

肺动脉高压治疗进展

孟晓冬¹ 单福祥² 综述 王燕慧³ 审校

(1. 甘肃省第二人民医院心内科, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省第二人民医院急诊科, 甘肃 兰州 730000; 3. 新疆吉木萨尔县人民医院心内科, 新疆 昌吉 831700)

【摘要】肺动脉高压是指由不同病因导致的以肺动脉压力升高为特点的恶性进展性疾病, 最终右心衰竭甚至死亡, 发现时多为晚期, 预后差。传统的一般支持治疗的完善加上靶向药物的单独、联合使用, 以及介入手术的不断更新, 使肺动脉高压患者预后有了新的希望。

【关键词】肺动脉高压; 药物治疗; 靶向药物

【中图分类号】R544.1⁺6

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.03.028

Advances in Research of Pulmonary Hypertension

MENG Xiaodong¹, SHAN Fuxiang², WANG Yanhui³

(1. Cardiology Department, The Second Provincial People's Hospital of Gansu, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. Emergency Department, The Second Provincial People's Hospital of Gansu, Lanzhou 730000, Gansu, China; 3. Cardiology Department, Jimsar County People's Hospital of Xinjiang, Changji 831700, Xinjiang, China)

【Abstract】Pulmonary hypertension is a malignant progression disease caused by different etiologies. It is characterized by raised pulmonary artery pressure and will eventually cause right heart failure and even death. It is normally found in the advanced stage and with a poor prognosis. Currently the improved traditional general supportive treatments with the single use of targeted drugs, or combination use, and with continuous updating of interventional procedures, bring new hope to the prognosis of patients with pulmonary hypertension.

【Key words】Pulmonary hypertension; Medication treatment; Targeted drug

肺动脉高压(pulmonary hypertention, PH)的发病与多种病理机制相关, 主要包括内皮素、一氧化氮(NO)、前列环素通路异常, 导致肺血管收缩和重塑, 肺动脉压进行性升高。20世纪50年代, 心导管术应用于肺血管疾病后, 首次提出PH概念。目前PH的定义仍采用1987年美国国立卫生研究院的标准: 右心导管测得平均肺动脉压力在静息状态下 >25 mm Hg (1 mm Hg = $0.133\ 3$ kPa), 运动状态下 >30 mm Hg。首发症状多为活动耐力下降, 不易及早发现, 预后差, 致死率高。特发性PH患者的1、3、5年生存率分别为68%、48%、34%, 中位生存期为2.8年。

随着全球多项临床研究结果陆续公布以及新药诞生, 临床治疗策略也经历了3个阶段。1990~2002年以前列腺素治疗为主, 2002~2006年出现内皮素受体拮抗剂及磷酸二酯酶抑制剂, 2006年后为逐渐要求达到合理治疗的目标, 提倡联合治疗。目前, 上市新

药主要是针对动脉型肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)的靶向治疗, 第4型PH也基本适用, 其他类别的PH通常针对其基本发病机制进行治疗。美国于2009年3月发表《肺动脉高压专家共识》建议根据PH危险度评估来决定患者的治疗策略。低危患者推荐的一线治疗为内皮素受体拮抗剂或5型磷酸二酯酶抑制剂, 高危患者推荐的一线治疗为持续静注依前列醇或曲前列素。欧洲2009年8月发表《肺动脉高压诊断和治疗指南》建议根据世界卫生组织PH功能分级决定治疗策略: 依据心功能分级和急性血管反应试验制定阶梯治疗方案。除钙拮抗剂, 一般治疗及支持治疗外, II级患者推荐内皮素受体拮抗剂或5型磷酸二酯酶抑制剂治疗; III级患者推荐内皮素受体拮抗剂或5型磷酸二酯酶抑制剂或前列环素类似物治疗; IV级患者推荐的一线治疗为持续静注依前列醇。单一药物治疗效果不佳, 考虑联合治疗。ESC 2015指

南在一般治疗和支持治疗上给予更明确推荐及证据^[1]。

1 一般治疗

避孕、接种疫苗预防流感和肺炎、心理治疗,在 ESC 2015 指南中均 I 级推荐, C 类证据。在药物治疗基础上进行运动锻炼(II a 级推荐, B 类证据)。建议进行择期手术的 PH 患者采用硬膜外麻醉而不是全身麻醉(II a 级推荐, C 类证据)。不建议 PH 患者进行高强度运动(III 级推荐, C 类证据)。越来越多荟萃分析认为运动训练提高患者的身体状况和功能是可行的, Buys 等^[2]报道 5 个疾病中心的 106 例患者, 疾病严重程度从轻微到严重不等, 运动训练使 6 分钟步行距离增加, 期间无严重不良事件报告。单独针对吸气肌的训练也可减少呼吸困难和疲劳感, 6 分钟步行距离明显增加, 同样没有任何并发症^[3]。Awdish 等^[4]观察瑜伽和冥想呼吸也是安全有效和可行的, 患者焦虑减少, 健康促进生活方式量表 II 有所改善, 6 分钟步行距离增加。

2 支持治疗

有右心衰竭和体液潴留的 PH 患者应进行利尿治疗(I 级推荐, C 类证据)。PH 患者动脉血氧分压持续 <60 mm Hg 时应进行持续氧通气治疗(I 级推荐, C 类证据)。建议特发性 PH、遗传性 PH 和多环芳烃类药物所致 PH 患者采用口服抗凝药物(II b 级推荐, C 类证据)。

3 药物治疗

3.1 肺血管扩张治疗

3.1.1 钙通道阻滞剂

钙通道阻滞剂能够抑制钙离子进入血管平滑肌细胞跨膜转运, 舒张肺动脉血管, 理论上治疗 PH 的理想用药, 但实际这种作用取决于肺血管的收缩状况, 不同类型 PH 及其不同阶段, 血管的收缩状态和固定性血管的比例不同。钙通道阻滞剂对于体循环扩张作用也很强大, 当肺循环大部分处于收缩状态时, 使用钙通道阻滞剂可有效扩张肺动脉, 而对体循环压力影响小; 当 PH 患者因血管重建变成固定血管时, 肺血管不扩张, 反而引起体循环压力降低, 出现肺动脉压矛盾性升高, 加重右心衰竭和低氧血症诱发肺水肿甚至猝死。使用钙通道阻滞剂条件是急性肺血管扩张试验阳性, 实际上钙通道阻滞剂仅对少数急性肺血管扩张试验阳性的特发性 PH 患者有效。即使效果满意, 在治疗 12 个月后应重复该实验以判定患者是否持续敏感, 初次急性血管反应试验阳性患者中 54% 能够从钙通道阻滞剂中长期获益, 46% 的患者会变为阴性^[5]。常用药物硝苯地平、地尔硫革和氨氯地平, 由于

其心率增快、低血压和周围性水肿等不良反应, 应缓慢增至最大耐受剂量。钙通道阻滞剂治疗有效的患者预后较好。

3.1.2 其他扩血管药物

β 肾上腺素受体激动药多巴酚丁胺, α 肾上腺素能受体阻滞剂酚妥拉明、酚苄明, 直接作用于血管平滑肌药物二氮嗪、胍屈嗪, 均能降低静息和运动肺血管阻力, 轻症有效, 重症患者肺动脉压降低不满意, 且可发生体循环压力下降, 这类药物各指南均未提及。

3.2 靶向治疗

3.2.1 针对前列环素通路

前列环素由内皮细胞合成, 具有强大的扩血管作用和抗血小板聚积作用。依前列醇是最早用于临床的靶向药物, 心功能 IV 级患者的首选, 也是唯一可降低特发性 PH 病死率的药物, 高剂量的治疗[大于 40 mg/(kg · min)]更明显改善患者血流动力学, 但须通过中心静脉滴注, 长期静脉管理导致导管相关感染, 使用不便^[6]。吸入剂型伊洛前列素、口服剂型贝前列素、皮下泵入剂型曲前列尼尔也在使用。前列环素类似物常见的不良反应有面色潮红、腹泻、头痛和恶心呕吐等。

3.2.2 针对内皮素通路

内皮素是有效的内源性血管收缩剂和平滑肌细胞促分裂素, 可使肺血管收缩和过度增生引起 PH。波生坦是内皮素 A 和 B 受体的双重拮抗剂, 一项包括 19 例系统性硬化症 PH 患者的研究发现, 波生坦大幅提高系统性硬化症相关 PH 患者的预后^[7]。同类药物还有安立生坦。不良反应有肝酶可逆性升高、鼻塞、水肿、头痛和胃肠道反应。马西替坦是一种新型口服内皮素受体拮抗剂, 不良反应少, 多中心双盲随机 3 期 SEPAPHIN 研究 724 例 PAH, PH 功能分级 II ~ IV 级, 随机分为 10 mg、3 mg 及安慰组, 10 mg 组比安慰组显著降低了发病率, 降低病死率 45%, 可明显改善 6 分钟步行距离、心功能、血流动力学参数及生活质量, 长期治疗耐受性好^[8]。

3.2.3 针对一氧化氮通路

3.2.3.1 5 型磷酸二酯酶抑制剂: NO 舒张血管效应依赖于可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)的含量, 而 sGC 降解主要依赖 5 型磷酸二酯酶(PDE-5), PDE-5 抑制剂可在这一环节阻止环鸟苷酸(cGMP)降解, 增加 cGMP 的细胞内浓度, 发挥其扩血管作用。研究表明西地那非可改善 PAH 患者的运动耐量、血流动力学参数^[9]。他达拉非也能改善临床症状、血流动力学参数、运动耐量并延长到达临床恶化时间。不良反应有面部潮红、头痛及低血压^[10]。

3.2.3.2 sGC 激动剂: NO 激活 sGC, 使其转化为 cGMP, 起到舒张血管平滑肌的作用, PAH 患者 NO 低, sGC 激动剂通过增加对低水平 NO 的敏感性使血管舒张。利奥西呱可显著提高患者的运动耐量、血流动力学参数、心功能, 延长到达临床恶化的时间。由于可引起低血压, 依据收缩压剂量逐步增加, PATENT-1 和 CHEST-1 研究在长期的观察发现耐受性良好^[11]。

3.2.3.3 Rho 激酶抑制剂: Rho 激酶是参与细胞运动的主要激酶之一, 对细胞的收缩、黏附、迁移等活动有重要作用, 减弱 NO 介导的血管舒张, 成为新药研发的靶点, 法舒地尔是一种特殊的 Rho 激酶抑制剂, 代谢产物经化法舒地尔更具有特异性, 降低肺血管阻力的作用明显, 同时轻度降低肺动脉压, 在严重的冠心病及 PH 患者耐受良好, 显著降低肺动脉阻力和肺血管阻力, 不影响心排血指数、全身动脉压或动脉血氧饱和度。不良反应是颅内出血和低血压, 妊娠及哺乳期妇女禁用^[12]。

3.3 联合用药

包括初始联合治疗及序贯联合治疗两种方式。如果患者发病就存在心功能Ⅳ级可初始联合治疗, 即一开始就使用一种以上的血管扩张剂, 以最大的效应开始使用。心功能Ⅱ~Ⅳ级可序贯联合治疗, 即当单个药物无法有效改善症状和/或血流动力学时, 加用另外药物。联合治疗的目的在于充分发挥各个靶点药物的作用, 最大程度地降低不良反应的发生。目前的联合用药方案往往从伊洛前列素、西地那非及波生坦等不同靶点中任意选择两种或三种联合, 目前多数专家推荐 PDE-5 抑制剂和波生坦的联合, 用于患者长期治疗。对于急性右心衰竭和严重心力衰竭的患者, 可以考虑短期联合使用伊洛前列素和 PDE-5 抑制剂。第五届世界 PH 研讨会对 PAH 序贯联合治疗的推荐建议是ⅠA 级, 而事实上, 此类疗法中具体药物组合之间的证据水平是有很大差异的, 缺乏样本数量较多的大型研究。特别是一些治疗方法的组合是属于禁忌的, 利奥西呱和 PDE-5 抑制剂的联用就属明确的禁忌证。

4 介入和手术治疗

经过充分药物治疗, 心功能分级仍为Ⅲ~Ⅳ级的症状无改善患者, 考虑介入或手术治疗。

4.1 肺血管球囊扩张术

慢性血栓栓塞 PH 发病率远比之前估计的更高, 动脉内膜切除术、球囊肺动脉血管成形术, 临床有长期重大的改善^[13]。Edemskiř 等^[14]报道 2004~2013 年 146 例慢性血栓栓塞 PH 经血栓动脉内膜切除术后肺循环正常化, 右心室负荷降低, 6 分钟步行距离增加

了 2.5 倍, 充血性心力衰竭得到改善。Nakamura 等^[15]报道, 一例 41 岁慢性血栓栓塞 PH 女性患者突然病情加重, 出现呼吸衰竭、心力衰竭、心源性休克。CT 显示主肺动脉血栓, 超声心动图显示右心室扩张和三尖瓣反流, 经血栓溶解治疗病情无缓解, 行机械通气, 紧急血栓切除术, PH 暂时有所改善, 但很快病情恶化, 行肺部动脉内膜切除术后仍无法脱离静脉动体外膜氧结合 (VA-ECMO) 心脏辅助装置, 随后行球囊肺动脉血管成形术, 5 d 后患者撤去 VA-ECMO, 住院第 57 天脱离呼吸机, 139 d 后患者出院。

4.2 球囊房间隔造口术

作为等待肺移植前的一种过渡性治疗手段, 通过增加心房间的右向左分流减轻右心负荷, 增加心排量而改善症状, 而右心房平均压 > 20 mm Hg, 动脉血氧饱和度 < 85% 的终末期患者是禁忌。Chiu 等^[16]报道 2002~2013 年间 46 例房间隔气囊造口术患者, 没有并发症或死亡发生, 7 例患者成功肺移植, 救治生存率在 30 d、1 年和 5 年分别为 87%、61% 和 32%。对于严重 PH 患者等待肺移植或减轻右心衰竭症状和/或晕厥是安全的。

4.3 Potts 分流术

Potts 分流术是一个左肺动脉和降主动脉之间的吻合, 理论上作为一个使右心室减压的姑息手术。Kim 等^[17]报告一个 12 岁 PH 女孩右心室衰竭, 接受了 Potts 分流术具有良好的短期效果。

4.4 肺移植和心肺联合移植

肺移植和心肺联合移植是 PH 患者最后、最根本的治疗手段, 目前针对终末期 PH 患者进行的肺移植例数较少, 长期预后仍待观察。PH 患者实施心肺移植的具体指征是心脏指数 < 1.5 L/(min · m²), 混合静脉血氧饱和度 < 63%, 对前列腺素急性药物试验反应不好, 术后 5 年生存率 40%~50%。

5 治疗目标

最终治疗目标包括 WHO/NYHA 心功能Ⅰ或Ⅱ级, 6 分钟步行距离 > 380 m, B 型利钠肽正常或减少, 超声心动图仪和/或心脏磁共振成像显示右心室大小正常和功能接近正常水平, 血流动力学显示右心室功能正常化, 右心房压力 < 8 mm Hg 和心脏指数 > 2.5 L/(min · m²)。此外, 研究结果也表明没有一个测试可以可靠地作为长期预测预后的标记和综合治疗的目标^[18]。

6 展望

由于不断有新的治疗 PH 的靶向药物问世, PH 的预后有很大改观。未用靶向药物以前, 患者出现症状后多数 3 年内死亡, 应用靶向药物后 1~2 年的生存率

为 80% ~ 90%, 生活质量也明显改善^[16]。在中国, 一些中药如从管状肉苁蓉^[19]提取的松果菊苷、人参^[20]的活性成分人参皂苷 Rb1、红景天^[21]的有效成分红景天甙, 通过野百合碱 PH 大鼠模型治疗实验都取得了很好的治疗效果。移植干细胞疗法^[22]通过干细胞或祖细胞抗炎、抗凋亡、促血管生成因子作用, 降低肺血管阻力和降低肺动脉压力, 也是很有前途的治疗选择。另外, 始发于中国的肺动脉去神经术也得到了国际认可^[23], 随着治疗方法的不断创新和完善, PH 患者的预后也会越来越得到改善。

[参 考 文 献]

- [1] Olschewski H, Kovacs G. ESC guidelines 2015 on pulmonary hypertension[J]. *Herz*, 2015, 40(8):1055-1060.
- [2] Buys R, Avila A, Cornelissen VA. Exercise training improves physical fitness in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of controlled trials[J]. *BMC Pulm Med*, 2015, 15(1):40.
- [3] Saglam M, Arikan H, Vardar-Yagli N, et al. Inspiratory muscle training in pulmonary arterial hypertension[J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2015, 35(3):198-206.
- [4] Awdish R, Small B, Cajigas H. Development of a modified yoga program for pulmonary hypertension: a case series[J]. *Altern Ther Health Med*, 2015, 21(2):48-52.
- [5] Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2005, 111(23):3105-3111.
- [6] Saito Y, Nakamura K, Akagi S, et al. Epoprostenol sodium for treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2015, 11:265-270.
- [7] Volkov AV, Kurmukov IA, Iudkina NN, et al. Impact of bosentan therapy on stress-induced pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis[J]. *Ter Arkh*, 2015, 87(1):49-56.
- [8] Ploegstra MJ, Zijlstra WM, Douwes JM, et al. Prognostic factors in pediatric pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184:198-207.
- [9] Singh TP, 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[J]. *Am Heart J*, 2006, 151(4):851.e1-e5.
- [10] Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2007, 131(6):1917-1928.
- [11] Makowski CT, Rissmiller RW, Bullington WM. Riociguat: a novel new drug for treatment of pulmonary hypertension[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(5):502-519.
- [12] Xiao JW, Zhu XY, Wang QG, et al. Acute effects of rho-kinase inhibitor fasudil on pulmonary arterial hypertension in patients with congenital heart defects[J]. *Circ J*, 2015, 79(6):1342-1348.
- [13] Machuca T, de Perrot M. When to refer a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension for pulmonary endarterectomy[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(4):509-514.
- [14] Edemskii AG, Cherniavskii AM, Cherniavskii MA, et al. Five-year results of surgical management of patients with chronic post-embolic pulmonary hypertension[J]. *Angiol Sosud Khir*, 2015, 21(1):165-169.
- [15] Nakamura M, Sunagawa O, Tsuchiya H, et al. Rescue balloon pulmonary angioplasty under veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in a patient with acute exacerbation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Int Heart J*, 2015, 56(1):116-120.
- [16] Chiu JS, Zuckerman WA, Turner ME, et al. Balloon atrial septostomy in pulmonary arterial hypertension: effect on survival and associated outcomes[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(3):376-380.
- [17] Kim SH, Jang WS, Lim HG, et al. Potts shunt in patients with primary pulmonary hypertension[J]. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 48(1):52-54.
- [18] McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension[J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2014, 42(Suppl 1):95-105.
- [19] Gai XY, Wei YH, Zhang W, et al. Echinacoside induces rat pulmonary artery vasorelaxation by opening the NO-cGMP-PKG-BKCa channels and reducing intracellular Ca(2+) levels[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(5):587-596.
- [20] Wang RX, He RL, Jiao HX, et al. Ginsenoside Rb1 attenuates agonist-induced contractile response via inhibition of store-operated calcium entry in pulmonary arteries of normal and pulmonary hypertensive rats[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(4):1467-1481.
- [21] Huang X, Zou L, Yu X, et al. Salidroside attenuates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension via adenosine A2a receptor related mitochondria-dependent apoptosis pathway[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 82:153-166.
- [22] van der Laarse A, Cobbaert CM, Umar S. Stem and progenitor cell therapy for pulmonary arterial hypertension: effects on the right ventricle (2013 Grover Conference Series)[J]. *Pulm Circ*, 2015, 5(1):73-80.
- [23] Betkier-Lipińska K, Ryzek R, Cwetsch A. New directions in the therapy of pulmonary arterial hypertension[J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2014, 37(222):321-323.

收稿日期:2015-11-03 修回日期:2016-01-07