

· 指南与共识 ·

成人先天性心脏病相关肺动脉高压诊断 与治疗指南

中华医学会心血管病学分会 中国医师协会心血管内科医师分会 中华心血管病杂志编辑委员会

通信作者:张曹进,南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院)心血管内科,广州 510080, Email:yszczj74@163.com;荆志成,南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院)心血管内科,广州 510080, Email:jingzhicheng@vip.163.com;何奔,同济大学附属东方医院心血管内科,上海 200120, Email:heben241@126.com;陈绍良,南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)心血管内科,南京 210012, Email:chmengx@126.com

【摘要】 先天性心脏病是导致肺动脉高压的常见因素。近年来,随着成人先天性心脏病相关肺动脉高压领域的研究进展,诊断和治疗策略也在不断更新。为了指导临床诊疗工作,中华医学会心血管病学分会、中国医师协会心血管内科医师分会和中华心血管病杂志编辑委员会组织相关专家,根据国内外最新临床研究成果,尤其是基于国人的循证医学证据制订该指南,旨在进一步规范我国成人先天性心脏病相关肺动脉高压的临床诊断和治疗。

【关键词】 肺动脉高压; 成人先天性心脏病; 诊断; 治疗

基金项目:癌症、心脑血管、呼吸和代谢性疾病防治研究国家科技重大专项(2024ZD0526700)

Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension associated with adult congenital heart disease

Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association; Chinese College of Cardiovascular Physicians; Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology

Corresponding authors: Zhang Caojin, Department of Cardiology, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Southern Medical University, Guangzhou 510080, China, Email: yszczj74@163.com; Jing Zhicheng, Department of Cardiology, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Southern Medical University, Guangzhou 510080, China, Email: jingzhicheng@vip.163.com; He Ben, Department of Cardiology, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200120, China, Email: heben241@126.com; Chen Shaoliang, Department of Cardiology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210012, China, Email: chmengx@126.com

肺高血压是一类与心血管及呼吸等多种系统相关的疾病。肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是指肺高血压中由各种病因导

致的肺小动脉重塑致压力和阻力增高所形成的临床症候群。先天性疾病是导致肺高血压的最常见因素之一,涉及各类肺高血压^[1-3]。在我国,45.2%

DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20251003-00690

收稿日期 2025-10-03 本文编辑 白洋

引用本文:中华医学会心血管病学分会,中国医师协会心血管内科医师分会,中华心血管病杂志编辑委员会.成人先天性心脏病相关肺动脉高压诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2026,54(1):9-38. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20251003-00690.



中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



的 PAH 与先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 相关^[1,3]。近年来,成人先天性心脏病相关肺动脉高压 (PAH associated with adult congenital heart disease, PAH-ACHD) 领域取得了明显进展,诊断和治疗策略不断更新。为更好地指导我国临床医师的诊疗实践,中华医学会心血管病学分会结构性心脏病学组、肺循环与右心学组,中国医师协会心血管内科医师分会肺血管疾病学组及中华心血管病杂志编辑委员会组织相关专家,根据国内外最新临床研究成果尤其是来自国内的循证医学证据制订本指南,旨在进一步规范我国 PAH-ACHD 的临床诊断和治疗。

本指南对推荐类别和证据等级的表述沿用国际通用标准,制订过程遵循世界卫生组织指南制订相关规则^[4]和《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)》^[5],适用于我国从事 PAH-ACHD 诊疗与研究的专业人员。鉴于对医学专业术语的理解可能存在偏差,建议非医学专业读者应在医师指导下阅读。

本指南对推荐类别的定义如下。

I 类:已证实和(或)公认有益、有用和有效的治疗或操作,推荐使用或适用。

II 类:关于治疗或操作有用和(或)有效的证据相互矛盾或存在争议。其中,II a 类指有关证据和(或)观点倾向于有用或有效,应考虑使用;II b 类指有关证据和(或)观点尚不能充分证明有用或有效,可考虑使用。

III 类:已证实和(或)公认无用或无效,并对一些病例可能有害的治疗或操作,不推荐使用。

本指南对证据等级的定义如下。

A 级:数据来源于多项随机对照临床试验或荟萃分析。

B 级:数据来源于单项随机对照临床试验或多项非随机对照研究。

C 级:仅为专家共识和(或)数据来源于小型临床试验、回顾性研究或注册登记研究。

PAH-ACHD 的定义与临床分类

一、PAH-ACHD 的血流动力学定义

肺高血压是影响成人先天性心脏病 (adult congenital heart disease, ACHD) 患者预后的重要因素,通常指海平面、静息状态下,经右心导管检查测得的肺动脉平均压 (mean pulmonary artery

pressure, mPAP) >20 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。PAH-ACHD 属于肺高血压临床分类的第一大类,由体-肺分流性 CHD,如房间隔缺损 (atrial septal defect, ASD)、室间隔缺损 (ventricular septal defect, VSD)、动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus, PDA) 等引起,表现为肺动脉压力与肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) 升高^[6-8]。其血流动力学诊断标准为右心导管检查测得 mPAP>20 mmHg、肺动脉楔压 (pulmonary artery wedge pressure, PAWP) ≤15 mmHg 且 PVR>2 Wood 单位 (WU),即毛细血管前肺高血压(表 1)^[9-10]。

二、ACHD 患者特殊的血流动力学状态

1. 未分类肺高血压:部分 ACHD 患者的 mPAP>20 mmHg,但 PVR≤2 WU 且 PAWP≤15 mmHg,尽管达到肺高血压诊断标准,但不符合毛细血管前或毛细血管后肺高血压的标准,其共同特征为肺血流量增加导致 mPAP 升高,因此单独将其归类为未分类肺高血压^[9-10]。经心脏外科修补或介入治疗关闭心血管缺损后,此类患者肺动脉压力可恢复正常水平,但部分患者术后会进展为 PAH,因此建议术后长期规律随访。

2. Fontan 循环相关肺血管病:Fontan 手术是将上、下腔静脉直接连接肺动脉,主要应用于单心室、完全性大动脉转位、肺动脉闭锁、三尖瓣闭锁、右心室双出口、三尖瓣下移畸形等复杂 CHD。Fontan 循环是 Fontan 术后的一种独特的血流动力学状态。由于 Fontan 术后患者的肺循环失去了右心室提供的搏动性血流,腔静脉血液直接流入肺循环。如果毛细血管后因素[心室充盈压力增加和(或)房室瓣反流]或者肺血管本身病变引起 PVR 升高,将导致 Fontan 循环中非搏动性血流回流受阻。持续的 PVR 升高会导致中心静脉压力升高和心输出量减少,甚至导致 Fontan 循环失败^[11-12],表现为以体循环多系统并发症为核心的临床综合征,包括心律失常、血栓栓塞、蛋白丢失性肠病、塑形性支气管炎、腹水及肝功能障碍等体循环异常^[13]。Fontan 术后持续性 PVR 升高导致的慢性全身性静脉高压,表现为体循环淤血和功能障碍,右心导管检查结果显示 mPAP<20 mmHg、PAWP≤15 mmHg 且 PVR>2 WU,称为 Fontan 循环相关肺血管病^[10, 14-16]。PAH 靶向药物治疗能改善此类患者的临床症状,但远期疗效仍需进一步验证^[8, 11, 15]。

3. 继发于引起肺静脉高压的病变的肺高血压:部分先天性左心病变可能会导致左心疾病相关肺



高血压(右心导管检查测定的 $mPAP > 20$ mmHg 且 $PAWP > 15$ mmHg)。通常包含以下两种情况^[2]。(1)肺静脉或左心房病变:这类病变直接阻碍肺静脉或左心房血流,导致肺静脉压力升高,进而影响肺循环,包括肺静脉狭窄、左心房三房心、阻塞性完全性肺静脉异位引流、先天性二尖瓣狭窄等。(2)左心室、主动脉瓣或主动脉病变:这类病变通过增加左心室充盈压力,间接导致左心房压力升高,包括先天性主动脉瓣狭窄与关闭不全、左心室心肌致密化不全、左心室流出道狭窄、主动脉瓣上狭窄、主动脉缩窄等。导致左心房或肺静脉高压或阻塞的其他因素包括但不限于实质性和限制性肺病、低通气、高海拔、唐氏综合征等遗传性疾病以及复杂性 CHD 等。

若上述疾病进展,将加剧肺高血压的严重程度,从而诱发孤立性毛细血管后肺高血压或混合性毛细血管前后肺高血压。因此,对于 ACHD 患者,及时识别和治疗这些潜在的左心疾病至关重要,以防止肺高血压进展。

4. 节段性肺高血压:在复杂性 CHD 患者中,肺动脉压力升高可能局限于肺血管床的某些部分,表现为节段性肺高血压^[17],一般与先天性心脏和(或)血管解剖结构异常相关,常伴有不同的肺血流供应源。各区域发育不良的血管数量及严重程度不同,导致肺高血压严重程度也可能不同。常见于 VSD 合并肺动脉闭锁和体肺侧支循环,其他复杂 CHD 也可能导致节段性肺高血压。

ACHD 相关肺高血压各亚型的定义见表 1。

三、ACHD 相关肺高血压的临床分类

肺高血压会对 ACHD 的自然病程产生负面影响。PAH-ACHD 属于肺高血压临床分类的第 1 大类,临床亚型有艾森曼格综合征、体-肺分流相关 PAH、PAH 合并小缺损以及缺损修复后 PAH 四种

类型(表 2)^[2, 6-8, 10]。为了确定 PAH-ACHD 治疗方案,临床上应明确临床亚型,并识别是否存在 ACHD 合并毛细血管后肺高血压,如 CHD 合并左心功能障碍、瓣膜病变或左心梗阻性病变(第 2 大类),肺血管阻塞性病变(第 4 大类)或复杂 ACHD 导致的肺高血压(第 5 大类)^[2],见表 2。

与 PAH-ACHD 临床分类相比,基于心血管缺损位置和类型的解剖生理分类系统可能更好地预测临床结局^[18-19]:(1)三尖瓣前分流,如 ASD、部分型肺静脉异位引流;(2)三尖瓣后分流,如 VSD、PDA;(3)复杂性 CHD,如房室间隔缺损、单心室、复合型 CHD 等。较高的年龄和血肌酐浓度、较低的肺一氧化碳弥散量和第一秒用力呼气容积预测值及无三尖瓣后分流者预后较差^[19]。

流行病学和危险因素

CHD 的患病率为 7‰~9‰,女性居多^[8]。有研究报道 CHD 相关 PAH 的发病率和患病率分别为 2.2 例/100 万人和 15.6 例/100 万人^[20-21]。近年,由于儿童 CHD 诊疗技术的进步,PAH-ACHD 的流行病学发生了变化,3%~7% 的 ACHD 患者最终将发展为 PAH^[21]。简单型 ACHD 发展为 PAH 患者逐渐减少,缺损矫正后 PAH 患病率约为 3%;而较多的复杂性 CHD 和(或)缺损闭合后的患者在成年后发生 PAH^[22],导致 PAH-ACHD 患者的数量逐渐增加^[23]。英国的一项研究显示,CHD 相关 PAH 患者占 PAH 患者总数的 30.2%,接近于特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH);由于早期的诊断及治疗干预,艾森曼格综合征的发生率已降低,但 CHD 术后 PAH 的比例一直在上升^[24]。由于目前治疗措施仍然有限,此类患者的寿命缩短,大多预期寿命在 40~50 岁^[25-26]。我国的多

表 1 成人先天性心脏病相关肺高血压各亚型的定义

亚型	血流动力学定义	相关 CHD 举例
肺高血压	$mPAP > 20$ mmHg	全部
毛细血管前肺高血压	$mPAP > 20$ mmHg, $PAWP \leq 15$ mmHg 且 $PVR > 2$ WU	修复前后分流病变(包括艾森曼格综合征)、复杂 CHD (包括单心室、节段性肺高血压)
孤立性毛细管后肺高血压	$mPAP > 20$ mmHg 且 $PAWP > 15$ mmHg, $PVR \leq 2$ WU	体循环心室功能障碍、体循环心房瓣膜功能不全、肺静脉阻塞、三房心
混合性毛细血管前后肺高血压	$mPAP > 20$ mmHg 且 $PAWP > 15$ mmHg, $PVR > 2$ WU	同孤立性毛细管后肺高血压;孤立性毛细管后肺高血压合并分流病变/复杂 CHD
未分类肺高血压	$mPAP > 20$ mmHg, $PAWP \leq 15$ mmHg 且 $PVR \leq 2$ WU	修复前分流病变
Fontan 循环相关肺血管病	$mPAP < 20$ mmHg, $PAWP \leq 15$ mmHg 且 $PVR > 2$ WU	Fontan 术后

注:mPAP为肺动脉平均压,PAWP为肺动脉楔压,PVR为肺血管阻力,CHD为先天性心脏病,WU为Wood单位;1 mmHg=0.133 kPa



表2 ACHD 相关肺高压的临床分类

临床分类	特点/血流动力学诊断标准
第1大类	
PAH-ACHD	PAH 与心血管缺损所致的体-肺分流相关 mPAP>20 mmHg, PAWP 或 LAP≤15 mmHg, PVR>2 WU
艾森曼格综合征	体-肺分流进展为双向分流或分流逆转 Qp/Qs<1, Rp/Rs≥1, PVR>10 WU
未修复的 CHD, 普遍存在左向右分流 ^[8, 12-15]	可修复的 CHD: Qp/Qs>1.5, PVR<3 WU, Rp/Rs<1/3 可能可修复的 CHD: 基线或靶向药物治疗后 Qp/Qs>1.5, PVR 3~5 WU, Rp/Rs<2/3 不可修复的 CHD: 靶向药物治疗后 Qp/Qs<1.5, PVR>5 WU, Rp/Rs>2/3
PAH 合并 CHD	PAH 与缺损大小不成比例或左向右分流不能解释 PAH 进展 类似于 IPAH
CHD 术后持续或复发性 PAH	无明显解剖学残余分流 类似于 IPAH
第2大类	
先天性左心系统疾病相关肺高血压	肺高血压与左心房扩大或 PAWP 升高有关 孤立性毛细血管后肺高血压: mPAP>20 mmHg, LAP 或 PAWP>15 mmHg, PVR≤2 WU, 支持证据: DPG<7 mmHg 混合性毛细血管前后肺高血压: mPAP>20 mmHg, LAP 或 PAWP>15 mmHg, PVR>2 WU, 支持证据: DPG≥7 mmHg
第4大类	
肺动脉阻塞相关肺高血压	先天性肺动脉狭窄 mPAP>20 mmHg, PAWP≤15 mmHg, 和(或)无 PVR>2 WU
第5大类	
单心室等腔-肺动脉吻合术后肺高压性血管病	mPAP>20 mmHg, PVR>2 WU, TPG>6 mmHg
节段性肺高血压	不同区域严重程度不一的肺血管病导致的肺高血压 节段性 mPAP>20 mmHg, 节段性 PVR 升高

注: PAH 为肺动脉高压, ACHD 为成人先天性心脏病, CHD 为先天性心脏病, mPAP 为肺动脉平均压, PAWP 为肺动脉楔压, LAP 为左心房压力, PVR 为肺血管阻力, WU 为 Wood 单位, Qp/Qs 为肺循环与体循环血流量比值, Rp/Rs 为肺血管与体循环血管阻力比值; IPAH 为特发性肺动脉高压, DPG 为跨肺动脉舒张压差, TPG 为跨肺动脉压差 (TPG=mPAP-PAWP); 1 mmHg=0.133 kPa

中心研究结果提示儿童 PAH 患者中 CHD 相关 PAH 占比约为 61.5%, 其中艾森曼格综合征、体-肺分流相关 PAH、小缺损合并 PAH 和术后 PAH 比例分别 53.9%、17.1%、7.2% 和 21.7%^[27]。而成人 PAH 中 PAH-ACHD 占比约为 45.2%, 其中, 艾森曼格综合征、术后 PAH 和体-肺分流相关 PAH 分别占 56.9%、12.9% 和 30.2%; 在体-肺分流相关 PAH 患者中, 约 12.9% 属于指南定义的小缺损^[3]。

PAH 发病取决于 CHD 的缺损大小、位置、分流程度等^[20-21, 28-29], 发生率随年龄及关闭缺损时年龄的增长而增加^[21]。部分 ACHD 患者在分流闭合后数年内可能会出现 PAH, 而且缺损修复后性别差异消失^[30]。导致 ACHD 术后 PAH 发生发展的预测因素如下^[7], (1) 解剖缺陷: 房室间隔缺损、静脉窦型 ASD、非限制性分流缺损 (ASD>20 mm, VSD>10 mm, PDA>6 mm), 以及伴随 ACHD 解剖和生理分类系统中的 II 或 III 级解剖结构异常; (2) 干预前肺循环与体循环血流量比值 (pulmonary to systemic flow ratio, Qp/Qs) ≥3 和 (或) 肺动脉收缩压>

40 mmHg; (3) 存在相关综合征, 如唐氏综合征; (4) 手术时年龄较大; (5) 女性患者; (6) 其他原因无法解释且可能归因于 PAH 的症状 (运动能力下降、晕厥、胸痛、咯血); (7) 临床检查结果: 全身动脉血氧饱和度降低, 静脉压升高, 其他液体潴留证据, 肺动脉瓣区第二心音 (P₂) 亢进, 新发的三尖瓣或肺动脉瓣反流, 新发的心律失常, 活动耐量下降, 心电图结果提示右心室肥大或扩张, 超声心动图提示右心室功能障碍和 (或) 扩大, 伴中心静脉和肺动脉压力升高。

诊断与风险评估

一、PAH-ACHD 的临床表现

PAH-ACHD 患者的症状无特异性, 其症状的出现与 PAH 的进展有关。劳力性呼吸困难和活动耐量下降是最常见的症状。其他症状包括心悸、乏力、头晕等, PAH 严重者可出现右心衰竭症状, 如静息呼吸困难、双下肢水肿、腹水、腹胀、食欲差、恶



心、呕吐等。晕厥在CHD术后PAH患者可发生,咯血在艾森曼格综合征患者中最常见。扩张的肺动脉压迫左侧喉返神经可引起声音嘶哑。右心室舒张末期压力升高导致冠状动脉灌注减少、扩张的肺动脉压迫冠状动脉均可引起缺血性胸痛。

在PAH早期,原有CHD的体征并不消失,主要表现是原有心脏杂音及 P_2 增强。随着PAH进展,心脏杂音逐渐减轻甚至消失,代之以三尖瓣和肺动脉瓣关闭不全的杂音, P_2 亢进甚至出现金属音。其他体征包括胸骨旁抬举感,颈静脉充盈或怒张。艾森曼格综合征患者有中心性紫绀和杵状指(趾),PDA患者有差异性紫绀。严重PAH者会出现右心衰竭的体征如腹水、肝脾肿大和外周水肿等^[31]。

二、辅助检查

1. 实验室检验/生物标志物:研究显示多种生物标志物与ACHD人群中的不良事件密切相关,包括神经激素、心肌损伤标志物(高敏肌钙蛋白)或炎症标志物(高敏C反应蛋白)。在神经激素中,利尿钠肽[B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)和N末端B型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)]在ACHD患者中研究最为充分,然而,尽管其与预后关系十分密切,但却难以鉴别不同类型心脏疾病导致的心力衰竭^[32]。连续监测利尿钠肽在评估患者不良事件风险方面发挥重要作用。值得注意的是,在紫绀型CHD中,利尿钠肽可能因缺氧诱导而分泌增加^[33]。

2. 心电图:心电图异常对CHD相关PAH的诊断具有提示意义,但灵敏度低,正常心电图并不能排除PAH。异常的心电图可表现为肺性P波、电轴右偏、右心室高电压、右束支传导阻滞、QTc间期延长等^[34-35]。异常心电图多见于严重的肺高血压。电轴右偏和右心室高电压有助于初诊PAH-ACHD患者的诊断并对预后有预测价值^[34-35]。QTc间期延长可能反映右心室功能障碍和心肌复极化延迟,并且是死亡的独立预测因素^[36]。疾病晚期可见室上性心律失常,尤其是心房扑动和心房颤动,室性心律失常少见。快速性房性心律失常影响心输出量,导致患者病情恶化。

3. 胸部X线片:PAH-ACHD患者通常表现为肺动脉段凸出和肺门扩张,体-肺分流相关PAH患者的肺血管纹理增粗,可见肺门“舞蹈”征,以及右心房、右心室增大(如ASD),左心房、左心室增大(如PDA)或左、右心室均增大(如VSD)。艾森曼格综合征等高阻力PAH-ACHD患者的胸部X线片表现

为中心肺动脉扩张而周围肺血管纹理稀疏,肺血减少,同时常见右心房和右心室增大,心胸比值增加(>0.5)。

4. 超声心动图:国际相关指南提供了肺高血压的超声心动图诊断标准和流程^[10],但由于解剖学及生理学等多种因素的影响,其并不完全适用于PAH-ACHD患者^[37]。超声心动图估测的肺动脉压力与心导管测量的肺动脉压力相关性良好,但准确性不足^[38]。超声心动图是PAH-ACHD筛查、诊断和随访的首选非侵入性影像学检查工具^[37, 39],但肺高血压的确诊须依靠心导管检查。超声心动图评估包括二维心脏解剖结构评估、多普勒超声心动图血流动力学评估和心脏功能评估,基于新兴技术还可对右心大小与功能、心肌力学及右心室与肺动脉耦联的比例进行测量,尤其是纵向应变和应变率,超声心动图逐渐成为评价右心功能的重要辅助检查工具^[40-41]。有研究显示,超声心动图参数可有效识别PAH-ACHD严重程度、手术治疗时机,及预测预后^[42-49]。尽管目前有了更为精细的评估手段[心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)],超声心动图依然是PAH-ACHD患者右心结构、功能评估和随访的重要非侵入性检查手段。

5. 心血管CT:CT具有高空间分辨率和快速采集的特点,特别适用于心脏、大血管和侧支动脉的成像,以及肺实质疾病的评估,可为不明原因呼吸困难或疑似/确诊肺高血压的患者提供重要诊断信息。心血管CT在诊断各种心脏畸形(如心内分流、PDA)和血管畸形(如肺动静脉畸形和肺静脉回流异常)方面具有独特的优势,也可通过对比中心-周围肺血管容积比估测CHD患者的肺动脉压力,对于诊断CHD相关PAH有一定的提示意义^[50]。当有肺实质病变的特征时,非增强胸部CT可以帮助确定肺高血压的原因,小叶中心磨玻璃影(也可能在PAH患者中出现)、小叶间隔增厚和纵隔淋巴结肿大提示可能存在肺静脉闭塞性疾病/肺毛细血管瘤^[51]。CT肺动脉造影主要用于检测肺栓塞的直接或间接征象,如充盈缺损(包括黏附在血管壁上的血栓)、肺动脉内的网状或条带状结构、肺动脉回缩/扩张、马赛克灌注和支气管动脉增粗。

6. CMR:CMR不受体型或声窗的限制,可实现三维解剖重建,且具备良好的空间和时间分辨率。由于CMR具有无辐射的优势,可用于连续性多次评估。CMR图像质量依赖心律整齐规律,对于心律不齐和存在金属伪影的患者可行诊断性CMR。



CMR 是心室功能定量的金标准,当超声心动图图像质量欠佳或其测量心内膜边界不明确时,CMR 是一种有效的替代检查。同时,可通过应用标记或特征跟踪获得右心室/左心室心肌应变的定量信息。此外,CMR 可用于测量肺动脉、主动脉和腔静脉的血流量,可量化每搏输出量、心内分流和逆行血流。对比磁共振血管造影和肺灌注成像可以获得心脏和肺血管的完整解剖图像。心肌纤维化的组织学评价是 CMR 独有的功能,延迟强化成像和心肌组织纤维化定量的 T1 mapping 成像,凭借其潜在的诊断和预后价值越来越多地应用于 ACHD。由于 CMR 无法直接估测肺动脉压力,故其无法用于 PAH 的早期定量诊断,但 CMR 在检测肺高血压的早期征象和诊断 CHD 方面具有较好的灵敏度^[52]。为了降低肾源性系统性纤维化的风险,对于肾小球滤过率 $<30\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 的患者,应避免使用钆对比剂。因此,建议在行增强 CMR 前评估患者的肾功能。

7. 心肺运动试验(cardiopulmonary exercise test, CPET):运动测试在 ACHD 人群中起着重要作用,其中生活质量和运动能力是评估治疗干预成功与否的关键指标。CPET 是一种能够客观评价心脏和肺脏储备功能和运动耐力的非侵入性检测方法,包括客观运动能力(峰值氧耗)、通气效率(通气与二氧化碳排出斜率)、心率和血压反应,以及运动诱发的心律失常和血氧饱和度降低,其多个检测指标与 ACHD 患者的发病率和死亡率有良好的相关性^[53]。因此,连续的 CPET 可作为长期随访方案的一部分,它在干预和再干预的时机判断方面起着重要作用,也是辅助制定个体化运动处方(用于确定体力活动强度)的有用工具^[54-55]。6 min 步行试验是另一种简单的运动能力量化测试,它与 PAH 的预后有关。

8. 心导管检查:心导管检查是肺高血压诊断和分类的金标准。对于 PAH-ACHD 患者心导管检查必须同时测量左、右心系统各腔室压力和血氧含量以及 PAWP,建议符合应用条件的患者采用 Fick 法测量心输出量,计算 Q_p/Q_s 、PVR、肺血管与体循环血管阻力比值(pulmonary to systemic vascular resistance ratio, R_p/R_s)等指标。所有压力测量(包括 PAWP)应在呼气末进行,热稀释法仅适用于 CHD 术后无残余分流的 PAH 患者。 Q_p/Q_s 、PVR 和 R_p/R_s 是衡量 PAH-ACHD 手术指征的重要指标,由于间接 Fick 法评估心输出量的可靠性低于热稀释法^[56],因此心导管检查结果的解读应结合临床表现

和其他检查结果^[57-58]。

急性肺血管反应试验:血管反应试验的目的是识别适合接受高剂量钙通道阻滞剂治疗的急性血管反应阳性患者。吸入一氧化氮或吸入伊洛前列素被推荐用于血管反应试验^[59-62]。由于副作用较多,不再推荐静脉注射腺苷^[62]。阳性标准定义为 mPAP 降低 $\geq 10\text{ mmHg}$,绝对值 $\leq 40\text{ mmHg}$,心输出量增加或不变^[59]。由于缺乏前瞻性研究数据,急性肺血管反应试验及阳性标准未被推荐用于判断 PAH-ACHD 患者是否可以应用钙通道阻滞剂^[10]。体-肺分流相关 PAH 患者进行血管反应试验的主要目的是判断有无手术指征及评估手术预后。目前,国内外部分中心较常用的阳性标准为试验后血流动力学相关指标同时满足:(1)肺血管阻力指数下降 $>20\%$,且绝对值 $<6\text{ WU}\cdot\text{m}^2$;(2) R_p/R_s 下降 $>20\%$,且 $R_p/R_s<0.3$;(3)心输出量增加或不变^[63-65]。达阳性标准者可行手术治疗,否则决定是否手术需十分慎重。成年患者的体表面积常大于 1 m^2 ,因此肺血管阻力指数不适用于 PAH-ACHD 患者的病情评估^[65]。急性肺血管反应试验对于 CHD 相关 PAH 性质的评价有一定的价值,但也存在局限性,不能仅凭该项试验判断 PAH 性质和手术指征,尤其对成人的参考价值要低于儿童。如何选择更为理想的扩血管药物和血流动力学参数建立以循证医学证据为基础的阳性标准,从而提高其诊断价值,还需要进一步研究。

试封堵试验:临床常用于 ASD 和 PDA 患者,采用球囊或封堵器暂时关闭缺损,即时监测患者症状、生命体征和血流动力学变化,可用于判断肺血管病变程度、PAH 的性质、手术指征及预后。若肺动脉压力无明显下降,或患者出现胸痛、心率和血压下降等变化,说明肺血管病变严重,预后差,不宜关闭缺损;反之,说明肺动脉压力升高仍主要归因于左向右分流,预后良好,可以彻底关闭缺损。试封堵试验仅能反映手术后即刻的肺血管反应,即减少左向右分流量,但肺血管阻力不会下降,目前尚无公认的阳性标准^[57, 66],而且存在一定危险性,有诱发肺高血压危象可能^[67]。

心血管造影:当非侵入性检查不能明确诊断时,心血管造影可明确心血管畸形及肺动脉发育情况。肺动脉造影主要用于了解肺血管形态和血流灌注情况,肺小动脉造影可用于观察肺动静脉回流速度以及远端肺血管病变形态。手术前,对于 40 岁以上的男性、绝经后女性、有冠状动脉疾病症



状或危险因素的患者,应进行冠状动脉成像(心血管CT或冠状动脉造影)^[68]。

9. 遗传学筛查:目前遗传学筛查主要是针对已经确诊的家族性PAH、IPAH、肺静脉闭塞性疾病/肺毛细血管瘤和食欲抑制型减肥药相关PAH患者。在CHD相关PAH患者中相关研究较少,骨形态发生蛋白受体2型(bone morphogenetic protein 2, BMPR2)和SOX17基因突变可能是CHD发展为PAH的促进因素^[69-70],其他与PAH有关的基因突变也可能参与了CHD相关PAH的发生。

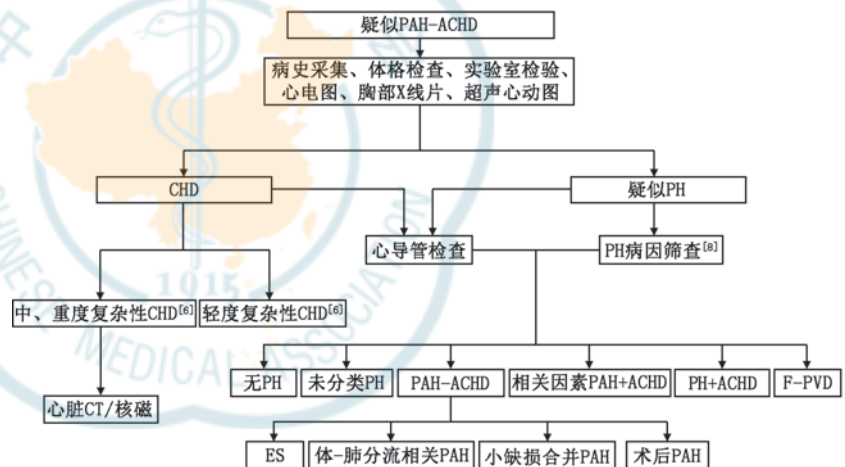
综上所述,对PAH-ACHD患者的评估建议见表3。

三、诊断流程与风险评估

1. 诊断流程:PAH-ACHD的诊断包括CHD和PAH两个疾病的诊断,CHD和PAH都可能是PAH-ACHD患者的第一就诊原因,因此建议对患有CHD和PAH的成人进行双向筛查^[71]。早期诊断很重要,对于PAH-ACHD患者,及时的心外科手术或介入治疗矫正心血管畸形可以改善临床病程和预后。经胸超声心动图既是诊断CHD的主要手段,也是筛查PAH的重要方法。除可诊断CHD的类型,还可评估缺损的位置、大小、分流方向。经胸超声心动图不能明确诊断或可疑患者,可进一步行经食管超声心动图和心脏CT增强扫描。CHD诊断明确的患者,进入PAH诊断流程进

一步评估。对于PAH患者需重点筛查是否存在CHD。此外,必须注意可能导致肺高血压的伴随性或获得性疾病。鉴于诊断程序的复杂性,建议PAH-ACHD患者转诊到经验丰富的ACHD中心。具体诊断流程见图1。

2. 风险评估:临床综合评价是确定PAH-ACHD患者疾病严重程度及判断病情变化的关键环节。世界卫生组织功能分级(World Health Organization functional class, WHO-FC)(表4)是对PAH患者生存状况预测能力最强的因子,也是反映疾病变化最敏感的指标之一^[10, 72-73]。在诊断和随访时,需要采集WHO-FC及胸痛、心律失常、咯血、晕厥发作情况和右心衰竭体征等重要信息。体格检查应评估心率、心律、血压、紫绀、颈静脉充盈或怒张、水肿、腹水和胸腔积液等。如出现上述症状及体征改变,则



注:PAH为肺动脉高压,ACHD为成人先天性心脏病,CHD为先天性心脏病,PH为肺高血压,F-PVD为Fontan循环相关肺血管病,ES为艾森曼格综合征

图1 疑似PAH-ACHD患者的诊断流程

表3 关于对PAH-ACHD患者进行评估的推荐意见

推荐意见	推荐类别	证据等级
对PAH-ACHD患者的诊疗应在具有管理ACHD和肺高血压经验的中心进行	I	C
对于所有疑似PAH-ACHD患者应对心血管解剖和潜在分流进行非侵入性评估: 脉搏血氧仪监测(视具体情况决定是否吸氧) 全血细胞计数 胸部X线片 心电图 心血管影像学检查,视具体情况选择经胸超声心动图、经食管超声心动图、CT、核磁和(或)肺核素扫描	I	C
PAH-ACHD患者病因不确定时应进行以下检查: 肺功能测试,包括容量和弥散能力 ^a 肺及肺血管CT,排除肺实质疾病和肺栓塞 根据具体情况选择相关检查来排除导致PAH的其他病因 在能完成包含急性肺血管反应试验的心导管检查及有CHD相关PAH管理经验的中心至少完成1次心导管检查	I	C
6 min步行试验、心肺运动试验等可作为PAH-ACHD患者的功能评估方法	II a	C

注:PAH为肺动脉高压,ACHD为成人先天性心脏病,CHD为先天性心脏病;^a肺对一氧化碳的弥散能力



应进一步检查以确定临床恶化的原因。

PAH-ACHD 患者的预后取决于肺高血压的临床分型,随着 PAH 新疗法的出现、手术和围术期管理的进步以及多学科团队合作,PAH-ACHD 患者的预后得到改善^[10, 74-75],但小缺损合并 PAH 患者的预后与 IPAH 相似,ACHD 术后 PAH 患者预后更差^[30, 76]。欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)/欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ESR)发布的肺高血压诊断与治疗指南提供的 PAH 风险分层工具^[10],数据主要来自 IPAH 和其他非 CHD 队列(包括少数 CHD 术后 PAH)。截至目前,针对 CHD 相关 PAH 的预测因素的研究大多数与艾森曼格综合征有关,对于其他 CHD 相关 PAH 患者风险评估的证据较少。一些观察性研究评估了单独的临床、实验室和影像学变量对艾森曼格综合征患者预后的预测价值。基于年龄、分流类型、血氧饱和度、窦性心律和心包积液等 5 个预测因素建立的死亡风险分层模型可识别高风险艾森曼格综合征患者^[77]。右心衰竭进展、较高的 WHO-FC、较高的 BNP 和 NT-ProBNP 水平、较短的 6 min 步行试验距离(6-minute walking distance, 6MWD)与艾森曼格综合征患者的不良预后相关^[78-82]。其中,心力衰竭住院是 ACHD 和 PAH 患者死亡的有力预测因素^[83]。

由于 PAH-ACHD 患者的临床表现、病理生理学和自然病程存在明显差异,因此预后因素和临界值不能适用于所有患者。虽然小缺损合并 PAH 和术后 PAH 的病理生理学和右心室适应性与 IPAH 患者相似,但在 PAH-ACHD 患者中运用为其他类型 PAH 开发和验证的风险模型时,应谨慎。

总之,对于 PAH-ACHD 应采用基于风险评估结果、以目标为导向的治疗策略,使患者达到和(或)长期维持在低风险状态。对于临床分类为艾森曼格综合征、小缺损合并 PAH 和术后 PAH 患者,在进行危险分层时建议考虑尽可能多的因素,使用三层模型(表 5)^[10],重点关注 WHO-FC、6MWD、BNP/NT-ProBNP 和血流动力学参数。随访时,建议

使用四层模型(表 6)作为基本风险分层工具,但应根据需要其他变量,尤其是右心成像和血流动力学评估结果。在任何阶段,还应考虑个体因素,如年龄、性别、缺损的类型、合并症和肾功能等。体-肺分流相关 PAH 患者诊断时,应重点关注缺损的类型和大小、左心和右心结构的变化、WHO-FC、BNP/NT-ProBNP 和血流动力学参数(如 PVR、Qp/Qs、Rp/Rs、混合静脉血氧饱和度等)。ACHD 患者术后需终身接受心血管专科随访,后续评估的时间和频率应基于修补时 PVR、年龄、缺损的类型和大小、合并症,但至少每年筛查 1 次,随访时需采集包括临床症状、心电图、超声心动图等的异常参数,必要时行右心导管检查^[7-8]。

治疗措施

对 PAH-ACHD 患者采用综合治疗策略,并需与影像诊断、心脏病学、呼吸内科、血液学、风湿免疫学、产科、麻醉学、新生儿科、胸心血管外科、护理和医学遗传学等多学科团队合作。除应用 PAH 治疗药物外,一般措施和特殊情况下的治疗是患者整体治疗方案的重要组成部分,尤其是对 PAH 和右心衰竭的管理^[84]。

一、一般措施

一般处理包括社会和心理支持、接种疫苗和避免过度劳累,临床随访应制定个性化方案。对于艾森曼格综合征、小缺损合并 PAH 和术后 PAH 患者具体建议见表 7^[10, 85]。体-肺分流相关 PAH 患者有生育意愿时,在孕前应接受妊娠相关风险和不确定性咨询,包括不建议妊娠以及必要时转诊;孕妇应接受多学科团队的规律随访和妊娠期间严格的产前监测,必要时参照艾森曼格综合征、小缺损合并 PAH 和术后 PAH 患者一般措施和特殊情况的处理建议^[86]。

二、基础治疗

1. 抗凝治疗:抗凝治疗能否改善 PAH 患者预后仍有争议^[87]。在 PAH-ACHD 患者中,合并房心性

表 4 肺高血压患者的 WHO-FC 分级标准

分级	分级标准
WHO-FC I	肺高血压尚未导致体力活动受限。普通体力活动不会引起过度呼吸困难、疲乏、胸痛或接近晕厥
WHO-FC II	肺高血压导致体力活动轻微受限。休息时感觉舒适。普通体力活动可引起过度呼吸困难、疲乏、胸痛或接近晕厥
WHO-FC III	肺高血压导致体力活动明显受限。休息时感觉舒适。轻微体力活动即可引起过度呼吸困难、疲乏、胸痛或接近晕厥
WHO-FC IV	无法进行任何体力活动。出现右心衰竭体征。休息时可能出现呼吸困难和(或)疲乏,任何体力活动均会增加不适感

注:WHO-FC 为世界卫生组织功能分级



表 5 肺动脉高压患者的综合风险评估模型(三层模型)^[10]

预后因素 ^a	低危	中危	高危
临床观察结果和参考变量			
右心衰竭的体征	无	无	有
临床表现的进展	无	慢	快
晕厥	无	偶尔晕厥	反复晕厥
WHO-FC	I 或 II	III	IV
6MWD(m)	>440	165~440	<165
CPET			
最大耗氧量	>15 ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ (>65% 预计值)	11~15 ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ (35%~65% 预计值)	<11 ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ (<35% 预计值)
VE/VCO ₂ 斜率	<36	36~44	>44
生物标志物			
BNP(ng/L)	>50	50~800	>800
NT-proBNP(ng/L)	<300	300~1 100	>1 100
超声心动图			
右心房面积(cm ²)	<18	18~26	>26
TAPSE/sPAP(mm/mmHg)	>0.32	0.19~0.32	<0.19
心包积液	无	少量	中等或大量
心脏核磁			
RVEF	>54%	37%~54%	<37%
SVI(ml/m ²)	>40	26~40	<26
RVESVI(ml/m ²)	<42	42~54	>54
血流动力学参数			
RAP(mmHg)	<8	8~14	>14
CI(L·min ⁻¹ ·m ⁻²)	≥2.5	2.0~2.4	<2.0
SVI(ml/m ²)	>38	31~38	<31
SvO ₂	>65%	60%~65%	<60%

注:WHO-FC为世界卫生组织功能分级,6MWD为6 min步行试验距离,CPET为心肺运动试验,VE/VCO₂为每分钟通气量与二氧化碳排出量比值,BNP为B型利钠肽,NT-proBNP为N末端B型利钠肽原,TAPSE为三尖瓣环收缩期位移,sPAP为肺动脉收缩压,RVEF为右心室射血分数,SVI为每搏输出量指数,RVESVI为右心室收缩末期容积指数,RAP为右心房压力,CI为心脏指数;SvO₂为混合静脉血氧饱和度;1 mmHg=0.133 kPa;^a预估1年死亡的影响因素,低危患者的1年死亡率<5%,中危5%~20%,高危>20%

表 6 肺动脉高压患者风险评估的简化模型(四层模型)^a

预后因素 ^b	1分	2分	3分	4分
WHO-FC	I 或 II ^c	-	III	IV
6MWD(m)	>440	320~440	165~319	<165
BNP(ng/L)	<50	50~199	200~800	>800
NT-proBNP(ng/L)	<300	300~649	650~1 100	>1 100

注:WHO-FC为世界卫生组织功能分级,6MWD为6 min步行试验距离,BNP为B型利钠肽,NT-proBNP为N末端B型利钠肽原;^a风险评估规则如下,计算4项预后因素的平均分并四舍五入取整数,1、2、3、4分分别对应低风险、中-低风险、中-高风险和高风险,低风险患者的1年死亡率<3%,中-低风险2%~7%,中-高风险9%~19%,高风险>20%;^b1年死亡的预测因素;WHO-FC I和II患者的长期生存情况良好,故将二者均记为1分;-表示不纳入

律失常、植入机械瓣膜或人工血管以及合并肺动脉瘤伴血栓或既往发生血栓栓塞事件且出血风险低的患者,可考虑抗凝治疗^[10]。需制订个体化抗凝策

略,可使用维生素K拮抗剂,非维生素K拮抗剂口服抗凝药应用于PAH-ACHD的临床证据有限^[88]。艾森曼格综合征患者的常规抗凝治疗缺乏足够的支持证据,由于紫绀患者的出血风险增加,口服抗凝药物和抗血小板药物的使用应根据具体情况仔细权衡。某些遗传性出血素质患者使用抗凝剂则更需谨慎,如果存在活动性或者慢性出血,禁用抗凝剂^[7-8, 10, 85]。

2.利尿治疗:患者出现右心衰竭和水肿体征,建议限制液体摄入并使用利尿剂。使用利尿剂可减轻右心负荷,推荐小剂量使用,定期监测体重。使用利尿剂患者应定期监测肾功能和血清电解质以及避免过度利尿导致的血容量不足及电解质紊乱。对于发绀患者,若血红蛋白明显升高,不建议长期使用利尿剂。



表 7 关于对艾森曼格综合征、小缺损合并 PAH 和术后 PAH 患者的一般措施和特殊情况处理的推荐意见^[10, 85]

推荐意见	推荐类别	证据等级
生活方式		
尽量避免精神紧张和兴奋(儿茶酚胺的释放)	I	C
尽量避免脱水或急性过量热曝光(如热浴或桑拿)	I	C
避免中度和重度的剧烈运动,特别是等长运动	I	C
艾森曼格综合征患者每年应至少评估 1 次血红蛋白、血小板计数、铁储备、肌酐和尿酸,并检测血氧饱和度以评估是否需要吸氧及是否存在氧反应性低氧血症	I	C
体力活动和康复训练		
应在充分药物治疗基础上、在专业医师指导下进行适度的运动康复训练,可以改善患者运动耐量和心肺功能	I	A
社会心理支持		
患者常伴有焦虑与抑郁状态等心理问题,应充分评估其心理状态,鼓励家属给予心理支持,并在必要时提供专业的心理干预与支持,提高患者的生活质量	I	C
预防感染		
推荐接受新型冠状病毒、流感和肺炎链球菌免疫接种,以降低感染风险	I	C
遗传咨询		
对于有遗传倾向的患者,推荐进行遗传咨询,并考虑家庭成员的筛查	I	C
旅行建议		
对于 WHO-FC III 或 IV、动脉血氧分压 <60 mmHg 的 PAH 患者,在航空旅行时推荐吸氧	I	C
应避免前往 1 500~2 000 m 以上高海拔地区,尤其不宜长期居住在高海拔地区,否则会引起氧饱和度进一步降低,增加海拔相关性心肺综合征的发病率	I	C
妊娠管理		
对育龄期女性患者,不建议妊娠并提供明确的避孕措施	I	B
孕妇在接受具有成人先天性心脏病相关 PAH 治疗经验的医护人员个体化咨询建议后应尽早终止妊娠	I	C
手术绝育对患有先天性心脏病相关 PAH 的女性有一定的手术风险,但安全性高于妊娠,鉴于微创技术的进步,应由在处理高危产妇方面经验丰富的产科医师和心脏麻醉师讨论绝育手术的风险和获益	I	C
在妊娠中晚期终止妊娠的风险高,需权衡继续妊娠和终止妊娠的获益与风险	II b	C
由于内皮素受体拮抗剂和利奥西呱具有致畸可能性,不建议在妊娠期间服用	III	B
择期手术		
推荐在具有肺高血压中心的医疗机构进行非心脏外科手术和心导管检查,应多学科会诊、充分评估手术风险,并尽量选择对患者影响较小的局部麻醉或硬膜外麻醉。应避免使用可能进一步增加肺动脉压力的药物和麻醉技术	I	C

注:PAH 为肺动脉高压,WHO-FC 为世界卫生组织功能分级;1 mmHg=0.133 kPa

3. 氧疗:目前尚缺乏随机对照研究证实 PAH 患者可从长期氧疗中获益。当动脉血氧分压始终 < 60 mmHg 或动脉血氧饱和度 < 92% 时,建议持续吸氧^[10, 85]。尽管给氧可降低 PAH 患者的 PVR 并改善运动耐量,但尚无证据表明长期氧疗可对疾病过程产生持续获益。PAH-ACHD 患者即使接受高浓度氧疗,仍然存在低氧血症,长期夜间氧疗并不能改善患者的症状、运动能力和预后,而且可能会导致鼻出血。虽然有研究显示夜间氧疗无法改变艾森曼格综合征患者的预后^[89],但对于缺氧性肺血管收缩的 PAH-ACHD 患者,或者持续吸氧时血氧饱和度明显增加和症状改善的艾森曼格综合征患者,则建议持续吸氧^[8, 85]。

4. 血管活性药物:PAH-ACHD 患者所应用的药

物均需进行严格的筛选,评估其对血压、容量负荷、心内分流、肝及肾的血流或功能的影响。

洋地黄类强心剂可以增加心脏收缩力,改善心输出量,但其在 PAH 患者中的长期疗效尚不明确^[90]。PAH-ACHD 患者的心输出量 < 4 L/min 或心脏指数 < 2.5 L·min⁻¹·m⁻²,右心室明显扩张、基础心率 > 100 次/min 的快速性心房颤动等是应用洋地黄类强心剂的指征,但低氧状态下需警惕药物中毒^[8, 10, 85]。

目前尚无关于治疗高血压或左心衰竭的药物在 PAH 患者中应用的有效性和安全性的临床试验,因此血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂、β 受体阻滞剂或



伊伐布雷定不建议直接用于治疗 PAH, 如因合并左心疾病(高血压、冠心病等)需要应用以上药物者, 需观察血压、心率并注意药物间相互作用。多巴胺和多巴酚丁胺是治疗重度右心衰竭和急性右心衰竭的首选正性肌力药物, 多巴酚丁胺较多巴胺更明显地改善心力衰竭患者的血流动力学指标, 但两者均未能改善 PAH 患者的预后, 可根据患者具体情况选择其中 1 种或联合使用^[91]。

5. 铁缺乏与替代治疗: 铁缺乏是指血清铁蛋白 $<100 \mu\text{g/L}$ 或血清铁蛋白 $100\sim 299 \mu\text{g/L}$ 以及转铁蛋白饱和度 $<20\%$ ^[92], 常见于 PAH 和紫绀型 CHD 患者, 其可导致运动耐量降低。铁缺乏在 PAH-ACHD 患者中很常见, 研究提示铁替代治疗包括静脉补铁安全且有效, 可改善患者的运动耐量和生活质量^[93-95], 但对于无贫血的 PAH 患者, 补铁未显示显著的临床获益^[96]。因此, 应对 PAH-ACHD 患者进行铁缺乏的识别, 对于铁缺乏者给予适当的替代治疗。

三、分流修复

通过外科修补或经皮介入封堵关闭分流主要适用于体-肺分流相关 PAH, 应在考虑血流动力学参数的基础上, 综合多参数决定治疗时机。但 PAH-ACHD 患者能否从手术/介入治疗中取得长期获益, 尚需设计严谨的前瞻性研究证实。由于左向右分流量较少, 小缺损合并 PAH 及艾森曼格综合征均属手术/介入治疗的禁忌证。经过充分的靶向药物治疗后, 部分临界状态的体-肺分流相关 PAH 患者因左向右分流量明显增加可获得手术/介入治疗的机会。诊断性治疗策略有助于识别 PAH-ACHD 的可逆性^[97-99], 但血管反应试验、试封堵试验以及肺活检对手术时机的评估作用缺乏前瞻性研究证据支持。

四、靶向药物治疗

靶向药物治疗通常用于 PVR 增高的 ACHD 患者, 治疗的目标是改善血流动力学和患者生活质量。因此, 治疗前应考虑具体的治疗目标: (1) 降低 PVR 以促进安全修复缺损; (2) 缺损修复术后的继续治疗; (3) 改善艾森曼格综合征患者的生活质量; (4) 进一步降低肺动脉高压性血管疾病或 Fontan 循环患者的肺动脉压力和 PVR, 以改善肺动脉前向血流。并需进行精确的形态学和功能评估。

临床上常用的内皮素途径、一氧化氮途径、前列环素途径和新上市的激活素(activin)途径的靶向药物能使 PAH-ACHD 患者获益, 但针对

PAH-ACHD 人群的靶向药物治疗研究非常有限。大部分循证医学证据来自 PAH 患者研究的亚组分析, 主要涵盖 CHD 术后 PAH 的患者, 而包含未修复的 PAH-ACHD 人群的研究较少, 仅有个别研究纳入了艾森曼格综合征患者。钙通道阻滞剂适用于术后 PAH 且急性肺血管反应阳性的患者。

(一) 内皮素受体拮抗剂(endothelin receptor antagonist, ERA)

内皮素 1 与肺动脉平滑肌细胞上的内皮素受体 A 和 B 结合可促进血管收缩和平滑肌细胞增殖^[100]。内皮素受体 B 主要表达于肺内皮细胞, 通过加速前列环素和一氧化氮的产生以及内皮素 1 的清除促进血管舒张^[100]。单独选择性阻断内皮素受体 A 或非选择性阻断受体 A 和 B 对 PAH 的疗效相似^[100]。因 ERA 的致畸作用, 不应在妊娠期间使用^[101]。

1. 波生坦: 一种口服双重 ERA, 是 PAH-ACHD 治疗相关临床研究中应用最多的靶向药物^[102-103], 能够改善包括 Fontan 循环在内的 PAH-ACHD 患者的运动能力、WHO-FC、血流动力学和延缓临床恶化, 但尚未证实其能否降低病死率^[104-108]。成人的获批目标剂量为 125 mg , 2 次/d。约 10% 的患者可发生剂量依赖性肝转氨酶升高(减量或停药后可逆), 因此, 接受波生坦治疗的患者应每月进行 1 次肝功能检查^[109]。因药代动力学相互作用, 波生坦可能导致激素避孕药不可靠, 并且导致华法林、西地那非和他达拉非的血药浓度降低^[110-113]。

2. 安立生坦: 一种口服 ERA, 可优先阻断内皮素受体 A。批准的成人剂量为 5 mg 和 10 mg , 1 次/d, 可改善 PAH 患者的临床症状、运动能力和血流动力学, 延缓临床恶化^[114]。使用安立生坦后外周水肿发生率增加, 但未增加肝功能异常的发生率。目前尚无针对 PAH-ACHD 人群的前瞻性研究, 有小规模单中心队列研究结果显示安立生坦可增加艾森曼格综合征患者的运动能力、改善心功能分级; 长期随访结果未显示显著的临床疗效^[115], 需进一步评估安立生坦在艾森曼格综合征患者中的疗效。

3. 马昔腾坦: 一种口服双重 ERA, 可增加 PAH 患者的运动能力、改善患者心功能及生活质量, 并减少临床恶化事件, 尚未发现肝脏毒性, 接受 10 mg 马昔腾坦治疗的患者中观察到 4.3% 的患者血红蛋白浓度降低至 $\leq 80 \text{ g/L}$ ^[116]。研究显示, 马昔腾坦可改善艾森曼格综合征患者的心功能和血流动力学,



但未能明显改善运动能力^[117],在治疗 Fontan 术后患者的研究中也未获得阳性结果^[118]。临床常用剂量 10 mg, 1 次/d, 不良反应多为贫血、咽炎、头痛等。

(二) 5-磷酸二酯酶 (phosphodiesterase-5, PDE5) 抑制剂、鸟苷酸环化酶激动剂

一氧化氮激活可溶性鸟苷酸环化酶可产生细胞内第二信使环磷酸鸟苷。一氧化氮通路中,不同的磷酸二酯酶降解环磷酸鸟苷形成负反馈回路,其中 PDE5 在肺血管中大量表达^[119]。因为可能导致全身性低血压, PDE5 抑制剂和鸟苷酸环化酶激动剂不建议联用或与硝酸盐联用^[120]。

1. 西地那非:一种口服、强效、选择性 PDE5 抑制剂,可改善 PAH-ACHD 患者的运动能力、症状和血流动力学^[121-124],并能改善 Fontan 术后患者的运动能力^[125]。西地那非的获批剂量为 20 mg, 3 次/d, 不良反应(头痛、潮红和鼻衄)多数为轻度至中度,主要与血管舒张有关。

2. 他达拉非:一种 PDE5 抑制剂,治疗成人 PAH 的最大剂量为 40 mg, 1 次/d。临床研究显示,他达拉非可改善 PAH 患者的运动能力、临床症状和血流动力学,延长临床恶化时间^[126]。不良反应与西地那非相似。艾森曼格综合征治疗相关研究也提示,他达拉非可显著降低患者的 PVR、改善运动能力和心功能,未出现明显的不良反应^[127-128]。

3. 利奥西呱:一种鸟苷酸环化酶激动剂,通过直接刺激鸟苷酸环化酶和增强其对一氧化氮敏感性的双重作用机制,促进环磷酸鸟苷生成,从而改善肺血管功能和右心室重构,是一氧化氮途径的升级药物^[129-130],能明显改善 PAH 患者的运动耐量、血流动力学、心功能,降低临床恶化事件发生率,不良反应与 PDE5 抑制剂相似^[131-133]。PATENT 研究的事后分析显示,利奥西呱在 CHD 术后 PAH 患者中可发挥较持久的疗效^[134]。REPLACE 研究结果也提示,由 PDE5 抑制剂更换为利奥西呱后, PAH 患者的临床获益更明显,尤其是 CHD 术后 PAH 患者^[135]。推荐剂量为 1 mg, 3 次/d, 每 2 周增加 0.5 mg, 滴定至 2.5 mg, 3 次/d。不良反应多为头痛、头晕、消化不良等。

(三) 前列环素类似物、前列环素受体激动剂

前列环素类似物和前列环素受体激动剂可诱导强效血管舒张,抑制血小板聚集,还具有细胞保护和抗增殖活性,此类药物最常见的不良反应与全身血管舒张有关,包括头痛、潮红、下颌疼痛和腹泻^[136-137]。

1. 依前列醇:半衰期较短(3~5 min),需要连续静脉给药^[138],可改善 PAH 患者的临床症状、运动能力和血流动力学,降低死亡率^[139],包括常规治疗失败的 PAH-ACHD 患者^[140-141]。

2. 伊洛前列素:一种获批用于吸入给药的前列环素类似物,可降低 PAH 患者的 PVR、改善临床症状和心功能、增加运动能力^[142]。对艾森曼格综合征也有类似疗效,并能提高动脉血氧饱和度^[143-144]。临床推荐剂量为 10~20 μg /次, 6~9 次/d。不良反应主要有头痛、潮红、低血压。

3. 曲前列尼尔:可通过皮下注射、静脉注射、吸入和口服给药。曲前列尼尔皮下注射可改善 PAH 患者的运动能力、血流动力学和症状^[143]。输注部位疼痛是最常见的不良反应,导致部分病例停止治疗^[145],其他不良反应常有输注部位红斑、头痛、腹泻。研究显示曲前列尼尔可降低 PAH-ACHD 重症患者的 PVR,改善心功能和运动能力,减少右向左分流^[141, 146],包括外科围术期的 PAH-ACHD 患者^[147-148]。临床使用时推荐剂量从 1.25 $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 起始,逐渐滴定到耐受剂量。

4. 贝前列素:一种化学性质稳定的口服活性前列环素类似物。两项随机对照研究显示,用药后 PAH 患者的运动能力短期出现一定程度的改善,但未见血流动力学改善或长期结局获益^[149-150]。贝前列素治疗 PAH-ACHD 的临床效果目前仅有病例报道,疗效与 IPAH 类似^[151-153]。常用剂量为 20~40 μg , 每日 3 或 4 次。常见的不良反应有头痛、潮红等。

5. 司来帕格:一种口服、选择性、前列环素受体激动剂,通过激活前列环素受体增加环磷酸腺苷水平,促进肺血管舒张^[154],改善右心肥大以及血管重塑^[155]。司来帕格单药或与 ERA 和(或)PDE5 抑制剂联用时可降低 PAH 患者的 PVR、改善心功能和运动能力,并显著降低临床恶化事件发生率和死亡率^[156-161],应用于 PAH-ACHD 患者也有类似疗效^[162-165]。推荐起始剂量 200 μg , 2 次/d,可滴定到 1 600 μg , 2 次/d 的最大剂量。最常见的不良反应是头痛、腹泻、恶心和下颌疼痛。

(四) 激活素信号传导抑制剂

索特西普(sotatercept)是一种重组融合蛋白,由人源激活素受体 II A 胞外结构域与免疫球蛋白 G1 Fc 段融合而成,通过捕获过度表达的激活素 A、生长分化因子 8、生长分化因子 11 等配体,抑制 Smad2/3 信号通路激活,同时促进 BMPR-II/



Smad1/5/8 通路功能恢复,从而逆转肺血管增殖性和闭塞性重构^[166-167]。STELLAR 研究、ZENITH 研究和 HYPERION 研究结果显示,已接受二联或三联靶向药物治疗的 WHO-FC 为 II/III/IV 级的 PAH 患者(包含 ACHD 术后 PAH),加用索特西普可以明显降低 PVR,改善心功能和运动能力,延长临床恶化时间,大幅度降低临床恶化事件的风险^[168-170]。

(五)其他药物

目前还有一些改善肺动脉重构和改善右心功能的新型分子通路药物在 PAH 人群(包含 CHD 术后 PAH)中进行临床前研究及临床试验。如氧化应激和细胞凋亡信号调节激酶 1 抑制剂的临床试验 (ARROW 研究),但结果未达到主要和次要研究目标^[171]。伊马替尼(一种酪氨酸激酶抑制剂)的临床试验 (IMPRES 研究),因患者对研究最初设定的剂量的耐受性差,而转为低剂量及吸入制剂研究^[172-173]。另一针对吸入给药的酪氨酸激酶抑制剂 Seralutinib 的研究 (TORREY 研究)结果显示, Seralutinib 可改善 6MWD 和 WHO-FC,显著降低 PVR,且不良事件发生率与安慰剂相近^[174]。

五、其他治疗措施

1. 房间隔造瘘术:通过介入方式在房间隔制造临时或永久性通道,实现心房水平右向左分流。不同中心的病例报告均指出,对于 PAH 患者,该治疗方法可以促进左心室充盈,改善晕厥等 PAH 终末期临床表现^[175-176]。此外,一些回顾性临床研究还显示,房间隔造瘘能够减少患者对 PAH 靶向药物的依赖程度,并可能延长其等待肺移植或心肺联合移植的时间窗口^[177]。小规模的单中心回顾性临床研究进一步显示,随着器械研发的不断进步,可通过选用不同规格的分流装置精准调节术后瘘口的直径,旨在达到最佳血流动力学改善效果^[178-179]。房间隔造瘘可应用于 CHD 术后 PAH 患者,但目前尚缺乏大规模、前瞻性临床研究来系统评估其疗效。因此,对于此类患者,若考虑实施该治疗,建议转诊至专业的肺高血压诊疗中心进行全面细致评估。

2. Potts 分流术:通过外科或介入的方式建立肺动脉(通常为左肺动脉)与大动脉间的连接,旨在大动脉水平形成右向左分流。在 PAH 患者中,Potts 分流可以提升体循环灌注效率,缓解右心功能不全的症状^[180]。对于新生儿及儿童 PAH,Potts 分流可以有效缓解肺动脉压力的持续升高,降低患儿死亡率^[181-183]。也有报道显示,在成人 PAH 患者中,通过

介入方式植入支架进行 Potts 分流,可成功缓解右心衰竭^[184]。对于 PAH-ACHD 患者,无论是否存在体-肺分流,目前尚缺乏大规模、前瞻性临床研究来系统评估 Potts 分流术的安全性和有效性。因此,仅推荐对 CHD 术后 PAH 患者实施 Potts 分流术,并建议术前转诊至专业的肺高血压诊疗中心进行全面细致评估。

3. 肺动脉去神经术 (pulmonary artery denervation, PADN):基于交感神经参与 PAH 发生机制衍生的治疗手段,通过消融肺动脉表面的交感神经,能显著增加 PAH 患者的 6MWD,降低临床恶化事件发生率^[185]。多中心随机对照临床研究显示,与仅接受靶向药物治疗的患者相比较,包括 CHD 术后 PAH 在内的 PAH 患者接受 PADN 治疗后 6 个月,PVR 降低、运动能力增加、NT-proBNP 水平降低^[186]。尽管 2022 年 ESC/ERS 发布的肺高血压诊疗指南已将 PADN 列为 PAH 的介入治疗手段之一,但针对儿童 CHD 相关 PAH、体-肺分流相关 PAH 患者,仍缺乏大规模、多中心、前瞻性临床研究评估其疗效^[10]。因此,考虑实施 PADN 的 PAH-ACHD 患者,建议转诊至有经验的肺高血压诊疗中心进行全面细致评估。

4. 左心辅助:对于 PAH-ACHD 患者,终末期或等待肺移植/心肺联合移植时可考虑运用左心室辅助装置、体外膜肺氧合。但上述措施仅作为终末期维持或过渡桥接手段。目前对上述治疗措施的临床应用时机和临床效果,有待更多临床研究提供证据。如患者需要实施高级辅助技术,建议转诊至有经验的肺高血压诊疗中心进行进一步的评估。

5. 肺移植和心肺联合移植:肺移植是 PAH 终末期的治疗方案。当肺高血压患者出现药物无法控制的病情恶化,反复心力衰竭加重,均应当考虑接受肺移植治疗。推荐以下 PAH 患者接受肺移植治疗:(1)适宜将肺移植作为治疗心力衰竭手段;(2)在 PAH 药物充分治疗下,PAH 患者危险分层为中高危或高危或 REVEAL 风险评分>7 分;(3)持续进展或因 PAH 恶化近期住院;(4)需要皮下或静脉使用曲前列尼尔治疗;(5)已知或疑似高危合并症,如肺静脉闭塞性疾病或肺毛细血管瘤、系统性硬化或大型弥漫性肺动脉瘤;(6)出现 PAH 相关的肝肾功能不全或其他危及生命的并发症,如反复咯血。

推荐以下 PAH 患者进入移植排期:(1)患者已完成移植前的全面评估和准备;(2)在 PAH 药物充分治疗下,PAH 患者危险分层为高危或 REVEAL



风险评分>10分;(3)进展性低氧,特别是肺静脉闭塞性疾病或肺毛细血管瘤患者;(4)出现PAH相关性肝肾功能不全进展但不到终末期,或危及生命的咯血。

基于目前的评估策略和临床证据,对于CHD术后PAH患者,同样推荐在出现上述情况下考虑进行肺移植^[10, 85]。关于PAH患者接受肺移植的具体推荐意见见表8。对于艾森曼格综合征和心内畸形尚未矫治的患者,需要同时评估心脏功能以确定是否适合进行心肺联合移植。

六、治疗方案

1. 体-肺分流相关PAH:肺高血压对ACHD患者的病程、临床表现及整体预后均有不良影响。根据患者的临床特征,目前将其分为可修复型、不可修复型和可能可修复型。对于存在体-肺分流且没有明显PVR增加的患者(可修复型),尽早关闭分流(外科手术或介入治疗)。PVR明显升高,以体-肺分流为主,静息时不存在紫绀的患者(可能可修复型),基于Qp/Qs、PVR[基线和(或)靶向药物治疗后]以及心脏缺损的解剖位置,评估缺损关闭的时机。三尖瓣前分流以ASD为例,三尖瓣后分流以VSD和PDA为例,关于体-肺分流相关PAH患者缺损关闭时机的推荐意见见表9^[7-8, 10, 65, 187]。不可修

复型患者的PVR明显升高,即使充分的靶向药物治疗,体-肺分流仍较小(Qp/Qs<1.5),治疗措施类似于艾森曼格综合征患者的治疗方案。

PAH-ACHD患者,特别是PVR>5 WU、1/3<Rp/Rs<2/3和(或)Qp/Qs<1.5等临界状态或灰区患者的手术可能性取决于心脏缺陷的类型、病程以及可能存在的种族差异^[7-8, 10, 65, 187-188]。评价PAH-ACHD可逆性的指标见表10。肺血管造影显示肺动脉主干扩张、分支血管减少、小血管丢失或闭塞,提示PAH可逆性较小,但需要进一步评价。通过循环内皮细胞和“受过训练的”血小板中的转录组特征来识别PAH可逆性的价值也需要进一步探讨。通过核成像扫描评价PAH-ACHD可逆性具有较大应用前景。肺血管活检时肺动脉中膜增厚和轻度内膜增生提示PAH可逆;如肺血管出现新生内膜纤维化和丛状病变则提示PAH不可逆;由于标本取材位置的局限性,不推荐临床常规应用肺活检。PAH-ACHD的可逆性评估也可考虑采用特定的PAH靶向药物治疗方案,在药物治疗3~6个月后再重新评估是否达到可手术的适应证(图2)。

总体治疗原则为:先给予靶向药物治疗,动态观察血流动力学变化,综合分析PVR、Qp/Qs,结合肺动脉造影、急性肺血管反应试验、实验室检验指

表8 关于肺动脉高压患者进行肺移植的推荐意见

推荐意见	推荐类别	证据等级
对于临床状况较差的患者,在不适合常规手术的情况下,应考虑心脏缺损修补联合肺移植或心肺移植	II a	C
推荐对联合口服靶向药物治疗反应不佳,风险评估中高危或高危,或REVEAL评分>7分的患者进行肺移植评估	I	C
推荐死亡高风险或REVEAL评分>10分的患者进入肺移植排期,即使这些患者接受了包括皮下或静脉曲前列尼尔在内的足量靶向药物治疗	I	C

表9 关于体-肺分流相关肺动脉高压患者缺损关闭时机的推荐意见^[7-8, 10, 65, 187]

推荐意见	推荐类别	证据等级
Qp/Qs>1.5时,Pp/Ps<1/2且Rp/Rs<1/3,推荐闭合ASD和VSD	I	B
Qp/Qs>1.5时,PVR<3 WU,推荐闭合ASD和VSD	I	C
Qp/Qs>1.5时,Pp/Ps<1/2且Rp/Rs<1/3,或PVR<3 WU,推荐闭合PDA	I	C
Qp/Qs>1.5时,PVR 3~5 WU,应考虑闭合ASD、VSD和PDA	II a	C
Qp/Qs>1.5时,1/2<Pp/Ps<2/3和(或)1/3<Rp/Rs<2/3,可考虑闭合PDA	II b	B
Qp/Qs>1.5时,1/2<Pp/Ps<2/3和(或)1/3<Rp/Rs<2/3,或PVR>5 WU,经专业的肺高血压中心仔细评估后,可考虑闭合VSD	II b	C
Qp/Qs>1.5时,PVR>5 WU,经专业的肺高血压中心仔细评估后,可考虑闭合PDA	II b	C
PVR>5 WU,靶向药物治疗后,Qp/Qs>1.5且PVR<5 WU,可考虑闭合ASD	II b	C
Pp/Ps>2/3或Rp/Rs>2/3;或PVR>5 WU,经规范、足量的靶向药物治疗后PVR仍然>5 WU,无论Qp/Qs多少,不推荐闭合ASD	III	C
Pp/Ps>2/3或Rp/Rs>2/3,不推荐闭合VSD和PDA	III	C

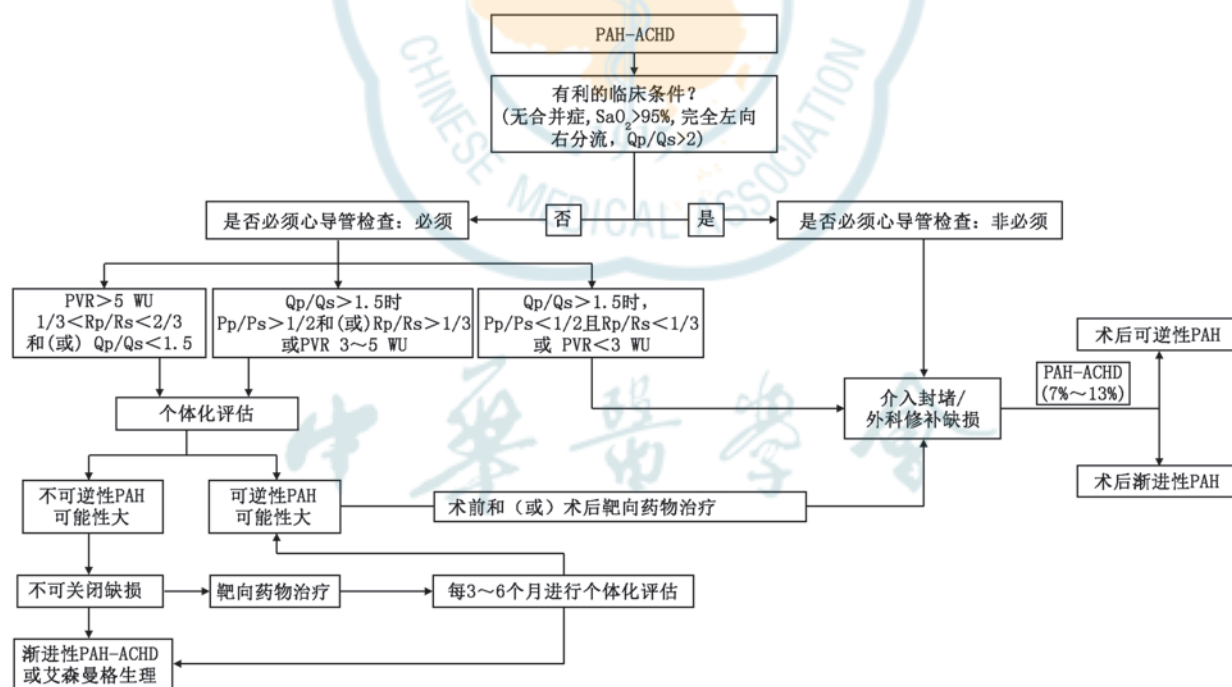
注:Qp/Qs为肺循环与体循环血流量比值,Pp/Ps为肺动脉收缩压与主动脉收缩压的比值,Rp/Rs为肺血管与体循环血管阻力比值,ASD为房间隔缺损,VSD为室间隔缺损,PVR为肺血管阻力,PDA为动脉导管未闭,WU为Wood单位



表 10 关于 PAH-ACHD 可逆性评估的推荐意见

项目	推荐意见	推荐类别	证据等级
年龄和 CHD 类型	接受分流矫正时患者的年龄越小, PAH 可逆的可能性越大; 高分流量及高压力型缺损较仅高分流量型更快地导致不可逆性 PAH; 低于以下年龄段, PAH 可逆性更大: TA、AVSD、TGA: 6~12 个月; VSD、PDA: 1~2 岁; ASD: 30~40 岁	I	C
合并症	合并唐氏综合征、先天性膈疝/支气管肺发育不良、动静脉畸形、遗传性毛细血管扩张症、甲状腺功能亢进或类风湿性关节炎等会增加 CHD 相关 PAH 不可逆的风险	II a	C
体格检查	活动时发绀, 外周动脉血氧饱和度 < 90%, 杵状指, 右心室扩大, P_2 亢进, 心室杂音消退提示 PAH 不可逆	I	C
超声心动图评价	完全左向右分流提示可逆性 PAH	I	C
右心导管检查	$PVR < 4$ WU; $Qp/Qs \geq 2$ 提示可逆性 PAH $PVR > 8$ WU 提示不可逆 PAH PVR 4~8 WU, 需肺高血压中心进一步评估	I	B
遗传学评价	BMPR2 和 Sox17 基因突变易导致 CHD 患者并发 PAH 与 PAH 相关但尚未明确与 CHD 相关 PAH 有关的其他基因突变包括: BMPR1B、ACVRL1、TBX4、EIF2AK4、KCNK3、ALK5、SMAD4、SMAD9、ACTR1、CAV1、EDN1、EDNRA、ENG、KCN5、NOS2、NOTCH3、SERPINE1、SIRT3、THBS1、TOPBP1、TRPC6	II a	C
肺动脉僵硬指数	提示 PAH 可逆: 肺动脉可扩张性 $> 0.95\%/mmHg$; 肺动脉顺应性 > 0.08 $mm^2/mmHg$	II a	C
血液生物标志物	提示 PAH 不可逆: 循环内皮细胞计数增多; 不对称二甲基精氨酸、caveolin-1、filamin-1A、组织蛋白酶 D 水平升高; 胃饥饿素和谷胱甘肽 S-转移酶 Mu1 水平降低	II a	C

注: PAH 为肺动脉高压, ACHD 为成人先天性心脏病, CHD 为先天性心脏病, TA 为共同动脉干, AVSD 为房室间隔缺损, TGA 为大动脉转位, VSD 为室间隔缺损, PDA 为动脉导管未闭, ASD 为房间隔缺损, PVR 为肺血管阻力, Qp/Qs 为肺循环与体循环血流量比值; 1 mmHg = 0.133 kPa



注: PAH 为肺动脉高压, ACHD 为成人先天性心脏病, SaO_2 为动脉血氧饱和度, Qp/Qs 为肺循环与体循环血流量比值, PVR 为肺血管阻力, Rp/Rs 为肺血管与体循环血管阻力比值, Pp/Ps 为肺动脉收缩压与主动脉收缩压比值, WU 为 Wood 单位

图 2 PAH-ACHD 患者的 PAH 可逆性评估流程

标、腔内影像学检查、试封堵试验以及临床体征等多参数制定治疗策略。目前尚无关于使用急性肺血管反应试验、试封堵试验或肺活检评估此类患者手术时机的前瞻性研究, 因此, 需要综合分析后制定治疗方案, 即 Treat-to-Close 疗法。在体-肺分流

相关 PAH 患者中, Treat-to-Close 疗法可能具有长期获益的趋势, 但需要进行随机对照研究。

2. 艾森曼格综合征: 艾森曼格综合征的根本原因是 PVR 升高, 导致起始的左向右分流逆转, 引起动脉血氧饱和度下降。病情发展受到先天性缺陷



的解剖位置、缺陷的大小、遗传因素和环境暴露以及伴随的先天性综合征的影响,其病理生理机制尚不完全清楚。靶向药物可能对艾森曼格综合征患者有益,但要先排除其他导致右向左分流的病因,如血栓栓塞性疾病、风湿免疫疾病等引起的严重 PAH,右心室流出道梗阻,右心室顺应性异常以及异常血管通道等。因此,准确诊断艾森曼格综合征并排除其他可能导致右向左分流或肺动脉压力升高的因素,是优化其治疗的关键先决条件。

与其他类型 PAH-ACHD 相似^[189],积极的靶向药物治疗能够使艾森曼格综合征患者获益^[75, 190],但缺乏大型的研究支持。在 WHO-FC 为 III 级的艾森曼格综合征患者中,波生坦能够提高 6MWD 且降低 PVR^[104]。尽管波生坦可以提高运动耐量和生活质量,但对预后的改善作用却未得到验证。其他靶向药物,如马昔腾坦、司来帕格、利奥西呱在 PAH-ACHD 中的应用仍缺少经验^[145]。与单纯病变患者相比,PAH 靶向药物对复合型心脏缺损的艾森曼格综合征患者的治疗效果欠佳。如果症状持续存在或临床恶化,建议采用序贯和以目标为导向的治疗策略,从口服 ERA(或 PDE5 抑制剂)开始并逐渐联合用药。口服治疗后患者的症状如未改善,应考虑使用前列环素类似物皮下或静脉注射。规范、

足量的靶向药物治疗无反应或者临床恶化的艾森曼格综合征患者,机械循环、呼吸支持,肺移植伴解剖性心血管缺陷修复或心肺联合移植是可供选择的治疗措施,但治疗适应证尚未标准化,成功的经验有限。

3. PAH 合并小缺损:指单纯缺损所致的左向右分流无法解释异常升高的肺动脉压力及阻力。小缺损的定义没有统一标准,欧美肺高血压指南认为超声测量的 ASD<2 cm, VSD<1 cm 都属于小缺损^[10],而欧美 ACHD 指南认为 ASD<5 mm, VSD<3 mm 均不会导致明显的右心室容量负荷增加^[7-8, 85]。此类 PAH-ACHD 的病理生理学特征与 IPAH 相似,不建议关闭缺损,治疗方法和 IPAH 类似。

4. CHD 术后 PAH:指先天性心脏缺损已得到外科手术修复或内科介入封堵,不存在具有血流动力学意义的分流,但术后仍残存 PAH,PAH 时间超过 1 年,或术后数月或数年后肺动脉压力再次升高。其治疗方法等同于 IPAH。

PAH 治疗在体-肺分流相关 PAH 患者中的作用尚不明确。与艾森曼格综合征患者相似,合并小缺损和术后 PAH 这两类患者应接受靶向药物治疗。PAH-ACHD 诊疗建议见表 11。

表 11 关于 PAH-ACHD 患者诊疗的推荐意见

推荐意见	推荐 级别	证据 等级
风险评估		
推荐对缺损修复后持续存在 PAH 的患者进行风险评估	I	C
艾森曼格综合征患者应考虑进行风险评估	II a	C
治疗		
推荐使用波生坦治疗有症状的艾森曼格综合征患者以提高运动能力	I	B
艾森曼格综合征患者应考虑使用氧疗以持续增加动脉氧饱和度和减轻症状	II a	C
缺铁患者应考虑补铁治疗	II a	C
PAH-ACHD 患者应考虑其他 ERA、PDE5 抑制剂、利奥西呱、前列环素类似物和前列环素受体激动剂、索特西普等靶向药物	II a	C
PAH 合并小缺损及 ACHD 术后 PAH 患者中,对于低风险和中等风险患者,应考虑使用 PAH 靶向药物进行初始口服联合治疗,而对于高风险的患者应考虑使用包括静脉/皮下注射前列环素类似物的初始联合治疗	II a	C
PAH-ACHD 患者如果未达到治疗目标,应考虑序贯联合治疗	II a	C
靶向药物规范治疗效果欠佳的 PAH-ACHD 患者,可考虑行 PADN	II b	C
靶向药物规范治疗效果欠佳的 ACHD 术后 PAH 患者,可考虑行 Potts 分流术	II b	C
终末期 PAH-ACHD 患者等待肺移植/心肺联合移植时可考虑左心室辅助、体外膜肺氧合等作为终末期维持或过渡桥接手段,并建议转诊至有经验的肺高血压诊疗中心进行进一步的评估	II b	C
当靶向药物无法控制 PAH-ACHD 病情恶化或心力衰竭进行性加重时,可考虑接受心血管缺损修复及肺移植或心肺联合移植	II b	C
手术治疗		
在无明显咯血的情况下,存在肺动脉血栓形成的艾森曼格综合征患者可考虑使用口服抗凝药治疗	II b	C
不推荐艾森曼格综合征、PAH 合并小缺损及 CHD 术后 PAH 女性患者妊娠	III	C

注:PAH 为肺动脉高压,ACHD 为成人先天性心脏病,ERA 为内皮素受体拮抗剂,PDE5 为 5-磷酸二酯酶,PADN 为肺动脉去神经术



5. ACHD 合并心肺疾病: PAH-ACHD 患者尤其是老年患者常合并心肺系统的其他疾病及心血管病危险因素, 如肥胖、高血压、血脂异常、糖尿病与冠心病等, 在关注 CHD 相关 PAH 的同时, 应高度警惕左心疾病相关肺高血压^[189], 临床筛查的内容见表 12^[10, 191]。如临床表现为低血氧或低肺一氧化碳弥散量(<预测值的 45%)者, 需要与第 3 类肺高血压鉴别。

在已公布的 PAH 相关临床研究中, 合并心肺疾病患者的代表性不足或被排除, 因此无法针对该人群提出基于循证医学证据的治疗建议。注册登记研究表明, PDE5 抑制剂是治疗此类患者最常用的药物^[10]。ERA 治疗与体液潴留风险升高相关, 偶尔使用 ERA 或 PDE5 抑制剂+ERA 联合治疗, 但 PAH 合并心肺疾病患者的停药率高于单纯的 PAH 患者。PAH 药物对合并心肺疾病的 IPAH 患者的运动能力和患者报告的结局指标改善作用较差, 其还可能导致外周血氧饱和度下降。在该患者人群中使用前列环素类似物或前列环素受体激动剂的经验很少。更缺乏治疗老年 CHD 相关 PAH 和 PAH-ACHD 合并心肺疾病患者的可靠证据, 而且危险分层在指导治疗决策方面的作用有限。

因靶向药物治疗左心疾病相关肺高血压的临床证据有限, 部分患者有可能会发生不良反应。合并左心疾病相关肺高血压的 ACHD 患者的主要治疗策略是在优化左心系统基础疾病治疗的基础上,

基于 PAH-ACHD 临床分类制订治疗方案。左心疾病相关肺高血压导致液体潴留时, 利尿剂仍然是药物治疗的基石。左心疾病造成的左心房压力升高通过肺循环累及右心, 部分 PAH-ACHD 患者表现出右心慢性损伤(静息或运动时)的病理生理学现象, 保留右心室功能应作为重要的治疗目标。因此, 合并孤立性毛细血管后肺高血压的 PAH-ACHD 患者不推荐靶向药物治疗, 合并混合性毛细血管前和后肺高血压的患者使用靶向药物治疗时应谨慎, 建议大多数患者在原发病规范治疗的基础上接受初始单药治疗, 常规随访的同时制订个性化方案。PAH-ACHD 合并第 3 大类肺高血压时, 首先应优化基础肺部疾病的治疗, 包括氧疗及肺康复治疗。靶向药物可能对该患者的血流动力学、运动能力、气体交换和结局产生不确定甚至是不利影响, 且临床证据不足。

6. Fontan 循环: Fontan 循环患者每年应定期检查超声心动图、肝脏超声、肺血管 CT 血管成像、CMR 以及血液检验(血常规、血清白蛋白、肝肾功能)。当出现不明原因的水肿、体力下降、新发心律失常、紫绀和咯血时, 应进行心导管检查, 评估相关心室和瓣膜功能、血流动力学特别是 PVR 水平^[14]。

Fontan 循环患者因右心房血液瘀滞和凝血功能紊乱故而易发生血栓, 亚临床、复发性肺栓塞也会导致 PVR 升高。终身抗凝治疗可减少栓塞事件发生, 但目前缺乏长期获益的临床证据, 抗凝药物

表 12 基于患者表型和左心疾病诊断 PH-LHD 的可能性

项目	发生 PH-LHD 可能性低	发生 PH-LHD 可能性中等	发生 PH-LHD 可能性高
年龄	<60 岁	60~70 岁	>70 岁
合并肥胖、高血压、血脂异常、葡萄糖不耐受/糖尿病等危险因素	无	1~2 个危险因素	>2 个危险因素
存在已知的 LHD	无	是	是
既往心脏介入治疗	无	无	是
心房颤动	无	阵发性	永久性/持续性
结构性 LHD	无	无	存在
心电图	右心室正常或扩大征象	轻度 LVH	左束支传导阻滞或 LVH
超声心动图	无左心房扩张 E/E'<13	无左心房扩张 轻度二尖瓣反流	左心房扩张(左心房容积指数>34 ml/m ²) LVH 中度以上二尖瓣反流
心肺运动试验	VE/VCO ₂ 斜率升高 无 EOV	VE/VCO ₂ 斜率升高 EOV	VE/VCO ₂ 斜率轻度升高 EOV
心脏核磁共振	无左心异常	-	LVH 左心房扩张(扩大或左心房/右心房>1)

注: PH-LHD 为左心疾病相关肺高血压, LHD 为左心疾病, E/E' 为二尖瓣血流速度与二尖瓣环组织运动速度的比值, VE/VCO₂ 为每分钟通气量与二氧化碳排出量的比值, EOV 为运动振荡通气, LVH 为左心室肥厚; - 表示无推荐的评价指标



的选择也没有安全有效的标准。

尽管 Fontan 循环相关肺血管病在血流动力学特征上不符合 PAH 的诊断标准,但 PAH 靶向药物能改善此类患者的临床症状,为潜在治疗选择之一。对肺动脉压力/阻力升高的 Fontan 术后患者,即使轻度升高,PAH 靶向药物可以降低 PVR,改善临床症状^[15, 192-193]。鉴于患者异质性,缺乏用于疗效监测与预后判断的灵敏、特异的生物标志物,以及受临床诊断延迟等因素影响,既往临床研究结果不一致^[194-198]。具体治疗建议见表 13。

ACHD 相关肺高血压的治疗流程见图 3。

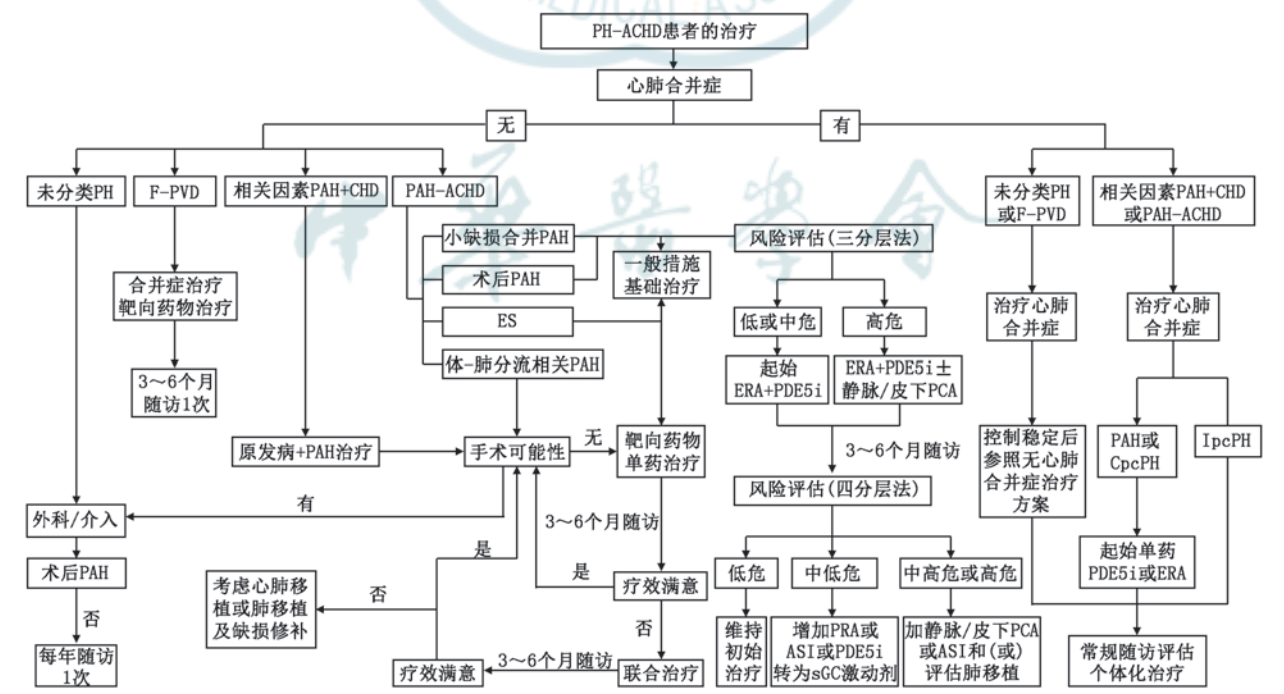
7. PAH-ACHD 合并妊娠:妊娠肺高压患者常合并多种其他疾病,CHD 是最常见的。在缺乏靶向药物的年代,患 PAH 和其他类型重度肺高血压孕产妇的死亡率高达 56%,新生儿死亡率高达 13%^[199]。随着靶向药物的广泛应用以及多学科团队的精细管理,CHD 相关肺高血压孕产妇的死亡

率明显降低^[200],但艾森曼格综合征和重度 CHD 相关 PAH 孕妇的死亡率依然较高^[201-202],轻度 PAH-ACHD 孕妇的死亡率和围产期事件发生率与无 PAH 的 CHD 孕妇无明显差异,而中重度 PAH-ACHD 孕妇和胎儿不良事件发生率较轻度 PAH-ACHD 明显更高^[86, 203]。

PAH 女性患者可在妊娠期间的任何时间,尤其是分娩后数日内出现病情恶化。因此,医师有责任告知患者妊娠的风险^[204],帮助患者及其家属做出合适的决定。当出现以下情况时,孕产妇死亡或发生严重并发症的风险显著增加(孕产妇心血管风险分级 mWHO 2.0 III 级,心脏事件发生率 21.1%~28.9%):(1)未修复的发绀型心脏病(除外艾森曼格综合征);(2)中度左心室收缩功能异常(左心室射血分数 30%~45%);(3)右心系统受累但心室功能良好或轻度下降;(4)Fontan 循环不伴有并发症(心功能和运动能力良好,无明显的瓣膜病或心律失常

表 13 关于 Fontan 循环患者治疗的推荐意见

推荐意见	推荐类别	证据等级
对于不明原因的水肿、运动能力下降、新发心律失常、咯血、紫绀或明显低氧血症者,推荐行心导管检查	I	C
Fontan 循环患者应考虑长期抗凝治疗以预防血栓形成,尤其有亚临床血栓或栓塞病史者	II a	C
在心室舒张末期压力不升高的情况下,Fontan 循环相关肺血管病或肺动脉压力升高的患者,可考虑应用内皮素受体拮抗剂、5-磷酸二酯酶抑制剂和前列环素类似物	II b	C



注:PH 为肺高血压,ACHD 为成人先天性心脏病,F-PVD 为 Fontan 相关肺血管病,PAH 为肺动脉高压,CHD 为先天性心脏病,ES 为艾森曼格综合征,ERA 为内皮素受体拮抗剂,PDE5i 为 5-磷酸二酯酶抑制剂,PCA 为前列环素类似物,PRA 为前列环素受体激动剂,ASI 为激活素信号传导抑制剂,sGC 为可溶性鸟苷酸环化酶,CpcPH 为混合性毛细血管前和后肺高血压,IpcPH 为孤立性毛细血管后肺高血压

图 3 PH-ACHD 的治疗流程

常,血氧饱和度正常),Ebstein畸形伴任何并发症;(5)重度无症状性主动脉瓣狭窄;(6)中度二尖瓣狭窄,严重的左心瓣膜反流;(7)中度主动脉扩张(马方综合征或其他遗传性胸主动脉疾病:40~45 mm;二叶式主动脉瓣:45~50 mm;Turner综合征:主动脉大小指数 20~25 mm/m²;或其他原因所致:<50 mm);(8)机械瓣置换术后,国际标准化比值控制稳定;(9)曾接受主动脉根部置换术的马方综合征;(10)既往主动脉夹层,主动脉直径稳定;(11)任何病因引起的持续性室性心动过速;(12)产后 2 型长 QT 综合征,治疗不能充分控制症状性儿茶酚胺性室性心动过速和长 QT 综合征,Brugada 综合征病史;(13)肥厚型心肌病伴心律失常和(或)中度血流动力学不稳定,中度/重度致心律失常性右室心肌病,扩张型心肌病或非扩张性左室心肌病患者左心室功能受损(射血分数 30%~45%)。

当出现以下情况时,孕产妇的死亡率或严重并发症的风险极高(mWHO 2.0 IV级,心脏事件发生率 35.6%~50.3%):(1)PAH;(2)重度左心室收缩功能异常(左心室射血分数<30%或NYHA心功能分级Ⅲ/Ⅳ级);(3)右心系统受累且心室功能中重度下降;(4)Fontan循环合并任何并发症;(5)重度症状性主动脉瓣狭窄;(6)重度二尖瓣狭窄;(7)重度主动脉扩张(马方综合征或其他遗传性胸主动脉疾病:>45 mm;二叶式主动脉瓣:>50 mm;Turner综合征:>25 mm/m²;其他原因所致:>50 mm);(8)重度人工瓣狭窄;(9)严重主动脉(再)缩窄;(10)既往主动脉夹层病史,主动脉直径进行性增大;(11)艾森曼格综合征;(12)血管性 Ehlers-Danlos 综合征;(13)肥厚型心肌病伴症状性严重流出道梗阻(≥50 mmHg),或伴严重症状性左心室功能障碍(左心

室射血分数<50%)。

疾病控制不佳的女性(分层为中危或高危状态或存在右心室功能障碍)发生不良结局的风险较高,这类患者如果发生妊娠,应仔细评估并及时终止妊娠。对于疾病控制良好、危险分层低危且静息血流动力学正常或接近正常的患者,建议妊娠前进行咨询,由医患共同决策。建议患 PAH 的孕妇在有多学科团队管理经验的 ACHD 中心接受治疗。对于评估认为能继续妊娠的患者,需要给予或调整 PAH 的治疗药物。由于潜在或未知致畸性,不建议使用 ERA、利奥西呱和司来帕格^[205]。目前认为 PDE5 抑制剂和前列环素类似物(吸入/静脉注射/皮下注射)在妊娠期间是安全的^[206-207]。PAH 合并妊娠是一个非常敏感和复杂的话题,需要共同沟通,包括向具有生育能力的 CHD 相关肺高血压女性提供明确的避孕建议(表 14)。

七、康复治疗

目前公认的康复模式包括健康教育、风险评估、个体化处方制定、康复训练实施和定期随访监测,建议在具备肺高血压诊治和心肺康复经验的中心实施,采用多学科团队管理^[8, 10, 208]。个体化康复治疗是 PAH-ACHD 综合管理的重要组成部分,循证医学证据已充分证明,结构化、监督下的运动康复安全且有效,可显著改善运动耐量、心功能和健康相关生活质量,在靶向药物治疗的基础上,可有效改善 PAH-ACHD 患者的生存率^[209]。

对病情稳定、药物治疗已优化的 PAH-ACHD 患者,开展标准化和个体化的运动康复,推荐住院阶段与居家阶段连续管理^[208],以低至中等强度有氧运动为核心,辅以阻力训

表 14 关于 PAH-ACHD 患者妊娠的推荐意见

推荐意见	推荐类别	证据等级
推荐育龄期 PAH-ACHD 患者在诊断时接受妊娠相关风险和不确定性咨询,包括不建议妊娠,以及必要时转诊进行心理支持	I	C
推荐为育龄期 PAH-ACHD 患者提供明确的避孕建议,同时需考虑到患者的个人需求,但应强调避孕失败对 PAH 的影响很大	I	C
推荐患 PAH-ACHD 的计划生育的女性或孕妇在对 ACHD 和肺高血压有丰富管理经验的医疗中心及时接受咨询,以促进遗传咨询和共同决策,并在必要时为患者及其家属提供心理支持	I	C
对于计划终止妊娠的 PAH-ACHD 患者,推荐在对 ACHD 和肺高血压有丰富管理经验的医疗中心终止妊娠,并为患者及其家属提供心理支持	I	C
PAH-ACHD 患者妊娠期间,根据合并症和心功能,可考虑使用钙通道阻滞剂、PDE5 抑制剂和前列环素类似物(吸入/静脉注射/皮下注射)	II b	C
由于潜在或未知致畸性,不建议在妊娠期间服用 ERA、利奥西呱和司来帕格	III	B

注:PAH 为肺动脉高压,ACHD 为成人先天性心脏病,PDE5 为 5-磷酸二酯酶,ERA 为内皮素受体拮抗剂



练和呼吸肌训练。基线和随访综合评估 WHO-FC、6MWD、BNP/NT-proBNP、超声心动图和 CPET,必要时行心导管检查。峰值摄氧量和 PVR 是重要的预后指标,可用于疗效判断。根据风险评估与功能随访结果及时调整康复训练方案(表 15)。

住院阶段(Ⅰ期康复):早期鼓励尽早下床及床边功率车训练,避免长期卧床引起的肌肉萎缩和功能衰退,并逐步过渡至自主步行、有氧间歇训练及小重量阻力训练。建议采用间歇式功率车或平地步行,起始功率 20~35 W,每次 10~25 min,逐渐递增至 35~50 W,目标强度控制在 CPET 峰值心率 60%~80%,训练中心率不超过 120 次/min,血氧饱和度保持 $\geq 85\%$,必要时给予氧疗。可结合小重量抗阻训练、吸气肌强化、呼吸控制及拉伸放松训练,每周 5~7 次。

门诊随访阶段建议继续康复 8~15 周,每周 3~5 d 进行 30~60 min 的有氧训练,每周 2~3 d 进行阻力训练和呼吸训练,并配合定期随访评估,根据 6MWD、峰值摄氧量、血氧饱和度、BNP/NT-proBNP 和心功能分级调整处方。

居家阶段(Ⅱ期康复):应在专业指导下继续 12 周以上,每周 ≥ 5 d 进行 15~30 min 有氧运动,每隔 1 天进行 15~30 min 的抗阻训练和呼吸训练,并通过远程随访监测心率、血氧及运动记录,定期调整方案。

康复应基于患者的病情严重程度和血流动力学分型制定个体化方案,急性右心衰竭、血流动力学不稳定、静息 $SpO_2 < 85\%$ 、未控制的心律失常、近期晕厥、活动性出血或血栓事件、严重低血压及急性呼吸道感染为相对禁忌证,应待病情稳定后再启动康复训练。训练中需密切监测心率、血压、血氧和症状,一旦出现胸闷、明显呼吸困难、血氧下降 $\geq 10\%$ 、晕厥或低血压,应立即停止训练并评估。

ACHD 诊疗团队的建立与功能

在我国,ACHD 患者数量逐年上升,疾病谱呈

复杂化趋势,尤其是 PAH-ACHD 患者的诊疗需求日益突出。为满足临床需要,应逐步建立符合中国国情的 ACHD 专科医疗队伍与区域协同网络。ACHD 专科队伍应以多学科协作为核心,由心脏外科、心血管内科、护理、影像学、麻醉、重症监护、产科及遗传学等专业人员共同组成,必要时邀请康复、心理等专业人员支持,形成稳定的多学科团队^[7, 10]。团队成员应具备系统的 CHD 诊治经验,并接受 ACHD 专科培训,掌握介入与外科治疗、心功能评估、围术期管理及生育指导等综合能力,其中至少有 1 位熟悉 CHD 诊治的肺高血压专家^[7, 10, 204]。

具备成熟 CHD 内/外科、肺循环及重症管理能力的三级甲等综合医院、心血管专科医院和部分已经获得 CHD 成人期延续服务资质的儿童专科医院应作为 ACHD 诊疗与研究中心^[210],承担复杂 ACHD 及 PAH-ACHD 患者的综合评估与治疗,包括影像学诊断、心导管及造影检查、外科矫治术、经皮内科介入手术、靶向药物治疗及围术期心肺功能管理等^[7, 10]。同时,应在各省级区域心血管中心建立区域性 ACHD 协作网络,定期召开多学科团队会议,协助基层医院开展随访与长期管理,实现“分级诊疗、双向转诊”,提高 PAH-ACHD 患者的生存率与生活质量,形成覆盖全国的 ACHD 专科诊疗体系。

PAH-ACHD 分类复杂,病理生理学机制和预后不同,早期进行分型诊治和管理非常重要。目前,关于靶向药物治疗 PAH-ACHD 的证据有限,主要以血管扩张剂为主。现有指南对 PAH-ACHD 的管理指导不够详尽,需要更清晰更具体了解 PAH-ACHD 不同亚组的病因和病理生理,开发有针对性的药物和有效的治疗策略。部分研究提示应用肺血管重构相关的抗炎治疗和干预肺血管重构相关的分子内机制,能够防止 PAH 的进一步发展,能够抑制甚至逆转 PAH 相关的异常肺血管重构,特定药物能改善右心室功能^[211]。靶向逆转肺血管异常重构的前瞻性研究正在进行,这些研究结果将对更好管理包括

表 15 关于 PAH-ACHD 患者康复训练的推荐意见

推荐意见	推荐类别	证据等级
PAH-ACHD 患者康复训练应在具备肺高血压诊治和心肺康复经验的中心实施,采用多学科团队管理	I	A
推荐接受药物治疗的 PAH-ACHD 患者接受监督运动训练	I	A
正在接受药物治疗但身体状况不佳的 PAH-ACHD 患者,应考虑进行有监督的运动训练	II a	B



PAH-ACHD 在内 PAH 患者有重要的指导意义。尽管在 PAH-ACHD 治疗方面取得了长足进步,但临床需求尚未得到充分满足,需要开展有针对性的研究回答临床热点问题,如氧疗适应证、口服或静脉补铁的时机与剂量、抗凝剂的使用,以及理想的靶向药物治疗方案等。期待更多基于不同 PAH-ACHD 亚类人群的临床研究,提供更丰富的循证医学证据。

执笔专家组成员(按姓氏笔画排序):王琦光(解放军北部战区总医院),陈发东(同济大学附属同济医院),陈玉成(四川大学华西医院),陈东骊(广东省人民医院),李江(中南大学湘雅二院),李元十(浙江大学医学院附属第二医院),张航(南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院),张文琪(吉林大学中日联谊医院),张刚成(武汉大学中南医院),张曹进(南方医科大学附属广东省人民医院),张端珍(大连医科大学附属第二医院),范粉灵(西安交通大学附属第一医院),郑璇(武汉大学中南医院),袁杰(深圳市人民医院),黄凯(广西医科大学附属第一医院),谢渡江(南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院),管丽华(复旦大学附属中山医院)

指导专家组成员(按姓氏笔画排序):王广义(解放军总医院),王强(首都医科大学附属北京安贞医院),朱鲜阳(解放军北部战区总医院),伍伟锋(广西医科大学附属第一医院),李燕娜(首都医科大学附属北京安贞医院),陈绍良(南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院),陈寄梅(南方医科大学附属广东省人民医院),何奔(同济大学附属东方医院),沈节艳(上海交通大学附属仁济医院),宋治远(陆军军医大学西南医院),吴炳祥(哈尔滨医科大学附属第二医院),张浩(上海儿童医学中心),张军(首都医科大学附属北京安贞医院),张玉顺(西安交通大学附属第一医院),张伟华(昆明医科大学附属延安医院),周达新(复旦大学附属中山医院),赵世华(中国医学科学院阜外医院),荆志成(南方医科大学附属广东省人民医院),顾虹(首都医科大学附属北京安贞医院),秦永文(海军军医大学第一附属医院),黄奕高(南方医科大学附属广东省人民医院),曾智(四川大学华西医院)

核心专家组成员(按姓氏笔画排序):于世勇(陆军军医大学附属新桥医院),马欢(南方医科大学附属广东省人民医院),王海燕(西安交通大学第一附属医院),王继春(武汉大学人民医院),白元(上海长海医院),冯沅(四川大学华西医院),田红燕(西安交通大学附属第一医院),史惊(江苏省人民医院),汤海洋(广州医科大学附属第一医院),伍广伟(广西壮族自治区人民医院),李嘉(温州医科大学附属第二医院),李世军(大连理工大学附属中心医院),刘坤(华中科技大学同济医学院附属协和医院),刘煜昊(阜外华中心血管病医院),曲新凯(复旦大学附属华东医院),江立生(同济大学附属东方医院),闫朝武(首都医科大学附属北京天坛医

院),庄伟(福建医科大学附属第一医院),陈韬(解放军总医院),陈伟斌(厦门大学附属心血管病医院),陈晓彬(中南大学湘雅医院),洪明(江西省人民医院心内科),刘文辉(厦门大学附属心血管病医院),沈群山(武汉亚洲心脏病医院),苏红玲(甘肃省人民医院),张松(哈尔滨医科大学附属第一医院),张坡(中国医科大学附属盛京医院),张志辉(陆军军医大学西南医院),张东会(哈尔滨医科大学附属第二医院),张春鹏(吉林大学白求恩第二医院),张洪亮(中国医学科学院阜外医院),张登庆(上海第六人民医院福建医院),张俊峰(上海交通大学医学院附属第九人民医院),余再新(中南大学湘雅医院),岑坚正(南方医科大学附属广东省人民医院),周浩(温州医科大学附属第一医院),邵一兵(康复大学青岛医院),金贤(上海市第六人民医院),欧阳繁(安徽省立医院),周斌全(浙江大学医学院附属邵逸夫医院),杨光(中国医科大学附属第一医院),杨振文(天津医科大学总医院),胡海波(中国医学科学院阜外医院),赵鸿彦(遵义医科大学附属医院),姜小飞(珠海市人民医院),柳艳丽(南方医科大学附属广东省人民医院),唐碧(蚌埠医科大学附属第一医院),袁伟(江苏大学附属医院),徐婧(同济大学附属东方医院),徐希奇(首都医科大学附属宣武医院),黄玮(重庆医科大学附属第一医院),曹云山(四川省人民医院),崔晓霏(山东大学齐鲁医院),傅立军(上海儿童医学中心),蒋鑫(南方医科大学附属广东省人民医院),程应樟(南昌大学附属第二医院),蒲祥元(浙江大学医学院附属第一医院)

专家组成员(按姓氏笔画排序):马晓海(首都医科大学附属北京安贞医院),王圣(海南省人民医院),王承(上海市胸科医院),王青海(山东大学第二医院),王海雄(山西省心血管病医院),龙明(中山大学附属第一医院),左嵩(首都医科大学附属北京安贞医院),冯克福(中国科技大学附属第一医院),刘海涛(空军军医大学附属西京医院),杜润(上海交通大学附属瑞金医院),江尔学(兰州大学第一医院),阮宏云(徐州市中心医院),孙小强(天津市第一中心医院),许端敏(汕头大学医学院第一附属医院),陈军(厦门市中医院),陈翔(厦门大学附属心血管病医院),李爱莉(中日友好医院),孙硕(南方医科大学附属广东省人民医院),肖家旺(解放军北部战区总医院),张丽萍(吉林大学白求恩第一医院),陆林祥(同济大学附属东方医院),吴海云(福建医科大学附属泉州第一医院),苗琨(华中科技大学同济医学院附属同济医院),周红梅(武汉亚洲心脏病医院),赵博(首都医科大学附属北京世纪坛医院),高松(首都医科大学附属北京安贞医院),郭潇潇(中国医学科学院北京协和医院),涂丁元(解放军联勤保障部队第九六一医院),陶雪飞(四川省人民医院),徐立(首都医科大学附属北京朝阳医院),徐林(武汉大学人民医院),徐鸥(云南省阜外心血管病医院),翁浩宇(北京大学第一医院),程江涛(阜外华中心血管病医院),蒋廷波(苏州大学附属第一医院),曾敬(陆军特色医学中心),楼钊楠(宁波市医疗中心李惠利医院),褚媛媛(甘肃省人民医院),熊肇军(中山大学附属第三医院),德吉(西藏自治区人



民医院),魏文斌(中山大学附属第八医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Zhang C, Ding H, Li J, et al. Epidemiology, disease burden of pulmonary arterial hypertension in China: a systematic literature review[J]. *Respir Med*, 2025, 240:108007. DOI: 10.1016/j.rmed.2025.108007.
- [2] Jone PN, Ivy DD, Hauck A, et al. Pulmonary hypertension in congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circ Heart Fail*, 2023, 16(7):e00080. DOI: 10.1161/HHF.0000000000000080.
- [3] Quan R, Zhang G, Yu Z, et al. Characteristics, goal-oriented treatments and survival of pulmonary arterial hypertension in China: Insights from a national multicentre prospective registry[J]. *Respirology*, 2022, 27(7):517-528. DOI: 10.1111/resp.14247.
- [4] World Health Organization. WHO handbook for guideline development[M]. 2nd edition. Geneva: WHO Press, 2014.
- [5] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [6] 中国医师学会心血管内科医师分会. 2015 年先天性心脏病相关性肺动脉高压诊治中国专家共识[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2015, 23(2): 61-69. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2015.02.001.
- [7] Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2019, 139(14): e698-e800. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000603.
- [8] Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(6): 563-645. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa554.
- [9] Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2024, 64(4): 2401324. DOI: 10.1183/13993003.01324-2024.
- [10] 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.
- [11] Perrin N, Dore A, van de Bruaene A, et al. The Fontan circulation: from ideal to failing hemodynamics and drug therapies for optimization[J]. *Can J Cardiol*, 2022, 38(7): 1059-1071. DOI: 10.1016/j.cjca.2022.04.014.
- [12] Ridderbos FJ, Wolff D, Timmer A, et al. Adverse pulmonary vascular remodeling in the Fontan circulation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(3): 404-413. DOI: 10.1016/j.healun.2015.01.005.
- [13] Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE Jr, et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery[J]. *Circulation*, 2008, 117(1): 85-92. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738559.
- [14] Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1): 1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018.
- [15] Becker K, Uebing A, Hansen JH. Pulmonary vascular disease in Fontan circulation-is there a rationale for pulmonary vasodilator therapies? [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2021, 11(4):1111-1121. DOI: 10.21037/cdt-20-431.
- [16] Egbe AC, Connolly HM, Miranda WR, et al. Hemodynamics of Fontan failure: the role of pulmonary vascular disease [J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10(12):e004515. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004515.
- [17] Dimopoulos K, Diller GP, Opatowsky AR, et al. Definition and management of segmental pulmonary hypertension [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(14): e008587. DOI: 10.1161/JAHA.118.008587.
- [18] Papamichalis M, Xanthopoulos A, Papamichalis P, et al. Adult congenital heart disease with pulmonary arterial hypertension: mechanisms and management[J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(5): 773-794. DOI: 10.1007/s10741-019-09847-5.
- [19] Ramjug S, Hussain N, Hurdman J, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: Comparison of clinical and anatomic-pathophysiologic classification[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2016, 35(5): 610-618. DOI: 10.1016/j.healun.2015.12.016.
- [20] Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 120(2): 198-204. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.09.017.
- [21] van Riel AC, Schuurin MJ, van Herten ID, et al. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 174(2):299-305. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.072.
- [22] Ntiloudi D, Zanos S, Gatzoulis MA, et al. How to evaluate patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2019, 17(1):11-18. DOI: 10.1080/14779072.2019.1550716.
- [23] van Dissel AC, Mulder BJ, Bouma BJ. The changing landscape of pulmonary arterial hypertension in the adult with congenital heart disease[J]. *J Clin Med*, 2017, 6(4): 40. DOI: 10.3390/jcm6040040.
- [24] Körten MA, Helm PC, Abdul-Khaliq H, et al. Eisenmenger syndrome and long-term survival in patients with Down syndrome and congenital heart disease[J]. *Heart*, 2016, 102(19):1552-1557. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309437.
- [25] Dimopoulos K, Diller GP, Petraco R, et al. Hyponatraemia: a strong predictor of mortality in adults with congenital heart disease[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(5):595-601. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp495.
- [26] Daliento L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger syndrome. factors relating to deterioration and death[J]. *Eur Heart J*, 1998, 19(12): 1845-1855. DOI: 10.1053/euhj.1998.1046.
- [27] Qian Y, Quan R, Chen X, et al. Characteristics, long-term survival, and risk assessment of pediatric pulmonary arterial hypertension in China: insights from a national multicenter prospective registry[J]. *Chest*, 2023, 163(6): 1531-1542. DOI: 10.1016/j.chest.2022.11.038.
- [28] Barst RJ, Ivy DD, Foreman AJ, et al. Four-and seven-year outcomes of patients with congenital heart



- disease-associated pulmonary arterial hypertension (from the REVEAL Registry) [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(1):147-155. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.09.032.
- [29] Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease[J]. *Heart*, 2007, 93(6): 682-687. DOI: 10.1136/hrt.2006.098848.
- [30] Manes A, Palazzini M, Leci E, et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(11):716-724. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu072.
- [31] Rosenzweig EB, Feinstein JA, Humpl T, et al. Pulmonary arterial hypertension in children: Diagnostic work-up and challenges[J]. *Prog Pediatr Cardiol*, 2009, 27(1):4-11. DOI: 10.1016/j.pppedcard.2009.09.003.
- [32] Baggen VJ, van den Bosch AE, Eindhoven JA, et al. Prognostic value of n-terminal pro-B-type natriuretic peptide, troponin-T, and growth-differentiation factor 15 in adult congenital heart disease[J]. *Circulation*, 2017, 135(3): 264-279. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023255.
- [33] Hopkins WE, Chen Z, Fukagawa NK, et al. Increased atrial and brain natriuretic peptides in adults with cyanotic congenital heart disease: enhanced understanding of the relationship between hypoxia and natriuretic peptide secretion[J]. *Circulation*, 2004, 109(23): 2872-2877. DOI: 10.1161/01.CIR.0000129305.25115.80.
- [34] Chiriac A, Riley DC, Russell M, et al. Determinants of sudden cardiac death in adult patients with Eisenmenger syndrome[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(6):e014554. DOI: 10.1161/JAHA.119.014554.
- [35] Saleh A, Shabana A, El Amrousy D, et al. Predictive value of P-wave and QT interval dispersion in children with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension for the occurrence of arrhythmias[J]. *J Saudi Heart Assoc*, 2019, 31(2): 57-63. DOI: 10.1016/j.jsha.2018.11.006.
- [36] Rich JD, Thenappan T, Freed B, et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(3): 669-676. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.071.
- [37] Dimopoulos K, Condliffe R, Tulloh R, et al. Echocardiographic screening for pulmonary hypertension in congenital heart disease: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(22): 2778-2788. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2201.
- [38] Zhang C, Huang T, Huang X, et al. Inaccuracy of doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in adult atrial septal defect patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(19):3389-3395.
- [39] 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.
- [40] Ferrara F, Gargani L, Ostenfeld E, et al. Imaging the right heart pulmonary circulation unit: Insights from advanced ultrasound techniques[J]. *Echocardiography*, 2017, 34(8): 1216-1231. DOI: 10.1111/echo.13594.
- [41] Mukherjee M, Rudski LG, Addetia K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults and special considerations in pulmonary hypertension: recommendations from the American Society of Echocardiography[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2025, 38(3):141-186. DOI: 10.1016/j.echo.2025.01.006.
- [42] Liao Z, Liu K, Ding S, et al. Automatic echocardiographic evaluation of the probability of pulmonary hypertension using machine learning[J]. *Pulm Circ*, 2023, 13(3): e12272. DOI: 10.1002/pul2.12272.
- [43] Yang L, Luo D, Huang T, et al. Echocardiographic assessment for cardiopulmonary function in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension[J]. *BMC Pulm Med*, 2024, 24(1): 306. DOI: 10.1186/s12890-024-03113-7.
- [44] Li H, Huang Z, Huang Z, et al. A Noninvasive prediction model with simple echocardiographic variables for shunts closure possibility in patients with posttricuspid valve shunt defect[J]. *Echocardiography*, 2024, 41(11): e70016. DOI: 10.1111/echo.70016.
- [45] Li HZ, Wen S, Huang ZH, et al. A prediction model of echocardiographic variables to screen for potentially correctable shunts in adult atrial septal defect-pulmonary hypertension patients[J]. *J Chin Med Assoc*, 2025, 88(1): 71-79. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000001190.
- [46] Li M, Wang Y, Li H, et al. A prediction model of simple echocardiographic variables to screen for potentially correctable shunts in adult patients with pulmonary arterial hypertension associated with atrial septal defects: a cross-sectional study[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2021, 37(5): 1551-1562. DOI: 10.1007/s10554-020-02128-5.
- [47] Zi-Yang Y, Hezhi L, Nanshan X, et al. Model for screening adult congenital heart disease surgery eligibility with echocardiography parameters[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2022, 41(12): 1831-1838. DOI: 10.1016/j.healun.2022.08.016.
- [48] Yang L, Luo D, Huang T, et al. New risk model by right ventricle-pulmonary arterial coupling and inferior vena cava from echocardiography in patients with conventional low-intermediate risk pulmonary artery hypertension under targeted treatment[J]. *Echocardiography*, 2024, 41(6): e15850. DOI: 10.1111/echo.15850.
- [49] Luo D, Zheng X, Yang Z, et al. Machine learning for clustering and postclosure outcome of adult CHD-PAH patients with borderline hemodynamics[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2023, 42(9): 1286-1297. DOI: 10.1016/j.healun.2023.05.003.
- [50] Goo HW, Park SH. Prediction of pulmonary hypertension using central-to-peripheral pulmonary vascular volume ratio on three-dimensional cardiothoracic CT in patients with congenital heart disease[J]. *Jpn J Radiol*, 2022, 40(9): 961-969. DOI: 10.1007/s11604-022-01272-3.
- [51] Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society[J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(1): 2004455 [pii]. DOI: 10.1183/13993003.04455-2020.
- [52] Swift AJ, Lu H, Uthoff J, et al. A machine learning cardiac magnetic resonance approach to extract disease features and automate pulmonary arterial hypertension diagnosis



- [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021, 22(2):236-245. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa001.
- [53] Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication[J]. *Circulation*, 2005, 112(6): 828-835. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529800.
- [54] Budts W, Börjesson M, Chessa M, et al. Physical activity in adolescents and adults with congenital heart defects: individualized exercise prescription[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(47):3669-3674. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd433.
- [55] Zhou H, Wang Y, Li W, et al. Usefulness of the Duke activity status index to assess exercise capacity and predict risk stratification in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(8): 2761. DOI: 10.3390/jcm12082761.
- [56] Opatowsky AR, Hess E, Maron BA, et al. Thermodilution vs estimated fick cardiac output measurement in clinical practice: an analysis of mortality from the veterans affairs clinical assessment, reporting, and tracking (VA CART) program and vanderbilt university[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(10):1090-1099. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.2945.
- [57] 张曹进. 心导管检查临床应用及操作规范[M]. 北京:人民卫生出版社, 2017.
- [58] Chin KM, Gaine SP, Gerges C, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2024, 64(4):2401325. DOI: 10.1183/13993003.01325-2024.
- [59] Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2005, 111(23): 3105-3111. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486.
- [60] Hoepfer MM, Olschewski H, Ghofrani HA, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(1): 176-182. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00494-5.
- [61] Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(4):356-365. DOI: 10.1016/s0195-668x(02)00302-0.
- [62] Jing ZC, Jiang X, Han ZY, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(6): 1354-1360. DOI: 10.1183/09031936.00169608.
- [63] 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.
- [64] Lopes AA, O'Leary PW. Measurement, interpretation and use of haemodynamic parameters in pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease [J]. *Cardiol Young*, 2009, 19(5): 431-435. DOI: 10.1017/S1047951109990771.
- [65] Kaemmerer H, Apitz C, Brockmeier K, et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 272S:79-88. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.078.
- [66] Yan C, Zhao S, Jiang S, et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with severe pulmonary arterial hypertension in adults[J]. *Heart*, 2007, 93(4): 514-518. DOI: 10.1136/hrt.2006.091215.
- [67] Seol JH, Jung SY, Lee HB, et al. Outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension underwent transcatheter closure of an atrial septal defect[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(7):2540. DOI: 10.3390/jcm12072540.
- [68] Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(36):2739-2791. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391.
- [69] Roberts KE, McElroy JJ, Wong WP, et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease[J]. *Eur Respir J*, 2004, 24(3): 371-374. DOI: 10.1183/09031936.04.00018604.
- [70] Zhu N, Welch CL, Wang J, et al. Rare variants in SOX17 are associated with pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease[J]. *Genome Med*, 2018, 10(1):56. DOI: 10.1186/s13073-018-0566-x.
- [71] Kaemmerer H, Mebus S, Schulze-Neick I, et al. The adult patient with eisenmenger syndrome: a medical update after dana point part I : epidemiology, clinical aspects and diagnostic options[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2010, 6(4): 343-355. DOI: 10.2174/157340310793566154.
- [72] Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, et al. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry[J]. *Chest*, 2013, 144(1):160-168. DOI: 10.1378/chest.12-2417.
- [73] 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122.
- [74] Diller GP, Körten MA, Bauer UM, et al. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(18): 1449-1455. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv743.
- [75] Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2010, 121(1): 20-25. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.883876.
- [76] 徐苗原, 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20190628-00364.
- [77] Kempny A, Hjortshøj CS, Gu H, et al. Predictors of death in contemporary adult patients with eisenmenger syndrome: a multicenter study[J]. *Circulation*, 2017, 135(15): 1432-1440. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023033.
- [78] Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Kempny A, et al. B-type natriuretic peptide concentrations in contemporary Eisenmenger syndrome patients: predictive value and response to disease targeting therapy[J]. *Heart*, 2012, 98(9):736-742. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-301522.
- [79] Xie F, Quan R, Zhang G, et al. Characteristics, treatments and survival of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease in China:



- Insights from a national multicenter prospective registry [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2023, 42(7): 974-984. DOI: 10.1016/j.healun.2023.02.1494.
- [80] Kempny A, Hjortshøj C, Søndergaard L, et al. Mortality in adult patients with Eisenmenger syndrome: 5-years perspective[J]. *Int J Cardiol Congenit Heart Dis*, 2021, 2: 100070. DOI: 10.1016/j.ijchd.2020.100070.
- [81] Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(14): 1737-1742. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl116.
- [82] Van De Bruaene A, De Meester P, Voigt JU, et al. Worsening in oxygen saturation and exercise capacity predict adverse outcome in patients with Eisenmenger syndrome [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2):1386-1392. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.12.021.
- [83] Ntiloudi D, Apostolopoulou S, Vasiliadis K, et al. Hospitalisations for heart failure predict mortality in pulmonary hypertension related to congenital heart disease[J]. *Heart*, 2019, 105(6): 465-469. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313613.
- [84] Rosenkranz S, Howard LS, Gomberg-Maitland M, et al. Systemic consequences of pulmonary hypertension and right-sided heart failure[J]. *Circulation*, 2020, 141(8): 678-693. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022362.
- [85] Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(23): e143-e263. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.001.
- [86] Zhang Q, Zhu F, Shi G, et al. Maternal outcomes among pregnant women with congenital heart disease-associated pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2023, 147(7): 549-561. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.057987.
- [87] Bertoletti L, Escal J, Boucly A, et al. Association between anticoagulant therapy and survival in pulmonary arterial hypertension: a registry report and updated meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2025, 86(13): 982-995. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.07.026.
- [88] Freisinger E, Gerß J, Makowski L, et al. Current use and safety of novel oral anticoagulants in adults with congenital heart disease: results of a nationwide analysis including more than 44 000 patients[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(43):4168-4177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa844.
- [89] Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(9):1682-1687. DOI: 10.1164/ajrccm.164.9.2106076.
- [90] 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. DOI: 10.1378/chest.114.3.787.
- [91] Leier CV, Heban PT, Huss P, et al. Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with cardiomyopathic heart failure[J]. *Circulation*, 1978, 58(3 Pt 1): 466-475. DOI: 10.1161/01.cir.58.3.466.
- [92] McDonagh T, Damy T, Doehner W, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(12): 1664-1672. DOI: 10.1002/ehf.1305.
- [93] Tay EL, Peset A, Papaphylactou M, et al. Replacement therapy for iron deficiency improves exercise capacity and quality of life in patients with cyanotic congenital heart disease and/or the Eisenmenger syndrome[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 151(3): 307-312. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.05.066.
- [94] Gatzoulis MA, Beghetti M, Galiè N, et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 127(1): 27-32. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.04.078.
- [95] Blanche C, Alonso-Gonzalez R, Uribarri A, et al. Use of intravenous iron in cyanotic patients with congenital heart disease and/or pulmonary hypertension[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 267: 79-83. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.05.062.
- [96] Howard L, He J, Watson G, et al. Supplementation with iron in pulmonary arterial hypertension. two randomized crossover trials[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2021, 18(6): 981-988. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202009-1131OC.
- [97] Takaya Y, Akagi T, Sakamoto I, et al. Efficacy of treat-and-repair strategy for atrial septal defect with pulmonary arterial hypertension[J]. *Heart*, 2022, 108(5): 382-387. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-319096.
- [98] Wang Z, Li X, Li M, et al. The efficacy of the treat-repair-treat strategy for severe pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a meta-analysis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1): 569. DOI: 10.1186/s12872-023-03606-z.
- [99] Liu A, Li Z, Li X, et al. Midterm results of diagnostic treatment and repair strategy in older patients presenting with nonrestrictive ventricular septal defect and severe pulmonary artery hypertension[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(5):839-844.
- [100] Clozel M, Maresta A, Humbert M. Endothelin receptor antagonists[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2013, 218: 199-227. DOI: 10.1007/978-3-642-38664-0_9.
- [101] Xing J, Cao Y, Yu Y, et al. In vitro micropatterned human pluripotent stem cell test (μP-hPST) for morphometric-based teratogen screening[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):8491. DOI: 10.1038/s41598-017-09178-1.
- [102] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(12):896-903. DOI: 10.1056/NEJMoa012212.
- [103] D'Alto M, Vizza CD, Romeo E, et al. Long term effects of bosentan treatment in adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease (Eisenmenger physiology): safety, tolerability, clinical, and haemodynamic effect[J]. *Heart*, 2007, 93(5):621-625.



- DOI: 10.1136/hrt.2006.097360.
- [104] Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. *Circulation*, 2006, 114(1): 48-54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630715.
- [105] Simonneau G, Galiè N, Jansa P, et al. Long-term results from the EARLY study of bosentan in WHO functional class II pulmonary arterial hypertension patients[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(2): 332-339. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.179.
- [106] Diller GP, Dimopoulos K, Kaya MG, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease[J]. *Heart*, 2007, 93(8): 974-976. DOI: 10.1136/hrt.2006.089185.
- [107] Schuurin MJ, Vis JC, van Dijk AP, et al. Impact of bosentan on exercise capacity in adults after the Fontan procedure: a randomized controlled trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(6):690-698. DOI: 10.1093/eurjhf/hft017.
- [108] Hebert A, Mikkelsen UR, Thilen U, et al. Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation: the TEMPO (treatment with endothelin receptor antagonist in fontan patients, a randomized, placebo-controlled, double-blind study measuring peak oxygen consumption) study[J]. *Circulation*, 2014, 130(23): 2021-2030. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008441.
- [109] Humbert M, Segal ES, Kiely DG, et al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(2): 338-344. DOI: 10.1183/09031936.00138706.
- [110] van Giersbergen PL, Halabi A, Dingemans J. Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptives norethisterone and ethinyl estradiol [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2006, 44(3): 113-118. DOI: 10.5414/cpp44113.
- [111] Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, et al. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 60(1):107-112. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02383.x.
- [112] Weber C, Banken L, Birnboeck H, et al. Effect of the endothelin-receptor antagonist bosentan on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin[J]. *J Clin Pharmacol*, 1999, 39(8): 847-854. DOI: 10.1177/00912709922008380.
- [113] Wrishko RE, Dingemans J, Yu A, et al. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects[J]. *J Clin Pharmacol*, 2008, 48(5): 610-618. DOI: 10.1177/0091270008315315.
- [114] 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510.
- [115] Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(9): 1381-1385. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.12.051.
- [116] Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9): 809-818. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917.
- [117] Gatzoulis MA, Landzberg M, Beghetti M, et al. Evaluation of macitentan in patients with Eisenmenger syndrome[J]. *Circulation*, 2019, 139(1): 51-63. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033575.
- [118] Clift P, Berger F, Sondergaard L, et al. Efficacy and safety of macitentan in Fontan-palliated patients: 52-week randomized, placebo-controlled RUBATO Phase 3 trial and open-label extension[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2025, 169(2):385-394.e5. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2024.08.039.
- [119] Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(8):689-702. DOI: 10.1038/nrd2030.
- [120] Galiè N, Müller K, Scalise AV, et al. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(5):1314-1322. DOI: 10.1183/09031936.00105914.
- [121] Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(20): 2148-2157. DOI: 10.1056/NEJMoa050010.
- [122] 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. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2010.00213.x.
- [123] Zhang ZN, Jiang X, Zhang R, et al. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study[J]. *Heart*, 2011, 97(22): 1876-1881. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300344.
- [124] Sun YJ, Yang T, Zeng WJ, et al. Impact of sildenafil on survival of patients with Eisenmenger syndrome[J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(6):611-618. DOI: 10.1002/jcph.78.
- [125] Goldberg DJ, French B, McBride MG, et al. Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the fontan operation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial[J]. *Circulation*, 2011, 123(11): 1185-1193. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981746.
- [126] Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2009, 119(22): 2894-2903. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274.
- [127] Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study[J]. *Circulation*, 2006, 114(17): 1807-1810. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603001.
- [128] Mukhopadhyay S, Nathani S, Yusuf J, et al. Clinical efficacy of phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil in Eisenmenger syndrome--a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study[J]. *Congenit Heart Dis*, 2011, 6(5):424-431. DOI: 10.1111/j.1747-0803.2011.00561.x.
- [129] Kenny M, Clarke MM, Pogue KT. Overview of riociguat and its role in the treatment of pulmonary hypertension[J]. *J Pharm Pract*, 2022, 35(3):437-444. DOI: 10.1177/0897190020961291.
- [130] Marra AM, Halank M, Benjamin N, et al. Right ventricular size and function under riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary



- hypertension (the RIVER study) [J]. *Respir Res*, 2018, 19(1):258. DOI: 10.1186/s12931-018-0957-y.
- [131] Galiè N, Grimminger F, Grünig E, et al. Comparison of hemodynamic parameters in treatment-naïve and pre-treated patients with pulmonary arterial hypertension in the randomized phase III PATENT-1 study[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2017, 36(5):509-519. DOI: 10.1016/j.healun.2016.12.012.
- [132] Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2) [J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(5):1303-1313. DOI: 10.1183/09031936.00090614.
- [133] Hoeper MM, Rosenkranz S, Badesch DB, et al. Riociguat in pulmonary arterial hypertension: Application of the 4-strata COMPERA 2.0 risk assessment tool in the PATENT studies[J]. *Respir Med*, 2025, 236: 107910. DOI: 10.1016/j.rmed.2024.107910.
- [134] Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease[J]. *Heart*, 2015, 101(22):1792-1799. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307832.
- [135] Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(6):573-584. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30532-4.
- [136] Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Med*, 2003, 2(2):123-137. DOI: 10.1007/BF03256644.
- [137] Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades[J]. *Mol Pharmacol*, 1995, 48(5):890-896.
- [138] Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, et al. EPITOME-2: an open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Am Heart J*, 2014, 167(2):210-217. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.08.007.
- [139] 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):296-301. DOI: 10.1056/NEJM199602013340504.
- [140] Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects[J]. *Circulation*, 1999, 99(14):1858-1865. DOI: 10.1161/01.cir.99.14.1858.
- [141] Thomas IC, Glassner-Kolmin C, Gomberg-Maitland M. Long-term effects of continuous prostacyclin therapy in adults with pulmonary hypertension associated with congenital heart disease[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4):4117-4121. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.07.072.
- [142] Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(5):322-329. DOI: 10.1056/NEJMoa020204.
- [143] Cha KS, Cho KI, Seo JS, et al. Effects of inhaled iloprost on exercise capacity, quality of life, and cardiac function in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease (the Eisenmenger syndrome) (from the EIGER Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(11):1834-1839. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.08.003.
- [144] Chon MK, Cho KI, Cha KS, et al. Effects of long-term iloprost treatment on right ventricular function in patients with Eisenmenger syndrome[J]. *J Cardiol*, 2017, 69(5):741-746. DOI: 10.1016/j.jcc.2016.07.002.
- [145] Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(6):800-804. DOI: 10.1164/ajrccm.165.6.2106079.
- [146] Skoro-Sajer N, Gerges C, Balint OH, et al. Subcutaneous treprostinil in congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension[J]. *Heart*, 2018, 104(14):1195-1199. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312143.
- [147] Jiang H, Yu X, Zhang L, et al. Effects of treprostinil on pulmonary arterial hypertension during surgery for congenital heart disease complicated with severe pulmonary arterial hypertension[J]. *Minerva Cardiol Angiol*, 2021, 69(2):154-160. DOI: 10.23736/S2724-5683.20.05085-9.
- [148] Wang X, Wang S, Shen R, et al. The effects of standardized intravenous treprostinil in pulmonary arterial hypertension patients after total cavo-pulmonary connection procedure[J]. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1):479. DOI: 10.1186/s40001-024-02077-y.
- [149] Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(12):2119-2125. DOI: 10.1016/s0735-1097(3)00463-7.
- [150] 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. DOI: 10.1016/s0735-1097(2)01786-2.
- [151] Limsuwan A, Pienvichit P, Khowsathit P. Beraprost therapy in children with pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease[J]. *Pediatr Cardiol*, 2005, 26(6):787-791. DOI: 10.1007/s00246-005-0925-4.
- [152] Suzuki H, Sato S, Tanabe S, et al. Beraprost sodium for pulmonary hypertension with congenital heart disease[J]. *Pediatr Int*, 2002, 44(5):528-529. DOI: 10.1046/j.1442-200x.2002.01597.x.
- [153] Oyamada J, Toyono M, Shimada S, et al. Long-term administration of beraprost sodium for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease[J]. *Intern Med*, 2009, 48(17):1531-1534. DOI: 10.2169/internalmedicine.48.2251.
- [154] Fuchikami C, Murakami K, Tajima K, et al. A comparison of vasodilation mode among selexipag (NS-304; [2-{4-[(5, 6-diphenylpyrazin-2-yl) (isopropyl) amino] butoxy}-N-(methylsulfonyl)acetamide]), its active metabolite MRE-269 and various prostacyclin receptor agonists in rat, porcine and human pulmonary arteries[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 795:75-83. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.11.057.
- [155] Honda Y, Kosugi K, Fuchikami C, et al. The selective PGI2



- receptor agonist selexipag ameliorates Sugen 5416/hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension in rats [J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0240692. DOI: 10.1371/journal.pone.0240692.
- [156] Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(4):874-880. DOI: 10.1183/09031936.00137511.
- [157] Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(26): 2522-2533. DOI: 10.1056/NEJMoa1503184.
- [158] Gaine S, Sitbon O, Channick RN, et al. Relationship between time from diagnosis and morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results from the phase III GRIPHON Study[J]. *Chest*, 2021, 160(1):277-286. DOI: 10.1016/j.chest.2021.01.066.
- [159] Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON Study[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2018, 18(1):37-47. DOI: 10.1007/s40256-017-0262-z.
- [160] Benza RL, Chin KM, Gaine S, et al. Changes in REVEAL Lite 2 risk status are associated with long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a post-hoc analysis of the GRIPHON study[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2024, 43(12): 1998-2007. DOI: 10.1016/j.healun.2024.08.019.
- [161] McLaughlin VV, Howard L, Elwing J, et al. 10-year data on oral selexipag: long-term survival, safety, and dosing insights in pulmonary arterial hypertension (PAH) from the GRIPHON Study and its open-label extension (OLE)[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2025, 44(4): S75-S76. DOI: 10.1016/j.healun.2025.02.159.
- [162] Beghetti M, Channick RN, Chin KM, et al. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(3):352-359. DOI: 10.1002/ehj.1375.
- [163] Cui X, Lu W, Zhang D, et al. Selexipag-based triple combination therapy improves prognosis in Chinese pulmonary arterial hypertension patients[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 991586. DOI: 10.3389/fcvm.2022.991586.
- [164] Zhao QH, Chen J, Chen FD, et al. Evaluating the efficacy and safety of oral triple sequential combination therapy for treating patients with pulmonary arterial hypertension: a multicenter retrospective study[J]. *Pulm Circ*, 2024, 14(1):e12351. DOI: 10.1002/pul2.12351.
- [165] Blissett S, Blusztajn D, Mahadevan VS. Contemporary use of Selexipag in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a case series[J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2020, 4(6): 1-7. DOI: 10.1093/ehjcr/ytaa320.
- [166] 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.
- [167] Guignabert C, Humbert M. Targeting transforming growth factor- β receptors in pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(2):2002341. DOI: 10.1183/13993003.02341-2020.
- [168] Hoeper 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2213558.
- [169] Humbert M, McLaughlin VV, Badesch DB, et al. Sotatercept in patients with pulmonary arterial hypertension at high risk for death[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(20):1987-2000. DOI: 10.1056/NEJMoa2415160.
- [170] McLaughlin VV, Hoeper MM, Badesch DB, et al. Sotatercept for pulmonary arterial hypertension within the first year after diagnosis[J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(16):1599-1611. DOI: 10.1056/NEJMoa2508170.
- [171] Rosenkranz S, Feldman J, McLaughlin VV, et al. Selonsertib in adults with pulmonary arterial hypertension (ARROW): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(1): 35-46. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00032-1.
- [172] Hoeper 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000765.
- [173] Frost AE, Barst RJ, Hoeper MM, et al. Long-term safety and efficacy of imatinib in pulmonary arterial hypertension[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(11): 1366-1375. DOI: 10.1016/j.healun.2015.05.025.
- [174] Frantz RP, McLaughlin VV, Sahay S, et al. Seralutinib in adults with pulmonary arterial hypertension (TORREY): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12(7): 523-534. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00072-9.
- [175] Fukuoka S, Kaku N, Nagata H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support for balloon atrial septostomy in a BMPR2 variant-associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2024, 59(6): 1789-1791. DOI: 10.1002/ppul.26973.
- [176] Pattathu J, Michel S, Tengler AI, et al. Case report: Beneficial long-term effect of the atrial-flow-regulator device in a pediatric patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension and recurring syncope[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1197985. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1197985.
- [177] Grady RM, Canter MW, Wan F, et al. Pulmonary-to-systemic arterial shunt to treat children with severe pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(5):468-477. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.05.039.
- [178] Rajeshkumar R, Pavithran S, Sivakumar K, et al. Atrial septostomy with a predefined diameter using a novel occlutech atrial flow regulator improves symptoms and cardiac index in patients with severe pulmonary arterial hypertension[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 90(7): 1145-1153. DOI: 10.1002/ccd.27233.
- [179] Sivakumar K, Rohitraj GR, Rajendran M, et al. Study of the effect of occlutech atrial flow regulator on symptoms, hemodynamics, and echocardiographic parameters in advanced pulmonary arterial hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2021, 11(1):2045894021989966. DOI: 10.1177/204589



- 4021989966.
- [180] Esch JJ, Shah PB, Cockrill BA, et al. Transcatheter Potts shunt creation in patients with severe pulmonary arterial hypertension: initial clinical experience[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32(4): 381-387. DOI: 10.1016/j.healun.2013.01.1049.
- [181] Valdeolmillos E, Le Pavec J, Audié M, et al. Thirty years of surgical management of pediatric pulmonary hypertension: Mid-term outcomes following reverse Potts shunt and transplantation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2024, 168(3):943-954. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2023.11.045.
- [182] Lancaster TS, Shahanavaz S, Balzer DT, et al. Midterm outcomes of the Potts shunt for pediatric pulmonary hypertension, with comparison to lung transplant[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 161(3): 1139-1148. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.10.163.
- [183] Haddad RN, Levy M, Szezepanski I, et al. Long-term outcomes of transcatheter Potts shunt in children with suprasystemic pulmonary arterial hypertension[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1028304. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1028304.
- [184] Anderson JH, Cabalka AK, Frantz RP, et al. Transcatheter nonductal reverse potts shunt creation in pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2022, 15(1): e011315. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011315.
- [185] Chen SL, Zhang H, Xie DJ, et al. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 study[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, 8(11): e002837. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002837.
- [186] 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. DOI: 10.1016/j.jcin.2022.09.013.
- [187] Favocchia C, Constantine AH, Wort SJ, et al. Eisenmenger syndrome and other types of pulmonary arterial hypertension related to adult congenital heart disease[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2019, 17(6): 449-459. DOI: 10.1080/14779072.2019.1623024.
- [188] van der Feen DE, Bartelds B, de Boer RA, et al. Assessment of reversibility in pulmonary arterial hypertension and congenital heart disease[J]. *Heart*, 2019, 105(4): 276-282. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314025.
- [189] Galiè N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(4): 394-403. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp022.
- [190] Diller GP, Lammers AE, Oechslin E. Treatment of adults with Eisenmenger syndrome-state of the art in the 21st century: a short overview[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2021, 11(4):1190-1199. DOI: 10.21037/cdt-21-135.
- [191] Lee F, Mielniczuk LM. Pulmonary Hypertension due to left heart disease-a practical approach to diagnosis and management[J]. *Can J Cardiol*, 2021, 37(4):572-584. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.11.003.
- [192] Agnoletti G, Gala S, Ferroni F, et al. Endothelin inhibitors lower pulmonary vascular resistance and improve functional capacity in patients with Fontan circulation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 153(6):1468-1475. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.01.051.
- [193] Goldberg DJ, Zak V, Goldstein BH, et al. Results of the FUEL Trial[J]. *Circulation*, 2020, 141(8): 641-651. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044352.
- [194] Wang W, Hu X, Huang W, et al. The efficacy and safety of pulmonary vasodilators in patients with Fontan circulation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pulm Circ*, 2019, 9(1): 1-9. DOI: 10.1177/2045894018790450.
- [195] Bridges ND, O'Leary PW, Lock JE, et al. Bosentan therapy in patients with Fontan physiology and elevated pulmonary vascular resistance[J]. *Circulation*, 2007, 116(Suppl 1):I212-I217.
- [196] Khairy P, Fernandes SM, Webber SA, et al. Prostacyclin analogs in Fontan-associated pulmonary vascular disease: a single-center experience[J]. *Congenit Heart Dis*, 2020, 15(4):589-596.
- [197] Rhodes J, Ubeda-Tikkanen A, Clair M, et al. Effect of inhaled iloprost on the exercise function of Fontan patients: a demonstration of concept[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 2435-2440. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.03.014.
- [198] Agnoletti G, Galiè N, Manes A, et al. Combination therapy with sildenafil and macitentan in severe Fontan-associated pulmonary vascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(12):1568-1577.
- [199] Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31(7): 1650-1657. DOI: 10.1016/s0735-1097(98)00162-4.
- [200] Chen W, Luo J, Chen J, et al. Effect of multidisciplinary team (MDT) centred on pregnant women with pulmonary hypertension on treatment and outcomes of pregnancy[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 62. DOI: 10.1186/s12890-023-02355-1.
- [201] Ma R, Gao H, Cui J, et al. Pregnancy feasibility in women with mild pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2023, 23(1):427. DOI: 10.1186/s12884-023-05752-w.
- [202] Low TT, Guron N, Ducas R, et al. Pulmonary arterial hypertension in pregnancy-a systematic review of outcomes in the modern era[J]. *Pulm Circ*, 2021, 11(2): 20458940211013671. DOI: 10.1177/20458940211013671.
- [203] Sun T, Che H, Zhang J, et al. Maternal outcomes among pregnant women with shunt-related congenital heart disease-associated pulmonary hypertension: a retrospective study[J]. *BMC Anesthesiol*, 2025, 25(1):299. DOI: 10.1186/s12871-025-03082-2.
- [204] De Backer J, Haugaa KH, Hasselberg NE, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease and pregnancy[J]. *Eur Heart J*, 2025, 46(43):4462-4568. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf193.
- [205] de Raaf MA, Beekhuijzen M, Guignabert C, et al. Endothelin-1 receptor antagonists in fetal development and pulmonary arterial hypertension[J]. *Reprod Toxicol*, 2015, 56:45-51. DOI: 10.1016/j.reprotox.2015.06.048.
- [206] Kamp JC, von Kaisenberg C, Greve S, et al. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension: Midterm outcomes of mothers and offspring[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021,



- 40(3):229-233. DOI: 10.1016/j.healun.2020.12.002.
- [207] Dunn L, Greer R, Flenady V, et al. Sildenafil in Pregnancy: A Systematic Review of Maternal Tolerance and Obstetric and Perinatal Outcomes[J]. Fetal Diagn Ther, 2017, 41(2): 81-88. DOI: 10.1159/000453062.
- [208] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医院协会心脏康复管理专业委员会. 成人肺高血压患者运动康复中国专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2021, 29(8):421-432. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2021.08.001.
- [209] Becker-Grünig T, Klose H, Ehlken N, et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(1): 375-381. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.036.
- [210] 郁夏凤, 孙彦隽, 徐苗原, 等. 87 例成人先天性心脏病患者在儿童专科医院住院治疗的实践[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2025, 41(10): 616-619. DOI: 10.3760/cma.j.cn112434-20250310-00075.
- [211] D'Alto M, Bassareo PP. Raising the bar: triple therapy for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease[J]. Heart, 2024, 110(5):309-310. DOI: 10.1136/heartjnl-2023-323462.

·读者·作者·编者·

中华医学会系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

一、作者署名

中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。

作者应同时具备以下 4 项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能按编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行解答,并最终同意论文发表;(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。

二、通信作者

每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的论文应将对该文负责的关键人物列为通信作者。无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其 Email 地址。

三、同等贡献作者

不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。规范的多中心或多学科临床随机对照研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加同等贡献作者。

确需著录同等贡献作者时,可在作者项后另起一行著录“××和××对本文有同等贡献”,英文为“×× and ×× contributed equally to the article”。

同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,必要时可将作者贡献声明刊登在论文结尾处。

四、志谢

对给予实质性帮助但不符合作者条件的单位或个人可在文后给予志谢,但必须征得志谢人的书面同意。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)做出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将被志谢人作为作者,混淆二者的权利和义务。

