

动脉型肺动脉高压的危险分层评估工具及其临床应用

尹丽丹 陈小玲 陈玉成

(四川大学华西医院心内科, 四川 成都 610041)

【摘要】 动脉型肺动脉高压是一类慢性疾病,需长期靶向药物治疗,持续的随访评估对病情变化及靶向药物治疗效果评价尤为重要。目前,国内外指南都推荐将肺动脉高压危险分层工具作为指导药物选择、评价药物治疗反应以及指导治疗方案调整的重要手段。目前肺动脉高压的危险分层工具较多,各有优劣。现对常见的肺动脉高压危险分层评估方法以及其临床应用做一综述。

【关键词】 动脉型肺动脉高压;危险分层工具;临床应用

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.12.005

Risk Stratification Assessment Tools for Pulmonary Arterial Hypertension and Its Clinical Application

YIN Lidan, CHEN Xiaoling, CHEN Yucheng

(Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a chronic disease, which requires long-term targeted therapy. Continuous follow-up assessment is critically important to evaluate the progression of disease and the response of targeted treatment. Both domestic and foreign guidelines recommend the PAH risk stratification tools as important evidences of guiding drug selection, evaluating drug response and guiding therapy regimen adjustment. At present, there are many risk stratification tools for PAH, each with its own advantages and disadvantages. This article reviews the common methods of PAH risk stratification tools and their clinical applications.

【Key words】 Pulmonary arterial hypertension; Risk stratification tool; Clinical application

动脉型肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是肺动脉高压的第一大类^[1]。靶向药物显著改善了 PAH 患者的临床症状和预后,但其仍是一个不断进展、危及生命的疾病。在 PAH 起始治疗及随访中进行充分的危险分层评估,有助于治疗方案的选择及调整,实现治疗策略的个性化和优化。目前用于 PAH 危险分层的评估工具众多,现重点关注 PAH 危险分层评估主要工具及其临床应用,以及发展趋势和最新进展。

1 PAH 危险评估常用参数

PAH 危险分层所采用的参数多为 PAH 预后相关因素,如一般人口学特征、心功能分级、运动能力、生物学标志物、血流动力学和影像学等。

1.1 一般人口学特征

PAH 在女性中更多见,这一点在遗传性 PAH (heritable PAH, HPAH)、结缔组织病相关的 PAH (PAH associated with connective tissue disease, CTD-

PAH) 中表现更为突出,但女性患者总体预后优于男性^[2]。年龄也是 PAH 患者的危险因素之一,特发性肺动脉高压(idiopathic PAH, IPAH)在老年人中的患病率不断增加,IPAH 患者的 5 年存活率随着年龄的增长逐渐下降^[3]。同样的,COMPARE 研究^[4]中也发现年龄 >65 岁者预后更差。在众多合并症中,缺血性心脏病和肾功能不全是影响预后的独立危险因素^[3]。尽管 BMPR2 基因突变的 PAH 患者发病年龄小,但其血流动力学异常更加明显,死亡或移植风险更大^[5]。在病因学方面,系统性硬化相关的 PAH 远较其他 CTD-PAH 或 IPAH 预后差^[6];Le Pavec 等^[7]也指出门脉性肺动脉高压(portopulmonary hypertension, PPHTN)所致 PAH 尤其是有肝硬化者预后差。

1.2 心功能分级及运动能力

除了一般人口学特征外,世界卫生组织心功能分级(World Health Organization functional class, WHO-FC)和运动能力的评估在 PAH 危险分层中也有重要

价值。WHO-FC 是评估心功能受损程度的临床方法,前期研究证实 WHO-FC 为 IV 级的 PAH 患者预后明显更差^[8]。虽然 WHO-FC 评估简便易行,但其评估受到患者主观感受影响。采用 6 分钟步行试验(six-minute walking test, 6MWT)评估运动能力似乎更为客观,6MWT > 440 m 的患者预后更佳^[8]。运动能力评估还可使用心肺运动试验,其参数如氧耗峰值、通气效率等都与 PAH 患者预后相关^[9],但介于心肺运动试验实施需专业人员、设备以及考虑患者经济状况等因素,其在 PAH 患者运动能力评估方面并不及 6MWT 应用广泛。

1.3 生物学标志物

某些生物学指标也可反映 PAH 患者预后情况。如血浆尿酸^[10]、炎症及代谢相关因子、红细胞分布宽度^[11]、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)或 N 末端脑钠肽前体(N-terminal proBNP, NT-proBNP)等生物学指标。而 BNP 或 NT-proBNP 在 PAH 危险分层评估中应用最广泛。BNP 是反映心脏功能的重要指标,前期研究证实血清 BNP 水平是有效的 PAH 风险评估指标^[1,12]。

1.4 血流动力学评估

右心导管检查是诊断 PAH 的必要手段,可实时测量右房、右室和肺动脉等部位的压力。同时右房压(right atrial pressure, RAP)、心脏指数(cardiac index, CI)以及混合静脉血氧饱和度(mixed venous oxygen saturation, SvO₂)等指标与 PAH 患者死亡率相关^[13]。相较于基线而言,治疗后复查的血流动力学指标与患者预后更为相关,RAP 及搏出量指数更是死亡或肺移植的独立危险因素^[14]。

1.5 右心影像学评估

除有创的右心导管检查外,无创的右心影像学评估也是 PAH 疾病诊断和监测的重要工具,其中以超声心动图和心脏磁共振为主。

超声心动图是 PAH 初筛的重要工具。基于超声的右心功能评估参数,如右房及右室面积、离心指数等与 PAH 患者临床结局显著相关^[15]。尽管超声心动图具有经济、方便等优势,但其受声窗限制,对扩大的右心和心外结构评价困难,这些缺点限制了其在 PAH 右心评估中的应用价值。心脏磁共振成像(cardiac magnetic resonance imaging, CMR)具有高空间分辨率、多序列、一站式和多参数综合评价等优势,是无创心脏结构与功能评估的“金标准”,还可无创提供心肌组织特征学评价^[16]。先前研究证实 CMR 评估的右心结构、功能以及组织特征学等指标都与 PAH 疾病的严重程度及预后显著相关^[17-18]。

2 PAH 危险分层评估工具

2.1 美国国立卫生研究院生存预测公式

美国国立卫生研究院(NIH)生存预测公式源于 NIH 的 IPAH 注册研究^[13],根据血流动力学参数进行生存预测: $P(t) = [H(t)]^{A(x,y,z)}$, $[H(t) = 0.88 - 0.14t + 0.01t^2, t = 1, 2 \text{ 或 } 3 \text{ 年}]$; $A(x, y, z) = e^{(0.007325x + 0.0526y - 0.3275z)}$, $x = \text{mPAP}$ (平均肺动脉压), $y = \text{RAP}$, $z = \text{CI}$ 。该公式是首个对 PAH 生存率进行预估的工具。PAH 靶向药物的发展显著改善了患者预后,故 Thenappan 等^[19]验证该公式发现原始 NIH 公式低估了 PAH 患者的存活率,并提出新的计算方法: $P(t) = 5e^{-A(x,y,z)t}$ [血管扩张试验阴性者: $A(x, y, z) = e^{(-1.270 - 0.0148x + 0.0402y - 0.361z)}$; 血管扩张试验阳性者: $A(x, y, z) = e^{(-3.012 - 0.0148x + 0.0402y - 0.361z)}$ 。 $x = \text{mPAP}$, $y = \text{RAP}$, $z = \text{CI}$; $t = 1, 2 \text{ 或 } 3 \text{ 年}$]。新、旧版 NIH 公式不足之处在于仅考虑了血流动力学指标,未参考其他影响 PAH 预后因素,临床应用操作难度大,不适用于未进行心导管检查者。

2.2 REVEAL 风险评分量表

REVEAL 风险评分量表源于美国 PAH 早期评估及长期管理注册研究^[8]。REVEAL 风险评分量表 1.0 版共涉及 12 项参数,根据分值可将患者分为 5 个风险类别(表 1),分数越高者 1 年存活率越低。REVEAL 风险评估量表的内部及外部验证都证实了其对 PAH 患者 1 年生存率的预测价值^[20-21]。近来研究发现 6 个月内的全因入院和估算肾小球滤过率水平也与 PAH 死亡风险相关^[22-23]。故 REVEAL 2.0 加入 6 个月内的全因入院以及估算肾小球滤过率两项,并重新评估了量表中某些变量的切点值。虽然 REVEAL 2.0 较 1.0 并未明显提高风险预测能力,但其较 COMPERA、FPHR 研究中的风险评估工具有更好的预后预测能力^[24]。REVEAL 量表参数众多,为了迎合临床使用出现了简化版——REVEAL Lite 2^[25],采用 6 个无创参数进行危险评估(表 1)。简化版与 REVEAL 2.0 对 PAH 患者 1 年死亡率预测能力相仿,临床应用更加便捷。总体而言,REVEAL 量表所需参数范围广、项目多,不利于快速危险评估。虽然 REVEAL 2.0 以及 REVEAL Lite 2 都对患者进行了低、中和高危分级,但该方法如何应用于指导治疗尚未可知^[26]。

2.3 2015 年 ESC/ERS 危险分层评估工具

2015 年欧洲心脏病学会/欧洲呼吸病学会(ESC/ERS)的肺动脉高压指南^[1]推荐了一种更为灵活的风险评估方法(表 2)。根据预期 1 年死亡率将患者分为:低危(< 5%)、中危(5% ~ 10%)和高危

(>10%)。并将维持或达低危作为 PAH 患者治疗目标。此工具风险评估取决于所能获得的参数,并未要求满足所有。但其未规定具体如何进行危险分层,故而衍生了更加简洁易行的工具。

表 1 REVEAL 风险评估量表 1.0、2.0 以及 Lite 2

参数	REVEAL 1.0 危险评分参数	REVEAL 2.0 危险评分参数	REVEAL Lite 2 危险评分参数
第一类肺动脉高压亚组	CTD-PAH; +1 PPHTN; +2 HPAH; +2	CTD-PAH; +1 PPHTN; +2 HPAH; +2	—
人口学特征	男性 >60 岁; +2	男性 >60 岁; +2	—
肾功能不全	肾功能不全; +1	eGFR <60 mL/(min·1.73 m ²), 或临床判断肾功能不全; +1	eGFR <60 mL/(min·1.73 m ²), 或临床判断肾功能不全; +1
NYHA/WHO 心功能分级	I; -2 III; +1 IV; +2	I; -1 III; +1 IV; +2	I; -1 III; +1 IV; +2
生命体征	收缩压 <110 mm Hg; +1 心率 >92 次/min; +1	收缩压 <110 mm Hg; +1 心率 >92 次/min; +1	收缩压 <110 mm Hg; +1 心率 >92 次/min; +1
6MWT/m	≥440; -1 <165; +1	>440; -2 320 ~ 440; -1 <165; +1	>440; -2 320 ~ 440; -1 <165; +1
生物标志物/(pg·mL ⁻¹)	BNP <50; -2 BNP >180; +1	BNP <50 或 NT-proBNP <300; -2 BNP 200 ~ 800; +1 BNP >800 或 NT-proBNP ≥1 100; +2	BNP <50 或 NT-proBNP <300; -2 BNP 200 ~ 800; +1 BNP >800 或 NT-proBNP ≥1 100; +2
心脏彩超	心包积液; +1	心包积液; +1	—
肺功能检查/% predicted	DLCO ≥80; -1 DLCO ≤32; -1	DLCO <40; +1	—
右心导管	RAP >20 mm Hg; +1 肺血管阻力 >32 WU; +2	右房压力 >20 mm Hg; +1 肺血管阻力 <5 WU; -1	—
住院治疗	—	任何原因所致 6 个月内住院治疗; +1	—
危险分数	= 总评分 +6	= 总评分 +6	= 总评分 +6
危险分层	低危: 1 ~ 7 分 中危: 8 分 轻度高危: 9 分 高危: 10 ~ 11 分 极高危: ≥12 分	低危: ≤6 分 中危: 7 ~ 8 分 高危: ≥9 分	低危: ≤5 分 中危: 6 ~ 7 分 高危: ≥8 分

注: eGFR: 估算肾小球滤过率; DLCO: 一氧化碳弥散量; 1 mm Hg = 0.133 3 kPa。

瑞典 PAH 注册研究 (SPAHR)^[27] 选用 WHO-FC、6MWT、NT-proBNP、超声影像和血流动力学指标, 将低、中和高危分别赋值 1、2 和 3, 计算上述指标的赋值总和和四舍五入得到的整数为具体危险分层级别。该研究不仅外部验证了 2015 ESC/ERS 危险分层工具在基线和随访时对患者死亡风险的预测价值, 同时还指出随访时达低危者 1 年的生存率与维持低危者相似

(98% vs 100%), 证实了以维持或达到低危为治疗目标的合理性。而 COMPERA 研究^[28] 中则进一步进行简化, 使用 WHO-FC、6MWT、BNP/NT-proBNP、RAP、SvO₂ 及 CI 共 6 项指标进行危险分层评估, 该工具同样显示出了良好的死亡风险预测价值, 低、中和高危 1 年生存率分别为 96.5%、91.8% 和 72.4%。同时治疗后危险分层的好转有利于降低死亡风险。简化的

危险分层工具在实际临床应用中更具有可操作性,有更大的应用前景。

但患者需满足多少低危标准才是真正低危状态? FPHN 注册研究^[29] (法国有创危险分层法) 对此做出了回答。该研究分析了满足如下 4 项低危标准的预后价值: (1) WHO-FC I / II; (2) 6MWT > 440 m; (3) RAP < 8 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa); (4) CI \geq 2.5 L/(min·m²)。发现满足低危条数越多预后越好。该研究也分析了非侵入性指标 (WHO-FC、6MWT 和

NT-proBNP) 的预后预测价值, 即法国无创危险分层法。随访时 3 项指标全达低危者 5 年免移植生存率为 97%。COMPERA 注册研究^[30] 还验证了法国无创分层法, 发现该方法较 COMPERA 研究的均分法更能区分出具有良好预后 (95% ~ 97% 的 5 年免移植生存率) 的 PAH 患者。因此, 2018 年肺动脉高压科隆会议推荐随访时采用三个无创指标进行评估。三个指标全为低危即为低危, 全为高危即为高危, 其他为中危^[31]。

表 2 2015 ESC/ERS 危险分层评估工具

危险分级 (估计 1 年死亡率)	低危 (< 5%)	中危 (5% ~ 10%)	高危 (> 10%)
心力衰竭症状	无	无	有
症状进展	无	缓慢	快速
紫绀	无	偶尔	反复
WHO-FC	I / II	III	IV
6MWT/m	> 440	165 ~ 440	< 165
生物标志物/(pg·mL ⁻¹)	NT-proBNP < 300 BNP < 50	NT-proBNP: 300 ~ 1 400 BNP: 50 ~ 300	NT-proBNP > 1 400 BNP > 300
CPET	VO ₂ > 15 mL/(kg·min) VE/VCO ₂ slope < 36	VO ₂ : 11 ~ 15 mL/(kg·min) VE/VCO ₂ slope: 36.0 ~ 44.9	VO ₂ < 11 mL/(kg·min) VE/VCO ₂ slope > 45
影像 (超声或 CMR)	右房面积 < 18 cm ² 无心包积液	右房面积 18 ~ 26 cm ² 无或少量心包积液	右房面积 > 26 cm ² 明显心包积液
血流动力学	RAP < 8 mm Hg CI \geq 2.5 L/(min·m ²) SvO ₂ > 65%	RAP: 8 ~ 14 mm Hg CI: 2.0 ~ 2.4 L/(min·m ²) SvO ₂ : 60% ~ 65%	RAP > 14 mm Hg CI < 2 L/(min·m ²) SvO ₂ < 60%

注: CPET: 心肺运动试验; VO₂: 氧消耗量; VE/VCO₂ slope: 二氧化碳通气当量斜率。

2021 年中国肺动脉高压指南^[32] 采用第六届世界肺动脉高压大会^[33] 所推荐的简化危险分层量表 (表 3)。与 SPAHR、COMPERA 和 FPHN 的危险分层

评估法的差异之处在于该法对相关指标进行分类, 并且危险分层标准也不同, 但目前其临床应用经验有限。

表 3 中国 2021 年肺动脉高压指南——成人 PAH 危险分层

预后决定因素 (估计 1 年死亡率)	低危 (< 5%)	中危 (5% ~ 10%)	高危 (> 10%)
A WHO-FC	I / II	III	IV
B 6MWT/m	> 440	165 ~ 440	< 165
C NT-proBNP/BNP 或 RAP 二者中较差的指标	NT-proBNP < 300 pg/mL, BNP < 50 ng/L 或 RAP < 8 mm Hg	NT-proBNP: 300 ~ 1 400 ng/L, BNP: 50 ~ 300 ng/L 或 RAP: 8 ~ 14 mm Hg	NT-proBNP > 1 400 ng/L, BNP > 300 ng/L 或 RAP > 14 mm Hg
D CI 或 SvO ₂ 二者中 较差的指标	CI \geq 2.5 L/(min·m ²) 或 SvO ₂ > 65%	CI: 2.0 ~ 2.4 L/(min·m ²) 或 SvO ₂ : 60% ~ 65%	CI < 2 L/(min·m ²) 或 SvO ₂ < 60%

注: 低危: A、B、C 和 D 中至少三类处于低危标准, 无高危参数; 中危: 不满足低危和高危条件; 高危: 至少两类参数处于高危标准, 其中包括 D 类。

此外, Dardi 等^[34] 报道了上述危险分层简化版 (表 4), 并在整体肺动脉高压人群以及 HPAH/IPAH、CTD-PAH 和先天性心血管病相关 PAH 三个不同病因

群中进行验证, 简化版危险分层也能准确估计患者的 1 年死亡率。

表 4 简化版危险分层

预后因素	低危	中危	高危
WHO-FC	I / II	III	IV
6MWT/m	>440	165 ~ 440	<165
RAP/mm Hg	RAP <8	RAP:8 ~ 14	RAP >14
SvO ₂ /%	SvO ₂ >65	SvO ₂ :60 ~ 65	SvO ₂ <60

注:低危:至少满足三个低危标准,无高危参数;中危:不满足低危和高危条件;高危:4项高危标准,或3项高危标准包括 SvO₂,或2项高危标准包括 RAP 和 SvO₂。

2.4 其他危险分层评估工具

除了上述成熟的工具外,尚有临床研究致力于探究新的危险分层工具。基于右心功能在 PAH 患者预后中的关键作用,将无创右心功能评估纳入 PAH 风险

评估中的尝试越来越多。如 Lewis 等^[35]使用基于 CMR 的右心参数对 PAH 患者进行危险分层评估,右室收缩末期容积和右室射血分数可用于危险分层评估,并可进一步提升 REVEAL 2.0 或法国无创分层方法对 1 年死亡风险的预测能力。此外 Liu 等^[36]发现超声心动图测量右室射血分数 >26.39% 者更可能处于 COMPERA 法评估的低危状态。本团队发现 CMR 测量的右室离心指数不仅有诊断价值,还可进一步评估 COMPERA 研究危险分层法中危患者的预后风险^[37]。

3 各个危险分层评估工具的优劣

目前尚无一个完美的危险分层工具,各个工具都具有一定优缺点,现将其整理如下(表 5)。

表 5 危险分层评估工具的优缺点比较

危险分层工具	优点	缺点
NIH 生存预测公式	第一个 PAH 死亡风险评估工具,为后续工具开发提供参考价值	(1)需进行有创右心导管检查; (2)计算复杂,临床应用难度大; (3)不适用于短期无导管随访评估
REVEAL 风险评估量表	(1)评估参数全面,包括可变因素和不可变因素; (2)REVEAL 2.0 及 REVEAL Lite 2 区分低、中和高危; (3)REVEAL Lite 2 采用无创参数,且并不降低对 PAH 患者 1 年死亡率预测能力	(1)REVEAL 1.0 所需参数多,不便于临床应用; (2)REVEAL 2.0 以及 REVEAL Lite 2 危险分层法在指导治疗及药物调整方面经验有限
2015 ESC/ERS 风险评估工具	(1)更为灵活简化,不要求满足所有指标; (2)首次纳入右心影像学指标	(1)评估参数多,未明确规定危险分层的具体方法,不便于实际临床应用; (2)两次评估可能获得参数个数或项目不同,可能导致具体的危险分层有偏差,在治疗效果监测的应用价值有限
SPAHR 法	(1)2015 ESC/ERS 风险评估工具进一步简化,采用均值取整法,有可实施性; (2)纳入临床、血流动力学及右心影像学指标,较为全面地对 PAH 患者进行危险分层评估	需血流动力学参数,不适用于未行右心导管评估者以及短期无导管随访评估
COMPERA 法	(1)简化了 SPAHR 法,所需评估指标进一步减少; (2)并不降低 1 年生存率预测价值	需血流动力学参数,不适用于未行右心导管评估者以及短期无导管随访评估
FPHN 法	(1)FPHN 法进一步精简参数,FPHN 法仅纳入四个指标,无创法纳入三个指标,更加简便易实施; (2)危险分层评估以满足上述指标低危标准条数为主; (3)FPHN 无创评估法可应用于短期随访评估,重在筛出“绝对低危”的患者	(1)评估指标少,不能充分全面地对 PAH 患者进行危险程度评估; (2)FPHN 法未能明确区分低-中-高危
肺动脉高压大会危险分层量表	(1)纳入指标较为全面; (2)将纳入指标分为四类,分层方法不同于上述方法,更为灵活; (3)强调血流动力学指标于 PAH 严重程度判断中的价值	需血流动力学参数,不适用于未行右心导管评估者以及短期无导管随访评估
肺动脉高压大会危险分层量表简化版	(1)简化了肺动脉高压大会危险分层量表; (2)较其他方法更为灵活	需血流动力学参数,不适用于未行右心导管评估者以及短期无导管随访评估
右心影像学工具	(1)基于无创影像学工具进行危险分层,无侵入性操作风险; (2)重复性强,可用于短期评估; (3)对上述工具预后判断或有增益价值	(1)仍处于探索阶段,未进行临床验证,经验有限; (2)其危险等级评估价值是否等价或优于其他方法尚未可知

4 PAH 危险分层工具的发展趋势和最新进展

PAH 危险分层工具从繁复冗杂不断向精简有效演进,未来包含临床、血清学、血流动力学、右心影像学甚至是基因背景等多维度参数的风险评估模型,将有助于 PAH 患者制订更加精准和个体化的治疗方案,评价药物治疗反应及预后,以获得最大治疗效果。PAH 作为一类慢性疾病,强调对疾病全程管理和动态化随访,这主要依靠对患者危险分层评估。故对更加便捷准确、无创的危险分层工具的开发势在必行。近年来,人们发现无创影像学评估的右心功能可很好地反映疾病的严重程度及预后^[38-39],右心功能在靶向药物治疗效果评估中也有重要价值^[40]。故以预后为导向的危险分层工具应当更多纳入右心影像学参数。虽然这方面研究尚处于萌芽阶段,但基于目前趋势,未来结合临床指标及影像学参数的危险分层工具值得期待。

5 总结

PAH 危险分层工具众多,中国肺动脉高压指南都推荐使用表 3 的 6 项指标(WHO-FC、6MWT、BNP/NT-proBNP、RAP、SvO₂ 和 CI)量表,但其具体临床应用经验尚不足,有待进一步研究观察。已确定的是,对初诊的 PAH 患者,应尽可能进行全面综合的危险分层评估。而较为简单的评估方法可用于短期随访初步判断病情变化,周期性评估在监测 PAH 治疗效果及预后中有重要的意义。右心功能是 PAH 预后的重要因素,未来应当进行更多关于右心功能评价在 PAH 风险分层评估中应用的研究,以寻找更准确且无创的危险分层评估工具。最后,结合临床、血清学、无创化影像甚至是基因背景的多维度参数的模型或许能为 PAH 患者的治疗和管理带来更多获益。

参考文献

- [1] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension; the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(1): 67-119.
- [2] Ventetuolo CE, Praetgaard A, Palevsky HI, et al. Sex and haemodynamics in pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2014, 43(2): 523-530.
- [3] Hjalmarsson C, Rådegran G, Kylhammar D, et al. Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(5): 1702310.
- [4] Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2): 871-880.
- [5] Evans JD, Gireld B, Montani D, et al. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(2): 129-137.
- [6] Chung L, Farber HW, Benza R, et al. Unique predictors of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in the REVEAL registry [J]. *Chest*, 2014, 146(6): 1494-1504.
- [7] Le Pavec J, Souza R, Herve P, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(6): 637-643.
- [8] Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) [J]. *Circulation*, 2010, 122(2): 164-172.
- [9] Vallerand JR, Weatherald J, Laveneziana P. Pulmonary hypertension and exercise [J]. *Clin Chest Med*, 2019, 40(2): 459-469.
- [10] Wang J, Wang Y, Li X, et al. Serum uric acid is associated with disease severity and may predict clinical outcome in patients of pulmonary arterial hypertension secondary to connective tissue disease in Chinese: a single-center retrospective study [J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 272.
- [11] McGlinchey N, Johnson MK. Novel serum biomarkers in pulmonary arterial hypertension [J]. *Biomark Med*, 2014, 8(8): 1001-1011.
- [12] Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension [J]. *Chest*, 2012, 141(2): 354-362.
- [13] D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry [J]. *Ann Intern Med*, 1991, 115(5): 343-349.
- [14] Weatherald J, Boucly A, Chemla D, et al. Prognostic value of follow-up hemodynamic variables after initial management in pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2018, 137(7): 693-704.
- [15] Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(7): 1214-1219.
- [16] Puntmann V, Valbuena S, Hinojar R, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) expert consensus for CMR imaging endpoints in clinical research: part I—Analytical validation and clinical qualification [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2018, 20(1): 67.
- [17] Swift A, Rajaram S, Capener D, et al. LGE patterns in pulmonary hypertension do not impact overall mortality [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(12): 1209-1217.
- [18] van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(10): 1250-1257.
- [19] Thenappan T, Shah SJ, Rich S, et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation [J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(5): 1079-1087.
- [20] Sitbon O, Benza RL, Badesch DB, et al. Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(1): 152-164.
- [21] Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser JP, et al. Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Chest*, 2011, 139(6): 1285-1293.
- [22] Rådegran G, Kjellström B, Ekmechag B, et al. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000-2014 [J]. *Scand Cardiovasc J*, 2016, 50(4): 243-250.
- [23] Chakinala MM, Coyne DW, Benza RL, et al. Impact of declining renal function on outcomes in pulmonary arterial hypertension: a REVEAL registry analysis [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37(6): 696-705.
- [24] Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies [J]. *Chest*, 2019,

- 156(2):323-337.
- [25] Benza RL, Kanwar MK, Raina A, et al. Development and validation of an abridged version of the REVEAL 2.0 risk score calculator, REVEAL Lite 2, for use in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Chest*, 202, 159(1): 337-346.
- [26] Galie N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1):1801889.
- [27] Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(47):4175-4181.
- [28] Peacock AJ, Crawley S, McLure L, et al. Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR study[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(1):107-114.
- [29] Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2):1700889.
- [30] Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2):1700740.
- [31] Leuchte HH, Ten Freyhaus H, Gall H, et al. Risk stratification strategy and assessment of disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension: Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 272S:20-29.
- [32] 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.
- [33] Thomas CA, Anderson RJ, Condon DF, et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in the modern era: insights from the 6th World Symposium[J]. *Pulm Ther*, 2020, 6(1):9-22.
- [34] Dardi F, Palazzini M, Gotti E, et al. Simplified table for risk stratification in patients with different types of pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(suppl_1):ehy563. P4538.
- [35] Lewis RA, Johns CS, Coglian M, et al. Identification of cardiac magnetic resonance imaging thresholds for risk stratification in pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(4):458-468.
- [36] Liu BY, Wu WC, Zeng QX, et al. The value of three-dimensional echocardiography in risk stratification in pulmonary arterial hypertension: a cross-sectional study[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(4):577-584.
- [37] Wang L, Chen X, Wan K, et al. Diagnostic and prognostic value of right ventricular eccentricity index in pulmonary artery hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2020, 10(2):2045894019899778.
- [38] Farmakis I, Demerouti E, Karyofyllis P, et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: is it time to reconsider its prognostic utility? [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(13):2826.
- [39] Alabed S, Shahin Y, Garg P, et al. Cardiac-MRI predicts clinical worsening and mortality in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(5):931-942.
- [40] Kiely D, Cottrell E, Galie N, et al. REPAIR: long-term effects of macitentan on the right ventricle (RV) in pulmonary arterial hypertension (PAH) [C]. ERS International Congress 2020 abstracts, 2020.

收稿日期:2021-06-15

(上接第 1068 页)

- [24] van de Hoef TP, Echavarria-Pinto M, Meuwissen M, et al. Contribution of age-related microvascular dysfunction to abnormal coronary hemodynamics in patients with ischemic heart disease[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(1):20-29.
- [25] Ramandika E, Kurisu S, Nitta K, et al. Effects of aging on coronary flow reserve in patients with no evidence of myocardial perfusion abnormality[J]. *Heart Vessels*, 2020, 35(12):1633-1639.
- [26] Chen J, Liu X, Qin X, et al. Coronary collateral microcirculation reserve becomes vestigial with aging[J]. *Cardiology*, 2021, 146(1):11-18.
- [27] Waheed N, Elias-Smale S, Malas W, et al. Sex differences in non-obstructive coronary artery disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4):829-840.
- [28] Dedkov EI, Oak K, Christensen LP, et al. Coronary vessels and cardiac myocytes of middle-aged rats demonstrate regional sex-specific adaptation in response to postmyocardial infarction remodeling[J]. *Biol Sex Differ*, 2014, 5(1):1.
- [29] Chung JH, Lee KE, Lee JM, et al. Effect of sex difference of coronary microvascular dysfunction on long-term outcomes in deferred lesions[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(14):1669-1679.
- [30] Miura H, Toyama K, Pratt P, et al. Cigarette smoking impairs Na^+/K^+ -ATPase activity in the human coronary microcirculation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(1):H109-H117.
- [31] Huxley RR. Light smoking confers up to half the amount of the cardiovascular risk associated with smoking a pack of cigarettes a day[J]. *BMJ Evid Based Med*, 2019, 24(2):77.
- [32] Pywell MJ, Wordsworth M, Kwasnicki RM, et al. The Effect of electronic cigarettes on hand microcirculation [J]. *J Hand Surg Am*, 2018, 43(5):432-438.
- [33] Mehta PK, Thobani A, Vaccarino V. Coronary artery spasm, coronary reactivity, and their psychological context[J]. *Psychosom Med*, 2019, 81(3):233-236.
- [34] Vaccarino V, Bremner JD. Behavioral, emotional and neurobiological determinants of coronary heart disease risk in women[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 74(Pt B):297-309.
- [35] Vancheri F, Longo G, Vancheri S, et al. Coronary microvascular dysfunction[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9):2880.
- [36] Koletsos N, Gkaliagkousi E, Lazaridis A, et al. Skin microvascular dysfunction in systemic lupus erythematosus patients with and without cardiovascular risk factors[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(6):2834-2841.
- [37] Chen C, Wei J, Albadri A, et al. Coronary microvascular dysfunction-epidemiology, pathogenesis, prognosis, diagnosis, risk factors and therapy [J]. *Circ J*, 2016, 81(1):3-11.
- [38] Vianello F, Cella G, Osto E, et al. Coronary microvascular dysfunction due to essential thrombocythemia and polycythemia vera: the missing piece in the puzzle of their increased cardiovascular risk? [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(2):109-113.
- [39] Kuo AH, Li C, Huber HF, et al. Perinatal maternal undernutrition does not result in offspring capillary rarefaction in the middle-aged male baboon at rest[J]. *J Dev Orig Health Dis*, 2021, 12(3):349-353.
- [40] 韩冬柏, 刘晓宇, 李娜, 等. 微循环障碍危险因素的研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(18):3632-3637.

收稿日期:2021-08-18