

- ments in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU) [J]. *Diabet Med* , 2009 ,26(3) : 268-278.
- [27] Garber A ,Henry R ,Ratner R ,et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono) : a randomised ,52-week ,phase III , double-blind ,parallel-treatment trial [J]. *Lancet* , 2009 ,373 (9662) : 473-481.
- [28] Nauck M ,Frid A ,Hermansen K ,et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide ,glimepiride ,and placebo ,all in combination with metformin ,in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes) -2 study [J]. *Diabetes Care* , 2009 ,32(1) : 84-90.
- [29] Zinman B ,Gerich J ,Buse JB ,et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met + TZD) [J]. *Diabetes Care* , 2009 ,32(7) : 1224-1230.
- [30] Russell-Jones D ,Vaag A ,Schmitz O ,et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met + SU) : a randomised controlled trial [J]. *Diabetologia* , 2009 ,52(10) : 2046-2055.
- [31] Buse JB ,Rosenstock J ,Sesti G ,et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised ,parallel-group ,multinational ,open-label trial (LEAD-6) [J]. *Lancet* , 2009 ,374(9683) : 39-47.

收稿日期: 2012-03-28

先天性体肺分流心脏病合并肺动脉高压患者的 手术适应证评估进展*

陈果 综述 熊长明 何建国 审校

(北京协和医学院 中国医学科学院 国家心血管病中心 阜外心血管病医院 心血管疾病国家重点实验室,北京 100037)

Progress in Evaluation of Patients with Left to Right Shunt Congenital Heart Disease and Pulmonary Hypertension

CHEN Guo ,XIONG Chang-ming ,HE Jian-guo

(State Key Laboratory of Cardiovascular Disease ,Fuwai Hospital ,National Center for Cardiovascular Diseases ,Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College ,Beijing 100037 ,China)

文章编号: 1004-3934(2013)01-0059-04

中图分类号: R541.1; R543.2

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2013.01.016

摘要: 先天性体肺分流性心脏病可导致肺循环持续的血流量增加、肺血管收缩和肺血管重构,引起肺动脉压力升高,影响手术治疗的效果。在肺血管病变尚可逆时,手术后患者肺动脉压力下降,预后良好;当肺血管病变严重,手术后肺动脉压力持续升高,预后不良。如何准确判断先天性心脏病合并肺动脉高压患者的手术适应证仍有争议,国内外临床医生和基础研究学者都对先天性体肺分流心脏病合并肺动脉高压患者的手术适应证评估进行了深入研究,对此进行总结综述。

关键词: 先天性心脏病;左向右分流;肺动脉高压;可逆性;手术指征

Abstract: Left to right shunt congenital heart disease results in a consistent increase of blood in pulmonary vascular bed, thus leading to the constriction and remodeling of pulmonary vasculature and an increased pulmonary pressure, which may affect the surgical effect of patients. At early stage, pulmonary vascular disease is still reversible, which guarantees a good prognosis of patients. However, when the pulmonary vascular disease becomes severe, surgical treatment can not benefit patients and may even lead to a higher mortality. The severity and reversibility of pulmonary vasculature is not correlated with the pulmonary resistance or the pulmonary pressure. How to select patients for surgeries remains a clinical controversy confronted with many doctors. This review will provides the latest progress in basic and clinical researches to determine the operative indications for selecting patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart disease for surgical treatment.

Key words: congenital heart disease; left to right shunt; pulmonary hypertension; reversibility; operative indication

目前,全世界范围内先天性心脏病(congenital heart disease,CHD)患病率约为每1 000例活胎中8~12例^[1-2]。肺动脉高压(pulmonary arterial hyperten-

sion,PAH)是先天性体肺分流性心脏病[主要包括房间隔缺损(ASD)、室间隔缺损(VSD)、动脉导管未闭(PDA)等]最常见的并发症,大约有5%~10% CHD

* 作者简介:陈果(1988-)在读硕士,主要从事肺血管疾病研究。E-mail: chenguo021@126.com

通信作者:熊长明,Email: xiongcm2000@yahoo.com.cn

患者最终发展成为先天性心脏病相关性肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease, PAH-CHD) 这必将影响 CHD 矫正手术的效果及预后^[3]。在 CHD 早期,其造成的肺血管病变尚可逆,及时矫正术后肺动脉压力可以恢复正常,一旦错过最佳手术时机,肺血管病变则可能发展成为严重且“不可逆”损伤^[4],其肺动脉压力显著升高继而出现右向左分流或者双向分流,即所谓的艾森门格综合征。肺动脉压力和肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) 明显升高的患者 CHD 矫正术后,有一部分患者的肺动脉压力仍然不降低,甚至进行性恶化,如何判断先天性体肺分流心脏病合并 PAH 特别是重度 PAH 患者的手术适应证一直是困扰临床医生的一大难题。现将针对如何评估先天性体肺分流心脏病相关性 PAH 患者的手术适应证及其进展进行简要综述。

1 临床基本特征评估

先天性体肺分流心脏病相关性 PAH 患者是否适合外科或介入矫正术首先可以根据患者的病史、体格检查、胸片、动脉血氧饱和度等基本临床特征作出初步评估。有利于手术的临床特征包括:典型左向右分流性杂音、胸片显示肺血增多、心电图显示左室高电压、超声心动图显示左室扩大,而右室扩大不明显、动脉血氧饱和度 > 95%; 而不利于手术的临床特征包括左向右分流性杂音消失、胸片显示肺血减少,中心肺动脉扩张,外周肺动脉纤细、心电图显示右心室明显肥厚、超声心动图显示左室无扩大,而右室扩大明显、动脉血氧饱和度 < 90% ~ 95%^[5]。

2 血流动力学评估

通过右心导管检测患者血流动力学指标是评估 CHD-PAH 患者手术适应证的最常用方法,多年来国内外学者为找到最佳的适合手术的血流动力学指标进行积极探索,目前国内外均发表过相关的指南或共识。

2008 年美国心脏协会 (AHA) 发布的成人 CHD 指南建议^[6]: (1) ASD 患者存在明显左向右分流,且肺动脉压力小于体循环血压的 2/3, PVR 小于体循环血管阻力 (SVR) 的 2/3 时;或者急性肺血管反应性试验阳性时,可推荐手术治疗。(2) VSD 患者存在明显左向右分流,肺循环血流量/体循环血流量 (Q_p/Q_s) > 1.5, 肺动脉压力小于体循环血压的 2/3, PVR 小于 SVR 的 2/3 时,可推荐手术治疗。

2010 年欧洲心脏病学会成人 CHD 的治疗指南中对符合下列条件患者建议手术治疗: (1) ASD 患者若 PVR \geq 5 WU (Wood 单位), 但 PVR < 2/3 SVR 时 (基线状态或应用肺血管扩张剂之后, 尤其在应用吸入一氧化氮或应用 PAH 靶向药物之后), 且存在明显左向右分

流, $Q_p/Q_s > 1.5$; (2) VSD 患者存在明显左向右分流, $Q_p/Q_s > 1.5$, 肺动脉压力小于体循环血压的 2/3 或 PVR 小于 SVR 的 2/3 时 (基线状态或应用肺血管扩张剂之后, 尤其在应用吸入一氧化氮或应用 PAH 靶向药物之后); (3) PDA 的患者即使肺动脉压力大于体循环血压的 2/3, 或 PVR 大于 SVR 的 2/3 时, 只要仍存在明显左向右分流 ($Q_p/Q_s > 1.5$) 或者急性肺血管反应性试验证明肺血管仍然有反应性^[7]。

2011 年, 中国小儿 CHD-PAH 诊断和治疗专家共识对我国小儿 CHD 的手术指征提出了建议: 对于年龄符合条件的 CHD 患儿 (ASD 患者 < 4 岁, VSD 患者 < 2 岁, PDA 患者 < 2 岁), 当 $Q_p/Q_s > 2$, 肺毛细血管楔压 > 15 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa), PVR 指数 < 4 WU/m², 且存在左心室容量超负荷的临床依据, 则可手术关闭缺损^[8]。

2011 年发表的 CHD 介入治疗中国专家共识对 ASD、VSD 和 PDA 的介入治疗指征提出了建议: (1) 目前尚无足够的临床经验确定可以安全进行 ASD 合并 PAH 介入治疗的 PAH 界限, 而且术后长期效果也有待进一步肯定。(2) PDA 和 VSD 患者, 当右心导管检查提示 $Q_p/Q_s > 1.5$ 、股动脉血氧饱和度 > 90% 时, 可考虑拟行介入治疗^[9]。外国文献报道儿童大的房间隔和 PDA 的手术指征为 PVR < 6 ~ 8 WU。Lopes 和 O'Leary^[10] 综述大量文献和专家意见后提出当 PVR < 6 WU, 同时 PVR/SVR < 0.3 时, 无需进行急性肺血管反应性试验, 则可判断患者手术预后良好。

尽管血流动力学指标是目前评价手术指征较为可靠的方法, 但其对手术预后的判断有时并非十分准确, 有些患者血流动力学指标提示适合手术治疗, 但手术后其肺动脉压力可能仍然较高, 甚至能引起疾病进展。一项研究表明 VSD 的患者即使术前 PVR 只有轻度升高, 其手术后仍有 21% 的患者伴有持续性重度 PAH 或甚至术后死亡^[11]。因此如何准确判断 CHD 合并 PAH 患者的手术指征仍值得进一步研究。

3 急性肺血管反应性试验评估手术指征的价值

急性肺血管反应性试验目的在于判断肺小动脉扩张性, 间接反映肺血管病变的程度以及指导临床用药, 阳性患者表明肺小动脉收缩仍然具有一定的可逆性, 可以应用钙通道阻滞剂。为使肺小动脉病变已处于临界状态的 CHD 患者不失去最后的手术机会, 又不增加手术病死率, 术前进行急性肺血管反应性试验, 间接判断肺小动脉可逆性程度, 以便决定手术的最佳方案。不过 CHD 合并 PAH 进行急性肺血管反应性试验采用哪种阳性标准尚不统一。美国胸科医师协会 (ACCP) 和欧洲心脏病学会采用的急性肺血管反应性试验阳性

标准为:肺动脉平均压的下降值 ≥ 10 mm Hg,并且肺动脉平均压绝对值下降至 40 mm Hg 以下,并且心输出量保持不变或增加^[12-13],也有文献报道肺动脉平均压或者 PVR 下降超过 20% 即可判断为阳性^[14]。CHD-PAH 患者特别是合并艾森门格综合征患者均伴有重度 PAH,采用上述标准无疑阳性率很低,可能使一些可手术患者失去治疗机会。李冰冰等^[15]提出了 CHD-PAH 患者以 PVR/SVR 比值下降超过 20% 且不伴心排量下降为肺血管反应试验的阳性标准。该阳性标准提高了急性肺血管反应试验的阳性率,结合肺小动脉病理改变分析显示阳性患者手术效果好。Lopes 和 O'Leary 认为当 PVR 处于 6~9 WU 之间,且 PVR/SVR 比值在 0.3~0.5 之间时,则推荐进行急性肺血管反应性试验,如果出现如下反应则可判断患者可能从手术中受益:(1) PVR 下降 20%;(2) PVR/SVR 的比值下降 20%;(3) 最终 PVR < 6 WU;(4) 最终 PVR:SVR 的比值 < 0.3^[10]。要想利用急性肺血管反应性试验准确地评估 CHD-PAH 患者的手术指征还需要进行大量的临床研究。

4 肺血管病理学分级评估手术指征

由于肺血流动力学的改变不能准确反映肺小动脉的病理改变,但临床上难于判断手术指征时需要进行开胸肺活检。肺血管病理分级曾经被认为是目前最为准确的判断 PAH-CHD 患者手术指征及预后的手段,但是这种方法属于有创性,难于在临床上普及推广,而且最近相继有研究表明,传统肺活检和肺血管病理学分级也并不能准确的预测 PAH-CHD 的手术预后。

PAH-CHD 最具代表性的病理学改变即为肺小动脉内皮增生和继发的结构性血管改变。1958 年 Heath 和 Edwards^[16] 提出肺动脉病理改变的 6 级分级方法,其中 III~VI 级被认为是不可逆性病变。阮英苜等^[17] 1991 年对 100 例患者通过肺活检对肺小动脉病理改变进行分级,将肺小动脉的病理改变分为 4 级,然后将患者的肺小动脉病理分级与血流动力学资料和手术近期效果进行对照分析。研究结果表明肺小动脉病理改变为 I、II 级者为可逆性病变,预后好,IV 级为不可逆病变,不适合 CHD 矫正术,而 III 级是临界性病变,难以预测其预后。肺动脉病理改变与临床症状和血流动力学有较好的相关性,肺动脉平均压和 PVR 与肺动脉病变分级之间呈正相关^[18]。

但也有报道认为通过肺小动脉的病理分级来判断手术预后并不完全准确。刘迎龙等发现肺小动脉分级为 IV 级的 PAH-CHD 患者,术后长期随访其肺动脉压力恢复良好^[19]。还有报道认为对于 2 岁以下的儿童,尽管存在较严重的肺动脉病理学改变,但手术治疗尤

其是早期治疗效果较好^[5]。

5 生物标记物评估手术指征

CHD 合并 PAH 能否手术关键取决于术后肺血管病变能否逆转,由此肺动脉压力可以趋于正常。目前用于评估手术指征的血流动力学指标只是反映肺循环的压力、阻力及分流状况,据此间接推测肺血管的病变情况,因此常常出现血流动力学指标与肺血管病理改变不相符的情况,其结局是根据血流动力学指标判断患者可以手术,但术后效果不佳。而对于每个患者术前进行肺活检来评估手术指征往往是不切实际的,因此人们正在致力寻找可以判定 CHD 合并 PAH 病变程度及其可逆性的生物标记物,据此来判断手术效果和预后。

Lévy 等^[20] 通过肺活检研究表明手术后肺动脉压力不能恢复正常的 PAH-CHD 患者的肺内皮细胞上高度表达抗凋亡蛋白 Bcl-2,而术后肺动脉压力恢复正常的患者其上皮细胞不表达 Bcl-2,同时还发现血管内皮生长因子(VEGF)和内皮型一氧化氮合酶在术后肺动脉压力不可逆患者的内皮细胞表达也高于术后肺动脉压力恢复正常的患者。

复旦医学院附属中山医院的一项研究表明:反映内膜新生和血管新生的因子 α -平滑肌肌动蛋白、凝血因子 VIII、CD34、VEGF、内皮素-1 和内皮素受体在大多数不可逆患者的肺小血管内皮上表达增加。这两项研究所发现的肺组织差异表达蛋白可以帮助利用免疫组织化学和放射免疫化学方法,在肺组织标本上进一步寻求可以精确预测手术可逆性的标志,同样也有可能作为药物治疗的新的靶点^[21]。

Smadja 等^[22] 研究表明循环内皮细胞计数(CECs)是反映肺血管损伤和重塑的标记物,CHD 手术后 PAH 不可逆的患者其外周血的 CECs 水平高于术后可逆的患者。CECs 有望作为一种新型血清学标志物来确定 PAH-CHD 患者在手术修复后肺血管病变的可恢复性,实现利用简单血液检验逐渐替代血流动力学和肺组织活检来评估手术适应证。不过该研究所纳入的患者年龄有部分低于 2 岁的婴幼儿,其自然病程的预后明显高于 > 2 岁患儿,同时,该研究采取病例数较少,术后对患者只进行半年随访,并未追踪患者长期的肺动脉压力恢复的情况。这些均可导致结果的偏差性。循环血内皮细胞是否合适作为新的标记物,还需要在更大规模的临床和随访研究。

而一些反应内皮激活/损伤(凝血调节蛋白、可溶性内皮蛋白 C 受体、可溶性 E-选择素)、再生(VEGF、胎盘生长因子)、炎症(白介素-6)、内皮微粒等血浆可溶性标志物,但均未能用于判断患者的肺血管病变是

否可逆^[15]。但也可能跟此项研究的小样本量不足以体现出统计学差异有关^[23]。

6 肺动脉高压靶向药物的应用对手术适应证的影响

近 20 年来,前列环素类似物、内皮素受体拮抗剂、5 型磷酸二酯酶抑制剂等 PAH 靶向治疗药物得到广泛应用,这些药物均有扩张肺动脉,降低 PVR,改善活动耐量的作用。多个临床研究已经表明 CHD 合并 PAH 患者应用靶向治疗取得较好的效果。那么在靶向药物时代,以往认为不能手术的患者是否通过接受靶向药物治疗后血流动力学改善,以至于达到手术适应证的要求?还有手术后仍然存在 PAH 的患者是否可以通过靶向药物治疗而明显改善预后呢?目前,国内外这方面的相关研究仅限于个案报道,患者在用药后的血流动力学得到改善,然后接受手术治疗,术后肺动脉压力明显下降,不过这些个案报道的随访时间均 < 1 年^[24]。因此其结果具有较大的局限性。刘迎龙等认为对不可手术的重度 PAH-CHD 患者进行传统治疗(地高辛、双氢噻嗪、卡托普利或静脉滴注前列环素)或者靶向药物治疗(一氧化氮、波生坦或西地那非)治疗后,若经皮氧饱和度升高至 > 93%,则认为患者对治疗有阳性反应,可行外科手术。术后长期随访中(117.6 ± 56.6)月,只有 1 名患者有残余的 PAH,表明根据患者对治疗的反应,可间接判断肺血管病变的可逆程度^[19],评估手术可行性。不过,并不能明确最终是药物治疗起到了逆转肺血管病变的作用还是肺血管病变本身具有可逆性,还需要大规模临床研究来证实。

【参考文献】

[1] McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association[J]. *Circulation*, 2009, 119(16): 2250-2294.

[2] Adatia I, Kothari SS, Feinstein JA. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease: pulmonary vascular disease: the global perspective [J]. *Chest*, 2010, 137(6 suppl): 52S-61S.

[3] Beghetti M, Tissot C. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart diseases[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2009, 30(4): 421-428.

[4] Rabinovitch M, Keane JF, Norwood WI, et al. Vascular structure in lung tissue obtained at biopsy correlated with pulmonary hemodynamic findings after repair of congenital heart defects[J]. *Circulation*, 1984, 69(4): 655-667.

[5] Viswanathan S, Kumar RK. Assessment of operability of congenital cardiac shunts with increased pulmonary vascular resistance[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008, 71(5): 665-670.

[6] Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(23): e143-263.

[7] Baumgartner H, Bonhoeffer P, de Groot NM, et al. ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) [J]. *Eur Heart J* 2010, 31(23): 2915-57.

[8] 徐卓明. 小儿先天性心脏病相关性肺高压诊断和治疗(专家共识) [J]. *中华小儿外科杂志*, 2011, 32(4): 306-318.

[9] 朱鲜阳, 秦永文, 中国医师协会心血管内科分会先心病工作委员会. 常见先天性心脏病介入治疗中国专家共识 [J]. *介入放射学杂志*, 2011, 20(1-3): 3-9; 87-92; 172-176.

[10] Lopes AA, O'Leary PW. Measurement, interpretation and use of hemodynamic parameters in pulmonary hypertension associated with congenital heart disease [J]. *Cardiol Young*, 2009, 19(5): 431-435.

[11] Kannan BR, Sivasankaran S, Tharakan JA, et al. Long-term outcome of patients operated for large ventricular septal defects with increased pulmonary vascular resistance [J]. *Indian Heart J*, 2003, 55(2): 161-166.

[12] McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(17): 1573-4619.

[13] Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(6): 1219-1263.

[14] Ricciardi MJ, Knight BP, Martinez FJ, et al. Inhaled nitric oxide in primary pulmonary hypertension: a safe and effective agent for predicting response to nifedipine [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32(4): 1068-1073.

[15] 李冰冰, 姜桢, 王春生, 等. 先天性心脏病伴肺动脉高压患者肺血管反应性的判断 [J]. *临床麻醉学杂志* 2009, 25(8): 649-651.

[16] Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease: a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects [J]. *Circulation*, 1958, 18(4 part 1): 533-547.

[17] 阮英茆, 朱晓东, 程显声, 等. 100 例先天性心脏病肺动脉高压肺活检病理分级的初步探讨 [J]. *中国循环杂志*, 1992, 7(1): 54-57.

[18] Frescura C, Thiene G, Giulia Gagliardi M, et al. Is lung biopsy useful in surgical decision making in congenital heart disease [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1991, 5(3): 118-122.

[19] Huang JB, Liu YL, Yu CT, et al. Lung biopsy findings in previously inoperable patients with severe pulmonary hypertension associated with congenital heart disease [J]. *Int J Cardiol*, 2011, 151(1): 76-83.

[20] Lévy M, Maurey C, Celermajer DS, et al. Impaired apoptosis of pulmonary endothelial cells is associated with intimal proliferation and irreversibility of pulmonary hypertension in congenital heart disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(7): 803-810.

[21] Huang H, Zhang P, Wang Z, et al. Activation of endothelin-1 receptor signaling pathways is associated with neointima formation, neoangiogenesis and irreversible pulmonary artery hypertension in patients with congenital heart disease [J]. *Circ J*, 2011, 75(6): 1463-1471.

[22] Smadja DM, Gaussem P, Mauge L, et al. Circulating endothelial cells: a new candidate biomarker of irreversible pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease [J]. *Circulation*, 2009, 119(3): 374-381.

[23] Smadja DM, Gaussem P, Mauge L, et al. Comparison of endothelial biomarkers according to reversibility of pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease [J]. *Pediatr Cardiol* 2010, 31(5): 657-662.

[24] Beghetti M, Galie N, Bonnet D, et al. Can "inoperable" congenital heart defects become operable in patients with pulmonary arterial hypertension? Dream or reality [J]? *Congenit Heart Dis*, 2012, 7(1): 3-11.

收稿日期: 2012-06-06