

儿童肺高血压诊断与治疗专家共识

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

肺高血压 (pulmonary hypertension, PH) 是不同病因引起的以肺循环血压升高为特点的一组临床病理生理综合征, 儿童时期各个年龄阶段均可发病, 严重者可引起右心衰竭甚至死亡^[1-2]。近 20 年来随着对其发病机制研究的不断深入, PH 的定义和分类也随之更新^[3-5]。儿童 PH 在病因及病理生理机制等方面与成人有很多相似之处, 但儿童有其自身特点, 在借鉴或应用成人 PH 诊治经验时应持审慎的态度。近年来儿童 PH 发病机制的研究显示 PH 的形成受环境和遗传因素的共同作用, 多种血管活性分子 (内皮素、血管紧张素 II、前列环素、一氧化氮、一氧化碳、硫化氢以及二氧化硫等) 及离子通道、信号通路均参与其中^[6-21]。儿童 PH 在诊断和治疗方面也取得了大量成果, 患儿的总体预后得到了明显改善。为了让国内儿科医生更好地了解儿童 PH 领域的最新进展, 进一步规范我国儿童 PH 的诊断和治疗, 中华医学会儿科学分会心血管学组和《中华儿科杂志》编辑委员会组织国内相关专家编写了该共识。

一、儿童 PH 及肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 的定义

PH 是一个血流动力学概念, 指各种原因所导致的肺循环血压异常增高。儿童 PH 的血流动力学定义与成人类似, 但在出生后早期有其特殊性。胎儿时期肺动脉压力和肺血管阻力均维持在较高水平, 出生后新生儿肺动脉压力有一个生理性下降的过程, 足月儿通常在生后 2 个月左右下降至正常成人水平。如果足月儿在出生 3 个月, 在海平面状态下、静息时右心导管检查测定的平均肺动脉压 (mean pulmonary artery pressure, mPAP) ≥ 25 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 则可以定义为 PH^[22-23]。这个标准为国内外所有成人及儿童 PH

临床试验和注册登记研究所采用。

PAH 是指肺小动脉病变所导致的肺动脉压力和阻力异常增高, 而肺静脉压力正常, 在血流动力学分类中属于毛细血管前性 PH。目前对于儿童 PAH 的血流动力学定义尚存在一定的争议, 根据国内外大多数专家的意见, 建议采用如下标准: 在海平面状态下、静息时, 右心导管检查 mPAP ≥ 25 mmHg; 肺动脉楔压 (pulmonary artery wedge pressure, PAWP) ≤ 15 mmHg; 肺血管阻力指数 (pulmonary vascular resistance index, PVRI) > 3 WU \cdot m²^[22-23]。

特发性肺动脉高压 (idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH) 是 PAH 的一种, 指没有已知的 PAH 相关基因突变、明确危险因素接触史及其他相关因素的一类特定疾病。世界卫生组织 (WHO) 于 2003 年举行的第 3 次世界肺高血压论坛 (world symposium of pulmonary hypertension, WSPH) 上已经废止了“原发性肺动脉高压 (primary pulmonary hypertension, PPH)”术语。

二、儿童 PH 的分类

WHO 先后召开 5 次论坛对 PH 进行分类和更新, 国内外成人 PH 均采用此分类标准。尽管儿童 PH 和成人 PH 在很多方面存在相似之处, 但儿童时期肺和肺部血管仍处于发育阶段, 合并遗传综合征较多见, 在病因学、病程以及治疗反应等方面与成人存在着一定的区别。WHO 的 PH 分类标准是否完全适用于儿童患者, 国内外也存在一定的争议。近年来有儿科专家提出了适用于儿童 PH 的 10 类分类法, 但尚未得到广泛应用, 目前国际上所有的儿童 PH 临床试验和注册登记研究均采用了 WHO 的分类标准。2013 年法国尼斯第 5 次 WSPH 上对 PH 的分类进行了更新 (表 1)。为了使新的分类能够普遍适用于成人和儿童, 在新的分类中特别增加了某些与儿童 PH 相关的病种, 尤其是与肺发育性疾病相关的 PH 受到了高度关注; 新生儿持续肺高血压 (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN) 是新生儿期特有的一种 PH, 与其他类型的

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.01.003

通信作者: 周爱卿, 200127 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, Email: fulijun50@sohu.com; 杜军保, 100034 北京大学第一医院儿科, Email: junbaodu1@126.com

PAH 差异很大,此次会议将其单独列为 1"类;另外,此次会议对先天性心脏病相关性肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease, APAH-CHD) 的临床分类也进行了更新(表 2)^[24]。

表 1 2013 年尼斯会议肺高血压临床分类

1. 肺动脉高压
(1) 特发性肺动脉高压
(2) 遗传性肺动脉高压
① BMPR2 基因突变
② ALK-1、ENG、SMAD9、CAVI、KCNK3 基因突变
③ 未知基因突变
(3) 药物和毒物诱导
(4) 相关因素所致
① 结缔组织病
② 人类免疫缺陷病毒感染
③ 门静脉高压
④ 先天性心脏病
⑤ 血吸虫病
1' 肺静脉闭塞病和(或)肺毛细血管瘤
1" 新生儿持续肺高血压
2. 左心疾病所致的肺高血压
(1) 左心室收缩功能障碍
(2) 左心室舒张功能障碍
(3) 心脏瓣膜疾病
(4) 先天性或获得性左心流入道或流出道梗阻,先天性心肌病
3. 肺部疾病和(或)缺氧所致的肺高血压
(1) 慢性阻塞性肺疾病
(2) 间质性肺疾病
(3) 其他同时存在限制性和阻塞性通气功能障碍的肺疾病
(4) 睡眠呼吸障碍
(5) 肺泡低通气综合征
(6) 慢性高原病
(7) 肺发育性疾病
4. 慢性血栓栓塞性肺高血压
5. 多因素所致不明机制的肺高血压
(1) 血液系统疾病:慢性溶血性贫血、骨髓增生性疾病、脾切除
(2) 全身性疾病:结节病、肺组织细胞增生症、淋巴瘤肌瘤病
(3) 代谢性疾病:糖原累积病、戈谢病、甲状腺疾病
(4) 其他:肿瘤性阻塞、纤维性纵隔炎、慢性肾衰竭、节段性肺高血压

三、儿童 PH 的病因

随着近年来儿童 PH 的注册研究受到广泛关注,儿童 PH 的流行病学特征及临床特点也更为清晰。WHO 临床分类中的所有类型的 PH 均可发生于儿童期,但在病因构成比例上与成人存在明显的差异,据“全球儿童肺动脉高压预后与策略研究”(TOPP 研究)统计^[25],除外第 2 大类 PH(左心疾病所致的 PH),儿童最常见的 PH 为第 1 大类 PH(约占 88%),其次为第 3 大类 PH(约占 12%),第 4 大

类和第 5 大类 PH 在儿童患者中非常少见。在第 1 大类 PH 中,57% 为特发性或遗传性 PAH(idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension, IPAH 或 HPAH);43% 为相关因素所致 PAH,其中 85% 为 APAH-CHD,而结缔组织病、人类免疫缺陷病毒感染、药物和毒物相关的 PAH 在儿童期较少见。在第 3 大类 PH 中,最常见的病因为支气管肺发育不良,约占 26%。此外,儿童 PH 患者合并遗传综合征者较多,13% 的患儿有染色体异常,其中最常见的是 21 三体综合征。

表 2 先天性心脏病相关性肺动脉高压的临床分类及特征

1. 艾森曼格综合征
该类患者存在心内和心外的大型缺损,早期表现为体-肺分流,随着时间的进展肺血管阻力进行性升高,最终导致分流方向出现逆转(肺-体分流)或双向分流;临床上常有发绀、红细胞增多和多器官受累的表现
2. 左向右分流(可手术或不可手术)
该类患者存在中或大型缺损,肺血管阻力轻至中度增加,仍存在体-肺分流,安静时可无发绀
3. 肺动脉高压并存先天性心脏病
该类患者肺血管阻力重度增加,不能用同时存在的小缺损来解释;其临床表现与特发性肺动脉高压很类似;手术关闭缺损对此类患者是禁忌的
4. 术后肺动脉高压
该类患者先天性心脏病已经通过手术纠正,术后无明显的残留血流动力学问题,但手术之后肺动脉高压持续存在或者经历数月或数年之后又出现了肺动脉高压;此类患者的病情往往进展很快

四、儿童 PH 的诊断

(一) 症状与体征

1. 症状:儿童 PH 患者临床症状缺乏特异性,容易被误诊。婴幼儿患者可出现食欲差、生长发育迟缓、倦怠、多汗、气急、心动过速、易激惹等表现;部分患儿可出现阵发性哭吵,或在用力后出现发绀。婴幼儿期以后的儿童 PH 患者的症状与成人相似,最常见的症状是活动后气急和乏力。晕厥也是儿童 PH 患者的常见表现,主要见于 IPAH 或 HPAH 患儿,也可见于先天性心脏病术后的 PAH 患儿,但在未经手术的艾森曼格综合征患儿中非常少见。其他症状还包括干咳、胸痛、胸闷、咯血、头晕、腹胀等。

2. 体征:右心室扩大可导致心前区隆起,并有抬举感。肺动脉压力增高可引起肺动脉瓣区第二心音亢进。三尖瓣关闭不全可引起三尖瓣区的收缩期反流杂音。肺动脉瓣关闭不全可引起肺动脉瓣区的舒张期杂音。右心衰竭时可出现颈静脉充盈或怒张、肝肿大、腹水及下肢水肿等^[26]。艾森曼格综合征患者可出现中央型发绀和(或)杵状指。与成人不同,尽管儿童 PH 患者在出现临床症状时肺动脉压力往往已经很高,但出现浮肿等右心衰竭表现者

远少于成人患者。

(二) 辅助检查

1. 心电图:可出现右心房、右心室肥厚、电轴右偏等表现,PH 患儿晚期可出现房性心律失常,室性心律失常较少见。心电图对 PH 的诊断有一定的参考价值,但敏感性和特异性均不高,不能作为 PH 的筛查手段。

2. 胸部 X 线片:PH 患儿的胸部 X 线特征包括:右心房、右心室增大,肺动脉段突出,肺门血管影粗密,周围血管纹理减少,有时呈枯枝样改变;左心疾病所致的 PH 患儿胸部 X 线片上常有肺淤血的征象。胸部 X 线片还有助于发现原发性肺部疾病。但胸部 X 线片正常并不能完全排除 PH,尤其是轻、中度患儿。

3. 超声心动图:超声心动图是最重要的筛查 PH 的无创性检查方法。二维超声心动图可显示 PH 所引起的心脏的形态学改变,如右心房、右心室增大、室间隔平直或突向左心室、右心室壁增厚及主肺动脉扩张等;在不合并肺动脉瓣狭窄、闭锁及右心室流出道梗阻时,肺动脉收缩压等于右心室收缩压,因此可通过超声多普勒测量右心室与右心房的反流压差来估测肺动脉收缩压,多项研究证实经胸多普勒超声心动图估测的肺动脉收缩压与右心导管测量值具有良好的相关性。超声心动图还可用于评价右心室的功能,评估 PH 的严重程度和预后,特别是右心室舒张期与收缩期时限比值、三尖瓣环收缩期位移、左心室偏心指数、右心大小和心包积液等都与预后相关。

4. 肺功能和动脉血气分析:肺功能检查和动脉血气分析可了解患儿有无通气障碍及弥散障碍,有助于发现潜在的肺实质或气道疾病。

5. 胸部 CT 及 CT 血管造影:胸部 CT 可了解有无肺部病变及其程度,CT 血管造影可用于慢性血栓栓塞性肺高血压 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) 和先天性心脏病的诊断。

6. 肺通气灌注扫描:肺通气灌注扫描对于 CTEPH 有重要的诊断价值,扫描结果正常可以有效地排除 CTEPH。

7. 睡眠监测:睡眠呼吸障碍在儿童中并不少见,部分患儿可合并 PH,因此对 PH 患儿应常规进行睡眠呼吸监测。

8. 心脏 MRI:可直接评价右心室大小、形状和功能;可测量每搏量、肺动脉扩张能力及右心室质量等参数;还可用于 PH 患儿的随访研究,每搏量下

降、右心室舒张末期容积增加、左心室舒张末期容积减少均提示预后不良。

9. 血液学检查及自身免疫抗体检测:常规进行血常规、血生化、甲状腺功能、自身免疫抗体检测、人类免疫缺陷病毒抗体及肝炎病毒抗体等相关检查,有助于发现 PH 的潜在病因。氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 是评价 PH 患者右心功能和病情严重程度的重要指标,肌钙蛋白 T、尿酸、高密度脂蛋白胆固醇对 PH 的预后也有评估作用。

10. 腹部超声:有助于诊断或排除肝硬化、门静脉高压、肝脏血管畸形所致的 PAH。

11. 右心导管检查:是诊断 PH 的金标准,对于右心功能正常的 PAH 患儿相对比较安全,但对于右心衰竭者检查时易诱发 PAH 危象,甚至导致死亡。因此需要待心功能稳定后再考虑进行右心导管检查,并做好围术期并发症防治的充分准备。右心导管检查的应用价值取决于所获取资料的准确性和完整性。右心导管检查获得的参数包括:(1) 心率、体循环血压和动脉血氧饱和度;(2) 上、下腔静脉压力和血氧饱和度;(3) 右心房、右心室压力和血氧饱和度;(4) 肺动脉压力和血氧饱和度;(5) PAWP;(6) 心输出量、心指数;(7) 全肺血管阻力指数;(8) PVRI;(9) 体循环血管阻力指数^[26]。

12. 急性肺血管扩张试验 (acute pulmonary vasodilator testing, APVT):APVT 是评价肺血管反应性的一种有效方法,对 PAH 治疗方法的选择及预后判断具有重要的指导意义。对于可能长期服用钙通道阻滞剂 (calcium channel blockers, CCBs) 的 IPAH 患者及先天性心脏病合并重度 PAH 的患者,建议行 APVT,从而为药物治疗或外科手术指征的选择提供参考。国外通常选择一氧化氮吸入或依前列醇静脉注射进行 APVT,但目前国内可供选择的试验药物只有静脉注射腺苷或雾化吸入伊洛前列素^[27-28] (表 3)。

儿童 IPAH 的 APVT 目前尚无统一的阳性标准^[29],在儿童 IPAH 中曾使用 Barst 标准:试验后 mPAP 下降 ≥ 20%,心输出量增加或不变,肺循环血

表 3 急性肺血管扩张试验药物使用方法

药物及给药途径	半衰期 (s)	起始剂量 [$\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]	剂量调整方法
静脉注射腺苷	5 ~ 10	50	每 2 分钟增加 25 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,至最大剂量 200 ~ 300 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 或最大耐受量
雾化吸入伊洛前列素	300 ~ 1 500	0.025	持续吸入 10 min

管阻力 (PVR) 与体循环血管阻力 (SVR) 的比值 (PVR/SVR) 降低或不变。此后在成人和儿童 IPAH 中较常用的为改良 Rich 标准: 试验后 mPAP 和 PVR 下降 $\geq 20\%$, 心输出量增加或不变。但在成人患者的研究中发现改良 Rich 标准在预测 CCBs 治疗 IPAH 的有效性方面容易出现假阳性结果, 因此目前在成人 IPAH 中推荐更加严格的 Sitbon 标准: 试验后 mPAP 下降 ≥ 10 mmHg 且绝对值 ≤ 40 mmHg, 心输出量增加或不变。儿童 IPAH 的 APVT 缺乏足够的循证医学依据, 其阳性标准还需要进一步研究。现阶段可考虑借鉴成人的 Sitbon 标准, 从而为儿童患者服用 CCBs 提供更大程度的安全性。

13. 肺动脉造影检查: 肺动脉造影可用于 CTEPH 的确诊和外科手术指征的筛选, 也有助于肺血管炎、肺动静脉瘘、肺静脉狭窄、肺动脉内肿瘤的诊断。

(三) 心肺功能评价

1. 6 min 步行距离试验 (6MWT) 和心肺运动试验: 6MWT 是评价 PH 患者运动耐量的常用方法, 主要应用于 8 岁以上无智力障碍的患儿。但 6MWT 可能受到年龄、身高、体重以及理解能力等因素的影响, 其可靠性还有待于进一步研究证实。心肺运动试验也可用于学龄后 PH 患儿心肺功能的评价, PH 患儿的有氧耐量和峰值氧耗量通常明显减低。

2. WHO 功能分级: WHO 功能分级是评价 PH 患者病情严重程度和预后的重要指标之一, 有研究证实 WHO 功能分级可作为不同类型儿童 PH 患者病情恶化和生存率的预测指标。但 WHO 功能分级不太适合于婴幼儿 PH 患者。近年来有儿科专家根据不同年龄段儿童的特点提出了儿童 PH 的功能分级标准, 但目前尚未得到广泛应用。

(四) 儿童 PH 病情严重程度及预后的评估

对于 PH 患儿病情严重程度和预后的评估, 可以根据以下方面进行判断^[22] (表 4)。

(五) 儿童 PH 的诊断策略及流程

由于 PH 的病因众多, 分类复杂, 因此建议疑诊为 PH 的患儿接受专业医师诊治, 进行全面的诊断和功能评价, 积极寻找其潜在的病因, 并根据规范的诊断流程进行逐一排除或确诊。在诊断思路, 应首先考虑在儿童中发病率较高的 APAH-CHD、第 2 大类的左心疾病所致 PH 和第 3 大类的呼吸系统疾病所致 PH, 然后再考虑第 4 大类的 CTEPH, 排除所有的已知病因后再考虑 IPAH 的可能性。诊断流程可参照图 1^[22,30]。

五、APAH-CHD 的诊断与评价

表 4 儿童肺高血压的病情严重程度及预后评估的决定因素

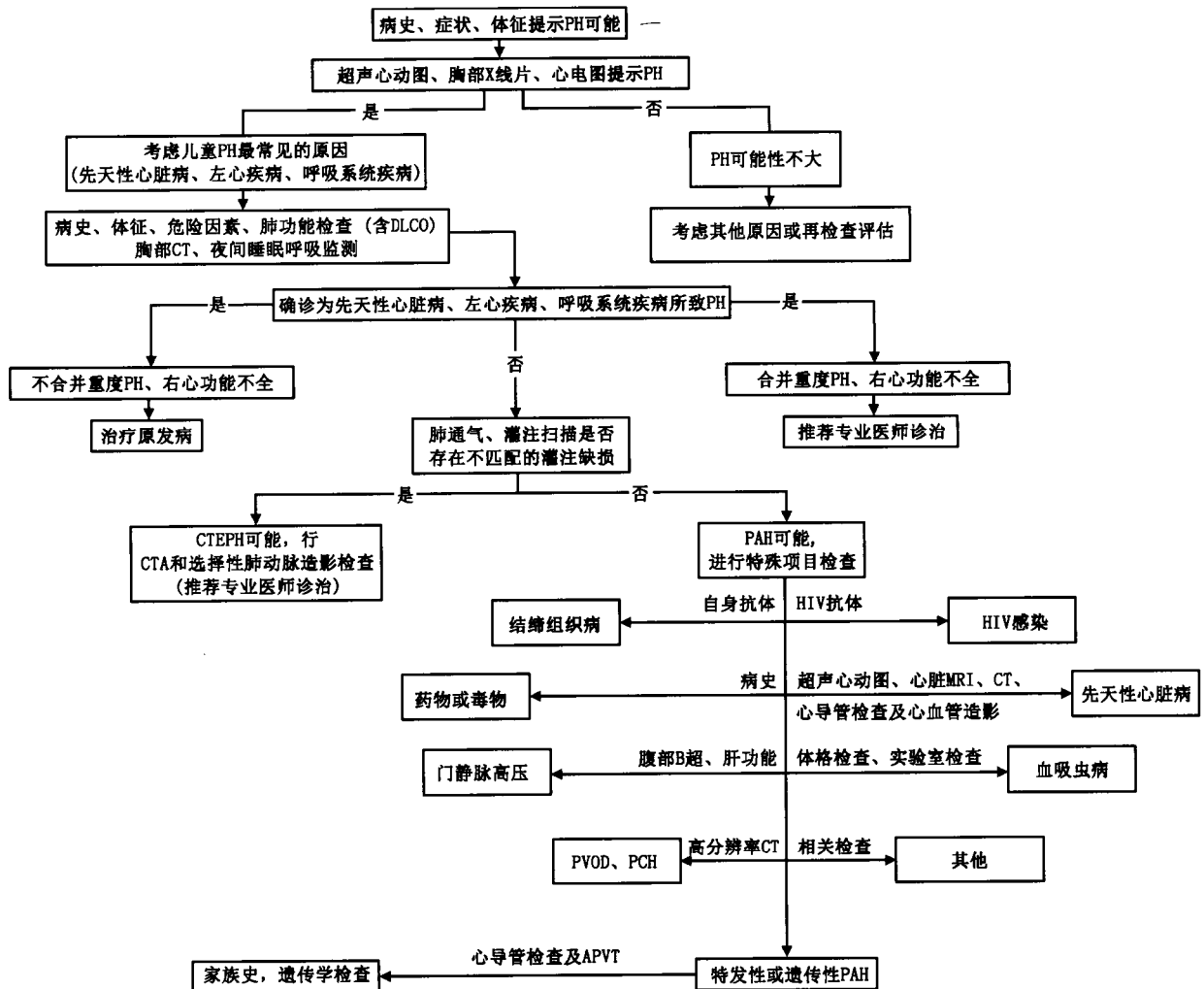
决定因素	低危	高危
右心衰竭	无	有
症状进展	无	有
晕厥	无	有
生长发育	正常	落后
WHO 功能分级	I、II	III、IV
血浆 BNP 或 NT-proBNP 水平	轻度升高	明显升高
超声心动图	无右心室明显增大或功能不全, 无心包积液	右心室明显增大或功能不全, 有心包积液
血流动力学	体循环 CI > 3.0 L/(min·m ²), mPAP/mSAP < 0.75 , APVT 阳性	体循环 CI < 2.5 L/(min·m ²), mPAP/mSAP > 0.75 , RAP > 10 mmHg, PVRI > 20 WU·m ²

注: BNP: 脑钠肽; NT-proBNP: 氨基末端脑钠肽前体; CI: 心指数; mPAP/mSAP: 平均肺动脉压/体循环平均动脉压; APVT: 急性肺血管扩张试验; RAP: 右心房压; PVRI: 肺血管阻力指数; 1 mmHg = 0.133 kPa

先天性心脏病是引起儿童 PAH 最常见的原因之一, PAH 的性质和程度是决定先天性心脏病手术指征和效果的重要因素。APAH-CHD 按 PAH 的性质可分为动力性和梗阻性, 前者经外科手术或介入治疗后, 肺动脉压力可下降至或接近于正常水平, 为外科手术或介入治疗的适应证; 而后者由于肺小动脉已发生不可逆性病变, 如果进行外科手术或介入治疗, 术后会出现进行性的右心衰竭甚至死亡, 为外科手术或介入治疗的禁忌证^[31]。儿童 APAH-CHD 最常见于分流量较大的左向右分流型先天性心脏病, 如果不及时手术治疗, 肺血管病变可以由可逆性向不可逆性演变, 在临床上表现为由动力性向梗阻性发展。通常对于已经出现典型艾森曼格综合征表现的梗阻性 PAH 患者, 在判断 PAH 性质时并不困难; 但对于发绀不太明显的重度 APAH-CHD 患者, 其性质的评价有时较困难, 尚缺乏一种普遍认可的方法及统一的评价标准。

(一) 应用临床资料和无创性检查综合评价 APAH-CHD 的性质

对于左向右分流型先天性心脏病患儿, 根据 APAH-PAH 的发展阶段, 结合患儿的年龄、病史、症状、体征、心电图、胸部 X 线片及超声心动图等表现, 再通过经皮氧饱和度的测定以及超声多普勒检查了解心腔或大血管内血流的分流方向, 对于大部分患者, 尤其是轻、中度 PAH 患者, 可以对 PAH 的性质进行较为客观的评价 (表 5); 仍不能明确 PAH 性质的重度 APAH-CHD 患者, 再考虑进行心导管等



PH:肺高血压;DLCO:一氧化碳弥散量;CTA:CT血管造影;CTEPH:慢性血栓栓塞性肺高血压;PAH肺动脉高压;HIV:人类免疫缺陷病毒;PVOD:肺静脉闭塞病;PCH:肺毛细血管瘤;APVT:急性肺血管扩张试验

图 1 儿童肺高血压的诊断流程

有创性检查。

(二)心导管检查评价重度 APAH-CHD 的性质
左、右心导管检查及多种辅助检查是确诊 APAH-CHD 患者 PAH 严重程度和性质的金标准。

1. 血流动力学评价:心导管检查能获取许多重要的血流动力学参数(表 6),但在分析这些参数时,必须熟知这些参数的临床意义及其局限性和影响因素,结合其他临床资料进行综合评价^[32]。

表 5 左向右分流型先天性心脏病相关性肺动脉高压的临床评价

特征	动力性 PAH 征象	梗阻性 PAH 征象
年龄(岁)	多 < 2	多 > 2
病史	喂养困难、生长落后、气促、反复呼吸道感染	无明显临床症状或随年龄增长症状改善
体检	心前区活动度增强,典型杂音,P2 分裂或轻度亢进,心尖部舒张中期杂音	可见发绀,心前区活动度减弱,P2 明显亢进,典型杂音减弱、消失,心尖部舒张中期杂音消失,肺动脉瓣舒张早期反流性杂音
经皮氧饱和度(%) ^a	正常(≥95)	减低(<92)
胸部 X 线片	心影增大、肺血多	心影正常、肺血少、肺动脉呈“剪枝状”
心电图	左心室肥厚、电轴左偏、侧壁心前区导联 q 波存在	右心室肥厚、电轴右偏、侧壁心前区导联 q 波消失
超声心动图	左心房、左心室增大,明显左向右分流	左心房、左心室无增大,右心房、右心室增大,双向分流或右向左分流

注:PAH:肺动脉高压;^a对于动脉导管未闭患者,应测量下肢的经皮氧饱和度

表 6 左向右分流型先天性心脏病合并重度肺动脉高压的血流动力学评价

参数	动力性 PAH 征象	梗阻性 PAH 征象
肺动脉压力/体循环动脉压力	<0.8	≥1.0
动脉血氧饱和度(%)	≥95	<92
肺循环血流量/体循环血流量	≥1.5	<1.5
肺动脉楔压(mmHg)	≥12	<12
肺血管阻力指数(WU·m ²)	<6	≥8
肺血管阻力/体循环血管阻力	<0.3	>0.5

注:PAH:肺动脉高压;1 mmHg=0.133 kPa

(1) 动脉血氧饱和度(SaO₂)及肺循环血流量/体循环血流量(Qp/Qs)的测定及评价:对于无明显肺部疾病的左向右分流型先天性心脏病患儿,SaO₂可反映心内或大血管水平的分流方向,与肺血管阻力密切相关,SaO₂降低常提示存在双向或右向左分流,是诊断艾森曼格综合征的重要依据之一;但对于合并心功能不全的左向右分流型者,也有可能出现SaO₂暂时性下降,经治疗后可恢复正常,此时并不能作为梗阻性 PAH 的诊断依据。Qp/Qs 是反映肺血管床状态的重要参数,是目前最常用的评价分流量的方法。对于缺损较大的左向右分流型先天性心脏病患者,在 PAH 早期,肺血管阻力相对较低,左向右分流量较大,Qp/Qs 常 ≥1.5^[33];而在梗阻性 PAH 时,肺血管阻力明显增高,左向右分流量减少,甚至出现双向分流或右向左分流,Qp/Qs 常 <1.5。

(2) PAWP 的测定及评价:在无肺静脉狭窄、左心室流入道梗阻等的情况下,PAWP 与左心房压、左心室舒张末压基本相等,可以反映左心室的容量负荷和肺血管床的生理状态,从而为 PAH 性质的判断提供较为客观的依据。对于缺损较大的左向右分流型先天性心脏病患者,在 APAH-CHD 的发展早期,体-肺循环分流量较大,左心室容量负荷增加或出现左心功能不全,PAWP 往往 ≥12 mmHg,尤其是 PAWP ≥15 mmHg 为诊断动力性 PAH 的重要依据之一;而在 APAH-CHD 晚期,随着体-肺循环分流量减少或消失,左心室容量负荷的减轻,PAWP 往往 <12 mmHg,是诊断梗阻性 PAH 的必要条件^[32]。

(3) PVRI 及 PVR/SVR 的测定及评价:PVRI 在一定程度上能反映肺小动脉病变的严重程度,但在实际测量时容易出现误差,从而使单一 PVRI 参数作为评价外科手术指征的可靠性受到影响。PVRI 的计算是以心输出量为基础的,Fick 法是测量先天性心脏病患者心输出量最常用的方法,其误差主要来源于氧耗量,采用查表法推算氧耗量或者采用仪

器直接测量氧耗量时的误差,都可能影响心输出量的精确性;此外,在测定血氧饱和度时,采血部位和方法的不规范都可能给心输出量的计算带来误差,因此规范的诊断性心导管术及精确的氧耗量测量对于 PVRI 的计算非常重要。PVR/SVR 是肺血管阻力和体循环血管阻力的比值,是一个相对性指标,不受氧耗量的影响,在临床中也得到了较为广泛的应用,但需要精确测定血氧饱和度以及体、肺循环的压力。

2. APVT: APAH-CHD 患儿进行 APVT 是为了判断有无手术指征,与 IPAH 患者进行 APVT 的目的不同,因此不宜沿用 IPAH 患者中所总结出来的阳性标准。APAH-CHD 的 APVT 尚没有统一的阳性标准,目前国内较常用的标准为:如用药后 PVRI 下降幅度 >20%,并且绝对值 <6 WU·m²,PVR/SVR 下降幅度 >20%,并且最终比值 <0.3,则可判断为 APVT 阳性,可以考虑进行根治手术^[34]。虽然 APVT 对于先天性心脏病 PAH 性质的评价有一定的价值,但也存在局限性,不能仅凭该项试验作为 PAH 性质判断和手术指征的依据。如何选择更为理想的扩血管药物和血流动力学参数,建立以循证医学为基础的阳性标准,从而提高其诊断价值,还需要进一步研究。

3. 肺小动脉楔入造影:肺小动脉楔入造影能在活体上直接显示肺血管床结构和功能方面的变化,并与血流动力学及组织病理学检查结果有良好的相关性,从而为 PAH 性质的评价提供重要的参考。肺动脉压力正常时,肺血管分支均匀、丰富,末梢肺小动脉清晰,肺循环时间正常;轻至中度 PAH 时,肺小动脉分支减少、变细、边缘不整,肺循环时间延长;梗阻性 PAH 时,肺小动脉突然变细或终止,呈似修剪后树枝状,肺循环时间随 PAH 的程度加重而延长,肺毛细血管充盈度随 PAH 的严重程度增加而明显减少,或呈斑块状或岛屿状分布^[35]。

4. 异常通道堵塞试验:该方法尤其适用于动脉导管未闭伴重度 PAH 的患儿,可为 PAH 性质的判断和手术指征的选择提供重要依据。在动脉导管未闭试封堵后,如果肺动脉收缩压下降 >20%,同时伴有 PVRI 下降,而主动脉压力无明显下降,SaO₂ 不下降或上升,观察 20 min 以上无全身不良反应,则可进行永久性堵塞治疗^[36]。

(三) 应用心导管检查资料综合评价重症 APAH-CHD 的性质

鉴于采用单一的血流动力学参数评价 PAH 性质受到多种因素的影响,1998 年黄美蓉等^[32]报道

了左向右分流型先天性心脏病伴重度 PAH 的综合研究结果^[32], 将 5 项指标 (年龄、 SaO_2 、 Q_p/Q_s 、PAWP、PVRI) 作为鉴别 PAH 性质的主要参数, 如果 3 项或以上符合梗阻性 PAH 的征象, 则提示梗阻性 PAH 的可能性, 需常规进行肺小动脉楔入造影、APVT 或异常通道堵塞试验 (适用于动脉导管未闭患者), 从而进一步评估 PAH 的性质。经过综合评价后, 大部分患者可获得明确诊断。

研究表明 PAWP 是一个能够直接、稳定地反映肺血管床生理状态的参数, 肺小动脉楔入造影是一种能够在活体上直接显示肺血管床生理与结构改变的方法, 一般不受其他因素的影响, 对 PAH 性质的评价具有重要的参考价值。在此基础上再结合 SaO_2 、 Q_p/Q_s 、PVRI 等参数对 PAH 性质进行综合评价, 可以得到较单一参数评价更为可靠的结论^[36]。

(四) APAH-CHD 性质评价的策略及流程

先天性心脏病的病种繁多, 不同 APAH-CHD 患者的 PAH 严重程度不一, 在评价 PAH 的性质时, 需要遵循合理的诊断流程, 采取个体化的诊断策略。对于 APAH-CHD 患者, 尤其是左向右分流型先天性心脏病患者, 采用以下流程进行分步评估, 可以对绝大多数的 PAH 性质进行明确的判断, 但仍然会有少数临界病例不能完全明确 PAH 的性质, 则可以服用 3~6 个月的 PAH 靶向治疗药物后重新进行评估 (图 2)。

肺循环长时间的高血流量的灌注是 APAH-CHD 形成的主要原因, 但也有少数患者仅存在小的缺损, 肺动脉压力和阻力却显著升高, 难以用小的缺损和分流来解释, 其临床表现与 IPAH 很类似。从长期预后来看缺损的存在对于此类患者是有益的, 可以在右心压力显著升高时通过右向左分流起到一定程度的减压作用, 尤其是在活动时可缓解肺动脉压力的急骤升高; 并有助于维持有效的左心输出量, 提供组织足够的灌注和氧供。因此, 对于此类患者要仔细分析 PAH 形成的原因, 正确进行 PAH 性质的评价, 切忌盲目进行外科纠治手术。

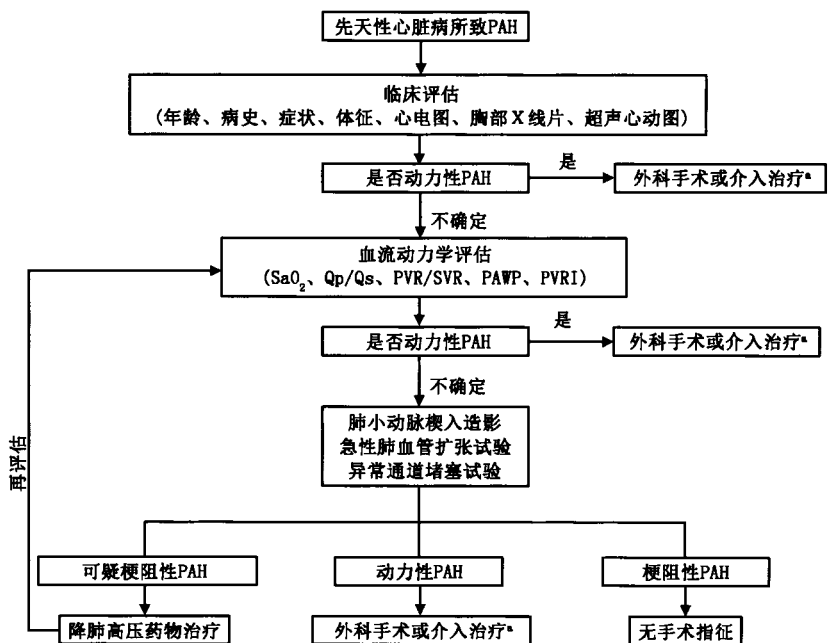
六、儿童 PH 的治疗

PH 是一组多病因的疾病, 应根据 PH 的临床分类选择相应的治疗

方案。对于 APAH-CHD, 早期外科手术可避免发生不可逆性的肺血管病变; 对于左心疾病相关 PH, 应以治疗原发病为主要目标; 而对于存在严重阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的患儿, 采用扁桃体、腺样体切除术治疗, 部分患儿的肺循环血流动力学指标可以完全恢复正常。另外有些 PH 的形成可能与多种因素有关, 则需要根据患儿的病情, 制定个体化的治疗方案。

随着对 PAH 发病机制研究的深入, PAH 的药物治疗获得了长足的进展。目前已经明确前列环素途径、一氧化氮途径、内皮素途径 3 条经典信号传导通路在 PAH 的发生、发展过程中起重要作用, 针对上述 3 条经典途径相继开发出了多种靶向治疗药物, 这些药物的有效性和安全性在成人 PAH 患者中得到了大量临床试验的验证。近年来以目标为导向的靶向治疗在儿童 PAH 患者中的应用也日益增多, 但多为小样本的临床病例报道, 缺乏随机、对照的多中心临床研究。大多数治疗 PAH 的药物没有专门的儿童剂型, 也没有统一推荐的儿童剂量, 对于这些药物在儿童患者中的长期有效性和安全性也缺乏足够的了解。尽管如此, 这些特异性肺血管扩张剂为儿童 PAH 患者带来了希望。

由于儿童 PAH 治疗的循证医学依据有限, 主要是借鉴成人 PAH 的治疗经验, 至今尚缺乏儿童 PAH



PAH: 肺动脉高压; SaO_2 : 动脉血氧饱和度; Q_p/Q_s : 肺循环血流量/体循环血流量; PVR/SVR: 肺循环血管阻力/体循环血管阻力; PAWP: 肺动脉楔压; PVRI: 肺血管阻力指数; * 根据需要可联合降低肺动脉压力药物治疗

图 2 先天性心脏病相关性肺动脉高压性质的评价流程

治疗的指南及专家共识。根据 PAH 的最新治疗进展,结合国内外儿童 PAH 的诊治经验,本共识提出了儿童 PAH 治疗的初步建议。该原则主要适用于 WHO 肺高血压分类中的第 1 大类即 PAH,肺静脉闭塞病、肺毛细血管瘤相关的 PAH 除外。

(一)一般治疗

1. 运动康复训练:适量的体力活动对 PAH 患儿可能是有益的,但应以不出现呼吸困难、胸痛和晕厥等症状为宜。

2. 避免海拔高造成的低氧:低氧可加重 PAH 患儿肺血管的收缩,应避免患儿进入高原地带,在乘坐飞机时建议吸氧。

3. 预防感染:应积极预防肺部感染,一旦出现肺部感染,应尽早诊断、及时治疗。

4. 心理治疗:积极开展对患儿及其家长的心理支持,消除 PAH 患儿的心理障碍,增强治疗信心,促进康复。

(二)支持治疗

1. 氧疗:对于血氧饱和度 < 91% 的 PH 患者(先天性心脏病除外),建议吸氧治疗。当先天性心脏病患儿出现右向左分流时,即使吸氧也不能改善低氧血症。

2. 口服抗凝剂:抗凝药物的使用仍存在争议,尤其是对于婴幼儿,需权衡其利弊。但对于明显右心衰竭的患者,一般主张进行抗凝治疗。

3. 利尿剂:PAH 患儿合并右心衰竭时常出现体液潴留,导致腹部脏器充血、周围性水肿,严重者可以出现腹水。使用利尿剂能明显减轻症状,改善病情。但对于某些依赖前负荷而维持有效心输出量的患儿,应避免过度利尿;对于严重的高血红蛋白血症的患儿,利尿剂可增加卒中和相关并发症的风险,需谨慎使用。

4. 正性肌力药物:对于合并右心衰竭的 PAH 患儿,短期应用洋地黄可增加心输出量,但长期应用的效果尚不清楚。对于终末期的 PAH 患者采用多巴胺、多巴酚丁胺或米力农等正性肌力药物进行治疗,可以使部分临床症状得到一定程度的改善。

(三)肺血管扩张剂

1. CCBs:CCBs 是一种传统的血管扩张剂,20 世纪 80 年代被广泛应用于 IPAH 的治疗,但目前已明确仅少数 IPAH 患者对 CCBs 有反应。在应用 CCBs 前行 APVT,只有 APVT 阳性的患者才能从 CCBs 治疗中获益,盲目应用 CCBs 可导致病情恶化甚至死亡。非对照的临床试验证实,对于 APVT 阳性的

IPAH 患儿,长期服用高剂量的 CCBs 可提高其生存率,其结果与成人患者类似^[37]。APVT 阳性患儿应根据心率情况选择不同种类的 CCBs,基础心率较慢的患儿可选择硝苯地平,基础心率较快的患者可选择地尔硫草,维拉帕米负性肌力作用较大,故不推荐使用。通常先给予常规起始剂量,密切观察患儿血压、心率、心律、心电图及临床症状变化,数周内逐渐增加至最大耐受剂量。CCBs 治疗有效者临床症状可以得到明显改善,肺动脉压力可下降至接近正常水平,但不一定能长久维持,需要密切进行随访,必要时可以重复进行 APVT。如果 CCBs 治疗后临床症状和血流动力学参数无明显改善,需要尽早更换靶向治疗药物。艾森曼格综合征患儿不建议应用 CCBs 治疗^[5];对于 1 岁以下的婴儿患者,由于 CCBs 的负性肌力作用,也不建议应用 CCBs 治疗^[22]。

2. 前列环素类似物:前列环素是一种强有力的血管扩张剂,通过刺激环磷酸腺苷的产生而诱导血管平滑肌舒张,并能够抑制平滑肌细胞增殖及血小板聚集。前列环素类似物是 PAH 靶向治疗药物中最早上市的一类药物,目前研制出多种前列环素类似物。伊前列醇、曲前列尼尔均可改善 IPAH 患儿血流动力学参数和生活质量,提高其生存率^[38],是 WHO 推荐的心功能 III、IV 级 PAH 患者的一线用药,但目前伊前列醇尚未进入中国市场,曲前列尼尔注射剂已经得到国家食品药品监督管理局的批准并在国内开始临床应用,但是尚缺少儿童的适应证。伊洛前列素在儿童 IPAH、APAH-CHD 以及 PPHN 患者中均有应用报道,并且在 PAH 患儿的 APVT 中也进行了少量应用,但尚没有统一的推荐剂量^[39];此外伊洛前列素半衰期较短,每天需要吸入 6~9 次,婴幼儿难以掌握正确的吸入方法,并可能诱发支气管痉挛,在一定程度上限制了该药在儿童中的推广应用。但是伊洛前列素在重症监护患儿中的应用引起了重视,有研究证实在先天性心脏病患儿围术期的 PAH 危象中,雾化吸入伊洛前列素有显著疗效,可替代吸入用一氧化氮^[40]。

3. 5 型磷酸二酯酶抑制剂:此类药物能选择性抑制 5 型磷酸二酯酶对环磷酸鸟苷的水解,从而提高环磷酸鸟苷的浓度,增强其舒张血管的作用,同时也有抑制肺血管平滑肌细胞增生及肺血管重构的作用。西地那非和他达拉非相继被美国食品药品监督管理局批准用于成人 PAH 的治疗,2011 年欧洲药品管理局批准西地那非应用于 1~17 岁的儿童 PAH 患者,其推荐剂量为:体重 < 20 kg: 10 mg,

3 次/d; 体重 ≥ 20 kg, 20 mg, 3 次/d。2012 年报道的西地那非治疗儿童 PAH 的全球多中心 STARTS-1 研究表明^[41], 中、高剂量的西地那非能改善儿童 PAH 患者的峰值氧耗量、血流动力学参数和功能分级, 但低剂量的西地那非无明显效果; 其延伸试验 STARTS-2 表明^[42], 接受高剂量西地那非治疗的儿童 PAH 患者的死亡风险增加。对于上述两项研究结果目前存在广泛的争议和不同的解读。因此, 西地那非治疗儿童 PAH 的有效性和安全性需要进一步研究, 儿童患者的最佳给药剂量也有待进一步确定, 现阶段不推荐使用高剂量的西非。他达拉非应用于儿童的研究也正在进之中。

4. 内皮素受体拮抗剂: 内皮素 1 是由内皮细胞释放的强烈的血管收缩剂, 内皮素受体拮抗剂可通过阻断内皮素 1 与其受体的结合从而发挥舒张血管作用。目前在中国上市的内皮素受体拮抗剂包括双重内皮素受体拮抗剂波生坦以及选择性内皮素受体拮抗剂安立生坦。

波生坦作为口服治疗药物, 在我国儿科领域目前该药正处于临床研究阶段。国外应用波生坦治疗儿童 PAH (包括 IPAH 和 APAH-CHD) 的非对照的开放式 BREATHE-3 研究首次证实^[43], 波生坦可安全应用于儿童 PAH 的治疗, 明显改善儿童 PAH 患者的血流动力学参数。随后开展的多中心、前瞻性、非对照的开放式 FUTURE-1 研究及其延伸研究 FUTURE-2 亦证实了儿童 PAH 患者长期服用波生坦的安全性和有效性^[44]。此后更多研究证实了波生坦治疗儿童 IPAH 和 APAH-CHD 的疗效和安全性^[45], 2009 年欧洲药品管理局批准波生坦用于 2 岁以上的儿童 PAH 的治疗, 但最佳剂量仍在研究之中, 目前推荐的剂量为 2 mg/kg, 2 次/d, 但药代动力学研究证实儿童患者采用该剂量并不能达到与成人患者相当的血药浓度, 进一步增加单次给药剂量也不能有效提高儿童患者的血药浓度。波生坦最常见的副作用为转氨酶升高, 主要由竞争性抑制胆盐运输所致, 波生坦所致的转氨酶升高是剂量依赖性的, 在减量或停药后可以恢复, 尚无永久性肝功能损害的报道。儿童发生肝损害的几率比成人要低, 成人患者发生率约为 10%, 而儿童为 3% 左右。建议治疗期间至少每个月监测 1 次肝功能。安立生坦对于儿童患者的疗效和安全性研究正在进之中。

5. 吸入一氧化氮: 一氧化氮是由血管内皮细胞产生的重要血管舒张因子, 是一种选择性的肺血管扩张剂。多中心临床对照试验证实, 吸入一氧化氮

用于治疗足月儿和早产儿 PPHN, 能迅速降低肺动脉压力、改善肺血流, 从而减少对体外膜肺治疗的需求; 此外对先天性心脏病围术期的反应性 PAH 和 PAH 危象也有较好的治疗效果。但吸入一氧化氮操作复杂, 长期持续吸入能够抑制内源性一氧化氮的产生, 并有一定的毒副作用, 目前对长期吸入的疗效和安全性等问题尚不十分清楚。

6. 联合用药: 对于儿童 PAH 患者采用单药治疗病情不改善或有严重的右心衰竭时, 推荐早期联合用药。在联合用药时可选择 2 种作用机制不同的药物进行初始联合或序贯联合, 联合用药后需要重新评价其有效性和不良反应。目前在儿童 PAH 患者中进行联合治疗的病例也在不断增加, 最近的一项儿童 PAH 的多中心研究表明, 采用 2 种或 3 种靶向药物联合治疗的生存率要优于单一靶向药物的治疗^[46]。

(四) 房间隔造口术和降主动脉-左肺动脉分流术

对于 WHO 心功能 IV 级或反复晕厥的患儿, 在最大限度的药物治疗后病情无改善, 可考虑进行房间隔造口术, 但对于晚期患者应充分地考虑其潜在的风险。对于肺动脉压力超过体循环血压的严重 IPAH 患儿, 也有采用降主动脉-左肺动脉分流术 (Potts 分流术) 姑息治疗的报道。

(五) 肺移植

对于药物治疗无效的严重 PAH 患者, 肺移植或心肺移植是最后的选择, 但对于儿童患者, 供体匮乏限制了移植手术的广泛开展。

(六) 儿童 PAH 的治疗策略

2013 年 WHO 儿童 PH 工作组以 2009 年美国心脏病学会基金会和美国心脏学会共同颁布的成人 PAH 专家共识为基础^[4], 结合当前儿童 PAH 的诊治经验, 提出了儿童 PAH 的治疗策略 (主要适用于 IPAH)^[22]: 所有确诊为 PAH 的患儿都建议到专科医疗机构接受治疗; 在强心、利尿、吸氧和抗凝等一般治疗的基础上, 在无明确禁忌证的前提下先行右心导管检查和 APVT。对于年龄 > 1 岁并且 APVT 阳性的患儿, 可选用高剂量的 CCBs 进行治疗, 在服用 CCBs 后临床改善并持续反应者, 可以继续应用 CCBs; 如果出现临床恶化, 则需要再次进行评估并调整治疗方案。对于 APVT 阴性以及服用 CCBs 后疗效不好或无持续效果者, 则需要根据危险分层制定相应的治疗方案: 对于低危患者, 可首选口服的内皮素受体拮抗剂 (如波生坦、安立生坦) 或 5 型磷酸

二酯酶抑制剂(如西地那非、他达拉非)进行单药治疗,如果效果不好但临床评估后仍属于低危范畴的,也可试用雾化吸入的前列环素类似物(如伊洛前列素)。对于单药治疗后临床恶化的病例,需要考虑早期联合药物治疗。而对于高危患儿,静脉滴注依前列醇或曲前列尼尔为首选治疗方案,也可考虑皮下注射曲前列尼尔或早期联合药物治疗。在最大限度的药物治疗后病情仍然恶化的患儿,则可考虑房间隔造口术或肺移植术。

PAH 患儿对于药物的反应性很难预测,有些患者在用药后病情明显改善,而另外一些患者对药物没有反应性,并且病情急剧恶化,因此需要密切观察药物的疗效,及时调整治疗方案。同时应加强随访工作并进行系统性再评估,有时根据需要可重复进行心导管检查和 APVT,这对于长期应用 CCBs 的患者尤为重要。

(周爱卿 傅立军 沈捷 金红芳 韩玲
张清友 杜军保 整理)

专家委员会(按单位笔画顺序为序):山东大学齐鲁医院(赵翠芬);山东省立医院(王玉林、马沛然、汪翼);广东省心血管病研究所(李渝芬、张智伟);广州市妇女儿童医疗中心(黄萍);广西医科大学附属第一医院(庞玉生);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(李奋、陈树宝、周爱卿、傅立军);上海交通大学医学院附属新华医院(孙锟、陈笋);上海交通大学附属上海市儿童医院(沈捷、黄敏);中国医科大学附属盛京医院(于宪一);中国医学科学院阜外心血管病医院(荆志成);中国医科大学附属第一医院(张乾忠);中南大学湘雅二医院(王成);天津泰达国际心血管病医院(张宏艳);四川大学华西第二医院(华益民、刘瀚旻);兰州大学第二附属医院(董湘玉);北京大学第一医院(杜军保、金红芳、张清友);北京大学深圳医院(张双船);华中科技大学同济医学院附属协和医院(刘亚黎);华中科技大学同济医学院附属同济医院(卢慧玲);西安市儿童医院(王垒);西安交通大学医学院第一附属医院(张艳敏);江西省儿童医院(段君凯);吉林大学第一医院(孙景辉);安徽省立医院(陈名武);苏州大学附属儿童医院(吕海涛);河北医科大学第二医院(冯琳);武汉大学人民医院(江钟炎、黄星原);郑州大学第一附属医院(安金斗);青岛大学医学院附属医院(李自普);青岛市妇女儿童医院(王文棣);昆明市儿童医院(马越明);复旦大学附属儿科医院(宁寿葆、桂永浩、黄国英);哈尔滨儿童医院(李波);重庆医科大学附属儿童医院(田杰、钱永如);南京军区福州总医院(陈新民);南京医科大学附属南京儿童医院(王大为、秦玉明);首都医科大学附属北京儿童医院(杜忠东、袁越);首都医科大学附属北京安贞医院(金梅、韩玲);首都儿科研究所附属儿童医院(石琳、吴铁吉);香港玛丽医院(周启东);浙江大学医学院附属儿童医院(龚方威);湖北医药学院附属太和医院(李涛);温州医科大学附属第二医院育英儿童医院(陈其);湖南省儿童医院(陈智)

参 考 文 献

[1] 周爱卿, 张清友, 杜军保. 儿童肺动脉高压的研究现状与未

来[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(12): 881-885.

- [2] 杜军保, 唐朝枢. 肺动脉高压[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 120-145.
- [3] Galie N, Simonneau G. The fifth world symposium on pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(25 Suppl): D1-3.
- [4] McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(17): 1573-1619.
- [5] Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. Eur Heart J, 2009, 30(20): 2493-2537.
- [6] Hongfang J, Cong Bailin, Zhao Bin, et al. Effects of hydrogen sulfide on hypoxic pulmonary vascular structural remodeling[J]. Life Sci, 2006, 78(12): 1299-1309.
- [7] Xiaohui L, Junbao D, Lin S, et al. Down-regulation of endogenous hydrogen sulfide pathway in pulmonary hypertension and pulmonary vascular structural remodeling induced by high pulmonary blood flow in rats [J]. Circ J, 2005, 69(11): 1418-1424.
- [8] Chunyu Z, Junbao D, Dingfang B, et al. The regularory effect of hydrogen sulfide on hypoxic pulmonary hypertension in rats[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 302(4): 810-816.
- [9] Jin HF, Du JB, Li XH, et al. Interaction between hydrogen sulfide/cystathionine gamma-lyase and carbon monoxide/heme oxygenase pathways in aortic smooth muscle cells [J]. Acta Pharmacol Sin, 2006, 27(12): 1561-1566.
- [10] Li X, Du J, Jin H, et al. The regulatory effect of endogenous hydrogen sulfide on pulmonary vascular structure and gasotransmitters in rats with pulmonary blood flow [J]. Life Sci, 2007, 81(10): 841-849.
- [11] Sun Y, Tian Y, Prabha M, et al. Effects of sulfur dioxide on hypoxic pulmonary vascular structural remodeling[J]. Lab Invest, 2010, 90(1): 68-82.
- [12] Luo L, Liu D, Tang C, et al. Sulfur dioxide upregulates the inhibited endogenous hydrogen sulfide pathway in rats with pulmonary hypertension induced by high pulmonary blood flow [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 433(4): 519-525.
- [13] Bing W, Junbao D, Jianguang Q, et al. L-arginine impacts pulmonary vascular structure in rats with an aortocaval shunt [J]. J Surg Res, 2002, 108(1): 20-31.
- [14] 齐建光, 杜军保, 汤秀英, 等. 高肺血流所致肺血管结构重建时内源性一氧化氮体系的研究[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(3): 215-218.
- [15] Yun S, Junbao D, Limin G, et al. The regulating effect of heme oxygenase/carbon monoxide on hypoxic pulmonary vascular structural remodeling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 306(2): 523-529.
- [16] 宫丽敏, 杜军保, 赵卫红, 等. 缺氧时肺动脉平滑肌细胞血红素氧合酶/一氧化碳系统的变化及其对 I 型胶原的影响[J]. 北京大学学报: 医学版, 2003, 35(6): 571-575.
- [17] 沈捷, 周爱卿, 秦玉明, 等. 粘多糖与大鼠野百合碱性肺高压肺血管重建的相关性研究[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(12): 754-755.
- [18] 李筠, 周爱卿. 先天性心脏病肺高压肺血管功能与结构的改变[J]. 中国当代儿科杂志, 2001, 3(3): 212-214.

- [19] 李奋, 周爱卿, 陈树宝. 肺动脉高压及高肺血流对肺小动脉壁弹性蛋白降解与原弹性蛋白 mRNA 表达的影响[J]. 中华儿科杂志, 2000, 38(12): 733-737.
- [20] Qin Y, Zhou A, Ben X, et al. All-trans retinoic acid in pulmonary vascular structural remodeling in rats with pulmonary hypertension induced by monocrotaline[J]. Chin Med J (Engl), 2001, 114(5): 462-465.
- [21] Fu LJ, Zhou AQ, Huang MR, et al. A novel mutation in the BMPR2 gene in familial pulmonary arterial hypertension[J]. Chin Med J (Engl), 2008, 121(5): 399-404.
- [22] Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, et al. Pediatric pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(25 Suppl): D117-126.
- [23] Jin H, Yang J, Zhang Q, et al. Epidemiology and clinical management of pulmonary hypertension in children[J]. Korean Circ J, 2012, 42(8): 513-518.
- [24] Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(25 Suppl): D34-D41.
- [25] Berger RM, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study[J]. Lancet, 2012, 379(9815): 537-546.
- [26] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(11): 979-986.
- [27] Jing ZC, Jiang X, Han ZY, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Respir J, 2009, 33(6): 1354-1360.
- [28] 傅立军, 周爱卿, 郭颖, 等. 儿童特发性肺动脉高压的急性肺血管扩张试验[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(12): 886-889.
- [29] Douwes JM, van Loon RL, Hoendermis ES, et al. Acute pulmonary vasodilator response in paediatric and adult pulmonary arterial hypertension: occurrence and prognostic value when comparing three response criteria[J]. Eur Heart J, 2011, 32(24): 3137-3146.
- [30] Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(25 Suppl): D42-50.
- [31] 周爱卿. 先天性心脏病伴重度肺动脉高压性质评价及处理策略[J]. 中国小儿急救医学, 2008, 15: 512-514.
- [32] 黄美蓉, 周爱卿, 王荣发, 等. 先天性心脏病重度肺动脉高压性质的综合评价[J]. 中华儿科杂志, 1998, 36(2): 104-106.
- [33] Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) [J]. Eur Heart J, 2010, 31(23): 2915-2957.
- [34] Lopes AA, O'Leary PW. Measurement, interpretation and use of haemodynamic parameters in pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. [J] Cardiol Young, 2009, 19(5): 431-435.
- [35] 欧阳江勇, 周爱卿, 王荣发. 血液动力学检测及肺小动脉楔入造影对先天性心脏病肺动脉高压的评价[J]. 中华儿科杂志, 2000, 38(12): 738-741.
- [36] 周爱卿. 先天性心脏病心导管术[M]. 上海: 上海科技出版社, 2009.
- [37] Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, et al. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. Circulation, 2004, 110(6): 660-665.
- [38] Siehr SL, Ivy DD, Miller-Reed K, et al. Children with pulmonary arterial hypertension and prostanoid therapy: long-term hemodynamics[J]. J Heart Lung Transplant, 2013, 32(5): 546-552.
- [39] Mulligan C, Beghetti M. Inhaled iloprost for the control of acute pulmonary hypertension in children: a systematic review [J]. Pediatr Crit Care Med, 2012, 13(4): 472-480.
- [40] Limsuwan A, Wanitkul S, Khosithset A, et al. Aerosolized iloprost for postoperative pulmonary hypertensive crisis in children with congenital heart disease[J]. Int J Cardiol, 2008, 129(3): 333-338.
- [41] Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension[J]. Circulation, 2012, 125(2): 324-334.
- [42] Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, et al. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naive pediatric pulmonary arterial hypertension[J]. Circulation, 2014, 129(19): 1914-1923.
- [43] Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Clin Pharmacol Ther, 2003, 73(4): 372-382.
- [44] Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study[J]. Br J Clin Pharmacol, 2009, 68(6): 948-955.
- [45] Hislop AA, Moledina S, Foster H, et al. Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children[J]. Eur Respir J, 2011, 38(1): 70-77.
- [46] Zijlstra WM, Douwes JM, Rosenzweig EB, et al. Survival differences in pediatric pulmonary arterial hypertension; clues to a better understanding of outcome and optimal treatment strategies [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(20): 2159-2169.

(收稿日期: 2014-09-20)

(本文编辑: 孙艺倩)

· 作者须知 ·

《中华儿科杂志》新增“临床研究方法学园地”栏目

《中华儿科杂志》2015 年起增设“临床研究方法学园地”栏目,旨在从临床研究方法学和共性技术角度释疑解惑,以推动我国儿科临床研究能力和水平的提高。本栏目计划围绕儿科临床研究规范化和多中心临床研究中的共性方法学和技术问题,组织临床流行病学专家撰写相关文章,以小而专的形式从理论和实际操作两个层面介绍相关情况,给出解决问题的思路和建议。希望该栏目能够在临床流行病学专

家和儿科专家之间搭建一座桥梁,互相交流,取长补短,使我国儿科临床研究在规范化和多中心研究方面取得实质性突破,产出高质量论文和成果,推动儿科的学科发展和临床实践能力的提高。欢迎广大儿科医生关注本栏目并提出临床或科研实践中遇到的问题,《中华儿科杂志》编辑部将组织专家在本栏目撰文回应。