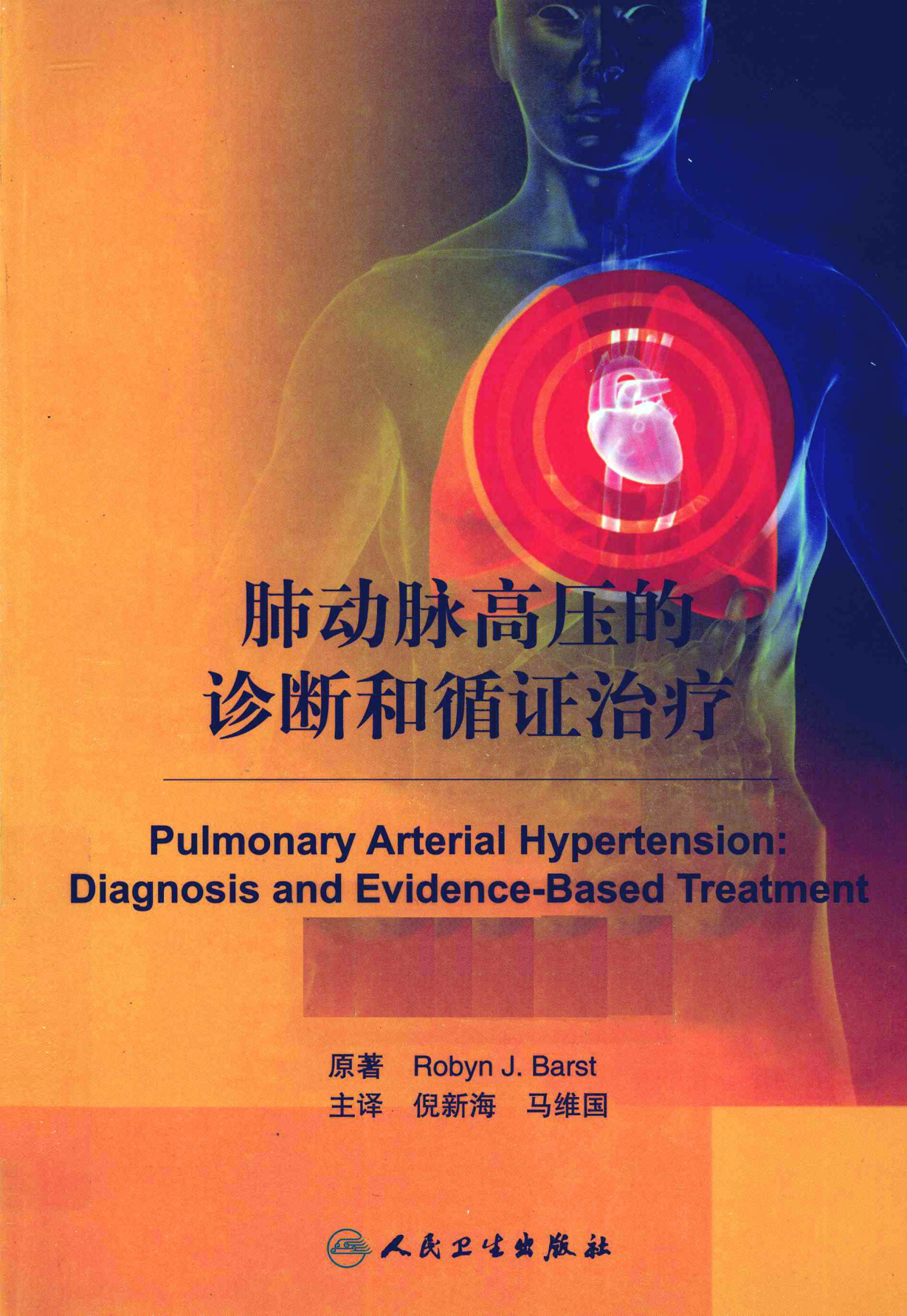




肺动脉高压的 诊断和循证治疗

**Pulmonary Arterial Hypertension:
Diagnosis and Evidence-Based Treatment**

原著 Robyn J. Barst
主译 倪新海 马维国

 人民卫生出版社



肺动脉高压的 诊断和新证治疗

Pulmonary Arterial Hypertension:
Diagnosis and Evidence-Based Treatment

主编 Philip A. Stone
副主编 孙志华 陈建

人民卫生出版社

肺动脉高压的诊断和循证治疗

Pulmonary Arterial Hypertension: Diagnosis and Evidence-Based Treatment

原 著 Robyn J. Barst

主 译 倪新海 马维国

审 校 何建国 柳志红 熊长明

人民卫生出版社

Pulmonary Arterial Hypertension: Diagnosis and Evidence-Based Treatment

Edited by Robyn J. Barst.

Copyright © 2008 John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex PO19 8SQ, England

All Right Reserved. Authorised translation from the English language edition published by Blackwell Publishing Limited. Responsibility for the accuracy of the translation rests solely with People's Medical Publishing House and is not the responsibility of Blackwell Publishing Limited. No Part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyright holder, John Wiley & Sons Limited.

Copies of this book sold without a Wiley sticker on the cover are unauthorized and illegal.

敬告

本书的作者、译者及出版者已尽力使书中的知识符合出版当时国内普遍接受的标准。但医学在不断地发展,随着科学研究的不断探索,各种诊断分析程序和临床治疗方案以及药物使用方法都在不断更新。强烈建议读者在使用本书涉及的诊疗仪器或药物时,认真研读使用说明,尤其对于新的产品更应如此。出版者拒绝因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

需要特别声明的是,本书中提及的一些产品名称(包括注册的专利产品)仅仅是叙述的需要,并不代表作者推荐或倾向于使用这些产品;而对于那些未提及的产品,也仅仅是因为限于篇幅不能一一列举。

图书在版编目(CIP)数据

肺动脉高压的诊断和循证治疗 / 倪新海等主译. — 北京:

人民卫生出版社, 2010.12

ISBN 978-7-117-13733-1

I. ①肺… II. ①倪… III. ①肺性高血压—诊疗

IV. ①R544.1

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第217469号

门户网: www.pmph.com 出版物查询、网上书店

卫人网: www.ipmph.com 护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

图字: 01-2010-1852

肺动脉高压的诊断和循证治疗

主 译: 倪新海 马维国

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 尚艺印装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 710×1000 1/16 印张: 14 插页: 4

字 数: 252千字

版 次: 2010年12月第1版 2010年12月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-13733-1/R·13734

定 价: 40.00元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

前 言

肺动脉高压和肺血管疾病虽然病程和疾病的进展不一样,如果不治疗,结局都会出现进行性右心功能衰竭和死亡。然而,在过去二十年中,随着对肺动脉高压病理生理学研究的进展,引起治疗策略激动人心的进步。尽管肺血管疾病有多种病因,但是有着相似的临床表现、病理表现和肺循环的功能异常,相似的肺动脉高压治疗方法对于许多肺动脉高压患者来说是安全有效的,包括相关性肺动脉高压。随着治疗的进步,尽管不能治愈肺血管疾病,但是现今的治疗方法能明显改善肺动脉高压患者的生活质量并延长生存时间。本书内容包括:①回顾近期诊断疑似肺动脉高压的方法。②从风险受益方面考虑如何对肺动脉高压患者进行最好的个体化治疗。本书规范了肺动脉高压的评估、诊断和病情严重程度的评价,提供了最新治疗肺动脉高压方法的参考资料。药物治疗策略包括肺动脉高压治疗有效的靶途径,例如前列环素途径、内皮素途径和一氧化氮途径,我们将在具体章节中讨论这些途径的相关治疗药物,这些途径对肺动脉高压有着重要的影响。我们相信本书以权威的方式呈现了肺动脉高压这一快速变化领域必需的背景和临床知识,本书由繁忙的临床医生用心编写,尤其是在呼吸科、心脏科,加强病房和儿科的医生。

本书是美国、部分欧洲国家、墨西哥和澳大利亚各组肺动脉高压研究员辛苦研究的共同成果,这些作者对肺动脉高压的发病机制和药物治疗进展有较深的认识。本书各章是独立的,尽管本书各章按疑似肺动脉高压,结果的评估、诊断、肺动脉高压的评定和相关疾病的情况顺序编写,但是所有的章节都是基于循证医学的临床处理,最后一章是对未来的展望。

(倪新海 译)

参编人员

David B. Badesch, MD
Professor of Medicine
Divisions of Pulmonary Sciences &
Critical Case Medicine, and
Cardiology
Clinical Director, Pulmonary
Hypertension Center
University of Colorado Health Sciences
Center
Aurora, CO 80045
USA

Robyn J. Barst, MD
Professor of Pediatrics (in Medicine),
Columbia University College of
Physicians & Surgeons and
Cornell University.
Director, New York Presbyterian
Pulmonary Hypertension Center
New York, NY
USA

Christopher Carlin, MB
Scottish Pulmonary Vascular Unit
Western Infirmary
Glasgow
UK

Richard N. Channick, MD
University of California
San Diego Medical Center
La Jolla, CA
USA

Ramona Doyle MD
Stanford University Medical Center
300 Pasteur Drive

Stanford, CA 94305
USA

Nazzareno Galiè MD
Institute of Cardiology
University of Bologna
Bologna
Italy

Hossein A. Ghofrani, MD
Medical Clinic II/IV/V
University Hospital Giessen and
Marburg GmbH
Giessen
Germany

Mardi Gombert-Maitland MD, MSc
University of Chicago Medical Center
Department of Medicine
S Maryland Ave
Chicago, IL
USA

Friedrich Grimminger, MD, PhD
Medical Clinic II/IV/V
University Hospital Giessen
and Marburg GmbH
Giessen
Germany

Naushad Hirani MD
Division of Respiratory Medicine
University of Calgary
Calgary, Alberta
Canada

Marius Hoeper, MD
Department of Respiratory

Medicine and Critical Care Medicine
Hannover Medical School
Hannover
Germany

Marc Humbert, MD, PhD
Centre des Maladies Vasculaires
Pulmonaires
Hôpital Antoine-Béclère
Université Paris-Sud
92141 Clamart
France

Anne Keogh, MBBS, MD
St Vincent's Hospital Darlinghurst
University of New South Wales
Randwick
Sydney
Australia

Alessandra Manes, MD, PhD
Institute of Cardiology
University of Bologna
Bologna
Italy

Michael D. McGoon, MD
Department of Cardiovascular
Diseases
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, MN 55905
USA

Robert Naeije, MD, PhD
Department of Cardiology
Erasmé University Hospital
Brussels
Belgium

Ronald J. Oudiz, MD
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, MN 55905
USA

Andrew J. Peacock, MPhil, MD
Scottish Pulmonary Vascular Unit
Western Infirmary
Glasgow
UK

Stuart Rich, MD
University of Chicago
Department of Medicine
S Maryland Ave
Chicago, IL
USA

Lewis J. Rubin, MD
University of California
San Diego School of Medicine
La Jolla, CA
USA

Julio Sandoval, MD
300 Pasteur Drive
Stanford University
Medical Center
Stanford, CA 94305
USA

Werner Seeger, MD
Medical Clinic II/IV/V
University Hospital Giessen and
Marburg GmbH
Giessen
Germany

Gérald Simoneau, MD
Centre National de Référence pour
l'Hypertension Artérielle Pulmonaire
Hôpital Antoine-Béclère
Université Paris-Sud
92141 Clamart
France

Olivier Sitbon, MD, PhD
Centre National de Référence pour
l'Hypertension Artérielle Pulmonaire
Hôpital Antoine-Béclère
Université Paris-Sud
92141 Clamart
France

Adam Torbicki, MD, PhD
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, MN 55905
USA

目 录

1. 引言	1
2. 肺动脉高压的诊断和评估	5
3. 肺动脉高压的常规治疗	40
4. 前列环素治疗肺动脉高压	52
5. 内皮素受体拮抗剂与肺动脉高压	75
6. 磷酸二酯酶-5 抑制剂	90
7. 肺动脉高压的联合治疗	109
8. 肺动脉高压的介入和外科治疗	126
9. 从临床及监管角度探讨肺动脉高压的临床试验设计及其终点指标 ...	154
10. 肺动脉高压临床试验的比较分析和循证治疗流程	173
11. 类似特发性肺动脉高压的非肺动脉高压：舒张期心力衰竭的诊断、 评估及其与特发性肺动脉高压的关系	188
12. 肺动脉高压的治疗：未来展望	199
索引.....	207
彩图	

1. 引言

肺动脉高压是一种一过性疾病，其特征性表现为肺动脉压力和肺血管阻力的升高，导致右心衰竭和死亡。特发性肺动脉高压(以前叫原发性肺动脉高压)的发病原因尚不清楚，特发性和家族性肺动脉高压的人群发病率为每百万人口 1~2 例，大约 6% 的患者是家族性的，其他疾病相关性肺动脉高压的发病率还没有准确的数据，各种报道显示 2%~4% 的门脉高压和 0.1%~0.6% 的艾滋病病毒感染的患者合并有肺动脉高压，结缔组织相关性肺动脉高压的发病率变化较大，硬皮病并发肺动脉高压的发生率为 2%~35%，混合性结缔组织病并发肺动脉高压的发生率为 10%~45%，系统性红斑狼疮并发肺动脉高压的发生率为 1%~14%，食欲抑制剂相关性肺动脉高压与使用的药物种类有关，食欲抑制剂与肺动脉高压间的关系在 20 世纪 60 年代才被发现，当时在使用食欲抑制剂阿米雷司和延胡索酸的瑞士、奥地利和德国出现了肺动脉高压的流行，使用芬氟拉明和右芬氟拉明也可以增加肺动脉高压的发病率。

在肺动脉高压靶向治疗出现前，特发性肺动脉高压患者的平均生存率约为 2.8 年，20 世纪 80 年代以来随着肺动脉高压治疗的进步，平均生存时间已超过 2.8 年，预后也与肺动脉高压的病因有关，结缔组织相关性肺动脉高压比特发性肺动脉高压预后要差，硬皮病相关性肺动脉高压患者 2 年生存率约为 40%，而特发性肺动脉高压患者 3 年生存率为 48%，艾滋病病毒相关性肺动脉高压的生存率与特发性肺动脉高压的生存率相似。由于抗 HIV 病毒治疗的进步，大部分艾滋病病毒相关性肺动脉高压的患者死于肺动脉高压。

尽管德国内科医生 Ernst von Romberg 早在 1891 年就已描述了“肺血管硬化”这一病变，但直到 1995 年，针对肺动脉高压靶向治疗药物——注射用依前列醇才问世，另外，在过去几十年里肺动脉高压的治疗取得了重要的进步，包括目前被世人公认的针对前列环素、一氧化氮和内皮素途径的六种治疗方法(彩图 1)，更重要的是，目前正在进行临床试验，以评价基于过去几十年对肺动脉高压发病机制研究产生的新的治疗方法(彩图 2)。

从治疗的角度来看，为什么花了 100 多年才找到肺动脉高压的安全有效

的治疗方法(图 1.1)? 尽管在 1940 年有多例女性死于原因不明的右心衰竭, 但直到右心导管的发明, 我们才能直接测量肺动脉压力并对肺循环进行研究。1951 年, Dresdale 在一名特发性肺动脉高压女性患者身上实验妥拉唑林的急性疗效, 实验表明, 妥拉唑林能不影响体循环的情况下降低肺动脉压力和肺血管阻力。不幸的是, 那时还没有长期可以使用的药物。尽管如此, 直到 20 世纪 60 年代阿米雷司引起肺动脉高压的流行, 肺动脉高压才引起人们的兴趣。由于 1973 年阿米雷司导致的肺动脉高压的流行, 世界卫生组织在日内瓦召开了第一次会议来讨论特发性肺动脉高压。1981 年美国国立卫生院心脏、肺和血液研究所组织了特发性肺动脉高压的注册研究, 总结了特发性肺动脉高压的临床特点和自然病程, 这一研究结果被引用多年。有趣的是, 尽管特发性肺动脉高压是一种孤独的疾病, 但是科学家对其兴趣越来越浓厚, 发病机制的研究进展包括病理学、发育生物学和遗传学, 结合流行病学和历史研究, 科学研究机构和药厂从 20 世纪 90 年代进行了临床试验, 紧接着静脉注射用依前列醇获得批准治疗特发性肺动脉高压, 2002 年前列环素类似物曲普地尼连续皮下注入获得批准, 2004 年连续静脉注入获批, 另外 2004 年前列环素类似物吸入用伊洛前列素获批, 2001 年第一个口服的非选择性内皮素受体拮抗剂波生坦被批准用于治疗肺动脉高压, 2005 年磷酸二酯酶抑制

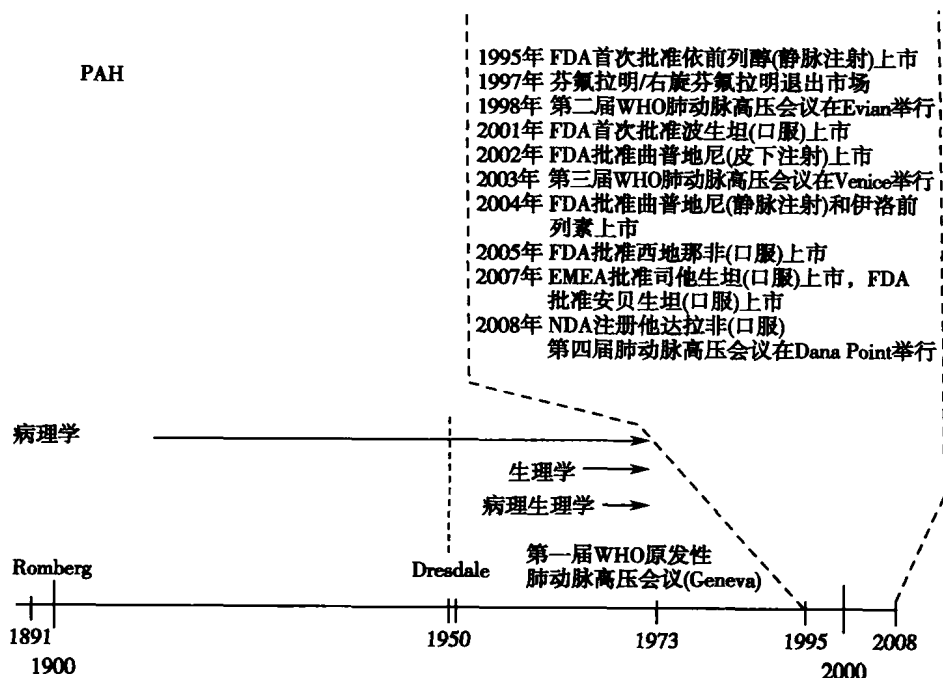


图 1.1 肺动脉高压的历史全景

剂枸橼酸西地那非获批, 2007 年选择性内皮素受体 A 抑制剂安贝生坦和他生坦分别在美国和欧洲获批。

受 20 世纪 90 年代科学发现的推动, 1998 年世界卫生组织召开了肺动脉高压第二次会议, 时间是第一次会议的 25 周年纪念日, 随着近年研究的发展, 2003 召开了第三次肺动脉高压会议, 第四次会议已在 2008 年举行。

基于目前的临床试验, 肺动脉高压公认的治疗指南见图 1.2。我们获得了什么? 肺动脉高压的治疗目前联合应用抗凝剂、利尿剂、地高辛和氧疗, 明显改善了运动耐量、身体功能、临床病情恶化时间、血流动力学指标、生活质量和生存率, 然而, 肺动脉高压仍然是破坏性和威胁生命的疾病, 高于 50% 的患者运动耐量明显降低, 约 50% 的患者为 WHO 心功能Ⅲ或Ⅳ级, 因肺动脉高压住院频率较高, 大部分肺动脉高压患者右心功能受损, 生活质量下降, 尽管通过治疗心功能Ⅲ~Ⅳ级的肺动脉高压患者生存率由预计的 33%(NIH 注册研究)上升到了 63%, 但离我们的最终目标较远, 如果想让肺动脉高压患者过上接近正常人的生活, 我们应该更进一步研究肺动脉高压。

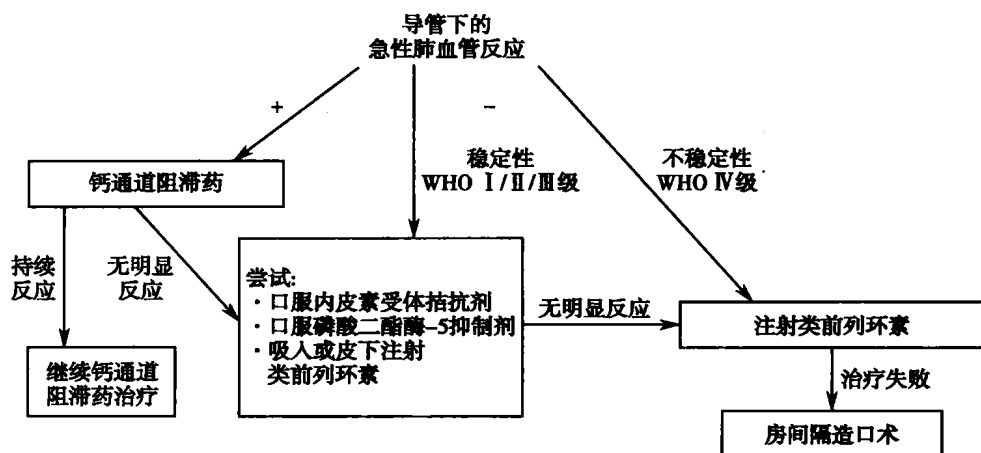


图 1.2 当前循证医学依据的肺动脉高压治疗指南

这本书是依据目前我们对肺动脉高压诊断评估的了解以及引起肺动脉高压的基础科学和临床研究编写的。然而, 由于肺动脉高压是散发的, 且很难找到较恰当的方法来评价患者的生活质量、症状和生存率的改善, 尽管我们已经取得了较多的成就, 但患者病情还是受限, 因此我们应该精心设计临床试验以期最终能将肺动脉高压患者的运动耐量的减少控制在正常人的 10% 以内, 将心功能改善为 I 级, 确切延长临床恶化时间, 改善血流动力学指标, 改善右心功能, 争取达到正常的生活质量和正常的生存率。这些难点在书中已经指出, 还包括一章展望的内容。由于许多肺动脉高压患者的治疗效果不

理想,姑息治疗得到了发展,例如心房隔膜造口术(通常作为移植的过渡)和对数据表明肺移植比药物治疗效果更好的患者进行肺移植。

相信血管生理学的进步将改进我们对肺动脉高压病理学的理解,并将提供更多肺动脉高压靶向治疗的理论和方法,随着基因组学技术和方法的出现,我们有精确找出导致疾病易感和进展的基因的方法,候选基因,包括微序列的基因分析,能确定与疾病生理学有关的基因,并能在早期通过基因的多态性来预测药物靶向治疗的效果。通过确定基因和基因变异来确定人群的易感性,总有一天我们可以在疾病的潜伏期进行诊断,并确定疗效最好、副作用最小的个体化治疗。此外,尽管右心功能是肺动脉高压患者最有意义的预后指标,相比之下,如何检查和测量右心功能和右心功能不全?右心功能不全的分子和细胞学机制是什么?右心功能不全的结构和功能是如何进展的?什么干预方法能较好地阻止右心功能的恶化?大家对这些问题的关注较少。另外,作为有研究和治疗潜能的左右心室的相互作用和右心室肺动脉的偶联依然为人们所忽视。

无论是细胞治疗、基因治疗,还是联合应用已有的药物,或者治疗右心功能衰竭联合选择性肺血管舒张剂和抗增殖药物,是否能改善预后还需进一步研究。随着新的治疗方法的进步,个体化治疗也将得到改进。然而有关肺动脉高压患者治疗的许多问题还有待解决,例如确定谁会从特定的治疗中获益,什么时候应该开始治疗,如何选择最佳的药物治疗时序和联合治疗。我们希望随着对肺动脉高压发病机制的进一步了解,总有一天能预防和治疗这种疾病。

然而,目前我们要依照循证医学证据来使用治疗药物,就像希波克拉底所告诫的,作为医学,不能貌似合理的用药,而应该结合经验和病因……,我同意已被认可的理论,前提是它来源于事实,并且对所观察的内容进行了系统的推论……,毫无理由的结论是不可用的,只有来源于事实的观察才是可用的。

(倪新海 译)

2. 肺动脉高压的诊断和评估

肺循环高压(PH)是肺动脉管壁内测量的高血压。PH 仅仅是个数值,并不构成特定的诊断,因此也不提示具体的治疗方法。然而,PH 检测要求有能够阐明临床背景特征的全面的诊断策略。该诊断策略应包括两大诊断目标:反映血流动力学概况的检测和临床背景特征。

2.1 肺血流动力学

就目前的共识来说,肺循环高压(PH) / 肺性高血压是指肺动脉平均压超过 25mmHg。PH 可能主要由于肺小动脉(毛细血管前 PH)、肺静脉(毛细血管后 PH)、心排出量增多等因素单独或联合作用导致。这些因素决定 PH 的临床分型和合理有效的治疗方法,同时避免不恰当的治疗。

毛细血管前肺性高血压也称为肺动脉高压(PAH)。PAH 是 PH 的一个主要分类的名称。其血流动力学特征是肺静脉压力正常,即肺毛细血管楔压(PCWP) $\leq 15\text{mmHg}$ 。但是这类患者的毛细血管前平均肺动脉压(mPAP)却是升高的,所以跨肺梯度压(mPAP-PCWP)升高。因此,即使心排出量(CO)没有升高,其肺血管阻力(更确切的说法是肺动脉阻力)(PVR)也是升高的。这些压力是可以测量的,PVR 可由测量的数据得出: $\text{PVR}[\text{Wood 单位(U)}] = (\text{mPAP} - \text{PCWP}) / \text{CO}$ 。当 $\text{PVR} > 3\text{U}$ 时,可认为是 PAH。在 20 世纪 80 年代,NIH 将这些标准用于原发性肺动脉高压[特发性肺动脉高压(IPAH)]患者的注册登记,实际上,入选的这些患者的血流动力学统计指标也包括 mPAP (60 ± 18) mmHg, 心指数 (2.3 ± 0.9 l) $\text{L}/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$, PCWP (8 ± 4) mmHg (Rich et al., 1987)。

毛细血管后肺性高血压(或称为肺静脉高压)的一个特征是 PCWP 升高,但跨肺梯度压可能正常。当来自于外周血管、左心、肺静脉或肺毛细血管的循环阻力增加时,肺动脉压力也会增高。虽然 PVR 可能不增高,但是总肺阻力(TPR)是增高的。可见,不管阻力来源于何处,右心室的工作负荷总是增加的。

高心排出量状态(如发热、贫血、甲状腺功能亢进或动静脉分流时)可导

致肺动脉压力相对增高。肺动脉的顺应性高,且血管容量变化大,所以,只有高心排出量而不伴有血管壁结构损伤是很难形成肺循环高压的。

血流动力学指标通过右心导管介入检查测定,因此,右心导管检查对肺循环高压患者的评估至关重要(见下文)。

2.2 肺循环高压威尼斯分类

诊断的策略旨在使疾病的名称能与疾病特征相符(名副其实)。因此,医生根据病理特征、临床表现、血流动力学特点和治疗效果,对 PH 进行了分类。在 2003 年威尼斯全球专家研讨会上制定的最新的 PH 分类标准见表 2.1 (Simonneau et al., 2004)。PH 和 PAH 两个术语的含义是不同的。PH 是有关肺循环高压的术语,PAH 是 PH 的一个类别。

表 2.1 肺循环高压威尼斯分类

1. 肺动脉高压

- 1.1 特发性肺动脉高压 (IPAH)
- 1.2 家族性肺动脉高压 (FPAH)
- 1.3 相关性肺动脉高压 (APAH)
 - 1.3.1 结缔组织病
 - 1.3.2 先天性体 - 肺动脉分流
 - 1.3.3 门静脉高压
 - 1.3.4 人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染
 - 1.3.5 药物 / 毒物
 - 1.3.6 其他 (甲状腺疾病、糖原贮积症、Gaucher 病、遗传性出血性毛细血管扩张症、血红蛋白病、慢性骨髓增生性疾病、脾切除术)
- 1.4 因肺静脉和(或)毛细血管病变所导致的肺动脉高压
 - 1.4.1 肺静脉闭塞症 (PVOD)
 - 1.4.2 肺毛细血管瘤 (PCH)
- 1.5 新生儿持续性肺动脉高压

2. 左心病变有关性肺循环高压

- 2.1 累及左心房或左心室的心脏病
- 2.2 左心瓣膜病

3. 呼吸系统疾病和(或)低氧血症引起的肺动脉高压

- 3.1 慢性阻塞性肺疾病 (COPD)
 - 3.2 间质性肺病
 - 3.3 睡眠呼吸暂停综合征
 - 3.4 肺泡低通气综合征
 - 3.5 长期居住高原
 - 3.6 发育障碍
-

续表

4. 慢性血栓和(或)栓塞性肺动脉高压(CTEPH)

- 4.1 近端血栓栓塞性肺动脉高压
- 4.2 远端血栓栓塞性肺动脉高压
- 4.3 非血栓栓塞性肺动脉高压(肿瘤、寄生虫、异物)

5. 混合性

类肉瘤样病、组织细胞增多症、淋巴瘤瘤病、肺血管压迫(腺病、肿瘤、纤维性纵隔炎)

转自: J Am Coll Cardiol, 43, Supplement 1 (12), Simonneau et al., S5-S12, Copyright (2004) 获得美国心脏病协会的许可

2.3 诊断流程

肺循环高压/肺性高血压的诊断流程: ①发现疑似患者; ②确诊; ③建立个人病历档案(包括病情严重性、相关病因或诱因、功能评价和预后)(McGoorn et al., 2004; McLaughlin and McGoon, 2006)。以上这些资料对提供最佳治疗是很有必要的, 诊断流程见图 2.1。该流程图包含了所有诊断步骤, 用于筛查、全面检查、描述预测因子、功能评价和明确血流动力学状态。

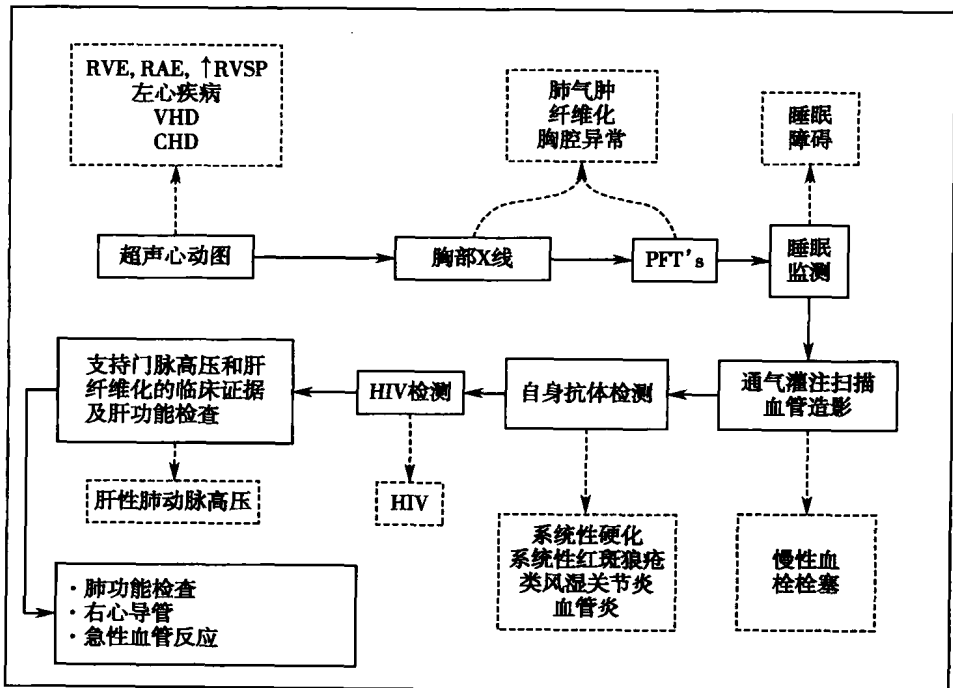


图 2.1 基本的诊断策略, 包括利用各种方法排除或确诊某种疾病 [McLaughlin and McGoon. Circulation, 2006, 114(13): 1417-1431.]

肺循环高压 / 肺性高血压的相关症状见表 2.2。

表 2.2 鉴别诊断时临床怀疑肺动脉高压的症状

症状	原因
呼吸困难	● 氧运输量下降 ○ 低氧血症 ○ 心排出量低 ● 低肺一氧化碳弥散量 ● 低混合静脉血氧饱和度 ● 呼吸做功增加
心绞痛	● 心肌耗氧量增加 ○ 右心室壁应力升高(容量、压力) ● 供氧量不足 ○ 主动脉 - 右心室收缩压梯度降低 ○ 左冠状动脉压迫
昏厥	● 血流动力型 ○ 全身血管舒张(劳力型晕厥、直立型晕厥、血管减压型晕厥)及由高肺阻力引起的固定的低心排出量 ● 心律失常型 ○ “良性”心律失常(房颤)导致心房功能低下, 使心排出量降低 ○ 恶性心律失常, 由室壁扩张、缺氧引起
水肿	● 右心室功能衰竭 ● 三尖瓣反流 ● 久坐生活方式 ● 慢性深静脉瓣膜功能不全

引自: McLaughlin and McGoon. *Circulation*, 2006, 114(13): 1417-1431.

2.4 筛查

对于那些高风险及无症状患者应定期检查。高风险患者是指那些患有某种易导致 PH 疾病的患者。有些患者的风险并不增加, 但是仍然值得筛查。表 2.3 已经列出易罹患 PH 的相关高风险疾病及其罹患率。由于这些疾病易进展为严重的 PH, 且多普勒超声心动图检出率较高, 因此, ACCP 推荐使用多普勒超声心动图筛查该类疾病 (McGoon et al., 2004)。对于拟行原位肝移植的门脉肺高压患者, 筛查对于了解术后状况是很有必要的 (Castro et al., 1996; Tan et al., 2001; Hoeper, Krowka and Strassburg, 2004; Krowka et al., 2004; Krowka, 2005; Krowka, 2004)。由于药物 / 毒物、HIV 感染所致的

PAH 少见, 且此类人群的筛查费用较高, 所以不建议筛查此类疾病。尽管镰状细胞贫血的发病率较高, 但是大多数患者仅为轻度肺动脉高压, 是否需要筛查此类疾病仍未达成一致意见, 然而, 即使是轻度肺动脉高压, 对预后也是有影响的, 可能需要早期治疗 (Gladwin et al., 2004)。尽管 PH 较常见于肺实质性疾病, 但就肺部的症状和预后来说, 病情还不算严重 (Nadrous et al., 2005; Naeije, 2005; Leuchte et al., 2006)。病情进展严重的肺实质病变患者患有的肺循环高压程度与其基础疾病并不成比例, 尽管血管靶向治疗的效果尚未明确 (Nadrous et al., 2005; Naeije, 2005; Leuchte et al., 2006; Thabut, et al., 2005)。

表 2.3 肺循环高压的高危群体

患者特征	风险预测
有已知肺循环高压倾向性的基因突变	20% 会发展为肺动脉高压
家族性肺动脉高压家庭中第一直系亲属患病	10% 会发展为肺动脉高压
硬皮病病谱性疾病	肺动脉高压中 27% 的患病率 (RVSP>40mmHg) ^a
门脉高压考虑肝移植	肺动脉高压中 5% 的患病率 (mPAP>25mmHg 及 PVR>3.0U)
伴有体肺循环分流的先天性心脏病	非限制性左向右分流中约 100% 发病
使用减肥药芬氟拉明超过 3 个月	用该药者每百万人中 136 人患病, 其患病率约是 IPAH 的 23 倍 (IPAH 每百万人中 5.9 人患病) ^b
HIV 感染	患病率为 0.5/100
镰状细胞贫血	患病率为 0.9% (TRV>3.0) ^c
间质性肺疾病	患病率为 32/100 (mPAP>35mmHg) (Undergoing RHC) ^d

注: A, Wigley et al., 2005; b, Humbert et al., 2006; c, Gladwin et al., 2004; d, Leuchte et al., 2006

除了应用直接或其他非介入的方法测量患者的肺循环血流动力学参数外, 筛查对于某些患者来说也是非常有用的。如患有硬皮病的患者常常先表现为肺弥散量进行性降低, 然后才出现临床上显著的肺动脉高压 (见图 2.2)。可以测量硬皮病患者的用力肺活量与肺一氧化碳弥散量的比值, 如果其值 (FVC%/DL_{co}%) > 1.8 则预示着肺动脉高压的存在或将会发生肺动脉高压 (Chang et al., 2003)。

有关家族性肺动脉高压何时筛查的问题仍在讨论中。如果家族中存在 PAH 成员且其 *BMPR2* 基因突变, 那么此类患者也需行 *BMPR2* 基因检测。如果检测结果为阴性, 那么其患 PAH 的风险并不比正常人高。然而, 在检测