

曲前列尼尔治疗心脏移植患者肺动脉高压 15 例疗效分析*

王翠苹¹, 易松², 张宝¹, 林晓莹¹, 李嘉翔¹, 唐白云^{1△}

¹中山大学附属第一医院心胸外科 ICU(广东广州 510080); ²南方医科大学南方医院健康管理中心(广东广州 510515)

【摘要】 目的 总结分析曲前列尼尔对心脏移植患者肺动脉高压的治疗效果。方法 回顾性分析 15 例术前合并肺动脉高压心脏移植患者术后使用曲前列尼尔降肺动脉压力的临床资料,比较使用曲前列尼尔前后血流动力学[有创动脉收缩压(SBP)、心率(HR)、中心静脉压(CVP)、乳酸(Lac)和尿量、肺动脉收缩压(PASP)、三尖瓣环收缩期位移(TAPSE)和血肌酐(Cr)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TIBL)和血小板计数(PLT)]的变化,同时记录使用过程中出现的不良反应。结果 使用前后 SBP、HR 无明显变化,CVP 在用后 16 h 开始与用前比差异有统计学意义(用后 16 h $P=0.00$; 用后 24 h $P=0.00$; 用后 48 h $P=0.00$; 用后 72 h $P=0.00$); Lac 从用后 16 h 开始与用前比较差异有统计学意义(用后 16 h $P=0.04$; 用后 24 h $P=0.04$; 用后 48 h $P=0.02$; 用后 72 h $P=0.01$); 尿量在用后 16 h 至 48 h 与用前比较差异有统计学意义(用后 16 h $P=0.02$; 用后 24 h $P=0.005$; 用后 48 h $P=0.006$),PASP 在用后 1 d 开始与用前比较差异有统计学意义(用后 1 d $P=0.00$; 用后 2 d $P=0.00$; 用后 3 d $P=0.00$); TAPSE 在用后 2 d 和 3 d 与用前比较差异有统计学意义(用后 2 d $P=0.00$; 用后 3 d $P=0.00$)。Cr 在用后 2 d 开始与用前比较差异有统计学意义(用后 2 d $P=0.01$; 用后 3 d $P=0.00$); TIBL 在用后 1 d 开始与用前比较差异有统计学意义(用后 1 d $P=0.01$; 用后 2 d $P=0.03$; 用后 3 d $P=0.006$),ALT、PLT 使用前后差异无统计学意义($P>0.05$)。在使用过程中 4 例(26.7%) 患者出现颜面及胸部皮肤潮红; 1 例(6.7%) 患者出现明显血压下降,1 例(6.7%) 患者出现严重恶心呕吐。结论 曲前列尼尔可有效降低心脏移植患者的肺动脉压力和中心静脉压,改善右心收缩功能,改善灌注,改善肝肾功能,但在使用过程中需注意其不良反应。

【关键词】 曲前列尼尔; 肺动脉高压; 心脏移植

【中图分类号】 R619⁺.9; R452

【文献标志码】 A

DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20185138

The clinical effect of treprostinil on pulmonary hypertension in transplant patients: the analysis of 15 cases.

WANG Cui-ping^{*}, YI Song, ZHANG Bao, LIN Xiao-ying, LI Jia-xiang, TANG Bai-yun. ^{*}Department of Cardio-Thoracic ICU, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: TANG Bai-yun. E-mail: tangbaiyun611@163.com

【Abstract】 Objective To summarize the clinical effect of Treprostinil on pulmonary hypertension in heart transplant patients. **Methods** The clinical data of 15 heart transplant cases with pulmonary hypertension treated with Treprostinil after operation were retrospectively analyzed. The hemodynamic indexes, systolic blood pressure (SBP), heart rate (HR), central venous pressure (CVP), lactic acid (Lac), urine volume (ml/h), and pulmonary artery systolic pressure (PASP), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), serum creatinine (Cr $\mu\text{mol/L}$), alanine aminotransferase (ALT U/L), total bilirubin (TIBL $\mu\text{mol/L}$) and the platelet count (PLT), were compared. The side effects were also recorded. **Results** There was no significant changes in SBP, HR, ALT or PLT between before and after treatment. There were significant changes in CVP since 16h after treatment (16 h $P=0.00$; 24 h $P=0.00$; 48 h $P=0.00$; 72 h $P=0.00$); so were in Lac (16 h $P=0.04$; 24 h $P=0.04$; 48 h $P=0.02$; 72 h $P=0.01$) and urine volume (16 h $P=0.02$; 24 h $P=0.005$; 48 h $P=0.006$). There were significant changes in PASP since 1 day after treatment (1 d,

* 广东省科技计划项目(编号:2008B060600064)

△通信作者。E-mail: tangbaiyun611@163.com

$P=0.00$; 2 d, $P=0.00$; 3 d, $P=0.00$)。There were significant changes in TAPSE 2 and 3 days after treatment (2 d, $P=0.00$; 3 d, $P=0.00$); so were in Cr (2 d, $P=0.01$; 3 d, $P=0.00$)。There were significant changes in TIBL since 1 day after treatment (1 d, $P=0.01$; 2 d, $P=0.03$; 3 d, $P=0.006$)。Face, chest and skin flush were observed in 4 cases (26.7%); blood pressure reduction in 1 case (6.7%); and severe nausea and vomiting in 1 case (6.7%)。 **Conclusion** Treprostinil can effectively reduce pulmonary artery pressure and central venous pressure in heart transplant patients, and improve the systolic function of right ventricle, perfusion, and liver and kidney function. But should pay attention to its side effects.

【Key words】 treprostinil; pulmonary hypertension; heart transplant

心脏移植是治疗终末期心脏病最有效的方法,但肺动脉高压作为终末期心力衰竭的严重并发症,是心脏移植的高危因素,增加了围术期病死率,是当前心脏移植的一大难题^[1-4]。合并肺动脉高压的心脏移植患者术后有效降低肺动脉压力,改善右心功能是保证手术成功的关键一环^[5]。目前靶向药物治疗肺动脉高压仍是重要措施之一^[2,6]。自 2014 年我院引进治疗肺动脉高压的新型靶向药物曲前列尼尔注射液(treprostinil injection),在术前合并肺动脉高压的心脏移植患者术后使用,取得不错效果。现总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 1 月至 2018 年 3 月我科共有 19 例术前合并中重度肺动脉高压的终末期心脏病患者行心脏移植术后使用曲前列尼尔,排除使用药物期间同时使用了 ECMO 或其他降肺动脉压药物,及连续使用时间不足 72 h 者,其中 15 例患者纳入本研究。15 例中 2 例肥厚型心肌病,7 例扩张型心肌病,1 例左室心肌致密化不全心肌病,1 例化疗性心肌病,4 例缺血性心脏病(终末期),均为男性,年龄(49.6 ± 17.2)岁,体重(55.3 ± 12.1)kg。所有患者均在体外循环下行原位同种异体心脏移植术,体外循环时间(109.8 ± 84.5)min,主动脉阻断时间(74.6 ± 61.3)min。

1.2 使用方法 根据患者体重将曲前列尼尔注射液用 50 g/L 葡萄糖注射液配置成 50 mL,1 mL/h = 2 ~ 8 ng/(kg · min),起始剂量 0.5 ~ 1 ng/(kg · min),持续静脉泵入,根据患者的临床疗效及耐受情况进行剂量调整或停药。开始使用时间最早为入 ICU 即开始,最迟术后入 ICU 27 h,持续使用时间为 75 ~ 293 h,使用剂量中位数为 8 (0.5 ~ 20) ng/(kg · min)。曲前列尼尔注射液规格:20 mg/20 mL,United Therapeutics Corporation 生产,商品名为瑞莫杜林(批准文号: H20130216)

1.3 观察指标 (1) 记录曲前列尼尔用前、用后 8、

16、24、48 及 72 h 的有创动脉收缩压(SBP)、心率(HR)、中心静脉压(CVP)、乳酸(Lac)和尿量;(2) 记录曲前列尼尔用前、用后 1、2、3 d 的经胸超声心动图(TTE)的指标肺动脉收缩压(PASP)、三尖瓣环收缩期位移(TAPSE);(3) 记录曲前列尼尔用前、用后 1、2、3 d 的肌酐(Cr)、谷丙转氨酶(ALT)和总胆红素(TIBL)和血小板计数(PLT);(4) 记录使用过程中出现的不良反应。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验,所有统计检验采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 使用曲前列尼尔前后血流动力学变化 使用曲前列尼尔前后 SBP、HR 无明显变化,CVP 在用后 16 h 开始与用前比较差异有统计学意义(用后 16 h, $P=0.00$; 用后 24 h, $P=0.00$; 用后 48 h, $P=0.00$; 用后 72 h, $P=0.00$); Lac 从用后 16 h 开始与使用前比较差异有统计学意义(用后 16 h, $P=0.04$; 用后 24 h, $P=0.04$; 用后 48 h, $P=0.02$; 用后 72 h, $P=0.01$),尿量在用后 8 h 较用前有所增加,但差异无统计学意义($P=0.22$),从用后 16 h 至 48 h 与用前比较差异有统计学意义(用后 16 h, $P=0.02$; 用后 24 h, $P=0.005$; 用后 48 h, $P=0.006$)。见表 1。

2.2 使用曲前列尼尔前后 PASP 和 TAPSE 变化 PASP 在用后 1 d 开始与用前比较差异有统计学意义(用后 1 d, $P=0.00$; 用后 2 d, $P=0.00$; 用后 3 d, $P=0.00$); TAPSE 在用后 1 d 较用前有所增加,但差异无统计学意义($P=0.67$),用后 2 d 和 3 d 与用前比较差异有统计学意义(用后 2 d, $P=0.00$; 用后 3 d, $P=0.00$)。见表 2。

2.3 使用前后 Cr、ALT、TIBL 和 PLT 的变化 Cr 在用后 2 d 开始与用前比较差异有统计学意义(用后 1 d, $P=0.59$; 用后 2 d, $P=0.01$; 用后 3 d, $P=$

表 1 使用前后血流动力学变化

 $\bar{x} \pm s$

| 时间 | SBP(mmHg) | HR(次/min) | CVP(mmHg) | Lac(mmol/L) | 尿量(mL/h) |
|---------|----------------|----------------|---------------|--------------|-----------------|
| 使用前 | 108.00 ± 20.09 | 102.14 ± 18.62 | 20.67 ± 6.58 | 4.13 ± 2.61 | 67.67 ± 24.70 |
| 用后 8 h | 106.27 ± 14.43 | 113.28 ± 27.33 | 19.13 ± 5.87 | 3.73 ± 2.77 | 80.00 ± 24.78 |
| 用后 16 h | 110.02 ± 13.25 | 110.60 ± 28.21 | 15.20 ± 3.47* | 2.18 ± 2.49* | 96.67 ± 34.74* |
| 用后 24 h | 106.41 ± 11.57 | 108.68 ± 18.61 | 13.33 ± 3.77* | 2.01 ± 2.32* | 106.00 ± 42.39* |
| 用后 48 h | 116.23 ± 13.21 | 102.63 ± 20.45 | 9.00 ± 2.68* | 1.72 ± 1.37* | 98.67 ± 38.89* |
| 用后 72 h | 115.25 ± 10.89 | 108.13 ± 19.25 | 10.07 ± 2.52* | 1.12 ± 1.61* | 84.67 ± 33.57 |

* 与使用前比较 $P < 0.05$

0.00); TIBL 在用后 1 d 开始与用前比较差异有统计学意义(用后 1 d, $P = 0.01$; 用后 2 d, $P = 0.03$; 用后 3 d, $P = 0.006$); ALT 在使用前后差异无统计学意义(用后 1 d, $P = 0.21$; 用后 2 d, $P = 0.13$; 用后 3 d, $P = 0.05$)。PLT 用后与用前比较,有所下降,但差异无统计学意义(用后 1 d, $P = 0.15$; 用后 2 d, $P = 0.06$; 用后 3 d, $P = 0.12$) ,见表 3。

表 2 使用前后 PASP 和 TAPSE 变化

 $\bar{x} \pm s$

| 项目 | PASP(mmHg) | TAPSE(mm) |
|--------|---------------|---------------|
| 使用前 | 66.87 ± 9.89 | 8.07 ± 3.01 |
| 用后 1 d | 45.87 ± 9.62* | 8.47 ± 2.23 |
| 用后 2 d | 43.87 ± 7.45* | 11.80 ± 2.01* |
| 用后 3 d | 40.00 ± 6.20* | 13.60 ± 2.77* |

* 与使用前比较 $P < 0.05$

表 3 使用前后 Cr、ALT、TIBL 和 PLT 变化

 $\bar{x} \pm s$

| 项目 | Cr($\mu\text{mol/L}$) | ALT(U/L) | TIBL($\mu\text{mol/L}$) | PLT($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$) |
|--------|-------------------------|---------------|---------------------------|--|
| 使用前 | 134.79 ± 34.00 | 72.93 ± 50.49 | 34.21 ± 18.17 | 120.62 ± 65.42 |
| 用后 1 d | 130.71 ± 39.09 | 63.71 ± 42.75 | 26.64 ± 11.59* | 117.25 ± 69.82 |
| 用后 2 d | 113.00 ± 35.85* | 57.79 ± 42.21 | 24.36 ± 10.18* | 110.24 ± 66.93 |
| 用后 3 d | 91.36 ± 26.42* | 44.71 ± 35.68 | 22.41 ± 7.37* | 112.56 ± 89.27 |

* 与使用前比较 $P < 0.05$

2.4 使用过程中出现不良反应 在使用过程中,其中 4 例(26.7%) 患者出现颜面及胸部皮肤潮红; 1 例(6.7%) 患者出现血压明显下降, 1 例(6.7%) 出现明显的恶心、呕吐。

2.5 患者预后 15 例患者术后经过积极治疗, 14 例顺利拔除气管插管, 其中 13 例转出 ICU, 1 例术后因合并急性排斥反应、肺部感染, 拔管 43 h 后再次插管, 最终因多脏器功能衰竭死亡, 1 例无法脱离呼吸机, 发生多脏器功能衰竭自动出院。

3 讨论

心脏移植是治疗终末期心脏病的有效手段之一, 终末期心力衰竭患者由于各种原因常伴有不同程度的肺动脉压力升高^[1-4], 而且心脏移植手术均在全麻体外循环下进行, 选择的麻醉药物和体外循环本身都可能加重肺动脉高压; 此外, 供体和受体心脏的不匹配或肺动脉吻合不当、三尖瓣反流、肺动脉气栓或鱼精蛋白反应等都可能引起肺动脉压力的进一步升高, 由于正常供心的右心系统在术后早期不能立即适应和耐受压力负荷的急剧增加, 可能导致供心出现急性右功能心衰竭, 右心功能衰竭又严

重影响左心的回流, 从而诱发全心衰竭。肺动脉高压与术后发生右心功能不全、并发症和死亡密切相关^[2,6]。国际心肺移植学会的最新资料表明, 心脏移植术后的所有并发症中, 右心功能紊乱占 50%, 而术后早期死亡直接因急性右心功能衰竭所致者则高达 19%^[5]。因此有效控制肺动脉高压和维持良好的右心功能是心脏移植成功的关键。

目前临床上对于术前合并肺动脉高压的心脏移植患者围手术期常规应用靶向药物降低肺动脉压力, 改善右心功能^[5-6]。肺动脉高压的靶向药物目前主要包括内皮素受体拮抗剂、5-磷酸二酯酶抑制剂、前列环素类似物^[5-9]等。前列环素类似物可扩张肺血管, 抑制血小板聚集和血管平滑肌细胞增生。依前列醇^[7-9]是第 1 个被批准用于治疗肺动脉高压的前列环素类药物, 可改善肺动脉高压患者运动耐量和减少病死率, 但其半衰期较短, 化学性质不稳定而限制了其临床应用。曲前列尼尔是一个稳定的前列环素类似物, 可通过皮下、静脉和吸入等给药途径^[10-13]。用于治疗包括 NYHA 分级 II ~ IV 级特发性肺动脉高压、先天性体肺循环分流相关的肺动脉

高压以及结缔组织疾病相关的肺动脉高压,在临床中已取得较好的疗效^[14]。在心脏移植术后,肺动脉高压使正常移植的心脏右心后负荷增加,导致右心功能衰竭,对于术前合并肺动脉高压的心脏移植患者术后使用降肺动脉压力的药物可降低右心的后负荷,减少右心功能衰竭的发生,有利于患者术后的恢复,改善预后^[15-6]。

目前临床用于评估肺动脉压力可通过多普勒超声心动图或漂浮导管^[15],因漂浮导管监测的有创性及目前超声对肺动脉压力及右心功能评价发展迅速,故在本研究中,我们选用多普勒超声心动图监测肺动脉收缩压。多普勒超声测量 $PASP \geq 40$ mmHg 为肺动脉高压(PAH)诊断标准^[16],在本研究中,所有纳入研究的病例术前因慢性心力衰竭,合并有肺动脉高压,最低 52 mmHg,最高 79 mmHg,在使用曲前列尼尔前超声心动图监测肺动脉压力仍很高, $PASP$ 为 66.87 mmHg,在单纯使用曲前列尼尔降肺高压时监测,使用后 1 d $PASP$ 降至 45.87 mmHg,与使用前比有显著差异,后续使用过程中,肺动脉压力继续下降,用后 2 d 及 3 d $PASP$ 降至 43.87 mmHg 和 40 mmHg。其降低肺动脉压力显著。在王琳等^[12]的研究中也肯定了曲前列尼尔的降肺动脉压力的作用。

$TAPSE$ ^[15,17]代表了三尖瓣环侧壁在长轴方向上收缩期向心尖部的运动,反映了右心室的纵向收缩功能。PAH 时右心功能受损,基底部肌壁朝向心尖的运动减弱,相应的三尖瓣环位移也减小,故 $TAPSE$ 可评价 PAH 患者的右室功能,2010 年 ASE 指南将其列为右心功能评价的常规测量指标。右心功能不全时 $TAPSE < 16$ mm。在本研究中发现在使用曲前列尼尔前后患者的 $TAPSE$ 有明显变化,在使用曲前列尼尔前 $TAPSE$ 为 8.07 mm,使用 1 d 后评估虽较使用前无明显差异,但仍有所升高,为 8.47 mm,使用后 2 d 和 3 d 升至 11.8 mm 和 13.6 mm。虽然尚未达到正常,但较使用前有明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。证明使用曲前列尼尔降低肺动脉压力,降低右心后负荷,改善了右心功能。

CVP 是用于判断右心负荷的最直接指标。心脏移植术后 $CVP \geq 14$ mmHg 时,易出现右心功能衰竭^[18]。在本研究中,使用曲前列尼尔前最低 CVP 为 16 mmHg,最高 CVP 为 37 mmHg,平均 CVP 达 20.67 mmHg,肺动脉高压下右心后负荷增加,泵血受阻,回心血量阻滞在右心,CVP 升高,在使用曲前

列尼尔 8 h 后 CVP 开始有所下降,从用后 16 h 开始于使用前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。曲前列尼尔降低肺动脉压力,右心后负荷降低,右心功能改善,右心回血可顺利泵出,CVP 明显下降,左右心平衡后,组织灌注也得到改善, Lac 也下降。高的 CVP 状态下出现右心功能衰竭,肾脏静脉压升高,灌注减少,严重导致肾功能不全。当右心功能改善 CVP 随之下下降,肾灌注改善,患者尿量明显增加。在临床有一典型病例,心脏移植术后 12 h 患者 CVP 升至 21 mmHg,患者循环尚稳定,但尿量明显减少,利尿效果差。使用曲前列尼尔 8 h 后,患者 CVP 降至 12 mmHg,尿量由 14 mL/h 增加至 150 mL/h,避免了血液透析治疗。可以观察到,在使用曲前列尼尔过程中,随着右心功能逐渐改善,患者血 Cr 和 TIBL 较使用前均有改善。

在使用曲前列尼尔的过程中,有报道可出现血压下降、PLT 减少、皮疹、红斑、恶心呕吐等不良反应^[13,19-20]。在本研究中,比较了使用前后各点的血压,虽然使用早期较使用前有所下降,但统计学无明显差异。同时也比较了使用前后 PLT 的变化趋势。患者 PLT 虽较使用前有所下降,但统计学无明显差异,在本研究中未发现曲前列尼尔对血小板的影响,也许和样本量较小有关,后续我们会通过增加样本量进一步观察。在本研究中,使用过程中 4 例患者出现颜面及胸部皮肤潮红,与使用剂量有明显相关性,临床观察发现当曲前列尼尔使用剂量超过 10 ng/(kg·min) 后,患者出现皮肤潮红的机会增加。1 例患者 4 h 曲前列尼尔剂量增加了 16 ng/(kg·min),在此过程中患者出现明显的血压下降和恶心呕吐不适。

对于终末期心力衰竭患者,术前合并中重度肺动脉高压,行心脏移植术后面临肺动脉高压所致右心衰竭的风险,增加术后的病死率。在本研究中发现使用新型前列腺素类似物曲前列尼尔可有效降低肺动脉压力,降低 CVP,改善右心功能,减轻肝脏淤血,改善灌注。但在使用过程中仍必须注意其不良反应,如血压下降、恶心呕吐、皮肤潮红、皮疹等,尤其是使用大剂量用药或短期快速加量过程时出现的不良反应。

参考文献

- [1] 廖中凯,王巍,宋云虎,等. 心脏移植患者术前肺动脉压力与术后并发症的关系及防治[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2009, 16(5): 348-352.
- [2] Vakil K, Duval S, Sharma A, et al. Impact of pre-transplant

- pulmonary hypertension on survival after heart transplantation: A UNOS registry analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(3): 595 – 599.
- [3] Murali S, Kormos RL, Uretsky BF, et al. Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience [J]. *Am Heart J*, 1993; 126: 896 – 904.
- [4] Delgado JF, Gomez – Sanchez MA, Saenzdl C, et al. Impact of mild pulmonary hypertension on mortality and pulmonary artery pressure profile after heart transplantation [J]. *J Heart Lung transplant*, 2001, 20(9): 942 – 948.
- [5] Stobierska – Dzierzek B, Awad H, Michler RE. The evolving management of acute right – sided heart failure in cardiac transplant recipients [J]. *Am Coll Cardiol*, 2001, 38(4): 923 – 931.
- [6] 郭义龙, 肖泽周, 张钟, 等. 心脏移植围术期的降肺动脉压治疗 [J]. *广东医学*, 2014, 35(16): 2622 – 2624.
- [7] Haraldsson A, Kieler – Jensen N, Ricksten SE. Inhaled prostacyclin for treatment of pulmonary hypertension after cardiac surgery or heart transplantation: a pharmacodynamic study [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1996, 10(3): 864 – 868.
- [8] Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease [J]. *Circulation*, 2012, 126(8): 975 – 990.
- [9] Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(12): 942 – 954.
- [10] Bourge RC, Waxman AB, Gomberg – Maitland M, et al. Treprostinil administered to treat pulmonary arterial hypertension using a fully implantable programmable intravascular delivery system [J]. *Chest*, 2016, 150(1): 27 – 34.
- [11] 高兰, 孙娜, 荆志成. 肺动脉高压靶向治疗药物新品种研究进展 [J]. *世界临床药物*, 2013, 34(5): 263 – 265.
- [12] 王琳, 郭军, 王广义, 等. 曲前列尼尔注射液联合治疗肺动脉高压的疗效及安全性观察 [J]. *空军医学杂志*, 2017, 33(4): 249 – 253.
- [13] Jing ZC, Parikh K, Pulido T, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial [J]. *Circulation*, 2013, 127(5): 624 – 633.
- [14] Kumar P, Thudium E, Laliberte K, et al. A comprehensive review of treprostinil pharmacokinetics via four routes of administration [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(12): 1495 – 1505.
- [15] Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010, 23(7): 685 – 713.
- [16] 朱玉菡, 江其敏, 沈晓旭, 等. ICU 肺动脉高压患者右心功能的超声研究 [J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(2): 246 – 249.
- [17] 钱凤文, 陈利明. 超声心动图新技术在评价肺动脉高压患者右心功能中的应用进展 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2013, 12(4): 427 – 429.
- [18] 李增祺, 廖崇先, 廖东山, 等. 28 例心脏移植早期右心功能不全的防治 [J]. *中华器官移植杂志*, 2004, 25(2): 80 – 82.
- [19] Leary PJ, Kang S, Kolb TM, et al. What is in a side effect? The association between pulmonary vasodilator adverse drug events and clinical outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 240(1): 386 – 391.
- [20] 王冉冉, 陈芳. 肺动脉高压患者应用曲前列尼尔致血小板减少 1 例 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2015(11): 891 – 892.

(收稿日期: 2018 – 09 – 13 编辑: 庄晓文)