

指南与共识

中国肺动脉高压诊治临床路径

国家心血管病中心肺动脉高压专科联盟 国家心血管病专家委员会右心与肺血管病专业委员会

摘要

肺动脉高压是一种常见的血液动力学异常状态,涉及多学科、多系统,诊疗难度大,致死率、致残率高,严重威胁我国居民的生命健康。目前,我国基层医疗机构在肺动脉高压的管理中仍存在医疗技术力量不足、综合管理意识薄弱、诊疗规范性欠缺和转诊机制不完善等问题。为适应日益增长的医疗需求,国家心血管病中心肺动脉高压专科联盟、国家心血管病专家委员会右心与肺血管病专业委员会基于当前的循证医学证据和基层诊疗实践,制定了《中国肺动脉高压诊治临床路径》。本文针对肺动脉高压的诊断流程、风险分层、治疗策略、转诊和随访等提出了详细的推荐意见,旨在为基层医务人员提供肺动脉高压诊治管理的全面指导,以提高基层诊疗水平,规范基层诊疗行为。

关键词 肺动脉高压;右心导管;基层诊疗;临床路径

Chinese Clinical Pathway for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension

China Specialty Alliance for Pulmonary Hypertension, National Center for Cardiovascular Diseases, National Committee of Right Heart and Pulmonary Vascular Diseases of National Expert Commission for Cardiovascular Diseases

Corresponding Author: LIU Zhihong, Email: zhihongliufuwai@163.com

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a common hemodynamic abnormality involving multiple disciplines and systems, with high morbidity and mortality rates, posing a serious threat to the life and health of Chinese residents. Currently, there are still problems such as insufficient medical technical resources, weak comprehensive management awareness, lack of diagnostic and treatment standards, and imperfect referral mechanisms in the management of PH in primary medical institutions in China. In order to adapt to the growing medical demand, China Specialty Alliance for Pulmonary Hypertension, National Center for Cardiovascular Diseases, National Committee of Right Heart and Pulmonary Vascular Diseases of the National Expert Commission for Cardiovascular Diseases jointly developed the "Chinese Clinical Pathway for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension" based on current evidence-based medicine and primary care practices. This clinical pathway aims to provide detailed recommendations for the diagnosis algorithm, risk stratification, treatment strategies, referral, and follow-up of PH, in an effort to give comprehensive guidance for primary healthcare professionals in the management of PH, improve the level of primary care, and standardize the behavior of primary care practices on PH.

Key words: pulmonary hypertension; right heart catheterization; primary care; clinical pathway

Funding: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-GSP-GG-35)

(Chinese Circulation Journal, 2023, 38: 691.)

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是以肺动脉压力升高为特征的一种异常的血液动力学状态和病理生理综合征^[1-2],其致死率、致残率高。当前数据表明,全球约1%的成年人患有PH,65岁

以上的人群中PH患病率可高达10%^[3],PH已成为严重威胁人类的全球性健康问题。《2022年中国心血管病医疗质量报告》显示,我国PH的知晓率、诊断率和治疗率均不理想,特别是在基层医疗机构中,

基金项目:中央高水平医院临床科研业务费资助项目(2022-GSP-GG-35)

通信作者:柳志红 Email: zhihongliufuwai@163.com

中图分类号:R54 文献标识码:C 文章编号:1000-3614(2023)07-0691-13 DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.07.002

医疗技术力量不足、综合管理意识薄弱、转诊机制不完善等问题普遍存在, PH 规范化诊疗水平亟待提高。

为了全面提升各级医疗机构的诊疗能力, 有序开展 PH 的早期筛查与诊治、患者随访管理以及健康教育等工作, 适应 PH 患者日益增长的医疗需求, 国家心血管病中心肺动脉高压专科联盟、国家心血管病专家委员会右心与肺血管病专业委员会组织多学科专家对 PH 领域的指南、专家共识以及重要循证医学研究进行了系统检索^[4-6], 并组织多轮调研, 最终遴选和确定了基层 PH 诊疗和管理相关的关键临床问题, 经审核和讨论制定了《中国肺动脉高压诊治临床路径》。本文主要内容涵盖了 PH 的诊断流程、治疗策略、随访管理和双向转诊机制等, 强调规范性、可操作性和可及性, 将循证医学证据与基层实践特点相结合, 总结了国内外多学科协同诊疗的先进经验, 对相关学科如心血管、呼吸、风湿免疫、肝病等领域的日常诊疗实践均具有较强的指导意义。

1 PH 的定义及分类

1.1 PH 的血液动力学定义

PH 是指多种原因所致肺血管床结构和(或)功能改变, 导致肺动脉压力增高, 右心扩张, 出现右心衰竭甚至死亡的一组临床综合征。其血液动力学定义指: 在海平面、静息状态下, 经右心导管检查(right heart catheterization, RHC)测定的平均肺动脉压(mean pulmonary artery pressure, mPAP) >20 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。根据肺动脉楔压(pulmonary artery wedge pressure, PAWP)和肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)将 PH 分为毛细血管前性 PH、单纯型毛细血管后性 PH 和混合型毛细血管后性 PH(表 1)。

表 1 肺动脉高压血液动力学定义

血液动力学分类	血液动力学参数
肺动脉高压	mPAP >20 mmHg
毛细血管前性肺动脉高压	mPAP >20 mmHg, PAWP ≤ 15 mmHg, PVR >2 WU
单纯型毛细血管后性肺动脉高压	mPAP >20 mmHg, PAWP >15 mmHg, PVR ≤ 2 WU
混合型毛细血管后性肺动脉高压	mPAP >20 mmHg, PAWP >15 mmHg, PVR >2 WU

注:mPAP: 平均肺动脉压;PAWP: 肺动脉楔压;PVR: 肺血管阻力。1 mmHg=0.133 kPa。

1.2 PH 的临床分类

临床上根据 PH 发生的病理生理机制、临床表

现、血液动力学特点以及治疗的不同分为五类(表 2)。PH 临床分类中, 第二类左心疾病所致 PH 最常见, 占 PH 人群中 65%~80%, 为毛细血管后性 PH。第一、三、四类为毛细血管前性 PH; 第五类较为罕见, 可以是毛细血管前性 PH 或毛细血管后性 PH。

表 2 肺动脉高压的临床分类

分类	亚类
第一类: 动脉型肺动脉高压	特发性肺动脉高压 可遗传性肺动脉高压 药物和毒物相关肺动脉高压 疾病相关的肺动脉高压 结缔组织病 人类免疫缺陷病毒感染 门静脉高压 先天性心脏病 血吸虫病 对钙拮抗剂长期有效的肺动脉高压 具有明显肺静脉或肺毛细血管受累征象的肺动脉高压(肺静脉闭塞病/肺毛细血管瘤病) 新生儿持续性肺动脉高压
第二类: 左心疾病所致肺动脉高压	心力衰竭 射血分数保留的心力衰竭 射血分数降低或轻度降低的心力衰竭 瓣膜性心脏病 导致毛细血管后性肺动脉高压的先天性或获得性心血管疾病
第三类: 肺病和(或)低氧所致肺动脉高压	阻塞性肺疾病或肺气肿 限制性肺疾病 混合性限制/阻塞性肺疾病 低通气综合征 非肺病导致的低氧血症(如高原)
第四类: 肺动脉阻塞所致肺动脉高压	慢性血栓栓塞性肺动脉高压 其他肺动脉阻塞
第五类: 机制未明和(或)多因素所致肺动脉高压	血液系统疾病: 慢性溶血性贫血, 骨髓增生性疾病 系统性疾病: 肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症, 神经纤维瘤病 I 型 代谢性疾病: 戈谢病, 糖原累积症 慢性肾功能不全伴或不伴血液透析 肺肿瘤血栓性微血管病 纤维性纵膈炎

内容提要

· PH 血液动力学定义: 海平面、静息状态下 RHC 测定 mPAP >20 mmHg。

· PH 病因复杂, 临床可分为五大类: 动脉型肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)、左心疾病所致 PH、肺病和(或)低氧所致 PH、肺动脉阻塞所致 PH 和机制未明和(或)多因素所致 PH。

· PH 根据血液动力学特征可分为毛细血管前性 PH、单纯型毛细血管后性 PH 和混合型毛细血管后性 PH。

2 疑诊 PH

对于有下列症状、体征和心电图、X 线胸片异常的患者需要疑诊 PH, 尤其是有 PAH 或慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (chronic thromboembolism pulmonary hypertension, CTEPH) 危险因素的患者。

2.1 症状

体力下降、乏力、活动气短、心悸、晕厥、咯血和胸痛、声音嘶哑、干咳、双下肢肿胀、腹胀、纳差、少尿或无尿等。

2.2 体征

呼吸频率增快, 脉搏频数、细小, 紫绀; P2 亢进、分裂, 左侧第 2 肋间可闻及收缩期喷射音及喷射性杂音、肺动脉区舒张期杂音、三尖瓣区收缩期杂音; 颈静脉充盈或怒张、肝肿大、腹水、下肢水肿等。

2.3 心电图

心电图可见:(1)肺型 P 波;(2)心电图轴右偏或矢状轴偏移:QRS 电轴 $> 90^\circ$ 或不确定;(3)右心室肥厚: V_1 导联 R/S > 1 , 同时 $RV_1 > 0.5 \text{ mV}$; $RV_1 + SV_5 > 1 \text{ mV}$;(4)完全性或不完全性右束支阻滞: V_1 导联 qR 或 rSR;(5)右胸导联 V_{1-4} 和下壁 II、III、aVF 导联 ST 段压低和(或) T 波倒置。

2.4 X 线胸片

X 线胸片可见:(1)肺动脉段凸出;(2)右心房、室扩大;(3)中心肺动脉扩张, 外围纤细。

2.5 危险因素

(1) PAH 危险因素: PAH 家族史、药物和毒物接触史、结缔组织病、先天性心脏病、门静脉高压、人类免疫缺陷病毒感染等。

(2) CTEPH 危险因素: 肺栓塞病史、血管内永久性装置植入(如起搏器植入、中心静脉置管等)、炎症性肠病、原发性血小板增多症、红细胞增多症、脾切除、抗磷脂抗体综合征、大剂量甲状腺素替代治疗和恶性肿瘤。

内容提要

- 疑诊 PAH 和 CTEPH 的患者应尽早转诊至 PH 中心。
- 超声心动图是疑诊 PH 患者首选的筛查方法。
- RHC 是诊断肺动脉高压的金标准。
- PAH 和 CTEPH 患者需行 RHC 检查。
- 左心疾病合并重度 PH、肺病合并重度 PH 患者建议行 RHC 检查。
- 核素肺通气/灌注(ventilation/perfusion, V/Q)显像是 CTEPH 首选筛查方法。

3 PH 筛查

3.1 应用超声心动图估测肺动脉收缩压

超声心动图可以无创估测肺动脉收缩压 (systolic pulmonary artery pressure, SPAP), 对 PH 进行筛查。当右心室流出道无狭窄时, 收缩末期 SPAP 与右心室收缩压相等或相近, 而右心室收缩压 = 三尖瓣反流压差 ($4 \times$ 三尖瓣反流速率²) + 右心房压力。右心房压力通过下腔静脉宽度和吸气塌陷率进行估计(表 3)。

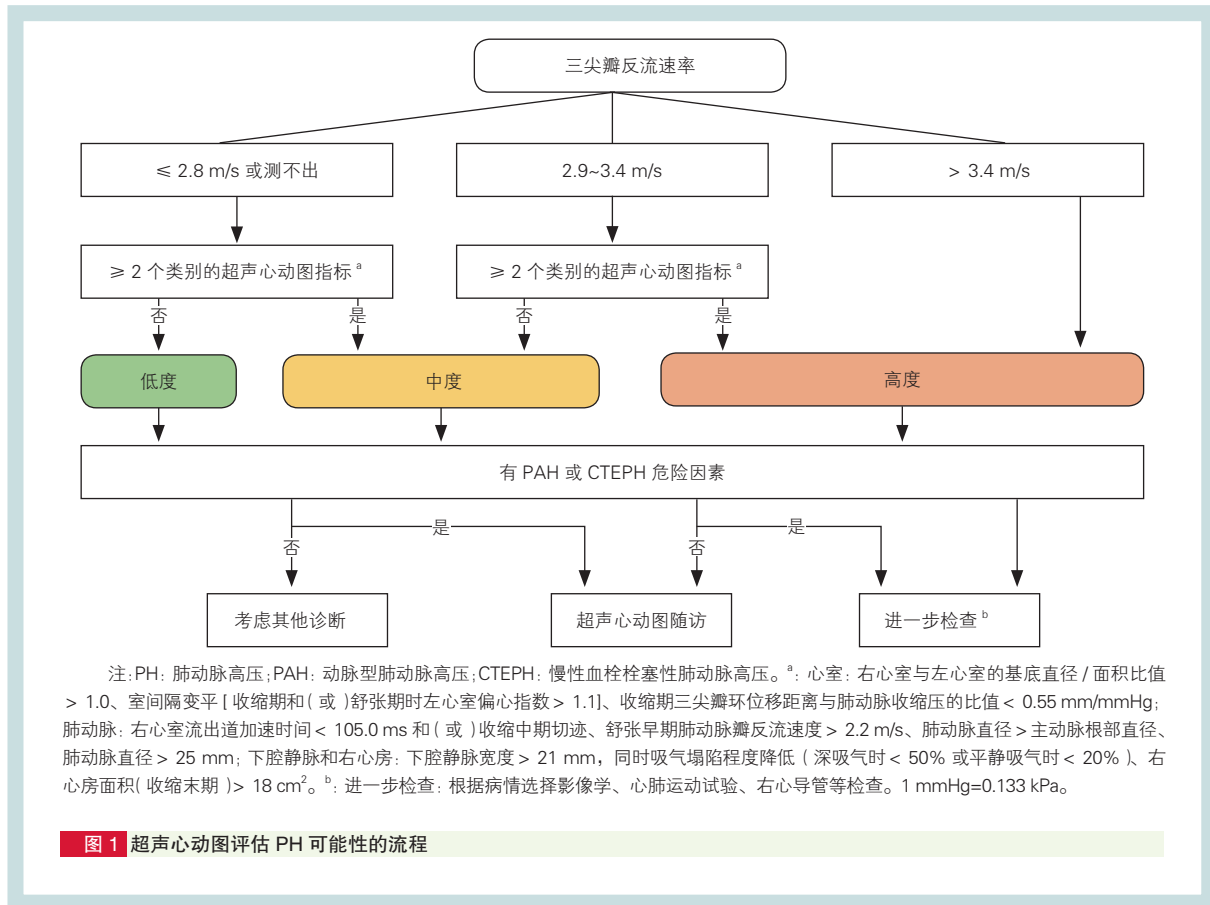
表 3 右心房压力的超声心动图估测

下腔静脉宽度 (mm)	吸气塌陷率 (%)	估测右心房压力 (mmHg)
≤ 21	> 50	3 (0~5)
> 21	> 50	8 (5~10)
> 21	< 50	15 (10~20)

注: 1 mmHg = 0.133 kPa。

多种原因可能导致三尖瓣反流速率显著低估和高估, 造成误诊和治疗不当。首先, 由于偏心射流导致多普勒信号质量较差或不准确, 测量峰值三尖瓣反流速率信号可能发生误差, 导致右心室收缩压估计值显著变化。其次, 部分患者的下腔静脉宽度难以获取, 导致右心房压力估计的准确性降低。第

三, 重度三尖瓣反流的患者中, 三尖瓣反流速率和右心室收缩压的相关性较差。此外, 患者无三尖瓣反流时其 SPAP 无法估测, 不能排除 PH 的存在。鉴于这些因素, 在筛查 PH 时, 不能仅通过三尖瓣反流速率诊断, 还需要结合其他超声心动图征象对存在 PH 的可能性进行分级(图 1)。



3.2 超声心动图提示 PH 患者的病因

PH 中度或高度可能的患者, 应进一步通过超声心动图筛查是否存在左心室收缩或舒张功能不全、心脏瓣膜疾病以及先天性心脏病等。必要时可考虑行声学造影和经食道超声心动图检查, 以明确 PH 病因。

3.3 超声心动图评估 PH 患者的预后

右心室功能不全是 PH 患者预后的重要指标。超声心动图评估右心功能指标包括收缩期三尖瓣环位移距离(TAPSE)、右心室面积变化分数、组织多普勒测定的右心室游离壁应变和三尖瓣环速率、三维超声心动图测定的右心室射血分数, 以及 TAPSE/SPAP 比值等。

3.4 对 PH 高危人群的早期筛查

对于无症状的 PH 高危人群, 如患有系统性硬化症、携带 *BMP2* 基因突变、一级亲属患有可遗传性 PAH (HPAH) 或接受肝移植评估, 应每年使用超声心动图等工具进行筛查。对于具有一定 PH 风险的人群, 如有门静脉高压、人类免疫缺陷病毒感染或患有除系统性硬化症以外的其他结缔组织病的患者, 当其出现 PH 相关症状时, 应接受超声心动图、B 型利钠肽(BNP) 或 N 末端 B 型利钠肽原(NT-

proBNP)、肺功能或心肺运动试验等进行早期筛查。

4 PH 确诊

4.1 右心导管检查

RHC 是诊断 PH 的金标准, 尤其是 PAH 和 CTEPH, 需要通过 RHC 进行确诊。对于合并 PH 的左心疾病和肺病患者, 经基础疾病的优化治疗后, 若仍伴有重度 PH 和(或)右心室功能障碍, 建议行 RHC。RHC 需要在专业的中心按照标准操作流程进行, 采集完整的血液动力学参数(表 4)。此外, 为了进一步了解 PH 的病因, 还需要分部位采血测定血氧饱和度^[7]。

4.2 急性血管反应性试验

对于特发性 PAH (IPAH)、HPAH、药物和毒物相关 PAH 患者首次进行 RHC 时, 应行急性血管反应性试验, 以筛选出对钙拮抗剂(CCB) 治疗有效的 PAH 患者。急性血管反应性试验药物及用法见表 5, 当用药剂量达到目标剂量或出现低血压、严重心动过缓、头晕、胸闷、四肢麻木等不良反应时应终止试验, 复测肺动脉压力、心排量等血液动力学参数。急性血管反应性试验阳性的标准:mPAP 下降至少 10 mmHg, 且绝对值降至 40 mmHg 以下, 心排量升高或维持不变。

表 4 右心导管检查获取的血液动力学参数

血液动力学参数	正常值范围	血液动力学参数	正常值范围
测量的参数		计算的参数	
肺动脉收缩压 (mmHg)	15~30	肺血管阻力 (WU)	0.3~2.0
肺动脉舒张压 (mmHg)	4~12	肺血管阻力指数 (WU·m ²)	3.0~3.5
平均肺动脉压 (mmHg)	8~20	全肺阻力 (WU)	<3
右心房平均压 (mmHg)	2~6	心脏指数 [L/(min·m ²)]	2.5~4.0
肺动脉楔压 (mmHg)	6~12	每搏输出量 (ml)	60~100
心输出量 (L/min)	4~8	每搏指数 (ml/m ²)	33~47
混合静脉血氧饱和度 (%)	65~80		

注: 1 mmHg = 0.133 kPa。

表 5 急性血管反应性试验药物用法

药物	给药途径	半衰期	剂量	持续时间
一氧化氮	吸入	15~30 s	10~20 ppm	5~10 min
伊洛前列素 [*]	吸入	5~25 min	20 μg [△]	10~15 min
腺苷	静脉	5~10 s	50~350 μg/(kg·min)	每 2 min 增加 50 μg/(kg·min)

注: * 吸入伊洛前列素推荐使用空气压缩式雾化器, 保证雾化颗粒大小适合沉积于肺泡。△: 该剂量为伊洛前列素的肺泡型雾化器内剂量, 对应口含器剂量为 5 μg。不建议采用吸氧进行急性血管反应性试验。

5 明确 PH 病因

5.1 筛查左心疾病

左心疾病所致 PH 是最常见的 PH 类型, 可由射血分数降低、射血分数轻度降低和射血分数保留的心力衰竭, 以及左心瓣膜性心脏病引起。另外, 先天性或获得性肺静脉狭窄也可以引起 PH。对于 PH 患者, 具备下列危险因素的患者应疑诊左心疾病所致 PH, 如年龄 >65 岁、肥胖、高血压、冠心病、糖尿病、血脂异常、心房颤动、左束支阻滞等。通过完善心电图、X 线胸片、超声心动图、心脏 CT 血管造影、心血管介入、心脏磁共振成像等检查, 有助于明确左心疾病所致 PH 的诊断, 必要时行右心导管检查, PAWP>15 mmHg 考虑左心疾病所致 PH。

5.2 筛查肺病和(或)低氧相关疾病

慢性阻塞性肺疾病和(或)肺气肿、间质性肺疾病, 肺间质纤维化肺气肿以及低通气综合征等低氧性疾病容易并发 PH。5% 以上的高原地区 (>2 500 m) 人群合并低氧相关 PH。综合临床表现、血气分析、肺功能(包括通气功能和弥散功能)、胸部 CT、睡眠呼吸监测等检查结果有助于明确肺病和(或)低氧疾病的诊断。

5.3 筛查肺动脉阻塞性疾病

CTEPH 是最常见的亚类, 也是肺动脉高压常见原因。其他肺动脉阻塞性疾病还包括肺动脉肉瘤、其他恶性肿瘤(如肾癌、子宫癌和生殖细胞肿瘤)、非恶性肿瘤(如子宫平滑肌瘤)、大动脉炎、先天性

或获得性肺动脉狭窄、寄生虫(包虫病)等。

CTEPH 需通过 V/Q 显像、CT 肺动脉造影 (computed tomography pulmonary angiography, CTPA)、RHC 和肺动脉造影确诊。CTPA 可以评估血栓栓塞部位、阻塞程度以及右心结构, 对于鉴别诊断具有重要价值, 但 CTPA 对肺动脉段以下的栓塞性病变更敏感性较差, 不能因 CTPA 阴性而排除 CTEPH。V/Q 显像能较好显示肺动脉段以下血管血流灌注受损情况, 是筛查 CTEPH 的首选方法。V/Q 显像正常可排除 CTEPH, V/Q 显像呈肺段分布与通气不匹配的灌注缺损时, 考虑诊断 CTEPH, 但须结合 CTPA 等影像学检查除外其他肺动脉阻塞性疾病。

CTEPH 的诊断标准: 经过至少 3 个月的规范抗凝治疗; V/Q 显像阳性, RHC 测定 mPAP>20 mmHg、PAWP ≤ 15 mmHg; CTPA 或肺动脉造影可见 CTEPH 特异性诊断征象, 包括环状狭窄、网状病变、缝隙征和慢性闭塞。

5.4 筛查 PAH 的相关疾病

通过上述检查排除了左心疾病、肺病和(或)低氧以及肺动脉阻塞所致 PH 时, 需要收集患者的药物和毒物接触史(表 6), 进行血常规、血生化、甲状腺功能、自身抗体、人类免疫缺陷病毒抗体以及肝脏超声、腹部 CT 增强扫描等, 明确是否存在药物和毒物相关 PAH、相关因素(包括结缔组织病、先天性心脏病、门静脉高压、人类免疫缺陷病毒感染等)所致 PAH 以及具有肺静脉或肺毛细血管受

累征象的 PAH。对 PAH 患者进行基因筛查有助于 HPAH 的诊断。若上述检查未发现 PAH 原因,患者无家族史或基因检测结果阴性,则诊断为特发性 PAH。

5.5 筛查 PH 的罕见或少见病因

第五类 PH 是机制未明或多因素所致 PH(表 2),常涉及多个系统,可以通过左心衰竭、低氧、肺动脉阻塞或高心输出量等途径引起。在 PH 病因筛查过程中,如果不能以常见的第二、三、四类 PH 的病因解释,需要进一步排查血液、代谢及系统性疾病等,防止疾病的漏诊。

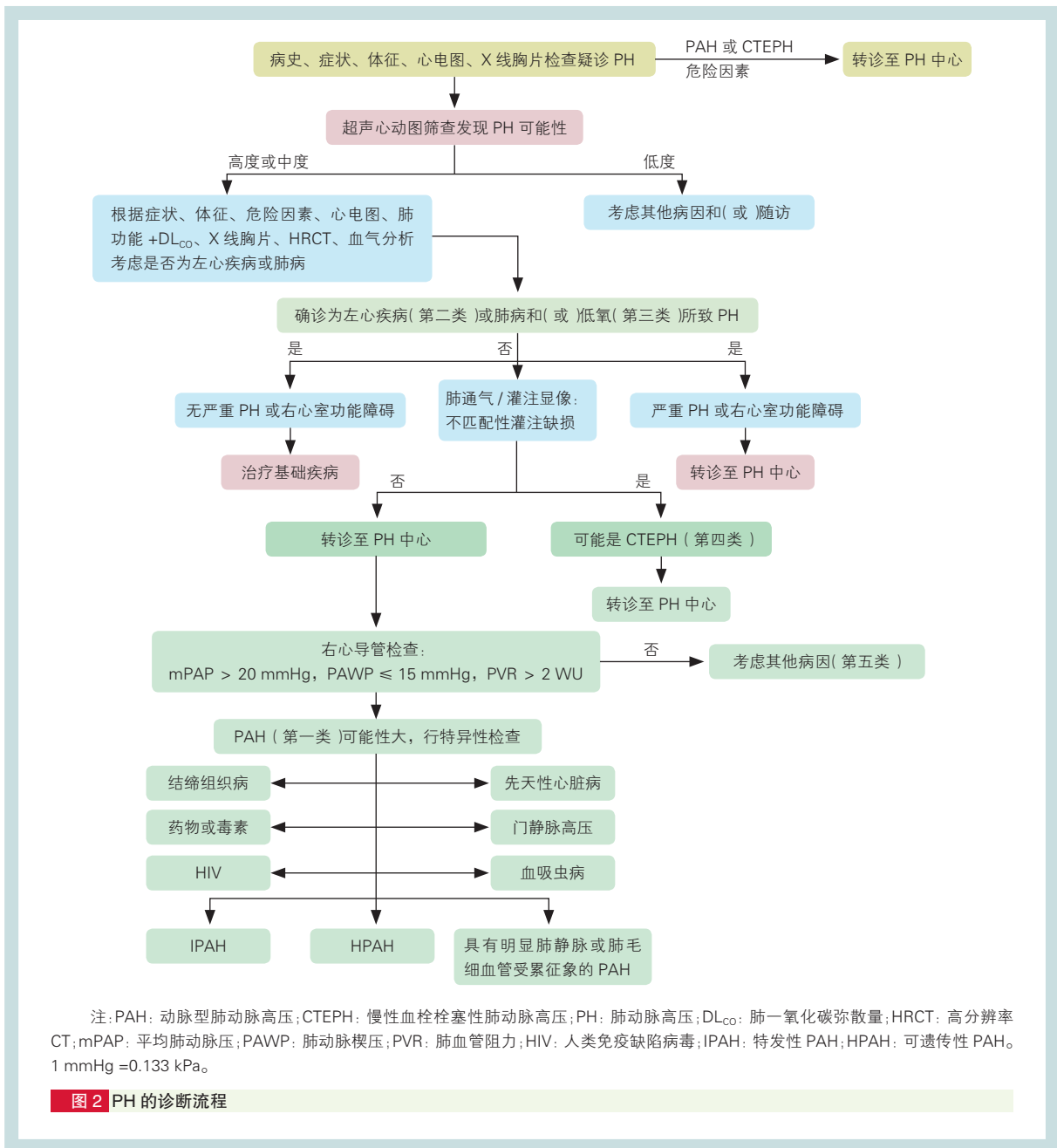
表 6 药物与毒物相关动脉型肺动脉高压

与动脉型肺动脉高压的相关性	药物与毒物
明确相关	阿米雷司、苯氟雷司、达沙替尼、右芬氟拉明、芬氟拉明、甲基苯丙胺、有毒菜籽油
可能相关	烷基化剂(环磷酰胺、丝裂霉素 C)*、苯丙胺类、博舒替尼、可卡因、二氮嗪、抗丙肝病毒药物(索非布韦)、靛玉红(中草药青黛)、干扰素 α 和 β、米氟米特、L-色氨酸、苯丙醇胺、普纳替尼、选择性蛋白酶抑制剂(卡非佐米)、溶剂(三氯乙烯)*、圣约翰草

注:*可能导致肺静脉闭塞病。

6 PH 的诊断流程

PH 的诊断流程图 2。



注:PAH: 动脉型肺动脉高压;CTEPH: 慢性血栓栓塞性肺动脉高压;PH: 肺动脉高压;DLco: 肺一氧化碳弥散量;HRCT: 高分辨率 CT;mPAP: 平均肺动脉压;PAWP: 肺动脉楔压;PVR: 肺血管阻力;HIV: 人类免疫缺陷病毒;IPAH: 特发性 PAH;HPAH: 可遗传性 PAH。1 mmHg = 0.133 kPa。

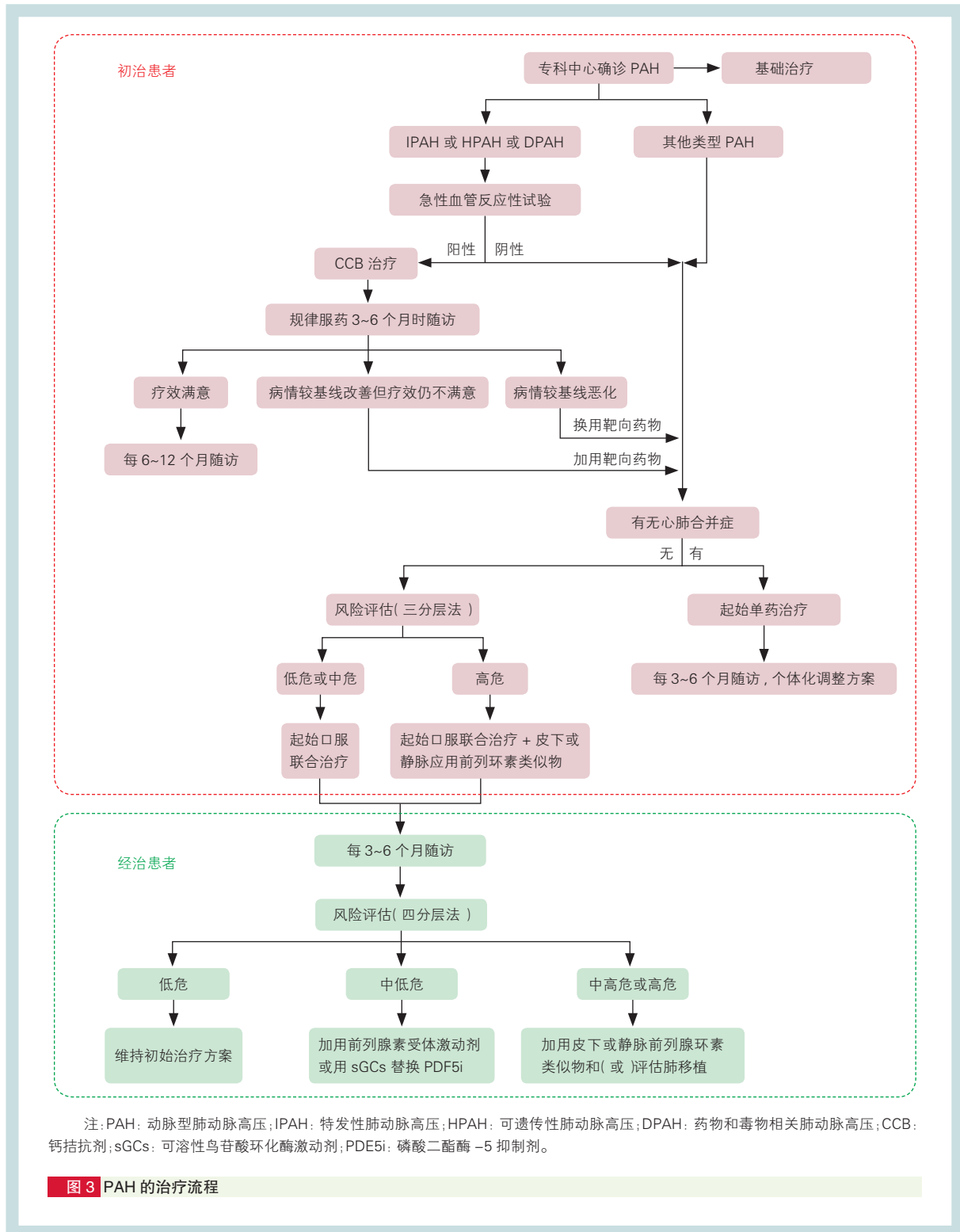
图 2 PH 的诊断流程

7 PH 的治疗

不同类型的 PH 治疗策略不同, 治疗前需要明

确 PH 的病因及性质以确定治疗方案。

7.1 PAH 的治疗流程(图 3)



7.1.1 PAH 危险分层

PAH 明确诊断后需进行危险分层评估病情严重

程度, 以制定治疗方案; 随访中还需要进行动态危险分层, 评估疗效是否达到治疗目标, 并调整治疗方

案。简化版危险分层量表根据 PAH 患者 1 年预期死亡率分为低危、中危和高危^[8], 1 年预期死亡率分别为 <5%、5%~20%、>20%, 具体危险分层量表见表 7。但值得注意的是, 基线时应尽可能获取更多的指标对患者进行综合判断包括心肺运动试验参数(峰值

摄氧量、二氧化碳通气当量斜率)、超声心动图参数(右心房面积、TAPSE/SPAP 比值、有无心包积液)和心脏磁共振成像指标(右心室射血分数、心脏每搏指数、右心室收缩末期容积指数)等, 以便更全面精准地评估 PAH 病情严重程度, 制定个体化的治疗方案。

表 7 动脉型肺动脉高压基线危险分层

预后因素	低危 (<5%)	中危 (5%~20%)	高危 (>20%)
WHO 功能分级 (级)	I、II	III	IV
6 分钟步行距离 (m)	>440	165~440	<165
血浆 BNP 或 NT-proBNP 水平	BNP<50 ng/L 或 NT-proBNP<300 ng/L	BNP 介于 50~800 ng/L 或 NT-proBNP 介于 300~1 100 ng/L	BNP>800 ng/L 或 NT-proBNP>1 100 ng/L
血液动力学参数	CI ≥ 2.5 L/(min·m ²) 或 SvO ₂ >65% 或 RAP<8 mmHg 或 SVI>38 ml/m ²	CI 介于 2.0~2.5 L/(min·m ²) 或 SvO ₂ 介于 60%~65% 或 RAP 介于 8~14 mmHg 或 SVI 介于 31~38 ml/m ²	CI<2.0 L/(min·m ²) 或 SvO ₂ <60% 或 RAP>14 mmHg 或 SVI<31 ml/m ²

注:BNP: B 型利钠肽;NT-proBNP: N 末端 B 型利钠肽原;CI: 心脏指数;SvO₂: 混合静脉血氧饱和度;RAP: 右心房压力;SVI: 每搏指数。低危: 至少符合三项低危标准且不具有高危标准;中危: 不属于低危和高危者均属中危;高危: 至少符合两项高危指标, 其中包括 CI 或 SvO₂。1 mmHg =0.133 kPa。

在 PAH 患者随访过程中, 四分层模型采用无创指标更方便, 较三分层模型更好地反映从基线到随访过程中指标的变化与长期死亡风险。因此, 建

议患者在随访过程中采用四分层模型(表 8)^[9], 病情需要时应完善右心功能以及血液动力学评估, 以指导治疗策略的调整。

表 8 PAH 患者随访过程中的四分层危险评估模型

预后因素	低危	中低危	中高危	高危
赋分*	1 分	2 分	3 分	4 分
WHO 功能分级 (级)	I、II	-	III	IV
6 分钟步行距离 (m)	> 440	320~440	165~319	< 165
二选一				
BNP (ng/L)	< 50	50~199	200~800	> 800
NT-proBNP (ng/L)	< 300	300~649	650~1 100	>1 100

注:PAH: 动脉型肺动脉高压;BNP: B 型利钠肽;NT-proBNP: N 末端 B 型利钠肽原。*: 本行为同列预后变量所对应的分值, 将各项预后变量对应的分值相加后除以变量个数并四舍五入, 得到的整数对应患者的危险等级。-: 无。

内容提要

- PH 患者需明确病因, 积极对因治疗。
- PH 患者应根据病情给予吸氧、强心、利尿、抗凝等基础治疗。
- PAH 和 CTEPH 患者需要转诊至 PH 中心进行诊治。
- IPAH、HPAH 和药物和毒物相关 PAH 患者应进行急性血管反应性试验, 阳性者给予 CCB。
- PAH 患者需要根据危险分层给予靶向药物联合治疗, 在基线时应采用三分层模型进行危险分层, 在随访中采用四分层模型进行危险分层。

- PAH 患者每 3~6 个月随访, 进行动态危险分层, 调整治疗以达到并长期维持在低危状态。
- 左心疾病或肺病和(或)低氧所致 PH 患者, 不常规推荐靶向药物治疗。
- 左心疾病或肺病和(或)低氧所致 PH 患者, 充分治疗原发病基础上, 如果 PVR>5 WU, 建议转诊至 PH 中心接受个体化治疗。
- 建议 CTEPH 患者转诊至 PH 中心, 进行肺动脉内膜剥脱术、球囊肺动脉成形术和靶向药物等多模式的综合治疗。
- 建议重症 PAH 右心衰竭患者转诊至 PH 中心进行治疗。

7.1.2 一般措施和基础治疗

一般措施包括在专业医师指导下进行康复运动、育龄期女性避孕、接种疫苗、社会心理支持以及避免前往高海拔地区等。

基础治疗包括吸氧、抗凝、利尿和强心等。动脉血氧饱和度 $\leq 90\%$ 的 PAH 患者应进行氧疗。IPAH、HPAH、药物和毒物相关 PAH 应在医生的指导下进行个体化抗凝治疗, 其他类型的 PAH 患者不推荐常规进行抗凝治疗。常用的抗凝药物为华法林, 需定期监测国际标准化比值 (INR), 使其维持在 2~3。对于存在右心功能不全、液体潴留的 PAH 患者应利尿治疗, 以改善患者的症状。地高辛可以增加心脏收缩力, 改善心排血量, 降低快速房性心律失常的心室率, 但在 PH 患者中的长期疗效尚无明确证据, 地高辛的一般推荐剂量为 0.125 mg, 1 次/d。PAH 患者若不合并左心疾病, 不推荐应用血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂、沙库巴曲缬沙坦钠、硝酸酯类药物或伊伐布雷定等。

7.1.3 特异性治疗

7.1.3.1 CCB

急性血管反应性试验阳性的 IPAH、HPAH、药物和毒物相关 PAH 患者应接受最大耐受剂量的 CCB, 常用的 CCB 用法及不良反应见表 9。未进行或急性血管反应性试验阴性的患者, 禁用 CCB, 否则可能出现低血压、晕厥、右心衰竭等。应用 CCB 的患者应每 3~6 个月进行评估, 观察其安全性和有效性。如果患者服用最大耐受剂量 CCB, WHO 功能 I / II 级, BNP < 50 ng/L 或 NTproBNP < 300 ng/L 伴血液动力学明显改善, 即 mPAP < 30 mmHg, PVR < 4 WU, 建议继续应用 CCB; 如果病情改善, 但未达到上述标准, 应考虑合用靶向药物; 如果病情恶化, WHO 功能分级 III / IV 级, 血液动力学无明显改善, 则逐渐减停 CCB, 根据危险分层给予靶向药物治疗。

7.1.3.2 靶向药物

急性血管反应性试验阴性的患者需要给予靶向药物治疗。目前靶向药物主要针对一氧化氮、内皮素和前列环素三条通路, 每条通路有不同的作用靶点(表 9)。

表 9 常用钙拮抗剂和靶向药物的用法及常见不良反应^[4]

药物	起始用量	目标剂量	不良反应
钙拮抗剂*			
地尔硫草	30 mg, 3 次/d	90~240 mg, 3 次/d	心率减慢、牙龈增生、外周水肿
硝苯地平	10 mg, 3 次/d	20~60 mg, 2 次/d 或 3 次/d	牙龈增生、外周水肿
氨氯地平	5 mg, 1 次/d	15~30 mg, 1 次/d	牙龈增生、外周水肿
靶向药物[△]			
前列环素通路类			
前列环素类似物			
伊洛前列素(吸入)	10 μ g, 每日吸入 6~9 次	20 μ g, 每日吸入 6~9 次	头痛、脸红、低血压
曲前列尼尔 (皮下注射/静脉给药)	1.25 ng/(kg·min)	通常在 1 年内达到 25~60 ng/(kg·min), 个体差异较大	输注部位疼痛、头痛、腹泻、恶心、呕吐
前列环素受体激动剂			
司来帕格(口服)	0.2 mg, 2 次/d	1.6 mg, 2 次/d	头痛、腹泻、恶心、呕吐、下颌疼痛
内皮素通路类			
非选择性内皮素受体拮抗剂			
马昔腾坦	10 mg, 1 次/d	10 mg, 1 次/d	贫血、外周水肿
波生坦	62.5 mg, 2 次/d	125 mg, 2 次/d	转氨酶升高、外周水肿、贫血
选择性内皮素受体拮抗剂			
安立生坦	5 mg, 1 次/d	10 mg, 1 次/d	头痛、外周水肿、贫血
一氧化氮通路类			
磷酸二酯酶-5 抑制剂			
西地那非	20 mg, 3 次/d	20 mg, 3 次/d	头痛、脸红、视觉障碍等
他达拉非	20 mg 或 40 mg, 1 次/d	40 mg, 1 次/d	头痛、脸红、肌痛
可溶性鸟苷酸环化酶激动剂			
利奥西呱	1 mg, 3 次/d	2.5 mg, 3 次/d	低血压、消化道症状、咯血

注: * 用于特发性肺动脉高压、可遗传性肺动脉高压、药物和毒物相关性肺动脉高压, 急性血管反应性试验阳性的患者。[△]: 用于急性血管反应性试验阴性的患者。

无心肺合并症的 PAH 患者,应根据危险分层采用靶向药物治疗:低危、中危患者口服靶向药物联合治疗,高危患者建议给予包括静脉或皮下用前列环素类似物的联合治疗。每 3~6 个月随访,低危患者维持原方案;中低危患者予序贯联合不同通路靶向药物治疗,或将磷酸二酯酶-5 抑制剂(phosphodiesterase-5 inhibitor, PDE5i)升级为可溶性鸟苷酸环化酶激动剂;中高危、高危患者建议给予包括静脉或皮下用前列环素类似物的联合治疗。有心肺合并症的患者,建议口服单药起始,定期随访,根据病情给予个体化治疗。心脏合并症是指存在与左心室舒张功能不全风险增加相关的疾病,包括肥胖、高血压病、糖尿病和冠心病等;肺部合并症包括有轻度实质性肺病的体征,常与一氧化碳弥散量降低相关(占预计值的 45%)。

应避免同一通路的靶向药物联用,特别是可溶性鸟苷酸环化酶激动剂和 PDE5i 禁忌联用。选择具体药物时需要结合药物相互作用、当地医保政策、患者经济状况及不良反应等情况来考量。

7.1.4 病因治疗

(1) 药物和毒物相关 PAH:对于疑似药物和毒物相关 PAH 患者,应尽快停用相关药物和毒物,中危、高危 PAH 患者可立即进行 PAH 治疗,低危 PAH 患者在停用可疑药物和毒物 3 个月后重新评估,若血液动力学未恢复正常可进行 PAH 治疗。

(2) 结缔组织病相关 PAH 应在风湿免疫科接受结缔组织病的规范治疗,同时根据危险分层给予 PAH 靶向药物治疗,尽早达到并维持在低危状态。

(3) 先天性心脏病(如房间隔缺损、室间隔缺损、动脉导管未闭)相关 PAH 无创性检查提示存在明显 PH 者,必须行 RHC 评估缺损闭合指征。肺循环血流量/体循环血流量 > 1.5 的患者, PVR < 3 WU, 建议闭合缺损;PVR 为 3~5 WU, 可考虑闭合缺损;PVR > 5 WU 的, 建议转诊至 PH 中心行 PAH 治疗, 3~6 个月后再进行评估。艾森曼格综合征、缺损矫正术后 PAH 和小缺损合并 PAH 的患者根据危险分层进行 PAH 治疗。

(4) 门静脉高压相关 PAH:应积极治疗基础肝脏疾病, 尽早进行肝移植评估。mPAP > 45 mmHg 是肝移植治疗的绝对禁忌证。经 PAH 靶向治疗后, 如果 mPAP < 35 mmHg 且 PVR < 5WU 或 mPAP > 35 mmHg, PVR < 3 WU 且右心功能正常, 可考虑进行肝移植^[10]。

(5) 人类免疫缺陷病毒感染相关 PAH:应进行

抗逆转录病毒治疗。

(6) 具有静脉或毛细血管受累征象的 PAH (肺静脉闭塞病或肺毛细血管瘤病), 目前肺移植或心肺联合移植是这类患者长期生存的治疗手段, 确诊后应尽早进行移植评估。对于不能接受肺移植的患者, 可以谨慎使用靶向药物。建议起始单药治疗, 并密切监测病情变化。

7.1.5 重症 PAH 所致右心衰竭的管理

重症 PAH 所致右心衰竭患者死亡率高, 需要转诊至专业的 PH 中心进行监测和治疗。监测指标包括血压、心率、血氧饱和度、出入量、NT-proBNP、肌钙蛋白、超声心动图、中心静脉压和中心静脉血氧饱和度, 必要时可置入漂浮导管监测血液动力学。

识别并积极处理诱发因素如感染、心律失常、贫血和其他合并症。对于重症患者, 液体管理极为关键, 应维持液体负平衡, 减轻右心室前负荷, 改善右心室结构和功能。低心输出量患者可给予正性肌力药如多巴酚丁胺等, 低血压患者需给予升压药物维持各脏器灌注, 首选药物是去甲肾上腺素和血管加压素。应尽早给予联合靶向药物治疗, 包括静脉注射前列环素类药物以降低右心室后负荷, 改善右心室结构和功能。对于晚期右心衰竭患者, 气管插管和有创机械通气存在病情恶化或死亡的高风险, 应尽可能避免。

7.1.6 机械循环支持

重症 PAH 患者如有肺移植或恢复的可能, 可考虑外周静脉-动脉体外膜氧合和插入肺动脉和肺静脉或左心房之间的无泵型膜式氧合器。

7.1.7 手术及介入治疗

球囊扩张房间隔造口术和 Potts 分流术: 建立心房内分流或左肺动脉至降主动脉分流, 可以降低右心的压力, 增加左心室前负荷和心排量, 但不能降低肺动脉压力, 是一种姑息治疗或桥接治疗方法, 建议作为经充分内科治疗效果不佳等待肺移植的桥接治疗。由于操作过程复杂, 死亡风险高, 应在有经验的中心进行评估和操作。

肺移植或心肺联合移植:PAH 患者经充分内科治疗后仍处于中高危或高危状态, 以及需要静脉应用前列环素药物和已知或可疑肺静脉闭塞病或肺毛细血管瘤病患者建议移植评估。目前国际心肺移植协会对于大部分 PAH 患者推荐双肺移植, 由简单先天性心脏病引起的艾森曼格患者可选择双肺移植 + 心脏缺损修补术或心肺联合移植。

肺动脉去神经术: 临床研究显示, 部分药物治

疗反应不佳的 PAH 患者接受肺动脉去神经术治疗可以改善 WHO 功能分级、运动耐量和血液动力学,但其适应证和长期疗效仍有待进一步证实^[11]。

7.1.8 随访

PAH 患者总体的治疗目标是达到并维持在低危状态,因此需要定期复查包括 WHO 功能分级、6 分钟步行距离、BNP/NT-proBNP、超声心动图,必要时行 RHC 检查,以评估是否治疗达标。此外,需要定期关注药物不良反应和合并症情况,监测血常规、血生化、铁代谢、D 二聚体、甲状腺功能等。目前国内 PAH 患者随访不规律的现象普遍存在^[12],建议病情稳定的患者每 3~6 个月随访 1 次,病情不稳定的患者及时就诊,调整治疗方案。

7.2 左心疾病所致 PH

左心疾病所致 PH 以治疗左心疾病为主。目前靶向药物对左心疾病所致 PH 尚无循证医学证据,甚至可能加重病情,因此,对这类患者不常规推荐应用靶向药物。对于重度混合型毛细血管后性 PH (如 PVR > 5 WU) 患者,建议转诊至 PH 中心,采用个体化治疗策略,密切监测的情况下可考虑应用 PDE5i。

7.3 肺病和(或)低氧所致 PH

对肺病和(或)低氧所致 PH 需优化肺部疾病的治疗,有适应证的患者可行家庭氧疗和无创通气治疗,对于符合条件的肺病合并 PH 患者应行肺移植评估。

目前靶向药物对肺病和(或)低氧所致 PH 尚无循证医学证据,甚至可能加重病情。建议肺病合并重度 PH 的患者(如 PVR>5 WU)转诊至 PH 中心,采用个体化治疗。INCREASE 研究显示,吸入曲前列尼尔可改善间质性肺病合并 PH 患者的运动耐量,但长期结果需进一步观察^[13]。

7.4 CTEPH

依据 CTEPH 患者血栓所累及部位、病情严重程度以及合并症决定治疗策略。

7.4.1 CTEPH 的基础治疗

血栓复发和溶解不足是 CTEPH 的重要发病机制,因此,对于 CTEPH 患者若无抗凝禁忌,需终身抗凝。抗凝药物可选择华法林,使 INR 维持在 2~3。新型口服抗凝药常作为华法林的替代用于 CTEPH 的抗凝,但目前缺乏循证医学证据,对于抗磷脂抗体综合征患者建议使用华法林抗凝。其他基础治疗还包括家庭氧疗、改善心功能和心肺康复等。

7.4.2 肺动脉内膜剥脱术

肺动脉内膜剥脱术(pulmonary endarterectomy, PEA)是治疗 CTEPH 最有效的方法,通过切除肺动脉血栓内膜,可以恢复肺血液动力学和改善活动耐量。

PEA 手术适应证:栓塞部位手术可及,WHO 功能分级 II~IV 级,术前 PVR>3.75 WU,无严重合并症,且患者及家属有手术意愿。

PEA 相对禁忌证:血栓位于肺动脉亚段水平,手术部位不可及,严重右心功能不全,严重合并症。PEA 手术必须在有经验的 PH 中心进行。

7.4.3 球囊肺动脉成形术

对于不能行 PEA 或 PEA 术后持续或复发 PH 的患者,球囊肺动脉成形术(balloon pulmonary angioplasty, BPA)可改善其血液动力学、右心功能和运动耐量。经多学科讨论因各种原因不能接受 PEA 的 CTEPH 患者,可考虑行 BPA 治疗。BPA 相对禁忌证:肾功能衰竭、对比剂过敏、严重凝血功能障碍、感染性疾病急性期、严重心功能不全、因各种原因无法配合手术。BPA 采用分次扩张的方法,根据经验及血液动力学结果,以及患者功能状态决定所需操作次数。BPA 主要并发症包括肺血管损伤和再灌注性肺损伤,严重者可危及生命,需要在有经验的 PH 中心进行。

7.4.4 药物治疗

CTEPH 患者肺组织病理检查显示除了阻塞性病变外,未阻塞部位可见类似 PAH 的肺小血管重构病理学改变。这部分患者可能会从 PAH 靶向药物中获益。利奥西呱是目前唯一有 CTEPH 适应证的靶向药物,可用于不能手术或术后持续或复发的 CTEPH 患者。其他靶向药物虽未获得 CTEPH 的适应证,但临床研究显示 PDE5i、内皮素受体拮抗剂和前列环素类似物能改善 CTEPH 患者运动耐量、心功能以及血液动力学,对于无法耐受利奥西呱或严重心功能不全的患者可考虑应用。

7.4.5 多模式综合治疗策略

CTEPH 患者往往同时存在近端病变、远端病变和微血管病变,建议转诊至 PH 中心,通过多学科团队全面评估,采用 PEA、BPA 和靶向药物的多模式综合治疗策略,定期随访。

7.5 机制未明和(或)多因素所致 PH

第五类 PH 涉及多系统疾病,病因复杂,目前缺乏靶向药物治疗的循证医学证据,特别是部分患者表现为毛细血管后性 PH,靶向药物会加重病情。因此,不常规推荐靶向药物用于这类患者,主要是

针对原发病进行个体化治疗。

8 转诊

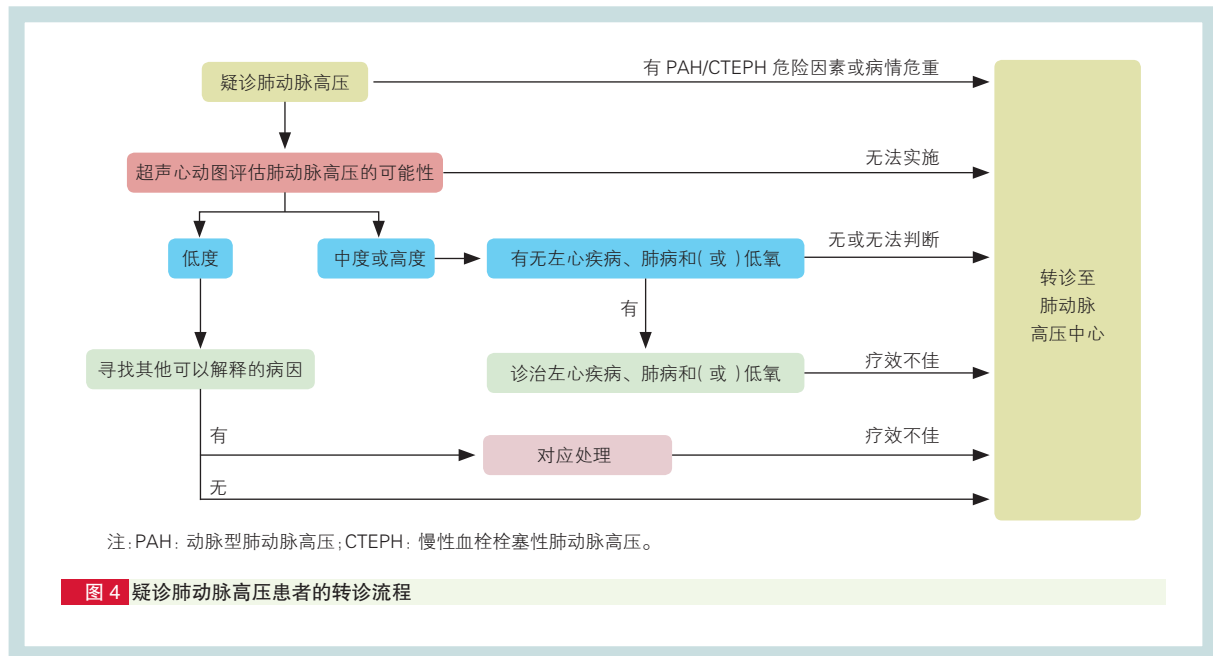
8.1 PH 中心建设

(1) PH 中心必须具备多学科诊疗团队包括专业的肺血管病专科医师、心外科医师、护士、影像学医师、随访员、数据管理员等;(2) PH 中心每年收治 PAH 和 CTEPH 患者至少 50 例;(3) PH 中心需

要能开展肺血管病的 RHC 检查和肺 V/Q 显像, 处方肺动脉高压 3 条通路的靶向药物(其中必须包括肠外前列环素类似物), 开展 BPA 与 PEA;(4) PH 中心必须每年接受审查;(5) PH 中心应具备双向转诊制度, 患者可及时进行转诊。

8.2 转诊流程

疑诊 PH 患者的具体转诊流程如图 4 所示。



临床路径制定工作成员(按姓氏汉语拼音排序): 陈玉成(四川大学华西医院), 程江涛(阜外华中心血管病医院), 段安琪(中国医学科学院阜外医院), 谷新顺(河北医科大学第二医院), 顾虹(首都医科大学附属北京安贞医院), 韩学斌(山西省心血管病医院), 黄玮(重庆医科大学附属第一医院), 纪求尚(山东大学齐鲁医院), 李江(中南大学湘雅二医院), 柳志红(中国医学科学院阜外医院), 罗勤(中国医学科学院阜外医院), 王岚(同济大学附属上海市肺科医院), 吴炳祥(哈尔滨医科大学附属第二医院), 吴波(南京医科大学附属无锡人民医院), 奚群英(中国医学科学院阜外医院深圳医院), 熊长明(中国医学科学院阜外医院), 杨进刚(中国医学科学院阜外医院), 杨媛华(首都医科大学附属北京朝阳医院), 姚桦(广东省医学科学院广东省人民医院), 翟振国(中日友好医院), 张刚成(武汉大学中南医院), 章锐锋(东南大学附属中大医院), 赵青(中国医学科学院阜外医院), 赵智慧(中国医学科学院阜外医院), 周红梅(武汉亚洲心脏病医院)

执笔专家: 罗勤(中国医学科学院阜外医院)

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 医学名词审定委员会编. 医学名词 1995[M]. 北京: 科学出版社, 1996.

- [2] 中国政府网. 国家卫生健康委关于印发常用临床医学名词(2019年版)的通知[EB/OL]. (2020-01-09)[2023-03-13]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202001/5f5dbd7a74c9d4ca1a4c1382a00cd5d27.shtml>.
- [3] Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(4): 306-322. DOI: 10.1016/s2213-2600(15)00543-3.
- [4] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)[J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(4): 903-975. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015.
- [5] Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(38): 3618-3731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(1): 11-51. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20201008-02778.

- [7] 罗勤,熊长明,柳志红.肺血管病右心导管术操作指南[J].中国循环杂志,2022,37(12):1186-1194. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.12.003.
- [8] Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model[J]. Eur Respir J, 2017, 50(2): 1700740. DOI: 10.1183/13993003.00740-2017.
- [9] Hoepfer MM, Pausch C, Olsson KM, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Respir J, 2022, 60(1): 2102311. DOI: 10.1183/13993003.02311-2021.
- [10] Iqbal S, Smith KA, Khungar V. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation[J]. Clin Chest Med, 2017, 38(4): 785-795. DOI: 10.1016/j.ccm.2017.08.002.
- [11] Zhang H, Wei Y, Zhang C, et al. Pulmonary artery denervation for pulmonary arterial hypertension: a sham-controlled randomized PADN-CFDA trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2022, 15(23): 2412-2423. DOI: 10.1016/j.jcin.2022.09.013.
- [12] 罗勤,柳志红,奚群英.中国动脉型肺动脉高压患者生存现状调查[J].中国循环杂志,2022,37(11):1111-1115. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.11.006.
- [13] Nathan SD, Waxman A, Rajagopal S, et al. Inhaled treprostinil and forced vital capacity in patients with interstitial lung disease and associated pulmonary hypertension: a post-hoc analysis of the INCREASE study[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(11): 1266-1274. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00165-X.

(收稿日期:2023-03-13)

(编辑:卢芳)

读者·作者·编者

2022 年版中国科学技术信息研究所科技论文统计结果公布 ——2021 年《中国循环杂志》核心影响因子 6.064, 在 2 126 种科技核心期刊中排名第二, 在 21 种心血管病学类期刊中排名第一

中国科学技术信息研究所《2022 年版中国科技期刊引证报告(核心版)自然科学卷》发布的 2021 年中国科技论文统计结果显示:2021 年《中国循环杂志》核心影响因子 6.064, 在 2 126 种科技核心期刊中排名第二, 在 21 种心血管病学类期刊中排名第一, 并入选 2021 年度中国百种杰出学术期刊。中国知网、中国科学文献计量评价研究中心出版的《中国学术期刊影响因子年报》117 种内科学期刊中排名第一。

近几年,《中国循环杂志》核心影响因子不断升高(图 1)。这是广大作者和读者支持和厚爱、编委会各位专家严谨和认真、杂志社领导严抓稿件质量、编辑部同仁认真负责工作的结晶。

《中国循环杂志》是中文核心期刊和中国科技核心期刊。以从事心血管病学和相关学科的专业临床医师、科研和教学人员为读者对象,设有指南与共识、专题报道、述评、论著、病例报告、综述、学习园地等栏目,诚请广大作者和读者踊跃投稿和订阅。

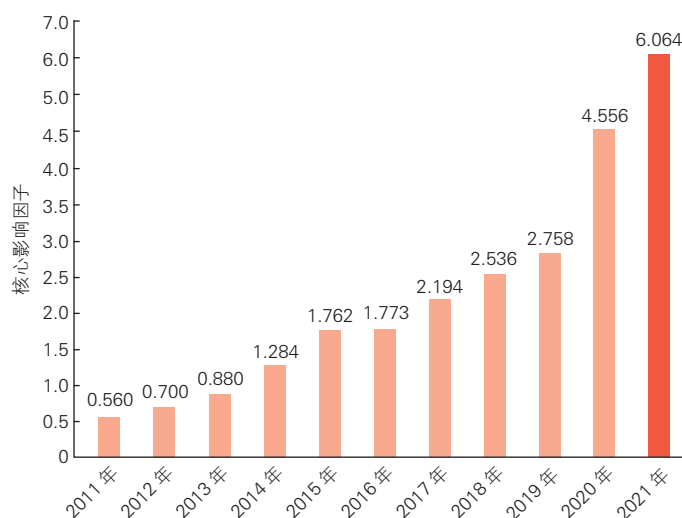


图 1 2011~2021 年《中国循环杂志》核心影响因子的变化

《中国循环杂志》编辑部