, 27 (8): 701–704.
- QIU G, ZHANG Y C, HUANG Q W. A comparison study of using sildenafil on persistent pulmonary hypertension of the newborn [J]. *Journal of Clinical Pediatrics*, 2009, 27 (8): 701–704.
- [37] 顾虹, 卓玲, 李强强, 等. 西地那非在儿童先天性心脏病相关性肺动脉高压中的应用 [J]. 心肺血管病杂志, 2011, 30 (3): 191–194. DOI: 10.3969/j.issn.1007–5062.2011.03.003.
- GU H, ZHUO L, LI Q Q, et al. The effects of sildenafil in children with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease [J]. *Journal of Cardiovascular and Pulmonary Diseases*, 2011, 30 (3): 191–194. DOI: 10.3969/j.issn.1007–5062.2011.03.003.
- [38] 于亦华. 西地那非在高原地区先天性心脏病合并肺动脉高压中的应用 [J]. 临床心血管病杂志, 2010, 26 (10): 787–788. DOI: 10.3969/j.issn.1001–1439.2010.10.021.
- [39] FDA clarifies sildenafil warning in children [J]. *Reactions Weekly*, 2014, 1496 (1): 2. DOI: 10.1007/s40278–014–0010–y.
- [40] LAU E M, TAMURA Y, MCGOON M D, et al. The 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: a practical chronicle of progress [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46 (4): 879–882. DOI: 10.1183/13993003.01177–2015.
- [41] LAJOIE A C, LAUZIÈRE G, LEGA J C, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4 (4): 291–305. DOI: 10.1016/S2213–2600 (16) 00027–8.
- [42] JIN H F, YANG J Y, ZHANG Q Y, et al. Epidemiology and clinical management of pulmonary hypertension in children [J]. *Korean Circ J*, 2012, 42 (8): 513–518. DOI: 10.4070/kej.2012.42.8.513.
- [43] 彭富华, 荆志成. 肺动脉高压治疗标准更新解读——“第五届世界肺高血压大会”的观念 [J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34 (5): 463–470. DOI: 10.7504/nk2014040401.
- PENG F H, JING Z C. Updated interpretation of therapeutic standards for pulmonary arterial hypertension: from ‘the Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension’ [J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2014, 34 (5): 463–470. DOI: 10.7504/nk2014040401.

(收稿日期: 2020–02–23; 修回日期: 2020–05–25)

(本文编辑: 刘新蒙)