

房间隔缺损相关肺动脉高压机制及治疗进展

李思聪 罗勤 赵智慧 赵青 柳志红

(中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院, 北京 100037)

【摘要】 房间隔缺损(ASD)是常见的先天性心脏病,部分患者可能会并发肺动脉高压,对治疗和预后产生重大影响。虽然分流是先天性心脏病患者发生肺动脉高压的决定性因素,但部分患者的分流量并不足以解释肺动脉高压的严重程度。因此,阐明 ASD 相关肺动脉高压多方面的发病机制,对于认识肺动脉高压的发生发展过程和指导 ASD 的治疗具有重要意义。现就 ASD 相关肺动脉高压的病理生理学机制、危险因素和治疗策略的研究进展做一综述,为此类患者的诊治提供参考。

【关键词】 先天性心脏病;房间隔缺损;肺动脉高压;发病机制

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.01.004

Pathogenesis and Treatment of Pulmonary Hypertension Associated with Atrial Septal Defect

LI Sicong, LUO Qin, ZHAO Zhihui, ZHAO Qing, LIU Zhihong

(Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

【Abstract】 Atrial septal defect(ASD) is a common congenital heart disease, and some patients may develop pulmonary hypertension(PH), which has a significant impact on treatment and prognosis. Although shunt is a decisive factor in the occurrence of PH in patients with congenital heart disease, the shunt flow in some patients is not sufficient to explain the severity of PH. Therefore, elucidating the multifaceted pathogenesis of PH associated with ASD is of great significance for understanding the occurrence and development process of PH and guiding the treatment of ASD. This article summarizes the advances in the pathophysiological mechanisms, risk factors, and treatment strategies of PH associated with ASD, providing reference for the diagnosis and treatment of such patients.

【Keywords】 Congenital heart disease; Atrial septal defect; Pulmonary hypertension; Pathogenesis

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)患者常见的并发症,先天性疾病相关 PH 被归类动脉型肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)中。不同于其他亚型 PAH 进行性和不可逆性的特点,在 CHD-PAH 患者的病程中可观察到肺血管从早期可逆到后期不可逆病变发展的全过程,这有助于研究 PAH 独特的病理生理学机制,并有机会对患者进行早期干预,实现 PAH 的临床治愈。房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)是常见的 CHD, 占有 CHD 患者的 8%~10%^[1]。相似缺损大小的 ASD 患者的 PAH 严重程度可能会有很大差异,这突出了 PAH 发展的动态性和病因学的多样性,提示除了分流之外,遗传易感性和环境因素等在 ASD-PAH 的形成中同样重要。现

围绕 ASD-PAH 的发展过程和危险因素对 ASD-PAH 的发生机制进行总结。

1 肺血管重塑的病理生理学

根据血流动力学特点,CHD-PAH 分为动力型和阻力型。(1)动力型 PAH 期:患者存在 PAH,但肺血管尚未发生严重病变,关闭缺损之后肺动脉压可降至正常。(2)阻力型 PAH 期:肺血管已发生不可逆病变,关闭缺损后,患者肺动脉压不能降至正常或反而升高,出现术后持续 PAH^[2]。动力型向阻力型的转变也意味着肺血管系统从可逆到不可逆的转化。

1.1 早期

流量增加结合可能导致压力增加的危险因素使肺血管系统发生血流扰动,血管内皮细胞所受剪切应力增加,一系列对流量敏感的基因上调^[3]。早期生长

基金项目:中央高水平医院临床科研业务费资助项目(2022-GSP-GG-35);北京市自然科学基金(7202168);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2020-I2M-C&T-B-055,2021-I2M-C&T-B-032)

通信作者:柳志红, E-mail: zhihongliufuwai@163.com

反应因子-1 是重要的核转录因子,可通过激活参与血管损伤的基因在内皮细胞中的表达以响应流体剪切应力^[4]。血流扰动还能诱导 p53 表达上调,使内皮细胞迁移减少,并出现动脉内膜修复缺陷^[5]。内皮细胞首先发生增殖和形态学改变,表现为动脉内膜的增厚,早期 PAH 以腺泡内动脉的弹性蛋白碎片为特征^[6]。

1.2 可逆向不可逆病变的转化

持续的高流量和压力破坏了血管内皮屏障功能,导致血管弹性蛋白酶和基质金属蛋白酶激活、细胞外基质降解以及成纤维细胞生长因子和转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 1 释放,促进平滑肌细胞肥大和增殖以及新生内膜形成^[7]。

凋亡与抗凋亡失调是 PAH 发展的重要一环,剪切应力的刺激不足以直接引起细胞增殖,细胞凋亡过程可诱导抗凋亡的发生,造成内皮细胞增殖。促凋亡基因 p53 在早期受剪切应力刺激表达上调,并在内膜病变过程中持续表达^[5,8]。而抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 仅在来自严重内膜纤维化动脉的内皮细胞的不可逆性 PAH 中表达^[8]。

炎症和血栓形成是通过内皮损伤后血小板和白细胞的黏附、活化以及凝血途径的二次激活而发生的。中性粒细胞产生的弹性蛋白酶、肿瘤坏死因子- α 、 γ 干扰素和白细胞介素-1 β 参与新生内膜形成的增殖反应^[9-10]。内皮损伤致血小板聚集能力增强以及促凝物质分泌增多,使肺小动脉内更易形成原位血栓,造成肺血管床容量显著减少^[11]。

1.3 不可逆病变的形成

内膜重塑会破坏管腔表面,进一步扰乱局部血流,导致重塑的内膜层上再次发生血流扰动的恶性循环,最终导致纤维化新生内膜层的形成和管腔闭塞。自局部远端小动脉起始的变化将逐渐影响整个肺动脉血管床的结构和功能,最明显的变化是分支复杂性降低、外周肺小动脉闭塞、丛状病变以及继发于丛状病变的动脉扩张性病变^[3]。

不可逆性 PAH 的典型病理表现为丛状病变和同心性内膜纤维化。丛状病变更频繁地发生在从大血管发出的侧支血管中,而纤维化往往会影 响外周分支^[12]。同心性的闭塞病变并不孤立出现,而是存在于丛状病变的近端。这提示丛状病变可能并不是静态的现象,而可能继续转变为由内皮细胞和肌成纤维细胞组成的管腔内同心状阻塞的紧密网络,代表了从动脉分支的近端开始并向远端发展的中间过程^[13]。

2 ASD 患者中 PAH 形成的其他危险因素

尽管存在相似的缺损大小,但 ASD 患者的 PAH

严重程度可能会有很大个体差异。此外,不同于室间隔缺损等三尖瓣后分流造成的高压与高流量状态,ASD 分流引起的剪切应力增高往往不足以造成肺动脉压的显著升高,很少有发展成不可逆性肺血管疾病的趋势,这提示某些 ASD 患者可能合并其他危险因素才会最终发展成 PAH。

2.1 低氧状态

生活在中海海拔地区的儿童孤立性 ASD-PH 的发病率为 9.7%,高于低海拔地区(2% 左右)^[14-15]。低氧状态下,肺内动脉因肺泡缺氧而收缩,将血液转移到氧合较好的肺段,从而优化通气/灌注匹配和全身供氧^[16]。然而,人类肺血管对肺泡缺氧的反应存在显著的异质性,外膜成纤维细胞分化、特定血管平滑肌表型的存在与否、血管活性介质的上调或下调、氧敏感转录因子的剪接变体、生长因子的上调、 Ca^{2+} 的致敏和 Rho/Rho 激酶信号级联反应都可能在血管对缺氧的反应程度中发挥作用^[17-18]。因此,目前很难阐明低氧对 ASD 患者发生 PAH 的贡献。

2.2 唐氏综合征

PH 与唐氏综合征(Down syndrome, DS)患者死亡率升高相关,尤其是 CHD 患者。一项纳入 1 252 例儿童的回顾性队列研究^[19]确定 DS 儿童 PH 的发生率为 28%,与无 CHD 的患者相比,患有 CHD 的 DS 患者后续发展为 PAH 甚至艾森曼格综合征的风险也显著高于其他 CHD 患者。DS 患者易发生 PH 的原因可能与肺泡和肺血管发育受损、肺血管顺应性较低、内皮素-1 水平升高等因素相关^[20-22]。

2.3 基因突变

有遗传学研究^[23]已鉴定出 11 个已知的 PAH 风险基因,遗传因素在 CHD 的发病中也起着重要作用。如果已知 PAH 致病基因在 CHD 的背景下出现突变,往往会导致与分流量并不相符的严重 PAH。尤其是小 ASD,其分流量不足以解释肺动脉压升高的严重程度。而引起心脏发育异常的基因突变通常影响多个器官结构的发育,因此患者常表现为一个综合征而不是单纯的心脏畸形,尽管并发 PAH 较为罕见,仍有一些病例报告描述了这种情况。

2.3.1 携带已知 PAH 致病基因的 ASD 患者

骨形态发生蛋白受体(bone morphogenetic protein receptor, BMPR)可识别并与骨形态发生蛋白结合。骨形态发生蛋白是 TGF- β 超家族的一类重要成员,在生物体中具有多种功能,包括细胞生长、分化、凋亡以及骨、软骨和其他组织的形成和修复。肺动脉平滑肌细胞中的 BMPR2 突变将导致对 TGF- β 的异常生长反应^[24]。病理学检查已证实携带 BMPR2 突变的肺部比

无突变的肺部具有更明显的内膜重塑^[25]。Liu 等^[26]报道患有 PAH 的 CHD 患者的 BMPR2 突变率为 7.2%, 显著高于无 PAH 的 CHD 患者(1.2%)。此外, 由于 TGF- β 信号转导对心脏发育和功能的维持至关重要, PAH 患者中突变携带者的右心室功能也比非突变携带者受到更严重的影响^[27]。Du 等^[28]发现 BMPR2 通过 DNA 结合抑制因子和 USP9X 发出信号以驱动心脏分化, DNA 结合抑制因子 1 和 DNA 结合抑制因子 3 表达的缺失导致 BMPR2 突变的 CHD-PAH 患者的心肌细胞功能障碍。异常细胞信号通路和血流动力学超负荷之间的相互作用可促进肺血管病变的快速进展, 将导致分流不明显的 ASD 患者出现严重的 PAH^[29]。

SOX17 是在发育过程中广泛表达的转录因子保守 SOX 家族成员, 在心脏发育、血管生成和淋巴管生成中起核心作用^[30]。在一项近期的研究^[23]中, SOX17 被确定为一种新的 CHD-PAH 候选风险基因, SOX17 的变异参与了约 3.2% 的 CHD-PAH 病例。进一步观察发现, SOX17 的有害变异在发育中的心脏和肺血管系统中高度表达。值得注意的是, 该项研究中儿童患者的大多数先天性心脏缺陷是单一的(ASD 占比为 33.8%), 但多数患有严重的 PAH, 伴有右心室肥大和功能不全^[23]。

TBX4 基因编码的 TBX4 蛋白是基因编码转录因子 T-box 家族的成员, 在四肢和呼吸系统的发育中发挥重要作用。在 PAH 队列研究中发现, 与成人患者相比, 儿童 TBX4 突变的富集显著; 与 BMPR2 突变携带者相比, TBX2 携带者的平均发病年龄更小^[31]。Zhu 等^[23]在 256 例 CHD-PAH 患者组成的队列研究中发现 7 例发病年龄 <28 d ~ 11 岁的患者存在 TBX4 变异。

2.3.2 携带 CHD 相关基因的 PAH 患者

细丝蛋白 A (filamin A, FLNa) 是一种在体内广泛表达的交联蛋白, 可将肌动蛋白交联成三维网络, 后者在细胞迁移、形状变化以及应对潜在破坏性机械应力等方面发挥作用^[32]。在与 FLNa 突变相关的多种疾病中, 大多数患者都患有肺部疾病, 例如肺炎和呼吸衰竭^[33]。ASD、动脉导管未闭、PH、瓣膜病和动脉扩张都与 FLNa 突变相关^[34]。Deng 等^[35]报道了 1 例患有小 ASD 的 8 个月患儿表现出快速进展的 PAH, 伴有明显的心力衰竭和低氧血症。该研究报道 19 例 FLNa 突变患者表现为早发 PAH, 其中 6 例患者出现发育迟缓, 而所有患者均出现 CHD。这提示 FLNa 突变患者的心脏畸形和肺部发育缺陷可能共同导致了 PAH 的发生。

位于 2 号染色体上的 NKX2-5 基因突变与 ASD 相

关, 患者通常还伴有传导功能障碍、心肌病、复杂冠心病和心源性猝死等症状^[36]。Rozqie 等^[37]报道了东南亚人群中 ASD 患者的一种新的杂合 NKX2-5 变异, 这种变异可能导致家族性 ASD 并发心律失常和严重 PH。

ASD 合并基因突变的患者往往病情进展较快, 并发生与缺损大小和分流程度不相符的严重 PAH。因此建议对于该类患者尤其是年龄较小者进行全面的基因检测, 并考虑肺移植等更积极的治疗。

3 ASD-PAH 患者的治疗策略

根据《2022 ESC/ERS 肺动脉高压诊治指南》^[38], 将 CHD-PAH 分为以下 4 类: 艾森曼格综合征、体肺分流相关的 PAH、伴有小缺损/巧合缺损的 PAH 与缺损矫正后 PAH。《2020 ESC 成人先天性心脏病管理指南》^[39]建议对于有右心室容量超负荷证据且无 PAH 或左心室疾病的患者, 无论症状和年龄如何, 均进行 ASD 封堵。对于非侵入性检查提示肺动脉高压的患者, 建议行侵入性检查测量肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) 以进行早期干预^[39]。

对于与普遍的体肺分流相关的 PAH 患者的治疗依然证据不足。目前推荐 PVR <5 WU 的 ASD 患者, 当存在明显的左向右分流时 (即肺循环血流量与体循环血流量之比 >1.5) 可考虑关闭缺损^[39]。对于 PVR \geq 5 WU 的患者, 封堵后发生术后 PAH 的概率高, 预后不良^[40]。

对于 PVR \geq 5 WU 的患者, 当靶向 PAH 治疗后 PVR 降至 5 WU 以下且存在显著的左向右分流时, 可考虑行开窗 ASD 封堵^[39]。修复治疗策略可能使某些初次就诊时被诊断为不可纠正的 ASD 患者获益。靶向药物已被证明可改善 PAH 患者血流动力学状态和降低死亡风险, 在 CHD 患者中也同样适用^[41]。然而, 随着药物治疗后 PVR 的降低, 分流的增加可能加剧右心室容量超负荷并加重肺血管重塑。在药物治疗后进行经导管开窗封堵术可能为患者带来良好的短期预后, 且与药物的联合治疗表现出互补的优势, 对 PAH 靶向药物治疗有反应且 PVR 降低和左向右分流增加的患者尤其如此^[42-43]。开窗封堵术在缓慢减少分流、降低右心容量负荷的同时避免了因关闭缺损造成的血流动力学的剧烈变化。然而目前对该类患者进行治疗的证据等级较低, 仍缺乏治疗后的长期随访研究。

艾森曼格综合征患者不适合接受封堵术, 因为此时患者的心输出量取决于 PVR 显著升高情况下的分流。小 ASD 也无关闭缺损的指征。伴有微小缺损的 PAH 患者 15 年存活率为 66%, 而特发性 PAH 的 15 年

存活率为 38%^[44]。小缺损可能允许晚期肺循环向体循环分流,减缓心输出量的进行性减少,对预后产生有利影响,这可能解释了这类患者与特发性 PAH 患者相比存活率更高的原因。

4 小结

ASD 患者的左向右分流导致肺血流量增加是发生 PAH 的先决条件,通过凋亡、炎症和血小板激活等多种途径最终从动力型 PAH 转变为阻力型 PAH。一些 ASD 患者的分流大小并不足以解释 PAH 的严重程度,他们的发病可能还与自身存在的 PH 相关的危险因素有关。ASD-PAH 患者接受封堵与否主要取决于 PVR 的大小和分流的方向,近年来靶向药物的发展带来了修复治疗策略的兴起,能让原本无法进行手术的患者接受更积极的治疗,但仍需更大规模的长期随访研究来提供更多循证医学证据。

参考文献

- [1] van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(21): 2241-2247.
- [2] 高伟, 顾红, 胡大一, 等. 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.
- [3] 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.
- [4] Schwachtgen JL, Houston P, Campbell C, et al. Fluid shear stress activation of egr-1 transcription in cultured human endothelial and epithelial cells is mediated via the extracellular signal-related kinase 1/2 mitogen-activated protein kinase pathway [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(11): 2540-2549.
- [5] Warboys CM, de Luca A, Amini N, et al. Disturbed flow promotes endothelial senescence via a p53-dependent pathway [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(5): 985-995.
- [6] Rabinovitch M, Bothwell T, Hayakawa BN, et al. Pulmonary artery endothelial abnormalities in patients with congenital heart defects and pulmonary hypertension. A correlation of light with scanning electron microscopy and transmission electron microscopy [J]. *Lab Invest*, 1986, 55(6): 632-653.
- [7] Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(12): 4306-4313.
- [8] Levy M, Maurey C, Celermajer DS, et al. Impaired apoptosis of pulmonary endothelial cells is associated with intimal proliferation and irreversibility of pulmonary hypertension in congenital heart disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(7): 803-810.
- [9] Soon E, Holmes AM, Treacy CM, et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2010, 122(9): 920-927.
- [10] Kim YM, Haghighat L, Spiekeroetter E, et al. Neutrophil elastase is produced by pulmonary artery smooth muscle cells and is linked to neointimal lesions [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(3): 1560-1572.
- [11] 米沅, 肖家旺, 孟立立, 等. 成年房间隔缺损患者并发肺动脉高压影响因素及介入封堵术后即刻肺动脉压力与肺动脉高压关系研究 [J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(4): 334-338.
- [12] Yaginuma G, Mohri H, Takahashi T. Distribution of arterial lesions and collateral pathways in the pulmonary hypertension of congenital heart disease: a computer aided reconstruction study [J]. *Thorax*, 1990, 45(8): 586-590.
- [13] Cool CD, Stewart JS, Werahera P, et al. Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell-specific markers. Evidence for a dynamic and heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth [J]. *Am J Pathol*, 1999, 155(2): 411-419.
- [14] Khoury GH, Hawes CR. Atrial septal defect associated with pulmonary hypertension in children living at high altitude [J]. *J Pediatr*, 1967, 70(3): 432-435.
- [15] Goetschmann S, Dibernardo S, Steinmann H, et al. Frequency of severe pulmonary hypertension complicating "isolated" atrial septal defect in infancy [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(3): 340-342.
- [16] Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: from molecular mechanisms to medicine [J]. *Chest*, 2017, 151(1): 181-192.
- [17] Rhodes J. Comparative physiology of hypoxic pulmonary hypertension: historical clues from brisket disease [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2005, 98(3): 1092-1100.
- [18] Kriemler S, Jansen C, Linka A, et al. Higher pulmonary artery pressure in children than in adults upon fast ascent to high altitude [J]. *Eur Respir J*, 2008, 32(3): 664-669.
- [19] Bush D, Galambos C, Ivy DD, et al. Clinical characteristics and risk factors for developing pulmonary hypertension in children with Down syndrome [J]. *J Pediatr*, 2018, 202: 212-219. e2.
- [20] Kageyama K, Hashimoto S, Nakajima Y, et al. The change of plasma endothelin-1 levels before and after surgery with or without Down syndrome [J]. *Paediatr Anaesth*, 2007, 17(11): 1071-1077.
- [21] Iwaya Y, Muneuchi J, Inoue Y, et al. Relationship between pulmonary arterial resistance and compliance in patients with Down syndrome [J]. *Pediatr Cardiol*, 2019, 40(4): 841-847.
- [22] Bush D, Abman SH, Galambos C. Prominent intrapulmonary bronchopulmonary anastomoses and abnormal lung development in infants and children with Down syndrome [J]. *J Pediatr*, 2017, 180: 156-162. e1.
- [23] 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.
- [24] Morrell NW. Pulmonary hypertension due to BMPR2 mutation: a new paradigm for tissue remodeling? [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, 3(8): 680-686.
- [25] Stacher E, Graham BB, Hunt JM, et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(3): 261-272.
- [26] Liu D, Liu QQ, Guan LH, et al. BMPR2 mutation is a potential predisposing genetic risk factor for congenital heart disease associated pulmonary vascular disease [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 211: 132-136.
- [27] van der Bruggen CE, Happe CM, Dorfmueller P, et al. Bone morphogenetic protein receptor type 2 mutation in pulmonary arterial hypertension: a view on the right ventricle [J]. *Circulation*, 2016, 133(18): 1747-1760.
- [28] Du M, Jiang H, Liu H, et al. Single-cell RNA sequencing reveals that BMPR2 mutation regulates right ventricular function via ID genes [J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(1): 2100327.
- [29] Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, et al. The efficacy of a genetic analysis of the BMPR2 gene in a patient with severe pulmonary arterial hypertension and an atrial septal defect treated with bilateral lung transplantation [J]. *Intern Med*, 2017, 56(23): 3193-3197.
- [30] Francois M, Koopman P, Beltrame M. SoxF genes: key players in the development of the cardio-vascular system [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(3): 445-448.
- [31] Zhu N, Gonzaga-Jauregui C, Welch CL, et al. Exome sequencing in children with pulmonary arterial hypertension demonstrates differences compared with adults [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2018, 11(4): e001887.

- [39] Stockmann C, Fandrey J. Hypoxia-induced erythropoietin production: a paradigm for oxygen-regulated gene expression[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2006, 33(10):968-979.
- [40] Sydykov A, Maripov A, Kushubakova N, et al. An exaggerated rise in pulmonary artery pressure in a high-altitude dweller during the cold season[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(8):3984.
- [41] 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.
- [42] Sneeringer MR, Vadlapati P, Lakshminrusimha S, et al. Lower pass threshold ($\geq 93\%$) for critical congenital heart disease screening at high altitude prevents repeat screening and reduces false positives[J]. *J Perinatol*, 2022, 42(9):1176-1182.
- [43] León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases[J]. *High Alt Med Biol*, 2005, 6(2):147-157.
- [44] 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.
- [45] 冶敦清. 高原地区先天性心脏病介入治疗方法与疗效分析[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2020, 8(25):38-39.
- [46] Tefera E, Qureshi SA, Bermudez-Cañete R, et al. Percutaneous closure of patent arterial ducts in patients from high altitude: a sub-Saharan experience[J]. *Ann Pediatr Cardiol*, 2015, 8(3):196-201.

收稿日期:2023-12-10

(上接第 14 页)

- [32] Nakamura F, Osborn TM, Hartemink CA, et al. Structural basis of filamin A functions[J]. *J Cell Biol*, 2007, 179(5):1011-1025.
- [33] Reinstein E, Frentz S, Morgan T, et al. Vascular and connective tissue anomalies associated with X-linked periventricular heterotopia due to mutations in Filamin A[J]. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21(5):494-502.
- [34] Yoshii K, Matsumoto H, Hirasawa K, et al. Microdeletion in Xq28 with a polymorphic inversion in a patient with FLNA-associated progressive lung disease[J]. *Respir Investig*, 2019, 57(4):395-398.
- [35] Deng X, Li S, Qiu Q, et al. Where the congenital heart disease meets the pulmonary arterial hypertension, FLNA matters: a case report and literature review[J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1):504.
- [36] Ellesøe SG, Johansen MM, Bjerre JV, et al. Familial atrial septal defect and sudden cardiac death: identification of a novel NKX2-5 mutation and a review of the literature[J]. *Congenit Heart Dis*, 2016, 11(3):283-290.
- [37] Rozqie R, Satwiko MG, Anggrahini DW, et al. NKX2-5 variants screening in patients with atrial septal defect in Indonesia[J]. *BMC Med Genomics*, 2022, 15(1):91.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Hemodynamics of patients developing pulmonary arterial hypertension after shunt closure[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4):3797-3801.
- [41] 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.
- [42] Bradley EA, Ammash N, Martinez SC, et al. "Treat-to-close": non-repairable ASD-PAH in the adult: results from the North American ASD-PAH (NAAP) multicenter registry[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 291:127-133.
- [43] Yan C, Pan X, Wan L, et al. Combination of F-ASO and targeted medical therapy in patients with secundum ASD and severe PAH[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(17):2024-2034.
- [44] 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.

收稿日期:2023-11-23