

# 2010年中国肺高血压诊治指南

荆志成(上海市肺科医院 肺循环科, 上海 200433)

肺高血压(pulmonary hypertension, PH)是一大类以肺动脉压力增高, 伴或不伴有小肺动脉病变为特征的恶性肺血管疾病, 往往引起右心功能衰竭甚至死亡<sup>[1]</sup>。PH已成为一类严重威胁人类身心健康的常见疾病<sup>[2]</sup>。

近十余年来随着国内外对肺高血压流行病学和发病机制, 病理学及病理生理学研究的深入, 诊断评价手段的不断丰富, 以及大规模临床治疗研究结果的公布, 特别是2008年世界卫生组织基于近期肺高血压领域最新研究进展制定了第四次PH诊断和治疗指南, 在此基础上, 2009年美国 and 欧洲均公布了更新后的肺动脉高压, (pulmonary arterial hypertension, PAH)和PH指南或专家共识<sup>[3, 4]</sup>。这些诊疗指南和专家共识规范了临床医师的诊疗行为, 显著改善了PH患者的生活质量和预后。

我国2007年公布的中国肺动脉高压诊断与治疗专家共识基于2003年世界卫生组织肺高血压诊疗指南制定, 对提高我国临床医师诊断意识及整体诊治水平发挥了重要作用<sup>[5]</sup>。欧美指南中更新的内容及近年来我国公布的肺动脉高压诊断和治疗临床研究结果均提示, 我们有必要及时更新我国对于肺动脉高压和肺高血压的指南文件, 用于指导临床实践。因此中华医学会心血管病分会肺血管病学组相关专家和中华心血管病杂志组织国内肺高压领域专家共同对我国指南进行修订更新。

为了便于读者了解某一诊疗方法的价值或意义, 本指南对支持各诊疗方法循证医学证据等级, 以国际通用的方式表达如下:

I类: 已证实和(或)一致公认某诊疗措施有益、有用和有效。

II类: 某诊疗措施的有用性和有效性的证据尚有矛盾或存在不同观点。

IIa类: 有关证据和(或)观点倾向于有用和有效。

IIb类: 有关证据和(或)观点尚不能充分说明有用和有效。

III类: 已证实和(或)一致公认某诊疗措施无用和无效并在有些病例可能有害。

对证据来源的水平表达如下:

证据水平A: 资料来源于多项随机临床试验或荟萃分析。

证据水平B: 资料来源于单项随机临床试验或多项非随机试验。

证据水平C: 专家共识和(或)小型试验结果。

## 1 专用术语说明与定义

1.1 专用术语说明 主要有肺高血压、肺动脉高压和特发性肺动脉高压3个专用术语。

肺高血压是指肺内循环系统发生高血压, 包括PAH、肺静脉高压和混合性肺高血压。整个肺循环, 任何系统或者局部病变而引起的肺循环血压增高均可称为肺高血压(简称: 肺高压), 对应英文为“pulmonary hypertension, PH”。目前可将PH分为5大类, 具体分类见PH的临床分类。

肺动脉高压是指孤立的肺动脉血压增高, 而肺静脉压力正常, 主要原因是小肺动脉原发病变或其他的相关疾病导致肺动脉阻力增加, 表现为肺动脉压力升高而肺静脉压正常, 跨肺压差需要正常, 所以需要肺毛血管瘤楔压(PCWP)才能诊断, 对应英文为“pulmonary arterial hypertension, PAH”。目前被划分为PH的第一大类。

特发性PAH是PAH的一种, 指没有PAH基因突变和明确危险因素接触史的一类特定疾

病，对应英文为“idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH”。

1.2 定义 PH是一个血流动力学概念，诊断标准：在海平面状态下、静息时、右心导管检查肺动脉平均压（mPAP） $\geq 25$  mm Hg。这个诊断标准为国内外所有PH临床试验和注册登记研究所采用<sup>[4]</sup>。正常人mPAP为（14 $\pm$ 3）mm Hg，最高不超过20 mm Hg。mPAP在21~24 mm Hg之间为临界PH<sup>[6]</sup>。

停止使用“运动时右心导管测量的mPAP $> 30$  mm Hg”作为PH诊断标准，主要原因是健康志愿者运动时mPAP也可超过30 mm Hg。另外取消静息时右心导管检查肺动脉收缩压 $> 30$  mm Hg的诊断标准。

根据PCWP、肺血管阻力（PVR）和CO的不同，制定PH的血流动力学分类如下<sup>[4]</sup>（表1）：

Dana Point分类区别于威尼斯分类之处有：

## 2 PH临床分类

1973年世界卫生组织召开的第一次原发性PAH会议将PH分为原发性PAH和继发性PAH两大类。1998年法国Evian会议根据PH的病理学特点、病理生理学特点和治疗方法的不同将PH分为5大类，并于2003年威尼斯会议对Evian诊断分类标准进行修订。2008年在美国Dana Point举行的第四次世界PH会议经过讨论达成共识，对PH的诊断分类进行新的更新（Dana Point分类，表2）<sup>[6]</sup>。

### 2.1 第一大类（PAH）

（1）取消家族性PAH诊断名称，改用遗传性PAH，原因是部分散发型特发性PAH患者尽管没有家族史，但携带特定的基因突变，而部分家族性PAH并未发现特定的基因突变。新分类并不要求对

遗传性PAH进行基因检测，因为对治疗并无帮助。

（2）对先心病相关性PAH进行临床分类和解剖-病理生理分类（表3）。

（3）对相关因素所致PAH进行较大变动，将血吸虫病、慢性溶血性贫血（如镰刀细胞病、地中海贫血、遗传性球形红细胞增多症、口形红细胞增多症及微血管溶血性贫血等）归于此类。

2.2 1'类 由于肺静脉闭塞病和肺毛细血管瘤与特发性PAH既有共同点也存在明显差异，因此难以完全与PAH分开。

2.3 第二大类（左心疾病相关）和第三大类（呼吸系统疾病或缺氧相关）未进行修订。

2.4 第四大类（慢性血栓栓塞性PH，CTEPH）由于没有准确区分两者的标准，因此不再分为近端与远端肺动脉栓塞。

2.5 第五大类（不明机制或多种因素所致PH）将发病机制不明的疾病归于此类，包括除溶血性贫血以外的其他血液系统疾病、全身性疾病、代谢性疾病及其他少见疾病等。

## 3 病理解剖

第一大类PAH的病理学特点：主要累及直径 $< 500$   $\mu\text{m}$ 的小肺动脉，特征性改变包括中膜肥厚、内膜向心性或偏心性增殖和纤维化、外膜增厚以及血管周围炎症细胞浸润、复合病变（丛样病变、扩张型病变）、局部血栓形成等，而肺静脉并不受累<sup>[7]</sup>。

第1'类病理学特点：肺静脉闭塞病主要累及肺间质内静脉和间质前静脉，表现为闭塞性纤维化病变、静脉肌化、毛细血管增殖、肺水肿、隐匿性肺泡出血、淋巴管扩张和淋巴结肿大及炎症

表1 PH的血流动力学分类

定义	血流动力学特点	备注
PH	mPAP $\geq 25$ mm Hg	适用所有分类
毛细血管前性PH	mPAP $\geq 25$ mm Hg, PCWP $\leq 15$ mm Hg, CO正常或下降	适用第一、三、四或五大类
毛细血管后性PH	mPAP $\geq 25$ mm Hg, PCWP $> 15$ mm Hg, CO正常或下降	适用第二大类
被动性PH	跨肺压差 $\leq 15$ mm Hg	仅由肺静脉压力增高导致
主动性PH（不匹配）	跨肺压差 $> 15$ mm Hg	肺静脉及肺动脉均有病变导致压力显著增高

mPAP: 肺动脉平均压; PCWP: 肺毛细血管楔压; CO: 心输出量; 跨肺压差=mPAP-PCWP

胞浸润等,远端小肺动脉可表现为中膜肥厚、内膜纤维化和少见的复杂病变等<sup>[7]</sup>。

#### 4 病理生物学

PAH的病理生物学特点至今尚未完全阐明。目前认为肺血管阻力增加的机制包括:血管收缩、肺动脉增殖和闭塞、炎症和血栓形成<sup>[8]</sup>。血管收缩与肺动脉平滑肌细胞的钾通道功能或表达异常及内皮功能紊乱有关。内皮功能紊乱可导致

氧化亚氮(NO)和前列环素等舒血管因子合成减少,而血栓素A<sub>2</sub>和内皮素-1等缩血管和促增殖因子过度表达。另外在PAH患者血浆中发现血管活性肠肽等舒血管因子和抗增殖因子水平下降。舒血管因子和缩血管因子稳态失衡可导致小肺动脉张力增加,内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维母细胞增殖引起小肺动脉重构,胶原、弹性蛋白、纤维连接蛋白等细胞外基质合成增加。另外炎性细胞

表2 2008年Dana Point会议肺循环高压临床诊断分类

1 PAH
1.1 IPAH
1.2 遗传性PAH
1.2.1 骨形成蛋白受体II基因(BMPR2)突变
1.2.2 活化素受体样激酶I(ALK-1),转化生长因子-β受体III(endoglin)(伴或不伴遗传性出血性毛细血管增多症)基因突变
1.2.3 未知基因突变
1.3 药物和毒物诱导
1.4 相关因素所致
1.4.1 结缔组织病
1.4.2 HIV感染
1.4.3 门脉高压
1.4.4 先天性心脏病
1.4.5 血吸虫病
1.4.6 慢性溶血性贫血
1.5 新生儿持续性PH
1' 肺静脉闭塞病(PVOD)和(或)肺毛细血管瘤样增生症(PCH)
2 左心疾病相关性PH
2.1 收缩功能障碍
2.2 舒张功能障碍
2.3 心脏瓣膜疾病
3 与呼吸系统疾病或缺氧相关的PH
3.1 慢性阻塞性肺疾病
3.2 间质性肺疾病
3.3 其他同时存在限制性和阻塞性通气功能障碍的肺疾病
3.4 睡眠呼吸障碍
3.5 肺泡低通气综合征
3.6 慢性高原病
3.7 肺泡-毛细血管发育不良
4 慢性血栓栓塞性肺高压(CTEPH)
5 机制不明或多种因素所致PH
5.1 血液系统疾病:骨髓增生性疾病,脾切除
5.2 全身性疾病:结节病,肺朗格汉斯组织细胞增多症,淋巴管肌瘤病,多发性神经纤维瘤,血管炎
5.3 代谢性疾病:糖原累积病,戈谢病,甲状腺疾病
5.4 其他:肿瘤性阻塞,纤维性纵膈炎,长期透析的慢性肾衰竭

表3 先心病相关性PAH的临床分类

分类	特点
A 艾森曼格综合征	大缺损导致肺血管阻力明显增加,体-肺分流方向发生逆转或双向分流 临床表现为发绀、红细胞增多及多脏器受累等
B 体-肺分流相关性PAH	中-大缺损导致肺血管阻力轻中度增加,已左向右分流为主,休息时无发绀
C PAH合并小缺损	存在小缺损(WHO以及欧洲心脏病学会指南等国外文件建议超声心动图评价室缺<1 cm,房缺<2 cm为小缺损,我国部分专家建议室缺<5 mm,房缺<10 mm为小缺损),临床特点与IPAH相似
D 心脏修补术后PAH	心脏畸形修补术后仍持续存在PAH 术后明显好转,但数月甚至数年后再次明显加重,且没有明显术后残余瘘

和血小板通过5-羟色胺途径参与PAH的病理生物学过程。

## 5 遗传学与流行病学

目前研究证实,编码BMPR2的基因是PAH最重要的遗传易感基因。骨形成蛋白2型受体属于转化生长因子 $\beta$ 超家族成员,主要参与血管壁细胞增殖调控。超过70%家族型遗传性PAH存在BMPR2基因突变,约11%~40%散发型遗传性PAH存在BMPR2基因突变。另外还发现部分遗传性出血性毛细血管扩张症合并PAH的患者存在ALK-1或Endoglin基因突变。我国学者也在家族性PAH家系和特发性PAH患者中发现BMPR2基因突变<sup>[9, 10]</sup>。

由于PAH发病率较低,因此目前缺乏基于人群的流行病学资料。根据近几年公布的注册登记研究结果<sup>[11, 12]</sup>,估计IPAH最低发病率和患病率分别为2.4/百万成年人和5.9/百万成年人;PAH患病率约为15/百万~50/百万。目前欧美PAH发病年龄有逐渐增加趋势,已由19世纪80年代的平均37岁增加到平均53岁。在PAH疾病构成比方面,欧美特发性PAH约占46%,结缔组织病相关PAH占20%,先天性心脏病相关PAH占10%;而目前国内PAH病因分类情况在不同临床科室差异较大,尚缺乏多中心的临床资料得以确认。整体来讲,和欧美发达国家相比,国内先天性心脏病,尤其是艾森曼格综合征相关PAH患者所占比例明显较高,而门脉高压和HIV感染相关PAH诊断较少。与其他发展中国家相比,我国血吸虫病相关PAH目前诊断极少,实际发病情况可能被远远低估。

## 6 药物或毒素危险因素

大规模流行病学资料显示部分药物或毒素与PAH的发病有关。目前明确和PAH肯定相关的物质包括部分中枢性食欲抑制剂(阿米雷司,苯氯雷司,芬氟拉明和右芬氟拉明)及毒性菜子油;而非非常可能相关的物质包括安非他明,L-色氨酸和甲基苯丙胺。

## 7 诊断

由于PH临床分类复杂,对疑诊患者应按照国家标准诊断流程进行评价,尤其特发性PAH需排除所有已知病因方可诊断,因此建议患者到肺血管疾

病专科中心或者具有肺血管专业医师的心血管内科、呼吸内科、免疫内科或小儿内科就诊,进行全面的诊断和功能评价。我国目前正在进行肺血管病专科医师准入制度试点工作。建议非肺血管病专业医师在接诊到可疑PAH患者时,应及时将患者转诊到专科医师处进行诊断评价。危重患者不宜转诊时,应邀请专科医师参与诊治。

### 7.1 临床表现

**7.1.1 症状** PAH本身没有特异性临床表现。根据我国特发性和家族性PAH注册登记研究结果<sup>[13]</sup>,患者就诊时最常见的症状有活动后气短和乏力(98.6%)、胸痛(29.2%)、晕厥(26.4%)、咯血(20.8%)、心悸(9.7%),其他症状有下肢水肿、胸闷、干咳、心绞痛、腹胀及声音嘶哑等。气短往往标志PAH患者出现右心功能不全。而当发生晕厥或黑蒙时,则往往标志患者CO已经明显下降。需要强调,PAH患者首发症状至确诊的时间与预后明确的相关性,因此病历采集时应准确记录首发症状的时间。

**7.1.2 既往史** 应重点询问有无先天性心脏病、结缔组织病、HIV感染史、肝病、贫血和鼻出血等,可为PAH临床分类提供重要线索。

**7.1.3 个人史** 需要注意患者有无危险因素接触史,如印刷厂和加油站工人接触油类物品、减肥药服用史及吸毒史等。

**7.1.4 婚育史** 女性要注意有无习惯性流产史,男性要注意其母亲、姐妹等直系亲属有无习惯流产等病史。

**7.1.5 家族史** 家族中是否有其他PAH患者。

**7.1.6 体征** 右心扩大可导致心前区隆起,肺动脉压力升高可出现P<sub>2</sub>亢进;肺动脉瓣开放突然受阻出现收缩早期喷射性喀喇音;三尖瓣关闭不全引起三尖瓣区的收缩期反流杂音;晚期右心功能不全时出现颈静脉充盈或怒张;下肢水肿;发绀;右室充盈压升高可出现颈静脉巨大“a”波;右室肥厚可导致剑突下出现抬举性搏动;出现S<sub>3</sub>表示右心室舒张充盈压增高及右心功能不全,约38%的患者可闻及右室S<sub>4</sub>奔马律。

需要强调与PAH相关疾病的特殊体征往往可



提示诊断。

(1) 左向右分流的先天性心脏病出现发绀和杵状指(趾), 往往提示艾森曼格综合征; 差异性发绀和杵状趾(无杵状指)是动脉导管未闭合并PAH的特征性表现。

(2) 反复自发性鼻出血、体表皮肤毛细血管扩张往往提示遗传性出血性毛细血管扩张症。

(3) 皮疹、面部红斑、黏膜溃疡、关节肿胀畸形、外周血管杂音等是结缔组织病的征象。

(4) 肩胛部收缩期血管杂音往往提示肺动脉狭窄或慢性血栓栓塞性PH。

(5) 两肺下野闻及血管杂音提示肺动静脉瘘。

## 7.2 实验室检查

**7.2.1 心电图** 心电图有提示PAH的诊断价值。约87%患者心电图可提示右室肥厚, 79%患者出现电轴右偏。心电图在PAH诊断中的价值有限, 其敏感性仅为55%, 特异性为70%。但根据我国开展的心电图对PAH的诊断价值探讨初步研究结果<sup>[14]</sup>, I导联S波振幅 $>0.21$  mV诊断PAH的敏感性和特异性分别为89%和81%。PAH很少出现室性心律失常, 晚期可出现房扑、房颤等房性心律失常<sup>[15]</sup>。

**7.2.2 胸部X线片检查** 约90%PAH患者首次就诊时可表现为胸片异常<sup>[16]</sup>。常见征象有: 肺动脉段凸出及右下肺动脉扩张, 伴外周肺血管稀疏—“截断现象”; 右心房和右心室扩大。胸部X线检查还助于发现原发性肺部疾病、胸膜疾病、心包钙化或者心内分流性畸形。胸部X线检查对于中、重度的PAH患者有更高的诊断价值, 胸部X线正常并不能排除PAH。

**7.2.3 肺功能和动脉血气分析** 肺功能和动脉血气分析有助于发现潜在的肺实质或气道疾病。PAH患者肺功能往往表现出呼吸中期流速下降(MEF<sub>50</sub>可下降至50%~61%预计值), 弥散功能轻、中度下降(一般为40%~80%预计值), 而肺总量和残气量往往正常<sup>[17]</sup>。结缔组织病相关PAH和PVOD/PCH的弥散功能下降尤为明显。动脉血气分析提示氧分压一般正常或仅轻度下降, PaCO<sub>2</sub>往往下降, 与肺泡过度通气有关。

**7.2.4 超声心动图** 超声心动图是筛查PAH最重

要的无创性检查方法, 在不合并肺动脉口狭窄、肺动脉闭锁及右室流出道梗阻时, 肺动脉收缩压(sPAP)等于右室收缩压(RVSP)。可通过多普勒超声心动图测量收缩期右室与右房压差来估测RVSP。按照改良伯努利公式, 右房、室压差大约等于 $4V^2$ , V是三尖瓣最大反流速度(m/s)。RVSP= $4V^2+RAP$ (右房压)<sup>[18]</sup>。右房压可以用标准右房压5~10 mm Hg计算, 也可以用吸气末下腔静脉塌陷程度估测右房压。

超声心动图提示PAH的征象有: 三尖瓣反流速度增加、肺动脉瓣反流速度增加、右室射血到肺动脉加速时间缩短、右房室扩大、室间隔形状及功能异常、右室壁增厚及主肺动脉扩张等。

超声心动图在PAH中的诊断价值存在局限性: 估测的肺动脉收缩压往往比右心导管测量值高10 mm Hg以上, 部分患者还可能被低估, 至今缺乏诊断PH的界值等。另外超声心动图不能用于轻度、无症状PH的筛查。有研究发现, 以三尖瓣反流速度 $>2.5$  m/s诊断PH的假阳性率达72%,  $>2.8$  m/s的假阳性率为29%。

超声心动图在PAH诊断中的重要价值有:

(1) 估测肺动脉收缩压。

(2) 评估病情严重程度和预后: 包括右房压、左右室大小、三尖瓣收缩期位移(TAPSE)、Tei指数以及有无心包积液等。

(3) 病因诊断: 发现心内畸形、大血管畸形等, 并可排除左心病变所致的被动性肺动脉压力升高。

**7.2.5 肺通气灌注扫描** 肺通气灌注扫描是PH诊断流程中的重要检查项目之一, PAH时肺灌注可以完全正常, 或表现为外周非节段分布的灌注缺损。另外其诊断CTEPH的敏感性优于CT肺动脉造影, 正常或轻度异常排除CTEPH的敏感性为90%~100%, 特异性为94%~100%<sup>[19]</sup>。

**7.2.6 胸部CT、高分辨率CT(HRCT)及CT肺动脉造影(CTPA)** 主要目的是了解有无肺间质病变及其程度、肺及胸腔有无占位病变、肺动脉内有无占位病变、血管壁有无增厚、主肺动脉及左右肺动脉有无淋巴结挤压等。HRCT有助于发现

间质性肺疾病和肺气肿的细微病变。HRCT是诊断肺静脉闭塞病的重要手段,特征性征象有间质性肺水肿、肺实质弥漫性毛玻璃样改变、小叶间隔增厚,纵隔淋巴结肿大等<sup>[20]</sup>。CTPA可使大多数CTEPH确诊,还可以筛查出有肺动脉内膜剥脱术适应证的患者。

**7.2.7 睡眠监测** 约有15%阻塞性睡眠呼吸障碍的患者合并PH,故对于有可疑阻塞性睡眠障碍的疑诊PH患者应进行睡眠监测。

**7.2.8 心脏MRI** 可以直接评价右室大小、形状和功能等,还可以测量每搏量、CO、肺动脉扩张能力及右室厚度等参数<sup>[21]</sup>。心脏MRI是随访期间评价血流动力学参数的重要无创手段,如与基线比较每搏量下降、右室舒张末期容积增加、左室舒张末期容积减少提示患者预后较差。

**7.2.9 血液学检查及自身免疫抗体检测** 对所有疑诊PH的患者均应常规进行血常规、血生化、甲状腺功能、自身免疫抗体检测、HIV抗体及肝炎相关检查等,以便进行准确的诊断分类。注意:小部分IPAH患者抗核抗体阳性,但通常滴度<1:80。

**7.2.10 腹部超声** 有助于发现合并肝硬化和门脉高压患者。

**7.2.11 心导管检查** 包括左心及右心导管检查。右心导管检查不仅是确诊PAH的金标准,也是指导制定科学治疗方案必不可少的手段。在有经验的肺血管病诊治中心,右心导管检查并发症发生率仅为1.1%,死亡率更低于0.055%<sup>[22]</sup>。以下指标是右心导管检查过程中所必须获得的参数<sup>[23]</sup>:

- (1) 心率、体循环血压和动脉血氧饱和度。
- (2) 上下腔静脉压力、血氧饱和度和氧分压。
- (3) 右心房、右心室压力(注意需测量右室舒张末压而非右室平均压)和血氧饱和度。
- (4) 肺动脉压力(PAP)和混合静脉血氧饱和度(SvO<sub>2</sub>)。
- (5) PCWP。
- (6) CO、心指数(CI)。
- (7) 全肺阻力、肺动脉阻力和体循环阻力。
- (8) 对疑诊门脉高压相关PAH患者还需测量肝

静脉压力梯度(>5 mmHg)提示门脉压力增高。

对怀疑有左心疾病或部分先天性心脏病的患者,必要时可行左心导管明确诊断。此外如右心导管测PCWP困难,可通过测量左室舒张末压来间接反映左心房压力情况(需除外二尖瓣疾病)。注意:对分流性先心病患者CO的计算应采用Fick方法,对无心内外分流患者CO的测量应采用温度稀释法或Fick方法。对于同一患者,在首诊和复查时建议采用同一方法测量CO。

临床诊断PAH时,PCWP必须≤15 mmHg。为测量PCWP和CO,推荐使用带有气囊的四腔或者六腔漂浮导管进行右心导管检查。心导管室工作站应该配备CO测量相应插件与导线,或者单独配备血流动力学监测设备。

对肺动脉高压患者进行右心导管检查最常用的径路为右颈内静脉径路和前臂静脉径路<sup>[24]</sup>,其他径路有锁骨下静脉、股静脉等。

**7.2.12 急性肺血管扩张试验** 部分PAH,尤其是IPAH发病机制可能与肺血管痉挛有关,肺血管扩张试验是筛选这些患者的有效手段<sup>[25]</sup>。研究证实采用钙通道阻滞剂(CCBs)治疗可显著改善试验结果阳性患者的预后。另外,首次急性肺血管扩张试验总肺阻力指数下降>50%的患者预后优于<50%的患者。患者首次右心导管检查时应同时进行急性肺血管扩张试验检查。

**试验药物与方法:**目前国际上公认可用于急性肺血管扩张试验的药物有4种:静脉泵入依前列醇或腺苷、吸入氧化亚氮(NO)或伊洛前列素。国外常选择NO或依前列醇进行急性肺血管扩张试验,过去我国仅有腺苷可供选择。最近我国学者研究证实,雾化吸入伊洛前列素在筛选适合CCBs治疗的IPAH患者方面具有和静脉注射腺苷类似的效果,而且在急性肺血管扩张试验中不良反应更少<sup>[26]</sup>。所以目前国内推荐试验药物为静脉泵入腺苷或雾化吸入伊洛前列素,使用方法见表4。注意:不能应用CCBs、硝普钠等体循环降压药进行急性肺血管扩张试验,因为这些药物缺乏肺血管选择性,在PAH患者中应用可能会造成低血压,右心衰竭加重等不良反应。

终止急性肺血管扩张试验的指征包括以下情况:

- (1) 体循环收缩压下降超过30%或低于85mmHg。
- (2) 心率增加超过40%或大于100次/分。
- (3) 心率低于60次/分并出现体循环低血压。
- (4) 发生不可耐受的不良反应。
- (5) 肺动脉压下降达到目标值。
- (6) 血管扩张剂已应用至最大剂量。

急性肺血管扩张试验阳性标准<sup>[25]</sup>: mPAP下降幅度超过10 mm Hg且绝对值 $\leq$ 40 mm Hg; 同时CO增加或不变。必须同时满足此三项标准, 才可将患者诊断为试验结果阳性。对于基础mPAP $<$ 40 mm Hg的患者, 由于这类患者进行急性肺血管扩张试验的资料有限, 目前尚没有相关的阳性标准。

IPAH患者中仅约10%急性肺血管扩张试验呈阳性, 阳性患者可以口服CCBs治疗。但治疗12个月后需复查急性肺血管扩张试验, 以判断患者对CCBs是否持续敏感。国外研究表明, 初次急性肺血管扩张试验阳性患者中仅54%能够从CCBs治疗中长期获益, 另约46%的患者则变为阴性。因此建议对初次检查阳性的患者接受CCBs治疗1年后再次行急性肺血管扩张试验, 结果仍阳性则表示该患者持续敏感, 可继续给予CCBs治疗。

注意: 目前缺乏CCBs治疗先心病相关性PAH的临床研究, 因此对此类患者是否进行急性肺血管扩张试验存在争议; 不建议对第二、第三、第四及第五大类PH进行急性肺血管扩张试验评价。

#### 7.2.13 肺动脉造影检查 其主要价值在于:

(1) 临床怀疑有CTEPH而无创检查不能提供充分证据。

(2) 筛查出适合外科手术的患者及进行术前评价。

(3) 肺血管炎的确诊及明确肺血管受累程度。

(4) 肺动静脉瘘的诊断。

(5) 提示肺动脉内肿瘤的诊断。

(6) 先天性肺动脉发育异常的诊断。注意: 肺动脉造影并非PAH常规检查项目, 应在有经验中心进行, 尽量选择等渗造影剂, 降低注射速度<sup>[24]</sup>。血流动力学不稳定的PAH患者进行肺动脉造影可能会导致右心功能衰竭加重甚至猝死, 对此类患者必须进行PAH造影检查时应适应降低注射流量和压力。

## 8 诊断流程

对疑诊PH患者应首先考虑常见疾病如第二大类的左心疾病和第三大类的肺部疾病, 然后考虑第四大类的CTEPH, 最后再考虑第一大类的PAH和第五大类中的少见疾病<sup>[4, 5]</sup>。诊断流程图见图1。

对疑诊PAH的患者应考虑到相关疾病和(或)危险因素导致可能, 仔细查找有无家族史、先天性心脏病、结缔组织病、HIV感染、门脉高压、溶血性贫血、与PAH有关的药物服用史和毒物接触史等。临床医师应提高PAH诊断意识并贯彻在临床实践中。

## 9 PAH严重程度评价

对PAH的严重程度进行评价非常重要, 有助于指导治疗方案的制定、观察疗效及必要时及时加强治疗。

9.1 临床、超声心动图和血流动力学 临床和血流动力学指标是评价患者病情严重程度和指导治疗的重要参数, PAH病因是决定患者预后的最重要因素。

表4 急性肺血管扩张试验药物使用方法

药物	给药途径	半衰期	起始剂量	使用方法
腺苷	静脉注射	5~10秒	50 $\mu$ g/(kg·min)	1 每2分钟增加25 $\mu$ g/(kg·min), 至最大量[200~300 $\mu$ g/(kg·min)]或最大耐受量 2 在泵入过程中采集肺动脉压力最大下降幅度值, 而非在停止泵入时采集
伊洛前列素	雾化吸入	5~25分钟	20 $\mu$ g	1 可使空气压缩或超声雾化吸入设备, 需保证雾化颗粒大小适合雾化颗粒大小适合雾粒沉积于肺泡组织 2 吸入需持续10分钟以上 3 一般可直接应用伊洛前列素原液进行雾化吸入。对于气道高反应患者或吸入过程中出刺激性咳嗽的患者可使用生理盐水或注射用1:1稀释后再行吸入 4 采集从吸入开始后至吸入停止后15分钟内肺动脉压力最大下降幅度

WHO心功能分级（表5）是预后预测的重要因素。研究表明，未治疗的特发性和遗传性PAH平均生存时间与WHO心功能分级密切相关，IV级仅为6个月，III级为2.5年，I~II级为6年<sup>[27]</sup>。另外有晕厥或右心衰竭病史的患者均提示右心功能失代偿，病情严重。

超声心动图检查与疾病严重相关的参数有显

著右心扩大、心包积液、TAPSE、Tei指数等，根据三尖瓣反流速度估计的肺动脉压与疾病严重程度没有相关性。

右心导管检查获得的SvO<sub>2</sub>、右房压、CO、肺血管阻力及肺血管反应性均与疾病严重程度及预后相关。肺动脉压力不仅与肺血管阻力相关，也与疾病种类及右心收缩功能有关，不能单纯根据

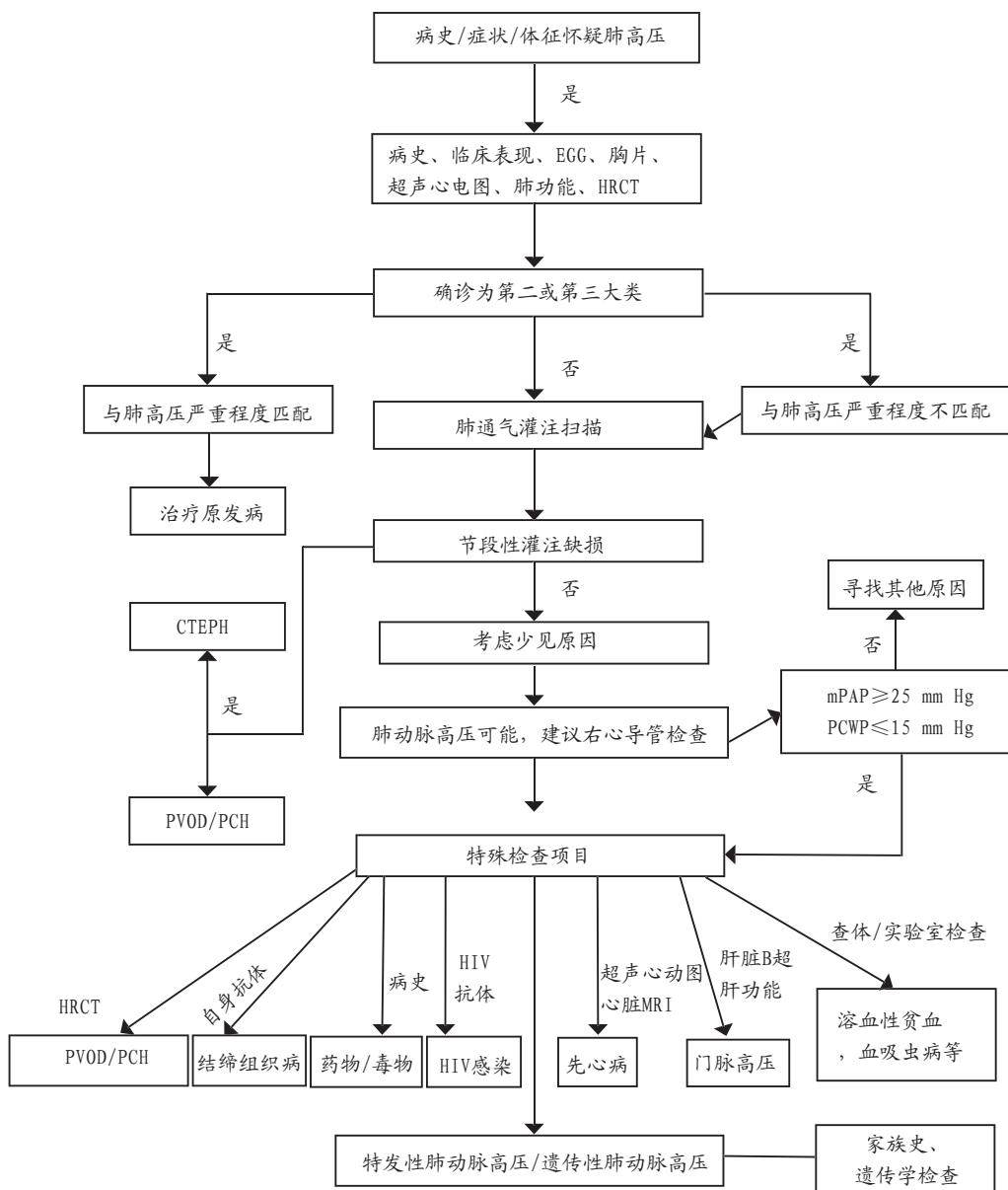


图1 PAH的诊断流程

压力高低来判断疾病严重程度。另外动脉氧饱和度下降、体循环收缩压下降和心率增快也提示右心代偿功能下降。

9.2 运动耐量 6分钟步行距离试验（6MWT）是评价PAH患者运动耐量最重要的检查方法，

具有设备要求简单、经济、重复性好及便于规范化操作的优点，是美国食品药品监督管理局（FDA）和欧洲药品监督管理局（EMA）认可评价PAH相关临床试验的主要观察终点<sup>[4, 5, 28]</sup>。首次住院的6MWT与预后有明显的相关性，也是评价



治疗是否有效的关键方法。

建议每例PAH患者在住院过程中,均进行6MWT试验检测。具体试验操作方法请参阅文献<sup>[29]</sup>。试验结果需要按照标准格式记录(表6)。Borg呼吸困难分级指数与6MWT试验结合可用来评价PAH患者的心肺功能状态,具体分级方法见表7。

9.3 生化标记物 目前明确血清尿酸水平、B型利钠肽(BNP)、N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)、肌钙蛋白T和I均是PAH病情严重程度和预后预测的重要生化标记物<sup>[3, 30]</sup>。患者入院时BNP和NT-proBNP水平是进行PAH危险分层的重要指标,也是评价疗效的重要参数。保持较低的血浆水平或明显下降提示PAH病情稳定或好转。

9.4 PAH状态评价 根据临床、无创检查及有创检查结果,可以将患者分为病情稳定且满意状态、稳定但不满意状态和不稳定且恶化状态<sup>[4]</sup>。

稳定且满意状态:患者符合表9中预后较好条件的绝大多数,没有右室功能衰竭的临床表现,无晕厥发作,WHO心功能稳定在I~II级,6MWT>500 m, BNP<50 pg/ml或NT-proBNP<300 pg/ml,无心包积液, TAPSE>2.0 cm, 右房压<8 mm Hg, CI≥2.5 L/(min·m<sup>2</sup>)。

稳定但不满意状态:病情尽管稳定,但并没有

达到患者和医师满意的状态。部分指标没有达到上述稳定且满意标准及表8中的预后较好条件。需要对此类患者重新进行评价及考虑调整治疗方案。

不稳定且恶化状态:患者符合表8中预后较差条件中的绝大多数,有右室功能衰竭的症状和体征,WHO心功能恶化,6MWT<300 m, BNP水平>180 pg/ml或NT-proBNP>1500 pg/ml,有心包积液, TAPSE<1.5 cm, 右房压>15 mm Hg, CI≤2.0 L/(min·m<sup>2</sup>)。还包括患者出现水肿加重且需要增加利尿剂用量,新出现心绞痛或原有心绞痛频率增多及程度加重,新出现晕厥或次数增多,频繁咯血和出现室上性心律失常等。

9.5 治疗目标和随访策略<sup>[4]</sup> PAH的治疗目标是使患者保持在稳定且满意状态,符合表8中预后较好的标准。

每次随访内容及随访间隔时间应根据患者具体情况确定(表9)。

## 10 早期筛查

目前已知结缔组织病患者、先天性心脏病患者、IPAH及家族性PAH患者的亲属、门脉高压患者、溶血性贫血患者、服用减肥药人群、HIV感染患者、遗传性出血性毛细血管扩张症患者及亲属等均是PAH危险人群。本共识建议临床医师应积

表5 WHO心功能分级评价标准

I级	患者体力活动不受限,日常体力活动不会导致气短、乏力、胸痛或黑蒙
II	患者体力活动轻度受限,休息时无不适,但日常活动会出现气短、乏力、胸痛或近乎晕厥
III	患者体力活动明显受限,休息时无不适,但低于日常活动量时即出现气短、乏力、胸痛或近乎晕厥
IV	患者不能进行任何体力活动,有右心衰竭的征象,休息时可有气短和(或)乏力,任何体力活动都可加重症状

表6 6分钟步行距离试验结果报告表

姓名	性别	年龄	病区	病案号
目前诊断				
心功能分级				
试验日期				
步行距离				
		试验前		试验后
心率				
血压				
指尖氧饱和度				
Borg呼吸困难分级				
试验中患者出现的症状				
备注				

极对PAH高危人群定期进行超声心动图的筛查，以便于早期发现其中的PAH患者并及早进行干预治疗。

### 11 关于PAH诊断的建议

#### 11.1 I类:

(1) 超声心动图检查提示三尖瓣反流速度 > 3.4 m/s，估测肺动脉收缩压 > 50 mm Hg，无论是否合并其他提示PAH的征象，应高度怀疑PH可能（证据水平：B）。

(2) 超声心动图检查提示三尖瓣反流速度 ≤ 2.8 m/s，估测肺动脉收缩压 ≤ 36 mm Hg，且

表7 Borg呼吸困难分级指数

0级	没有任何呼吸困难症状
0.5级	呼吸困难症状非常非常轻微（刚刚能察觉到）
1级	呼吸困难症状非常轻微
2级	呼吸困难症状轻微（轻）
3级	有中等程度的呼吸困难症状
4级	呼吸困难症状稍微有点重
5级	呼吸困难症状严重（重）
6级	
7级	呼吸困难症状非常重
8级	
9级	
10级	呼吸困难症状非常非常重（最重）

不合并其他提示PAH的征象，可排除PH（证据水平：B）。

(3) 对PAH患者均应行右心导管检查，以明确诊断及估计病情严重程度（证据水平：C）。

(4) 对特发性、遗传性或减肥药相关性PAH应选择腺苷或伊洛前列素进行急性肺血管扩张试验，以判断是否能从大剂量CCBs中受益（证据水平：C）。

(5) 对所有PAH患者均应常规进行血生化、自身免疫抗体及甲状腺功能检查，以便进行准确临床分类（证据水平：C）。

(6) 对所有PAH患者应常规进行肺通气灌注扫描或CT肺动脉造影检查以排除CTEPH（证据水平：C）。

(7) 建议对所有PAH患者行腹部B超检查进行门脉高压筛查（证据水平：C）。

(8) 建议对PAH进行病情严重程度的评价，病情稳定的患者应每3~6个月随访一次，制定以目标为导向的治疗策略（证据水平：C）。

表8 评价PAH患者病情严重程度、稳定性和预后的重要参数<sup>[3, 31]</sup>

预后较好	预后相关因素	预后较差
无	右室衰竭的临床证据	有
慢	症状进展速度	快
无	晕厥	有
I级或II级	WHO心功能分级	IV级
>500 m	6MWT	<300 m
<500 pg/ml	血浆BNP水平	>180 pg/ml
<300 pg/ml	血浆NT-proBNP水平	>1500 pg/ml
无心包积液	超声心电图	有心包积液
TAPSAE > 2.0 cm		TAPSAE < 1.5 cm
右房压 < 8 mm Hg	血流动力学	右房压 > 15 mm Hg
心指数 ≥ 2.5 L / (min · m <sup>2</sup> )		心指数 ≤ 2.0 L / (min · m <sup>2</sup> )

表9 PAH患者随访内容及间隔时间流程

	基线时	每3~6个月	初治或改变治疗后3~4个月	临床恶化时
临床评价、WHO心功能分级、心电图	✓	✓	✓	✓
6MWT	✓	✓	✓	✓
血浆BNP/NT-proBNP	✓	✓	✓	✓
动脉血气分析	✓	✓	✓	✓
超声心电图	✓		✓	✓
右心导管	✓		✓	✓

### 11.2 II a类:

(1) 超声心动图检查提示三尖瓣反流速度 $\leq 2.8$  m/s, 估测肺动脉收缩压 $\leq 36$  mmHg, 且合并其他提示PAH的征象, 应考虑PH可能(证据水平: C)。

(2) 超声心动图检查提示三尖瓣反流速度 $2.9\sim 3.4$  m/s, 估测肺动脉收缩压 $37\sim 50$  mmHg, 无论是否合并其他提示PAH的征象, 应考虑PH可能(证据水平: C)。

(3) 病情恶化应复查右心导管或采用右心导管检查评价PAH内科治疗的效果(证据水平: C)。

(4) 急性肺血管扩张试验应在有经验的中心开展(证据水平: C)。

(5) 对所有患者均应进行高分辨率CT检查(证据水平: C)。

(6) 对疑诊为慢性血栓栓塞性PH患者应常规进行肺动脉造影(证据水平: C)。

### 11.3 II b类:

(1) 对相关因素所致PAH进行急性肺血管扩张试验(证据水平: C)。

(2) 对第二、三、四及五大类PH进行急性肺血管扩张试验(证据水平: C)。

### 11.4 III类:

(1) 采用硝酸甘油、硝苯地平进行急性肺血管扩张试验(证据水平: C)。

(2) 开胸或经胸肺活检确诊PAH(证据水平: C)。

## 12 治疗

PAH的治疗近年来取得迅速进展, 患者的生活质量和生存率明显改善, 但PAH目前仍是一种无法治愈的慢性疾病。首先应根据患者临床分类的不同选择相应治疗方案, 本部分仅限于第一大类即PAH, 以内科治疗为主。PAH的治疗不单纯是处方靶向治疗药物, 而是一个包括严重程度评价、一般及支持治疗、急性肺血管反应性评价、PAH特异性治疗, 联合治疗, 疗效评估及介入外科治疗的复杂过程<sup>[4]</sup>。鉴于PAH治疗的复杂性, 建议患者到专科医疗机构接受治疗。非肺血管病专业医师在接诊PAH患者后, 建议将患者转送到专科医师处诊治。如因病情危重不宜转诊, 应及时

请专科医师会诊。

12.1 一般治疗 PAH是一种慢性致死性疾病, 一般治疗包括运动和康复训练、避孕、绝经期激素替代治疗、旅行、心理治疗、预防感染及择期手术指导等多个方面, 鼓励患者及家庭成员参与PAH患者俱乐部等组织, 增强战胜疾病的信心。

运动应以不引起明显的气短、眩晕、胸痛为宜, 康复训练应在专业人员指导下进行。适度的运动和康复训练有助于提高患者的运动耐量。由于PAH患者妊娠期死亡率高达 $30\%\sim 50\%$ , 因此生育期女性患者应采取安全有效的避孕措施。对WHO心功能III级或IV级的患者乘飞机时应考虑吸氧, 避免不携带氧气到海拔超过 $1500\sim 2000$ 米处旅行。PAH患者往往存在焦虑和抑郁等心理疾病, 导致病情进一步加重。应注意对患者进行心理疏导。肺炎是导致PAH患者死亡的重要因素, 患者应及时接种流感疫苗。手术有导致PAH患者死亡的风险, 如必须进行手术, 建议硬膜外麻醉而不是全麻, 药物治疗应暂时由口服治疗转为静脉输注或吸入。

### 12.2 支持治疗

12.2.1 抗凝治疗 特发性PAH易合并远端小肺动脉原位血栓形成<sup>[32]</sup>, 心力衰竭和活动减少也易导致静脉血栓形成, 因此建议对无抗凝禁忌的IPAH患者给予华法林抗凝治疗, 抗凝强度建议INR维持在 $2.0\sim 3.0$ 之间。

12.2.2 利尿剂 右心功能不全可导致体液潴留、出现颈静脉充盈、肝及胃肠道淤血、胸腹水和下肢水肿, 建议对存在明显容量超负荷的PAH患者给予利尿剂。治疗期间应密切监测血钾和肾功能, 防止低钾血症和肾前性肾衰的发生。

12.2.3 氧疗 尽管吸氧并不能改善艾森曼格综合征患者的病程, 仍建议对 $\text{PaO}_2$ 低于 $60$  mmHg的患者给予吸氧治疗, 且每日 $>15$ 小时。对其他类型PAH如动脉血氧饱和度低于 $90\%$ 则建议进行常规氧疗。

12.2.4 地高辛  $\text{CO}$ 低于 $4$  L/min或心指数低于 $2.5$  L/( $\text{min}\cdot\text{m}^2$ )是应用地高辛的首选指征; 另外, 右心室扩张、基础心率大于 $100$ 次/分、心室率偏快的心房颤动等也均是应用地高辛指征<sup>[33]</sup>。

如果PAH患者心功能较差,严重低氧血症,使用地高辛过程中出现频发室性心律失常需考虑电解质紊乱及地高辛中毒可能,应格外注意。

12.2.5 多巴胺和多巴酚丁胺 是治疗重度右心功能衰竭(血流动力学不稳定的WHO心功能III级或心功能IV级患者)首选的正性肌力药物,患者血压偏低首选多巴胺,血压较高首选多巴酚丁胺。两种药物的推荐起始剂量为 $2\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,可逐渐加量至 $8\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。根据患者具体情况可选择一种或联合使用。

12.3 选择性肺血管扩张剂 随着对PAH发病机制研究的迅速进展,针对不同发病环节的特异性肺血管扩张剂陆续研发成功。目前已上市的肺血管扩张剂有:CCBs、前列环素及其结构类似物、内皮素受体拮抗剂、5型磷酸二酯酶抑制剂和Rho激酶抑制剂等。

12.3.1 CCBs 只有急性肺血管扩张试验结果阳性的患者才能从CCBs治疗中获益<sup>[25]</sup>。由于CCBs有导致体循环血压下降、矛盾性肺动脉压力升高、心功能衰竭加重、诱发肺水肿等危险,故对尚未进行急性肺血管扩张试验的患者不能盲目应用CCBs。对正在服用且疗效不佳的患者应逐渐减量至停用。

对急性肺血管扩张试验结果阳性的患者应根据心率情况选择CCBs,基础心率较慢的患者选择二氢吡啶类如硝苯地平或氨氯地平;基础心率较快的患者则选择地尔硫草。为避免并发症的发生,推荐使用短效药物,并从小剂量开始应用,在体循环血压没有明显变化的情况下,逐渐递增剂量,争取数周内增加到最大耐受剂量,然后维持应用。应用1年还应再次行急性肺血管扩张试验重新评价患者是否持续敏感,只有心功能稳定在I~II级且肺动脉压力降至正常或接近正常的长期敏感者才能继续应用。

12.3.2 前列环素类药物 静脉注射用依前列醇是第一个在欧美上市的前列环素类药物,对各类PAH患者都有明显疗效,患者生存率得到明显改善<sup>[34-36]</sup>。后来依次有伊洛前列素、曲前列素、贝前列素等药物相继在欧洲、美国、日本等国家上市

用于治疗PAH。均取得一定疗效。

吸入用伊洛前列素(商品名:万他维)于2006年在我国上市。该药化学性质较依前列醇稳定,有选择性扩张肺血管作用,因而可有效治疗PAH<sup>[37]</sup>。我国荆志成等人的研究表明,吸入伊洛前列素可快速降低肺血管阻力,增加CO<sup>[26]</sup>。在国内,雾化吸入和(或)静脉泵入伊洛前列素是肺动脉高压导致右心衰竭患者首选抢救药物,也是WHO心功能III~IV级患者的一线用药。最新的研究结果显示,长期应用伊洛前列素能够将PAH患者的2年生存率改善至87%,而且不良反应较轻,耐受性良好<sup>[38]</sup>。另外国外有研究表明静脉注射伊洛前列素的疗效与依前列醇相当<sup>[39, 40]</sup>,专家一致推荐危重右心衰竭患者可以考虑静脉注射伊洛前列素和吸入伊洛前列素联合治疗,疗效显著。吸入和静脉泵入伊洛前列素也是控制心脏外科手术围术期PAH的重要方法,相比传统的吸入NO,通过呼吸机雾化吸入伊洛前列素更方便,易于控制剂量,改善CO的作用更加显著。建议伊洛前列素每次吸入剂量为 $10\sim 20\ \mu\text{g}$ ,每日6~9次。静脉应用伊洛前列素需从中心静脉泵入,起始剂量 $0.5\ \text{ng}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,可逐渐加量至 $4\ \text{ng}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。

贝前列素钠是目前唯一的口服前列环素类药物,理化性质稳定。已有多中心,随机双盲、安慰剂对照临床研究证实口服贝前列素钠可在用药后3~6个月内将PAH患者的六分钟步行距离提高 $22\sim 31\text{m}$ <sup>[39, 40]</sup>。另有研究显示,口服贝前列素钠能有效改善慢性血栓栓塞性PH患者的心功能状态,并能降低肺动脉压力和肺血管阻力,显示出其在治疗PH中的积极作用<sup>[41, 42]</sup>。但目前贝前列素钠治疗PAH的长期疗效尚不明确,需得到进一步循证医学证据支持。此外,贝前列素钠作为一种价格相对低廉的药物,可作为PAH联合治疗策略中的一部分。已有动物试验证实其与西地那非联合治疗的优越性,目前口服贝前列素钠联合西地那非治疗PAH的临床对照研究正在进行中。

12.3.3 内皮素受体拮抗剂 内皮素受体拮抗剂目前在国外已有双重内皮素受体拮抗剂波生坦和选择性内皮素A受体拮抗剂西他生坦和安立生坦上



市。其中波生坦2002年正式在美国和欧洲上市,目前已经有多项多中心随机对照临床试验结果发表,均证实该药可改善PAH患者的临床症状和血流动力学指标,提高运动耐量,改善生活质量和生存率,推迟临床恶化的时间<sup>[43, 44]</sup>。欧洲和美国指南均认为该药是治疗WHO心功能III级PAH患者的一线治疗药物<sup>[4, 5]</sup>。西他生坦已在欧洲上市用于治疗PAH,但是美国尚未批准其PAH适应证,目前美国FDA要求的国际III期临床试验正在进行中。安立生坦因为疗效可靠,证据充分,目前已经在欧洲和美国上市,用于治疗心功能II级和III级的PAH患者。

我国目前仅有波生坦(bosentan,商品名:全可利)上市,在我国注册的适应证有特发性PAH以及硬皮病相关PAH,在国外还有先天性心脏病相关性PAH和儿童PAH的适应证。我国学者研究证实,波生坦可显著改善中国PAH患者运动耐量、WHO心功能分级以及血流动力学指标,且患者的耐受性良好<sup>[45, 46]</sup>。波生坦用量需根据体重来调整,目前对40 kg以上患者推荐用法是初始剂量62.5 mg,2次/日,连用4周后加量至125 mg,2次/日维持治疗。建议治疗期间至少每月监测1次肝功能。如转氨酶增高 $\leq$ 正常值高限3倍,可继续用药观察;3~5倍之间,可将剂量减半或暂停用药,每2周监测1次肝功能,待转氨酶恢复正常后再次使用;5~8倍之间,暂停用药,每2周监测1次肝功能,待转氨酶恢复正常后可考虑再次用药;但当达8倍以上时,需立即停用,终生不再考虑重新用药。

西他生坦(sitaxsentan)为一种口服的选择性内皮素受体-A拮抗剂,疗效已在WHO功能II和III级PAH患者的两个随机临床试验(STRIDE 1和2研究)<sup>[47, 48]</sup>中得到确认。研究表明活动耐量及血流动力学得到改善。1年开放观察性研究证实了西他生坦的持久疗效。西他生坦100 mg/d,肝功异常的发病率为3%~5%。需每月检查肝功能。西他生坦与华法林相互作用。服用华法林时要减量以避免INR升高。

安立生坦(ambrisentan)是一种非磺胺类、

丙酸选择性内皮素受-A拮抗剂,将于2010年底获准用于中国PAH患者。包括ARIES 1和ARIES 2的两个大样本临床试验已证实安立生坦可有效改善IPAH、结缔组织病和HIV感染相关性PAH患者的症状、活动耐量、血流动力学及到达临床恶化时间等指标<sup>[49]</sup>。后续的开放性研究显示安立生坦的有效性至少可维持1年。安立生坦在欧美已被批准用于WHO功能II及III级的患者。也偶有肝功能异常和外周组织水肿报道,但一般较轻微不需特别处理。其突出优点是目前肝功能不良反应报道较少。

12.3.4 5型磷酸二酯酶抑制剂 目前可用于治疗PAH的5型磷酸二酯酶抑制剂包括西地那非(sildenafil)、他达那非(tadalafil)和伐地那非(vardenafil)。其中西地那非和他达那非已在欧美上市用于PAH治疗。我国目前尚未批准西地那非(商品名:万艾可)治疗PAH的适应证,也没有治疗PAH的专用剂型。已有研究证实,西地那非可安全有效地用于我国PAH患者的治疗<sup>[50, 51]</sup>。西地那非的用法建议按照国外推荐的剂量即20 mg,3次/日。我国学者首次证实另一种5型磷酸二酯酶抑制剂伐地那非(商品名:艾力达)可有效改善PAH患者的运动耐量、心功能分级以及血流动力学指标,并且耐受性良好<sup>[52]</sup>。推荐伐地那非治疗剂量为5 mg,1次/日持续2~4周后加量为5 mg,2次/日。他达那非目前在国外已经上市,但在国内尚无经验和研究报道。

12.3.5 Rho激酶抑制剂 Rho激酶通路激活是PAH患者发病机制中的一个重要环节,诸多研究已证实PAH动物模型的Rho激酶通路被激活,而使用Rho激酶抑制剂则能降低肺动脉压力并逆转肺血管和右心室重构<sup>[53-56]</sup>。目前已有小样本临床研究发现静脉注射法舒地尔(fasudil,商品名:川威)可降低PAH患者的肺血管阻力,增加CO,并且安全性好<sup>[57-60]</sup>。国内开展临床研究的初步结果也证实法舒地尔静脉注射对PAH患者的急性血流动力学影响与吸入伊洛前列素相似。有关Rho激酶抑制剂长期输注治疗PAH和右心衰竭的临床试验正在进行中。Rho激酶抑制剂已被公认为比较有潜力的新兴PAH治疗药物。

**12.3.6 联合药物治疗** 联合药物治疗是指同时使用超过一种肺血管扩张剂如内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂、前列环素类似物及其他药物等。尽管目前还缺乏循证医学证据证实联合治疗的长期疗效和安全性,但多项短期随机双盲临床试验表明联合不同药物治疗PAH是安全有效的<sup>[61-64]</sup>。目前联合治疗已成为PAH治疗最重要的方案,如何组织联合治疗,是最近PAH治疗研究的热点,联合治疗将成为控制PAH的必经之路。

**12.3.7 其他** NO吸入治疗,因无法监测吸入浓度,不便长期应用,因此缺乏长期应用的临床资料。国内外均不建议将其作为长期治疗药物。精氨酸是合成NO的底物,补充L-精氨酸能增加NO的合成,降低肺动脉压,是一种辅助性治疗。另外鸟苷酸环化酶激动剂和组织型内皮素受体拮抗剂正在国内开展国际多中心随机双盲临床试验。国外研究提示他汀类药物可能改善小肺动脉重构,对肝功能无明显损害的患者可以考虑使用<sup>[65]</sup>。

**12.3.8 特别注意** 目前国内存在严重滥用体循环降压药(包括CCBs,硝酸酯类,血管紧张素转换酶抑制剂,血管紧张素受体拮抗剂或 $\beta$ 受体阻滞剂)的情况,可能会导致患者血压下降而诱发症状加重,晕厥甚至猝死。此外在已使用包括内皮素受体拮抗剂、5型磷酸二酯酶抑制剂和前列环素类药物的患者,如联合使用体循环降压药可能会发生血压明显下降。因此特别强调只有在右心导管检查过程中进行急性肺血管扩张试验确定为阳性的PAH患者才能使用部分CCBs治疗,而对无高血压的非急性肺血管扩张试验阳性PAH患者禁忌使用上述体循环降压药;对合并有高血压需使用上述体循环降压药的患者需谨慎联合使用PAH靶向治疗药物。

**12.4 心律失常的治疗** PAH较少发生室性心律失常,室上性心律失常较为常见,发生率约为每年2.8%,房扑和房颤发生率几乎相等<sup>[66]</sup>。无论房扑还是房颤均可导致PAH患者的右心功能衰竭进一步恶化。对房性心律失常尤其是房扑应考虑转复为窦性心律,建议选择无负性肌力作用的抗心

律失常药物(如胺碘酮)。射频消融也可选择。

**12.5 房间隔造瘘术** 经充分上述内科治疗之后,患者症状仍无明显好转,即可推荐患者进行房间隔造瘘术,可降低右室前负荷,增加左室充盈压和CO,从而改善血流动力学和临床症状<sup>[67]</sup>。  
入选标准:WHO心功能IV级合并难治性右心功能衰竭的PAH患者;经过充分的内科治疗仍然反复发生晕厥和(或)右心衰竭等待肺移植或心肺联合移植;静息状态下动脉血氧饱和度 $>80\%$ ,血细胞比容 $>35\%$ ,确保术后能维持足够的体循环血氧供应;患者及家属同意手术并签署知情同意书。  
排除标准:超声心动图或者右心导管证实存在解剖上的房间交通;右房压 $>20$  mm Hg。目前房间隔造瘘术国内报道较少。

**12.6 肺移植** 在国外,单肺移植、双肺移植和心肺移植均可用于治疗终末期PAH,但单肺移植有导致严重低氧血症的危险。主要指征:经充分内科治疗无效的终末期PAH患者。国外终末期PAH患者行肺移植或心肺联合移植有较多报道,目前3年和5年的生存率分别为55%和45%,与其他疾病行肺移植的长期生存率类似<sup>[68, 69]</sup>。

我国已有肺移植治疗PAH的报道<sup>[70]</sup>,建议有条件的单位,在严格掌握手术指征的前提下积极开展此项技术治疗终末期PAH。

## 13 PAH治疗流程

本指南推荐PAH的治疗流程见图2。

## 14 其他类型PH

**14.1 左心疾病引起的PH(第二类)** 对于慢性心衰患者,出现PH往往提示预后不良。而当患者肺血管阻力超过6~8 Wood单位时会增加心脏移植术后发生右心衰竭的风险<sup>[71]</sup>。

超声心动图是筛查左心疾病PH的最佳手段。在怀疑左心收缩或舒张功能不全的患者中,如果发现左心房增大,需考虑是否合并PH。确诊左心疾病相关PH仍需要行右心导管检查。由于长期应用利尿剂的左心疾病患者,可能出现PCWP正常,此时需行运动或容量负荷试验来判断是否合并肺血管疾病。此外需注意此类患者的跨肺压差(mPAP-mPCWP),如大于12 mm Hg则提示肺动

脉压力的增高不仅仅是被动来源于肺静脉压力增高，肺动脉本身也已发生病变

目前，尚缺乏治疗左心疾病相关PH的特异性药物。诸多药物（包括利尿剂，硝酸酯类，血管紧张素转换酶抑制剂，β受体阻滞剂，奈西立肽和正性肌力药物）或者手术（左心室辅助装置植入，瓣膜手术，再同步化治疗和心脏移植）治疗后可能因左心室充盈压的下降而使得肺动脉压力迅速下降。因此，治疗左心疾病相关PH应以治疗原发病为主要目标。由于缺乏循证医学证据，目前不推荐在左心疾病相关PH患者中使用PAH靶向治疗药物<sup>[72]</sup>。

14.2 肺疾病和（或）慢性缺氧导致的PH（第三类） 整体而言，慢性肺部疾病患者仅有个别患者会伴发肺动脉压力轻到中度升高。但PH的出现会大大降低患者的预后指标。由于多数怀疑PH的慢性肺部疾病患者肺动脉压力仅轻度升高，因此超声

心动图在诊断此类患者中的特异性较低<sup>[73, 74]</sup>。确诊仍需右心导管检查。尤其对于临床上气短症状和肺部疾病不匹配的患者需格外注意。

对于COPD或肺间质疾病相关PH且合并长期低氧血症的患者，长期氧疗是可选的治疗方法。对于明确有肺间质疾病的PH患者，应首选内皮素受体拮抗剂进行治疗，因其具有改善肺血管重构和改善肺纤维化的双重作用<sup>[75]</sup>。而对于COPD和高原性疾病导致的PH，近期有研究显示口服西地那非可使这类患者临床症状改善，肺动脉压力下降，但会使西地那非患者血氧饱和度水平有所下降<sup>[76-81]</sup>。而对存在严重呼吸睡眠障碍的患者，可行无创通气长期治疗，部分患者可使得肺循环血流动力学指标完全恢复正常。

14.3 CTEPH（第四类） CTEPH是PH最常见的类型之一。目前认为有急性肺栓塞病史的患者，在肺栓塞事件发生后2年内会有3.8%左右的患者

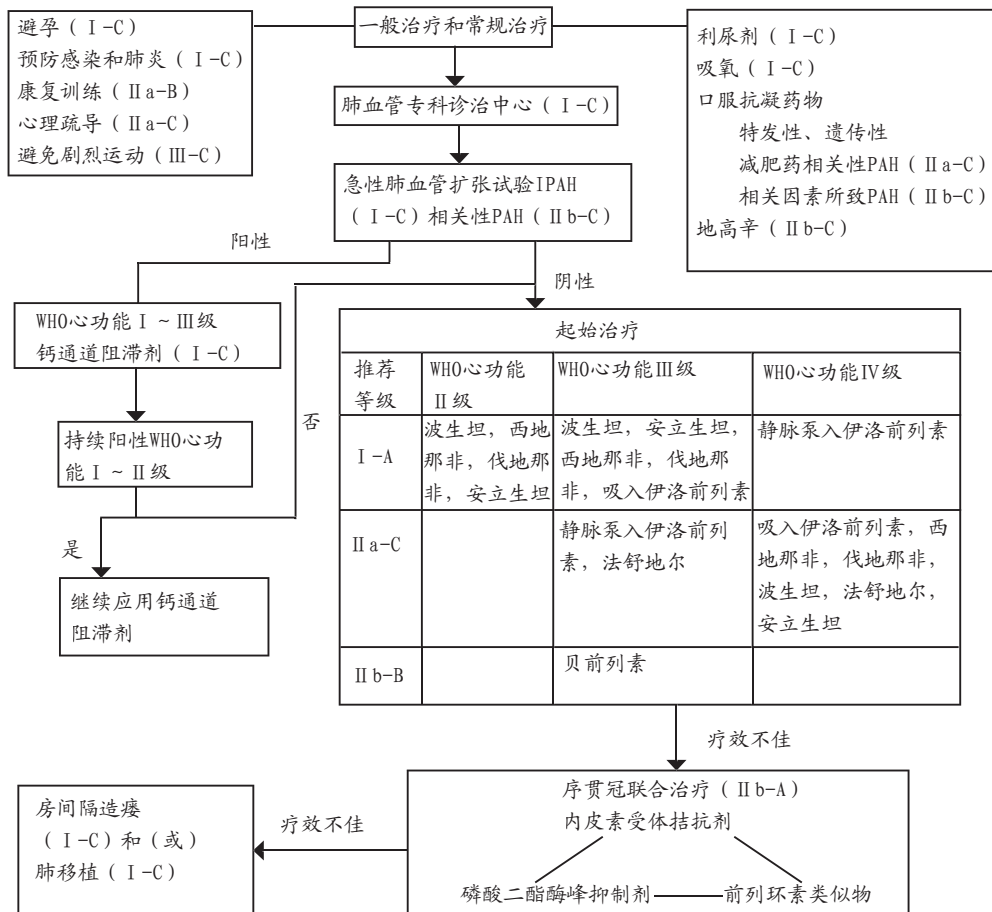


图2 PAH治疗流程图



发展成为CTEPH<sup>[82]</sup>。但由于部分CTEPH患者无明确急性肺栓塞或静脉血栓事件发生,故CTEPH实际的发病率和患病率仍不清楚。虽然急性肺栓塞可能无临床表现,不断累积的证据表明在缺乏肺栓塞病史的患者中也会发生CTEPH。在这些病例中,疾病可能起始于肺血管原位血栓形成或炎性病变。一旦血管闭塞足以引起肺动脉压力升高,PH的持续性进展使得肺血管开始重构过程,甚至在无血栓栓塞事件发生时病变也不断进展。当患者出现下述情况时,可增加发生CTEPH的风险,包括:脾切除病史,为治疗脑水肿而实施的脑室右心房脑脊液分流手术,骨髓异常增生症和慢性炎性肠病。这些疾病与CTEPH的联系还没有充分的研究,但是慢性炎症和血液感染可能起了关键性作用<sup>[83]</sup>。

任何无法解释的PH都应评估是否存在CTEPH。有深静脉血栓病史的患者应高度怀疑CTEPH。急性期过后的急性肺栓塞患者应进行随访以发现CTEPH的症状和体征。为了明确PH是否治愈,住院期间有PH和右心室功能障碍的急性肺栓塞患者出院后应行超声心动图随访(通常出院后3~6个月)。对存在无法解释的PH患者,推荐进行肺通气/灌注显像排除CTEPH。当肺灌注/通气显像提示灌注缺损或结果不明确时,多排CT造影可明确诊断。当肺灌注/通气显像和(或)CT造影显示出一致的CTEPH征象,患者应到有经验的专业医疗中心行手术治疗。为了制定合适的治疗策略,通常需行右心导管和肺动脉造影来具体评估手术风险。CTEPH的最终诊断是指存在毛细血管前PH( $mPAP \geq 25$  mm Hg,  $PCWP \leq 15$  mm Hg,  $PVR > 2$  wood单位)的患者,其弹性肺动脉(包括主、叶、段、亚段)存在多发慢性/机化的闭塞性血栓/栓子。

CTEPH患者应接受长期的抗凝治疗,通常使用华法林将INR调节至2.0~3.0。肺动脉内膜剥脱术是多数CTEPH患者的首选治疗策略。选择手术患者的依据是机化血栓的范围和部位与PH程度的关系,同时考虑年龄和并发症情况。近中心的机化血栓是理想的手术指征,而多发的远端血栓

会降低手术治疗的效果。目前在国际有经验的中心,肺动脉内膜剥脱术的死亡率已降至4%左右。而此项手术在国内开展的情况不理想,绝大多数患者失去接受手术治疗的机会。

PAH靶向药物治疗可能对部分CTEPH患者有一定效果<sup>[84-88]</sup>,主要的适应证包括:①无法行手术治疗的患者;②为适当地改善血流动力学而行术前准备治疗;③PEA后症状性残余/复发的PH。多个非对照临床试验结果证实:无论患者能否行手术治疗,前列环素类似物、内皮素受体拮抗剂和5型磷酸二酯酶抑制剂治疗均可使CTEPH患者临床受益。到目前为止,BENEFIT研究是唯一发表的关于内科治疗安全性和有效性的随机、安慰剂对照临床研究。该研究对不能手术的CTEPH患者给予为期16周波生坦治疗,结果显示波生坦组的肺血管阻力明显下降,但6MWT、WHO心功能分级和到达临床恶化时间和对照组比较并无明显改变。

经皮肺动脉内球囊扩张和支架植入术在部分无法进行肺动脉内膜剥脱术的患者中可作为一种治疗选择。目前的长期随访研究显示其可改善患者的血流动力学指标、运动耐量和心功能状态<sup>[89]</sup>。但目前尚未建立起规范标准的操作规范和技术方法,长期疗效需要在更大的患者人群中进行验证。

14.4 儿童PAH 尽管儿童处于肺脏生长期,但是儿童PAH的病理及病理生理机制与成人患者类似。儿童PAH的症状往往是非特异性的,容易造成漏诊或误诊,常见症状有呼吸困难、疲劳、晕厥和发育迟滞等。未经特异性治疗的儿童IPAH患者病情进展较快,与成年患者的中位生存期2.8年相比,儿童患者的中位生存预期只有10个月。目前儿童PAH确切的发病率和患病率尚不清楚。WHO临床分类中的所有类型的肺高压均可在儿童期见到,其中先心病相关性PAH以及特发性/遗传性PAH最为常见,而结缔组织病、门脉高压、艾滋病病毒感染、药物和毒素相关肺高压的发病率在儿童中很低。既往认为儿童IPAH中40%为急性肺血管扩张试验阳性,但目前研究认为与成人患者接近,急性血管反应阳性者占10%~15%,甚至更低<sup>[90, 91]</sup>。



由于儿童PAH患者的数量有限以及缺乏随机对照临床试验研究,目前儿童PAH的诊断治疗策略主要借鉴于成人。应用于成人PAH治疗的各类靶向药物也均可在儿童PAH治疗中使用,但需要根据体重酌情调整剂量。内皮素受体拮抗剂-波生坦治疗儿童PAH的适应证已得到欧洲药品管理局的批准。BREATHE-3研究中对儿童肺动脉高压的剂量设计如下:对于体重<20 kg的患儿,起始剂量为31.25 mg, 1次/日,一月后加量至31.25 mg, 2次/日;对于体重在20~40 kg之间的患儿,起始剂量为31.25 mg 1次/日,一月后加量至62.5 mg 2次/日;而对于体重>40 kg的患儿则可按照成人给药策略进行治疗<sup>[92, 93]</sup>。但是在FUTURE-1研究中,体重(30 kg儿童,波生坦起始剂量2 mg/kg, 2次/日,4周后加量至4 mg/kg, 2次/日;体重)30 kg,波生坦起始剂量64 mg, 2次/日,4周后加量至120 mg, 2次/日。上述给药方法均可为临床提供参考,但是专家建议还是根据患者个体情况选择剂量方案。

另有研究显示,接受规律吸入伊洛前列素治疗的患儿,有85%可保持心功能稳定或改善,而多数既往使用静脉注射依前列醇的患儿也可平稳过渡到吸入伊洛前列素治疗<sup>[94]</sup>。但由于吸入伊洛前列素需要患者的配合,故限制了其在婴幼儿患者中的应用。有临床研究显示口服西地那非也可有效治疗PAH患儿<sup>[95]</sup>,但具体的疗效和合适剂量需要在随机双盲试验中得以确认。近年来联合药物治疗也开始应用于儿童PAH的治疗中,但目前对其长期有效性和安全性尚缺乏循证医学的依据。

儿童PAH患者对于药物的反应性很难预测,因此在治疗期间应密切观察药物的疗效,及时调整治疗方案。积极治疗呼吸道感染至关重要,因为多数患儿病情恶化是由感染所诱发。儿童PAH患者中抗凝药物的使用仍存在争议,但对于明显右心衰竭的患者,一般主张进行抗凝治疗。房间隔造口术<sup>[96]</sup>和Pott分流术<sup>[97]</sup>在PAH患儿中可能收到良好效果。在成人中,治愈PAH唯一方法是肺移植,但对儿童来讲供体匮乏大大限制了肺移植治疗的开展。

## 共识起草专家

荆志成

## 核心专家团(按汉语拼音排序)

陈晓平 程江涛 傅立军 胡大一 黄 岚  
黄奕高 蒋 鑫 荆志成 马依彤 牟建军  
宁田海 孙培钰 王 勇 王广义 吴炳祥  
解卫平 徐凯峰 杨振文 杨震坤 姚 桦  
余再新 曾和松 张 巍 张承宗 张尉华  
郑 杨 周达新

## 参考文献

- [1] Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension[J]. N Engl J Med, 1997, 336(2):111-117.
- [2] Humbert M, Khaltsev N, Bousquet J, et al. Pulmonary hypertension: from an orphan disease to a public health problem[J]. Chest, 2007, 132(2):365-367.
- [3] Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Eur Heart J, 2009, 30(20):2493-2537.
- [4] McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(17):1573-1619.
- [5] 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.
- [6] Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(1 Suppl):S43-S54.
- [7] Tuder RM, Abman SH, Braun T, et al. Development and Pathology of Pulmonary Hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(1 Suppl):S3-S9.
- [8] Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(1 Suppl):S10-S19.
- [9] Jing ZC, Lu LH, Han ZY, et al. Bone morphogenetic protein receptor-ii mutation arg491trp causes malignant phenotype of familial primary pulmonary hypertension[J]. BBRC, 2004, 315(4):1033-1038.
- [10] Wang H, Li W, Zhang WL, et al. Novel promoter and exon mutations of the BMPR2 gene in Chinese patients with pulmonary arterial hypertension[J]. EJHG, 2009, 17(8):1063-1069.
- [11] Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Respir J, 2007, 30(1):104-109.
- [12] Humbert M, Sitbon O, Chauvat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry[J]. Am

- J Respir Crit Care Med, 2006, 173(9):1023-1030.
- [13] Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, et al. Registry and survival study in chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension[J]. Chest, 2007, 132(2):373-379.
- [14] 赵勤华, 徐希奇, 荆志成, 等. 心电图对肺动脉高压的诊断价值探讨[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(4): 346-349.
- [15] Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension[J]. Am Heart J, 2007, 153(1):127-132.
- [16] Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study[J]. Ann Intern Med, 1987, 107(2):216-223.
- [17] Jing ZC, Xu XQ, Badesch DB, et al. Pulmonary function testing in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Respiratory Medicine, 2009, 103(8):1136-1142.
- [18] Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(12):3792-3800.
- [19] Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension[J]. J Nucl Med, 2007, 48(5):680-684.
- [20] Resten A, Maitre S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease[J]. Am J Roentgenol, 2004, 183(1):65-70.
- [21] Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction[J]. Eur Heart J, 2007, 28(10):1187-1189.
- [22] Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of Right Heart Catheterization Procedures in Patients with Pulmonary Hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(12):2546-2552.
- [23] Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2007, 28(20):2539-2550.
- [24] 荆志成, 徐希奇, 蒋鑫, 等. 经前臂静脉路径行右心导管检查和肺动脉造影的可行性研究[J]. 中华心血管病杂志, 2009, 37(2): 142-144.
- [25] Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Circulation, 2005, 111(23):3105-3111.
- [26] Jing ZC, Jiang X, Han ZY, et al. Iloprost for Pulmonary Vasodilator Testing in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension[J]. Europe Respiratory Journal, 2009, 33(6):1354-1360.
- [27] D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry[J]. Ann Intern Med, 1991, 115(5):343-349.
- [28] Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167(10):1451.
- [29] 荆志成. 六分钟步行距离的临床应用[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(4): 183-186.
- [30] Xin JIANG, Zhi-Yan HAN, Yong WANG, et al. Hemodynamic variables and clinical features were correlated to serum uric acid in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Chinese Medical Journal, 2008, 121(24):2497-2503.
- [31] Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL)[J]. Circulation, 2010, 122(2):164-172.
- [32] Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis[J]. Circulation, 1984, 70(4):580-587.
- [33] Rich S, Seidnitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension[J]. Chest, 1998, 114(3):787-792.
- [34] Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol): results of a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 1990, 112(7):485-491.
- [35] Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, 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.
- [36] Badesch DB, Tapson VF, McGoan MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: a randomized, controlled trial[J]. Ann Intern Med, 2000, 132(6):425-434.
- [37] Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension[J]. N Engl J Med, 2002, 347(5):322-329.
- [38] Olschewski H, Hoepfer MM, Behr J, et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension[J]. Respir Med, 2010, 104(5):731-740.
- [39] Hoepfer MM, Gall H, Seyfarth HJ, et al. Long-term outcome with intravenous iloprost in pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Respir J, 2009, 34(1):132-137.
- [40] Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension[J]. Heart, 1998, 80(2):151-155.
- [41] Barst RJ, McGoan M, McLaughlin VV, et al. Beraprost therapy

- for pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(12):2119-2125.
- [42] Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(9):1496-1502.
- [43] Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2001, 358(9288):1119-1123.
- [44] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(12):896-903.
- [45] 荆志成, 徐希奇, 马传荣, 等. 波生坦治疗肺动脉高压患者的初步结果[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(30): 2136-2139.
- [46] Zhi-Cheng Jing, Geoff Strange, X-Y Zhu, et al. An open-label, multicenter study to assess the efficacy, safety and tolerability of bosentan in Chinese patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Heart and Lung Transplantation*, 2010, 29:150-156.
- [47] Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169(4):441-447.
- [48] Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. on behalf of the STRIDE-2 Study Group. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(10):2049-2056.
- [49] Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2[J]. *Circulation*, 2008, 117(23):3010-3019.
- [50] Xi-Qi XU, Zhi-Cheng JING, Jin-Hu ZHANG, et al. Efficacy and safety of sildenafil in Chinese patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Hypertension Research*, 2009, 32(10):911-915.
- [51] Lu XL, Xiong CM, Shan GL, et al. Impact of Sildenafil Therapy on Pulmonary Arterial Hypertension in Adults with Congenital Heart Disease[J]. *Cardiovasc Ther*, 2010, 28(6):350-355.
- [52] Jing ZC, Jiang X, Wu BX, et al. Vardenafil treatment for patients with pulmonary arterial hypertension: a multicentre, open-label study[J]. *Heart*, 2009, 95(18):1531-1536.
- [53] Nagaoka T, Fagan KA, Gebb SA, et al. Inhaled Rho kinase inhibitors are potent and selective vasodilators in rat pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(5):494-499.
- [54] Mouchaers KT, Schaliij I, de Boer MA, et al. Effective reduction of MCT-PAH by Fasudil. Comparison with Bosentan and Sildenafil[J]. *Eur Respir J*, 2010.
- [55] Ziino AJ, Ivanovska J, Belcastro R, et al. Effects of rho-kinase inhibition on pulmonary hypertension, lung growth, and structure in neonatal rats chronically exposed to hypoxia[J]. *Pediatr Res*, 2010, 67(2):177-182.
- [56] Tawara S, Fukumoto Y, Shimokawa H. Effects of combined therapy with a Rho-kinase inhibitor and prostacyclin on monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 50(2):195-200.
- [57] Li F, Xia W, Yuan S, et al. Acute inhibition of Rho-kinase attenuates pulmonary hypertension in patients with congenital heart disease[J]. *Pediatr Cardiol*, 2009, 30(3):363-366.
- [58] Sun XZ, Wang DW, Li J. Effects of intervention with Rho kinase inhibitor fasudil on rats with hypoxic pulmonary hypertension[J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2006, 44(12):946-947.
- [59] Fukumoto Y, Matoba T, Ito A, et al. Acute vasodilator effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension[J]. *Heart*, 2005, 91(3):391-392.
- [60] Fujita H, Fukumoto Y, Saji K, et al. Acute vasodilator effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Heart Vessels*, 2010, 25(2):144-149.
- [61] Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(5):858-863.
- [62] Hoepfer MM, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2006, 28(4):691-694.
- [63] McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(11):1257-1263.
- [64] Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al. for the PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2008, 149(8):521-530.
- [65] Wilkins MR, Ali O, Bradlow W, et al. Simvastatin as a treatment for pulmonary hypertension trial. Simvastatin Pulmonary Hypertension Trial (SiPHT) Study Group[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181:1106-1113.
- [66] Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension[J]. *Am Heart J*, 2007, 153(1):127-132.
- [67] Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 2007, 131(4):977-983.

- [68] Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Official Report 2002[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2002, 21(9):950-970.
- [69] Mendelof EN, Meyers BF, Sundt TM, et al. Lung transplantation for pulmonary vascular disease[J]. *Ann Thorac Surg*, 2002, 73(1):209-217.
- [70] 陈玉平, 周其文, 胡燕生, 等. 双肺移植治疗终末期原发性肺动脉高压[J]. *中华胸心外科杂志*, 1998, 14(6):321-323.
- [71] Grigioni F, Potena L, Galie N, et al. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2006, 25(10):1241-1246.
- [72] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(19):2388-2442.
- [73] Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(5):735-740.
- [74] Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema[J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(5):914-921.
- [75] Gunther A, Enke B, Markart P, et al. Safety and tolerability of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis: an open label study[J]. *Eur Respir J*, 2007, 29(4):713-719.
- [76] Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(3):270-278.
- [77] Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 360(9337):895-900.
- [78] Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, et al. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD—an investigation of six patients[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2006, 19(6):386-390.
- [79] Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, et al. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Chest*, 2007, 131(3):897-899.
- [80] Madden BP, Allenby M, Loke TK, et al. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease[J]. *Vascul Pharmacol*, 2006, 44(5):372-376.
- [81] Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity[J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(4):759-764.
- [82] Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(22):2257-2264.
- [83] Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(2):325-331.
- [84] Bresser P, Fedullo PF, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2004, 23(4):595-600.
- [85] Nagaya N, Sasaki N, Ando M, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 2003, 123(2):338-343.
- [86] Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 2005, 128(4):2363-2367.
- [87] Reichenberger F, Voswinkel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(5):922-927.
- [88] Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo controlled trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(25):2127-2134.
- [89] Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock ZE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2001, 103(1):10-13.
- [90] Rosenzweig EB, Widlitz A, Barst R. Pulmonary arterial hypertension in children[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2004, 38(1):2-22.
- [91] National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland[J]. *Heart*, 2008, 94(Suppl 1):i1-i41.
- [92] Barst R, Ivy DD, Widlitz AC, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 73(4):372-382.
- [94] Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(4):697-704.
- [94] Humpl T, Reyes JT, 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.
- [95] Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(2):161-169.
- [96] Micheletti A, Hislop AA, Lammers A, et al. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension[J]. *Heart*, 2006, 92(7):969-972.
- [97] Blanc J, Vouhe P, Bonnet D, et al. Potts shunt in patients with pulmonary hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(6):623.