

妊娠合并肺动脉高压的早期识别及临床管理

郑芳, 邓玮*

重庆医科大学附属第二医院全科医学科, 重庆

收稿日期: 2024年2月12日; 录用日期: 2024年3月8日; 发布日期: 2024年3月13日

摘要

肺动脉高压最终会进展为循环、呼吸衰竭, 而妊娠状态加重心肺负担, 妊娠合并肺动脉高压是危及母体及胎儿的妊娠并发症, 症状不典型, 早期难以识别, 死亡率高。超声心动图较右心导管检查而言, 具有简单、方便、无创的优点, 临床常用。妊娠合并肺动脉高压患者一经诊断, 应进行多学科管理, 制定个体化、全程的诊疗方案。

关键词

妊娠, 肺动脉高压, 早期识别, 临床管理

Early Identification and Clinical Management of Pregnancy Complicated with Pulmonary Hypertension

Fang Zheng, Wei Deng*

Department of General Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 12th, 2024; accepted: Mar. 8th, 2024; published: Mar. 13th, 2024

Abstract

Pulmonary hypertension will eventually lead to circulatory and respiratory failure, and the state of pregnancy increases the burden of heart and lung. Pregnancy complicated with pulmonary hypertension is a pregnancy complication that endangers the mother and fetus. The symptoms are atypical and difficult to identify in the early stage, and cause high mortality. Compared with right cardiac catheterization, echocardiography is simple, convenient and non-invasive, and is com-

*通讯作者。

monly used in clinic. Once patients are diagnosed, they should carry out multi-disciplinary management and formulate individual and whole-process diagnosis and treatment plans, and choose the appropriate operation and anesthesia to terminate the pregnancy in time.

Keywords

Pregnancy, Pulmonary Hypertension, Early Identification, Clinical Management

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺动脉高压(Pulmonary Hypertension, PH)是指由于肺动脉平滑肌细胞(Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells, PASMCs)过度增殖和凋亡抵抗增加了肺血管重塑,导致肺血管阻力增加,肺动脉压力升高,出现循环、呼吸衰竭,甚至死亡[1]。妊娠合并 PH 以先天性心脏病相关肺动脉高压(Congenital Heart Disease-Associated Pulmonary Hypertension, CHD-PH)为主。20年间我国孕产妇死亡率下降了66.4%,但妊娠合并心脏病仍占孕产妇死因的第二位[2],妊娠合并心脏病中肺动脉高压组死亡率最高,为9% [3]。妊娠期血流动力学的改变,使肺动脉高压的表现更加复杂,早期不易识别,病情进展迅速,预后差。

2. 妊娠合并肺动脉高压患者的早期识别与诊断

2.1. 妊娠合并肺动脉高压患者的早期识别

2.1.1. 识别妊娠合并肺动脉高压患病高风险人群

凡妊娠患者存在危险因素如肺动脉高压家族史、药物或毒物接触史、结缔组织疾病、人类免疫缺陷病毒感染、门脉高压、先天性心脏病、血吸虫病、慢性肺部疾病、间质性肺疾病、睡眠呼吸障碍、长期居住高原环境、慢性溶血性贫血等[1],并存在活动后乏力、心悸、胸闷、呼吸困难等症状,临床医师均应考虑其罹患妊娠合并肺动脉高压的可能,并进行相关病史采集及体格检查、辅助检查,以明确诊断。

2.1.2. 识别未来不良事件风险较高的妊娠合并肺动脉高压人群

mWHO 对 PH 的分类是 IV 类,表明孕产妇心血管并发症的风险是 40%~100%,建议终止妊娠,如继续妊娠,应多学科团队定期随访,密切评估妊娠风险。病史、体格检查、心电图、心脏彩超等是心脏风险评估的基础,结合肺动脉压值、脑利钠肽水平、纽约心脏协会分级、右心房压力值、心脏指数、多学科团队的随访等临床指标,形成了风险评估工具。常用的风险模型包括修改后的世界卫生组织孕产妇心血管风险分类法(mWHO)、CARPREG 及 CARPREG II 风险评分、ZAHARA 加权风险评分,均按照所患心脏病严重程度和危险程度进行分级[4]。按平均肺动脉压力将 PH 分为轻度 PH (25~50 mmHg)、中度 PH (50~80 mmHg)、重度 PH (≥ 80 mmHg),我国将妊娠合并轻、中、重度 PH 分别归类为妊娠风险 III 级、IV 级、V 级[5]。对于已确诊妊娠合并肺动脉高压患者而言,风险分级越高,母儿不良结局发生率越高。因此,建议有妊娠风险的女性在经验丰富的诊治中心行孕前咨询、孕期和分娩期管理。

2.2. 症状及体征

主要表现为活动后乏力、心悸、胸闷、呼吸困难、水肿、黑矇、晕厥、肺动脉瓣区搏动增强和心音

亢进、心率加快、肝-颈静脉回流征阳性、肝脏肿大、下肢水肿等症状和体征。

2.3. 辅助检查

在海平面、静息状态下,经右心导管检查(Right Heart Catheterization, RHC)测定的肺动脉平均压(mean Pulmonary Arterial Pressure, m PAP) ≥ 25 mmHg,即可诊断为肺动脉高压[1]。超声心动图中肺动脉收缩压(Pulmonary Arterial Systolic Pressure, PASP) \approx 右心室收缩压 = $4 \times$ 三尖瓣反流最大速度² + 右房压,其中三尖瓣反流速度 ≥ 2.9 m·s⁻¹可诊断 PH [6]。对 PASP、肺动脉平均压(Pulmonary Arterial Mean Pressure, PAMP)、肺动脉舒张压(Pulmonary Arterial Diastolic blood Pressure, PADP)三个指标,分别通过校正公式进行校正,得到的 PASP、PAMP、PADP 值更接近右心漂浮导管法测量值,相关性更高[7]。同时,超声心动图能够通过测量右心室面积变化分数、三尖瓣环平面收缩期离散度、左室射血分数等指标来动态评估患者的心脏结构及功能。肺动脉压力值、B 型利钠肽、肌酸激酶同工酶是发生危重 MACE (主要不良心血管事件, Major Adverse Cardiac Events, MACE)的独立危险因素[8],完善相关检查可用于器官功能评估及预后预测。

2.4. 肺动脉高压危象

妊娠合并肺动脉高压患者肺血管痉挛性收缩、阻力逐渐增大、右心排出受阻,心肺功能进行性恶化,最终导致急性右心衰竭的临床危象状态,即为肺动脉高压危象(Pulmonary Hypertensive Crisis, PHC),主要表现为 SpO₂ 降低、血压下降、心率增快或降低,最终导致死亡,孕产妇中多见于分娩期和产后 72 h 内,一旦诊断明确,应立即抢救。

3. 临床管理

3.1. 氧疗

氧气可促进肺血管扩张。短期氧疗可降低肺动脉平均压、肺血管阻力,改善患者的运动能力、心功能分级[9]。当患者出现喘累、气促、PaO₂ < 60 mmHg 或外周血氧饱和度 < 91%等缺氧表现时,可适当给氧,改善氧合[1]。

3.2. 营养和生活方式干预

有针对性的营养和生活方式干预,主要包括限盐限酒,增加蔬菜、新鲜水果、全谷物、可溶性纤维、鱼、坚果和橄榄油等摄入。近年来,蛋白质、鱼油和低聚糖、铁、维生素 C、维生素 D 等膳食成分,以及肠道微生物群被发现可影响 PH 进展[10]。因此,肺动脉高压患者应重视营养状况和肠道生态。

3.3. 改善心衰

右心衰竭是肺动脉高压的主要死因。其处理重点在优化右心室前负荷、增强右心室收缩力、降低心室后负荷。谨慎对待液体容量负荷,正确剂量的利尿剂可迅速改善症状和血液动力学。临床可通过超声对下腔静脉、颈内静脉、肾内静脉流量进行测量,以评估患者的静脉压及液体容量状态[11]。液体管理常用的利尿剂包括呋塞米、托拉塞米,用药时应监测体重、肾功能、电解质等指标,必要时可考虑血液透析替代治疗。

3.4. 抗凝

妊娠期的孕妇处于高凝状态,妊娠期凝血因子增加、纤维蛋白溶解减少、创伤和静脉淤血、高龄产妇、肥胖、多胎妊娠和剖宫产等会增加静脉血栓栓塞症(Venous Thrombus Embolism, VTE)的风险[12]。合理使用

抗凝剂可预防血栓发生,但是由于抗凝与出血风险增加有关,而且缺乏可靠的数据,因此妊娠期抗凝治疗目前尚无统一标准。孕前已接受抗凝治疗者,孕期应继续抗凝治疗,未接受抗凝治疗者,可产前或产后预防性抗凝。低分子肝素(Low Molecular Weight Heparin, LMWHs)在母乳中的含量极低,不会对母乳喂养的婴儿造成风险,首选依诺肝素。由于高流产率、胎儿畸形率,华法林、直接口服抗凝剂孕妇应禁用。

3.5. 肺动脉高压的靶向药物

3.5.1. 一氧化氮途径

一氧化氮(Nitric Oxide, NO)通过维持血管平滑肌细胞内环磷酸鸟苷(cyclic Guanosine Monophosphate Pathway, cGMP)浓度到达扩血管效应。5型磷酸二酯酶(Phosphodiesterases-5, PDE-5)抑制剂,能抑制cGMP的降解,具有扩血管和抗增殖的作用[11]。PDE-5抑制剂中只有西地那非和他达拉非被报道用于怀孕,两者均属于妊娠用药B类,能降低胎儿窘迫手术分娩的风险[13]。TPN171H是一种新型选择性口服PDE-5抑制剂,其活性强于西地那非和他达拉非,在健康受试者中是安全的,耐受性良好[14],正在进行II期临床研究。瑞西呱是鸟苷酸环化酶(soluble Guanylate Cyclase, sGC)激动剂,有致畸性,孕妇禁用。

3.5.2. 内皮素途径

内皮素-1通过与位于平滑肌细胞表面的两个G蛋白偶联受体A型和B型结合,调节心血管功能,促进肺动脉高压的发生发展。三种内皮素受体拮抗剂(Endothelin Receptor Antagonist, ERA)即波生坦、安贝生坦、马西替坦,均有致畸性,孕妇禁用。GMA301是一种靶向内皮素受体A的新型单克隆抗体药物,基于1a期临床试验的良好结局[15],正在开展国际多中心临床试验。针对内皮素受体A的PH疫苗ETRQB-002能有效降低PH动物模型的右心室收缩压,逆转右心室肥厚和肺血管重塑,远期疗效好,且不会造成肝肾功能损害[16]。

3.5.3. 前列环素途径

前列环素(Prostaglandin I₂, PGI₂)通过催化平滑肌细胞中三磷酸腺苷(Adenosine Triphosphate, ATP)产生环磷酸腺苷(cyclic Adenosine Monophosphate, cAMP),从而介导平滑肌细胞松弛,是强有力的肺血管扩张剂。临床上依前列醇、曲前列尼尔被列为妊娠用药B类,伊洛前列素被列为妊娠用药C类,目前无妊娠女性使用司来帕格的数据。Ralinepag是新一代选择性、慢作用、口服前列环素受体激动剂,能显著改善肺血管阻力,且安全性、耐受性和不良反应与其他前列环素类药物一致[17]。NTP42是一种血栓素受体拮抗剂,通过血栓素-前列腺素受体参与PH的发病机制,正在开发用于PH治疗[18]。

3.5.4. 钙离子通道

通过右心导管检查行急性血管反应性试验,可确定可能对大剂量钙通道阻滞剂表现出长期良好反应的PH患者。钙通道阻滞剂不会导致先天性畸形,但是可能会增加新生儿癫痫发作风险。

3.5.5. 靶向药物的研究热点

PH是一种由血管生成障碍、平滑肌肥大、炎症、新陈代谢失调及其他多种因素相互作用所导致的病理状态,其靶向治疗研究主要集中在骨形成蛋白(Bone Morphogenetic Protein, BMP)信号传导、酪氨酸激酶受体、血管活性肽、血清素代谢、Rho激酶系统等途径[19]。

目前,骨形成蛋白II型受体(Bone Morphogenetic Protein type II Receptor, BMP2)激活剂他克莫司[20]、可溶性激活素受体IIA-Fc型融合蛋白索特西普(sotatercept)[21]、酪氨酸激酶抑制剂塞拉鲁替尼(seralutinib)[19]、缓释血管活性肽类似物Pemziviptadil(PB1046)[22]、色氨酸羟化酶抑制剂罗达司他乙酯[23]等药物均正在进行临床试验。章锐锋教授团队以紫杉醇纳米晶为载体,开发出的FoxO1激活剂(紫杉醇,PTX)和Cas-3的靶向共递送系统,能有效促进PASMCs的凋亡,抑制肺动脉重构,为肺动脉高压

的治疗提供了新方向[24]。

吸氧、抗凝、利尿等一般治疗仅能控制症状, 而无法改善母婴预后。近年来, 妊娠合并肺动脉高压患者的靶向药物应用愈发广泛, 但是缺乏统一的治疗标准。孕前已接受靶向药物治疗的患者如无禁忌应继续治疗, 对于低或中危的新发 PH 的患者, 建议起始联合治疗; 若患者为高危状态, 联合治疗方案应包括前列环素类似物, 仍未达标者, 需更改方案为序贯联合治疗[1]。因妊娠期致畸, 鸟苷酸环化酶激动剂及内皮素受体拮抗剂妊娠期应避免使用。

3.6. 手术干预

手术治疗主要包括心脏缺损修补术、球囊房间隔造口术、肺移植、心肺联合移植、体外膜肺氧合(Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO)。但是妊娠期间手术风险极高, 应严格掌握手术指针及术前评估。

3.7. 终止妊娠时机及方式

应通过妊娠风险、孕周、心功能及患者与胎儿一般情况来评估终止妊娠时机及方式。对大多数心血管病妊娠风险 I~II 级, 心功能良好者, 可以足月妊娠、阴道分娩, 若出现病情变化, 应提前终止妊娠。妊娠风险分级 III 级、心功能 I 级者可 34~35 周终止妊娠, 良好的监护条件下可延长至 37 周。对于心功能可, 妊娠风险分级 IV 级患者建议在 32~34 周终止妊娠。妊娠风险分级 V 级属妊娠禁忌证, 一旦诊断尽快终止妊娠, 在孕早期应动员人工流产, 孕晚期可选择剖宫产终止妊娠[5]。

对于剖宫产者, 需进行充分的麻醉前评估和准备, 并全方位考虑不同麻醉方式对孕妇本身及体肺循环及胎儿的影响, 选择合适的麻醉方式。目前, 尚无统一的麻醉方式, 临床常用椎管内麻醉。对于有椎管内麻醉禁忌患者, 可在充分的术前准备后选择全身麻醉, 但全身麻醉下行剖宫产者产妇病死率较高, 这可能也与本身病情有关[25]。

3.8. 多学科管理

随着妊娠期间血流动力学、凝血机制、激素水平的变化, 妊娠合并肺动脉高压患者进展为右心衰竭、恶性心律失常、甚至死亡的风险明显增加。针对妊娠合并肺动脉高压患者建立一个涉及妇产科、心内科、胸心外科、重症医学科、麻醉科、护理团队等方向的多学科团队, 从而通过多学科管理(Multidisciplinary Team, MDT)实现以病人为中心、以多学科专家组为依托的有机结合, 制定个体化、全程的诊疗方案。研究表明实施多学科管理的患者中产妇死亡、新生儿死亡、心力衰竭、紧急剖腹产较对照组明显降低[26], 可见多学科管理在一定程度上能改善妊娠合并肺动脉高压患者的预后。

首先, 严格控制妊娠指针, 注重患者孕前及孕早期的管理, 针对育龄期女性进行孕前的全面咨询与评估, 妊娠期间严格定期产检, 重点关注孕妇心功能分级、症状、超声心动图、6 分钟步行试验、生化指标等, 从而减少晚期并发症, 改善母婴预后。其次, 针对孕期及围分娩期患者, 在多学科的协助下动态的监测病情变化, 进行科学的妊娠风险评估, 动态监测患者心功能, 早期识别并发症, 选择合适的终止妊娠时机及方式, 及时终止妊娠, 做好孕期和围分娩期的多学科管理。

4. 量化评分

孕产妇心理健康的评估和管理也至关重要。孕产妇心理健康障碍主要包括产后抑郁症、心境恶劣、持续性抑郁、怀孕和产后的普通焦虑、怀孕和产后强迫、与出生有关的创伤后应激障碍。可通过妊娠压力量表、分娩恐惧量表、爱丁堡产后抑郁量表(Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS)、9 项患者健康问卷(Patient Health Questionnaire-9 items, PHQ-9)、抑郁自评量表(Self-Rating Depression Scale, SDS)、7 项

广泛性焦虑障碍量表(Generalized Anxiety Disorder-7, GAD-7)、焦虑自评量表(Self-Rating Anxiety Scale, SAS)等量表筛查[27], 来评估孕产妇心理健康状况。我国一项 17,005 人次孕产期心理筛查中, 14.85% 孕产妇可疑高危, 以孕早期为主, 1.29% 孕产妇抑郁可能性大, 以产后为主[28]。通过 PHQ-9 量表和 SDS 量表评估为抑郁的比率分别为 30.1%、22.4%, 而 GAD-7 和 SAS 量表评估结果为焦虑的比率分别为 26.5%、10.2% [29]。可见孕产期心理健康问题发生率高, 心理健康筛查应纳入常规孕产期保健项目。

5. 预后

妊娠状态可加重肺动脉高压, 诱发肺动脉高压危象及急性右心衰竭, 从而导致流产、早产、胎儿缺氧、胎儿生长受限、胎死宫内, 甚至母体死亡。欧洲妊娠和心脏病登记处的 5739 例妊娠病例中, 肺动脉高压组的死亡率为 9%, 49% 病例出现了一种或多种胎儿并发症[3]。轻度肺动脉高压组产妇死亡或心力衰竭、其他心脏并发症、产科并发症发生率为 7.8%、9.0%、5.3%, 而中到重度肺动脉高压组发生率分别为 39.6%、32.3%、15.7%, 可见妊娠合并肺动脉高压患者及胎儿的预后差, 且肺动脉高压的严重程度分级与预后密切相关[30]。

6. 小结

降低孕产妇死亡率是世界卫生组织的一项全球健康目标, 可持续发展目标要求到 2030 年全球每 10 万活产的孕产妇死亡人数低于 70 人。妊娠合并肺动脉高压患者的并发症多、死亡率高, 预后差, 为实现这一目标, 临床上应早筛查、早诊断, 并进行科学的风险评估, 实现多学科管理, 制定个体化诊治方案, 选择恰当的终止妊娠时机及方法, 从而改善妊娠合并肺动脉高压的母婴结局。

基金项目

重庆市科技局大健康重点项目(项目编号: CSTC2021jscx-gksb-N0016); 重庆医科大学附属第二医院宽仁英才项目(项目编号: kryc-gg-2113); 重庆市体育局项目(项目编号: C202005); 重庆市科卫联合医学科研项目(项目编号: 2021MSXM094)。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 蒲杰. 我国孕产妇死因构成的变迁[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(3): 161-165.
- [3] Roos-Hesselink, J., Baris, L., Johnson, M., et al. (2019) Pregnancy Outcomes in Women with Cardiovascular Disease: Evolving Trends over 10 Years in the ESC Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *European Heart Journal*, 40, 3848-3855. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz136>
- [4] D'souza, R.D., Silversides, C.K., Tomlinson, G.A., et al. (2020) Assessing Cardiac Risk in Pregnant Women with Heart Disease: How Risk Scores Are Created and Their Role in Clinical Practice. *Canadian Journal of Cardiology*, 36, 1011-1021. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.02.079>
- [5] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠合并心脏病的诊治专家共识(2016) [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(6): 401-409.
- [6] D'alto, M., Di Maio, M., Romeo, E., et al. (2022) Echocardiographic Probability of Pulmonary Hypertension: A Validation Study. *European Respiratory Journal*, 60, Article ID: 2102548. <https://doi.org/10.1183/13993003.02548-2021>
- [7] 董倩, 黄玮, 游小钧. 超声心动图测量肺动脉压力校正方法的研究[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(7): 693-697.
- [8] 胡思宇, 金镇. 妊娠合并先天性心脏病伴肺动脉高压孕妇的母婴结局[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(7): 643-647.
- [9] Schuster, M., Muller, J., Schwarz, E.I., et al. (2023) Oxygen Therapy in Pulmonary Vascular Disease: A Systematic

- Review, Meta-Analysis, and Comment. *Heart Failure Clinics*, 19, e1-e11. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2022.11.001>
- [10] Callejo, M., Barbera, J.A., Duarte, J., et al. (2020) Impact of Nutrition on Pulmonary Arterial Hypertension. *Nutrients*, 12, Article 169. <https://doi.org/10.3390/nu12010169>
- [11] Pellicori, P., Platz, E., Dauw, J., et al. (2021) Ultrasound Imaging of Congestion in Heart Failure: Examinations beyond the Heart. *European Journal of Heart Failure*, 23, 703-712. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2032>
- [12] Varrias, D., Spanos, M., Kokkinidis, D.G., et al. (2023) Venous Thromboembolism in Pregnancy: Challenges and Solutions. *Vascular Health and Risk Management*, 19, 469-484. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S404537>
- [13] Turner, J.M., Russo, F., Deprest, J., et al. (2022) Phosphodiesterase-5 Inhibitors in Pregnancy: Systematic Review and Meta-Analysis of Maternal and Perinatal Safety and Clinical Outcomes. *BJOG*, 129, 1817-1831. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17163>
- [14] Qian, H., Chen, Q., Liang, L., et al. (2021) A Phase I Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of TPN171H, a Novel Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor, in Healthy Subjects. *Drug Design, Development and Therapy*, 15, 2947-2959. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S308610>
- [15] Zhang, C. and Jing, S. (2021) Therapeutic Antibody Approach for Pulmonary Arterial Hypertension. *International Journal of Cardiology and Cardiovascular Diseases*, 1, 15-19. <https://doi.org/10.46439/cardiology.1.002>
- [16] Dai, Y., Qiu, Z., Ma, W., et al. (2021) Long-Term Effect of a Vaccine Targeting Endothelin-1 Receptor Type a in Pulmonary Arterial Hypertension. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, Article 683436. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.683436>
- [17] Torres, F., Farber, H., Ristic, A., et al. (2019) Efficacy and Safety of Ralinepag, a Novel Oral IP Agonist, in PAH Patients on Mono or Dual Background Therapy: Results from a Phase 2 Randomised, Parallel Group, Placebo-Controlled Trial. *European Respiratory Journal*, 54, Article ID: 1901030. <https://doi.org/10.1183/13993003.01030-2019>
- [18] Mulvaney, E.P., Reid, H.M., Bialesova, L., et al. (2020) NTP42, a Novel Antagonist of the Thromboxane Receptor, Attenuates Experimentally Induced Pulmonary Arterial Hypertension. *BMC Pulmonary Medicine*, 20, Article No. 85. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1113-2>
- [19] Condon, D.F., Agarwal, S., Chakraborty, A., et al. (2022) Novel Mechanisms Targeted by Drug Trials in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*, 161, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.10.010>
- [20] Boehm, M., Tian, X., Ali, M.K., et al. (2021) Improving Right Ventricular Function by Increasing BMP Signaling with FK506. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 65, 272-287. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0528OC>
- [21] Hoepfer, M.M., Badesch, D.B., Ghofrani, H.A., et al. (2023) Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 388, 1478-1490. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213558>
- [22] Dhoble, S., Patravale, V., Weaver, E., et al. (2022) Comprehensive Review on Novel Targets and Emerging Therapeutic Modalities for Pulmonary Arterial Hypertension. *International Journal of Pharmaceutics*, 621, Article ID: 121792. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121792>
- [23] Bader, M. (2020) Inhibition of Serotonin Synthesis: A Novel Therapeutic Paradigm. *Pharmacology & Therapeutics*, 205, Article ID: 107423. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107423>
- [24] Li, B., Teng, C., Yu, H., et al. (2023) Alleviating Experimental Pulmonary Hypertension via Co-Delivering FoxO1 Stimulus and Apoptosis Activator to Hyperproliferating Pulmonary Arteries. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 13, 2369-2382. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.12.002>
- [25] 苗明汇. 椎管内麻醉和全身麻醉对妊娠合并肺动脉高压患者妊娠结局的影响[J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(15): 70-72.
- [26] Chen, W., Luo, J., Chen, J., et al. (2023) Effect of Multidisciplinary Team (MDT) Centred on Pregnant Women with Pulmonary Hypertension on Treatment and Outcomes of Pregnancy. *BMC Pulmonary Medicine*, 23, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02355-1>
- [27] 中华预防医学会心身健康学组, 中国妇幼保健协会妇女心理保健技术学组. 孕产妇心理健康管理专家共识(2019年) [J]. *中国妇幼健康研究*, 2019, 30(7): 781-786.
- [28] 钟赋真, 徐文, 王雷, 等. 孕产期心理筛查异常情况分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2021, 32(8): 1123-1128.
- [29] 姜蕾, 朱素君, 彭中华, 等. PHQ-9、GAD-7 用于孕妇心理健康调查结果分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2021, 32(8): 1172-1177.
- [30] Zhang, Q., Zhu, F., Shi, G., et al. (2023) Maternal Outcomes among Pregnant Women with Congenital Heart Disease-Associated Pulmonary Hypertension. *Circulation*, 147, 549-561. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.057987>