

- 2009, 3(1): 22-25.
- [16] 常青. 舌下脱敏治疗儿童过敏性支气管哮喘疗效观察[J]. 儿科药理学杂志, 2011, 17(6): 27-29.
- [17] 韦欢, 欧维琳, 朱春江, 等. 舌下特异性免疫治疗前后哮喘患儿过敏原及血清总 IgE 的变化[J]. 中国医药导报, 2012, 9(24): 8-10.
- [18] 陈洪, 林强, 陈平. 舌下特异性免疫疗法治疗变应性鼻炎和/或过敏性哮喘的安全性研究[J]. 福建医药杂志, 2011, 33(6): 12-14.
- [19] WAHN U, KLIMEK L, PLOSZCZUK A, et al. High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe: a double-blind, placebo-controlled study [J]. J Allergy and Clin Immunol, 2012, 130(4): 886-893.
- [20] 廖翠芳, 王静. 儿童过敏性哮喘的舌下特异性免疫治疗的疗效与安全性分析[J]. 现代预防医学, 2011, 38(1): 47-48.
- [21] 张罗. 国际变应性鼻炎和哮喘的变应原特异性免疫治疗简明指南介绍[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46(7): 611-613.
- (编辑: 杨丹)
- (收稿日期: 2017-05-27 修回日期: 2017-10-24)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.08.019

· 综述 ·

儿童先天性心脏病相关肺动脉高压的诊治进展

张华勇 综述, 易岂建 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)08-0058-04

Progress of Management in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease

Zhang Huayong, Yi Qijian (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是一类以肺小动脉压力及阻力进行性增高为特征的肺血管疾病, 其发生、发展涉及多因素、多机制。目前认为先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 是引起 PAH 的最常见原因之一。世界卫生组织 2013 尼斯会议制定的分类标准^[1], CHD 相关 PAH 分为四类, 即艾森曼格综合征 (Eisenmenger's syndrome, ES)、体-肺分流型 PAH、合并小缺损的 PAH (心脏存在小缺损, 但肺动脉压明显升高, 两者关联性小, 临床上与特发性 PAH 相似)、先天性心脏病术后 PAH。对于 CHD 相关 PAH 的治疗, 主要还是早发现、早干预, 延缓 PAH 的进展, 为介入或手术治疗赢得时间, 避免严重并发症的发生。

1 流行病学

研究^[2]报道儿童 CHD 相关 PAH 的年发病率大约是 2.2×10^{-6} , 患病率大约是 15.6×10^{-6} 。儿童不同类型体-肺分流型 CHD 合并 PAH 的发生率报道不尽相同, 以房间隔缺损 (atrial septal defect, ASD) 发生较少, 在儿童中少见, 成人中 ASD 并发 PAH 的比例为 6%~17%^[3], 而室间隔缺损 (ventricular septal defect, VSD) 发生 PAH 的风险就大了很多, 据报道在未行纠正的大 VSD 中, 约 50% 会发展成为 ES^[4]。动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus, PDA) 发生 PAH 的风险较 ASD、VSD 更高, 目前认为除了少部分哑型及细小型 PDA 外, 其余类型均可能导致 PAH。复杂 CHD 也易发生 PAH, 但目前国内外

无确切患病率报告。CHD 术后残留 PAH 发生率为 2%~7%, 而术后肺高压危象 (pulmonary hypertension crisis, PHC) 为 0.75%~4.00%^[5-6]。

2 病理生理

CHD 相关 PAH 的发病机制可能与体-肺分流引起肺多血、心脏畸形导致的肺血管床发育不良等因素有关。肺多血患儿早期血管内皮细胞受损、功能紊乱, 扩血管因子如一氧化氮 (NO)、前列环素 (PGI₂) 等减少, 缩血管因子如内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)、血栓素 A₂ 等增多, 诱发 PAH^[7-8]。当肺多血持续存在, 血管平滑肌细胞过度增生、肥大、细胞表型异常改变, 引起血管纤维化、重构, 产生不可逆的 PAH^[9]。对于肺少血患儿, 由于长期的肺循环灌注不足, 肺血管床发育不良, 导致肺血管阻力升高, 产生 PAH。另外, 也有人认为血管平滑肌细胞膜上离子通道的异常表达和活性改变, 导致细胞内钙离子水平异常升高, 也是引起肺血管收缩, 产生 PAH 的原因之一^[10]。

临床上 Down 综合征合并 CHD 患儿往往更早出现 PAH, 且程度重、救治难度大、更易发展为 ES, 表明遗传因素可能起到一定作用。Roberts K E 等^[11]报道 CHD 相关 PAH 患者中 BMPR2 基因突变携带率大约为 6%。

3 CHD 相关 PAH 的定义

为了规范管理儿童 PAH, 欧美相继出台了相关指南

和共识,其定义基本一致。在海平面水平,大于 3 月龄,同时满足以下 3 个条件即可诊断为 PAH^[12-13]:(1)平均肺动脉压(mean pulmonary artery pressure,mPAP)>25 mm Hg;(2)肺小动脉楔压(pulmonary artery wedge pressure,PAWP)<15 mm Hg;(3)肺血管阻力指数(pulmonary vascular resistance index,PVRI)>3 wood 单位 $\times m^2$ 。

若 CHD 相关 PAH 患儿出现肺动脉压(PAP)急骤升高,伴右房和右室舒张末期压升高、循环血氧饱和度下降、心输出量减少、支气管痉挛、气道阻力增高以及血流动力学相关指标的改变:(1)肺/体循环压力比值(P_p/P_s)>0.75;(2)中心静脉压升高>20%;(3)体循环血压降低>20%;(4)循环血氧饱和度降低>90%伴明显低心排表现,则需考虑发生 PHC^[12]。

2015 年我国 CHD 相关 PAH 专家共识根据肺/体循环血流量比值(Q_p/Q_s)的不同,将 $Q_p/Q_s>1.5$ 考虑为动力型 PAH,而 $Q_p/Q_s<1.5$ 考虑为阻力型 PAH^[14]。

4 CHD 相关 PAH 的治疗

4.1 动力型 CHD 相关 PAH 的治疗

4.1.1 干预指征 对于动力型 CHD 相关 PAH 患儿介入或手术修复,纠正异常血流动力学情况,是根治 PAH 的重要手段。2015 年美国指南指出满足以下条件之一可行修复治疗:(1)心导管检查 PVRI<6 wood 单位 $\times m^2$ 或者肺/体循环阻力比值(R_p/R_s)<0.3;(2)体-肺分流型 CHD 患儿,心导管检查 PVRI ≥ 6 wood 单位 $\times m^2$ 或者 $R_p/R_s \geq 0.3$,但急性肺血管反应性试验提示 PAH 可逆(绝对 PVRI<6 wood 单位 $\times m^2$ 或者 $R_p/R_s<0.3$);(3)不满足以上两条者可予 4~6 个月的靶向治疗后重复评估修复指征^[12]。

4.1.2 围术期管理 术前对患儿心脏病变类型、肺血管床发育情况、心功能状态的正确评估,合理选择干预方式,减少手术或体外循环技术的损伤,避免围术期缺氧、激惹、疼痛及内环境紊乱,有利于减少术后 PHC 或 PAH 持续存在。

术后血氧饱和度<95%时,推荐低流量吸氧,维持有效肺血管扩张,避免无氧代谢及相关损害,而紫绀型 CHD 患儿适度吸氧保证动脉血氧饱和度能维持在 75%~85%即可,不宜过度氧疗^[15]。激惹、疼痛等因素可增加心肌耗氧量,不利于术后心功能恢复,同时还可能导致肺血管痉挛,诱发 PHC,所以术后镇静镇痛对患儿预后很重要。

术后患儿有难治性紫癜、严重酸中毒、呼吸衰竭、心脏骤停等风险时,需机械通气辅助支持。目前研究认为小潮气量通气有利于增加心输出量、降低 PVR、减少肺损伤^[16]。另外合理的肺通气和肺换气,使二氧化碳分压维持在 35~40 mm Hg 也有利于预后^[17]。

酸中毒可引起 PVR 升高,影响血管活性药物疗效。有研究表明适当补碱使体液 pH 达到 7.44 时,PVR 显著降低^[18]。另外过度循环超负荷有诱发右心衰的风险,而快速降低循环容量负荷又可能诱发低心排,所以适度的容量负荷有利于维持正常右心功能及心输出量,减少肺

动脉高压危象(PHC)的发生。对于肺血管床发育不良患儿,术后适当的循环超负荷,有利于促进肺血管发育,为术后肺动脉高压(PAP)降低创造有利条件。

4.2 阻力型 CHD 相关 PAH 的治疗

4.2.1 一般治疗 适当体力活动、心理安慰、低流量吸氧、镇静镇痛、适宜纠酸补碱、容量负荷、合理预防感染、稳定心功能以及营养支持等,有利于 CHD 相关 PAH 患儿的预后。另外对于高凝状态或有血栓史的患儿,抗凝治疗使国际标准化比值(INR)保持在 1.5~2.0 或 2.0~2.5 可以避免血栓形成,但目前无明确证据表明抗凝治疗有利于预后。

4.2.2 靶向治疗

4.2.2.1 PGI₂ 类似物 PGI₂ 及其类似物作用于环磷酸腺苷(cAMP)通路介导肺血管扩张。1999 年罗森茨韦克报道称,20 例 CHD 相关 PAH 患儿使用 PGI₂ 1 年后,患儿心指数、心功能及活动耐量均较前改善,肺血管阻力(PVR)较前降低,mPAP 较前降低了 21%,由(77 $\pm$ 20) mm Hg 降至(61 $\pm$ 15) mm Hg^[19]。随后其逐步运用于 CHD 相关 PAH 患儿。目前主要有依前列醇、曲前列尼尔、伊洛前列素应用于临床。

依前列醇目前已被欧美指南推荐用于儿童 PAH,静脉用依前列醇从 1~2 ng/(kg $\cdot$ min)开始,以 40 ng/(kg $\cdot$ min)至最大可以超过 150 ng/(kg $\cdot$ min)的剂量维持[平均 50~80 ng/(kg $\cdot$ min)],欧洲共识指出静脉用药至少 1 年,但需警惕心衰、导管相关感染、低血压及 PAP 反弹风险^[12,20]。据 Frost A E 等^[21]报道,某 ASD 合并严重 PAH 患者,在静脉使用依前列醇 4 年后,获得了修补 ASD 的手术时机,并在术后 6 个月成功停药,术后随访 8 年仍然健在。另外也有个案报道 ASD 合并严重肺高压患者(PAP>110 mm Hg),在术后口服依前列醇 2 年后,PAP 从 110/31 mm Hg 降至 65/35 mm Hg^[22]。另外吸入依前列醇也证实可以降低 CHD 相关 PAH 患儿的 mPAP,改善其氧饱和度^[19]。

曲前列尼尔目前有皮下注射型、静脉型、吸入型、口服型,均已被美国 FDA 批准运用于临床^[12]。PAH 患儿初始剂量 1~2 ng/(kg $\cdot$ min),50~80 ng/(kg $\cdot$ min)维持,静脉或皮下应用至少 1 年,若出现药物耐受情况,可适当增加剂量。吸入型推荐每 6 h 吸入 1~9 次主动呼吸量^[23]。2011 年 Levy M 等^[24]报道在 8 例儿童难治性 PAH 患儿中,平均皮下泵入 40 ng/(kg $\cdot$ min)后,其中 7 个患儿的心功能、血流动力学及 6 min 步行时间得到改善。

2004 年吸入型伊洛前列素被 FDA 批准上市,其推荐用法为每天吸入 6~9 次,每次持续 8~15 min,初始每次吸入 2.5 μg (低体质量可为 1.25 μg),逐渐加至每次 5 μg ^[12,20]。2013 年韩国的一项研究表明,吸入伊洛前列素对于改善围术期患儿氧饱和度,减少术后 NO 吸入量、ICU 住院时间、治疗费用、胸导管安置时间,以及降低术后 7 d 血浆脑钠肽水平有明显作用^[25]。

4.2.2.2 内皮素(endothelin,ET)受体拮抗剂 ET-1 通过血管平滑肌上的两种受体 ETA、ETB 介导血管收缩作

用,而这两种受体也分布于血管内皮细胞,通过促进内皮细胞释放 NO、PGI₂,清除循环中 ET-1 等作用介导舒血管效应。目前研究认为,ETA 受体主要存在于血管平滑肌上,而 ETB 受体同时表达于血管平滑肌及内皮细胞上^[26],所以应用选择性 ETA 受体拮抗剂或非选择性 ET 受体拮抗剂有助于竞争抑制 ET-1 的缩血管作用,降低 mPAP。目前有波生坦、安倍生坦、马西替坦、司他生坦等。

波生坦是一种非选择性 ET 受体拮抗剂,欧洲共识推荐 1 岁以上儿童,口服初始剂量每次 0.3 ~ 1.0 mg/kg, 2 次/天,逐渐加至每次 2 mg/kg, 2 次/天 (20 ~ 40 kg 患儿每次 62.5 mg, 2 次/天; >40 kg 患儿,每次 125 mg, 2 次/天)^[20]。研究表明 CHD 相关 PAH 患者运用波生坦,有利于改善临床预后,提高运动能力,改善血流动力学以及血氧饱和度^[27]。

安倍生坦是一种选择性 ETA 受体拮抗剂,目前一些数据指出儿童运用安倍生坦相较于波生坦,可能使 CHD 相关 PAH 患儿更加获益^[28]。但尚无更多的研究数据支持。欧洲共识推荐 12 岁以上患儿,口服波生坦无效,可改用安倍生坦^[20]。

马西替坦和司他生坦尚无大样本 CHD 相关 PAH 的临床数据报道。

4.2.2.3 磷酸二酯酶-5 (Phosphodiesterase 5, PDE-5) 抑制剂 PDE-5 抑制剂通过 NO/环磷酸鸟苷 (NO/cGMP) 途径,诱导血管扩张、促进抗增殖效应。目前主要有西地那非、他达拉非。

西地那非是一种口服的 PDE-5 抑制剂,2012 年 Barst R J 等^[29]发表了一篇为期 16 周的随机双盲对照试验,表明在 235 例儿童 PAH (包含了特发性 PAH 和 CHD 相关 PAH) 中,口服中、高剂量西地那非组患儿血氧饱和度、心功能、mPAP、PVR 等都较空白对照组获益,而低剂量组则无明显获益。基于此,欧洲药监局批准西地那非在儿童领域使用,2016 欧洲共识推荐开始口服剂量每次 0.3 ~ 0.5 mg/kg, 3 次/天 (>1 岁) 或 4 次/天 (<1 岁),维持量为每次 0.5 ~ 1.0 mg/kg, 3 次/天 (>1 岁) 或 4 次/天 (<1 岁)^[16]。但该研究后续的 3 年随访发现,高剂量组死亡率较其他组明显升高^[30]。因此美国指南不推荐在儿童中使用西地那非。

他达拉非是一种口服的选择性长效 PDE-5 抑制剂,目前一项针对 33 例患儿的回顾性研究表明,在由口服西地那非换为口服他达拉非后,患儿的 mPAP 及 PVR 均较前下降,表明他达拉非可能使 PAH 患儿获益^[31]。但尚无更有力证据证明其有效。

4.2.2.4 鸟苷酸环化酶 (soluble guanylate cyclase, sGC) 激动剂 sGC 激动剂是通过协同内源性 NO 作用或直接诱导 sGC 的分解,起扩血管作用,目前主要有利奥西呱、维利西呱,均处于临床试验中。

针对利奥西呱的三期临床试验及后续 2 年的随访研究发现,利奥西呱的使用对 CHD 术后持续性 PAH 患者改善 6 min 步行时间,心功能情况,降低 PVR、NT-pro BNP 水平有益^[32]。

4.2.2.5 NO 吸入制剂 (inhaled NO, iNO) iNO 也是通过 NO/cGMP 途径发挥作用。目前一些研究证实,CHD 相关 PAH 患儿吸入 NO,可以减少围术期 PHC 发生,缩短术后恢复时间,降低术后病死率^[33-34]。但遗憾的是,由于其价格昂贵、相关设施要求高、易导致高铁血红蛋白血症以及控制 PAH 后 PAP 易反弹等劣势,目前国内尚未运用于临床。

4.2.2.6 联合治疗 针对各个通路的联合应用,可能会使 CHD 相关 PAH 患儿受益,但遗憾的是,目前相关研究数据不足,所以需要更多的临床研究来进一步探讨如何联合应用使 CHD 相关 PAH 患儿更为受益。

4.2.3 姑息与移植 复杂 CHD 相关 PAH 患儿心内病变严重、肺血管床状态不同,严格把握姑息手术指征,分步纠正异常心内结构,联合靶向治疗,逐步促进 PAP 恢复正常。而终末期 ES 患儿,可考虑心脏移植、心肺联合移植或肺移植联合心脏缺损修补术,但目前儿童相关研究数据不多,预后情况有待更多数据检验。

5 预后

动力型 PAH 大多预后良好,不同类型阻力型 PAH 预后不尽相同。荷兰人对 1 223 例 CHD 相关 PAH 患儿回顾性分析表明,1 112 例患儿在矫治术后 PAP 恢复正常,111 例患儿呈现进展性 PAH,其 5 年生存率为 75%,其中 17 例为术后持续性 PAH,其 5 年生存率为 51%,另外 5 例无分流型 CHD 相关 PAH 患儿 5 年生存率仅为 20%^[2]。另一项随访研究显示,77 例 CHD 相关 PAH 患儿的 5 年生存率 71% ± 13%,其中 29 例术后持续性 PAH 患儿 5 年生存率为 60% ± 19%^[35]。

6 总结

基于目前的研究数据,儿童 CHD 相关 PAH 的诊治总体取得了长足的进步,但临床研究还存在不足,多以病例报告、回顾性研究以及小样本随机对照研究为主,缺乏多中心大样本临床研究,所以期待更多相关研究出现,为儿童 CHD 相关 PAH 的诊治提供可靠依据。

参考文献:

- [1] SIMONNEAU G, GATZOUIS M A, ADATIA I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(25 Suppl): D34-D41.
- [2] VAN LOON R L, ROOFTHOFT M T, HILLEGE H L, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005 [J]. Circulation, 2011, 124(16): 1755-1764.
- [3] STEELE P M, FUSTER V, COHEN M, et al. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease--long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction [J]. Circulation, 1987, 76(5): 1037-1042.
- [4] GERSONY W M, HAYES C J, DRISCOLL D J, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Quality of life of patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect [J]. Circulation, 1993, 87(2 Suppl): I52-I65.

- [5] LINDBERG L, OLSSON A K, JOGI P, et al. How common is severe pulmonary hypertension after pediatric cardiac surgery? [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 123(6): 1155-1163.
- [6] LOUKANOV T, BUCSENEZ D, SPRINGER W, et al. Comparison of inhaled nitric oxide with aerosolized iloprost for treatment of pulmonary hypertension in children after cardiopulmonary bypass surgery [J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100(7): 595-602.
- [7] HUMBERT M, MORRELL N W, ARCHER S L, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(12 Suppl S): 13S-24S.
- [8] HAWORTH S G. Pulmonary hypertension in the young [J]. *Heart*, 2002, 88(6): 658-664.
- [9] STEINHORN R H, FINEMAN J R. The pathophysiology of pulmonary hypertension in congenital heart disease [J]. *Artif Organs*, 1999, 23(11): 970-974.
- [10] MANDEGAR M, FUNG Y C, HUANG W, et al. Cellular and molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling: role in the development of pulmonary hypertension [J]. *Microvasc Res*, 2004, 68(2): 75-103.
- [11] ROBERTS K E, MCELROY J J, WONG W P, et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease [J]. *Eur Respir J*, 2004, 24(3): 371-374.
- [12] 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.
- [13] LAMMERS A E, APITZ C, ZARTNER P, et al. Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/paediatric pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK [J]. *Heart*, 2016, 102(Suppl 2): i1-i13.
- [14] 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(2): 61-69.
- [15] KAESTNER M, SCHRANZ D, WARNECKE G, et al. Pulmonary hypertension in the intensive care unit. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK [J]. *Heart*, 2016, 102(Suppl 2): i57-i66.
- [16] WIEDEMANN H P, WHEELER A P, BERNARD G R, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(24): 2564-2575.
- [17] KYHL K, AHTAROVSKI K A, IVERSEN K, et al. The decrease of cardiac chamber volumes and output during positive-pressure ventilation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305(7): H1004-H1009.
- [18] CHANG A C, ZUCKER H A, HICKEY P R, et al. Pulmonary vascular resistance in infants after cardiac surgery: role of carbon dioxide and hydrogen [J]. *Crit Care Med*, 1995, 23(3): 568-574.
- [19] ROSENZWEIG E B, KERSTEIN D, BARST R J. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects [J]. *Circulation*, 1999, 99(14): 1858-1865.
- [20] HANSMANN G, APITZ C. Treatment of children with pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK [J]. *Heart*, 2016, 102(Suppl 2): i67-i85.
- [21] FROST A E, QUINONES M A, ZOGHBI W A, et al. Reversal of pulmonary hypertension and subsequent repair of atrial septal defect after treatment with continuous intravenous epoprostenol [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(4): 501-503.
- [22] YAMAUCHI H, YAMAKI S, FUJII M, et al. Reduction in recalcitrant pulmonary hypertension after operation for atrial septal defect [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 72(3): 905-907.
- [23] CARROLL C L, BACKER C L, MAVROUDIS C, et al. Inhaled prostacyclin following surgical repair of congenital heart disease--a pilot study [J]. *J Card Surg*, 2005, 20(5): 436-439.
- [24] LEVY M, CELERMAJER D S, BOURGES-PETIT E, et al. Add-on therapy with subcutaneous treprostinil for refractory pediatric pulmonary hypertension [J]. *J Pediatr*, 2011, 158(4): 584-588.
- [25] SUNG K W, JEON Y B, KIM N Y, et al. The effects of perioperative inhaled iloprost on pulmonary hypertension with congenital heart disease [J]. *Cardiology*, 2013, 126(4): 224-229.
- [26] HALL S M, DAVIE N, KLEIN N, et al. Endothelin receptor expression in idiopathic pulmonary arterial hypertension: effect of bosentan and epoprostenol treatment [J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(4): 851-860.
- [27] GATZOUKIS M A, ALONSO-GONZALEZ R, BEGHETTI M. Pulmonary arterial hypertension in paediatric and adult patients with congenital heart disease [J]. *Eur Respir Rev*, 2009, 18(113): 154-161.
- [28] TAKATSUKI S, ROSENZWEIG E B, ZUCKERMAN W, et al. Clinical safety, pharmacokinetics, and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2013, 48(1): 27-34.
- [29] BARST R J, IVY D D, GAITAN G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2012, 125(2): 324-334.
- [30] BARST R J, BEGHETTI M, PULIDO T, et al. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naïve pediatric pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2014, 129(19): 1914-1923.
- [31] TAKATSUKI S, CALDERBANK M, IVY D D. Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary arterial hypertension [J]. *Pediatr Cardiol*, 2012, 33(5): 683-688.
- [32] ROSENKRANZ S, GHOFRANI H A, BEGHETTI M, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease [J]. *Heart*, 2015, 101(22): 1792-1799.
- [33] MILLER O I, TANG S F, KEECH A, et al. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind study [J]. *Lancet*, 2000, 356(9240): 1464-1469.
- [34] JOURNOIS D, BAUFRETON C, MAURIAT P, et al. Effects of inhaled nitric oxide administration on early postoperative mortality in patients operated for correction of atrioventricular canal defects [J]. *Chest*, 2005, 128(5): 3537-3544.
- [35] BARST R J, MCGOON M D, ELLIOTT C G, et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management [J]. *Circulation*, 2012, 125(1): 113-122.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2017-06-13 修回日期:2017-08-15)