

专家论坛

肺动脉高压的治疗进展

李晓晨^{1,2} 黄玉臣^{1,2} 刘先胜^{1,2,3}¹华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科,湖北武汉 430030²国家卫健委呼吸系统疾病重点实验室,湖北武汉 430030³山西白求恩医院(山西医学科学院)同济山西医院呼吸与危重症医学科,山西太原 030032

专家简介:刘先胜,医学博士,教授、主任医师、博士生导师。同济医院呼吸与危重症医学科副主任,山西白求恩医院呼吸与危重症医学科学科带头人,山西白求恩医院院长、党委副书记。中华医学会呼吸分会肺栓塞与肺血管病学组委员,中国医师协会哮喘与变态反应专委会委员,湖北省医学会呼吸病分会副主任委员、候任主任委员,山西省医师协会呼吸医师分会会长。主持国家自然科学基金项目四项,承担科技部国家重点研发计划项目子课题两项,与同事们合作在国内外学术杂志上发表论文 140 余篇,其中以第一或通讯作者在 SCI 杂志发表 40 余篇。曾获得教育部科技进步一等奖、二等奖及湖北省科技进步二等奖等。

摘要 肺动脉高压(PH)是指由多种异源性疾病(病因)和不同发病机制所致肺血管结构或功能改变,引起肺血管阻力和肺动脉压力升高的临床和病理生理综合征,继而发展成右心衰竭甚至死亡。PH 是一个重大的全球健康问题,所有年龄段的人群均可发生 PH。临床实践中,PH 的治疗和管理具有复杂性、异质性、专业性的特点,需要医患共同决策的全方位、整体化、多学科的策略。本文将结合最新国内外指南及高质量临床研究和真实世界数据总结 PH 的治疗进展。

关键词 肺动脉高压; 治疗; 决策

中图分类号 R544.1⁺6

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz.20240501

New progress in treatment of pulmonary hypertension LI Xiao-chen^{1,2}, HUANG Yu-chen^{1,2}, LIU Xian-sheng^{1,2,3}.

¹Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China; ²Key Laboratory of Pulmonary Diseases of National Health Commission, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China; ³Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Taiyuan 030032, China

Corresponding author: LIU Xian-sheng, E-mail: doctorliu69@126.com

Abstract Pulmonary hypertension (PH) is a clinical and pathophysiologic syndrome of elevated pulmonary vascular resistance and pulmonary arterial pressure due to structural or functional changes in the pulmonary vasculature caused by a variety of heterogenic diseases (etiology) and different pathogenic mechanisms, followed by the development of right heart failure or even death. PH is a major global health problem, and it can occur in people of all ages. In clinical practice, the treatment and management of PH is characterized by complexity, heterogeneity, and specialization, and requires an all-encompassing, holistic, and multidisciplinary strategy of shared decision-making between doctors and patients. This article summarizes the advances in the treatment of PH in the light of the latest national and international guidelines and high-quality clinical studies and real-world data.

Key words Pulmonary hypertension; Treatment; Decision-making

一、动脉性肺动脉高压

动脉性肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)病因复杂且发病机制、表型、疗效、预后的异质性大。PAH 中以先天性心脏病相关 PAH (PAH associated with congenital heart disease, CHD-PAH)、遗传性肺动脉高压(heritable PAH, HPAH)、药物或毒素相关肺动脉高压(drugs-associated PAH, DPAH)、结缔组织病相关肺动脉高压(connective tissue disease-associated PAH, CTD-PAH)多见。

(一)一般措施和特殊情况的治疗策略:鼓励 PAH 患者在接受最佳标准药物治疗并处于稳定临床状态时,在专业指导下进行运动康复训练。建议动脉血氧分压 <60 mmHg(外周血氧饱和度 $<92\%$) 的 PAH 患者进行氧疗。推荐 PAH 患者预防性应用流感疫苗、肺炎链球菌疫苗和新冠疫苗。推荐给予 PAH 患者社会心理支持,包括充分告知患者病情,鼓励患者参与共同决策。

PAH 患者应避免在没有充足氧气的情况下前往海拔高于 1 500 m 以上地区。建议 PAH 患者避免妊娠。对于疾病控制良好、风险低、静息血流动力学正常或接近正常且考虑怀孕的患者,建议进行个体咨询和共同决策。若妊娠期间新诊断为 PAH,可以考虑选择前列环素类似物或磷酸二酯酶 5 型(phosphodiesterase type 5, PDE5)抑制剂治疗,尽量降低肺动脉压(pulmonary artery pressure, PAP)及肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)。对于疾病控制不佳的患者,如出现中高危风险及右心功能障碍者,建议在孕 22 周前终止妊娠。肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)患者的外科手术与右心衰竭和围手术期死亡风险升高有关。手术决策应由 PH 医生参与的多学科团队做出,并且基于适应证、紧迫性、PH 严重程度和患者偏好等各种因素评估患者的风险及获益。选择接受择期手术者,推荐硬膜外麻醉。

(二)药物治疗

1. 基础治疗:PAH 患者是否从抗凝治疗中获益存在争议,不推荐 PAH 患者给予常规抗凝治疗,应制定个体化方案。有失代偿性右心衰竭和液体潴留体征的 PAH 患者推荐利尿剂治疗。对存在缺铁性贫血的 PAH 患者建议补充铁剂。目前缺乏有力的证据表明心血管药物(地高辛、血管紧张素转化酶抑制剂、 β 受体阻滞剂、硝酸酯类等)治疗 PAH 的有效性和安全性。

2. 钙通道阻滞剂:急性血管反应试验对 PAH

治疗策略的选择具有重要价值,对特发性肺动脉高压(idiopathic PAH, IPAH)、DPAH 和 HPAH 患者应进行急性血管反应试验。急性血管反应试验阳性患者建议给予高剂量的钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)治疗。用药期间应密切随访以确保安全性和有效性,并在治疗 3~6 个月后重新进行包含右心导管检查(right heart catheterization, RHC)和急性血管反应性检测的全面评估,以判断是否需要调整 CCB 剂量。疗效不佳的患者应联合其他 PAH 治疗,如靶向药物等。

3. 靶向治疗:靶向治疗主要应用于 IPAH、HPAH、DPAH 的非血管反应性患者和 CTD-PAH 患者。目前的 PAH 靶向药物主要是针对 PAH 的三大致病途径(内皮素途径、一氧化氮途径和前列环素途径)的五大类药物:内皮素受体拮抗剂(endothelin receptor antagonist, ERA)如波生坦、安立生坦、马昔腾坦, PDE5 抑制剂如西地那非、他达拉非、伐地那非,鸟苷酸环化酶激动剂如利奥西呱,前列环素类似物和前列环素受体激动剂如依前列醇、伊洛前列素、曲前列尼尔、司来帕格。建议 PAH 起始联合治疗,尽早达标。初治的低或中危患者建议初始双联靶向治疗,比如 ERA 联合 PDE5 抑制剂。高危患者推荐口服药联合静脉/皮下注射前列环素类似物的初始三联疗法。

近年来,针对 PAH 新靶点研发了众多新型药物,聚焦于以下 6 个方面:①骨形态发生蛋白受体 II 型(bone morphogenetic protein receptor type 2, BMPR2)通路:他克莫司、Sotatercept;②炎症与免疫通路:乌苯美司、托珠单抗、Anakinra、利妥昔单抗;③生长因子通路(血小板源性生长因子、血管内皮生长因子、表皮细胞生长因子):伊马替尼、其他酪氨酸激酶抑制剂;④RhoA/Rho 激酶通路:5-羟色胺、Fasudil;⑤线粒体和氧化应激通路:辛伐他汀、Selonsertib、Bardoxolone、奥拉帕利;⑥血管活性介质通路:5-羟色胺、血管活性肠肽、血管紧张素。大多数药物的疗效和安全性研究处于临床前阶段,少数药物进行了小样本临床研究。

Sotatercept 是一种通过阻断 BMPR2 信号通路改善肺血管重塑的融合蛋白。STELLAR 研究是一项针对心功能 I~II 级的 PAH 患者的多中心、双盲、3 期试验,结果显示,接受 sotatercept 治疗的患者在治疗 24 周时 6 min 步行距离(6 minute walking distance, 6MWD)平均提高 34.4 m,而安慰剂组为 1.0 m。Sotatercept 组较安慰剂组的 8 个次要终点

[PVR, N 末端 B 型钠尿肽原 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) 水平, WHO 心功能分级等] 均显著改善^[1]。Anakinra 是一种白介素-1 受体拮抗剂, 一项单组开放标签 IB/II 期试点研究在 6 名接受标准背景治疗的 PAH 患者评估 Anakinra 疗效, 结果显示患者的心力衰竭症状显著改善。然而, 在运动耐力、NT-proBNP 水平、心脏超声指标方面没有变化^[1]。伊马替尼是第一个用于 PAH 临床试验的酪氨酸激酶抑制剂, IMPRES 试验是一项针对接受标准背景治疗的 PAH 患者的 III 期随机对照试验, 结果显示伊马替尼可以改善 PAH 患者 6MWD 和降低 PVR。然而, 抗凝治疗患者的严重不良事件 (硬膜下血肿) 发生率高, 导致口服伊马替尼的进一步研究停止^[2]。伊马替尼的吸入剂 (AV-101) 目前正在研究中 (NCT05036135)。赛鲁替尼 (GB002) 是一种多靶点、血小板衍生的生长因子受体、集落刺激因子 1 受体, 以干粉吸入给药, 更有选择性地靶向肺血管系统, 临床研究正在进行中。血管紧张素转换酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 2 通过将血管紧张素 II 转化为 Ang-1 到 Ang-7 刺激 Mas 受体 1, 从而促进肺血管舒张。一项 IIa 期、开放标签的试点研究显示, 重组 ACE2 (GSK2586881) 可以降低 PAH 患者 (N = 5) 的 PVR、改善心输出量^[3]。在该研究基础上进行的多中心、开放标签、探索性、单剂量、剂量递增研究 (NCT03177603) 评估了 GSK2586881 对接受标准背景治疗的血流动力学稳定的 PAH 患者急性心肺血流动力学的改善作用, 结果显示接受治疗的患者在肺动脉平均压 (mean pulmonary artery pressure, mPAP)、PVR 和心脏指数方面没有获益^[4]。

(三) 手术治疗

1. 球囊房间隔造口术和 Potts 分流: 对于晚期重症 PAH 患者, 球囊房间隔造口术 (balloon atrial septostomy, BAS) 通过建立心房内右向左分流, Potts 分流通过连接左肺动脉和降主动脉, 可以降低右心压力, 增加左心室前负荷和心输出量。BAS 可作为经充分内科治疗效果不佳等待肺移植的桥梁治疗。

2. 经皮肺动脉去神经术: 经皮肺动脉去神经术 (percutaneous pulmonary artery denervation, PADN) 是一种以交感神经系统依赖性调节肺血管张力为目标的手术。多项临床研究显示 PADN 可显著改善 PAH 患者的血流动力学指标 (mPAP), 增加患者运动耐力 (6MWD), 改善右心室功能^[5, 6]。PADN-CFDA 研究是一项多中心 (11 家中心)、假手术对照的

随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 研究, 共纳入 128 例 PAH 患者 (其中 IPAH 71 例、HPAH 2 例、CTD-PAH 32 例、CHD-PAH 21 例、门脉高压合并 PAH 2 例), 且所有患者均接受 PDE5 抑制剂和延续靶向治疗药物。较假手术组, PADN 组患者术后 6 个月时右心室功能改善, 6MWD 平均增加 58.8 m, 右心导管测定 PVR 降低 27%, NT-proBNP 水平提升, 临床恶化发生率及临床反应满意率显著提高^[7]。采用 REVEAL 危险评分将患者分为低危、中危和高危 3 个亚组, 结果显示 PADN 组患者术后 6 个月时处于低危的患者比例较假手术组更高 (70% vs. 43%)^[8]。1 年随访结果显示, 与 PDE5 抑制剂单药治疗相比, PADN 联合 PDE5 抑制剂组在术后 6 个月至 1 年 6MWD 及右心室功能进一步提高, 临床预后进一步改善^[9]。目前 PADN 治疗 PH 的研究主要针对第 1、2、4 组 PH^[10]。

3. 肺移植和心肺联合移植: 肺移植和心肺联合移植肺移植是优化药物治疗无效的 PAH 患者的重要治疗选择。PAH 肺移植术后 5 年生存率为 45% ~ 50%, 生活质量明显提高。

二、左心疾病所致肺动脉高压

治疗左心疾病相关肺高血压 (pulmonary hypertension due to left heart disease, LHD-PH) 的主要策略是优化潜在心脏病的治疗, 包括控制心血管危险因素, 药物治疗如利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂、 β 受体阻滞剂等, 非药物治疗如瓣膜置换、冠状动脉再灌注治疗、心室再同步化治疗、左心辅助装置、心脏移植等, 以及治疗慢性阻塞性肺病、睡眠呼吸暂停综合征、肺栓塞等合并症。虽然参与 PAH 与 LHD-PH 发生发展的分子机制存在部分重叠, 为靶向药物应用于 LHD-PH 患者提供了理论依据。目前尚没有大样本的 RCT 研究证实靶向药物可以使 LHD-PH 患者获益^[11]。

三、肺部疾病和/或低氧相关的肺动脉高压

第 3 类 PH 常见于慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、间质性肺疾病 (interstitial lung disease, ILD)、肺纤维化合并肺气肿 (combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE)、低通气综合征等患者, 此外与地理 (高海拔地区) 和遗传因素 (肺发育障碍) 相关。在慢性肺病患者中, PH 的发展与临床恶化、气体交换恶化和死亡率增加有关。与 PAH 不同, 3 组 PH 的发生机制包括由于小血管的丧失导致的血管修剪, 烟草使用直接损伤肺血管等。更重要的是, PH 不仅是肺部疾

病引起的结果,而且可以独立发展和进展。在一些患者中,PH 甚至是其主要的临床表现。因此,2022 年欧洲肺动脉高压指南将 3 组 PH 的名称从“肺部疾病和/或缺氧引起的肺动脉高压”更改为“与肺部疾病和/或缺氧相关的 PH”。目前,肺部疾病和/或缺氧相关的 PH 主要针对原发病治疗,包括长程氧疗、无创呼吸机辅助通气、肺康复计划、抗纤维化、免疫抑制剂等。

靶向药物在第 3 组 PH 患者中的使用证据有限。多种靶向药物在 PH-ILD 患者的临床研究中的表现令人失望,包括 ERA 安立生坦和可溶性鸟苷酸环化酶激动剂利奥西呱等。STEP-IPF 研究中,PDE5 抑制剂西地那非治疗晚期 IPF 患者($n=180$),较安慰剂组可以提高患者的运动耐力,减少呼吸困难,并改善生活质量,然而治疗组并未达到主要终点(6MWD 改善 20% 及以上)^[12]。亚组分析了参加 STEP-IPF 的 180 名受试者中 119 名患者的超声心动图可用于评估右心室收缩功能障碍(right ventricular systolic dysfunction, RVSD)、右心室肥厚(right ventricular hypertrophy, RVH),其发生率分别是 18.6% 和 12.8%。在 RVSD 亚组中,西地那非较安慰剂可以显著改善患者运动耐力(6MWD)和生活质量。在 RVH 亚组中,西地那非组患者较安慰剂组生活质量有改善的趋势,但无统计学差异。RVSD 患者的这种获益一定程度上可归因于该亚组患者的运动耐力的快速下降^[13]。INSTAGE 研究纳入了已经接受尼达尼布治疗的重度特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)患者,西地那非与对照组在改善肺功能方面无显著差异,且在超声心动图提示右心功能障碍的亚组中结论相同^[14]。因此,西地那非对 PH-IPF 患者的疗效还需进一步前瞻性大样本研究明确。这些靶向药物对 PH-ILD 疗效不佳的原因尚未阐明,但可能与加重通气/灌注失衡有关,特别是严重低氧的情况下。

吸入性血管扩张药物,如前列环素类似物吸入曲前列尼尔可以改善患者的通气/灌注失衡,提升 PH-ILD 患者的运动耐力。INCREASE 研究显示,对于毛细血管前 PH 的 ILD 患者,吸入曲前列尼尔治疗 16 周疗效显著,达到了 6MWD 变化的主要终点(曲前列尼尔组较安慰剂组增加 31 m)。与安慰剂组相比,曲前列尼尔组的次要终点存在统计学差异,包括复合临床恶化终点(定义为因心肺疾病住院、6MWD 降低 > 15%、任何原因死亡或肺移植)的减少,以及急性加重的减少。曲前列尼尔组治疗的耐

受性良好,较高剂量的吸入曲前列尼尔与患者获益增加相关^[15~17]。然而,其长期治疗效果需要进一步研究,需要更多的数据来评估和筛选吸入曲前列尼尔获益的 ILD 患者亚群。

在 COPD 或肺气肿相关 PH 患者中,因缺少大样本 RCT 研究,当前证据不足以支持在 COPD 或肺气肿患者中常规应用靶向药物。2015 年发表的一项荟萃分析评估了接受靶向治疗超过 4 周的 COPD 患者,纳入了 9 项 RCT 研究(2 项为波生坦治疗,7 项为西地那非治疗),365 名受试者。主要结局是运动耐力,同时还测量了 PAP、低氧血症和健康相关生活质量。结果显示靶向治疗改善了 COPD 患者的运动耐力(平均差:66.39 m,95% CI 59.44 ~ 73.34)。伴有重度 PH(右心导管检查平均 PAP > 35 mmHg 或超声心动图收缩期 PAP > 50 mmHg)的 COPD 患者运动耐力改善更大(平均差:67.24 m,95% CI 60.26 ~ 74.23),但静息时无 PH 的 COPD 患者无改善(-9.24 m,95% CI -75.0 ~ 56.31)。同时,治疗组 PAP 下降(-9.02 mmHg,95% CI -10.71 ~ -7.34 mmHg),低氧血症和生活质量没有改善^[18]。一项较大样本的 RCT 研究纳入了 120 例中重度 COPD 患者,接受 PDE5 抑制剂他达拉非治疗 12 周,他达拉非组和安慰剂组患者的 6 MWD 的差异为 0.5 米(95% CI -11.6 ~ 12.5; $P=0.937$),生活质量无差异,且治疗组消化不良、头痛等不良反应显著增加^[19]。值得注意的是,旨在评估吸入曲前列尼尔在 COPD 相关 PH 患者中的安全性和有效性的 PERFECT 研究(NCT03496623)因治疗组严重不良事件的发生率显著增加而提前终止。与安慰剂组相比,吸入曲前列尼尔组在患者运动耐力上的获益更少^[20]。吸入曲前列尼尔在 PH-ILD 和 PH-COPD 患者中的不同表现提示两类患者 PH 发生机制的异质性和复杂性。

在伴有缺氧性呼吸衰竭的 COPD 患者中,长期氧疗(≥ 15 h/d)有助于阻止 mPAP 进行性升高,氧疗 ≥ 18 h/d 可以促进 mPAP 下降^[21]。然而,对于静息或劳力后中度氧饱和度下降的稳定期 COPD 患者,长期氧疗并不能改善患者的生存率或降低住院率^[22]。目前,长期氧疗对 ILD 患者运动能力、生活质量、生存率或呼吸困难的影响的研究尚无定论^[23]。

在 COPD、肥胖或重度 ILD 伴慢性低氧血症患者中,睡眠相关呼吸障碍(包括阻塞性呼吸暂停、中枢性呼吸暂停和睡眠相关通气不足)可引起严重的夜间低氧血症,促进毛细血管前肺动脉高压的发展,

并可能导致右心衰竭。积极采用长期氧疗及必要时持续气道正压通气纠正肺泡通气不足和低氧血症是重要的治疗手段。对于存在中枢性睡眠呼吸暂停或 Cheyne-Stokes 呼吸的慢性右心衰竭患者则应避免自动调节气道正压通气^[24]。

基于 PH-ILD、PH-CPFE 等肺部疾病相关 PH 患者预后差、病死率高,应对病情严重且药物治疗效果不佳的患者进行肺移植评估。PH-CPFE 的肺移植术后原发性移植物功能障碍的发生率更高,但总生存期与接受肺移植的 IPF 患者相似。

四、肺动脉阻塞性肺动脉高压

慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (chronic thromboembolic PH, CTEPH) 是一种急性肺栓塞的并发症,其发生与血栓形成和血栓溶解紊乱、炎症机制、遗传易感因素、血管再生及重塑等相关,以毛细血管前性肺血流动力学变化为特征,伴有慢性血栓性肺血管闭塞^[25, 26]。CTEPH 的一般和基础治疗遵循 PAH 的治疗原则,采用包括抗凝、手术与介入、靶向治疗在内的多模式治疗策略。对于所有 CTEPH 患者推荐终身使用治疗剂量的抗凝药物,推荐进行抗磷脂综合征检测,若患者抗磷脂综合征阳性,则推荐使用维生素 K 拮抗剂进行抗凝治疗。

肺动脉内膜切除术 (pulmonary endarterectomy, PEA) 是 CTEPH 患者的首选治疗方法,可以改善患者肺血流动力学 (PVR 降低 65%) 和活动耐力,部分患者可治愈。PEA 术后的长期结局在生存率 (3 年平均生存率为 90%) 和生活质量方面极好。因此,建议为所有可手术的患者提供 PEA。PEA 手术复杂,围手术期需要呼吸与危重症、心血管、麻醉、体外循环、影像等多学科团队密切合作。

经皮肺动脉球囊成形术 (balloon pulmonary angioplasty, BPA) 是近年迅速发展的肺动脉介入治疗技术,是不适合 PEA 或 PEA 术后残余肺动脉高压患者的重要选择,可改善患者血流动力学 (PVR 降低 49 ~ 66%)、右心功能和活动耐力^[27]。BPA 的主要并发症为肺血管损伤、再灌注肺水肿和肺动脉夹层等,经过不断总结和改进,尽管目前单次 BPA 并发症的发生率已降低至 10%^[28],开展 BPA 技术培训至关重要,建议初学者在有 BPA 经验的医师指导下完成至少 50 例次的标准化操作培训,才可以独立开展 BPA 术^[29]。

推荐靶向药物在无法手术或持续/复发性 CTEPH 中应用。数项 RCT 研究证实利奥西呱显著改善患者 PVR,曲前列尼尔改善患者活动耐力,两

种药物已获批 CTEPH 适应证^[30]。马昔腾坦在 CTEPH 中的有效性和安全性已得到证实。对不能手术的严重 CTEPH 患者,推荐采用先靶向药物治疗后 BPA 的综合管理策略,同时由 CTEPH 中心的专家进行详细评估。BPA 主要针对远端和亚段肺动脉的血栓纤维化病变,而利奥西呱则是针对微血管病变。起始 BPA 治疗在降低 PVR、改善临床症状和 NT-proBNP 水平方面比起始利奥西呱治疗更有效,但代价是严重不良事件的发生率更高。先用利奥西呱治疗再用 BPA 治疗的患者较起始 BPA 治疗的患者, PVR 下降幅度相似,但安全性更好^[31]。

综上所述,PH 治疗的主要目标已经从前一个时代降低终末期疾病的死亡率发展为实现以目标导向的治疗,通过构建基于最新数据的循证决策分析框架,实施风险因素调整、药物及非药物干预措施,并随访评估风险,指导调整治疗,达到症状负担最小、低风险状态,恢复正常的右心室形态和功能,改善心肺血流动力学,提升患者的生活质量。

参考文献

- 1 Hoepfer MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Phase 3 trial of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388 (16): 1478-1490.
- 2 Hoepfer MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study [J]. *Circulation*, 2013, 127 (10): 1128-1138.
- 3 Hemnes AR, Rathinasabapathy A, Austin EA, et al. A potential therapeutic role for angiotensin-converting enzyme 2 in human pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Res J*, 2018, 51 (6): 1702638.
- 4 Simon MA, Hanrott K, Budd DC, et al. An open-label, dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single doses of GSK2586881 in participants with pulmonary arterial hypertension [J]. *Pulm Circ*, 2022, 12 (1): e12024.
- 5 Zhang H, Zhang J, Chen M, et al. Pulmonary artery denervation significantly increases 6-Min walk distance for patients with combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension associated with left heart failure: the PADN-5 study [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2023, 16 (3): 274-284.
- 6 Zhang H, Kan J, Zhang J, et al. 3-Year outcome in patients with combined precapillary and postcapillary pulmonary hypertension: results from PADN-5 trial [J]. *JACC Heart Fail*, 2023, 11 (8 Pt 2): 1135-1146.
- 7 Zhang H, Wei Y, Zhang C, et al. Pulmonary artery denervation for pulmonary arterial hypertension: a sham-controlled randomized PADN-CFDA trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2022, 15 (23): 2412-2423.
- 8 Zhang J, Kan J, Wei Y, et al. Treatment effects of pulmonary artery denervation for pulmonary arterial hypertension stratified by REVEAL risk score: Results from PADN-CFDA trial [J]. *J Heart Lung Trans*

- plant,2023,42 (8):1140-1151.
- 9 Kan J,Zhang H,Xie D,et al. A sham-controlled randomised trial of pulmonary artery denervation for Group 1 pulmonary arterial hypertension;one-year outcomes of the PADN-CFDA trial[J]. *EuroIntervention*,2023,19 (8):684-694.
- 10 陈绍良. 经皮肺动脉去神经治疗肺动脉高压的中国专家建议[J]. *中华心血管病杂志*,2024,52:647-658.
- 11 Vachiéry JL,Tedford RJ,Rosenkranz S,et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease[J]. *Eur Res J*,2019,53 (1):1801897.
- 12 Zisman DA,Schwarz M,Anstrom KJ,et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *New Engl J Med*,2010,363 (7):620-628.
- 13 Han MK,Bach DS,Hagan PG,et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction[J]. *Chest*,2013,143 (6):1699-1708.
- 14 Behr J,Kolb M,Song JW,et al. Nintedanib and sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right heart dysfunction. A pre-specified subgroup analysis of a double-blind randomized clinical trial (INSTAGE)[J]. *Am J Res Crit Care Med*,2019,200 (12):1505-1512.
- 15 Waxman A,Restrepo-Jaramillo R,Thenappan T,et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease[J]. *New Engl J Med*,2021,384 (4):325-334.
- 16 Behr J. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension in the context of interstitial lung disease;a success,finally[J]. *Am J Res Crit Care Med*,2022,205 (2):144-145.
- 17 Nathan SD,Waxman A,Rajagopal S,et al. Inhaled treprostinil and forced vital capacity in patients with interstitial lung disease and associated pulmonary hypertension;a post-hoc analysis of the INCREASE study[J]. *Lancet Res Med*,2021,9 (11):1266-1274.
- 18 Chen X,Tang S,Liu K,et al. Therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary hypertension;a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thorac Dis*,2015,7 (3):309-319.
- 19 Goudie AR,Lipworth BJ,Hopkinson PJ,et al. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease;a randomised double-blind parallel-group placebo-controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*,2014,2 (4):293-300.
- 20 Nathan SD,Argula R,Trivieri MG,et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension associated with COPD:PERFECT study results [J]. *Eur Res J*,2024,63 (6):2400172.
- 21 Weitzenblum E,Sautegeau A,Ehrhart M,et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am Rev Res Dis*,1985,131 (4):493-498.
- 22 Albert RK,Au DH,Blackford AL,et al. A Randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation[J]. *New Engl J Med*,2016,375 (17):1617-1627.
- 23 Bell EC,Cox NS,Goh N,et al. Oxygen therapy for interstitial lung disease;a systematic review[J]. *Eur Respir Rev*,2017,26 (143):160080.
- 24 Adir Y,Humbert M,Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*,2021,57 (1):2002258.
- 25 Yang S,Yang Y,Zhai Z,et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism[J]. *J Thorac Dis*,2015,7 (11):1927-1938.
- 26 Yan L,Li X,Liu Z,et al. Research progress on the pathogenesis of CTEPH[J]. *Heart Fail Rev*,2019,24 (6):1031-1040.
- 27 王金志,陶新曹,谢万木,等. 球囊肺动脉成形术在慢性血栓栓塞性肺动脉高压治疗中的进展[J]. *中华介入放射学电子杂志*,2023,11 (3):262-267.
- 28 Brenot P,Jaïs X,Taniguchi Y,et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*,2019,53 (5):1802095.
- 29 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作组,中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,全国肺动脉高压标准化体系建设项目专家组. 经皮肺动脉球囊成形术治疗慢性血栓栓塞性肺动脉高压操作规程专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*,2024,47 (5):404-418.
- 30 Khaybullina D,Patel A,Zerilli T. Riociguat (adempas):a novel agent for the treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *P T*,2014,39 (11):749-758.
- 31 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.

(2024-07-30 收稿)