

- [24] ZHENG C, ZHENG Z, SUN J, et al. MiR-16-5p mediates a positive feedback loop in EV71-induced apoptosis and suppresses virus replication [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16422.
- [25] HU Y, SONG J, LIU L, et al. Comparison analysis of micrornas in response to EV71 and CA16 infection in human bronchial epithelial cells by high-throughput sequencing to reveal differential infective mechanisms [J]. *Virus research*, 2016, 228: 90-101. doi: 10.1016/j.virusres.2016.11.024.
- [26] HU Y, SONG J, LIU L, et al. Different microRNA alterations contribute to diverse outcomes following EV71 and CA16 infections: insights from high-throughput sequencing in rhesus monkey peripheral blood mononuclear cells [J]. *International journal of biochemistry & cell biology*, 2016, 81(Pt A): 20-31.
- [27] ZHU Z, QI Y, FAN H, et al. Systematic identification and bioinformatic analysis of micrornas in response to infections of Coxsackievirus A16 and enterovirus 71 [J]. *Bio Med Research International*, 2016, 2016(9238): 1-9.
- [28] AUVINEN E. Diagnostic and prognostic value of MicroRNA in viral diseases [J]. *Molecular diagnosis & therapy*, 2016, 21(1): 1-13.
- [29] MELIOPOULOS V A, ANDERSEN L E, BROOKS P, et al. MicroRNA regulation of human protease genes essential for influenza virus replication [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37169.
- [30] CUI L, QI Y, LI H, et al. Serum microrna expression profile distinguishes enterovirus 71 and Coxsackievirus 16 infections in patients with hand-foot-and-mouth disease [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27071.
- [31] WANG R Y, WENG K F, HUANG Y C, et al. Elevated expression of circulating miR876-5p is a specific response to severe EV71 infections [J]. *Scientific reports*, 2016, 6: 24149. doi: 10.1038/srep24149.
- [32] YANG Z, TIEN P. MiR432 * regulate the replication of Coxsackievirus A16 in rhabdomyosarcoma cells [J]. *Acta microbiologica Sinica*, 2014, 54(6): 679-687.
- [33] SONG J, HU Y, LI J, et al. Different microRNA profiles reveal the diverse outcomes induced by EV71 and CA16 infection in human umbilical vein endothelial cells using high-throughput sequencing [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177657.
- [34] ZHU F C, MENG F Y, LI J X, et al. Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adjuvant enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 2024-2032. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)61049-1.
- [35] 黄舒平, 何丽凤, 樊晓晖. 我国柯萨奇病毒 A 组 16 型疫苗的研究进展 [J]. *国际生物制品学杂志*, 2015(4): 185-188. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-4211.2015.04.008.
- [36] 谢忠平, 李华, 杨水芝, 等. CA16 疫苗候选株特异性免疫血清保护性的初步评价 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2016, 29(10): 1013-1016.
- [37] 李广红, 郝瑜, 刘顺涛, 等. 柯萨奇病毒 A16 粘膜疫苗的制备及其免疫效果研究 [J]. *中国热带医学*, 2017, 17(9): 857-861.
- [38] KU Z, LIU Q, YE X, et al. A virus-like particle based bivalent vaccine confers dual protection against enterovirus 71 and Coxsackievirus A16 infections in mice [J]. *Vaccine*, 2014, 32(34): 4296-4303.
- [39] YANG L, LIU Y, LI S, et al. A novel inactivated enterovirus 71 vaccine can elicit cross-protective immunity against Coxsackievirus A16 in mice [J]. *Vaccine*, 2016, 34(48): 5938-5945.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2018-09-19 修回日期:2019-02-21)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.01.018

· 综述 ·

儿童肺动脉高压的诊治进展

周艳奇 综述, 余更生 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童发育重大疾病国家国际合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2020)01-0056-04

Progress of Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension

Zhou Yanqi, Yu Gengsheng (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China*)

肺动脉高压是影响儿童生存质量甚至导致死亡的严重疾病。由于儿童独特的心血管发育特点导致了其在发病机理、疾病定义、临床分类标准、治疗方案、预后等与成人均有差异,且目前针对儿童的研究资料有限,因此,本文主要阐述

儿童肺动脉高压的诊断和治疗进展。

1 肺动脉高压的定义

新生儿普遍存在生理性肺动脉高压(pulmonary arterial

作者简介:周艳奇(1994.09-),女,硕士,住院医师,主要从事儿童心血管疾病研究,E-mail:160271920@qq.com。

hypertension, PAH), 正常情况下 3 月龄婴儿肺动脉压力 (PAP) 降至与成人水平相似。若综合多种因素导致婴儿在由胎儿转向成人循环状态中出现异常, 使其不能降至正常水平, 表现肺高压状态, 或者 PAP 降至正常但体循环充盈压明显降低, 这也明显影响整个生理过程, 因此不能单采用平均肺动脉压 (mPAP) 来定义儿童 PAH。根据 2015 美国心脏协会联合美国胸科学会 (AHA/ATS) 指南定义, 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^[1]: (1) 平均肺动脉压 (mPAP) > 25 mm Hg; (2) 肺小动脉楔压 (PAWP) < 15 mm Hg; (3) 肺血管阻力指数 (PVRI) > 3 wood 单位 $\times m^2$ 。

2 肺动脉高压的诊断

由于儿童 PAH 症状缺乏特异性, 因此综合患儿的病史采集、查体及相关的辅助检查尤为重要。一般的辅助检查包括心脏超声、右心导管检查、心脏磁共振 (MRI)、6 min 步行试验、B 型利钠肽 (BNP)、尿酸等实验室指标。右心导管检查是金标准, 其余如睡眠研究、肺脏弥散功能及其他的实验室指标可能有一定帮助。

2.1 超声心动图

PAH 主要影响右心室功能, 随着右心室后负荷的不断增加顺应性逐渐下降, 起初代偿性心室肥厚扩张, 后期导致心室重构, 最终出现的右心功能不全、右心功能衰竭、左心室充盈受压等是导致所有肺动脉高压患者不良结局的重要因素。因此, 采用有效的方式对 PAH 患者的右心相关功能进行检测, 对评价 PAH 患者的分度、治疗有效性和生存结局有显著的意义。其有效参数包括肺动脉主干内径 (main pulmonary width, MPAD)、右心房横径 (right atrium transverse diameter, RAD)、右心室前后径 (right ventricle anteroposterior diameter, RVD) 等在评价成人 PAH 患者的右心室功能上具有较高的临床价值^[2]。超声心动图与操作医师的手法及经验有关, 因此主观性比较大, 但是基于其简单方便无创重复性高, 目前仍是初筛和连续频繁随访的首选方法。

2.2 右心导管

右心导管检查为金标准, 除危重病人需要立即进行积极治疗外, 患者进行靶向药物治疗前通常应该行右心导管检查进行急性肺血管扩张反应试验 (AVT) 以期指导治疗。目前, 公认的适用于 AVT 检查的药物有 4 种^[3]: 依前列醇、腺苷、吸入型 NO、依洛前列素。评判儿童患者 AVT 阳性的常用标准^[4]为: mPAP 下降 $\geq 20\%$ 且心脏指数 (CI) 不变或下降 $\leq 5\%$, 或 PVRI 下降 $\geq 25\%$ 且 CI 不变或下降 $\leq 5\%$ 。相关研究^[5]表明, 钙通道在 PAH 形成过程中十分重要, 因此对于 AVT 试验阳性的患者采用钙拮抗剂 (CCB) 治疗可显著改善预后, 但是由于其潜在的危险性 & 实施这项技术的技术含量较高, 目前尚没有广泛开展此项技术。

2.3 心脏磁共振 (MRI)

近年来, MRI 检查越来越多用在心肺血管疾病领域中。心脏 MRI 在小儿 PAH 患者中主要用在评估最初和随访期间右室的心腔容积和功能^[6]。心脏 MRI 能准确测量肺动

脉高压患者的右心室容积、功能有助于判断预后^[7]。然而, 这些是否同样可以应用于儿童需要进一步证实, 目前 MRI 评价 PAH 还不能取代右心导管检查。

2.4 6 min 步行试验

6 min 步行试验目前并无理想的临界值参考标准。在同一水平功能等级里面, 孩子在 6 min 内比成人走得更远, 这有可能是因为一般条件和右心水平动力学的不同。已有研究^[8]证实, 对于合并肺动脉高压的先天性心脏病患者可重复此试验来分析手术前后 6 min 步行试验数值的变化, 从而评价肺动脉高压患者运动能力改善情况, 一定程度上反映手术效果及术后患者的恢复情况。但是目前没有文献支持此试验可以预测儿童患者的预后。大多数研究使用该实验结果的变化进行纵向随访。

2.5 B 型利钠肽

B 型利钠肽 (BNP) 作为心力衰竭定性标志物, 不仅反映左室收缩功能障碍, 也反映左室舒张功能障碍、瓣膜功能障碍和右室功能障碍情况。BNP、NT-proBNP 是随心室充盈压增加而增加的标志物^[9], 肺动脉高压患者的心室后负荷增加, 当心室肥厚或扩张时心室肌会释放 BNP 和 NT-proBNP, BNP 水平可预测 PAH 患者预后。Leuchte H H 等^[10]证实了血浆 NT-proBNP 水平可用来评估肺动脉压水平。

2.6 尿酸

尿酸 (SUA) 是嘌呤代谢的终末产物, 在相关酶的作用下, 由肝脏中合成经肾脏排出体外。如在慢性阻塞性肺部疾病 (COPD) 患者、多种病因导致的 PAH 等疾病中机体组织氧化代谢出现障碍时患者的 SUA 水平会升高^[11]。洪萍等^[12]、莫连芹等^[13]均证实尿酸水平与儿童肺动脉压力呈正相关, 可在一定程度上反映儿童肺动脉高压患者的病情严重程度。

2.7 遗传学

最近的肺动脉高压分类用遗传性肺动脉高压 (HPAH) 一词取代家族性 PAH, 说明它是一种具有遗传倾向的疾病。目前大量文献证实存在 8 个以上基因与 PAH 的发生相关, 包括 BMPR2、ALK1、ENG、BMPR1B、Smads、Cav1、KCNK 3 和 ELN^[14]。因此, 对有 PAH 家族史或相关基因突变携带者的高危个体应进行严格的临床监测, 开展遗传咨询, 以早期干预 HPAH 的发生与发展, 并让该类患儿受益于早期治疗。虽然目前没有数据表明早期诊断将改善治疗结局, 但这些研究仍在进行中。

3 肺动脉高压的药物治疗

PAH 的药物治疗包括一般治疗、基础对症治疗、非靶向治疗、钙离子阻滞剂等。PAH 的治疗药物包括三类靶向用药: (1) 前列环素类似物, 与受体结合可引起肺血管床强烈扩张; (2) 内皮素受体拮抗剂, 通过阻断内皮缩血管肽受体激活, 从而引起血管扩张; (3) 磷酸二酯酶抑制剂 5 (PDE5 抑制剂) 和可溶性鸟苷酸环化酶激动剂, 通过 NO 激活环鸟苷酸介导的信号通路。相对于成人, 儿童的治疗一般是基于经验和小规模的观察研究。

3.1 常规疗法

因为 PAH 患者常常是前负荷依赖性的,为了保持最佳的心输出量,应谨慎开始利尿治疗。洋地黄类药物可应用于右心功能明显障碍或右心衰竭的患者。长期抗凝治疗推荐应用于特发性肺动脉高压(IPAH)/HPAH 患者、低心排量患者、高凝状态患者和长期静脉留置导管患者,在小儿 PAH 中的作用尚未得到研究。在出现出血性并发症的儿童中,应谨慎使用抗凝剂,将华法林 INR 保持在 1.5~2.0。

3.2 前列环素途径靶向药物

前列环素刺激血管内皮细胞产生环磷酸腺苷(cAMP)从而扩张血管,还能够抑制肺动脉平滑肌细胞增殖及血小板的聚集。在 PAH 患者中,前列环素水平及功能均异常降低。患有 IPAH 或 HPAH 的成人和先心病患儿的血栓素 A₂(TXA₂)和前列环素 2(PGI₂)的生物合成不平衡,前者占比大,易引起血管收缩。PGI₂ 和 PGI₂ 类似物刺激 cAMP 途径增加肺血管舒张功能。此类代表药物有依前列醇、曲前列环素、伊洛前列素、贝前列环素。

依前列醇是静脉注射的 PGI₂ 类似物,1995 年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于成人。接受长期静脉注射依前列醇治疗的儿童生存改善^[15],然而依前列醇半衰期短(3~6 min),需要持续静脉泵入以维持治疗效果,不良反应常见且目前对药物的使用剂量经验尚不足。另外,依前列醇属热不稳定药物,需要使用冰袋进行保存,使用不方便。

3.3 内皮素受体拮抗剂

内皮素-1(ET-1)的作用是由 2 种受体 ETA 和 ETB 介导的。血管平滑肌上的 ETA 和 ETB 受体介导血管收缩,而内皮细胞上的 ETB 受体引起 NO 和 PGI₂ 的释放,并作为循环 ET-1 的清除受体。ET-1 在 PAH 患者中表达增加^[16]。ET 拮抗剂的副作用包括肝氨基转移酶水平升高、致畸性、贫血、外周水肿(这可能与负性肌力作用于右室有关)、对男性生育的影响^[17]。此类代表药物包括波生坦、安立生坦、西他生坦、马西替坦。Beghetti M 等^[18]发现不同年龄的患儿使用波生坦治疗后肝酶有不同程度升高,因此使用波生坦需长期监测肝功能。波生坦是一种双重内皮素受体拮抗剂,降低平均肺动脉压(PAP)和肺血管阻力(PVR)^[19-20],改善成人 PAH,增加活动耐量,在儿童中已经报道了类似的结果^[17]。此外西地那非治疗不会改变波生坦的药物动力学,可用于联合治疗。

安立生坦是 ETA 受体拮抗剂,肝酶升高的发生率与安慰剂组相似。由于肝脏氨基转移酶水平很少升高,安立生坦治疗不需要每月监测肝功能。安立生坦可能通过阻断 ETA 受体的血管收缩作用而维持内皮素 ETB 受体的舒张和清除功能,从而使 PAH 患者受益。

马西替坦是最近开发的一种新型内皮素受体拮抗剂(ERAs),其通过增加分子的非电离态比例,比以前的 ERAs 更易通过双层磷脂膜,组织渗透性更高。而且马西替坦与其他药物的相互作用较少,主要是通过尿液及粪便排出体外。

3.4 NO 作用途径靶向用药-磷酸二酯酶抑制剂

磷酸二酯酶抑制剂 5(PDE-5)在 PAH 中的表达和活性增加,特异性的 PDE-5 抑制剂可提高平滑肌细胞环磷酸鸟苷

(cGMP)水平,促进肺血管的舒张和重构,代表药物包括西地那非、他达拉非、伐地那非。2005 年 FDA 批准了西地那非用于 PAH 的治疗,其静脉注射制剂于 2009 年获得批准,儿童推荐剂量为每次 0.5~1.0 mg/kg,每日 3~4 次^[21]。在对患有新生儿持续肺动脉高压(PPHN)、IPAH 和先天性心脏病相关性肺动脉高压的儿童进行的几项小型研究中^[22],西地那非已被证明可以改善运动能力和血流动力学,改善生存质量^[23],治疗 PPHN^[24],与 PGI₂ 联合使用中有较好疗效^[25]。

3.5 钙通道阻滞剂(CCB)

钙通道阻滞剂有致体循环血压下降、心功能衰竭、加重和诱发肺水肿等危险,因此具有很大的潜在风险,一般只用于急性肺血管扩张试验(AVT)检查阳性患者。由于 CCB 的负性肌力效应在<1 岁儿童中更为突出,因此在此年龄通常不推荐使用 CCBs。CCB 仅用于 AVT 阳性患儿,不幸的是,大多数患有严重 PAH 的儿童对 AVT 没有反应,通常需要进行 CCB 以外的治疗。建议用于急性反应的长期 CCB 疗法包括硝苯地平 2~5 mg/(kg·d)、地尔硫卓 3~5 mg/(kg·d)和氨氯地平 2.5~10 mg/d。这些药物,特别是地尔硫卓可能会降低心率,因此心率较高的幼儿中使用地尔硫卓会更频繁。维拉帕米在 PAH 中是禁忌使用的,因为它的负性肌力作用,最小的肺血管反应性和倾向于引起心动过缓的副作用。

3.6 新进展

PAH 的主要特征是内皮功能紊乱,越来越多的证据表明 PAH 的发病机制与炎症反应及促增殖、抗凋亡的肺动脉平滑肌细胞表型相关。在 PAH 中还发现了一些肿瘤标志物,因此新型药物治疗靶点可能存在于促增殖、抗凋亡、炎症及肿瘤发生发展的信号通路中。作用于 NO 途径的鸟苷酸环化酶激活剂、线粒体调节剂、抗炎和免疫调节剂、酪氨酸激酶抑制剂、5-羟色胺拮抗剂、右心室靶向治疗药物等尚在临床试验之中^[26]。

3.7 联合治疗

如果单一药物治疗 PAH 的临床效果不佳,联合应用针对内皮素、前列环素、NO 途径的药物,将成为 PAH 更为有效的治疗选择。联合治疗同时干预不同的靶点解决多个途径涉及 PAH 的病理生理学,潜在提供协同效应,可持续改善单一疗法。然而,很少有研究专门针对联合疗法,目前已经在成人患者小规模研究中证实联合治疗可以改善严重 PAH^[27-30],但目前尚未在儿童患者中开展相关研究。

4 总结

PAH 是一种发病机制不明确、预后不乐观的疾病。目前,由于各个中心的 PAH 患者相对较少、儿科 PAH 研究计划联系不紧密、全国性的 PAH 联系网络不发达等原因导致目前儿童 PAH 研究数据较少^[1]。成人 PAH 的治疗策略尚未在儿童中得到充分的研究,无法排除潜在的毒性或确定最佳剂量^[31],因此需要利用大量研究来优化筛查手段、诊断及治疗,为早期诊断、个体化治疗取得突破性进展。

参考文献:

- [1] GALIÈ N, HUMBERT M, VACHIER 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]. *European heart journal*, 2015, 37(1): 67-119.
- [2] 李园园, 张波, 雷宇, 等. 联合检测血清 NT-proBNP、D-二聚体及超声心动图对肺动脉高压诊断的意义[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(9): 1622-1625.
- [3] MATHIER M A, OUDIZ R J, LANGER A, et al. Mortality in patients with pulmonary arterial hypertension in the modern era: data from the quality enhancement research initiative [J]. *Journal of the american college of cardiology*, 2009, 53(10): A449-A449.
- [4] BARST R J, AGNOLETTI G, FRAISSE A, et al. Vasodilator testing with nitric oxide and/or oxygen in pediatric pulmonary hypertension [J]. *Pediatric cardiology*, 2010, 31(5): 598-606.
- [5] 黄子旭, 沈捷. 钙通道在肺动脉高压发病机制中的研究进展[J]. *临床儿科杂志*, 2016, 34(11): 861-865.
- [6] LUIJNENBURG S E, ROBBERS-VISSER D, MOELKER A, et al. Intra-observer and interobserver variability of biventricular function, volumes and mass in patients with congenital heart disease measured by CMR imaging [J]. *The international journal of cardiovascular imaging*, 2010, 26(1): 57-64.
- [7] 陈友三. 心脏磁共振右心室容积及功能测量在肺动脉高压诊断中的应用[D]. 华中科技大学, 2016.
- [8] 邵峻, 何建国, 陈涛, 等. 6 分钟步行距离试验评估合并肺动脉高压的先天性心脏病患者手术效果[J]. *心肺血管病杂志*, 2010, 29(5): 385-387.
- [9] FIJALKOWSKA A, KURZYNA M, TORBICKI A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension [J]. *Chest*, 2006, 129(5): 1313-1321.
- [10] LEUCHTE H H, NEUROHR C, BAUMGARTNER R, et al. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension [J]. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2004, 170(4): 360-365.
- [11] KAUFMAN M, GUGLIN M. Uric acid in heart failure: a biomarker or therapeutic target? [J]. *Heart failure reviews*, 2013, 18(2): 177-186.
- [12] 洪萍, 于亚梅, 周霖, 等. 尿酸水平与先天性心脏病相关性肺动脉高压相关性研究[J]. *临床军医杂志*, 2018, 46(2): 163-165.
- [13] 莫连芹, 黄栋, 王予川, 等. 血浆脑钠肽及尿酸在评估儿童肺动脉高压中的价值[J]. *贵州医科大学学报*, 2018, 43(3): 320-323.
- [14] 伍洋子, 张旭, 张智伟. 肺动脉高压基因异常的研究进展[J]. *岭南心血管病杂志*, 2018, 24(2): 242-244.
- [15] NAKAYAMA T, SHIMADA H, TAKATSUKI S, et al. Efficacy and limitations of continuous intravenous epoprostenol therapy for idiopathic pulmonary arterial hypertension in Japanese children [J]. *Circulation journal*, 2007, 71(11): 1785-1790.
- [16] HALL S M, DAVIE N, KLEIN N, et al. Endothelin receptor expression in idiopathic pulmonary arterial hypertension: effect of bosentan and epoprostenol treatment [J]. *European respiratory journal*, 2011, 38(4): 851-860.
- [17] RUBIN L J, BADESCH D B, BARST R J, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension [J]. *New Engl J Med*, 2002, 346(12): 896-903.
- [18] BEGHETTI M, HOEPER M M, KIELY D G, et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance program [J]. *Pediatr Res*, 2008, 64(2): 200.
- [19] HISLOP A A, MOLEDINA S, FOSTER H, et al. Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children [J]. *Euro Res J*, 2011: erj00535-2010.
- [20] TAGUCHI M, ICHIDA F, HIRONO K, et al. Pharmacokinetics of bosentan in routinely treated Japanese pediatric patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 2011, 26(3): 280-287.
- [21] 张清友, 杜军保. 肺动脉高压的治疗现状与进展[J]. *临床儿科杂志*, 2010, 28(7): 607-610.
- [22] HUMPL T, REYES J T, HOLTBY H, et al. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study [J]. *Circulation*, 2005, 111(24): 3274-3280.
- [23] 文静, 李渝华. 西地那非治疗儿童肺动脉高压研究进展[J]. *儿科药科学杂志*, 2015, 21(12): 56-59.
- [24] 寇晨, 张巍. 磷酸二酯酶抑制剂在新生儿持续肺动脉高压治疗中的研究进展[J]. *儿科药科学杂志*, 2013, 9(6): 57-59.
- [25] BARST R J, OUDIZ R J, BEARDSWORTH A, et al. Tadalafil monotherapy and as add-on to background bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30(6): 632-643.
- [26] 樊士勇, 周辛波, 钟武. 新作用机制肺动脉高压靶向治疗药物研究进展[J]. *临床药物治疗杂志*, 2018, 16(2): 1-4.
- [27] HOEPER M M, LEUCHTE H, HALANK M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *European respiratory journal*, 2006, 28(4): 691-694.
- [28] SIMONNEAU G, RUBIN L J, GALIÈ N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial [J]. *Annals of internal medicine*, 2008, 149(8): 521-530.
- [29] MATHAI S C, GIRGIS R E, FISHER M R, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension [J]. *European respiratory journal*, 2007, 29(3): 469-475.
- [30] GALIÈ N, RUBIN L J, HOEPER M M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 371(9630): 2093-2100.
- [31] ROBBINS I M, MOORE T M, BLAISDELL C J, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop: improving outcomes for pulmonary vascular disease [J]. *Circulation*, 2012, 125(17): 2165-2170.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2018-11-03 修回日期:2019-02-22)