

先天性心脏病相关性肺动脉高压诊治专家共识

随着肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH) 研究的深入以及各种靶向治疗药物的问世, PAH 诊治已取得长足进展。在我国, 先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是引起 PAH 最常见原因, 诸多患者因 PAH 而失去手术机会。然而, CHD 相关性 PAH (PAH associated with CHD, PAH-CHD) 如何诊治, 目前尚无统一标准。为使患者获最佳治疗方案, 诚邀全国数十位 CHD 诊治专家撰写出 PAH-CHD 诊治规范, 并经多次讨论, 形成共识, 以期为 PAH-CHD 规范化诊断和治疗提供借鉴。

第一章 总论

第一节 先天性心脏病相关性肺动脉高压含义

PAH-CHD 是指由分流型(包括体-肺分流和肺-体分流) CHD 所引起 PAH。该定义包含 3 层含义: (1) CHD 是引起 PAH 唯一原因。同时合并其它疾病如结缔组织病相关性 PAH 或特发性 PAH (idiopathic PAH, IPAH), 如何进一步区分, 尚无明确标准。(2) PAH 系分流导致肺血流量增多引起, 原发性瓣膜病变和梗阻性疾病所致肺动脉压力 (pulmonary artery pressure, PAP) 升高不属于 PAH 范畴, 理论上体、肺循环压力相等的 CHD, 如无肺动脉狭窄的单心室、三尖瓣闭锁、右心室双出口和完全型大动脉转位, 是否应归于本范畴尚存在争议。(3) 最终引起 PAH, 而不是肺高压 (pulmonary hypertension, PH)。如果患者虽然存在分流, 但同时合并左心衰竭或左心系统原发性瓣膜病变, 则仍以 PH 称呼更为确切。此外, 术前存在重度 PAH, 术后 PAP 未降至正常, 导致术后 PAH, 因其初始病因为 CHD, 故仍属 PAH-CHD 范畴。

定义:

PH: 一种以 PAP 升高为主要表现的血流动力学和病理生理学状态, 诊断标准为在海平面状态下、静息时、右心导管检查肺动脉平均压 (mean pulmonary artery pressure, mPAP) $>25\text{mmHg}$ 。

毛细血管前型 PH：各种病因导致肺毛细血管前肺小动脉病理、生理改变而引起 PAP 升高。诊断标准为在 PH 基础上同时伴有肺楔压（pulmonary wedge pressure, PWP）< 15mmHg。

PAH：毛细血管前型 PH 的一种，因肺小动脉原发病变或其他相关疾病导致肺血管阻力（pulmonary vascular resistance, PVR）增高而形成的一种血流动力学和病理生理学状态。诊断标准同毛细血管前型 PH，但必须同时除外肺部疾病和慢性血栓栓塞性 PH 等。

第二节 先天性心脏病相关性肺动脉高压流行病学

PAH-CHD 患病率[1]约 1.6–12.5/106，成人 CHD 患者有 5%-10%将出现 PAH[2,3]。CHD 引起 PAH 的主要因素有缺损大小、分流水平、手术年龄和缺氧程度：①缺损大小：在不手术矫治条件下，中小型室间隔缺损（ventricular septal defect, VSD）PAH 发生率仅 3%，而大型 VSD（缺损直径>1.5 cm）PAH 发生率达 50%；②分流水平：房间隔缺损（atrial septal defect, ASD）艾森曼格综合征（Eisenmenger's syndrome, ES）发生率仅 10%，而中大型 VSD 和动脉导管未闭（patent ductus arteriosus, PDA）ES 发生率达 50%-70%。③年龄：随着年龄增长，PAH 发生率逐渐增加，程度逐渐加重。极少数 ASD 患者在成年后才会出现 PAH，VSD 患者在 1-2 岁以内也很少出现严重 PAH。④缺氧程度：紫绀型 CHD 如完全型肺静脉异位连接、无肺动脉狭窄的右心室双出口等，通常早期（1 岁以内）即可因 PAH 而失去手术机会，而在大型 VSD 和 PDA，2 岁以内因 PAH 而不能手术者少见[4]。关于 CHD 患者 PAH 发生率，我国目前尚无大规模流行病学资料提供数据，估计要高于国外文献报道数据。

ES 是 PAH-CHD 的终末期，预后差。狭义 ES 是指各种体-肺分流型 CHD 因 PVR 升高，导致 PAP 达到或超过体循环压力，使血液通过心内或心外异常通路产生双向或逆向分流的一种病理生理综合征。由于右心室后负荷明显增加和右向左分流，机体处于缺氧状态，临床可见中心型紫绀和杵状指（趾），PDA 患者则可见差异性紫绀，并可引起栓塞、出血、肺动脉血栓形成、红细胞增多症、感染、心律失常、猝死、肝肾功能障碍和骨骼疾病等并发症。据欧洲统计报道，上世纪 50 年代 ES 发生率为 8%，现已降至 4%[3]。我国

亦无相关统计资料，估计仍在 8%左右。ES 患者预后明显低于正常人群，3 年生存率约 77%，平均寿命 32.5 ± 16 岁，达到 30 岁，40 岁和 50 岁的比例分别为 75%，70%和 50% [5]，主要死亡原因为猝死（29.5%），心力衰竭（22.9%）和咯血（11.4%）[6]。

第三节 先天性心脏病相关性肺动脉高压分类

可按临床和病理进行分类，参照 2009 年欧洲心脏病协会标准[7]分类如下：

1、临床分类

将 PAH-CHD 分为四类（表 1）。

表 1. 先天性心脏病相关性肺动脉高压临床分类

A. 艾森曼格综合征

包括所有大量体-肺分流型先天性心脏畸形，因肺血管阻力重度升高导致右向左分流或双向分流，从而出现紫绀、红细胞增多和多器官受累等症状。

B.体肺分流相关性肺动脉高压

中-大型缺损，肺血管阻力轻度或中度增高，存在大量体-肺分流，静息状态下无紫绀。

C.小型缺损伴肺动脉高压

某些小型缺损合并肺动脉高压，临床表现与特发性肺动脉高压相似。

D.手术后 PAH

先天性心血管畸形已手术矫正，无明显残余分流或手术损伤，但术后立即，数月或数年之后再次出现肺动脉高压。

注：小型缺损定义：超声测量成人 VSD 直径 $<1\text{cm}$ ，ASD 直径 $<2\text{cm}$ ，儿童和婴幼儿尚无明确标准。

2、解剖学-病理生理学分类

结合 CHD 解剖和病理生理学特点分类如下（表 2）。

表 2. 先天性心脏病相关性肺动脉高压解剖学-病理生理学分类

1.类型

1.1 三尖瓣前单一水平分流

1.1.1 房间隔缺损

1.1.1.1 继发孔型房间隔缺损

1.1.1.2 静脉窦型房间隔缺损

1.1.1.3 原发孔型房间隔缺损

1.1.2 完全型肺静脉异位引流、部分型静脉异位引流

1.2 三尖瓣后单一水平分流

1.2.1 室间隔缺损

1.2.2 动脉导管未闭

1.3 多水平分流

多分流来源及主要分流来源

1.4 复杂先心病

1.4.1 完全性房室间隔缺损

1.4.2 永存动脉干

1.4.3 肺血流无梗阻型单心室

1.4.4 大血管转位合并室间隔缺损（无肺动脉狭窄）和（或）动脉导管未闭

1.4.5 其他

2.大小（若存在 1 个以上缺损，需评估每个缺损大小）

2.1 血流动力学分类

2.1.1 限制性（缺损两侧存在压力阶差）

2.1.2 非限制性

2.2 解剖分类（仅适于成人）

2.2.1 中小型（室间隔缺损 $\leq 1\text{cm}$ ，房间隔缺损 $\leq 2\text{cm}$ ）

2.2.2 大型（室间隔缺损 $> 1\text{cm}$ ，房间隔缺损 $> 2\text{cm}$ ）

3.分流方向

3.1 左向右分流

3.2 右向左分流

3.3 双向分流

4.伴随畸形

5.修补状态

5.1 未手术修补

5.2 部分手术修补（详细说明手术种类和手术年龄）

5.3 完全修补（详细说明手术种类和手术年龄）

5.4 自行关闭

第四节 先天性心脏病相关性肺动脉高压病理生理学

一、先天性心脏病相关性肺动脉高压发生机制[8,9]

PAH-CHD 始动机制在于体-肺分流导致肺血流量增加。肺血流量增加引起生理性肺血管阻力降低受阻，同时，肺血管承受的剪切力增加，导致肺血管内皮受损，血管平滑肌细胞增生、细胞外基质增生和血管内血栓形成。在 PAH 早期，肺血管通过被动和主动调节 2 种方式进行自动调节，即使肺血流量明显增加，PAP 可保持基本不变。当肺血流量增至正常 3 倍以上时，肺血管被动性和代偿性扩张达最大限度，肺血管开始进行主动调节。血管紧张素Ⅱ、儿茶酚胺、内皮素（endothelin, ET）和血栓素 A2 等收缩血管的细胞因子分泌增加，而前列环素、一氧化氮（nitrogen monoxidum, NO）、一氧化碳、5-羟色胺和血管活性肠肽等扩张血管的细胞因子分泌减少，肺小动脉收缩、痉挛以阻止肺灌注压增加。随着病情进展，肺血管内皮细胞调控失衡，分泌的体液因子促使平滑肌细胞增殖及细胞外基质堆积，导致肺血管重构，PVR 增加，最终引起右向左分流和右心衰竭。

二、先天性心脏病相关性肺动脉高压分级

PAH-CHD 分级与 PH 分级标准相同（表 3），但分流的存在使其血流动力学与其它类型 PAH 存在明显差异，按照肺/体循环压力比值（pulmonary-to-systemic pressure ratio, Pp/Ps）或者阻力比值(pulmonary-to-systemic vascular resistance ratio, Rp/Rs)进行分级更能反映 PAH-CHD 严重程度。

表 3. 肺动脉高压分级

	正常	轻度	中度	重度
肺动脉收缩压 (mmHg)	15-30	30-40	40-70	70-
肺动脉平均压 (mmHg)	10-20	5-36	37-45	45-
肺血管阻力 (Woods)	2.5-3.75	3.75-7	7-10	10-
肺/体循环压力比值	≤0.3	0.3-0.45	0.45-0.75	0.75-
肺/体循环阻力比值	≤0.3	0.3-0.45	0.45-0.75	0.75-

三、先天性心脏病相关性肺动脉高压分期

体-肺分流量大小，是判断 PAH-CHD 严重程度和有无手术指征的重要指标。根据体-肺分流程度，将 PAH-CHD 分为二期：动力型 PAH 期和阻力型 PAH 期。①动力型 PAH 期：患者存在 PAH，但肺血管尚未发生严重病变，关闭缺损之后患者 PAP 可降至正常。②阻力型 PAH 期：PAP 持续增高导致肺血管不可逆病变，关闭缺损后，患者 PAP 反而升高或不能降至正常而出现术后持续性 PAH。

鉴于临床上不少患者虽已进入阻力型 PAH 期却并无紫绀，建议采纳 Beghetti 意见 [10]，根据患者是否存在紫绀将阻力型 PAH 再分为艾森曼格前期和艾森曼格期。前者系指患者虽已存在阻力型 PAH，但并无紫绀，目前认为此类患者是靶向药物治疗重点对象，经治疗后部分患者可能重获手术机会；后者即 ES。

如何将动力型和阻力型 PAH 完全分开，目前尚无统一标准。根据国际 PAH 指南，仍以 $Q_p/Q_s > 1.5$ 作为区分动力型和阻力型 PAH 标准，即 $Q_p/Q_s < 1.5$ 提示患者已进入阻力型 PAH 期。如果 PVR 明显增高，即使 $Q_p/Q_s > 1.5$ ，仍建议行急性肺血管扩张试验或堵闭试验，判断患者是否尚处于动力型 PAH 期。

第五节 先天性心脏病相关性肺动脉高压病理学变化

PAH 患者肺血管表现为血管收缩、重构和原位血栓形成，心脏呈现右心后负荷增加特征，表现为右心房肥大，右心室肥厚。肉眼可见肺动脉主干扩张，周围肺小动脉稀疏，肺小动脉血管壁明显增厚，管腔缩小甚至完全闭塞。镜下可见肺小动脉内皮细胞和平滑肌细胞增生肥大，血管内膜纤维化，中膜肥厚，管腔狭窄、闭塞、扭曲变形，呈丛状改变。原无平滑肌的细小动脉逐渐肌化：平滑肌细胞表型发生改变，分泌表型增多，弹性蛋白与胶原蛋白明显增加。成纤维细胞增生、向内皮下移行并转化为平滑肌细胞。

Heath 和 Edwards 将肺血管病理改变分为以下 6 级：

I 级：肺小动脉肌层肥厚。

II 级：肺小动脉肌层肥厚和细胞内膜增生。

III 级：内膜纤维化形成板层样改变，有时可见到早期弥漫性血管扩张。

IV 级：中层变薄和弥漫性扩张，局部丛样病变形成。

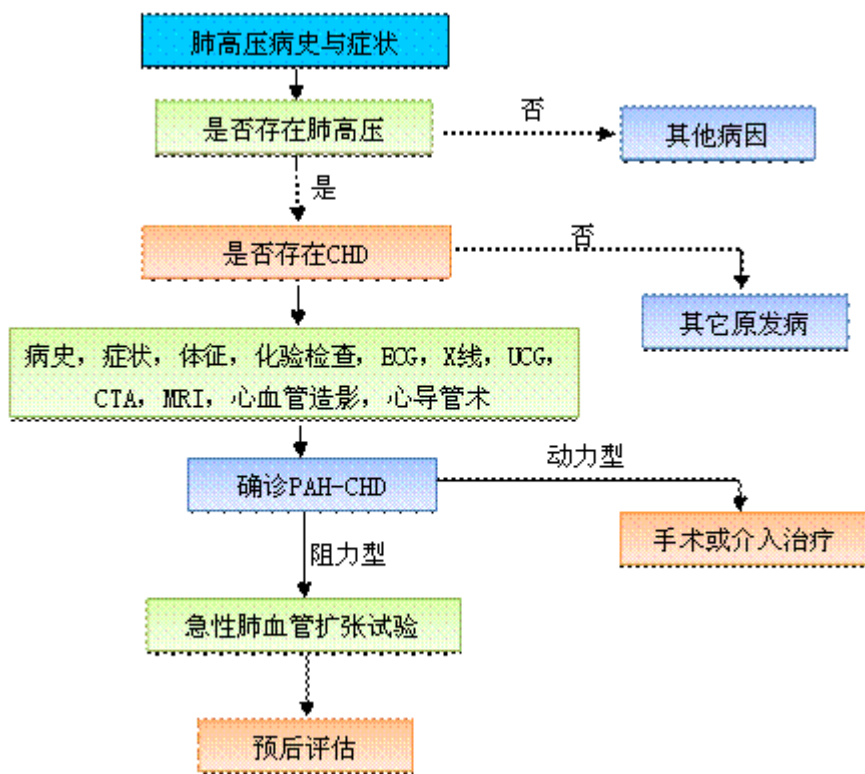
V 级：血管瘤样病变，肺小动脉内膜和中层广泛纤维化，含铁血黄素沉着。

VI 级：坏死性动脉炎。

ES 患者肺血管病理表现为丛样病变和动脉炎，即在 III 级病变以上。

第六节 先天性心脏病相关性肺动脉高压诊断流程与预后评估

1. 诊断流程（图 1）：



4. 预后评估（表 4）

表 4. 先天性心脏病相关性肺动脉高压预后评估表

	预后佳	预后差
右室衰竭临床证据	无	有
症状进展程度	慢	快
WHO 心功能分级	I、II	IV
6min 步行试验	>500m	<300m
超声心动图	无心包积液 三尖瓣环平面收	有心包积液 三尖瓣环平面收

	缩期偏移>2.0cm	缩期偏移<1.5cm
血流动力学	右心房压力<10mmHg 心脏指数>2.5 L/min/m ²	右心房压力>10mmHg 心脏指数<2.0 L/min/m ²
血浆脑钠肽或 N末端脑钠肽前体	轻度升高	明显升高

第七节 先天性心脏病相关性肺动脉高压诊断方法

一、心导管检查术

心导管检查术是通过心导管直接测量心脏各腔室和大血管腔内压力，获取血液标本测量血氧含量，通过计算肺/体循环血量和血管阻力等指标而判断 PAH 严重程度的一种检查方法，常用右心导管检查术（right heart catheterization, RHC），（为添加内容）是确诊 PAH-CHD 的金标准。

1.心导管种类：

用于右心导管检查术的心导管分成普通端孔导管和球囊导管两种，多用普通端孔导管，但 Swan-Ganz 导管在测量 PWP 时更有优势。多腔导管可同时检测右心系统多部位压力，并可用热稀释法测定心排量。

2.操作过程：

可根据年龄及耐受情况选择全身或局部麻醉，常用操作径路为股动脉和股静脉，也可根据实际情况使用桡动脉、肘静脉、锁骨下静脉和颈静脉。需要强调的是，PAH-CHD 必须

同时测量左、右心系统各腔室压力、血氧含量和 PWP。使用左心房压或左心室舒张末压替代 PWP 只是一种权宜之法，与实际值存在差距。根据标准公式计算 PVR 和 Rp/Rs 等指标，通常采用 Fick 法计算肺循环血流量（Qp）和体循环血流量（Qs）。除 PVR 和 Rp/Rs 外，肺血管阻力指数（pulmonary vascular resistance index, PVRI）也是常用指标，计算方法为 $PVR \times \text{体表面积} (\text{woods.m}^2)$ 。

二、急性肺血管扩张试验：

PAH-CHD 早期肺血管以收缩成分占主导地位，使用血管扩张剂后，肺动脉平滑肌舒张，PVR 下降。随着疾病进展，肺血管重构比例增加，血管顺应性减低，即使给予血管扩张剂，也不能使肺动脉扩张。因此，对于重度 PAH 患者，通过吸入特异性肺血管扩张剂，可评价肺血管反应性和病变严重程度，对判断患者预后具有重要作用。

1. PAH-CHD 急性肺血管扩张试验适应证：

- (1) $Qp/Qs \leq 1.5$;
- (2) $Qp/Qs > 1.5$ ，但 $PVR > 8 \text{ Woods}$ 。

2. 试剂

理想试剂应符合以下条件：①选择性作用于肺血管床，对体循环影响小；②作用迅速；③操作方便；④价格低廉；⑤容易获取。迄今为止，尚无试剂完全符合上述标准，国内常用试剂如下：

(1) 一氧化氮：NO 能降低各种 PAH 患者 PAP 和 PVR，且对体循环无明显影响。2009 年 ACCF/AHA 专家共识将 NO 作为急性肺血管扩张试验首选试剂，但吸入多大浓度能获得最大扩血管效应目前尚无定论。推荐浓度为 10-80ppm（通常 20-40ppm），吸入时间为 15min。吸入 NO 需要呼吸机支持，费用高，仪器操作复杂，而且半衰期短，需持续用药。不良反应有高铁血红蛋白形成，DNA 结构损伤，肺水肿，停药后易反弹等。中国尚未正式批准 NO 医用。

(2) 腺苷：腺苷作为标准试剂，曾广泛用于急性肺血管扩张试验，使用方法如下[8]：起始剂量 $50\mu\text{g/kg/min}$ ，每 2-3 分钟剂量增加 $25\mu\text{g/kg/min}$ ，直至患者出现不适或者达到最大剂量 $200-300\mu\text{g/kg/min}$ 。终止腺苷试验指征：①肺动脉压下降达到目标值。②体循环收

缩压下降 30%或 $<85\text{mmHg}$ 。某些患者在体循环达到上述目标之前出现不适，也应终止试验。③用药达到预期的最大剂量。④心率增加 40%以上或 >100 次/min；或者 <60 次/min 并出现低血压症状。⑤与用药前相比，右房压增加 20%-50%，或心指数减少 $>10\%$ 。⑥出现不能耐受的副作用，如恶心、潮红、头痛、胸闷等。使用腺苷时需要采用静脉泵以便控制剂量。

(3) 吸入型伊洛前列素：雾化吸入伊洛前列素可直接作用于肺血管，选择性强，对体循环影响小。剂量[8]：40kg 以下儿童， 25ng/kg/min ，40kg 以上患者 $1\mu\text{g/min}$ ，加入等体积生理盐水稀释，吸入 10min。伊洛前列素需用雾化器，副作用主要有头疼、脸红、眩晕、咳嗽等，但一般均能忍受。少见副作用有体循环血压下降和气道痉挛等，因此需监测血压和呼吸等，出现严重不适或血流动力学恶化应及时停止试验。终止试验指征：①体循环收缩压降至 90mmHg 以下；②右心房压升高 20%-50%，心脏指数减少 10%以上；③出现无法耐受的不良反应，如恶心、潮红或头痛；④达到最大药物剂量。

(4) 吸氧试验：应用面罩或鼻导管给予 100%纯氧 15-20min，也可以评估肺血管反应性。此法简便，易于操作，副作用小，费用低，但吸入高浓度氧可增加肺动脉血氧饱和度（arterial oxygen saturation, SaO_2 ）和物理溶解的氧气，导致 Fick 法计算所得肺血流量高于实际，从而低估肺血管阻力，有文献认为此试验并不能准确评估肺血管反应性，目前已不用于急性肺血管扩张试验。

3.阳性标准：

急性肺血管扩张试验阳性标准为 mPAP 下降幅度 $\geq 10\text{mmHg}$ 且绝对值降至 40mmHg 以下，心输出量（cardiac output, CO）不变或者增加。必须满足此三项标准，方可确定为阳性。该标准多用于评价非 CHD 患者，PAH-CHD 尚无统一阳性标准。一般认为吸入 NO 后 PVR 下降 33%以上患者术后出现右心衰竭可能性小，Limsuwan 则认为，PVR 和 Rp/Rs 下降大于 10%者手术预后好[11]。

4.可以考虑手术的标准：

在急性肺血管扩张试验后患者达到以下几项要求，可以考虑手术治疗[12]：

(1) PVRI 下降 20%；

- (2) Rp/Rs 下降约 20%；
- (3) 试验后 PVRI<6 Woods；
- (4) 试验后 Rp/Rs<0.3。

第八节 先天性心脏病相关性肺动脉高压的治疗

PAH-CHD 药物治疗需根据 PAH 程度决定：对于动力型 PAH 患者，手术关闭缺损是解决 PAH 根本方法；阻力型 PAH 患者不宜手术关闭缺损，目前治疗手段为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；对于直接关闭缺损危险性大的“ES 前期”PAH 患者，可先用靶向药物治疗或行封堵试验，观察血流动力学变化，然后确定治疗方案。肺移植或心肺联合移植经验有限，靶向药物治疗主要目的是防止肺血管病变进一步发展，改善右心功能，提高患者生存质量和生活质量，延长患者寿命。本共识药物治疗主要针对阻力型 PAH 患者而言。

一、基础治疗

基础治疗的主要目的是改善右心功能和防治血栓形成，对肺血管病变并无作用。

1.洋地黄类：常用制剂有地高辛和西地兰，可增强心肌收缩力，改善右心功能，并减慢心率。由于患者右心功能差，肝脏代谢能力降低，建议采用小剂量给药方式。

2.利尿剂：可以减轻右心负荷，推荐小剂量使用。对于紫绀患者，如果血红蛋白明显升高，不建议长期使用利尿剂。

3.抗凝药物：主要针对原位血栓，并防止肺小动脉血栓形成。常用药物为华法林，建议从小剂量开始使用，在监测凝血功能条件下逐渐加量，将 INR 维持在 1.5~2.5 之间，咯血患者禁用。

4.多巴胺和多巴酚丁胺：是治疗重度右心功能衰竭的首选药物，血压偏低首选多巴胺，血压较高首选多巴酚丁胺。两种药物的推荐起始剂量为 2 μ g/kg/min,可逐渐加量至 8 μ g/kg/min。根据患者具体情况可选择其中一种或联合使用。

5.其它

(1) 低氧血症：当红细胞压积超过 0.65 时，可考虑放血治疗以降低血液黏度。

(2) 慎用药物：如增加胃肠道出血风险和影响抗凝效果的药物。

(3) 吸氧：将 SaO₂ 持续维持在 90% 以上，但长期吸氧对 PAH 的作用缺乏随机对照试验证据支持，而且 ES 患者并不能从长期吸氧中获益。

(4) 心脏移植，心肺联合移植或肺移植联合心脏缺损修补术：为治疗 ES 终极手段，术后免疫排斥反应多见，尚无与靶向药物治疗比较资料。

(5) 避孕：妊娠会显著增加 ES 孕妇和胎儿死亡风险。育龄期女性应尽量避免妊娠，同时，不建议使用雌激素类避孕药以免增加深静脉血栓形成风险。

(6) 非心脏手术：ES 患者围手术期出血和血栓形成等并发症风险增加，应在有经验的专业中心进行相关治疗。

二、非靶向药物治疗

1. 肾上腺髓质素：肾上腺髓质素对肺血管紧张性与血管重构有调节作用。Nagaya 等[13]发现，重症 PAH 患者静脉注射肾上腺髓质素后心指数增加，PVR 显著降低，雾化吸入也有相似效果[14]，但缺乏长期使用的大规模、随机临床试验证据。

2. 他汀类 动物实验显示辛伐他汀能减轻甚至逆转 PAH 以及肺血管重构，有效降低 PAP[15,16]，临床研究[17]显示辛伐他汀可改善 PAH 患者心功能，降低肺动脉压。作用机制可能与改善肺血管内皮功能有关，但目前缺乏大规模、随机临床试验证据。

3. 钙拮抗剂（calcium channel blocker, CCB）：CCB 仅可使急性血管扩张试验阳性的 IPAH 患者获益，对于 CHD 合并重度 PAH，目前未发现阳性患者，不推荐使用。

三、靶向药物治疗

随着 PAH 发病分子机制研究的进展，多种靶向治疗药物相继问世。目前靶向治疗主要针对 NO、ET 和前列环素三个作用靶点，这些新型药物均具有高度肺血管选择性，可显著降低肺动脉压力而不影响或较少影响体循环血压。

1.前列环素类药物

前列环素可抑制血管平滑肌细胞生长和血小板聚集，使血管平滑肌细胞内 cAMP 增加而松弛血管。目前国内仅有吸入型伊洛前列素和贝前列素片两种制剂。

(1) 依前列醇(epoprostenol)

长期应用依前列醇治疗 NYHA 心功能 III~IV 级 PAH 患者，可改善活动能力、血流动力学及生存率，应用依前列醇治疗 PAH 患者，1、2 和 3 年生存率分别为 87.8%、76.3%和 62.8%，明显高于历史数据中的 58.9%、46.3%和 35.4%[18]。雾化吸入依前列环素对治疗 PAH 也有效 [19]，但其半衰期短，需持续吸入，浓度为 10-50ng/kg/min。

(2) 曲前列环素（曲前列尼尔，treprostinil）

曲前列环素是一种长效前列腺 I-2 类似物，作用时间长达 3h。美国批准其治疗心功能 II-IV 级 PAH 患者，欧洲批准其用于心功能 II-III 级 PAH 患者。大型随机对照试验[20]显示，皮下注射曲前列环素治疗心功能 II-III 级的 IPAH，PAH-CHD 和 PAH-CTD 患者，临床表现显著改善，运动耐力提高。最常见副作用为注射部位疼痛。

(3) 伊洛前列素（iloprost）

伊洛前列素化学性质稳定，雾化吸入后可选择性作用于肺血管。推荐剂量为 10~20μg/次，6~9/d。雾化吸入伊洛前列素治疗后 PAH 患者 2 年生存率为 91%[21]，高于历史对照人群的预期生存率 63%。

(4) 贝前列素（beraprost）

贝前列素口服可改善 PAH 患者活动能力与症状，但血流动力学与心功能分级无明显改善，疗效随用药时间延长而降低。副作用较多见，与扩张体循环血管有关，通常发生在用药起始阶段。贝前列素在日本和韩国已被批准用于 IPAH，但在美国和欧洲已停止研制。

2.内皮素受体拮抗剂 内皮素-1(endothelin-1, ET-1) 通过激活血管平滑肌细胞上的 ET-A 受体和 ET-B 受体起作用, ET-A 受体活化导致持续性血管收缩和血管平滑肌细胞增殖, 而 ET-B 受体也存在于肺血管 内皮细胞上, 可介导肺 ET 清除, 促使内皮细胞产生 NO 和前列环素。波生坦(Bosentan)是一种可同时阻断 ET-A 和 ET-B 受体的双重受体拮抗剂, 西他生坦 (Sitaxsentan) 和安立生坦 (Ambrisentan) 为选择性 ET-A 受体拮抗剂, 其中西他生坦因严重肝功能损害而退市。

(1) 波生坦 (Bosentan) 第一个获得批准用于 PAH 的口服治疗药物。多项多中心随机对照临床试验均证实该药可改善 PAH 患者的临床症状和血流动力学指标, 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[22,23]。长期随访发现, 169 例 IPAH 患者接受波生坦治疗, 长期生存率分别为 1 年 96%、2 年 89%、3 年 86%, 而其历史预测生存率分别为 1 年 69%、2 年 57%、3 年 48%。欧美指南均认为该药是针对 WHO 心功能 II-III 级 PAH 患者的一线治疗药物, 波生坦可显著改善 PAH 患者运动耐量、WHO 心功能分级以及血流动力学指标, 且患者的耐受性良好。BREATHE-5 研究显示, 波生坦可改善 ES 患者的运动能力和血流动力学, 且耐受性良好。目前波生坦对 40kg 以上患者推荐用法是初始剂量 62.5mg, 2/d, 连用 4 周后加量至 125mg, 2/d 维持治疗, 20-40kg 体重儿童剂量相应调整。

(2) 安立生坦 对 ET-A 受体拮抗作用较 ET-B 受体强 4 000 倍。目前已被多国批准用于治疗 PAH。研究显示, 安立生坦治疗 PAH 可以显著改善患者血流动力学、生活质量和生存期, 对肝功能损害的副作用影响较小 [24,25]。推荐使用方法为起始剂量 5mg, 1/d, 如耐受可调整为 10mg, 1/d。

3.磷酸二酯酶-5(phosphodiesterase-5, PDE-5)抑制剂 PDE-5 抑制剂通过抑制 cGMP 分解, 增加 NO 含量而起作用, 目前有三种制剂上市, 分别是西地那非、伐地那非和他达拉非, 但这三种药物在中国均未注册用于 PAH 治疗。

(1) 西地那非 (Sildenafil) 已于美国注册用于 PAH 治疗, 该药物对正常和病变肺组织均具有明显血管扩张作用, 而对体循环压力无明显影响, 可应用于 IPAH、PAH-CHD 和

新生儿 PAH 治疗。大规模临床试验显示，西地那非 20mg、40mg 或 80mg，3/d，于 12 周内治疗 PAH 效果相似[27]，但随着时间延长，仅有大剂量才能保持持续有效[28]。有研究显示西地那非能降低 PAP 却不能提高心功能[29]。西地那非也可用于预防停止吸入 NO 时引起的 PAP 反弹[30]。欧洲批准治疗 PAH 剂量为 20mg，3/d。

(2) 伐地那非 (vardenafil) 和他达拉非 (tadalafil) [31,32] 在慢性 PAH 患者中，伐地那非在初期显示出最大的快速效应，但缺乏西地那非和他达拉非具有的肺选择性。他达拉非对肺血管的扩张反应最为持久。与西地那非相比，伐地那非和他达拉非并不能提高动脉氧合作用，但他达拉非作为长效制剂，减少了患者用药次数。

PDE-5 抑制剂副作用包括头痛，脸红，消化不良，低血压，该类药与硝酸酯类、抗高血压药一起服用时可致严重低血压。

推荐剂量：西地那非 20mg，口服，3/d；伐地那非 5mg，口服，2/d；他达拉非 5-10mg，口服，1/d。

4.一氧化氮 NO 通过激活鸟苷酸环化酶，增加环磷酸鸟苷 (cGMP) 的生成而直接舒张血管平滑肌，同时能抑制平滑肌细胞增殖。吸入 NO 是第一个被 FDA 批准的选择性肺血管扩张剂，用于治疗新生儿持续性 PAH,需机械通气的低氧性呼吸衰竭。虽然吸入 NO 改善氧化，降低体外膜式氧合的需要，但并不降低死亡率，而且具有潜在毒性，可自发性氧化成有毒的 NO₂，甚至诱发肺水肿。

5.联合治疗 联合治疗是治疗 PAH 新观点。联合应用作用机制不同的药物，可以增强治疗效果，但具体如何联合以达到最佳效果，目前尚无明确证据，其安全性和性价比也有待进一步证实。

第二章 各论

第一节 房间隔缺损合并肺动脉高压

ASD 是指在胚胎发育过程中，房间隔的发生、吸收和融合出现异常，导致左、右心房

之间残留未闭的缺损。本病在婴儿中发病率为 2.8%-8.8%，约占所有 CHD 的 10%，占成人 CHD 的 22%-30%，男女发病率之比约 1:2。

一、房间隔缺损合并肺动脉高压患病率

ASD 患者 PAH 发生率在 16%~18%之间，男女比例 1:4，中-重度 PAH 约占 27%，因 PAH 而导致右向左分流者占 6%-13%，出现 ES 几率仅为 心室水平和肺动脉水平分流型 CHD 的 1/6[33]。预期寿命 40-50 岁，从出现症状到死亡时间为 1-19 年，平均时间 8 年 [34-36]。在 20-40 岁患者中，有 14%患者出现 PAH 后呈现进行性发展，死亡原因包括充血性心力衰竭、肺内感染、肺栓塞和猝死。此外，部分 PAH 患者即使外科手术 关闭缺损，也不能阻止 PAH 的发展[37,38]。ASD 相关性 PAH 与缺损类型、位置、大小和年龄等因素有关。

与年龄的关系：对 ASD 而言，PAH 是一种迟发性并发症，与年龄存在明显关系。虽然出现 PAH 的年龄最小为 1 岁，但儿童期因 ASD 而出现 PAH 的现象极为 少见，20 岁以下患者发生率仅 4%，20-40 岁之间发生率为 18%，而 40 岁以上患者发生率高达 40%-49.4%。以 40 岁为界限，年轻患者的 PAH 严重程度较年老者更为严重[33]。

与缺损类型和位置的关系：缺损位置对患者是否发展为 PAH 存在明显影响[34,39]。原发孔 ASD 患者 PAH 发生率可达 43%-57%；继发孔型 ASD 患者 PAH 发生率差异较大，静脉窦型缺损为 26%，中央型 ASD 为 9%。

与缺损大小的关系：理论上，缺损越大，发生 PAH 可能性越大，但在临床上，部分患者 PAH 严重程度与缺损大小并无关系，不少小型 ASD 患者也存在明显 PAH，这与 ASD 发生 PAH 的机制有关，也可能系合并 IPAH 所致。

二、房间隔缺损合并肺动脉高压的发病机制

ASD 患者 PAH 发生机制并不清楚，由动力型 PAH 转变为阻力型 PAH 可能与多种因素有关，而并非单一的左向右分流所致，但其前提条件是患者存在异常 PAH 倾向。目前认为，ASD 发生 PAH 可能存在先天性和继发性两种机制。

先天性 PAH 即患者 PAH 与胎儿肺血管发育异常有关，而继发性 PAH 与肺血管发育无明显关系，系出生后多种因素损伤肺血管而导致 PVR 和 PAP 升高。总体而言，ASD 患者 PAH 系继发性，表现为 PAP 随着年龄增长而增加，动力型 PAH 将持续数年而阻力无明显增加，或逐步缓慢升高而最终形成阻力型 PAH。少数 ASD 患者 PAH 系先天性，表现为发病年龄早，PAH 严重程度与 ASD 大小无关。在 ASD 患者中，肺血管阻力存在四种形式表现：①流量高但阻力正常；②阻力轻度升高，导致动力型 PAH，而且持久不变；③动力型 PAH，但 PVR 随年龄而增加，最终形成阻力型 PAH，肺内感染和肺栓塞是导致阻力增加的主要原因。④胎儿型肺血管床不向成人型进化，即先天性 PAH。在阻力型 PAH 患者中，10% 患者为此类型。

ASD 是本身引起 PAH 还是合并 IPAH，目前尚无明确证据[40]，但近年来的研究支持后者，即此种 PAH 系特发性，遗传背景是其发生 PAH 前提条件，而 ASD 只是巧合或是较大的卵圆孔未闭，这也是近年来 PAH 指南将小型 ASD 出现的 PAH 归类至 IPAH 中的原因[41,42]。因此，对于小型 ASD 是否实施缺损闭合术，务必考虑患者是否合并 IPAH，但对于大型 ASD，PAH 是继发于 ASD 或是与 IPAH 并存，目前尚无鉴别方法，此时患者是否应该行 ASD 闭合术，血流动力学检测就显得尤为重要。

三、临床表现与诊断

1. 临床症状 74% 的患者有各种症状，致残率随年龄增加而上升，60 岁以上患者症状严重。最早出现和最常见症状为心悸和呼吸困难。部分患者心悸系心律失常引起，但大部分是右心室过度负荷所致；呼吸困难通常随 PAH 严重程度增加而加重。由于反复肺内感染和肺栓塞，患者常有咯血。其它症状包括充血性心力衰竭、反复呼吸道感染和晕厥等。晕厥仅见于左向右分流量非常少，双向分流和右向左分流患者。部分患者还可能出现心绞痛症状，此症状与血流动力学变化无关。当患者出现 PAH 后有房性心律失常、肺动脉栓塞和右心功能不全 3 个主要并发症[43,44] ①房性心律失常，相对常见，可能因慢性容量负荷过重和右心室功能不全引起。约 40% 动力型 PAH 患者可出现心房颤动，此类患者经导管关闭 ASD 后，心房颤动发生率可降低约至 22%。②肺动脉血栓形成，与患者年龄大，心室功能不全和肺动脉血流速度慢有关，而与患者紫绀程度以及凝血功能异常无关。③右心功能不全，与 PAH 严重程度直接相关。

2.体征 常见周围型紫绀，中央型紫绀仅限于阻力型 PAH，出现中央型紫绀的平均年龄为 32 岁。肺动脉瓣区可闻及收缩期杂音，约 70% 的患者出现肺动脉瓣喷射音，第二心音分裂变窄甚至形成单一成分，约 50% 患者可闻及三尖瓣关闭不全杂音。动力型 PAH 对 ASD 体征改变较少。约 40% 患者颈静脉压力升高。

3.辅助检查

(1) 心电图：约 1/3 患者可见肺型 P 波，其中 90% 为阻力型 PAH，可见电轴右偏。在无完全性右束支传导阻滞时，阻力型和动力型 PAH 电轴偏离位置存在明显差别，大部分动力型 PAH 者电轴位于 $60^{\circ}\sim 120^{\circ}$ 之间，而多数阻力型 PAH 者电轴位于 $120^{\circ}\sim 180^{\circ}$ 之间。V1 导联 R/S 比值与 PAH 严重程度无相关关系，75%-80% 可出现 V1-V5 甚至 V6 导联 T 波倒置，但并不能区分 PAH 是阻力型还是动力型。

(2) X 线：心脏大小变化很大，通常阻力型 PAH 心胸比值小于动力型患者，肺血管床的形态并不能区分阻力型和动力型 PAH。

(3) 超声心动图：最常用的无创性检测工具，可通过三尖瓣返流速度估测肺动脉收缩压，测量左向右分流速度和大小，判断是否存在双向分流或右向左分流，测量心脏各腔室的大小，了解心脏功能。

四、血流动力学检测

由于 ASD 属于三尖瓣前病变，很少发生严重 PAH。当肺动脉压力升高至接近或者超过主动脉压力时，通常需鉴别为动力型还是阻力型 PAH，不能仅凭压力测量进行判断，必须实施全面的心导管检查，通过 PAP、PVR 和 Qp/Qs 进行判断。PAP 和 PVR 均明显升高、心房水平左向右分流极少时，建议行急性肺血管扩张试验以了解肺血管反应性，为患者治疗方案和预后提供依据。

五、治疗特异性

根据 ASD 位置、大小和血流动力学改变选择手术、介入与药物治疗。

1.对 ASD 合并高血压低阻力型 PAH，根据《常见先天性心脏病介入治疗中国专家共识》，

选择介入或手术治疗。

2.对于伴明显三尖瓣返流、房水平双向分流者，先行心导管检查，如果 $Pp/Ps \leq 0.8$ ，封堵 ASD 后，PAP 下降 25% 以上，而主动脉压力不降或下降不明显， SaO_2 升高 94% 以上，三尖瓣返流减轻，可以行介入或外科手术治疗[45]。

3.大型 ASD 伴 PVR 增加，肺小血管造影显示肺动脉发育尚可，同时 $Qp/Qs \geq 1.3$ ，可试行封堵术，如果封堵后 PAP 下降不明显，可使用带孔 ASD 封堵器进行封堵，但术后必须给予降肺动脉压药物治疗，远期疗效有待进一步观察。

4.左心室腔小者，建议使用带孔封堵器实施封堵术，以免术后出现急性左心功能不全和心律失常。对于巨大 ASD 采用带孔封堵器封堵术后随访 PAP 恢复正常者，可考虑再使用封堵器将遗留的小孔关闭。

六、预后

关于介入治疗 ASD 合并 PAH 疗效，目前有关其长期疗效的文献比较有限，但可从外科手术治疗效果中获得借鉴。Steele 等[46]分析了 25 年治疗的 40 例 PVR 明显升高者，发现 $PVRI > 15U \cdot m^2$ 时外科手术不再有任何益处。在介入治疗方面，de Lezo 等[47]对 29 例 ASD 伴 $sPAP > 40mmHg$ （平均 $65 \pm 23mmHg$ ）， Qp/Qs 为 1.8 ± 0.5 者行 ASD 封堵治疗后，随访 21 ± 14 月，超声心动图检查示 PAP 持续降低 $31 \pm 11mmHg$ ，证实部分 ASD 并 PAH 者行介入治疗安全有效。Balint 等[48]封堵 44 例 ASD 合并 PAH 患者，随访 31 个月，PAP 自 $58mmHg$ 降至 $44mmHg$ 。

目前认为，PVR 更能反映肺血管病变的严重程度，临床多以 $PVR \geq 8Woods$ 作为手术禁忌证，也有人认为， Rp/Rs 更能反映肺血管病变程度。无论 PVR 如何，当 $Rp/Rs \geq 0.4$ 时，则患者不宜行缺损关闭手术[45]。需要注意的是，ASD 封堵术后早期症状改善并不代表患者长期预后良好[37]。部分患者虽然短期内症状改善，但如果封堵术时 PVR 明显提高，则有术后 PAH 仍进行性发展的可能性。有研究显示，虽然中-重度 PAH 患者实施 ASD 封堵术后短期内患者能够存活，PAP 也呈降低趋势，但仅 43.6% 患者 $sPAP$ 可降至 $40mmHg$ 以下，有 15.4% 的患者呈现持续性重度 PAH[43]。因此，术前区分动力型 PAH 和阻力型 PAH，

以及 ASD 所致 PAH 或 ASD 合并 IPAH 非常重要，对于分流量小，双向分流或右向左分流以及 ASD 合并 IPAH 者，手术治疗有害无益。

第二节 室间隔缺损合并肺动脉高压

VSD 为最常见的先天性心脏畸形，多单独存在，亦可合并其他畸形，发生率约占成活新生儿先天性心血管疾病的 30%-40%。大缺损如不及时治疗，或在已经并发阻力型 PAH 后再行手术或介入治疗，术后常合并 PAH，并呈持续进展。

一、室间隔缺损合并肺动脉高压患病率

有关 VSD 患者 PAH 发生率报道并不一致[2, 49]。在未行手术治疗成年 VSD 患者中，出现 PAH 但未达到 ES 标准者达 11%，出现 ES 者达 28%，PAH 总体发生率达 39%；约 10%的 VSD 患者在 10 岁以前发生 ES。已行 VSD 修补术患者中，PAH 发生率约 2%，成年 VSD 患者术后 PAH 发生率约 13%。

二、室间隔缺损合并肺动脉高压的发病机制

VSD 产生 PAH 的机制参见总论，系血流增多损伤血管内皮所致。是否引起 PAH 取决于缺损大小和肺血管床状态，而不取决于缺损位置。小缺损一般不引起明显的生理异常；中型缺损患者， $Q_p/Q_s > 1.2$ ， $R_p/R_s < 0.2$ ，可致左心负荷增加，引起左心室和左心房扩大，并逐渐引起 PAH，PVR 轻度升高，右心负荷增大，临床上可有不同程度的症状；大型缺损，右心室随着 PAP 升高而受累，最终出现双向分流，甚至右向左分流而形成 ES。

三、临床表现

1. 病史 最常见首发症状是活动后气短、乏力，可有胸痛、咯血、眩晕或晕厥、干咳等。气短往往标志着右心功能不全，而当发生晕厥或眩晕时，则提示 CO 已经明显下降。多数患者 6 岁以后逐渐出现劳累后紫绀，逐步加重。首次出现症状至确诊的时间间距与预后明显相关。

2. 体格检查 可见紫绀和杵状指（趾），肺动脉瓣区可闻及收缩期或舒张期杂音，肺动脉瓣区第二心音亢进；部分患者可闻及三尖瓣关闭不全杂音。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；右室肥厚可导致剑突下出现抬举性搏动；少许患者可闻及右心室奔马律。

3.实验室检查

X线:肺动脉段凸出，肺血管影增深，晚期中心肺动脉粗大而周围肺血管影纤细；早期可见左心室增大或者左、右心室均增大，晚期右心室增大。

心电图:右心室肥厚与劳损，可伴右心房增大图形，动力型 PAH 患者多见双心室增大。

超声心动图:室间隔连续性中断以及相应的血流动力学改变。

四、治疗

VSD 合并 PAH 的治疗关键在于早期手术，一旦出现紫绀，则只有靶向药物治疗或心肺移植术等处理。

1.介入/手术治疗

介入和手术治疗适应证和禁忌证 对于婴幼儿 VSD 合并 PAH，如果心力衰竭不严重，应持续采用药物治疗 6 个月，PAP 未恢复正常范围，或虽恢复正常但患儿仍有症状，心脏仍增大，应考虑手术治疗。2 岁以上儿童凡 sPAP 大于体动脉收缩压的一半，mPAP >25mmHg，均应行介入或手术治疗[50]。欧洲 2010 版指南[51]VSD 治疗方法选择见表 5。

表 5. 室间隔缺损手术治疗适应证

适应证	推荐级别	证据水平
患者有左向右分流相关症状，无严重的肺血管疾病，应选择手术治疗	I	C

无临床症状，但存在与缺损有关的左心室过度负荷证据， 应选手术治疗	I	C
患者有感染性心内膜炎病史，应选择手术治疗	IIa	C
室间隔缺损相关的主动脉瓣脱垂并导致主动脉瓣关闭不全 者应选择手术治疗	IIa	C
室间隔缺损合并肺动脉高压， $Qp/Qs > 1.5$ ，肺动脉压力和阻力 < 体循环的 2/3(在静息状态，急性肺血管扩张试验或靶向治 疗后)者，应选择手术治疗	IIIa	C
ES，或运动后动脉 SaO_2 下降者不宜手术治疗	IIIa	C
缺损小，不位于干下，无左心室负荷过重和肺动脉高压， 无感染性心内膜炎病史，应避免手术治疗	IIIa	C

2. 靶向治疗

参见第一章第八节先天性心脏病相关性肺动脉高压的治疗。

五、预后[50, 52-56]

成年 VSD 合并 ES 常并发右心衰竭、心律失常、反常栓塞以及红细胞增多，往往在 30 多岁时死亡。VSD 合并 PAH 手术效果与年龄有重要关系，年龄小恢复好，2 岁以下患儿术后常可恢复正常，因此建议 PAH 患儿缺损修补术于生后 6 个月至 2 岁内完成，2 岁以上患儿合并重度 PAH 远期疗效不肯定。修补 VSD 过程中在补片上打孔，或采用带有阀门式的补片方法，效果并不确定。对于重度 PAH 患者，可以靶向治疗后再行手术治疗，然后继续用靶向药物治疗，但远期疗效如何，尚需长期观察。ES 患者心肺联合移植术后 1 年、5 年和 10 年生存率分别是 61%、40%和 25%，优于其他 CHD 和 IPAH。早期死亡的原因有移植心脏功能衰竭、非巨细胞病毒感染和手术并发症，占总死亡的 80%。

第三节 动脉导管未闭合并肺动脉高压

PDA 是常见 CHD 之一，约占 CHD 的 15%~20%，体重 < 1000g 的早产儿中 PDA 发

生率可达 80%[57-59], 女性多见, 男女比例约 1:3。PDA 易早期发生 PAH, 且进展迅速, 尤其是巨大型 PDA 患者, 若不及时治疗, 常引起 ES 而丧失手术机会, 甚至危及生命。

一、动脉导管未闭合并肺动脉高压患病率

PDA 患者 PAH 发病率明显高于 VSD 和 ASD, 如果不实施关闭术, 除细小型和哑型 PDA 外, 几乎均可导致 PAP 升高, ES 发生率可达 50%。由于 PDA 症状和体征明显, 均早期实施手术治疗, 导致 PAH 的确切资料极为有限。

二、动脉导管未闭合并肺动脉高压的发病机制

PDA 引起 PAH 机制与普通分流型 CHD 相同, 具体机制见总论。与 ASD 和 VSD 不同的是, PDA 患者无论收缩期还是舒张期均存在明显左向右分流, 故对肺血管影响更大, PAH 发生时间更早。此外, 在动力型 PAH 期, 由于左心系统前负荷明显增加, 患者会出现左心功能不全表现。此后随着分流量减小, 患者左心功能逐渐好转而转变为右心衰竭。

三、临床表现

临床表现取决于主动脉至肺动脉分流血量大小及是否合并 PAH。PAH 患者临床症状较明显, 如劳累后心悸、气急、乏力, 易患呼吸道感染, 并且伴有生长发育不良。肺动脉第二音增强或亢进, 产生逆向分流时, 可出现差异性紫绀, 连续性杂音消失, 仅可闻及收缩期杂音, 或收缩期杂音亦消失而代之以肺动脉瓣关闭不全的舒张期杂音 (Graham Steell 杂音)。晚期患者紫绀明显, 并可因心力衰竭而死亡。

四、辅助检查

1.心电图 典型表现为左室高电压或左室肥厚; PAP 明显升高者, 显示左、右心室均增大; 晚期呈右心室肥厚伴劳损图形。

2.胸部 X 线 常见心影增大, 多数患者示左、右心室均增厚, 左心房亦扩大。升主动脉和主动脉弓影增宽, 肺动脉段突出, 肺动脉分支增粗, 肺野充血。X 线透视下可见肺门“舞蹈”征。出现 ES 后主要表现为右心房增大和右心室肥厚。

3.超声心动图 对 PDA 合并 PAH 患者, 超声心动图诊断存在一定局限性, 因为此时肺动

脉与主动脉压力接近,难以发现典型的彩色血液分流图像[60]。另外,受其切面和视野的影响,超声心动图也很难完全观察清楚 PDA 的大小和形态。业已证实,采用频谱多普勒测量时间间隔、连续多普勒测量三尖瓣反流、肺动脉瓣反流压差及分流压差等方法,能够定性定量诊断 PAH, 并可通过观察 PDA 的分流速度计算主动脉与肺动脉间收缩期最大压差和舒张期最大压差,估测肺动脉收缩压和舒张压。

4.CT 检查 当患者 PAP 接近主动脉压力水平时,超声心动图检查因分流信号消失而易漏诊,而 CT 检查不受此干扰,尤其是三维重建后,导管的大小、解剖形态均能准确显示。

5.心血管造影 主动脉弓降部造影可以清楚显示 PDA 形状及管径,常规选择左侧位 90°造影。成人动脉导管由于钙化、挛缩,在此位置不能清楚显示时可加大左侧位角度至 100°~110°或采用右前斜位 30°加头 15°~20°来明确解剖形态。

6.封堵试验[61] 为一种治疗式诊断方法,可判断肺血管病变程度及手术后 PAH 变化。早期应用球囊堵塞法评价闭塞动脉导管后可能产生的后果,目前多直接使用 PDA 封堵器行试验性封堵。如果心导管检查 $Q_p/Q_s > 1.5$ 、 $SaO_2 > 90\%$,可考虑行试验性封堵。多数学者以试封堵后 sPAP 下降超过 30%为封堵术指标,也有人认为,如封堵后 sPAP 或平均压 mPAP 降低 20%或 30mmHg 以上, PVR 下降,而主动脉压力和 SaO_2 无下降或上升,且无全身反应,可进行永久封堵;如 PAP 升高或主动脉压力下降,患者出现心悸气短、心前区不适、烦躁、血压下降等全身反应时应立即收回封堵器,并对症处理;对于试验性封堵后 PAP 无变化、患者无全身反应、 SaO_2 及 CO 无下降者,预后难以估测,最好应用 PAH 靶向药物治疗后再行封堵。

五、预后

目前尚无 PDA 合并重度 PAH 介入治疗的多中心、大规模、长期随访研究结果,但短期效果令人满意。由于纳入标准和排除标准不统一,所以并不能以此做出定论,也没有探索出可行介入治疗的压力或者 PVR 截点值以供临床应用。

第四节 复杂先天性心脏病相关性肺动脉高压

复杂先天性心脏病（complex congenital heart disease, CCHD）是指除 VSD, ASD, PDA 和肺动脉瓣狭窄等常见简单 CHD 之外的少见先天性心血管畸形，常包括两种或多种病变，如：法洛四联症、肺动脉闭锁、大动脉转位、心室双出口、完全性房室隔缺损、主肺动脉窗、共同动脉干、单心房、单心室、肺静脉畸形引流、主动脉弓离断等，约占 CHD 的 30%。按是否合并肺动脉瓣狭窄，CCHD 可分为肺血增多型、肺血减少型、肺血正常型三类，PAH 一般见于肺血增多型 CCHD。对于 CCHD 患者，无论是否接受外科手术治疗，PAH 存在与否对患者预后起决定性作用。

一、临床类型

易并发 PAH 的 CCHD 包括：①完全性房室隔缺损；②永存动脉干；③肺血流无梗阻的单心室；④无肺动脉狭窄的完全性大动脉转位合并 VSD 或 PDA；⑤其他，如右室双出口（Taussing-Ping 畸形）、主肺动脉窗、主动脉弓离断等。

二、病理生理特点

CCHD 大多合并较大或多水平体-肺分流，更易出现 PAH，发病年龄早，往往一出生时就存在严重 PAH，并进行性加重。如果 PAP 等于或超过体循环压力，将出现双向分流或右向左分流。PAH 程度除与分流水平、体-肺分流量、分流持续时间等因素相关外，还与病变血流动力学特点密切相关 [63-65]。

三、临床表现

CCHD 合并 PAH 的临床表现取决于心脏畸形导致的血流动力学异常及 PAH 程度，较轻患者可长期无症状。常见症状包括心慌、气促、活动耐量下降、甚至有胸痛、咯血、呼吸困难、晕厥等症状，婴幼儿表现为喂养困难，生长发育迟缓。与简单 CHD 不同，CCHD 患者 PAH 症状一般出现较早。

四、临床诊断

1. 病史

有 CHD 病史，严重时有晕厥、紫绀等表现，以婴幼儿多见。由于其血流动力学改变较大，肺血管受损出现较早，往往婴幼儿即出现严重 PAH。

2.体格检查

体征与不同疾病种类有关。可见心前区隆起，搏动增强；胸骨左缘第 2-4 肋间闻及分流性杂音，肺动脉第二音亢进。有时肺动脉瓣区可闻及舒张期杂音，三尖瓣区可闻及收缩期杂音。与 ES 相同，晚期主要是右心功能衰竭表现。

3.常规检查

X 线:早期心影增大，肺血明显增多，肺动脉段凸出；晚期中心肺动脉明显扩张，外围肺纹理稀疏，心影增大反而不明显。不同畸形心影可有不同特征。

心电图:左室肥厚或右心室肥厚与劳损，可伴心房增大。

超声心动图:可发现心内畸形及 PAH 征象，并可估测 PAP。

4.影像学检查

多排螺旋 CT:对血管畸形诊断准确度高，但不能提供血流动力学资料。

心脏 MRI:可通过多角度成像完成 CHD 解剖诊断，同时也可评价右心室质量、体积、功能和血流量，并具有高度的可重复性，目前认为具有应用价值的 MRI 标志包括室间隔曲度的改变、右心室射血分数、右心室体积等无创方法测量心脏功能指数等[66]。

心血管造影:是复杂先心病诊断的金标准，可确诊相应的心血管畸形及肺动脉发育情况。

五、治疗

治疗关键在于适当时机进行药物和手术治疗，其中药物是其基础治疗，对无手术适应证的患者，应选择药物治疗，包括对症治疗和针对 PAH 的靶向治疗。无论是何种治疗，均需要根据患者自然病程状态和个体情况仔细考虑风险-受益比。

1.支持治疗

包括改善心功能、吸氧、抗凝、对症支持治疗等，主要为手术创造条件。利尿剂使用

指征是右心室容积超负荷，通常表现为颈静脉压升高，下肢水肿和腹部膨隆。由于低氧血症可能导致肺血管收缩，绝大多数专家推荐通过吸氧使 SaO₂ 维持在 90% 以上。地高辛可用于右心衰竭、低心输出量和房性心律失常患者。

2. 手术治疗

对于合并明显分流的 CCHD，一旦发现应在体重允许条件下尽早手术，防止发生严重 PAH，最适手术年龄为出生后 1~3 个月。非 ES 患者宜早期对原发畸形进行外科解剖矫治，消除分流；对于合并中、重度 PAH 患者，肺动脉环缩术（Banding 术）是常用姑息手术方法，适用于新生儿、婴幼儿肺血增加有 PAH 趋势或有明显 PAH 但目前条件不能根治或不适合立即根治者。严重 PAH 患者唯一有效的治疗方法是心肺联合移植或肺移植同时修补心脏缺损。

3. 靶向药物治疗

参见第一章第八节先天性心脏病相关性肺动脉高压的治疗。

六、预后

预后较简单分流性 CHD 差，如不早期干预，仅有少数患者能存活至成年。预后与心脏畸形复杂程度和治疗时机密切相关（见表 6）。单纯分流畸形，婴幼儿期外科解剖矫治术较好，严重 PAH 阶段则预后欠佳，成人患者即使手术也预后不佳。

表 6. 常见复杂先天性心脏病相关性肺动脉高压的分类及预后（非 ES 期）

疾病名称	诊断方法	主要分流水平	最佳手术时间	手术方式	预后
完全性房室隔缺损	UCG/RHC	房、室水平	3-12 个月	缺损修补 + 瓣膜成形 / Banding 术	较好

永存动脉干	Angio/RHC	肺动脉、室水平	2-3 个月	修补 VSD, 带瓣管道重建肺动脉—右室通道	一般外管道晚期需更换
无肺窄的单心室	Angio/RHC	房、室水平	3-12 个月	方坦类手术/Banding 术	一般, 难以解剖矫治
无肺窄的大动脉转位合并 VSD	Angio/RHC	室水平	3-12 个月	动脉调转手术	一般, 解剖矫治难度大
右室双出口 (Taussing-Ping 畸形)	Angio/RHC	室水平	1-3 个月	动脉调转+VSD 修补/Banding 术	一般
主肺间隔缺损	UCG/RHC	肺动脉水平	3-12 个月	体外循环下修补/介入治疗	良好
主动脉弓离断	CT、MRI/RHC	肺动脉、室水平	3-12 个月	一期解剖根治	良好

第五节 围手术期相关性的肺高压

PH 可发生于 CHD 演变过程中的各个阶段, 是决定手术时机、手术方式的重要因素之一。手术创伤和体外循环 (cardiopulmonarybypass, CPB) 会诱发全身炎症反应综合征, 导致肺血管内皮细胞受损, 血栓素 A2、ET-1 等缩血管的细胞因子增多, PVR 增高, 诱发 PAH[67]。

一、术后反应性肺高压和肺高压危象

先天性体循环至肺循环分流相关性 PAH 患者术后 ET-1 下降至正常水平需要 48h 左右 [68,69]。这些患者大多术前 PVR 已经升高，加上手术创伤和 CPB 影响，术后早期 (< 30d) PAP 高于正常，称为术后反应性肺高压 (reactive pulmonaryhypertension, RPH) [70]。术后 RPH 以及肺高压危象 (pulmonary hypertensioncrisis, PHC) 是 CHD 术后早期常见并发症及死亡原因[71,72]。随着手术技术和治疗方法的改进，RPH 和 PHC 的发生率由上世纪八十年代的 31%降至上世纪九十年代的 6.8%；同时，死亡率由 71%降至 29%。近期报道显示致命性 PH 及 PH 危象已明显减少，发生率分别为 2%和 0.7%，但完全性房室间隔缺损伴 Down's 综合征发生率仍偏高。

二、临床表现

RPH PAP 增高，严重者可出现右心衰竭，表现为颈静脉怒张，肝脏增大，腹水，腹壁静脉显露，尿量减少，听诊肺动脉第二音亢进。

PHC 系 PAP 迅速上升，达到或超过体循环压力，导致 CO 和 SaO₂ 明显下降所致。一旦出现 PHC，临床症状急剧恶化，表现为严重低心输出量综合征。SaO₂ 下降，高碳酸血症，代谢性酸中毒，患儿出现紫绀[73]。听诊肺动脉第二音亢进，心脏杂音变轻。

三、诊断

1. 诊断标准

术后 RPH 海平面安静状态时 mPAP≥25mmHg。

PHC PAP 急剧升高，超过体动脉压力，伴或不伴有体动脉压力下降；CO 和 SaO₂ 明显下降。

2.术前高危因素

(1) 年龄(按病种分类): >6 m (TGA/TAPVC/PTA/IAA/SV), >1 y (CAVC/DORV), >2 y (VSD/PDA), >4 y (ASD)。

(2) 临床表现 :呼吸道感染减少,伴心功能(活动量)降低;渐进性青紫, $SaO_2 < 95\%$ (不吸氧时)。

(3) 辅助检查 :胸部 X 线 心影缩小,肺动脉段突出。

心电图 电轴右偏,右心室肥厚。

超声心动图 心室、心房、大血管水平双向分流,以右向左分流为主。

肺小动脉造影 肺动脉分支管径细且不齐,末梢蜷曲,毛细血管充盈差。

心导管检查 $P_p/P_s > 0.75$, $Q_p/Q_s < 2$, $PVR > 9$ woods, $PWP < 12$ mmHg[7]。

3.确诊

虽然心导管检查是指导制定科学治疗方案的重要手段,但由于心导管检查操作的危险性和条件要求,临床上大多用无创手段来评估 mPAP。根据中华医学会小儿外科学分会胸心外科学组制定的各类 CHD 手术安全无创评估方法[74],在无创评估中,需双心室修补的患儿得分 >8 分、单心室修补的患儿 >6 分为外科手术高危人群,这类患儿在围术期较易出现 RPH 和 PHC,推荐术前行心导管检查。双心室修补的患儿,心导管检查得分 ≤ 4 分可行外科根治术,5-7分可由外科医师决定行姑息术或根治术,在外科手术中需进行必要的技术处理,如保留心房水平分流,VSD补片上行单向开孔活瓣等。鉴于经过 PAH 靶向治疗后 PVR 持续下降,从而获得手术指征并成功实施修补术的报道少见[75,76],心导管检查得分 ≥ 8 分的患儿不建议行根治手术治疗。单心室修补的患儿由于最终拟实现 Fontan 循环,正常甚至低于正常的 PVR 是手术成功关键,故心导管评分 ≤ 4 分的患儿若 ≤ 6 个月可随访观察, >6 个月可行 BCPS 手术或 TCPC 术。5-7分患儿建议行肺动脉环缩术,术后每

3 个月随访 1 次，根据随访结果决定是否需行 BCPS 术或 TCPC 术，>8 分的患儿暂不考虑 BCPS 术或 TCPC 术。

四、治疗

术后 RPH 和 PHC 重在预防，预防方法见表 7。治疗主要包括支持疗法、选择性肺血管扩张剂和联合治疗等。

表 7. 反应性肺高压和肺高压危象预防策略

推荐	避免
解剖纠治	残余解剖问题
创建或保留心房水平右向左分流	右心衰竭时心房水平无分流
镇静 / 止痛	激惹 / 疼痛
中度过度通气	呼吸性酸中毒
中度碱中毒	代谢性酸中毒
足够的吸入氧浓度	肺泡缺氧
正常的肺容量	肺不张或肺过度膨胀
适宜的血细胞比容	血细胞比容过高
正性肌力药物支持	低心排、冠状血管灌注不足
血管扩张剂	血管收缩剂、后负荷增加

1. 支持治疗

(1) 解剖因素 如存在明显残余分流、残余梗阻、瓣膜反流，必要时再次手术纠正。PHC 时保留心房水平右向左分流可维持一部分心排血量。

(2) 镇静、镇痛、松弛肌肉 术后 2-3d 内保持患者绝对安静，在机械通气中除常规应用咪唑安定、万可松等镇静剂与肌松剂外，芬太尼或舒芬太尼持续静脉给药 (0.5-2 ug/kg/h) 亦是有效措施之一。

(3) 机械通气 PH 患者术后机械通气需要维持 48-72h，通常应维持适当过度通气和良好的氧合，但也不能过分追求过度通气，大潮气量可引起机械通气相关肺损伤。呼气末正压 (positive end expiratory pressure, PEEP) 对改善氧合，防止肺不张发生十分重要，常规设定压力 4~6cm 水柱以防止肺泡萎陷。

(4) 碱化血液 酸中毒是一种潜在的肺血管收缩剂。机械通气不良，伴酸中毒或高碳酸血症会增加 PVR。血 pH 值 < 7.31, PaCO₂ > 53 mmHg, PVR 将增加 2 倍以上。反之，机械通气至血 pH 值 ≥ 7.5, 可降低婴儿 PVR。至关重要的是，机械通气期间，血 pH 值是影响 PVR 的有效因素，而非 PaCO₂。临床上可通过碱化血液 (静脉推注 5% 碳酸氢钠 2ml/kg/次)，将血 pH 值维持在 pH 值 7.45-7.55 之间以降低 PVR。

(5) 最佳血细胞比容 血细胞比容对 PVR 影响大于体循环阻力，一般维持血细胞比容 35%-45%。

(6) 正性肌力药物支持 氨力农和米力农是 CHD 术后应用较广的正性药物，兼有扩张血管和舒张心室作用。氨力农半衰期 2-4h，但对肝、肾具有毒副作用。米力农优点为半衰期短，对 PH 和低心排患者，比高剂量儿茶酚胺有明显优势，可增加心指数，降低 PAP、心房压力以及心肌氧耗量。

2. 肺血管扩张剂

因负性肌力作用和体循环阻力下降可加重病情，CCB 不推荐用于儿科病例。其他传统的血管扩张剂如妥拉唑啉、苯氧苄胺 (酚苄明)、硝普钠、异丙基肾上腺素、前列腺素 E1

等，因缺乏肺血管选择性，临床已不作为一线治疗药物。对于体-肺分流相关性 PAH，针对不同发病环节的特异性肺血管扩张剂只有少量随机对照试验报道[77-82]，对于这类患者的治疗更多取决于专家经验[83]，常见使用药物见表 8。

表 8.治疗反应性肺高压和肺高压危象常用血管扩张剂

	剂量	途径
一氧化氮	5-80 ppm	吸入
伊洛前列素	30-80 ng/kg/min, q4-6h	气雾吸入
	1-8 ng/kg/min	静脉
波生坦	2-4 mg/kg/d,q12h	口服
西地那非	0.3-0.5 mg/kg/次, q4-6h	口服
伐地那非	0.2-0.3mg/kg/d, q12h	口服
腺苷	50-100 ug/kg/min	静脉
异丙基肾上腺素	0.01-0.02 ug/kg/min,q4h	静脉
米力农	0.25-1 ug/kg/min	静脉

3.注意事项

对于存在肺静脉回流梗阻或左心室功能不全患儿，禁止使用 NO、伊洛前列素等急性肺血管扩张剂，推荐使用起效相对缓慢的肺血管扩张剂，如 ET 受体拮抗剂和 PDE-5 抑制剂等，使左心房有充分时间接纳来自肺静脉回流的血液。对于主动脉缩窄、主动脉弓中断合并 VSD 者，因术前存在体-肺分流引起的肺充血和左心梗阻引起的肺淤血性 PH，早期

PVR 就可能明显升高，术后仍可存在 PH。由于左心系统发育不良可能小，术后仍可应用伊洛前列素、NO 等急性肺血管扩张剂。

第六节 术后迟发性肺动脉高压

迟发性 PAH 是相对于术后 RPH 而言，这类患者因术前即存在重度 PAH，术后虽然无 PHC 发生，但 PAP 未完全降至正常，经过一段时间后 PAH 再次加重而出现右心衰竭症状。因此，真正意义上的迟发性 PAH 并不存在，应称之为术后持续性 PAH 更为合适。即使极少数患者术后 PAP 完全降至正常然后再发生 PAH，也可能与术前 PAH 关系不大，而是 IPAH 表现。因临床习惯，本共识仍称之为迟发性 PAH。对于术后迟发 PAH 如何界定，目前并不明确，鉴于部分患者术后 RPH 的存在，本共识认为，以术后 6 个月 mPAP 仍然高于 25mmHg 作为术后迟发 PAH 时间界限较为合适。

一、发生率

外科修复术后迟发 PAH 发生率，现有统计资料较少。注册研究显示，间隔缺损矫正手术后 PAH 发生率为 2%-3%，VSD 关闭术后 PAH 发生率约 2%，继发孔 ASD 术后发生率约 3%^[2,64,84]。

二、临床类型

临床对 CHD 术后迟发性肺高压了解不多，与术后 RPH 的区别在于，虽然成功渡过术后早期阶段（≥6 个月），但 PAH 继续发展或持续存在。根据手术方式，可分为两种：

1.完全矫正术后 指 CHD 外科矫治术后 PAH，可在术后即刻、几个月或几年后出现 PAH，同时没有残余分流或与外科手术相关的后遗症。

2.不完全矫正术后 包括功能性单心室行 BCPS 和 TCPC 术后。

三、致病因素

肺血管床功能和结构状况是决定患者症状和预后的关键因素。术后迟发性 PAH 可能与手术时机过迟、误判手术可能性、右心室后负荷长期作用导致结构重塑不可逆转等有关。CHD 患者可能还隐藏有造成 PAH 的其他多种因素，包括长期体循环后负荷增加使左心室肥厚、左侧房室舒张功能不全、瓣膜异常、肺静脉高压或梗阻。主要致病因素包括以下几种：

1.与外科手术相关的危险因素 缺氧、酸中毒、刺激交感神经和手术牵拉，均可导致肺血管阻力增加；过度通气和肺不张也可增加肺血管阻力；术后采用 PEEP 较大时，PVR 增加，但中度 PEEP 可逆转肺水肿和肺不张，降低 PVR；适当过度通气将血液 pH 值提高到 7.5，可降低婴儿 PVR。

2.与麻醉相关的危险因素 虽然个体反应不同，一些麻醉药也可影响肺循环阻力。早期报道氯胺酮可增加肺血管阻力，但只要保持正常通气则不会增加肺血管阻力[4]。

3.与体外循环相关的因素 CPB 可以引起肺血管内皮功能紊乱，肺循环阻力增高。

4.与介入治疗相关的因素 导管操作不当导致肺血管损伤；由于渗透压高于血浆，或者粘度较高，造影剂可损伤肺血管内皮细胞，加重 PAH 病情。

四、预后

预后很差，预期寿命甚至短于未手术的 CCHD 和 ES 患者，较 ES 患者累计生存时间短，平均为 1.3 年。

五、治疗

参见第一章第八节先天性心脏病相关性肺动脉高压的治疗。

参考文献

1. Galie N, Manes A, Palazzini M, et al. Management of pulmonaryarterial

hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs*. 2008; 68: 1049–1066.

2. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol*. 2007; 120: 198–204.

3. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2007;115:1039-1050

4. Adatia I, Kothari SS, Feinstein JA. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest*. 2010; 137 (Suppl):52S–61S.

5. Diller GP, Dimopoulos K, Kafka H, et al. Model of chronic adaptation: right ventricular function in Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J*. 2007;9(Suppl H)H:54-60.

6. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J*. 1998;19:1845–1855.

7. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30:2493-2537.

8. Zhang DZ, Zhu XY, Meng J, et al. Acute hemodynamic responses to adenosine and iloprost in patients with congenital heart defects and severe pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2011;147:433-437.

9. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:13S–24S.

10. Beghetti M & Tissot C. Pulmonary Hypertension in Congenital Shunts. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1179-1193.

11. Limsuwan A, Khosithseth A, Wanichkul S, et al. Aerosolized iloprost for pulmonary vasoreactivity testing in children with long-standing pulmonary hypertension related to congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;73:98-104.

12. Lopes AA, O'Leary PW. Measurement, interpretation and use of haemodynamic

parameters in pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2009;19:431-435.

13. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Haemodynamic and hormonal effects of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. *Heart*. 2000;84:653-658.

14. Nagaya N, Kyotani S, Uematsu M, et al. Effects of adrenomedullin inhalation on hemodynamics and exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2004; 109 :351-356

15. Nishimura T, Faul JL, Berry GJ , et al. Simvastatin attenuates smooth muscle neointimal proliferation and pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002, 166:1403-1408.

16. Girgis RE, Li D, Zhan X, et al. Attenuation of chronic hypoxic pulmonary hypertension by simvastatin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003; 285:938-945.

17. Kao PN. Simvastatin treatment of pulmonary hypertension: an observational case series. *Chest* 2005;127: 1446-1452.

18. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002;106:1477-1482.

19. Benza RL, Seeger W, McLaughlin VV, et al. Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:1327-1333.

20. Sadushi-Koli i R, Skoro-Sajer N, Zimmer D, et al. Long-term treatment, tolerability, and survival with sub-cutaneous treprostinil for severe pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:735-743.

21. Olschewski H, Hoeper MM, Behr J, et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2010;104:731-740.

22. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006;114:48-54.

23. Berger RM, Beghetti M, Galiè N, et al. Atrial septal defects versus ventricular septal defects in BREATHE-5, a placebo-controlled study of pulmonary arterial hypertension

related to Eisenmenger's syndrome: a subgroup analysis. *Int J Cardiol.* 2010;144:373-378.

24. Badesch DB, Feldman J, Keogh A, et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ther.* 2012;30:93-99.

25. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2011;107:1381-1385.

26. McGoon MD, Frost AE, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest.* 2009;135:122-129.

27. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353:2148-2157.

28. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest.* 2011;140:1274-1283.

29. Borgdorff MA, Bartelds B, Dickinson MG, et al. Sildenafil enhances systolic adaptation, but does not prevent diastolic dysfunction, in the pressure-loaded right ventricle. *Eur J Heart Fail.* 2012 Jun 22. [Epub ahead of print]

30. Matamis D, Pampori S, Papathanasiou A, et al. Inhaled NO and sildenafil combination in cardiac surgery patients without out-of-proportion pulmonary hypertension: acute effects on postoperative gas exchange and hemodynamics. *Circ Heart Fail.* 2012;5:47-53.

31. Arif SA, Poon H. Tadalafil: a long-acting phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Clin Ther.* 2011;33:993-1004.

32. Buckley MS, Staib RL, Wicks LM, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors in management of pulmonary hypertension: safety, tolerability, and efficacy. *Drug Healthc Patient Saf.* 2010;2:151-61.

33. Besterman E. Atrial septal defect with pulmonary hypertension. *Br Heart J.* 1961;23: 587-598.

34. Vogel M, Berger F, Kramer A, et al. Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with atrial septal or sinus venosus defects. *Heart.* 1999;82:30-33.

35. Craig RJ, Selzer A. Natural history and prognosis of atrial septal defect. *Circulation.* 1968;37:805-815.

36. Campbell M. Natural history of atrial septal defect. *Br Heart J.* 1970; 32: 820–826.
37. Attie F, Rosas M, Granados N, et al. Surgical treatment for secundum atrial septal defects in patients >40 years old. A randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:2035-2042.
38. O'Donnell C, Ruygrok PN, Whyte K, et al. Progressive pulmonary hypertension post atrial septal defect device closure-early symptomatic improvement may not predict outcome. *Heart, Lung and Circulation.* 2010;19:713-716.
39. Sachweh JS, Daebritz SH, Hermanns B, et al. Hypertensive pulmonary vascular disease in adults with secundum or sinus venosus atrial septal defect. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:207-213.
40. Therrien J, Rambihar S, Newman B, et al. Eisenmenger syndrome and atrial septal defect: nature or nurture? *Can J Cardiol.* 2006;22:1133-1136.
41. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009;34:1219-1263.
42. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WP, et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J.* 2004;24:371-374.
43. Providência R, Botelho A, Quintal N, et al. Pulmonary hypertension in patients with ostium secundum atrial septal defect--is it related to echocardiographic complexity? *Rev Port Cardiol.* 2009;28:1087-1096.
44. Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patient foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:302-309.
45. Sánchez-Recalde á, Oliver JM, Galeote G, et al. Atrial septal defect with severe pulmonary hypertension in elderly patients: usefulness of transient balloon occlusion. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:860-864.
46. Steele PM, Fuster V, Cohen M, et al. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease--long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation.* 1987;76:1037-1042.
47. de Lezo JS, Medina A, Romero M, et al. Effectiveness of percutaneous device occlusion for atrial septal defect in adult patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J.*

2002;144:877-880.

48. Balint OH, Samman A, Haberer K, et al. Outcomes in patients with pulmonary hypertension undergoing percutaneous atrial septal defect closure. *Heart*. 2008;94:1189-1193.

49. Engelfriet PM, Duffels MG, Miller T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*. 2007;93:682-687

50. 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: 589-595.

51. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31:2915-2957.

52. Serino G, Giacomazzi F, et al. Pulmonary arterial hypertension in adult patients with congenital heart disease. *Pediatr Med Chir*. 2010;32(6):274-279

53. Engelfriet PM, Duffels MG, Miller T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*. 2007;93:682-687.

54. Farber HW, Foreman AJ, Miller DP, et al. REVEAL Registry: Correlation of Right Heart Catheterization and Echocardiography in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Congest Heart Fail*. 2011;17:56-64.

55. Roos-Hesselink JW, Meijboom F J, Spitaels SE, et al. Outcome of patients after surgical closure of ventricular septal defect at young age: longitudinal follow-up of 22-34 years. *Eur Heart J*. 2004;25:1057-1062.

56. Mendelof EN, Meyers BF, Sundt TM, et al. Lung transplantation for pulmonary vascular disease. *Ann Thorac Surg*. 2002; 73:209-217.

57. Ashmore PG. Patent ductus arteriosus. In: Arciniegas E, ed. *Pediatric Cardiac Surgery*. Chicago: Year Book Medical Publish, 1985:113-117.

58. Rowe RD. Patent ductus arteriosus. In: Keith JD, Rowe RD, Vlad P, eds. *Heart disease in infancy and childhood*. 3rd ed. New York: Macmillan, 1978: P418-451.

59. Mullins CE. Patent ductus arteriosus. In: Garson A, Bricker JT, McNamra DG, eds. The science and practice of pediatric cardiology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990:1055-1069.
60. Krichenko A, Benson LN, Burrows P, et al. Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. *Am J Cardiol.* 1989; 63:877-880
61. Yan C, Zhao S, Jiang S, et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with severe pulmonary arterial hypertension in adults. *Heart.* 2007;93:514-518.
62. 吴清玉. 心脏外科学. 济南: 山东科学技术出版社, 2003.
63. Friedman WF. Proceedings of National Heart, Lung, and Blood Institute pediatric cardiology workshop: pulmonary hypertension. *Pediatr Res.* 1986;20:811-824.
64. Beghetti M. Congenital heart disease and pulmonary hypertension. *Rev Port Cardiol.* 2004;23:273-281.
65. Granton JT, Rabinovitch M. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease. *Cardiol Clin.* 2002;20:441-457.
66. Van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2007;28:1250-1257.
67. Seghaye MC. The clinical implications of the systemic inflammatory reaction related to cardiac operations in children. *Cardiol Young.* 2003;13: 228-239.
68. Song FL, Luo HH, Liu F. Perioperative observation of plasma endothelin in patients with congenital heart disease with pulmonary hypertension underwent open heart surgery. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2001; 26: 379-380.
69. Kageyama K, Hashimoto S, Nakajima Y, et al. The change of plasma endothelin-1 levels before and after surgery with or without Down syndrome. *Paediatr Anaesth.* 2007; 17: 1071-1077.
70. Hopkins RA, Bull C, Haworth SG, et al. Pulmonary hypertensive crises following surgery for congenital heart defects in young children. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1991; 5:628-634.
71. Atz AM, Lefler AK, Fairbrother DL, et al. Sildenafil augments the effect of inhaled

nitric oxide for postoperative pulmonary hypertensive crises. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 124: 628–629.

72. Polderman FN, Cohen J, Blom NA, et al. Sudden unexpected death in children with a previously diagnosed cardiovascular disorder. *Int J Cardiol.* 2004; 95: 171-176.

73. Lindberg L, Olsson AK, Jogi P, et al. How common is severe pulmonary hypertension after pediatric cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 123: 1155-1163.

74. 中华医学会小儿外科学分会胸心外科学组. 小儿先天性心脏病相关性肺动脉高压专家共识. *中华小儿外科杂志.* 2011.4

75. Jing ZC, Jiang X, Wu BX, et al. Vardenafil treatment for patients with pulmonary arterial hypertension: a multicentre, open-label study. *Heart.* 2009; 95: 1531-1536.

76. Schwerzmann M, Zafar M, McLaughlin PR, et al. Atrial septal defect closure in a patient with “irreversible” pulmonary hypertensive arteriopathy. *Int J Cardiol.* 2006; 110: 104-107.

77. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 800-804.

78. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 346: 896-903.

79. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1496-1502.

80. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 2049-2056 .

81. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation.* 1999; 99: 1858-1865.

82. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial

hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 169:441-447.

83. Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009; 53: 733-740.

84. Bando K, Turrentine MW, Sharp TG, et al. Pulmonary hypertension after operations for congenital heart disease: analysis of risk factors and management. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996; 112: 1600-1607.

共识起草专家：朱鲜阳 张端珍

核心专家团（按姓氏汉语拼音排序）

高 伟 顾 虹 胡大一 华益民 黄奕高 李 奋

马依彤 秦永文 宋治远 王广义 王慧深 吴炳祥

伍伟锋 徐仲英 徐卓明 杨天和 张端珍 张伟华

张玉顺 张智伟 赵世华 周达新 朱鲜阳