

先天性心脏病相关肺动脉高压的治疗进展

朱峰¹ 陈铀²

(1. 新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆医科大学第一附属医院心内科, 新疆 乌鲁木齐 830054)

【摘要】先天性心脏病是中国常见出生缺陷, 由先天性心脏病引起的肺动脉高压在中国占重要的地位, 是影响先天性心脏病治疗效果和预后的重要因素。该类患者发现时多为晚期, 预后极差, 靶向药物的不断更新和介入手术的完善使预后有了新的希望。现就先天性心脏病相关肺动脉高压的药物治疗、介入治疗及外科治疗相关进展进行综述, 以期为进一步研究提供依据。

【关键词】先天性心脏病; 肺动脉高压; 药物治疗; 进展

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.06.014

Congenital Heart Disease-related Pulmonary Arterial Hypertension

ZHU Feng¹, CHEN You²

(1. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

【Abstract】 Congenital heart disease is a common birth defect in China. Pulmonary arterial hypertension caused by congenital heart disease plays an important role in China and it is an important factor affecting the therapeutic effect and prognosis of congenital heart disease. Most of these patient were found in late stage, and the prognosis is very poor. The continuous updating of targeted drugs and the improvement of interventional surgery have given new hope to the prognosis. The progress of drug therapy, interventional therapy and surgical treatment of congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension is reviewed to provide a basis for further research.

【Key words】 Congenital heart disease; Pulmonary arterial hypertension; Medication treatment; Progress

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是一类以肺动脉压力或阻力进行性升高的疾病总称, 是小儿先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 最常见的并发症之一, 最终约有 10% 的先天性心脏病患儿转变成 PAH^[1]。CHD 相关性 PAH (CHD-PAH) 是指体-肺循环分流型 CHD 导致的肺动脉压升高。根据肺动脉压力及肺血管阻力的不同, 分为轻、中、重三级。PAH 的严重程度是该类患者治疗方式和预后的关键, 轻度 CHD-PAH 可介入修复心脏及血管畸形获得满意的预后; 进展为中、重度 CHD-PAH 时, 如何选择最佳治疗获得更好的预后受到广泛的关注, 现对 CHD-PAH 的治疗进展做一综述。

1 药物治疗

药物治疗主要针对重度 CHD-PAH, 即肺血管已发生不可逆病变, 失去了手术修复的机会, 若手术关闭缺损, 肺动脉压 (pulmonary arterial pressure, PAP) 不能降至正常, 或反而升高而出现术后持续性 PAH。对于轻中度患者, 药物治疗辅助手术治疗, 能取得更好的疗效。目前 CHD-PAH 的内科主要治疗方法是以 PAH 形成机制的三个不同途径为靶点研发的。

1.1 前列环素类药物

前列腺素由内皮细胞产生, 使细胞内环磷酸腺苷 (cAMP) 增加, 从而起到舒张血管平滑肌、抑制血管平滑肌细胞生长、扩张肺血管作用。(1) 噻莱西

帕：是一种新型的高选择性和长效的前列环素受体激动剂，2015 年 12 月被 FDA 批准用于 CHD-PAH 的治疗，在 GRIPHON 研究中，已经证实其可以降低患者的住院率^[2]。最近研究表明，其还能显著降低全因死亡率和 PAH 相关并发症的发生率^[3]。噻莱西帕适用于世界卫生组织心功能分级（WHO-FC）Ⅱ或Ⅲ级患者，推荐的初始剂量为 200 μg，每天两次，副作用低。2018 年 12 月 7 日，中国国家食品药品监督管理总局批准进口注册，用于治疗 PAH 以延缓病情进展。（2）伊洛前列素：雾化吸入前列腺素类药物，可选择性扩张肺动脉，中国国家食品药品监督管理总局批准主要用于 PAH 的治疗。Li 等^[4]观察 100 例 CHD-PAH 患儿雾化吸入伊洛前列素前后平均肺动脉压、肺-体循环血流量比值和心脏指数，显示急性雾化吸入伊洛前列素可显著改善血流动力学，安全性及耐受性良好，同时不影响体循环。（3）依前列醇：主要用于特发性 PAH，临床长期观察对 CHD-PAH 患者有一定的疗效，纽约心功能分级（NYHA）Ⅲ~Ⅳ级的 PAH 首先推荐使用依前列醇，Akagi 等^[5]用大剂量依前列素治疗可改善 PAH 患者的血流动力学，可能是导致肺动脉逆向重塑所致。（4）曲前列尼尔：一种长效的皮下注射前列腺素类似物，美国批准其治疗 NYHA 心功能Ⅱ~Ⅳ级 PAH 患者，欧洲批准用于 NYHA 心功能Ⅱ~Ⅲ级 PAH 患者。Skoro-Sajer 等^[6]选取 32 例 NYHA 心功能Ⅲ~Ⅳ级成人 CHD-PAH 患者治疗，采用 Cox 模型分析从基线到 12 个月的 6 分钟步行试验（6-MWT）、脑钠肽及肺血管阻力（pulmonary vascular resistance, PVR），显示其安全有效期至少 12 个月，可用于 NYHA 心功能Ⅲ~Ⅳ级的 CHD-PAH 患者。FDA 已批准其口服制剂用于治疗 PAH^[7]，国内尚未批准。

1.2 内皮素受体拮抗剂

内皮素（ET）是一种强效血管收缩剂，通过 ET_A 和 ET_B 两个受体作用使肺血管收缩引起 PAH。（1）波生坦：双重受体拮抗剂，国内外已使用多年，目前报道主要副作用为转氨酶异常，建议患者定期监测肝功能。Kuang 等^[8]一项关于 CHD-PAH 疗效的 meta 分析显示，短期和长期都有较好的安全性，而且延长治疗时间能很好地改善患者的运动耐力。对重度 CHD-PAH 患者也能显著地降低 PAP 和延缓疾病的进程^[9]。（2）马西替坦：一种新型口服 ET 受体拮抗剂，其疗效强于波生坦，欧美已批准用于 PAH 的治疗，2018 年初在中国上市。马西替坦可降低 PAH 患者的死亡率和延缓病情进展^[10]，但对 CHD-PAH 的疗效还在进

一步研究中，Gatzoulis 等^[11]报道来自多中心 226 例艾森门格综合征（Eisenmenger syndrome, ES）患者，双盲、随机、安慰剂、对照治疗 16 周，观察 6-MWT、N 末端脑钠肽前体（NT-proBNP）、肺血管阻力指数，对照组与安慰剂组比较，没有改善 ES 患者的运动能力。（3）安立生坦：是一种选择性的 ET_A 受体拮抗剂，可显著改善 PAH 患者的症状、运动耐量和血流动力学，提高生存率^[12]。

1.3 磷酸二酯酶 -5 抑制剂

NO 舒张血管作用依赖可溶性鸟苷酸环化酶（sGC）含量，磷酸二酯酶 -5（PDE-5）是其主要降解酶，PDE-5 抑制剂可以减少 cGMP 的分解而增加其浓度，发挥扩血管作用。（1）西地那非：一种选择性 PDE-5 抑制剂，治疗 PAH-CHD 安全有效^[13]。其疗效随时间延长而降低，需加大剂量才能维持疗效，但随着剂量加大，不良反应也增多。欧美国家不推荐大剂量用于 PAH 治疗。（2）他达那非：一种对肺血管高度选择性的强效可逆的 PDE-5 抑制剂，能显著扩张肺血管，对 CHD-PAH 疗效和安全性明显，还有改善微循环的作用^[14]。研究表明，治疗婴幼儿具有与西地那非相当的疗效和安全性，因此它被视为儿童西地那非的替代品^[15]。（3）伐地那非：一种新型 PDE-5 抑制剂，同样可降低 PAH 患者的 PAP 和提高运动耐量，并减少临床恶化事件的发生，目前尚未被批准用于 PAH 的治疗。

1.4 其他新发现治疗药物

（1）Rho 激酶抑制剂：Rho 激酶抑制肌球蛋白轻链磷酸化维持肺动脉平滑肌收缩，导致 PAH。法舒地尔：对重度 CHD-PAH 患者短期显著降低 PAP，不影响体循环，安全性和耐受性良好^[16]。（2）sGC 激动剂：可溶性 sGC 可被 NO 激活，使 cGMP 生成增多，而使血管平滑肌舒张。利奥西呱：可增加对低水平 NO 的敏感度^[17]，明显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。禁止与 PDE-5 抑制剂合用以免造成低血压。2013 年被美国批准用于治疗 PAH，于 2018 年 6 月在中国上市。（3）L-精氨酸：NO 是通过一氧化氮合酶（NOS）由 L-精氨酸的终末胍基氮原子合成的，是否通过补充 L-精氨酸来增加内源性 NO 的合成，从而降低 PAP，已越来越受到关注。但此种治疗方法尚缺乏循证医学证据，需进一步研究。

1.5 联合治疗

联合治疗方面，国内外研究甚少，目前有循证医学研究表明：前列环素类与 PDE-5 抑制剂联合应用安全、有效^[18]，其他联合治疗是否有效尚有争议，需进一步研究。Coghlan 等^[19]最新一项三联疗法研究，

在接受内皮素受体拮抗剂和 PDE-5 抑制剂治疗的 376 例患者中, 试验组加入噻唑西帕组成三联疗法, 结果显示未发生安全问题, 但不良事件导致的停药率更高, 联合治疗有待大数据研究的支持。

2 介入治疗

近年来介入治疗在心血管领域的快速发展, 使部分 CHD 可介入治疗痊愈, 大部分患儿经介入治疗后提高了生活质量, 延长了生命, CHD-PAH 患者联合靶向药物治疗, 可降低 PAP 和 PVR, 争取介入手术机会。

2.1 封堵术

房间隔缺损 (atrial septal defect, ASD) 引起的 PAH, 2015 年 CHD-PAH 诊治中国专家共识指南^[20]指出以下四种情况可行介入封堵术: (1) ASD 合并高压低阻力型 PAH。(2) ASD 伴显著三尖瓣反流、房水平双向分流, 若肺/体循环压力比值 ≤ 0.8 可考虑封堵术。(3) ASD 伴左心室腔小, 使用带孔封堵器实施封堵术。(4) 动力型 PAH, 血管为可逆病变, 行封堵术后 PAH 患者 PAP 恢复正常, 效果良好。ASD 导致的轻度 CHD-PAH 患者术后 PAP 降低, 远期预后好; 中重度 CHD-PAH 患者, 短期内 PAP 下降, 生活质量改善, 部分出现持续 PAP 升高^[21]。带孔封堵器对重度 CHD-PAH 患者获益更大, 不仅显著降低 PAP, 还能有效缓冲术后左心前负荷过大导致的 PAP 突然升高。动脉导管未闭合并 PAH, 轻中度 CHD-PAH 患者可直接行封堵, 重度 CHD-PAH 采用试封堵试验, 其标准为术后肺/体循环收缩压比值 < 0.5 , 可永久关闭动脉导管未闭, 术后 PAP 最终完全恢复正常; 反之, 如比值 > 0.5 不宜封堵^[22]。Sadiq 等^[23]经过长期随访观察到重度 PAH 的动脉导管未闭患者行封堵后安全有效。室间隔缺损 (ventricular septal defect, VSD) 应早期行封堵术, 当出现重度 PAH 后, 不宜行封堵。

2.2 房间隔造口术

经球囊房间隔造口术 (atrial septostomy, AS) 主要用于终末期 PAH 患者, 美国胸科医师学会推荐对药物治疗无效的肺动脉高压患者可考虑行 AS, 欧洲心脏病协会推荐 NYHA 心功能分级为 III~IV 级、右心功能衰竭的晚期 PAH。Rajeshkumar 等^[24]使用一种新型阻塞性心房血流调节器 (atrial flow regulator, AFR) 可预测房间隔开窗情况, 12 例重度 PAH 患者接受了 AFR 植入, 所有手术均成功, 无任何严重并发症。术后观察 6-MWT、心脏指数和全身氧转运均有显著改善, 安全性良好, 且该装置在短期随访中保持通畅, 对产生的缺氧有良好的耐受性。

2.3 靶向药物联合介入治疗

对于重度 CHD-PAH 和 ES 患者, 错过了最佳的手术治疗时机, 通过靶向药物的治疗, 降低 PAP, 改善症状和提高运动耐力, 可再次获得手术治疗的机会。研究表明, 短期效果满意, 能降低 PAP 和改善患者的生活质量^[25]。靶向药物联合介入治疗目前还无统一的规范, 需进一步地探索安全有效的方案。

3 外科手术治疗

3.1 单向活瓣补片术

运用单向活瓣式补片, 当 PAP 升高、右心压力上升超过左心压力时, 活瓣开启, 出现右向左分流, 右心系统减压, PAP 也随之下降; 当右心压力低于左心压力时, 单向活瓣自动闭合, 起到阻隔左向右分流的作用。李勇新等^[26]对 65 例重度 CHD-PAH 伴双向分流患者, 行单向活瓣补片术, 术后 1 d 内死亡 3 例, 1 周内死亡 1 例, 随访 3~120 个月, 3 例死亡, 术后测得患者肺动脉收缩压、动脉血气及 6-MWT 都提示获得了较为满意的疗效。

3.2 心肺联合移植或肺移植

随着 CHD-PAH 患者的 PAP 进行性升高, 最终发展成 ES, 心肺联合移植或者肺移植是唯一的希望。Hosseinpour 等^[27]研究表明, 75%~85% CHD-PAH 患儿存活到成年后, 约 10% 可能最终需进行移植。国际社会心肺移植 (International Society of Heart and Lung Transplantation, ISHLT) 注册统计 1982—2015 年共进行了 3 879 例心肺移植, 其中 CHD-PAH 占有心肺移植的 35%^[28]。ISHLT 报道 2004—2014 年心肺移植患者, 1 年、2 年、5 年和 10 年存活率分别为 63%、52%、45% 和 32%, 平均存活 5.8 年^[29]。成人心脏病患者的增多, 必定会增加心肺移植的数量, 是一个新的挑战^[30]。心肺移植的费用高、手术风险大及心肺的来源仍是面临的挑战。

4 展望

近年来随着靶向药物的合理运用和不断更新, 介入及外科治疗的发展, 提高了 CHD-PAH 患者的生存率, 改善了预后。但对于不可逆性血管病变的重度 CHD-PAH, 个别报道靶向药物联合手术治疗取得良好的近期效果, 如何治疗使其最大获益, 仍需继续研究。中、重度 CHD-PAH 患者采用个体化及合理的靶向药物联合手术治疗, 使原本失去手术机会的患者重获手术治疗, 提供了一条新的思路。另外在分子基因生物学方面取得的巨大进步, 未来基因治愈有很大前景。

参考文献

- [1] BetkierLipińska K, Ryczek R, Kwasiborski P, et al. Pulmonary arterial hypertension: modern diagnostics and therapy-Part 1[J]. *Pol Merkur Lekarski*,2013,34(204):355-359.
- [2] Ghosh RK, Ball S, Das A, et al. Selexipag in pulmonary arterial hypertension: most updated evidence from recent preclinical and clinical studies[J]. *J Clin Pharmacol*, 2017,57(5):547-557.
- [3] Noel ZR. Safety concerns regarding selexipag in pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Health Syst Pharm*,2018,75(7):420.
- [4] Li Q,Dimopoulos K,Zhang C,et al.Acute effect of inhaled iloprost in children with pulmonary arterial hypertension associated with simple congenital heart defects[J]. *Pediatr Cardiol*,2018,39(4):757-762.
- [5] Akagi S,Nakamura K,Matsubara H,et al. Epoprostenol therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *Acta Med Okayama*, 2015, 69(3):129-136.
- [6] Skoro-Sajer N,Gerges C,Balint OH,et al. Subcutaneous treprostinil in congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension [J]. *Heart*,2018,104(14):1195-1199.
- [7] Hill N S,Badesch D,Benza RL,et al. Perspectives on oral pulmonary hypertension therapies recently approved by the U.S. Food and Drug Administration[J]. *Ann Am Thorac Soc*,2015,12(2):269.
- [8] Kuang HY,Wu YH,Yi QJ,et al. The efficiency of endothelin receptor antagonist bosentan for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease[J]. *Medicine*,2018,97(10):e0075.
- [9] 金沁纯, 张晓春, 管丽华, 等. 基于单中心的波生坦治疗先天性心脏病相关肺动脉高压有效性及安全性分析 [J]. *中国临床医学*, 2018,25(3):340-344.
- [10] Pulido T,Adzerikho I,Channick RN,et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*,2013,369(9):809-818.
- [11] Gatzoulis MA,Landzberg M,Beqchetti M,et al. Evaluation of macitentan in patients with Eisenmenger syndrome[J]. *Circulation*,2019,139(1):51-63.
- [12] Badesch DB,Feldman J,Keogh A,et al. ARIES-3:ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension[J]. *Cardiovasc Ther*,2012,30(2):93-99.
- [13] 甘露, 郭雨鑫, 沈国军, 等. 西地那非治疗高原地区先天性心脏病合并重度肺动脉高压的疗效观察 [J]. *中国医药指南*,2018,16(25):40.
- [14] Clavé MM,Maeda NY,Thomaz AM,et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors improve microvascular dysfunction markers in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease[J]. *Congenit Heart Dis*,2019,14(2):246-255.
- [15] Reza Sabri M, Bigdelian H,Hosseinzadeh M,et al. Comparison of the therapeutic effects and side effects of tadalafil and sildenafil after surgery in young infants with pulmonary arterial hypertension due to systemic-to-pulmonary shunts[J]. *Cardiol Young*,2017,27(9):1686-1693.
- [16] 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.
- [17] Stasch JP,Pacher P,Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease[J]. *Circulation*,2011,123(20):2263-2273.
- [18] Simonneau G,Rubin LJ,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.
- [19] Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2018,18(1):37-47.
- [20] 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.
- [21] Huang ZW,Fan ZX,Sun JT,et al. The short- and medium-term results of transcatheter closure of atrial septal defect with severe pulmonary arterial hypertension[J]. *Heart Vessels*, 2012,27(6):603-609.
- [22] Zhang DZ,Zhu XY,Lv B,et al. Trial occlusion to assess the risk of persistent pulmonary arterial hypertension after closure of a large patent ductus arteriosus in adolescents and adults with elevated pulmonary artery pressure[J]. *Circ Cardiovasc Interv*,2014,7(4):473-481.
- [23] Sadiq M,Rehman AU,Hyder N,et al. Intermediate- and long-term follow-up of device closure of patent arterial duct with severe pulmonary hypertension:factors predicting outcome[J]. *Cardiol Young*,2017,27(1):26-36.
- [24] Rajeshkumar R,Pavithran S,Sivakumar K,et al. Atrial septostomy with a predefined diameter using a novel occlutech atrial flow regulator improves symptoms and cardiac index in patients with severe pulmonary arterial hypertension[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017,90(7):1145-1153.
- [25] 王志伟, 郭建州, 杨晓涵, 等. 靶向降低肺动脉压药对先天性心脏病合并重度肺动脉高压的治疗价值 [J]. *中国循环杂志*, 2016,31(z1):112-112.
- [26] 李勇新, 许锁春, 王海晨, 等. 单向活瓣补片矫治先天性心脏病合并重度肺动脉高压伴双向分流的疗效评价 [J]. *陕西医学杂志*, 2016,45(4):393-394.
- [27] Hosseinpour A,Cullen S,Tsang V. Transplantation for adults with congenital heart disease[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*,2006,30(3): 508-514.
- [28] Goldfarb SB,Benden C,Edwards LB. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation Eighteenth Official Pediatric Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2015; Focus Theme Early Graft Failure[J]. *J Heart Lung Transplant*,2015,34(10):1264.
- [29] Yusen RD,Edwards LB,Dipchand AI,et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation:Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme:Primary Diagnostic Indications for Transplant[J]. *J Heart Lung Transplant*,2016,35:1170-1184.
- [30] 田苗, 张勇, 陈奇梅. 成人先天性心脏病现状与未来 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2019,26(6):1-8.

收稿日期: 2019-03-03