

特发性肺纤维化合并肺动脉高压的诊治进展

王雪立^{1,2}, 杨丽青², 高凌云^{1,2}

(1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院城东病区呼吸内科, 四川 成都 610100)

【摘要】 特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是病因不明,组织病理学主要为普通间质性肺炎,局限于肺部的慢性纤维化型间质性肺炎。该病致死率高,对人群健康危害性高。近年来,随着人口老龄化、空气污染的加剧导致其发病率逐年上升,我们对于 IPF 的认识也在不断提高,研究发现 IPF 患者常合并其他疾病,包括肺气肿、肺癌、心血管疾病等。存在合并症的 IPF 患者临床症状更多,患者的生存质量差。其中合并肺动脉高压会降低 IPF 患者的生存率,本文就 IPF 合并肺动脉高压进行综述,以期对 IPF 合并肺动脉高压的诊疗方案与进一步研究提供新思路,以期提高 IPF 患者的生活质量及改善预后。

【关键词】 特发性肺纤维化;肺动脉高压;合并症;诊治进展

【中图分类号】 R563.1⁺3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)02-0017-05

Progress in the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis combined with pulmonary arterial hypertension WANG Xue-li^{1,2}, YANG Li-qing², GAO Ling-yun^{1,2} (1. University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, 610054 China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Sichuan Academy of Medical Science & East Ward of Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610100, China)

【Corresponding author】 GAO Ling-yun

【Abstract】 Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is of unknown etiology, and the histopathology is mainly common interstitial pneumonia, which is confined to the lung of chronic fibrotic interstitial pneumonia. The disease has a high fatality rate and is harmful to human health. In recent years, with the aging of the population and the aggravation of air pollution, the incidence of IPF has increased year by year. Our understanding of IPF has also been improved. Studies have found that IPF patients are often complicated with other diseases, including emphysema, lung cancer and cardiovascular diseases. IPF patients with comorbidities had more clinical symptoms and poor quality of life. Among them, the combination of pulmonary hypertension can reduce the survival rate of IPF patients. This article reviews the combination of IPF and pulmonary hypertension in order to provide new ideas for the diagnosis and treatment of IPF and further research to improve the quality of life and prognosis of IPF patients.

【Key words】 Idiopathic pulmonary fibrosis; Pulmonary hypertension; Complication; Progress in diagnosis and treatment

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是好发于老年人群,以呼吸困难和肺功能进行性恶化为特征的病因不明的慢性纤维化型间质性肺炎,放射学和病理组织学主要表现为普通型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia UIP),目前的诊疗手段不能早期诊断,延误治疗。IPF 可合并其他疾病,包括肺部疾病(41%~42%)、慢性心力衰竭(19%~23%)、心肌梗死(11%~12%)、糖尿病(17%~19%)、脑血管疾病(13%~15%)和肿瘤

(12%~15%)等,这些疾病发生时严重影响 IPF 患者的生存质量及预后^[1]。部分患者甚至合并肺癌、肺动脉高压等并发症^[2],严重影响患者的生活质量,病情危重患者常因呼吸衰竭而死亡^[3]。

肺动脉高压(Pulmonary hypertension, PH)是由于多种原因引起的肺血管重构,肺血管阻力进行性增加^[4,5],疾病逐渐进展导致患者心脏重构,右心室肥厚,晚期患者会出现右心衰的症状与体征,严重者则导致死亡^[6-9]。根据 2022 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)和欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)最新指南,血流动力学诊断标准为海平面,静息状态下,右心导管测量的平均肺动脉压>20 mmHg,肺小动脉楔压≤15 mmHg,肺血管阻力>2 Wood 单位^[10]。肺动脉高压是 IPF 的常见合并症,31%~46% 晚期 IPF 患者合并 PH^[11]。合并 PH 时,患者的预后不良,会导致更高的死亡率,即使是轻微 PH 也会增加其死亡风险。本文将对 IPF 合并 PH 进行综述,以提高对疾病的认识。

【基金项目】 四川省科技厅重点研发项目(编号:23ZDYF1850);四川省医疗卫生与健康促进会课题(编号:KY2022SJ0116);成都市科技局重大科技应用示范项目(编号:2022-YF09-00003-SN)

【通讯作者简介】 高凌云,男,博士,主任医师,硕士研究生导师。四川省卫健委学术技术带头人,中华医学会呼吸病学分会间质性肺病学组委员,中华医学会老年医学分会老年呼吸病学组委员,中国医师协会呼吸医师分会青年委员,中国医师协会呼吸医师分会间质性肺疾病工作委员会委员,四川省医师协会老年医学科医师分会副会长,四川省中医药信息学会副会长兼慢病专委会主任委员。主要研究方向:间质性肺疾病、慢阻肺、哮喘、肺部感染、呼吸系统疑难杂症。

1 IPF 合并 PH 流行病学

IPF 好发于长期吸烟的老年男性,PH 的发病率为每年每百万成人 2.0~7.6 例,女性 PH 的发病率是男性的 4 倍,但男性 PH 的生存率反而更差^[12,13]。目前国内外尚缺乏 IPF 合并 PH 的确切流行病学资料。Laith 等^[14]对实施 RHC 的 IPF 患者进行回顾性分析研究,晚期 IPF 患者的肺动脉高压发病率高约为 40%。并且随着 IPF 疾病的进展,PH 的发病率也不断上涨。PH 在 IPF 中的流行率各不相同,但随着疾病的进展有增加的趋势。

2 IPF 合并 PH 发病机制

IPF 患者由于肺间质纤维化,长期处于缺氧状态,导致心肺血管出现代偿变化,心肺血管异常,进而导致肺动脉高压,但 IPF 合并 PH 的发病机制尚为完全阐明,现阶段一般认为 IPF 患者出现肺动脉高压的发病机制极为复杂。研究表明,IPF-PH 的发病机制与介导内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)、缺氧诱导因子(HIF-1 α)等信号通路密切相关,通过这些信号通路可能引发内膜增生、中膜肥厚以及外膜纤维化,进而造成由肺实质破坏引起的血管床闭塞和血管变形,导致肺血管阻力升高,最终形成 PH^[15,16]。

2.1 ET-1 ET-1 作为内源性血管紧张素转换酶,对平滑肌增殖的促进作用十分巨大^[17,18]同时还具有重要的致纤维化作用,与肺动脉血管的重塑密切相关^[19]。ET-1 含量在 IPF 患者的肺部普遍存在增高现象,主要表达位于纤维化区域内的内皮细胞和上皮细胞^[20]。内皮素-1 导致肺血管内皮细胞的功能异常及过度凋亡、内膜纤维化增厚、管腔进行性狭窄,最终血管间质改变,肺血管壁不可逆性重构。

2.2 HIF-1 α HIF-1 α 信号通路对 IPF 合并 PH 患者的血管重塑有重要作用。Garcia-Morales 等^[21]研究发现,IPF 合并 PH 组的 HIF-1 α 稳定性较单纯 IPF 患者更强,而且血管重塑信号也更强。HIF-1 α 转录因子能够上调缺氧反应基因的表达,介导增殖、迁移和细胞外基质组织的变化,从而导致肺血管重构,引发 PH。同时,HIF-1 α 可以诱导 CD73 的表达,CD73 是一种参与腺苷生成的异位酶,CD73 活性增强会引起平均肺动脉压力(mPAP)升高。

3 IPF 合并 PH 的诊断

3.1 临床表现 肺动脉高压是 IPF 的常见并发症,对其预后具有显著影响^[22,23]。IPF 合并 PH 患者的临床症状缺乏特异性,与 IPF 诊治类似,表现为逐渐加重的呼吸困难、乏力,查体时无明显体征。中晚期 PH 患者可出现颈静脉充盈、胸腔积液、腹腔积液、双下肢水肿等右心衰竭的表现,部分患者可在活动

中出现乏力、心慌、心悸甚至晕厥^[24]。当患者出现不能用肺纤维化解释的临床症状或与肺纤维化程度不相符的临床症状时,应当考虑患者是否合并有肺动脉高压,此时,积极完善相关辅助检查,明确患者有无 PH 合并症。

3.2 实验室检查 BNP 被视为肺动脉高压的筛查工具,它是预测中至重度肺动脉高压的一个重要指标,并且具有一定的敏感度和特异性^[25]。但在疾病早期,由于机体代偿及心功能的影响,BNP 不具有特异性,因此 BNP 不能用于 PH 的早期诊断。

Zheng 等^[26]报道,IPF 患者平均血小板容积升高,且与平均肺动脉压和肺血管阻力呈正相关,推测可以通过血小板测定评估 PH。有研究推测血清 miR-29b 是 IPF 患者发生 PH 的危险因素^[27],血清 miR-29b 低表达可能参与了 IPF 患者 PH 的发生,认为 miRNA-29b 可作为 IPF 患者 PH 诊断及预后评估的重要因子之一。

3.3 影像学检查 IPF 合并 PH,患者的心电图、胸片、胸部 CT 可出现肺动脉高压的相关征象,但均缺乏特异性。心脏超声心动图检查可有效弥补 X 射线、心电图等检查方法的不足,准确反映心脏及肺动脉的情况^[28]。肺动脉高压患者心脏超声主要表现为右室肥大,右心房增大、肺动脉增宽、三尖瓣反流。超声检测可有效估测肺动脉压,并且可反映心脏结构、血流动力学的改变^[29]。超声心动图无创、重复性强,具有显著的临床应用优势^[30],但关于心脏超声对肺动脉高压患者肺动脉压和右心功能的估测价值存在差异^[31]。

对于高度怀疑合并肺动脉高压的患者应进一步完善 PH 的金标准检查——右心导管检查(RHC),能够对肺动脉压准确测量以及评估病情的严重程度。虽然目前有更多无创、简单、方便的检查提出,但是每种检查都无法取代 RHC,这也是 IPF 合并 PH 诊断困难的重要原因,因此在未来还需要开发新的检查手段以提高疾病的检出率,使得更多患者得到早期诊断,获得更多的治疗机会。

4 IPF 合并 PH 治疗

4.1 非药物治疗 林敏杰等^[32]研究表明,吸烟是 IPF 的危险因素。吸烟时产生的一氧化碳等物质不仅可引起肺损伤、肺气肿,还会促使细胞外基质与胶原大量分泌,进而引起肺纤维化。因此对于 IPF 患者我们应当劝患者戒烟,提倡健康的生活方式,以预防吸烟引起的一系列肺组织损伤反应。

肺康复包括呼吸训练、生活方式改变、长期家庭氧疗等方面,目的是为了改善患者的临床症状和心理状况,促进患者良好生存方式的正反馈^[33]。

4.2 药物治疗 迄今为止,尚无前瞻性试验证明使用磷酸二酯酶-5 (PDE-5) 抑制剂治疗 PH-ILD 有积极结果,但多项试验和相关研究表明有潜在益处。西地那非特发性肺纤维化运动表现试验 (STEP-IPF) 显示,西地那非未能显著改善 6MWD,但发现西地那非可改善血氧饱和度和 DLCO^[34]。西地那非在给药后仍能维持 V/Q 匹配,这表明西地那非可优先扩张通气良好的肺血管系统^[35]。

最近两项研究比较了西地那非与抗纤维化药物吡非尼酮和尼达尼布的联合治疗与单独抗纤维化治疗。两项研究均未证明使用西地那非可显著改善临床结局,但尼达尼布/西地那非的 INSTAGE 研究显示,西地那非治疗组的 BNP 值稳定^[36,37]。这些数据累积起来表明,西地那非是安全的,并可能为 PH-ILD 的治疗提供潜在的益处,但还需要来自前瞻性研究的进一步证实数据。

吸入曲前列尼尔治疗 IPF 引起的肺动脉高压。INCREASE 试验提出了一种新的治疗方法,该疗法已被证明对 PH-ILD 有益^[38]。INCREASE 试验比较了 PH-ILD 患者每日吸入 4 次曲前列尼尔(一种可促进肺血管床局部血管舒张的前列环素的稳定类似物)与安慰剂,发现曲前列尼尔治疗的患者在治疗 16 周后显示 6MWD 显著升高^[38]。此外,与安慰剂相比,接受研究药物治疗的患者 NT-proBNP 水平较基线显著降低,总体临床恶化程度较低,进一步证明了益处^[38]。接受曲前列尼尔治疗的受试者的用力肺活量有所改善。吸入曲前列尼尔已被证明是治疗 PH-ILD 的有效药物。

4.3 干细胞治疗 最新提出运用干/祖细胞治疗肺动脉高压,发现血管壁中的 SMC 祖细胞 (SMC progenitor cells, SPCs) 参与了缺血损伤诱导的血管再生^[39]。PH 肺血管重塑的特征之一是 SMCs 出现于肺动脉中膜层,导致非肌化的肺小动脉肌化和部分肌化血管的异常肌化^[40]。有研究发现将转染成纤维细胞生长因子的 MSCs 与 PAECs 共培养能改善 PH 病理过程中 PAECs 活力,提高 PAECs 增殖能力,减少细胞凋亡;延缓心室重构^[41]。转染内皮型一氧化氮合酶的外周血 EPCs 可升高 MCT-PAH 大鼠血清及肺部氮氧化物水平,降低右心室收缩压、改善右心室肥大及延缓肺小动脉肌化^[42]。静脉注射高表达 BMP2 的骨髓源性 EPCs 增加了 MCT-PAH 大鼠肺组织中 BMP2 及细胞内信号蛋白的表达水平,减少肺血管重构,改善肺动脉高压^[43]。

虽然干细胞移植对于内皮细胞的修复、凋亡抵抗以及肺血管重塑具有一定效果,但是该治疗方法仍处于基础研究阶段,未来需要大量临床样本验证

其安全性及可行性。

4.4 手术治疗 IPF 的特点是持续进行性肺功能损害,尽管 IPF 有有效的药物治疗方法抗纤维化药物的使用能延缓 IPF 患者肺功能下降的速度,改善生存率^[44],但无法停止纤维化进程的发展。目前仍没有可治愈的药物,因此在不进行肺移植的情况下是致命的。诊断 IPF 后,应积极评估肺移植,开始早期植入移植理念。肺移植已被证明可以改善 IPF 患者的临床结局,包括改善呼吸困难和生活质量^[45]。IPF 患者的年龄和共病情况、疾病进展速度的变异性、不可预测的危及生命和功能的急性加重的风险,以及抗纤维化药物的不同反应使肺移植的适宜性和时机的决定相当复杂。预测 IPF 进展速度和最佳移植时间非常困难,当患者没有移植禁忌证,出现 FVC 低于 80% 和/或弥散能力低于 40%,支持早期转诊到移植中心。对所有进展性疾病患者应考虑的其他干预措施包括补充氧气、肺康复、体重和营养管理以及肺移植评估^[46]。

通常考虑进行肺移植的候选者是那些治疗选择有限,且在不进行肺移植的情况下,2 年内面临超过 50% 的死亡风险的患者^[47]。近年来,移植后生存率持续改善,近期统计数据示 1 年生存率为 88.8%,5 年生存率为 59.2%^[48]。尽管肺移植的总体预后不断改善,但对于 IPF 患者来说,这仍然是一个复杂的、充满挑战性的治疗方案。

5 总结与展望

IPF 合并 PH 患者的临床症状不典型,迄今为止,诊疗方面并没有取得明显的进展,目前诊断及治疗手段,仍是基于 IPF 或 PH 的相关诊治手段,患者预后差。因此,对 IPF 合并 PH 需要进行更多的临床研究,从而能够对特发性肺纤维化共病有更全面的认识,为 IPF 患者的规范化诊疗提供更多的依据。

【参考文献】

- [1] Prior TS, Hoyer N, Hilberg O, et al. Clusters of comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Med*, 2021, 185:1-8.
- [2] Yoshikawa T, Otsuka M, Chiba H, et al. Surfactant protein A as a biomarker of outcomes of anti-fibrotic drug therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *BMC Pulmonary Medicine*, 2020, 20(1):27.
- [3] Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases[J]. *Lancet*, 2022, 400(10354):769-786.
- [4] Fu C, Hao S, Liu Z, et al. SOD2 ameliorates pulmonary hypertension in a murine model of sleep apnea via suppressing expression of NLRP3 in CD11b⁺ cells[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1):9.
- [5] Jia H, Liu Y, Guo D, et al. PM2.5-induced pulmonary

- inflammation via activating of the NLRP3/caspase-1 signaling pathway[J]. *Environmental Toxicology*, 2021, 36(3):298-307.
- [6] Hoepfer MM, Ghofrani HA, Grünig E, et al. Pulmonary hypertension [J]. *Deutsches Arzteblatt International*, 2017, 114(5):73-84.
- [7] Li H, Jie W, Huijie H, et al. YTHDF1 regulates pulmonary hypertension through translational control of MAGED1 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(9):1158-1172.
- [8] Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension [J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4:306-322.
- [9] 王艳, 张向峰, 孙茜, 等. 门脉高压相关性肺动脉高压临床分析 [J/CD]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2020, 13(1):28-33.
- [10] Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2023, 61:2200879.
- [11] Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms; a meta-analysis[J]. *Gut*, 2018, 67(3):430-440.
- [12] Katsuya K, Koichiro S, Tatsuo A, et al. Sex differences in hemodynamic responses and long-term survival to optimal medical therapy in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Heart and vessels*, 2018, 33(8):939-947.
- [13] Jacobs W, Veerdonk D, Trip P, et al. The Right Ventricle Explains Sex Differences in Survival in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension [J]. *Chest*, 2014, 145(6):1230-1236.
- [14] Laith A, Wang XF, Mostafa KA, et al. Non-invasive screening for pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respiratory Medicine*, 2016, 117:65-72.
- [15] Vahdatpour CA, Darnell ML, Palevsky HI. Acute respiratory failure in interstitial lung disease complicated by pulmonary hypertension[J]. *Respir Med*, 2020, 161:1-11.
- [16] Katusic ZS, Santhanam AV, He T. Vascular effects of prostacyclin; does activation of PPAR δ play a role[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2012, 33(10):559-564.
- [17] Liu CP, Dai ZK, Huang CH, et al. Endothelial nitric oxide synthase-enhancing G-protein coupled receptor antagonist inhibits pulmonary artery hypertension by endothelin-1-dependent and endothelin-1-independent pathways in a monocrotaline model [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2014, 30(6):267-278.
- [18] Satwiko MG, Ikeda K, Nakayama K, et al. Targeted activation of endothelin-1 exacerbates hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465(3):356-362.
- [19] Sun XZ, Li SY, Tian XY, et al. Effect of Rho kinase inhibitor fasudil on the expression ET-1 and NO in rats with hypoxic pulmonary hypertension[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2019, 71(1):3-8.
- [20] Saleh D, Furukawa K, Tsao MS, et al. Elevated expression of endothelin-1 and endothelin-converting enzyme-1 in idiopathic pulmonary fibrosis: possible involvement of proinflammatory cytokines[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1997, 16(2):187-193.
- [21] Garcia-Morales LJ, Chen NY, Weng T, et al. Altered Hypoxic-Adenosine Axis and Metabolism in Group III Pulmonary Hypertension[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 54(4):574-583.
- [22] Farkas L, Gaudie J, Voelkel N, et al. Pulmonary Hypertension and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Tale of Angiogenesis, Apoptosis, and Growth Factors[J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2011, 45(1):1-15.
- [23] Farkas L, Farkas D, Ask K, et al. VEGF ameliorates pulmonary hypertension through inhibition of endothelial apoptosis in experimental lung fibrosis in rats [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2009, 119(5):1298-311.
- [24] Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1):1801904.
- [25] Song JW, Song JK, Kim DS. Echocardiography and brain natriuretic peptide as prognostic indicators in idiopathic pulmonary fibrosis, *Respir Med*, 2008, 102:1305-1310.
- [26] Zheng YG, Yang T, Xiong CM, et al. Platelet distribution width and mean platelet volume in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Heart Lung Circ*, 2015, 24(6):566-572.
- [27] 谭洁, 田霞, 韩峰, 等. mi R-29b 介导的 TGF- β /Smad 信号通路对大鼠肝纤维化进程的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(1):168-173.
- [28] 任朝凤, 杨丽芬, 刘芬, 等. 介入下肺动脉造影血管测量参数在慢性血栓栓塞性肺动脉高压中的应用价值[J]. *昆明医科大学学报*, 2019, 40(10):146-149.
- [29] Subias PE. Comments on the 2017 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension [J]. *Revista Española de Cardiología*, 2017, 69(2):102-108.
- [30] 郭晓娟, 刘明熙, 马展鸿, 等. 无创技术评估肺动脉高压患者右心功能的相关性分析[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(43):3528-3531.
- [31] 朱桂敏, 马士红, 李秀娟, 等. 实时三维超声心动图评价房间隔缺损合并肺动脉高压手术前后右室功能的研究[J]. *临床超声医学杂志*, 2018, 20(2):73-76.
- [32] 林敏杰, 张英为, 陈露露, 等. 肺纤维化合并肺气肿与特发性肺纤维化临床特点的比较[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2020, 19(6):548-553.
- [33] Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(8):e13-e64.
- [34] Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *The New England journal of medicine*, 2010, 363(7):620-628.
- [35] Ghofrani AH, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension; a randomised controlled trial [J]. *The Lancet*, 2002, 360(9337):895-900.
- [36] Behr J, Nathan SD, Wuyts WA, et al. Efficacy and Safety of Sildenafil Added to Pirfenidone in Patients with Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) and Risk of Pulmonary Hypertension (PH) [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(1):85-95.
- [37] Nathan SD. Nintedanib and Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Echoes of the Past, Lessons for the Future*[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2019, 200(12):1459-1461.
- [38] Aaron W, Ricardo JR, Thenappan T, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease [J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 384(4):325-334.
- [39] Kabir I, Zhang X, Dave JM, et al. The age of bone marrow dictates the clonality of smooth muscle-derived cells in atherosclerotic plaques [J]. *Nat Aging*, 2023, 3(1):64-81.