

• 综述 •

# 先天性心脏病重度肺动脉高压诊断和治疗进展

张明杰 徐卓明

肺动脉高压(pulmonary artery hypertension, PAH)是指静息状态下心导管测量平均肺动脉压力(mean pulmonary artery hypertension, mPAP)  $\geq 25$  mm Hg,同时伴有肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)  $< 15$  mm Hg,跨肺压(transpulmonary gradient, TPG)  $> 12$  mm Hg。文献报道5%~10%的先天性心脏病患者有不同程度的PAH,而4%的患者会发展为艾森曼格综合征,即肺动脉压力等于或超过体动脉压力<sup>[1-3]</sup>。对于先天性心脏病重度PAH的患者,肺动脉压力的高低不能完全反映肺血管的病变程度,因此,临床上难以客观评价肺血管的病变程度并预测术后PAH是否可逆<sup>[4]</sup>。在没有循证医学证据支持的情况下,这部分患者的治疗策略主要是基于患者心脏超声和(或)心导管资料的内外科医师的讨论结果,因此各个中心对先天性心脏病重度PAH患者手术指征的评估标准存在争议<sup>[5]</sup>。本文综述近年国内外相关文献,从临床评估肺动脉高压的手段、手术争议、治疗后手术、血浆标记物等几个方面阐述先天性心脏病重度肺动脉高压手术指征的确定。

## 一、先天性心脏病相关性肺高压患者的评估方法

1. 肺活检:肺活检是评估肺血管病理变化的金标准,以往临床上常用来指导手术指征的确定。然而,近年的研究发现,肺活检只能代表检查部位的肺血管病变情况,并不能反映整个肺组织的病变状态。一般认为,远端肺动脉内膜无增生的患者肺血管病变仍然可逆,然而事实表明,这部分患者的肺血管病变仍然可进展为不可逆性,并且幼儿( $< 2$ 岁)即使肺活检检查显示肺血管病变程度已达重度,术后病变依然可逆<sup>[6]</sup>。由此可见,肺活检并不能充分反映患者肺血管整体的病变程度<sup>[7]</sup>。此外,肺活检属于有创操作,不能重复进行,并具有一定的风险性,患者及家属往往不能积极配合。因此,近几年临床上已经很少应用。

2. 超声心动图评估:超声心动图是目前筛查PAH最重要的无创检查方法。临床上常以三尖瓣反流(TR)速度评估肺动脉收缩压(sPAP),无右心室流出道梗阻、肺动脉狭窄时,按照改良柏努力公式,  $sPAP = 4 \times TR^2 + \text{右心房压}$ <sup>[8]</sup>。右心房压常根据下腔静脉(IVC)直径和塌陷程度估测,2010年美国超声心动图协会指出<sup>[9]</sup> IVC直径 $\leq 2.1$  cm,塌陷程度 $> 50\%$ 时,右心房压大约为3 mm Hg(0~5 mm Hg); IVC直径 $> 2.1$  cm,塌陷程度 $\leq 50\%$ 时,右心房压大约为15 mm Hg(10~20 mm Hg);不符合上述情况者,右心房压大约为8 mm Hg(5~10 mm Hg)。

此外可以通过肺动脉瓣反流(PI)流速来评估肺动脉舒张压(dPAP),即  $dPAP = 4 \times PI^2 + \text{左心房压}$ 。理论上,可根据sPAP和dPAP估测mPAP,即  $mPAP = 1/3 sPAP + 2/3 dPAP$ <sup>[9]</sup>。欧洲心脏协会指南将超声心动图作为估测PAH的重要循证医学证据(表1),但是指南同时指出超声心动图评估mPAP只有当TR  $\geq$

表1 超声估测PAH可能性的循证医学级别

超声指标	诊断	循证证据
TR $\leq 2.8$ m/s, sPAP $\leq 36$ mm Hg 无其他指标提示PAH	无PAH	循证医学证据: I 证据水平: B
TR $\leq 2.8$ m/s, sPAP $\leq 36$ mm Hg 其他指标提示PAH	PAH可能	循证医学证据: II a 证据水平: C
3.9 m/s $<$ TR $<$ 3.4 m/s 37 mm Hg $<$ sPAP $<$ 50 mm Hg 有或无其他指标提示PAH	PAH可能	循证医学证据: II a 证据水平: C
TR $\geq 3.9$ m/s, sPAP $\geq 50$ mm Hg 有或无其他指标提示PAH	确诊PAH	循证医学证据: I 证据水平: B
不推荐运动超声心动图筛查PAH	-	循证医学证据: III 证据水平: C

3.9 m/s 才比较可靠<sup>[10]</sup>。

3. 心导管检查:心导管检查是目前临床上确诊PAH的金标准,心导管检查和急性肺血管扩张试验也是制定先天性心脏病相关性重症PAH治疗方案重要的依据。Lopes等<sup>[11]</sup>的研究显示,双心室修补的患者肺血管阻力指数(PVRI)  $< 6$  wood units  $\cdot$  m<sup>2</sup>且PVR/SVR  $< 0.3$ 时,术后患者转归良好;  $6$  wood units  $\cdot$  m<sup>2</sup>  $\leq$  PVRI  $\leq 9$  wood units  $\cdot$  m<sup>2</sup>且  $0.3 \leq$  PVR/SVR  $\leq 0.5$ 急性肺血管扩张试验(使用O<sub>2</sub>和NO)中PVR下降20%、PVR/SVR下降20%、PVRI  $< 6$  wood units  $\cdot$  m<sup>2</sup>、PVR/SVR  $< 0.3$ 时,患者术后转归良好。而当PVRI  $> 9$  wood units  $\cdot$  m<sup>2</sup>且PVR/SVR  $> 0.5$ 时,患者是否可以手术需要多方面的评估,目前尚无统一标准。对于需要行单心室修补的患者,mPAP应接近正常水平,术前mPAP  $> 19$  mm Hg是预后不良的危险因素之一<sup>[12]</sup>。

4. 血浆标记物:尽管心导管检查是目前临床上评估手术指征的重要依据,但有时并不完全可靠。研究显示<sup>[13]</sup>,即使是PVR中度升高的患者[PVRI: (7.63  $\pm$  1.8) wood units  $\cdot$  m<sup>2</sup>]其中21%的患者术后仍存在严重的PAH,甚至导致死亡。对于先天性心脏病相关性重症PAH的患者,需要更准确的评估手段区分肺血管病变的程度、预测肺血管病变的可逆性。血浆标记物是评估疾病病变程度的一个重要手段,近来研究表明,循环内皮细胞(circulating endothelial cells, CECs)、血浆蛋白质、微RNA可用于评估PAH的病变程度和预后状况,有望为确定晚期患者手术指征提供新的参考指标。

(1) CECs: CECs是在外周测得的血管内皮细胞,能够特异地反映血管内皮的损伤程度。CECs参与机体血管的收缩、凝血、炎症、免疫、物质转运等活动。病理状态下,缺氧、炎症、损伤、应激等导致血管内皮损伤,导致大量内皮细胞脱落进入血液循环。Viswanathan等<sup>[6]</sup>的研究显示,术后不可逆的PAH患者,除了肺动脉内膜增厚、肺活检内皮细胞高表达Bcl-2,外周血CECs计数也明显高于PAH可逆组。然而,CECs激活、再生的其他指标都

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.22.049

作者单位: 200127 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心胸外科

通讯作者: 徐卓明, Email: zmxzyf@yaho.com.cn

表2 靶向性肺血管扩张剂用于艾森曼格综合征患者的相关文献报道

作者	年份	年龄(岁)	疾病类型	NYHA 分级	mPAP( mm Hg)	药物名称(月)	症状减轻
Eicke 等 <sup>[27]</sup>	2007	35	PDA	III	66	波生坦(5)	是
Schwerzma 等 <sup>[28]</sup>	2006	38	ASD	III	53	PGI2(12)	是
Frost 等 <sup>[29]</sup>	2005	29	ASD	III	60	PGI2(48)	是
Yamauchi 等 <sup>[30]</sup>	2001	35	ASD	II	65	PGI2(24)	是
Imanaka 等 <sup>[31]</sup>	1998	51	ASD	NA	53	NO(NA)	是

注: ASD: 房间隔缺损; PDA: 动脉导管未闭; NO: 一氧化氮; PGI2: 前列环素; NA: 无

不能区分 PAH 术后是否可逆<sup>[14]</sup>。由于该研究样本例数少,运用到临床上还需要大宗样本进一步验证。

(2) 血浆蛋白质: 脑钠肽( brain natriuretic peptide ,BNP) 是1988年首次从猪脑内分离出来的一种神经激素<sup>[15]</sup>,是心脏利钠肽类激素家族成员之一,心室压力、容量超负荷和室壁张力改变使心肌细胞受到牵张刺激时,BNP 基因表达迅速增加,BNP 分泌增多,目前作为心室功能障碍的检测指标,广泛应用于临床<sup>[16-17]</sup>。Bernus 等<sup>[18]</sup>对78例 PAH 患者(先天性心脏病伴 PAH 占52.5%)的研究显示,BNP 大于180 pg/ml 的患者存活率降低,且 BNP 随时间发生的改变与血流动力学变量高度相关<sup>[19]</sup>。目前临床上常作为 PAH 晚期右心衰竭患者治疗的参考指标。

(3) 微小 RNA: 微小 RNA 是一类大约22个核苷酸组成的非编码 RNA 分子,调控许多基因的表达,在血管生成和重构中发挥重要的作用。微小 RNA 具有组织、细胞特异性,平滑肌细胞主要表达 mir-143 和 mir-145,内皮细胞主要表达 mir-126。PAH 晚期患者的丛状改变中,mir-143 和 mir-145 的比值明显低于正常组,而 mir-126 的表达明显高于正常组<sup>[20]</sup>。并且,微小 RNA 表达非常稳定,在肿瘤等疾病中的研究显示组织和血浆中的微小 RNA 具有良好的致一致性<sup>[21]</sup>。因此,血浆微小 RNA 有望用于肺血管的病变更程度的评估和预后状况的评价。

## 二、手术争议

对于先天性心脏病重度 PAH 的患者,尤其是出现右向左分流的患者,成年期易发生脑血管事件,如脑中风、脑脓肿等,而且这些并发症的致死率高<sup>[7]</sup>。同时,氧饱和度降低引起运动耐量下降、红细胞生成增多、凝血功能障碍,终末期会导致外周器官衰竭。因此,部分学者认为手术关闭缺损可以明显改善患者的症状和生活质量。另外,有学者指出心内缺损大的患者不宜使用靶向性肺血管扩张剂,因为 PVR 下降后可引起肺血流量明显增多,肺血管剪切力增加使肺血管床受损<sup>[22]</sup>。对于这部分患者而言,短期使用靶向性肺血管扩张剂是有益的,但长期使用会使病情恶化<sup>[22]</sup>。因此,手术减小这些患者心内缺损的大小或补片开窗同时术后服用肺血管扩张剂可能是有益的。而对于症状不明显的患者,及时手术修补缺损可以防止病情进一步恶化。

但是,有些学者反对先天性心脏病重度 PAH 的患者接受手术。理由是缺损一旦关闭,患者的病理生理状况类似于特发性肺动脉高压(IPAH)的患者,而 IPAH 的患者预后往往很差,生存期明显短于艾森曼格综合征的患者<sup>[23]</sup>。英国一项关于 PAH 的回顾性研究表明<sup>[24]</sup>部分先天性心脏病晚期的患者术后 PAH 持续存在,其中1/4的患者死亡,预后明显差于艾森曼格综合征的患者。大多数学者认为<sup>[7]</sup>,这是由于艾森曼格综合征的患者保留了部分胎儿期的表型延缓了肺血管重构的进程,同时因为存在右向左分流保护了右心室的功能,这提示外科手术不一定适合所有的患者。

## 三、治疗后手术

艾森曼格综合征一直是先天性心脏病的手术禁忌证,因为这些患者的肺血管病变已经发展为梗阻型、不可逆的状态,即使手术,术后发生急性心力衰竭、PAH 危象的风险增高,且围手术期死亡率明显增高。然而,有研究发现,艾森曼格综合征的患者对靶向性肺血管扩张剂是有效的,1/3 的患者还有一定程度的肺血管反应性<sup>[25]</sup>。BREATH-5 研究<sup>[26]</sup>表明,波生坦可改善艾森曼格综合征患者的 NYHA 心功能分级、降低 PVR、提高患者的6 min 步行距离(6MWD)。越来越多的报道显示靶向性肺血管扩张剂可有效改善艾森曼格综合征患者的预后(表2)。然而,Beghetti 等<sup>[5]</sup>指出这些患者随访时间短、病例数少,先前无手术指征的患者服用靶向肺血管扩张剂后是否可进行手术治疗需要以循证医学为基础的大量多中心的临床研究来证实。

近年的动物实验提示<sup>[32-33]</sup>前列环素及其衍生物、内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶5抑制剂具有抵抗肺血管内皮细胞和平滑肌细胞增殖的作用,一定程度上可逆转肺血管的病变。因此,深入研究艾森曼格综合征的发病基础,可能为先天性心脏病相关性重度 PAH 患者的治疗开辟新的道路。

综上所述,先天性心脏病重度 PAH 的患者一部分术后转归良好,而另一部分通常认为无手术指征的患者在接受靶向性肺血管扩张剂治疗后可以手术,但对于艾森曼格综合征的患者应避免外科治疗,然而区分这些患者的标准尚不清楚。目前,临床上没有准确、特异的指标可以诊断肺血管病变程度和评估患者的预后。靶向性肺血管扩张剂治疗晚期 PAH 患者取得了一定的进展,但尚缺乏大量的随访数据。目前每个心脏中心手术的适应证及禁忌证还存在不同的观点,因此需要多中心的临床研究来探讨先天性心脏病相关性重症 PAH 患者的手术指征,以便形成此类疾病的规范化治疗方案。

## 参 考 文 献

- [1] Galie N ,Torbicki A ,Barst R ,et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004 25: 2243-2278.
- [2] Engelfriet PM ,Duffels MG ,Möller T ,et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. Heart 2007 93: 682-687.
- [3] Diller GP ,Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. Circulation 2007 115: 1039-1050.
- [4] Smadja DM ,Gaussem P ,Mauge L ,et al. Circulating endothelial cells: a new candidate biomarker of irreversible pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. Circulation 2009 119: 374-381.
- [5] Beghetti M ,Galie N ,Bonnet D. Can "inoperable" congenital heart defects become operable in patients with pulmonary arterial hypertension? Dream or reality? Congenit Heart Dis 2012 7: 3-11.
- [6] Viswanathan S ,Kumar RK. Assessment of operability of congenital car-

diac shunts with increased pulmonary vascular resistance. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008 ;71: 665-670.

[7] Dimopoulos K ,Peset A ,Gatzoulis MA. Evaluating operability in adults with congenital heart disease and the role of pretreatment with targeted pulmonary arterial hypertension therapy. *Int J Cardiol* ,2008 ,129: 163-171.

[8] Hachulla E ,Gressin V ,Guillevin L ,et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005 ;52: 3792-3800.

[9] Rudski LG ,Lai WW ,Afilalo J ,et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography ,a registered branch of the European Society of Cardiology and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010 23: 685-713; quiz 786-788.

[10] Galie N ,Hoepfer MM ,Humbert M ,et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology( ESC) ; European Respiratory Society( ERS) ; International Society of Heart and Lung Transplantation( ISHLT) . *Eur Respir J* 2009 ;34: 1219-1263.

[11] Lopes AA ,O'Leary PW. Measurement ,interpretation and use of haemodynamic parameters in pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2009 ;19: 431-435.

[12] Giglia TM ,Humpl T. Preoperative pulmonary hemodynamics and assessment of operability: is there a pulmonary vascular resistance that precludes cardiac operation? *Pediatr Crit Care Med* ,2010 ,11: S57-S69.

[13] Kannan BR ,Sivasankaran S ,Tharakan JA ,et al. Long-term outcome of patients operated for large ventricular septal defects with increased pulmonary vascular resistance. *Indian Heart J* 2003 ;55: 161-166.

[14] Smadja DM ,Gaussem P ,Mauge L ,et al. Comparison of endothelial biomarkers according to reversibility of pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2010 ;31: 657-662.

[15] Sudoh T ,Kangawa K ,Minamino N ,et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* ,1988 ;332: 78-81.

[16] Hammerer-Lercher A ,Neubauer E ,Muller S. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide ,brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* 2001 ;310: 193-197.

[17] Mukerjee D ,Yap LB ,Holmes AM ,et al. Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* ,2003 ,97: 1230-1236.

[18] Bernus A ,Wagner BD ,Accurso F ,et al. Brain natriuretic peptide levels in managing pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009 ;135: 745-751.

[19] Conen D ,Pfisterer M ,Martina B. Substantial intraindividual variability of BNP concentrations in patients with hypertension. *J Hum Hypertens* 2006 ;20: 387-391.

[20] Bockmeyer CL ,Maegel L ,Janciauskiene S ,et al. Plexiform vasculopathy of severe pulmonary arterial hypertension and microRNA expression. *J Heart Lung Transplant* 2012 ;31: 764-772.

[21] Mitchell PS ,Parkin RK ,Kroh EM ,et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 ;105: 10513-10518.

[22] Beghetti M ,Tissot C. Pulmonary hypertension in congenital shunts. *Rev Esp Cardiol* 2010 ;630: 1179-1193.

[23] Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis* 2005 ;16: 19-25.

[24] Haworth SG ,Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. *Heart* 2009 ;95: 312-317.

[25] Budts W ,Van Pelt N ,Gillyns H. Residual pulmonary vasoreactivity to inhaled nitric oxide in patients with severe obstructive pulmonary hypertension and Eisenmenger syndrome. *Heart* 2001 ;86: 553-558.

[26] Galie N ,Beghetti M ,Gatzoulis MA ,et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter ,double-blind ,randomized , placebo-controlled study. *Circulation* 2006 ;114: 48-54.

[27] Eicken A ,Balling G ,Gildein HP ,et al. Transcatheter closure of a non-restrictive patent ductus arteriosus with an Amplatzer muscular ventricular septal defect occluder. *Int J Cardiol* 2007 ;117: e40-42.

[28] Scherzmann M ,Zafar M ,McLaughlin PR. Atrial septal defect closure in a patient with "irreversible" pulmonary hypertensive arteriopathy. *Int J Cardiol* 2006 ;110: 104-107.

[29] Frost AE ,Quinones MA ,Zoghbi WA. Reversal of pulmonary hypertension and subsequent repair of atrial septal defect after treatment with continuous intravenous epoprostenol. *J Heart Lung Transplant* ,2005 ,24: 501-503.

[30] Yamauchi H ,Yamaki S ,Fujii M. Reduction in recalcitrant pulmonary hypertension after operation for atrial septal defect. *Ann Thorac Surg* , 2001 ;72: 905-906.

[31] Imanaka K ,Kotsuka Y ,Takamoto S. Atrial septal defect and severe pulmonary hypertension in an adult who needed nitric oxide inhalation after repair. *Kyobu Geka* ,1998 ;51: 403-405.

[32] Rondelet B ,Kerbaul F ,Motte S ,et al. Bosentan for the prevention of overcirculation-induced experimental pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003 ;107: 1329-1335.

[33] Theo Schermuly R ,Ardeschir Ghofrani H ,Weissmann N. Prostanoids and phosphodiesterase inhibitors in experimental pulmonary hypertension. *Curr Top Dev Biol* 2005 ;67: 251-284.

( 收稿日期: 2012-08-31)

( 本文编辑: 张岚)

张明杰,徐卓明. 先天性心脏病重度肺动脉高压诊断和治疗进展 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版,2012,6(22): 7291-7293.