

【临床评价】

波生坦联合伊洛前列素治疗先天性心脏病合并肺动脉高压患儿的临床疗效及对 galectins-3、GDF-15 和 NT-proBNP 水平的影响

布兰娜¹, 郝月梅¹, 王少敏¹, 乔素兰¹, 王光祖¹, 吴素静¹, 姚春霞²

1. 邯郸市妇幼保健院, 邯郸市儿童医院, 河北 邯郸 056000

2. 河北工程大学医学院, 河北 邯郸 056000

摘要: **目的** 探讨波生坦联合伊洛前列素治疗先天性心脏病 (CHD) 合并肺动脉高压 (PAH) 患儿的临床疗效及其对半乳糖凝集素-3 (Gal-3)、生长分化因子-15 (GDF-15) 及氨基末端脑利钠肽前体 (NT-proBNP) 水平的影响。**方法** 前瞻性选择邯郸市妇幼保健院 2019 年 1 月—2021 年 1 月期间收治的 84 例 CHD 合并 PAH 患儿为研究对象, 遵照随机数字表法将患儿分为对照组 ($n=42$) 与试验组 ($n=42$), 对照组给予基础治疗+口腔雾化吸入伊洛前列素溶液, 吸入用伊洛前列素溶液 10 μg 与生理盐水 2 mL 混合后雾化吸入, 每次 15 min, 每天 6 次。试验组在对照组基础上加用波生坦分散片口服治疗, 起始剂量 2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 每天 2 次, 持续 4 周, 随后增加至 4 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 每天 2 次, 持续 4 周。两组均持续治疗 8 周。比较两组患儿治疗前后心功能分级、肺血流动力学、肺功能、Borg 呼吸困难指数 (BDI) 评分, 同时检测患儿血清 Gal-3、GDF-15、NT-proBNP 水平, 观察治疗期间两组患儿不良反应发生情况。**结果** 治疗后对照组、试验组心功能分级均较治疗前均改善 ($P<0.05$), 且试验组心功能分级优于对照组 ($P<0.05$)。治疗后两组肺动脉收缩压 (PASP)、肺动脉舒张压 (PADP)、平均肺动脉压 (MPAP) 均低于治疗前 ($P<0.05$), 用力肺活量 (FVC)、第 1 秒用力呼气容积 (FEV1)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量比值 (FEV1/FVC) 均高于治疗前 ($P<0.05$), 且试验组 PASP、PADP、MPAP 均低于对照组 ($P<0.05$), FVC、FEV1、FEV1/FVC 均高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后两组 BDI 评分均低于治疗前 ($P<0.05$), 且试验组 BDI 评分低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后两组血清 Gal-3、GDF-15、NT-proBNP 水平均低于治疗前 ($P<0.05$), 且试验组血清 Gal-3、GDF-15、NT-proBNP 水平低于对照组 ($P<0.05$)。试验组药物相关不良反应发生率 (11.90%) 与对照组 (9.52%) 比较, 差异不具有统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 波生坦联合伊洛前列素治疗 CHD 合并 PAH 患儿, 可以改善心功能、肺血流动力学、肺功能, 降低 BDI 评分, 调节血清 Gal-3、GDF-15、NT-proBNP 水平, 且具有较高安全性。

关键词: 波生坦; 伊洛前列素; 先天性心脏病; 肺动脉高压; 临床疗效

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2022) 03-0509-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.03.016

Observation of clinical efficacy of bosentan combined with iloprost in treatment of congenital heart disease complicated pulmonary artery hypertension and its effects on levels of galectins-3, GDF-15 and NT-proBNP

BU Lanna¹, HAO Yuemei¹, WANG Shaomin¹, QIAO Sulan¹, WANG Guangzu¹, WU Sujing¹, YAO Chunxia²

1. Handan Maternal and Child Health Hospital & Handan Children's Hospital, Handan 056000, China

2. Medical College, Hebei University of Engineering, Handan 056000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of bosentan combined with iloprost in treatment of congenital heart disease (CHD) complicated pulmonary artery hypertension (PAH) and its effects on the levels of galectin-3 (Gal-3) and growth differentiation factor-15 (GDF-15) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP). **Methods** According to the random number table method, 84 children with CHD complicated PAH admitted from January 2019 to January 2021 from Handan Maternal and Child Health Hospital were divided into a control group (42 cases) and a experiment group (42 cases). The control group was

收稿日期: 2021-10-19

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目(H2020402004); 邯郸市科学技术研究与发展计划项目(19422083040ZC)

第一作者: 布兰娜(1976—), 女, 本科, 副主任医师, 主要从事儿科诊疗工作。E-mail: yno376571@163.com

given basic treatment + oral aerosol inhalation of iloprost solution, and the experiment group was given bosentan orally on the basis of the control group. The cardiac function classification, pulmonary hemodynamics, lung function, Borg dyspnea index (BDI) scores, and adverse reactions were compared between the two groups, at the same time, the levels of serum Gal-3 and GDF-15, NT-proBNP were detected. **Results** After treatment, the cardiac function classification of the control group and the treatment group improved compared with before treatment ($P < 0.05$), and the cardiac function classification of the treatment group was better than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the pulmonary artery systolic pressure (PASP), pulmonary artery diastolic pressure (PADP), and mean pulmonary artery pressure (MPAP) were all lower than before treatment ($P < 0.05$), and forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV1), ratio of forced expiratory volume in the first second to forced vital capacity (FEV1/FVC) were all higher than before treatment ($P < 0.05$), and PASP, PADP, MPAP of the treatment group were lower than those of the control group ($P < 0.05$), and FVC, FEV1, FEV1/FVC were all higher than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the BDI scores of the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the BDI score of the treatment group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum Gal-3, GDF-15, and NT-proBNP in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of serum Gal-3, GDF-15, and NT-proBNP in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of drug-related adverse reactions in the treatment group (11.90%) was not statistically significant ($P > 0.05$) compared with the control group (9.52%). **Conclusion** The treatment of bosentan combined with iloprost in children with CHD and PAH can improve heart function, pulmonary hemodynamics, lung function, reduce BDI score, and adjust the serum Gal-3, GDF-15, NT-proBNP levels, and has high safety.

Key words: bosentan; iloprost; congenital heart disease; pulmonary artery hypertension; clinical efficacy

肺动脉高压(PAH)已被证实是造成先天性心脏病(CHD)患者心衰、死亡的重要因素^[1]。有必要采取策略以降低肺动脉阻力、逆转肺血管病变^[2]。伊洛前列素能起到扩张血管、抑制血小板聚集等作用^[3],其联合米力农注射液可有效改善小儿先天性心脏病合并肺动脉高压患者的临床疗效^[4],呼吸困难指数评分、心脏功能分级及脑钠尿肽均显著降低,能够有效降低肺动脉收缩压(PASP)、肺动脉平均压(MPAP)以及肺动脉收缩压与体循环收缩压比例,升高肺循环血流量与体循环血流量比例^[5]。波生坦为非选择性内皮素受体拮抗剂,可明显改善CHD合并PAH患儿心功能,降低肺动脉压力^[6],其联合西地那非治疗CHD合并PAH患儿临床疗效显著,改善血流动力学指标和患儿心功能等级^[7]。伊洛前列素与波生坦均能改善CHD合并PAH患儿的临床症状,但二者联用的相关研究较少,故本研究对CHD合并PAH患儿给予波生坦联合伊洛前列素治疗,观察临床疗效,为CHD合并PAH患儿的治疗提供可行的用药参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

根据计算公式 $n = \frac{2(\mu_\alpha + \mu_\beta)^2 p(1-p)}{\delta^2}$ 计算样本量^[8](计算公式中 p 代表预期研究的总体率, μ_α 代表I类错误概率 α 相应的 μ 值, μ_β 代表II类错误概率 β 相应的 μ 值, δ 代表率的差值),依据前期工作基础,取对照组治疗后心功能分级I级构成比40%,治疗组

治疗后心功能分级I级构成比75%,得出 $p = (0.40 + 0.75)/2 = 0.575$, $\delta = 0.75 - 0.40 = 0.35$, $\alpha = 0.05$,查 μ 值表得: $\mu_{0.05} = 1.6449$, $\beta = 0.10$,查 μ 值表得: $\mu_{0.10} = 1.2816$ 。将以上值代入公式得到 $n = 34.17$,得出各组样本量为35例,考虑到样本的剔除、脱落,扩大样本20%,实际每组纳入42例。前瞻性选取邯郸市妇幼保健院2019年1月—2021年1月期间收治的CHD合并PAH患儿84例为研究对象,其中男46例,女38例,年龄1~4岁,平均 (2.50 ± 0.68) 岁,病程3~15个月,平均 (7.80 ± 2.29) 个月。本研究经邯郸市妇幼保健院医学伦理委员会审批通过(伦理编号: HDFY2018071)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合临床诊断,参照《小儿先天性心脏病相关性肺高压诊断和治疗(专家共识)》^[9]、《中国肺高血压诊断和治疗指南》(2018年)^[10];②肝、肾功能正常;③患儿家属已签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①同时患有恶性肿瘤;②同时患心力衰竭等其他心脏疾病;③特发性PAH;④对波生坦、伊洛前列素存在用药禁忌,或过敏体质。

1.3 治疗方法

对照组给予常规治疗+口腔雾化吸入伊洛前列素溶液。常规治疗包括吸氧、口服抗凝剂等。口腔雾化吸入伊洛前列素[吸入用伊洛前列素溶液,生产厂商:西班牙 BerliMed S.A.,批准文号: J20150074,规格:2 mL:20 μ g,批号: MAO56464、

MAO77643、MAO93552],吸入用伊洛前列素溶液 10 μg 与生理盐水 2 mL 混合,装入雾化吸入机(生产厂商:德国 PARI 公司,型号:医用型 PARIBOY SX),嘱咐患儿口含住口含器,开始雾化,每次 15 min,每天 6 次。试验组在对照组基础上加用波生坦分散片(生产厂商:Patheon Inc.,注册证号:H20190051,规格:每片 32 mg,批号:180913、190822、200606)口服治疗,起始剂量 2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,每天 2 次,持续 4 周,随后增加至 4 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,每天 2 次,持续 4 周。两组均持续治疗 8 周。

1.4 观察指标

1.4.1 心功能分级^[11]比较 治疗前后均评价两组患儿心功能分级情况,评价结果分为 I 级(患心脏病但日常活动量不受限)、II 级(患心脏病但体力活动受轻微限制)、III 级(患心脏病且体力活动明显受限)、IV 级(患心脏病且无法从事任何体力活动)。

1.4.2 肺血流动力学与肺功能比较 治疗前后采用多普勒超声仪测定肺血流动力学指标:PASP、肺动脉舒张压(PADP)、MPAP;采用肺功能检测仪测定肺功能指标:用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量比值(FEV1/FVC)。

1.4.3 Borg 呼吸困难指数(Borg dyspnea index, BDI)^[12]评分比较 治疗前后均进行 BDI 评价,BDI 评分为 0 分(不觉得呼吸困难或疲劳)~10 分(极度呼吸困难或疲劳)。

1.4.4 血清半乳糖凝集素-3(Gal-3)、生长分化因子-15(GDF-15)、氨基末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)水平比较 治疗前后均按照酶联免疫吸附试验检测血清中 Gal-3、GDF-15、NT-proBNP 水平,检测试剂盒均购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,

操作步骤严格遵循试剂盒说明书。

1.4.5 不良反应发生情况比较 记录两组患儿治疗期间出现的与用药有关的不良反应,统计各组不良反应发生率并进行组间比较。

1.5 统计学处理

数据分析使用 SPSS 23.0 软件,计量资料符合正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对样本 t 检验;计数资料用例或百分率表示,行 χ^2 检验;等级资料用秩和检验。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较、病例退出与脱落情况

遵照隐蔽分组法将 84 例 CHD 合并 PAH 患儿随机分为 2 组,对照组($n=42$)与试验组($n=42$),两组患儿年龄、病程、性别等一般资料相比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。两组入选的 CHD 合并 PAH 患儿均完成治疗,治疗期间无病例退出及脱落。

2.2 心功能分级比较

治疗前两组心功能分级比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后对照组、试验组心功能分级较治疗前均改善($P<0.001$),且试验组心功能分级优于对照组($P<0.001$)。见表 2。

2.3 肺血流动力学与肺功能比较

治疗前两组 PASP、PADP、MPAP、FVC、FEV1、FEV1/FVC 比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组 PASP、PADP、MPAP 均低于治疗前($P<0.05$),FVC、FEV1、FEV1/FVC 均高于治疗前($P<0.05$),且治疗后试验组 PASP、PADP、MPAP 均低于对照组($P<0.05$ 、 0.01),FVC、FEV1、FEV1/FVC 均高于对照组($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001)。见表 3。

表 1 两组患儿一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	病程/月	PASP/mm Hg	心功能分级/例				CHD 病理类型/例		
		男	女				I	II	III	IV	房间隔缺损	室间隔缺损	动脉导管未闭
对照	42	22	20	2.54 $\pm$ 0.67	7.76 $\pm$ 2.34	112.52 $\pm$ 17.15	0	0	25	17	20	13	9
试验	42	24	18	2.45 $\pm$ 0.72	7.84 $\pm$ 2.25	109.45 $\pm$ 18.53	0	0	23	19	23	12	7

1 mm Hg=0.133 kPa

表 2 两组心功能分级比较

Table 2 Comparison of cardiac function classification between two groups

组别	n/例	治疗前心功能分级/例				治疗后心功能分级/例				Z	P
		I	II	III	IV	I	II	III	IV		
对照	42	0	0	25	17	15	23	4	0	-7.741	0.000
试验	42	0	0	23	19	32	10	0	0	-8.267	0.000

表3 两组肺血流动力学与肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of pulmonary hemodynamics and pulmonary function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PASP/mm Hg		PADP/mm Hg		MPAP/mm Hg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	112.52±17.15	77.24±8.42 [▲]	63.28±12.14	38.67±4.15 [▲]	75.41±10.29	41.15±6.32 [▲]
试验	42	109.45±18.53	73.62±7.73 ^{▲*}	65.69±11.63	35.61±5.14 ^{▲**}	73.92±11.14	38.08±5.59 ^{▲*}

组别	n/例	FVC/mL		FEV1/mL		(FEV1/FVC)/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	3.86±0.74	4.42±0.75 [▲]	1.67±0.68	3.42±1.01 [▲]	43.26±4.67	77.38±6.49 [▲]
试验	42	3.67±0.68	5.07±0.82 ^{▲***}	1.62±0.72	4.11±1.09 ^{▲**}	44.14±5.08	81.07±6.51 ^{▲*}

与同组治疗前比较: [▲] $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$; 1 mm Hg=0.133 kPa[▲] $P < 0.05$ vs same group before treatment; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs control group after treatment; 1 mm Hg=0.133 kPa

2.4 两组BDI评分比较

治疗前两组BDI评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后两组BDI评分均低于治疗前($P < 0.05$), 且试验组BDI评分低于对照组($P < 0.05$)。见表4。

2.5 血清Gal-3、GDF-15、NT-proBNP水平比较

治疗前两组血清Gal-3、GDF-15、NT-proBNP水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后两组血清Gal-3、GDF-15、NT-proBNP水平均低于治疗前($P < 0.05$), 且试验组血清Gal-3、GDF-15、NT-proBNP水平低于对照组($P < 0.05$ 、0.001)。见表5。

表4 两组BDI评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of BDI scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	BDI评分	
		治疗前	治疗后
对照	42	4.14±0.96	2.72±1.01 [▲]
试验	42	4.26±1.05	1.98±0.84 ^{▲*}

与同组治疗前比较: [▲] $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ^{*} $P < 0.05$ [▲] $P < 0.05$ vs same group before treatment; ^{*} $P < 0.05$ vs control group after treatment表5 两组血清Gal-3、GDF-15、NT-proBNP水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of serum Gal-3, GDF-15 and NT proBNP levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Gal-3/(mg·L ⁻¹)		GDF-15/(pg·mL ⁻¹)		NT-proBNP/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	15.67±2.93	12.83±1.15 [▲]	1 103.75±389.68	790.89±178.84 [▲]	506.76±51.95	396.83±43.08 [▲]
试验	42	15.93±2.84	9.98±0.76 ^{▲***}	1 009.94±392.76	713.26±154.78 ^{▲*}	511.84±53.37	300.29±35.59 ^{▲***}

与同组治疗前比较: [▲] $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{***} $P < 0.001$ [▲] $P < 0.05$ vs same group before treatment; ^{*} $P < 0.05$ ^{***} $P < 0.001$ vs control group after treatment

2.6 两组不良反应发生情况比较

治疗期间, 对照组患儿出现咳嗽增加3例、头痛1例; 试验组患儿出现咳嗽增加2例、面部潮红2例、头痛1例, 试验组药物相关不良反应发生率(11.90%)与对照组(9.52%)比较, 差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

伊洛前列素已于2006年批准用于治疗PAH, 是目前公认有效的选择性降低肺动脉压力的药物^[13]。伊洛前列素吸入治疗能经呼吸道直接作用于肺组织及其血管局部^[14]。临床研究均表明伊洛前列素吸入治疗能够有效降低MPAP和肺血管阻力, 保持

相对平稳的血流动力学, 安全性优于酚妥拉明^[15], 显著降低合并肺动脉高压的小儿先天性心脏病术后患儿的肺动脉压力和肺血管阻力^[16]。波生坦为非选择性内皮素受体拮抗剂, 可降低全身血管和肺血管高压, 不影响其他神经或激素系统的反射性反应, 有效阻止炎症、纤维化和细胞异常增殖^[17]。其联合他达拉非能够有效改善肺动脉高压患者的活动耐力, 增强心功能^[18-19]。波生坦联合磷酸二酯酶抑制剂可提高儿童先天性心脏病术后肺动脉高压的临床疗效, 改善患儿的呼吸功能、心脏功能和运动能力, 降低肺动脉压力^[20]。波生坦对先心病合并重度肺动脉高压患者肺动脉压、心输出量、心指数、

左心室射血分数以及外周血氧饱和度等均有明显改善^[21],且安全有效^[22]。

关于CHD合并PAH的研究虽不少,但是其发病机制尚未完全阐释清楚,多数学者均认为肺部血流动力学异常等参与CHD合并PAH的发生。所以,通过改善肺部血流动力学、心室重构等,或能达到治疗CHD合并PAH的目的。本研究结果显示,治疗后试验组PASP、PADP、MPAP均低于对照组,FVC、FEV1、FEV1/FVC均高于对照组,BDI评分低于对照组。说明,波生坦联合伊洛前列素治疗CHD合并PAH患儿,利于改善肺血流动力学、肺功能,降低BDI评分。波生坦与伊洛前列素联合使用能协同扩张肺血管,减小肺血管阻力,最终改善肺血流动力学、肺功能。

Gal-3属于凝集素家族成员,能特异性结合 β -半乳糖苷,加快巨噬细胞与肥大细胞迁移,明显加快成纤维细胞增殖,对胶原基质生成过程起积极促进作用,致使心肌细胞纤维化,发生心室重构^[23]。研究表明^[23],Gal-3在心衰病理生理过程中发挥着重要作用。GDF-15属于转化生长因子 β 超家族成员,其表达水平受心肌细胞影响,在心肌细胞受损时表达上调^[24]。已有不少文献报道心血管疾病中GDF-15水平升高^[24-25]。NT-proBNP源于心肌细胞,常用于评价心脏功能^[26]。有研究指出^[27],CHD患者心脏结构发生改变,迫使心室容量、压力负荷均超出正常,牵拉心室壁,作用于心肌细胞,促进NT-proBNP分泌。文献报道^[27],NT-proBNP水平高低与PAH病情程度呈正向相关,NT-proBNP水平越高,PAH病情程度越严重,患者死亡风险增大。依据血清Gal-3、GDF-15、NT-proBNP水平能较准确预测PAH程度,辅助评估患儿预后。本研究结果显示,治疗后试验组血清Gal-3、GDF-15、NT-proBNP水平低于对照组。说明,波生坦联合伊洛前列素治疗CHD合并PAH患儿,利于调节血清Gal-3、GDF-15、NT-proBNP水平。此外,本研究对比了2组治疗期间药物相关不良反应发生率,差异不具有统计学意义,说明,波生坦联合伊洛前列素治疗CHD合并PAH患儿并不会增加药物相关不良反应发生,具有较高的用药安全性。

本研究结果表明,波生坦联合伊洛前列素治疗CHD合并PAH患儿,利于改善心功能、肺血流动力学、肺功能,降低BDI评分,调节血清Gal-3、GDF-15、NT-proBNP水平,且临床应用安全性良好。本研究存在样本量小、来源单一等不足,同时未考虑口腔雾化吸入伊洛前列素溶液次数、波生坦分散片口服

剂量对研究结果可能产生的影响,在今后的研究中应加以补充、完善,进一步验证临床疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 徐茁原,李强强,张 陈,等.先天性心脏病相关肺动脉高压患者死亡的危险因素及不同亚型的临床特点[J].中华心血管病杂志,2020,48(4):315-322.
Xu Z Y, Li Q Q, Zhang C, et al. Risk factors for death and the clinical features of different subtypes of patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease [J]. Chin J Cardiol, 2020, 48(4): 315-322.
- [2] 杨思慧,张智伟.先天性心脏病合并肺动脉高压的研究进展[J].岭南心血管病杂志,2019,25(3):361-364.
Yang S H, Zhang Z W. Research progress on congenital heart disease complicated with pulmonary hypertension [J]. South China J Cardiovasc Dis, 2019, 25(3): 361-364.
- [3] 洗 倩,庞浩文,吴 旭.伊洛前列素和西地那非起始联合治疗与序贯治疗肺动脉高压的对比性研究[J].临床急诊杂志,2020,21(5):374-379.
Xian Q, Pang H W, Wu X. A comparative study of iloprost and sildenafil combined therapy and sequential treatment of pulmonary hypertension [J]. J Clin Emerg, 2020, 21(5): 374-379.
- [4] 潘 虹.米力农注射液联合伊洛前列素治疗小儿先天性心脏病肺动脉高压的效果观察[J].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(30):43,61.
Pan H. Effect of milrinone injection combined with iloprost on pulmonary hypertension in children with congenital heart disease [J]. Cardiovasc Dis Electron J Integr Tradit Chin West Med, 2019, 7(30): 43, 61.
- [5] 杨慧敏.米力农注射液联合伊洛前列素治疗小儿先天性心脏病肺动脉高压的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(2):209-212.
Yang H M. Clinical study on Milrinone Injection combined with iloprost in treatment of children with congenital heart disease with pulmonary hypertension [J]. Drugs Clin, 2017, 32(2): 209-212.
- [6] 孔祥紫,陆凤霞,周 洁,等.西地那非联合波生坦治疗儿童先心病合并肺动脉高压的临床研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2017,37(7):861-864,868.
Kong X Y, Lu F X, Zhou J, et al. A clinical study of bosentan and sildenafil in treatment of children with pulmonary artery hypertension and congenital Heartl disease [J]. Acta Univ Med Nanjing Nat Sci, 2017, 37(7): 861-864, 868.
- [7] 谢艳丽,王 涛,陈义初.波生坦联合西地那非治疗先天

- 性心脏病合并肺动脉高压患儿的临床疗效及安全性评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(4): 372-375.
- Xie Y L, Wang T, Chen Y C. Clinical efficacy and safety of bosentan combined with sildenafil in pediatric patients with pulmonary artery hypertension and congenital heart disease [J]. Chin J Hosp Pharm, 2017, 37(4): 372-375.
- [8] 时景璞. 临床研究中样本量的估计方法 [J]. 中国临床康复, 2003, 7(10): 1569-1571.
- Shi J P. The methods of sample size estimation in clinical study [J]. Mod Rehabilitation, 2003, 7(10): 1569-1571.
- [9] 徐卓明. 小儿先天性心脏病相关性肺高压诊断和治疗 (专家共识) [J]. 中华小儿外科杂志, 2011, 32(4): 306-318.
- Xu Z M. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease in children (expert consensus) [J]. Chin J Pediatr Surg, 2011, 32(4): 306-318.
- [10] 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.
- Pulmonary and Vascular Disease Group of Cardiovascular Branch of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiovascular Disease. China guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2018 [J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(12): 933-964.
- [11] Badesch D B, Champion H C, Gomez Sanchez M A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(1 Suppl): S55-S66.
- [12] Nemeş R, Bumbăcea D. Ways to quantify dyspnea severity. part I. baseline dyspnea index (BDI), transition dyspnea index (TDI) [J]. Pneumologia, 2006, 55(2): 58-63.
- [13] 段宇, 贾静, 步睿, 等. 急性伊洛前列素吸入对肺动脉高压患者右心室功能的影响 [J]. 心血管病学进展, 2019, 40(9): 1319-1322.
- Duan Y, Jia J, Bu R, et al. Effect of acute iloprost inhalation on right ventricular function in pulmonary arterial hypertension [J]. Adv Cardiovasc Dis, 2019, 40(9): 1319-1322.
- [14] 舒秀琼, 黄文雅, 祁晓雪. 雾化吸入伊洛前列素与一氧化氮对新生儿持续性肺动脉高压氧供状态的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(24): 5702-5704.
- Shu X Q, Huang W Y, Qi X X. Effect of nebulized inhalation of iloprost and nitric oxide on the state of persistent pulmonary hyperbaric oxygen supply in neonates [J]. Matern Child Heal Care China, 2019, 34(24): 5702-5704.
- [15] 张旭, 张智伟, 钱明阳, 等. 雾化吸入伊洛前列素对评估小儿先天性心脏病合并肺动脉高压性质的价值研究 [J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(4): 289-292.
- Zhang X, Zhang Z W, Qian M Y, et al. Inhaled iloprost in the evaluation of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects in children [J]. Chin J Pract Pediatr, 2009, 24(4): 289-292.
- [16] 侯嘉, 顾虹, 张辉, 等. 伊洛前列素在小儿先天性心脏病肺动脉高压术后的应用研究 [J]. 心肺血管病杂志, 2012, 31(4): 385-388.
- Hou J, Gu H, Zhang H, et al. The clinical research of iloprost in the treatment of postoperative pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease [J]. J Cardiovasc Pulm Dis, 2012, 31(4): 385-388.
- [17] 戴海龙, 鲁一兵, 光雪峰, 等. 波生坦在先天性心脏病合并肺动脉高压患者中的应用进展 [J]. 中国循环杂志, 2016, 31(2): 206-208.
- Dai H L, Lu Y B, Guang X F, et al. Application progress of boshengtian in patients with congenital heart disease complicated with pulmonary hypertension [J]. Chin Circ J, 2016, 31(2): 206-208.
- [18] 张德振, 韦安猛. 波生坦联合他达拉非对肺动脉高压患者活动耐力和心功能的影响 [J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(5): 566-569.
- Zhang D Z, Wei A M. Effect of boshengtian combined with tadalafil on exercise tolerance and cardiac function in patients with pulmonary hypertension [J]. Chin J Clin, 2020, 48(5): 566-569.
- [19] 江昆. 波生坦联合伐地那非治疗先天性心脏病术后肺动脉高压的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(6): 762-766.
- Jiang K. Clinical observation of bosentan combined with vardenafil in treatment of pulmonary arterial hypertension after congenital heart disease operation [J]. Drugs Clin, 2016, 31(6): 762-766.
- [20] 邢影影, 周俊婷, 李勇. 波生坦联合磷酸二酯酶抑制剂治疗儿童先天性心脏病术后肺动脉高压的系统评价 [J]. 中国药物评价, 2019, 36(3): 223-229.
- Xing Y Y, Zhou J T, Li Y. Bosentan combined with phosphodiesterase inhibitors in the treatment of pulmonary hypertension in children with congenital heart disease: A systematic review [J]. Chin J Drug Eval, 2019, 36(3): 223-229.
- [21] 薛强, 鲁一兵, 张伟华, 等. 波生坦联合西地那非治疗先心病合并重度肺动脉高压的临床研究 [J]. 昆明医科大学学报, 2014, 35(3): 54-57.
- Xue Q, Lu Y B, Zhang W H, et al. Clinical analysis of bosentan and sildenafil in treatment of severe pulmonary artery hypertension with congenital heart disease [J]. J

- Kunming Med Univ, 2014, 35(3): 54-57.
- [22] 张端珍, 张绣文, 陈火元, 等. 波生坦治疗先天性心脏病相关性肺动脉高压临床效果观察 [J]. 临床军医杂志, 2019, 47(10): 1073-1075, 1080.
- Zhang D Z, Zhang X W, Chen H Y, et al. Long-term outcome of Bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart diseases [J]. Clin J Med Off, 2019, 47(10): 1073-1075, 1080.
- [23] 苏霞清, 陈月云. ST2 和 Gal-3 在心力衰竭危险分层和预后评估中的应用进展 [J]. 国际免疫学杂志, 2020, 43(2): 220-225.
- Su X Q, Chen Y Y. Application progress of ST2 and Gal-3 in risk stratification and prognosis assessment of heart failure [J]. Int J Immunol, 2020, 43(2): 220-225.
- [24] 曾超, 于盼盼, 李彩虹, 等. 慢性心衰患者血清 GDF-15 与 PICP、PIIINP 的相关性分析 [J]. 天津医药, 2019, 47(1): 42-46.
- Zeng C, Yu P P, Li C H, et al. Correlation between serum GDF-15, serum PICP and PIIINP in patients with chronic heart failure [J]. Tianjin Med J, 2019, 47(1): 42-46.
- [25] 赵智慧, 郑杰. CHF 患者 GDF-15、NT-proBNP 水平的检测意义 [J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(5): 82-84.
- Zhao Z H, Zheng J. Significance of detection of plasma growth differentiation factor-15 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure [J]. China Heal Stand Manag, 2021, 12(5): 82-84.
- [26] 赵荣, 朱建兵. NT-proBNP 在肺心病患者中的临床应用 [J]. 泰山医学院学报, 2019, 40(6): 435-437.
- Zhao R, Zhu J B. Clinical application of NT-proBNP in patients with cor pulmonale [J]. J Taishan Med Coll, 2019, 40(6): 435-437.
- Chen Y, Liang S L, Huang X H, et al. Changes and significance of NLR, MSTN, TXB2, NT-proBNP in COPD patients with pulmonary hypertension [J]. J Prev Med Chin People's Liberation Army, 2019, 37(4): 55-56.
- [27] 陈好, 梁世廉, 黄献欢, 等. COPD 合并肺动脉高压患者 NLR、MSTN、TXB2、NT-proBNP 的变化及其意义 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(4): 55-56.
- Chen Y, Liang S L, Huang X H, et al. Changes and significance of NLR, MSTN, TXB2, NT-proBNP in COPD patients with pulmonary hypertension [J]. J Prev Med Chin People's Liberation Army, 2019, 37(4): 55-56.

[责任编辑 刘东博]