

DOI:10.19538/j.nk2020050106

肺动脉高压诊治指南解读

刘 蕾,马 壮

摘要:肺动脉高压具有病因复杂、发病率高、误诊率高、危害性强的特点,是当今重要的国际性医疗保健问题。文章通过对肺动脉高压指南的回顾,对定义、临床分类、流行病学、危险因素、诊断和治疗、风险评估和随访、常见亚型等进行了详细的总结,以帮助临床医生提高诊断意识、规范治疗。

关键词:肺动脉高压;指南;解读

中图分类号:R544.1 **文献标志码:**A

Interpretation of guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. LIU Lei, MA Zhuang, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, China

Corresponding author: MA Zhuang, E-mail: ma-tianyi@163.com

Abstract: Pulmonary hypertension has the characteristics of complicated etiology, high morbidity, high misdiagnosis rate and strong harmfulness. It is an important health problem worldwide. By reviewing the guidelines for pulmonary hypertension, this paper provides a detailed summary of the definition, clinical classification, epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment, risk assessment and follow-up, and common subtypes, in order to help clinicians improve their awareness of diagnosis and standardize treatment.

Keywords: pulmonary hypertension; guideline; interpretation



马壮,主任医师、教授、博士研究生导师。全军呼吸内科和变态反应疾病诊治中心主任,中国人民解放军北部战区总医院呼吸与重症医学科主任。兼任中华医学会呼吸病学分会委员、全国肺栓塞与肺血管病学组组长、中国医师协会呼吸分会常委、辽宁省医学会呼吸分会主任委员、全军呼吸专业委员会副

主任委员、沈阳市医师协会呼吸分会主任委员;中国病理生理学会危重病分会全国委员、全军重症医学专业委员会委员、辽宁省医学会危重病分会副主任委员、辽宁省细胞生物学会危重病分会副主任委员。《中华内科杂志》《中华肺脏病学杂志》《国际呼吸杂志》《中国实用内科杂志》等杂志的编委。《中华医学杂志》《解放军医学杂志》审稿人。

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是常见的肺血管疾病,是一种严重危害人类健康的疾病。随着人们对肺动脉高压的发病机制、遗传、病

理和病理生理等方面的深入研究,对肺动脉高压的诊断和治疗也在不断地更新和进步。国内外也相继颁布了相关指南以指导临床实践,2015年欧洲心脏病学会(ESC)和欧洲呼吸学会(ERS)联合发表了欧洲新版《肺动脉高压诊断和治疗指南》,2018年我国颁布了《中国肺高压诊断和治疗指南》,笔者希望通过对最新指南的解读,能进一步规范并提高临床医生诊疗水平。

1 定义与临床分类

肺动脉高压(PH)是指各种原因导致的肺动脉压力异常增高的疾病或病理生理综合征,存在肺循环障碍和右心高负荷,最终可导致右心衰竭甚至死亡。肺动脉高压既可来源于肺血管自身的病变,也可继发于其他心、肺或系统性疾病等。肺动脉高压的血流动力学标准为:海平面、静息时、右心导管测量平均肺动脉压(mPAP) ≥ 25 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)^[1]。正常人mPAP为(14 $\pm$ 3)mmHg,上限约为20 mmHg^[2]。2018年第6届世界肺动脉高压大会(WSPH)重新界定肺动脉高压的定义为静息时右

作者单位:北方战区总医院呼吸科,辽宁 沈阳 110016

通信作者:马壮,电子信箱:ma-tianyi@163.com

心导管测得 $mPAP \geq 20$ mmHg,但仍然存在争议,指南尚未采用。

对于 $mPAP$ 在 21~24 mmHg 之间,曾有学者提出“临界性肺动脉高压”这一概念,但在 2015 年 ESC 和 ERS 指南不推荐应用这一名称。对于 PAP 轻度升高的人群,尤其是存在结缔组织疾病、家族肺动脉高压病史者,需注意密切随访。运动可引起 PAP 升高,既往将运动后 $mPAP$ 超过 30 mmHg 也作为肺动脉高压的诊断标准,但由于不同年龄人群采用不同的运动方式和强度后 PAP 的正常值差别很大,很难界定正常值,因此废除了运动后 PAP 的诊断标准。

肺动脉高压临床分类仍旧延续既往五大类分类原则,包括动脉性肺动脉高压(PAH)、左心疾病所致肺动脉高压、肺部疾病和(或)缺氧所致肺动脉高压、肺动脉阻塞性疾病所致肺动脉高压和未知因素所致肺动脉高压。

2 流行病学及危险因素

PH 的流行病学资料主要来源于欧美多中心注册研究或大规模临床试验,发病率为 5~10/百万人年,而国内尚缺乏流行病学数据。PH 病因分布存在东西方差异,在西方国家左心疾病是导致肺动脉高压最常见的原因^[3],在我国排除左心疾病和肺部疾病所致 PH 后,最常见的病因为先天性心脏病,其次为特发性动脉性肺动脉高压(IPAH)和结缔组织病相关 PAH^[4]。IPAH 患者平均生存期较短,但在靶向药物出现后,预后显著改善。

PH 的危险因素包括环境因素和遗传因素。环境因素是指与 PH 相关的药物和毒物,阿米雷司、芬氟拉明、毒性菜籽油等为确定致病物,可卡因、烷基化药物等为可能致病物。遗传因素中,基因突变发挥重要作用,*BMPR2* 基因突变是家族性 PAH 及 IPAH 最主要的致病因素,骨形态发生蛋白 9(*BMP9*)是新发现的 IPAH 致病基因,*PVOD/PCH* 为常染色体隐性遗传病,主要由 *EIF2AK4* 基因突变引起。

3 诊断策略与流程

PH 病因广泛,临床表现差异大且缺乏特异性,因此诊断难度大。指南均建议早期识别可疑患者或确诊后转诊至肺血管疾病区域医疗中心进行诊断评价。对于复杂的 PH 患者,应由包括心血管、呼

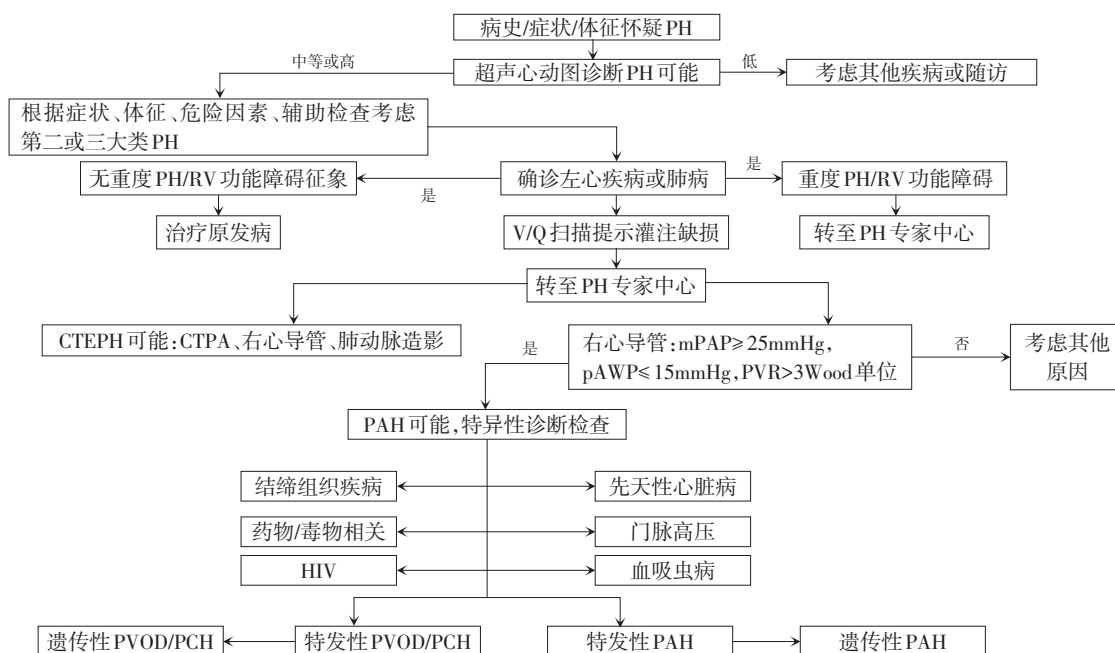
吸、风湿免疫、影像等多学科专家组成诊疗团队进行综合评估与讨论,以减少误诊、提高疗效。

在 PH 诊断策略中,首先要求临床医生应该提高 PH 的诊断意识。对于临床上出现不能解释的呼吸困难、进行性右心功能不全,应考虑到 PH 的可能。对存在 PAH 相关疾病和(或)危险因素的患者,如家族史、结缔组织疾病(CTD)、先天性心脏病(CHD)、艾滋病病毒(HIV)感染、门静脉高压或有导致 PAH 药物、毒物接触史,尤应警惕。然后对高危或疑似患者进行 PH 的确诊检查。超声心动图作为无创检查,诊断 PH 的敏感度和准确度整体良好,因此是临床上最常用的 PH 筛查诊断方法。当超声心动图检查提示 PH 中度或高度可能时,建议进一步检查。右心导管检查是确诊 PH 的“金标准”,也是鉴别诊断、评估病情和疗效的重要手段。右心导管检查建议到肺血管疾病区域医疗中心进行,以保证检查安全性及结果全面性。最后,对证实 PH 患者进行病因学分析和临床分类,可以通过家族史、个人史及既往史的仔细询问,以及血液、自身免疫抗体、遗传学实验室检测及肺 CT、肺通气灌注显像等影像学检查来进行判断。

此外,在诊断过程中需要注意,第一应先明确 PH 的诊断,然后再进行病因的筛查,以免造成不必要的医疗资源浪费。第二对 PH 的患者首先考虑常见疾病如第二大类的左心疾病和第三大类的呼吸系统疾病,然后考虑 CTEPH,最后考虑 PAH 和未知因素所致。PH 诊断流程如图 1^[5]。

4 功能评价、风险评估和随访

功能评价包括临床、影像学、血流动力学、运动耐力、生物标志物五个方面。临床评估应该仔细询问患者的运动耐力、胸痛、心律失常、咯血、晕厥的发作以及用药情况,体检是否存在右心功能不全的表现。影像学方面,由于右室功能是患者运动耐力和预后的关键因素,因此心脏超声检查是重要的随访工具,此外,超声斑点追踪成像技术、心脏磁共振成像可以提高右心功能评估的准确性。右心导管检查可以提供准确的血流动力学信息,但在随访中最佳检查时机仍不确定,但专家共识认为在进行药物调整、肺移植相关决定时应该进行右心导管检查。运动耐力评价包括 6 min 步行距离(6MWD)和心肺运动试验(CPET)。6MWD 由于简单、便宜且易操作,也是应用最广泛的运动测试,推荐在 6MWD



PH: 肺动脉高压, CTEPH: 慢性血栓栓塞性肺高血压, CTPA: CT肺动脉造影, mPAP: 肺动脉平均压, PAWP: 肺小动脉楔压, PVR: 肺血管阻力, PAH: 肺动脉高压, HIV: 人类免疫缺陷病毒, PVOD: 肺静脉闭塞病, PCH: 肺毛细血管瘤; 1 mmHg=0.133 kPa

图1 肺动脉高压诊断流程图

表1 成人肺动脉高压患者危险分层

指标	低风险	中等风险	高风险
WHO 心功能分级	I 级、II 级	III 级	IV 级
6 min 步行距离(m)	>440	165~440	<165
NT-proBNP(ng/L)	<300	300~1400	>1400
RAP(mmHg)	<8	8~14	>14
CI(L·min ⁻¹ ·m ⁻²)	≥2.5	2.1~2.4	≤2.0
SvO ₂ (%)	>65	60~65	<60
危险分层标准	至少3种低风险指标且无高风险指标	介于低风险和高风险之间	至少2个高风险指标,其中必须包括CI和SvO ₂

注: WHO 为世界卫生组织, NT-proBNP 为N末端B型利钠肽原, RAP为右心房压, CI为心指数, SvO₂为混合静脉血氧饱和度; 1 mmHg=0.133 kPa

测试末评价 Borg 呼吸困难分级指数。CPET 是客观评价患者心肺功能的重要方法,但目前还没有建立统一的方法,大多数 PH 中心使用递增斜坡方案, CPET 提供的诊断、预后信息是对 6MWD 的一种补充^[6]。虽然已经发现了多种 PH 相关的生物标志物,但仍缺乏特异性,其中血浆脑利钠肽、N 末端脑利钠肽前体能提供预后信息,所以仍被广泛的使用。

2015 年 ESC/ERS 指南危险分层策略中由于存在部分检查项目未广泛开展等情况,所以存在局限性。因此建议使用 2018 年 WSPH 推荐的简化版危险分层量表(见表 1)。需要强调的是目前推荐的危险分层量表仅适用于成人 PAH 患者。PH 作为一种

进展性疾病,需要定期随访,以确定是否需要调整治疗方案,对于病情稳定的患者建议每 3~6 个月随访 1 次。

5 治疗

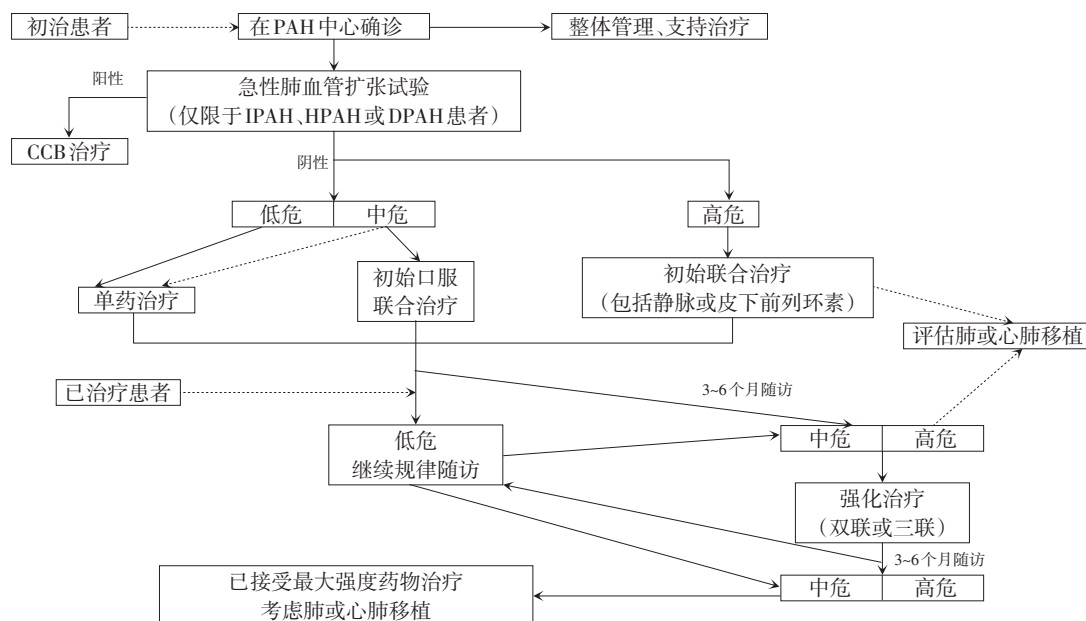
不同类型的 PH 治疗措施不同,如果是疾病相关的肺动脉高压,以治疗原发病为主。对于 CTEPH,肺动脉血栓内膜剥脱术(PEA)为首选治疗。对于 PAH,近些年治疗药物不断增加,治疗方案也在不断变化。2015 年 ESC/ERS 发布的指南和 2018 年我国的指南对 PAH 的治疗策略进行了详细的推荐,下面主要对 PAH 的治疗进行解读。

PAH的治疗可分为三个主要步骤:一是起始治疗,包括避孕、康复及运动训练、择期手术、预防感染、心理支持、避免出行高海拔或低氧地区的一般性措施和口服抗凝药、利尿剂、吸氧、地高辛、补充铁剂等支持性治疗;二是个体化的药物治疗,对于急性肺血管反应试验阳性的IPAH、遗传性PAH及药物相关PAH患者应给予大剂量钙离子拮抗剂(CCB)治疗,包括硝苯地平、地尔硫卓、氨氯地平,CCB的选择需要根据基础心率情况决定,CCB应从低剂量用起,逐渐增加至可耐受的最大剂量。对急性肺血管反应试验阴性的患者可使用靶向药物单药或联合治疗,根据危险分层制定治疗和随访策略,中、高危患者推荐初始和(或)序贯联合治疗;三是右心功能维护及终末期治疗:对于出现右心衰竭的患者,指南推荐包括治疗诱发因素、优化容量管理、降低右心室后负荷、应用正性肌力药等治疗原则。经充分的内科药物治疗仍合并严重血流动力学受损、运动耐量显著降低和明显右心衰竭征象的肺高血压患者可考虑行肺移植或心肺联合移植。PH的治疗流程见图2。

6 我国常见肺动脉高压亚类

6.1 动脉性肺动脉高压(PAH) 为第一类肺动脉高压,其中先天性心脏相关的肺动脉高压(CHD-PAH)和结缔组织疾病相关的肺动脉高压(CTD-PAH)常见。CHD-PAH是指体-肺分流型先天性心脏病所引起的肺动脉压力升高,是毛细血管前型肺动脉高压的一种。临床分为艾森曼格综合征、体肺分流性先天性心脏病、肺动脉高压并发先天性心脏病、先天性心脏病术后肺动脉高压。根据体-肺分流程度分为动力型和阻力型。治疗方案应该根据PAH程度决定,对于动力型患者,手术是根本的方法;对于阻力型患者,可以采用靶向药物治疗和心肺联合移植或肺移植联合心脏缺损修补术。

肺动脉高压是导致结缔组织疾病死亡的重要原因,因此早期筛查、早期诊断和早期治疗意义重大。早期筛查包括一方面CTD患者一旦出现气短、胸痛、咯血等PAH相关症状,应尽快进行PAH筛查,另一方面对确诊PAH的患者也要尽早进行PAH筛查。治疗方案根据CTD病情是否活动及PAH是否



PAH:肺动脉高压,CCB:钙通道阻滞剂,IPAH:特发性肺动脉高压,HPAH:遗传性肺动脉高压,
DPAH:药物相关肺动脉高压;实线为明确推荐,虚线为可选推荐;

图2 肺动脉高压患者治疗流程图

达标来决定。基础CTD治疗如糖皮质激素联合免疫抑制剂等对改善和稳定病情至关重要,方案亦需要个体化。PAH治疗分为一般治疗和肺血管扩张治疗。波生坦、马昔腾坦、司来帕格均可以降低患者临床恶化或死亡风险。

6.2 左心疾病相关性肺动脉高压(LHD-PH) 为第二类肺动脉高压,患病率约占肺动脉高压的1/3,是由左心收缩、舒张功能障碍和或左心瓣膜疾病引起的肺动脉压力异常增高。通常经过仔细询问病史、查体、心电图、超声心动图及其它影像学检查比较容易在左心疾病特别是在左心衰竭患者中发现肺动脉高压。对于LHD-PH,首先应针对左心基础疾病的有效治疗,包括使用利尿剂、硝酸酯类药物、ACE、 β 受体阻滞剂和正性肌力药物,或进行左心室辅助装置、瓣膜手术、再同步化治疗或心脏移植的介入或手术治疗。目前对此类患者不推荐靶向药物治疗。

6.3 呼吸系统疾病和(或)缺氧所致肺动脉高压 为第三类肺动脉高压,是非常常见的一类肺动脉高压。病因包括慢性阻塞性肺疾病(COPD)、间质性肺疾病(ILD)、睡眠呼吸暂停综合征(OSAHS)、结节病等,其中COPD是最常见的病因。呼吸系统疾病相关肺动脉高压(PD-PH)患者临床表现包括两部分,即基础疾病的相关表现和肺动脉高压引起的症状体征。辅助检查中,超声心动图作为估测肺动脉压力的无创检查方法有重要价值,但由于检查结果会受到肺气肿的影响以及检查医生个人技术的限制,所以准确性会降低,金标准仍然是右心导管检查。治疗上针对肺部原发疾病、低氧患者进行氧疗是关键,不推荐使用PAH靶向药物治疗。对于合并严重肺动脉高压病人,建议到肺动脉高压中心评估。

6.4 慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH) 属于第四类肺动脉高压,也是可能治愈的肺动脉高压。CTEPH是由于肺血栓机化、肺血管重构致肺动脉压

力进行性升高,最终导致右心功能衰竭的一种疾病。CTEPH的诊断标准为经过3个月以上的规范抗凝治疗后,影像学证实存在慢性血栓,右心导管检查mPAP ≥ 25 mmHg,且除外其他病变,如血管炎、肺动脉肉瘤、纤维素性纵隔炎等。目前,肺通气灌注扫描被公认为CTEPH的首选筛查方法,肺动脉造影和右心导管检查是CTEPH影像学诊断和手术评估的金标准。CTEPH治疗包括长期抗凝治疗、家庭氧疗、利尿剂和康复治疗等基础治疗,以及药物治疗、介入治疗和手术治疗。其中肺动脉血栓内膜剥脱术(PEA)是最有效的治疗方法,部分患者可通过手术治愈,但需要在有经验的中心进行评估。部分无法进行PEA的患者可以进行球囊肺动脉成形术(BPA)治疗。靶向药物可以用于无法进行PEA手术或术后残余肺动脉高压患者,目前研究比较充分的药物是可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激活剂,如利奥西呱等^[6]。

参考文献

- [1] Galie N, Humbert M, Vachiery J, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2015, 46(4): 903-975.
- [2] Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review[J]. Eur Respir J, 2009, 34(4): 888-894.
- [3] Guazzi M, Arena R. Pulmonary hypertension with left-sided heart disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2010, 7(11): 648-659.
- [4] Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, et al. Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension[J]. Chest, 2007, 132(2): 373-379.
- [5] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国肺高血压诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(12): 933-964.
- [6] Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. N Engl J Med, 2013, 369(4): 319-329.

2020-03-01 收稿