

· 论著 ·

诊断性治疗左向右分流型先天性心脏病合并重度肺动脉高压中靶向药物的应用及手术适应证的选择

王执一 景小勇 杨学勇 李刚 苏俊武 刘迎龙 范祥明

100029 首都医科大学附属北京安贞医院小儿心脏中心

通信作者:刘迎龙, Email: liuyinglong@vip.sina.com

DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2018.05.016

【摘要】 目的 评估靶向药物在诊断性治疗左向右分流型先天性心脏病合并重度肺动脉高压患者手术适应证选择中的临床价值。方法 回顾性分析 2011 年 1 月至 2017 年 6 月首都医科大学附属北京安贞医院收治的左向右分流型先天性心脏病合并重度肺动脉高压患者 55 例。在强心利尿药物治疗的基础上,联合应用波生坦诊断性治疗,并通过右心导管检查、超声心动图和经皮血氧饱和度(SpO₂)改善情况评估波生坦治疗效果欠佳患者,联合应用皮下/静脉输注前列环素类药物(曲前列尼尔)治疗后,再次评估是否符合手术指征,对符合手术指征患者行外科手术根治,对术后残存肺动脉高压和不符合手术指征患者长期联合控制肺动脉高压药物治疗并进行远期超声心动图随访。结果 本研究中单用波生坦患者 32 例(58.2%),治疗后 SpO₂ 水平由 86%~94%[(91.5±2.2)%]上升至 95%~99%[(97.1±1.7)%]。序贯联合靶向药物治疗患者 23 例(41.8%),经联合用药后 12 例患者 SpO₂ 水平由 70%~94%[(89.4±8.2)%]上升至 95%~99%[(96.6±2.1)%];4 例复杂畸形患者 SpO₂ 水平由 68%~79%[(72.1±4.3)%]上升至 82%~91%[(86.0±6.0)%],平均上升水平(17.7±3.4)%;另有 7 例患者 SpO₂ 水平用药后仍维持在 78%~92%[(89.1±5.3)%],目前继续靶向药物治疗。经诊断性治疗后 48 例(87.3%)患者行外科根治手术治疗,无围术期死亡,术后恢复良好;7 例(12.7%)患者未达手术指征继续靶向药物治疗。全组手术患者随访 3~6 个月,6 例患者肺动脉压力恢复正常,37 例患者降至轻中度肺动脉高压,5 例患者术后残存重度肺动脉高压。结论 诊断性治疗通过强心利尿药物加上靶向药物的联合治疗,对传统意义上不符合手术指征的患者提供了可能根治手术的机会,同时对术后残存肺动脉高压和不符合手术指征的患者降低肺动脉压力、改善生活质量也有着重要意义。

【关键词】 先天性心脏病; 肺动脉高压; 靶向药物; 诊断性治疗**【基金项目】** 国家自然科学基金(81600383);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(2015-3-051)**【中图分类号】** R 541 **【文献标识码】** A

Application of targeted drugs in diagnostic treatment of severe pulmonary hypertension associated with left-to-right shunt congenital heart disease and its values in surgical indication selection Wang Zhiyi, Jing Xiaoyong, Yang Xueyong, Li Gang, Su Junwu, Liu Yinglong, Fan Xiangming
Pediatric Cardiac Center, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China
Corresponding author: Liu Yinglong, Email: liuyinglong@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the value of targeted drugs in diagnostic treatment and surgical indication selection for left-to-right shunt congenital heart disease patients with severe pulmonary hypertension. **Methods** Clinical data of 55 left-to-right shunt congenital heart disease patients with severe pulmonary hypertension were reviewed from January 2011 to June 2017 in Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University. All patients were treated with bosentan on the basis of cardiogenic and diuretic agents; patients with no significant response to bosentan had subcutaneous/intravenous infusion of prostacyclin drug (treprostinil). Patients who showed surgical indications after diagnostic treatment had radical operation; patients without surgical indications and patients with residual pulmonary hypertension after operation were treated with long-term drug therapy and had regular echocardiography reexamination. **Results** Thirty-two patients(58.2%) had bosentan monotherapy; the level of SpO₂ increased from 86%~94%[(91.5±2.2)%] to 95%~99%[(97.1±1.7)%] after treatment. Twenty-three patients(41.8%) had sequential targeted drug therapy; the level of SpO₂ in 12 patients increased from 70%~94%[(89.4±8.2)%] to 95%~99%[(96.6±2.1)%] after treatment; the level of SpO₂ in 4 patients with complex congenital heart disease increased from 68%~79%[(72.1±4.3)%] to 82%~91%[(86.0±6.0)%] and the average rise

level was $(17.7 \pm 3.4)\%$; the level of SpO_2 in 7 patients remained at 78% -92% [$(89.1 \pm 5.3)\%$] after treatment. Forty-eight patients (87.3%) had surgical radical operation after diagnostic treatment without perioperative death and recovered well; 7 patients (12.7%) continued to be treated with target drugs. All patients were followed up for 3-6 months; pulmonary artery pressure recovered to normal in 6 patients; 37 patients recovered to mild-to-moderate pulmonary hypertension; 5 patients had residual severe pulmonary hypertension after surgery.

Conclusion Diagnostic treatment with combination of cardio-diuretic agents and targeted drugs provide patients who do not conform to surgical indications with opportunity and possibility to have radical surgery, and it is of great significance to reduce postoperative residual pulmonary artery pressure and improve the quality of life.

【Key word】 Congenital heart disease; Pulmonary hypertension; Targeted drugs; Diagnostic treatment

【Fund program】 National Natural Science Foundation of China(81600383); High Level Health Technical Personnel Training Project of Beijing Health System(2015-3-051)

肺动脉高压是非限制性左向右分流型先天性心脏病发展过程中出现的最常见并发症,同时也是影响预后的重要因素^[1]。左向右分流型先天性心脏病相关肺动脉高压病理过程为肺小动脉血管高血流量和高压力导致的肺血管内皮细胞受损,内膜增生,肺小动脉内径减小,血管平滑肌增生,发展为丛样病变的过程,随着肺动脉压力升高最终导致右心衰竭^[2]。在其发展过程中,心内分流从左向右分流逐渐发展为右向左分流的过程称为艾森曼格综合征^[3]。本研究主要探讨靶向药物在诊断性治疗左向右分流型先天性心脏病合并重度肺动脉高压患者手术适应证选择中的临床价值,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象 回顾性分析 2011 年 1 月至 2017 年 6 月在首都医科大学附属北京安贞医院小儿心脏中心住院诊治的以左向右分流为主且合并重度肺动脉高压的先天性心脏病患者,筛选其中行诊断性治疗后可能存在手术治疗机会的病例共 55 例。其中男 14 例、女 41 例,年龄 3 ~ 52 岁、平均 (20 ± 12) 岁,体质量 12.5 ~ 72.0 kg、平均 (40 ± 15) kg。其中房间隔缺损 10 例,室间隔缺损 33 例,部分型心内膜垫缺损 2 例,单纯动脉导管未闭 3 例,动脉导管未闭合并室间隔缺损 1 例,动脉导管未闭合并房间隔缺损 1 例,完全型大动脉转位 4 例,右心室双出口 1 例。患者静息状态下经皮血氧饱和度(SpO_2)为 70% ~ 94%,平均 $(90.6 \pm 3.2)\%$ 。本研究方案经本院伦理委员会批准。

1.2 研究方法 入组标准:于我院初诊行超声心动图诊断以左向右分流为主型先天性心脏病;经三尖瓣反流法估测肺动脉收缩压 ≥ 55 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), $\text{SpO}_2 < 94\%$;口服强心利尿药物治疗 3 ~ 6 个月效果不佳。治疗方法及手术指征:患者在口服强心利尿药物治疗基础上,口服波生坦片,治疗剂量:10 ~ 20 kg 者 31.25 mg/d; >20 ~ 40 kg 者 62.5 mg/d, >40 kg 者 125 mg/d,疗程 2 ~ 6 个月。入院评估患者肺动脉压力下降

情况以及静息状态下 SpO_2 ,对达到手术指征患者完善相关检查后行外科手术治疗。应用波生坦后仍未达到手术指征患者,联合应用皮下/静脉输注前列环素类药物(曲前列尼尔)初始剂量 1.25 ng/(kg · min),根据患者耐受情况逐渐增加剂量直至治疗剂量治疗 1 ~ 3 个月,再次入院复查,评价手术指征。手术指征主要有:静息状态下 $\text{SpO}_2 > 95\%$;超声心动图提示分流情况为左向右为主分流;我院心导管检查急性肺血管扩张试验阳性。患者手术均为全身麻醉体外循环下行解剖根治性手术。术后即刻行床旁超声心动图记录术后早期肺动脉压力情况。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用配对 t 检验;对手术后 SpO_2 上升水平随年龄变化情况相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究中波生坦药物反应良好患者 32 例 (58.2%),治疗后 SpO_2 水平由治疗前的 86% ~ 94% [$(91.5 \pm 2.2)\%$] 上升至 95% ~ 99% [$(97.1 \pm 1.7)\%$],上升了 5% ~ 9% [$(7.6 \pm 1.2)\%$],治疗前后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后行超声心动图检查提示心内分流情况为以左向右为主的双向分流,肺动脉收缩压由治疗前 47 ~ 93 mmHg [(75 ± 13) mmHg] 下降到 41 ~ 81 mmHg [(64 ± 13) mmHg]。

应用波生坦后 SpO_2 仍未达到 95% 的患者 23 例 (41.8%),对这部分患者在原有波生坦口服剂量的基础上,联合应用皮下注射曲前列尼尔治疗。经联合用药后 12 例简单畸形患者 SpO_2 水平由 70% ~ 94% [$(89.4 \pm 8.2)\%$] 上升至 95% ~ 99% [$(96.6 \pm 2.1)\%$],上升了 4% ~ 22% [$(7.5 \pm 6.9)\%$],治疗前后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);4 例复杂畸形(完全型大动脉转位 3 例、右心室双出口 1 例)患者 SpO_2 水平由 68% ~ 79% [$(72.1 \pm 4.3)\%$] 上升至 82% ~ 91% [$(86.0 \pm$

6.0%)],平均上升(17.7±3.4)%,行超声心动图估测肺动脉收缩压治疗前为52~90 mmHg[(70±17) mmHg],治疗后为43~93 mmHg[(68±18) mmHg];另有7例患者SpO₂水平用药后仍维持在78%~92%[(89.1±5.3)%],超声心动图估测肺动脉收缩压52~77 mmHg[(61±7) mmHg],目前继续靶向药物治疗。曲前列尼尔主要不良反应为皮下疼痛5例,严重呃逆3例,头晕1例,其中1例患者因皮下疼痛难以耐受停药。

经过靶向药物诊断性治疗后,对55例患者行右心导管检查测得单用波生坦患者肺血管阻力指数(PVRI)为3.7~11.3 WU/m²[(7.4±2.5) WU/m²],肺循环血流量/体循环血流量(Q_p/Q_s)比值为1.66~3.98(2.02±0.39);序贯联合用药患者PVRI为6.3~19.9 WU/m²[(11.4±3.9) WU/m²],Q_p/Q_s为0.87~4.66(1.95±0.96)。行急性肺血管扩张试验,阳性患者49例,阴性患者6例。通过超声心动图对心内分流评估、SpO₂改善情况、右心导管测肺血管阻力以及急性肺血管扩张试验结果,本研究中48例(87.3%)患者行外科解剖根治手术治疗,另7例(12.7%)患者对波生坦联合曲前列尼尔靶向药物治疗后反应不佳,继续长期靶向药物治疗。手术患者术后即刻超声测肺动脉收缩压为24~67 mmHg[(38±13) mmHg]。全组手术患者随访3~6个月,根据术后早期肺动脉压力情况对患者进行分组,其术后随访肺动脉压力变化情况见表1。将48例手术患者按年龄分为3组(0~15岁组20例,>15~30岁组17例,>30岁组11例),各组患者术后肺动脉压力与术前肺动脉压力比值随访情况见图1。48例患者经诊断性治疗联合外科手术治疗后SpO₂上升水平随年龄变化情况见图2。

48例手术患者无围术期死亡,平均呼吸机辅助通气时间为(1.7±0.9)d,重症监护病房住院时间为(3.3±1.8)d。4例(8.3%)患者术后出现肺动脉高压危象,经吸入一氧化氮联合静脉输注曲前列尼尔后肺动脉压力均趋于平稳。3例(6.3%)患者术后早期胸腔积液,行胸腔闭式引流,静脉输注利尿药物治疗后症状改善。

48例患者术后定期随访无失访,随访率100%。对于术后残存肺动脉高压以及未行手术治疗的肺动脉高压患者,继续予靶向药物治疗并定期随诊。随访截至2018年1月,本组患者无手术相关死亡。唯一死亡患者为1例43岁房间隔缺损女性患者,2015年于我院行外科根治术后,2017年2月死于产后大出血。

表1 48例左向右分流型先天性心脏病合并重度肺动脉高压手术患者肺动脉压力随访情况(mmHg, $\bar{x} \pm s$)

术后肺动脉压力	例数	术前	术后即刻	术后3个月	术后6个月
正常	6	64.7±9.5	24.1±1.4	31.7±3.5	22.7±2.3
轻度肺动脉高压	18	56.2±8.9	32.1±1.5	30.1±3.4	28.8±2.6
中度肺动脉高压	19	67.3±8.5	41.2±2.7	38.0±8.9	40.2±7.8
重度肺动脉高压	5	78.0±6.3	58.8±7.0	49.5±11.1	50.7±7.2

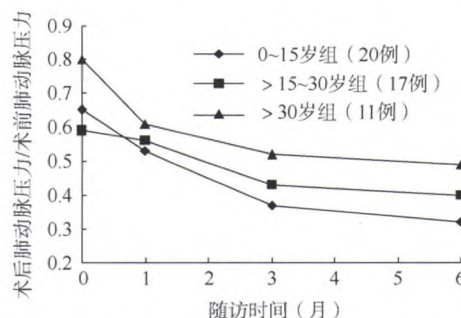


图1 48例左向右分流型先天性心脏病合并重度肺动脉高压患者经诊断性治疗联合外科手术后肺动脉压力与术前肺动脉压力比值随访情况

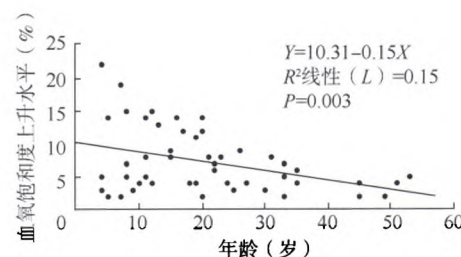


图2 48例左向右分流型先天性心脏病合并重度肺动脉高压患者经诊断性治疗联合外科手术治疗后经皮血氧饱和度上升水平随年龄变化情况

3 讨论

先天性心脏病相关的肺动脉高压根据体肺分流程程度分为动力型和阻力型^[4],动力型肺动脉高压患者肺小动脉未发生严重病变,尚属于可逆或部分可逆性病变,此时通过手术或药物治疗干预可以有效改善肺动脉压力水平。但随着病程进展逐渐发展为阻力型肺动脉高压时,病变不可逆,此时为手术禁忌证。1958年,Heath和Edwards^[5]根据肺小动脉病变程度,将肺动脉病理改变分为6级:I级肺小动脉血管中层增厚;II级肺小动脉细胞内膜增生;III级肺小动脉内膜纤维化同时出现阻塞性病变;IV级丛样病变;V级肺动脉扩张;VI级坏死性动脉炎。临床上一般认为肺血管在I~II级病变时以动力型肺动脉高压为主,此时属于可逆性病变,及早的治疗干预有明显改善患者心功能并推迟到达临床恶化时间提高生存率的作用^[6]。而III级病变时,随着肺血管阻力增加,有些患者逐渐进展为部分可逆或不可逆性改变,即临床上表现为艾森曼格

综合征。有研究^[7]表明通过靶向药物治疗,患者肺动脉压力和肺血管阻力有明显改善,因此使得在传统意义上失去手术指征的患者有了行根治手术的机会。

目前,国际上用于肺动脉高压治疗的药物主要有 5 类,即钙通道阻滞剂、前列环素类似物、内皮素受体拮抗剂、5 型磷酸二酯酶抑制剂及可溶性鸟苷酸环化酶激动剂^[8]。虽然有研究^[9]表明,靶向药物可以有效改善临床症状、血流动力学状况以及延长患者生存时间,但目前尚无任何一类药物可以对所有肺动脉高压患者均有效。有报道^[10]称初始联合用药可以明显改善患者临床症状以及预后,但由于国内靶向药物治疗费用高,长期联合用药会加重患者家庭经济负担,故在本研究中推荐初始单靶向药物治疗联合序贯治疗的方案。

临床上对于以左向右分流为主的双向分流且存在 SpO₂ 降低的患者,能否进行解剖根治手术尚无定论,手术指征的选择也存在争议。2013 年肺动脉高压指南中提出手术指征:PVRI < 4 WU/m² 时可直接关闭心脏分流;4 WU/m² ≤ PVRI < 8 WU/m² 时,需要个体化评估后决定是否手术,PVRI > 8 WU/m² 时不建议手术治疗^[11]。我国由于人口基数庞大,基层医疗卫生条件与发达国家相比仍有一定差距,有不少先天性心脏病合并重度肺动脉高压患者错过了国际公认最佳手术治疗时机,经过近十几年肺血管病理学研究结合临床诊断性治疗的经验^[12],我们提出对这部分患者的及时治疗仍可以使其有手术的可能。近年国际上也有学者提出,部分 PVRI > 8 WU/m², SpO₂ > 95% 的患者仍有手术机会^[13]。在本研究中,初筛入组患者经过 SpO₂、超声心动图估测肺动脉压力以及心内分流水平、胸部 X 线片评估肺血情况等检查后,初步认为未达到手术指征。对于这些患者在应用强心利尿药物常规治疗 2~6 个月的基础上,联合应用靶向药物治疗,在改善心功能的同时降低肺动脉压力,改善氧合水平^[14]。由于 SpO₂ 操作简单,可重复性强,且可以直观地反映心肺功能改善情况,故在本研究中推荐为首选的围术期及远期随访的检测指标。而右心导管检查由于其有创性以及费用较高,在本研究中仅作为在经过诊断性治疗后对患者是否可行手术治疗进行的术前评估检查。经靶向药物诊断性治疗后,总结出左向右分流型先天性心脏病合并重度肺动脉高压患者中,对于简单心内畸形(如房间隔缺损、室间隔缺损、动脉导管未闭、部分型心内膜垫缺损等)患者 SpO₂ > 95%、复杂畸形(如完全型大动脉转位、右心室双出口等)患者 SpO₂ 上升 > 15%,且所有患者经肺血管急性药物扩

张实验提示阳性,胸部 X 线片显示肺血增多等临床指标评估,仍有手术治疗的机会,且从临床随访看,无手术相关围术期死亡。但由于本研究样本量覆盖不够全面,目前仅作为临床治疗上的参考,对于手术指征的客观制定仍需大样本数据的支持。

本研究中对波生坦反应良好的 32 例患者年龄分布 5~52 岁,这部分患者诊断性治疗前 SpO₂ 水平在 86%~94%,在波生坦治疗 3 个月后,SpO₂ 水平均在 95% 以上。而研究中使用波生坦治疗后 SpO₂ 未达到 95% 的 23 例患者年龄分布 3~37 岁,这部分患者经过序贯联合靶向药物治疗后,大部分 SpO₂ 水平上升到 95% 以上,但仍有 7 例患者 SpO₂ 水平用药后仍维持在 78%~92%,目前继续靶向药物治疗。在序贯联合靶向药物治疗的患者中,部分患者年龄较大(完全型大动脉转位 4 例、右心室双出口 1 例),对于这部分患者在初步临床评估上已经超过公认行动脉调转手术的指征^[15],在经过序贯靶向药物治疗 3 个月后,有 4 例患者达到手术指征顺利行外科根治手术治疗,另外 1 例完全型大动脉转位患者治疗后行右心导管检查急性肺血管扩张实验阴性,用药后 PVRI 12.4 WU/m², Qp/Qs 0.87, SpO₂ 上升 8%,未达手术指征,继续靶向药物治疗。在手术患者中病情最重的是 1 例 11 岁完全型大动脉转位患儿,该患儿生后 2 个月行肺动脉还缩术,此后长期强心利尿药物治疗,未规律行靶向药物治疗,来我院就诊后口服波生坦联合皮下输注曲前列尼尔治疗 3 个月,行右心导管检查提示 PVRI 12.1 U/m², 平均肺动脉压 77 mmHg, Qp/Qs 1.90, 急性肺血管药物扩张试验后 PVRI 7.2 WU/m², Qp/Qs 2.33, 药物试验阳性,同时患儿 SpO₂ 从用药前的 70% 上升到 85%,在我院行动脉调转术和室间隔缺损修补术,术后超声心动图末次随访肺动脉压力 45 mmHg, SpO₂ 90%,目前继续口服波生坦治疗。从中可以看出,单纯超声估测过高的肺动脉压力水平不能作为手术治疗的禁忌证,经过靶向药物治疗后,部分患者的高水平肺动脉压力可能是由于肺血流量增加所致,此时患者的 SpO₂ 有明显升高,通过右心导管检查也可以进一步综合评估手术指征,且对于单靶向药物治疗效果不佳的患者,经过序贯联合靶向药物治疗后依然存在手术机会。

本研究中经过靶向药物联合外科手术治疗后,各年龄组患者肺动脉压力均有所下降,但 0~15 岁组患者下降最为明显,这一点在临床治疗过程中也有所体现,对于大年龄术后患者,其肺动脉压力水平往往还是在轻中度肺动脉高压,需要长期进行靶向药物治疗。同时将患者治疗后 SpO₂ 升高水平与

年龄进行相关性分析,SpO₂ 改善情况随年龄增长而减低($P=0.003$),因此对于左向右分流型先天性心脏病相关肺动脉高压患者及时的诊断性治疗可以得到满意的治疗效果。

通过对本研究中患者随访发现,经过手术治疗的多数患者(41 例)超声心动图测肺动脉压力基本恢复正常;7 例患者近期随访超声心动图提示中重度肺动脉高压,这部分患者虽然 SpO₂ 水平升高,但由于存在术后肺动脉高压,目前仍继续口服波生坦治疗。而在未手术患者(7 例)的随访中,这部分患者肺动脉压力仍在中重度水平,通过强心利尿联合靶向药物治疗后患者 SpO₂ 有所升高,但能否提高远期生存率仍需长期随访。

诊断性治疗是一个慢性的肺血管扩张过程,通过强心利尿药物加上靶向药物的联合治疗,使艾森曼格综合征前期的部分患者的肺血管病变从临界状态逐渐转为可逆性病变。随着肺血管阻力和血流量的改善,先通过 SpO₂ 和超声心动图等无创检查的评估,对可能存在手术指征的患者进一步行右心导管检查,进而行外科手术根治等一系列治疗步骤,不仅降低患者医疗费用、减少医疗风险,同时在临床治疗上也为这部分传统意义上不能手术的患者开启了一条新的治疗策略。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Lopes AA, Barst RJ, Haworth SG, et al. Repair of congenital heart disease with associated pulmonary hypertension in children: what are the minimal investigative procedures? Consensus statement from the Congenital Heart Disease and Pediatric Task Forces, Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI) [J]. *Pulm Circ*, 2014,4(2):330-341. DOI: 10.1086/675995.
- [2] Beghetti M, Tissot C. Pulmonary hypertension in congenital shunts[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2010,63(10):1179-1193. DOI: 10.1016/S1885-5857(10)70232-2.
- [3] 胡盛寿,朱晓东,郭加强,等.艾森曼格综合征的外科治疗[J]. *中国循环杂志*,1991,6(1):30-33.
Hu SS, Zhu XD, Guo JQ, et al. Surgical treatment of Eisenmenger syndrome[J]. *Chinese Circulation Journal*, 1991,6(1):30-33.
- [4] 阮英茹,胡旭东,于秀章,等.先天性心脏病肺动脉高压的肺血管病变与血液动力学资料对照分析[J]. *中华心血管病杂志*, 1983,11(3):165-168.
Ruan YM, Hu XD, Yu XZ, et al. Comparative analysis of vasculopathy pulmonary of pulmonary hypertension and hemodynamics data in congenital heart disease[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 1983,11(3):165-168.
- [5] Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects [J]. *Circulation*, 1958,18(4 Part 1):533-547. DOI: 10.1161/01.CIR.18.4.533.
- [6] McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2004,126(1 Suppl):78S-92S. DOI: 10.1378/chest.126.1_suppl.78S.
- [7] Monfredi O, Heward E, Griffiths L, et al. Effect of dual pulmonary vasodilator therapy in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a retrospective analysis [J]. *Open Heart*, 2016,3(1):e000399. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000399.
- [8] Sitbon O, Morrell N. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here [J]. *Eur Respir Rev*, 2012,21(126):321-327. DOI: 10.1183/09059180.00004812.
- [9] Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry [J]. *Chest*, 2012,142(2):448-456. DOI: 10.1378/chest.11-1460.
- [10] Ghofrani HA, Humbert M. The role of combination therapy in managing pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir Rev*, 2014,23(134):469-475. DOI: 10.1183/09059180.00007314.
- [11] Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013,62(25 Suppl):D34-41. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.
- [12] 景小勇,杨学勇,苏俊武,等.先天性心脏病合并重度肺动脉高压诊断性治疗的临床研究[J]. *心肺血管病杂志*,2016,35(4):293-296. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2016.04.011.
Jing XY, Yang XY, Su JW, et al. Study of diagnostic treatment in patients suffering congenital heart disease combined with severe pulmonary arterial hypertension [J]. *Journal of Cardiovascular and Pulmonary Diseases*, 2016,35(4):293-296. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2016.04.011.
- [13] 杜茗,刘迎龙,阮英茹,等.小儿先天性心脏病合并重度肺动脉高压的病理学研究[J]. *黑龙江医学*,2003,27(6):404-407. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2003.06.002.
Du M, Liu YL, Ruan YM, et al. Quantitative analysis of lung biopsy tissue in congenital heart defects associated with severe pulmonary hypertension in young children [J]. *Heilongjiang Medical Journal*, 2003,27(6):404-407. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2003.06.002.
- [14] Berger RM, Haworth SG, Bonnet D, et al. FUTURE-2: results from an open-label, long-term safety and tolerability extension study using the pediatric formulation of bosentan in pulmonary arterial hypertension [J]. *Int J Cardiol*, 2016(202):52-58. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.080.
- [15] 孙新,何少茹,庄建,等.大动脉调转术手术时机对完全性大动脉转位患儿预后的影响 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2011,26(13):1045-1048. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2011.13.023.
Sun X, He SR, Zhuang J, et al. Effect of surgical time on outcomes following primary arterial switch operation in children with transposition of great arteries [J]. *Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2011,26(13):1045-1048. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2011.13.023.

(收稿:2018-01-04)

(本文编辑:徐飞)