

从 2022 ESC 指南变化看肺高血压诊治进展

邓润薇 范有丽 吴炳祥

哈尔滨医科大学附属第二医院心血管内科 国家教育部心肌缺血重点实验室, 哈尔滨 150086

通信作者: 吴炳祥, Email: wubingxiang1964@163.com

【摘要】 肺高血压(PH)是一组高度异质性疾病,其共同特点是肺动脉压力升高。PH的临床表现不具有特异性,因此常常导致诊断的延误,从而错过最佳治疗时机。该文主要就PH的定义、临床分类、诊断策略、危险分层和治疗现状作一综述,为临床医师诊治和管理PH提供科学依据。

【关键词】 高血压,肺性; 指南; 诊断; 治疗

Advances in diagnosis and treatment of pulmonary hypertension based on the 2022 ESC Guidelines

Deng Runwei, Fan Youli, Wu Bingxiang

Department of Cardiology, 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Key Laboratory of Myocardial Ischemia, Chinese Ministry of Education, Harbin 150086, China

Corresponding author: Wu Bingxiang, Email: wubingxiang1964@163.com

肺高血压(pulmonary hypertension, PH)是一类慢性、进行性的肺血管疾病^[1-2]。随着国际PH领域研究的不断进展,许多新的循证医学证据陆续产生,为PH诊治意见的更新奠定了基础。2022年8月26日,欧洲心脏病学会(ESC)和欧洲呼吸学会(ERS)在2015 ESC/ERS PH诊断和治疗指南的基础上^[3],联合发布了2022 ESC/ERS PH诊断和治疗指南(下文简称新版ESC指南)^[4-5]。2018年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联合制定了《中国肺高血压诊断和治疗指南2018》^[1]。两篇指南均具有指导意义,且注重临床可操作性,但在某些方面存在差异^[1, 4-5]。本文将结合ESC指南和我国指南相关内容,对PH的诊治进展进行综述,以期为PH的诊断、治疗和管理提供前沿的参考意见。

一、定义

在新版ESC指南中,PH的血流动力学定义更

新为静息状态下,右心导管测量平均肺动脉压(mean pulmonary arterial hypertension, mPAP) > 20 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)^[4-5]。而在2015 ESC指南和我国指南中,PH的诊断标准为mPAP ≥ 25 mmHg^[1, 3]。mPAP阈值调整的原因是静息时mPAP的正常值为(14.0±3.3) mmHg, mPAP > 20 mmHg则可被视为异常状态,且mPAP轻度升高与不良预后相关^[6-7]。

由于运动过程中mPAP/心输出量(CO)斜率增加与不良预后相关,且其正常上限为1.6~3.3 mmHg·L⁻¹·min⁻¹^[8],新版ESC指南引入了运动PH的血流动力学标准,即运动较静息时mPAP/CO斜率 > 3 mmHg·L⁻¹·min⁻¹^[4-5]。mPAP/CO斜率 = $\frac{(mPAP_{\text{最大值}} - mPAP_{\text{静息值}})}{(CO_{\text{最大值}} - CO_{\text{静息值}})}$ ^[8]。

此外,由于静息时肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)正常值为(0.9±0.4) Wood单位(1 Wood单位=80 dyn·s·cm⁻⁵),正常上限约为

DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20221020-00820

收稿日期 2022-10-20 本文编辑 白洋

引用本文: 邓润薇, 范有丽, 吴炳祥. 从2022 ESC指南变化看肺高血压诊治进展[J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(3): 314-319. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20221020-00820.



2 Wood 单位,且 PVR>2 Wood 单位(或>2.2 Wood 单位)与不良预后相关^[6, 9-10],新版 ESC 指南将 PVR 的阈值调整为 2 Wood 单位^[4-5]。因此,毛细血管前 PH 的血流动力学标准更新为 mPAP>20 mmHg,同时肺动脉楔压(pulmonary artery wedge pressure, PAWP)≤15 mmHg 以及 PVR>2 Wood 单位。毛细血管后 PH 的血流动力学标准更新为 mPAP>20 mmHg 和 PAWP>15 mmHg,并依据 PVR 将毛细血管后 PH 分为单纯性毛细血管后 PH(PVR≤2 Wood 单位)和混合性毛细血管后 PH(PVR>2 Wood 单位)^[4-5](表 1)。

虽然我国指南目前尚未采用上述诊断标准,但随着循证医学证据的不断产生和积累,未来我国 PH 相关诊断标准可能会做出相应调整。

二、临床分类

新版 ESC 指南仍然沿用 2015 年 ESC 指南和第六届世界肺高血压大会会议记录中的基本分类框架^[3, 11],根据相似的临床表现、病理生理机制、血流动力学特征和治疗管理将 PH 分成 5 种类型,同时对一些亚类进行细化和修改^[4-5]。

1. 由于在特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)患者中,急性肺血管扩张试验阳性和阴性者之间的血液特征和基因突变不同^[12-13],IPAH 进一步细分为急性肺血管扩张试验阳性和急性肺血管扩张试验阴性亚组^[4-5]。

2. 随着肺静脉闭塞病(pulmonary veno-occlusive disease, PVOD)/肺毛细血管瘤(pulmonary capillary haemangiomatosis, PCH)和新生儿持续性肺高血压(persistent pulmonary

hypertension of the newborn, PPHN)的病理研究的进展^[14-15],具有静脉/毛细血管受累特征的肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)和 PPHN 被列入第 1 类 PH^[4-5]。我国指南同样参考了第六届世界肺高血压大会建议,将 PVOD/PCH 和 PPHN 列入第 1 类 PH^[1]。

3. 在第 3 类 PH 中,使用“低通气综合征”代替原先的“睡眠呼吸障碍”一词^[4-5]。单纯夜间阻塞性睡眠呼吸暂停通常不是导致 PH 的原因,但 PH 常见于低通气综合征导致高碳酸血症的患者中^[16]。

4. 由于淋巴管平滑肌瘤病患者发生 PH 与肺功能改变有关^[17],新版 ESC 指南将原属于第 5 类 PH 的淋巴管平滑肌瘤病重新归类,将其列入第 3 类 PH^[4-5]。

5. 在第 5 类 PH 中,伴或不伴血液透析的慢性肾功能衰竭、肺肿瘤血栓性微血管病以及纤维素性纵隔炎分别列为亚类^[4-5]。

三、诊断策略

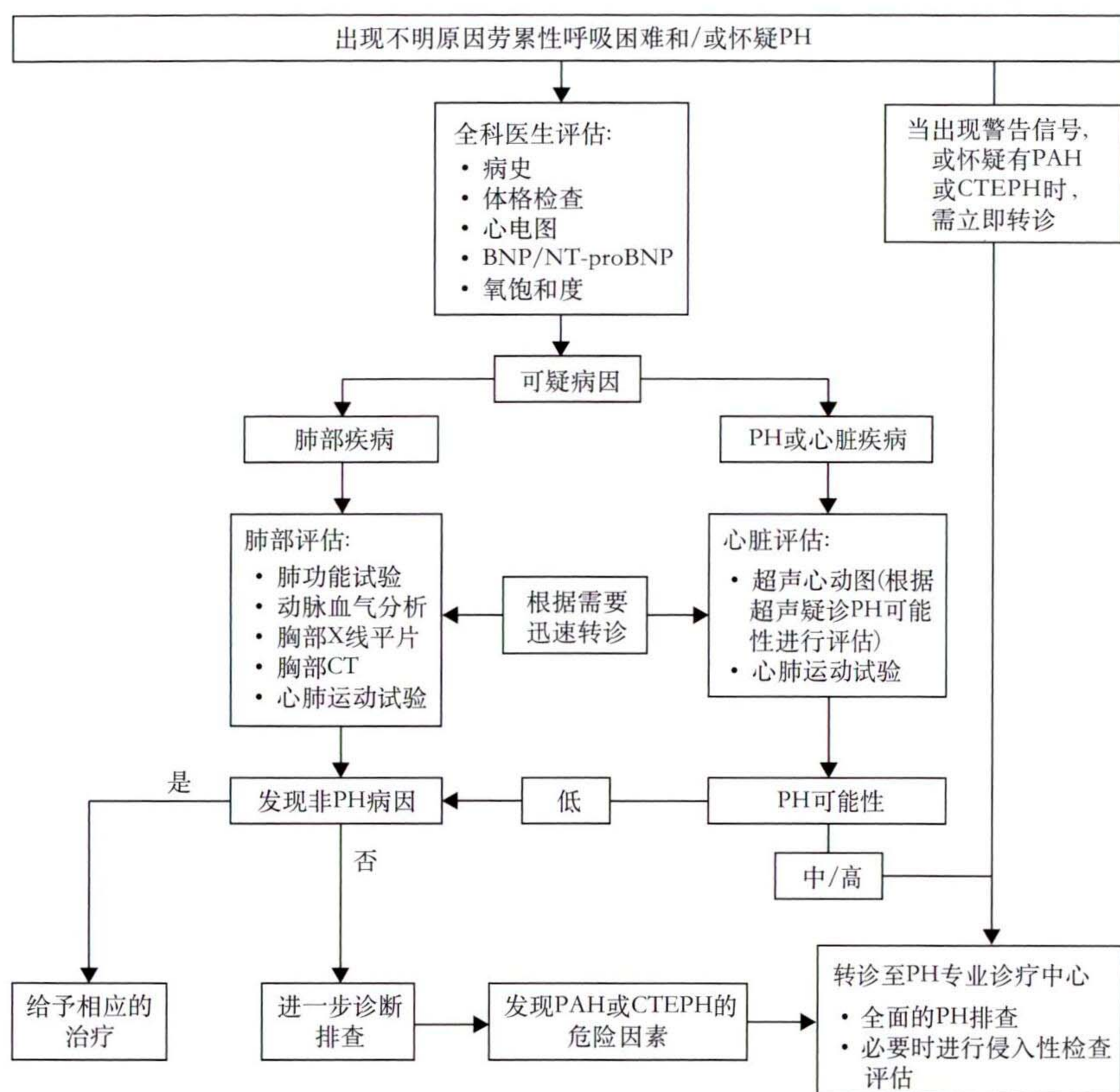
PH 的病因分类复杂,规范的诊断策略有助于 PH 患者的早期识别和基础疾病的确定。新版 ESC 指南基于此提出了新的诊断策略^[4-5](图 1)。

新版 ESC 指南建议对不明原因的劳累性呼吸困难和/或怀疑 PH 的患者进行初步评估,初步评估应包括全面的病史、详细的体格检查、B 型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)或 N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)的检测和静态心电图,并根据评估结果选择相应的无创的肺部和心脏检查^[4-5]。由于超声心动图在 PH 的诊断中具有重要作用^[18-20],超声心动图仍作为患者疑诊 PH 时的首选无创检查手段^[4-5],

表 1 欧洲和中国指南中肺高血压的血流动力学诊断标准比较

肺高血压分类	2015 ESC/ERS 和 2018 中国指南	2022 ESC/ERS
肺高血压	mPAP≥25 mmHg	mPAP>20 mmHg
毛细血管前肺高血压	mPAP≥25 mmHg PAWP≤15 mmHg PVR>3 Wood 单位	mPAP>20 mmHg PAWP≤15 mmHg PVR>2 Wood 单位
单纯性毛细血管后肺高血压	mPAP≥25 mmHg PAWP>15 mmHg PVR≤3 Wood 单位	mPAP>20 mmHg PAWP>15 mmHg PVR≤2 Wood 单位
混合性毛细血管后肺高血压	mPAP≥25 mmHg PAWP>15 mmHg PVR>3 Wood 单位	mPAP>20 mmHg PAWP>15 mmHg PVR>2 Wood 单位
运动肺高血压	无	运动较静息时 mPAP/CO 斜率>3 mmHg·L ⁻¹ ·min ⁻¹

注:ESC 为欧洲心脏病学会,ERS 为欧洲呼吸学会,mPAP 为平均肺动脉压,PAWP 为肺动脉楔压,PVR 为肺血管阻力,CO 为心输出量;1 mmHg=0.133 kPa



PH为肺高血压,BNP为B型利钠肽,NT-proBNP为N末端B型利钠肽原,PAH为肺动脉高压,CTEPH为慢性血栓栓塞性肺高血压

图1 不明原因劳累性呼吸困难和/或怀疑PH患者的诊断策略

这与我国指南一致^[1]。当PH定义为mPAP>20 mmHg时,在多变量分析中,只有三尖瓣反流速度(tricuspid regurgitation velocity, TRV)≥2.9 m/s可以作为PH的独立预测因子^[21],因此新版指南建议将超声心动图诊断PH可能性的TRV阈值维持在>2.8 m/s^[4-5]。超声心动图诊断PH为中、高度可能性和存在PAH的危险因素,或有肺栓塞病史的患者应转诊至PH中心进行进一步评估^[4-5]。

与我国指南相同^[1],新版ESC指南推荐进行右心导管检查以明确PH的诊断和治疗决策^[4-5]。右心导管检查过程中应获取全部的血流动力学数据,并按照标准化的方案进行^[1, 4-5]。不同的是,新版ESC指南仅推荐使用吸入性一氧化氮、吸入性伊洛前列素或静脉注射依前列醇进行急性肺血管扩张试验,而不再推荐使用腺苷^[4-5]。

新版ESC指南同时提出,在任何时候临床医师都必须识别警告信号,当患者出现警告信号后立即将其转诊至PH中心进行评估。这些警告信号包括迅速演变或严重的症状、晕厥、右心室功能障碍的体征、低CO状态、BNP/NT-proBNP水平升高、耐受性差的心律失常,以及血流动力学不稳定等^[4-5]。

我国指南^[1]与ESC指南^[3-5]均认为PH的病因筛查和早期识别非常重要,其中新版ESC指南对此提出了更为详细的建议^[4-5]。对于系统性硬化患者,推荐每年评估发生PAH的风险,如果患者无创检查后仍存在无法解释的呼吸困难,推荐进行右心导管检查以排除PAH。急性肺栓塞患者,充分抗凝3个月后,若仍存在症状和不匹配的肺部灌注缺损征象,建议转诊到PH或慢性血栓栓塞性肺高血压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)中心。有遗传因素和PAH家族史的患者,推荐每年进行PAH的筛查^[4-5]。

四、危险分层

新版ESC指南对PAH的危险分层做出了较大调整,不仅细化了2015年ESC指南提出的3层危险分层,还提出了简化的4层危险分层。基于循证医学证据,3层危险分层引入了心脏MRI参数,并进一步完善了超声心动图和血流动力学参数。

4层危险分层则根据世界卫生组织心功能分级(World Health Organization functional class, WHO-FC)、6 min步行距离和BNP/NT-proBNP水平,将PAH分成低、中低、中高和高危4组^[4-5]。

为了更全面地评估患者状况,新版ESC指南推荐在初诊时将,3层危险分层作为风险评估工具。而在充分治疗3~6个月后的随访中,新版ESC指南推荐使用4层危险分层进行评估,以便治疗决策的改进^[4-5]。

目前,我国指南则推荐依据WHO-FC、6 min步行距离、心指数、右心房压、BNP/NT-proBNP水平和混合静脉血氧饱和度对PAH患者进行危险分层^[1]。广大临床医师仍需在未来的临床实践中,通过结合2篇指南意见和中国患者人群特征,建立更适合我国患者,且更能准确判断患者病情和指导治疗的危险分层模型。

五、治疗策略

我国指南和ESC指南均强调根据病因类型选择不同的治疗方案^[1, 3-5]。同时新版ESC指南基于新出现的循证医学证据,提出了更加详细的治疗意见^[4-5]。

1.PAH:新版ESC指南对PAH治疗策略进行了

修改,强调了心肺合并症的识别和诊断、随访时的风险评估以及联合治疗的重要性。PAH 治疗方面最大的改变在于根据患者的危险分层和心肺合并症的有无,选择相应的治疗方式^[4-5]。

对于无心肺合并症的 PAH 患者,新版 ESC 指南推荐低或中危患者使用内皮素受体拮抗剂和 5 型磷酸二酯抑制剂进行初始联合治疗,尤其是安立生坦联合他达拉非或马昔滕坦联合他达拉非的联合治疗方案^[4-5, 22-23]。目前尚缺乏支持三联治疗的证据,因此指南不推荐低或中危患者初始口服三联治疗^[4-5, 23]。法国的注册数据表明,对于高危 PAH 患者,包括静脉或皮下注射前列环素类似物在内的初始三联疗法优于单药治疗或双药治疗,因此指南给予了较高级别的推荐^[4-5, 24]。存在严重血流动力学损害的中危患者,也应考虑初始三联疗法^[4-5, 24]。

在随访过程中,若患者达到低风险状态,指南推荐维持初始治疗。接受内皮素受体拮抗剂或 5 型磷酸二酯抑制剂治疗,仍处于中低风险的患者,应考虑加用前列环素受体激动剂或使用可溶性鸟苷酸环化酶激动剂替代 5 型磷酸二酯抑制剂。接受口服药物治疗后仍处于中高或高风险的患者,则应考虑加用静脉或皮下注射前列环素类似物和/或进行肺移植评估^[4-5]。

有心肺合并症的 PAH 患者,应考虑使用 5 型磷酸二酯抑制剂或内皮素受体拮抗剂进行初始单药治疗^[4-5, 25-26]。若患者在接受单药治疗时仍存在中或高死亡风险,可根据个体情况考虑额外的 PAH 药物治疗^[4-5]。

此外,新版 ESC 指南提及了目前处于研发阶段的新型药剂,即 Ralinepag 和 Sotatercept^[4-5]。Ralinepag 是一种前列环素受体激动剂,可以降低患者的 PVR^[27]。Sotatercept 则是一种融合蛋白,可以降低患者的 PVR 并改善 6 min 步行距离和 NT-proBNP 水平^[28]。然而两类药物均处于 III 期临床试验阶段,仍未达到临床推荐的程度^[4-5, 27-28]。

2. 左心疾病所致 PH: 我国指南和 ESC 指南均强调管理此类患者的主要策略仍是优化潜在心脏疾病的治疗^[1, 4-5]。即使有临床数据表明射血分数保留的心力衰竭合并混合性毛细血管后 PH 患者可能对 5 型磷酸二酯抑制剂有一定的耐受性^[29],但仍不能排除其有害影响。因此,新版 ESC 指南无法就此类患者使用 5 型磷酸二酯抑制剂提出一般推荐或反对意见。然而,指南不推荐在射血分数保留的

心力衰竭合并单纯性毛细血管后 PH 患者中使用 5 型磷酸二酯抑制剂^[4-5]。

3. 肺部疾病和/或缺氧所致 PH: 由于 PVR>5 Wood 单位是预测慢性阻塞性肺病和间质性肺病相关 PH 患者预后差的较好阈值^[30-31],新版 ESC 指南使用 PVR 来区分非严重型 PH(PVR≤5 Wood 单位)和严重型 PH(PVR>5 Wood 单位)^[4-5]。

INCREASE 研究表明,曲前列尼尔可以改善间质性肺病相关 PH 患者的活动耐量和 NT-proBNP 水平并降低临床恶化事件的发生率^[31],因此新版 ESC 指南推荐此类患者应用曲前列地尼^[4-5]。5 型磷酸二酯抑制剂可考虑用于间质性肺病相关的严重型 PH 患者,但不建议用于非严重型 PH^[4-5]。由于安立生坦增加了特发性肺纤维化相关 PH 患者发生临床恶化事件的风险^[32],因此指南不推荐此类患者使用安立生坦^[4-5]。对于特发性间质性肺炎相关 PH 患者,利奥西呱与严重不良事件和死亡率增加相关^[33],因此指南不推荐此类患者使用该药^[4-5]。

4. CTEPH: 新版 ESC 指南增加了新的诊断术语,即慢性血栓栓塞性肺病(chronic thromboembolic pulmonary disease, CTEPD)^[4-5]。所有血栓栓塞后肺动脉内纤维化阻塞的患者,无论是否发生 PH,都可被认为患有 CTEPD^[34]。

对于 CTEPH 患者,指南推荐包括肺动脉内膜剥脱术(pulmonary endarterectomy, PEA)、球囊肺血管成形术(balloon pulmonary angioplasty, BPA)和药物治疗在内的多学科、多模式的治疗决策^[4-5]。PEA 仍被推荐为 CTEPH 患者的首选治疗方法^[4-5]。RACE 和 MR BPA 研究表明,对于无法手术的 CTEPH 患者,BPA 在改善血流动力学方面优于利奥西呱^[35-36],因此指南将 BPA 治疗此类患者的建议等级由 II b 类提高到 I 类^[4-5]。不合并 PH 的 CTEPD 患者,则应考虑 PEA 或 BPA 治疗^[4-5]。

RACE 试验的辅助随访研究发现,无法手术的 CTEPH 患者在进行 BPA 前接受利奥西呱治疗,发生 BPA 相关并发症的风险降低^[35],因此指南建议此类患者在接受 BPA 前应考虑预先使用利奥西呱^[4-5]。然而目前缺乏药物联合 BPA 治疗的疗效优于单纯 BPA 治疗的证据,该建议仍需更多的循证医学证据支撑。CTREPH 研究表明,曲前列尼尔可以改善 CTEPH 患者的运动耐量并具有安全性^[37],因此无法手术或 PEA 术后持续/复发 PH 且 WHO-FC 为 III~IV 级的 CTEPH 患者可以考虑使用该药^[4-5]。

六、PH 中心

为了更充分地使患者获益,新版 ESC 指南建议 PH 中心由多学科团队提供护理,并与其他临床服务建立直接联系和快速转诊模式。新版 ESC 指南首次提出,PH 中心应帮助患者了解患者协会,并鼓励患者加入到协会中^[4-5]。患者协会是非官方注册成立的组织,在政府部门的支持下,向患者及其家属提供不同形式的帮助,以确保患者得到及时有效的诊断和治疗^[38]。患者协会在管理患者中发挥着至关重要的作用,不仅为患者提供教育和情感支持,而且有助于提高患者治疗依从性^[4-5]。PH 中心还应保留患者的相关记录,并与患者协会合作,从而更高效地提供医疗保健服务^[4-5]。

PH 是一种病因复杂的异质性疾病,需要采取多学科协作诊疗模式进行管理。近年来人们对 PH 有了更深刻的认识,指南的更新对指导临床实践至关重要。欧洲指南对于我国 PH 的诊治具有参考意义,同时临床工作者应结合我国实际情况,以探索最适合中国患者的诊疗方案。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国肺高血压诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(12): 933-964. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.12.006.
- [2] 荆志成, 徐希奇. 肺动脉高压现代分类和诊断策略[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(12): 1160-1162. DOI: 10.3760/j.issn.0253-3758.2004.12.033.
- [3] Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, 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]. Eur Heart J, 2016, 37(1): 67-119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- [4] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2023, 61(1): 2200879. DOI: 10.1183/13993003.00879-2022.
- [5] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Eur Heart J, 2022, 43(38): 3618-3731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237.
- [6] Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review[J]. Eur Respir J, 2009, 34(4): 888-894. DOI: 10.1183/09031936.00145608.
- [7] Maron BA, Hess E, Maddox TM, et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the veterans affairs clinical assessment, reporting, and tracking program[J]. Circulation, 2016, 133(13): 1240-1248. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207.
- [8] Zeder K, Banfi C, Steinrisser-Alex G, et al. Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary haemodynamic parameters during exercise: a systematic review[J]. Eur Respir J, 2022, 60(4): 2103181. DOI: 10.1183/13993003.03181-2021.
- [9] Xanthouli P, Jordan S, Milde N, et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(3): 370-378. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216476.
- [10] Maron BA, Brittain EL, Hess E, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(9): 873-884. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30317-9.
- [11] Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension[J]. Eur Respir J, 2019, 53(1): 1802148. DOI: 10.1183/13993003.02148-2018.
- [12] Hemnes AR, Trammell AW, Archer SL, et al. Peripheral blood signature of vasodilator-responsive pulmonary arterial hypertension[J]. Circulation, 2015, 131(4): 401-409; discussion 409. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013317.
- [13] Hemnes AR, Zhao M, West J, et al. Critical genomic networks and vasoreactive variants in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(4): 464-475. DOI: 10.1164/rccm.201508-1678OC.
- [14] Nossent EJ, Antigny F, Montani D, et al. Pulmonary vascular remodeling patterns and expression of general control nonderepressible 2 (GCN2) in pulmonary veno-occlusive disease[J]. J Heart Lung Transplant, 2018, 37(5): 647-655. DOI: 10.1016/j.healun.2017.09.022.
- [15] Martinho S, Adão R, Leite-Moreira AF, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches[J]. Front Pediatr, 2020, 8: 342. DOI: 10.3389/fped.2020.00342.
- [16] Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases[J]. Chest, 2001, 120(2): 369-376. DOI: 10.1378/chest.120.2.369.
- [17] Freitas C, Baldi BG, Jardim C, et al. Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: prevalence, severity and the role of carbon monoxide diffusion capacity as a screening method[J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12(1): 74. DOI: 10.1186/s13023-017-0626-0.
- [18] 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): 979-987. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2007.11.002.
- [19] 畅佳雪, 孙娜, 吴炳祥. 肺血管阻力在评估肺动脉高压患者病情中的应用价值[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(1): 96-101. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200520-00416.

- [20] 唐愿, 张海锋, 李新立. 左心疾病相关肺高血压的诊治进展[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(1): 8-13. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20210224-00170.
- [21] D'Alto M, Di Maio M, Romeo E, et al. Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: a validation study[J]. Eur Respir J, 2022, 60(2): 2102548. DOI: 10.1183/13993003.02548-2021.
- [22] Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension[J]. N Engl J Med, 2015, 373(9): 834-844. DOI: 10.1056/NEJMoa1413687.
- [23] Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Three-versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(14): 1393-1403. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.057.
- [24] Sitbon O, Jaïs X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study[J]. Eur Respir J, 2014, 43(6): 1691-1697. DOI: 10.1183/09031936.00116313.
- [25] Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(2): 871-880. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.026.
- [26] Opitz CF, Hoeper MM, Gibbs JS, et al. Pre-capillary, combined, and post-capillary pulmonary hypertension: a pathophysiological continuum[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(4): 368-378. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.047.
- [27] Torres F, Farber H, Ristic A, et al. Efficacy and safety of ralinepag, a novel oral IP agonist, in PAH patients on mono or dual background therapy: results from a phase 2 randomised, parallel group, placebo-controlled trial[J]. Eur Respir J, 2019, 54(4): 1901030. DOI: 10.1183/13993003.01030-2019.
- [28] Humbert M, McLaughlin V, Gibbs J, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. N Engl J Med, 2021, 384(13): 1204-1215. DOI: 10.1056/NEJMoa2024277.
- [29] Kramer T, Dumitrescu D, Gerhardt F, et al. Therapeutic potential of phosphodiesterase type 5 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction and combined post-and pre-capillary pulmonary hypertension[J]. Int J Cardiol, 2019, 283: 152-158. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.12.078.
- [30] Zeder K, Avian A, Bachmaier G, et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients[J]. Eur Respir J, 2021, 58(2): 2100944. DOI: 10.1183/13993003.00944-2021.
- [31] Olsson KM, Hoeper MM, Pausch C, et al. Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry[J]. Eur Respir J, 2021, 58(2): 2101483. DOI: 10.1183/13993003.01483-2021.
- [32] Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2013, 158(9): 641-649. DOI: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003.
- [33] Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(9): 780-790. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30250-4.
- [34] Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2021, 57(6): 2002828. DOI: 10.1183/13993003.02828-2020.
- [35] Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study[J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(10): 961-971. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00214-4.
- [36] Kawakami T, Matsubara H, Shinke T, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MR BPA): an open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(10): 949-960. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00171-0.
- [37] Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(3): 239-248. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30367-9.
- [38] Nurmela T, 胡祥芹. 北欧及芬兰的患者协会[J]. 天津护理, 2013, 21(5): 434-435. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9143.2013.05.038.