

本文引用: 王静, 韩力, 张泽明. 慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压的研究进展[J]. 医学研究与教育, 2022, 39(3): 21-28. DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2022.03.004.

· 临床医学 ·

## 慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压的研究进展

王静, 韩力, 张泽明

(上海健康医学院附属上海市浦东新区周浦医院, 上海 201318)

**摘要:** 慢性阻塞性肺疾病由于其患病人数多、病死率高、社会经济负担重, 已成为一个全球性的公共卫生问题, 由慢性阻塞性肺疾病导致的肺动脉高压、肺源性心脏病、心力衰竭等严重威胁患者生命健康及生活质量。若能及时防治, 并有效控制病情、减缓疾病进展, 可提高生活质量。现就慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压的发病机制、临床表现、诊断及治疗等做一综述。

**关键词:** 慢性阻塞性肺疾病; 肺动脉高压; 发病机制; 诊断; 治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2022.03.004

中图分类号: R56

文献标志码: A

文章编号: 1674-490X(2022)03-0021-08

### Advances on chronic obstructive pulmonary disease associated pulmonary hypertension

WANG Jing, HAN Li, ZHANG Zeming

(Shanghai Pudong Zhoupu Hospital, Shanghai Health Medical College, Shanghai 201318, China)

**Abstract:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has become a global public health problem due to its large number of patients, high mortality rate and heavy social and economic burden. Pulmonary hypertension, pulmonary heart disease and heart failure caused by COPD seriously threaten life health and quality of life of patients. The quality of life can be improved if the disease can be controlled in time, effectively controlled and slowed down. This article reviews the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of COPD associated pulmonary hypertension.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary hypertension; pathogenesis; diagnosis; treatment

慢性阻塞性肺疾病是一种常见的、可以预防 and 治疗的以持续气流受限为特征的慢性呼吸道疾病。是导致发展中国家致残和病死的重要原因, WHO 关于病死率和死因的最新预测数据显示, 到2060年死于慢性阻塞性肺疾病及其相关病患者可达540万人/年<sup>[1-2]</sup>。而肺动脉高压(轻度)是慢性阻塞性肺疾病患者早期常见的现象, 相关研究显示, 慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压的患病率为20%~91%, 高达90%患者休息时的平均肺动脉压高于20 mmHg<sup>[3-5]</sup>。

收稿日期: 2021-09-22

基金项目: 上海市浦东新区卫生和计划生育委员会学科建设项目(PWZxk2017-22)

第一作者: 王静(1988—), 女, 安徽灵璧人, 医师, 硕士, 主要从事慢性阻塞性肺疾病相关的研究。

E-mail: 774024320@qq.com

通信作者: 张泽明(1964—), 男, 河北献县人, 主任医师, 博士, 硕士生导师, 主要从事呼吸危重症及呼吸介入的研究。

E-mail: 1525890858@qq.com

## 1 发病机制

肺动脉高压的特征是平均肺动脉压力升高,随后右心室后负荷增加,进而导致右心肥大,最终导致右心室扩张和功能异常<sup>[6]</sup>。临床上分5大类:动脉型肺动脉高压、左心疾病所致肺动脉高压、肺部疾病和(或)低氧血症所致肺动脉高压、慢性血栓栓塞性肺动脉高压、未明和(或)多因素所致肺动脉高压<sup>[7]</sup>。慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压属于肺动脉高压临床分类中的第3类,即肺部疾病和(或)低氧血症所致肺动脉高压。其发病机制复杂,包括低氧血症、内皮功能障碍、炎症反应、高凝状态等。

### 1.1 低氧血症

低氧血症是慢性阻塞性肺疾病的常见并发症,而慢性缺氧可诱导缺氧诱导因子1 $\alpha$ 及有丝分裂因子等直接促使血管平滑肌细胞增殖、血管收缩,同时产生多种生长因子,使内膜增生、血管重塑。与此同时,低氧血症还可引起继发性红细胞增多症,进而导致血液高凝状态、微血栓形成等,而肺血管收缩、血管重塑及原位血栓的形成成为肺动脉高压的主要病理改变<sup>[5]</sup>。

### 1.2 内皮功能障碍

凝血机制是一个发生在血管内皮与血液各种凝血相关因子和细胞成分(如血小板)之间的复杂过程。健康状态下,血栓形成与拮抗血栓的2种机制维持动态平衡。血管内皮在凝血过程中发挥中枢作用,不仅参与激活自体凝血酶原C,后者促使凝血因子V形成(进而激活凝血酶),同时激活外源性凝血途径。而且内皮细胞产生并释放血管性血友病因子,后者不仅可以帮助血小板黏附于血管壁,而且还是凝血因子VIII的载体。

内皮功能障碍是指内皮结构和(或)递质产生紊乱的一系列异常,如张力调节递质产生或反应的异常和(或)细胞复制的异常,最终导致血管重塑和血管的物理变化。由于多数递质都影响平滑肌细胞的生长和增殖,所以内皮功能障碍被认为是肺动脉高压血管壁肥厚和异常血管结构的有力促进因素。吸烟者内皮功能障碍和重塑可能源于烟雾对血管的直接作用,其改变了细胞因子和血管活性介质的某种平衡,也可认为是血管壁一种炎症反应的结果。内皮细胞不仅具有促进血栓形成的作用,而且发挥抑制血栓和促进纤溶的作用。内皮产生和释放一氧化氮和前列环素,可以抑制血小板聚集。表达于内皮细胞腔面的血栓调节蛋白对凝血酶有高度亲和力,阻止凝血因子剪切成为纤维蛋白。内皮细胞同时还是组织型纤溶酶原激活剂的重要来源,后者在纤溶级联反应中负责激活凝血因子VIII;此外,内皮细胞也合成释放纤溶酶原激活物抑制物-1,后者拮抗组织型纤溶酶原激活剂,使纤溶活动维持在一个恰当的平衡状态。内皮细胞这种平衡促凝抗凝的关键作用,提示内皮损伤参与了肺动脉高压形成过程中凝血和纤溶系统的紊乱。

内皮细胞可分泌各种生长因子与凝血因子,同时还可通过阻止各种生长因子与平滑肌细胞的接触影响平滑肌细胞正常的增殖和分化<sup>[8]</sup>。而空气污染、吸烟、肺气肿、感染、氧化应激、低氧等均可影响内皮细胞的功能。内皮细胞出现功能障碍时,将导致其分泌的缩血管物质与舒血管物质、促生长因子与抑制生长因子、凝血酶与抗凝血酶之间失衡。内皮缩血管肽-1是一种作用较强的血管收缩剂,可引起肺血管平滑肌细胞收缩、增殖,进而引起肺血管痉挛、重塑<sup>[9]</sup>。Chester等<sup>[10]</sup>研究显示,内皮缩血管肽-1水平与肺动脉高压的严重程度呈正相关。由内皮型一氧化氮合酶及辅助因子催化L-精氨酸产生的内源性一氧化氮具有调节血管舒张的作用,而内皮功能障碍可引起内皮型一氧化氮合酶活性降低,进而导致一氧化氮生成减少,而Li等<sup>[11]</sup>研究显示,一氧化氮可通过环磷酸鸟苷介导抑制内皮缩血管

肽-1生成,从而降低内皮缩血管肽-1的血管收缩作用。

血管内皮功能障碍打破了凝血与抗凝血系统、纤溶与抗纤溶系统之间的平衡,引起血栓形成和血栓溶解障碍,进而导致肺血管阻塞、肺血管阻力升高,终致右心衰竭甚至死亡<sup>[12]</sup>。因此由内皮功能障碍引起的缩血管物质(如内皮缩血管肽-1和血管紧张素II)与舒血管物质(前列腺素2和一氧化氮)之间失衡诱发的血管收缩、血管重构和肺血栓形成在肺动脉高压的发生、发展中起重要作用。

### 1.3 炎症反应

慢性阻塞性肺疾病是以气道、肺实质和肺血管的慢性炎症为主要特征,大量临床研究显示,慢性阻塞性肺疾病的发病过程中炎症细胞、介质和细胞因子均参与其中,如肺泡巨噬细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞、肿瘤坏死因子、白细胞介素-6、白细胞介素-8、白三烯等,而相关炎症反应可引起肺损伤和炎症级联反应<sup>[13]</sup>。其中肿瘤坏死因子同血管重构关系密切,相关研究证实,肿瘤坏死因子可促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移进而参与血管新生内膜的形成<sup>[14]</sup>,Zakynthinos等<sup>[15]</sup>对慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压患者血浆中白细胞介素-6和肿瘤坏死因子- $\alpha$ 水平的研究显示,白细胞介素-6及肿瘤坏死因子- $\alpha$ 水平同肺动脉高压严重程度呈正相关。白三烯C4作为半胱氨酸白三烯中的一种,具有引起气道高反应性、黏液分泌增加及血管收缩作用<sup>[16]</sup>,魏剑琴等<sup>[17]</sup>研究显示,慢性阻塞性肺疾病患者血浆中白三烯C4水平显著高于健康对照组,且白三烯C4水平的高低同肺动脉压、肺血管阻力呈正相关。

### 1.4 高凝状态

慢性阻塞性肺疾病患者由于高龄、卧床、慢性炎症、低氧血症等,易形成血管内皮损伤、血液黏稠度增加及血液瘀滞,血液常处于高凝状态(血栓前状态)。相关研究显示,慢性阻塞性肺疾病急性加重患者的凝血系统和纤溶系统功能异常,易形成肺细小动脉血栓<sup>[18]</sup>。D-二聚体是交联纤维蛋白降解产物中的最小片段,其可反映继发性纤溶活性,是目前国内外公认的检测血栓前状态的敏感指标。夏文娟等<sup>[19]</sup>对150例慢性阻塞性肺疾病患者的临床研究显示,D-二聚体及C反应蛋白水平与肺动脉收缩压呈正相关,提示血液高凝状态可能是导致肺血管重塑继发肺动脉高压的重要因素。

## 2 诊断

慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者的临床表现缺乏特异性,多表现为休息时或活动后胸闷、气促、呼吸困难及活动耐力明显下降。临床上慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的患者,其肺动脉压的升高,大部分为轻度或中等程度,极少数慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压为重度肺动脉高压,因此称为慢性阻塞性肺疾病合并“不成比例”肺动脉高压,此类患者有显著低氧<sup>[20]</sup>、高二氧化碳血症和弥散量降低,较易发生右心衰竭及死亡,临床上需结合相关检查来确诊。

### 2.1 右心导管检查

右心导管检查仍是诊断和评价肺动脉高压的金标准(海平面,静息状态下,经右心导管检查,测定的肺动脉平均压 $\geq 25$  mmHg)。通过右心导管检查可获得准确的血流动力学数据,如肺动脉收缩压、肺动脉舒张压、肺动脉楔压及右室充盈压等。缺点是其为一种创伤性、侵入性检查,操作过程复杂且易受其他因素的影响,仅反映患者静息状态下的指标,目前多用于肺移植前患者的病情评估,不作为常规检查<sup>[7]</sup>。

### 2.2 超声心动图

超声心动图具有无创、操作简单、价廉等优点,可作为筛查肺动脉高压的首选<sup>[21-22]</sup>。根据简化的伯努利方程,在不合并肺动脉瓣狭窄及右心室流出道梗阻的情况下右室收缩压(right ventricular systolic

pressure, RVSP) 约等于肺动脉收缩压 (pulmonary artery systolic pressure, PASP) ( $RVSP = \Delta P + RAP$ , 其中  $RAP$  = 右房压,  $\Delta P$  = 三尖瓣反流的最大压差,  $\Delta P = 4v^2$ ,  $v$  为血流峰值速度)。静息状态下,  $PASP > 30 \text{ mmHg}$  为肺动脉高压<sup>[23]</sup>。但慢性阻塞性肺疾病患者胸腔含气量增加, 使得超声信号传导受到干扰, 且该检查受检查者操作水平及患者配合度的影响较大, 使其在肺动脉高压的诊断中精准度降低。

### 2.3 心血管磁共振

心血管磁共振可准确测量血流速度, 能够清晰显示血管结构、血流方向、血流量等, 并可准确测量右心室收缩末期及舒张末期容积, 不受心脏运动的影响, 测量右心室射血分数和容积较为准确, 可较精确地评估右心功能<sup>[24]</sup>。磁共振还可通过计算肺动脉相对面积变化评估患者肺动脉僵硬<sup>[25]</sup>。但其价格相对昂贵, 检查时间较长, 数据采集和分析需要的时间亦较长, 部分患者不能耐受, 使其在临床应用上受到一定程度的限制<sup>[26-27]</sup>。

### 2.4 胸部 CT

大量研究结果显示, 主肺动脉直径的增大与肺动脉高压有较高的相关性, 目前多将主肺动脉直径  $> 29 \text{ mm}$  和主肺动脉直径/升主动脉直径  $> 1$  作为肺动脉高压的诊断标准<sup>[28-31]</sup>。Miniati 等<sup>[32]</sup>研究表明, 右肺动脉扩张性的降低及右室流出道的直径和截面面积与肺动脉高压呈正相关 [右肺动脉扩张性 = (舒张期的截面面积 - 收缩期的截面面积) / 舒张期的截面面积]。受测量误差、年龄、性别、基础疾病等因素的影响, 胸部 CT 在临床中的使用, 仍具有一定的局限性<sup>[33]</sup>。

### 2.5 胸部 X 线检查

肺动脉高压患者胸部 X 线具有以下特征<sup>[7]</sup>: (1) 右心房和右心室扩大, 在肺动脉高压时心胸比  $> 0.5$ ; (2) 肺门阴影增宽, 肺门阴影宽度的增加与肺动脉压升高呈正相关; (3) 中心肺动脉扩张, 而外周分支细小, 表现为“残根”征; (4) 肺动脉段“圆锥部”膨突, 右前斜位胸片圆锥高度  $\geq 7 \text{ mm}$ , 主动脉结缩小; (5) 右下肺动脉干扩张, 横径  $\geq 15 \text{ mm}$ , 其横径/气管横径  $\geq 1.07$ 。但诊断慢性阻塞性肺疾病合并轻、中度肺动脉高压的敏感性较低。

### 2.6 心电图

异常心电图多见于严重的肺动脉高压。心电图可表现为电轴右偏, 顺钟向转位, 肺型 P 波,  $V_1$  导联 qR 型,  $V_1$  导联  $R/S \geq 1$ ,  $RV_1 + SV_5 > 1.05 \text{ mV}$ , 同时还可伴随右束支传导阻滞, QTc 间期延长, 室上性心律失常等<sup>[34]</sup>。心电图在诊断肺动脉高压的敏感性亦较低, 正常心电图并不能排除肺动脉高压。

### 2.7 肺阻抗血流图

在肺部指定部位通过弱高频电流以电阻抗测定肺血管在心动周期的血流容积变化来测得肺动脉压。肺动脉高压在肺阻抗血流图中的特点是阻抗波到达高峰时间延迟, 延迟的程度与肺动脉压呈正相关。其能反映机体内肺血流容积改变及肺动脉压大小。

## 3 治疗

慢性阻塞性肺疾病所致肺动脉高压一般为轻、中度肺动脉压升高, 当合并肺动脉压明显升高 [肺动脉平均压  $\geq 35 \text{ mmHg}$  或肺动脉平均压  $\geq 25 \text{ mmHg}$  但伴有低心脏指数  $< 2.0 \text{ L}/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$ ] 时需排除合并左心疾病、慢性血栓栓塞性肺动脉高压、动脉性肺动脉高压等。其治疗强调原发疾病本身的治疗和改善低氧血症与高碳酸血症, 不推荐常规使用血管扩张剂和靶向药物治疗<sup>[7, 35]</sup>。

### 3.1 基础治疗

慢性阻塞性肺疾病急性加重期的一般治疗措施包括抗感染、支气管扩张剂、糖皮质激素、祛痰药、



抗氧化剂、磷酸二酯酶4抑制剂及无创呼吸机的使用等。慢性阻塞性肺疾病是缺氧性肺动脉高压的主要原因,长期氧疗(经鼻导管或气管内供氧,流量1~2 L/min,每日15 h以上)可缓解肺动脉痉挛、增加肺血流量、舒张支气管、改善通气、提高严重低氧血症患者生存率、运动耐量、改善精神状态等,长期氧疗在合并严重低氧血症的慢性阻塞性肺疾病患者的疗效已被证实,但在静息下中度低氧血症或运动诱导的低氧血症患者中,长期氧疗在降低患者病死率或住院率方面没有明显益处。

### 3.2 特异性治疗

#### 3.2.1 钙通道阻滞剂

钙通道阻滞剂能阻滞血管平滑肌细胞膜的  $\text{Ca}^{2+}$  通道而松弛血管平滑肌,从而降低肺血管阻力及肺动脉压,还可松弛支气管平滑肌、改善通气功能,但长期使用会使通气/血流比失调加重,同时可能出现低血压、晕厥、右心衰竭等严重不良反应。故急性血管反应试验阳性患者建议给予足量钙通道阻滞剂治疗,阴性的患者不应使用钙通道阻滞剂类药物<sup>[7]</sup>。

#### 3.2.2 内皮素受体拮抗剂

内皮素收缩血管的作用主要依靠内皮素A和内皮素B受体完成,内皮素受体拮抗剂通过与内皮素A、B受体结合而降低全身血管阻力,还可提高心输出量。此类药物主要有波生坦、安立生坦、马昔腾坦,其对硬皮病相关的肺动脉高压、特发性肺动脉高压、慢性血栓栓塞性肺动脉高压等有效,但对慢性阻塞性肺疾病引起的肺动脉高压效果不佳,甚至可导致低氧血症恶化<sup>[36]</sup>。

#### 3.2.3 5型磷酸二酯酶抑制剂

肺血管中含有大量的5型磷酸二酯酶抑制剂,可降解环磷酸鸟苷,而环磷酸鸟苷具有显著的扩血管效应,因此5型磷酸二酯酶抑制剂可通过增加环磷酸鸟苷的浓度达到血管舒张作用,同时5型磷酸二酯酶抑制剂还具有抗血管平滑肌细胞增殖的作用,可提高肺动脉高压患者的运动耐量并明显改善其血流动力学参数<sup>[37-38]</sup>,但其在慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压中的研究报道相对较少,具体疗效还需大量临床试验进行深入研究。

#### 3.2.4 可溶性鸟苷酸环化酶激动剂

利奥西呱作为一种新型的可溶性鸟苷酸环化酶激动剂,可直接升高环磷酸鸟苷水平达到肺血管扩张作用,还可与一氧化氮协同增加血浆中环磷酸鸟苷水平,引起肺血管舒张和抗血管重塑,从而改善血流动力学。现有研究结果表明,利奥西呱可降低慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压及肺血管阻力,但对患者的运动耐力、气体交换等无显著影响<sup>[39-40]</sup>。

#### 3.2.5 前列环素类似物

前列环素具有抑制血小板的聚集、抑制血管平滑肌细胞增殖、增加氧运输等特点,是治疗原发性动脉性肺动脉高压最重要的药物,可降低肺动脉阻力,对合并严重心功能不全的患者,可提高运动耐量、改善生活质量等<sup>[41]</sup>。前列环素类的类似物主要包括依前列醇、伊洛前列素、曲前列尼尔、贝前列素,是治疗肺动脉高压重要的药物,但其在慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压中的疗效有限,甚至可能会导致氧合恶化。

#### 3.2.6 他汀类药物

该类物质具有抗炎、抗氧化和免疫调节的作用,有研究<sup>[42]</sup>显示,其可缓解慢性阻塞性肺疾病急性加重,延缓肺功能下降。还可通过影响肺血管平滑肌细胞的增殖和凋亡、内皮素-1的表达及一氧化氮生物利用度来改善血管重构,研究显示,接受他汀类药物治疗的慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者的肺动脉高压降低、肺功能得到改善,但肺动脉压的下降是有限的<sup>[43-44]</sup>。

## 4 小结

慢性阻塞性肺疾病是导致发展中国家致残和死亡的重要原因,是一种常见的、可以预防和治疗的疾病,以持续气流受限为特征。而肺动脉高压是慢性阻塞性肺疾病发展至肺源性心脏病的关键病理环节。慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压的发病机制复杂,包括低氧血症、内皮功能障碍、炎症反应、高凝状态等,最终引起右心衰竭甚至死亡,早期发现及治疗,可有效改善预后、提高生活质量、降低病死率。目前关于慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压的治疗有限,现仍强调原发疾病本身的治疗,全身性血管扩张剂不推荐使用,而靶向治疗可能改善慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压患者的肺血流动力学,但对临床相关结果,如运动、耐受性和(或)生活质量没有显著的作用。

### 参考文献:

- [1] Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease(2020 REPORT)[EB/OL]. (2019-12-20)[2021-08-06]. <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
- [2] Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease(2021 REPORT)[EB/OL]. (2020-11-18)[2021-08-06]. <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
- [3] OSWALD-MAMMOSSER M, APPRILL M, BACHEZ P, et al. Pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease of the emphysematous type[J]. *Respiration*, 1991, 58(5/6): 304-310. DOI: 10.1159/000195950.
- [4] THABUT G, DAURIAT G, STERN J B, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation[J]. *Chest*, 2005, 127(5): 1531-1536. DOI: 10.1378/chest.127.5.1531.
- [5] SCHARF S M, IQBAL M, KELLER C, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(3): 314-322. DOI: 10.1164/rccm.2107027.
- [6] TSENG S, STANZIOLA A A, SULTAN S, et al. Pulmonary hypertension related to chronic obstructive pulmonary disease and diffuse parenchymal lung disease: a focus on right ventricular (dys) function[J]. *Heart Fail Clin*, 2018, 14(3): 403-411. DOI: 10.1016/j.hfc.2018.03.006.
- [7] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20201008-02778.
- [8] ACKER S N, SEEDORF G J, ABMAN S H, et al. Pulmonary artery endothelial cell dysfunction and decreased populations of highly proliferative endothelial cells in experimental congenital diaphragmatic hernia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 305(12): L943-L952. DOI: 10.1152/ajplung.00226.2013.
- [9] PISARCIK S, MAYLOR J, LU W J, et al. Activation of hypoxia-inducible factor-1 in pulmonary arterial smooth muscle cells by endothelin-1[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 304(8): L549-L561. DOI: 10.1152/ajplung.00081.2012.
- [10] CHESTER A H, YACIOUB M H. The role of endothelin-1 in pulmonary arterial hypertension[J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2014, 2014(2): 62-78. DOI: 10.5339/gcsp.2014.29.
- [11] LI J, CAO Y X, LIU H, et al. Enhanced G-protein coupled receptors-mediated contraction and reduced endothelium-dependent relaxation in hypertension[J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 557(2/3): 186-194. DOI: 10.1016/j.ejphar.2006.11.057.
- [12] MORRIS T A. Why acute pulmonary embolism becomes chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical and ge-

- netic insights[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2013, 19(5): 422-429. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328364379f.
- [13] RITCHIE A I, WEDZICHA J A. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41(3): 421-438. DOI: 10.1016/j.ccm.2020.06.007.
- [14] 张俊志, 李涵葳, 张中军, 等. TNF- $\alpha$  在先天性体-肺分流性肺动脉高压大鼠中的表达变化[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2018, 47(4): 445-449. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2018.04.012.
- [15] ZAKYNTHINOS E, DANIIL Z, PAPANIKOLAOU J, et al. Pulmonary hypertension in COPD: pathophysiology and therapeutic targets[J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12(4): 501-513. DOI: 10.2174/138945011794751483.
- [16] BORRONI R, DI BLASIO A M, GAFFURI B, et al. Expression of GnRH receptor gene in human ectopic endometrial cells and inhibition of their proliferation by leuprolide acetate[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2000, 159(1/2): 37-43. DOI: 10.1016/S0303-7207(99)00199-9.
- [17] 魏剑琴, 李青山, 辛秀芹. 慢性阻塞性肺疾病病人白三烯代谢与呼吸功能改变的关系研究[J]. *吉林医学*, 2005, 26(10): 1128. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2005.10.059.
- [18] 李立宇, 王辰, 庞宝森, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性期凝血纤溶系统功能变化的临床研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2008, 28(8): 667-669.
- [19] 夏文娟, 王学中, 梅晓冬. D-二聚体和C反应蛋白在慢性阻塞性肺病进展中的变化及对肺动脉高压严重程度的预测作用[J]. *临床检验杂志*, 2018, 36(9): 687-690. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2018.09.11.
- [20] DAURIAT G, REYNAUD-GAUBERT M, COTTIN V, et al. Severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective french multicenter cohort[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40(9): 1009-1018. DOI: 10.1016/j.healun.2021.04.021.
- [21] NAKAYAMA S, CHUBACHI S, SAKURAI K, et al. Characteristics of chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary hypertension assessed by echocardiography in a three-year observational cohort study[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 487-499. DOI: 10.2147/COPD.S230952.
- [22] 王若溪, 王同生, 苏秀丽, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者的随访观察[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(8): 717-722. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20201013-01038.
- [23] ROBERTS J D, FORFIA P R. Diagnosis and assessment of pulmonary vascular disease by Doppler echocardiography[J]. *Pulm Circ*, 2011, 1(2): 160-181. DOI: 10.4103/2045-8932.83446.
- [24] 范玉春, 郭晓酮, 孙潇, 等. 心脏磁共振成像对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者肺动脉血流动力学及右心功能的临床评价[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(8): 972-977. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.012.
- [25] SWIFT A J, RAJARAM S, CONDLIFFE R, et al. Pulmonary artery relative area change detects mild elevations in pulmonary vascular resistance and predicts adverse outcome in pulmonary hypertension[J]. *Invest Radiol*, 2012, 47(10): 571-577. DOI: 10.1097/RLI.0b013e31826c4341.
- [26] AGOSTON-COLDEA L, LUPU S, MOCAN T. Pulmonary artery stiffness by cardiac magnetic resonance imaging predicts major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14447. DOI: 10.1038/s41598-018-32784-6.
- [27] JOHNS C S, RAJARAM S, CAPENER D A, et al. Non-invasive methods for estimating mPAP in COPD using cardiovascular magnetic resonance imaging[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(4): 1438-1448. DOI: 10.1007/s00330-017-5143-y.
- [28] RAHAGHI F N, VAN BEEK E J R, WASHKO G R. Cardiopulmonary coupling in chronic obstructive pulmonary disease: the role of imaging[J]. *J Thorac Imaging*, 2014, 29(2): 80-91. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000076.
- [29] NISTAL M A S. Pulmonary hypertension: the contribution of MDCT to the diagnosis of its different types[J]. *Radiologia*, 2010, 52(6): 500-512. DOI: 10.1016/j.rx.2010.05.012.
- [30] IYER A S, WELLS J M, VISHIN S, et al. CT scan-measured pulmonary artery to aorta ratio and echocardiography for detecting pulmonary hypertension in severe COPD[J]. *Chest*, 2014, 145(4): 824-832. DOI: 10.1378/chest.13-1422.

- [31] TRUONG Q A, MASSARO J M, ROGERS I S, et al. Reference values for normal pulmonary artery dimensions by noncontrast cardiac computed tomography: the framingham heart study[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(1): 147-154. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.968610.
- [32] MINIATI M, MONTI S, AIRÒ E, et al. Accuracy of chest radiography in predicting pulmonary hypertension: a case-control study[J]. *Thromb Res*, 2014, 133(3): 345-351. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.12.019.
- [33] COSTE F, BENLALA I, DOURNES G, et al. Assessing pulmonary hypertension in COPD. Is there a role for computed tomography? [J]. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*, 2019, 14: 2065-2079. DOI: 10.2147/copd.s207363.
- [34] RICH J D, 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.
- [35] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3): 170-205. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210109-00031.
- [36] RIETEMA H, HOLVERDA S, BOGAARD H J, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity[J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(4): 759-764. DOI: 10.1183/09031936.00114207.
- [37] RUBIN L J, BADESCH D B, FLEMING T R, et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study[J]. *Chest*, 2011, 140(5): 1274-1283. DOI: 10.1378/chest.10-0969.
- [38] XIONG C M, LU X L, SHAN G L, et al. Oral sildenafil therapy for Chinese patients with pulmonary arterial hypertension: a multicenter study[J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(3): 425-431. DOI: 10.1177/0091270011398241.
- [39] GHOFrani H A, STAEHLER G, GRÜNIG E, et al. Acute effects of riociguat in borderline or manifest pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Pulm Circ*, 2015, 5(2): 296-304. DOI: 10.1086/680214.
- [40] PICHL A, SOMMER N, BEDNORZ M, et al. Riociguat for treatment of pulmonary hypertension in COPD: a translational study[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(6): 1802445. DOI: 10.1183/13993003.02445-2018.
- [41] SUN Y J, XIONG C M, SHAN G L, et al. Inhaled low-dose iloprost for pulmonary hypertension: a prospective, multicenter, open-label study[J]. *Clin Cardiol*, 2012, 35(6): 365-370. DOI: 10.1002/clc.21987.
- [42] BARNES P J. Future treatments for chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 5(8): 857-864. DOI: 10.1513/pats.200807-069TH.
- [43] LU Y B, CHANG R X, YAO J, et al. Effectiveness of long-term using statins in COPD: a network meta-analysis[J]. *Respir Res*, 2019, 20: 17. DOI: 10.1186/s12931-019-0984-3.
- [44] WANG G Z, SHANG W L, REN Y J, et al. Benefits of statins in chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary hypertension: a meta-analysis[J]. *Eur J Intern Med*, 2019, 70: 39-42. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.09.009.

(责任编辑:高艳华)