

· 综 述 ·

左心疾病相关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内科; 环境与疾病相关基因教育部重点实验室心血管离子通道病研究室; 陕西省分子心脏病学重点实验室, 西安 710061)

【摘 要】左心疾病(LHD)不仅是导致心力衰竭的临床常见疾病,也是临床常见的导致肺动脉高压(PH)的病因之一。临床流行病学研究提示,LHD相关PH是PH最常见疾病类型之一,PH是LHD患者预后重要的预测因素之一,合并PH的LHD患者预后不良。超声心动图检查是目前临床常用的筛查LHD相关PH的无创性检查方法,同时对于LHD相关PH患者的基础疾病的诊断与病情评估也具有重要作用。LHD相关PH患者典型的血流动力学改变特点为毛细血管后PH。对于疑似LHD相关PH患者进行包括肺毛细血管楔压(PCWP)、肺动脉压力(PAP)、肺血管阻力(PVR)以及跨肺压梯度(mPAP-mPCWP)等血流动力学参数的血流动力学评估,具有重要的临床诊断、鉴别诊断、疾病评估和治疗决策作用。LHD相关PH的治疗首先应进行LHD基础疾病的优化治疗。虽然缺乏大型临床试验和循证医学的证据支持,治疗动脉型肺动脉高压有效的PH靶向治疗药物也被初步应用于部分LHD相关PH患者的治疗。LHD相关PH研究领域可能是目前及今后PH研究领域的热点和难点之一,也可能是目前及今后心力衰竭研究领域的热点之一。

【关键词】肺动脉高压; 心力衰竭; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R543.2

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00017

Left heart disease-associated pulmonary hypertension: advances in its diagnosis and treatment

GUO Yajuan, ZHANG Yushun, MA Aiqun

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Medical College, Xi'an Jiaotong University; Institute of Cardiovascular Channelopathy, Key Laboratory of Environment and Genes Related to Diseases, Ministry of Education; Key Laboratory of Molecular Cardiology of Shannxi Province, Xi'an 710061, China)

【Abstract】 Left heart disease (LHD) is one of the most common causes of heart failure. Pulmonary hypertension (PH) is a common hemodynamic finding in patients with LHD and is usually associated with increased morbidity and mortality. LHD-associated PH is one of the most common types. Doppler echocardiography remains the most useful noninvasive tool for assessing the presence of PH in patients with LHD, and for diagnosis and assessment of LHD. Typical hemodynamic finding in LHD-associated PH is pre-capillary PH. Hemodynamic parameters, including pulmonary capillary wedge pressure, pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance and transpulmonary pressure gradient (for example mPAP-mPCWP), are all valuable in diagnosis, differential diagnosis, assessment, and effective treatment of LHD-associated PH. Most importantly, the underlying cause of LHD should be treated firstly. Drugs with proven efficacy in pulmonary arterial hypertension are being increasingly used in LHD-associated PH, despite the virtual absence of supporting evidence from clinical trials. LHD-associated PH may be the hot and difficult point in the future researches on PH, as well as heart failure.

【Key words】 pulmonary hypertension; heart failure; diagnosis; treatment

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

随着对肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)的深入认识,非动脉型肺动脉高压(non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension, non-PAP PH)越来越受到临床医生的重视^[1]。左心疾病

(left heart disease, LHD)不仅是导致心力衰竭的临床常见疾病,也是临床最常见的引起PH的病因之一。LHD相关PH不仅是non-PAP PH最常见疾病类型之一,也是PH最常见疾病类型之一。

收稿日期: 2011-02-23; 修回日期: 2011-06-09

基金项目: 国家十一五科技攻关计划(2006BAI01A070)

通讯作者: 马爱群, Tel: 029-85324128, E-mail: maaiqun@medmail.com.cn

虽然目前的临床研究主要是在动脉型肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 领域, 而且 PAH 患者通常病情凶险而预后严重不良, 但是其临床相对少见, PH 是 LHD 常见而重要的合并症之一, LHD 相关 PH 研究领域将是目前及今后 PH 研究领域的热点和难点之一, 可能也是今后心力衰竭研究领域的热点之一。

1 LHD 相关 PH 的概述

1.1 LHD 相关 PH 的概念

LHD 是临床最常见导致心力衰竭的一类疾病。可能对于心脏解剖结构而言, 可以很好地区分左心结构与右心结构, 但是对于心血管疾病而言, 很难严格地区分左心疾病和右心疾病。LHD 是一个相对于右心疾病的疾病概念, 其主要包括由各种原因所导致的主要累及左心结构与功能的心肌疾病、二尖瓣和主动脉瓣病变的心脏瓣膜病及主动脉和体循环动脉疾病等。某种程度上, LHD 的范畴可以理解为由各种原因所导致的左室收缩功能障碍或左室舒张功能障碍的慢性心力衰竭。而右心疾病主要是指由各种原因所导致的主要累及右心结构与功能的心肌疾病、三尖瓣和肺动脉瓣病变的心脏瓣膜病及肺动脉疾病等。临床常见的导致 PH 的 LHD 包括: 左室收缩性功能障碍 (扩张性心肌病、缺血性心肌病等); 左室舒张性功能障碍 (高血压病、主动脉扩张性或缩窄性疾病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、缩窄性心包炎、肥厚性心肌病、限制性心肌病等); 二尖瓣和 (或) 主动脉瓣病变的心脏瓣膜病 (二尖瓣狭窄或关闭不全、主动脉瓣狭窄或关闭不全等); 左房疾病 (如左房黏液瘤或血栓等); 某些先天性心脏病 (如三房心、主动脉缩窄、左心发育不良综合征等)。

1.2 LHD 相关 PH 的临床流行病学特点

LHD 是 PH 的常见病因之一, PH 也是 LHD 常见而又重要的合并症之一^[2,3]。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^[4]。

慢性心衰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。慢性心力衰竭合并 PH 和右室功能障碍者预后不良。对拟行心脏移植的严重 LHD 患者的临床研究表明, 约 50% 拟行心脏移植的患者具有肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) > 2 Wood 单位严重程度的 PH; 跨肺压梯度 (transpulmonary pressure gradient,

TPG) ≥ 16 mmHg 的患者心脏移植术的预后严重不良^[5]。有研究提示, 左心功能衰竭合并中度 PH 的患者 28 个月后的病死率为 57%, 而无 PH 的患者仅为 17%^[6]。

有研究显示, 在射血分数保留性心力衰竭患者中 PH 的发生率和 PH 的严重程度高于射血分数下降性心力衰竭患者。LHD 患者中存在一组具有左室射血分数轻-中度损害、肺动脉压力明显升高特点的疾病亚组, 即存在“不成比例”PH 的 LHD 患者亚群^[3], 此类患者可能从 PH 靶向治疗药物中受益。

2 LHD 相关 PH 的发病机制及病理生理学改变

LHD 相关 PH 的病理生理学改变以不同程度的肺淤血和肺水肿为主要特点, 虽然 LHD 与肺循环改变的联系早已受到广大临床医生的认识, 但是 LHD 相关 PH 的发病机制及病理生理学改变等具体机制尚不清楚。

2.1 LHD 相关 PH 的发病机制

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; 在某些患者, 也可能叠加由肺动脉异常收缩和血管重构等因素引起的“活动性 PH”, 从而共同导致 LHD 相关 PH^[7]。肺静脉压升高如何导致肺动脉压升高、“被动性 PH”如何演变为“活动性 PH”的具体产生机制有待进一步深入研究。

2.2 LHD 相关 PH 的病理生理学改变

LHD 的病理生理学特点为肺静脉高压型肺血管病, LHD 早期可以无明显的肺动脉压升高, 长期慢性肺静脉高压往往表现为肺淤血、肺血容量增加、肺血重分布、间质性或肺泡性肺水肿等, 而急性左心衰竭易发生迅速而严重的肺泡性肺水肿^[8,9]。临床流行病学研究提示, LHD 相关 PH 具有一定的可逆性和波动性, 可能与 LHD 急性加重的发生有关。

3 LHD 相关 PH 的诊断与鉴别诊断及评估

3.1 LHD 基础疾病的诊断与鉴别诊断

LHD 是 PH 的最常见病因之一。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; 但是对于单独存在左室舒张性功能障碍的心力衰竭患者或射血分数保留性心力衰竭合并 PH 患者, 其诊断及其与 PAH 的鉴别诊断有时具有一定的难度, 需要根据其临床特点以及血流动力学改变的情况等进行疾病的诊断与评估。左室舒张性功能

障碍的高危因素主要包括: 高龄、心房颤动和左房扩大等, 其临床常见危险因素包括(1)临床高危因素: 年龄 >65 岁, 单纯性收缩期高血压, 不明原因的脉压差增大, 肥胖, 糖尿病, 冠状动脉粥样硬化性心脏病, 心房颤动; (2)超声心动图改变高危因素: 左房增大, 心脏向心性重构(相对室壁厚度 >0.45), 左室肥大, 左室充盈压增高(舒张性心力衰竭分级为到级); (3)其他高危因素: 对利尿剂治疗后的临床症状反应情况良好, 运动后收缩压异常升高, 心力衰竭患者临床症状缓解后胸部影像学检查仍提示肺淤血改变等^[1]。

胸部X线有助于LHD以及LHD相关PH高危患者的筛查及临床随访, 胸部X线检查示上叶肺血管扩张是肺静脉高压的一种征象。超声心动图检查是LHD患者临床最常用的基础疾病的影像学诊断方法和是否合并PH的首选的筛查方法。左室舒张功能障碍患者的超声心动图表现包括左房扩大、心房颤动、二尖瓣病变, 左室肥大等。

3.2 LHD 相关 PH 的血流动力学诊断与评估

对于疑诊 LHD 相关 PH 患者进行包括肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)、肺动脉压力(pulmonary arterial pressure, PAP)、肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)以及 TPG 等血流动力学参数的血流动力学评估, 可能具有重要的临床诊断、鉴别诊断、疾病评估和治疗决策作用。LHD 相关 PH 患者的血流动力学诊断与评估方法主要包括右心导管检查(right heart catheterization, RHC)和心动超声检查及其负荷试验等, 目前核磁共振成像检查的临床应用有增多的趋势。

3.2.1 RHC RHC 仍被公认是诊断 LHD 相关 PH 的标准性诊断方法, 同时具有鉴别诊断意义, 尤其是对于根据临床常用检查方法无法区分的隐蔽的 LHD 相关 PH 患者和 PAH 患者的确诊和鉴别诊断而言。典型的 LHD 相关 PH 的血流动力学改变特点为毛细血管后 PH, 即 PAP 升高, 而 PCWP 也升高, 而典型的 PAH 血流动力学改变特点为毛细血管前 PH, 即 PAP 升高, 而 PCWP 正常^[10]。

TPG 表示平均肺动脉压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP)与平均肺毛细血管楔压(mean pulmonary capillary wedge pressure, mPCWP)的差值, 即 $mPAP - mPCWP$ 。LHD 相关 PH 患者 PH 的严重程度多无鉴别诊断意义, 较之 PAP 和 PVR, TPG 是更具有肺血管病变严重程度评估作用的血流动力学参数^[11]。2009 ESC PH 专家共识根据 LHD 患者 TPG 是否异常升高, 将毛细血管后 PH(即 LHD

相关 PH)进一步分为“被动性”PH 和“活动性”PH 两类。LHD 相关 PH 患者 $TPG > 12\text{mmHg}$, 提示患者合并“活动性”PH; $TPG \leq 12\text{mmHg}$, 提示患者合并“被动性”PH^[3]。对于 PCWP 和 TPG 均增高的 LHD 相关 PH 患者而言, 根据其应用硝普钠或其他血管扩张剂后 PCWP 是否降低来确定 LHD 相关 PH 中的“活动性”PH 因素是有益的。

对于准备行心脏移植的合并 PH 的 LHD 患者, 但其虽然采用吸入 NO 或前列环素行急性血管反应试验结果对于心脏移植手术的可行性或移植方案的制定的判定标准及临床价值仍需要进一步评估, 已被推荐用于评估其肺血管病变的可逆性以及心脏移植手术的可行性等。

肺动脉造影及其间接肺静脉造影对于已明确诊断的 LHD 患者往往不能提供有价值的临床信息, 对鉴别诊断的临床价值也不大, 故不推荐在 LHD 相关 PH 患者中常规进行肺动脉造影检查。

3.2.2 超声心动图 超声心动图检查是临床最常用的 LHD 患者的基础疾病影像学诊断方法和筛查是否合并 PH 的首选方法, 虽然存在一定的检查误差。由于超声心动图检查测量 PCWP 或左室舒张末压需要有左室充盈压升高的条件, 部分左室舒张功能障碍患者, 尤其是应用利尿剂治疗的 LHD 患者, 其静息状态下的 PCWP 和左室舒张末压可能表现为正常。超声心动图运动负荷或容量负荷试验有助于隐蔽的左室舒张性功能障碍患者的诊断。左室舒张性功能障碍相关 PH 与 PAH 的诊断及鉴别诊断操作流程见图 1^[1]。

总之, LHD 相关 PH 的诊断与鉴别诊断及临床评估, 对于心力衰竭患者的预后评估和治疗决策的制定具有重要临床意义。

4 LHD 相关 PH 的治疗

4.1 LHD 基础疾病的优化治疗

LHD 相关 PH 的治疗首先应进行基础疾病的优化治疗, 其主要包括氧疗、利尿剂、硝酸酯类、ACEI/ARB 类、 β 受体阻滞剂类药物的规范治疗以及包括多巴酚丁胺、米力农、左西孟旦等在内的正性肌力药物治疗等, 也包括心室同步化治疗及心脏瓣膜病的矫正治疗等^[11]。

对于 LHD 相关 PH 的治疗应重视 LHD 相关 PH 患者左室充盈压的优化治疗。LHD 基础疾病的良好治疗可有效减少或减轻 PH 的发生及严重程度。在心脏瓣膜病患者, 例如二尖瓣狭窄患者, 手术后 PCWP 较快地下降可使 PAP 逐渐降至正常, 但是患者手术后近期的肺血管病理学改变的复原可能并不

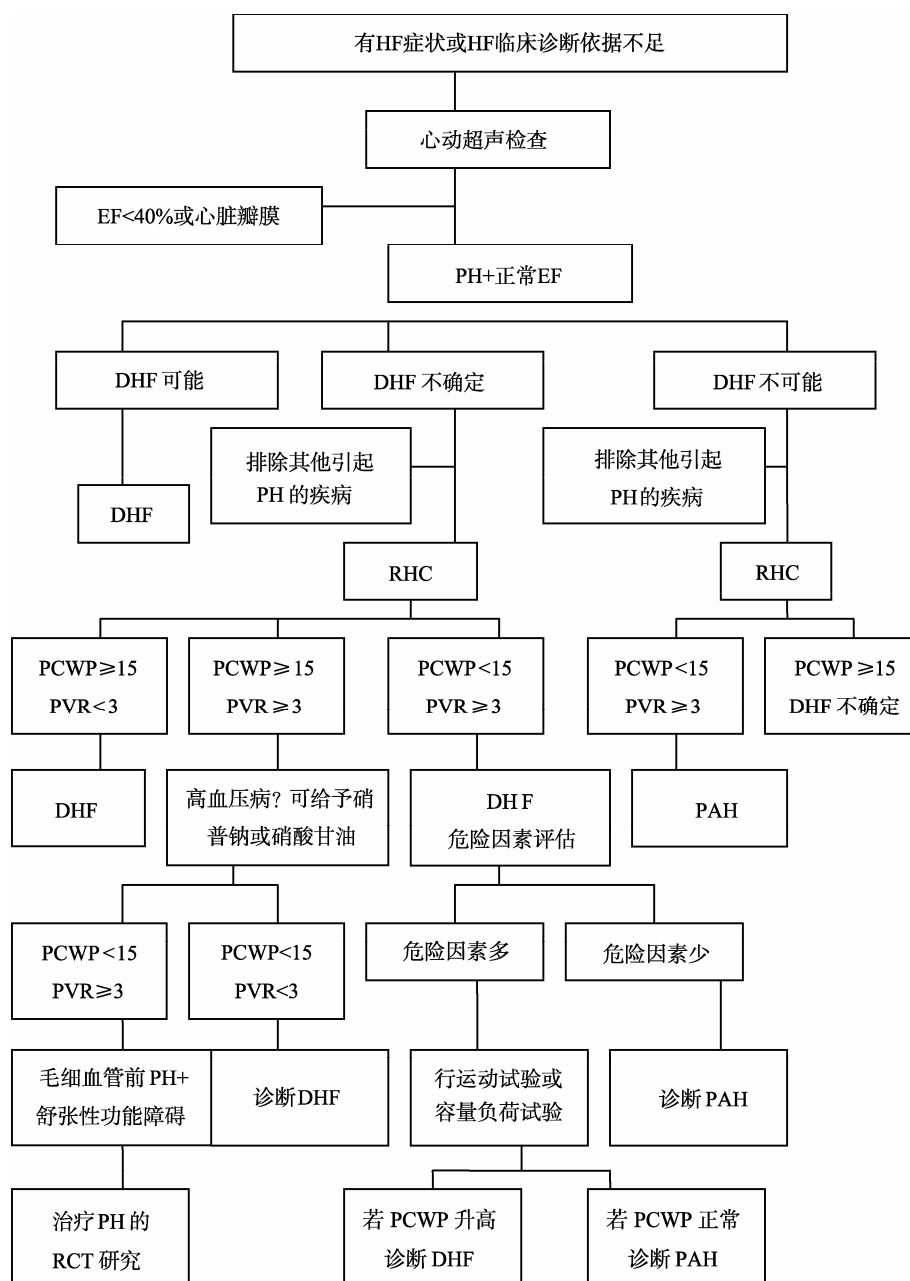


图1 PAH与左室舒张性功能障碍引起的PH的鉴别诊断流程图

Figure 1 Diagnostic approach to distinguish between PAH and PH caused by diastolic left heart disease

HF: 心力衰竭; EF: 射血分数; PH: 肺动脉高压; DHF: 舒张性心力衰竭; RHC: 右心导管检查; PCWP: 肺毛血管管楔压 (mmHg); PVR: 肺血管阻力 (Wood 单位); PAH: 动脉型肺动脉高压; RCT: 随机对照研究

完全, 其肺血管的病理改变可能仍需要数周至数月之后才能复原。大部分 LHD 相关 PH 患者的治疗期望值为 PAP 几乎完全正常化。

4.2 PH 靶向药物治疗

虽然 PH 靶向药物用于治疗 PAH 具有较好的近期和远期疗效, 动物实验和小样本的临床研究提示, PH 靶向药物可能是一种治疗 LHD 相关 PH 有希望的药物治疗措施^[12], 但是对于在 LHD 相关 PH 患者应用包括内皮素受体拮抗剂 (endothelin receptor antagonists, ERAs) 磷酸二酯酶 5 抑制剂 (phosphodiesterase-5 inhibitors, PDE-5) 前列环素类制剂等

在内的 PH 靶向药物的疗效及安全性目前仍存在争议。理论上给予此类患者肺血管扩张剂, 由于提高左室充盈压可能引起肺水肿, 虽然这种潜在的负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。

为阐明 PH 靶向治疗药物治疗 LHD 相关 PH 的安全性、近期疗效和远期疗效等相关问题, 近年来国内外学者做了有益的探索性工作。多项小样本的研究提示, 西地那非可提高 LHD 相关 PH 患者的运动耐量和生活质量; LHD 患者吸入 NO 和前列环素类药物可以发挥有益的急性血流动力学作用^[13]。但

是一项在心力衰竭患者中应用伊前列醇的研究显示,治疗组较对照组具有死亡率增加的风险。在 LHD 相关 PH 患者应用 ERAs 的大样本临床研究并未显示长期的有效作用^[14]。

总之,虽然包括 PDE-5 抑制剂在内的几类药物已显示出在血流动力学和运动耐量方面的短期疗效,仍应深入研究此类药物用于 LHD 相关 PH 长期安全性和疗效,目前仍缺乏 LHD 相关 PH 患者使用 PH 靶向治疗药物的大样本量的长期随访 RCT 临床研究结果。目前不推荐在 LHD 相关 PH 患者中使用包括西地那非在内的 PH 靶向治疗药物。虽然有此类药物治疗心力衰竭具有改善临床次级终点的阳性结果的例证,但是却可能降低患者的生存率,正如既往使用磷酸二酯酶 3 抑制剂治疗心力衰竭的病例一样^[15]。

虽然理论上应用 PH 靶向药物治疗 LHD 相关 PH 具有一定的可行性,但是对于 LHD 相关 PH 患者使用 PH 靶向药物的临床试验多为阴性或中性结果,推测其原因可能与 PH 靶向药物治疗仅适用于部分特定的 LHD 相关 PH 患者亚群(比如“不成比例”的 LHD 相关 PH 患者亚群),PH 靶向药物治疗 PAH 和 LHD 相关 PH 的剂量或给药方式不同等因素有关。但是,既然 PH 是 LHD 患者重要的合并症及最重要的预后决定因素之一,相信开发治疗 LHD 相关 PH 的新型药物有可能是改善 LHD 患者不良预后的一个新的药物治疗靶点。我们也期待今后的临床试验能够区分出可从 PH 靶向药物治疗中获益的 LHD 相关 PH 患者亚群,并区分出适用于 LHD 相关 PH 患者应用的 PH 靶向药物的治疗剂量或给药方式等。

4.3 肺移植和心肺联合移植

对于准备行心脏移植的合并 PH 的 LHD 患者行右心导管检查及急性血管反应试验有助于预后、心脏移植手术的可行性及移植手术方案的制定。准备行心脏移植的终末期心力衰竭患者是否合并 PH 以及 PH 的严重程度不仅具有预后预测价值,而且对移植方案的制定具有参考价值。终末期心力衰竭合并轻度可逆的 PH 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^[1]。

总之,PH 是 LHD 患者常见而重要的合并症之一,目前其漏诊率较高;虽然缺乏大型临床试验和循证医学的证据支持,但是目前治疗 PAH 有效的 PH 靶向治疗药物也被初步应用于部分 LHD 相关 PH 患者的治疗。虽然 LHD 与 PH 之间的关系早已得到人们的认识,近年来 LHD 相关 PH 的诊断与治疗越

来越引起广大临床医生的重视,但是,有关 LHD 相关 PH 的临床诊断与评估及药物治疗方面相对于 PAH 领域却一直进展缓慢,希望心内科、呼吸科、基础学科以及医学影像科等多学科协作以提高 PH、尤其是 LHD 相关 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(Suppl): S85-96.
- [2] Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease[J]. Clin Chest Med, 2007, 28(1): 233-241.
- [3] 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.
- [4] Grigioni F, Potena L, Galie N, *et al.* Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure[J]. Heart Lung Transplant, 2006, 25(10): 1241-1246.
- [5] Butler J, Stankewicz MA, Wu J, *et al.* Pre-transplant reversible pulmonary hypertension predicts higher risk for mortality after cardiac transplantation[J]. Heart Lung Transplant, 2005, 24(2): 170-177.
- [6] Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ Jr., *et al.* Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy[J]. Ann Intern Med, 1992, 116(11): 888-895.
- [7] Delgado JF. The pulmonary circulation in heart failure[J]. Rev Esp Cardiol, 2010, 63(3): 334-345.
- [8] 程显声. 肺血管病学[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1993: 196-205.
- [9] Kee K, Naughton MT. Heart failure and the lung[J]. Circ J, 2010, 74(12): 2507-2516.
- [10] Grignola JC. Hemodynamic assessment of pulmonary hypertension[J]. World J Cardiol, 2011, 3(1): 10-17.
- [11] Guglin M, Khan H. Pulmonary hypertension in heart failure[J]. J Cardiac Fail, 2010, 16(6): 461-474.
- [12] Salloum FN, Abbate A, Das A, *et al.* Sildenafil (Viagra) attenuates ischemic cardiomyopathy and improves left ventricular function in mice[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 294(3): H1398-406.
- [13] Lewis GD, Shah R, Shahzad K, *et al.* Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension[J]. Circulation, 2007, 116(4): 1555-1562.
- [14] 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): 1105-1519.
- [15] Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, *et al.* In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE)[J]. Am Coll Cardiol, 2005, 46(1): 57-64.

(编辑: 王雪萍)