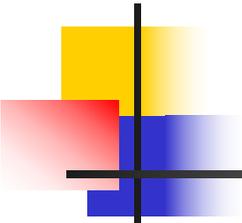


规范肺动脉高压的诊断与治疗

广州军区总医院 心血管内科

何建新



目录

肺高血压的定义和分类

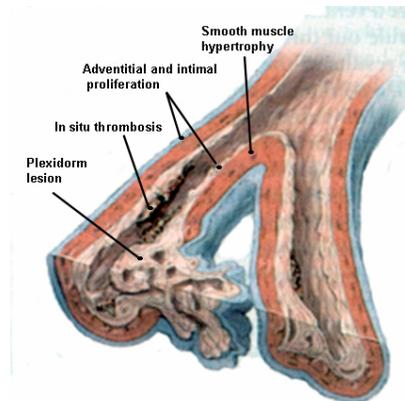
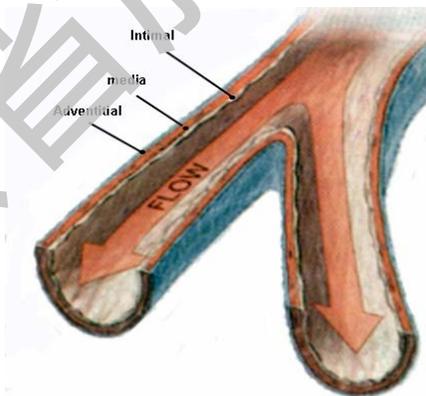
肺动脉高压的规范诊断

肺动脉高压的规范治疗

广东省胸科医院

肺动脉高压的定义

肺动脉高压（**pulmonary hypertension, PH**）指由各种原因引起的肺血管结构和/或功能改变，以**肺血管阻力进行性升高**为特点，血流动力学符合诊断标准的临床病理生理综合征。



PH与PAH的定义

肺高血压 (肺循环高压)

PH
pulmonary hypertension

PH定义

mPAP
≥ 25 mmHg

CO: 心输出量
PAP: 肺动脉压力
PAWP: 肺毛细血管楔压

肺动脉高压

PAH
pulmonary arterial
hypertension

PAH定义

mPAP
≥ 25 mmHg

PAWP
≤ 15 mmHg

肺血管阻力 > 3
Wood Units

PH的临床分类——2015 ESC

1. 肺动脉高压 (PAH)

- 特发性肺动脉高压
- 遗传性肺动脉高压
 - BMPR2 II
 - ALK1, endoglin (伴或不伴遗传性出血性毛细血管扩张症)
 - 不明基因
- 药物或毒物诱导的肺动脉高压
- 相关性肺动脉高压
 - 结缔组织病
 - HIV感染
 - 门脉高压
 - 体循环-肺循环分流
 - 血吸虫病
 - 慢性溶血性贫血
- 新生儿持续性肺动脉高压

1' 肺静脉闭塞病和/或肺毛细血管瘤

2. 左心疾病引起的肺动脉高压

- 收缩功能不全
- 舒张功能不全
- 瓣膜病

3. 肺部疾病和/或缺氧相关性肺动脉高压

- 慢性阻塞性肺疾病
- 间质性肺病
- 其他限制性和阻塞性混合型肺部疾病
- 睡眠呼吸障碍
- 肺泡低通气
- 慢性高原暴露
- 发育异常

4. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压

5. 不明原因或者多重机制引起的肺动脉高压

- 血液性疾病
 - 骨髓增殖性疾病, 脾切除
- 系统性疾病
 - 结节病, 肺郎氏细胞增多症, 淋巴管肌瘤病, 神经纤维瘤, 血管炎
- 代谢性疾病
 - 糖元累积症, 高雪氏病, 甲状腺病
- 其他: 肿瘤阻塞, 纤维素性纵膈炎, 血液透析的慢性肾衰

ALK-1= activin receptor-like kinase 1 gene (活化素受体样激酶1基因)

BMPR2= bone morphogenetic protein receptor 2 (骨形成蛋白受体2)

肺动脉高压的诊断标准

右心导管诊断肺动脉高压的血流动力学标准

定义	特点	临床分类
肺动脉高压 (PH)	肺动脉平均压 $\geq 25\text{mmHg}$	所有类型的肺动脉高压
毛细血管前肺动脉高压	肺动脉平均压 $\geq 25\text{mmHg}$ 肺动脉楔压 $\leq 15\text{mmHg}$ 心输出量正常或者减少	动脉型肺动脉高压 肺部疾患所致的肺动脉高压 慢性血栓栓塞性肺动脉高压 原因不明或者多因素所致肺动脉高压
毛细血管后肺动脉高压	肺动脉平均压 $\geq 25\text{mmHg}$ 肺动脉楔压 $> 15\text{mmHg}$ 心输出量正常或减少	左心疾病相关性肺动脉高压
被动性	跨肺压 $\leq 12\text{mmHg}$	
反应性 (不成比例)	跨肺压 $> 12\text{mmHg}$	

目录

肺高血压的定义和分类

肺动脉高压的规范诊断

肺动脉高压的规范治疗

广东省医学中心协会

疑诊肺动脉高压——病史,症状,体征

肺动脉高压共同症状:

- 呼吸困难（最常见的症状，其特征是劳力性）
- 其它症状：胸痛、晕厥、疲乏、咯血、声嘶

肺动脉高压病因症状:

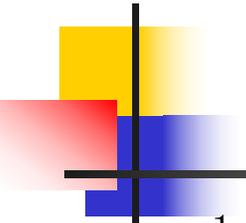
- 先天性心脏病：自幼心脏杂音、易感冒、差异性紫绀、蹲踞现象等
- 结缔组织病：皮肤、粘膜等异常
- 栓塞性疾病：静脉血栓的相关表现
- 呼吸系统疾病：职业史、慢性咳、痰、喘病史
- 左心疾病：左心扩大，EF降低、不能平卧等

肺动脉高压和右心衰竭体征:

- 呼吸频率增加、脉搏频速、细小
- 右心衰竭时可见颈静脉充盈
- 胸骨左下缘有抬举性搏动
- P2亢进、分裂、左侧第2肋间收缩期喷射音及喷射性杂音

肺动脉高压病因体征的检查:

- 肺部听诊、睡眠呼吸异常等
- 先心病和瓣膜病心脏杂音听诊
- 杵状指（趾）、鼻出血等
- 皮肤、关节、粘膜、骨骼异常改变

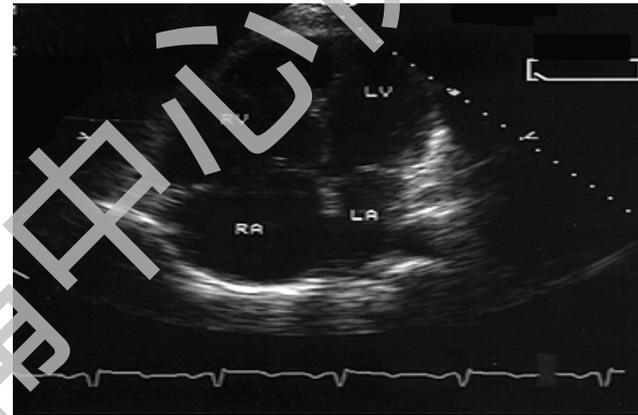


首先明确是否存在肺动脉压力升高——既不要忽视肺动脉高压，也要避免过度诊断

- 1, 首选超声心动图直接估测肺动脉收缩压，必要时需要做右心导管检查明确。
- 2, 电轴右偏、右心扩大、右室壁增厚、肺动脉扩张等——检查心电图、胸片、肺动脉CTA等可明确。
- 3, 病因检查：抽血(结缔组织病，脉管炎，HIV，贫血....)，肺灌注/通气显像，骨穿，结节活检...
- 4, 病情评估：心功能，6分钟步行试验，血浆BNP...

超声心动图：估测肺动脉收缩压，提供肺动脉高压的佐证，筛查肺动脉高压病因

- ◆测定三尖瓣反流速度，估测肺动脉收缩压水平。
- ◆观察右心大小、右室壁厚度，肺动脉瓣及三尖瓣开闭情况。
- ◆超声心动图可除外左心室疾病和先天性或继发性的瓣膜疾病。
- ◆仅凭UCG不能诊断特发性肺动脉高压。



除外肺动脉高压 (unlikely)
三尖瓣反流速度 $\leq 2.8\text{m/sec}$ ，肺动脉收缩压 $\leq 36\text{mmHg}$ ，无其他超声心动图参数支持肺动脉高压
可疑肺动脉高压 (possible)
三尖瓣反流速度 $\leq 2.8\text{m/sec}$ ，肺动脉收缩压 $\leq 36\text{mmHg}$ ，有其他超声心动图参数支持肺动脉高压
三尖瓣反流速度 $2.9\text{--}3.4\text{m/sec}$ ，肺动脉收缩压 $37\text{--}50\text{mmHg}$ ，伴或不伴有其他超声心动图参数支持肺动脉高压
肺动脉高压可能性较大 (likely)
三尖瓣反流速度 $> 3.4\text{m/sec}$ ，肺动脉收缩压 $> 50\text{mmHg}$ ，伴或不伴有其他超声心动图参数支持肺动脉高压

胸部X线检查, 心电图—提供肺动脉高压的佐证, 筛查PH病因

胸部X线检查

胸部X线检查早期可正常, 后期可见:

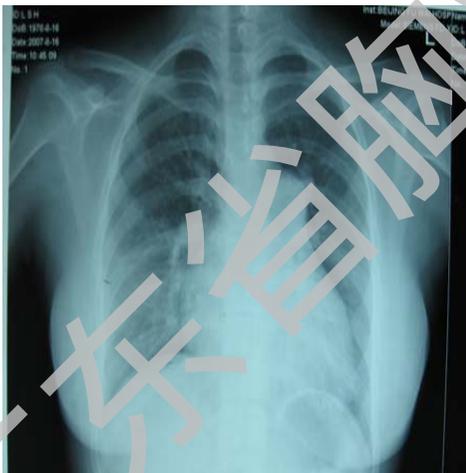
右下肺动脉横径增宽

肺动脉段突出

肺门动脉扩张

右心房室扩大

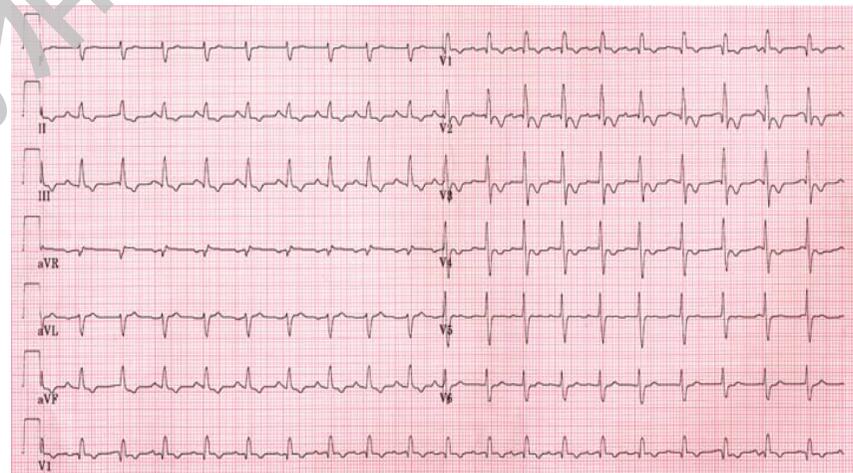
心胸比率增加



心电图

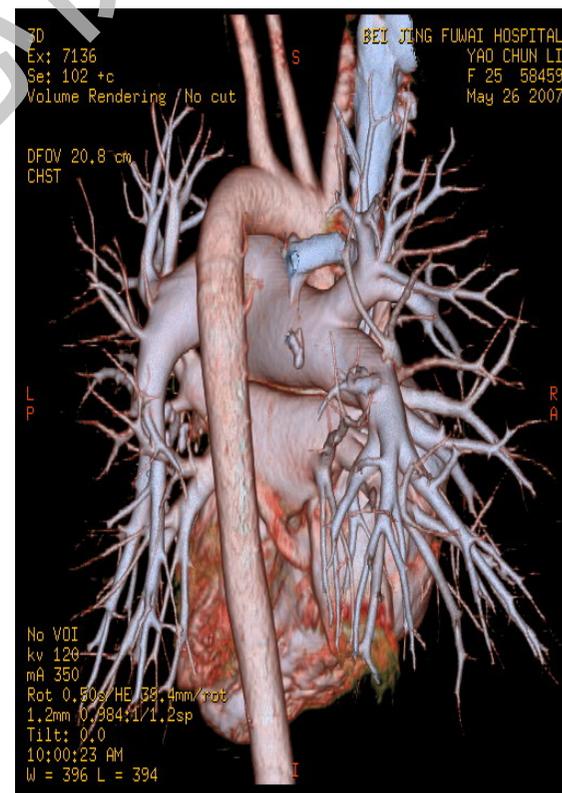
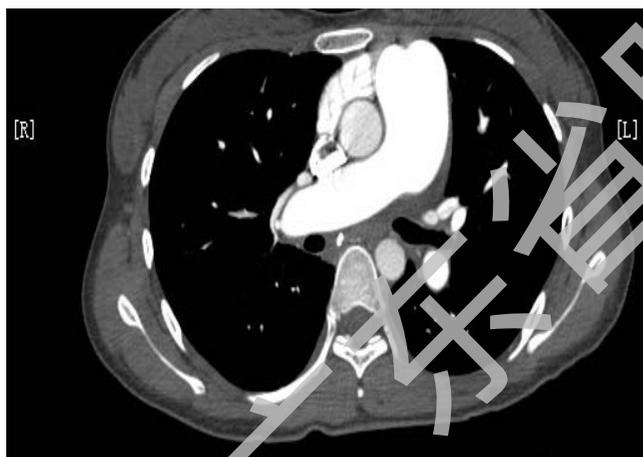
右心房、室的增大或肥厚

肺型P波、电轴右偏、右束支阻滞



肺动脉, 肺静脉增强CT---提供肺动脉高压的佐证, 筛查PH病因

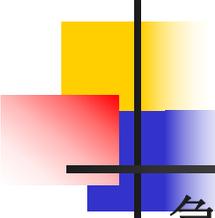
- 肺动脉扩张
- 肺血管形态
- 右心扩大
- 肺实质、间质、纵膈



哪些情况需做右心导管？

——曾经是诊断“肺动脉高压”的金标准

1. 临床疑诊PH而无法确诊时，需要RHC检查准确测量肺动脉压力；
2. 通过测定肺小动脉嵌压区别毛细血管前、后肺动脉高压；
3. 测定肺血流动力学指标（压力、阻力、心排量、血氧饱和度），评估病情程度(所有第一大类PAH)，以明确诊断，指导治疗；
4. 进行急性肺血管反应性试验(所有IPAH)；
5. 评估左向右分流先心病合并艾森曼格综合征的外科或介入手术指征；
6. 通过导管检查或肺动脉造影进一步筛查肺动脉高压病因（特别是临床常规检查容易漏诊的肺动脉高压病因，如先心病，血管畸形），了解肺血管病变情况，如栓塞、狭窄；
7. 监测靶向治疗反应。



肺血管反应性试验

急性肺血管反应性试验建议—2013Nice会议

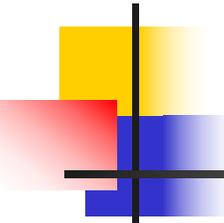
- 只对特发性肺动脉高压患者进行急性肺血管反应性试验；
- 其他类型肺动脉高压阳性反应者罕见，因此不建议进行此性试验。

急性肺血管反应性药物试验方法

- ◆ 伊洛前列素（万他维）雾化吸入万他维20 μg ，持续15分钟，吸药之后再观察15分钟，记录吸药前后肺动脉平均压、体动脉压力和心排出量的变化
- ◆ 其它药物：吸氧，NO，腺苷等（不推荐）

1. ESC;ERS;ISHLT,Galiè N, et al. European Heart Journal (2009) 30, 2493–2537

2. Hooper, MM, J Am Coll Cardiol 2013;62:D42–50

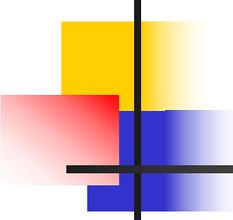


肺血管反应性试验

- ◆ 试验终止指征：用药剂量达到目标剂量；出现低血压、严重心动过缓、头晕、胸闷、四肢麻木等不良反应
- 急性血管反应性试验阳性标准：
 - 患者平均肺动脉压力下降到40毫米汞柱之内；
 - 平均肺动脉压力下降幅度超过10毫米汞柱；
 - 心排量不变或者增加。

注：必须同时满足此三项标准

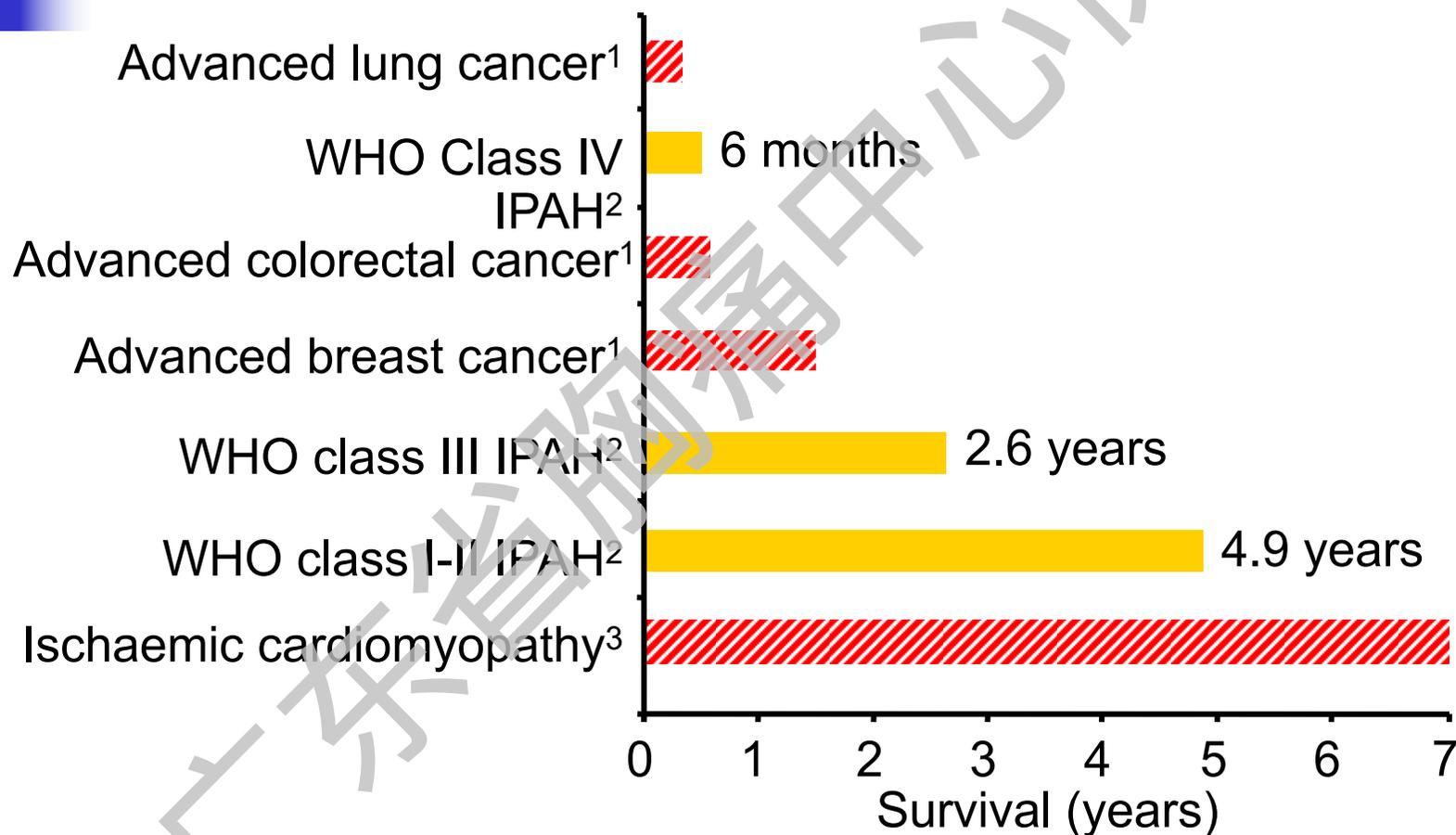
阳性：提示该患者肺循环内小肺动脉处于痉挛状态，钙离子拮抗剂治疗有效。



右心导管术不规范情况

1. 错误认为只要做了右心导管检查，测定了肺动脉压力，就明确了肺动脉高压的诊断，不重视肺动脉高压的病因筛查；
2. 不做急性肺血管反应性试验；
3. 应用不被推荐的药物进行急性肺血管反应性试验；
4. 右心导管检查不规范，提供的血氧饱和度、压力、肺血管阻力、心排量等数据不准确，不全面。

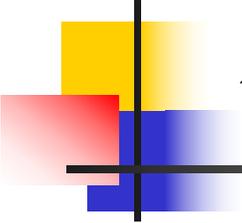
部分IPAH预后堪比恶性肿瘤，因此临床医生不能草率诊断IPAH，否则，一方面漏诊了原发病并失去宝贵的治疗时机，另一方面将给患者及家属带来巨大心理压力



1. Kato I, et al. *Cancer* 2001; 92:2211-9.

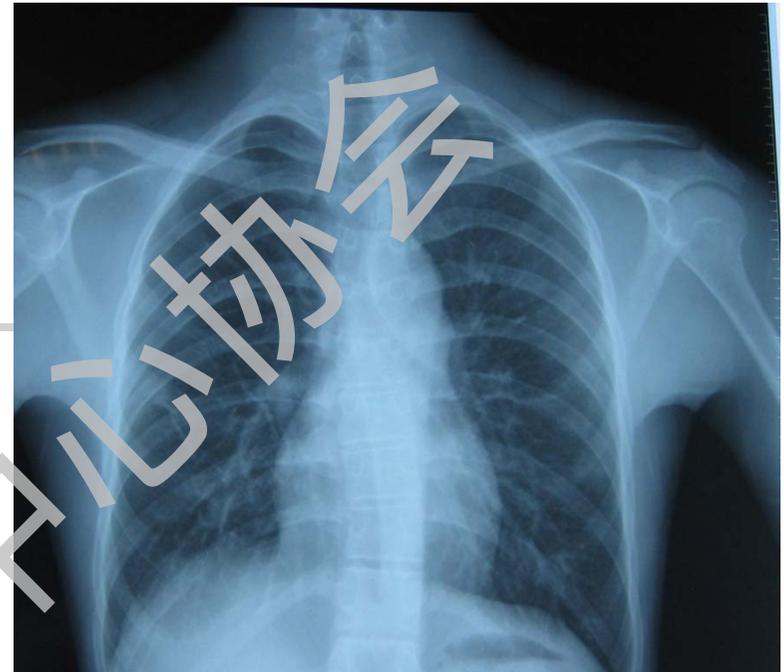
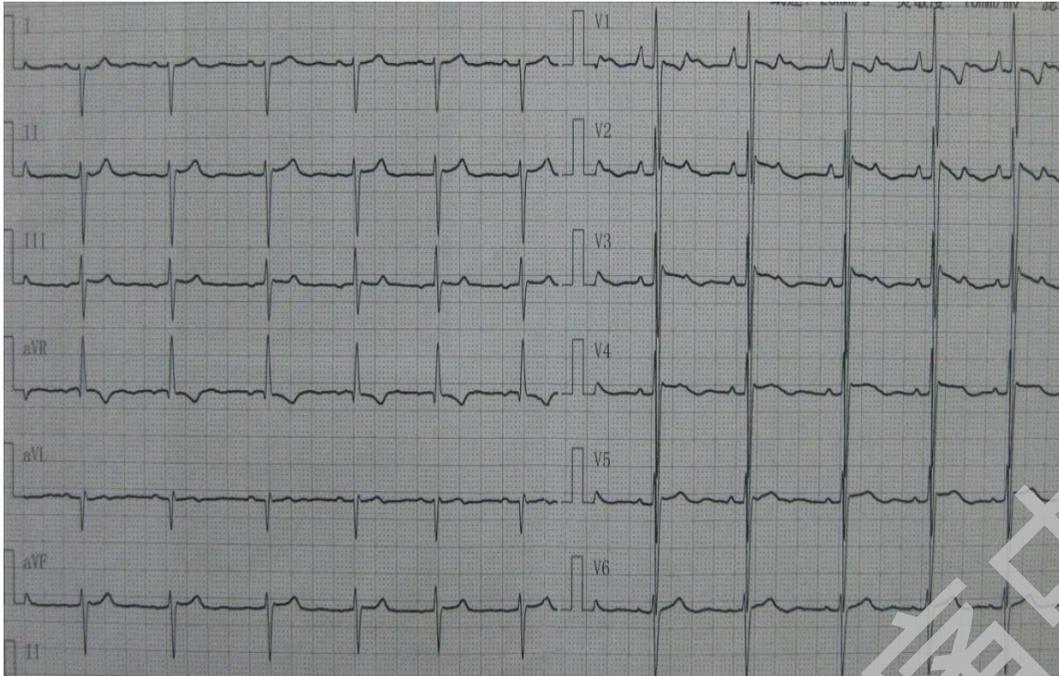
2. D'Alonzo GE, et al. *Ann Intern Med* 1991; 115:343-9.

3. Felker GM, et al. *N Engl J Med* 2000; 342:1077-84.



几种容易漏诊的肺动脉高压病因

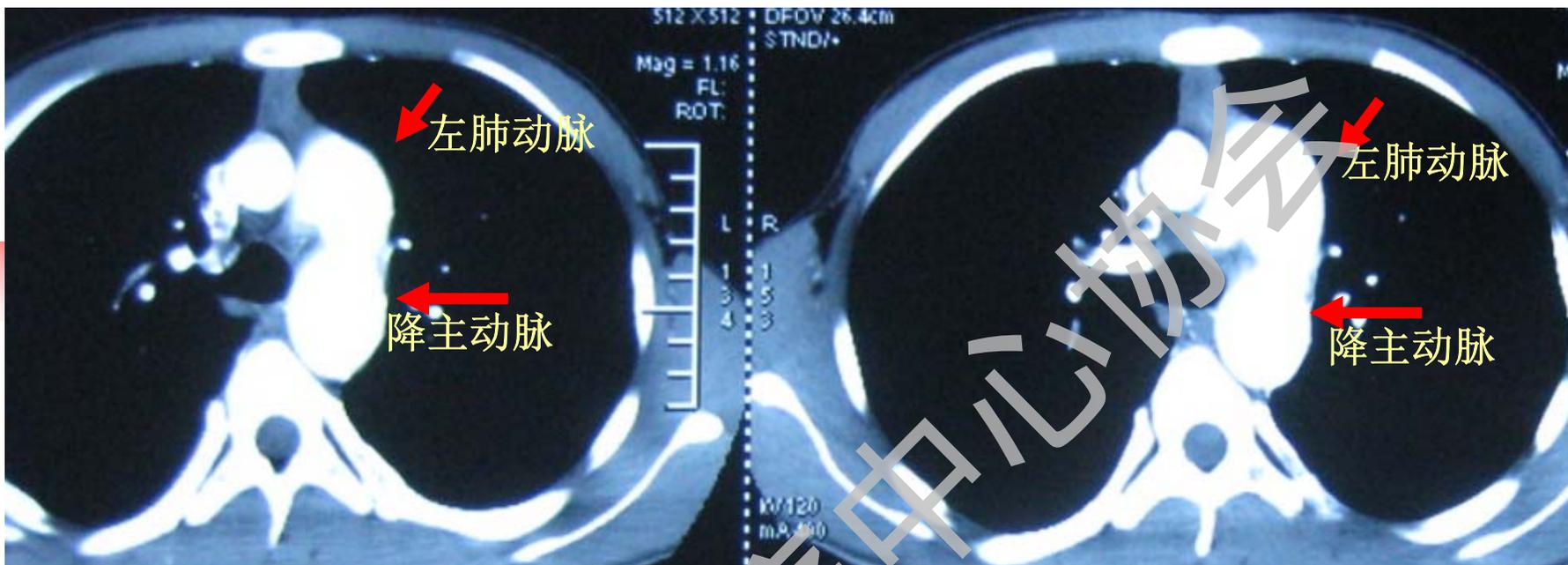
- 不常见类型房缺（如上腔型）
- 合并重度肺动脉高压的动脉导管未闭
- 部分肺静脉异位引流
- 左心疾病伴肺动脉高压
- 结缔组织病
- 慢性阻塞性肺疾病
- 外围型栓塞性肺动脉高压
- 肺动脉炎



电轴右偏，右室肥厚

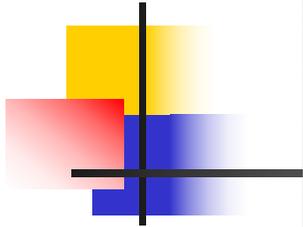
双肺血少，肺动脉段轻凸，
右心增大

患者男，**18岁**，胸闷**10年**，外院超声心动图：右心扩大，肺动脉高压，左心不大，未发现先心病，估测肺动脉收缩压**74mmHg**。



外院肺动脉CT造影报告未见异常

外院诊断：特发性肺动脉高压



差异性紫绀,杵状趾

股动脉血气分析: pH7.36, **PO₂60.6mmHg**, PCO₂43.1mmH, SaO₂ 90.4%。

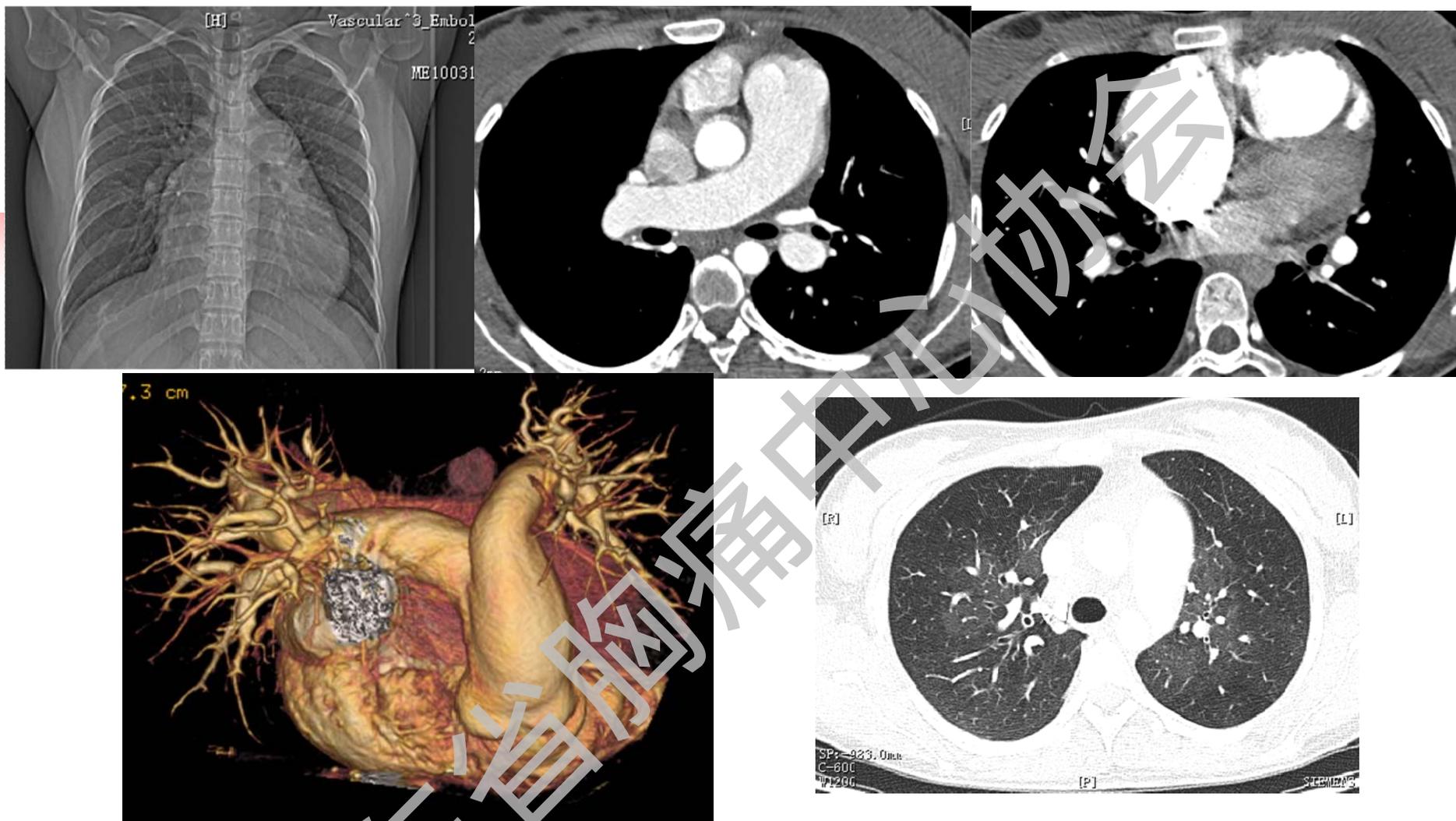
桡动脉血气分析: pH7.38, **PO₂88.4mmHg**, PCO₂38.6mmH, SaO₂ 96.6%。

取血部位		血氧饱和度 (%)		压力(mmHg)	
		用药前		用药后	
上腔静脉		89.3	84.3		
下腔静脉		79.9			
右房	上部	76.5	77.5		11/12/11
	中部	77.2			
	下部	78.7			
右室	流入道	78.3	77.5		127/10/17
	中部	76.4			
	流出道	77.8			
肺动脉	主	82.2	81.5		122/74/94
	右				
	左	79.9			
股动脉		88.9			
肺静脉					
最大血氧含量					

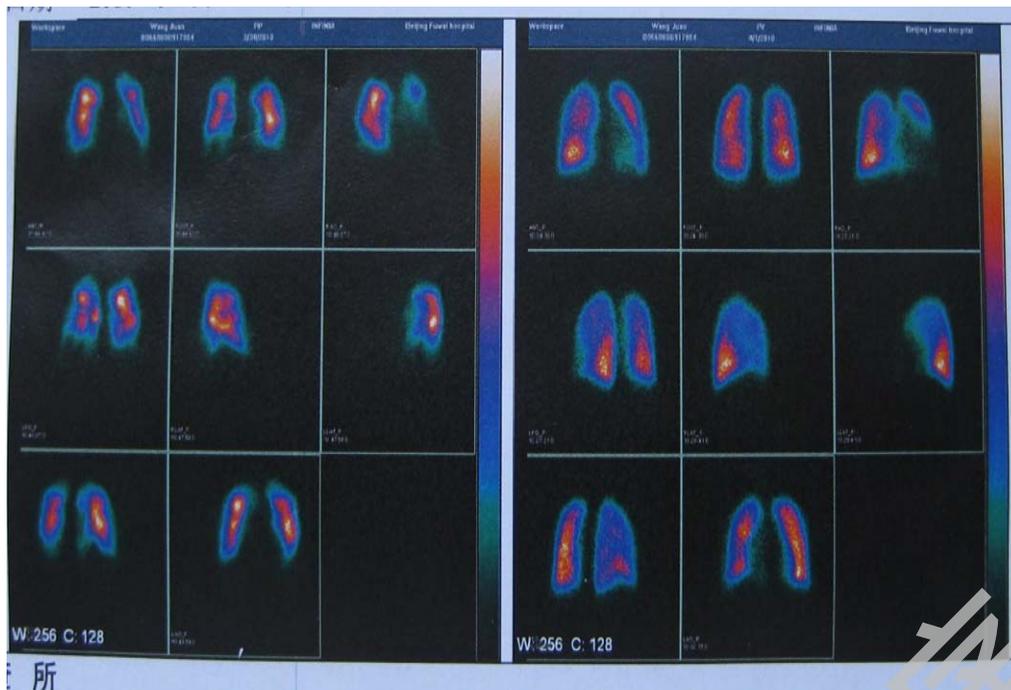


右心导管经未闭动脉导管进入降主动脉

最后诊断：先心病，动脉导管未闭，肺动脉高压（重度）



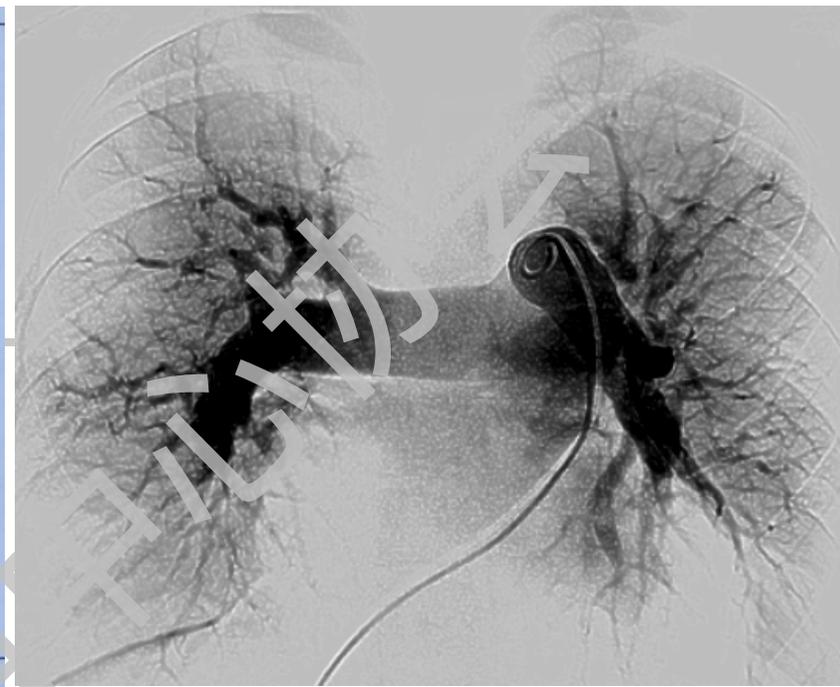
患者，女性，23岁。主因活动后气短、乏力1年半。
超声心动图：右心扩大，估测肺动脉收缩压87mmHg，未见左心疾病及
先心病表现，外院诊断特发肺动脉高压。



肺灌注

肺通气

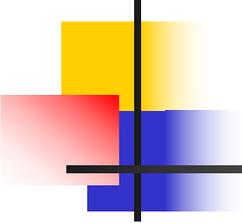
核素肺通气灌注显像：双肺野内放射性分布不均匀，两肺均有部分肺段放射性缺损或稀疏。肺通气显像双肺野内放射性分布欠均匀，但未见呈肺段性放射性减低缺损区，**通气/灌注不匹配**，诊断肺栓塞。

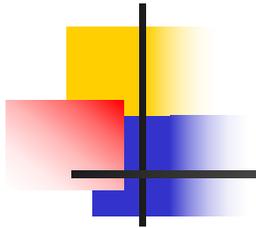


肺动脉造影：主肺动脉及左、右肺动脉明显扩张，外周灌注不良，各分支肺动脉普遍纤细，**部分分支未显影，以双下肺各分支为著**。诊断：慢性血栓栓塞性肺动脉高压。

右心导管检查：肺动脉：**68/42/49mmHg**，肺动脉楔压**9mmHg**

最后诊断：**慢性血栓栓塞性肺动脉高压（外围型）**

- 
- 女性，27岁，刚结婚半年，胸闷、声音嘶哑3个月，先疑诊声带问题，继而查出肺动脉高压
 - 一家医院疑诊先心病，房缺
 - 另一家医院检查UCG否定房缺，没有详细筛查，即进行右心导管检查为轻度肺动脉高压，诊断特发性肺动脉高压
 - 家属和患者被告知不能怀孕，存活不长，而且需要服用昂贵的靶向治疗药物，两家人崩溃



一、导管路径：

左锁骨下静脉→上腔静脉→右心房→右心室→主肺动脉→右肺动脉→肺小动脉

二、各腔室内压力及血氧检测值（压力单位：mmHg）

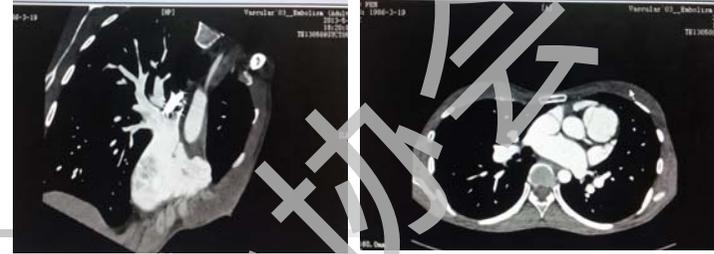
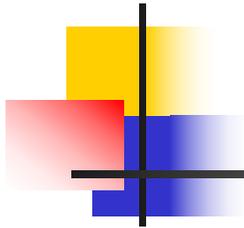
项目	上腔静脉	右心房	右心室	主肺动脉	主肺动脉（吸入伊洛前列素后）	肺毛压
SBP	16	15	62	64		20
DBP	9	8	8	19		5
MBP	13	12	17	37		10

心率：70 次/分

心输出量：2.2 L/min

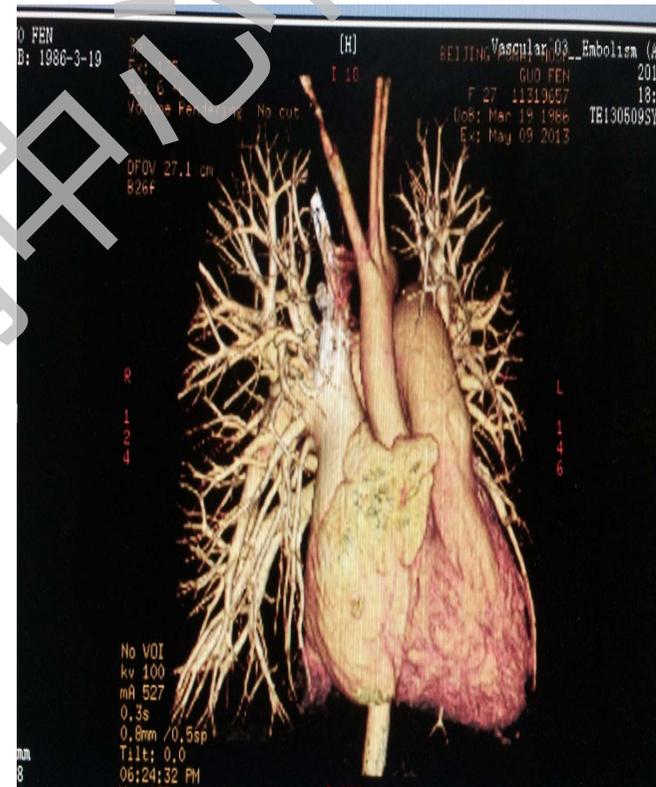
外院不规范右心导管检查—数据不齐全

怀疑特发性肺高压，未作急性肺血管反应性试验

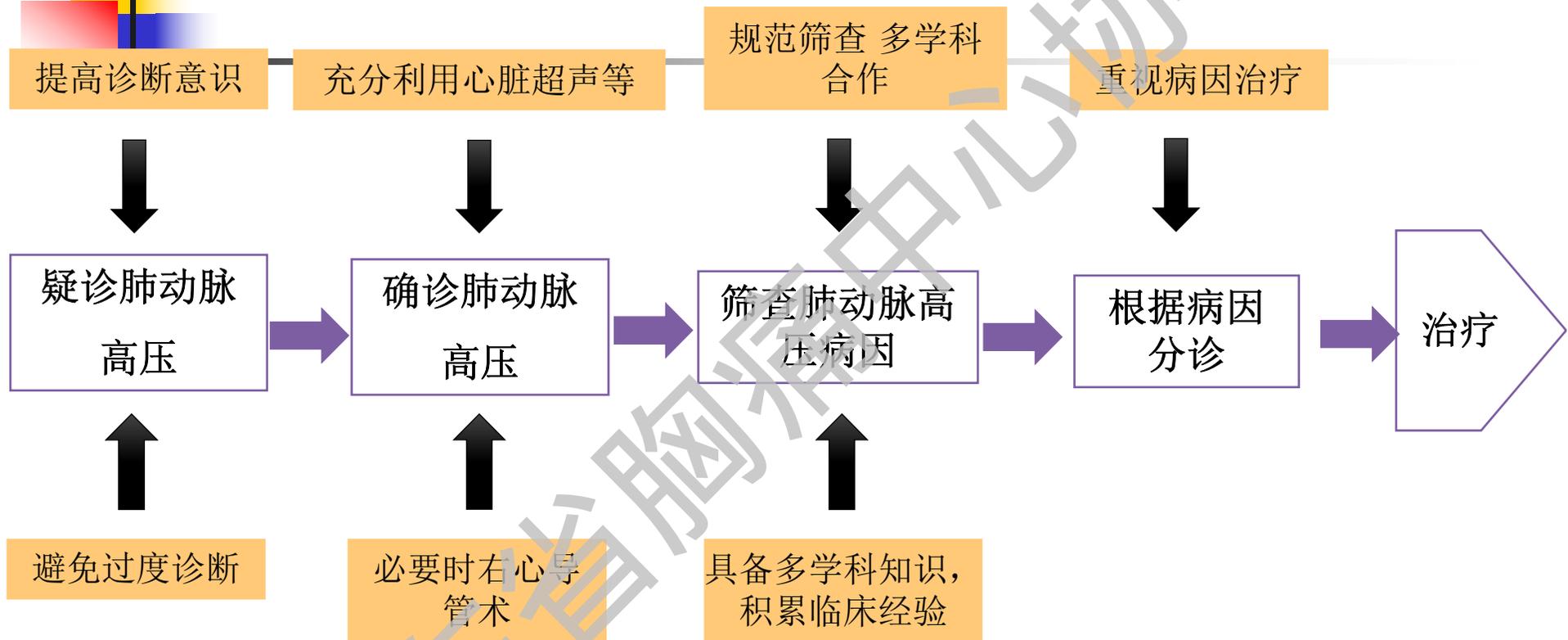


- 右心房、室扩大，左心室偏小，左心EF 66%，估测肺动脉压力收缩压46mmHg，右上肺静脉疑似回流入右心房，不排除肺静脉异位引流，建议CT检查。
- 肺动脉增强CT，**诊断上腔型房缺，右上肺静脉异位引流**

患者可以手术治疗，皆大欢喜



多学科合作，加强鉴别诊断，减少误诊和漏诊



肺动脉高压绝大部分能找到病因，真正的特发性肺动脉高压是罕见的
(美国Reveal研究IPAH患病率为 6/百万¹)

目录

肺高血压的定义和分类

肺动脉高压的规范诊断

肺动脉高压的规范治疗

广东省医学中心协会

PH分类和治疗之间的关联

分类

治疗

动脉性肺动脉高压

特发性
可遗传性
药物和毒物
相关性PAH

应及早治疗，尽早获益

前列环素类
内皮素受体拮抗剂
5型-磷酸二酯酶抑制剂

ACEI, β 受体阻滞剂
瓣膜置换、其它

与肺部疾病或缺氧相关的肺动脉高压

改善通气，长期氧疗

慢性血栓栓塞性肺动脉高压

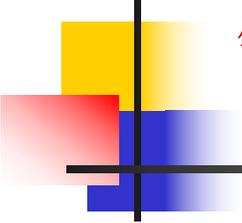
肺动脉血栓内膜剥脱术
内科治疗与肺动脉高压相同

原因不明或多因素所致肺动脉高压

无建议

一般措施和支持疗法

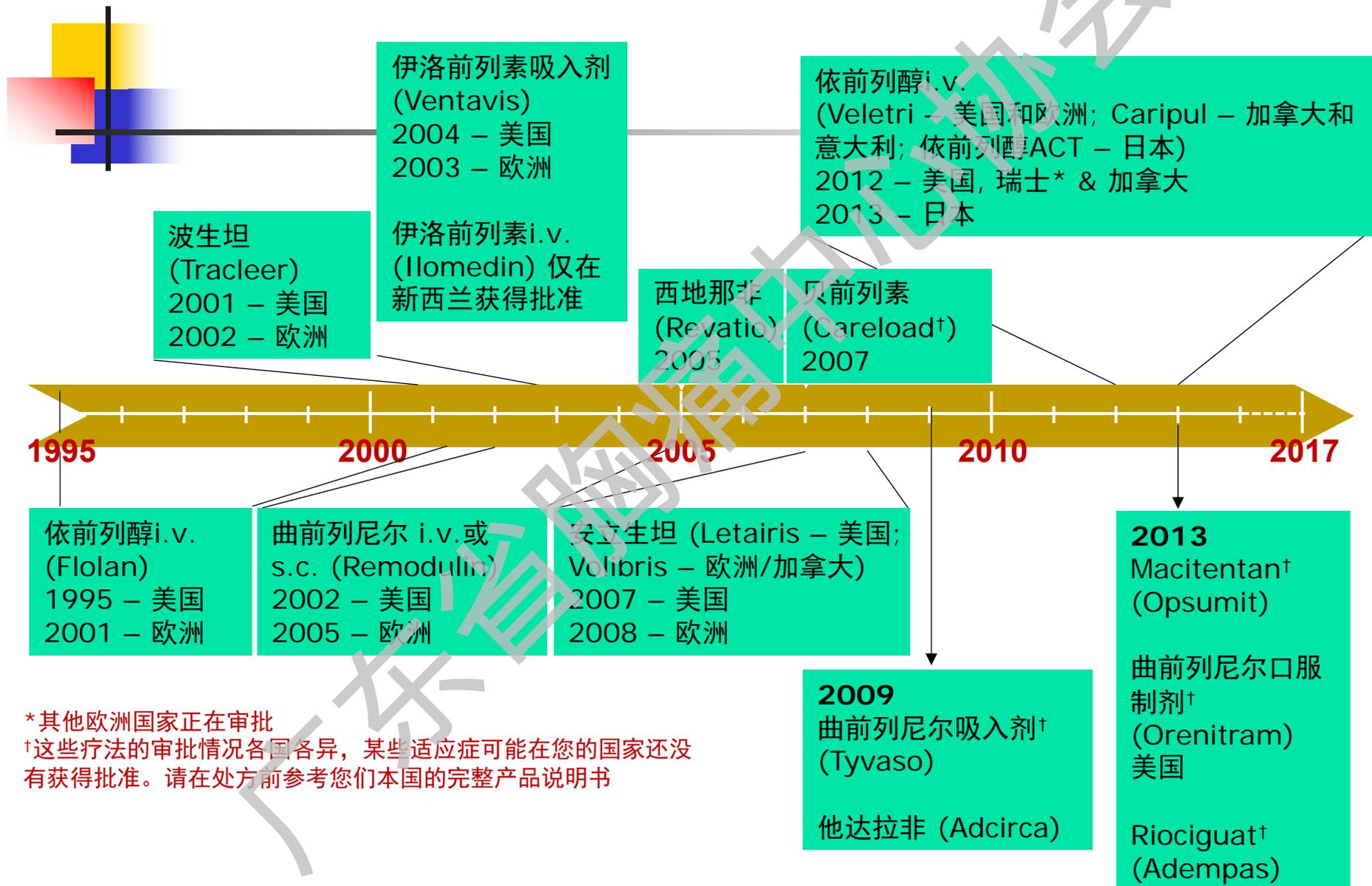
- 抗凝剂（华法林）：
 - IPAH, 遗传性PAH和服用食欲抑制剂导致的PAH (IIa-C)
 - APAH (IIb-C), 有加重出血的风险
 - 无应用阿司匹林的证据, 可能有害
- 利尿剂 (I-C): 用于有体循环淤血者
- 吸氧 (I-C): 对存在低氧血症患者有益
- 地高辛(IIb-C): 多用于心动过速患者; 明显右心功能减退患者也可能受益
- 避免过度激烈的躯体活动 (I-C): 但要坚持适当活动
- 避免妊娠 (I-C)
- B-受体阻滞剂和ACEI或ARB无支持证据, 可能有害
- 尽可能避免硝酸酯类药物, 有可能加重体循环淤血
- 阿托伐他汀治疗不改善患者的运动耐量, 不推迟临床恶化



钙通道阻滞剂

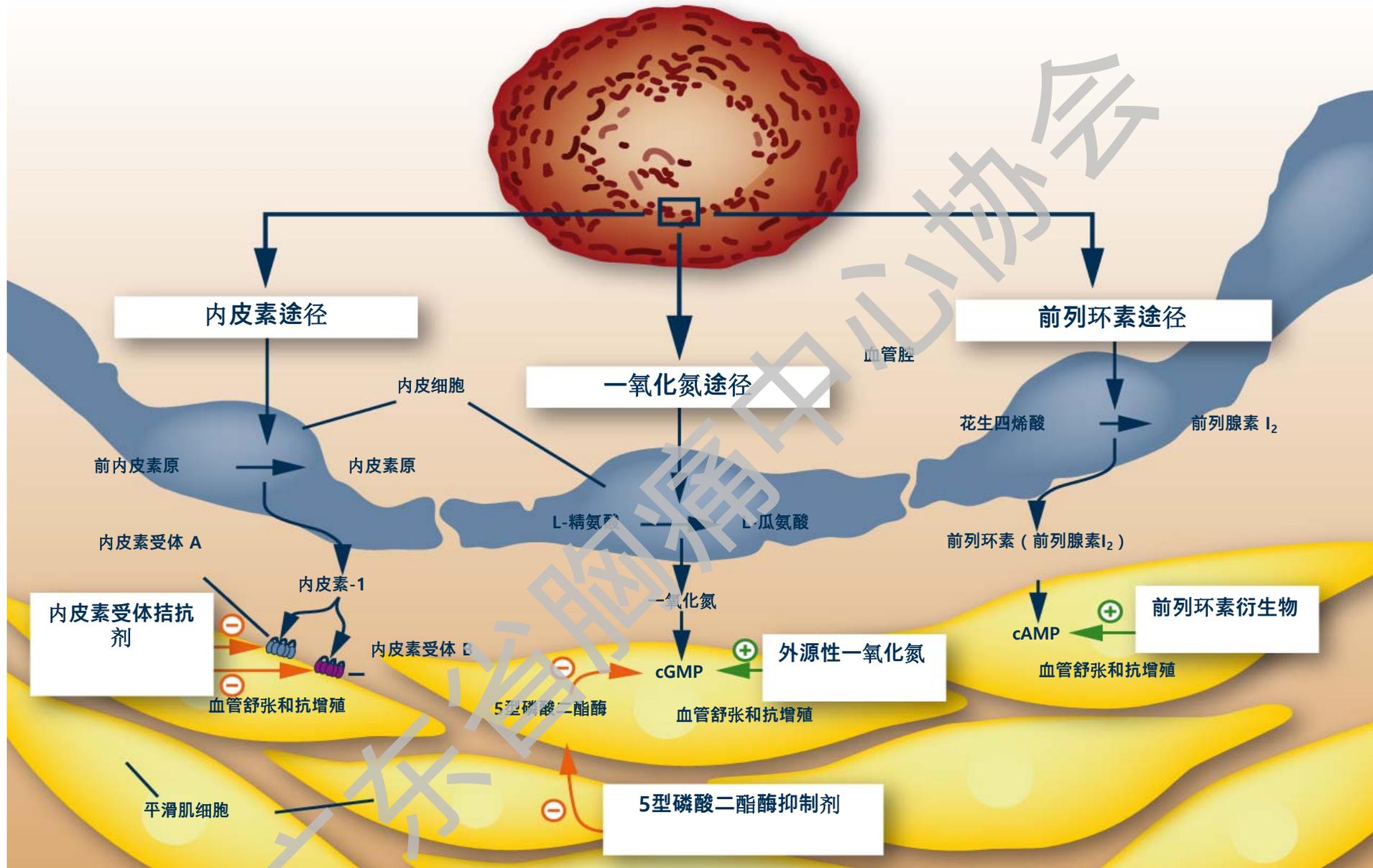
- **只有急性肺血管反应性试验阳性的患者才能获益**
- 基础心率较慢的患者选择二氢吡啶类，如硝苯地平或氨氯地平；基础心率较快的患者选择地尔硫卓
- 推荐使用短效药物，小剂量开始，逐渐递增剂量，争取数周内增加到最大耐受剂量：硝苯地平剂量每日120-240mg，地尔硫卓240-720mg，氨氯地平20mg
- **应用1年还应再次行急性肺血管反应性试验重新评价**

获得批准的PAH治疗方法

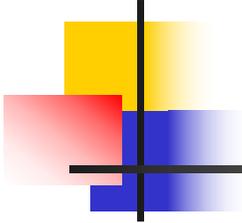


*其他欧洲国家正在审批

[†]这些疗法的审批情况各国各异, 某些适应症可能在您的国家还没有获得批准。请在处方前参考您们本国的完整产品说明书



靶向药物治疗的作用途径



国内可以买到的靶向药物

- 前列环素类似物：伊洛前列素（万他维）；贝前列素（凯那，德纳）；曲前列尼尔（瑞莫杜林）
- 内皮素受体拮抗剂：波生坦；安立生坦
- 5型磷酸二酯酶抑制剂：西地那非；伐地那非；他达拉非

万他维

(2006年4月在中国上市)

- 规格：20ug/支(口含器中剂量5ug)
- 剂型：雾化吸入（静脉用进口原液）
- 肺选择性的吸入剂：配套的雾化器

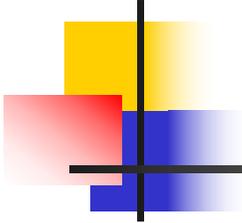
肝脏氧化代谢

肾脏排泄

血浆半衰期20~30min，作用时间1~2h

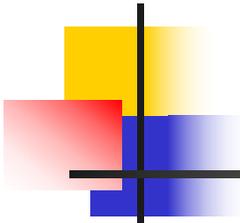


- 治疗肺动脉高压
- 即刻改善临床症状并维持、改善运动能力
- 可以改善患者生活质量和生存率
- 万他维耐受性好，适合于长期治疗



贝前列素

- 具有口服活性的前列环素类似物
- 空腹吸收迅速，30分钟后达峰浓度
- 单用贝前列素治疗肺动脉高压的短期疗效肯定，但长期疗效不确定
- 最常见的副作用是头痛、颜面潮红、下颌疼痛及腹泻
- 主要用于联合治疗：贝前列素+西地那非，或波生坦。



内皮素受体拮抗剂

- **波生坦：**

IPAH, CTD-PAH, CHD-PAH, 儿童PAH
62.5mg bid, 4周后125mg bid。

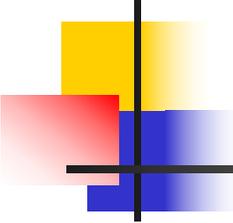
国人肝功能异常发生率 **5%**左右, 国外报道发生率为 **10%**, 但需停药者仅为**3.2%**

胎儿致畸作用: 严禁孕妇应用

- **安立生坦：**

IPAH CTD-PAH HIV感染相关性PAH
5mg qd -10mg qd, 肝功能异常发生率
0.8-3%

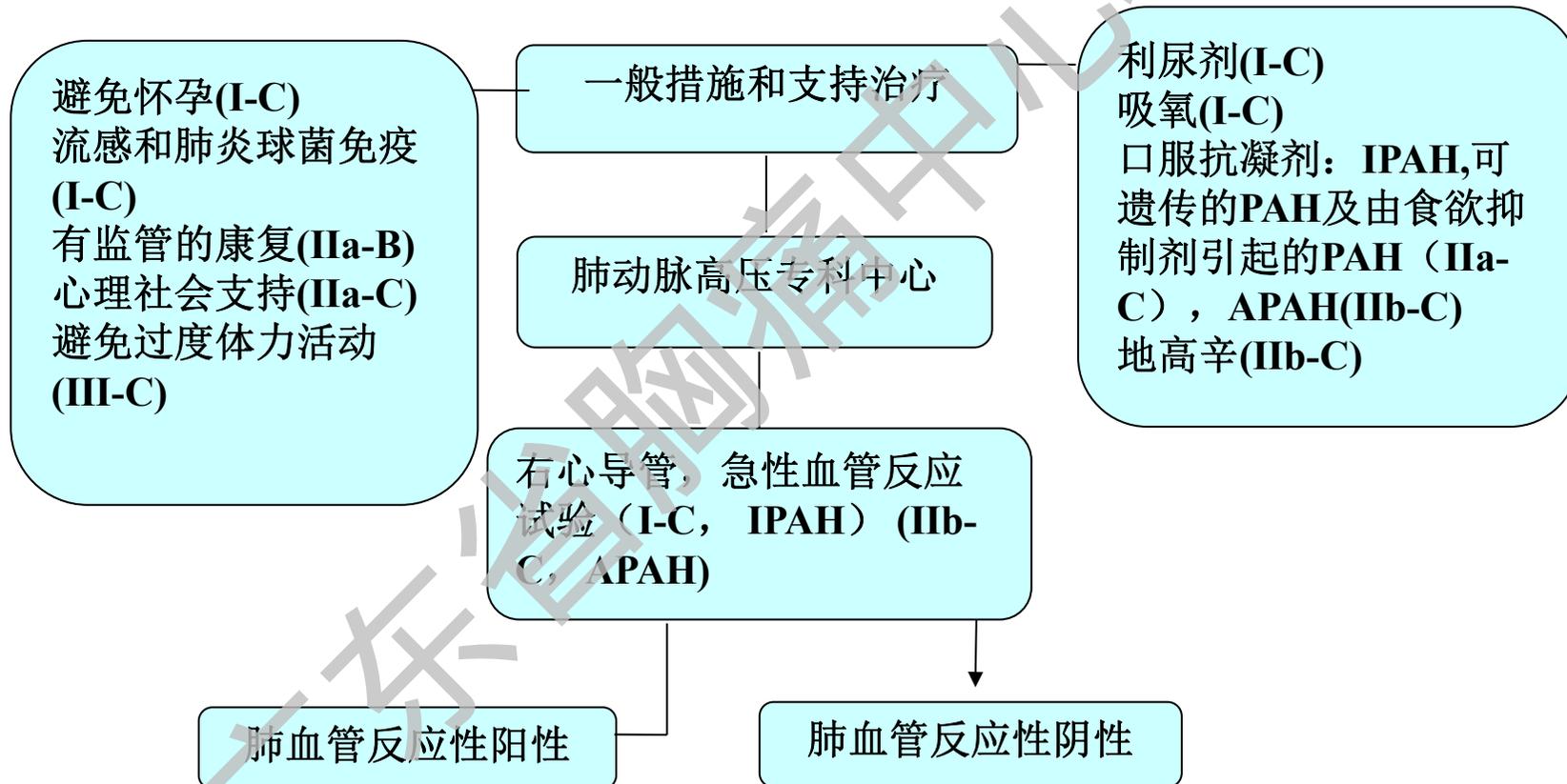
[1]Ikeda D, et al. J Cardiovasc Pharmacol.2005;45(4):286-9



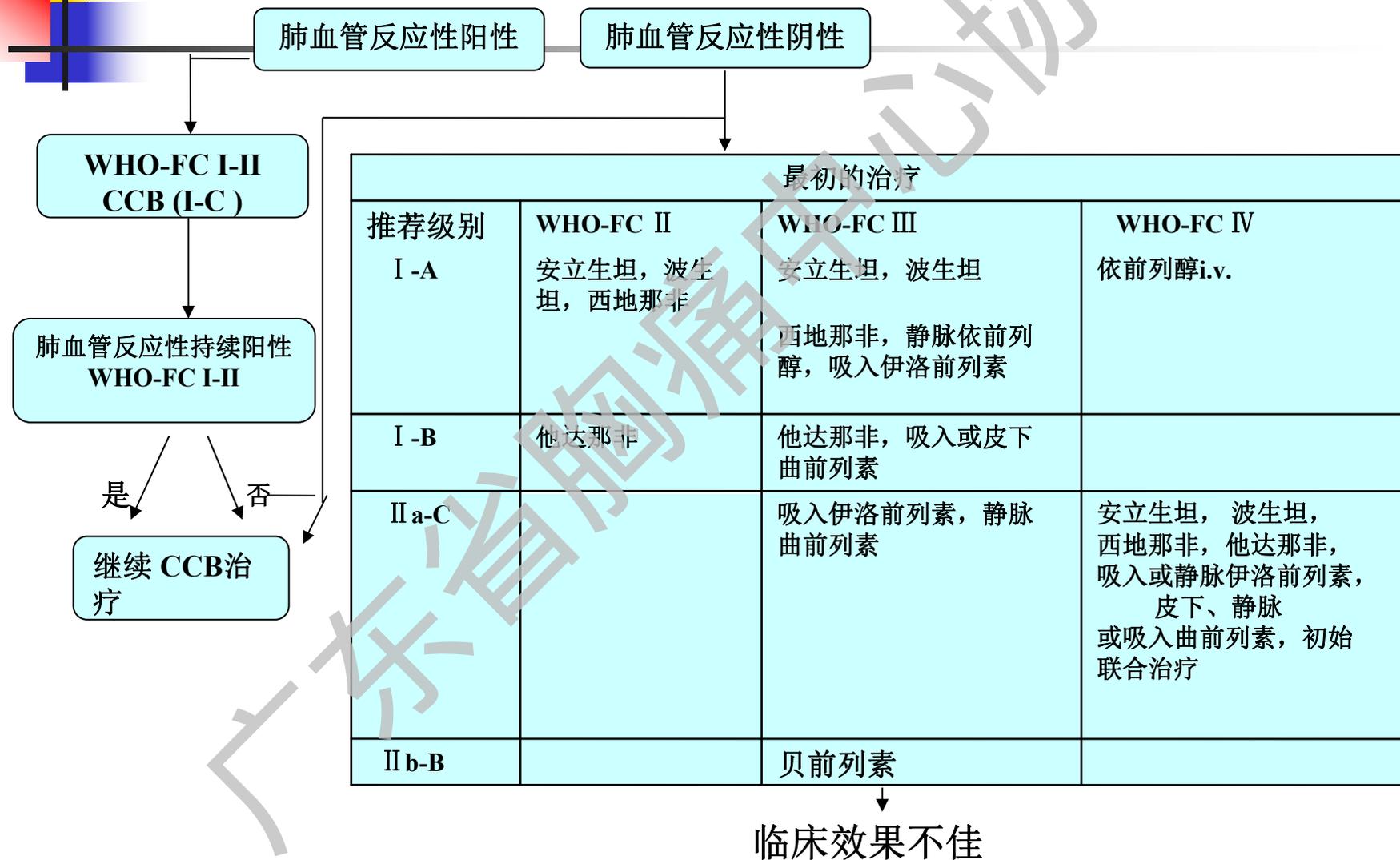
5型磷酸二酯酶抑制剂

- 西地那非：20mg tid
- 伐地那非：5mg bid
- 他达拉非：20mg-40mg qd
- 我国目前尚未批准该类药物治疗肺动脉高压的适应征
- 短期疗效肯定，缺乏长期疗效的证据
- 副作用：头痛，脸红，恶心等

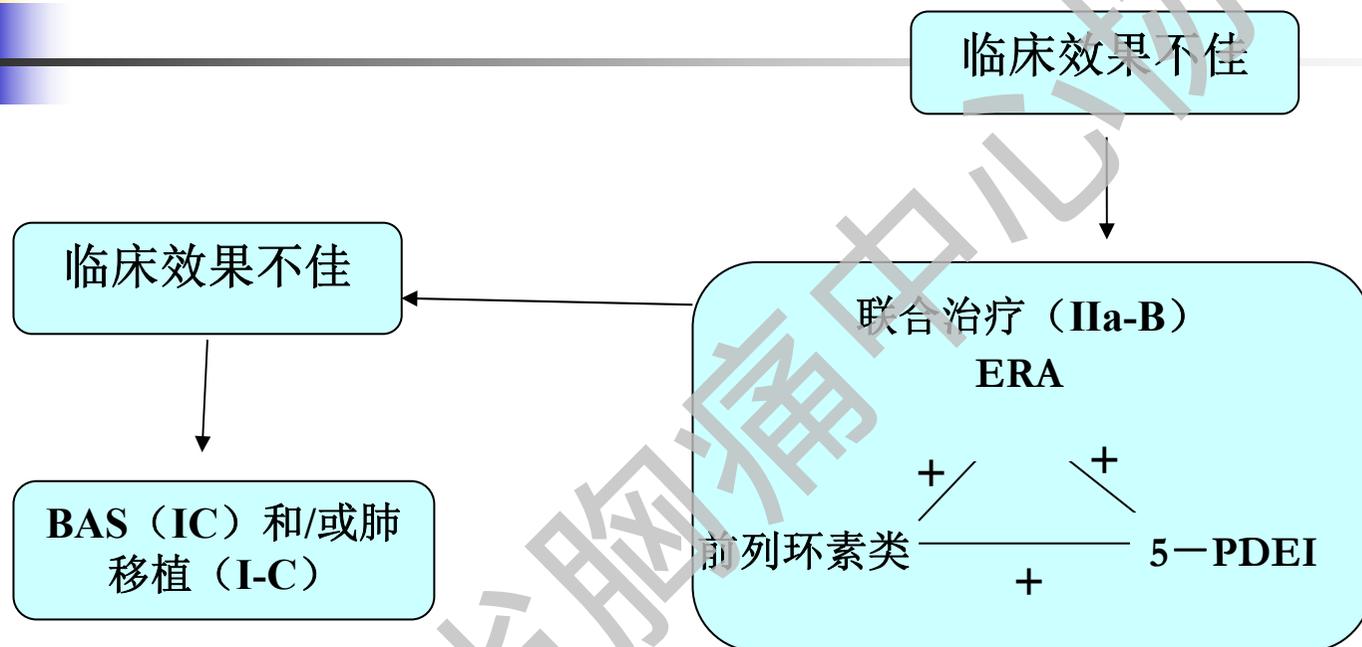
肺动脉高压的治疗策略



肺动脉高压的治疗策略



肺动脉高压的治疗策略



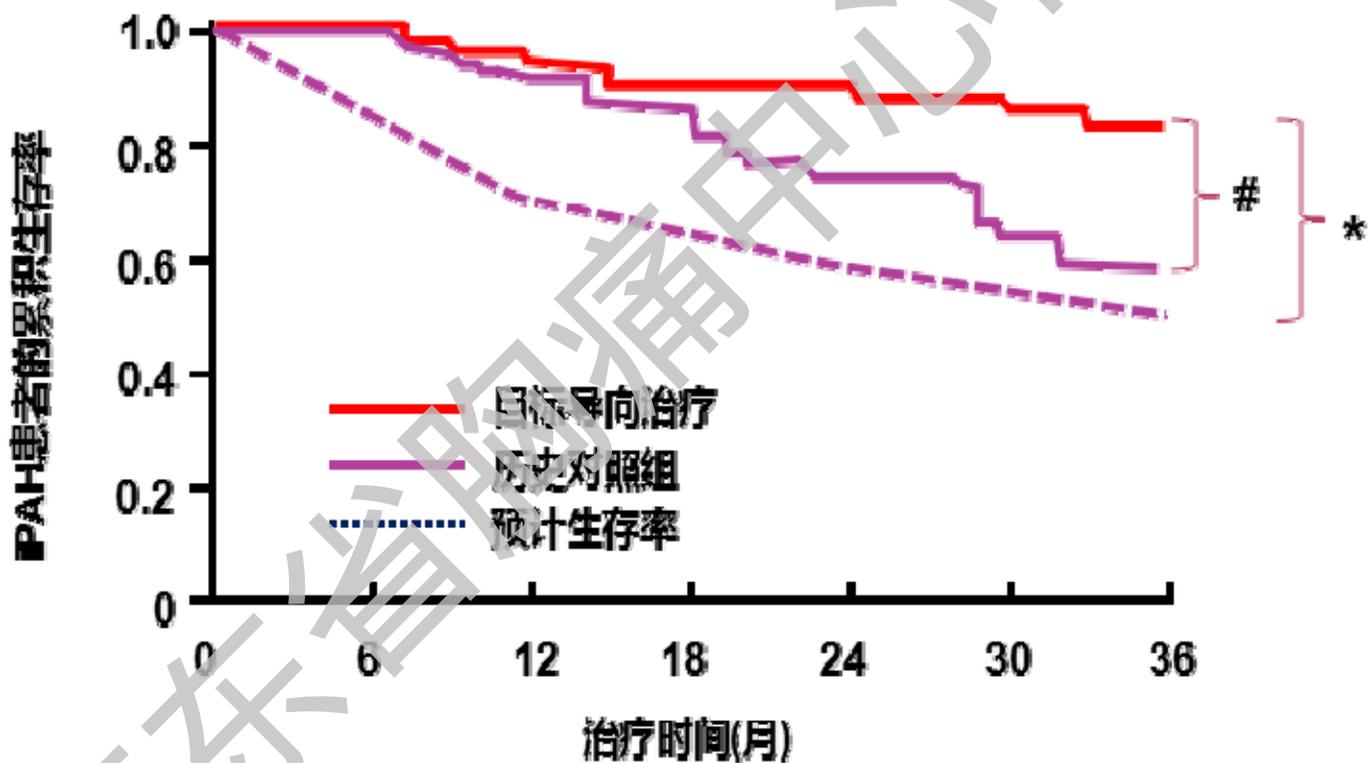
IPAH=特发性肺动脉高压; APAH=相关性肺动脉高压; BAS=球囊房间隔造口术;

CCB=钙通道阻滞剂; ERA=内皮素受体拮抗剂;

IPAH=特发性肺动脉高压; PDEI=5型磷酸二酯酶抑制剂; WHO-FC=世界卫生组织功能分级

本治疗策略只适用于动脉型肺动脉高压患者，不能应用于其他临床类型的肺动脉高压患者

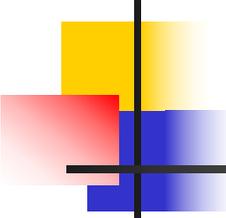
靶向药物治疗可有效提高PAH患者的生存率



12、24、36个月时: # $P=0.011$; * $P<0.001$

评价PAH疾病严重程度、稳定性和预后的参数

预后较好	预后因子	预后较差
无	右室衰竭的临床证据	有
慢	临床恶化 (TTCW)	快
无	晕厥	有
I, II级	WHO心功能分级	IV级
更长 (> 500 米)*	6分钟步行距离	更短 (< 300 米)
峰值氧耗量 > 15 ml/min/kg	心肺运动试验	峰值氧耗量 < 12 ml/min/kg
正常或接近正常	血浆BNP/NT-proBNP水平	很高且正在升高
无心包积液 三尖瓣环收缩期运动幅度 > 2.0 cm	超声心动图发现	心包积液 三尖瓣环收缩期运动幅度 < 1.5 cm
右房压 < 8 mmHg且 CI ≥ 2.5 L/min/m ²	血流动力学参数	右房压 > 15 mmHg 或 CI ≤ 2.0 L/min/m ²

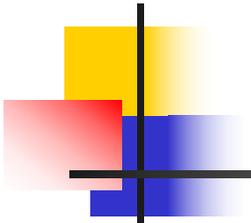


其他治疗

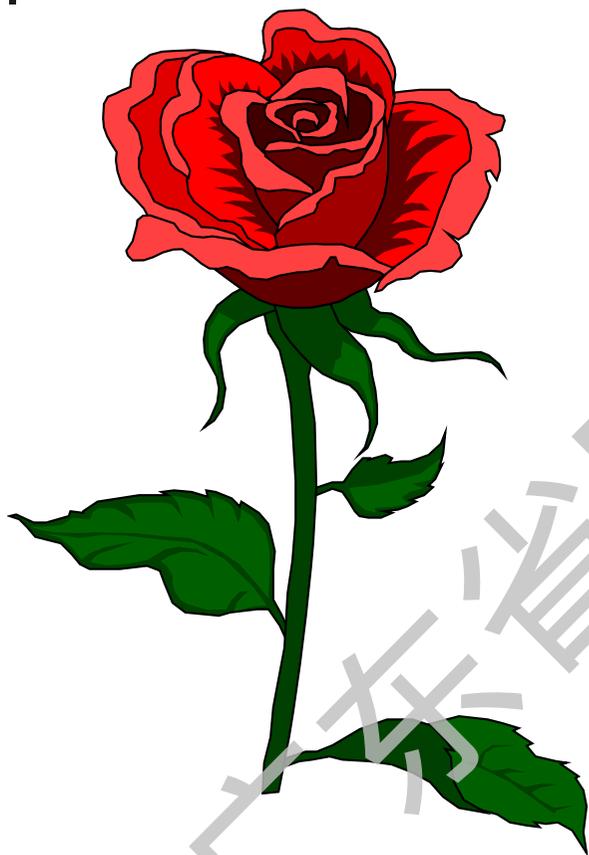
- 1, 球囊房间隔造口术 (BAS)
- 2, 肺动脉血栓内膜剥脱术
- 3, 肺移植术

新的机制及药物

- 1, 受体酪氨酸激酶抑制剂 伊马替尼 索拉菲尼
- 2, *Rho*激酶抑制剂 法舒地尔
- 3, 血管活性肠肽 阿肽地尔
- 4, 针对炎症反应的药物 利妥昔单抗 他克莫司
- 5, 内皮祖细胞



祝大会圆满成功!



谢谢大家!

2017/11/04