

DOI:10.16781/j.0258-879x.2020.11.1289

• 短篇论著 •

二维相位对比磁共振成像评估正常吸烟人群肺动脉主干血流动力学变化

马双春, 李 昕, 车思雨, 宋清伟, 刘爱连, 李智勇*

大连医科大学附属第一医院放射科, 大连 116011

[摘要] **目的** 探讨二维相位对比磁共振成像(2D PC-MRI)定量监测正常吸烟人群肺动脉血流动力学的可行性, 以及不同吸烟程度对肺动脉血流动力学的影响。**方法** 选择2019年5月至2020年1月在我院行心脏2D PC-MRI检查的正常男性吸烟志愿者49名, 记录吸烟参数(吸烟强度、吸烟时间、吸烟负担)。采用2D PC-MRI测量肺动脉主干血流动力学参数, 包括正向峰值流速(PPV)、负向峰值流速(PNV)、平均血流量(AF)、平均正向血流量(APF)、平均负向血流量(ANF)。使用组内相关系数(ICC)对肺动脉主干血流动力学参数进行组内、组间一致性分析, 同时分析吸烟参数与肺动脉主干血流动力学参数的相关性, 以及非重度吸烟组(吸烟时间<20年, $n=24$)与重度吸烟组(吸烟时间 ≥ 20 年, $n=25$)志愿者肺动脉主干血流动力学参数的差异。**结果** 肺动脉主干血流动力学参数PPV、PNV、AF、APF、ANF的组内、组间ICC值为0.890~0.987, 说明一致性良好。吸烟时间与肺动脉主干PPV、AF、APF呈负相关($r=-0.321, -0.350, -0.311, P=0.024, 0.014, 0.029$)。重度吸烟组的肺动脉主干PPV、AF、APF均低于非重度吸烟组(P 均<0.05)。**结论** 2D PC-MRI技术能够用于监测正常人群不同吸烟程度对肺动脉主干血流动力学的影响, 肺动脉主干正向血流动力学参数(PPV、AF、APF)均随着吸烟时间延长而降低, 尤其是重度吸烟者。

[关键词] 吸烟; 二维相位对比法; 磁共振成像; 肺动脉; 血流动力学

[中图分类号] R 445.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2020)11-1289-05

Evaluation of pulmonary arterial hemodynamics changes in normal smoking population by two-dimensional phase contrast magnetic resonance imaging

MA Shuang-chun, LI Xin, CHE Si-yu, SONG Qing-wei, LIU Ai-lian, LI Zhi-yong*

Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning, China

[Abstract] **Objective** To explore the feasibility of two-dimensional phase contrast magnetic resonance imaging (2D PC-MRI) for quantitatively monitoring the pulmonary arterial hemodynamics in normal population, and evaluate the influence of different levels of smoking status on pulmonary hemodynamics in normal population. **Methods** A total of 49 normal male smoking volunteers who underwent pulmonary artery 2D PC-MRI examinations in our hospital from May 2019 to Jan. 2020 were included in the study, and smoking parameters (smoking intensity, smoking time, and smoking burden) were recorded. The hemodynamic parameters of the main pulmonary artery were measured by 2D PC-MRI, including positive peak velocity (PPV), negative peak velocity (PNV), average blood flow (AF), average positive blood flow (APF) and average negative blood flow (ANF). Intraclass correlation coefficient (ICC) was used to analyze the intra- and inter-group consistency of hemodynamic parameters. The correlation between smoking parameters and hemodynamic parameters was analyzed. The differences of hemodynamic parameters between non-heavy smoking group (smoking time <20 years, $n=24$) and heavy smoking group (smoking time ≥ 20 years, $n=25$) were also analyzed. **Results** The intra- and inter-group ICC values of PPV, PNV, AF, APF and ANF were 0.890-0.987, indicating good consistency. Smoking time was negatively correlated with PPV, AF and APF, respectively ($r=-0.321, -0.350, -0.311; P=0.024, 0.014, 0.029$). PPV, AF and APF of the heavy smoking group were significantly lower than those of the non-heavy smoking group (all $P<0.05$). **Conclusion** The 2D PC-MRI technology can be used to monitor the influence of different smoking degrees on the main pulmonary hemodynamics in normal population. With the prolongation of smoking time, the main pulmonary artery positive flow parameters (PPV, AF and APF) decrease,

[收稿日期] 2020-04-07 [接受日期] 2020-06-11

[基金项目] 辽宁省教育厅科研基金(L2016021). Supported by Science Research Fund of Liaoning Provincial Department of Education (L2016021).

[作者简介] 马双春, 硕士生. E-mail: msc_chun@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 0411-83635963-3160, E-mail: zjy_lzy@126.com

especially in heavy smokers.

[Key words] smoking; two-dimensional phase contrast; magnetic resonance imaging; pulmonary artery; hemodynamics

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(11): 1289-1293]

烟草烟雾含有4 500多种化合物,其中大多数是高度反应性自由基,包括过氧自由基、氮自由基和其他氧源性物质,这些都会导致促炎和致癌反应^[1]。吸烟对肺血管微结构及血流动力学的损害一直都是医学领域研究的热点。传统观点认为肺动脉压力升高与缺氧引起的肺血管收缩及重构有关^[2],近年来相关基础及临床研究均证实,吸烟时产生的烟雾可直接损害肺血管微结构并影响血流动力学,从而引发或加重肺动脉高压和右心病变^[3-5]。因此,合理认识和精准评估吸烟与肺动脉重构及血流动力学变化的关系有重要的临床意义。

二维相位对比磁共振成像(two-dimensional phase contrast magnetic resonance imaging, 2D PC-MRI)是一种特殊类型的MRI方法,它利用自旋的速度量化血流相关参数,无创监测血流内在变化的病理生理条件,从而提供定量速度、解剖学信息、大动脉血流模式,帮助监测血管疾病的进展^[6]。近年来,2D PC-MRI越来越多地被用于肺动脉血流动力学的可视化和定量评估^[7],但鲜见应用2D PC-MRI对不同程度吸烟人群肺动脉血流动力学变化进行评估的报道。本研究应用2D PC-MRI定量评估大连地区正常吸烟人群肺动脉血流动力学的变化,探讨不同吸烟程度对肺动脉血流动力学的影响。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选择2019年5月至2020年1月在大连医科大学附属第一医院进行心脏MRI检查的男性吸烟志愿者。纳入标准:(1)心电图及超声心动图正常;(2)无心脏手术史;(3)无心肌梗死、心力衰竭等心血管系统疾病史;(4)无糖尿病、高脂血症史;(5)无影响心脏功能的高血压病史;(6)无肝、肾、骨骼系统相关疾病及肿瘤史;(7)大专及以上文化水平;(8)非体力劳动者,如医师、教师、商人、办公室工作者等。排除标准:(1)有心脏MRI检查禁忌证,如起搏器置入、耳蜗置入或幽闭恐怖症等;(2)妊娠、发热、纹身者;(3)扫描期间因情绪紧张或无法承受长时间检查而未能完成心脏MRI检查者;(4)心脏MRI图像质量不佳;(5)BMI>30 kg/m²。记录入

组志愿者的体重、身高、BMI。吸烟定义为每天吸烟≥5支至少3年且从未戒烟。记录所有志愿者的吸烟参数,包括吸烟强度(每天吸烟量,包)、吸烟时间(年)、吸烟负担(累计吸烟量)。吸烟负担(包年)=每天吸烟量(包)×吸烟时间(年)^[8]。依据吸烟时间将志愿者分为非重度吸烟组(吸烟时间<20年)与重度吸烟组(吸烟时间≥20年)。本研究通过大连医科大学附属第一医院伦理委员会审批,所有受试者均签署研究知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用美国GE公司Signa HDxt 3.0 T磁共振扫描仪,心脏专用8通道相控阵接收线圈,在心电门控和呼吸门控下进行心脏MRI检查。采用稳态进动快速成像(fast imaging employing steady-state acquisition, FIESTA)序列进行胸部冠状面和水平面图像采集,在冠状面、水平面定位获得肺动脉主干长轴位图像,然后在长轴位图像垂直肺动脉主干肺动脉瓣上2 cm处行Fast Cine PC序列扫描采集肺动脉主干血流相应的相位图和幅度图(图1)。FIESTA序列成像参数:重复时间(repetition time, TR)为3.2 ms,回波时间(echo time, TE)为1.1 ms,翻转角为45°,视野(field of view, FOV)为350 mm×350 mm,矩阵为224×256,层厚为8 mm,层间距为0。Fast Cine PC序列成像参数:TR为7.3 ms,TE为3.7 ms,翻转角为20°,FOV为350 mm×350 mm,矩阵为128×235,层厚为10 mm,层间距为0,激励次数为1,扫描时相为60个相位。

1.3 肺动脉主干血流动力学参数测量 将Fast Cine PC序列图像上传至GE 3.0 T磁共振扫描仪的ADW 4.4后处理工作站,应用Report Card软件进行血流数据分析。在幅度图上手动勾画出感兴趣区(region of interest, ROI)肺动脉主干血管面积,软件自动在1个心动周期各个时相追踪ROI,部分区域进行手动矫正。软件自动计算获得血流动力学参数:正向峰值流速(peak positive velocity, PPV)、负向峰值流速(peak negative velocity, PNV)、平均血流量(average flow, AF)、平均正向血流量(average positive flow, APF)、平均负向血流量(average negative flow, ANF)。

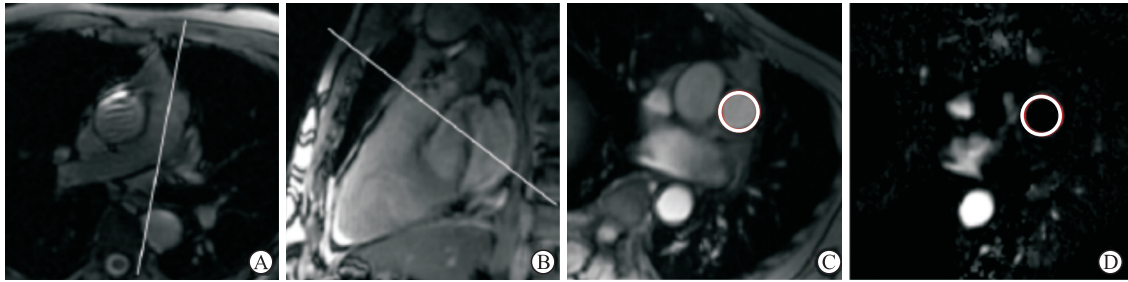


图 1 吸烟志愿者 2D PC-MRI 肺动脉主干扫描定位图及肺动脉主干起始部横断面幅度图与相位图

A: 水平面上对肺动脉主干长轴进行定位, 直线为肺动脉主干长轴定位线; B: 肺动脉长轴及肺动脉主干净血流量测量层面位置, 直线为肺动脉主干净血流量测量层面定位线; C: 肺动脉主干幅度图, 圆圈勾勒的区域为肺动脉主干起始部横断面; D: 肺动脉主干相位图, 圆圈勾勒的区域为肺动脉主干起始部横断面. 2D PC-MRI: 二维相位对比磁共振成像

1.4 测量的可重复性 由 2 名心血管影像医师在不知志愿者具体信息情况下分别测量肺动脉主干血流动力学参数 1 次; 此外, 由其中 1 名医师对相同资料再次进行测量, 间隔时间 > 1 个月。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料均采用单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验进行正态性检验, 若呈正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 若呈偏态分布则以中位数 (下四分位数, 上四分位数) 表示。使用组内相关系数 (intraclass correlation coefficient, ICC) 对肺动脉主干血流动力学参数进行组内、组间一致性分析, ICC 值 > 0.75 表示重复性好。采用 Spearman 相关分析评估吸烟参数与肺动脉血流动力学参数的相关性。非重度吸烟组与重度吸烟组之间肺动脉血流动力学参数比较时, 正态分布资料采用独立样本 *t* 检验, 偏态分布资料采用 Mann-Whitney *U* 检验。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 吸烟志愿者一般资料及肺动脉主干血流动力学参数 共纳入健康男性志愿者 49 名, 年龄为 25~68

岁, 平均年龄为 (46.53±11.62) 岁; 身高为 (174.67±6.04) cm, 体重为 (76.99±10.30) kg, BMI 为 (25.17±2.50) kg/m², 体表面积为 (2.01±0.15) m², 心率为 (71.65±11.62) min⁻¹, 吸烟强度为 0.75 (0.25, 0.75) 包, 吸烟时间为 20.00 (3.00, 25.00) 年, 吸烟负担为 11.25 (0.75, 22.50) 包年。肺动脉主干血流动力学参数取医师 1 第 1 次测量的结果, PPV 为 (77.70±11.75) cm/s, PNV 为 -23.00 (-19.30, -25.70) cm/s, AF 为 (69.75±15.54) mL, APF 为 (74.74±16.04) mL, ANF 为 (-5.02±2.37) mL。

2.2 肺动脉主干血流动力学参数的组内、组间一致性分析 2 名医师测得的肺动脉主干血流动力学参数 PPV、PNV、AF、APF、ANF 的组内、组间 ICC 为 0.890~0.987, 说明一致性良好。见表 1。

2.3 吸烟参数与肺动脉主干血流动力学参数的相关性分析 Spearman 相关分析结果显示, 吸烟时间与肺动脉主干血流动力学参数 PPV、AF、APF 呈负相关 ($r = -0.321$ 、 -0.350 、 -0.311 , $P = 0.024$ 、 0.014 、 0.029); 而吸烟强度、吸烟负担与肺动脉主干血流动力学各参数均无相关性。见表 2。

表 1 2 名医师测得的健康吸烟志愿者肺动脉主干血流动力学参数的组内、组间一致性分析结果

参数	医师 1			医师 2	组间 ICC 值
	第 1 次测量	第 2 次测量	组内 ICC 值		
PPV (cm·s ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	77.70±11.75	78.83±11.47	0.978	78.42±11.88	0.984
PNV (cm·s ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	-23.00 (-19.30, -25.70)	-23.10 (-18.70, -26.30)	0.963	-23.40 (-21.10, -25.40)	0.976
AF (mL), $\bar{x} \pm s$	69.75±15.54	69.63±15.80	0.972	69.91±15.51	0.987
APF (mL), $\bar{x} \pm s$	74.74±16.04	74.74±16.37	0.971	74.92±15.58	0.986
ANF (mL), $\bar{x} \pm s$	-5.02±2.37	-5.11±2.24	0.890	-5.02±2.35	0.919

PPV: 正向峰值流速; PNV: 负向峰值流速; AF: 平均血流量; APF: 平均正向血流量; ANF: 平均负向血流量; ICC: 组内相关系数; $M(Q_L, Q_U)$: 中位数 (下四分位数, 上四分位数)

2.4 非重度吸烟组与重度吸烟组之间肺动脉主干血流动力学参数比较 由于本研究中仅吸烟时间与

肺动脉主干血流动力学参数 PPV、AF、APF 呈负相关, 而且吸烟时间资料呈偏态分布, 因此采用吸

烟时间的二分位法将志愿者分为2组:非重度吸烟组(24名)与重度吸烟组(25名)。重度吸烟组的肺动脉主干血流动力学参数PPV、AF、APF均

低于非重度吸烟组(P 均 <0.05),但两组间PNV及ANF差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表3。

表2 49名健康吸烟志愿者肺动脉主干血流动力学参数与吸烟参数的Spearman相关分析

参数	吸烟强度		吸烟时间		吸烟负担	
	r	P 值	r	P 值	r	P 值
PPV	-0.037	0.800	-0.321	0.024	-0.178	0.220
PNV	0.096	0.510	0.135	0.354	0.132	0.368
AF	-0.152	0.298	-0.350	0.014	-0.229	0.114
APF	-0.124	0.397	-0.311	0.029	-0.197	0.174
ANF	0.049	0.738	0.069	0.514	0.082	0.574

PPV:正向峰值流速;PNV:负向峰值流速;AF:平均血流量;APF:平均正向血流量;ANF:平均负向血流量

表3 非重度吸烟组和重度吸烟组健康志愿者肺动脉主干血流动力学参数比较

参数	非重度吸烟组 $n=24$	重度吸烟组 $n=25$	统计值	P 值
PPV ($\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$), $\bar{x}\pm s$	81.21 \pm 10.60	74.33 \pm 12.01	$t=2.124$	0.039
PNV ($\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	-23.50 (-19.10, -25.70)	-23.00 (-21.30, -25.70)	$Z=-0.800$	0.424
AF (mL), $\bar{x}\pm s$	75.09 \pm 17.54	64.62 \pm 11.50	$t=2.482$	0.017
APF (mL), $\bar{x}\pm s$	79.97 \pm 18.05	69.72 \pm 12.20	$t=2.335$	0.024
ANF (mL), $\bar{x}\pm s$	-4.90 \pm 2.28	-5.13 \pm 2.50	$t=3.333$	0.741

非重度吸烟组:吸烟时间 <20 年;重度吸烟组:吸烟时间 ≥ 20 年。PPV:正向峰值流速;PNV:负向峰值流速;AF:平均血流量;APF:平均正向血流量;ANF:平均负向血流量; $M(Q_L, Q_U)$:中位数(下四分位数,上四分位数)

3 讨论

肺动脉血流动力学的改变(如净血流量或血流速变化)与被检查者的生理、代谢等因素及心、肺、血管等器官组织病变密切相关,因此本研究严格设置了志愿者的入组条件,并且提出大专及以上学历且以非体力劳动者为主体的入组标准,尽最大可能减少外界接触环境、体质等混杂因素对肺动脉血流动力学测量结果的干扰。本研究采用2D PC-MRI方法测量肺动脉主干血流动力学参数并对测量可重复性进行了组内、组间一致性分析,结果显示所有血流动力学参数值的组内、组间一致性良好(ICC值为0.890~0.987,均 >0.75),与Czerner等^[9]的研究结果相仿。本研究采用2D PC-MRI方法测得的肺动脉主干血流动力学参数数据与文献报道^[10-12]结果大致相似,但也存在轻微差异,这可能与纳入样本的异质性或扫描方式、测量方式不同有关。

Sekhon等^[13]通过大鼠实验研究证实吸烟可直接损害肺动脉微结构。Santos等^[14]在轻度慢性阻塞性肺疾病患者和肺功能正常的吸烟者中均发现平滑肌细胞大量增殖、肌性肺动脉内膜层的大量弹性蛋白和胶原纤维沉积现象。本研究结果显示,吸烟时间与肺动脉主干血流动力学参数PPV、AF、APF呈负相关($r=-0.321$ 、 -0.350 、 -0.311 , P 均 <0.05),提示肺动脉正向为主的血流量、流速随着吸烟时间延长均有受损,呈下降趋势。导致

这一结果的可能原因是:(1)长期吸烟导致肺小血管损害^[15],肺末梢血流阻力增加,从而导致正向肺动脉血流受到钳制;(2)吸烟时间长也意味着初始吸烟年龄偏低,吸烟对于发育阶段的心肺损害也可能影响肺动脉血流动力学的远期变化。

在本研究中,与非重度吸烟组相比,重度吸烟组肺动脉主干血流动力学参数PPV降低,间接印证了肺外周血管微结构改变引起肺血管阻力增大,进一步引起肺血管血流动力学改变,这与既往研究结果^[16]相符。此外,重度吸烟组的AF、APF也均低于非重度吸烟组,可能原因既有外周肺血管压力的影响,也有其血容量的影响,也可能两者兼有。吸入烟雾后肺毛细血管容积减小^[17]及与吸烟有关的肺部改变(如与小气道疾病相关的过度通气压迫肺部血管^[18]或局部低氧性血管收缩^[19])均可能导致肺血管的血流量下降。由此可见,吸烟,尤其是重度吸烟,可以导致肺动脉主干正向血流量降低。

本研究有以下局限性:(1)由于研究时间有限,严格遵循入组条件的吸烟志愿者相对较少,与之年龄、性别、身体健康情况等匹配的不吸烟志愿者数量更少,因此本研究没有纳入不吸烟的对照组。(2)本研究没有考虑年龄因素对肺动脉血流的影响,但由于既往研究发现年龄因素对过于年老的成人群体的影响可能弱化^[20],最大血流速度、平均血流速度、收缩期最大血流量在不同年龄人群之间并无差异^[21],并且本研究主要针对成年男性吸烟者的肺动脉主干血流动力学参数进行测量,故我们

认为本研究结果仍然是可接受的。(3) 本研究样本量小, 也没有分层研究, 且纳入研究对象为单中心受试者, 未来仍需开展多中心大样本研究进一步验证。(4) 本研究没有观察吸烟志愿者的肺部改变, 如果加做 CT 检查观察肺气肿情况, 将对进一步研究吸烟、肺和心血管的关系有更大帮助。

综上所述, 2D PC-MRI 技术能够评估不同程度吸烟人群肺动脉主干血流动力学的变化, 肺动脉主干正向血流参数 PPV、AF、APF 均随着吸烟时间延长而降低。2D PC-MRI 技术有助于合理理解和客观监测吸烟对肺动脉血流动力学的影响。

[参 考 文 献]

- [1] RYU A R, KIM D H, KIM E, LEE M Y. The potential roles of extracellular vesicles in cigarette smoke-associated diseases[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 4692081. doi: 10.1155/2018/4692081.
- [2] CHEN G, WANG D X. Effects of cigarette smoking on hemodynamics and hypoxic pulmonary vasoconstriction: role of prostaglandins and leukotrienes[J]. *J Tongji Med Univ*, 1989, 9: 222-227.
- [3] DOMÍNGUEZ-FANDOS D, VALDÉS C, FERRER E, PUIG-PEY R, BLANCO I, TURA-CEIDE O, et al. Sildenafil in a cigarette smoke-induced model of COPD in the guinea-pig[J]. *Eur Respir J*, 2015, 46: 346-354.
- [4] JO H H, PARK M J, SHIN H S, CHOI H Y, NA J B, CHOI D S, et al. Adverse effect of smoking on cross-sectional area of small pulmonary vessel and arterial stiffness in healthy smokers without COPD[J]. *Clin Respir J*, 2019, 13: 368-375.
- [5] ZHOU S J, LI M, ZENG D X, ZHU Z M, HU X W, LI Y H, et al. Expression variations of connective tissue growth factor in pulmonary arteries from smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease[J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8564. doi: 10.1038/srep08564.
- [6] KACHENOURA N, BOLLACHE E, SOULAT G, CLÉMENT-GUINAUDEAU S, ASHRAFPOOR G, PERDRIX L, et al. Right ventricular diastolic function in aging: a head-to-head comparison between phase-contrast MRI and Doppler echocardiography[J/OL]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020. doi: 10.1007/s10554-020-02040-y.
- [7] YATSUYANAGI E, SATO K, KIKUCHI K, SAITO H. [Pulmonary blood flow measurement using magnetic resonance imaging (MRI) without contrast medium; comparison of phase contrast MRI and perfusion-ventilation scintigraphy][J]. *Kyobu Geka*, 2014, 67: 100-104.
- [8] KAMIMURA D, CAIN L R, MENTZ R J, WHITE W B, BLAHA M J, DEFILIPPIS A P, et al. Cigarette smoking and incident heart failure: insights from the Jackson Heart Study[J]. *Circulation*, 2018, 137: 2572-2582.
- [9] CZERNER C P, WINTHER H B, ZAPF A, WACKER F, VOGEL-CLAUSSEN J. Breath-hold and free-breathing 2D phase-contrast MRI for quantification of oxygen-induced changes of pulmonary circulation dynamics in healthy volunteers[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 46: 1698-1706.
- [10] 郭立, 郭皓, 袁勇, 曾维咏, 袁曙光, 杨楠, 等. 相位对比法磁共振成像测量主动脉和肺动脉起始部净血流量的准确性研究[J]. *中国全科医学*, 2015, 18: 1840-1844.
- [11] JAMES S H, WALD R, WINTERSPERGER B J, JIMENEZ-JUAN L, DEVA D, CREAN A M, et al. Accuracy of right and left ventricular functional assessment by short-axis vs axial cine steady-state free-precession magnetic resonance imaging: inpatient correlation with main pulmonary artery and ascending aorta phase-contrast flow measurements[J]. *Can Assoc Radiol J*, 2013, 64: 213-219.
- [12] LEY S, MERELES D, PUDEBACH M, GRUENIG E, SCHÖCK H, EICHINGER M, et al. Value of MR phase-contrast flow measurements for functional assessment of pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Radiol*, 2007, 17: 1892-1897.
- [13] SEKHON H S, WRIGHT J L, CHURG A. Cigarette smoke causes rapid cell proliferation in small airways and associated pulmonary arteries[J]. *Am J Physiol*, 1994, 267(5 Pt 1): L557-L563.
- [14] SANTOS S, PEINADO V I, RAMÍREZ J, MELGOSA T, ROCA J, RODRIGUEZ-ROISIN R, et al. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD[J]. *Eur Respir J*, 2002, 19: 632-638.
- [15] 李敏霞, 陈亚红, 廖程程, 林帆, 白宇, 米文君, 等. 硫化氢对吸烟所致慢性阻塞性肺疾病大鼠模型肺血管重塑的作用及机制[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97: 137-142.
- [16] CHATRATH R, RONNINGEN K L, SEVERSON S R, LABRECHE P, JAYACHANDRAN M, BRACAMONTE M P, et al. Endothelium-dependent responses in coronary arteries are changed with puberty in male pigs[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285: H1168-H1176.
- [17] YAMATO H, SUN J P, CHURG A, WRIGHT J L. Cigarette smoke-induced emphysema in guinea pigs is associated with diffusely decreased capillary density and capillary narrowing[J]. *Lab Invest*, 1996, 75: 211-219.
- [18] STONE I S, BARNES N C, JAMES W Y, MIDWINTER D, BOUBERTAKH R, FOLLOWS R, et al. Lung deflation and cardiovascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. A randomized controlled trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193: 717-726.
- [19] BOPP C, AUGER C, MEBAZAA A, JOSHI G P, SCHINI-KERTH V B, DIEMUNSCH P. Urapidil, but not dihydropyridine calcium channel inhibitors, preserves the hypoxic pulmonary vasoconstriction: an experimental study in pig arteries[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2019, 33: 527-534.
- [20] 杜联芳, 兰旭, 宋红群. 年龄性别体表面积对肺动脉血流参数的影响[J]. *山西医药杂志*, 1995, 24: 242-243.
- [21] WEHRUM T, HAGENLOCHER P, LODEMANN T, VACH W, DRAGONU I, HENNEMUTH A, et al. Age dependence of pulmonary artery blood flow measured by 4D flow cardiovascular magnetic resonance: results of a population-based study[J/OL]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2016, 18: 31. doi: 10.1186/s12968-016-0252-3.