

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.005

心血管疾病专题

心脏 Tei 指数、血清 ROCK1、Fibulin-5 联合对先天性心脏病患者并发肺动脉高压的诊断价值

徐冠一, 陈凌霄, 陈丽, 王霄芳

基金项目: 2021 年度“扬帆”计划临床技术创新项目(2021283)

作者单位: 100029 北京, 首都医科大学附属北京安贞医院小儿心脏中心

通信作者: 王霄芳, E-mail: wangxiaofang001@163.com



【摘要】目的 探究心脏 Tei 指数、血清 Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 1 (ROCK1)、衰老关键蛋白抗原-5 (Fibulin-5) 联合对先天性心脏病(CHD)患者并发肺动脉高压(PAH)的诊断价值。**方法** 选取 2023 年 4 月—2025 年 4 月首都医科大学附属北京安贞医院收治的 CHD-PAH 患者 90 例作为 CHD-PAH 组, 单纯 CHD 患者 90 例作为 CHD 组。采用多普勒超声检测心脏 Tei 指数, ELISA 法检测血清 ROCK1、Fibulin-5 水平; Spearman 法分析心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5 与 CHD-PAH 患者病情程度的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 CHD-PAH 发生的影响因素; 采用 ROC 曲线分析心脏 Tei 指数及血清 ROCK1、Fibulin-5 水平对 CHD-PAH 的诊断价值; Bootstrap 法(1 000 次重复抽样)对 CHD-PAH 发生诊断模型进行内部验证。**结果** CHD-PAH 组 NYHA 心功能分级Ⅲ~Ⅳ级占比、心脏 Tei 指数及血清 ROCK1、Fibulin-5 水平均高于 CHD 组($\chi^2/P=28.357/<0.001$, $t/P=7.488/<0.001$, $7.925/<0.001$, $7.634/<0.001$); 心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5 均与 NYHA 心功能分级呈正相关($r/P=0.275/<0.001$, $0.424/<0.001$, $0.298/<0.001$)。NYHA 心功能分级Ⅲ~Ⅳ级、心脏 Tei 指数高、ROCK1 高、Fibulin-5 高是 CHD-PAH 发生的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=2.950(1.382\sim6.299)$ 、 $3.284(1.389\sim7.764)$ 、 $3.975(1.518\sim10.406)$ 、 $2.536(1.360\sim4.730)$]。心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5 单独及三者联合预测 CHD-PAH 发生的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.781、0.800、0.790、0.908, 三者联合优于各自单独诊断的价值($Z/P=3.947/<0.001$, $3.812/<0.001$, $3.730/<0.001$)。Hosmer-Lemeshow 检验提示 CHD-PAH 诊断模型拟合良好($\chi^2=6.064$, $df=8$, $P=0.640$), 证实预测概率与实测结果间具有良好的一致性。**结论** CHD-PAH 患者心脏 Tei 指数及血清 ROCK1、Fibulin-5 水平升高, 三者联合诊断 CHD-PAH 的效能较高。

【关键词】 先天性心脏病; 肺动脉高压; 心脏 Tei 指数; 血清 Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 1; 衰老关键蛋白抗原-5; 诊断

【中图分类号】 R541.1; R543.2**【文献标识码】** A

The diagnostic value of the combination of cardiac Tei index, serum ROCK1, and Fibulin-5 for complicated pulmonary arterial hypertension in patients with congenital heart disease Xu Guanyi, Chen Lingxiao, Chen Li, Wang Xiaofang. Pediatric Cardiac Center, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Funding program: 2021 "Yangfan" Plan Clinical Technology Innovation Project (2021283)

Corresponding author: Wang Xiaofang, E-mail: wangxiaofang001@163.com

【Abstract】Objective To explore the diagnostic value of the combination of cardiac Tei index, serum Rho-associated coiled-coil kinase 1 (ROCK1), and Fibulin-5 for complicated pulmonary arterial hypertension (PAH) in patients with congenital heart disease (CHD). **Methods** A total of 90 patients with CHD-PAH who were admitted to Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University from April 2023 to April 2025 were selected as the CHD-PAH group and 90 CHD patients with simple CHD were selected as the CHD group. Serum levels of ROCK1 and Fibulin-5 were detected by ELISA. Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of CHD-PAH. The diagnostic value of cardiac Tei index, serum ROCK1, and Fibulin-5 for CHD-PAH was analyzed by ROC curve. Internal validation was conducted using the Bootstrap method (1000 repeated samplings). **Results** Compared with the CHD group, the proportion of NYHA class Ⅲ-Ⅳ, Tei index, and serum levels of ROCK1 and Fibulin-5 were significantly higher in the CHD-PAH group ($\chi^2/t=28.357$, 7.488 , 7.925 , 7.634 , all $P<0.001$). High NYHA class [$OR(95\%CI)=2.950(1.382\sim6.299)$], high Tei index [$OR(95\%CI)=3.284(1.389\sim7.764)$], high serum ROCK1 level [$OR(95\%CI)=3.975(1.518\sim10.406)$], and high Fibulin-5 level [$OR(95\%CI)=2.536(1.360\sim4.730)$] were independent risk factors for the occurrence of CHD-PAH. The AUCs of cardiac Tei index, serum ROCK1, Fibulin-5 alone, and their combination for diagnosing CHD-PAH were 0.781, 0.800, 0.790, and 0.908, respec-

tively. The combined diagnosis was significantly superior to each individual index (DeLong method: Z combination-Tei index = 3.947, Z combination-ROCK1 = 3.812, Z combination-Fibulin-5 = 3.730, all $P < 0.001$). The cutoff values for cardiac Tei index, serum ROCK1, and Fibulin-5 were 0.56, 21.73 ng/mL, and 3.94 ng/mL, respectively. Moreover, the Hosmer-Lemeshow test indicated a good model fit ($\chi^2 = 6.064$, $df = 8$, $P = 0.640$), confirming good consistency between the predicted probability and the measured results. **Conclusion** Cardiac Tei index, serum ROCK1, and Fibulin-5 levels are elevated in patients with CHD-PAH. The combination of these three parameters has high diagnostic efficacy for CHD-PAH.

【Key words】 Congenital heart disease; Pulmonary arterial hypertension; Tei index; Rho-associated coiled-coil kinase 1; Fibulin-5; Diagnosis

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD) 是最常见的出生缺陷之一,随着诊疗技术的不断进步,患者生存期已显著延长,这使得相关并发症的长期管理日益成为临床面临的重要挑战^[1]。肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH) 是 CHD 常见且严重的并发症,其发生主要源于心内或心外异常分流导致的肺血管长期高负荷状态,进而引起进行性肺血管重构与右心功能不全,显著增加患者的死亡与致残风险^[2]。目前,右心导管检查仍是诊断 PAH 的“金标准”,但其有创性限制了在 CHD 患者长期随访与早期筛查中的常规应用^[3-4]。超声心动图等无创手段虽便于实施,但对早期病变或轻度 PAH 的识别敏感度有限^[5]。因此,开发一种更为精准的无创评估体系显得尤为迫切。近年来,多指标联合诊断已成为提升疾病识别效能的重要方向。心脏 Tei 指数作为一项综合评价右心室收缩与舒张功能的时间指标,与 PAH 所致的后负荷增加密切相关^[6]。血清 Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 1(Rho-associated coiled-coil kinase 1, ROCK1) 是调控炎症反应与血管平滑肌功能的关键信号分子,参与肺血管重构的启动与进展^[7]。衰老关键蛋白-5 (fibulin-5, FBLN5) 作为细胞外基质蛋白,在血管结构重塑中发挥重要作用^[8]。然而,既往研究多局限于单一指标分析,尚未系统探讨上述三者联合在 CHD-PAH 诊断中的价值。基于此,本研究旨在系统评估心脏 Tei 指数、血清 ROCK1、FBLN5 三者单独及联合对 CHD-PAH 的诊断效能,以期为该类患者的早期识别与临床干预提供更全面、可靠的参考依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 4 月—2025 年 4 月首都医科大学附属北京安贞医院收治的 CHD-PAH 患者 90 例作为 CHD-PAH 组,单纯 CHD 患者 90 例作为 CHD 组。CHD-PAH 组 NYHA 心功能分级Ⅲ~Ⅳ级占比高于 CHD 组($P < 0.01$),其余指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准(2023LY002518),患者和/或家属均知情同意并签署知情同意书。

表 1 CHD 组与 CHD-PAH 组临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between CHD group and CHD-PAH group

项 目	CHD 组 (n = 90)	CHD-PAH 组 (n = 90)	χ^2/t 值	P 值
性别 [例(%)]	男 50(55.56)	48(53.33)	0.090	0.765
	女 40(44.44)	42(46.67)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	35.63 $\pm$ 4.43	35.87 $\pm$ 4.96	0.342	0.732
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/ m ²)	22.36 $\pm$ 3.26	22.13 $\pm$ 3.15	0.481	0.631
家族遗传史 [例(%)]	32(35.56)	29(32.22)	0.223	0.637
高血压 [例(%)]	28(31.11)	31(34.44)	0.227	0.634
糖尿病 [例(%)]	26(28.89)	24(26.67)	0.111	0.739
心率($\bar{x} \pm s$, 次/ min)	79.63 $\pm$ 11.43	78.42 $\pm$ 10.82	0.729	0.467
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	99.93 $\pm$ 11.79	98.85 $\pm$ 10.26	0.656	0.513
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	69.71 $\pm$ 10.35	68.48 $\pm$ 9.81	0.818	0.414
NYHA 心功能分级	I~II级 81(90.00)	49(54.44)	28.357	<0.001
[例(%)]	Ⅲ~Ⅳ级 9(10.00)	41(45.56)		

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合《2015 年先天性心脏病相关性肺动脉高压诊治中国专家共识》^[9] 中的 CHD-PAH 诊断标准; ②初次诊治; ③临床资料完整; ④患者依从性良好。(2) 排除标准: ①肝肾功能障碍者; ②恶性肿瘤; ③其他原因所致 PAH; ④合并血液系统疾病或免疫系统疾病者; ⑤肺动脉瓣狭窄或其他心脏疾病; ⑥肺栓塞或肺静脉闭塞者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 心脏 Tei 指数检测: 患者入院后,采用美国 Philips EPIQ 7C 系列彩色多普勒超声诊断仪完成超声心动图检查。检测时,于三尖瓣口位置应用脉冲波多普勒技术,测量三尖瓣关闭至再次开放的时间间期,同时采用连续波多普勒技术,测定三尖瓣反流持续时间,将上述 2 项时间数值相减,即可获得等容收缩时间与等容舒张时间之和(isovolumetric contraction time + isovolumetric relaxation time, ICT+IRT)。通过脉冲波多普勒频谱,于右心室流出道处测量右心室射血时间(ejection time, ET), 并依据公式计算 Tei 指数 = (ICT+IRT) / ET。

1.3.2 血清 ROCK1、Fibulin-5 水平检测: 于患者入院次日采集空腹肘静脉血 5 ml, 离心收集上清液于

-80℃ 冰箱保存。ELISA 法检测血清 ROCK1(上海威奥生物科技有限公司,货号 EH7099M)、Fibulin-5(武汉博欧特生物科技有限公司,货号 orb1665411)水平。以酶标仪(赛默飞世尔科技公司,型号 Varioskan LUX)测定不同浓度 ROCK1、Fibulin-5 标准品及检测样本在 450 nm 处的吸光度值,绘制 ROCK1、Fibulin-5 的标准品回归曲线,根据标准曲线换算结果。所有操作均严格遵照试剂盒说明书和仪器操作指南进行。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;Spearman 法分析心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5 与 CHD-PAH 患者病情程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析 CHD-PAH 发生的影响因素;采用 ROC 曲线分析心脏 Tei 指数及血清 ROCK1、Fibulin-5 水平对 CHD-PAH 的诊断价值;Bootstrap 法(1 000 次重复抽样)对 CHD-PAH 发生诊断模型进行内部验证。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组心脏 Tei 指数及血清 ROCK1、Fibulin-5 水平比较 CHD-PAH 组心脏 Tei 指数及血清 ROCK1、Fibulin-5 水平均高于 CHD 组,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 2。

表 2 CHD 组与 CHD-PAH 组 Tei 指数及血清 ROCK1、Fibulin-5 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of Tei index, serum ROCK1 and Fibulin-5 levels between the CHD group and the CHD-PAH group of patients

组别	例数	心脏 Tei 指数	ROCK1(μg/L)	Fibulin-5(μg/L)
CHD 组	90	0.49±0.07	18.98±3.92	3.65±0.51
CHD-PAH 组	90	0.58±0.09	23.81±4.25	4.36±0.72
<i>t</i> 值		7.488	7.925	7.634
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5 与 CHD-PAH 患者病情程度的相关性 根据 NYHA 心功能分级将不同病情程度的 CHD-PAH 患者分为 I~IV 级,分别赋值 1~4。Spearman 法分析显示,心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5 均与 NYHA 心功能分级呈正相关($r/P=0.275/<0.001, 0.424/<0.001, 0.298/<0.001$)。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 CHD-PAH 发生的影响因素 以 CHD-PAH 发生为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以 NYHA 心功能分级、心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示: NYHA 心功能分级 III~IV

级、心脏 Tei 指数高、ROCK1 高、Fibulin-5 高是 CHD-PAH 发生的独立危险因素(*P*<0.01),见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 CHD-PAH 发生的影响因素
Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing the occurrence of CHD-PAH

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
NYHA 心功能分级 III~IV 级	1.082	0.387	7.814	0.005	2.950	1.382~6.299
心脏 Tei 指数高	1.189	0.439	7.336	0.007	3.284	1.389~7.764
ROCK1 高	1.380	0.491	7.900	0.005	3.975	1.518~10.406
Fibulin-5 高	0.931	0.318	8.564	0.003	2.536	1.360~4.730

2.4 心脏 Tei 指数及血清 ROCK1、Fibulin-5 水平对 CHD-PAH 的诊断价值 绘制心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5 诊断 CHD-PAH 发生的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5 单独及三者联合预测 CHD-PAH 发生的 AUC 分别为 0.781、0.800、0.790、0.908,三者联合优于各自单独诊断的价值($Z/P=3.947/<0.001, 3.812/<0.001, 3.730/<0.001$),见表 4、图 1。

表 4 心脏 Tei 指数及血清 ROCK1、Fibulin-5 水平对 CHD-PAH 的诊断价值

Tab.4 Comparison of the value of cardiac Tei index, serum ROCK1, and Fibulin-5 in diagnosing the occurrence of CHD-PAH

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
心脏 Tei 指数	0.56	0.781	0.714~0.839	0.589	0.867	0.456
ROCK1	21.73 μg/L	0.800	0.734~0.856	0.711	0.767	0.478
Fibulin-5	3.94 μg/L	0.790	0.723~0.847	0.811	0.656	0.467
三者联合		0.908	0.856~0.946	0.756	0.900	0.656

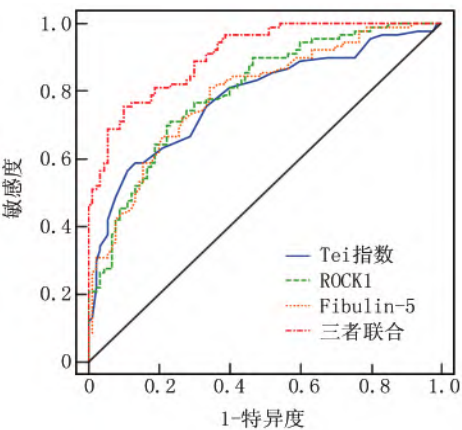


图 1 心脏 Tei 指数、血清 ROCK1、Fibulin-5 联合诊断 CHD-PAH 发生的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for the combined diagnosis of CHD-PAH using cardiac Tei index, serum ROCK1, and Fibulin-5

2.5 心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5 诊断 CHD-PAH 模型的校准曲线 采用 Bootstrap 法(1 000 次重复采样)对心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5 诊断 CHD-PAH 发生模型进行内部验证,结果显示,校准曲线与理想曲线基本一致,见图 2。Hosmer-Lemeshow 检验提示模型拟合良好($\chi^2=6.064$, $df=8$, $P=0.640$),证实预测概率与实测结果间具有良好的一致性。

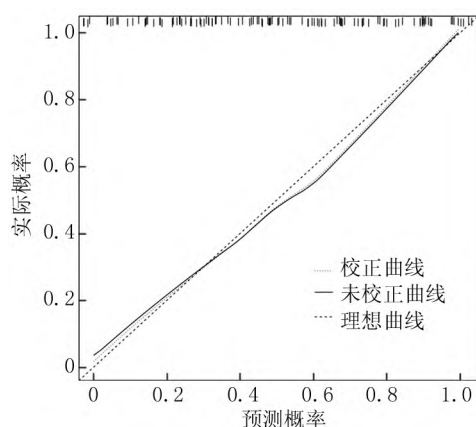


图 2 心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5 联合诊断 CHD-PAH 模型的校准曲线

Fig.2 Calibration curve of the combined diagnostic model for CHD-PAH based on cardiac Tei index, serum ROCK1, and Fibulin-5

3 讨论

PAH 是 CHD 患者预后不良的重要影响因素,其发生发展与长期异常分流所致肺血管进行性重构密切相关,二者相互促进,形成功能与结构交互恶化的临床进程^[10]。在这一病理过程中,能否实现早期识别与准确评估,直接关系到治疗策略的选择与患者远期结局。目前临床常用的右心导管检查虽为诊断金标准,但属有创操作,限制其广泛开展^[4]。寻找可靠、无创且便于临床推广的生物学指标,对于改善 CHD-PAH 的诊断流程、提升患者管理质量具有重要的临床意义。

研究指出,右心室对后负荷的变化极为敏感,PAH 所引起的肺动脉压力持续升高,可导致右心室壁应力增加、心肌耗氧上升,进而逐渐引发右心室扩张、心肌肥厚乃至功能衰竭^[4]。因此,对右心功能的准确评估在 PAH 的病情判断中具有重要意义。心脏 Tei 指数作为一种无创性心功能评价工具,已被多项临床研究证实可用于成人的右心功能评估^[6,11]。本研究发现,CHD-PAH 患者心脏 Tei 指数高于 CHD 患者,该结果与 PAH 病理生理相符,肺动脉阻力增高使 ET 缩短,而等容期时间延长,从而共同导致心脏 Tei 指数升

高^[12]。进一步通过多因素相关分析发现,心脏 Tei 指数升高是 CHD 患者发生 PAH 的独立危险因素。本研究 ROC 结果显示,心脏 Tei 指数诊断 CHD-PAH 的 AUC 为 0.781,特异度为 0.867,提示心脏 Tei 指数在识别有明显血流动力学影响和右心功能改变的 PAH 患者方面具有重要参考价值。

PAH 的血管重构过程常伴随显著的炎症反应及细胞增殖与迁移异常,在这一过程中,Rho/ROCK 信号通路发挥着核心调控作用^[13-14]。ROCK1 作为该通路的关键下游激酶,可在血流剪切力异常、缺氧等多种病理刺激下被激活,进而通过磷酸化 LIM 激酶、肌球蛋白轻链等底物,参与调节细胞骨架重排、平滑肌收缩、基因表达及炎症反应等多个生物学进程^[15]。本研究结果显示,CHD-PAH 患者血清 ROCK1 水平显著升高,且其升高是发生 PAH 的独立危险因素($OR=3.975$)。这一发现与王丽萍等^[16]研究结论一致,其潜在机制在于:异常的血流动力学与局部缺氧微环境可激活肺血管内皮细胞及平滑肌细胞内的 RhoA/ROCK1 通路,活化的 ROCK1 一方面通过促进 NF- κ B 等转录因子核转位,加剧炎症介质释放;另一方面通过增强平滑肌细胞钙敏感性,促进其异常收缩、增殖及表型转化,从而共同推动肺血管中层增厚、内膜纤维化及丛状病变形成,加速肺血管重构^[7,17]。进一步通过多因素相关分析发现,ROCK1 水平升高可增加 CHD 患者发生 PAH 风险,说明 ROCK1 水平与 PAH 的发生发展密切相关。ROC 曲线结果显示,血清 ROCK1 诊断 CHD-PAH 的 AUC 为 0.800,提示它可作为反映肺血管活性与炎症反应状态的潜在性循环标志物。

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)稳态失衡是肺血管重构的重要结构基础,Fibulin-5 作为一种关键的 ECM 糖蛋白,不仅参与维持血管弹性,还在调控细胞黏附、迁移等过程中发挥作用^[18-19]。在生理条件下,其在成熟血管组织中表达较低,然而,在损伤或应激状态下,Fibulin-5 可被重新诱导表达^[19]。本研究显示,CHD-PAH 患者血清 Fibulin-5 水平显著高于 CHD 组,且其升高是 CHD-PAH 发生的独立危险因素,说明 Fibulin-5 与 PAH 的进展密切相关。其机制可能在于:炎症微环境可刺激血管细胞(尤其是平滑肌细胞)过度合成并分泌 Fibulin-5 至 ECM 中,累积的 Fibulin-5 为细胞异常增殖与迁移提供微环境,同时它还可作为激活剂或辅助因子,增强 TGF- β_1 等促纤维化与促增殖信号的活性,进一步推动肺动脉平滑肌细胞向增殖、抗凋亡及合成表型转化,从而形成肺血管重构的恶性循环^[8,20]。ROC 曲线结果显示,血清 Fibulin-5 诊断

CHD-PAH 的 AUC 为 0.790,说明 Fibulin5 具有良好的诊断效能。值得注意的是,单一指标虽具有一定诊断效能,但均存在局限性:心脏 Tei 指数受多种心功能因素影响,而 ROCK1 与 Fibulin-5 亦可见于其他心血管或炎性反应性疾病。因此,本研究进一步构建三者联合诊断模型,结果显示联合诊断的 AUC 提升至 0.908,敏感度与特异度分别为 0.756 与 0.900,显著优于各指标单独应用 ($P < 0.05$)。Hosmer-Lemeshow 检验及 Bootstrap 内部验证均提示模型拟合良好,表明该联合模型具有较好的稳健性与临床适用性。本研究通过整合心脏功能、血管活性及细胞外基质重构三个维度的生物标志物,构建了一个高效的无创诊断模型,可帮助识别早期或轻度 PAH 患者,尤其适用于无法常规开展右心导管检查的医疗场景。此外,未来或可进一步探讨该模型在评估病情严重程度、监测治疗反应及预测预后方面的综合价值。

4 结 论

综上所述,CHD-PAH 患者心脏 Tei 指数、血清 ROCK1、Fibulin-5 水平升高,三者联合诊断 CHD-PAH 具有较高的效能。但本研究为单中心、横断面设计,样本量有限,未来需要在前瞻性、多中心、更大样本的队列中进一步验证该模型的截断值和临床效用,并探索这些指标在评估治疗反应和预测预后方面的价值,以期实现 CHD-PAH 的精准化管理。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

徐冠一:研究构思与实施,论文撰写;陈凌霄:数据收集,统计分析,论文撰写;陈丽:研究实施,资料收集,论文修改;王霄芳:课题研究,论文审定

参考文献

- [1] Dellborg M. Adult congenital heart disease [J]. Circulation, 2024, 149 (18): 1397-1399. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 123.066983.
- [2] Luna-López R, Ruiz Martín A, Escribano Subías P. Pulmonary arterial hypertension [J]. Med Clin (Barc), 2022, 158(12): 622-629. DOI: 10.1016/j.medcli.2022.01.003.
- [3] Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: A review [J]. JAMA, 2022, 327(14): 1379-1391. DOI: 10.1001/jama.2022.4402.
- [4] Matusov Y, Kolaitis NA, Geft D, et al. Best practices for right heart catheterization in the diagnosis of pulmonary hypertension [J]. Chest, 2025, 168(3): 763-779. DOI: 10.1016/j.chest.2025.05.009.
- [5] Mukherjee M, Rudski LG, Addetia K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults and special considerations in pulmonary hypertension: Recommendations from the American Society of Echocardiography [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2025, 38(3): 141-186. DOI: 10.1016/j.echo.2025.01.006.
- [6] Askin L, Yuce EI, Tanriverdi O. Myocardial performance index and

- cardiovascular diseases [J]. Echocardiography, 2023, 40(7): 720-725. DOI: 10.1111/echo.15628.
- [7] Penumatsa KC, Singhal AA, Warburton RR, et al. Vascular smooth muscle ROCK1 contributes to hypoxia-induced pulmonary hypertension development in mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 604: 137-143. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.03.009.
- [8] Zhou JJ, Qiao E, He ZY, et al. Fibulin 5 mediates pulmonary artery smooth muscle cell dysfunction and vascular remodelling in congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension via TGF-β1/PI3K/AKT signalling [J]. Respir Res, 2025, 26(1): 276. DOI: 10.1186/s12931-025-03361-z.
- [9] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2015.02.001.
- [10] Jone PN, Ivy DD, Hauck A, et al. Pulmonary hypertension in congenital heart disease: A scientific statement from the American Heart Association [J]. Circ Heart Fail, 2023, 16(7): e00080. DOI: 10.1161/HHF.000000000000080.
- [11] 王素娟,陈英锋,霍盼盼.超声心动图在肺动脉高压右心功能诊断中的临床价值 [J]. 当代医学, 2023, 29(27): 47-50. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3807.2024.18.053.
- [12] 史蓓,潘洁怡,杨优维.血清 HMGB1 联合心脏 Tei 指数对先天性心脏病患儿并发肺动脉高压的诊断价值 [J]. 山东医药, 2023, 63(7): 34-37. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2023.07.008.
- [13] Zhang MQ, Wang CC, Pang XB, et al. Role of macrophages in pulmonary arterial hypertension [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1152881. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1152881.
- [14] Abedi F, Omidkhoda N, Arasteh O, et al. The therapeutic role of Rho kinase inhibitor, fasudil, on pulmonary hypertension; a systematic review and meta-analysis [J]. Drug Res (Stuttg), 2023, 73 (1): 5-16. DOI: 10.1055/a-4879-3111.
- [15] Ghafouri-Fard S, Poornajaf Y, Hussen BM, et al. Implication of non-coding RNA-mediated ROCK1 regulation in various diseases [J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 986722. DOI: 10.3389/fmolb.2022.986722.
- [16] 王丽萍,温春生,张侯,等.COPD 合并肺动脉高压患者血清 ROCK1、AgRP 水平及临床意义 [J]. 疑难病杂志, 2023, 22(7): 719-724. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.009.
- [17] Zou X, Yuan M, Zhou W, et al. SOX17 prevents endothelial-mesenchymal transition of pulmonary arterial endothelial cells in pulmonary hypertension through mediating TGF-β/Smad2/3 signaling [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2025, 72(4): 364-379. DOI: 10.1165/rcmb.2023-0355OC.
- [18] Thenappan T, Chan SY, Weir EK. Role of extracellular matrix in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2018, 315(5): H1322-H1331. DOI: 10.1152/ajpheart.00136.2018.
- [19] Ramachandra AB, Mikush N, Sauler M, et al. Compromised cardiopulmonary function in fibulin-5 deficient mice [J]. J Biomech Eng, 2022, 144(8): 081008. DOI: 10.1115/1.4053873.
- [20] Choi H, Miller MR, Nguyen HN, et al. Extracellular SOD modulates canonical TNFα signaling and α5β1 integrin transactivation in vascular smooth muscle cells [J]. Free Radic Biol Med, 2023, 209 (Pt1): 152-164. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.10.397.

(收稿日期: 2026-03-23)