

肺动脉高压患儿皮下泵入曲前列尼尔护理研究进展

莫爱媛¹, 吕云芬¹, 邓含芳^{2,3}, 李僊僊^{2,3}

摘要:总结肺动脉高压患儿皮下泵入曲前列尼尔的研究现状,皮下泵入曲前列尼尔的应用优势、耐受性影响因素、疼痛管理、面临的挑战及未来展望,为临床医护人员进行皮下泵入曲前列尼尔管理提供参考。

关键词:儿童; 肺动脉高压; 曲前列尼尔; 靶向药物; 生物利用度; 肺血流动力学; 心功能; 用药护理; 综述文献

中图分类号:R473.72 **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2025.01.111

Research progress on nursing care of children with pulmonary arterial hypertension during subcutaneous infusion of treprostinil

Mo Aiyuan, Lü Yunfen, Deng Hanfang, Li Xuanxuan. Department of Cardiovascular Diseases, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Abstract: This article summarizes the research status of subcutaneous infusion of in children with pulmonary arterial hypertension, including its application advantages, tolerance influencing factors, pain management, current nursing challenges and prospects, etc., providing a reference for clinical medical staff to manage patients treated with subcutaneous infusion of treprostinil.

Keywords: children; pulmonary arterial hypertension; treprostinil; targeted drugs; bioavailability; pulmonary hemodynamics; cardiac function; medication care; literature review

肺动脉高压(Pulmonary Arterial Hypertension, PAH)是以肺血管阻力进行性增高为主要特征,最终导致右心衰竭和过早死亡的一组疾病^[1-3],其疾病症状也影响到患者身体机能、心理健康及社会活动^[4]。虽然目前的医疗技术不断进步,但肺动脉高压患儿的长期生存率不容乐观。国外登记注册研究报告的肺动脉高压患儿 1、3、5 年生存率分别为 86%~96%、82%~85%、64%~74%^[5]。我国肺动脉高压患儿 1、3、5 年生存率分别为 91.0%、81.1%和 74.9%,与西方国家基本相似,10 年生存率仅 55.7%^[6],低于成人肺动脉高压患者(63.2%)^[7-8]。针对肺动脉高压患者较低的长期生存率,相关临床研究相继开展,致力于从病因与发病机制、药物治疗、手术治疗与介入治疗等多个方面改善患者的生存质量。其中前列环素类靶向药物在肺动脉高压的治疗中起重要作用^[9-10],欧美国家肺动脉高压指南推荐 NYHA 心功能Ⅲ、Ⅳ级患者一线治疗持续静脉输注前列环素类似物,其中曲前列尼尔是目前我国唯一批准的应用于静脉和皮下的药物^[11-12],可明显降低肺动脉高压患者肺动脉压力,改善心功能和生活质量,延长生存期^[13-14]。该药在肺动脉高压成人患者中得到广泛应用,但国内肺动脉高压患儿临床应用和护理的经验有限^[15]。本文综述肺动脉高压患儿皮下泵入曲前列尼尔的研究进展,以期对相关研究和临床实践提供参考。

1 皮下泵入曲前列尼尔的应用优势

严重肺动脉高压患儿需要使用肠外前列环素(依

前列醇和曲前列醇)治疗,可改善肺动脉高压患儿的症状、运动能力、肺血流动力学水平,提高生存率^[13]。然而静脉注射依前列醇和曲前列醇需要通过中心静脉导管(Central Venous Catheter, CVC)进行。研究显示,在接受静脉注射前列环素的患儿中,每 1 000 根 CVC 平均每天出现 1.73 例并发症,包括药物不良反应、血行感染、血栓形成等^[16]。曲前列尼尔作为合成的前列环素类似物,消除半衰期为 4 h,能快速且全面地被吸收,生物利用度为 100%^[17-18]。Levy 等^[19]研究发现在皮下泵入曲前列尼尔治疗的 48 例肺动脉高压患儿中,40 例(83.3%)心功能分级、6 分钟步行试验、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和肺血管阻力有显著改善。该研究证明皮下泵入曲前列尼尔是治疗肺动脉高压患儿的有效方法。国内外研究表明,肺动脉高压患儿尤其是重症患儿,持续皮下泵入曲前列尼尔具有显著的有效性和安全性,且患儿耐受性良好^[20-21]。

在经济负担方面,美国一项研究表明,使用曲前列尼尔费用明显低于依前列醇,依前列醇的启用需要更多检验和影像费用,以及服务相关的费用,如医院病房和护理费用。曲前列尼尔启用的住院费用比依前列醇启用的住院费用低 39%,且患者住院时间较短,资源利用率较高^[22]。因此,相比于前列环素静脉注射,皮下泵入曲前列尼尔具有安全性高^[23-24]、不良反应较少、生物利用度高^[25]、节省就医费用及医疗资源成本等优点,是目前儿科使用前列环素的首选方法。皮下泵入曲前列尼尔在治疗肺动脉高压方面具有显著优势和广泛的应用前景,未来通过不断探索新的研究方向和优化治疗方案,有望进一步提高肺动脉高压患儿的治疗效果和生活质量。

2 皮下泵入曲前列尼尔不耐受的相关因素

药物不耐受通常指个体在使用某种药物或治疗方

作者单位:上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 1. 心内科 2. 心胸外科(上海,200127);3. 上海交通大学护理学院

通信作者:吕云芬,lvyunfen@scmc.com.cn

莫爱媛:女,本科,主管护师,lucamo@163.com

收稿:2024-07-12;修回:2024-09-25

法时,出现无法继续承受或接受的情况^[26]。尽管皮下泵入部位维护和疼痛管理策略取得进展,但部分肺动脉高压患儿未能耐受皮下泵入曲前列尼尔。常见的原因包括顽固性输注部位疼痛、频繁的皮下泵入部位改变和严重的局部皮肤反应等^[27]。临床随访过程中也发现部分肺动脉高压患儿未能耐受皮下泵入曲前列尼尔,但现有研究中关于肺动脉高压患儿皮下泵入曲前列尼尔不耐受的影响因素主要集中在药物不良反应、输注技术等方面,这些因素并不能完全解释所有患儿的不耐受现象。因此,未来还需深入探索相关因素,以便开展精准干预,提高患儿耐受性,改善其疾病预后。

3 皮下泵入曲前列尼尔的疼痛管理

皮下泵入曲前列尼尔最常见的可预见的不良反应是输注部位疼痛^[28-29],大多数连续皮下泵入曲前列尼尔的患儿会出现输注部位反应和(或)输注部位疼痛,主要反应包括发红、炎症和不适,疼痛高发时间段通常在新部位输注后的第2~5天^[30]。国外一项研究显示,85%的肺动脉高压患者描述了输注部位疼痛,其中高达23%接受皮下曲前列醇治疗的患者由于疼痛没有得到良好控制而停止长期使用^[30]。曲前列醇的使用效率取决于输注部位的维持和疼痛控制^[31-32],因此需要制订特定的策略来进行曲前列尼尔皮下泵入疼痛管理,以减少疼痛或将疼痛降低到可接受水平。为降低输注部位疼痛强度和持续时间,国外的最佳证据推荐使用非药物治疗方法、非处方药和处方药相结合等方式。

3.1 非药物治疗方法 据报道,美国11所儿童肺动脉高压治疗中心72%的护理专家一致认为,药物输注速率是皮下泵入部位疼痛的关键因素^[30]。此外,一项针对皮下泵入曲前列尼尔护理的最佳实践总结也强烈推荐通过提高药物浓度来减少所需输注药物的体积^[33],进而缓解患儿的疼痛感。因此,根据患儿病情,通过精细调整皮下输注的药物浓度和速率,可以有效地减轻其疼痛感受。国外肺动脉高压治疗中心的相关经验也广泛推荐非药物治疗,其中使用冰袋被证实为最有效的方法之一^[34],能够显著缓解疼痛。注射前将冰袋放置到注射部位5~10 s,然后取下冰袋,在冷敷部位进行消毒、注射,缓慢推注^[35]。此外改变皮下输注针的型号和形状,更换输注位置、减少频次也是减轻输注部位疼痛的重要护理措施^[25]。

3.2 药物治疗 目前我国尚未形成肺动脉高压患儿曲前列尼尔皮下输注部位疼痛药物治疗标准或指南,国外肺动脉高压治疗中心经验总结表明,减轻曲前列尼尔皮下泵入部位反应和疼痛的药物以各类全身与局部镇痛药物为主^[27],全身疼痛管理药物包括系统性非阿片类镇痛药物(乙酰氨基酚/布洛芬)及系统性抗组胺药(长效第二代H₁阻滞剂,如西替利嗪)、阿片类药物(可待因)等^[19]。根据国外儿童肺动脉高压中心诊疗经验总结,新部位放置导管的第1~7天考虑使用H₁受体阻断剂和/或H₂受体阻断剂,新部位放置导管的第7~10天推荐使用对乙酰氨基酚和/或

布洛芬,在疼痛高峰日或需要时可全天候给予;对于频繁更换部位或有明显输注部位反应/疼痛的患儿,考虑长期或持续使用^[23]。但上述药物使用剂量、频率等后续还需进行进一步证据总结,结合中国肺动脉高压患儿实际情况形成中国临床治疗指南,以期为治疗及护理患儿皮下输注部位疼痛提供参考。局部药物使用也有助于减轻其输注部位疼痛,在置入导管前使用局部麻醉药膏(利多卡因、普鲁卡因)、皮质类固醇喷雾剂(如氟替卡松)涂或喷于皮肤上,可缓解患儿不耐受症状。其中利多卡因等麻醉贴剂在输注曲前列尼尔12 h时用药1次、12 h后停药1次的情况下,效果良好;对于无法提前放置贴剂或置管部位有明显红肿、肿胀和疼痛的患儿可考虑在置入导管前局部使用皮质类固醇喷雾剂,相比皮质类固醇霜剂,该喷雾剂不油腻,不会干扰敷料的粘附性^[23]。此外,一些中心仅在更换新部位1周内(峰值疼痛时间)使用神经痛缓解药,而其他中心则连续使用神经痛缓解药并在峰值疼痛日增加使用频率或剂量,从而改善疼痛症状;对于置管新部位引起的明显肿胀或瘙痒,可考虑使用局部抗组胺霜(二苯环己三酮霜);对置入导管感觉异常痛苦患儿,可以考虑使用局部麻醉药膏^[23]。

4 皮下泵入曲前列尼尔的皮肤护理

4.1 皮下泵入部位的选择 婴儿皮下泵入部位一般选择大腿正面、侧面以及上臂^[23]。这些部位神经和血管分布相对较少,能够降低输注时误伤的风险,有助于药物更好地被吸收,减少药液外渗的风险;同时大腿正面和侧面相对容易暴露和固定,便于医护人员进行注射操作;而幼儿和学龄前儿童推荐首选上臂及腹部作为皮下输注部位^[23];学龄期儿童和青少年推荐首选腹部、侧腹/臀部上方^[23]、手臂背面等。这些部位皮肤相对平坦且便于固定输注装置,能有效降低输注装置移位与脱落风险,同时能够满足患儿日常肢体活动的需要。

4.2 皮下泵入部位的维护 曲前列尼尔皮下泵入部位的维护时间点包括放置前、放置期间。放置前皮肤通常使用乙醇消毒输注区域,如患儿有多部位感染病史,可考虑使用氯己定进行局部消毒^[36]。在放置期间应尽可能延长同一部位输注时间,避免频繁更换。更换输注部位的局部指征包括漏液、脓液、恶臭、严重炎症、出血、硬结等^[37],若患儿出现其他特定症状和体征如肺动脉高压症状加重、睡眠部位出现新的红肿或疼痛、发痒或湿润等,也需轮换输注部位;若输注装置不慎被拉出,应考虑在其原输注部位附近(5 cm左右)重新放置输注装置以减少局部反应和疼痛;此外放置期间也可根据需要使用透明敷料固定,防止导管移位。同时在放置期间应保持输注部位干燥,在淋浴时使用防水敷料避免输注部位浸水。

5 皮下泵入曲前列尼尔治疗所面临的护理挑战 and 展望

5.1 进一步健全儿科肺高压中心及肺动脉高压网络 当诊断策略和治疗标准化时,通过建立管理中心汇

集患儿诊疗数据,肺动脉高压随访管理会有更好的结果。基于此,国外肺动脉高压协会(Pulmonary Hypertension Association, PHA)制订了维护儿童和成人肺动脉高压患者护理标准化管理模式^[38],通过组建多学科团队(包括护士、社会工作者、具有肺动脉高压专业知识的药剂师、协调员、高级实践提供者以及肺动脉高压医生)向患者和家庭提供更全面的护理,改善疾病预后。针对肺动脉高压患儿的管理,美国目前成立了儿科肺动脉高压网络(Pediatric Pulmonary Hypertension Network, PPHNet),PPHNet 是由跨学科临床专家、研究人员和提供者组成的中心网络,采用协作方式改善肺血管疾病儿童的治疗。PPHNet 对美国各州的 13 个儿科肺高压中心进行关于皮下曲前列尼尔使用、部位维护和疼痛管理策略的调查,通过收集和分析标准化实践调查结果,形成正式策略,旨在促进知识共享和实践标准化,最大限度地提高治疗效果,并防止曲前列尼尔停用等不良事件^[23]。通过建立专业的儿科肺高压中心,可以集中优质医疗资源,提高儿童肺动脉高压的诊疗水平,缩短确诊时间,降低误诊率。相较于国外成熟的网络化管理体系,我国儿童肺高压中心及管理网络建设仍处于发展阶段。儿科肺高压中心及肺动脉高压网络的进一步建立健全对于提高儿童肺动脉高压的诊疗水平、推动规范化治疗、促进学术交流与合作以及加强患儿皮下曲前列尼尔用药管理和随访具有重要意义。

5.2 加强患儿随访管理,减轻家庭医疗负担 除了治疗带来的生理反应和不良反应外,肺动脉高压患儿及其家庭成员、照顾者还面临着专科医疗护理资源难以获得以及社会、经济方面的负担。相较于国外,我国肺动脉高压护理中心和接受过肺动脉高压专科培训的护理人员较少,肺动脉高压患儿获得专科护理的机会有限,而生活在偏远地区的儿童受限于交通负担获得紧急专科护理机会更加有限^[39]。此外,研究显示,肺动脉高压治疗的不良反应可能会极大地影响家庭照护能力,从而进一步影响肺动脉高压患儿的生存率,因此,对于其不良反应的随访管理也应予以重视^[40]。通过增强专科医生及护理人员专业知识、建立支持网络、制订照护计划、监测药物反应、改善生活方式等综合措施的实施,有助于促进肺动脉高压患儿获得及时有效的专科护理机会及医疗资源,提高患儿的生存率和生活质量。经济负担方面,曲前列尼尔价格昂贵,国内很多地区尚未纳入医保范围^[41-42]。多数商业保险纳入的可用药物是为成年人设计,儿童通常被排除在肺动脉高压患者援助计划之外,这些因素都增加了患儿获得药物的难度,大部分患儿家庭仍需支付超出其能力范围的治疗费用^[43]。国外肺动脉高压中心专科护士会帮助患者了解报销政策,或协助患者申请肺动脉高压公益援助项目获取免费药物,以确保治疗能够持续进行^[38]。这些中心另设有护士协调员和财务导航员岗位,负责定期与患者讨论治疗过程中的经济负担,对患者进行财务管理以应对长期治疗。

我国肺动脉高压中心尚处于建设中,靶向药物纳入医保的进程也有所加快,但促进肺动脉高压患儿用药医保报销流程的进一步落实,减少家庭经济负担仍然任重道远。

6 小结

肺动脉高压患儿长期生存率低下,前列环素类似物有助于控制其肺动脉高压症状,曲前列尼尔皮下泵入是目前儿科使用前列环素的首选方法。但在临床使用过程中患儿易产生不耐受,影响其治疗效果,因此开展相关的疼痛管理及皮肤护理尤为重要。现有研究中关于肺动脉高压患儿皮下泵入曲前列尼尔不耐受的影响因素探究不够深入和全面,未来研究可从更多角度入手。相较于国外的成熟诊疗体系,我国在肺动脉高压的诊疗领域仍处于发展阶段,亟需进一步加强和完善肺动脉高压中心及网络管理机构的建设;通过建立健全随访系统和医保体系,减轻患儿家庭的经济压力,从而确保患儿能够得到及时、有效的治疗,提高治疗效果,改善生活质量。

参考文献:

[1] van Loon R L, Roofthoof M T, Hillege H L, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005[J]. Circulation, 2011, 124(16): 1755-1764.

[2] 陆一骏, 史苏霞. 肺动脉高压护理的研究进展[J]. 护理学杂志, 2013, 28(15): 87-89.

[3] 徐茁原, 顾虹. 儿童特发性/遗传性肺动脉高压患者靶向药物治疗时期的生存情况分析[J]. 心肺血管病杂志, 2023, 42(12): 1238-1242.

[4] 李哈悦, 刘春丽, 徐燕妮, 等. 病人专家项目干预对肺动脉高压患者自我效能与生活质量的影响[J]. 护理学杂志, 2023, 38(15): 82-86.

[5] Barst R J, McGoon M D, Elliott C G, et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management[J]. Circulation, 2012, 125(1): 113-122.

[6] Qian Y, Quan R, Chen X, et al. Characteristics, long-term survival, and risk assessment of pediatric pulmonary arterial hypertension in China: insights from a national multicenter prospective registry[J]. Chest, 2023, 163(6): 1531-1542.

[7] del Cerro Marín M J, Sabaté Rotés A, Rodríguez Ogan-do A, et al. Assessing pulmonary hypertensive vascular disease in childhood. Data from the Spanish registry[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190(12): 1421-1429.

[8] Fraisse A, Jais X, Schleich J M, et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2010, 103(2): 66-74.

[9] 陈雨思, 李江. 前列环素类药物治肺动脉高压的研究进展[J]. 医药导报, 2022, 41(2): 195-200.

[10] Brewer J, Wilson M, Coons J C, et al. Practical management of oral treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: lessons from ADAPT, EXPEDITE, and expert consensus[J]. Respir Med, 2024, 231: 107734.

- [11] 安辰鸿. 曲前列尼尔治疗肺动脉高压患者的临床观察与护理[J]. 国际护理学杂志, 2016, 35(22): 3155-3157.
- [12] 杨其锋, 杜敏, 李炫逸, 等. 曲前列尼尔治疗肺动脉高压的循证医学研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(9): 930-935.
- [13] Barst R J, Galie N, Naeije R, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil[J]. *Eur Respir J*, 2006, 28(6): 1195-1203.
- [14] 罗勤, 李欣, 张毅, 等. 曲前列尼尔治疗重症肺动脉高压患者的有效性和安全性研究[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 586-590.
- [15] 王亚洲, 张笃飞. 曲前列尼尔对儿童先天性心脏病围术期肺动脉高压的近期疗效及安全性观察[J]. 广东医学, 2020, 41(3): 274-277.
- [16] McSweeney J, Rosenholm E, Penny K, et al. Improving safety of intravenous prostacyclin administration to pediatric patients with pulmonary hypertension[J]. *Crit Care Nurse*, 2019, 39(4): e1-e7.
- [17] United Therapeutics. REMODULIN® (treprostinil) injection, for subcutaneous or intravenous use[EB/OL]. (2002-05)[2024-03-25]. <https://www.unither.com/research-and-medicine/remodulin>.
- [18] Mouratidou C, Pavlidis E T, Katsanos G, et al. Hepatic ischemia-reperfusion syndrome and its effect on the cardiovascular system: the role of treprostinil, a synthetic prostacyclin analog[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2023, 15(9): 1858-1870.
- [19] Levy M, Del Cerro M J, Nadaud S, et al. Safety, efficacy and management of subcutaneous treprostinil infusions in the treatment of severe pediatric pulmonary hypertension[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 264: 153-157.
- [20] 彭锦莉, 李强强, 顾虹. 静脉或皮下应用曲前列尼尔在儿童肺动脉高压患者中的研究进展[J]. 中国医药, 2021, 16(7): 1092-1095.
- [21] Garcia R U, Beshish A, Butto A, et al. Continuous prostanoil initiation in severe pulmonary hypertension in the pediatric cardiac intensive care unit[J]. *Pediatr Cardiol*, 2023, 45(8): 1798-1803.
- [22] Hart S A, Arora G, Feingold B. Resource utilization at the time of prostacyclin initiation in children in pulmonary arterial hypertension: a multicenter analysis[J]. *Pulm Circ*, 2018, 8(1): 2045893217753357.
- [23] Jackson E O, Brown A, McSweeney J, et al. Pediatric subcutaneous treprostinil site maintenance and pain control strategies from the Pediatric Pulmonary Hypertension Network [J]. *Pulm Circ*, 2021, 11(1): 2045894021994450.
- [24] 彭锦莉, 李强强, 张陈, 等. 曲前列尼尔治疗重症特发性肺动脉高压患儿的短期临床效果和安全性[J]. 中国医药, 2021, 16(11): 1635-1639.
- [25] 伍琼, 贾镭, 荆志成, 等. 曲前列尼尔治疗肺动脉高压的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(9): 810-813.
- [26] 霍勇, 王拥军, 谷涌泉, 等. 常用口服抗血小板药物不耐受及低反应性人群诊疗专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2021, 29(5): 240-249.
- [27] McSweeney J, Colglazier E, Becerra J, et al. Failure to tolerate continuous subcutaneous treprostinil in pediatric pulmonary hypertension patients[J]. *Pulm Circ*, 2023, 13(2): e12224.
- [28] White R J, Levin Y, Wessman K, et al. Subcutaneous treprostinil is well tolerated with infrequent site changes and analgesics[J]. *Pulm Circ*, 2013, 3(3): 611-621.
- [29] 陶传花, 吴炳祥. 慢性阻塞性肺疾病相关性肺动脉高压的治疗现状[J]. 心血管康复医学杂志, 2019, 28(4): 509-612.
- [30] Mathier M A, McDevitt S, Saggarr R. Subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension: practical considerations[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(11): 1210-1217.
- [31] O'Connell C, Amar D, Boucly A, et al. Comparative safety and tolerability of prostacyclins in pulmonary hypertension[J]. *Drug Saf*, 2016, 39(4): 287-294.
- [32] Ignaut D, Fukuda T, Bandi R, et al. An investigation into local infusion site pain after infusion of ultra rapid lispro excipients across sites and depths[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2024, 18(4): 920-929.
- [33] Skoro-Sajer N. Optimal use of treprostinil in pulmonary arterial hypertension: a guide to the correct use of different formulations[J]. *Drugs*, 2012, 72(18): 2351-2363.
- [34] Mathier M A, McDevitt S, Saggarr R. Subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension: practical considerations[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(11): 1210-1217.
- [35] 金丽, 王京平, 沈明玉. 局部冰敷对减轻 EPO 皮下注射疼痛的临床观察[J]. 现代护理, 2004, 10(7): 679.
- [36] 陈洁琼, 陈瑜, 许兆军, 等. 循证策略叠加预见性管理防控 ICU 多药耐药菌感染的临床效果[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(3): 444-448.
- [37] 马芬, 孙斐. 风险护理模式在胰岛素泵强化治疗糖尿病中的效果及对患者生活质量的影响[J]. 基层医学论坛, 2024, 28(21): 97-100.
- [38] Kam C W, Ruiz F E. Opportunities and challenges of pharmacotherapy for pulmonary arterial hypertension in children[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2021, 56(3): 593-613.
- [39] Chien A T, Pandey A, Lu S, et al. Pediatric hospital services within a one-hour drive: a national study[J]. *Pediatrics*, 2020, 146(5): e20201724.
- [40] Nelson E J, Cook E, Pierce M, et al. Preventative practices and effects of the COVID-19 pandemic on caregivers of children with pediatric pulmonary hypertension [J]. *BMC Public Health*, 2022, 22(1): 2305.
- [41] 章云峰, 仇锦春, 许静. 曲前列尼尔治疗先天性心脏病并重度肺动脉高压临床观察[J]. 中国药业, 2019, 28(24): 61-63.
- [42] He Y, Li Q, Zhang C, Keller B B, et al. Treprostinil effectiveness in higher-risk pediatric patients with idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension[J]. *Can J Cardiol*, 2024, 40(4): 613-621.
- [43] 何娟, 方琴. 肺动脉高压疾病经济负担现状的研究进展[J]. 重庆医学, 2024, 53(15): 2366-2369.