

小儿先天性心脏病相关性肺高压诊断和治疗 (专家共识)

中华医学会小儿外科学分会胸心外科学组
前言

肺高压(pulmonary hypertension, PH)是指在海平面安静呼吸时由右心导管检查测得的肺动脉平均压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP) ≥ 25 mmHg。肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是指孤立的肺动脉压力增高,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相关疾病导致肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)增高,表现为肺动脉压力升高而肺静脉压正常,诊断标准是在 PH 的基础上同时伴有肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) < 15 mmHg,跨肺压(transpulmonary gradient, TPG) > 12 mmHg。先天性心脏病(先心病)在我国的发病率约为 0.7%~0.8%,每年新增先心病患儿约 20 万人。PH 可发生于小儿先心病演变过程中的各个阶段,且是决定手术时机、手术方式的重要因素之一,甚至是导致死亡的危险因素。PH 的治疗策略因其病程缓急而异。治疗危及生命的 PH 着重于围术期的管理策略,而慢性 PH(包括特发性)的治疗新策略则偏重于基因学和血管生物学的突破,包括血管的重新生长、修复或重构,甚至肺内异常血管正常化演变。

为了便于读者了解某一诊疗方法的价值或意义,本草案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荟萃分析。

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。

1 先心病相关性 PH 分类

先心病相关性 PH 可分为:先天性体循环至肺循环分流相关性 PAH,肺静脉高压,术后反应性 PH 及 PH 危象,腔肺吻合术后(正常或轻微升高的肺血管阻力),以及术后迟发性 PH。

2 先天性体循环至肺循环分流相关性 PAH

长期的先天性体循环至肺循环分流引起血管内皮功能失调,扩张肺血管的物质如一氧化氮和前列环素减少,而缩血管物质内皮素-1(ET-1)及血栓素 A2 增多,肺血管平滑肌细胞肥厚,肺血管丛状改变以及内膜纤维化、血管闭塞,从而发生器质性肺血管病变, PVR 增高^[1]。其病理变化可分为三个阶段,最初为肺血流增多、正常阻力、高压状态,即高动力性 PH(hyperkinetic pulmonary hypertension, HPH),严格来说,此阶段患儿并不应该诊断为 PAH,因为 PAH 的诊断必须包括 PCWP < 15 mmHg,而大缺损引起分流的患儿 PCWP 一般都 > 15 mmHg;第二阶段为肺血流增多、高阻力、高压状态,即达到先天性体循环至肺循环分流相关性 PAH 诊断;第三阶段则为不可逆的肺血流减少、高阻力、高压状态,即 Eisenmenger 综合征(图 1)。随着外科技术的发展,患儿的手术年龄越来越小,婴儿期即行根治术也成为现实,从而防止了此类患儿肺血管病变的进展。

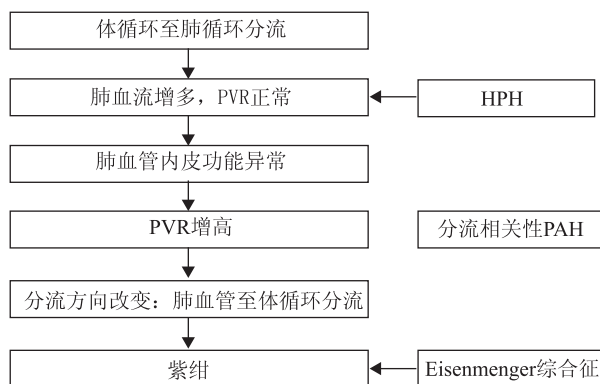


图 1 先天性体循环至肺循环分流相关性 PAH 病理生理演变

2.1 临床分类

先天性体循环至肺循环分流相关性 PAH 根据临床、病理-病理生理分类可有以下类别(表 1)。

表 1 分流相关性 PAH 的临床分级^[2]

2.1.1 Eisenmenger 综合征

包括所有由于大量体肺分流所致 PVR 增高引起的双向分流或逆向分流,从而出现紫绀、红细胞增多等症状。

2.1.2 体肺分流相关性 PAH

中至大型缺损的患儿 PVR 轻度或中度增高,大量体肺分流仍存在,安静时无紫绀。

2.1.3 小型缺损伴 PAH

某些小型缺损(通常超声心动图提示 VSD<1cm/m²、ASD<2cm/m²)(注:缺损大小与体表面积之比)合并 PAH 患儿,临床上与特发性 PAH(IPAH)相似。

2.1.1 Eisenmenger 综合征

Eisenmenger 综合征指患儿长期存在大量体循环至肺循环分流,致 PVR 增高,达到或超过体循环阻力(systemic vascular resistance, SVR),造成逆向分流,从而出现紫绀、红细胞增多等症状等一系列临床症候群。引起 Eisenmenger 综合征的患儿分流水平通常在三尖瓣后(心室和大血管水平),患儿由于心输出量下降可出现晕厥、房性心律失常。心衰症状标志着患儿病程已进入终末期,预后极差^[3]。该阶段患儿活动耐量明显下降,呼吸困难;支气管动脉扩张可引起咯血;血液粘滞度增加,可出现血栓栓塞性事件^[4]如脑卒中、肺栓塞。同时,Eisenmenger 综合征的患儿也是脑脓肿、感染性心内膜炎、肺炎的高危人群。此外,由于心功能衰竭所致肾小球缺氧、缺血,可导致肾功能不全。

2.1.2 体肺分流相关性 PAH:患儿虽然已存在 PVR 增高,仍存在大量的体循环至肺循环分流,安静时无紫绀,这类患儿分流水平通常在三尖瓣前(心房水平)。患儿在晚期可有紫绀,通常是由于右心室衰竭引起右房压增高,导致肺循环至体循环分流。

2.1.3 小型缺损伴 PAH:患儿出现 PVR 增高但无法用缺损导致的分流量来解释,且临床表现类似于 IPAH,目前病因未明。严格来说,小型缺损伴 PAH 可能更适合归类于 IPAH。

2.2 病理-病理生理分类(表 2)

2.2.1 类别

引起分流相关性 PAH 最常见的是 VSD,其次是 ASD 及 PDA。VSD 患儿 10%在 2 岁以后可演变成 Eisenmenger 综合征。在有较大缺损的患儿中,如几乎所有永存动脉干的患儿,50%的 VSD 患儿及 10% ASD 患儿将出现 PAH^[6]。静脉窦缺损的 ASD 患儿比继发孔型 ASD 患儿合并 PAH 的概率高(16% vs 4%)^[7]。三尖瓣前分流因其只引起右室、肺循环容量超负荷,比引起左室、肺循环容量、压力超负荷的三尖瓣后缺损出现 PAH 的发生率小。

2.2.2 分流量

从解剖学角度,可将缺损分为小型至中型缺损、大型缺损。超声心动图不仅可以了解缺损的大小,而且可提示不同大小缺损所引起的血流动力学效应,小型缺损的两侧存在压力阶差,而大型缺损则无明显压力阶差。

2.2.3 是否存在心外畸形

若患儿合并 21 三体综合征,则出现肺血管梗阻性病变早于无 21 三体综合征的患儿^[8]。

2.2.4 纠治状态

有些患儿在外科手术后仍有严重 PAH。目前对于这些患儿是否在术前已有不可逆的肺血管病变或是在手术后肺血管病病变仍在进展尚不明确。

表 2 分流相关性 PAH 的病理-病理生理分类^[5]

类别
三尖瓣前单一水平分流
房间隔缺损
继发孔缺损
静脉窦型缺损
原发孔缺损
肺静脉无梗阻的完全性肺静脉异位引流、部分肺静脉异位引流
三尖瓣后单一水平分流
室间隔缺损
动脉导管未闭
多水平分流
多分流来源及主要分流来源
复杂先心病
完全性房室间隔缺损
永存动脉干
肺血流无梗阻型单心室生理
大血管错位合并室间隔缺损(无肺动脉狭窄)或/和动脉导管未闭
其他
大小(若存在 1 个以上缺损,需评估每个缺损大小)
血流动力学分类(Qp/Qs)
限制性(缺损两侧存在压力阶差)
非限制性
解剖分类
小型至中型(VSD<1cm/m ² 、ASD<2cm/m ²)
大型(VSD≥1cm/m ² 、ASD≥2cm/m ²)
分流方向
体循环至肺循环分流
肺循环至体循环分流
双向分流
伴随畸形
修补状态
未修补
部分修补(手术方式、手术时年龄)
完全修补(手术方式、手术时年龄)
自行关闭

2.3 诊断

2.3.1 临床表现

2.3.1.1 症状

患儿早期在 HPH 阶段因肺血流增多,可出现反复呼吸道感染,喂养困难,安静时气促明显。中晚期的患儿可出现活动耐量下降,呼吸道感染次数减少,喂养困难好转,症状似乎“减轻”,但患儿存在活动耐量下降,出现紫绀。患儿如有眩晕或晕厥,提示患儿心输出量(Cardiac output, CO)已下降。

2.3.1.2 体征

早期心前区有典型的心脏杂音,P₂亢进,心脏扩大,后期右心扩大可导致心前区隆起,肺动脉压力升高可出现 P₂亢

进;肺动脉瓣收缩早期喷射性喀喇音;三尖瓣区的收缩期杂音;晚期右心功能不全时出现颈静脉充盈或怒张、下肢浮肿和紫绀。

2.3.2 辅助检查

2.3.2.1 心电图

早期患儿心电图可提示左室占优势,前侧壁导联 q 波存在,后期出现右室肥厚,电轴右偏前侧壁导联 q 波消失。晚期可出现快速性房性心律失常^[9]。

2.3.2.2 胸部 X 线片检查

患儿早期因存在大量左向右分流,出现心影增大、肺血管扩张,肺野外侧带可见较粗的肺血管纹理。到病变后期或 Eisenmenger 综合征时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。

2.3 超声心动图

超声心动图是筛查 PAH 最重要的无创性检查方法,无右室流出道梗阻、肺动脉狭窄时,肺动脉收缩压(sPAP)等于右室收缩压(RVSP)。按照改良柏努力公式, $RVSP = 4 \times (\text{三尖瓣反流流速})^2 + \text{右房压}^{[10]}$ 。右房压可以用标准右房压 5~10 mmHg 计算。此外可以通过肺动脉瓣反流流速来评估肺动脉舒张压。 $dPAP = 4 \times (\text{肺动脉瓣反流流速})^2 + \text{左房压}$ 。

对于三尖瓣后的体肺分流型先心病,可以根据血流通过缺损的流速来评估 PAH。无左、右室流出道及主动脉狭窄、肺动脉狭窄时,体动脉收缩压 = 左室收缩压,因此血流通过缺损的流速(V)平方×4即为左右室压差,又因为 $sPAP = RVSP$,故可通过体动脉收缩压-4V²即为 sPAP。

此外,超声心动图可发现心内缺损、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;尚可评估病情严重程度和预后:包括右房压、左右室大小、三尖瓣收缩期位移(TAPSE)、心肌做功指数(MPD)以及有无心包积液等。

2.3.2.4 心脏 MRI

可以直接评价右室大小、形状和功能等,还可测量每搏量、CO、肺动脉扩张度^[11]。心脏 MRI 是随访期间评价右心血流动力学参数的重要无创手段,如与基线比较,每搏量下降、右室舒张末期容积增加、左室舒张末期容积减少,提示患儿预后较差。

2.3.2.5 右心导管检查

右心导管检查不仅是确诊 PAH 的金标准,也是指导制定科学治疗方案重要的手段。可了解肺动脉收缩压、舒张压、平均压,右房压、肺小动脉楔压、PVR 及 CO。对于体肺分流型先心病患儿的 CO 计算应采用 Fick 方法。

2.3.2.6 急性肺血管扩张试验

右心导管检查过程中,给予患儿吸入或注射特定的急性扩血管药物[腺苷(adenosine)、伊洛前列素(iloprost)],观察试验前后患儿的 CO、平均肺动脉压力以及 PVR 的变化(表 3)。试验阳性的定义:试验后 mPAP < 40 mm Hg,同时 mPAP 下降程度 > 10%,CO 在正常范围,PVRI < 6 wood. u. m²。对于体肺分流相关性 PAH 的患儿来说,急性肺血管扩张试验阳性的意义并不限于该患儿是否能使用钙通道阻滞剂(CCB)治疗,更重要的是提示患儿有无手术指征。

2.4 治疗

2.4.1 一般治疗

2.4.1.1 适量运动

主治医师应根据每一位患儿的具体情况制定个性化的运动方案,运动以不引起明显的气短、眩晕、胸痛为宜。且必须在患儿无症状、能量充足的前提下进行。不可在饭后或者极端气温的情况下运动(循证医学证据:III类,证据水平:C)。

2.4.1.2 预防感染

先天性体肺分流相关性 PAH 的患儿是患肺炎、感染性心内膜炎的高危人群。这些感染会加重病情进展,并可能导致死亡。推荐这类患儿接种肺炎球菌疫苗(循证医学证据:I类,证据水平:C)。

2.4.2 支持治疗

2.4.2.1 放血疗法

若患儿出现血细胞比容(Hct) > 65%,并有高血粘度的症状如:头痛、耳鸣、眩晕、视物模糊、注意力不集中、感觉异常、肌痛等,需考虑放血,按 5 ml/kg(最大 250 ml)匀速放血,同时输入等量的生理盐水或葡萄糖溶液。每年放血疗法不应超过 2~3 次(循证医学证据:IIa类,证据水平:C)。

2.4.2.2 氧气吸入

氧气吸入对于 Eisenmenger 综合征患儿的疗效目前仍有争议^[12]。若吸氧后动脉血氧饱和度能上升大于 5%~10%,则提示吸氧能够改善低氧血症,推荐这类患儿长期给予氧气吸入(循证医学证据:IIa类,证据水平:C)。

2.4.2.3 抗凝治疗

目前在 Eisenmenger 综合征患儿中是否应用抗凝药物仍有争议。但是口服华法林可用于肺动脉血栓形成且无咯血史的患儿,以及出现室上性心律失常、心力衰竭以及需长期留置中心静脉导管的患儿(循证医学证据:IIa类,证据水平:C)。

2.4.2.4 利尿剂

患儿出现明显右心功能不全症状,如中心静脉压升高、下肢浮肿、胸腔积液等,应给予利尿剂治疗。治疗期间需维

表 3 急性肺血管扩张试验药物

药物	给药途径	半衰期	起始剂量	剂量调整方法
腺苷	静脉注射	5~10s	50mcg · kg ⁻¹ · min ⁻¹	每 2min 增加 25mcg · kg ⁻¹ · min ⁻¹ ,至最大剂量(200~300mcg · kg ⁻¹ · min ⁻¹)或最大耐受量
伊洛前列素	雾化吸入	5~25min	50ng · kg ⁻¹ · min ⁻¹	持续吸入 10min
一氧化氮	吸入	15~30s	10ppm	持续吸入 5min,可增加至 20ppm

持内环境稳定,避免电解质紊乱、脱水以及 Hct 增高(循证医学证据:I类,证据水平:C)。

2.4.2.5 心律失常

Eisenmenger 综合症的患儿较少发生室性心律失常,室上性心律失常较为常见,不推荐 I 类抗心律失常药和 β 受体阻滞剂,因其负性肌力作用较大。地高辛可减慢心室率,不降低心肌收缩力,因此这些患儿可考虑服用地高辛控制心室率(循证医学证据:IIb 类,证据水平 C)。

2.4.2.6 钙通道阻滞剂

目前不推荐 CCB 用于所有儿科病例。CCB 的负性肌力作用以及体循环阻力下降可加重病情恶化(循证医学证据:III 类,证据水平:C)。

2.4.3 肺血管扩张剂

15 年以来针对不同发病环节的特异性肺血管扩张剂陆续研发成功后,大量多中心随机试验报道了各类肺血管扩张药物的疗效。目前已上市的肺血管扩张剂有:前列环素及其衍生物、内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶 5 抑制剂。但对于体循环至肺循环分流相关性 PAH,只有少量随机对照试验报道^[13-18]。对于这类患儿的治疗更多取决于专家的经验^[19]。

2.4.3.1 前列环素类

静脉注射用依前列醇是第一个在欧美上市的前列环素类药物,其对于 Eisenmenger 综合征患儿,能改善血流动力学以及活动耐量,(循证医学证据:IIa 类,证据水平:C),但是患儿必须留置中心静脉输液通道,增加了栓塞率和脓毒血症的危险^[20,21]。贝前列环素是唯一能口服的前列环素类药物,在一项随机试验中^[15],IPAH 患儿在服用贝前列环素 3 个月后活动耐量明显增加。但是对于先天性体循环至肺循环分流型 PAH,贝前列环素的疗效仍不明确。

伊洛前列素是前列环素的衍生物,与前列环素具有相同的疗效,Peter 等^[22]证实伊洛前列素能增加 cAMP,有效降低 PVR,吸入伊洛前列素可替代一氧化氮(nitric oxide,NO)治疗,相比 NO,吸入伊洛前列素更加安全,且避免了 NO 停用后的反跳现象。对于 Eisenmenger 综合征来说,目前口服和吸入的前列环素类药物疗效仍在研究状态^[23]。

2.4.3.2 内皮素受体拮抗剂

内皮素受体拮抗剂波生坦(Bosentan)已经有多项多中心随机对照临床试验结果发表,BREATHE-5^[24](Bosentan Randomised Trial of Endothelin Antagonist THERapy)是第一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照试验,评估波生坦对于 Eisenmenger 综合征患儿血氧饱和度、肺循环和体循环血流动力学,活动耐量试验的疗效。证实波生坦能有效降低 PVR、肺动脉压力,增加活动耐量。Rosenzweig 等^[25]通过对儿童应用波生坦的长期随访显示,46%的患儿心功能状况好转,44%的患儿没有恶化,同时也验证了儿童中应用波生坦的安全性。波生坦减少缩血管物质,起效时间慢,非急性扩张肺血管,也可用于单心室生理围术期 PVR 增高的患儿^[26]。因此,推荐 Eisenmenger 综合征、心功能 III 级的患儿

接受波生坦治疗(循证医学证据:I类,证据水平:B)。波生坦的主要副作用是肝功能损伤,Suntharalingam 等^[27]通过滴定法验证波生坦的肝脏毒性时发现,基础转氨酶水平、女性以及结缔组织病是应用波生坦时肝脏毒性的危险因素。美国 FDA 规定应用波生坦的患儿至少每月检测肝功能,肝功能明显异常的患儿不能应用波生坦。口服波生坦的目标剂量为:<10 kg 7.8125 mg bid po; 10~15 kg 15.625 mg bid po; 15~20 kg 31.25 mg bid po; 20~40 kg 31.25~62.5 mg bid po; 40~60 kg 62.5~125 mg bid po。具体给药方法:最初 2~4 周剂量为目标剂量的一半,如果患儿耐受良好,增加至目标剂量。

2.4.3.3 磷酸二酯酶 5 抑制剂

西地那非(sildenafil)已于 2005 年在美国批准用于治疗 PH。在一项小型随机对照试验中^[28],10 例 Eisenmenger 综合征患儿在服用西地那非后活动耐量增加。Palazzini 等^[29]对 22 名先天性体循环至肺循环分流相关性 PAH 患儿服用西地那非后进行疗效评估(其中 18 名患儿为 Eisenmenger 综合征),在患儿接受西地那非治疗 4 个月后,血流动力学以及活动耐量均得到改善。Humpl 等^[30]完成了一项儿童 PAH 口服西地那非 12 个月的单药临床试验,14 例 PAH 患儿在口服西地那非前行心导管检查以及 6min 步行试验(6-minute walking test,6MWT)。服用后 6 周、3 个月、6 个月、12 个月再次进行 6MWT,平均 10.8 个月后复查心导管。结果提示服用西地那非 12 个月后 6MWT 增加了 55%。在 9 例完成心导管复查的患儿中,PVR 下降了 25%。多数报道均表明西地那非治疗 PAH 患儿的耐受性相当好。Eisenmenger 综合征患儿可考虑使用西地那非治疗(循证医学证据:IIa 类,证据水平:C)。口服西地那非的剂量为:0.35-0.5 mg/kg tid po。

2.4.4 外科手术

年龄因素是肺血管病变的高危因素,毫无疑问,大分流尤其是三尖瓣后分流或复杂体循环至肺循环分流型先心病的患儿诊治越晚,那么其存在肺血管梗阻性病变的可能性越大。表 4 根据我们以往的经验,总结了各类体循环至肺循环分流型先心病患儿的推荐手术年龄。在此范围内,患儿处于 HPH 状态。对于此类患儿,若诊断明确, $Q_p/Q_s > 2$,PCWP > 15 mmHg, $PVRI < 4 \text{ wood} \cdot \text{u} \cdot \text{m}^2$,有左室容量超负荷的临床依据,则手术关闭缺损,阻止左向右分流即达到治疗目的(循证医学依据:I、证据水平:B)。而某些分流相关性 PAH(即临床分类中的 B 型)患儿的手术指征需结合每一小

表 4 各类体循环至肺循环分流型先心病推荐手术年龄

病种	年龄
ASD,无梗阻的 PAPVC	<4 岁
无梗阻的 TAPVC	<2 岁
VSD/PDA	<2 岁
TOF/MAPCAs,PA/VSD/MAPCAs	<2 岁
CAVSD、无肺血流梗阻的单心室	<6 个月
APW,PTA,单侧肺动脉起源于升主动脉	<6 个月
Taussig-Bing 畸形, d-TGA/VSD	<3 个月

表 5 各类体循环至肺循环分流型先心病手术安全性的无创评估(不推荐新生儿期应用)

分值	症状
0	喂养困难
+1	无
+2	一直存在
0	喂养困难好转
+1	活动量
0	正常
+1	下降
0/+1	体征
0	杂音
+1	响
0	由响变轻
+1	轻
0	SpO ₂
+1	非青紫型先心病
+2	≥95%
0	<95%
+1	鼻导管吸氧后≥95%
+2	鼻导管吸氧后<95%
0	青紫型先心病
+1	鼻导管吸氧后上升≥5%
+1	鼻导管吸氧后上升<5%
0	浮肿、胸腔积液、腹水
+1	无
0	有
+1	年龄
+1	建议手术年龄内
+2	建议手术年龄外
+1	≤建议手术年龄上限 1.5 倍
+2	>建议手术年龄上限 1.5 倍
+1	21 三体综合征
0	辅助检查
+1	胸部正位片
+2	正常心影大小, 肺血管无扩张
+1	心影增大, 肺血管扩张, 肺野外侧带可见肺血管纹理
+2	心影稍扩大、正常心影或心影缩小, 肺血管扩张后骤然缩小(截断现象)
0	ECG
0	三尖瓣前分流
+1	无右室大
+1	右室大
0	三尖瓣后分流
+1	左室大
+2	双室大
+2	右室大
0	超声心动图
0	估测肺动脉压
+1	能估测, 无 PH
+1	能估测, 有 PH
+2	三尖瓣前分流
+2	三尖瓣后分流
0	不能估测 PH
+1	主肺动脉无增宽(<1.0 倍升主动脉内径)
+2	主肺动脉无明显增宽(1.0~1.5 倍升主动脉内径)
+2	主肺动脉明显增宽(≥1.5 倍升主动脉内径)
0	应用肺血管扩张剂
+2	否
0	是

(+), Rp/Rs<0.67、Qp/Qs>1.5 的患儿可考虑手术(循证医学依据:IIa、证据水平:B)^[31]。根据目前全国各大儿心脏中心的具体情况,我们制定了各类体循环至肺循环分流型先心病手术安全的无创评估及心导管评估表(表 5、6)。我们认为,若患儿在无创评估中,能实现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容易出现反应性肺高压及肺高压危象,推荐这类患儿应在术前行心导管检查。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,在外科手术中进行必要的技术处理,如保留心房水平分流,室间隔缺损补片上行单向开孔活瓣等。经肺血管扩张药物靶向治疗的患儿肺血管持续阻力下降,具备手术指征成功进行外科修补术后的报道目前仍少见^[32,33]。因此,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实现 Fontan 循环,正常甚至低于正常的肺血管阻力是手术成功的关键因素,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保护肺血管,术后每 3 个月进行随访,根据随访结果决定是否需行 BCPS 术或 TCPC 术,>8 分得患儿目前暂不考虑 BCPS 术或 TCPC 术。我们拟在多个儿心脏中心应用表 5、表 6 来了解患儿是否需要行心导管检查、有无手术指征,增加循证医学证据,以提高证据水平。

表 6 各类体循环至肺循环分流型先心病手术安全性的无创评估

双心室修补方案分值	Qp/Qs(肺血流无梗阻)	单心室修补方案分值
0	>2.0	+1
+1	1.5~2.0	+2
+2	1.2~1.5	+3
+3	<1.2	+4
0	mPAP(mmHg)	0
0	<20	+1
+1	20~25	+2
+2	25~40	+3
+3	40~70	+4
0	>70	+4
0	PCWP(mmHg)	0
+1	>15	+1
+2	12~15	+2
+3	9~12	+3
0	<9	+3
0	PVRI(woods. u. m ²)	0
0	<3	+1
+1	3~5	+2
+2	5~7	+3
+3	7~9	+4
0	>9	+4
0	急性扩血管试验	0
+1	阳性	+1
0	阴性	+1
0	肺小动脉造影	0
+1	肺小动脉扩张, 毛细血管充盈好	+1
+1	肺小动脉僵硬、毛细血管充盈差, 呈“岛屿”状	+1

儿心脏中心内外科诊治经验慎重进行外科手术或介入治疗适应证的选择^[34,35]。比如国外有报道认为急性扩血管试验

2.4.5 心肺移植

虽然肺血管扩张剂发展迅速,但是目前的靶向治疗仍不能治愈该疾病,仅能改善血流动力学,并延缓症状发展,改善活动耐量,提高生存质量。因此,心肺移植具有不可比拟的优势。目前适用于心功能 III 级或 IV 级伴严重低氧血症的 Eisenmenger 综合征患儿^[36]。但是,心肺移植的供体来源极为有限,儿科范围内适用的供体更是凤毛麟角。

3 肺静脉高压

小儿先心病引起的肺静脉高压是由于左心房压增高,左心室高充盈压所致,即肺静脉高压是肺高压的主要决定因素,究其原因可能是二尖瓣病变、肺静脉病变,术后左心室的收缩和舒张功能不全引起的限制性左心室充盈,导致左心房压升高,进而引起肺静脉高压,经肺循环还可以进一步影响到右心室功能不全和肺动脉压力升高。根据 $P(\text{压力}) = R(\text{阻力}) \times f(\text{流量})$,心脏病肺静脉高压主要是由于肺血管阻力升高而引起的肺高压,有别于分流性先心病是由于分流而引起的肺高压。

此类肺静脉高压的代表性疾病有:梗阻性的完全性肺静脉异位引流(total abnormal pulmonary venous connection, TAPVC),因其肺静脉异位引流至右心房,类似于分流性先心病的肺高压,但更主要的原因是肺静脉回流梗阻,导致大量的血流淤滞于肺血管,所致的 PVR 增高,同时也会经肺循环影响右心房压。TAPVC 术后因肺静脉吻合口狭窄而引起的肺静脉梗阻,导致肺淤血、PVR 升高。一般而言,这些患儿因为术前左心得不到充分的肺静脉回流血液的充盈,左心发育会稍小,左心功能受损。此外还有严重的先天性二尖瓣反流(mitral reflux, MR)、二尖瓣狭窄(mitral stenosis, MS)、三房心、室间隔完整的主动脉弓中断(Interrupted Aortic Arch, IAA)、主动脉缩窄(coarctation of the aorta)同样会引起左房压力升高,致使肺静脉回流困难而引起肺静脉高压。先心病术后左心室舒张功能不全的严重程度^[37,38],二尖瓣反流程度^[38]以及左心室的功能均与肺高压的程度有相关性。

3.1 诊断

术前行超声心动图检查以 TR、PI 或者残余分流方向及流速来推算肺动脉压力。对于 TAPVD 而言术前判断肺静脉回流有无梗阻至关重要。对于 MR 而言,需要评估 MR 程度,反流面积,反流束方向和肺静脉开口的关系,二尖瓣环的大小,左心房大小。对于 MS 而言,需要评估狭窄程度,二尖瓣环的大小,左心房大小。

术后可以放置左心房测压管,中心静脉测压管来评估左心和右心的功能。术后超声心动图检查以 TR、PI 或者残余分流方向及流速来推算肺动脉压力。对于 TAPVC 术后还可以结合心脏 CT 检查来评估新的肺静脉吻合口的大小,肺静脉血流速度。术后胸部 X 线平片检查是否存在肺渗出、肺淤血的征象。

3.2 治疗

3.2.1 支持治疗

解剖纠治避免新的肺静脉吻合口狭窄。避免 PVR 升高,尽快解除肺不张、气胸、胸腔积液、肺出血等。正性肌力药物支持如米力农、多巴胺。镇静、镇痛、肌肉松弛,适量过度通气(小潮气量、高频率通气,适当 PEEP,维持 PaCO_2 35 mmHg, pH 7.45~7.55),氧气吸入(维持 $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg),适宜的 Hct(35%~45%)。

3.2.2 肺血管扩张剂

对于肺静脉高压的治疗有别于分流相关性 PAH 的治疗,对于存在肺静脉回流梗阻,左心室功能不全的患儿,禁止使用如 NO、伊洛前列素等急性肺血管扩张剂。因为,此类药物在短时间内扩张肺血管效果较强,致使大量肺血流无法在短时间内回流至左心房,导致血流淤滞于肺血管床,甚至造成急性左心衰,肺水肿。所以对于此类患儿我们推荐使用起效相对缓慢的肺血管扩张剂,如内皮素拮抗剂(波生坦),和磷酸二酯酶 5 抑制剂(西地那非和伐地那非)等,缓慢扩张肺血管,使左心房有时间充分接纳来自肺静脉回流的肺血流。对于主动脉缩窄、主动脉弓中断合并室间隔缺损的患儿来说,术前存在体循环至肺循环分流引起的“肺动脉高压”以及左心梗阻引起的“肺静脉高压”使这部分患儿肺血管阻力在早期就可能明显升高,术后仍可存在 PH,有些患儿可出现肺高压危象。由于这些患儿左心系统发育不良的可能较小,术后仍可应用伊洛前列素、NO 来治疗。

4 术后反应性 PH 及 PH 危象

体外循环和手术创伤是诱发全身炎性反应综合症的强效刺激因素。肺血管的炎性反应表现为肺血管内皮细胞损伤,血栓素 A_2 (thromboxane A_2 , TXA_2)、内皮素 1(endothelin-1, ET-1)等强烈收缩肺血管的细胞因子增多,因此肺循环阻力增高^[39]。有报道先天性体循环至肺循环分流相关性 PAH 的患儿术后 ET-1 下降至正常水平需要 48 h 左右^[40,41]。这些患儿术后早期由于术前 PVR 已经升高以及体外循环引起的肺血管内皮细胞损伤、肺血管收缩等原因引起术后早期(<30 d)肺动脉压力仍高于正常,即术后反应性 PH(reactive pulmonary hypertension, RPH)^[42]。术后 RPH 以及 PH 危象(pulmonary hypertension crisis, PHC)是先天性体循环至肺循环分流型心脏病术后早期常见的并发症及死亡原因^[43,44]。PHC 表现为肺动脉压力迅速上升、达到或超过体循环压力,体循环压力下降,左房压下降,心率增快,中心静脉压上升,肝脏增大,尿量减少,肺交换功能下降,动脉血氧饱和度下降,高碳酸血症,代谢性酸中毒,患儿出现紫绀^[45]。

因此 RPH 及 PHC 患儿易出现低氧血症、各种心律失常、胸腔积液、心包积液、低心排出量综合征(low cardiac output syndrome, LCOS)、肺部感染等并发症,进一步引起多脏器功能不全(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),严重影响了患儿的早期生存率,加重了患儿家庭和社会的精神和经济负担。

4.1 诊断

术后 RPH 和 PHC 的诊断主要依赖术后推荐使用 4F

或 5F Swan-Ganz 导管或肺动脉测压管直接读取肺动脉压力值,在无条件行术后肺动脉实时测压时,可多次行超声心动图检查以 TR、PI 或者残余分流方向及流速来推算肺动脉压力。肺动脉测压管的放置指征:术后即刻 $P_p/P_s > 0.5$ 以及术后易发生 PHC 的高危人群,如:大型 VSD、CAVSD、PTA、大型 PDA、APW、PTA、d-TGA/VSD、无肺血流梗阻的 DORV。肺动脉测压管的放置方法:术毕心脏复跳后,经右心室流出道放至肺动脉总干,右心室流出道切口以“U”字缝合固定。

4.2 治疗

4.2.1 支持治疗

解剖纠治避免严重瓣膜反流,三尖瓣后残余分流。PHC 时保留心房水平分流的右向左分流可维持一部分心排血量。避免 PVR 升高,尽快解除肺不张、气胸、胸腔积液、肺出血等。正性肌力药物支持如米力农、多巴胺。镇静、镇痛、肌肉松弛,适量过度通气(小潮气量、高频率通气,适当 PEEP,维持 P_aCO_2 35 mmHg, pH 7.45~7.55),氧气吸入(维持 $P_aO_2 > 60$ mmHg),适宜的 Hct(35%~45%)。

4.2.2 肺血管扩张剂

Limsuwan 等^[46]报道伊洛前列素用于先心病术后 PHC,若常规治疗无法避免患儿发生 PHC,则给予吸入伊洛前列素 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。12 例接受先心病手术、PVR 增高的患儿中,有 8 例发生一次或多次 PHC,吸入伊洛前列素后,平均肺动脉压(mPAP)由 48 ± 15 下降至 30 ± 8 ($P = 0.012$),动脉血氧饱和度由 $(82 \pm 17)\%$ 上升至 $(93 \pm 12)\%$ ($P = 0.012$),吸入前平均体动脉压为 (59 ± 12) mmHg,吸入后为 (64 ± 10) mmHg ($P = 0.16$)。我国也有伊洛前列素用于先心病术后 PAH 的报道,对于术中停体外循环后 $P_p/P_s > 0.5$ 的 16 例患儿吸入伊洛前列素 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后, mPAP、sPAP、 P_p/P_s 、 R_p/R_s 、TPG 均显著下降^[47],推荐吸入伊洛前列素的剂量为:每次 $30 \sim 80 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 注射用水稀释至 2 ml,雾化吸入 10min,每日 6~9 次。相比传统的吸入 NO,通过呼吸机雾化吸入伊洛前列素更加方便,易于控制剂量,毒副作用小,不容易出现反跳,改善 CO 的作用更加显著^[48-50]。另外国外有研究表明静脉注射伊洛前列素的疗效与依前列醇相当^[51],对于脱离呼吸机后不能配合吸入治疗的患儿来说,静脉应用可解决这一问题。静脉应用伊洛前列素需从中心静脉泵入,对于 RPH 的患儿,起始剂量 1 ng/kg·min,可逐渐加量至 4 ng·kg⁻¹·min⁻¹,对于 PHC 的患儿可给予 5~8 ng·kg⁻¹·min⁻¹。因此,专家一致推荐心脏外科术后 RPH 和 PHC 应用吸入和静脉泵入伊洛前列素治疗。病情稳定后,逐渐过渡至口服肺血管扩张剂,如波生坦、西地那非、伐地那非等。

5 腔肺吻合术后(正常或轻微升高的 PVR)

如果患儿的右心室收缩功能很微弱,那么即便轻微升高的 PVR 也会使肺血流有明显减少,功能性单心室的患儿上腔静脉肺动脉吻合术(bidirectional cavopulmonary shunt, BCPS 术)或全腔肺吻合术(total cavopulmonary connection, TCPC 术)后是这类血流动力学状态的典型代表。这些患儿

在术后肺循环无血泵支持,故正常或低于正常的 PVR 是这些患儿手术成功的关键因素,若能有效降低这些患儿的 PVR,能够改善患儿的心功能分级、增加活动耐量、改善血氧饱和度^[52]。

5.1 诊断

无肺动脉前向血流的 BCPS 患儿在排除吻合口梗阻、McGoon 比值 < 1.2 即肺动脉发育不良因素以外符合: CVP > 20 mmHg、 $SpO_2 < 80\%$ 、 $PVRI > 2 \text{ Wood} \cdot \text{u} \cdot \text{m}^2$ 、术后 1 周胸腔引流流量仍 $> 5 \text{ ml}/\text{kg} \cdot \text{d}$ 或新出现胸腔积液、浮肿、腹水(除外脓胸、乳糜胸、血胸)。

TCPC 患儿在排除吻合口梗阻因素以外符合: CVP > 20 mmHg、TPG > 10 mmHg、 $SpO_2 < 90\%$ (未开窗 TCPC)、 $SpO_2 < 85\%$ (开窗 TCPC)、行开窗 TCPC 术后患儿超声心动图提示板障右向左分流速度 $> 1.5 \text{ m}/\text{s}$ 、术后 1 周胸腔引流流量仍 $> 5 \text{ ml}/\text{kg} \cdot \text{d}$ 或新出现胸腔积液、浮肿、腹水(除外脓胸、乳糜胸、血胸)。

5.2 治疗

5.2.1 支持治疗

这些患儿本身缺乏肺循环血泵,因此一旦出现浮肿、胸闷、颈静脉充盈等症状,即应给予利尿剂治疗。患儿由于腔静脉血流缓慢,因此推荐应用阿司匹林 1~5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 进行抗凝治疗,维持 INR 1.5~2.5(循证医学证据:I 类,证据水平:B)^[53]。Paul 等^[54]认为,TCPC 术后 2 年内的患儿应用肝素/华法林抗凝与应用阿司匹林抗凝效果之间无明显差异。若吸氧后动脉血氧饱和度能上升大于 5%~10%,则提示吸氧能够改善低氧血症,推荐这类患儿长期氧疗。

5.2.2 肺血管扩张剂

5.2.2.1 前列环素类

前列环素较少用于围手术期的 TCPC 患儿,有报道贝前列素可降低术前已有 PAH 的患儿 PAP 和 PVR^[55]。依前列醇可在术后应用于防止停止 NO 引起的反跳性 PVR 增高^[56]。由于 BCPS、TCPC 术后的患儿临床上较早撤离呼吸机、拔出气管插管。患儿可因不能配合吸入治疗、胃肠道淤血引起药物吸收不足等原因,造成口服或吸入药物效果不满意。可考虑术后早期短期静脉应用伊洛前列素来降低 BCPS、TCPC 术后患儿的 PVR。专家推荐:BCPS、TCPC 术后高危患儿,静脉应用伊洛前列素,起始剂量 1 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,可逐渐加量至 4~8 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

5.2.2.2 内皮素受体拮抗剂

波生坦应用于 BCPS 或 TCPC 术后亦有报道。多个临床中心试验结果提示波生坦可改善 BCPS 或 TCPC 术后患儿的临床症状,改善活动耐量^[26],且能有效降低 PVR 以及 PAP^[57,58]。但是,TCPC 术后由于肝静脉淤血可导致肝功能不全,因此每月一次的肝功能检查显得尤为重要。

5.2.2.3 磷酸二酯酶 5 抑制剂

目前西地那非治疗 BCPS、TCPC 术后轻微或正常 PVR 的报道较少,一项单剂量的西地那非用于 TCPC 术后降低 PVR 的研究,提示患儿在应用西地那非之后活动耐量以及

血流动力学得到改善^[59]。18 例 TCPC 术后的成年患儿给予静脉注射 0.7 mg/kg 西地那非,在用药前后分别进行心导管检查,发现注射西地那非后,患儿静息状态和运动极限状态的肺血流量和心指数有明显增加。Uzun^[60]等给一例 TCPC 术后出现失蛋白性肠病的 9 岁女孩服用西地那非 6 周后,患儿血清蛋白和粪 a1-抗胰蛋白酶均正常,活动耐量增加,多普勒超声提示肠系膜动脉血流增加。

6 术后迟发性 PH

各种心室、大动脉水平左向右分流的患儿在外科根治术后,有 15%~18% 的患儿 PVR 仍有持续升高^[61]。术后迟发性 PH 是指这类患儿在术后远期(>6 个月)仍存在或再次出现的 PH。对于这类患儿,在术后应毫不犹豫地将其视为 IPAH 来治疗。目前报道较少。治疗的方式与第一大类基本相似。

7 预后判断

McLaughlin 等^[62]根据临床症状和体征以及辅助检查,将患儿分为病情稳定且满意状态、稳定但不满意状态和不稳定且恶化状态。我们认为也适合于分流相关性 PH、术后远期 PH 的患儿。

稳定且满意状态:患儿符合表 7 中预后较好条件的绝大多数。

稳定但不满意状态:部分指标没有达到上述稳定且满意标准,表 7 中的预后较好条件。此类患儿需重新进行评价及考虑调整治疗方案。

不稳定且恶化状态:患儿符合表 7 中预后较差条件中的绝大多数,还包括患儿出现水肿加重且需要加大利尿剂用量,出现室上性心律失常等。

表 7 PAH 患儿的预后判断^[62]

	预后良好	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
6 分钟步行试验 *	>500m	<300m
超声心动图	右室功能轻度异常	心包积液、右室扩张、右房扩大
血流动力学	右房压<10mmHg 心指数>2.5 L·min ⁻¹ ·m ⁻²	右房压>10mmHg 心指数<2.0 L·min ⁻¹ ·m ⁻²
BNP	轻度升高	明显升高

*:成人数据,我们仅在>4 岁患儿、能够配合的情况下行 6 分钟步行试验。Lamer^[63]报道正常 4~11 岁患儿的 6MWD 为(470±59)m

对于年龄较小的患儿,目前常用的 WHO 心功能分级可能并不适合,纽约大学儿童心力衰竭指数评分^[57]能更好地评价体肺分流相关性 PAH、腔肺吻合术后、术后迟发性 PH 患儿的心功能状态(表 8)。根据患儿的具体情况按照符合表 9 各项进行分值累加,正常儿童得分应在 2 分以下,最低分为 0 分,提示无心力衰竭,最高分为 30 分,提示严重心力衰竭。我们推荐上述患儿在随访时应用纽约大学儿童心力衰竭指数评分,从而获得更可信、客观的心功能状态数据。

表 8 纽约大学儿童心力衰竭指数评分^[57]

分值	症状和体征
+2	超声心动图提示心室功能异常、奔马律
+2	水肿、胸腔积液、腹水
+2	营养不良、恶病质,发育迟缓
+1	叩诊或 X 线提示心界或心影明显增大
+1	活动耐量下降、喂养困难
+2	体检发现循环灌注差
+1	听诊或 X 线提示肺水肿
+2	安静时窦性心动过速
	肝脏增大
+1	<肋下 4cm
+2	>肋下 4cm
	呼吸急促,呼吸困难
+1	轻至中度
+2	中至重度
	药物治疗
+1	地高辛
	利尿剂
+1	小至中等剂量
+2	中等剂量至大剂量
+1	ACE-I、ARB、其他血管扩张药物
+1	β受体阻滞剂
+2	非瓣膜置换原因为抗凝治疗
+2	抗心律失常药物、置入 ICD
	循环生理
+2	单心室

注:ACE-I(angiotensin-converting enzyme inhibitor)血管紧张素转换酶抑制剂;ARB(angiotensin receptor blocker)血管紧张素受体拮抗剂

8 随访

体肺分流相关性 PAH、腔肺吻合术后、术后迟发性 PH 的患儿应给予定期随访,随访需要了解患儿的症状、体征有无改善或加重,活动耐量,超声心动图检查,必要时心导管检查,有无临床事件,对于术前、术后 12 周后的患儿,应每 12 周随访一次,术后 12 周以内的患儿,应每 4 周随访一次。随访内容如下:

8.1 本次随访前用药方案

药物名	给药途径	剂量	频率	开始时间
内皮素拮抗剂	<input type="checkbox"/> 波生坦	口服	mg	次/天
前列腺素	<input type="checkbox"/> 伊洛前列素	吸入	ug	次/天
PDE5 抑制剂	<input type="checkbox"/> 西地那非	口服	mg	次/天
	<input type="checkbox"/> 伐地那非	口服	mg	次/天

肺高压传统治疗

<input type="checkbox"/> 吸氧				
<input type="checkbox"/> 地高辛	口服	mg	次/天	
<input type="checkbox"/> 利尿剂	口服	mg	次/天	
<input type="checkbox"/> 其它药物			mg	次/天

8.2 临床症状及功能分级

临床症状:P2 亢进 肝肿大 颈静脉怒张
肝颈反流征 腹水 下肢水肿

三尖瓣反流的收缩期杂音 其它:

功能状况评估

呼吸困难 乏力 胸痛 头晕 晕厥

心悸 咯血 鼻出血 发声困难

肝痛 疲劳 水肿 其它

肺动脉高压功能分级:I 级 II 级 III 级 IV 级

纽约大学儿童心衰指数评分:_____分

8.3 活动能力评估

6 分钟步行距离试验:无法进行(<4 岁)

步行距离: 米

开始 结束

BORG 呼吸指数

心率(bpm)

SpO₂(%)

8.4 心功能与肺动脉压力初步评估(超声心动图)

LA 前后径 mm LVEDD mm LVEF %

RVEDD mm

TV 反流速 m/s PI 反流速 m/s

估计肺动脉收缩压 mmHg 估计肺动脉舒张压 mm-

Hg

心包积液:无 少量 中量 大量

若为开窗型 TCPC, 板障处 R>L_____m/s

8.5 实验室指标

肝功能 ALT AST TBIL DBIL

肾功能 Bun Cr 尿酸

血常规 RBC $\times 10^{12}/L$ Hb g/L WBC $\times 10^9/L$

PLT $\times 10^9/L$

其它

8.6 临床事件

再次住院:时间;原因:右心衰竭,晕厥,咯血,

低血压,气短加重,肺炎,其它

死亡:时间;原因:右心衰竭,其它

8.7 随访结果

预后评估:改善 稳定 恶化 死亡

医嘱变更:修改 未作修改

预约随访

9 目前存在的问题

(1)某些先心病合并重度 PH 的患儿,虽然已有肺血管病变的部分依据,但尚不能完全符合 Eisenmenger 综合征,

如动脉血氧饱和度略低于 95%, Qp/Qs 接近 2, PCWP、急性扩血管试验、肺小动脉造影有 1~2 项提示肺血管病变。目前每个心脏中心对手术的适应证及禁忌证还存在不同的观点,因此有必要进一步探讨对于先心病合并重度 PH 这类患儿的手术适应证和禁忌证以及更加合理的手术方法,以便形成此类疾病的规范化治疗。

(2)肺血管病理检查能了解肺血管病变程度以及指导临床治疗,是诊断肺血管梗阻性病变的“金标准”。早期日本学者得出的肺活检指征是:PVRI>8wood·u¹·m²,急性扩血管试验吸氧后 PVRI>4wood·u¹·m²、应用妥拉唑林后 PVRI>7wood·u¹·m²[64]。目前肺活检取左肺中叶 2cm 大小肺组织进行病理检查。但目前仍存在争议,首先是伦理问题,其次,患儿能否耐受开胸手术?肺血管是并联的,全肺阻力是各节段 PVR 数值倒数之和的倒数,不同节段的肺血管病理变化是不同的,因此单一部位的肺活检不能代表全肺血管的病变程度。目前先心病相关性 PH 多部位肺活检仅限于动物实验。

(3)目前临床上需要一种无创的、可靠的和相对快速的方法来监测 PH 的严重程度和预后情况。Anna 等[65]进行了一项前瞻性研究,研究人群包括 2005 年 1 月至 2008 年 4 月期间的 78 名儿科患儿(其中先心病伴 PAH 患儿占 52.5%)。所有患儿均诊断为 PAH(PAH),并有纵向收集的血清脑钠肽(BNP)、心导管和超声心动图变量资料。结果显示所有观察者 BNP 的中位数是 36.0 pg/ml(四分位数间距[IQR], 18.0-76 pg/ml)。BNP 大于 180 pg/ml 的患儿存活率降低。且 BNP 随时间发生的改变与血流动力学变量高度相关[66]。这表明 BNP 可能对于 PAH 患儿的管理有附加价值。这些为我们今后的研究提供了重要的线索,通过蛋白标志物检测诊断、评估 PH 是新的研究方向。

(4)先心病相关性 PH 的治疗目前主要来自专家经验,故需要大量的多中心随机临床对照试验来发现治疗过程中所出现的问题,改进治疗方案。

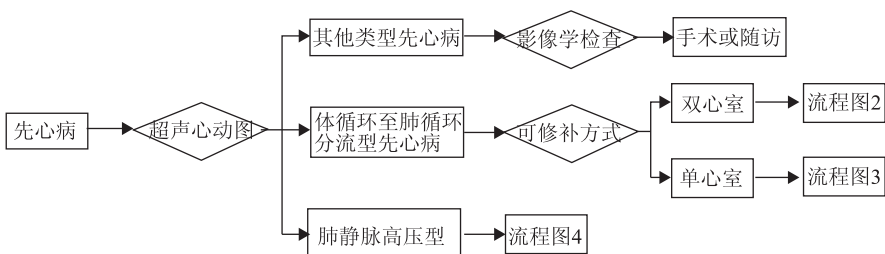
10 先心病伴肺高压患儿诊治流程图

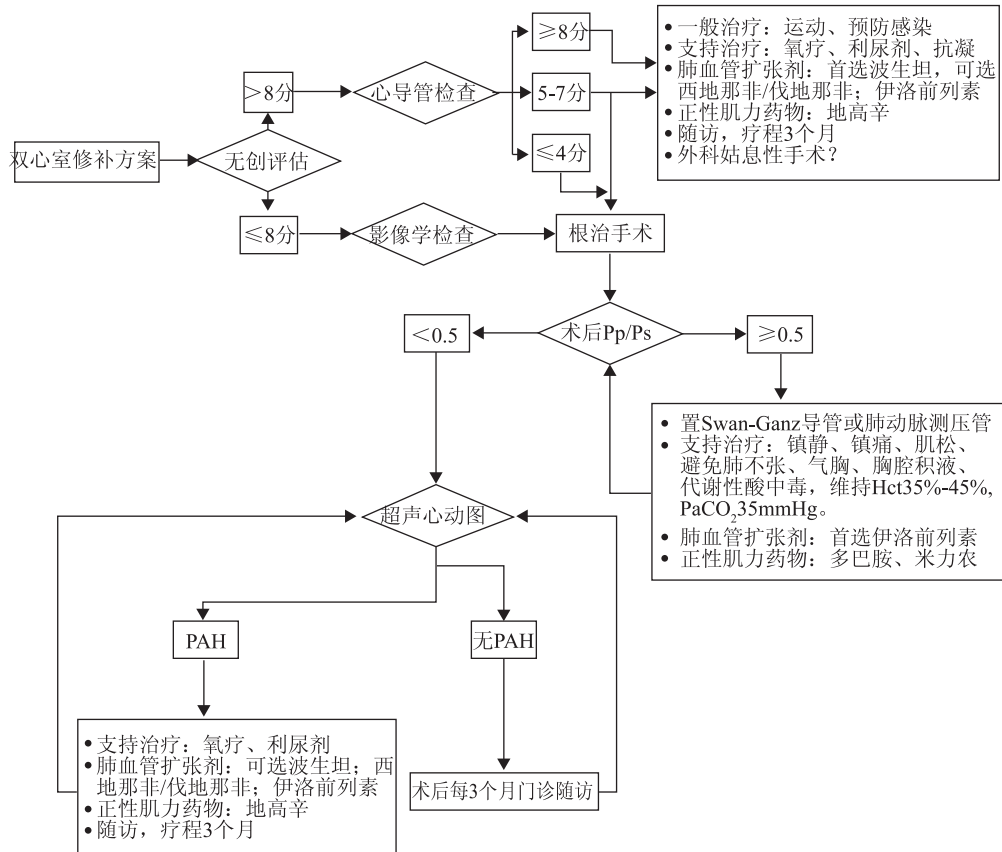
10.1 流程图 1(诊断)

10.2 流程图 2(体循环至肺循环分流型、可行双心室修补的先心病)

10.3 流程图 3(体循环至肺循环分流、可行单心室修补的先心病)

10.4 流程图 4(肺静脉高压型先心病)





参 考 文 献

- [1] Levy M, Maurey C, Celermajer DS, et al. Impaired apoptosis of pulmonary endothelial cells is associated with intimal proliferation and irreversibility of pulmonary hypertension in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(7): 803-810.
- [2] Galie N, Manes A, Palazzini M, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs*, 2008, 68(8): 1049-1066.
- [3] Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J*, 2006, 27(14): 1737-1742.
- [4] Broberg C, Ujita M, Babu-Narayan S, et al. Massive pulmonary artery thrombosis with haemoptysis in adults with Eisenmenger's syndrome: a clinical dilemma. *Heart*, 2004, 90(11): e63.
- [5] Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(12 Suppl S): 5S-12S.
- [6] 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(5): 1037-1042.
- [7] 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(1): 30-33.
- [8] Fukushima H, Kosaki K, Sato R, et al. Mechanisms underlying early development of pulmonary vascular obstructive disease in Down syndrome: An imbalance in biosynthesis of thromboxane A2 and Prostacyclin. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(8): 1919-1924.
- [9] Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J*, 2007, 153(1): 127-132.
- [10] Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(12): 3792-800.
- [11] Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J*, 2007, 28(10): 1187-1189.
- [12] Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(9): 1682-1687.
- [13] 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(6): 800-804.
- [14] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2002, 346(12): 896-903.
- [15] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(9): 1496-

1502.

[16] 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 (10): 2049-2056 .

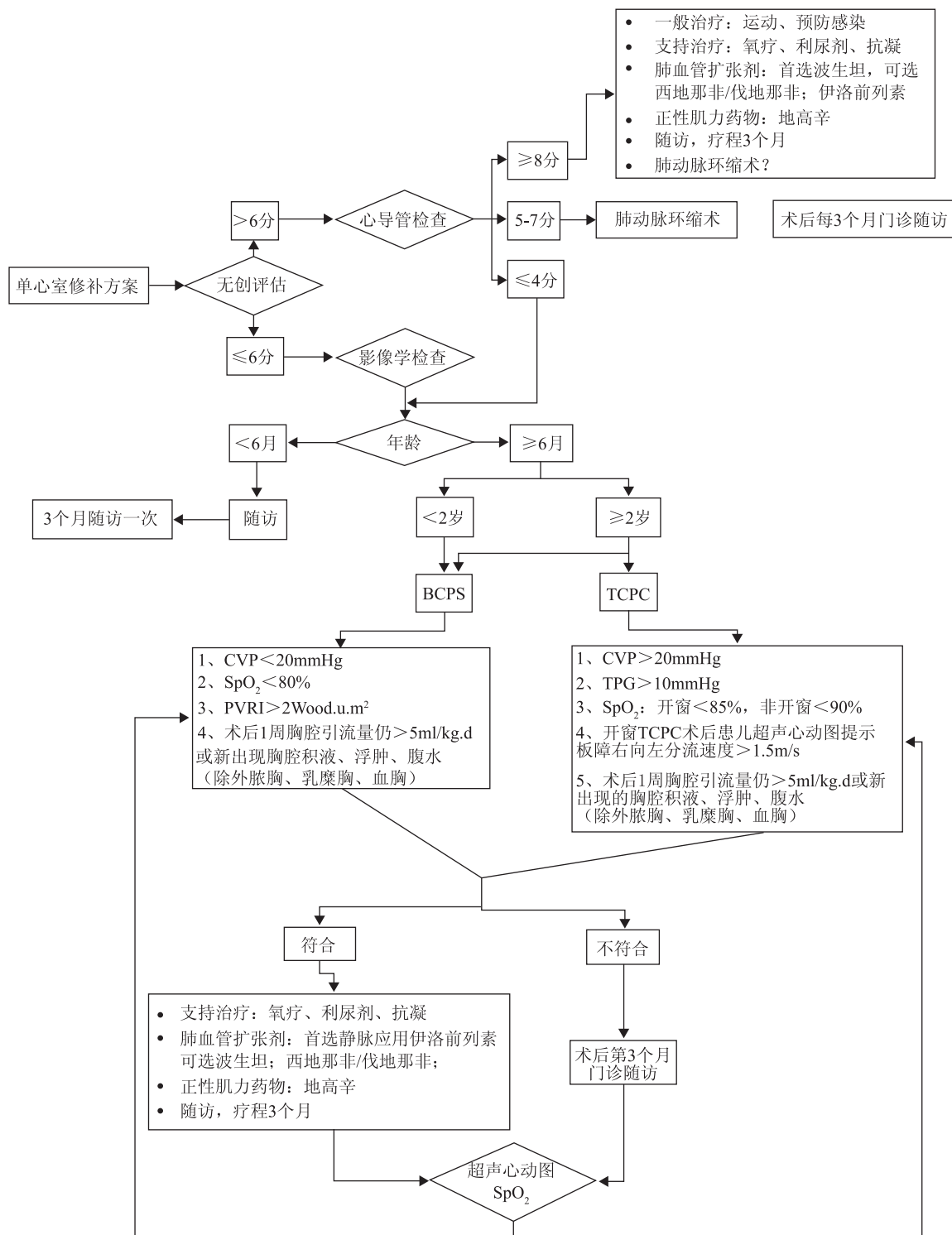
[17] Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*, 1999, 99(14): 1858-1865.

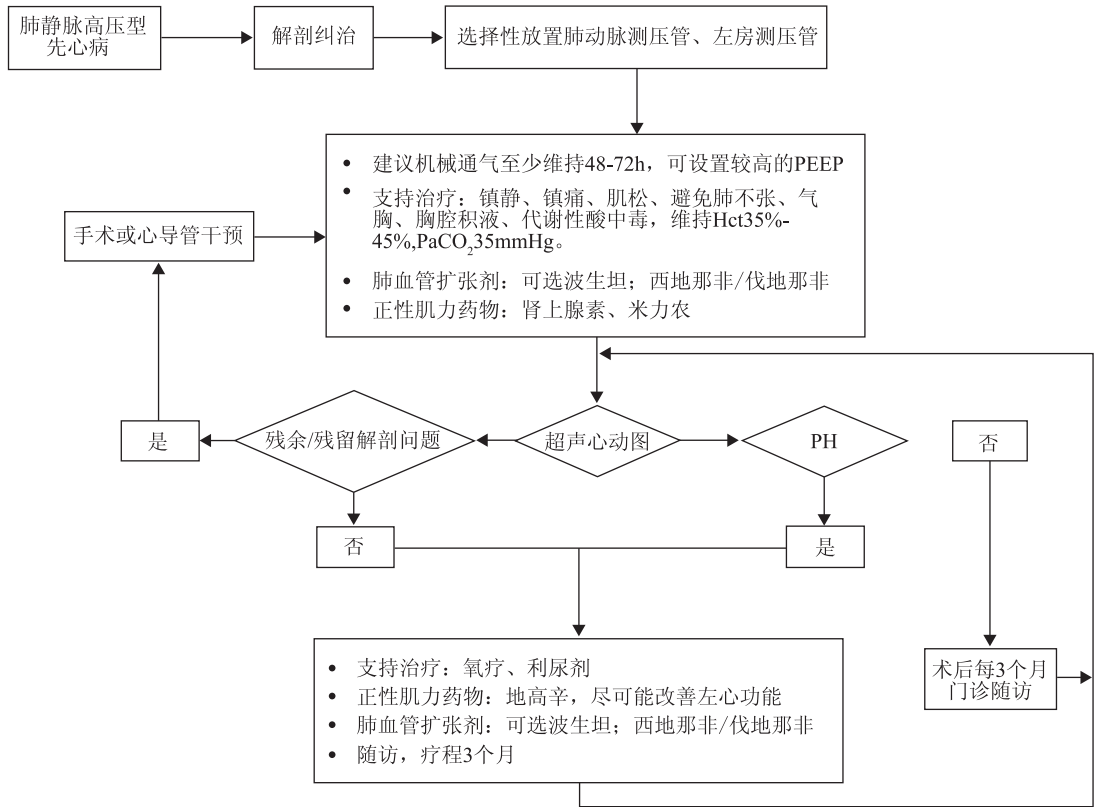
[18] Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy

for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169 (4): 441-447.

[19] Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(9): 733-740.

[20] Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*, 1999, 99(14): 1858-1865.





[21] Fernandes SM, Newburger JW, Lang P, et al. Usefulness of epoprostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger's physiology. *Am J Cardiol*, 2003, 91(5): 632-635.

[22] Rimensberger PC, Spahr-Schopfer I, Berner M, et al. Inhaled nitric oxide versus aerosolized iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease: vasodilator capacity and cellular mechanisms. *Circulation*, 2001, 103(4): 544-548.

[23] Beghetti M, Galie N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(9): 733-740.

[24] Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger's syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*, 2006, 114(1): 48-54.

[25] Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, et al. Effects of long-term Bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(4): 697-704.

[26] Votava-Smith JK, Perens GS, Alejos JC. Bosentan for increased pulmonary vascular resistance in a patient with single ventricle physiology and a bidirectional Glenn shunt. *Pediatr Cardiol*, 2007, 28(4): 314-316.

[27] Suntharalingam J, Hodgkins D, Cafferty FH, et al. Does rapid dose titration affect the hepatic safety profile of Bosentan? *Vascular Pharmacol*, 2006, 44(6): 508-512.

[28] Singh T, Rohit M, Grover A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J*, 2006, 151(4): 851.

[29] Palazzini M, Manes A, Romanazzi S, et al. Effects of sildena-

fil treatment in patients with pulmonary hypertension associated with congenital cardiac shunts [abstract]. *Eur Heart J*, 2007, 28: 308.

[30] Humpl T, Reyes JT, Holtby H, et al. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation*, 2005, 111(24): 3274-3280.

[31] Therrien J, Warnes C, Daliento L, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 Update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease part III. *Can J Cardiol*, 2001, 17(11): 1135-1158.

[32] Jing ZC, Jiang X, Wu BX, et al. Vardenafil treatment for patients with pulmonary arterial hypertension: a multicentre, open-label study. *Heart*, 2009, 95(18): 1531-1536.

[33] 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(1): 104-107.

[34] Viswanathan S, Kumar RK. Assessment of operability of congenital cardiac shunts with increased pulmonary vascular resistance. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008, 71(5): 665-670.

[35] 周爱卿, 李奋, 朱铭. 先天性心脏病心导管术. 上海科学技术出版社. 189-190.

[36] 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.

[37] Capomolla S, Febo O, Guazzotti G, et al. Invasive and non-invasive determinants of pulmonary hypertension in patients with chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant*, 2000, 19(5): 426-438.

[38] Enriquez-Sarano M, Rossi A, Seward JB, et al. Determinants

- of pulmonary hypertension in left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 29(1): 153-159.
- [39] Seghaye MC. The clinical implications of the systemic inflammatory reaction related to cardiac operations in children. *Cardiol Young*, 2003, 13(3): 228-239.
- [40] 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(4): 379-380.
- [41] 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(11): 1071-1077.
- [42] 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(12): 628-634.
- [43] 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(3): 628-629.
- [44] Polderman FN, Cohen J, Blom NA, et al. Sudden unexpected death in children with a previously diagnosed cardiovascular disorder. *Int J Cardiol*, 2004, 95(2-3): 171-176.
- [45] Lindberg L, Olsson AK, Jogi P, et al. How common is severe pulmonary hypertension after pediatric cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 123(6): 1155-1163.
- [46] Limsuwan A, Wanitkul S, Khosithset A, et al. Aerosolized iloprost for postoperative pulmonary hypertensive crisis in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol*, 2008, 129(3): 333-338.
- [47] 白洁, 张瑞冬, 黄悦, 等. 吸入伊洛前列素对先心病体外循环后肺动脉高压的影响. *医学临床研究*, 2008, 25(7): 1157-1159.
- [48] Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, et al. Short-and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(2): 161-169.
- [49] Rimensberger PC, Spahr-Schopfer I, Berner M, et al. Inhaled nitric oxide versus aerosolized iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease: vasodilator capacity and cellular mechanisms. *Circulation*, 2001, 103(4): 544-548.
- [50] Gorenflo M, Gu H, Xu Z. Peri-operative pulmonary hypertension in paediatric patients; current strategies in children with congenital heart disease. *Cardiology*, 2010, 116(1): 10-17.
- [51] Hooper MM, Gall H, Seyfarth HJ, et al. Long-term outcome with intravenous iloprost in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2009, 34(1): 132-137.
- [52] Hsia TY, Khambadkone S, Deanfield JE, et al. Subdiaphragmatic venous hemodynamics in the Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 121(3): 436-447.
- [53] Monagle P, Chalmers E, Chan A, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008, 133(6 Suppl): 887S-968S.
- [54] Monagle P, Cochrane A, Roberts R, et al. Abstract 1157: A multicentre randomized trial comparing heparin/warfarin versus aspirin as primary thromboprophylaxis for two years after Fontan procedure in children. *Circulation*, 2008, 118: S651.
- [55] Takahashi K, Mori Y, Yamamura H, et al. Effect of beraprost sodium on pulmonary vascular resistance in candidates for a Fontan procedure: a preliminary study. *Pediatr Int*, 2003, 45(6): 671-675.
- [56] Miyaji K, Nagata N, Miyamoto T, et al. Combined therapy with inhaled nitric oxide and intravenous epoprostenol (prosta-cyclin) for critical pulmonary perfusion after the Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 125(2): 437-439.
- [57] Hirono K, Yoshimura N, Taguchi M, et al. Bosentan induces clinical and hemodynamic improvement in candidates for right-sided heart bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 140(2): 346-351.
- [58] Apostolopoulou SC, Papagiannis J, Rammos S. Bosentan induces clinical, exercise and hemodynamic improvement in a pre-transplant patient with plastic bronchitis after Fontan operation. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(8): 1174-1176.
- [59] Giardini A, Balducci A, Specchia S, et al. Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Eur Heart J*, 2008, 29(13): 1681-1687.
- [60] Uzun O, Wong JK, Bhole V, et al. Resolution of protein-losing enteropathy and normalization of mesenteric Doppler flow with sildenafil after Fontan. *Ann Thorac Surg*, 2006, 82(6): e39-40.
- [61] O'Fallon WM, Crowson CS, Rings LJ, et al. Second natural history study of congenital heart defects. *Materials and methods*. *Circulation*, 1993, 87(2 Suppl): 14-15.
- [62] McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2006, 114(13): 1417-1431.
- [63] Lammer AE, Hislop AA, Flynn Y, et al. The 6-minute walk test; normal values for children of 4-11 years of age. *Arch Dis Child*, 2008, 93(6): 464-468.
- [64] Yamaki S, Ogata H, Haneda K, et al. Indications for open lung biopsy in patients with ventricular septal defect and/or patent ductus arteriosus and pulmonary hypertension. *Heart Vessels*, 1990, 5(3): 166-171.
- [65] Bernus A, Wagner BD, Accurso F, et al. Brain natriuretic peptide levels in managing pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2009, 135(3): 745-751.
- [66] Conen D, Pfisterer M, Martina B. Substantial intraindividual variability of BNP concentrations in patients with hypertension. *J Hum Hypertens*, 2006, 20(6): 387-391.

本《专家共识》讨论会主持:刘锦芬 徐卓明

参加讨论会专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):安琪 陈欣欣 贾兵 李晓峰 刘迎龙 罗毅 莫绪明 乔彬 谈林华 邢泉生 阎军 徐志伟 张儒舫 张泽伟 郑萍 朱允忠 庄建
(收稿日期:2010-10-07)