

· 综 述 ·

非动脉型肺动脉高压的临床诊治进展

郭亚娟, 张玉顺, 马爱群

(西安交通大学医学院第一附属医院心血管科, 西安 710061)

【摘 要】肺动脉高压(PH)是以肺血管阻力增高为特点的一类疾病, PH作为一个血流动力学改变过程可以见于多种疾病过程中。非动脉型肺动脉高压(non-PAH PH)是指根据肺动脉高压的最新分类属于第2~5大类的疾病, 主要包括左心疾病相关PH、肺部疾病相关PH、慢性栓塞性PH等。PAH患者通常病情凶险而预后严重不良, 目前PH的临床及基础研究主要关注于动脉型肺动脉高压(PAH)领域, 但是临床相对少见, 而non-PAH PH临床上更为常见, 对于non-PAH PH的研究将是目前及今后PH研究领域的热点和难点之一。

【关键词】肺动脉高压; 诊断; 治疗

【中图分类号】R543.2

【文献标识码】A

【DOI】10.3724/SP.J.1264.2011.00022

Recent advances in the diagnosis and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension

GUO Yajuan, ZHANG Yushun, MA Aiqun

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

【Abstract】Pulmonary hypertension(PH) is a heterogeneous group of disorders characterized by increased pulmonary vascular resistance(PVR). The term PH pertains to the hemodynamic profile. PH can be found in different clinical conditions. The non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension(non-PAH PH) refers to those forms of PH that are found in group 2 to 5 of the current classification of PH. They included pulmonary hypertension due to left heart disease, pulmonary hypertension due to lung diseases and hypoxemia, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, and other diseases. Some advances has been made for the diagnosis and medical therapy of pulmonary arterial hypertension(PAH), but PAH is usually severe and overall quite rare. Non-PAH PH is much more common than PAH, and has been less well studied, especially in terms of diagnosis and medical therapy. The diagnosis and medical therapy of non-PAH PH would be the hot topics and it is important to conduct further studies.

【Key words】pulmonary hypertension, diagnosis, therapy

This work was supported by the Supporting Program of the "Eleventh Five-year Plan" for Sci & Tech Research of China (2006BAI01A070)

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是以肺血管阻力升高为特点的一类疾病。严格地讲, PH是一个血流动力学概念, PH作为一个巨大的疾病谱越来越受到了广大临床医生的重视。PH不仅仅是一个肺循环疾病, PH作为一个临床常见的血流动力学和病理生理学改变过程, 可以出现于众多心肺疾病进程中。

非动脉型肺动脉高压(non-pulmonary arterial hypertension, non-PAH PH)是指根据肺动脉高压最新分类中属于第2~5大类的疾病, 主要包括左心疾病相关PH、肺部疾病相关PH和慢性血栓栓塞性PH等^[1,2]。

non-PAH PH是相对于动脉型肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)而言的疾病概念, 虽然目前有关PH的临床研究主要集中于PAH领域, 而且PAH患者通常病情凶险, 预后严重不良, 但是临床相对少见。non-PAH PH临床上更为常见, 今后non-PAH PH研究领域将备受关注。

目前“pulmonary hypertension”具有多个中文译名, 虽然其翻译为“肺循环高压”或“肺高血压”更为确切, 但国家自然科学基金名词审定委员会推荐的唯一译名为“肺动脉高压”, 而且“肺动脉高压”这一名称已被广大临床医生广泛接受, 因此本文将“pulmonary

hypertension”译为“肺动脉高压”，而未采用“肺循环高压”或“肺高血压”。将“pulmonary arterial hypertension”译为“动脉型肺动脉高压”而未采用“肺动脉高压”。

1 慢性肺疾病相关 PH

PH 是慢性肺疾病患者常见并重要的并发症，慢性肺疾病也是慢性肺源性心脏病最常见的病因。目前慢性肺疾病相关 PH 临床研究主要在慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 和间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 患者中进行。由于缺乏大样本量的临床流行病学资料，目前缺乏 COPD 群体的 PH 发病率及病情不同严重程度 COPD 患者 PH 发病率的确切发病率数据，但是多项较大样本的临床流行病学研究显示，COPD 患者 PH 发生率很高，约为 50%；同时多项临床流行病学研究也显示，随着 COPD 患者病情加重，PH 的发病率也随之增高，COPD 患者是否合并 PH 及 PH 的严重程度与 COPD 患者预后和急性加重发生密切相关^[3]。

1.1 慢性肺疾病相关 PH 的诊断和评估

慢性肺疾病相关 PH 患者的临床症状缺乏特异性，慢性肺疾病和慢性肺疾病相关 PH 患者的主要症状均为呼吸困难和乏力。慢性肺疾病患者表现出较其肺功能检查结果严重的症状或提示存在右心功能障碍时，应进行 PH 的相关检查；不明原因的低氧血症、过度换气或低一氧化碳弥散量均提示合并 PH。

多普勒超声心动图检查是目前首选的无创性筛查 COPD 患者是否合并 PH 的常用检查方法，虽然其假阳性和假阴性的检查结果并不少见。研究显示血浆尿钠肽水平 (brain natriuretic peptide, BNP) 以及 N-末端尿钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 等生物标志物检查可能是慢性肺疾病患者是否合并 PH 的有价值的检查方法，但其临床价值仍需进一步评估^[4]。

由于超声心动图检查和生物标志物检查结果的局限性，右心导管检查 (right heart catheterization, RHC) 目前仍为慢性肺疾病相关 PH 的标准诊断方法，尤其对合并临床常见左心疾病的患者而言，同时具有诊断和鉴别诊断意义。

研究显示，慢性肺疾病相关 PH 患者其 PH 多为肺动脉压力 (pulmonary arterial pressure, PAP) 轻中度升高，且临床进展相对缓慢，通常大概每年增加 0.4 至 0.7 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。研究显示在

COPD 患者中存在一组具有气道功能中度损害、肺动脉压力明显升高、严重的动脉低氧血症等特点的疾病亚组，即存在气流中度受限“不成比例”PH 的 COPD 患者亚群^[3]，此类患者也可能是 COPD 患者合并特发性肺动脉高压。

1.2 慢性肺疾病相关 PH 的治疗

对于慢性肺疾病相关 PH 的治疗首先应进行基础疾病的规范治疗，包括对合并慢性低氧血症患者的长时间氧疗等。长期氧疗是目前唯一证明能稳定或减轻 COPD 相关 PH 进展的确切治疗方法^[1]。

虽然已证实内皮素受体拮抗剂 (endothelin receptor antagonist, ERA)、磷酸二酯酶 5 抑制剂 (phosphodiesterase-5 inhibitor, PDE-5)、前列环素类制剂等 PH 靶向治疗药物可改善 PAH 患者的临床症状及预后，但是目前仍缺乏在慢性肺部疾病患者中应用 PH 靶向治疗药物的大型随机对照研究和长期随访的临床试验研究结果。理论上任何一种肺血管扩张剂均具有潜在的加重慢性肺疾病患者的气体交换的副作用。因为理论上在没有在改善慢性肺疾病患者通气功能障碍的情况下，单纯给予选择性肺血管扩张剂有可能进一步加重患者通气血流比例失调。

虽然对于 COPD 患者短期给予西地那非、波生坦以及吸入伊洛前列环素并未显示对患者氧合状况的不利作用，但有研究显示，西地那非抑制缺氧性肺血管收缩，且并不提高静息状态和运动状态下患者的心输出量^[5]。一项 COPD 合并轻度 PH 患者的小样本量的临床随机对照研究提示，波生坦显著降低患者的动脉血气 PaO₂，同时在运动耐量、峰值氧耗量、健康相关的生活质量方面均无明显改善^[6]。

总之，目前不推荐在慢性肺疾病相关 PH 患者中常规应用 PH 靶向药物进行治疗。但是对于具有气流中度受限“不成比例”PH 的 COPD 亚组患者可能会从 PH 靶向治疗药物中受益。

2 慢性血栓栓塞性 PH

慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) 的发病机制不明，推测可能是由于慢性反复的血栓栓子阻塞肺血管床和肺血管的慢性炎症等原因所导致。据估计每年美国约有 2500 个新发 CTEPH 病例^[7]，但是目前尚缺乏中国人有关 CTEPH 的发病率及自然病程等方面的临床流行病学数据。

2.1 CTEPH 与急性肺栓塞

一项在急性肺动脉栓塞存活患者中进行的前瞻性随访研究显示仅 3.8% 的急性肺栓塞患者于急性

肺栓塞后 2 年发展为 CTEPH; 而且 CTEPH 患者中约 40% 没有明确的急性肺栓塞病史^[8]。CTEPH 与急性肺栓塞的关系需要长期随访的临床流行病学的结果验证。

2.2 CTEPH 的诊断与评估

脾切除术、治疗脑水肿的脑室内引流术、长期中心静脉置管、炎症性肠病、骨髓炎等是 CTEPH 的可能危险因素^[8], 然而缺乏上述病史并不能排除 CTEPH。

对于无法解释病因的所有 PH 患者均应进行核素肺灌注扫描检查, 其正常或接近正常的检查结果也有助于 CTEPH 的排除诊断。

肺动脉造影检查被公认为是 CTEPH 的标准诊断方法。CTEPH 患者特征性的肺动脉造影结果包括肺动脉内囊状、网状或条状阴影, 肺动脉内膜不规则, 节段性肺血管缩窄或肺段或更大分支肺血管的完全性阻塞等。肺动脉造影同时行 RHC 检查可对 CTEPH 患者进行完整的血流动力学评估。RHC 检查对于确定疾病的严重程度和治疗决策的制定具有重要意义。由有经验的医师进行肺动脉造影检查和 RHC 检查是安全的, 甚至是在有严重的血流动力学损害的患者。

CTEPH 的诊断流程见图 1^[9]。

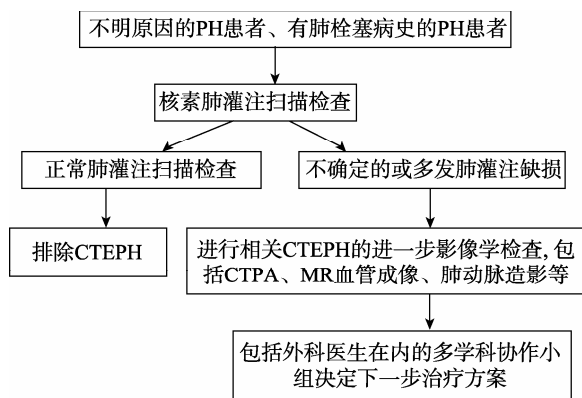


图 1 CTEPH 的诊断流程

CTEPH: 慢性血栓栓塞性肺动脉高压; MR: 核磁共振成像检查; CTPA: 多层螺旋计算机断层肺动脉成像检查

2.3 CTEPH 的治疗

CTEPH 的治疗目前多主张首选外科肺动脉内膜剥脱术 (pulmonary endarterectomy, PEA) 治疗。选择合适的患者通过 PEA 手术可达到治愈疾病的目的, 这其中也包括许多血液动力学和运动耐量正常的 CTEPH 患者^[10]。

CTEPH 患者应长期抗凝治疗, 根据国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 调整抗凝

剂的剂量, 维持 INR 于 2.0~3.0, 以避免血栓性事件的复发^[1]。

PH 靶向治疗药物对于重症 CTEPH 患者或合并 PEA 手术禁忌证或 PEA 过渡期患者是有益的, 通过治疗可以改善患者血流动力学指标和临床症状。CTEPH 患者 PH 靶向药物治疗的适应证主要包括: (1) 外科手术无法进行的周围肺动脉病变; (2) 存在严重影响患者预后的外科手术禁忌证; (3) 欲行 PEA 或联合行 PEA 的高风险患者, 即存在严重的血流动力学异常的 PEA 术前患者; (4) PEA 术后持续或残留的 PH 患者^[1]。图 2 为 CTEPH 的治疗流程^[1]。

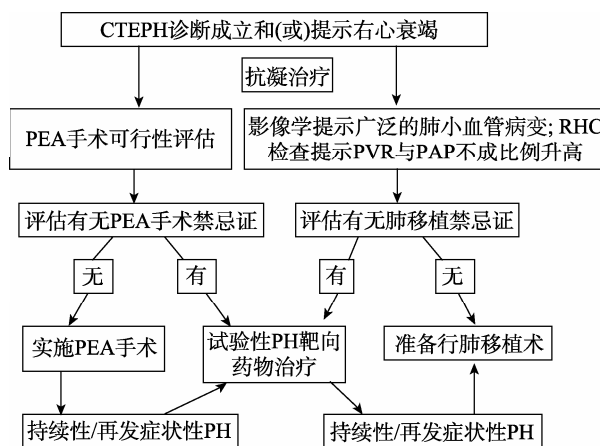


图 2 CTEPH 的治疗流程

CTEPH: 慢性血栓栓塞性肺动脉高压; RHC: 右心导管检查; PEA: 肺动脉内膜剥脱术; PVR: 肺血管阻力; PAP: 平均肺动脉压

3 左心疾病相关 PH

左心疾病 (left heart disease, LHD) 是临床最常见的引起 PH 的病因, LHD 相关 PH 患者数量占全部 PH 的首位, 约半数被筛查出的 PH 为 LHD 相关 PH。约有 60% 的严重左室收缩功能障碍患者、约 70% 的孤立性左室舒张性功能障碍患者可能合并 PH。慢性心力衰竭或心脏瓣膜病患者的预后部分取决于其肺血管病变和右心功能不全的严重程度^[11]。

LHD 相关 PH 的发病机制复杂, 可能是由左房压升高引起的被动性 PH (即由肺静脉压增高引起); 随着病情的进展可能叠加由肺动脉异常收缩和血管重构等因素引起的主动性 PH, 从而共同导致 LHD 相关 PH。

3.1 LHD 相关 PH 的诊断和评估

左心疾病是 PH 的最常见病因, PH 也是左心疾病患者常见而重要的合并症。根据患者的病史和超声心动图检查结果, 大多数患者 LHD 的诊断显而易见; 对于隐蔽的 LHD 患者, 尤其是孤立的左室舒张

性功能障碍患者的诊断有一定难度。

左室舒张功能障碍引起的 PH 和 PAH 的临床鉴别诊断有时很困难。临床提示左室舒张性功能障碍或舒张性心力衰竭的高危因素主要有: 高龄、心房颤动和左房扩大等^[12]。

右心导管检查有助于区分 PAH 和 LHD 相关的 PH, 典型的 LHD 相关的 PH 的血流动力学改变性质为毛细血管前 PH, 即 PAP 升高而平均肺毛细血管楔压 (pulmonary wedge pressure, PCWP) 也升高, 而典型的 PAH 血流动力学改变特点为毛细血管后 PH, 即 PAP 升高而 PCWP 正常。跨肺压梯度 (平均肺动脉压与平均肺毛细血管楔压的差值, mPAP - mPCWP) 为较 PAP 和 PVR 而言, 更具鉴别诊断价值的血流动力学参数, 若 LHD 相关 PH 患者其跨肺压梯度 > 12 mmHg 提示合并主动性 PH^[13]。

对准备行心脏移植的合并 PH 的 LHD 患者行 RHC 检查及急性血管反应试验, 有助于评估患者肺血管病变的可逆性及移植手术的可行性^[14]。

3.2 LHD 相关 PH 的治疗

LHD 相关 PH 的治疗首先应进行基础疾病的优化治疗, LHD 的基础疾病的良好治疗可减少 PH 的发生。在心脏瓣膜病患者, 例如二尖瓣狭窄患者, 手术后 PCWP 的下降可使 PAP 降至正常。

对于 LHD 相关的 PH 患者应用 PH 靶向药物的疗效仍存在争议^[15]。理论上给予此类患者肺血管扩张剂时, 由于提高左室充盈压可能引起肺水肿, 但该潜在的副作用可能通过共存的降低左室后负荷和左室充盈压的治疗作用而抵消。

终末期心力衰竭患者合并轻度可逆的 PH 者可作为心脏移植术的候选者, 如果合并重度不可逆的 PH 则为心肺联合移植术的候选者。

总之, non-PAH PH 较之 PAH 在临床上更为常见, 目前其漏诊率较高; 虽然缺乏大型临床试验的支持, 但是目前治疗 PAH 有效的 PH 靶向治疗药物已越来越多地应用于其它的类型 PH。希望心内科、呼吸科、基础学科、医学影像科等多学科共同协作, 从而提高 PH, 尤其是 non-PAH PH 的临床诊治水平。

【参考文献】

- [1] Hoeper MM, Barberà JA, Channick RN, *et al.* Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(1 Suppl): S85-96.
- [2] Escribano Subias P, Barberà Mir JA, Suberviola V. Current diagnostic and prognostic assessment of pulmonary hypertension[J]. Rev Esp Cardiol, 2010, 63(5): 583-596.
- [3] Zakynthinos E, Daniil Z, Papanikolaou J, *et al.* Pulmonary hypertension in COPD: pathophysiology and therapeutic targets[J]. Curr Drug Targets, 2011, 12(4): 501-513.
- [4] Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC, *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension[J]. Chest, 2007, 131(2): 402-409.
- [5] Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, *et al.* Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity[J]. Eur Respir J, 2008, 31(4): 759-764.
- [6] Stolz D, Rasch H, Linka A, *et al.* A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD[J]. Eur Respir J, 2008, 32(3): 619-628.
- [7] Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, *et al.* Prognostic and etiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2009, 33(2): 332-338.
- [8] Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, *et al.* Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Circulation, 2007, 115(16): 2153-2158.
- [9] Keogh AM, Mayer E, Benza RL, *et al.* Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension[J]. Am Coll Cardiol, 2009, 54(1 Suppl): S67-77.
- [10] Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, *et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Circulation, 2006, 113(16): 2011-2020.
- [11] Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease[J]. Clin Chest Med, 2007, 28(1): 233-241.
- [12] Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, *et al.* Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2010, 121(7): e46-e215.
- [13] Grignola JC. Hemodynamic assessment of pulmonary hypertension[J]. World J Cardiol, 2011, 3(1): 10-17.
- [14] Delgado JF. The pulmonary circulation in heart failure[J]. Rev Esp Cardiol, 2010, 63(3): 334-345.
- [15] Kirkby NS, Hadoke PW, Bagnall AJ, *et al.* The endothelin system as a therapeutic target in cardiovascular disease: great expectations or bleak house[J]? Br J Pharmacol, 2008, 153(6): 1105-1119.

(编辑: 任开环)