

他汀类药物联合 ACEI 对 COPD 合并肺动脉高压患者的影响

马 佳, 邓 洁, 金醒昉, 杨 莉

(昆明医科大学附属延安医院老年病科, 云南 昆明 650051)

[摘要] **目的** 探讨他汀类药物联合 ACEI 对稳定期慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 合并肺动脉高压 (PAH) 患者炎症反应、血管内皮功能的影响。 **方法** 120 例老年男性 COPD 合并 PAH 患者, 随机分为 4 组, 每组各 30 例: 常规治疗组、他汀治疗组、ACEI 治疗组、他汀 +ACEI 联合治疗组。分别观察比较 4 组治疗前、治疗后 6 个月血浆内皮素-1 (ET-1)、血浆一氧化氮 (NO)、白细胞介素-8 (IL-8)、C 反应蛋白 (CRP) 的变化。 **结果** (1) 治疗 6 个月后, 他汀治疗组、ACEI 治疗组、他汀 +ACEI 联合治疗组 NO 水平均较治疗前升高, ET-1、IL-8、CRP 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$)。与常规治疗组比较, 他汀治疗组、ACEI 治疗组、他汀 +ACEI 联合治疗组 NO 升高幅度及 ET-1、IL-8、CRP 水平降低幅度明显; 其中他汀 +ACEI 联合治疗组以上指标的升高及降低幅度最为明显 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.008$); (2) 他汀治疗组、ACEI 治疗组以上指标的升高或降低幅度 2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$ 或 $P > 0.008$); (3) 常规治疗组治疗前、后上述指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 **结论** 他汀 +ACEI 联合治疗组能更为有效的升高稳定期 COPD 合并 PAH 患者血清 NO 浓度, 降低血清 ET-1、IL-8、CRP 浓度; 他汀 +ACEI 联合治疗优于他汀类药物或 ACEI 单药治疗。

[关键词] 他汀类药物; 血管紧张素转化酶抑制剂; 慢性阻塞性肺疾病; 肺动脉高压

[中图分类号] R563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 10-0098-05

Effects of Combination Therapy with Statins and ACEI on Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Combined with Pulmonary Artery Hypertension

MA Jia, DENG Jie, JIN Xing-fang, YANG Li

(Dept. of Geriatrics, Affiliated Yanan Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650051, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effects of combination therapy with statins and angiotensin-converting enzyme inhibitor on inflammation and endothelial function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) combined with pulmonary artery hypertension (PAH). **Methods** 120 cases who are older man diagnosed of COPD with PAH are randomly divided into four groups, 30 cases in each group: Conventional therapy group, Statin therapy group, ACEI therapy group, Statin and ACEI combination therapy group. Before and after 6 months of treatment, the changes of NO, ET-1, IL-8, CRP were measured. **Results** (1) After 6 months, the levels of NO in Statin therapy group, ACEI treatment group, Statin and ACEI combination therapy group were higher than before treatment, the levels of ET-1, IL-8, CRP were lower than before treatment ($P < 0.05$). After 6 months, compared with the conventional therapy group, the increasing levels of NO and the decreasing levels of ET-1, IL-8, CRP in Statin therapy group, ACEI treatment group, Statin and ACEI combination therapy group were obviously; Statin and ACEI combination therapy group was most obviously ($P < 0.05$ or $P < 0.008$); (2) The increasing level and the decreasing level of above parameters in Statin therapy group and ACEI therapy group had

[基金项目] 云南省教育厅科学研究基金资助项目 (2011C090)

[作者简介] 马佳 (1975~), 女, 云南昆明市人, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事老年心内科临床工作。

no significant difference ($P > 0.05$ or $P > 0.008$); (3) There were no significant changes of above parameters in the conventional therapy group ($P > 0.05$). **Conclusion** Statin and ACEI combination therapy group can be more effective in improving the levels of NO in stable COPD patients with PAH, decreasing the levels of ET-1, IL-8 and CRP in stable COPD patients with PAH, Statin and ACEI combination therapy is superior to Statin or ACEI.

[**Keywords**] Statins; Angiotensin-converting enzyme inhibitor; Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary artery hypertension

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 目前居全球死亡原因的第 4 位. COPD 发病率在中国 40 岁以上人群中高达 8.2%^[1]. 肺动脉高压 (pulmonary artery hypertension, PAH) 是 COPD 的一个重要的合并症, 严重危害患者的身心健康. 2009 年欧洲呼吸学会 (ERS) 和欧洲心脏病学会 (ESC) 联合颁布的 PAH 诊治指南明确指出 COPD 或间质性肺病相关的 PAH 目前暂无特异性治疗方法^[2]. 近年来学者对 COPD 相关 PAH 的可能的发病机制有了新的认识, 肺部局部炎症、全身系统性炎症、肾素-血管紧张素系统、肺血管皮功能障碍, 以及上述因素的互相作用, 均与 COPD 时的肺动脉高压的发生密切相关. 本研究选择 COPD 并发肺动脉高压患者为研究对象, 旨在通过观察他汀类药物联合 ACEI 对 COPD 并发肺动脉高压患者其拮抗炎症反应及肾素-血管紧张素系统、改善血管内皮功能的作用. 为临床治疗 COPD 并发肺动脉高压提供新思路.

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2010 年 5 月到 2013 年 12 月昆明医科大学附属延安医院老年医学科、呼吸科诊断为 COPD 合并 PAH 的住院患者, 共 120 例. 为年龄 ≥ 65 岁老年男性, 年龄 75 ~ 88 岁, 平均 (81.82 ± 3.97) 岁, COPD 病程 10 ~ 25 a. 所有患者均在知情同意书上签字. 符合纳入标准的 COPD 合并 PAH 患者采用随机数字表法随机分为 4 组 (常规治疗组、他汀治疗组、ACEI 治疗组、他汀+ACEI 联合治疗组), 每组 30 例, 随访 6 个月. 入选标准: (1) 全部病例根据 2007 年中华医学会呼吸病学分会制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》制定的 COPD 诊断标准及目前国际推荐超声心动图拟诊肺动脉高压的肺动脉收缩压标准为 ≥ 40 mmHg^[3-5], 确诊为 COPD 合并 PAH 的患者; (2) COPD 病程分期: 稳定期; (3) COPD 的临床严重程度为中重度:

即 $30\% \leq \text{FEV}_1$ 占预计值百分比 $< 80\%$ 、 $\text{FEV}_1/\text{FVC}\% < 70\%$; (4) 进入研究前至少 4 周末使用抗生素或口服皮质类固醇激素; (5) 所有入选者近 3 个月未服用过他汀类药物及 ACEI; (6) 全部病例心功能 I ~ II 级 (按美国纽约心脏病学会 NYHA 分级方案). 排除标准: (1) 除外心脏瓣膜病、右心室流出道梗阻、先天性心脏病等心脏疾患; 已知其他原因的肺动脉高压; (2) 除外有慢性肝、肾疾病病史者; (3) 除外有哮喘, 支气管扩张症史者; (4) 除外患有传染病史者; (5) 除外患有恶性肿瘤史者; (6) 除外患有免疫、血液、内分泌系统疾病史者; (7) 除外 2 个月内急性心脑血管事件史者; (8) 除外近 6 个月内有手术或外伤史者.

1.2 治疗方法

常规治疗组: 常规治疗组予鼻导管持续低流量吸氧、解痉、祛痰等治疗. 他汀治疗组: 除常规治疗外, 加用阿托伐他汀钙片 (商品名称: 立普妥), 20 mg 口服, 每晚 1 次. ACEI 治疗组: 除常规治疗治疗外, 加用培哚普利片 (商品名: 雅施达), 4 mg 口服, 每天早上空腹服 1 次. 他汀+ACEI 联合治疗组: 除常规治疗治疗外, 加用阿托伐他汀钙片 20 mg/晚, 培哚普利片 4 mg/d.

1.3 临床随访和观察指标

1.3.1 一般项目 血生化各指标测定: 治疗前及治疗后 6 个月均进行以下指标检测. 用 BackmanLX20 全自动生化仪检测: 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 肌酸激酶 (CK)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr). C 反应蛋白 (CRP) 采用散射比浊法, 试剂盒由德灵诊断产品上海有限公司提供. 用放射免疫分析法 (双抗体 ELISA 法) 测定 ET-1、IL-8 水平, 测定试剂盒由北京北方生物技术研究所提供. 采用比色法测定血浆 NO 水平, 试剂盒由南京建成生物工程研究所提供.

1.3.2 超声心动图测定肺动脉收缩压 在不合并肺动脉瓣狭窄及流出道梗阻情况时, 肺动脉收缩压 (PASP) 等于右室收缩压 (RVSP). 可通过

HP-5500 型超声心动图测量收缩期右室与右房压差来估测 RVSP. 按照改良伯努利方程 $PASP = RVSP = 4V^2 + RAP$ (右房压), 右房、室压差大约等于 $4V^2$, V 是三尖瓣最大反流速度 (m/s). 右房压可以用标准右房压 5 ~ 10 mmHg 计算, 右心房增大时 $PASP = 4V^2 + 10$, 右心房正常时 $PASP = 4V^2 + 5$. $PASP \geq 40$ mmHg 认为存在 PAH.

1.3.3 肺功能测定 采用流量型肺功能仪 (VMAX229) 测肺功能 FEV1%pre、FEV1/FVC%.

1.3.4 监测指标 (1) 治疗前及治疗过程中均进行诊室血压测量, 每天早晚各 1 次, 控制血压 > 90/60 mmHg. 如血压 < 90/60 mmHg, 予培哚普利片减量为 2 mg/d, 继续观察血压情况, 如仍不能耐受予停药并退出实验; (2) 所有实验对象治疗过程中每 2 个月检测 ALT、AST、CK、BUN、Cr 等生化指标. 如出现 ALT、AST 较正常上限升高 3 倍或 CK 较正常上限升高 5 倍, 予停用阿托伐他汀钙片并退出实验.

1.4 统计学分析

采用 SPSS 软件对数据库统计分析处理, 计量资料用表示, 同组指标治疗前后比较采用配对 t 检验. 组间指标比较, 如方差齐, 采用单因素方差分析, 两两比较用 LSD 或 q 检验; 如方差不齐, 多个组间比较采用多样本比较的秩和检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义. 两两比较, 根据调整检

验水准公式调整, $\alpha = \alpha / \text{总的比较次数}$, $P < \alpha$ 差异有统计学意义 ($\alpha = 0.008$).

2 结果

2.1 各组临床资料比较

各组年龄、吸烟史、COPD 史、FEV1%pre、FEV1/FVC%组间指标比较差异均无统计学意义, $P > 0.05$ (表 1).

2.2 各组治疗前及治疗 6 个月后 NO、ET-1、IL-8、CRP 指标比较

(1) 常规治疗组治疗前后 NO、ET-1、IL-8、CRP 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2、表 3; (2) 治疗 6 个月后, 他汀治疗组、ACEI 治疗组、他汀 +ACEI 治疗组 NO 水平均较治疗前升高 ($P < 0.05$), ET-1、IL-8、CRP 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 见表 2、表 3. 治疗 6 个月后与常规治疗组比较, 他汀治疗组、ACEI 治疗组、他汀 +ACEI 治疗组 NO 水平升高幅度明显, ET-1、IL-8、CRP 水平降低幅度明显, 其中他汀 +ACEI 联合治疗组以上指标的升高及降低幅度最为明显 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.008$), 见表 2、表 3; (3) 他汀治疗组、ACEI 治疗组 NO 水平升高幅度及 ET-1、IL-8、CRP 水平降低幅度 2 组比较差异无统计学意义 ($P < 0.05$, 或 $P < 0.08$).

表 1 各组临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of the clinical data of patients among groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	吸烟史 (a)	COPD 史 (a)	FEV1 (%) pre	FEV1/FVC (%)
常规治疗组	30	82.00 ± 3.46	33.90 ± 2.72	14.80 ± 2.82	54.63 ± 6.48	57.04 ± 4.73
他汀治疗组	30	81.80 ± 3.79	34.10 ± 2.80	15.50 ± 2.99	57.24 ± 5.61	58.48 ± 4.13
ACEI 治疗组	30	81.30 ± 4.66	33.50 ± 3.20	15.60 ± 2.63	56.84 ± 7.26	58.28 ± 3.86
他汀 +ACEI 治疗组	30	82.20 ± 4.44	32.80 ± 1.31	16.00 ± 2.00	53.49 ± 5.75	58.16 ± 4.04

表 2 各组治疗前及治疗 6 个月后 NO、ET-1 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of the levels of NO and ET-1 of patients before and after treatment among groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	NO (μmol/L)			ET-1 (pg/mL)		
	治疗前	6 个月	差值 (治疗前 - 治疗后)	治疗前	6 个月	差值 (治疗前 - 治疗后)
常规治疗组	59.96 ± 8.72	60.28 ± 8.82	-0.32 ± 0.80 ^{★■●}	67.37 ± 8.95	67.09 ± 8.69	0.28 ± 0.47 ^{★■●}
他汀治疗组	61.66 ± 8.52	72.06 ± 7.90 [#]	-10.40 ± 2.94 ^{▲●}	67.92 ± 8.65	61.06 ± 7.35 [#]	6.86 ± 1.68 ^{▲●}
ACEI 治疗组	54.78 ± 12.04	66.51 ± 12.48 [#]	-11.73 ± 1.31 ^{▲●}	69.22 ± 4.86	61.80 ± 4.70 [#]	7.42 ± 1.27 ^{▲●}
他汀 +ACEI 组	58.37 ± 9.47	73.44 ± 9.02 [#]	-14.47 ± 3.02 ^{▲★■}	70.42 ± 7.48	58.94 ± 6.91 [#]	11.48 ± 1.47 ^{▲★■}

(1) 与同组治疗前比较, [#] $P < 0.05$; (2) 与常规治疗组比较, [▲] $P < 0.05$; 与他汀治疗组比较, [★] $P < 0.05$; 与 ACEI 治疗组比较, [■] $P < 0.05$; 与他汀 +ACEI 治疗组比较, [●] $P < 0.05$.

表 3 各组治疗前及治疗 6 个月后 IL-8、CRP 比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 3 Comparison of the levels of IL-8 and CRP of patients before and after treatment among groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	IL-8($\mu\text{g/L}$)			CRP(mg/L)		
	治疗前	6 个月	差值 (治疗前 - 治疗后)	治疗前	6 个月	差值 (治疗前 - 治疗后)
常规治疗组	5.37 $\pm$ 0.80	5.37 $\pm$ 0.80 [*]	0.00 $\pm$ 0.00 ^{*■●}	13.86 $\pm$ 2.80	13.86 $\pm$ 2.80 [*]	0.36 $\pm$ 0.32 ^{*■●}
他汀治疗组	5.45 $\pm$ 0.82	3.71 $\pm$ 0.90 [#]	1.74 $\pm$ 0.28 ^{▲□●}	11.54 $\pm$ 2.71	8.82 $\pm$ 2.68 [#]	2.72 $\pm$ 0.11 ^{▲□●}
ACEI 治疗组	5.43 $\pm$ 0.74	3.79 $\pm$ 0.77 [#]	1.63 $\pm$ 0.22 ^{▲*●}	12.74 $\pm$ 3.08	10.14 $\pm$ 3.06 [#]	2.60 $\pm$ 0.20 ^{▲*●}
他汀 +ACEI 组	5.27 $\pm$ 0.86	2.58 $\pm$ 0.69 [#]	2.69 $\pm$ 0.52 ^{▲*■}	11.84 $\pm$ 2.22	7.26 $\pm$ 2.21 [#]	4.58 $\pm$ 0.16 ^{▲*■}

与同组治疗前比较, [#] $P < 0.05$; 与常规治疗组比较, [▲] $P < 0.008$; 与他汀治疗组比较: ^{*} $P < 0.008$; 与 ACEI 治疗组比较, [■] $P < 0.008$; 与他汀 +ACEI 治疗组比较, [●] $P < 0.008$.

2.3 不良反应

他汀治疗组 5 例患者有恶心、纳差胃肠道反应, 均未特殊处理及停药自行缓解; 3 例患者 ALT 轻度升高, 未超过正常值上限的 1 倍, 观察后无继续增高, 完成试验. ACEI 治疗组患者血压均有不同程度下降, 但无 1 例出现低血压 (血压 $< 90/60 \text{ mmHg}$); ACEI 治疗组患者有 1 例出现干咳, 继续服药观察, 患者未再出现干咳, 完成实验. 他汀 +ACEI 治疗组患者血压均有不同程度下降, 有 1 例出现低血压 (血压为 $90/50 \text{ mmHg}$) 予培哚普利片减量为 2 mg/d 完成实验.

3 讨论

他汀类药物是目前临床广泛应用的降脂药物^[6]. 研究显示他汀类药物能够明显降低 COPD 患者的多种炎症介质^[7], 减弱炎症细胞向斑块内趋化和聚集、抑制巨噬细胞可溶性细胞间粘附分子及金属蛋白酶的表达等, 其中减少 IL-8 合成、降低 CRP 的水平是主要机制. 研究发现^[8-15]他汀类药物能降低内皮细胞超氧化阴离子的产生, 并且上调 eNOS 的表达, 增加 eNOSmRNA 的稳定性, 延长其半衰期, 从而上调 eNOS 的活性, 且效应与剂量成正比, 从而增加 NO 的合成, 增强血管舒张功能. 他汀类药物可降低动脉内皮细胞前 ET-1 基因的转录速率, 抑制 ET-1 介导的血管收缩^[16]. 另外他汀类药物可抑制细胞内信号因子—类异戊二烯, 从而保护内皮细胞功能、抑制平滑肌细胞增殖、促进血管新生^[17]. 本研究显示: 治疗 6 个月后, 他汀治疗组能更为有效的降低 COPD 合并肺动脉高压患者 CRP、IL-8 水平, 有效的升高 NO 水平, 降低 ET-1 水平, 从而起到抗炎症作用及改善血管内皮细胞功能.

ACEI 是通过竞争性地抑制血管紧张素转换酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE), 抑制 Ang II 的产生, 使血管紧张度降低, 扩张血管; 抑制成纤维细胞分泌及血管平滑肌细胞增生肥厚; 改善血管内皮功能, 使一氧化氮 (NO) 生成增多, 内皮素生成减少; 抑制细胞因子、促炎症反应因子的聚集, 抑制血管壁的炎症反应. 本研究显示: 予培哚普利片治疗 6 个月后, ACEI 治疗组能更为有效的降低 COPD 合并肺动脉高压患者 CRP、IL-8 水平, 有效的升高 NO 水平, 降低 ET-1 水平, 从而起到抗炎症及改善血管内皮细胞功能. 另外, 本研究发现他汀类药物与 ACEI 类药物可能对 COPD 合并肺动脉高压患者抗炎症作用及改善血管内皮功能作用相当.

目前 COPD 患者合并肺动脉压药物治疗的研究中, 新的趋势是探讨 2 个或 2 个以上药物的联合应用, 以期获得更为显著或持久的临床疗效^[18, 19]. 本研究结果发现他汀类药物 (阿托伐他汀钙片) 联合 ACEI (培哚普利片), 更能有效干预 COPD 患者肺动脉高压形成过程的关键环节抑制炎症反应、抑制肾素 - 血管紧张素系统、改善肺血管皮功能. 本研究为临床治疗 COPD 并发肺动脉高压提供新思路及为新的治疗手段提供理论依据.

[参考文献]

[1] THE GROUP OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD). Respiratory Society, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD (2007) [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2007, 30(21): 8 - 17.

- [2] 徐凌,柴晶晶,蔡柏蓓. 2009 年欧洲呼吸学会和欧洲心脏病学会肺动脉高压指南解读 [J], 国际呼吸杂志, 2010,30(8):449-457.
- [3] 荆志成. 我国肺动脉高压专家共识阐释[J], 中国实用内科杂志,2007,27(4):246-249.
- [4] MCQUILLAN B M, PICARD M H, LEAVITT M, et al. clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects[J]. *Circulation*,2001,104(23):2 797-2 802.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志,2007,30(1):8-17.
- [6] 张郁青,张秀伟,朱颖,等. 援阿托伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者的影响[J], 心肺血管病杂志,2009,28(4):250-252.
- [7] CHIU J H, ABDELMDI R H, CHUNG M K, et al. Effect of statin therapy on risk of ventricular arrhythmia among patients with coronary artery disease and an implantable cardioverter-defibrillator [J]. *Am J Cardiol*,2005,95(4):490-491.
- [8] NISHIMURA T, FAUL J L, BERRY G J, et al. Simvastatin attenuates smooth muscle neointimal proliferation and pulmonary hypertension in rats[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2002,166(10):1 403-1 408.
- [9] VOELKEL N F, COOL C, TARACEVIENE-STEWART L, et al. Janus face of vascular endothelial growth factor; the obligatory survival factor for lung vascular endothelium controls precapillary artery remodeling in severe pulmonary hypertension [J]. *Crit Care Med*,2002,30(5):251-256.
- [10] KOHNO M, SHINOMIYA K, ABE S, et al. Inhibition of migration and proliferation of rat vascular smooth muscle cells by a new HMC-CoA reductase inhibitor, pitavastatin [J]. *Hypertens Res*,2002,25(2):279-285.
- [11] KALINOWSKI L, DOBRUEKI I T, MALINSKI T. Cerivastatin potentiates nitric oxide release and enos expression through inhibition of isoprenoids synthesis[J]. *J Physiol Pharmacol*,2002,53(4):585-595.
- [12] MURATA T, SATO K, HURI M, et al. Decreased endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) activity resulting from abnormal interaction between eNOS and its regulatory proteins in hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *J Biol Chem*,2002,277(46):44 085-44 092.
- [13] GIRGIS R E, LI D, ZHAN X, et al. Attenuation of chronic hypoxic pulmonary hypertension by simvastatin[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2003,285(3):H938-945.
- [14] GIRGIS R E, FROST A E, HILL N S, et al. Selective endothelinA receptor antagonism with sitaxsentan for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease[J]. *Ann Rheum Dis*,2007,66(11):1 467-1 472.
- [15] GIRGIS R E, MOZAMMEL S, CHAMPION H C, et al. Regression of chronic hypoxic pulmonary hypertension by simvastatin [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*,2007,292(5):1 105-1 110.
- [16] HERNANDEZ P O, PEREZ S D, SORIA E, et al. Involvement of Rho GTPase in the transcriptional inhibition of preproendothelin-1 gene expression by simvastatin in vascular endothelial cells [J]. *Circ Res*,2000,87(7):616-622.
- [17] LIAO J K. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins[J]. *J Clin Invest*,2002,110(3):285-288.
- [18] 王生浩,刘双. 肺动脉高压药物联合治疗的进展[J]. 心肺血管病杂志,2012,31(1):92-94.
- [19] SITBON O, GALIE N. Treat-to-target strategies in pulmonary arterial hypertension: the importance of using multiple goals [J]. *Eur Respir Rev*,2010,19(118):272-278.

(2015-05-10 收稿)