

· 临床研究 ·

心脏瓣膜疾病与肺高压相关性的临床分析

黄文¹, 丁宁¹, 张石江², 张希龙¹, 解卫平¹, 王虹^{1*}

(南京医科大学第一附属医院: ¹呼吸内科, ²心胸外科, 南京 210029)

【摘要】目的 分析心脏瓣膜疾病(HVD)与肺性高血压(PH)患者的临床资料,探讨两者的相关特征及导致PH发生的危险因素。**方法** 回顾性地分析2010年4月至2011年10月在南京医科大学第一附属医院心胸外科住院拟进行手术的256例具有完整临床资料的HVD患者资料,通过病史、体征结合二维心脏超声评估患者基本临床特征如肺动脉压等,并根据肺动脉压水平分为非PH组($n=157$, 肺动脉压 $<35\text{mmHg}$; $1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$)、疑诊PH组($n=50$, 肺动脉压 $35\sim50\text{mmHg}$)和PH组($n=49$, 肺动脉压 $>50\text{mmHg}$)。采用多元回归分析等统计学方法比较并发PH与未并发PH患者的临床资料。**结果** 256例HVD患者中符合2009年欧洲心脏病学会PH诊断标准的共49例。HVD并发PH组年龄为(50.2 ± 8.7)岁,男女比为18:31。其中,纽约心脏联合会(NYHA)分级($OR=1.243$)、左房内径($OR=1.016$)、心力衰竭病程($OR=1.018$)是HVD患者并发PH的危险因素。**结论** HVD是引起PH的重要原因,PH患者体质指数、NYHA分级、心房颤动、心力衰竭时间及左房内径与非PH患者差异有统计学意义,其中心功能(NYHA分级)差、左房内径大、心力衰竭病程长是并发PH的危险因素。

【关键词】 心脏瓣膜疾病; 高血压, 肺性; 危险因素

【中图分类号】 R563.9

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00227

Correlation of heart valvular diseases with pulmonary hypertension: a clinical analysis

HUANG Wen¹, DING Ning¹, ZHANG Shi-Jiang², ZHANG Xi-Long¹, XIE Wei-Ping¹, WANG Hong^{1*}

(¹Department of Respiratory Diseases, ²Department of Cardiothoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

【Abstract】Objective To investigate the relative features of heart valvular diseases (HVD) and pulmonary hypertension (PH), and the risk factors of PH by analyzing the clinical data of these patients. **Methods** A total of 256 HVD patients with complete clinical data receiving surgical treatment in our hospital from April 2010 to October 2011 were subjected in the study. A retrospective analysis was carried out on case history, signs and symptoms, results of echocardiography and others on. The patients were divided into non-PH group ($n=157$, pulmonary pressure $<35\text{mmHg}$; $1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$), suspected PH group ($n=50$, pulmonary pressure 35 to 50mmHg) and PH group ($n=49$, pulmonary pressure $>50\text{mmHg}$). Different statistical methods including multiple regressive analysis were used between these HVD patients with PH and without PH. **Results** In all of the 256 HVD patients, 49 patients were diagnosed with PH according to the diagnostic criteria of the European Society of Cardiology 2009. The HVD patients complicated with PH had an average age of 50.2 years, in a ratio of male to female of 18:31. The heart function grade of New York Heart Association (NYHA; $OR=1.243$), left atrial diameter (LAD; $OR=1.016$) and the duration of heart failure ($OR=1.018$) were the risk factors of PH in HVD patients. **Conclusion** HVD is an important cause of PH. Significant differences are seen between PH patients and non-PH patients in body mass index, NYHA grade, LAD, duration of heart failure and atrial fibrillation. The lower heart function grade of NYHA, the larger LAD, and the longer duration of heart failure are risk factors for PH.

【Key words】 heart valve diseases; hypertension, pulmonary; risk factors

This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81273571) and the Project of Priority Disciplines of Jiangsu Provincial Higher Education Commission (JX10231801).

Corresponding author: WANG Hong, E-mail: hongwang@njmu.edu.cn

肺性高血压(肺高压, pulmonary hypertension, PH)是由多种病因引起肺血管床受累而使肺循环阻力增加,最终导致右心衰竭的一类病理生理综合征。PH的主要特征是肺动脉阻力进行性升高,最终导致

收稿日期: 2013-08-05; 修回日期: 2013-11-04

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81273571); 江苏省高等教育委员会优势学科项目(JX10231801)

通信作者: 王虹, E-mail: hongwang@njmu.edu.cn

患者因右心衰竭死亡。2008年, Dana会议重新修订了PH的分类标准, 将PH分为5大类^[1], 其中与左心疾病相关的PH被列为第二大类。

心脏瓣膜疾病(heart valvular diseases, HVD)患者如合并PH, 围术期死亡率将增加且手术的预后变差^[2]。本文现着重对未手术的HVD患者的临床特征进行分析, 旨在探讨HVD并发PH的危险因素, 从而为HVD患者并发PH提供预测指标。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾2010年4月至2011年10月在南京医科大学第一附属医院心胸外科住院拟行手术治疗的HVD患者资料。纳入标准:(1)年龄在18~70岁;(2)处于心力衰竭稳定期, 心功能分级 $\geq$ II级;(3)有风湿热的症状或体征, 并根据2002年至2003年世界卫生组织标准诊断为风湿性心脏病。符合上述条件的患者共256例。纳入的病例均有心功能检查的结果, 包括心功能分级、心电图检查、心脏超声和胸部X线片等。左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和左房内径(left atrial diameter, LAD)等指标均采用二维心脏超声检查, 并于入院次日早晨行动脉血气检查(行血气分析前所有患者至少停止氧疗1h)。

入选256例HVD患者根据肺动脉压水平分为非PH组($n=157$, 肺动脉压 <35 mmHg, $1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$)、疑似PH组($n=50$, 肺动脉压 $35\sim50$ mmHg)和PH组($n=49$, 肺动脉压 >50 mmHg)。

1.2 PH诊断标准

1.2.1 心功能分级 采用纽约心脏联合会(New York Heart Association, NYHA)分级对HVD患者进行心功能分级(NYHA I-IV级)。

1.2.2 PH的诊断 根据2009年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)对PH的诊断标准^[3], 采用二维心脏超声测定肺动脉收缩压、LAD和LVEF等。

1.3 统计学处理

应用SPSS16.0统计软件进行分析。计数资料的比较采用 χ^2 检验, 3组间计量资料的比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用SNK法。PH的危险因素采用多元回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基本临床特征

256例HVD患者中, 女性133例, 男性123例, 年

龄(51.1 ± 9.8)岁, 从出现症状到就诊的时间最短为0.2年, 最长为41年。按照病变累及的瓣膜统计, 单纯二尖瓣病变59例, 单纯主动脉瓣病变29例, 二尖瓣合并主动脉瓣病变36例, 二尖瓣合并三尖瓣病变65例, 二尖瓣、三尖瓣及主动脉瓣病变67例。所有患者接受利尿剂、地高辛(digoxin)、血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂等药物中 ≥ 1 种的治疗。患者的基本情况见表1。

表1 患者基本情况
Table 1 Basic clinical characteristics of patients

Index	Result
BMI(kg/m^2)	23.47 ± 3.33
Hypertension[n(%)]	77 (29.6)
Type of heart valvular disease[n(%)]	
MVD	59 (23.0)
AVD	29 (11.3)
MVD + AVD	36 (14.1)
MVD + TVD	65 (25.4)
MVD + AVD + TVD	67 (26.2)
The course of diseases > 5 years[n(%)]	117 (45.7)
Medications[n(%)]	
Digoxin	231 (90.2)
Nitrate drugs	90 (35.2)
Diuretic	229 (89.5)
ACEI	160 (62.5)
Beta blockers	152 (59.4)
LVEF(%), $\bar{x} \pm s$)	61.00 ± 8.03
LAD(mm), $\bar{x} \pm s$)	50.10 ± 11.86

BMI: body mass index; MVD: mitral valve disorder; AVD: aortic valve disorder; TVD: tricuspid valve disorder; ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitors; LVEF: left ventricular ejection fraction; LAD: left atrial diameter

2.2 PH组患者的临床特征及其与非PH组及疑似PH组的比较

HVD并发PH的患者49例, 占有病例的19.14%。其中女性31例, 男性18例, 年龄(50.2 ± 8.7)岁。

PH组、疑似PH组和非PH组患者年龄、高血压、氧分压、二氧化碳分压、LVEF等指标差异无统计学意义($P>0.05$), 而LAD、体质量指数(body mass index, BMI)、心胸比在3组间差异有统计学意义($P<0.05$)。

性别构成以及基础用药在3组之间方差齐, 差异无统计学意义($P>0.05$)。而HVD的类型在3组间差异有统计学意义($P<0.05$), 疑似PH和PH患者中以左心瓣膜合并右心瓣膜病变为主(主要是二尖瓣病变合并三尖瓣病变以及二尖瓣、主动脉瓣合并三尖瓣病变)。与非PH组及疑似PH组比较, PH组病程 >5 年的患者比例较高($P<0.05$)。同时, 疑似PH患者和PH患者心房颤动发生率较高($P<0.05$), 心功能分级也相对较差($P<0.05$)。3组患者基本特征及比较见表2。

表2 3组患者临床特征
Table 2 Basic clinical characteristics of all three groups

Index	Non-PH group	Suspected PH group	PH group
Male[n(%)]	84 (53.50)	21 (42.00)	18 (36.73)
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	51.13 $\pm$ 10.54	51.94 $\pm$ 8.46	50.16 $\pm$ 8.69
NYHA classification[n(%)] ^{**}			
II	27 (17.2)	2 (4.0)	3 (6.1)
III	104 (66.2)	26 (52.0)	29 (59.2)
IV	26 (16.6)	22 (44.0)	17 (34.7)
Type of heart valvular disease[n(%)] [*]			
MVD	35 (22.3)	8 (16.0)	16 (32.7)
AVD	26 (16.6)	2 (4.0)	1 (2.0)
MVD + AVD	27 (17.2)	6 (12.0)	3 (6.1)
MVD + TVD	36 (22.9)	16 (32.0)	13 (26.5)
MVD + AVD + TVD	33 (21.0)	18 (36.0)	16 (32.7)
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$) [#]	23.74 $\pm$ 3.20	24.03 $\pm$ 3.40	22.07 $\pm$ 3.35
Cardio-thoracic ratio($\bar{x} \pm s$) [*]	0.58 $\pm$ 0.07	0.76 $\pm$ 0.43	0.73 $\pm$ 0.45
The incidence rate of atrial fibrillation(%) ^{**}	40.8	76.0	73.5
Heart failure duration(> 5 years, %) [#]	37.6	51.0	68.8
Hypertension[n(%)]	48 (30.6)	16 (32.0)	11 (22.4)
LVEF(% $\bar{x} \pm s$)	61.58 $\pm$ 7.57	59.57 $\pm$ 9.33	60.58 $\pm$ 7.96
LAD(mm, $\bar{x} \pm s$) ^{**}	46.75 $\pm$ 10.02	55.22 $\pm$ 10.40	55.59 $\pm$ 14.66
pH($\bar{x} \pm s$)	7.44 $\pm$ 0.036	7.45 $\pm$ 0.03	7.45 $\pm$ 0.03
PCO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	39.88 $\pm$ 4.75	40.31 $\pm$ 4.54	39.40 $\pm$ 7.43
PO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	87.08 $\pm$ 10.51	84.88 $\pm$ 12.18	82.70 $\pm$ 11.80

PH: pulmonary hypertension; NYHA: New York Heart Association; MVD: mitral valve disorder; AVD: aortic valve disorder; TVD: tricuspid valve disorder; BMI: body mass index; LVEF: left ventricular ejection fraction; LAD: left atrial diameter; PCO₂: partial pressure of carbon dioxide; PO₂: partial pressure of oxygen. 1mmHg = 0.133kPa. Compared between suspected PH group and non-PH group, ^{*}P < 0.05; compared between PH group and non-PH group, [#]P < 0.05; compared between PH group and suspected PH group, [△]P < 0.05

2.3 HVD患者并发PH危险因素的分析

将年龄、性别、心功能分级、心胸比、BMI、心脏瓣膜类型、收缩压、舒张压、心脏超声检查(LVEF和LAD)、心房颤动、动脉血气结果等指标纳入多元线性回归分析,结果提示LAD、NYHA分级和心力衰竭时间是并发PH的危险因素(P < 0.05;表3)。

表3 PH的危险因素分析结果
Table 3 The risk factor for developing PH

Item	OR	P	95%CI
LAD	1.016	0.001	1.006-1.026
Heart failure duration	1.018	0.009	1.004-1.032
NYHA classification	1.243	0.013	1.073-1.413

PH: pulmonary hypertension; LAD: left atrial diameter; NYHA: New York Heart Association

3 讨论

引起左心疾病相关的PH疾病主要包括左心收缩和舒张功能障碍性疾病和HVD。目前,左心收缩和舒张功能障碍性疾病已经取代二尖瓣疾病成为引起左心疾病相关PH的最常见原因,但瓣膜疾病仍然是引起PH的重要原因之一^[4]。根据研究对象及

目的的不同,文献报道的PH发病率也有所不同,有的发生率可高达78%和67%,有的则相对较低,仅为29%^[5]。本组病例中,疑似PH和PH患者约占所有患者的38.7%。

本组患者伴发PH的比例相对较低,可能是因为:(1)本组采用的是2009年ESC对PH的诊断标准,而许多作者诊断PH则是以右室收缩压为依据^[6],可能会导致过度诊断;(2)本组患者LVEF较高,平均值>60%,导致PH比例偏低;(3)本组瓣膜病变类型多样,不仅包括相对容易合并PH的二尖瓣狭窄、反流,主动脉瓣狭窄,还包括较少引起PH的主动脉瓣反流,而严重的主动脉瓣反流患者中PH的发病率相对较低,为10%~20%^[5]。

性别差异一直是PH研究的热点^[7]。本组数据显示,PH组中女性患者的比例高于其他两组(P > 0.05)。Hart等^[8]发现并发PH的二尖瓣狭窄患者以女性为主,并发PH的主动脉瓣狭窄患者中也存在同样的现象^[9]。今后我们可以进一步收集相关病例并对不同瓣膜病变的类型进行细化,从而研究性别构成对HVD伴发PH有无影响。

左心疾病引起PH的机制十分复杂^[10]。首先,左心充盈压升高,引起肺静脉压的升高,从而破坏肺

泡-小血管屏障。在急性情况下,这种病变是可逆的^[11,12]。但是,如果肺静脉压持续增高,肺泡-毛细血管屏障的膜就会发生不可逆的重构^[13]。而且,肺静脉压的持续增高会使肺静脉和肺动脉的结构发生不可逆的改变,如肺小动脉的肌化、中层肌纤维层的增生以及远端肺小动脉的内皮增生。远端肺动脉和肺小动脉的病理学和功能学改变导致了肺静脉阻力的升高,最终决定了PH的程度。总的来说,心脏瓣膜病继发PH是左心室前负荷增大、肺血管长期慢性被动重建的结果^[12]。

在HVD中,PH的发生与心功能的恶化是互相促进的。本研究结果也佐证了这一点,相较于单纯左心瓣膜疾病的患者,同时合并右心瓣膜疾病的患者NYHA分级更差,PH的患病率更高($P < 0.05$)。同时PH组相较于非PH组NYHA分级相对较差($P < 0.05$),这点也与Hart等的研究结果一致。PH患者可能更易发生心房颤动($P < 0.05$),且其LAD更大($P < 0.05$)。有研究指出,心房颤动主要是由长期压力超负荷导致的右房和右室重构引起,可造成PH患者心功能进一步下降^[14],心房颤动的发生与左房增大以及左房内压力增高相关^[15]。

BMI在PH组与非PH组及疑诊PH组之间差异有统计学意义,可能是因为PH患者右室功能受损,而右室功能受损可以促进体质量的降低,具体作用机制可能包括:(1)右室功能受损会导致肝循环以及内脏循环的静脉循环堵塞,这会引起患者食欲差、肠动力不良、脂肪吸收不良、小肠壁的渗透性增加从而导致蛋白的丢失以及内毒素的移位;(2)右室功能受损导致心排出量降低而引起神经激素的激活,促进代谢^[16]。

本研究发现LAD值较大者易并发PH($P < 0.05$),这与Mutlak等^[17]对主动脉瓣狭窄合并PH的研究结果是一致的。LAD增大是反映心脏舒张功能障碍的指标。左心充盈压(无论是左房、左室还是两者兼有)升高导致肺静脉压被动升高,破坏肺泡毛细血管壁^[10],从而引起PH病理的一系列变化。

出现症状到就诊的时间可能也是瓣膜病患者并发PH的危险因素之一。这与Torres-Macho等^[18]的研究结果一致。并发PH时的病理改变和时间的联系是内在的,所以这方面的文献较少。时间是发生PH的一个危险因素,很可能是因为当病变处于“早期被动”阶段(<5年),肺动脉尚未发生结构性改变,可以用血管扩张剂逆转。而如果病变发展至后期,肺血管压力持续存在(>5年),肺静脉和肺动脉会发生结构上的改变。

此外,本研究尚存在一定的局限。如PH的诊断标准:右心导管测定肺动脉平均压是诊断PH的金标准,本研究诊断PH采用了彩色多普勒超声主要是考虑到患者病情重、部分有心房颤动等,而右心导管术是有创性检查且存在一定的风险;同时彩色多普勒超声是PH无创筛查的最重要的方法之一^[19]。此外,本研究纳入分析的病例都是外科住院患者,存在一定选择偏倚,不能代表整个人群,所得出的结论不能完全代表所有HVD的情况。以上分析的这些预测因素有助于临床预测HVD患者并发PH的风险,并及时采取相应治疗措施,防止病变进一步恶化。

【参考文献】

- [1] Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(1): S43-S54.
- [2] Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, *et al.* Burden of valvular heart diseases: a population-based study[J]. Lancet, 2006, 368(9540): 1005-1011.
- [3] Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation(ISHLT)[J]. Eur Heart J, 2009, 30(20): 2493-2537.
- [4] Haddad F, Kudelko K, Mercier O, *et al.* Pulmonary hypertension associated with left heart disease: characteristics, emerging concepts, and treatment strategies[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2011, 54(2): 154-167.
- [5] Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, *et al.* World Health Organization Pulmonary Hypertension Group2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult—a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2012, 31(9): 913-933.
- [6] Roselli EE, Abdel Azim A, Houghtaling PL, *et al.* Pulmonary hypertension is associated with worse early and late outcomes after aortic valve replacement: implications for transcatheter aortic valve replacement[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 144(5): 1067-1074.
- [7] Pugh ME, Hemnes AR. Development of pulmonary arterial hypertension in women: interplay of sex hormones and pulmonary vascular disease[J]. Womens Health(Lond Engl), 2010, 6(2): 285-296.
- [8] Hart SA, Krasuski RA, Wang A, *et al.* Pulmonary hypertension and elevated transpulmonary gradient in

- patients with mitral stenosis[J]. J Heart Valve Dis, 2010, 19(6): 708–715.
- [9] Lancellotti P, Magne J, Donal E, *et al.* Determinants and prognostic significance of exercise pulmonary hypertension in asymptomatic severe aortic stenosis[J]. Circulation, 2012, 126(7): 851–859.
- [10] Guazzi M, Galiè N. Pulmonary hypertension in left heart disease[J]. Eur Respir Rev, 2012, 21(126): 338–346.
- [11] West JB, Mathieu-Costello O. Vulnerability of pulmonary capillaries in heart disease[J]. Circulation, 1995, 92(3): 622–631.
- [12] Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R, *et al.* Ultrastructural appearances of pulmonary capillaries at high transmural pressures[J]. J Appl Physiol, 1991, 71(2): 573–582.
- [13] Townsley MI, Fu Z, Mathieu-Costello O, *et al.* Pulmonary microvascular permeability. Responses to high vascular pressure after induction of pacing-induced heart failure in dogs[J]. Circ Res, 1995, 77(2): 317–325.
- [14] Rajdev A, Garan H, Biviano A. Arrhythmias in pulmonary arterial hypertension[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2012, 55(2): 180–186.
- [15] Selzer A, Cohn KE. Natural history of mitral stenosis: a review[J]. Circulation, 1972, 45(4): 878–890.
- [16] Melenovsky V, Kotrc M, Borlaug BA, *et al.* Relationships between right ventricular function, body composition and prognosis in advanced heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(18): 1660–1670.
- [17] Mutlak D, Aronson D, Carasso S, *et al.* Frequency, determinants and outcome of pulmonary hypertension in patients with aortic valve stenosis[J]. Am J Med Sci, 2012, 343(5): 397–401.
- [18] Torres-Macho J, Delgado-Jiménez JF, Sanz-Salvo J, *et al.* Predictors of pulmonary hypertension in patients with end-stage heart failure[J]. Congest Heart Fail, 2012, 18(4): 212–216.
- [19] 中华医学会心血管病学分会, 《中华心血管病杂志》编辑委员会. 肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(11): 979–987.

(编辑: 张青山)