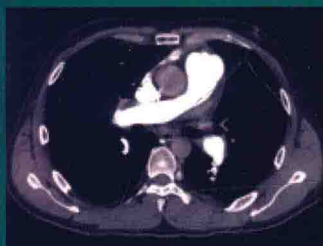
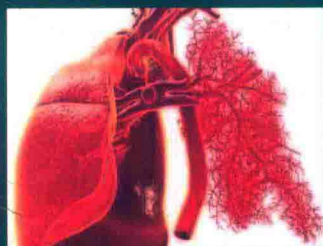


# 肺动脉高压

## ——新药与治疗策略

● 主 编 樊朝美 华 潞



Pulmonary Hypertension  
– New Drugs and Management Strategies

 科学出版社

( R-6615.01 )

# 肺动脉高压

## ——新药与治疗策略

Pulmonary Hypertension  
— New Drugs and Management Strategies



科学出版社 医药卫生出版社  
电话: 010-63736032 (投稿) 64019242 (购书)  
E-mail: med-prof@mail.sciencep.com



赛医学  
医药卫生订阅号



本书在线  
资源获取

www.sciencep.com

ISBN 978-7-03-052461-4



9 787030 524614 >

定 价: 48.00元

# 肺动脉高压

——新药与治疗策略

主 编 樊朝美 华 潞

编 委 (以姓氏笔画为序)

华 潞 闫丽荣 安硕研 许 莉

杨尹鉴 杭 霏 郭曦滢 陶永康

蔡 迟 翟姗姗 樊朝美

科 学 出 版 社

北 京

## 内 容 简 介

本书对肺动脉高压的病因、流行病学、诊断与分型、血流动力学评估和靶向治疗药物等进行了翔实的阐述。重点介绍了近年来国际上对肺动脉高压在诊断与分型方面的更新和靶向治疗药物所取得的最新进展,特别是对近年来出现的有效治疗肺动脉高压的新型靶向治疗药物及其国际多中心临床试验结果进行了详尽的介绍,力求反映出近年来新型靶向治疗药物在肺动脉高压治疗中所取得的最新成就。

本书可供心血管内外科、呼吸科、儿科等临床工作者、研究生及从事肺动脉高压研究的人员参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

肺动脉高压:新药与治疗策略 / 樊朝美, 华璐主编. —北京:科学出版社, 2017.3

ISBN 978-7-03-052461-4

I. ①肺… II. ①樊… ②华… III. ①肺性高血压-药物治疗法

IV. R544.105

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第055990号

责任编辑:杨卫华 戚东桂 / 责任校对:彭涛

责任印制:赵博 / 封面设计:龙岩

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

文林印务有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2017年3月第一版 开本:720×1000 1/16

2017年3月第一次印刷 印张:10 1/4

字数:184 000

定价:48.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

## 前 言

肺动脉高压是由已知或未知原因损伤肺血管导致肺动脉内压力异常增高的临床综合征，也是我国重要的公共医疗问题。肺动脉高压在我国的流行病学资料尚不清楚，但有增多的趋势。特发性肺动脉高压虽然发病率不高，但它是对青少年危害极大的疾病，如不予及时干预，其中位生存期仅为2.8年。随着近年来对肺动脉高压发生机制研究的不断深入，人们对其认识已从临床水平逐步进入基因水平，并在诊断及治疗领域取得了令人瞩目的成就，显著促进了肺动脉高压诊治技术的进步。肺动脉高压靶向治疗药物的应用已显现出可以明显改善青少年患者的预后。

欧美等发达国家早已对肺动脉高压制定出诊断与治疗指南，且每隔数年对指南进行修订、完善，而我国在该领域的基础研究与临床诊治方面则相对落后，目前制定的肺动脉高压管理指南尚有许多缺陷。国内教科书对肺动脉高压的介绍仍比较浅显与滞后，已不适用于当今肺动脉高压的诊治需要。目前，国内肺动脉高压治疗还存在许多问题，虽然新型靶向治疗药物内皮素受体拮抗剂、5型磷酸二酯酶抑制剂、前列环素类似物等的应用使肺动脉高压的临床治疗效果取得了很大的进展，但是由于有效药物多为孤儿药、药价昂贵，且并未列入我国医保目录，这明显限制了新型靶向治疗药物在我国的应用。此外，肺动脉高压的抗凝治疗并不规范，钙离子通道阻滞剂亦存在滥用问题。积累我国肺动脉高压防治的临床经验，开发更加经济的肺动脉高压靶向治疗药物，加强肺动脉高压的规范化防治，才能使更多的肺动脉高压患者获益。为此，我们组织有兴趣从事肺动脉高压诊治的医务人员齐力编写本书。希望通过总结前人的宝贵诊治经验和研究成果，运用通俗易懂的语言向广大医务工作者、研究生及患者提供可靠的专业知识。本书整合了其他肺动脉高压相关著作的内容，力求优选肺动脉高压的诊断方法，提高治疗质量。

本书的每一位参编者都为本书的资料收集、撰写投入了极大的热情，付出了辛勤的汗水。我们力图做到对所涉及的内容提纲挈领，让每一位感兴趣的读者能够有所收获。此书能够反映出当今肺动脉高压的关注热点和未来诊治方向，但难免有疏漏之处，敬请广大读者予以指正。



2016年12月

# 目 录

|                               |      |
|-------------------------------|------|
| 第一章 肺动脉高压的概念与临床分类 .....       | (1)  |
| 第一节 肺动脉高压的定义 .....            | (1)  |
| 第二节 肺动脉高压的病因和分型 .....         | (2)  |
| 一、遗传机制 .....                  | (2)  |
| 二、结缔组织病 .....                 | (3)  |
| 三、先天性心脏病 .....                | (4)  |
| 四、门静脉高压 .....                 | (4)  |
| 五、人类免疫缺陷病毒感染 .....            | (5)  |
| 六、药物和毒物 .....                 | (5)  |
| 七、左心疾病 .....                  | (6)  |
| 八、肺疾病 .....                   | (7)  |
| 九、CTEPH .....                 | (7)  |
| 十、肺静脉阻塞 .....                 | (7)  |
| 十一、继发于其他疾病 .....              | (7)  |
| 第三节 肺动脉高压的流行病学特点 .....        | (10) |
| 第四节 肺动脉高压的诊断 .....            | (14) |
| 一、临床表现 .....                  | (14) |
| 二、实验室及器械检查 .....              | (14) |
| 第二章 肺动脉高压治疗药物的应用进展及疗效评价 ..... | (26) |
| 第一节 肺动脉高压治疗药物的应用进展 .....      | (26) |
| 第二节 急性肺血管反应试验 .....           | (41) |
| 一、急性血管反应试验的意义 .....           | (41) |
| 二、急性血管反应试验的检查方法 .....         | (41) |
| 三、使用伊洛前列素行急性肺血管反应试验的步骤 .....  | (42) |
| 四、腺苷急性肺血管反应试验的步骤 .....        | (42) |
| 五、急性血管反应试验阳性标准的判定 .....       | (43) |
| 第三节 心肺功能评估和疗效评价 .....         | (43) |

|  |       |
|--|-------|
| <b>第三章 肺动脉高压的一般治疗</b> .....            | (51)  |
| <b>第一节 肺动脉高压的氧气疗法</b> .....            | (51)  |
| 一、氧气疗法的定义 .....                        | (51)  |
| 二、PH 的氧疗 .....                         | (52)  |
| 三、左心疾病相关性 PH 的氧疗 .....                 | (52)  |
| 四、肺疾病相关性 PH 的氧疗 .....                  | (53)  |
| 五、CTEPH 的氧疗 .....                      | (53)  |
| 六、长期氧疗改善生存率的循证医学证据 .....               | (53)  |
| <b>第二节 肺动脉高压的抗凝治疗</b> .....            | (54)  |
| 一、PH 的抗凝治疗指南建议 .....                   | (54)  |
| 二、PH 抗凝治疗需限定的特定人群 .....                | (55)  |
| <b>第三节 利尿和强心对症支持治疗</b> .....           | (55)  |
| 一、利尿剂治疗 .....                          | (55)  |
| 二、地高辛和其他心血管药物治疗 .....                  | (56)  |
| 三、适当的运动和康复督导 .....                     | (56)  |
| 四、妊娠、生育管理及绝经后激素治疗 .....                | (56)  |
| 五、预防感染及心理支持 .....                      | (57)  |
| 六、遗传咨询 .....                           | (57)  |
| 七、外出注意事项 .....                         | (58)  |
| <b>第四章 肺动脉高压的靶向药物联合治疗</b> .....        | (59)  |
| 一、序贯联合治疗 .....                         | (60)  |
| 二、初始联合治疗 .....                         | (62)  |
| <b>第五章 临床常用的抗肺动脉高压药物</b> .....         | (67)  |
| 一、前列环素类药物 .....                        | (67)  |
| 二、内皮素受体拮抗剂 .....                       | (85)  |
| 三、磷酸二酯酶抑制剂 .....                       | (102) |
| 四、鸟苷酸环化酶激动剂 .....                      | (125) |
| 五、钙离子通道阻滞剂 .....                       | (129) |
| <b>第六章 肺动脉高压的介入和外科治疗及 ICU 管理</b> ..... | (138) |
| <b>第一节 房间隔造口术</b> .....                | (138) |
| 一、房间隔造口术的操作方法 .....                    | (139) |
| 二、房间隔造口术治疗 PH 的循证医学证据 .....            | (139) |
| 三、房间隔造口术的适应证及推荐 .....                  | (140) |

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| 第二节 肺动脉血栓内膜剥脱术·····           | (141) |
| 一、肺动脉血栓内膜剥脱术的操作方法·····        | (141) |
| 二、肺动脉血栓内膜剥脱术的循证医学证据·····      | (142) |
| 三、肺动脉血栓内膜剥脱术的适应证及推荐·····      | (143) |
| 四、肺动脉血栓内膜剥脱术的禁忌证·····         | (143) |
| 五、肺动脉血栓内膜剥脱术的并发症·····         | (144) |
| 六、术后预防血栓栓塞的再形成与复发·····        | (144) |
| 七、手术评估·····                   | (144) |
| 第三节 肺动脉球囊扩张术·····             | (144) |
| 一、BPA 的操作过程·····              | (144) |
| 二、BPA 的循证医学证据·····            | (145) |
| 三、BPA 的适应证及推荐·····            | (146) |
| 第四节 肺移植术·····                 | (146) |
| 一、肺移植术的历史回顾·····              | (146) |
| 二、肺移植的适应证·····                | (147) |
| 三、肺移植的禁忌证·····                | (148) |
| 四、肺移植的手术方式·····               | (148) |
| 五、肺移植的常见并发症·····              | (149) |
| 六、肺移植的免疫方案·····               | (150) |
| 七、肺移植的急性、慢性排异反应·····          | (150) |
| 第五节 肺动脉高压患者的 ICU 管理和临终关怀····· | (150) |
| 一、右心室支持治疗·····                | (151) |
| 二、临终关怀和伦理问题·····              | (151) |
| 第七章 肺动脉高压治疗的未来展望·····         | (154) |



# 第一章 肺动脉高压的概念与临床分类

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是肺血管损伤导致肺动脉内压力异常增高的临床综合征。动脉型肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是 PH 的一种, 曾被认为是“不治之症”, 因其临床症状缺乏特异性, 极易被误诊。此病发病年龄偏低, 75% 的患者集中于 20~40 岁, 自然预后差, 5 年的生存率仅为 21%。随着对 PH 发病机制认识的深入和新型靶向治疗药物的应用, 本病患者临床症状得到控制, 生存期得到有效延长, 改变了既往药物治疗仅单纯使用扩血管药来降低肺动脉压的局面。临床对 PH 并无特效治疗, 当代药物治疗以肺动脉高压靶向药物为主。

## 第一节 肺动脉高压的定义

PH 是由已知或未知原因引起肺动脉内压力异常升高的疾病或病理生理综合征, 可导致右心衰竭甚至死亡。2015 年欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 肺动脉高压诊断和处理指南将 PH 定义为: 静息时右心导管术 (right heart catheterization, RHC) 测定平均肺动脉压 (mean pulmonary arterial pressure, PAPm) 升高  $\geq 25$  mmHg。PAPm 为 21~24 mmHg 的临床意义尚不明确, 如果患者 PAPm 位于这个区间, 且有发展为 PH 的可能 (如患者有结缔组织病、亲属中有罹患遗传性 PH 者), 需密切随访。

根据静息时 RHC 检查得出的血流动力学参数, 可将 PH 分为毛细血管前 PH、毛细血管后 PH, 其中后者又可进一步细分为单纯性毛细血管后 PH 及同时合并毛细血管前 PH 与毛细血管后 PH。PH 血流动力学的具体定义及其和临床分类的关系见表 1-1。

表 1-1 PH 的血流动力学定义<sup>a</sup>

| 定义       | 特征   | 临床分类 <sup>b</sup>                                     |
|----------|--|---|
| PH       | PAPm $\geq 25$ mmHg                        | 全部  |
| 毛细血管前 PH | PAPm $\geq 25$ mmHg<br>PAWP $\leq 15$ mmHg | 1 PAH<br>3 肺疾病相关型 PH<br>4 CTEPH<br>5 不明原因的/多种因素导致的 PH |

续表

| 定义                        | 特征   | 临床分类 <sup>b</sup>                  |
|---------------------------|--|------------------------------------|
| 毛细血管后 PH                  | PAPm $\geq$ 25mmHg<br>PAWP $>$ 15mmHg              |                                    |
| 单纯性毛细血管后 PH               | DPG $<$ 7mmHg 和 (或)<br>PVR $\leq$ 3WU <sup>c</sup> | 2 左心疾病导致的 PH<br>5 不明原因的/多种因素导致的 PH |
| 同时存在毛细血管前 PH<br>和毛细血管后 PH | DPG $\geq$ 7mmHg 和 (或)<br>PVR $>$ 3WU <sup>c</sup> |                                    |

注: DPG. 舒张期压力阶差 (舒张期肺动脉压-平均肺动脉楔压); PAPm. 血平均肺动脉压; PAWP. 肺动脉楔压; PH. 肺动脉高压; PVR. 肺血管阻力; WU. wood 单位; CTEPH. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压; a. 所有的值都是在静息状态下测得; b. 见表 1-4; c. wood 单位等同于  $\text{dynes} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$ 。

既往常有研究和文献将 PH 和 PAH 相混淆, 实际上这两者是完全不同的概念。PAH 是 PH 的一种, 其血流动力学特征表现为毛细血管前 PH, 即肺动脉楔压 (pulmonary artery wedge pressure, PAWP)  $\leq$  15mmHg, 肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR)  $>$  3 个 wood 单位 (wood unit, WU)。如患者为毛细血管前 PH, 且排除了肺疾病相关型 PH、慢性血栓栓塞性 PH (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) 及不明机制和 (或) 多种因素导致的 PH, 可诊断为 PAH。

近年来, 有部分学者提出了运动肺动脉高压的概念, 特指那些在静息时肺动脉压力正常, 但在运动负荷时肺动脉压力升高的患者。然而, 鉴于缺乏可信的研究数据, 目前的欧美一线指南均未采纳这一概念, 仍然根据静息 RHC 检查结果做出诊断。运动肺动脉高压这一概念仍有待进一步研究和探索。

## 第二节 肺动脉高压的病因和分型

PH 的病因较为复杂, 多种疾病均可导致 PH, 而 PH 的发生反过来也可促进这些疾病的发生发展, 形成恶性循环。总的来说, PH 病因包括遗传机制、结缔组织病、先天性心脏病、门静脉高压、HIV 病毒感染、药物和毒物、左心疾病、肺疾病、慢性肺血管血栓栓塞、肺动静脉阻塞或闭塞及继发于其他疾病。目前部分 PH 病因仍不明, 需要进一步探讨研究。

### 一、遗传机制

目前已明确部分 PH 为遗传疾病。Soubrier 等报道约 75% 家族性 PAH 和多达 25% 散发 PAH 病因为 *BMPR2* 基因的杂合突变。*BMPR2* 基因共包含 13 个外显

子, 现有研究表明, 除外显子 5、10 及 13 外, 其他外显子都有突变发生, 且外显子 6、8 和 12 存在基因多态性。该基因编码骨形成蛋白 2 型受体, 而骨形成蛋白在机体血管细胞增殖调控中发挥着重要的作用, 故该基因发生突变可能会导致肺血管细胞增殖调控异常, 最终导致 PAH。

除 *BMPR2* 基因外, 部分有出血性毛细血管扩张病史和家族史的 PAH 患者中亦可见编码激活素受体样激酶 1 和内皮糖蛋白的基因及 *BMPR1B* 与 *SMAD9* 基因突变, 提示 TGF- $\beta$  家族参与部分 PAH 患者的发病。部分 PAH 患者全外显子测序可见编码小窝蛋白 1 (CAV1) 和钾离子通道亚家族成员 3 (KCNK3) 的基因的罕见杂合突变。需要注意的是, 家族性 PAH 以常染色体显性方式遗传, 且具不完全外显性, 由于其外显率较低, 故大部分携带基因突变的家族成员并不发病, 但其仍可突变基因遗传给下一代, 在临床诊疗中需要注意这一点。

肺静脉闭塞病 (pulmonary veno-occlusive disease, PVOD) 是 PH 的病因之一。Eyries 等对 13 例家族性 PVOD 和 20 例散发并经组织学确诊的 PVOD 患者进行了全基因组测序, 结果表明所有的家族性 PVOD 和 25% 散发 PVOD 患者存在真核细胞翻译起始因子 2 $\alpha$  激酶 4 (eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4, EIF2AK4) 双等位基因突变, 提示该基因突变是家族性 PVOD 和部分散发性 PVOD 患者的病因, 但具体发病机制仍有待进一步研究。

综上所述, 遗传机制是 PH 的病因之一。随着生物医学技术的发展、全基因组测序技术的普及, 有望在不久的将来对其机制进行更深刻的阐述。

## 二、结缔组织病

结缔组织病患者常合并 PAH。流行病学调查表明, 在欧美国家, 结缔组织病相关性 PAH 是除特发性肺动脉高压 (idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH) 外第二常见的 PAH 类型。系统性硬化 (systemic sclerosis, SSc) 特别是其局限型是美国和欧洲结缔组织病相关性 PAH 的主要病因, 在 SSc 大规模队列研究中, 血流动力学表现为毛细血管前 PH 的发病率为 5% ~ 12%。在亚洲, 则常见系统性红斑狼疮导致 PAH。除上述两种疾病外, 混合结缔组织病、类风湿关节炎、皮炎及干燥综合征亦常为 PAH 的病因。

结缔组织病导致 PH 的机制可能有下列几个原因。①结缔组织病累及肺血管: 如累及毛细血管前小动脉, 则为 PAH; 如累及毛细血管后小静脉, 则为 PVOD。②结缔组织病累积肺实质或者心脏, 导致心肺疾病, 继而导致心肺疾病相关性 PH。同时, 结缔组织病累及肺部可造成低氧血症, 进一步促进 PH 的发生。③结缔组织病患者凝血状态异常, 易产生血栓, 可能继发 CTEPH。故临床

如遇结缔组织病合并 PH，需认真鉴别，并结合 RHC 检查结果明确。

### 三、先天性心脏病

先天性心脏病如合并体-肺循环分流，常会出现 PH，一般表现为 PAH。这些合并体-肺循环分流的先天性心脏病包括：室间隔缺损、房间隔缺损、动脉导管未闭等。该组疾病共同的病理生理特点是体循环的血液通过左向右分流进入肺循环，肺血管系统长期暴露于增多的血流和增加的压力下，首先会引起反应性肺动脉压力升高，继而会导致肺小动脉内膜增生、管腔狭窄，肺动脉阻力增高而出现明显的 PH。当肺动脉压增高到等于或高于体循环血压时，则分流方向会逆转，双向或右向左分流而出现发绀、青紫，即艾森门格综合征。

需要注意的一点是部分动脉导管未闭、静脉窦房间隔缺损及肺静脉部分性回流异常患者临床和超声表现较为隐蔽，难以识别，患者如合并 PAH，常被误诊为 IPAH。故临床上需对这些畸形予以关注，检查患者时需明确有无上述畸形。

2015 年 ESC 肺动脉高压诊断和处理指南改进了先天性心脏病相关性 PAH 的临床分类，具体见表 1-2。

表 1-2 先天性心脏病导致的 PAH 临床分类

- 
- |                                 |   |
|---------------------------------|---|
| 1. 艾森门格综合征                      | 本综合征包括一系列先天性的心脏内外缺损，起始时这些病变可造成体循环-肺循环分流，随着病情的逐渐进展，PVR 重度升高，最终演变为肺循环-体循环分流或双向分流。患者还常有发绀、青紫、红细胞增多等表现，病情可累及多个器官                        |
| 2. 体循环-肺循环分流导致的 PAH             | <ul style="list-style-type: none"><li>• 可纠正的<sup>a</sup></li><li>• 不可纠正的</li></ul> 包括中度或者重度缺损；PVR 轻度或者重度升高，而体循环、肺循环分流持续存在，但无静息青紫、发绀 |
| 3. 合并小的/并存的缺损的 PAH <sup>b</sup> | 小的心脏缺损却合并 PVR 显著升高，显然 PVR 升高并非因小的心脏缺损所致；其临床表现酷似特发性 PAH。在这种情况下，封闭缺损为禁忌   |
| 4. 缺损修复后的 PAH                   | 先天性心脏病缺损已经修复，但 PAH 在缺损修复术后仍持续存在或者在无血流动力学病变的情况下，术后数月或者数年后复发或发展 PAH   |
- 

注：PAH. 动脉性肺动脉高压；PVR. 肺血管阻力；a. 通过外科或者经皮血管介入法；b. 大小是针对成年患者而言。然而，即使是成年患者，亦不能简单地根据病变的直径大小来判断缺损和 PVR 的血流动力学相关性，还需要将压力阶差、分流的大小和方向及肺循环/体循环血流值考虑在内。

### 四、门静脉高压

门静脉高压是发生 PH 的重要危险因素。肝硬化是门静脉高压最常见的病

因，肝硬化患者常可发现 PH。1% ~ 5% 的门静脉高压患者最终发展为 PH，其血流动力学特征表现为 PAH。门静脉高压导致的肺动脉高压称为门静脉高压性 PH (portopulmonary hypertension, PoPH)。目前，PoPH 的具体发病机制尚不明确。有学者推测当门静脉高压时，门体静脉分流，一些原本在肝脏灭活的活性因子如 5-羟色胺等通过分流进入肺循环，而这些因子可刺激肺血管收缩和促进血管壁细胞增殖，但此假说仍需进一步的基础和临床研究予以求证。

需要注意的一点是，PoPH 和肝肺综合征是两个完全不同的概念，PoPH 的前提是门静脉高压，不一定合并肝脏疾病，而肝肺综合征见于肝脏疾病患者。但不可否认，临床上常见此两种疾病出现重叠。同时，PH 和门静脉高压并存并不意味着患者就一定是 PoPH。在临床工作中，需仔细鉴别，必要时需结合侵入性血流动力学检查。

## 五、人类免疫缺陷病毒感染

一项人群研究表明，HIV 相关性 PAH 最低发病率为 0.46%。HIV 感染相关性 PH 一般表现为 PAH，但也有病理研究表明，HIV 感染合并肺动脉高压患者不仅有肺小动脉内膜增生、管腔狭窄，亦同时合并肺小静脉阻塞。目前，HIV 感染相关性 PAH 的发病机制依然不明。推测可能和病毒感染造成肺部炎症，继而促进活化的肺泡巨噬细胞及淋巴细胞释放大量细胞因子和生长因子，刺激肺小动脉管壁增殖有关。鉴于仅有少数 HIV 感染者发生 PH，且此类患者常为男性及静脉药物依赖者，故考虑炎症仅仅是触发因素，遗传机制和其他机制在发病中的作用仍有待进一步探讨。

## 六、药物和毒物

多种药物和毒物可导致 PH，具体分为如下几种。

**1. 食欲抑制药** 此类药物常被应用于肥胖患者的减肥治疗。多种食欲抑制药如富马酸氨苯唑啉、芬氟拉明、苯丙胺等可引起 PH，且患病风险随着用药时间增长而逐渐升高。至于食欲抑制药物导致 PH 的病因，目前仍不明确。食欲抑制药物主要是通过促进神经元释放 5-羟色胺达到降低食欲、增加饱感的作用。而循环中 5-羟色胺水平的增高可能会使肺动脉收缩、肺血管平滑肌细胞增生，从而促进 PH 的形成。

**2. 有毒的菜籽油** 1981 年，西班牙爆发了一种急性的累及多器官的疾病，发病人数多达 20 余万，患者发病前均有食用变性菜籽油史，发病后可出现全身

血管损害，部分患者（约 2.5%）出现 PH 和肺源性心脏病，死亡患者高达 300 余人。对患者的尸检表明，其肺动脉内膜可见纤维化、毛细血管前小血管增生及机化的血栓栓塞。有学者认为导致该疾病的成分可能和变性菜籽油中含有油酰苯胺有关，其可作用于机体组织，导致氧自由基产生、组织损伤及血管内皮损害，但也有学者认为无法明确导致该“毒油综合征”（toxic oil syndrome）的确切化学成分。

**3. 其他** 除食欲抑制药物和有毒菜籽油外，左旋色氨酸、可卡因等都可引起 PH。亦有苯丙醇胺、贯叶金丝桃、苯丙胺类药物、干扰素  $\alpha$  和干扰素  $\beta$ 、某些化疗药物如烷化剂（丝裂霉素 C、环磷酰胺）引起 PH 的报道。临床使用上述药物时，需予以注意。2015 年 ESC 肺动脉高压诊断和处理指南对可导致 PAH 的药物或毒物及其危险水平进行了更新，具体见表 1-3。

表 1-3 可导致 PAH 的药物或毒物及其危险水平

| 确定的             | 很有可能的 | 可能的                       |
|-----------------|-------|---------------------------|
| 阿米雷司            | 苯丙胺   | 可卡因                       |
| 氟苯丙胺            | 达沙替尼  | 苯丙醇胺                      |
| 右芬氟拉明           | 左旋色氨酸 | 贯叶金丝桃                     |
| 有毒的菜籽油          | 甲基苯丙胺 | 苯丙胺类药物                    |
| 苯氟雷司            |       | 干扰素 $\alpha$ 和干扰素 $\beta$ |
| 选择性 5-羟色胺重吸收抑制剂 |       | 某些化疗药物如烷化剂（丝裂霉素 C、环磷酰胺）   |

## 七、左心疾病

众所周知，PH 是左心疾病（left heart diseases, LHD）的常见并发症，左心衰竭患者常合并肺循环压力升高，并引起呼吸困难、缺氧、肺水肿等症状。反过来，PH 的存在亦可加重左心疾病的病情。左心疾病的患者发生 PH 是肺循环对左心充盈压力被动向后传导的反应。左心疾病时，患者左心收缩和（或）舒张功能不全，造成左心室舒张末期压力升高，当患者出现二尖瓣反流及左心房顺应性降低时，充盈压力可进一步增加。此充盈压力传导至肺循环，首先引起反应性肺血管压力升高，一段时间后可出现肺血管一氧化氮（NO）活性下降、内皮素（ET）表达增加、机体对尿钠肽（其可导致血管舒张）的敏感性降低及肺血管重构，最终形成 PH、右心室后负荷增加及右心衰竭。

## 八、肺疾病

最常见导致 PH 的肺疾病是慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、间质性肺疾病及肺纤维化合并肺气肿 (combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE)。一些罕见的临床状况,如朗格汉斯细胞肉芽肿病、结节病等也是病因之一。肺疾病导致 PH 的最主要机制为缺氧,肺部疾病导致机体缺氧,可引起反应性肺动脉压力升高,长期缺氧可引起肺循环一系列病理生理变化,如 NO 合成减少,内皮素表达增加,以及不良神经体液因子导致血管重构、内皮增生,甚至可伴有内皮细胞损伤、微血栓形成。部分肺疾病本身也可直接导致肺血管损害,最终形成 PH。

## 九、CTEPH

CTEPH 的病因为主要肺血管血栓栓塞导致的阻塞性肺动脉重构。最常见急性肺栓塞后血栓机化继发 CTEPH,但肺动脉肉瘤、肿瘤细胞栓塞、寄生虫病(棘球蚴)、异物栓塞及先天性或获得性肺动脉狭窄也是 CTEPH 的病因。部分 CTEPH 患者的病因不明。

## 十、肺静脉阻塞

PVOD 和肺毛细血管瘤 (pulmonary capillary hemangiomatosis, PCH) 均可导致肺静脉阻塞。研究表明,73% 的 PVOD 患者同时具备 PCH 的病理特征,反过来,80% 的 PCH 患者有 PVOD 的病理特征。鉴于这两种疾病病理特征、临床表现相似,故有学者推测 PCH 可能是 PVOD 毛细血管后阻塞继发的血管增生所致,而不是一种独立的疾病。如前所述,几乎所有家族性和部分散发性 PVOD/PCH 是因 *EIF2AK4* 基因等位突变所致,还有部分散发 PVOD/PCH 病因不明。鉴于其中部分患者常合并有其他的临床状况(系统性硬化症、HIV 感染等)或有药物(环磷酰胺、丝裂霉素等)或者毒物暴露史,不排除本病和这些临床状况存在因果关系,但具体仍有待进一步研究明确。

## 十一、继发于其他疾病

1. 血液系统异常 慢性溶血性贫血、骨髓增生异常、脾切除术后等可导致

PH, 其机制可能包括慢性缺氧、原位血栓形成、微循环阻塞等。此外, 血液系统疾病常需反复输血, 可导致铁负荷过重, 不仅损伤心脏和肝脏功能, 也可能对血管造成损伤; 治疗骨髓增生性疾病需使用化疗药物。上述病因最终均可导致 PH。

**2. 糖原贮积病** 本病是一种罕见的常染色体隐性遗传的糖原代谢性疾病, 致病基因位于 17q21 染色体。由于患者肝内缺乏葡萄糖-6-磷酸酶, 故无法将 6-磷酸葡萄糖水解为葡萄糖, 患者常表现为低血糖、高脂血症、酮症和乳酸性酸中毒等。有该病患者罹患 PH 的报道, 但具体机制不明。

**3. 戈谢病** 本病是一种罕见的常染色体隐性遗传的脂质代谢障碍性疾病, 致病基因位于 1q21 染色体。该病患者由于体内缺乏  $\beta$ -葡萄糖苷酶, 可导致葡萄糖苷脂在网状内皮细胞内大量聚积, 引起组织细胞大量增殖, 累及全身, 在肺部可表现为肺间质纤维化、肺实变及 PH。戈谢病患者发生 PH 的病因可能与肺毛细血管被增殖的组织细胞栓子阻塞有关, 同时肺部疾病本身可导致缺氧, 可加重 PH 的进展。

**4. 寄生虫感染** 血吸虫病累及肺部可导致 PAH, 肺棘球蚴病可导致 CTEPH。

**5. 其他** 此外, 结节病、肺组织细胞增多症、淋巴管平滑肌瘤、甲状腺功能异常、肺肿瘤血栓性微血管病、纤维性纵隔炎、慢性肾衰竭等均可导致 PH。

2015 年 ESC 肺动脉高压诊断和处理指南根据临床表现、病理改变、血流动力学特征及治疗策略将 PH 分为 5 类。具体分类法见表 1-4。

表 1-4 PH 综合临床分类

---

|                        |
|------------------------|
| 1. PAH                 |
| 1.1 特发性                |
| 1.2 遗传性                |
| 1.2.1 <i>BMP2</i> 基因突变 |
| 1.2.2 其他突变             |
| 1.3 药物和毒物导致            |
| 1.4 合并其他情况             |
| 1.4.1 结缔组织病            |
| 1.4.2 HIV 感染           |
| 1.4.3 门静脉高压            |
| 1.4.4 先天性心脏病 (表 1-6)   |
| 1.4.5 血吸虫病             |
| 1'. PVOD 和 (或) PCH     |

---



续表

- 
- 1'.1 特发性
  - 1'.2 遗传性
    - 1'.2.1 *EIF2AK4* 基因突变
    - 1'.2.2 其他突变
  - 1'.3 药物、毒物或者放射线导致
  - 1'.4 合并其他情况
    - 1'.4.1 结缔组织病
    - 1'.4.2 HIV 感染
  - 1". 新生儿持续性 PH
  - 2. 左心疾病导致的 PH
    - 2.1 左心室收缩功能不全
    - 2.2 左心室舒张功能不全
    - 2.3 心脏瓣膜病
    - 2.4 先天性/获得性左心室流入道/流出道狭窄及先天性心肌病
    - 2.5 先天性/获得性肺静脉狭窄
  - 3. 肺疾病和（或）缺氧导致的 PH
    - 3.1 COPD
    - 3.2 间质性肺疾病
    - 3.3 其他兼具限制性或阻塞性通气功能障碍的肺疾病
    - 3.4 睡眠呼吸障碍
    - 3.5 肺泡低通气病变
    - 3.6 高原环境下慢性缺氧
    - 3.7 发育不良型肺疾病
  - 4. CTEPH 及其他肺动脉阻塞
    - 4.1 慢性血栓栓塞性 PH
    - 4.2 其他肺动脉阻塞疾病
      - 4.2.1 血管肉瘤
      - 4.2.2 其他血管内肿瘤
      - 4.2.3 动脉炎
      - 4.2.4 先天性肺动脉狭窄
      - 4.2.5 肺寄生虫病（棘球蚴病）
  - 5. 不明原因和（或）多种因素导致的 PH
    - 5.1 血液系统异常：慢性溶血性贫血、骨髓增生异常，脾切除术后
    - 5.2 全身性疾病：结节病，肺组织细胞增多症，淋巴管平滑肌瘤
    - 5.3 代谢紊乱：糖原贮积病，戈谢病，甲状腺功能异常
    - 5.4 其他：肺肿瘤血栓性微血管病，纤维性纵隔炎，慢性肾衰竭（需要或不需要透析），节段性肺动脉高压
-