

先天性心脏病相关肺动脉高压的代谢重编程机制与精准医疗新策略

温雪姣¹, 肖根发^{2*}

¹赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院心脏医学中心, 江西 赣州

收稿日期: 2026年1月6日; 录用日期: 2026年1月30日; 发布日期: 2026年2月9日

摘要

先天性心脏病相关肺动脉高压(PAH-CHD)的发病机制已超越传统血流动力学模型, 转变为以代谢重编程为核心的复杂网络疾病。本综述系统阐述代谢重编程作为整合遗传易感性、血流动力学应激和免疫炎症反应的核心枢纽, 驱动肺血管重塑的分子机制。重点论述糖酵解、谷氨酰胺代谢、线粒体功能障碍及脂代谢异常等关键代谢通路的改变如何通过影响细胞能量供应、生物合成及表观遗传调控, 主动促进疾病进展。并进一步总结了基于代谢组学的生物标志物发现、代谢-免疫交互作用的最新证据, 以及多组学整合在解析疾病异质性中的应用。最后, 展望了靶向代谢通路的新颖治疗策略及迈向精准医疗的具体路径, 旨在为PAH-CHD的机制研究与临床防治提供全新视角。

关键词

先天性心脏病, 肺动脉高压, 代谢重编程, 免疫代谢, 多组学, 精准医疗

Metabolic Reprogramming Mechanisms and Precision Medicine Strategies for Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease

Xuejiao Wen¹, Genfa Xiao^{2*}

¹First Clinical Medical College, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Cardiology Center, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: January 6, 2026; accepted: January 30, 2026; published: February 9, 2026

*通讯作者。

文章引用: 温雪姣, 肖根发. 先天性心脏病相关肺动脉高压的代谢重编程机制与精准医疗新策略[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 1877-1883. DOI: 10.12677/acm.2026.162582

Abstract

The pathogenesis of congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension (PAH-CHD) has moved beyond the traditional hemodynamic model, evolving into a complex network disease centered on metabolic reprogramming. This review systematically elaborates on the molecular mechanisms by which metabolic reprogramming acts as a core hub integrating genetic susceptibility, hemodynamic stress, and immune-inflammatory responses to drive pulmonary vascular remodeling. It focuses on how alterations in key metabolic pathways—including glycolysis, glutamine metabolism, mitochondrial dysfunction, and lipid metabolism disorders—actively promote disease progression by affecting cellular energy supply, biosynthesis, and epigenetic regulation. Furthermore, this paper summarizes the discovery of metabolomics-based biomarkers, the latest evidence of metabolism-immune crosstalk, and the application of multi-omics integration in deciphering disease heterogeneity. Finally, it proposes novel therapeutic strategies targeting metabolic pathways and specific approaches toward precision medicine, aiming to provide a brand-new perspective for the mechanistic research, clinical prevention, and treatment of PAH-CHD.

Keywords

Congenital Heart Disease, Pulmonary Arterial Hypertension, Metabolic Reprogramming, Immune Metabolism, Multi-Omics, Precision Medicine

Copyright © 2026 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 Arterial Hypertension, PAH)是指由多种病因和不同发病机制所致肺血管结构或功能改变,引起肺血管阻力和肺动脉压力升高的临床和病理生理综合征,进一步发展成右心衰竭甚至死亡[1]。根据2022年欧洲心脏病学会/欧洲呼吸学会(ESC/ERS)指南,其血流动力学诊断标准为:静息状态下平均肺动脉压(mPAP) > 20 mmHg,肺小动脉楔压(PAWP) ≤ 15 mmHg,且肺血管阻力(PVR) > 2 Wood单位[2]。先天性心脏病相关肺动脉高压(PAH-CHD)是PAH的重要亚型,在我国尤为常见。随着先天性心脏病(CHD)患者生存期的显著延长,PAH-CHD已成为影响患者长期预后的关键因素,构成严峻的公共卫生挑战[3]。

传统上,PAH-CHD的病理生理学认知聚焦于左向右分流引发的肺血流量和压力负荷增加。然而,这一模型无法解释为何在相似血流动力学负荷下,仅部分患者进展为严重PAH。近年研究揭示,遗传背景与免疫炎症异常在疾病发生中扮演关键角色[4]。更为重要的是,一个新兴的整合性理论指出,细胞与机体水平的“代谢重编程”是连接上游遗传、血流动力学及炎症因素与下游肺血管病理表型的共同通路和核心执行机制[5]。本综述旨在系统论证以下核心观点:在PAH-CHD中,代谢重编程是一个主动驱动疾病发生与演进的核心枢纽。它整合多种致病信号,通过重塑肺血管细胞(内皮细胞、平滑肌细胞、周细胞等)的代谢稳态,最终执行不可逆的血管重塑程序。下文将围绕此框架,评述关键证据,并展望精准医疗的转化前景。

2. 流行病学与临床挑战

全球疾病负担数据显示,PAH的患病率与疾病负担持续增长。在中国,PAH-CHD患者基数庞大,

是动脉性 PAH 的最常见类型。尽管靶向药物治疗取得了进展, 但 PAH-CHD 患者仍面临诊断延迟(因症状隐匿)、治疗不足及经济负担沉重等多重困境, 其长期生存率仍有提升空间[6]。这种临床现状迫切要求深入理解疾病本质, 开发早期诊断工具和高效疗法。对代谢重编程机制的深入探索, 正为应对这些挑战提供了全新的视角和潜在的干预突破口。

3. 发病机制: 代谢重编程作为整合核心

PAH-CHD 的发病可理解为“多重打击”模型, 其中代谢重编程居于中心整合地位。

3.1. 始动与易感因素: 血流动力学与遗传背景

左向右分流导致的肺循环高流量和高压力是明确的始动因素, 异常剪切力导致内皮损伤, 启动血管重构[7]。其可通过激活 Piezo1 等机械敏感通道, 经 AMPK/HIF-1 α 信号轴驱动内皮细胞代谢重编程, 即从氧化磷酸化向糖酵解(Warburg 效应)转换[8]。即使手术修补了心脏缺损, 恢复了正常血流, 这种异常的代谢模式仍然会部分持续, 并可能表现为脂肪酸代谢的异常[9]。而遗传背景则奠定了易感基础, 除经典的骨形态发生蛋白受体 2 型(BMPR2)基因突变外[10], 近期研究在 PAH-CHD 患者中亦发现 TBX4、SOX17 等基因变异, 这些遗传缺陷降低了肺血管应对应激的阈值[11]。值得注意的是, BMPR2 信号通路 with 细胞代谢, 特别是脂肪酸 β -氧化, 存在直接调控关系, 初步揭示了遗传与代谢的内在联系[12]。

3.2. 放大器: 免疫炎症反应

先天与适应性免疫系统的异常激活是疾病进展的“放大器”。PAH-CHD 患者外周血及肺组织存在 T 细胞亚群失衡、促炎细胞因子(如 IL-6、IL-1 β)升高及自身免疫现象。单细胞转录组学分析进一步揭示了 T 细胞受体信号、NF- κ B 通路等在肺血管微环境中的活化[13]。代谢重编程的发现, 为理解血流动力学应激如何触发并维持这种慢性炎症状态提供了关键连接。

3.3. 核心枢纽: 代谢重编程的多元表现

代谢重编程是驱动血管重构的核心引擎, 表现为系统性及细胞层面的广泛代谢失调。

糖代谢异常: 肺血管细胞表现出了明显的“瓦博格效应”, 即有氧糖酵解增强。关键酶如丙酮酸激酶 M2 型(PKM2)、己糖激酶 2 (HK2)表达上调, 不仅快速产生 ATP, 还为生物合成提供前体。糖酵解产物乳酸不仅是能量底物, 还可作为组蛋白乳酸化的修饰剂, 直接调控促增殖基因表达, 连接代谢与表观遗传[14]。

线粒体功能障碍与脂代谢紊乱: PAH 肺血管细胞线粒体存在动力学异常、膜电位下降和活性氧(ROS)过度产生。功能失调的线粒体导致脂肪酸氧化受阻, 转而促进脂质合成与积累。脂质堆积不仅提供膜生成原料, 其过氧化产物更可触发一种铁依赖的新型细胞死亡——铁死亡(Ferroptosis), 直接加剧血管内皮损伤和平滑肌细胞增殖[15]。

氨基酸代谢重塑: 谷氨酰胺分解代谢增强, 为三羧酸循环回补中间产物, 支持生物合成。色氨酸代谢通过吡啶胺 2,3-双加氧酶 1 (IDO1)过度活化向犬尿氨酸途径倾斜, 消耗微环境色氨酸抑制 T 细胞功能, 其代谢产物犬尿氨酸还具有直接促血管细胞增殖的作用, 形成免疫抑制微环境[16]。

3.4. 新兴视角: 细胞器交互与代谢对话

研究前沿已深入到亚细胞器交互水平。线粒体 - 内质网结构偶联(MAMs)是调控细胞内钙稳态、脂质转运及线粒体动力学的关键平台。PAH 中 MAMs 功能紊乱, 导致钙信号异常和脂毒性应激, 加剧线粒体功能障碍和细胞凋亡抵抗[17]。此外, 单细胞技术揭示了肺血管壁内存在代谢高度异质性的细胞亚群[18]。

例如, 一类高表达乳酸转运蛋白 MCT4 的平滑肌细胞亚群在病变部位扩增, 它们通过分泌乳酸以“代谢旁观者效应”影响邻近细胞, 共同驱动重构进程[19] [20]。

4. 代谢组学与多组学整合: 解码疾病的新语言

代谢组学通过系统分析生物体内小分子代谢物, 能够最直观地反映病理生理状态, 在 PAH-CHD 研究中发挥重要作用[21]。

4.1. 疾病特征代谢谱与生物标志物

多项研究描绘了 PAH-CHD 的独特血浆代谢谱[22]。Xu 等人利用核磁共振技术发现, PAH-CHD 患者血浆中乳酸、丙氨酸、胆碱等水平显著改变, 基于此构建的诊断模型具有良好的鉴别能力(AUC = 0.89) [23]。He 等人的动态监测研究发现, CHD 缺损修补术后, 患者血浆中乳酸、琥珀酸及多种酰基肉碱水平发生显著回调, 直接证明了代谢紊乱与疾病状态的功能性关联[24]。这些循环代谢物有潜力成为无创诊断、预后评估或疗效监测的生物标志物。

4.2. 揭示代谢 - 免疫交互核心通路

代谢组学与转录组学的联合分析, 深刻揭示了代谢重编程如何塑造免疫微环境。Wang 等人发现, PAH-CHD 患者单核细胞中糖酵解关键酶表达与 CD8⁺ T 细胞耗竭标志物(PD-1, TIM-3)水平正相关, 提示免疫细胞的代谢重塑共同导致了抑制性微环境[25]。针对色氨酸代谢通路, 吸入式色氨酸羟化酶-1 (TPH-1)抑制剂 TPT-004 在临床前模型中显示出高效、肺部选择性的抗 PAH 效果, 且避免了全身性副作用, 展现了靶向代谢 - 免疫轴的临床转化潜力[26]。

4.3. 多组学整合驱动精准发现

整合基因组、转录组、蛋白质组和代谢组数据的多组学研究, 正系统性地描绘 PAH-CHD 的分子网络。此类研究有助于识别驱动疾病的关键枢纽基因和通路。例如, 在 PAH-VSD 中, 通过多组学分析已明确 cAMP、ECM 受体相互作用、AMPK、缺氧诱导因子 1、PI3K-Akt 信号通路及氨基酸代谢为关键通路 [27]。而在 PAH-CHD 中 GABARAPL2 基因的上调为线粒体自噬的分子机制提供了新线索[28]。这些通过计算生物学发现的靶点, 亟待后续功能实验验证, 但其为理解疾病复杂性和发现新药靶指明了方向。

5. 治疗展望: 靶向代谢的精准策略

基于对代谢枢纽机制的深入理解, 治疗范式正从对症血管扩张转向靶向疾病核心病理。

5.1. 靶向异常代谢通路

调节糖脂代谢: 老药新用策略展现出价值。降脂药物非诺贝特(PPAR α 激动剂)在临床前模型中显示出通过调节肾素 - 血管紧张素系统改善 PAH 的效应[29]。研究也发现, C 型利钠肽(CNP)可通过抑制肺血管周细胞的异常糖酵解和嘧啶合成, 遏制其过度增殖[30]。

干预铁死亡: 铁死亡抑制剂(如 Ferrostatin-1)在动物模型中能有效减轻肺血管重塑, 因此, 靶向铁死亡通路成为极具潜力的新策略[15]。

5.2. 基于疾病修饰的新型疗法

激活素信号通路抑制剂 Sotatercept 通过再平衡 BMPR2 信号, 在III期临床试验中显著改善 PAH 患者运动耐量和临床结局, 标志着疾病修饰疗法的重大突破[31]。

5.3. 治疗方案的优化与个性化

网状 Meta 分析为临床决策提供了高级别证据。例如, 在不同前列环素类药物中, 曲前列环素在降低全因死亡率方面表现突出, 而依前列醇在改善血流动力学和运动耐量方面可能更优[32]。这提示需根据患者的具体治疗目标(改善生存 vs 改善症状/血流动力学)个性化选择药物。

5.4. 关注 PAH-CHD 患者的特殊性

目前, 围绕 PAH-CHD 患者围手术期的一项研究通过代谢组学分析揭示了支链脂肪酸氧化等通路的动态变化, 为疾病监测提供了新思路[24]。并且三联血管舒张疗法已被证实对 PAH/CHD 患者安全有效, 其在非艾森曼格综合征等特定亚组中获益更加显著[33]。此外, 由于 PAH-CHD 患者右心室具有独特的代谢适应性[34], 因此针对此类患者, 具有改善右心室功能潜力的代谢调节药物(如 SGLT2 抑制剂)或许有效[35]。

6. 当前挑战与未来方向

尽管前景广阔, 该领域仍面临挑战: 1) 样本与异质性: 现有研究样本量小, 且 PAH-CHD 本身(解剖类型、分流状态、手术史)异质性强, 影响结论普适性; 2) 技术标准化: 组学技术流程缺乏统一标准, 数据难以整合共享; 3) 机制深度: 多数发现停留在关联层面, 缺乏严谨的因果机制验证; 4) 转化壁垒: 从靶点到临床应用的路径漫长。

为应对挑战, 未来研究应聚焦于: 1) 定义代谢亚型: 利用无监督聚类分析大规模中国 PAH-CHD 队列的代谢组数据, 识别“糖酵解主导型”、“脂代谢紊乱型”等内在亚型, 并关联其临床预后与治疗反应, 实现精准分型; 2) 构建高级验证模型: 利用患者来源的诱导多能干细胞(iPSCs), 经定向诱导分化为肺血管细胞, 构建三维类器官或“器官芯片”模型, 用于高通量验证候选生物标志物和药物筛选; 3) 开展机制驱动的临床试验: 设计前瞻性研究, 验证特定代谢标志物组合(如乳酸、S1P、特定脂质)用于早期预警、风险分层和疗效监测的价值。探索基于代谢亚型选择靶向药物(如对高糖酵解亚型试用 HK2 抑制剂)的个性化治疗策略。

7. 结论

综上所述, 代谢重编程是整合遗传、血流动力学及免疫信号, 驱动 PAH-CHD 发生发展的核心枢纽机制。代谢组学及多组学整合研究为解码这一复杂性提供了强大工具, 并已识别出具有前景的生物标志物和新型治疗靶点。面对挑战, 通过建立大规模队列、发展高级疾病模型、开展精准临床试验, 有望迎来一个以代谢分型为基础的 PAH-CHD 精准医疗新时代, 最终改善患者预后。

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] Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M.M., Badagliacca, R., Berger, R.M.F., Brida, M., *et al.* (2022) 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on Rare Respiratory Diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal*, **43**, 3618-3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- [3] 刘明波, 何新叶, 杨晓红, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2023》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2024, 29(4): 305-324.

- [4] Rabinovitch, M. (2012) Molecular Pathogenesis of Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 4306-4313. <https://doi.org/10.1172/jci60658>
- [5] Sutendra, G. and Michelakis, E.D. (2014) The Metabolic Basis of Pulmonary Arterial Hypertension. *Cell Metabolism*, **19**, 558-573. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.01.004>
- [6] 罗勤, 柳志红, 奚群英, 等. 中国动脉型肺动脉高压患者生存现状调查[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(11): 1111-1115.
- [7] 常开丽, 刘演龙, 李昇铃, 等. 先天性心脏病相关性肺动脉高压[J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(1): 1-8.
- [8] 罗海云, 林子英. 机械敏感性通道 Piezo1 上调参与高剪切力诱导的肺动脉高压[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(1): 26.
- [9] Yan, Y., He, Y., Chen, J., Fu, Y., Liu, S., Hua, L., *et al.* (2021) Plasma Metabolomics in Perioperative Period of Defect Repair in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease. *European Heart Journal*, **42**, ehab724.1868. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.1868>
- [10] Evans, J.D.W., Girerd, B., Montani, D., Wang, X., Galiè, N., Austin, E.D., *et al.* (2016) BMPR2 Mutations and Survival in Pulmonary Arterial Hypertension: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, **4**, 129-137. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(15\)00544-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00544-5)
- [11] Zhu, N., Swietlik, E.M., Welch, C.L., Pauciuolo, M.W., Hagen, J.J., Zhou, X., *et al.* (2021) Rare Variant Analysis of 4241 Pulmonary Arterial Hypertension Cases from an International Consortium Implicates FBLN2, PDGFD, and Rare De Novo Variants in Pah. *Genome Medicine*, **13**, Article No. 80. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00891-1>
- [12] Morrell, N.W., Aldred, M.A., Chung, W.K., Elliott, C.G., Nichols, W.C., Soubrier, F., *et al.* (2019) Genetics and Genomics of Pulmonary Arterial Hypertension. *European Respiratory Journal*, **53**, Article ID: 1801899. <https://doi.org/10.1183/13993003.01899-2018>
- [13] Saygin, D., Tabib, T., Bittar, H.E.T., Valenzi, E., Sembrat, J., Chan, S.Y., *et al.* (2020) Transcriptional Profiling of Lung Cell Populations in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Pulmonary Circulation*, **10**, 1-15. <https://doi.org/10.1177/2045894020908782>
- [14] Zhang, R.Y., Liu, J., Sun, Y., *et al.* (2022) [Metabolic Reprogramming in Pulmonary Hypertension]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, **45**, 313-317.
- [15] Kazmirczak, F., Vogel, N.T., Prisco, S.Z., Patterson, M.T., Annis, J., Moon, R.T., *et al.* (2024) Ferroptosis-Mediated Inflammation Promotes Pulmonary Hypertension. *Circulation Research*, **135**, 1067-1083. <https://doi.org/10.1161/circresaha.123.324138>
- [16] Cai, Z., Tu, L., Tian, S., Deng, L., Fu, Y., Phan, C., *et al.* (2025) IDO-1 Promotes Pulmonary Vascular Remodeling via Kynurenine Pathway in Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American Heart Association*, **14**, e040896. <https://doi.org/10.1161/jaha.124.040896>
- [17] Chaturvedi, G., Dubey, N., Panchbhai, P., Singh, S., Singh, R., Baitha, U., *et al.* (2026) Mitochondrial-ER Crosstalk: An Emerging Mechanism in the Pathophysiology of Pulmonary Arterial Hypertension. *Mitochondrion*, **86**, Article D: 102094. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2025.102094>
- [18] Li, Y., Zhang, Y., Han, B., Xue, L., Wei, Y. and Li, G. (2024) Single-Cell Sequencing Confirms the Association of ANRIL with the Increased Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration Gene Signatures in Pulmonary Artery Hypertension in *Silico*. *Advances in Medical Sciences*, **69**, 217-223. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2024.04.002>
- [19] Bermes, D.G. (2022) Role of Lactate Transporters in Pulmonary Hypertension. Ph.D. Thesis, Justus-Liebig-Universität Gießen.
- [20] Duan, Q., Zhang, S., Wang, Y., Lu, D., Sun, Y. and Wu, Y. (2022) Proton-Coupled Monocarboxylate Transporters in Cancer: From Metabolic Crosstalk, Immunosuppression and Anti-Apoptosis to Clinical Applications. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article 1069555. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1069555>
- [21] DeBerardinis, R.J. and Keshari, K.R. (2022) Metabolic Analysis as a Driver for Discovery, Diagnosis, and Therapy. *Cell*, **185**, 2678-2689. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.029>
- [22] Chen, C., Luo, F., Wu, P., Huang, Y., Das, A., Chen, S., *et al.* (2020) Metabolomics Reveals Metabolite Changes of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension in China. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 2484-2496. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14937>
- [23] Xu, B., Huang, C., Zhang, C., Lin, D. and Wu, W. (2022) NMR-Based Metabolomic Analysis of Plasma in Patients with Adult Congenital Heart Disease and Associated Pulmonary Arterial Hypertension: A Pilot Study. *Metabolites*, **12**, Article 845. <https://doi.org/10.3390/metabo12090845>
- [24] He, Y., Yan, Y., Chen, J., Liu, S., Hua, L., Jiang, X., *et al.* (2021) Plasma Metabolomics in the Perioperative Period of Defect Repair in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease. *Acta Pharmacologica Sinica*, **43**, 1710-1720. <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00804-3>

- [25] Tomaszewski, M., Styczeń, A., Krysa, M., Michalski, A., Morawska-Michalska, I., Hymos, A., *et al.* (2024) Lymphocyte Involvement in the Pathology of Pulmonary Arterial Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 13455. <https://doi.org/10.3390/ijms252413455>
- [26] Legchenko, E., Chouvarine, P., Hysko, K., Qadri, F., Wesolowski, R., Specker, E., *et al.* (2025) Inhalation of the Novel Tryptophan Hydroxylase 1 Inhibitor TPT-004 Alleviates Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **73**, 288-298. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2024-0365oc>
- [27] Yuan, C., Chen, H., Hou, H., Wang, J., Yang, Q. and He, G. (2020) Protein Biomarkers and Risk Scores in Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Ventricular Septal Defect: Integration of Multi-Omics and Validation. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **319**, L810-L822. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00167.2020>
- [28] 李菲菲, 黄钰钦, 陈若霞, 等. 肺动脉高压相关线粒体自噬生物标志物及其作用的分析与验证[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(3): 419-429.
- [29] Rada-Pascual, K.M., Zúniga-Muñoz, A.M., Alvarez-Alvarez, Y.Q., Del Valle-Mondragón, L., Rubio-Gayosso, I., Martínez-Olivares, C.E., *et al.* (2025) Fenofibrate as a Modulator of the Renin-Angiotensin System in Su/Hx-Induced Pulmonary Arterial Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 10251. <https://doi.org/10.3390/ijms262110251>
- [30] Noh, M., Mitra, A., Krebes, L., Schmitz, W., Dudek, J., Agarwal, S., *et al.* (2025) C-Type Natriuretic Peptide Attenuates Enhanced Glycolysis and De Novo Pyrimidine Synthesis in Pericytes of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Communications Biology*, **8**, Article No. 1199. <https://doi.org/10.1038/s42003-025-08661-0>
- [31] Humbert, M., McLaughlin, V., Gibbs, J.S.R., Gomberg-Maitland, M., Hoeper, M.M., Preston, I.R., *et al.* (2021) Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*, **384**, 1204-1215. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2024277>
- [32] Saleh, K.M., Mallat, J., Mohammed, S., Bodi, G., Alazazzi, H., Salim, S., *et al.* (2025) Comparative Efficacy and Safety of Prostacyclin Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article 1643220. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1643220>
- [33] Luna-Lopez, R., Segura de la Cal, T., Sarnago Cebada, F., Martín de Miguel, I., Hinojosa, W., Cruz-Utrilla, A., *et al.* (2023) Triple Vasodilator Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease. *Heart*, **110**, 346-352. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2023-323015>
- [34] Smith, M.A., Guardado, E.S., Boehme, J., Datar, S.A., Maltepe, E., Swami, N., *et al.* (2025) Microvascular Preservation and Cardiomyocyte Hyperplasia Underlie Adaptive Right Ventricle Development in Congenital Heart Disease-Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **329**, H907-H919. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00181.2025>
- [35] Neijenhuis, R.M.L., MacDonald, S.T., Zemrak, F., Mertens, B.J.A., Dinsdale, A., Hunter, A., *et al.* (2024) Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Adults with Congenital Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, **83**, 1403-1414. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.02.017>