



肺动脉高压 诊断与治疗-2009

FEIDONGMAI GAOYA ZHENDUAN YU ZHILIAO

颜红兵 程姝娟 编译

中国环境科学出版社

肺动脉高压

诊断与治疗—2009

PULMONARY HYPERTENSION: DIAGNOSIS AND TREATMENT

2009 年 10 月 1 日

中国医药出版社

肺动脉高压诊断与治疗—2009

颜红兵 程姝娟 编译

中国环境科学出版社·北京

图书在版编目 (CIP) 数据

肺动脉高压诊断与治疗: 2009/颜红兵编译. —北京: 中国环境科学出版社, 2009

ISBN 978-7-5111-0092-4

I. 肺… II. 颜… III. 肺性高血压—诊疗 IV. R544.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 174851 号

责任编辑 周 煜

封面设计 王筱婧

出版发行 中国环境科学出版社
(100062 北京崇文区广渠门内大街 16 号)
网 址: <http://www.cesp.com.cn>
联系电话: 010-67112765 (总编室)
发行热线: 010-67125803

印 刷 北京市联华印刷厂
经 销 各地新华书店
版 次 2009 年 10 月第 1 版
印 次 2009 年 10 月第 1 次印刷
印 数 1—3000
开 本 880×1230 1/32
印 张 3.625
字 数 100 千字
定 价 12.00 元

【版权所有。未经许可请勿翻印、转载, 侵权必究】

如有缺页、破损、倒装等印装质量问题, 请寄回本社更换

编译者序

《肺动脉高压的诊断与治疗—2009》是依据《ACCF/AHA 肺动脉高压 2009 年专家共识文件》编写而成，后者分别发表在《美国心脏病学会杂志》(J Am Coll Cardiol, 2009, 53:1573~1619)和《循环》(Circulation, 2009, 119:2250~2294)上，相关网站(www.acc.org 和 www.my.american-heart.org)也已登载。

肺动脉高压是一种由于肺动脉循环血流受限导致肺血管阻力增加并且最终导致右心衰竭的综合征，是一个涉及多个学科的复杂疾患。临床医师对于肺动脉高压往往认识不足，对于其治疗常常更是束手无策。

《肺动脉高压的诊断与治疗—2009》从肺动脉高压的病理与病因、肺动脉高压的分类和流行病学、自然史和生存、筛查与诊断性和血流动力学评估、循证学治疗流程、实时再次评估：如何随访治疗的患者、非肺动脉性肺动脉高压人群、先天性心脏病相关的肺动脉高压、儿童肺动脉高压和肺动脉高压治疗中心总共 10 个方面对肺动脉高压的诊断与治疗进行了全面阐述，反映了全世界目前在该领域的研究现状。

我们在繁重的临床工作之余编译本书，期望能为从事相关领域工作的临床医师提供帮助。由于水平所限，错误难免，敬请指正。必要时，烦请读者参阅原文。

颜红兵 程姝娟

于首都医科大学附属北京安贞医院

2009年8月18日

摘要

肺动脉高压是一个跨学科复杂疾患。新的进展使得对其认识加深，并且出现新的治疗方法。虽然有些资料可以用于制订治疗指南，但对其他领域的认知还有限。

病理与病因

肺动脉高压是一种由于肺动脉循环血流受限导致肺血管阻力增加，并且最终导致右心衰竭的综合征。已经阐明肺动脉高压发生的一些病理学机制，涉及分子和基因水平、血管平滑肌、内皮细胞和外膜。缩血管/扩血管状态失平衡是目前药物治疗的基础，但是也越来越多地认识到肺动脉高压还与增殖与凋亡（有利于前者）失平衡有关。

分类和流行病学

肺动脉高压虽然过去认为是一种少见疾病，但是来自法国注册登记的最新证据表明，肺动脉高压的发生率约为 15/100 万人^[1]。特发性肺动脉高压更多见于女性，并且是法国注册登记中肺动脉高压的最常见类型。家族性肺动脉高压常常是由于成骨蛋白受体-2 突变所致，是具有不全外显性和遗传早现的常染色体显性疾病。肺动脉高压还与先天性心脏病、结缔组织疾病、药物和毒素、人类免疫缺陷病毒、门静脉高压、血红蛋白病和骨髓增生等疾患相关。原发性肺动脉高压以前还包括特发性、家族性和食欲抑制剂（野百合碱）诱导的肺动脉高压。这些归为世界卫生组织（World Health Organization, WHO）I 组肺动脉高压。WHO 其他分类包括 2 组即左心疾病相关的肺动脉高压、3 组即与肺疾病和（或）低氧血症相关的肺动脉高压、4 组即慢性血栓和（或）栓塞性疾病导致的肺动

脉高压以及 5 组即其他原因导致的肺动脉高压（表 1）。

表 1 WHO 肺动脉高压分类（修订）

1. 肺动脉高压
1.1. 特发性肺动脉高压
1.2. 家族性肺动脉高压
1.3. 与肺动脉高压相关的疾病：
1.3.1. 结缔组织病
1.3.2. 先天性体循环-肺循环分流
1.3.3. 门静脉高压
1.3.4. 人类免疫缺陷病毒感染
1.3.5. 药物与毒素
1.3.6. 其他（甲状腺疾病、糖原贮积性疾病、Gaucher病、遗传性出血性毛细血管扩张症、血红蛋白病、慢性骨髓增殖性疾病、脾切除术）
1.4. 与严重静脉或毛细血管受累相关
1.4.1. 肺静脉阻塞性疾病
1.4.2. 肺毛细血管瘤病
1.5. 新生儿持续性肺动脉高压
2. 左心疾病合并肺动脉高压
2.1. 左心房或心室心脏病
2.2. 左心瓣膜病
3. 与肺疾病和（或）低氧血症相关的肺动脉高压
3.1. 慢性阻塞性肺疾病
3.2. 肺间质性疾病
3.3. 睡眠呼吸障碍
3.4. 肺泡通气不足性疾病
3.5. 长期高原生活
3.6. 发育异常
4. 由于慢性血栓和（或）栓塞性疾病导致的肺动脉高压
4.1. 肺动脉近段血栓栓塞性阻塞
4.2. 肺动脉远段血栓栓塞性阻塞
4.3. 肺血栓性肺动脉栓塞（肿瘤、寄生虫和异物）
5. 其他
结节病、组织细胞增多症X、淋巴管瘤病、肺血管受压（腺病、肿瘤和纤维性纵隔炎）

自然史和生存

肺动脉高压的预后差，现代治疗下的 1 年死亡率约为 15%^[2]。不良预后的预测因素包括功能分级高、6 min 行走试验或心肺运动试验评估运动能力差、右心房高压、严重右心室功能不全、有右心室衰竭表现、心脏指数低、脑钠肽水平增高及合并硬皮病。

筛查与诊断性评估

有发生肺动脉高压高危因素因而需要定期筛查的患者包括已知有成骨蛋白受体-2 突变、硬皮病和接受肝移植评估的门静脉高压患者。根据病史、物理检查、胸部 X 线和心电图拟诊肺动脉高压患者的最恰当检查是超声心动图。所有拟诊肺动脉高压的患者最好评估其他可能原因（例如血栓栓塞性疾病）。诊断肺动脉高压需要进行完整的右心导管术。肺动脉高压目前的血流动力学定义是平均肺动脉压 > 25 mmHg；肺毛细血管楔压、左房压或左心室舒张末压 ≤ 15 mmHg；肺血管阻力 > 3 个 Wood 单位^[3]。急性扩血管试验包括使用药物来评估肺血管反应性，具有预后价值。所有特发性肺动脉高压患者均应接受该检查，评估是否适合长期应用钙通道阻滞剂治疗。严重右心衰竭或血流动力学紊乱的患者不应当接受急性扩血管试验。急性有反应者的定义是平均肺动脉压降低 ≥ 10 mmHg，或绝对平均肺动脉压 < 40 mmHg，心输出量无减少。应当在有经验的医疗中心使用这些药物来完成扩血管试验并解读结果。

循证学治疗流程

治疗的目标包括改善患者的症状、提高生活质量和延长存活时间。评估治疗反应的客观指标包括运动能力（6min 行走试验、心肺运动试验和平板运动试验）、血流动力学和存活改善。一般措施包括饮食、运动、接种疫苗和避免妊娠。根据 1 个前瞻性和 2 个回顾性观察性非对照试验的结果，建议所有特发性肺动脉高压患者进行华法林抗凝。利尿剂用于减轻右心室容量负荷过重的症状。建议

吸氧，维持氧饱和度 $>90\%$ 。

钙拮抗剂仅用于前述急性扩血管反应阳性的患者。对于应用钙拮抗剂治疗的患者，应当密切随访这种治疗的安全性和有效性。连续静脉注射依前列醇可以改善特发性肺动脉高压患者的运动能力、血流动力学和存活，因此是重症患者的优选治疗方法。虽然费用高并且使用时有诸多不便，但是依前列醇是目前唯一能够延长肺动脉高压患者存活时间的治疗。曲罗尼尔是一种类前列腺素，可以连续静脉注射或皮下注射。伊洛前列素也是一种类前列腺素，可以使用一种可调雾化装置给药，6次/d。

在确定给患者进行类前列腺素治疗时应当认真考虑类前列腺素的给药系统和副作用。口服内皮素受体拮抗剂治疗可以改善肺动脉高压患者的运动能力。每月应当进行肝功能检查。磷酸二酯酶-5抑制剂也能改善肺动脉高压患者的运动能力和血流动力学。一般，预后指数差的患者应当从非口服治疗开始，而心功能II级或有III级早期症状的患者一般先开始使用内皮素受体拮抗剂或磷酸二酯酶-5抑制剂治疗。鉴于多种作用机制，联合治疗肺动脉高压有科学依据——这是一个正在积极观察的领域。初步结果令人鼓舞，正在进行更多的联合治疗试验。肺移植是有些最佳药物治疗后病情仍然进展患者的治疗选择。

实时再次评估：如何随访治疗的患者

鉴于本病及其治疗的复杂性，应当密切随访肺动脉高压患者。一般，有严重症状、右心衰竭、严重血流动力学障碍和那些非口服治疗或联合治疗的患者，应当定期到门诊随访，通常每3个月（或更频繁）随访一次。口服治疗的轻症患者，一般每3~6个月随访一次。多数专家每次随访时评估功能分级和运动能力，例如6min行走或分级平板运动试验。有肺动脉高压患者治疗经验的临床护理人员应当是长期门诊治疗整体的一部分。

非肺动脉性肺动脉高压人群

多数心脏专科医师和呼吸专科医师见到的与左心充盈压升高相关的肺动脉高压要比肺动脉高压常见得多。任何导致左心充盈压升高的疾患，包括收缩功能不全、舒张功能不全和心脏瓣膜病，均可以导致肺动脉压升高。因此，治疗应当针对基础性左心疾病。偶尔，在对基础疾病进行最佳治疗后，如果肺毛细血管楔压正常或轻度升高，跨肺压差和肺血管阻力明显升高，患者的症状提示肺动脉高压-特异治疗可以有临床净获益，则可以考虑进行肺动脉高压的特异治疗。可以将这一组患者称为“不对称”肺动脉高压患者（高于根据其左心压力升高或肺疾病估测的压力）。专家们反对对非肺动脉高压性肺动脉高压进行治疗，除非临床研究资料显示这类患者可以从治疗中获益。这类患者进行肺动脉高压特异治疗的潜在不良反应包括液体潴留、肺水肿和通气灌注失衡。

先天性心脏病时的肺动脉高压

先天性心脏病发病率约为出生时 8/1 000^[4]，没有接受外科治疗的患儿中有 30%会发生肺血管疾病。不适合外科手术矫正的先天性心脏病相关肺动脉高压患者的治疗与特发性肺动脉高压患者相似。这类患者的自然史可能好于其他类型的肺动脉高压。

儿童肺动脉高压

新生儿持续性肺动脉高压是以肺血管阻力增高、右向左分流和严重低氧血症为特征的综合征。治疗方法包括吸入氧化氮和体外膜肺氧合。儿童特发性肺动脉高压的治疗与成人相似。更多的患儿呈急性发作，适合应用钙拮抗剂治疗。

目 录

1 病理与病因	1
1.1 组织学	1
1.2 右心室	2
1.3 肺动脉高压时的分子异常	2
1.4 肺动脉高压的遗传学	2
1.5 肺动脉高压时血液和内皮异常	3
1.6 前列环素和血栓素 A ₂	3
1.7 内皮素-1	3
1.8 氧化氮	4
1.9 其他血管活性物质	4
1.10 炎症	5
1.11 肺动脉高压时的肺动脉平滑肌细胞	5
2 肺动脉高压的分类和流行病学 (WHO 1 组)	7
2.1 特发性肺动脉高压	7
2.2 家族性肺动脉高压	7
2.3 与先天性心脏病相关的肺动脉高压	7
2.4 与结缔组织病相关的肺动脉高压	8
2.5 与人类免疫缺陷病毒感染相关的肺动脉高压	8
2.6 与门静脉高压相关的肺动脉高压	9
2.7 与药物和毒素相关的肺动脉高压	9
2.8 与血红蛋白病相关的肺动脉高压	9
2.9 与其他病因相关的肺动脉高压	10
2.10 与肺静脉阻塞或毛细血管相关的肺动脉高压	10

3 自然史和生存	11
3.1 肺动脉高压药物治疗：对存活的影响	12
3.2 影响存活和帮助评估预后的因素	13
3.3 功能分级	13
3.4 运动耐量	13
3.5 血流动力学	14
3.6 超声心动图检查	15
3.7 磁共振成像	15
3.8 生物标记物	15
3.9 建议小结	16
4 筛查与诊断性和血流动力学评估	17
4.1 肺动脉高压定义	17
4.2 诊断策略	17
4.3 超声心动图检查	23
4.4 运动超声心动图检查	24
4.5 肺动脉压增高诊断性评估中的新影像技术	24
4.6 有创血流动力学评估	26
4.7 右心导管术	28
4.8 最佳有创评估的组成	28
4.9 心导管术的安全性	29
4.10 肺动脉压的自发变异	29
4.11 肺动脉血流动力学的动态测量	30
4.12 急性扩血管试验	30
4.13 急性扩血管试验的药物	30
4.14 肺动脉高压急性扩血管试验有反应者的定义	31
4.15 肺动脉高压患者扩血管试验	32
4.16 小结	32

5 循证学治疗流程	34
5.1 一般措施	34
5.2 背景治疗	35
5.3 钙拮抗剂	36
5.4 前列腺素	36
5.5 依前列醇	37
5.6 曲罗尼尔	38
5.7 伊洛前列素	39
5.8 内皮素受体拮抗剂	40
5.9 波生坦	40
5.10 司他生坦	42
5.11 安贝生坦	43
5.12 磷酸二酯酶抑制剂	44
5.13 西地那非	44
5.14 他达拉非	45
5.15 联合治疗	45
5.16 肺动脉高压临床试验的局限性	46
5.17 费用问题	47
5.18 有创治疗	47
5.19 房间隔切开术	48
5.20 肺和心肺联合移植	49
5.21 肺动脉内膜血栓切除术	50
5.22 右心室辅助装置	50
5.23 治疗流程	51
6 实时再次评估：如何随访治疗的患者	53
6.1 专科医院护士在管理肺动脉高压患者中的作用	54
7 非肺动脉性肺动脉高压人群	56
7.1 WHO 2 组：肺静脉高压	56

7.2 WHO 3 组：低氧血症相关的肺动脉高压	60
7.3 WHO 4 组：血栓栓塞性肺动脉高压	62
7.4 建议小结	66
8 先天性心脏病相关的肺动脉高压	69
9 儿童肺动脉高压	72
9.1 新生儿持续性肺动脉高压	72
9.2 儿童肺动脉高压	73
10 肺动脉高压治疗中心	76
参考文献	77

1 病理与病因

过去 10 年,肺动脉高压领域取得了重大进展。然而,虽然积累了一些肺动脉高压治疗的循证医学证据,但在肺动脉高压的评估与治疗方面仍有大量问题有待解决。

肺动脉高压是一种肺动脉循环血流受限引起肺血管阻力病理性增高并且最终导致右心衰竭的综合征^[5]。肺血管阻力增高的主要原因是细胞过度增生和凋亡速率降低产生的血管重构导致血管管腔横截面丧失,而血管过度收缩对大约 20%的患者起着重要作用^[6,7]。

加深对肺动脉高压发病机制即使是单个主要原因的理解,也可以帮助制订治疗决策,如类前列腺素、内皮素受体拮抗剂和磷酸二酯酶-5 抑制剂的应用。基础研究发现的未来治疗方法包括抑制丙酮酸脱氢酶激酶、血清素转运蛋白、抗细胞凋亡蛋白存活素、几种转录因子(主要是缺氧诱导的 α 因子 1)、核因子活化 T 淋巴细胞和加压电压门控性钾通道(即 Kv1.5)。正在早期临床开发的其他治疗包括血管活性肠肽和酪氨酸激酶抑制剂。应用血管生成因子和干细胞以及针对治疗线粒体功能紊乱的药物也可能具有治疗前景。

1.1 组织学

肺动脉高压是一种主要累及小肺动脉的血管性疾病(由于调节肺局部血流,因此也称为“阻力动脉”)^[8]。肺动脉高压以各种动脉异常为特征,包括内膜增生、中层肥厚、外膜增生、原位血栓形成、不同程度的炎症和丛状动脉疾病。某一个体患者可以表现所有这些病变,可以是弥漫性,也可以是局限病变。目前对肺动脉高压

血管病变自然演变史的认识（除外先天性心脏病患者）受限，因为很少能够在成人患者获得尸检结果。然而，与内膜纤维化或丛状动脉疾病比较，认为中层肥厚是更早并且更容易逆转的病变。

1.2 右心室

右心室功能是肺动脉高压患者功能状态和预后的一个重要决定因素^[5]。虽然右心室肥厚和扩张由后负荷所致（即肺血管阻力升高），但是充分的右心室代偿反应（每搏输出量不变）在不同个体之间存在很大差异。尚不清楚为什么有些右心室代偿，而其他一些右心室失代偿，表现为心室壁变薄和扩张，并且右心室射血分数降低。新生儿的右心室对肺血管阻力增高的耐受性要高得多，这就部分解释了与先天性心脏病相关的肺动脉高压患儿存活率较高。通过有效治疗降低肺血管阻力或通过直接改善右心室收缩功能，应当能够改善右心室功能。

1.3 肺动脉高压时的分子异常

新近复习肺动脉高压的病理生理学机制^[9]表明，肺动脉高压“表型”以内皮功能不全、肺动脉平滑肌细胞凋亡/增殖比率下降、外膜金属蛋白酶过度激活导致外膜增厚和紊乱为特征。与癌和动脉粥样硬化相似，肺动脉高压没有单一原因，很可能是“多靶点轰击模式”。

1.4 肺动脉高压的遗传学

不到 10% 的病例可见肺动脉高压遗传^[1,10]。家族性肺动脉高压的病因与转化生长因子 β 受体途径中两个基因突变有关：成骨蛋白受体-2 和激活素样激酶 1。成骨蛋白受体-2 通过激活 SMAD 和 LIM 激酶的细胞内途径调控血管细胞生长^[11-13]。家族性肺动脉高压时有许多不同的成骨蛋白受体-2 突变。这些突变导致 SMAD 信号传导

途径功能丧失, 常见于家族性肺动脉高压 (发生率约 75%)^[11,12]。在遗传性出血性毛细血管扩张症和肺动脉高压患者中发现的激活素样激酶 1 突变^[13], 也可以导致 SMAD 依赖信号转导的促生长改变。肺动脉平滑肌细胞阴性为主的成骨蛋白受体-2 过度表达导致转基因鼠肺动脉高压和 Kv1.5 下调^[14,15]。

1.5 肺动脉高压时血液和内皮异常

肺动脉高压时血管腔内以耗竭血清素的血小板和血浆血清素升高为特征^[16]。肺动脉高压时内皮功能不全常见。肺动脉高压血管内皮以缩血管/促有丝分裂复合物 (例如内皮素和血栓烷) 的产生增加和扩血管物质 (例如前列环素) 的产生缺失为特征^[17-19]。纤维蛋白肽 A 和纤溶酶原激活物抑制剂-1 的水平升高和组织型纤维蛋白溶酶原激活物水平降低参与促凝血状态。内皮损伤还可以使其下面的平滑肌细胞与循环中能刺激细胞增殖的有丝分裂原和生长因子接触。

1.6 前列环素和血栓素 A₂

类前列腺素前列环素和血栓烷 A₂ 是花生四烯酸的主要代谢产物。前列环素扩血管和抑制血小板活化的作用强并且具有抗增生特点, 而血栓烷 A₂ 缩血管作用强并且促进增生和血小板活化。肺动脉高压时, 这两种分子之间的平衡移向血栓烷 A₂^[17], 导致血栓形成、增生和血管收缩。此外, 肺动脉高压时小和中等大小肺动脉中的前列环素合成酶降低^[20]。

1.7 内皮素-1

内皮素-1 是一种强烈缩血管物质, 能够刺激肺动脉平滑肌细胞增生。肺动脉高压时血浆内皮素-1 水平升高, 与肺动脉高压的严重