

· 临床研究 ·

长期低氧暴露对健康青年男性心脏结构和功能的影响

厉彦超¹, 张秦喆², 施 艺², 王迪雅², 韩 波³, 刘 勇³, 张文斌², 陈景元^{1,2}

(1. 中国人民解放军总医院第一医学中心神内医学部, 北京 100089; 2. 空军军医大学军事预防医学系劳动与环境卫生学教研室, 陕西 西安 710032; 3. 中国人民解放军 32170 部队, 重庆 404100)

摘要: **目的** 通过对长期低氧暴露下健康青年男性心脏彩超基础数据的分析比较, 揭示低氧暴露下心脏结构和功能的变化特征, 探索防治高原肺动脉高压及慢性高原性心脏病的临床意义。 **方法** 纳入 37 名健康青年男性, 采用低氧暴露前后自身对照的方法, 利用心脏彩超测量左心房内径(LAD)、右心房内径(RAD)、左室内径(LVD)、主动脉内径(AOD)、室间隔厚度(VST)、左室后壁厚度(LVPWT)、肺动脉内径(PAD)、右室流出道内径(RVOT)、左室短轴缩短率(LVFS)、左心室射血分数(LVEF)、左室舒张早期充盈流速(LVEDFV)、左室舒张晚期充盈流速(LVLDFV)、左室舒张早期/晚期充盈流速比(E/A)和肺动脉收缩压(PASP), 进行对比分析。 **结果** 低氧暴露后, HR 显著升高($P < 0.01$), LVEF、LVFS 及 E/A 均显著降低(均 $P < 0.01$); 低氧暴露对心脏结构和功能有显著影响, 低氧暴露后 LAD、LVD、AOD、VST、LVPWT 均显著降低(均 $P < 0.01$), RAD($P < 0.05$)、PAD、RVOT($P < 0.01$)均显著升高。低氧暴露后, 56.8% 的受试对象肺动脉收缩压明显增高。PAH-组在低氧暴露后 LVEDFV 及 E/A 显著降低(均 $P < 0.01$), LVLDFV 显著升高(均 $P < 0.01$); 而 PAH+组在低氧暴露后 LVEF、LVFS、LVEDFV 及 E/A 显著降低(均 $P < 0.01$), 在低氧暴露前, PAH+组受试对象 LVFS 和 LVEF 均显著高于 PAH-组(均 $P < 0.05$); PAH+组 Δ LVFS 和 Δ LVEF 的变化幅度均高于 PAH-组(均 $P < 0.01$)。 **结论** 长期高原低氧暴露可引起肺动脉压升高以及心脏结构和功能发生显著变化; 低氧暴露前 LVFS 和 LVEF 基础水平较高者或更易成为 PAH 易感人群。

关键词: 低氧暴露; 心脏彩超; 心肌重塑; 肺动脉高压; 慢性高原性心脏病

中图分类号: R540.4

文献标识码: A

文章编号: 1009-7236(2022)05-0552-05



DOI: 10.12125/j.chj.202203095

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

网络出版地址: <http://www.heartj.cn/article/doi/10.12125/j.chj.202203095>

Effects of long-term hypoxia exposure on cardiac structure and function in healthy young males

LI Yan-chao¹, ZHANG Qin-zhe², SHI Yi², WANG Di-ya², HAN Bo³, LIU Yong³, ZHANG Wen-bin², CHEN Jing-yuan^{1,2}

(1. Department of Neurological Medicine, First Medical Center, PLA General Hospital, Beijing 100089, China; 2. Department of Occupational and Environmental Health, School of Military Preventive Medicine, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China; 3. PLA 32170 Troops, Chongqing 404100, China)

Abstract: AIM To reveal the characteristics of changes of cardiac structure and function under hypoxia exposure based on the analysis and comparison of basic data of cardiac echocardiography in healthy young males with long-term hypoxia exposure and to explore the clinical significance of protection against high altitude pulmonary hypertension and chronic high altitude heart disease. **METHODS** By setting the inclusion and exclusion criteria, 37 healthy young males were enrolled for the study and their

基金项目: 军委科技委基础加强计划重点基础研究项目资助(2019JCJQZD19500)

通讯作者: 陈景元, 教授, 主要从事高原医学研究 Email: ji_y_chen@fmmu.edu.cn共同通讯作者: 张文斌, 教授, 主要从事特殊环境医学研究 Email: zhangwenbin1978@126.com作者简介: 厉彦超, 硕士生 Email: liyc2022@163.com

data before and after hypoxia exposure were compared. Cardio echocardiography was used to measure left atrial diameter (LAD), right atrial diameter (RAD), left ventricular diameter(LVD), aortic internal diameter (AOD), ventricular septal thickness (VST), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), pulmonary artery diameter (PAD), right ventricular outflow tract (RVOT), left ventricular fractional shortening (LVFS), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular early diastolic filling flow velocity (LVEDFV), left ventricular late diastolic filling flow velocity (LVLDFFV), LV early/late diastolic filling flow velocity ratio (E/A) and pulmonary artery systolic pressure (PASP). A paired samples t-test and t-test were used for comparison analysis. **RESULTS** After hypoxia exposure, HR increased significantly ($P<0.01$), LVEF, LVFS and E/A decreased significantly (all $P<0.01$); Hypoxia exposure had significant effects on cardiac structure and function. After hypoxia exposure, LAD, LVD, AOD, VST and LVPWT decreased significantly (all $P<0.01$), while RAD ($P<0.05$), PAD and RVOT increased significantly ($P<0.01$). After hypoxia exposure, pulmonary systolic blood pressure increased significantly in 56.8% of subjects. In PAH- group, LVEDFV and E/A decreased significantly (all $P<0.01$), and LVLDFFV increased significantly (all $P<0.01$); In PAH+ group, LVEF, LVFS, LVEDFV and E/A decreased significantly after hypoxia exposure (all $P<0.01$). Before hypoxia exposure, LVFS and LVEF in PAH+ group were significantly higher than those in PAH- group (all $P<0.05$); The changes of Δ LVFS and Δ LVEF in PAH+ group were higher than those in PAH- group (all $P<0.01$). **CONCLUSION** Long term high-altitude hypoxia exposure causes the increase of pulmonary artery pressure and significant changes in the cardiac structure and functions. The subjects with high LVFS and LVEF basal levels before hypoxia exposure may be more susceptible to PAH.

Key words: hypoxia exposure; cardio echocardiography; myocardial remodeling; pulmonary artery hypertension; chronic altitude heart disease

高原地区具有低压、低氧、高辐射、干燥等特殊生态环境特点,其中以低氧最为显著。从低海拔到高海拔的快速攀升往往会导致急性高原反应^[1],其特征是头痛、恶心、疲劳和胃肠道问题^[2]。短期暴露于低氧环境时,机体各组织、器官会通过一系列的代偿反应来维持机体的有效血氧浓度,以促进机体低氧适应^[3]。而长期暴露于低氧环境时,机体的代偿功能会逐步减退,导致各项生理功能发生改变,进而引发高原性红细胞增多症^[4]、高原性肺动脉高压^[5]、高原性心脏病^[6]等慢性高原病,出现相应的胸闷、气短等慢性低氧不适症状。慢性低氧暴露可引起心脏重塑^[7]。本研究旨在为更好地防治高原肺动脉高压及慢性高原性心脏病提供理论研究基础。

1 对象和方法

1.1 对象 纳入青年男性 37 人,年龄 (19.9 ± 1.3) 岁,身高 (170.7 ± 5.3) cm,体质量 (63 ± 6) kg。检测开始前,所有受试对象知晓并签署知情同意书。纳入标准:①世居平原(海拔 <500 m),无高海拔地区暴露史(海拔 >2500 m),未曾进入过模拟高原环境;②无先天性心脏病史,无影响心脏功能药物使用史;③体检血压、心率等基础指标正常。排除标准:①心脏彩超检查肺动脉压增高者;②既往祖辈曾世

居高海拔地区者;③既往有急、慢性重大疾病史;④半年内曾行各类手术者。

1.2 方法

1.2.1 检测仪器 使用飞利浦 920M 脉搏血氧仪检测心率(heart rate, HR)。使用飞利浦彩超 EPIQ7C 检测心脏结构和功能相关指标。

1.2.2 研究方法及数据采集 研究采用低氧暴露前后自身对照的研究方法,在前往高原 1 周前(重庆渝北区,400 m)和到达高原(西藏拉萨,3650 m)3 月后,分别进行 HR 和心脏各项指标的检测,检测前所有受试对象安静休息 10 min。HR 以右手中指测量为准,测量时取坐位,测量 3 次,取平均值记录。心脏彩超由操作熟练、固定的超声科医师进行操作。收集的相应心脏彩超主要指标为:左心房内径(left atrial diameter, LAD)、右心房内径(right atrial diameter, RAD)、左心室内径(left ventricular diameter, LVD)、主动脉内径(aortic diameter, AOD)、室间隔厚度(ventricular septal thickness, VST)、左室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)、肺动脉内径(pulmonary artery diameter, PAD)、右室流出道内径(RV outflow tract, RVOT)、左室短轴缩短率(left ventricular short axis fractional shortening, LVFS)、左心室射血分数(left ventricular ejection

fraction, LVEF)、左室舒张早期充盈流速(LV early diastolic filling velocity, LVEDFV)、左室舒张晚期充盈流速(LV late diastolic filling velocity, LVLDFV)、左室舒张早期/晚期充盈流速比(E/A)。肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure, PASP)通过测量三尖瓣流速(tricuspid regurgitation velocity, TRV)和右房压(right atrial pressure, RAP)进行估算, $PASP=4*TRV^2+RAP$ ^[8]。长期低氧暴露3月后,按照肺动脉收缩压高于30 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)的诊断标准^[9]分为肺动脉压正常(PAH-)组和肺动脉高压(PAH+)组。

1.3 统计学处理 采用SPSS26.0统计软件分析处理数据,数据以均值±标准差表示,使用配对t检验以及t检验进行两组间数据的比较,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 长期低氧暴露对心脏功能的影响 与低氧暴露前相比,低氧暴露后HR显著升高($P < 0.01$),LVEF、LVFS及E/A均显著降低($P < 0.01$),见图1。

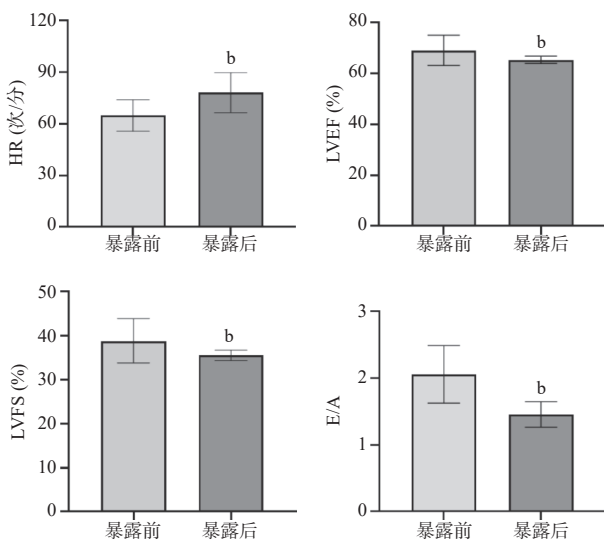


图1 低氧暴露对心脏功能的影响
与暴露前相比,^b $P < 0.01$

2.2 长期低氧暴露对心脏结构的影响 低氧暴露3月后,心脏结构发生了显著变化,见图2。与暴露前相比,暴露后LAD、LVD、AOD、VST、LVPWT均显著降低($P < 0.01$),而RAD($P < 0.05$)、PAD($P < 0.01$)、RVOT($P < 0.01$)均显著升高,见表1。

2.3 长期低氧暴露对肺动脉高压发生人群心脏结构和功能的影响 长期低氧暴露导致56.8%的受试对象肺动脉收缩压升高,对PAH-组和PAH+组心脏

结构比较发现,低氧暴露对两组心脏结构影响不显著,与PAH-组相比,PAH+组的RVOT升高($P < 0.05$),其他指标无统计学差异,见图3。两组心脏功能检测指标比较发现,在PAH-组,低氧暴露引起LVEDFV及E/A显著降低(均 $P < 0.01$),LVLDFV显著升高($P < 0.01$),而LVEF、LVFS无显著变化;而在PAH+组,低氧暴露可引起LVEF、LVFS、LVEDFV及E/A显著降低(均 $P < 0.01$),LVLDFV无显著变化。在低氧暴露前,PAH+组受试对象LVFS和LVEF均显著高于PAH-组(均 $P < 0.05$),而暴露后两组之间无统计学差异,见表2。PAH-组和PAH+组低氧暴露前后 Δ LVFS和 Δ LVEF变化比较,发现PAH+组 Δ LVFS和 Δ LVEF的变化幅度均高于PAH-组(均 $P < 0.05$),见图4。

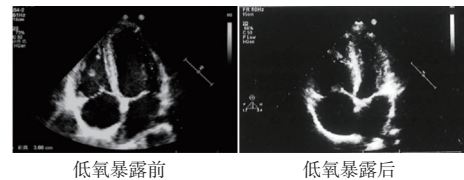


图2 低氧暴露前后心脏结构的超声检查结果

表1 低氧暴露心脏超声检测指标的变化 ($n=37, \bar{x} \pm s$)

测量指标(mm)	暴露前	暴露后
LAD	29.4 ± 2.1	27.1 ± 2.3 ^b
LVD	45.9 ± 2.8	41.7 ± 2.2 ^b
AOD	28.4 ± 2.3	24.6 ± 1.5 ^b
VST	9.4 ± 0.8	8.5 ± 0.6 ^b
LVPWT	9.2 ± 1.0	8.2 ± 0.6 ^b
RAD	32.6 ± 2.4	34.1 ± 3.4 ^a
PAD	18.6 ± 1.4	21.1 ± 2.2 ^b
RVOT	20.0 ± 1.0	26.4 ± 2.4 ^b

与暴露前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

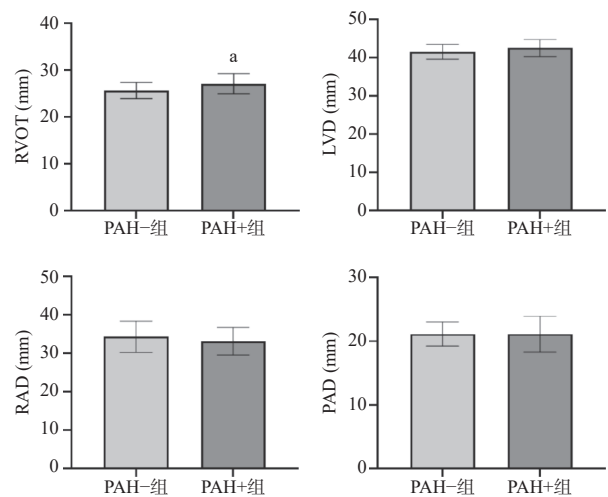


图3 低氧暴露对PAH-组和PAH+组心脏结构的影响
与PAH-组相比较,^a $P < 0.05$

表2 低氧暴露对 PAH-组和 PAH+组心脏功能的影响

测量指标	($\bar{x} \pm s$)			
	PAH-组(n=16)		PAH+组(n=21)	
	暴露前	暴露后	暴露前	暴露后
LVFS(%)	36.2 ± 3.1	35.6 ± 1.2	40.4 ± 5.6 ^a	35.5 ± 1.2 ^b
LVEF(%)	66.1 ± 4.0	65.3 ± 1.5	70.8 ± 6.6 ^a	65.3 ± 1.4 ^b
LVEDFV(cm/s)	95 ± 18	81 ± 10 ^b	102 ± 14	79 ± 7 ^b
LVLDFV(cm/s)	46 ± 11	58 ± 9 ^b	52 ± 13	54 ± 9
E/A	2.1 ± 0.3	1.4 ± 0.2 ^b	2.1 ± 0.5	1.5 ± 0.2 ^b

与PAH-组同期比较, ^a $P < 0.05$; 与本组暴露前比较, ^b $P < 0.01$

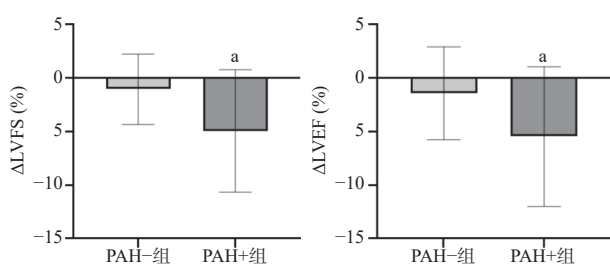


图4 PAH-和PAH+组低氧暴露前后 Δ LVFS和 Δ LVEF变化与PAH-组相比较, ^a $P < 0.05$

3 讨论

无论是短期还是长期的高原低氧暴露,心血管系统都会发生代偿性改变,以满足低氧环境下机体对氧气的代谢需求。随着低氧暴露时间的延长,机体对氧气的需求不断增加,负责氧气运输的循环系统承受着额外的压力。在高原地区居住期间,会发生心脏结构和功能的急性适应和慢性重构,以促进低海拔居民和永久高原居民的氧气输送^[9]。

本研究结果显示,长期高原低氧暴露可对心脏功能产生显著影响。最直观的指标之一是HR,低氧暴露引起HR显著增加^[10]。长期暴露于低氧环境时,机体可通过呼吸、循环等系统增强对低氧应激的代偿反应以维持循环中的最大有效血氧浓度,此时,红细胞、血红蛋白等血液学指标虽已趋于代偿稳定,但仍不能到达低氧暴露前血氧水平,因此HR一直维持在较高水平以促进机体低氧适应。此外,HR的增加可能和低氧暴露引起交感神经兴奋有关^[11],并且持续的低氧暴露可引发机体从正常的代偿反应向失代偿转变,导致机体的各项生理机能发生显著变化,进而引起包括慢性高原性红细胞增多症、高原血压异常、高原性心脏病等在内的多种慢性高原病。LVEF、LVFS是衡量左心室收缩功能的重要指标。LVEF是收缩时排出的心室容积与舒张末期心室内血液容积的比值。LVFS在心室功能评估时具有较

好的可重复性和可靠性,能够较好的反应左心室的收缩功能。本研究发现,长期低氧暴露后机体LVEF、LVFS显著降低,表明长期低氧应激能够显著抑制心脏的收缩功能^[12]。面对外周循环对氧气的需要,机体通过调整左心室的舒缩功能改变HR、每搏输出量等以满足不同生理状况下的氧供^[13]。有文献报道^[14],高原低氧暴露后,左心室收缩功能显著降低,LVEF、LVFS均显著降低。另外一项研究^[15]同样证明慢性低氧暴露可使LVEF降低23%,LVFS降低16%。我们还发现,低氧暴露后E/A显著降低^[16],提示左心室舒张功能显著下降。虽然低氧暴露后心脏舒缩功能显著降低,但是通过分析发现,降低后的LVEF、LVFS和E/A仍能维持在较高水平,提示心脏仍表现出较强的代偿能力。

本研究结果显示,低氧暴露3月后,左心系和右心系心脏结构均发生了显著变化。与暴露前相比,低氧暴露后左心系LAD、LVD、AOD、VST、LVPWT均显著降低,右心系RAD、PAD、RVOT均显著升高。Udjus等^[17]发现,低氧暴露可引起低氧性肺血管收缩(hypoxic pulmonary vasoconstriction, HPV),HPV能够增加右心室后负荷引起右心室重塑,进而降低其纵向功能和每搏量诱导。在低海拔人群研究^[18]中发现,高原低氧暴露使右心室和肺动脉增大,左心室舒张功能降低,并且这种左室舒张功能的下降随着暴露时间的延长而增加。还有研究发现^[19],在持续缺氧8周时,右心室可出现进行性扩张。上述研究结果提示长期低氧暴露不仅影响心脏的舒缩功能,还显著影响心脏的结构变化^[20],并且结构的变化可进一步影响心肌收缩和舒张功能。

通过对肺动脉收缩压的评估发现,低氧暴露引起56.8%的受试对象出现了肺动脉高压,均为轻度肺动脉高压。肺动脉高压是低氧引起肺血管持续收缩的结果,肺动脉高压最初是由HPV产生的,HPV最初是一种代偿机制,将血液分配到肺中通气更好的区域。此外,分子途径和形态变化的激活,如促炎细胞因子的释放以及氧化应激等,会导致肺动脉重塑,导致进一步的肺动脉高压。有研究报告^[21],长期高原低氧暴露人群肺动脉高压、右心室肥大的发生率明显升高。随低氧暴露时间的增加,右心室功能与肺动脉压变化均呈逐渐恶化趋势。因此,长期低氧暴露肺动脉高压的主要后果是压力超负荷诱导的右心室肥大^[22]。心肌肥大有生理性和病理性两种形式,低氧暴露初期,心肌细胞通过生理性增大以适应低氧应激,保留右心室功能;但长期低氧暴露后,心肌细胞逐渐从生理性肥大向病理性肥大

转变,进而出现收缩功能障碍和右心室扩张,随后室壁应力增加,刺激进一步肥大,导致右心室性能受损的恶性循环,导致右心衰竭。通过对 PAH-组和 PAH+组心脏功能分析,我们发现,右心系相关参数均有升高的趋势,但是只有 RVOT 显著升高,具有统计学意义,这可能和我们该次纳入的样本量相对较少有关。因此,在长期低氧暴露出现肺动脉高压及心脏结构发生改变前,及时有效的干预措施尤为重要。

通过对两组低氧暴露前后心脏功能分析发现,PAH-组 LVEDFV 及 E/A 显著降低, LVDFV 显著升高,而 LVEF、LVFS 无显著变化; PAH+组 LVFS、LVEF、LVEDFV 及 E/A 出现显著下降,而 LVDFV 没有差异变化。在低氧暴露前,PAH+组 LVFS 和 LVEF 均显著高于 PAH-组,而暴露后两组之间无统计学差异。进一步对 PAH+组和 PAH-组低氧暴露前后 Δ LVFS 和 Δ LVEF 变化比较,发现 PAH+组 Δ LVFS 和 Δ LVEF 的变化幅度均显著高于 PAH-组。虽然 PAH+组低氧暴露前 LVFS 和 LVEF 较高,但是低氧暴露后 LVFS 和 LVEF 较 PAH-组降低更为显著,提示 PAH-组受试对象较 PAH+组可能具有较好的心脏收缩功能储备。上述结果说明低氧暴露对心脏的收缩和舒张功能都有显著的影响,并且 PAH-组受试对象较 PAH+组可能具有较好的心脏收缩功能储备,提示低氧暴露后 LVFS 和 LVEF 下降显著的对象或更易成为肺动脉高压易感人群。因此,通过改善心脏收缩功能或可有效改善低氧引起的肺动脉高压及相关的心脏功能改变。

综上所述,长期低氧暴露对心脏结构和功能产生了显著影响,可导致肺动脉收缩压升高,并引发心脏结构的重塑以及舒缩功能减退。此外,低氧暴露后 LVFS 和 LVEF 下降显著的对象或更易成为肺动脉高压易感人群。因此,通过心脏彩超对长期低氧暴露人群进行定期监测可及时、准确地发现低氧暴露引起的心脏结构和功能的变化,进而可及时给予有效干预措施预防或延缓高原性肺动脉高压及慢性高原性心脏病的发生和进展。

参考文献:

- [1] Garrido E, Botella de Maglia J, Castillo O. Acute, subacute and chronic mountain sickness[J]. *Rev Clin Esp (Barc)*, 2021, 221(8): 481–490.
- [2] Roach RC, Hackett PH, Oelz O, et al. The 2018 lake louise acute mountain sickness score[J]. *High Alt Med Biol*, 2018, 19(1): 4–6.
- [3] Aksel G, Çorbacıoğlu ŞK, Özen C. High-altitude illness: management approach[J]. *Turk J Emerg Med*, 2019, 19(4): 121–126.
- [4] Yi H, Yu Q, Zeng D, et al. Serum inflammatory factor profiles in the pathogenesis of high-altitude polycythemia and mechanisms of acclimation to high altitudes[J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 8844438.
- [5] Hu XQ, Zhang L. Hypoxia and the integrated stress response promote pulmonary hypertension and preeclampsia: implications in drug development[J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26(11): 2754–2773.
- [6] Savla JJ, Levine BD, Sadek HA. The effect of hypoxia on cardiovascular disease: friend or foe?[J]. *High Alt Med Biol*, 2018, 19(2): 124–130.
- [7] Pena E, Brito J, El Alam S, et al. Oxidative stress, kinase activity and inflammatory implications in right ventricular hypertrophy and heart failure under hypobaric hypoxia[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6421.
- [8] Jankowich M, Maron BA, Choudhary G. Mildly elevated pulmonary artery systolic pressure on echocardiography: bridging the gap in current guidelines[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(10): 1185–1191.
- [9] Smith KA, Waypa GB, Dudley VJ, et al. Role of hypoxia-inducible factors in regulating right ventricular function and remodeling during chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 63(5): 652–664.
- [10] Lang M, Vizcaino-Muñoz G, Jopia P, et al. Physiological responses at rest and exercise to high altitude in lowland children and adolescents[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(10): 1009.
- [11] Wearing OH, Nelson D, Ivy CM, et al. Adrenergic control of the cardiovascular system in deer mice native to high altitude[J]. *Curr Res Physiol*, 2022, 5: 83–92.
- [12] Mallet RT, Burtscher J, Richalet JP, et al. Impact of high altitude on cardiovascular health: current perspectives[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2021, 17: 317–335.
- [13] Park HY, Kim JW, Nam SS. Metabolic, cardiac, and hemorheological responses to submaximal exercise under light and moderate hypobaric hypoxia in healthy men[J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(1): 144.
- [14] 冯振龙, 赵 彤, 成 祥, 等. 模拟高原低氧环境对大鼠心脏结构和功能影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2019, 35(2): 173–177.
- [15] Romanowicz J, Guerrelli D, Dhari Z, et al. Chronic perinatal hypoxia delays cardiac maturation in a mouse model for cyanotic congenital heart disease[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320(5): H1873–H1886.
- [16] Chen R, Yang J, Liu C, et al. Blood pressure and left ventricular function changes in different ambulatory blood pressure patterns at high altitude[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021, 23(6): 1133–1143.
- [17] Udjus C, Sjaastad I, Hjørnholm U, et al. Extreme altitude induces divergent mass reduction of right and left ventricle in mountain climbers[J]. *Physiol Rep*, 2022, 10(3): e15184.
- [18] Liu G, Zhao L, Xu Q, et al. Cardiac adaptation to high altitudes after short- and long-term exposure among Chinese Han lowlanders[J]. *Echocardiography*, 2022, 39(3): 465–472.
- [19] Jayasekera G, Wilson KS, Buist H, et al. Understanding longitudinal biventricular structural and functional changes in a pulmonary hypertension Sugen-hypoxia rat model by cardiac magnetic resonance imaging[J]. *Pulm Circ*, 2020, 10(1): 2045894019897513.
- [20] Kwan ED, Vélez-Rendón D, Zhang X, et al. Distinct time courses and mechanics of right ventricular hypertrophy and diastolic stiffening in a male rat model of pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 321(4): H702–H715.
- [21] Lichtblau M, Saxer S, Furian M, et al. Cardiac function and pulmonary hypertension in central asian highlanders at 3250 m[J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(2): 1902474.
- [22] Chelladurai P, Boucherat O, Stenmark K, et al. Targeting histone acetylation in pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(1): 54–71.

(收稿日期: 2022-03-24; 接受日期: 2022-06-14)