

儿童肺动脉高压的药物治疗进展

虞燕萍 综述 黄先玫 审校

(杭州市第一人民医院儿科, 浙江 杭州 310006)

〔摘 要〕 本文综述了儿童肺动脉高压(PAH)的药物治疗现状,并简要介绍了新的治疗靶点。前列环素类似物、内皮素受体拮抗剂及磷酸二酯酶-5 抑制剂等3 类药物能显著改善 PAH 患儿的血流动力学、运动耐量并延长生存。随着这些药物在儿科的逐步应用,儿童 PAH 的治疗取得了明显进步,但仍需开展进一步的大样本随机对照试验,同时还必须努力研发新型药物。
〔中国当代儿科杂志,2012,14(3):236-240〕

〔关 键 词〕 肺动脉高压; 药物治疗; 儿童
〔中图分类号〕 R725.4 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1008-8830(2012)03-0236-05

Progress in pharmacotherapy of pulmonary arterial hypertension in children

YU Yan-Ping, HUANG Xian-Mei. Department of Pediatrics, First People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310006, China (Email: yyp757605@163.com)

Abstract: This paper provides an overview of the current state of pharmacotherapy in children with pulmonary arterial hypertension (PAH) and a brief introduction to the potentially novel pharmacologic targets for PAH. Currently, 3 classes of drugs including prostacyclin analogues, endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase-5 inhibitors are approved for the treatment of PAH in children, which has led to improved hemodynamics, increased exercise capacity and prolonged survival. Despite these improvements, there is still a need to carry out well-designed, randomized, controlled studies with larger samples. In addition, novel drugs targeting other molecular pathways should be developed.
〔Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14 (3):236-240〕

Key words: Pulmonary arterial hypertension; Pharmacotherapy; Child

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是一种严重威胁儿童生命的疾病。近10年来,随着前列环素类药物、内皮素受体拮抗剂及磷酸二酯酶-5 抑制剂等新疗法在儿科的逐步应用,儿童 PAH 的治疗取得了明显进步,但其长期结局仍然难以令人满意。目前,儿童 PAH 的治疗策略与成人相似,除了需对明确的病因进行治疗外,仍然以吸氧、利尿、强心等支持治疗为基础,根据急性血管扩张试验结果选择钙通道阻滞剂、前列环素类药物、内皮素受体拮抗剂或磷酸二酯酶-5 抑制剂等治疗手段,必要时可行房间隔切开术和心肺移植术等外科治疗。本文就儿童 PAH 的药物治疗进展作一综述。

1 定义及诊断评估

PAH 的血流动力学定义为:静息状态下平均肺动脉压(mPAP)≥25 mm Hg,肺毛细血管楔压

(PCWP)≤15 mm Hg,肺血管阻力指数(PVR)≥3 Wood 单位^[1]。根据国外的统计资料估计,60%的儿童 PAH 为特发性 PAH(IPAH),24%为先天性心脏病相关 PAH(PAH-CHD),此外还有结缔组织病相关 PAH(PAH-CTD)、家族性 PAH、门脉高压相关 PAH 等^[2]。

由于 PAH 患儿常无特异症状,有时易误诊。凡有难以解释的气短、疲倦或晕厥发作的儿童都应警惕 PAH。PAH 的确诊必须依靠心导管检查。虽然多普勒超声心动图也能估计肺动脉压力,但其准确性远不如右心导管检查,误差甚至高达 10 mm Hg^[3]。

除了完整的血流动力学评估外,PAH 患儿还需行急性血管扩张试验,即利用一氧化氮(NO)、腺苷或依前列醇等短效血管扩张剂确定肺血管反应性。成人急性血管扩张试验阳性的标准为^[4]:mPAP 下降≥10 mm Hg,且 mPAP≤40 mm Hg、心输出量不变或增加,但该标准是否完全适用于儿童尚不明确。

〔收稿日期〕2011-09-19;〔修回日期〕2011-10-10
〔作者简介〕虞燕萍,女,硕士,主治医师。

2 药物治疗现状

2.1 基础疗法

尽管出现了新的治疗手段,但合理的生活方式和
支持治疗,如吸氧、口服抗凝药、利尿剂和地高辛
等右心衰竭的常规药物,依然是 PAH 患者重要的治
疗策略^[5]。多数学者推荐 PAH 患者吸氧以维持血
氧饱和度在 90% 以上,低氧血症可能是 PAH 患者
吸氧的主要指征^[5]。研究表明,每天吸氧 12 h 以上
对儿童 PAH,尤其 PAH-CHD 患儿的生存有益^[6]。
尽管华法林抗凝治疗已广泛应用于成人 IPAH,但目
前尚没有儿童口服抗凝剂的疗效和风险/效益比的
资料。对于右心室容量负荷过大的 PAH 患者可予
以利尿剂治疗;地高辛可增加心输出量,对由右心功
能不全和低心排综合征引起的 PAH 有效。

2.2 钙通道阻滞剂

钙通道阻滞剂(calcium channel blockers, CCB)
通过抑制平滑肌细胞的慢通道钙离子内流,舒张肺
血管平滑肌,适用于治疗急性血管扩张试验阳性的
PAH 患者,常用药物有硝苯地平 and 氨氯地平等。
CCB 能显著改善血管扩张试验阳性的 IPAH 患者的
生存率,但只有 10% 的成年 PAH 患者为急性血管
扩张试验阳性,而且其最佳有效剂量远高于治疗高
血压的常规用量,如硝苯地平 180 ~ 240 mg/d^[5]。
应用 CCB 治疗 PAH 需逐渐摸索患者的耐受剂量,
注意药物副作用,必须避免选择维拉帕米等有明显
负性肌力作用的药物。研究提示,CCB 对血管扩张
试验阳性的 PAH 儿童同样有效,但并无统一的剂量
用法可以推荐,主要取决于能否耐受^[7]。

2.3 前列腺素类药物

IPAH 患者肺动脉的前列环素合成酶表达下降,
而且存在血栓素和前列环素代谢的不平衡。前列环
素及其类似物通过增加细胞内 cAMP 水平来舒张血
管、抑制血小板聚集。

2.3.1 依前列醇 前列环素类药物的出现给
PAH 的治疗带来了突破性进展,依前列醇(epoprostenol)是最早应用于临床的前列环素类药物。多中
心研究证明,依前列醇能显著改善成人 IPAH 患者
的症状、血流动力学及生存期,其主要的副作用包括
面部潮红、头痛、下颌疼痛、腹部痉挛和腹泻^[8]。
Barst 等^[8]发现,急性血管扩张试验阴性的 PAH 患
儿和 CCB 无效的阳性患儿静脉使用依前列醇后,在
改善生存、血流动力学及缓解症状方面至少能够获
得与成人相似的疗效。另一个前瞻性的研究进一步

证实了依前列醇的疗效,IPAH 和 PAH-CHD 患儿接
受依前列醇治疗获得的血流动力学改善至少能持续
3 年^[9]。但依前列醇的半衰期只有 3 ~ 6 min,因此
需要通过静脉留置针持续给药,这限制了它的临床
使用;儿童患者的剂量也需摸索确定,一般从每分钟
2 ng/kg 开始,根据治疗反应和副作用逐渐增加到合
适用量,最高可达每分钟 63 ng/kg^[9]。

2.3.2 曲前列环素 曲前列环素(treprostinil)是
一种与依前列醇药理作用相似的前列环素类似物,
稳定性好,其半衰期为 4 ~ 5 h,可以皮下给药。研究
显示,连续皮下注射曲前列环素能改善成年 PAH 患
者的肺血流动力学和运动耐量,并对长期生存有利,
但注射部位有较明显的局部疼痛^[10],这种局部疼
痛,限制了约 10% 的成年患者的治疗,更限制了其
在儿童中的使用。一项涉及 8 例难治性儿童 PAH
的小样本试验显示,平均每分钟皮下注射 40 ng/kg
的曲前列环素能改善其中 7 名患儿的心功能分级、
血流动力学和运动耐量^[11]。曲前列环素也可以静
脉给药、口服或吸入,但这些给药途径对 PAH 患者
的疗效目前正处于研究阶段,初步结果提示吸入给
药对成人 PAH 安全有效^[12]。最近发现,曲前列环
素还能通过增加 PAH 患儿的内皮祖细胞的数目及
其血管生成潜能发挥治疗作用^[13]。

2.3.3 伊洛前列素 伊洛前列素(iloprost)是一
种相对稳定的前列环素类似物,半衰期为 20 ~
30 min。随机对照试验显示,每天吸入 6 ~ 9 次伊洛
前列素能改善重度成年 PAH 患者的心功能分
级^[14]。但关于伊洛前列素在儿童中的使用经验非
常有限。2008 年, Ivy 等^[15]报告了伊洛前列素在
22 个 PAH 患儿中的疗效和安全性的数据:用法为每
次吸入 5 μg(初次 2.5 μg),每 3 h 一次,用药后很
快出现 mPAP 下降等效应,但似乎伴有支气管收缩
的副作用;使用 6 个月后,35% 的患儿心功能分级得
到改善,50% 维持不变,15% 下降;9 名原本使用静
脉前列腺素的患儿,有 8 人成功过渡为吸入伊洛前
列素;36% (8/22) 的儿童由于气道反应性降低、临
床恶化或死亡而终止长期应用伊洛前列素。作者认
为,吸入性伊洛前列素可能对儿童 PAH 有效,但由
于临床恶化、副作用以及需要经常吸入导致依从性
差等因素限制了患儿的长期应用。贺彦等^[16]探讨
了伊洛前列素对 13 例先天性心脏病患儿术后 PAH
的短期疗效,用法为每分钟 25 ng/kg、每次吸入
10 min,每 4 h 一次,发现可以显著降低肺动脉压
力、改善肺循环血流动力学。最近的一项涉及体外
循环术后婴幼儿的随机开放研究发现,8 例吸入伊

洛前列素与7例吸入一氧化氮的患儿在mPAP、机械通气时间及肺高压危象发作方面差异无统计学意义,作者认为每2 h吸入0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 伊洛前列素对婴幼儿安全,但不能消除肺高压危象发作^[17]。

2.3.4 贝前列素 贝前列素(beraprost)也是一种较稳定的前列环素类似物,半衰期为1~2 h,可以口服。随机对照研究提示,贝前列素能改善成年PAH患者的运动耐量,但只能持续3~6个月。除了2篇个案报道^[18-19],目前没有关于贝前列素在儿童PAH应用的可靠资料。

2.4 内皮素受体拮抗剂

目前认为,PAH存在内皮素系统的过度激活。内皮素-1(endothelin-1, ET-1)是一种强效的内源性血管收缩剂,通过肺血管平滑肌细胞上的两种亚型受体(ETA和ETB)发挥作用。尽管两种亚型受体存在功能差异,但非选择性ETA/ETB受体拮抗剂和选择性ETA受体拮抗剂对PAH患者同样有效。

2.4.1 波生坦 波生坦(bosentan)是可以口服的非选择性内皮素受体拮抗剂。目前已开展了关于波生坦治疗成人PAH的多个随机对照研究,包括IPAH、PAH-CHD、PAH-CTD及艾森曼格综合征等,这些均显示波生坦对成人PAH有效,包括改善运动耐量、心功能分级及临床恶化的时间等^[20]。成人推荐用法为:初始剂量62.5 mg,每天2次,4周后加量为125 mg;每天2次维持治疗。目前尚未开展波生坦在PAH患儿中的随机对照试验,但已有一些波生坦在PAH患儿非对照、观察性研究中的报告。在一项涉及19名PAH患儿的开放研究中,波生坦按以下用法给药:体重10~20 kg患儿31.25 mg,每天2次;体重20~40 kg患儿62.5 mg,每天2次;体重40 kg以上患儿125 mg,每天2次,发现波生坦耐受性良好,应用12周后可改善肺血流动力学^[21]。Rosenzweig等^[22]评价了波生坦治疗78例PAH患儿的远期结果:46%的患儿心功能分级得到改善,44%维持不变,随访9个月后肺血流动力学得到改善;Kaplan-Meier生存分析显示,1年和2年生存率分别为98%和91%,表明这些接受波生坦治疗及附加疗法的PAH患儿的生存情况获得了改善。一项包含10名儿童和20名成人体肺分流相关PAH患者的开放研究发现,波生坦使成人和儿童PAH都得到短期的改善,但远期随访提示两组的后续疗效都逐渐下降^[23]。Ivy等^[24]报告了在临床实际情况下波生坦治疗86例儿童PAH(44例先前已使用前列素类药物)的长期结果显示,患儿4年生存率为82%,但仍有54%发生疾病进展。波生坦的不良反应主要

是肝功能损害,但是至今尚无永久性肝功能损害的报道,用药期间需每月复查肝功能,儿童发生肝功能损害的概率似乎比成人低。多中心开放研究显示,以2 mg/kg,每天2次的用量时波生坦的利益/风险比最理想^[25]。徐卓明等^[26]用波生坦治疗32例儿童PAH-CHD,使用剂量为:体重<10 kg患儿15.625 mg/d;体重10~20 kg患儿31.25 mg/d;体重20~40 kg患儿62.5 mg/d;体重40 kg以上患儿125 mg/d,结果也支持波生坦能改善心功能分级和运动耐量。最近发表的包括42例IPAH和59例PAH-CHD患儿的回顾性研究,分析了波生坦的长期疗效,平均疗程31.5个月,最长随访5年,患儿心功能和运动耐量的改善能维持3年以上,所有101例患儿的1年、2年、3年及5年生存率分别为96%、89%、83%和60%,提示波生坦能够减缓儿童PAH的进展^[27]。

2.4.2 西他生坦 西他生坦(sitaxentan)是一种具有高度选择性的ETA受体拮抗剂,随机对照试验表明,其能改善16岁以上PAH患者(包括IPAH、PAH-CHD、PAH-CTD)的运动耐量和血流动力学,西他生坦疗效的持续性已经在一个开放研究中得到证明^[28]。除了6个PAH患儿进入2002年的一项试点研究外,没有西他生坦在儿童中使用的其他资料^[29]。

2.4.3 安倍生坦 安倍生坦(ambisentan)是一种口服的选择性ETA受体拮抗剂。随机对照试验显示,安倍生坦能够改善患者的运动耐量、血流动力学和临床恶化时间,效果与其他ETA受体拮抗剂相当^[30-31]。安倍生坦容易耐受,发生肝功能损害的风险低,但至今还没有在儿童中使用的数据。

2.5 磷酸二酯酶-5抑制剂

磷酸二酯酶-5(PDE-5)能选择性水解cGMP,因此抑制这种酶的活性就可以通过NO/cGMP途径诱导血管扩张,而且PDE-5抑制剂还具有抗增殖效应。

2.5.1 西地那非 随机对照试验显示,西地那非(sildenafil)能改善成年IPAH、PAH-CHD、PAH-CTD患者的运动耐量和血流动力学^[32]。一项随访1年的包括各种PAH患儿的开放研究提示,口服西地那非(0.25~1 mg/kg,每天4次)能改善患儿的运动耐量和血流动力学,而且西地那非容易耐受,未发现有明显的副作用^[33]。最近发表的几个小样本对照研究均显示,西地那非能有效改善先天性心脏病患儿术前及术后的肺动脉高压^[34-36],但西地那非的疗效仍有待于大样本的随机对照研究验证。国内已有多

家单位开展了西地那非的尝试治疗,如顾虹等^[37]以口服西地那非(0.25~1 mg/kg,每天3次)治疗13例儿童PAH-CHD,随访9.5个月,提示能显著改善患儿的运动耐量、降低肺血管阻力。

2.5.2 他达拉非 他达拉非(tadalafil)也是选择性的PDE-5抑制剂,作用时间长、可每日给药一次,随机对照试验显示他达拉非对成人PAH有效,且耐受性良好^[38]。目前没有关于他达拉非在儿童PAH中使用的数据。

2.5.3 伐地拉非 伐地拉非是另一个选择性的PDE-5抑制剂,它对PDE-5的抑制作用强,起效快。Jing等^[39]多中心、随机对照研究的结果显示每次5 mg,每天2次伐地拉非对成人PAH有效,且容易耐受^[39]。但目前没有伐地拉非在儿童PAH中使用的数据。

2.6 联合治疗

虽然上述3类药物都能单独改善PAH患者的心功能分级、运动耐量和血流动力学,但它们都不能完全恢复患者的运动耐量。除了少数急性血管扩张试验阳性的患者外,几乎没有疗法能使mPAP下降超过20%。从理论上讲,联合针对不同病理生理机制的靶向药物,可以获得最大的治疗效能,而且还可能减少药物的副作用。目前尚无联合治疗的适用标准,也不清楚初始治疗时就采用联合治疗还是单药治疗无效后改为2联或3联治疗两者哪个对患者更有利。目前正在积极开展各种联合治疗方案对成年PAH患者的疗效和安全性的研究^[5]。

3 新型药物 Rho 激酶抑制剂

法舒地尔(fasudil)是目前唯一在临床上使用的Rho激酶抑制剂类药物。1996年法舒地尔作为改善蛛网膜下腔出血后引起的脑血管痉挛药物在日本上市后,其对于肺血管的作用也逐渐受到关注^[40]。2006年Ishikura等^[41]首先报道了单次静脉给药30 mg法舒地尔对8例成人PAH具有瞬时疗效。Fujita等^[42]报道,吸入30 mg法舒地尔也可降低平均肺动脉压和肺血管阻力。李运德等^[43]的临床观察也支持法舒地尔对成人PAH有短期疗效。Li等^[44]研究发现对12例PAH-CHD患儿单次静脉给予30 mg/kg法舒地尔,能显著降低肺动脉收缩压和肺血管阻力,增加心输出量,而体循环收缩压只轻微下降。这些小样本的临床观察研究和相关的基础研究^[40]提示法舒地尔有望成为治疗PAH的新型药物,但目前尚无法舒地尔对成人和儿童PAH长期疗

效的相关资料。需要开展随机大样本临床试验,探讨法舒地尔对PAH的长期疗效。

综上所述,前列环素类似物、内皮素受体拮抗剂及选择性PDE-5抑制剂等3类药物在近10年显著改善了PAH患儿的预后。但这些数据多来自小样本、非对照的研究,有必要开展进一步、大样本的随机对照试验,以增加临床经验。由于PAH仍然无法治愈,同时还必须努力研发新的靶向药物。目前,内皮细胞NO合酶偶联剂西氯他宁(cicletanine)、可溶性鸟苷酸环化酶激动剂riociquat、血小板源性生长因子2受体阻滞剂伊马替尼(imatinib)及多种激酶的抑制剂索拉菲尼(sorafenib)等多种新药正在进行I或II期临床试验^[5]。随着PAH发病机制的进一步阐明和新型药物的出现,本病的结局有望进一步改善。

[参 考 文 献]

- [1] Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(1 Suppl): S55-S66.
- [2] Fraisse A, Jais X, Schleich JM, di Filippo S, Maragnès P, Beghetti M, et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2010, 103(2): 66-74.
- [3] Rich JD, Shah SJ, Swamy RS, Kamp A, Rich S. Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practice[J]. Chest, 2011, 139(5): 988-993.
- [4] McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association[J]. Circulation, 2009, 119(16): 2250-2294.
- [5] Agarwal R, Gomberg-Maitland M. Current therapeutics and practical management strategies for pulmonary arterial hypertension[J]. Am Heart J, 2011, 162(2): 201-213.
- [6] Bowyer JJ, Busst CM, Denison DM, Shinebourne EA. Effect of long term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease[J]. Br Heart J, 1986, 55(4): 385-390.
- [7] Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children[J]. Circulation, 1999, 99(9): 1197-1208.
- [8] Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group[J]. N Engl J Med, 1996, 334(5): 296-302.
- [9] Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension[J]. Heart, 2007, 93(6): 739-743.
- [10] Mathier MA, McDevitt S, Saggarr R. Subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension: practical considerations[J]. J

- Heart Lung Transplant, 2010, 29(11): 1210-1217.
- [11] Levy M, Celermajer DS, Bourges-Petit E, Del Cerro MJ, Bajolle F, Bonnet D. Add-on therapy with subcutaneous treprostinil for refractory pediatric pulmonary hypertension[J]. J Pediatr, 2011, 158(4): 584-588.
- [12] McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapsos VF, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(18): 1915-1922.
- [13] Smadja DM, Mauge L, Gaussem P, d'Audigier C, Israel-Biet D, Celermajer DS, et al. Treprostinil increases the number and angiogenic potential of endothelial progenitor cells in children with pulmonary hypertension[J]. Angiogenesis, 2011, 14(1): 17-27.
- [14] Baker SE, Hockman RH. Inhaled iloprost in pulmonary arterial hypertension[J]. Ann Pharmacother, 2005, 39(7-8): 1265-1274.
- [15] Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory GB Jr, Beghetti M, Barst RJ, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(2): 161-169.
- [16] 贺彦,刘迎龙,王旭. 吸入伊洛前列素对先天性心脏病患儿术后肺动脉高压的治疗作用[J]. 中国小儿急救医学, 2009, 16(3): 231-233.
- [17] Loukanov T, Bucsenec D, Springer W, Sebening C, Rauch H, Roesch E, et al. Comparison of inhaled nitric oxide with aerosolized iloprost for treatment of pulmonary hypertension in children after cardiopulmonary bypass surgery[J]. Clin Res Cardiol, 2011, 100(7): 595-602.
- [18] 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.
- [19] Oyamada J, Toyono M, Shimada S, Aoki-Okazaki M, Tamura M, Takahashi T. Long-term administration of beraprost sodium for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease[J]. Intern Med, 2009, 48(17): 1531-1534.
- [20] Mathier MA, Ishizawa D. Bosentan[J]. Expert Opin Pharmacother, 2010, 11(6): 1023-1034.
- [21] Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Clin Pharmacol Ther, 2003, 73(4): 372-382.
- [22] Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(4): 697-704.
- [23] van Loon RL, Hoendermis ES, Duffels MG, Vonk-Noordegraaf A, Mulder BJ, Hillege HL, et al. Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist? [J]. Am Heart J, 2007, 154(4): 776-782.
- [24] Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarié JC, Brand M, Rosenberg D, Barst RJ. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings[J]. Am J Cardiol, 2010, 106(9): 1332-1338.
- [25] Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, Fraisse A, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study[J]. Br J Clin Pharmacol, 2009, 68(6): 948-955.
- [26] 徐卓明,朱丽敏,蔡小满,季罡,刘锦芬,苏肇伉. 波生坦治疗儿童先天性心脏病相关肺动脉高压的疗效观察[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(30): 2106-2109.
- [27] Hislop AA, Moledina S, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children[J]. Eur Respir J, 2011, 38(1): 70-77.
- [28] Benza RL, Barst RJ, Galie N, Frost A, Girgis RE, Highland KB, et al. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a 1-year, prospective, open-label observation of outcome and survival[J]. Chest, 2008, 134(4): 775-782.
- [29] Barst RJ, Rich S, Widlitz A, Horn EM, McLaughlin V, McFarlin J. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study[J]. Chest, 2002, 121(6): 1860-1868.
- [30] Blalock SE, Matulevicius S, Mitchell LC, Reimold S, Warner J, Peshock R, et al. Long-term outcomes with ambrisentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension[J]. J Card Fail, 2010, 16(2): 121-127.
- [31] Cartin-Ceba R, Swanson K, Iyer V, Wiesner RH, Krowka MJ. Safety and efficacy of ambrisentan for the treatment of portopulmonary hypertension[J]. Chest, 2011, 139(1): 109-114.
- [32] Ramani GV, Park MH. Update on the clinical utility of sildenafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. Drug Des Devel Ther, 2010, 4: 61-70.
- [33] Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study[J]. Circulation, 2005, 111(24): 3274-3280.
- [34] Goldberg DJ, French B, McBride MG, Marino BS, Mirarchi N, Hanna BD, 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.
- [35] Palma G, Giordano R, Russolillo V, Cioffi S, Palumbo S, Mucerno M, et al. Sildenafil therapy for pulmonary hypertension before and after pediatric congenital heart surgery[J]. Tex Heart Inst J, 2011, 38(3): 238-242.
- [36] Fraisse A, Butrous G, Taylor MB, Oakes M, Dilleen M, Wessel DL. Intravenous sildenafil for postoperative pulmonary hypertension in children with congenital heart disease[J]. Intensive Care Med, 2011, 37(3): 502-509.
- [37] 顾虹,卓玲,李强强,刘海菊,刘天洋,郭保静,等. 西地那非在儿童先天性心脏病相关性肺动脉高压中的应用[J]. 心肺血管病杂志, 2011, 30(3): 191-194.
- [38] Levin YD, White RJ. Novel therapeutic approaches in pulmonary arterial hypertension: focus on tadalafil[J]. Drugs Today (Barc), 2011, 47(2): 145-156.
- [39] Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, Wu BX, Xu KF, Zhu XY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(12): 1723-1729.
- [40] 吴文汇,张锐. 法舒地尔治疗肺动脉高压研究[J]. 临床药物治疗杂志, 2011, 9(1): 21-25.
- [41] Ishikura K, Yamada N, Ito M, Ota S, Nakamura M, Isaka N, et al. Beneficial acute effects of rho-kinase inhibitor in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Circ J, 2006, 70(2): 174-178.
- [42] Fujita H, Fukumoto Y, Saji K, Sugimura K, Demachi J, Nawata J, et al. Acute vasodilator effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Heart Vessels, 2010, 25(2): 144-149.
- [43] 李运德,程应樟,邬涛. 盐酸法舒地尔治疗肺动脉高压疗效观察[J]. 江西医药, 2011, 46(5): 402-403.
- [44] Li F, Xia W, Yuan S, Sun R. Acute inhibition of Rho-kinase attenuates pulmonary hypertension in patients with congenital heart disease[J]. Pediatr Cardiol, 2009, 30(3): 363-366.

(本文编辑:邓芳明)