·综 述·

各类型肺动脉高压的靶向药物治疗

殷嘉晨[1,2,3]，徐 媛[3]，俞砚喆[4]，陈琮玲[1,2,3]，丁选胜[2]，张晋萍[3*]

（1. 中国药科大学南京鼓楼医院药学部，江苏南京 210009；2. 中国药科大学基础医学与临床药学学院，江苏南京 210009；3. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部，江苏南京 210008；4. 南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸与危重症医学科，江苏南京 210008）

摘要：动脉性肺动脉高压（pulmonary arterial hypertension，PAH）靶向药物自上市以来有效减轻 PAH 患者临床症状、提高运动耐量，从而显著改善预后。目前，大多数靶向药物研究集中于 PAH，对于肺部疾病 / 缺氧性肺动脉高压、肺动脉阻塞性疾病相关肺动脉高压，PAH 靶向药物近年来临床证据也有所增加。基于此，该文对 PAH 靶向药物对各类肺动脉高压的研究进展作一综述，为临床合理用药提供参考。

关键词：肺动脉高压；靶向药物；药物治疗

中图分类号：R544.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）12-1330-05

DOI：10.13683/j.wph.2023.12.015

Targeted drug therapy for various types of pulmonary hypertension

YIN Jiachen[1,2,3], XU Yuan[3], YU Yanzhe[4], CHEN Congling[1,2,3], DING Xuansheng[2], ZHANG Jingping[3*]

（*1. Department of Pharmacy, China Pharmaceutical University Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China; 2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China; 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China; 4. Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China*）

Abstract: Target drugs for pulmonary arterial hypertension（PAH）have alleviated the clinical symptoms and improved exercise tolerance, accordingly significantly improved the prognosis of PAH patients since launched into the market. Presently most targeted drugs research focused on PAH. For pulmonary hypertension associated with lung diseases and/or hypoxia, and pulmonary hypertension associated with pulmonary artery obstructions, the clinical treatment evidence of PAH targeted drugs has increased in recent years. Based on this, this article reviewed the progress of PAH targeted drugs on different types of pulmonary hypertension, and provided reference for clinical rational drug use.

Key words: pulmonary hypertension; targeted drug; drug trerapy

肺动脉高压（pulmonary hypertension，PH）是一种肺血管阻力进行性升高的血流动力学异常状态，可导致右心负荷增大和右心功能不全，其可源自肺血管本身病变，也可继发于其他心肺或系统性疾病，病因广泛，发病率和死亡率均较高[1—3]。根据不同病因和发病机制可将 PH 分为 5 类：动脉性 PH（pulmonary arterial hypertension，PAH）、左心疾病相关 PH（pulmonary hypertension associated with left heart disease，LHD-PAH）、肺部疾病 / 缺氧性 PH、肺动脉阻塞性疾病相关 PH 及未明和（或）多因素相关 PH[4]。左心疾病为 PH 最常见病因，而先天性心脏病为我国 PAH 最常见病因。结缔组织疾病相关 PH（pulmonary hypertension associated with connective tissue disease，CTD-PAH）中最常见病因为系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus）。慢性血

收稿日期：2023-06-19

作者简介：殷嘉晨，硕士研究生，研究方向：临床药学、医院药学研究。

通信作者：张晋萍，主任药师，研究方向：临床药学、医院药学研究。

栓栓塞性PH(chronic thromboembolic pulmonary hypertension，CTEPH)在肺动脉阻塞性疾病相关PH中最常见。虽然PAH为罕见病，但总体而言，PH在临床上并不少见[5]。对于各类PH，国内外指南共识均推荐探讨病因、积极治疗原发病，加强随访[6]。由于缺乏更积极、有效的治疗方案，即使循证证据不足，临床上仍会将PAH靶向药物用于控制各类其他疾病相关PH。但由于不同类别PH的病因和发病机制不同，PAH靶向药物应用于各类PH的效果差异较大，本文对近年各类PH的靶向药物治疗进展作一综述。

1 靶向药物分类及治疗策略

1.1 靶向药物分类

目前，临床上PAH靶向药物主要包括一氧化氮(nitric oxide，NO)途径药物5型磷酸二酯酶抑制剂(phosphodiesterase type 5 inhibitor，PDE-5i)、可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase，sGC)激动剂、内皮素受体拮抗剂(endothelin receptor antagonist，ERA)、前列环素途径药物前列环素类似物及前列环素受体激动剂等。NO是人体内重要的血管扩张因子，可激活sGC、增加环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate，cGMP)的生成，PDE-5i可减少cGMP的降解、维持其浓度，从而扩张血管，阻止细胞增殖。在疾病进展过程中，肺血管内皮功能下降，NO生成长期、慢性受损[7]，PDE-5i效果欠佳时可换用利奥西呱(riociguat)。内皮素-1与肺动脉平滑肌细胞中的内皮素受体A、内皮素受体B结合，引起血管收缩、平滑肌增殖、肺血管重构，ERA通过阻断内皮素与受体结合发挥治疗作用。前列环素类药物作用于前列环素受体，可促进环磷酸腺苷生成，产生明显的舒张血管、抑制血小板聚集及平滑肌细胞增殖效果，详见表1。

1.2 PH治疗策略

特发性PAH(idiopathic pulmonary arterial hypertension，IPAH)、遗传性PH等PAH患者在经右心导管确诊时，应进行急性血管反应试验(acute vasoreactivity testing，AVT)，结果为阳性者可长期应用高剂量钙离子阻断剂[8]。对于合并心肺疾病的AVT阴性者，治疗策略与不合并心肺疾病者不同[4]。存在肥胖、高血压(hypertension)、糖尿病(diabetes mellitus)、冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease)及肺实质性疾病等心肺疾病患者，PAH靶向药物治疗反应差，推荐PDE-5i或ERA个体化单药治疗并规律随访评估[4]。不合并心肺疾病的患者，根据临床症状、血流动力学参数等进行风险分层，初诊时处于低、中危者推荐PDE-5i联合ERA治疗，

表1 临床常见PAH靶向药物
Table 1 Common PAH targeted drugs in clinic

靶向治疗药物		常用剂量	不良反应
NO途径药物	西地那非(sildenafil)	20～80 mg，一日3次，口服 10 mg，一日3次，静脉注射	头痛，脸红，鼻衄
	他达拉非(tadalafil)	20～40 mg，一日1次，口服	头痛，脸红，手臂、下颌疼痛，视力模糊
	伐地那非(vardenafil)	5 mg，一日2次，口服	头痛，脸红
	利奥西呱	2.5 mg，一日2次，口服	低血压，呼吸道出血，头痛，以及消化不良
内皮素受体拮抗剂	波生坦(bosentan)	62.5～125 mg，一日2次，口服	肝毒性，水肿，腹痛，恶心，皮疹，致畸
	安立生坦(ambrisentan)	5～10 mg，一日1次，口服	外周水肿，疲劳，腹痛，便秘，贫血，致畸
	马昔腾坦(macitentan)	10 mg，一日1次，口服	血红蛋白降低，头痛，支气管炎，致畸
前列环素途径药物	依前列醇(epoprostenol)	2～4 ng/(kg·min)至20～40 ng/(kg·min)	头痛，腹泻，低血压，以及输注部位疼痛、感染
	曲前列环素(treprostinil)	1.25 ng/(kg·min)至20～80 ng/(kg·min)；18～54 mg，一日4次，静脉输液	头痛，腹泻，低血压，以及输注部位疼痛、感染
	伊洛前列素(iloprost)	10～20 μg，每4小时给药1次，静脉输液	脸红，头痛，咳嗽，全身性血管扩张
	司来帕格(selexipag)	200～1 600 μg，一日2次，口服	头痛，腹泻，恶心呕吐，下颌、肢体疼痛

高危患者推荐 PDE-5i、ERA 及静脉 / 皮下前列环素类似物初始三联治疗[9—12]。随访评估为低危的患者继续原治疗方案；中低危患者在 PDE-5i 联合 ERA 基础上可加用司来帕格[4,13]，或从 PDE-5i 转为利奥西呱[14]；中高危或高危患者应尽快接受包括前列环素类似物（静脉 / 皮下）的三通路联合治疗[4]。

2 各类 PH 的靶向药物治疗

2.1 PAH

2.1.1 CTD-PAH

目前大多数随机对照研究纳入对象均包含 CTD-PAH 患者，其治疗策略与 IPAH 基本相同[4]。根据 PAH 风险等级积极进行靶向联合治疗并规律随访、调整用药，同时根据 CTD 类型、病情活动度、病程及受累器官综合评估后进行个体化免疫抑制治疗[1]，实现 CTD 和 PAH 双重达标[15]。需注意 CTD 可并发左心疾病、间质性肺病（interstitial lung disease，ILD）和静脉血栓栓塞，出现 PAH 与 LHD-PH、ILD 相关肺动脉高压（pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease，ILD-PH）及 CTEPH 等其他类 PH 共存的情况[16—17]，需根据右心导管明确属于哪类 PH 后根据不同治疗策略进行靶向治疗[4,15,18]。

2.1.2 门脉性 PH（pulmonary hypertension associated with portal hypertension，PoPH）

PoPH 治疗策略与 IPAH 基本相同，需额外注意肝脏疾病的严重程度以及药物对肝功能的影响[1]。安立生坦单药可改善 PoPH 患者的血流动力学参数和心功能分级[19]。PORTICO 研究指出相对其他 ERA，马昔腾坦肝脏安全性良好，可改善 PoPH 患者肺血管阻力及血流动力学参数[20]，肝功能损伤严重者在密切监测肝功能的情况下可考虑应用[1]。PoPH 患者联合靶向治疗方案较单药治疗对预后的影响尚不明确[21]。进行肝移植的患者需使用靶向药物严格维持血流动力学稳定，以改善移植后生存情况[21—22]。利奥西呱易在肝脏蓄积，严重肝功能损伤（Child-Paugh 分级 C 级）的 PoPH 患者慎用[1]。

2.1.3 先天性心脏病相关 PAH（pulmonary arterial hyper-tension associated with congenital heart disease，CHD-PAH）

动力型 CHD-PAH 可选择手术封堵缺损，阻力型 CHD-PAH 可使用 PAH 靶向药物＋心肺联合移植或肺移植联合心脏缺损修补[5,23]。目前，CHD-PAH 患者的靶向药物治疗方案仍根据临床经验进行个体化治疗[24]，三大类 PAH 靶向药物在心脏缺损修补术前、术后短期或长期服用均可改善患者运动耐量、血流动力学参数及长期预后[25]。前列环素类药物可能对于艾森曼格综合征（eisenmenger syndrome）患者效果更佳，可作为升级药物用于治疗[4,26]。PAH 伴心房小缺损以及先天性心脏病修补术后持续存在的 PAH 的治疗策略与 IPAH 类似[4]。

2.2 LHD-PH

LHD-PH 临床上较常见，需与 PAH 合并左心疾病鉴别，目前 LHD-PH 患者应用 PAH 靶向药物的获益尚不明确[1]，以治疗基础疾病为主[4]。早年研究提示，西地那非可改善射血分数降低心力衰竭（heart failure with reduced ejection fraction，HFrEF）患者血流动力学[27]，但由于研究规模小且近年研究结果不一致[28]，无法确定西地那非对 HFrEF 患者症状、运动能力和生活质量是否具有改善作用。但基于目前循证医学证据，此类患者不推荐常规使用 PAH 靶向药物。

2.3 肺部疾病 / 缺氧性 PH

此类患者以治疗原发病为主，PAH 靶向药物应用不当易加重患者肺部通气功能、血流动力学和运动耐量的恶化，需谨慎使用[4,29—30]。重度慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）相关 PH 患者可考虑使用西地那非，以改善肺血管阻力和生活质量[30—32]，并积极随访，个体化调整用药方案。INCREASE 研究表明，雾化吸入曲前列环素可显著改善 ILD-PH 患者 6 分钟步行距离（six-minute walk distance，6MWD），疾病恶化和死

亡风险[33]。BREEZE 研究显示，51 例患者在接受曲前列环素雾化吸入治疗稳定病情后改用曲前列环素干粉吸入剂，患者 6MWD 及生活质量均获得显著改善[34]，该结果提示 ILD-PH 患者从曲前列环素吸入溶液过渡到干粉吸入剂是安全、有效的。2022 年 5 月美国 FDA 批准曲前列环素吸入溶液及干粉吸入剂用于 PAH 及 ILD-PH 的治疗，这也是目前仅有的获批用于治疗 ILD-PH 的药物。多项研究提示利奥西呱、安立生坦禁用于 ILD 患者，因其可增加 ILD 患者的临床恶化风险、住院率及死亡率[35—38]。

2.4 肺动脉阻塞性疾病相关 PH

肺动脉阻塞性疾病相关 PH 以 CTEPH 为主，肺动脉内膜剥脱术（pulmonary endarterectomy，PEA）是惟一根治手段。对于无法手术或术后残留 PH 者，可选择 PAH 靶向药物治疗[39]。利奥西呱是惟一被 FDA 批准用于 CTEPH 治疗的 PAH 靶向药物。PATENT-1 和 CHEST-1 研究指出，利奥西呱（一日 3 次，每次 2.5 mg，口服）可改善 CTEPH 患者 6MWD、肺动脉阻力、WHO 心功能等级，降低氨基末端脑钠肽前体水平，缩短临床恶化时间，提高患者生活质量[40]。对于无法手术的 CTEPH 患者，口服马昔腾坦及皮下注射曲前列环素是安全、有效的治疗方法，能改善患者 6MWD、肺动脉阻力、氨基末端脑钠肽前体水平及生存时间[41—43]。此类患者 PAH 靶向药物多药联合治疗与手术治疗时机微妙，且药物远期预后需进一步研究确定[44]。需注意单纯药物治疗效果有限，球囊肺动脉成形术作为一种新兴的微创血管介入治疗手段，建议尽早用于不能行 PEA 手术或术后持续性、再发性 PH 患者[45]。

3 结语

临床上 PH 患者常合并多种病理情况，需要明确病因，准确分类，根据不同类型 PH 的治疗策略合理使用药物。PAH 靶向药物用于治疗各类 PH 的结果存在差异，需要进一步研究。各 PAH 靶向药物对不同肺部疾病疗效差异较大，目前尚无随机对照研究证实 PAH 靶向药物可使 LHD-PAH 患者获益。PAH 靶向药物对各类肺动脉高压患者长期生存的影响仍需进一步评估，未来需要更多的高质量循证医学证据及真实世界研究为不同类型肺动脉高压的治疗提供依据。

参考文献：

[1] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(1): 11-51.

[2] 罗勤, 柳志红. 肺动脉高压靶向药物治疗原则与进展[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(6): 611-614.

[3] 翟振国, 谢万木, 王辰. 肺动脉高压的概念和临床分类[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(9): 651-653.

[4] 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.

[5] 顾虹.《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)》解读——聚焦先天性心脏病相关肺动脉高压[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(10): 855-858.

[6] 万钧, 翟振国. 肺动脉高压临床诊治和管理中需要关注的热点问题——基于《2022 ESC/ERS肺动脉高压诊治指南》与《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)》的比较与解读[J]. 中国全科医学, 2023, 26(3): 255-261.

[7] Sherman AE, Saggar R, Channick RN. Update on medical management of pulmonary arterial hypertension[J]. Cardiol Clin, 2022, 40(1): 13-27.

[8] Sitbon O, Humbert M, Jais X, *et al*. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Circulation, 2005, 111(23): 3105-3111.

[9] Kozu K, Sugimura K, Ito M, *et al*. Current status of long-term prognosis among all subtypes of pulmonary hypertension in Japan[J]. Int J Cardiol, 2020, 300: 228-235.

[10] Boucly A, Savale L, Jaïs X, *et al*. Association between initial treatment strategy and long-term survival in pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 204(7): 842-854.

[11] Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, *et al*. Three- versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(14): 1393-1403.

[12] 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.

[13] 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.

[14] 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.

[15] 钱君岩, 赵久良, 王迁, 等.《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)》解读——结缔组织病相关肺动脉高压[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(12): 1030-1034.

[16] Launay D, Sobanski V, Hachulla E, *et al*. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes[J]. Eur Respir Rev, 2017, 26(145): 170056.

[17] Coghlan JG, Wolf M, Distler O, *et al*. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis[J]. Eur Respir J, 2018, 51(4): 1701197.

[18] 赵元, 杨晓曦, 黄璨, 等. 系统性红斑狼疮并发Ⅱ型肺高压1例[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(9): 1049-1052.

[19] Preston IR, Burger CD, Bartolome S, *et al*. Ambrisentan in portopulmonary hypertension: a multicenter, open-label trial[J]. J Heart Lung Transplant, 2020, 39(5): 464-472.

[20] Sitbon O, Bosch J, Cottreel E, *et al*. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension(PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(7): 594-604.

[21] Savale L, Guimas M, Ebstein N, *et al*. Portopulmonary hypertension in the current ERA of pulmonary hypertension management[J]. J Hepatol, 2020, 73(1): 130-139.

[22] 常春艳, 杨松. 肺动脉高压靶向药物联合治疗门脉性肺高血压1例并文献综述[J]. 肝脏, 2021, 26(9): 1052-1054.

[23] 杨思慧, 张智伟. 先天性心脏病合并肺动脉高压的研究进展[J]. 岭南心血管病杂志, 2019, 25(3): 361-364.

[24] Monfredi O, Heward E, Griffiths L, *et al*. Effect of dual pulmonary vasodilator therapy in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a retrospective analysis[J]. Open Heart, 2016, 3(1): e000399.

[25] 卢嘉宾, 兰祖, 韦庆, 等. 波生坦联合西地那非在先天性心脏病合并肺动脉高压患者中的应用进展[J]. 中国当代医药, 2023, 30(3): 53-56.

[26] 李强, 况虹宇, 易岂建. 肺动脉高压靶向药物改善艾森门格综合征运动耐量及相关因素的meta分析[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(5): 403-411.

[27] Lewis GD, Shah R, Shahzad K, *et al*. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension[J]. Circulation, 2007, 116(14): 1555-1562.

[28] Cooper TJ, Cleland JGF, Guazzi M, *et al*. Effects of sildenafil on symptoms and exercise capacity for heart failure with reduced ejection fraction and pulmonary hypertension(the SilHF study): a randomized placebo-controlled multicentre trial[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(7): 1239-1248.

[29] Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, *et al*. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(4): 293-300.

[30] Vitulo P, Stanziola A, Confalonieri M, *et al*. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled multicenter clinical trial[J]. J Heart Lung Transplant, 2017, 36(2): 166-174.

[31] 杨朝, 葛利军, 赵霞, 等. 西地那非治疗慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(5): 1156-1157.

[32] 张路明, 傅宣, 达娃次仁, 等. 波生坦联合西地那非治疗COPD并发肺动脉高压的疗效及对患者心肺功能的影响[J]. 川北医学院学报, 2018, 33(5): 685-687.

[33] Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, *et al*. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease[J]. N Engl J Med, 2021, 384(4): 325-334.

[34] Spikes LA, Bajwa AA, Burger CD, *et al*. BREEZE: Open-label clinical study to evaluate the safety and tolerability of treprostinil inhalation powder as Tyvaso DPI™ in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Pulm Circ, 2022, 12(2): e12063.

[35] Nathan SD, Behr J, Collard HR, *et al*. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension(RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(9): 780-790.

[36] Yan W, Peng LY, Ban CJ, *et al*. Incidence and clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Chin Med J(Engl), 2015, 128(7): 896-901.

（下转第 1338 页）

2021, 36(6): 516-520.
[15] 王羽, 刘明洁, 付瑶, 等. 苏格木勒-3汤对异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌肥厚后Caspase3/9表达的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2017, 33(5): 390-392.
[16] 李凌儿. 蒙药苏格木勒-3汤通过介导Calumenin蛋白表达改善大鼠心肌肥厚的作用研究[D]. 通辽: 内蒙古民族大学, 2021.
[17] 留杰, 张国梅. 三味白蔻汤中荜茇的薄层色谱鉴别[J]. 北方药学, 2012, 9(4): 7.
[18] 王树梅, 韩金美, 乌日罕, 等. 蒙药苏格木勒-3汤不同部位中4种成分的含量测定[J]. 中国药房, 2020, 31(2): 144-148.

(编辑：沈佳婕)

(上接第1334页)

[37] Raghu G, Behr J, Brown KK, *et al*. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2013, 158(9): 641-649.
[38] 王静, 万钧, 翟振国, 等. 慢性肺部疾病所致肺动脉高压靶向药物治疗研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(2): 174-178.
[39] 刘润, 阿纳尔古丽·麦麦提, 张俣, 等. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压治疗新进展[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(5): 773-776.
[40] Langleben D, Galiè N, He J, *et al*. Use of clinically relevant responder threshold criteria to evaluate the response to treatment in the phase III PATENT-1 study[J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34(3): 338-347.
[41] Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, *et al*. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension(MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. Lancet Respir Med, 2017, 5(10): 785-794.
[42] Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, *et al*. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(3): 483-489.
[43] Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, *et al*. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension(CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(3): 239-248.
[44] 郭文亮, 洪城. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压的靶向药物治疗[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(1): 5-9.
[45] 廖梦阳, 高兴丽, 梁薇, 等. 肺动脉球囊扩张成形术在慢性血栓栓塞性肺高压治疗中的临床意义和技术要点[J]. 临床心血管病杂志, 2023, 39(2): 88-92.

(编辑：王 佳)