

最新肺动脉高压诊断与治疗进展

顾虹

[关键词] 肺动脉高压; 肺高压; 治疗; 评估

[中图分类号] R56 [文献标志码] A [文章编号] 1007-5062(2015)07-594-03

近年来肺高压(pulmonary hypertensial, PH) 相关研究进展迅速, 其诊断与治疗方面积累了新的经验及问题, 本文将重点介绍有关 PH 的不同领域所取得的新进展, 针对其诊断、评估和治疗方面的新观点做简要介绍:

一、正确认识 PH 和动脉性肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)

1. 肺高压定义: 对于 PH 定义, 目前仍采用安静状态下中心导管测得肺动脉平均压力 ≥ 25 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。对于平均压在 21 ~ 24 mmHg 之间称为“边缘状态 PH”, 由于缺乏相应数据支持, 且对诊疗无确切指导意义, 未纳入 PH 的一般定义, 但该状态对于一些特殊患者, 如结缔组织病(CTD) 相关 PAH、特发性或遗传性 PAH 有临床意义, 处于边缘状态 PH 的患者需要密切随访。在 PAH 的血流动力学定义中, 除 PH 的一般定义外, 增加肺毛细血管楔压(PAWP) ≤ 15 mmHg 以及肺血管阻力 > 3 wood unit, 这更加强了右心导管术的重要性, 这使得在诊断 PAH 的过程中, 除了必须测定 PAWP, 在有条件的单位还需要进行心输出量测定, 方能完成肺血管阻力的计算。这样除了可降低左心疾病相关 PH 被误诊为 PAH 的可能, 还可排除高动力性 PAH(肺血流量增多, 肺血管阻力正常, 但无 PAH 概念下的肺血管病变)^[1]。

2. 肺高压分类: 目前最新的 PH 分类增加了遗传性 PAH 的新突变基因, 除 BMPR-2、ALK-1 和 ENG 基因外, 新发现 SMAD9、CAV1、KCNK3 与 PAH 有关; 另外对于新生儿持续性肺动脉高压(PPHN) 因其发患者群、治疗策略和临床转归不完全同于 PAH 而单独列出。对于慢性溶血性相关 PH, 因此类患者可能合并肺静脉受累, 而没有第一大类患者通常存在的肺小动脉丛样病变, 在靶向药物治疗中也未发现有类似第一大类患者出现的病情改善, 故最新分类将其移出第一大类, 归入第五大类^[2]。

在第二大类左心病变相关性 PH, 增加先天性/获得性左心室流入道/流出道梗阻, 以便更广泛地涵盖除瓣膜病变以外的左心器质性病变所致 PH。在第三大类低氧性 PH 中, 新增发育性肺疾病一类, 包括先天性膈疝和支气管肺泡发育不良。在第 5 大类不明原因多因素 PH 中, 增加节段性 PH 一类^[2]。

最新的临床分类^[2], 将先天性心脏病(先心病) 分为四类: 包括①艾森曼格综合征; ②左向右分流可手术/不可手术类; ③PAH 偶然合并先心病(指小型的心脏缺损合并明显增高的肺血管阻力, 通常室间隔缺损 < 1 cm 以及房间隔缺损 < 2 cm, 血流动力学类似特发性 PAH); ④术后 PAH。另外目前先心病根治手术的手术标准得到进一步规范: 肺血管阻力 < 2.3 wood unit 认为可手术, 对于 2.3 ~ 4.6 wood unit 被认为是“灰色地带”, 即临界患者, 需要结合所能获得的临床资料综合分析, 个体化判断术后 PAH 改变是否可逆, 若肺血管阻力 > 4.6 wood unit 则认为不能手术矫治。

3. 我国 PAH 的流行病学的特点: 与欧美国家不同, 我国 PAH 患者以先心病相关性 PAH 比例最高, 2008 年至 2011 年中国 PH 注册研究中先心病相关性 PAH 占 43%, 特发性 PAH 为 35%, CTD 相关 PAH 占 19%^[3]。其他国家与地区的注册研究中, 先心病相关 PAH 所占比例在 10% ~ 23%^[4]。

二、规范诊断与评估 PH

临床上有难以解释的活动后呼吸困难、晕厥等右心功能不全症状的患者均需怀疑 PH, 经胸超声心动图检查是筛查 PH 最常用的无创性检查手段。新的 PH 诊断流程图与 2009 年欧洲指南基本一致^[5], 在病因筛查中, 新增了肺一氧化碳弥散功能测定(DLCO) 来补充单纯肺功能检查的不足(对于肺纤维化及肺气肿患者), 此外, 新的流程图还强调了专业团队的综合评估。

右心导管术仍是诊断 PAH 的必要手段, 考虑到右心导管术存在潜在并发症的风险, 应在有经验的中心进行^[6]。右心导管检查均应涵盖综合性的血液动力学评估, 包括右心房压力、右心室压力、肺动脉压力、肺毛细血管楔压、心输出量和混合静脉血氧饱和度等。

在压力测定时, 因压力传感器的校零位置对于血液动力学结果影响很大, 建议统一在患者仰卧位时的前正中线胸骨

基金项目: 爱佑慈善基金会科研项目 2014; 首都卫生发展科研专项项目(首发 2011-2006-06)

作者单位: 100029 首都医科大学附属北京安贞医院-北京市心肺血管疾病研究所 小儿心脏中心

通信作者: 顾虹, 硕士生导师, 主任医师、教授, 研究方向: 儿童心脏病和肺动脉高压。E-mail: koko_gu@hotmail.com

和检查床表面连线的中点处将压力感受器归零,此处代表左心房的水平^[7]。在心导管操作中,测定 PAWP 需应用球囊端孔导管,将球囊在右心房内充气,随后送至肺动脉内合适的部位,应避免反复的球囊充气与放气,避免肺动脉撕裂。另外 PAWP 受呼吸幅度影响波动较大,建议平静呼吸状态下,取呼气末的压力三次并取平均值。Fick 法是计算心输出量的主要方法,关于公式中的氧耗量,直接通过仪器测定患者的氧耗量是最准确的,但在大部分中心难以实施,所以查表获得氧耗量也是可接受的。在无分流患者推荐应用热稀释法测定心输出量^[1]。

随着 PAH 相关研究的进展,右心功能的评估和维护日益受到人们的重视^[8],PAH 患者的右心室对后负荷的适应性改变,与患者的预后高度相关。肺动脉靶向药物治疗可以通过减低右心室后负荷间接改善右心功能^[9],目前还没有针对右心功能不全的药物,虽然在左心功能不全患者中, β 受体阻滞剂可改善心室重构,但在 PAH 合并右心功能不全的患者中,似乎有不利的作用^[10]。目前,还缺少足够证据表明血管紧张素转换酶抑制剂、醛固酮拮抗剂以及右心室辅助设备对 PAH 患者右心室功能的积极作用。

三、规范治疗 PAH

患者一旦诊断 PAH,应及早开始治疗:

1. 一般治疗:对于新诊断的 PAH 患者,一般治疗包括有监督下的最高级别的运动训练(I-A 级),避免过度的体力活动,其他还包括心理社会支持,避免妊娠(尽管有研究提示部分女性可以成功妊娠^[11],但在未出现更大样本量的试验研究前,避免妊娠的建议依然未作修改),流感和肺炎球菌的免疫接种等。支持治疗则包括口服抗凝剂,但对于不同类型的 PAH 推荐级别也不尽一致,对于 IPAH 遗传性 PAH,食欲抑制剂诱导的 PAH 为 II b-C 级,而对于疾病相关 PAH 则为 II a-C 级,其他还包括利尿剂(I-C 级),吸氧治疗(I-C 级),地高辛(II b-C 级)等。PAH 患者均建议转入相应的专科(I-C 级),并进行急性肺血管反应性试验,该试验对于 IPAH 推荐级别为 I-C 级,对于相关性肺动脉高压(APAH)为 II b-C 级,若试验阴性,则可开始使用靶向药物治疗,若试验阳性,且患者 WHO 功能分级为 I-III 级,推荐应用钙离子通道阻滞剂。若患者急性肺血管反应性试验不持续阳性,需开始使用 PAH 靶向药物^[12]。

2. 靶向药物治疗:目前已知有三种不同的细胞途径参与了 PAH 的发生。同时,这三个途径也是 PAH 治疗所针对的靶点:内皮素受体拮抗剂(ERA)、磷酸二酯酶-5 抑制剂及前列环素及其类似物,分别针对内皮素途径、一氧化氮途径和前列环素途径。

基于最新的研究数据,靶向药物治疗推荐等级和证据级别中:针对 WHO 功能分级 III 级患者,推荐等级 I 级的药物包括安立生坦、波生坦、静注依前列醇、吸入用伊洛前列醇、西地那非、他达拉非及曲罗尼尔皮下/吸入剂,另外根据最新的多中心随机对照临床试验结果^[13-15],两类新药内皮素受体拮抗剂马西替坦(Macitentan)和鸟苷酸环化酶激动剂(Rio-

ciguat) 也在此类中,其证据级别 A-B 级。针对 WHO 功能分级 IV 级患者,静注依前列醇为推荐等级 I 级,其余药物为推荐等级 IIa 级,起始采用联合治疗为 IIb 级。

关于治疗策略,应以达标治疗为导向,大部分指南建议根据病情进展情况,序贯联合治疗,以期达到最佳治疗效果。也有新的数据表明,早期联合治疗可能优于单药治疗^[16]。若最大治疗剂量疗效仍不充分,可考虑肺移植治疗。球囊房间造口术仅作为姑息治疗的选择,肺移植仍为最终方法。目前 PAH 仍是一种无法根治的恶性疾病,现有的治疗手段无法从根本上逆转 PAH,只能相对延缓病情恶化进程,因此在早期治疗基础上的规范管理及评估尤为重要。

四、规范管理 PAH

1. 早期筛查:PH 的早期诊断非常困难,到目前为止也没有任何指标可以让我们对疾病提前做出判断。由于症状没有特异性,PAH 的患者常常在较晚的阶段才被诊断,REVEAL 注册研究中 21% 的 IPAH 患者在诊断前两年就有相关症状,而大部分 IPAH 的患者在诊断时即处于心功能 III-IV 级^[17-18]。对于高危人群,比如 CTD,先心病,慢性肝脏疾病以及 HIV 感染患者,需要加大筛查力度^[1]。目前根据相关研究,得出了对于系统性硬化症类疾病合并 PAH 的筛查经验:对于没有症状的、伴有系统性硬化症类疾病的患者,推荐每年筛查 PAH,首先进行临床评估,发现异常则行超声心动图检查,并考虑右心导管检查;对于伴系统性硬化症的患者,筛查项目应该是科学管理方案或者登记研究的一个组成部分(如果可能);对于伴系统性硬化症类疾病和其他 CTD 且有 PAH 临床症状和体征的患者,应进行右心导管评估^[19]。

2. 预后评估及治疗目标:在新诊断以及治疗后续的随访中,PAH 患者接受适时及恰当的评估对于指导治疗和判断预后具有重要意义。建议 PAH 患者通过多个指标来评估 PAH 情况。

超声心动图检查是最常应用的检查手段,除了对肺动脉压力的评估外,还应包括三尖瓣环收缩期运动幅度(TAPSE),右心室应变,右心房面积的测量,以及判断有无心包积液。6 分钟步行距离(6MWD)对于 PAH 患者的预后具有重要的预测价值。此外,WHO 功能分级,心肺运动功能检查峰值摄氧量,以及血液学检查中的脑钠肽/NT 末端 B 型脑钠肽前体(BNP/NT-proBNP),肌钙蛋白,尿酸,C-反应蛋白,动脉二氧化碳分压,均可用于 PAH 预后的评估。^[20]

最新的研究表明,通过优化治疗方案后达标的患者有更好的生活质量和生存预期,治疗目标包括:保持心功能 I-II 级;超声心动图以及心脏核磁所测得的右心室大小和功能正常或接近正常;血流动力学测得的右心功能正常,包括右心室压力 < 8mmHg 和心指数 > 2.5 ~ 3.0L·min⁻¹·m⁻²; 6MWD > 380 ~ 440m(对于较年轻的患者可能还不够积极);心肺运动功能检查中峰值摄氧量 > 15mL·min⁻¹·kg⁻¹ 和二氧化碳通气当量 < 45L·min⁻¹·L⁻¹·min⁻¹,BNP 水平正常。对新诊断患者的基础状态以及后续随访状态进行评估,以及患者是否达标,对患者治疗方案的选择以及预后的判断均有重要

意义^[20]。

随着诊断和治疗水平的不断提高,相比过去五年,我们对 PH 有了更深的认识和理解。下一步,针对新途径的药物陆续被研发,新的或者重新设计的注册研究结果也将陆续公布。相信在不久的将来,PH 患者将获得更多的治疗机会和治愈的可能。

参考文献

- [1] Hoepfer MM , Bogaard HJ , Condliffe R , et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* , 2013 , 62: D42-D50.
- [2] Simonneau G , Gatzoulis MA , Adatia I , et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* , 2013 , 62: D34-D41.
- [3] Zhang R , Dai LZ , Xie WP , et al. Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Chest* 2011 , 140: 301-309.
- [4] McGoon MD , Benza RL , Escribano-Subias P , et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* , 2013 , 62: D51-D59.
- [5] Galie N , Hoepfer MM , Humbert M , et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The task force for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of european society of cardiology (ESC) and the european respiratory society (ERS) endorsed by the international society of heart and lung transplantation (ISHLT) . Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* , 2009 , 34: 1219-1263.
- [6] Hoepfer MM , Lee SH , Voswinckel R , et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* , 2006 , 48: 2546-2552.
- [7] Kovacs G , Avian A , Olschewski A , et al. Zero reference level for right heart catheterization. *Eur Respir J* , 2013 , 42: 1586-1594.
- [8] Vonk-Noordegraaf A , Haddad F , Chin KM , et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013 , 62(25 Suppl) : D22-D33.
- [9] Kerbaul F , Brimiouille S , Rondelet B , et al. How prostacyclin improves cardiac output in right heartfailure in conjunction with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* , 2007 , 175: 846-850.
- [10] Provencher S , Herve P , Jais X , et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* , 2006 , 130: 120-126.
- [11] Jais X , Olsson KM , Barbera JA , et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* , 2012 , 40: 881-888.
- [12] Galie N , Corris PA2 , Frost A , et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* , 2013 , 62(25 Suppl) : D60-D72.
- [13] Ghofrani HA , Galie N , Grimminger F , et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* , 2013 , 369: 330-340.
- [14] Pulido T , Adzerikho I , Channick RN , et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013 , 369: 809-818.
- [15] 顾虹. 儿童肺动脉高压诊疗现状与展望. *心肺血管病杂志* , 2012 , 31: 355-357.
- [16] Provencher S , Granton JT. Current treatment approaches to pulmonary arterial hypertension. *Can J Cardiol* 2015 , 31: 460-477
- [17] Humbert M , Sitbon O , Chaouat A , et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 , 173: 1023-1030.
- [18] Brown LM , Chen H , Halpern S , et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL registry. *Chest* 2011 , 140: 19-26.
- [19] Coghlan JG , Denton CP , Grunig E , et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* , 2014 , 73: 1340-1349.
- [20] McLaughlin VV , Gaine SP , Howard LS , et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* , 2013 , 62(25 Suppl) : D73-D81.

(2015-05-11 收稿)

• 声明 •

本刊已允许中国学术期刊(光盘版)电子杂志社在中国知网及其系列数据库产品中,以数字化方式复制、汇编、发行及信息网络传播本刊全文。该社著作权作用费与本刊稿酬一并支付。作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意我社上述声明。

本刊编辑部