

· 述评 ·



专家介绍: 戴海龙, 医学博士, 博士后, 教授, 主任医师, 博士研究生导师。现任美国心脏病学会专家会员(FACC)、中国研究型医院学会高血压专委会委员、中国医药教育协会智能心血管病学专委会委员、云南省抗癌协会整合肿瘤心脏病学专委会主任委员、昆明医学会脑心同治专科分会主任委员。擅长先天性心脏病、肺动脉高压、冠心病、心力衰竭、高血压等疾病的诊治。为云南省“兴滇英才支持计划”名医、云南省“万人计划”青年拔尖人才、云南省及昆明市中青年学术和技术带头人、云南省医学学科带头人。获云南省政府特殊津贴、云南省青年科技奖。主持国家级、省部级课题10余项, 发表SCI论文27篇, 编写专著10余部, 获授权专利15项, 获省科技进步一等奖等省厅级奖12项。为国内外20余本期刊编委/审稿人。

先天性心脏病相关性肺动脉高压

常开丽, 刘演龙, 李昇铃, 戴海龙

作者单位: 650051 云南省昆明市, 昆明医科大学附属延安医院心血管内科 云南省心血管病重点实验室
云南省心脏疾病临床医学中心

通信作者: 戴海龙, E-mail: dhlkm@qq.com



扫描二维码
查看更多

【摘要】 临床上肺高血压(PH)分为五大类, 包括肺动脉高压(PAH)、左心疾病所致PH、肺部疾病和/或低氧所致PH、慢性血栓栓塞性PH和/或其他肺动脉阻塞性病变所致PH、未明原因和/或多因素所致PH, 先天性心脏病相关性肺动脉高压(CHD-PAH)属于PAH。PAH会降低先天性心脏病患者的运动耐量和生活质量, 增加其死亡率。但CHD-PAH的发病机制尚未完全明确, 且目前关于CHD-PAH诊疗方案的相关研究较少。本文介绍了CHD-PAH的定义、分类、分期、流行病学特征、病因学、病理生理变化、诊断、病情评估、治疗方法及预后, 并指出未来需要进一步研究其独特的病理生理学机制, 制定专门针对此类疾病的诊疗策略, 包括危险分层、手术指征评估和靶向药物选择, 以期规范此类疾病的诊治, 使CHD-PAH患者获益最大。

【关键词】 肺动脉高压; 心脏病; 综述

【中图分类号】 R 541.5 R 541 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.018

Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease

CHANG Kaili, LIU Yanlong, LI Shengling, DAI Hailong

Department of Cardiology/Key Laboratory of Cardiovascular Disease of Yunnan Province/Clinical Medicine Center for Cardiovascular Disease of Yunnan Province, Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650051, China

Corresponding author: DAI Hailong, E-mail: dhlkm@qq.com

【Abstract】 In clinical practice, pulmonary hypertension is classified into five categories, including pulmonary arterial hypertension (PAH), PH caused by left heart disease, PH caused by lung diseases and/or hypoxia, chronic thromboembolic PH and/or PH caused by other pulmonary artery obstructive lesions, PH caused by unknown causes and/or multiple factors, of which pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease (CHD-PAH) belongs to PAH. PAH can reduce exercise tolerance and quality of life in patients with congenital heart disease, and increase their mortality rate. However, the pathogenesis of CHD-PAH has not been fully defined, and there are few studies on the diagnosis and treatment of CHD-PAH. This paper introduces the definition, classification, staging, epidemiological characteristics, etiology, pathophysiological changes, diagnosis, disease assessment, treatment method and prognosis of CHD-PAH, and points out that further research is needed on its unique pathophysiological mechanisms in the future, and specialized diagnosis and treatment strategies for this disease should be developed, including risk stratification, surgical indication evaluation, and targeted drug selection, in order to standardize the

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82060018, 81700438); 云南省科技计划项目(202301AY070001-300, 202101AS070043, 202102AA310003-7, 202105AF150019)

diagnosis and treatment of this disease and maximize the benefits for CHD-PAH patients.

【Key words】 Pulmonary arterial hypertension; Heart diseases; Review

肺高血压（pulmonary hypertension, PH）是多种病因和发病机制导致的肺血管结构和/或功能改变引起肺动脉压（pulmonary arterial pressure, PAP）升高，最终患者出现右心衰竭甚至死亡的一组临床综合征。其血流动力学定义为：在海平面、静息状态下，经右心导管检查（right heart catheterization, RHC）测得的平均肺动脉压（mean pulmonary artery pressure, mPAP） >20 mmHg（ $1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$ ）；PH可分为五大类，包括肺动脉高压（pulmonary arterial hypertension, PAH）、左心疾病所致PH、肺部疾病和/或低氧所致PH、慢性血栓栓塞性PH和/或其他肺动脉阻塞性病变所致PH、未明原因和/或多因素所致PH，其中先天性心脏病相关肺动脉高压（pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease, CHD-PAH）属于PAH^[1]。PAH是先天性心脏病（congenital heart disease, CHD）的常见并发症，体-肺分流可导致CHD患者肺循环压力增加和容量超负荷，从而导致PAH的发生，而PAH不仅会增加CHD患者的死亡风险，还会降低其运动耐量和生活质量。尽管近年来人们对于CHD-PAH的病理生理机制有了更深入的了解，其治疗方法也日益多样化，但仍存在诊断和治疗挑战，特别是在非专业的PH中心，医务人员对CHD-PAH的认识和诊疗能力不足，容易导致漏诊或误诊^[2]。因此，本文归纳总结了CHD-PAH的最新研究进展，包括其定义、分类、分期、流行病学特征、病因学、病理生理变化、诊断、病情评估、治疗方法及预后，旨在提高临床工作者对该疾病的认识和诊疗水平。

1 CHD-PAH的定义、分类及分期

CHD-PAH指由体-肺分流型CHD引起的PAP升高，临床上将其分为艾森曼格综合征（Eisenmenger syndrome, ES）、体-肺分流相关PAH、PAH合并小缺损和术后PAH四类，见表1^[1]。根据分流情况，临床上将CHD-PAH分为三尖瓣前分流和三尖瓣后分流两大类，其中三尖瓣前分流包括房间隔缺损（atrial septal

专家点评：

先天性心脏病（CHD）是目前我国最常见的一类出生缺陷疾病，而肺动脉高压（PAH）是CHD常见的合并症，是导致患者死亡的重要原因之一。先天性心脏病相关肺动脉高压（CHD-PAH）有着独特的病理生理机制，其手术指征在不同指南中也不尽相同。本文从流行病学、病理生理机制、诊断和治疗等方面对CHD-PAH进行了综述，可为CHD-PAH的临床实践和研究提供一定参考依据和新思路，有利于提高临床工作者对CHD-PAH的认识和诊疗水平。

defect, ASD）、肺静脉异位引流等，三尖瓣后分流包括室间隔缺损（ventricular septal defect, VSD）、动脉导管未闭（patent ductus arteriosus, PDA）等^[3]。

《中国肺动脉高压诊断与治疗指南（2021版）》^[4]、《2015年先天性心脏病相关性肺动脉高压诊治中国专家共识》^[5]将CHD-PAH分为动力型CHD-PAH期和阻力型CHD-PAH期，其中动力型CHD-PAH期患者存在PAH，但其肺血管尚未发生严重病变，关闭缺损后PAP可降至参考范围；而阻力型CHD-PAH期患者肺血管已发生不可逆病变，关闭缺损后PAP不能降至参考范围或反而升高而出现术后持续性PAH。CHD-PAH患者的可手术性评估主要基于PAH是否可逆，但如何准确区分动力型CHD-PAH期和阻力型CHD-PAH期目前尚无统一标准，一般认为肺/体循环血流量比值（pulmonary-to-systemic blood flow ratio, Qp/Qs） >1.5 时为动力型CHD-PAH期^[5]。

2 CHD-PAH的流行病学特征

随着影像诊断和儿科心脏病学的发展，在许多发达国家ES患者逐渐减少，而在发展中国家该类患者仍较为常见^[6-7]。国外的统计数据表明，3%~7%的CHD患者会发生CHD-PAH^[1]，其中通过手术关闭缺损的CHD患者CHD-PAH发生率高达5.7%^[8]。国内CHD-PAH的患病率估计为8.98例/1 000例活产儿^[9]。现有数据表

表1 CHD-PAH的分类
Table 1 Classification of CHD-PAH

分类	相关定义
ES	ES指心和心外大缺损所导致的体-肺分流随着PVR逐渐升高而变为肺-体分流或双向分流，患者常表现为发绀、继发性红细胞增多症和多器官受累
体-肺分流相关PAH	体-肺分流相关PAH包括从体循环向肺循环分流为主的PAH，当患者存在中度至重度心脏缺损时，其PVR轻至中度升高，静息时患者无发绀表现
PAH合并小缺损	PAH合并小缺损指患者存在PAH且合并心脏小缺损（室间隔缺损 $<1\text{ cm}$ ，房间隔缺损 $<2\text{ cm}$ ）（通常该缺损不参与PAH的病理生理过程），患者的临床表现与特发性PAH患者非常相似，关闭缺损是禁忌
术后PAH	术后PAH指心脏缺损矫正术后患者无残余分流，但依然存在PAH或术后数月甚至数年内复发

注：ES=艾森曼格综合征，PVR=肺血管阻力，PAH=肺动脉高压。

明,我国CHD-PAH患者数量庞大,由于专科PAH医师较少、患者早期心力衰竭症状不明显、PAH靶向药物费用昂贵等原因,CHD-PAH患者比其他类型的PAH患者更易遇到诊断和治疗不及时的情况^[10],因此需要加强CHD-PAH的早期筛查和早期管理。国外研究表明,CHD-PAH更常发生于女性^[8, 11];国内一项大样本量的单中心研究也显示,超过半数的CHD-PAH患者为女性^[12],这可能与女性易发生CHD有关^[13]。

3 CHD-PAH的病因学

CHD-PAH病因学复杂,包括先天性心脏发育缺损、环境致病因素及遗传因素等^[14]。其中先天性心脏发育缺损是主要病因,常见的缺损类型有VSD、ASD和PDA^[15]。此外,遗传因素可能在CHD-PAH中起重要作用,有研究者在CHD-PAH患者中观察到骨成型蛋白受体2(bone morphogenetic protein receptor 2, BMPR2)基因突变,但其突变频率明显低于遗传性或特发性PAH患者^[16]。ZHU等^[17]研究发现,SOX17的罕见突变与CHD-PAH有关,SOX17可能是一种新的CHD-PAH风险基因,其对约3%的CHD-PAH患者有影响,且由SOX17调控的发生罕见变异的基因也在一定程度上参与了PAH-CHD的发病。

4 CHD-PAH的病理生理变化

CHD-PAH的发生发展与肺血管结构、功能异常密切相关,其始动因素是体-肺分流导致肺循环血流量增加,即体循环血通过先天性缺损处流向肺循环,导致肺血流量增加,从而阻碍肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)的生理性降低,导致PAP升高、肺动脉异常剪切应力和内皮功能障碍,促使血管平滑肌细胞增殖、细胞外基质增殖/纤维化及血管内血栓形成,继而血管活性分子比例失调,即收缩血管的细胞因子如内皮素、血管紧张素Ⅱ、儿茶酚胺、血栓素A2等分泌增加,而前列环素、5-羟色胺、一氧化氮、一氧化碳和血管活性肠肽等扩张血管的细胞因子分泌减少,进而导致肺动脉舒缩功能障碍,引发肺动脉管腔进行性狭窄、闭塞。在肺循环长期面临血流量增加、血管收缩、内膜增生和原位血栓形成的情况下,肺血管会发生重塑,并伴随细胞损伤和炎症反应,最终导致肺血管重构和PVR进行性增加,进而引起右心衰竭甚至死亡^[18]。

三尖瓣前分流和三尖瓣后分流对肺血管的损伤不同,主要是因为其血流动力学存在差异,其中三尖瓣前分流患者的分流情况为低压左向右分流,最初导致右心室容量超负荷,继而导致肺循环容量超负荷及右心房、右心室扩大^[19];而三尖瓣后分流患者的分流情况为高压左向右分流,其早期即可导致肺血管的容量和压力超负荷以及左心室扩张。与三尖瓣后分流相比,三尖瓣前分流较少发展为PAH^[20],因为单纯由肺血流增加导致

的层状剪切应力可能与三尖瓣后分流所致的层、环状高剪切应力不同^[21],且三尖瓣前分流患者虽然肺血流量增加,但其PAP很少立即明显升高,通常直到成年才明显增高,而缺损类型为VSD的三尖瓣后分流患者通常早期PVR即明显升高^[20]。研究发现,三尖瓣前分流患者病死率较三尖瓣后分流患者高12.5倍,这可能是因为三尖瓣后分流患者在早期即承受着持续的容量及压力负荷,右心室适应了长期容量及压力超负荷状态,所以预后较好^[12]。此外,三尖瓣后分流发病早期即易导致肺血管内皮损伤、血管重构、平滑肌细胞肥大、炎症反应和血栓通路的激活^[19]。

ES为CHD-PAH的严重阶段,其血流动力学较为特殊,即容量超负荷和剪切应力的共同作用可导致PVR升高,进而导致PAP进行性增加,当PAP接近体循环压力时,从左向右的分流量减少;当PVR等于体循环阻力时,左向右分流成为双向分流;随着病情进一步恶化,当PVR超过体循环阻力时,分流逆转为右向左分流,导致ES^[22]。研究显示,ES患者的心脏重构情况也与其他类型CHD-PAH患者不同^[23],其右心室游离壁横向应变增加、心尖变形较高、右心室功能相对保留^[24],而这可能与其预后较好有关^[25]。

5 CHD-PAH的诊断及病情评估

5.1 临床症状和体征

在CHD-PAH疾病进程中,随着肺血管病变的加剧,患者的临床症状逐步加重,即疾病早期患者可能无明显症状,但随着病情发展,肺部感染和心力衰竭的情况会逐渐增多,当PVR超过体循环阻力时,左向右分流可能变为双向分流,症状会暂时减轻,但随着PVR的进一步增加,更多缺氧血液通过右向左分流进入体循环,患者将出现发绀和逐渐加重的呼吸困难、活动耐力下降、心律失常等症状,疾病晚期还可能伴有咯血、胸痛和晕厥。在体征方面,随着PAH和PVR的增加,原先的左向右分流杂音会逐渐减弱,而出现三尖瓣或肺动脉瓣返流杂音,肺动脉瓣区第二心音的持续分裂现象加剧,四肢末梢血氧饱和度下降,出现如杵状指的典型体征^[26]。

5.2 超声心动图检查

超声心动图检查可用于CHD的诊断,其应用于CHD-PAH患者时有助于PAH的初步诊断和病情评估、部分病因鉴别、右心室功能及预后的评价^[1]。动力型CHD-PAH期患者超声心动图检查显示缺损处以左向右分流为主,左心室增大;阻力型CHD-PAH期患者超声心动图检查显示缺损部位双向分流或右向左分流,且左心室内径缩小^[27]。

5.3 RHC

RHC是诊断PAH的“金标准”,也是判断CHD-

PAH患者能否采用手术治疗和评估其预后的最重要方法^[4]。原则上所有CHD-PAH患者应进行RHC,并计算PVR、肺血管阻力指数(pulmonary vascular resistance index, PVRI)、Qp/Qs、肺循环阻力与体循环阻力比值等指标^[4]。目前仍以Qp/Qs作为判断CHD-PAH患者肺血管病变是否可逆的主要指标。PAP升高但Qp/Qs>1.5提示患者处于动力型CHD-PAH期,PAP明显升高同时Qp/Qs<1.5提示患者已发展为阻力型CHD-PAH期,此时患者肺血管已发生不可逆病变,关闭缺损后其PAP不能降至参考范围,甚至可能进一步升高而出现术后持续性PAH^[5]。一项针对重度CHD-PAH患者的研究发现,Qp/Qs≤1.25是CHD-PAH患者围术期发生PAH危象的危险因素^[28]。此外,Qp/Qs可以规避氧耗量的误差以及不同个体年龄、体表面积的影响,可协同PVR和PVRI诊断CHD-PAH,从而提高CHD-PAH的诊断正确率^[28]。

5.4 胸部X线、肺动脉CTA、心脏MRI检查

胸部X线、肺动脉CTA、心脏MRI检查可用于辅助筛查CHD-PAH病因或评估患者病情严重程度。CHD-PAH患者胸部X线检查的特点是肺动脉主干增宽,中央肺动脉段(主肺动脉至段级肺动脉分支)扩张及外周动脉血管分支(段级以下的分支)逐渐变细,形成外周剪枝征^[4]。肺动脉CTA检查可以用来评估CHD-PAH患者肺血管分支减少的程度^[4]。在CHD-PAH患者血流动力学稳定的情况下,心脏MRI检查可用于了解心脏解剖结构、评估肺血流量及右心室的大小、形态和功能^[29]。

5.5 肺活检

肺活检是判断肺血管病变是否可逆的“金标准”,但其属于有创操作,且并非所有肺组织同步发生改变,所取肺组织标本可能无特征性病理改变,这导致其诊断CHD-PAH的价值存在争议,因此《2022 ESC/ERS肺动脉高压诊断和治疗指南》^[1]并未推荐CHD-PAH患者常规行肺活检。

6 CHD-PAH的治疗方法

6.1 一般治疗

6.1.1 抗凝剂

CHD-PAH患者一般不推荐常规使用抗凝剂进行一级预防或二级预防,当其存在心房颤动、伴有血栓的大型肺动脉瘤或以往发生过血栓栓塞事件等情况时可考虑使用抗凝剂^[29]。《2022 ESC/ERS肺动脉高压诊断和治疗指南》^[1]指出,CHD-PAH患者使用抗凝剂的指征为伴有发绀者出现心房扑动/心房颤动(目标国际标准化比值为2.0~2.5,存在其他危险因素时目标国际标准化比值更高)。研究显示,与服用维生素K拮抗剂的患者相比,服用直接口服抗凝剂的患者长期出血(主要是出血和大出血事件)风险、主要心血管不良事件(急性心

肌梗死、缺血性卒中、心室扑动/心室颤动、复苏、死亡)发生率和死亡率更高^[30],因此,直接口服抗凝剂的使用应在经验丰富的成人CHD中心进行,且需根据患者具体情况谨慎决定。

6.1.2 利尿剂

CHD-PAH患者发生右心衰竭时常合并水钠潴留,还会出现中心静脉压升高、肝淤血、腹腔积液和外周水肿^[4],而利尿剂可有效改善上述症状,但推荐小剂量使用,且应用利尿剂时需要监测患者肾功能、电解质等以避免出现低血容量和电解质紊乱^[5]。

6.1.3 氧疗

目前尚未证实CHD-PAH患者可从长期氧疗中获益,《2022 ESC/ERS肺动脉高压诊断和治疗指南》^[1]指出,ES患者建议进行辅助氧疗(Ⅱa, C)。

6.1.4 地高辛

地高辛可增强PAH患者心肌收缩力,增加心搏出量^[4]。但目前尚无随机对照研究证实CHD-PAH患者可从地高辛治疗中长期获益。《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)》^[4]指出,合并快速型房性心律失常及右心衰竭的CHD-PAH患者可以考虑小剂量使用地高辛,且需要监测患者血压、心率等以保障用药安全。

6.1.5 继发性红细胞增多症相关放血治疗

《2022 ESC/ERS肺动脉高压诊断和治疗指南》^[1]认为,一定程度的继发性红细胞增多症有利于氧气运输,当血细胞比容>65%时,CHD-PAH患者可能出现高黏滞血症症状,如头痛、头晕、昏厥、乏力、视力模糊、耳鸣和手指、脚趾、嘴唇感觉异常及肌肉疼痛、无力,此时患者应进行适当的补液处理。《2020 ESC成人先天性心脏病管理指南》^[29]建议CHD-PAH患者行等容量补液(750~1 000 ml等渗盐水,同时去除400~500 ml血液),只有当继发性红细胞增多症引起中度或重度高黏滞血症症状且无脱水和缺铁时,才考虑进行放血治疗。

6.1.6 补铁治疗

CHD-PAH患者常伴有铁缺乏,且铁缺乏与PAH严重程度和患者预后相关^[4]。《2022 ESC/ERS肺动脉高压诊断和治疗指南》^[1]指南建议对伴有铁缺乏的CHD-PAH患者进行补铁治疗(Ⅱa, C),且首选静脉补铁治疗(Ⅱa, C),但此时应注意避免注射过程中出现空气栓塞^[31]。补铁治疗可提高PAH患者运动耐量、心功能及改善患者预后^[4],但其对CHD-PAH患者的疗效尚不明确,因此迫切需要更多随机对照研究来探究补铁治疗在CHD-PAH患者中应用的安全性和有效性。

6.1.7 其他

研究显示,在药物治疗的基础上,运动康复训练能有效延长CHD-PAH患者6 min步行距离(6 minute

walking distance, 6MWD), 并明显提高患者心肺功能与生活质量^[32]。此外, 对于CHD-PAH患者, 避孕措施尤其重要, 因为伴有CHD-PAH的妊娠女性不良事件发生风险明显高于普通妊娠女性^[33]。

6.2 手术治疗

CHD-PAH患者的治疗方案应根据其血流动力学情况来确定。符合手术适应证的动力型CHD-PAH期患者应积极采用手术关闭缺损以改善其长期预后; 阻力型CHD-PAH期患者则可采用靶向药物长期治疗和心肺联合移植术或肺移植联合心脏缺损修补术^[4]。对于血流动力学指标处于参考范围上限或下限的CHD-PAH患者, 应由多个专家团队共同制定临床治疗策略及评估是否需要手术^[4]。

关于手术指征的评估, 可采用RHC测量PVR和PVRI, 其被认为在CHD-PAH患者手术选择中发挥着重要作用^[1, 4, 29]。其中PVR升高程度可反映肺血管阻塞性疾病严重程度, 其是衡量CHD-PAH患者手术指征的重要指标^[4]。《2020 ESC成人先天性心脏病管理指南》^[29]建议成年CHD-PAH患者通过RHC计算PVR。但针对CHD-PAH患儿, 《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)》^[4]更倾向于推荐将PVRI作为手术指征的重要评估指标。《2020 ESC成人先天性心脏病管理指南》^[29]基于PVR和Qp/Qs制定了针对不同类型成年CHD-PAH患者的缺损干预建议, 见表2。《2022 ESC/ERS肺动脉高压诊断和治疗指南》^[1]大体沿用了《2020 ESC成人先天性心脏病管理指南》^[29]的内容, 但其强调所有ES患者禁止完全闭合缺损。此外, 急性肺血管扩张试验(acute pulmonary vasodilator tests, AVT)可帮助CHD-PAH患者评估手术安全性及可行性, 如果AVT符合以下标准, 则认为手术结果可能是有利的: (1) PVRI较基线下降 $>20\%$; (2) 肺循环阻力与体循环阻力比值较基线下降 20% ; (3) 试验后 $PVR < 6$ WU; (4) 试验后肺循环阻力与体循环阻力比值 < 0.3 ^[34]。在临床实践中, 应结合CHD-PAH患者的临床表现、影像学检查以及血流动力学指标综合评估手术指征。

6.3 靶向药物治疗

随着靶向药物的应用, CHD-PAH患者的血流动力学、运动耐量和远期预后得到明显改善^[1]。《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)》^[4]指出, 介入治疗或外科治疗后仍存在PAH的患者建议采用靶向药物治疗; 阻力型CHD-PAH期患者可长期采用靶向药物治疗; 而难以界定分期的CHD-PAH患者, 直接关闭缺损风险较大, 可考虑采用“treat-repair-treat”方案进行治疗, 即靶向药物联合手术治疗, 具体方法为: 患者首先进行靶向药物治疗, 之后观察其血流动力学变化, 此时部分患者PVR下降明显, 手术机会增加, 可进行心脏缺损修补术或介入封堵术以关闭缺损, 术后患者继续进行靶向药物治疗以进一步改善PVR及PAP^[15, 19]。

目前常用的靶向药物包括前列环素类药物、内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶-5抑制剂^[35]。曲前列尼尔是前列环素类药物的一种, SKORO-SAJER等^[36]将其应用于32例NYHA分级为Ⅲ~Ⅳ级的成年CHD-PAH患者, 结果显示, 治疗12个月内, 曲前列尼尔治疗成年CHD-PAH患者的效果及安全性均较好。内皮素受体拮抗剂是目前应用最广泛的药物, 常用的药物包括波生坦、安立生坦和马西腾坦等, 其中波生坦可延长ES患者的6MWD, 并降低其PVR^[37]; 但需要注意的是, 内皮素受体拮抗剂可能造成转氨酶升高, 因而应定期检查患者肝功能^[37]。磷酸二酯酶-5抑制剂类药物主要包括西地那非、他达拉非、伐地那非等^[37]。多项研究证实, 磷酸二酯酶-5抑制剂可以改善CHD-PAH患者运动能力、血流动力学, 且安全性较好^[38-39]。

关于靶向药物联合治疗方面, 内皮素受体拮抗剂联合磷酸二酯酶-5抑制剂是临床中最常用的, 另外, 前列环素类药物与磷酸二酯酶-5抑制剂联合应用也是安全有效的^[40]。《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)》^[4]也推荐ES患者应用内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶-5抑制剂及前列环素类药物单药或联合治疗(2C)。而关于其他药物的联合治疗, 需要进一步的研究论证。

表2 不同类型成年CHD-PAH患者的缺损干预建议

Table 2 Recommendations for intervention in septal defect for adult CHD-PAH patients

缺损类型	手术指征	干预建议
ASD	PVR为3~5 WU, 且Qp/Qs >1.5	考虑闭合ASD
	PVR >5 WU, 经靶向治疗后PVR <5 WU且Qp/Qs >1.5	可考虑ASD开窗闭合术
	ES患者, 靶向治疗后PVR仍 ≥ 5 WU	不推荐闭合ASD
VSD、PDA	PVR为3~5 WU, 且Qp/Qs >1.5	考虑闭合VSD、PDA
	PVR >5 WU, 且Qp/Qs >1.5	经心脏中心专家谨慎评估后可考虑闭合VSD、PDA
	缺损为PDA的ES患者以及缺损为VSD且伴严重PAH(PVR >5 WU)的ES患者	不推荐闭合VSD、PDA

注: ASD=房间隔缺损, Qp/Qs=肺/体循环血流量比值, VSD=室间隔缺损, PDA=动脉导管未闭。

7 CHD-PAH的预后

PAH可明显增加CHD患者的死亡率,但CHD-PAH患者的死亡率尚未完全明确^[15],目前仅有一些小样本量研究。SCHUURING等^[41]研究显示,成年CHD-PAH患者1、8年死亡率分别为7.3%和37.3%。国内的一项研究显示,CHD-PAH患者10年生存率为85.8%^[12],高于既往关于CHD-PAH患者生存率的报道结果(67.1%)^[42],这可能与研究对象的诊断方法和CHD-PAH类型不同有关。根据大型PAH注册数据库,ES患者7年生存率为(78±4)%^[43]、10年生存率为57%^[44]。

不同亚型CHD-PAH患者预后存在差异。MANES等^[25]研究显示,ES或普遍的体-肺分流相关PAH患者的生存率较高,而PAH合并小缺损及术后PAH患者生存率最差。国内一项研究发现,体-肺分流相关PAH患者预后最好,ES及术后PAH患者预后相似,PAH合并小缺损患者预后最差^[12]。还有研究显示,ES患者预后比结缔组织病相关PAH、门静脉高压相关PAH、特发性PAH患者好^[15, 43]。

CHD-PAH患者的预后受多种因素影响。研究显示,NYHA分级Ⅲ~Ⅳ级^[45]、生物学指标如N末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)>500 ng/L、C反应蛋白>10 g/L、血清肌酐水平升高、铁缺乏(转铁蛋白饱和度<20%)和右心室功能障碍及6MWD≤350 m^[1, 46]均是CHD-PAH患者预后不良的危险因素,此外,右心衰竭住院史也与CHD-PAH患者更高的死亡率密切相关^[47]。还有研究显示,年龄增大、存在三尖瓣前分流、静息氧饱和度降低、心律失常和存在心包积液是ES患者死亡的独立危险因素^[7, 48],静息血氧饱和度每年下降≥2%也预示着ES患者预后较差^[49]。6MWD≤350 m且NT-proBNP≥500 ng/L的ES患者死亡率是6MWD>350 m且NT-proBNP<500 ng/L的患者的9倍^[41]。

《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)》^[4]给出了PAH危险分层,见表3。但CHD-PAH与其他类型PAH之间存在明显差异:(1)CHD-PAH的疾病进展较慢,预期寿命较长^[48];(2)CHD-PAH的主要特点之一是部分动力型CHD-PAH期患者可以通过早期手术根治,从而阻断肺血管病变的进展;(3)CHD-PAH与其他类型PAH在右心室结构方面存在差异,典型的特发性PAH患者的右心室扩张可导致右心衰竭,但CHD-PAH患者的右心室肥厚,右心衰竭进展较其他类型PAH慢^[50],且右心室通过心脏缺损处为体循环供血,从而有助于维持心搏出量。鉴于CHD-PAH的这些特性,有必要制定更适用于CHD-PAH患者的专用危险分层表,以更加准确地评估CHD-PAH患者的疾病

严重程度、预后,从而指导患者的治疗方案选择及干预时机。

表3 PAH危险分层
Table 3 Risk stratification of PAH

危险 分层	WHO心 功能分级	6MWD (m)	血浆BNP、NT-proBNP或 RAP	CI或SvO ₂
低危	I、II级	>440	BNP<50 ng/L、NT-proBNP<300 ng/L或RAP<8 mmHg	CI>2.4 L·min ⁻¹ ·(m ²) ⁻¹ 或SvO ₂ >65%
中危	III级	165~440	BNP为50~300 ng/L、NT-proBNP为300~1 400 ng/L或RAP为8~14 mmHg	CI为2.0~2.4 L·min ⁻¹ ·(m ²) ⁻¹ 或SvO ₂ 为60%~65%
高危	IV级	<165	BNP>300 ng/L、NT-proBNP>1 400 ng/L或RAP>14 mmHg	CI<2.0 L·min ⁻¹ ·(m ²) ⁻¹ 或SvO ₂ <60%

注:至少符合3项低危标准且不具有高危标准为低危;符合2项高危标准,其中包括心脏指数(CI)或混合静脉血氧饱和度(SvO₂)相关标准为高危;不属于低危和高危者均属于中危。6MWD=6 min步行距离,BNP=脑钠肽,NT-proBNP=N末端脑钠肽前体,RAP=右心房压。

8 小结及展望

本文综述了CHD-PAH的定义、分类、分期、流行病学特征、病因学、病理生理变化、诊断、病情评估、治疗方法及预后,为CHD-PAH的临床实践和研究提供了一定参考依据和新思路,有利于提升临床医生对CHD-PAH的诊疗能力。尽管近年来人们对CHD-PAH的认识有所深入,且在其治疗方面取得了一定进展,但CHD-PAH的发病机制尚未完全明确,且目前关于CHD-PAH患者诊疗方案的相关研究较少。因此,未来研究应更加深入地探讨CHD-PAH的病理生理机制以指导更精准的诊疗方案,包括危险分层、手术指征评估和靶向药物选择,以提高患者临床疗效、改善患者长期预后。此外,应当加强临床医生对CHD-PAH识别和诊疗能力的培训,特别是在非专业的PH中心,以降低CHD-PAH的漏诊或误诊风险。

作者贡献:戴海龙进行文章的设计与构思、文章的可行性分析,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理;常开丽进行资料收集、整理,撰写论文;常开丽、刘演龙、李昇铃进行论文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] HUMBERT M, KOVACS G, HOEPER M M, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. Eur Heart J, 2022, 43 (38): 3618-3731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237.
- [2] 周晓莲, 王建蓉, 李多. 规范化诊断肺动脉高压的调查研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (7): 25-28. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.07.006.
- [3] 程显声. 心室相互依赖与右心心肌力学功能模式 [J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48 (10): 814-822. DOI: 10.3760/cma.

- j.cn112148-20200319-00228.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版) [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(1): 11-51. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20201008-02778.
- [5] 中国医师学会心血管内科医师分会. 2015年先天性心脏病相关性肺动脉高压诊治中国专家共识 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 23(2): 61-69. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2015.02.001.
- [6] CELERMAJER D S. Eisenmenger syndrome: a rare malady that continues to fascinate [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(26): 2068-2069. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx176.
- [7] ARVANITAKI A, GIANNAKOULAS G, BAUMGARTNER H, et al. Eisenmenger syndrome: diagnosis, prognosis and clinical management [J]. *Heart*, 2020, 106(21): 1638-1645. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-316665.
- [8] VAN RIEL A C, SCHUURING M J, VAN HESSEN I D, et al. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 174(2): 299-305. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.072.
- [9] ZHAO Q M, LIU F, WU L, et al. Prevalence of congenital heart disease at live birth in China [J]. *J Pediatr*, 2019, 204: 53-58. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.08.040.
- [10] 罗勤, 柳志红, 奚群英, 等. 中国动脉型肺动脉高压患者生存现状调查 [J]. 中国循环杂志, 2022, 37(11): 1111-1115. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.11.006.
- [11] HJORTSHØJ C M S, KEMPNEY A, JENSEN A S, et al. Past and current cause-specific mortality in Eisenmenger syndrome [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(26): 2060-2067. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx201.
- [12] 徐茁原, 李强强, 张陈, 等. 先天性心脏病相关肺动脉高压患者死亡的危险因素及不同亚型的临床特点 [J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(4): 315-322. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20190628-00364.
- [13] LI Q Q, DIMOPOULOS K, LIU T Y, et al. Peripartum outcomes in a large population of women with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2019, 26(10): 1067-1076. DOI: 10.1177/2047487318821246.
- [14] VAN DISSEL A C, MULDER B J, BOUMA B J. The changing landscape of pulmonary arterial hypertension in the adult with congenital heart disease [J]. *J Clin Med*, 2017, 6(4): 40. DOI: 10.3390/jcm6040040.
- [15] PAPAMICHALIS M, XANTHOPOULOS A, PAPAMICHALIS P, et al. Adult congenital heart disease with pulmonary arterial hypertension: mechanisms and management [J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(5): 773-794. DOI: 10.1007/s10741-019-09847-5.
- [16] ROBERTS K E, MCELROY J J, WONG W P, et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease [J]. *Eur Respir J*, 2004, 24(3): 371-374. DOI: 10.1183/09031936.04.00018604.
- [17] ZHU N, WELCH C L, WANG J Y, et al. Rare variants in SOX17 are associated with pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease [J]. *Genome Med*, 2018, 10(1): 56. DOI: 10.1186/s13073-018-0566-x.
- [18] LOW A, GEORGE S, HOWARD L, et al. Lung function, inflammation, and endothelin-1 in congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(4): e007249. DOI: 10.1161/JAHA.117.007249.
- [19] ARSHAD H B, DUARTE V E. Evaluation and management of pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease [J]. *Methodist Debaque Cardiovasc J*, 2021, 17(2): 145-151. DOI: 10.14797/UFEJ2329.
- [20] KULIK T J. Pulmonary blood flow and pulmonary hypertension: is the pulmonary circulation flowophobic or flowophilic? [J]. *Pulm Circ*, 2012, 2(3): 327-339. DOI: 10.4103/2045-8932.101644.
- [21] 黄智伟, 柳志红. 先天性心脏病相关性肺动脉高压的诊治现状和挑战 [J]. 心血管病学进展, 2014, 35(4): 427-432. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2014.04.009.
- [22] NTLIOUDI D, ZANOS S, GATZOULIS M A, et al. How to evaluate patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2019, 17(1): 11-18. DOI: 10.1080/14779072.2019.1550716.
- [23] GIUSCA S, POPA E, AMZULESCU M S, et al. Is right ventricular remodeling in pulmonary hypertension dependent on etiology? An echocardiographic study [J]. *Echocardiography*, 2016, 33(4): 546-554. DOI: 10.1111/echo.13112.
- [24] MOCERI P, BOUVIER P, BAUDOUY D, et al. Cardiac remodelling amongst adults with various aetiologies of pulmonary arterial hypertension including Eisenmenger syndrome—implications on survival and the role of right ventricular transverse strain [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017, 18(11): 1262-1270. DOI: 10.1093/ehjci/ehx277.
- [25] MANES A, PALAZZINI M, LECI E, et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(11): 716-724. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx072.
- [26] 张刚成. 先天性心脏病相关肺动脉高压及其诊治进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(5): 387-390. DOI: 10.19538/j.nk2017050107.
- [27] 张鑫媛, 李一丹. 超声心动图新技术评估肺动脉高压右心室重构的研究进展 [J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40(11): 1179-1182. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2021.11.020.
- [28] 戴春雷, 邵冲, 孙健, 等. 靶向药物对成人先天性心脏病合并重度肺动脉高压手术治疗的影响 [J]. 中国心血管病研究, 2018, 16(9): 845-848. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2018.09.017.
- [29] BAUMGARTNER H, BACKER J D, BABU-NARAYAN S V, et al. 2020 ESC guidelines for the management of adult congenital heart disease [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(6): 563-645. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa554.

- [30] FREISINGER E, GERB J, MAKOWSKI L, et al. Current use and safety of novel oral anticoagulants in adults with congenital heart disease: results of a nationwide analysis including more than 44 000 patients [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (43): 4168–4177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa844.
- [31] BLANCHE C, ALONSO-GONZALEZ R, URIBARRI A, et al. Use of intravenous iron in cyanotic patients with congenital heart disease and/or pulmonary hypertension [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 267: 79–83. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.05.062.
- [32] PANDEY A, GARG S, KHUNGER M, et al. Efficacy and safety of exercise training in chronic pulmonary hypertension: systematic review and meta-analysis [J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8 (6): 1032–1043. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002130.
- [33] ANJUM H, SURANI S. Pulmonary hypertension in pregnancy: a review [J]. *Medicina*, 2021, 57 (3): 259. DOI: 10.3390/medicina57030259.
- [34] LOPES A A, O'LEARY P W. Measurement, interpretation and use of haemodynamic parameters in pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease [J]. *Cardiol Young*, 2009, 19 (5): 431–435. DOI: 10.1017/S1047951109990771.
- [35] BEGHETTI M, CHANNICK R N, CHIN K M, et al. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21 (3): 352–359. DOI: 10.1002/ehf.1375.
- [36] SKORO-SAJER N, GERGES C, BALINT O H, et al. Subcutaneous treprostinil in congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension [J]. *Heart*, 2018, 104 (14): 1195–1199. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312143.
- [37] ROSENZWEIG E B, KRISHNAN U. Congenital heart disease-associated pulmonary hypertension [J]. *Clin Chest Med*, 2021, 42 (1): 9–18. DOI: 10.1016/j.ccm.2020.11.005.
- [38] ZHANG Z N, JIANG X, ZHANG R, et al. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study [J]. *Heart*, 2011, 97 (22): 1876–1881. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300344.
- [39] MUKHOPADHYAY S, NATHANI S, YUSUF J, et al. Clinical efficacy of phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study [J]. *Congenit Heart Dis*, 2011, 6 (5): 424–431. DOI: 10.1111/j.1747-0803.2011.00561.x.
- [40] SIMONNEAU G, RUBIN L J, GALIÈ N, et al. Long-term sildenafil added to intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33 (7): 689–697. DOI: 10.1016/j.healun.2014.02.019.
- [41] SCHUURING M J, VAN RIEL A C, VIS J C, et al. New predictors of mortality in adults with congenital heart disease and pulmonary hypertension: midterm outcome of a prospective study [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 181: 270–276. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.222.
- [42] ALONSO-GONZALEZ R, LOPEZ-GUARCH C J, SUBIRANA-DOMENECH M T, et al. Pulmonary hypertension and congenital heart disease: an insight from the REHAP National Registry [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184: 717–723. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.02.031.
- [43] BARST R J, IVY D D, FOREMAN A J, et al. Four- and seven-year outcomes of patients with congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension (from the REVEAL registry) [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113 (1): 147–155. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.09.032.
- [44] DILLER G P, KÖRTEN M A, BAUER U M, et al. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (18): 1449–1455. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv743.
- [45] DILLER G P, KEMPNY A, INUZUKA R, et al. Survival prospects of treatment naïve patients with Eisenmenger: a systematic review of the literature and report of own experience [J]. *Heart*, 2014, 100 (17): 1366–1372. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305690.
- [46] BRIDA M, GATZOULIS M A. Pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease [J]. *Heart*, 2018, 104 (19): 1568–1574. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312106.
- [47] NTLILOUDI D, APOSTOLOPOULOU S, VASILIDIS K, et al. Hospitalisations for heart failure predict mortality in pulmonary hypertension related to congenital heart disease [J]. *Heart*, 2019, 105 (6): 465–469. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313613.
- [48] KEMPNY A, HJORTSHØJ C S, GU H, et al. Predictors of death in contemporary adult patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter study [J]. *Circulation*, 2017, 135 (15): 1432–1440. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023033.
- [49] VAN DE BRUAENE A, MEESTER P D, VOIGT J U, et al. Worsening in oxygen saturation and exercise capacity predict adverse outcome in patients with Eisenmenger syndrome [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168 (2): 1386–1392. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.12.021.
- [50] KRIEGER E V, LEARY P J, OPOTOWSKY A R. Pulmonary hypertension in congenital heart disease: beyond Eisenmenger syndrome [J]. *Cardiol Clin*, 2015, 33 (4): 599–609, ix. DOI: 10.1016/j.ccl.2015.07.003.

(收稿日期: 2023-07-29; 修回日期: 2023-11-16)
(本文编辑: 崔丽红)