

· 对策研究 ·

肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识

中华医学会心血管病学分会 中华心血管病杂志编辑委员会

前 言

肺动脉高压的主要特征是肺动脉阻力进行性升高,最终导致患者因右心衰竭死亡。右心衰竭是所有类型肺动脉高压患者致残、致死的共同途径,而肺动脉高压是右心衰竭的最主要原因,其病因复杂、诊断治疗棘手,致使该领域长期发展缓慢。然而,右心衰竭的防治也是心血管科医师无法回避,且越来越重要的卫生保健问题。

在西方国家,随着研究的进展,肺动脉高压已逐渐成为备受重视的一大类心血管疾病。2004 年美国胸科医师学院 (ACCP) 及欧洲心脏病学会 (ESC) 分别依据循证医学证据制定了各自的肺动脉高压诊断治疗指南,规范了临床的诊断和治疗行为,提出了标准的诊断和治疗流程,使患者预后得到很大改善^[1-3]。

尽管我国有些单位目前已采用 2003 年 WHO 关于肺高血压 (简称肺高压) 的最新诊断分类标准,但是大多数单位在临床工作中仍然存在以下问题:(1) 诊断术语混乱,概念不清晰。(2) 缺乏规范的诊断流程及标准,不重视右心导管检查和急性肺血管扩张试验 (acute pulmonary vasodilator testing),基本没有开展 6 min 步行距离试验。(3) 缺乏统一的治疗方案,医师往往根据自己的经验来制定治疗方案,导致滥用钙通道阻滞剂及某些血管扩张剂。因此,迫切需要制定一个适合我国临床实际的肺动脉高压规范化诊断治疗的专家共识来指导临床和研究。

为了便于读者了解某一诊疗方法的价值或意义,本专家共识对支持各诊疗方法循证医学证据等级,以国际通用的方式表达如下:

I 类:已证实和(或)一致公认某诊疗措施有益、有用和有效。

II 类:某诊疗措施的有用性和有效性的证据尚有矛盾或存在不同观点。

II a 类:有关证据和(或)观点倾向于有用和有效。

II b 类:有关证据和(或)观点尚不能充分说明有用和有效。

III 类:已证实和(或)一致公认某诊疗措施无用和无效并在有些病例可能有害。

对证据来源的水平表达如下:

证据水平 A:资料来源于多项随机临床试验或汇总

分析。

证据水平 B:资料来源于单项随机临床试验或多项非随机试验。

证据水平 C:专家共识和(或)小型试验结果。

专用术语说明与定义

一、专用术语说明

主要有肺高血压、肺动脉高压和特发性肺动脉高压三个概念。

肺高血压是指肺内循环系统发生高血压,包括肺动脉高压、肺静脉高压和混合性肺高压。整个肺循环,任何系统或者局部病变而引起的肺循环血压增高均可称为肺高血压(简称:肺高压),对应英文为“pulmonary hypertension”。目前可将肺高压分为 5 大类,具体分类见肺高压的诊断分类。

肺动脉高压是指孤立的肺动脉血压增高,而肺静脉压力正常,主要原因是肺小动脉原发病变或其他的原发疾病而导致的肺动脉阻力增加,表现为肺动脉压力升高而肺静脉压力在正常范围内,所以需要肺毛细胞管楔压(PCWP)正常才能诊断,对应英文为“pulmonary arterial hypertension”。目前被划分为肺高压的第一大类。需要强调:本文所叙述的诊断治疗规范均限于肺动脉高压。

特发性肺动脉高压是肺动脉高压的一种,指没有发现任何原因,包括遗传、病毒或药物而发生的肺动脉高压,并需排除肺静脉压力增高,对应英文为“idiopathic pulmonary arterial hypertension”。

二、定义

肺高压是由多种病因引起肺血管床受累而肺循环阻力进行性增加,最终导致右心衰竭的一类病理生理综合征。目前肺高血压的诊断标准是:在海平面状态下、静息时、右心导管检查肺动脉收缩压 $> 30 \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$) 和(或)肺动脉平均压 $> 25 \text{ mm Hg}$,或者运动时肺动脉平均压 $> 30 \text{ mm Hg}$ 。此外,诊断肺动脉高压,除了上述肺高压的标准之外,尚需包括 $\text{PCWP} \leq 15 \text{ mm Hg}$ [4]。

需要强调,严格的诊断标准应参照右心导管检查数据,并非无创检查手段估测的数据。

肺高压的诊断分类

1998 年以前,肺高压仅分为原发性肺高压和继发性肺高压两大类。1998 年法国 Evian 会议,将肺高压分为 5 个大类,2003 年威尼斯会议对 Evian 诊断分类标准进行修订,将肺高压共分为 5 大类,17 个亚类(表 1)。其中最大的变化是

废除原发性肺高压的概念,而将其细分为特发性肺动脉高压、家族性肺动脉高压、相关因素引起的肺动脉高压(例如减肥药、HIV 感染、胶原血管病和先天性心脏病等)。另外,将肺静脉闭塞病及肺毛细血管瘤这两类疾病分别从肺静脉高压和混合性肺高压系列转入肺动脉高压系列里^[5-6]。

肺高压分类是根据病因、病理生理及治疗方法的不同而进行的诊断分类,只有将肺高压患者的诊断定位清楚,才能制定下一步治疗方案。每一大类肺高压的基本治疗原则都有很大区别。

表 1 2003 年威尼斯会议肺高压临床诊断分类

一、肺动脉高压
1. 特发性肺动脉高压
2. 家族性肺动脉高压
3. 相关因素所致
胶原血管病
先天性体-肺分流性心脏病
门静脉高压
HIV 感染
药物和毒物
其他:甲状腺疾病,糖尿累积症, Gaucher 病,遗传性出血性毛细血管扩张症,血红蛋白病,骨髓增生性疾病,脾切除
4. 因肺静脉或毛细血管病变导致的肺动脉高压
肺静脉闭塞病
肺毛细血管瘤
新生儿持续性肺动脉高压
二、左心疾病相关的肺高压
1. 主要累及左房或左室的心脏病
2. 左心瓣膜病
三、与呼吸系统疾病或缺氧相关的肺高压
1. 慢性阻塞性肺疾病
2. 间质性肺疾病
3. 睡眠呼吸障碍
4. 肺泡低通气综合征
5. 慢性高原病
6. 肺泡-毛细血管发育不良
四、慢性血栓和(或)栓塞性肺高压
1. 血栓栓塞近端肺动脉
2. 血栓栓塞远端肺动脉
3. 非血栓性肺栓塞[肿瘤、虫卵和(或)寄生虫、外源性物质]
五、混合性肺高压
类肉瘤样病,组织细胞增多症,淋巴血管瘤病,肺血管压迫(腺瘤,肿瘤,纤维性纵隔炎)

建议:我国应采用威尼斯 WHO 肺动脉高压专题会议对肺高压的诊断分类原则。按照本分类原则明确患者具体诊断分类。废弃使用“原发性肺动脉高压、无法解释的肺动脉高压和继发性肺动脉高压”的诊断名词。

病理解剖

肺动脉高压患者的各级肺动脉均可发生结构重建,且严重程度和患者的预后有一定的相关性。肌型和弹性肺动脉、

微细肺动脉的主要病理改变是中膜肥厚、弹性肺动脉扩张及内膜粥样硬化。各级肺小叶前或小叶内肺动脉主要表现为狭窄型动脉病变和复合型动脉病变:狭窄型病变包括肺动脉中膜平滑肌肥厚、内膜及外膜增厚;复合病变则包括丛样病变、扩张性病变和动脉炎性病变^[7]。对临床表现复杂、诊断困难的肺动脉高压患者,尽量争取行肺动脉病理解剖学检查。

诊 断

鉴于肺动脉高压诊断的复杂性^[3,8],建议患者到肺血管疾病专科中心或者具有肺血管专业医师的心血管内科、呼吸内科、免疫内科或小儿内科就诊,进行全面的诊断和功能评价。建议我国各省市自治区应在本地区建立肺血管病专业中心,培训专科医师,建立相应的专科门诊和病房。

建议非肺血管病专业医师,在接诊到可疑肺动脉高压患者时,应及时将患者转诊到专科医师处进行诊断评价。危重患者不宜转诊时,应邀请专科医师参与诊治。

一、病史

1. 症状:肺动脉高压本身没有特异性临床表现。最常见的首发症状是活动后气短、乏力,其他症状有胸痛、咯血、眩晕或晕厥、干咳。气短往往标志肺动脉高压患者出现右心功能不全。而当发生晕厥或眩晕时,则往往标志患者心输出量已经明显下降。需要强调,肺高压患者首次出现症状至确诊的时间间距与预后明确的相关性^[9],因此病历采集时应准确记录首次出现症状的时间。

2. 危险因素:(1)既往史:先天性心脏病、结缔组织病、HIV 感染史、减肥药物治疗史、肝病及贫血等都是肺动脉高压病因分类的重要线索,故需要全面采集患者的既往史,这样既有助明确诊断分类,也有助于发现新的危险因素。(2)个人史:需要注意患者有无危险因素接触史,如印刷厂和加油站工人接触油类物品、HIV 感染、同性恋、吸毒及染发剂等特殊接触史。(3)婚育史:女性要注意有无习惯性流产史,男性要注意其母亲、姐妹等直系亲属有无习惯流产等病史。(4)家族史:家族有无肺动脉高压患者至关重要,有无其他家族遗传病史对于发现新的危险因素、帮助诊断分类亦具有重要意义。

二、体格检查

肺动脉高压的体征:因肺动脉压力升高而出现 P₂ 亢进;肺动脉瓣开放突然受阻出现收缩早期喷射性喀喇音;三尖瓣关闭不全引起三尖瓣区的收缩期反流杂音;晚期右心功能不全时出现颈静脉充盈或怒张;下肢浮肿;紫绀;右室充盈压升高可出现颈静脉巨大“a”波;右室肥厚可导致剑突下出现抬举性搏动;出现 S₃ 表示右心室舒张充盈压增高及右心功能不全,约 38% 的患者可闻及右室 S₄ 奔马律。

颈静脉检查有助于帮助判断右心房压力。患者采取 45° 半卧位,尽量取颈静脉搏动最高点至胸骨柄之间的距离,用厘米表示,再加上 5 cm(代表右心房到胸骨柄的距离)即为估测的右心房压力(cm H₂O, 1 cm H₂O = 0.098 kPa)。右

心房压力是判断患者预后的重要指标。

需要强调与肺动脉高压相关疾病的特殊体征往往可提示诊断。

1. 左向右分流的先天性心脏病出现紫绀和杵状指(趾),往往提示艾森曼格综合征;差异性紫绀和杵状趾(无杵状指)是动脉导管未闭合并阻力型肺高压(艾森曼格综合征)的特征性表现。

2. 反复自发性鼻衄、特异性体表皮肤毛细血管扩张往往提示遗传性出血性毛细血管扩张症。

3. 皮疹、面部红斑、黏膜溃疡、关节肿胀畸形、外周血管杂音等是提示结缔组织病的征象。

三、实验室检查

1. 心电图:肺动脉高压患者的心电图表现缺乏特异性,但有助于评价:(1)病情严重程度。(2)治疗是否有效。(3)肺动脉高压分类。

有以下心电图改变时往往提示存在肺动脉高压:(1)电轴右偏。(2)I导联出现S波。(3)右心室高电压。(4)右胸前导联可出现ST段压低、T波低平或倒置。其发生机制是由于肺动脉高压造成右室肥厚,继而心包心肌张力增加影响心肌供血。肺动脉阻力越高,增加的速度越快(所用时间越短),心电图反映心肌缺血的敏感性越高。

需要强调的是:心电图正常不能排除肺动脉高压。

2. 胸部X线片检查:肺动脉高压患者胸部X线检查征象可能有:肺动脉段凸出及右下肺动脉扩张,伴外周肺血管稀疏“截断现象”;右心房和右心室扩大。胸部X线检查还助于发现原发性肺部疾病、胸膜疾病、心包钙化或者心内分流性畸形。

胸部X线检查对于中、重度的肺动脉高压患者有更高的诊断价值,胸部X线正常并不能排除肺动脉高压。

3. 超声心动图:超声心动图是筛查肺动脉高压最重要的无创性检查方法,在不合并肺动脉口狭窄、肺动脉闭锁及右室流出道梗阻时,肺动脉收缩压(sPAP)等于右室收缩压(sRVP)。可通过多普勒超声心动图测量收缩期右室与右房压差来估测RVSP。按照改良柏努力公式,右房、室压差大约等于 $4V^2$,V是三尖瓣最大反流速度(m/s)。RVSP= $4V^2 + \text{RAP}$ (右房压),右房压可以用标准右房压5~10 mm Hg计算,也可以用吸气末下腔静脉塌陷程度估测值。目前国际推荐超声心动图拟诊肺动脉高压的标准为:肺动脉收缩压 ≥ 40 mm Hg^[10]。

有些患者只有运动时才会出现肺动脉压升高,因此有必要对有危险因素的患者进行运动负荷或者药物负荷超声心动图检查(常用中心静脉泵入腺苷注射液),进行肺动脉高压的早期筛查。

总之,超声心动图在肺动脉高压诊断中的重要价值有:(1)估测肺动脉收缩压。(2)评估病情严重程度和预后:包括右房压、左右室大小、Tei指数以及有无心包积液等。(3)病因诊断:发现心内畸形、大血管畸形等,并可排除左心病变所致的被动性肺动脉压力升高。

4. 肺功能评价:肺功能评价是鉴别诊断常规检查方法之一,如无禁忌,所有肺动脉高压患者均应进行肺功能检查和动脉血气分析,了解患者有无通气障碍及弥散障碍。

5. 睡眠监测:约有15%阻塞性睡眠呼吸障碍的患者合并肺高压,肺动脉高压患者应常规进行睡眠监测。

6. 胸部CT:主要目的是了解有无肺间质病变及其程度、肺及胸腔有无占位病变、肺动脉内有无占位病变、血管壁有无增厚、主肺动脉及左右肺动脉有无淋巴结挤压等。进行CT肺动脉造影可使大多数慢性血栓栓塞性肺动脉高压确诊,从而避免风险更大的肺动脉造影检查。

7. 肺通气灌注扫描:肺动脉高压患者的肺通气灌注扫描可以完全正常,也可在外周发现一些小的非节段性缺损。由于肺动脉高压通气功能一般正常,所以往往会呈现V/Q比例失调。肺通气灌注扫描对于诊断慢性血栓栓塞性肺高压(CTEPH)有比较重要的价值。

8. 右心导管检查:右心导管检查不仅是确诊肺动脉高压的金标准,也是指导确定科学治疗方案必不可少的手段^[11]。对病情稳定、WHO肺动脉高压功能分级I~III级、没有明确禁忌证的患者均应积极开展标准的右心导管检查。

一般认为以下指标是右心导管检查过程中所必须获得的参数:(1)心率和体循环血压。(2)上下腔静脉压力、血氧饱和度和氧分压。(3)右心房、右心室压力和血氧饱和度。(4)肺动脉压力、血氧饱和度。(5)心输出量、心搏指数。(6)肺循环阻力。(7)肺动脉阻力。(8)体循环阻力。(9)PCWP。

临床诊断肺动脉高压时,PCWP必须 ≤ 15 mm Hg。为测量PCWP和心输出量,推荐使用带有气囊的四腔或者六腔漂浮导管进行右心导管检查。心导管室工作站应该配备心输出量测量相应插件与导线,或者单独配备血液动力学监测设备。

9. 急性肺血管扩张试验:部分肺动脉高压,尤其是特发性肺动脉高压,发病机制可能与肺血管痉挛有关,肺血管扩张试验是筛选这些患者的有效手段。急性肺血管扩张试验阳性提示肺循环内有相当多的小肺动脉处于痉挛状态。研究证实,采用钙通道阻滞剂治疗可显著改善试验结果阳性患者的预后^[11]。另外,首次急性肺血管扩张试验总肺阻力指数下降 $> 50\%$ 的患者预后优于反应相对较低的患者^[11]。因此,患者首次行右心导管检查时,行急性肺血管扩张试验尤为重要。

试验药物与方法:目前国际上公认可用于急性肺血管扩张试验的药物有3种:依前列醇(epoprostenol)、腺苷(adenosine)和一氧化氮(nitric oxide, NO)。在国内主要有2种药物:吸入用伊洛前列素液(iloprost,商品名:万他维,德国拜耳先灵公司)和腺苷注射液(商品名:艾朵,辽宁诺康医药有限公司)。

吸入用伊洛前列素试验方法:在右心导管检查获取了基线血液动力学资料之后,开始进行急性肺血管扩张试验。吸入用伊洛前列素剂量是5~10 μg ,持续吸入约10 min,吸入

结束立即重复测定肺动脉平均压、心输出量等参数,观察吸入前后患者的血液动力学变化,判断患者是否试验阳性。

腺苷注射液是国际公认急性肺血管扩张试验用药。具体试验方法:在右心导管检查获取了基线血液动力学资料之后,开始从中心静脉或肺动脉泵入腺苷,起始剂量为 $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,每 2 min 递增 $25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,直至达到最大剂量 ($200 \sim 300 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) 或最大耐受量。

终止急性肺血管扩张试验的指征包括以下情况:(1) 体循环收缩压下降超过 30% 或低于 85 mm Hg。(2) 心率增加超过 40% 或大于 100 次/min。(3) 心率低于 60 次/min 并出现体循环低血压。(4) 发生不可耐受的不良反应。(5) 肺动脉压下降达到目标值。(6) 血管扩张剂已应用至最大剂量。

急性肺血管扩张试验阳性标准:平均肺动脉压下降到 40 mm Hg 之下;平均肺动脉压下降幅度超过 10 mm Hg;心输出量增加或至少不变。必须满足此三项标准,才可将患者诊断为试验结果阳性。

阳性患者可以口服钙通道阻滞剂治疗。但在治疗 12 个月需复查急性肺血管扩张试验,以判断患者对钙通道阻滞剂是否持续敏感。国外研究表明,初次急性肺血管扩张试验阳性患者中仅 54% 能够从钙通道阻滞剂治疗中长期获益,另约 46% 的患者则变为阴性。因此建议对初次检查阳性的患者接受钙通道阻滞剂治疗 1 年后再次行急性肺血管扩张试验,结果仍阳性则表示该患者持续敏感,可继续给予钙通道阻滞剂治疗^[11]。

国内外的研究已经证实,特发性肺动脉高压患者中仅约 10% 急性肺血管扩张试验呈阳性,其他类型患者阳性率更低^[1-3]。但国际上仍建议对所有类型的肺动脉高压患者在行首次右心导管检查时完成急性肺血管扩张试验,以间接判断患者肺血管的病理改变严重程度和可逆性。

10. 肺动脉造影检查指征:(1) 临床怀疑有慢性血栓栓塞性肺高压而无创检查不能提供充分证据。(2) 慢性血栓栓塞性肺高压术前评价。(3) 临床诊断为肺血管炎,需要了

解肺血管受累程度。(4) 诊断肺动脉内肿瘤。

需要注意的是:肺动脉造影并非肺动脉高压常规的检查项目。血液动力学不稳定的肺动脉高压患者进行肺动脉造影可能会导致右心功能衰竭加重,甚至猝死。

四、心肺功能评价

1. 6 min 步行距离试验(6 minutes walk test):6 min 步行距离试验是评价肺动脉高压患者活动耐力最重要的检查方法^[3,12]。在西方肺动脉高压临床诊治中心,肺动脉高压患者首次入院后常规进行此项试验,而且首次住院的 6 min 步行距离与预后有明显的相关性。此外,6 min 步行距离试验也是评价治疗是否有效的关键方法,几乎所有的肺动脉高压新药临床研究均采用 6 min 步行距离作为主要观察终点^[13-14]。

建议每例肺动脉高压患者在住院过程中,均进行 6 min 步行距离试验检测。具体试验操作方法请参阅文献[15]。试验结果需要按照标准格式记录(表 2)。Borg 呼吸困难分级指数与 6 min 步行距离试验结合可用来评价肺动脉高压患者的心肺功能状态,具体分级方法见表 3。

2. WHO 肺动脉高压功能评级:1998 年第二次 WHO 肺动脉高压专题会议上就已经提出对肺动脉高压患者的活动耐力应该有一个统一的分级评价标准,其分级原则可根据纽约心脏病协会心功能分级标准修订,但加入了肺动脉高压症状的描述(表 4)。国外研究证实,患者首次入院时的肺动脉高压功能评级与预后密切相关^[3,9,16]。国内的研究也表明,首次入院肺动脉高压功能 II 级的患者预后远好于 III 级或 IV 级的患者^[16]。

因此,本共识建议对每例肺动脉高压患者都应该进行准确的功能评级。治疗之后功能评级的变化,是疗效评价重要指标。

五、早期筛查

目前已知结缔组织病患者、先天性心脏病患者、特发性肺动脉高压及家族性肺动脉高压患者的亲属、肝硬化患者、溶血性贫血患者、服用减肥药人群、HIV 感染患者、遗传性出血性毛细血管扩张症患者及亲属等均是肺动脉高压危险人

表 2 6 min 步行距离试验结果报告表

姓名	性别	年龄	病区	病案号
目前诊断				
心功能分级				
试验日期				
步行距离				
试验前			试验后	
心率				
血压				
血氧饱和度				
Borg 呼吸困难分级				
试验中患者出现的症状				
备注				

试验者: _____
报告者: _____

表 3 Borg scale 分级

0 级	没有任何呼吸困难症状
0.5 级	呼吸困难症状非常非常轻微(刚刚能觉察到)
1 级	呼吸困难症状非常轻微
2 级	呼吸困难症状轻微(轻)
3 级	有中等程度的呼吸困难症状
4 级	呼吸困难症状稍微有点重
5 级	呼吸困难症状严重(重)
6 级	
7 级	呼吸困难症状非常重
8 级	
9 级	
10 级	呼吸困难症状非常非常严重(最重)

表 4 WHO 肺动脉高压患者功能分级评价标准

I 级	患者体力活动不受限,日常体力活动不会导致气短、乏力、胸痛或黑朦
II 级	患者体力活动轻度受限,休息时无不适,但日常活动会出现气短、乏力、胸痛或近乎晕厥
III 级	患者体力活动明显受限,休息时无不适,但低于日常活动时即出现气短、乏力、胸痛或近乎晕厥
IV 级	患者不能进行任何体力活动,有右心衰竭的征象,休息时可有气短和(或)乏力,任何体力活动都可加重症状

群。本共识建议临床医师应积极对肺动脉高压高危人群定期进行超声心动图的筛查,必要时进行腺苷药物负荷超声心动图筛查,以便于早期发现其中的肺动脉高压患者并尽早进行干预治疗^[6,8]。

关于肺动脉高压诊断的建议:

I 类:

1. 对疑诊肺动脉高压患者应行右心导管检查,以明确诊断并判断严重程度(证据水平:A)。

2. 对肺动脉高压患者进行右心导管检查及急性肺血管扩张试验,以指导选择治疗方案(证据水平:B)。

3. 对确诊或疑诊的肺高压患者,应进行超声心动图检查以明确是否存在左心室或右心室功能障碍、是否合并心脏瓣膜病、测量左心房和左心室大小(证据水平:A)。

4. 应选择短效药物如腺苷或伊洛前列素对特发性肺动脉高压患者进行急性肺血管扩张试验(证据水平:A)。

5. 对肺动脉高压患者常规进行 6 min 步行距离试验,以评价患者的活动耐力、疾病的严重程度、治疗反应及预后(证据水平:B)。

6. 对无明显病因的肺动脉高压患者应进行结缔组织疾病和 HIV 感染相关的血清学筛查(证据水平:C)。

II a 类:

1. 对疑诊肺动脉高压的患者,应采用超声心动图估测肺动脉收缩压,观察有无右心房扩大、右心室扩大及心包积液等心脏异常(证据水平:C)。

2. 对肺高压患者应进行肺功能检查和动脉血气分析以明确是否存在肺疾病(证据水平:C)。

3. 对肺动脉高压高危人群定期进行超声心动图或负荷超声心动图检查,有助于及早发现肺动脉高压(证据水平:C)。

4. 对系统性硬化患者应定期(每 6~12 个月)进行肺功能检查(如 DL_{CO})以明确是否存在肺血管疾病或肺间质疾病(证据水平:B)。

II b 类:

1. 对疑诊肺动脉高压的患者,心电图并不是一种有效筛查肺动脉高压的手段,但心电图可以评估已确诊肺动脉高压患者的预后(证据水平:C)。

2. 对疑诊肺动脉高压的患者,胸部 X 线检查有助于发现肺动脉高压征象,并可对其他相关疾病进行筛查(证据水平:C)。

3. 对肺高压确诊或疑诊患者,应进行多普勒超声心动图检查以明确是否存在心内或大血管分流(证据水平:C)。

4. 应由经验丰富的肺血管专业内科医师对患者进行急性肺血管扩张试验(证据水平:C)。

肺动脉高压诊断流程见图 1。

治 疗

鉴于肺动脉高压患者治疗方法的复杂性,建议肺动脉高压患者到专科医疗机构接受治疗。非肺血管病专业医师在接诊肺动脉高压患者后,建议尽量将患者转送到专科医师处进行治疗。如因病情危重不宜转诊,应及时请专科医师会诊。

一、肺动脉高压的传统治疗

传统内科治疗包括吸氧、利尿、强心和抗凝。主要是针对右心功能不全和肺动脉原位血栓形成。先天性心脏病患者应尽早行介入封堵或外科修补矫治术。

1. 氧疗:肺动脉高压患者吸氧治疗的指征是血氧饱和度低于 90%;先天性体-肺分流性心脏病引起的肺动脉高压则无此限制。

2. 利尿剂:对于合并右心功能不全的肺动脉高压患者,初始治疗应给予利尿剂。治疗期间应密切监测血钾,使血钾维持在正常水平。

3. 地高辛:心输出量低于 4 L/min 或心搏指数低于 2.5 L·min⁻¹·m⁻²是应用地高辛的绝对指征;另外,右心室明显扩张、基础心率大于 100 次/min、心室率偏快的心房颤动等均是应用地高辛的指征^[17]。

4. 华法林:为了对抗肺动脉原位血栓形成,一般使 INR 控制在 1.5~2.0 之间。

5. 多巴胺:是重度右心衰竭(心功能 IV 级)和急性右心衰竭患者首选的正性肌力药物,一般起始剂量为 3~5 μg·kg⁻¹·min⁻¹,可逐渐加量到 8~10 μg·kg⁻¹·min⁻¹甚至更高。

二、肺血管扩张剂

目前临床上应用的血管扩张剂有:钙通道阻滞剂、前列环素及其结构类似物、内皮素受体拮抗剂和 5 型磷酸二酯酶抑制剂。

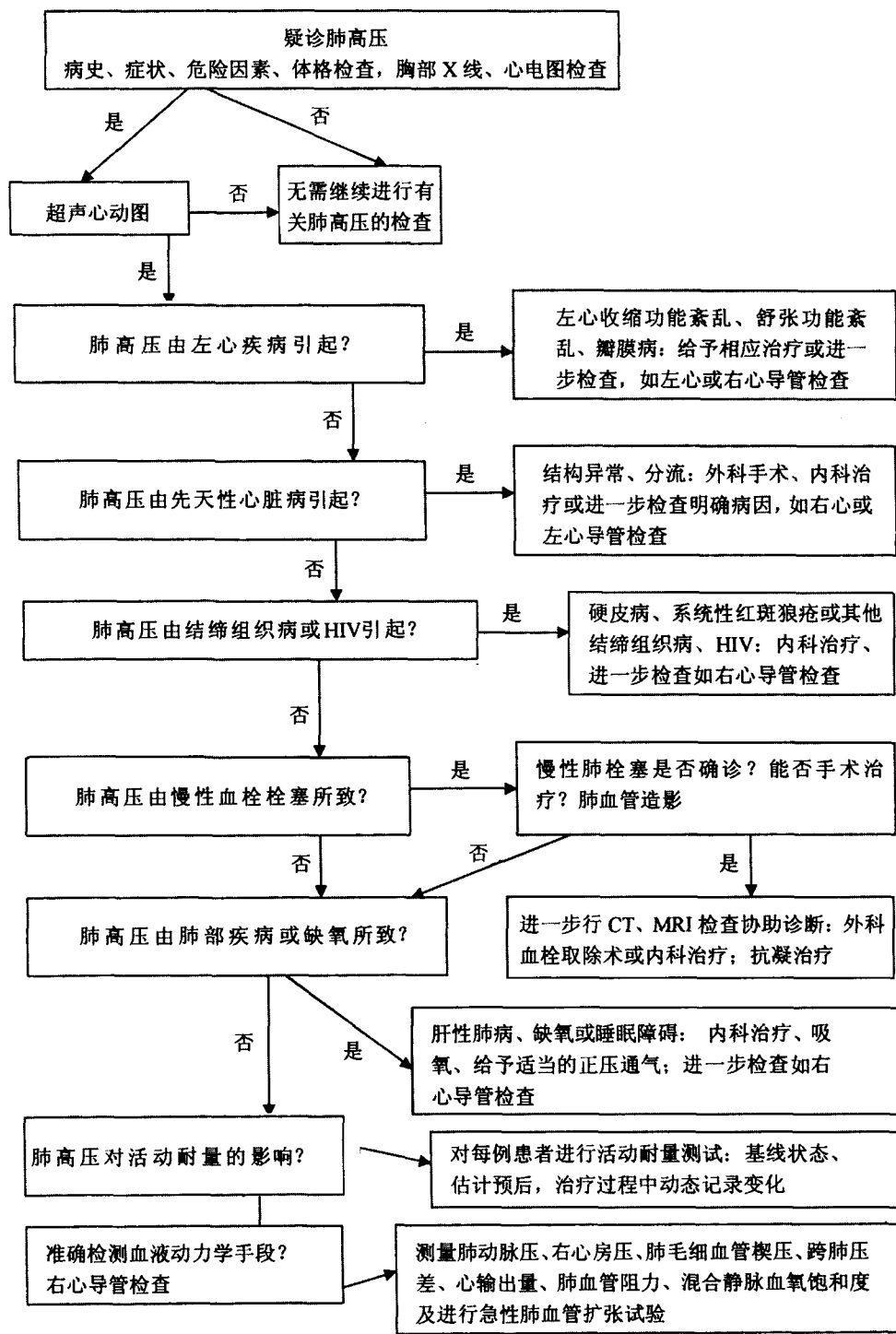


图 1 肺动脉高压诊断流程图

1. 钙通道阻滞剂：只有急性肺血管扩张试验结果阳性的患者才能从钙通道阻滞剂治疗中获益。由于钙通道阻滞剂有导致体循环血压下降、矛盾性肺动脉压力升高、心功能衰竭加重、诱发肺水肿等危险，故对尚未进行急性肺血管扩张试验的患者不能盲目应用钙通道阻滞剂。对正在服用且疗效不佳的患者应逐渐减量至停用。

对急性肺血管扩张试验结果阳性的患者应根据心率情

况选择钙通道阻滞剂，基础心率较慢的患者选择二氢吡啶类 (fluzafop)；基础心率较快的患者则选择地尔硫革 (dilitazem)。为避免并发症的发生，推荐使用短效药物，并从小剂量开始应用，在体循环血压没有明显变化的情况下，逐渐递增剂量，争取数周内增加到最大耐受剂量，然后维持应用。应用 1 年还应再次行急性肺血管扩张试验重新评价患者是否持续敏感，只有长期敏感者才能继续应用。

2. 前列环素类药物：静脉依前列醇 (epoprostenol) 是第一个在欧洲上市的前列环素类药物，对各类肺动脉高压患者都有明显疗效。后来依次有伊洛前列素、曲前列环素、贝前列环素等药物相继在欧洲、美国、日本等国家上市用于治疗肺动脉高压。除了贝前列环素之外，其他前列环素类药物均取得较好疗效。

目前在我国只有吸入用伊洛前列素 (商品名：万他维) 上市。该药可选择性作用于肺血管，其化学性质较依前列醇明显稳定。国内已经有不同类型肺动脉高压患者在使用吸入用伊洛前列素，疗程长短不一。国外研究表明，对于大部分肺动脉高压患者，该药可以快速降低肺血管阻力，增加心输出

量^[14,18]。该药静脉注射表现为双相消除的特点，平均半衰期分别为 3~5 min 以及 15~30 min。起效迅速，但作用时间较短。因此建议，每天吸入治疗次数为 6~9 次。每次吸入的剂量应该因人而异，具体需要急性肺血管扩张试验确定。根据目前国内的经验，每次吸入剂量至少在 5~20 μg，每天吸入 6 次。长期应用该药，可降低肺动脉压力和肺血管阻力，提高运动耐量，改善生活质量。应强调，使用该药吸入治

疗的肺动脉高压患者需接受雾化器使用培训,以避免不恰当应用而浪费药品,并确保达到最佳疗效。

3. 内皮素受体拮抗剂:内皮素受体拮抗剂目前在国外已经有双重内皮素受体拮抗剂波生坦和选择性内皮素 A 受体拮抗剂西他生坦上市。二者都是口服治疗肺动脉高压的药物。其中波生坦是 2002 年正式在欧洲批准上市,目前已经有多项多中心对照临床试验结果发表,均证实该药可改善肺动脉高压患者的临床症状和血液动力学指标,提高运动耐量,改善生活质量和生存率,推迟临床恶化的时间^[19-21]。欧洲和美国的指南认为该药是治疗心功能Ⅲ级肺动脉高压患者首选治疗药物^[3,22]。西他生坦刚刚在国外上市,其疗效、不良反应及安全性需要进一步评价。

我国目前仅有波生坦(bosentan,商品名:全可利,瑞士爱可泰隆公司产)上市,其在我国注册的适应证有特发性肺动脉高压以及硬皮病相关肺动脉高压,在国外还有先天性心脏病相关肺动脉高压的适应证。目前推荐用法是初始剂量 62.5 mg,2 次/d,连用 4 周后加量至 125 mg,2 次/d 维持治疗。需要特别注意,由于具有潜在的肝脏毒性,建议治疗期间至少每月监测 1 次肝功能。如转氨酶增高小于等于正常值高限 3 倍,可以继续用药观察;3~5 倍之间,可以减半剂量继续使用或暂停用药,每 2 周监测 1 次肝功能,待转氨酶恢复正常后再次使用;5~8 倍之间,暂停用药,每 2 周监测 1 次肝功能,待转氨酶恢复正常后可考虑再次用药;但当达 8 倍以上时,需要立即停止使用,终生不再考虑重新用药。

国内已有近 80 例患者接受了波生坦治疗,主要是特发性肺动脉高压、结缔组织病相关肺动脉高压以及先心病相关肺动脉高压的患者。治疗初步结果显示,疗效明显、安全性好。可以降低肺阻力,增加心输出量,改善患者的运动耐量。

4. 5 型磷酸二酯酶抑制剂:目前国外治疗肺动脉高压的此类药物只有西地那非(sildenafil,美国辉瑞公司)正式上市,商品名为“REVATIO”^[23]。我国目前尚未批准西地那非用于肺动脉高压的适应证,也没有用于治疗肺动脉高压的专用剂型。需要注意,国内已有患者正在使用西地那非或伐地那非(vardenafil)治疗肺动脉高压,但剂量与方法较混乱。西地那非的用法建议按照国外推荐的剂量即 20 mg,3 次/d 治疗^[18]。而伐地那非治疗剂量的国内经验为 5 mg,1 次/d 持续 2~4 周后过渡为 5 mg,2 次/d,略低于国外应用的剂量^[24]。

5. 联合药物治疗:联合药物治疗能够增强疗效,减轻单一药物剂量过大引起的不良反应,是肺动脉高压治疗研究的方向。但目前国内外均尚无大规模、随机对照临床研究试验循证医学证据支持联合药物治疗。

6. 其他:NO 吸入治疗,因无法监测吸入浓度,不便长期应用,因此缺乏长期应用的临床资料。国内外均不建议将其作为长期治疗药物。精氨酸是合成 NO 的底物,补充 L-精氨酸能增加 NO 的合成,降低肺动脉压,是一种辅助性治疗^[25-26]。浙江大学医学院第一医院陈君柱等^[27]尝试使用内皮祖细胞移植治疗了 15 例特发性肺动脉高压患者,初步取

得较好的疗效,但病例数尚少,且远期预后有待观察。

三、房间隔造口术

经充分上述内科治疗之后,患者症状仍无明显好转,即可推荐患者进行房间隔造口术。入选标准:重度肺动脉高压(重度肺动脉高压的标准为肺动脉收缩压 > 70 mm Hg)患者;经过充分的内科治疗仍然反复发生晕厥和(或)右心衰竭等待肺移植或心肺联合移植;静息状态下动脉血氧饱和度 > 90%,红细胞压积 > 35%,确保术后能维持足够的体循环血氧运输;患者及家属同意进行治疗并签署知情同意书^[28-29]。排除标准:超声心动图或者右心导管证实存在解剖上的房间交通;右房压 > 20 mm Hg。

目前,房间隔造口术国内报道较少,对于没有条件使用前列环素的发展中国家和地区,WHO 推荐开展此项技术。主要目的是减轻右心负荷,增加左心搏出量而改善症状。

四、肺移植

在国外,单侧肺移植、双肺移植、活体肺叶移植及心肺移植已较广泛应用于肺动脉高压患者的治疗,主要指征:经充分内科治疗而无明显疗效的患者。肺移植术明显延长了这些患者的寿命和生活质量,术后患者可以停止使用治疗肺动脉高压的药物^[30]。

我国已有肺移植治疗肺动脉高压的报道,建议有条件的单位,在严格掌握手术指征的前提下积极开展此项技术治疗终末期肺动脉高压。

五、基因治疗

国外已有成功报道,但距离临床推广使用尚需时日^[31]。

关于肺动脉高压内科治疗的建议:

I 类:

1. 对肺动脉高压患者应给予吸氧治疗,使动脉血氧饱和度始终维持在 90% 以上(证据水平:C)。

2. 如果缺乏血管扩张试验阳性证据,不能仅凭借经验对肺动脉高压患者应用钙通道阻滞剂治疗(证据水平:C)。

3. WHO 功能分级Ⅲ级的肺动脉高压患者,如果不适合应用钙通道阻滞剂治疗或治疗无效,建议长期应用波生坦治疗(证据水平:A)。

II a 类:

1. 特发性肺动脉高压患者应接受华法林抗凝治疗(证据水平:B)。

2. 对不合并右心功能衰竭且血管扩张试验阳性的肺动脉高压患者,给予口服钙通道阻滞剂治疗(证据水平:C)。

3. WHO 功能分级Ⅲ级的肺动脉高压患者,如果不适合应用钙通道阻滞剂治疗或治疗无效,适合长期吸入伊洛前列素治疗(证据水平:B)。

4. WHO 功能分级Ⅳ级的肺动脉高压患者,应用波生坦治疗(证据水平:A)。

II b 类:

1. 对结缔组织病或先天性心脏病相关肺动脉高压患者进行急性肺血管扩张试验(证据水平:C)。

2. 对结缔组织病或先天性心脏病相关的肺动脉高压患

者考虑抗凝治疗(证据水平:C)。

3. WHO 功能分级 IV 级的肺动脉高压患者,选择吸入伊洛前列素治疗(证据水平:C)。

4. WHO 功能分级 III 级的肺动脉高压患者,选择西地那非或伐地那非治疗(证据水平:C)。

III 类:

1. 未进行急性肺血管扩张试验,仅凭经验即对肺动脉高压患者应用钙通道阻滞剂治疗(证据水平:A)。

2. WHO 功能分级 III 级或 IV 级肺动脉高压患者选择前列腺素 E1 地尔治疗(证据水平:C)。

3. WHO 功能分级 III 级或 IV 级的肺动脉高压患者选择 ACEI 或 ARB 治疗(证据水平:C)。

肺动脉高压治疗流程见图 2。

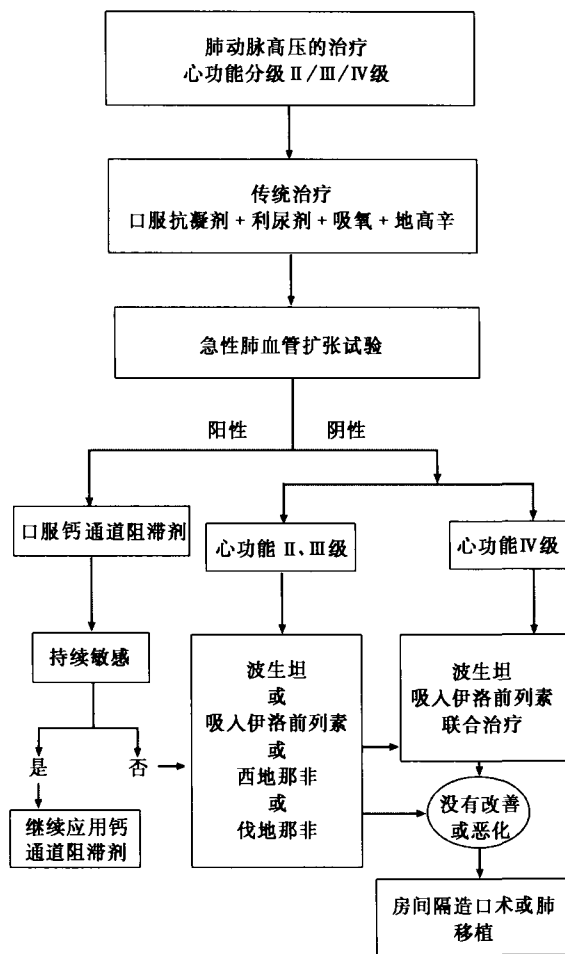


图 2 肺动脉高压治疗流程图

编写组成员(按姓氏笔画排序):王广义 王乐民 刘雪芹 朱鲜阳 余再新 吴炳祥 张维君 沈节艳 陈君柱 胡大一 荆志成

专家组成员(按姓氏笔画排序):马长生 马爱群 方全 王广义 王乐民 宁田海 刘雪芹 朱鲜阳 许玉韵 阮英卯 何建国 余再新 吴炳祥 张运 张晓 张卫泽 张维君 李广平 李新立 沈卫峰 沈节艳

陈君柱 周达新 林曙光 柯元南 柳志红 胡大一 荆志成 高润霖 戚文航 黄岚 黄峻 黄从新 黄德嘉 傅向华 程显声 葛均波 蒋文平 韩雅玲 霍勇

秘书组:荆志成 徐希奇 蒋鑫 张炜

参 考 文 献

- [1] Proceeding of 3rd World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. Venice, Italy, June 23-25, 2003. J Am Coll Cardiol, 2004,43(2 Suppl S): 1S-90S.
- [2] Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest, 2004, 126(Suppl 1):1S-92S.
- [3] Galie N, Torbicki A, Barst A, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Eur Heart J, 2004, 25(24): 2243-2278.
- [4] Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol, 2004,43(12 Suppl S):40S-47S.
- [5] 荆志成,徐希奇. 肺动脉高压现代分类和诊断策略. 中华心血管病杂志, 2004,32(12):1160-1162.
- [6] Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(12):5S-12S.
- [7] Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol, 2004,43(12 Suppl S):25S-32S.
- [8] McGoon M, Guterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest, 2004, 126(1 Suppl):14S-34S.
- [9] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med, 2006,173(9):1023-1030.
- [10] McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. Circulation, 2001, 104(23):2797-2802.
- [11] Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation, 2005,111(23):3105-3111.
- [12] Hoepfer MM, Oudiz RJ, Peacock A, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol, 2004,43(12 Suppl S):48S-55S.
- [13] Provencher S, Sitbon O, Humbert M, et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J, 2006, 27(5):510-511.
- [14] Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med, 2002,347(5): 322-329.
- [15] 荆志成. 六分钟步行试验的临床应用. 中华心血管病杂志, 2004,34(4):381-384.
- [16] Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, et al. Registry and Survival Study in Chinese Patients with Idiopathic and Familial Pulmonary Arterial Hypertension. Chest, 2007, 132(2):373-379.
- [17] Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. Chest, 1998, 114(3):787-792.
- [18] Opitz CF, Wensel R, Winkler J, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J, 2005, 26

- (18):1895-1902.
- [19] Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptors antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet*, 2001, 358(9288):1119-1123.
- [20] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2002, 346(12):896-903.
- [21] McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2005, 25(2):244-249.
- [22] Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2004, 126(1 Suppl):35S-62S.
- [23] Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2005, 353(20):2148-2157.
- [24] Aizawa K, Hanaoka T, Kasai H, et al. Long-term vardenafil therapy improves hemodynamics in patients with pulmonary hypertension. *Hypertens Res*, 2006, 29(2):123-128.
- [25] Mehta S, Stewart DJ, Langleben D, et al. Short-term pulmonary vasodilation with L-arginine in pulmonary hypertension. *Circulation*, 1995, 92(6):1539-1545.
- [26] Nagaya N, Uematsu M, Oya H, et al. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(4):887-891.
- [27] Wang XX, Zhang FR, Shang YP, et al. Transplantation of autologous endothelial progenitor cells may be beneficial in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(14):1561-1565.
- [28] Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*, 2001, 22(3):547-560.
- [29] Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(12 Suppl S):73S-80S.
- [30] Mendeloff EN, Meyers BF, Sundt TM, et al. Lung transplantation for pulmonary vascular disease. *Ann Thorac Surg*, 2002, 73(1):209-219.
- [31] McMurtry MS, Archer SL, Altieri DC, et al. Gene therapy targeting survivin selectively induces pulmonary vascular apoptosis and reverses pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*, 2005, 115(6):1479-1491.

(收稿日期:2007-09-22)

(本文编辑:宁田海)

全国医学论文写作研修班会议启事

为提高广大作者的医学论文特别是英文医学论文的写作水平,中华医学会中华医学杂志英文版定于2008年1月11日—14日在哈尔滨举办第四期“全国医学论文写作研修班”。研修班将邀请国内外知名专家讲授科研选题、科研设计和统计学相关知识,医学论文各部分的写作技巧,论文写作中的伦理学问题,版权知识,一稿多投、重复发表、二级发表问题,向英文期刊投稿的注意事项,英文摘要的写作以及临床注册等问题。New England Journal of Medicine 副总编 Thomas H. Lee 教授(心内科专业)和香港中文大学医学院副院长 Joseph Jao - Yiu Sung 教授(消化内科专业)将应邀授课。此次研修班授予国家级继续教育 I 类学分 8 分。

有意参加此研修班的同志,请与中华医学杂志英文版编辑部孙静编辑联系,地址:北京市东四西大街 42 号,邮编 100710。电话:010-85158320。传真:010-85158333。Email:sunj@cma.org.cn。有关研修班的详情请及时浏览英文版的网站:www.cmj.org。

2008 年全国高血压与糖尿病学术研讨会征文启事

由中华预防医学会、中华高血压杂志编辑委员会、中国高血压联盟联合主办,中华高血压杂志编辑部、福建医科大学附属第一医院、福建省高血压研究所和海南省人民医院联合承办的“2008 年全国高血压与糖尿病学术研讨会”将于 2008 年 5 月 28 日至 31 日在海南省三亚市举行。本次会议的主要内容是高血压与糖尿病的流行病学、临床诊治和基础研究等诊疗方面的新技术、新方法及临床经验总结。会议将邀请国内著名心血管及糖尿病专家做相关领域的专题学术报告及论文交流,并发布高血压合并糖尿病治疗共识。现将有关事项通知如下:(1)会议时间:2008 年 5 月 28 日—31 日,5 月 28 日报到。(2)会议地点:海南省三亚市亚龙湾。(3)征文:中文摘要和(或)全文各一份发送到 fzwhj@tom.com。所有论文摘要将在中华高血压杂志增刊上发表,其中优秀论文将择优在中华高血压杂志正刊上发表。截稿日期:2008 年 3 月 31 日。(4)专题讲座:高血压治疗新动向;高血压前期降压治疗的新观念;心率预测心脑血管事件的意义;高血压与心房颤动预防和治疗;内皮祖细胞功能异常在高血压、糖尿病血管病变中的作用;胰岛素抵抗与高血压和糖尿病的现状及将来;降压药与糖尿病的关系;糖尿病治疗的近代观点;血糖变异与血压变异;糖尿病前期的防治策略;代谢综合征患者的调脂策略;儿童及青少年高血压;降压治疗与血管性痴呆;氧化应激与糖尿病;血管紧张素受体拮抗剂的降压外作用;腹型肥胖的危害性;糖尿病性心脏病;炎症因子与心血管预后;体育运动强度与心血管病;顽固性高血压治疗进展等。(5)联系方式:联系人,王华军、林东杰、陈小明。手机:13615052819。电话:0591-87982771/87982785。传真:0591-83574968。Email:fzwhj@tom.com。地址:福建省福州市茶中路 20 号福建医科大学附属第一医院,中华高血压杂志编辑部(350005)。