

高原地区先天性心脏病相关性肺动脉高压的研究进展

关璐茜¹ 罗勤² 胡海波¹

(1. 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院结构性心脏病中心, 北京 100037; 2. 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院肺血管病中心, 北京 100037)

【摘要】 高原地区先天性心脏病相关性肺动脉高压发病率明显高于平原地区, 且进展迅速, 其疾病临床特征及转归也不完全与平原地区相同, 该领域研究甚少。现对高原地区先天性心脏病相关性肺动脉高压的流行病学、发病机制、治疗措施等方面的研究进行综述, 以期今后开展相关临床研究提供参考。

【关键词】 高原地区; 先天性心脏病; 肺动脉高压

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2024. 01. 005

Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease at High Altitude

GUAN Luxi¹, LUO Qin², HU Haibo¹

(1. *Center of Structural Heart Disease, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China*; 2. *Center of Pulmonary Vascular Disease, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China*)

【Abstract】 The incidence of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease is notably higher at high altitude compared to plain areas, and its progression is characterized by rapid development. Furthermore, the clinical features and outcomes of the disease at high altitude differ from those in plain areas. However, there is a scarcity of studies addressing these distinctions. This article seeks to review the epidemiology, pathogenesis, treatment measures and other aspects of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease at high altitude, with the goal of contributing valuable insights that can inform and guide future clinical research in this specialized field.

【Keywords】 High altitude; Congenital heart disease; Pulmonary arterial hypertension

先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 是中国发生率第一的先天性出生缺陷, 动脉型肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是 CHD 最常见且较为严重的合并症, 其严重程度是影响患者预后的关键因素。由于高原地区低氧环境等因素的影响, 高原地区 CHD 的患病率明显高于平原地区, 且高原地区 CHD 较平原地区更易并发 PAH^[1], 如未及时矫治, PAH 持续进展, 最终发展为艾森曼格综合征 (Eisenmenger's syndrome, ES), 将严重影响患者的生存质量及预后。先天性心脏病相关性肺动脉高压 (CHD-PAH) 早期发现、早期干预对于改善患者预后具有重要意义, 但目前该领域的研究非常缺乏, 现就高原地区 CHD-PAH 近年来的研究进展做一综述。

1 流行病学

调查研究^[2,4]显示高原地区 CHD 的患病率约为 7.21%, 明显高于平原地区。同时, 高原地区 CHD 人群较平原地区更易发生 PAH, 国外研究^[5-7]报道成人 CHD 患者有 5% ~ 10% 出现 PAH, 国内研究^[8]报道有 6.48% 的住院 CHD 患者并发 PAH, 而另一项研究^[1]显示高原地区 CHD 患者中伴有 PAH 的占 58.4%, 较平原地区明显上升。另外, 该高原调查报告^[1]显示, 海拔 2 500 m、2 500 ~ 3 500 m、> 3 500 m 的 CHD 患者并发 PAH 的比例分别为 55.2%、57.2% 和 68.7%, 即随着海拔高度的升高, CHD 患者并发 PAH 的比例增加。高原地区并发 PAH 的 CHD 患者在病种构成上, 最常见为房间隔缺损合并 PAH (52.8%), 其次为动脉

基金项目: 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费 (2022-RW320-09)

通信作者: 胡海波, E-mail: hhb.fwhospital@ hotmail. com

导管未闭合并 PAH (23.5%) 和室间隔缺损合并 PAH (14.3%), 且室间隔缺损和动脉导管未闭较房间隔缺损更早发生 PAH (主要在 18 岁以前)。

2 发病机制

高原地区 CHD-PAH 的形成和发展是遗传、低氧环境暴露及心脏缺损等多种因素综合作用的结果, 具体机制十分复杂, 至今尚未完全阐明。目前研究认为高原地区 CHD-PAH 的发病机制主要有以下几个方面。

2.1 遗传学基础

高原地区个体和人群对 CHD、高原肺动脉高压 (high-altitude pulmonary hypertension, HAPH) 的易感性差异以及世居人群对 HAPH 产生的保护性适应均可能与遗传有关, 这对高原 CHD-PAH 的发生具有一定影响。

研究显示, 在高原地区, 藏族原住居民的血红蛋白值小于汉族高原移民^[9], 且青藏高原世居人群发生 HAPH 的风险低于外来移居人群^[10-11], 这可能是高原世居人群世代遗传适应的结果。迄今为止, 发表的大多数基因组高海拔适应研究都集中在西藏高原人群和缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 通路候选基因上, *EPAS1* 和 *EGLN1* 作为 HIF 途径的关键调节因子, 已在多项研究^[12-14] 中被确定为藏族人低氧适应首选的自然选择候选基因, 也被报道为其他高原人群的适应性候选基因^[15-16]; *EPAS1* 基因编码 HIF-2 α 亚基, *EGLN1* 编码氧感知脯氨酰羟化酶, 二者在低氧条件下可抑制 HIF 诱导的促红细胞生成素合成, 从而降低了血红蛋白的浓度^[9], 进而使肺动脉压下降, 使个体对 HAPH 产生一定的保护作用。部分研究^[14, 17] 也报道了可能作为 HAPH 适应性候选基因的其他 HIF 通道基因, 包括 *PPARA* 和 *HYOU/HMBS* 等。

尽管高原人群对 HAPH 具有一定的遗传适应性, 但与平原地区相比, HAPH 的发生率显著升高^[18]。当低氧环境的影响超过了适应能力的限度, 高原人群仍将发生 HAPH, 这也提示了适应的相对性。此外, 部分人群对 HAPH 的遗传易感性也是高原地区 HAPH 高发的原因之一。Morrell 等^[19] 和 Aldashev 等^[20] 进行的研究显示, 吉尔吉斯斯坦高原人群的 *ACE I/D* 基因多态性与 HAPH 的发展有关, 其中 *ACE I/I* 基因型在吉尔吉斯斯坦 HAPH 患者中显著高表达, 提示 *ACE I/I* 基因可能为 HAPH 的易感基因。*3a/4a ET-1* 基因多态性也被报道可能参与 HAPH 的发展。有研究^[21] 发现突变型 *4a ET-1* 等位基因的频率在患有 HAPH 的高原人群中显著高于健康的高原人群。需注意的是, 不同地理位置的高原人群对 HAPH 的遗传易感基因可

能不同, 其遗传机制十分复杂, 更多在 HAPH 发生和发展中发挥作用的易感基因尚需进一步探索。

具有某种染色体模式或显著易感基因的家族或群体 CHD 的患病率升高, 提示 CHD 的发生与遗传有关^[22-23]。目前已发现 *SIRT7*、*FOXP1*、*FFAR4* 及 *CCNI* 等基因可能与高原藏族 CHD 的发生相关^[24-25], 其中 *SIRT7* (*c. C181G, p. Leu61Val*) 罕见错义突变、*FOXP1* 基因外显子序列的 *rs201138716*、*rs202173892* 和 2 个新发现的突变位点 (*p. Q71K, p. T245R*)、*FFAR4* 基因外显子序列的突变位点 (*p. Q273R*)、*FFAR4* 基因非编码区 *rs10882282* 位点的等位基因 *C* 可能是高原藏族 CHD 的致病因素, 而 *CCNI* 等位基因 (*rs3753793-C* 和 *rs2297141-A*) 可能与缺氧适应相关, 是与降低房间隔缺损风险显著相关的保护性基因^[26]。另外, *EPAS1* 是高原最重要的适应性基因之一^[27], *EPAS1* 基因突变也被报道可能对西藏非综合征性 CHD 的发生具有潜在致病作用^[28]。

2.2 解剖学基础

有研究^[29-30] 表明, 高原地区居民远端肺动脉分支的肌化程度较平原地区居民更高, 肺动脉管腔横截面积更小, 这可能是出生后缺氧引起“胎儿模式”肺血管的重构延迟和不完全退化的结果, 这一特征使高原居民更易发生 PAH。低氧张力、高肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) 及高右心室压力可抑制导管/孔道的早期闭合, 从而导致导管/孔道闭合失败, 最终形成心脏缺损^[22, 31]。

2.3 体-肺分流的影响

高原地区 CHD 患者由于缺损所致的体-肺分流, 肺血流量增加和压力升高, 肺血管承受的剪切力增加, 促使血管内皮细胞损伤、功能紊乱, 缩血管因子分泌增加而扩血管因子分泌减少, 平滑肌细胞增殖以及外膜纤维化, 引起不可逆的肺血管重构, 最终形成 PAH。

2.4 高原低氧刺激的作用

长期低氧刺激可引起肺血流动力学改变、肺血管收缩以及增厚重构, 均在 PAH 的发生和发展中起着重要作用。

有研究^[32] 提出了“ROS/Kv/HIF 轴”的概念, 其在低氧性 PAH 的发生和发展中起重要的始动作用, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 在缺氧条件下形成, 激活 HIF 并抑制位于肺小动脉的钾离子通道 (K_v) 的活性, K_v 活性降低促进细胞内钙离子的增加, 最终引起肺动脉血管收缩。同时, 长期低氧环境下机体可通过 HIF 调节内皮素-1、血管内皮生长因子及转化生长因子 β 等各种生长因子使肺血管重构, 有研究在高原

性心脏病患者的肺动脉平滑肌中检测出了较高水平的转化生长因子 β ,提示其在高原 CHD-PAH 发展中可能起着一定的作用^[33-37]。长期缺氧环境下机体血氧饱和度降低引起的氧化应激反应也可导致血管内皮损伤,进而引起肺血管重构^[38]。在高原环境下,长期慢性低氧刺激肺小动脉收缩,并使其管壁增厚、管腔狭窄、PVR 增高,导致肺动脉压升高,对 CHD 形成 PAH 起到了促进的作用。

此外,长期处于高原环境下,低氧通过诱导 HIF 刺激促红细胞生成素合成,进而促进红细胞生成增多^[39],过度的红细胞增多加上肺小血管管壁增厚、管腔狭窄,最终使高原居民血流动力学具有高血红蛋白、高黏滞度和高凝状态等特点,这些特征加剧了 PVR 的升高,也促进了高原地区 CHD-PAH 的发生和

发展^[1]。

2.5 低温环境的影响

除了缺氧,高原地区居民的肺动脉压还可能受到低温环境的影响。有报道^[40]显示,在易感人群中,长期暴露在寒冷环境中可能会引起异常的肺动脉压升高和肺血管结构重构,而在温暖的环境中肺动脉压升高可被逆转,这表明高海拔地区的低温环境也可能促进肺动脉压的持续升高和 PAH 的发展。

3 最新分类

根据《2022 ESC/ERS 肺动脉高压诊断与治疗指南》^[41],临床上 CHD-PAH 分为 4 类:ES、左向右分流相关的 PAH、合并小缺损的 PAH 和术后 PAH(表 1)。目前,高原 CHD-PAH 也沿用该分类方法。

表 1 CHD-PAH 临床分类

| 分类 | 临床表现 |
|--------------|--|
| ES | 包括所有心内和心外的大缺损,最初为体-肺循环(左向右)分流,因重度 PVR 升高而发展为肺-体循环(右向左)分流或双向分流,从而出现紫绀、继发性红细胞增多等症状,通常有多器官受累 |
| 左向右分流相关的 PAH | 包括中到大的缺损,PVR 轻至中度升高,但左向右分流仍常见,静息状态时无紫绀 |
| 合并小缺损的 PAH | PVR 显著升高,伴有小的心脏缺损(通常是超声测量径线 <1 cm 的室间隔缺损和 <2 cm 的房间隔缺损),这些缺损本身不会造成 PVR 升高,临床表现与特发性 PAH 很相似 |
| 术后 PAH | CHD 已修复,但 PAH 在术后仍存在,或在术后数月或数年内再次出现,不伴有明显的术后血流动力学改变 |

4 诊断

一般结合病史、查体、心电图、胸部 X 线检查和超声心动图等即可初步诊断 CHD-PAH,确诊则需行右心导管检查。需注意的是,有研究^[42]表明,将高原地区危重 CHD 的血氧饱和度筛查通过阈值由 $\geq 95\%$ 降至 $\geq 93\%$,可避免重复筛查和减少假阳性。在海平面静息状态下,当右心导管检查测得平均肺动脉压 > 20 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa) 时,可诊断 PAH^[41]。但对于高原 CHD-PAH,目前尚无明确的诊断标准,临床诊疗中往往将居住在海拔 2 500 m 以上、平均肺动脉压 > 30 mm Hg 或肺动脉收缩压 > 50 mm Hg 的人群定义为 HAPH 患者^[43]。

5 治疗

早期诊断并尽早手术是治愈高原 CHD-PAH 的根本方法。对于存在明显左向右分流但 PVR 无明显升高(肺/体循环血流量比值 > 1.5) 的 CHD-PAH 患者,可考虑手术治疗修复缺损^[44],最常用的治疗术式为介入封堵术。介入手术治疗 CHD 疗效较好,手术成功率较高,创伤较小且安全性高。一项对 968 例高原地区 CHD 患者行介入治疗的研究^[45]报道其介入手术成功率为 100%,无任何死亡病例,疗效确切,严重并发症发生率为 1.55%。同时,也有研究^[46]表明高原地区动脉导管未闭患者较大的缺损管径为介入封堵术增添了一定的挑战,术后残余分流和装置栓塞/移位的

发生更频繁。

对于直接手术关闭缺损危险性大的 ES 前期或“边缘型”PAH 患者,需经全面评估后确定个体化治疗方案,部分患者经过充分靶向治疗后可重新获得手术机会,但确定其手术适应证较为困难,如何使更多此类患者重新获得治愈机会仍是目前研究的焦点与难题。

对于 PVR 明显升高(肺/体循环血流量比值 < 1.5) 的 CHD-PAH 患者,尤其是 ES 患者,已经失去了手术治疗的最佳时机,不宜再进行缺损修复,而应根据 PAH 危险分层指导药物靶向治疗以延缓 PAH 的进展、改善生活质量^[44]。目前高原 CHD-PAH 靶向治疗相关的研究数据十分缺乏,仍需开展更多大规模、前瞻性的长期疗效试验为高原 CHD-PAH 靶向药物治疗提供更多可靠的数据。

部分终末期 CHD-PAH 患者已采取最大程度靶向治疗后病情仍恶化,肺移植或心肺联合移植是其唯一的希望。由于供体稀缺,目前接受肺或心肺联合移植的患者数量远低于需移植的患者数量。此外,器官移植排斥反应、移植价格昂贵以及感染等问题也使该治疗受到限制。

6 总结

近年来,介入和外科手术水平的提高以及靶向药物的应用,为高原地区 CHD-PAH 患者争取了更多的

治愈机会,大多数轻中度 PAH 患者能获得较为满意的疗效,但重度 PAH 尤其是 ES 的疗效仍不理想。早期检出并尽早手术以避免 PAH 发展为 ES 是根治 CHD-PAH 的重要手段。此外,不同个体对低氧诱导的 PAH 的易感性存在差异,未发生 PAH 的高原居民可能存在保护性基因突变,进一步了解高原居民的遗传适应机制有利于为发掘新靶点提供新见解,未来基因治愈有广阔的前景。目前专门针对高原地区 CHD-PAH 的研究较为不足,尚待更多研究为其有效诊治提供更加可靠的依据。

参考文献

- [1] Chen QH, Lu L, Qi GR, et al. [Susceptibility of patients with congenital heart disease to pulmonary hypertension at a high altitude][J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2011, 91(44):3120-3122.
- [2] Zhao L, Chen L, Yang T, et al. Birth prevalence of congenital heart disease in China, 1980–2019: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Epidemiol*, 2020, 35(7):631-642.
- [3] van der Bom T, Bouma BJ, Meijboom FJ, et al. The prevalence of adult congenital heart disease, results from a systematic review and evidence based calculation[J]. *Am Heart J*, 2012, 164(4):568-575.
- [4] Chen QH, Wang XQ, Qi SG. Cross-sectional study of congenital heart disease among Tibetan children aged from 4 to 18 years at different altitudes in Qinghai province[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(24):2469-2472.
- [5] Galie N, Manes A, Palazzini M, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome[J]. *Drugs*, 2008, 68(8):1049-1066.
- [6] Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 120(2):198-204.
- [7] Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease[J]. *Circulation*, 2007, 115(8):1039-1050.
- [8] 郭妍, 秦永文. 先天性心脏病合并肺动脉高压住院构成及临床特征分析[J]. *第二军医大学学报*, 2008, 29(3):306-310.
- [9] Xu XQ, Jing ZC. High-altitude pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir Rev*, 2009, 18(111):13-17.
- [10] Groves BM, Droma T, Sutton JR, et al. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3,658 m[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 1993, 74(1):312-318.
- [11] Grocott M, Montgomery H, Vercueil A. High-altitude physiology and pathophysiology: implications and relevance for intensive care medicine[J]. *Crit Care*, 2007, 11(1):203.
- [12] Peng Y, Cui C, He Y, et al. Down-regulation of *EPAS1* transcription and genetic adaptation of Tibetans to high-altitude hypoxia[J]. *Mol Biol Evol*, 2017, 34(4):818-830.
- [13] Petousi N, Croft QP, Cavalleri GL, et al. Tibetans living at sea level have a hyporesponsive hypoxia-inducible factor system and blunted physiological responses to hypoxia[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2014, 116(7):893-904.
- [14] Simonson TS, McClain DA, Jorde LB, et al. Genetic determinants of Tibetan high-altitude adaptation[J]. *Hum Genet*, 2012, 131(4):527-533.
- [15] Jeong C, Alkorta-Aranburu G, Basnyat B, et al. Admixture facilitates genetic adaptations to high altitude in Tibet[J]. *Nat Commun*, 2014, 5:3281.
- [16] Bigham A, Bauchet M, Pinto D, et al. Identifying signatures of natural selection in Tibetan and Andean populations using dense genome scan data[J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(9):e1001116.
- [17] Simonson TS. Altitude adaptation: a glimpse through various lenses[J]. *High Alt Med Biol*, 2015, 16(2):125-137.
- [18] 梁贞. 西藏不同海拔各慢性高原病的患病率调查与研究[D]. 拉萨: 西藏大学, 2021.
- [19] Morrell NW, Sarybaev AS, Alikhan A, et al. ACE genotype and risk of high altitude pulmonary hypertension in Kyrgyz highlanders[J]. *Lancet*, 1999, 353(9155):814.
- [20] Aldashev AA, Sarybaev AS, Sydykov AS, et al. Characterization of high-altitude pulmonary hypertension in the Kyrgyz: association with angiotensin-converting enzyme genotype[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(10):1396-1402.
- [21] Kojonazarov B, Isakova J, Imanov B, et al. Bosentan reduces pulmonary artery pressure in high altitude residents[J]. *High Alt Med Biol*, 2012, 13(3):217-223.
- [22] Miao CY, Zuberbuhler JS, Zuberbuhler JR. Prevalence of congenital cardiac anomalies at high altitude[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1988, 12(1):224-228.
- [23] Morton SU, Quiat D, Seidman JG, et al. Genomic frontiers in congenital heart disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(1):26-42.
- [24] 刘世明, 李愈炯, 路霖, 等. 高原地区先天性心脏病基因突变的遗传与表现遗传学研究[J]. *高原医学杂志*, 2022, 32(3):10-14.
- [25] 李爽林. *FOXP1* 基因和 *FFAR4* 基因多态性与高原藏族先天性心脏病的相关性研究[D]. 西宁: 青海大学, 2021.
- [26] Yang W, Bai J, Song X, et al. *CCN1* gene polymorphisms associated with congenital heart disease susceptibility in Northwest Chinese population from different high-altitude areas[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(40):56927-56937.
- [27] Beall CM, Cavalleri GL, Deng L, et al. Natural selection on *EPAS1* (*HIF2 α*) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(25):11459-11464.
- [28] Pan H, Chen Q, Qi S, et al. Mutations in *EPAS1* in congenital heart disease in Tibetans[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6):BSR20181389.
- [29] Arias-Stella J, Saldana M. The terminal portion of the pulmonary arterial tree in people native to high altitudes[J]. *Circulation*, 1963, 28:915-925.
- [30] Naeye RL. Children at high altitude: pulmonary and renal abnormalities[J]. *Circ Res*, 1965, 16:33-38.
- [31] Hasan A. Relationship of high altitude and congenital heart disease[J]. *Indian Heart J*, 2016, 68(1):9-12.
- [32] Wu W, Li Y, Xu DQ. Role of ROS/Kv/HIF axis in the development of hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *Chin Med Sci J*, 2017, 32(4):253-259.
- [33] 杨生岳, 冯恩志, 闫自强, 等. 高原肺水肿患者肺血管活性因子水平变化及其与肺动脉高压的关系[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2011, 4(1):31-35.
- [34] Yao J, Fang X, Zhang C, et al. Astragaloside IV attenuates hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling via the Notch signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1):89.
- [35] Liu W, Zhang Y, Lu L, et al. Expression and correlation of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) with pulmonary artery remodeling and right ventricular hypertrophy in experimental pulmonary embolism[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:2083-2088.
- [36] Chen L, Ren L, Song H, et al. Triflavones from *selaginella doederleinii* inhibited hypoxia-induced, pulmonary vascular remodeling through PI3K/Akt[J]. *Altern Ther Health Med*, 2021, 27(6):34-39.
- [37] Li YX, Run L, Shi T, et al. CTRP9 regulates hypoxia-mediated human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation, apoptosis and migration via TGF- β 1/ERK1/2 signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(4):1319-1325.
- [38] Veith C, Schermuly RT, Brandes RP, et al. Molecular mechanisms of hypoxia-inducible factor-induced pulmonary arterial smooth muscle cell alterations in pulmonary hypertension[J]. *J Physiol*, 2016, 594(5):1167-1177.

- [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