

肺高压治疗学

主编 周达新 管丽华 葛均波

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

肺高压治疗学 / 周达新,管丽华,葛均波主编. —
上海:上海科学技术出版社,2015.1
ISBN 978-7-5478-2455-9

I. ①肺… II. ①周… ②管… ③葛… III. ①肺性高
血压—治疗学 IV. ①R544.105

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 264551 号

本书出版由上海科技专著出版资金资助

肺高压治疗学

主编 周达新 管丽华 葛均波

上海世纪出版股份有限公司 出版
上海科学技术出版社

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

上海世纪出版股份有限公司发行中心发行

200001 上海福建中路 193 号 www.ewen.co

常熟市华顺印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 10.5

字数: 210 千字

2015 年 1 月第 1 版 2015 年 1 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5478-2455-9/R·830

定价: .00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,请向工厂联系调换

内 容 提 要

在心血管疾病中,肺高压的治疗是最为困难的领域之一。本书从基础到临床,详述肺高压相关基础研究、治疗策略、药物及技术发展与临床应用研究,是为临床医师尤其是心血管专科医师、呼吸专科医师及相关研究人员撰写的高级参考书。

本书共 14 章,涵盖肺高压的遗传学研究、分类、诊断与评估、药物及非药物治疗方法,以及各类肺高压的治疗等,体现了该领域的最新研究成果和临床治疗发展状况,其中对各种最新发展的临床治疗措施的评析对临床医师的治疗决策尤其有帮助。

本书编者均为肺高压研究领域的专家,内容反映了该领域的前沿研究成果,具有很高的参考价值。

作者名单

主 编

周达新 管丽华 葛均波

编写者(按姓氏拼音排序)

陈丹丹 复旦大学附属中山医院

管丽华 复旦大学附属中山医院

葛均波 复旦大学附属中山医院

姜林娣 复旦大学附属中山医院

刘 崇 同济大学附属上海市肺科医院

潘文志 复旦大学附属中山医院

谢迪杨 复旦大学附属中山医院

徐卓明 上海交通大学附属上海儿童医学中心

颜 艺 同济大学附属上海市肺科医院

张晓春 复旦大学附属中山医院

张卓君 复旦大学附属中山医院

周达新 复旦大学附属中山医院

前 言

肺高压(pulmonary hypertension, 又称肺循环高压)的发现始于 1881 年 E. von Romberg 撰写的关于“肺动脉硬化”的报道。1907 年, J. G. Monckeberg 对“真性肺动脉硬化”进行了较为详细的描述, 证实了 E. von Romberg 的报道; 1935 年, O. Brenner 使用“原发性肺血管硬化”对肺动脉硬化进行了阐述, 他强调诊断该病必须排除继发性因素, 且需伴有右心室肥厚。1940 年, De Navasquez 在报道中引入了“肺动脉高压”一词。20 世纪 50 年代, 由于导管技术的发展, 该病患者肺动脉压力升高的说法得到了证实。

20 世纪 60~70 年代, 人们发现食欲抑制药物会引起肺高压, 这引发了人们对肺高压的研究热情, 先后发现了食欲抑制药物相关性肺高压、家族性肺高压、人类免疫缺陷病毒相关性肺高压、慢性阻塞性肺疾病(COPD)相关性肺高压、先天性心脏病相关性肺高压等。这些研究成果在 20 世纪 90 年代, 激发了制药工业对该领域的兴趣, 从而导致了靶向药物的问世。

尽管肺高压发病率不高, 但是其具有进展性、恶化性的特点, 患者病情严重、病死率高。特发性肺动脉高压在年轻人尤其是年轻女性中多见。据美国疾病预防和控制中心报道, 2002 年有 15 666 例患者死于肺高压, 随访的 26 万例肺高压患者中有 16 万例女性、10 万例男性。我国尚缺乏系统的流行病学研究, 缺乏大规模多中心的登记注册研究。在 21 世纪前, 国内专门从事该领域

基础和临床研究的人员很少,所幸,随着经济的发展及对该病认识的深入,从事该领域研究工作的人员逐渐增多,国家对该领域研究的投入也有所增加。

1973年世界卫生组织第一届肺高压国际会议上将肺高压分为原发性和继发性。2003年以前,人们对肺动脉高压的认识局限于原发性肺动脉高压、继发性肺动脉高压,将原因不明者称为原发性肺动脉高压,继发于其他疾病者则称为继发性肺动脉高压。随着研究的不断深入,人们逐渐发现了该病相关性基因突变,如骨形成蛋白受体-2(BMPR-2)编码基因突变等。2003年在 Venice(威尼斯)举行的肺高压国际会议上,对原来的肺高压进行了重新命名和分类。弃用“原发性肺动脉高压”一词,改用“特发性肺动脉高压”,将肺高压分为五大类,第一大类是肺动脉高压,第二大类是左心疾病相关性肺高压,第三大类是呼吸系统疾病和(或)低氧血症相关性肺高压,第四大类是慢性血栓和(或)栓塞性疾病相关性肺高压,第五大类是不明原因或者多种机制引起的肺高压。这一分类的问世对目前的研究和治疗起到重要的指导作用。在后来的2008年 Dana Point 会议及2013年 Nice 会议上基本沿用了 Venice 分类的框架。

随着研究的深入,对肺动脉高压的治疗逐渐形成了一般治疗和靶向治疗的方法,特别是靶向药物的问世对该病预后改善产生了重大影响。目前靶向药物主要与肺高压的三大发病机制相关,包括内皮素受体拮抗剂、前列腺素类似物以及针对一氧化氮途径的药物等。此外,房间隔造口术、肺移植等治疗方法也取得了一定的成果。

肺高压的基础与临床研究取得了很大进展,亟须将这些研究成果做系统梳理、总结,以使之能更好地服务于临床,造福于肺高压患者,同时也启发临床医师提出更多问题,进一步促进该领域的研究。基于这个目的,我们编写了这本书。本书将近年来在肺高压治疗方面的研究进行了综合、汇总,对肺高压的一般治疗、靶向治疗进行了阐述,特别是对靶向治疗的常用药物进行了深入介绍。这些药物中有的已经在国内上市,如波生坦、安立生坦、伊洛前列素、西地那非、他达那非、伐地那非、曲前列素、贝前列素、法舒地尔等;有的即将上市,如马昔腾坦、利奥西呱。希望本书能促进临床医师深入认识肺高压,提高我国肺高压治疗的水平。

由于作者水平有限,不当之处在所难免,敬请批评指正。

周达新 管丽华 葛均波
2014年10月

目 录

第一章	概述	1
第二章	肺动脉高压的遗传学研究及进展	7
第三章	肺高压的分类	23
第四章	肺高压的诊断和评估	36
第五章	肺动脉高压的传统治疗	52
第六章	肺动脉高压的靶向药物治疗	57
第一节	传统扩血管药	57
第二节	新型肺血管扩张药	59
第七章	肺动脉高压药物治疗的不良反应	93
第八章	房间隔造口术	100
第九章	肺动脉高压的外科治疗——肺移植	105
第十章	先天性心脏病相关性肺动脉高压的治疗	111
第一节	概述	111
第二节	介入手术时机的选择	114
第三节	急性血管反应试验在先天性心脏病相关性 肺动脉高压中的应用	117

第四节	基础治疗	118
第五节	靶向药物治疗	119
第六节	艾森门格综合征的治疗	120
第七节	复杂先天性心脏病相关性肺动脉高压	121
第八节	术后反应性和迟发性肺动脉高压	123
第十一章	小儿先天性心脏病相关性肺动脉高压的 术前评估和术后监护	126
第十二章	左心疾病相关性肺高压的治疗	143
第十三章	风湿性疾病相关性肺动脉高压的治疗	147
第十四章	慢性血栓栓塞性肺动脉高压外科治疗的 现状与进展	154

第一章 概述

陈丹丹 管丽华

一、肺高压的定义和诊断标准

肺高压(pulmonary hypertension, PH)是指肺内循环系统发生高血压。整个肺循环中,任何系统或局部病变引起的肺循环血压增高均可称为肺高压。2013年在法国尼斯(Nice)召开的世界卫生组织(WHO)第五届肺高压国际会议(Nice会议)对肺高压的诊断标准略做了修改,将肺高压定义为经右心导管测量的平均肺动脉压(mPAP) ≥ 25 mmHg, mPAP介于20~25 mmHg者为临界肺高压。肺高压实际上是由多种原因(包括基因突变、药物、免疫性疾病、分流性心脏畸形、病毒感染等)侵犯肺小动脉,引发肺小动脉发生闭塞性重构,导致肺血管阻力(PVR)增加,进而发生右心室肥厚扩张的一类恶性心脏血管疾病。患者早期诊断困难,治疗棘手,预后恶劣,症状出现后多因难以控制的右心衰竭而死亡。

新的 Nice 分类根据舒张压差[DPG, DPG=肺动脉舒张压-肺小动脉楔压(PAWP)]对肺高压进行分类,将 PAWP ≤ 15 mmHg、DPG ≥ 10 mmHg 定义为毛细血管前性肺高压,即肺动脉高压(PAH, 又称动脉性肺高压),将 PAWP > 15 mmHg、DPG < 7 mmHg 定义为孤立性毛细血管后性肺高压;PAWP > 15 mmHg、DPG ≥ 7 mmHg 定义为毛细血管前、后结合的肺高压。对于肺高压患者,右心导管检查时应行急性肺血管扩张试验以明确是否存在肺血管痉挛因素,这类患者服用钙通道阻滞剂预后良好,存活时间在5年以上。

根据病因可将肺高压分为五大类:第一大类是肺动脉高压,主要包括特发性肺动脉高压(IPAH)以及结缔组织疾病、艾森门格综合征[Eisenmenger 综合征,由先天性心脏病(CHD)发展而来]、肝脏疾病、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染等相关肺高压;第二大类是左心疾病(包括瓣膜性心脏病、心肌病、缺血性心脏病等)相关性肺高压;第三大类是呼吸系统疾病和(或)低氧血症相关性肺高压;第四大类是由于机化血栓或栓子导致肺动脉闭塞引起的慢性血栓栓塞性肺高压(CTEPH);第五大类是原因不明和(或)多种机制所致肺高压。

二、解剖结构

肺动脉干位于心包内,粗而短。它起自右心室,在升主动脉前方向左后上方斜行,至主动脉弓下方分为左、右肺动脉。左肺动脉较短,在左主支气管前方横行,分2支进入左肺上、下叶。右肺动脉较长而粗,经升主动脉和上腔静脉后方向右横行,至右肺门处分为3支进入右肺上、中、下叶。从右肺动脉走向和口径来看,似肺动脉干的延续。在肺动脉干分叉处稍

左侧有一纤维性的动脉韧带,连于主动脉弓下缘,是胚胎时期动脉导管闭锁后的遗迹。

肺静脉每侧有 2 条,分为左上、左下肺静脉和右上、右下肺静脉。肺静脉起自肺门,向内穿过纤维心包,注入左心房后部。肺静脉将含氧量高的血液输送到左心房。左肺上、下静脉分别收集左肺上、下叶的血液,右肺上静脉收集右肺上、中叶的血液,右肺下静脉收集右肺下叶的血液。

肺动脉为功能性血管,左、右侧支气管动脉为营养性血管,通常有 1~4 支,左侧主要起自胸主动脉和主动脉弓,右侧主要来自第 3~5 肋间后动脉。在肺门处支气管动脉互相吻合,广泛交通成网,进入肺内后伴随支气管走行,经肺段门进入肺段内,形成 1~3 支肺段支气管动脉。支气管动脉最终在支气管壁的外膜和黏膜下层分别形成供应支气管的毛细血管网。其大部分血液经肺静脉回流入心脏,仅在肺门附近的较大支气管有支气管静脉,汇集肺门及其附近胸膜的静脉血返回心脏(图 1-1)。

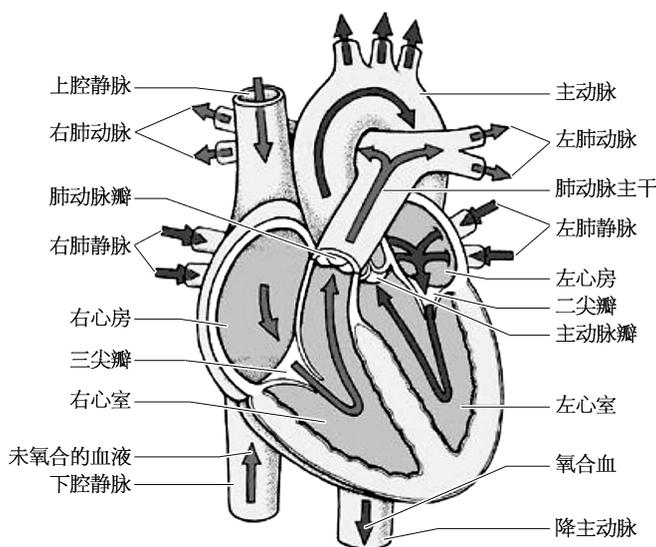


图 1-1 心脏解剖结构

三、肺高压的病理生理机制

肺高压的病理生理特征是异质性的病理细胞与分子作用于直径 $<500 \mu\text{m}$ 的中小动脉而导致肺动脉重塑,常见原因包括血栓栓塞性疾病、流量介导的血管功能障碍、慢性肺循环缺氧、血管因子失调、遗传因素、左心功能不全等,这些因素导致肺血管反应性损伤,进一步导致肺血管阻力增加、肺动脉压力升高,最终导致右心室重塑(图 1-2)。

关于肺高压形成机制的“双重打击”假说指出,有特定遗传背景的患者暴露于引起肺循环损伤的环境下可导致耗氧增加,线粒体功能损伤,上调特定 microRNA,下调负责保证肺血管结构与功能正常的细胞信号通路,最终导致肺血管内皮损伤、丛样病变、肺血管收缩与微血栓栓塞(图 1-3)。

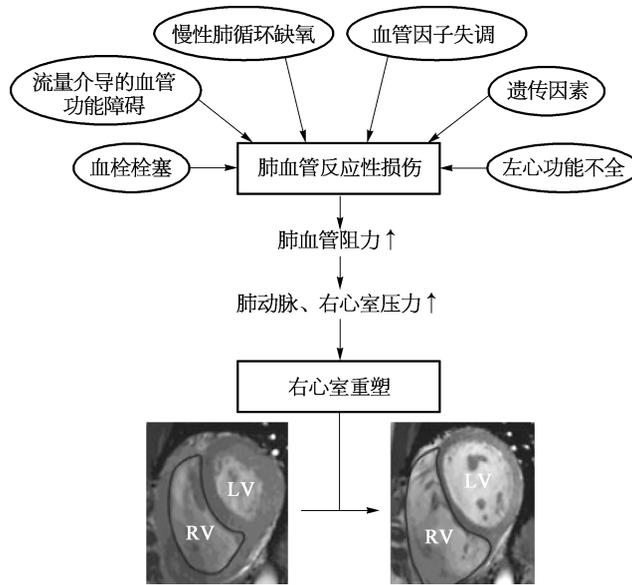


图 1-2 肺血管损伤的病理生理机制

LV: 左心室; RV: 右心室

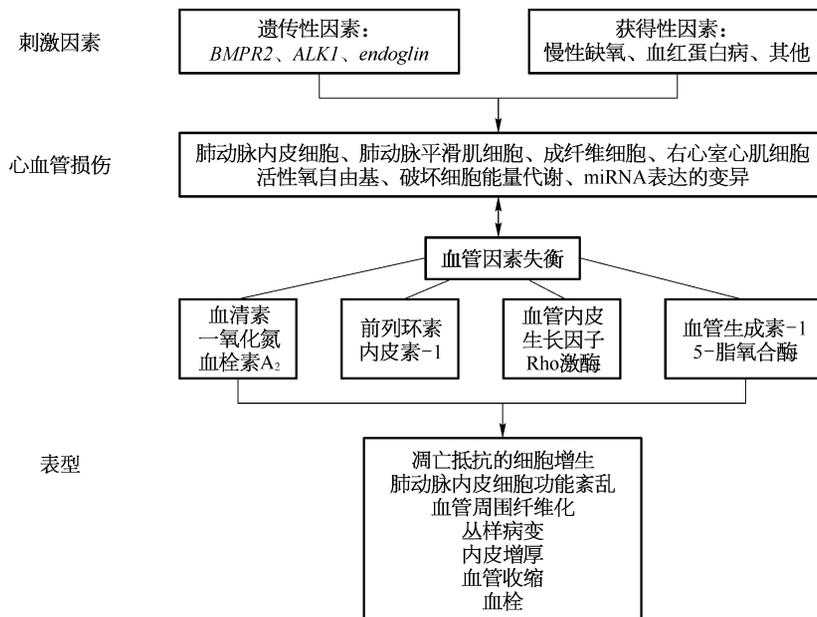


图 1-3 关于肺高压形成机制的“双重打击”假说

四、肺高压的诊断与鉴别诊断

根据最新诊断分类标准,肺高压共分为5大类、21亚类、30余小类,因此只有根据规范
的诊断流程才能对肺高压患者进行准确的分类诊断(表1-1)。肺高压的诊断和鉴别诊断要
点:①首先应有肺高压的诊断意识,以便早期诊断;②判断是否存在肺高压的危险因素;
③完善相关实验室检查,对肺高压进行详细的分类诊断;④通过右心导管检查及急性肺血
管扩张试验进行病情评估及指导药物治疗;⑤对患者心肺功能进行评估,确定治疗策略。

表 1-1 2013 年 Nice 临床分类

1 肺动脉高压	3 呼吸系统疾病和(或)低氧血症相关性肺高压
1.1 特发性肺动脉高压	3.1 慢性阻塞性肺疾病
1.2 遗传性肺动脉高压	3.2 间质性肺疾病
1.2.1 <i>BMPR2</i> 基因	3.3 其他伴有限制性、阻塞性或混合性通气障碍 的肺部疾病
1.2.2 <i>ALK1</i> 、 <i>endoglin</i> 、 <i>SMAD9</i> 、 <i>caecolin-1</i> 、 <i>KCNK3</i> 基因	3.4 睡眠呼吸暂停
1.2.3 未知基因	3.5 肺泡通气不足
1.3 药物和毒物所致肺动脉高压	3.6 慢性高原病
1.4 相关疾病所致肺动脉高压	3.7 肺泡-毛细血管发育不良
1.4.1 结缔组织疾病	4 慢性血栓和(或)栓塞性疾病相关性肺高压
1.4.2 HIV 感染	5 原因不明和(或)多种机制所致肺高压
1.4.3 门静脉高压	5.1 血液系统疾病:慢性溶血性贫血、骨髓增生 性疾病、脾切除术
1.4.4 先天性心脏病	5.2 系统性疾病:结节病、肺朗格汉斯细胞组织 增多症、淋巴管肌瘤病、多发性神经纤维瘤、 血管炎
1.4.5 血吸虫病	5.3 代谢性疾病:糖原贮积症、戈谢病、甲状腺 疾病
1' 肺静脉闭塞病和(或)肺毛细血管瘤病	5.4 其他:肿瘤样阻塞、纤维纵隔炎、行透析的慢 性肾衰竭、节段性肺高压
1'' 新生儿持续性肺动脉高压	
2 左心疾病相关性肺高压	
2.1 收缩功能不全	
2.2 舒张功能不全	
2.3 瓣膜疾病	
2.4 先天性及获得性左心流入道、流出道梗阻和 先天性心肌病	

五、肺高压的治疗

肺高压根据病因不同分为五大类,需根据分类进行治疗。以下简单介绍其治疗策略。

1. 肺动脉高压

(1) 一般治疗:限制爬山、跑步等活动。女性患者需严格避孕,因为妊娠可增加病死率、
加重病情。患者出现右心衰竭时可加用利尿剂和(或)强心药,如地高辛、多巴酚丁胺;出现
明显缺氧时需吸氧。抗凝药物,如华法林,在 IPAH 和结缔组织疾病相关性肺动脉高压患者
中被推荐应用。

(2) 新型肺血管扩张剂：目前有三大类针对不同作用途径的肺血管扩张剂。

1) 前列环素类似物：代表药物是依前列醇，通过中心静脉持续输注。它是目前最有效的药物，但在药物输注方面需特别护理，且价格昂贵。最新的西方国家治疗指南指出，对于心功能Ⅳ级的患者首先推荐使用依前列醇，说明依前列醇是患者处于危重状态时最有效的药物。目前前列环素类似物口服制剂有日本生产的长效贝前列素。其效果相对温和且价格便宜，适用于临床症状不是非常严重的肺动脉高压患者。

2) 内皮素受体拮抗剂：波生坦是第一个在临床上应用的内皮素受体拮抗剂，有专家认为双重内皮素受体拮抗剂治疗肺动脉高压更有效。研究表明，波生坦可有效改善肺动脉高压患者的运动耐量和预后，常见不良反应有肝功能异常、白细胞和血小板减少等，并且存在较多药物间相互作用。安立生坦为选择性内皮素受体 A 拮抗剂，不良反应较少，偶尔可引起水肿或间质性肺炎加重。

3) 5 型磷酸二酯酶抑制剂 (PDE-5 抑制剂)：可减少一氧化氮 (NO) 的分解，最早因治疗男性勃起功能障碍而闻名。其除了分布于睾丸血管外，其在肺血管中分布也非常丰富。已有诸多研究证实 5 型磷酸二酯酶抑制剂西地那非可改善肺动脉高压患者活动耐量、血流动力学指标及其预后。他达那非是长效 5 型磷酸二酯酶抑制剂，几年前已上市，其改善症状、减少临床恶化的作用也已得到证实。

利奥西呱 (riociguat) 是最新研发的一类鸟苷酸环化酶激动剂。NO 激活可溶性鸟苷酸环化酶，使其转化为环鸟苷酸 (cGMP)，起到舒张血管平滑肌的作用。利奥西呱是首个鸟苷酸环化酶激动剂，通过增加对低水平 NO 的敏感性而介导血管舒张。目前利奥西呱的相关临床试验已完成，已在美国上市，很快将在日本和中国等亚洲国家上市。

(3) 药物的使用方法：当单个药物无法有效改善症状和 (或) 血流动力学时，建议加用另一种药物，即启动联合治疗，该治疗策略称为序贯联合治疗。初始联合治疗指一开始就使用一种以上的血管扩张剂，即以最大的效应开始使用，但要注意血压下降等不良反应。各类药物的临床证据水平及推荐等级详见表 1-2。

表 1-2 2013 年 Nice 会议批准使用的药物

推荐等级	证据水平	WHO 肺动脉高压功能分级		
		Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级
I	A 或 B	安立生坦、波生坦、马昔腾坦、利奥西呱、西地那非、他达那非	安立生坦、波生坦、依前列醇 (iv)、吸入伊洛前列素、马昔腾坦、利奥西呱、西地那非、他达那非、皮下注射及吸入曲前列素	静脉使用依前列醇
Ⅱ a	C	—	伊洛前列素 吸入曲前列素	安立生坦、波生坦、吸入用伊洛前列素、马昔腾坦、利奥西呱、西地那非、他达那非、皮下注射及吸入曲前列素
Ⅱ b	B	—	贝前列素	—
—	C	—	初始联合治疗	初始联合治疗

2. 左心疾病和肺部疾病相关性肺高压 基本治疗策略是治疗原发疾病和诱发因素。

3. 慢性血栓和(或)栓塞性疾病相关性肺高压

(1) 药物治疗: 以上所提及的肺血管扩张剂可缓解此类患者的症状和预后。血栓栓塞性狭窄和较大肺动脉阻塞可导致继发性肺动脉病变,如肺小动脉血管壁增厚,这些血管扩张剂对肺血管异常病变的治疗有效。

(2) 肺动脉内膜剥脱术(PEA): 是将增厚的肺动脉内膜剥除,像大多数心脏病手术一样需要使用体外循环和超低温冷却技术,技术要求高。该手术最先于 1980 年在美国开始应用,目前世界范围内均能开展此种手术。

(3) 球囊血管成形术: 该技术最早于 20 世纪初期在美国开展,但因频繁出现严重不良反应而被摒弃。20 世纪后期日本更新了此项技术,有效地减少了致命并发症,使这项以导管为基础、创伤性较小的治疗技术效果与 PEA 相当。

4. 原因不明和(或)多种机制所致肺高压 目前无临床研究可供参考。

参考文献

- [1] Galie N, Corris PA, Forst A, et al. Updated treatment Algorithm of pulmonary arterial hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 25(62): S62 - S70.
- [2] Maron BA, Loscalzo J. Pulmonary hypertension: pathophysiology and signaling pathways[J]. Handb Exp Pharmacol, 2013, 218: 31 - 58.
- [3] Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 25(Suppl): S34 - S41.