

肺动脉高压的非药物治疗

滕菲 南景龙

(内蒙古自治区人民医院心内科, 内蒙古 呼和浩特 010000)

【摘要】 肺动脉高压(PH)是以肺动脉血流动力学异常为特征的一组临床综合征。其发病机制涉及多学科、系统和通路,治疗亦是多方面、多角度的。目前 PH 的治疗以药物治疗和非药物治疗为主。PH 药物治疗的重点是动脉型 PH 和慢性血栓栓塞性 PH,随着靶向药物(如内皮素受体抑制剂、前列环素类、磷酸二酯酶 V 型抑制剂和可溶性鸟苷酸环化酶激动剂)的进展,患者预后有所改善,但 5 年生存率仍不超过 70%。因此,可将非药物治疗方式作为 PH 治疗的另一选择。现就 PH 的非药物治疗做一综述。

【关键词】 肺动脉高压;非药物治疗;临床治疗

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.01.009

Non-Drug Treatment of Pulmonary Hypertension

TENG Fei, NAN Jinglong

(Department of Cardiology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010000, Inner Mongolia, China)

【Abstract】 Pulmonary hypertension (PH) is a group of clinical syndromes characterized by abnormal pulmonary hemodynamics. Its pathogenesis involves multiple disciplines, multiple systems and multiple pathways so that its treatment is multi-faceted and multi-angle. At present, the treatment of PH mainly involves drug treatment and non-drug treatment. The focus of drug treatment of PH are pulmonary arterial hypertension and chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension. Even if the prognosis of PH patients is significantly improved by using targeted drugs such as endothelin receptor inhibitor, prostaglandin, phosphodiesterase type 5 inhibitor and soluble guanylate cyclase agonist, the 5-year survival rate is still not more than 70%. Therefore, non-drug treatment can be used as another option for PH treatment. This article reviews the non-drug treatment of PH.

【Keywords】 Pulmonary hypertension; Non-drug treatment; Clinical treatment

近年来,随着诊断技术的提高,肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)从一种少见甚至罕见的疾病,逐渐被认识到为较常见的疾病。目前认为 PH 的发病率和病死率很高,当前治疗 PH 的方式有药物治疗和非药物治疗。PH 药物治疗的重点是动脉型肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)和慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension, CTEPH),以 PAH 为例,其靶向药物治疗包括内皮素受体抑制剂、前列环素类、磷酸二酯酶 V 型抑制剂和可溶性鸟苷酸环化酶激动剂,在一般治疗(抗凝、钙拮抗剂)和/或靶向药物的治疗下,患者病情得到好转,极大地改善了生存率,但有时并不能达到最大理想效果,且靶向药物价格虽有下降,但仍较为昂贵,患者可及性及依从性受限,非药物治疗手段则作为 PH 治疗的另一选择,可与药物治疗相辅相成。目前主要非药物治疗手段有:球囊扩张房间隔造口术(balloon atrial septostomy, BAS)、降主动脉-左

肺动脉吻合术(Potts 分流术)、肺动脉去神经术、肺移植或心肺联合移植、肺动脉内膜剥脱术(pulmonary endarterectomy, PEA)、肺动脉球囊成形术(balloon angioplasty of pulmonary artery, BPA)、氢气治疗、氧疗及肺呼吸康复训练、干细胞移植和体外膜肺氧合等。现就 PH 的非药物治疗进行综述。

1 PH 的定义和临床分类

1.1 PH 的定义

PH 是指在多环节、多通路、多因素作用下引起肺血管结构和/或功能改变,导致肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)增加、肺动脉压(pulmonary artery pressure, PAP)升高、肺血管明显重构和肺血管负荷逐渐增加,进而导致以右心室肥大和重塑为特征的异常血流动力学状态和病理生理综合征^[1-2]。将其血流动力学定义为:当处于海平面及静息状态时,经右心导管检查所得平均 PAP > 20 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa)^[3]。

1.2 PH 的临床分类

PH 按病理生理学的发病机制、血流动力学的特点和临床表现及治疗方法分为以下 5 类: (1) PAH; (2) 左心疾病所致 PH; (3) 肺部疾病和/或低氧所致 PH; (4) CTEPH 和其他肺动脉阻塞性病变所致 PH; (5) 未明和/或多因素所致 PH^[4]。

2 PH 的非药物治疗

2.1 BAS 和 Potts 分流术

PAH 患者 PAP 升高, 使得压力后向传导, 右心系统后负荷增加, 由此导致右心室心肌肥厚和心腔扩大, 最终出现严重右心衰竭。BAS 通过构建心房内右向左的分流, 使右心负荷减弱, 并使心输出量增加。因血液右向左分流, 会混合低氧静脉血与高氧动脉血, 进而下调动脉血氧饱和度, 能使体循环氧气的转运获得改善, 并且有效削弱交感神经过度兴奋反应^[5]。心房分流占心输出量 10% ~ 15% 时, 严重 PAH 患者心脏的射血能力和组织的氧输送情况可得到改善^[6]。BAS 使患者等待肺移植术的成功率为 30% ~ 40%^[2], 但这种方法不会直接降低 PAP。欧洲心脏病学会和呼吸学会发布的 2015 年版《肺动脉高压诊断和治疗指南》^[7] 建议 BAS 可作为经充分内科药物及其辅助治疗后效果不佳、需转轨肺移植治疗患者的过渡治疗^[8]。虽然 BAS 能改善右心功能, 但对左心功能会产生影响, 其影响大小和治疗效果与分流量有关。分流量过大时, 过多含氧量低的右心血液直接进入左心系统, 会导致动脉氧饱和度明显减低, 出现急性严重缺氧; 同时大量血液进入左心, 使左心前负荷增加, 从而增加左心衰竭的风险, 最终增加死亡风险; 分流过小时可能造成 BAS 的术口自然关闭^[9]。因此, 精准控制分流量即造口大小格外重要。房间隔分流器是近年来新出现且应用较广泛的手术器械, 能限定房间隔造口的直径, 能对进入左心系统的血流量施以有效控制, 对左心房压力具有调节作用, 防止其压力过高, 降低肺淤血及呼吸困难的发生率, 并且不会大幅增加右心负担与减少心输出量, 同时不会导致反常栓塞的出现^[9]。房间隔分流器使 BAS 的优点得到最大程度的增强, 手术效果会得到提高, 并发症会随之减少。

Potts 分流术通过引入左肺动脉的血液进入降主动脉, 其效果类似于动脉导管未闭的右向左分流, 减少肺动脉血流, 降低 PAP, 改善心脏功能。相对于 BAS, Potts 分流通道可持续开放, 直接降低 PAP, 效果愈加明显。分流通道与降主动脉连接, 不影响心脏和脑等重要脏器的氧供, 但会降低下肢氧饱和度^[10]。此手术风险较高, 对于药物治疗无效或效果不佳的 PH 患者可尝试, 多用作儿童难治性 PH 的肺移植替代治

疗, 其中期预后与肺移植组无显著差异^[11]。

2.2 肺动脉去神经术

大量研究^[12]表明 PH 患者出现心功能不全时, 存在心肌细胞肾上腺素能受体的过度表达和交感神经过度激活。当血管内皮功能减退或缺氧时, 缩血管物质(如内皮素等)分泌增多, 交感神经活动增强, 其生成释放的儿茶酚胺类激素可结合肾上腺素能受体, 使肺血管平滑肌细胞收缩, 长时间的收缩会促使肺动脉平滑肌细胞不断增殖肥大, 肺动脉内血流阻力持续增加, 最终导致肺血管重构, 加速 PH 病程进展^[13]。阻断过度交感神经活化可延缓 PH 的进程, 遂出现了肺动脉去神经术这一治疗手段。Zhou 等^[14]利用电镜和三维重建技术确定了理想的经皮射频消融范围, 并用肺动脉去神经术在动物实验中显著改善了 PH 模型的血流动力学以及肺动脉重构和右心室功能。随后的多项临床试验^[15]也表明, 一些药物治疗效果较差的 PAH 患者在接受了肺动脉去神经术后, 心脏功能和运动耐量等都得到一定程度的改善, 有望在临床推广, 尽管适应证和远期疗效还有待进一步明确。

2.3 肺移植或心肺联合移植

对于某些终末期 PH 患者, 肺移植或心肺联合移植可能是唯一有效的治疗方法, 但其围手术期风险较高, 可能出现血流动力学不稳定以及急性左心衰竭发作^[16], 需长时间重症监护, 监测心脏功能和血流动力学状态。即便如此, 肺移植或心肺联合移植后仍可延长患者生存期, 提高生活质量, 给终末期 PH 患者提供最后一个治疗机会和手段。美国目前的数据^[17]显示, 肺移植术后 1 年和 5 年的生存率约为 90% 和 61%, 10 年生存率为 33%。对于大多数 PAH 患者, 双肺移植可获得与心肺联合移植相似的治疗效果^[18-19]。为尽量减少供体器官短缺的影响, 2014 年和 2021 年国际心肺移植协会共识文件^[20-21]均指出, 双肺移植是 PAH 患者的首选术式。

2.4 PEA 和 BPA

PEA 适用于 CTEPH, 属于第 4 类 PH。这类 PH 是由于肺动脉内血栓的机化, 肺微血管床重构所引起的管腔狭窄(或闭塞), 由此导致 PAP 与 PVR 的进行性增高, 右心后负荷持续增加, 最终引发右心衰竭的一类疾病。PEA 通过剥离肺动脉内血栓和机化内膜, 改善狭窄或闭塞, 恢复肺灌注, 降低 PAP 和 PVR, 减轻右心室后负荷, 改善右心衰竭^[22]。PEA 适应证: 世界卫生组织制定的心功能分级 II ~ IV 级(术前), PVR > 3.75 WU, 无严重合并症的肺动脉主干、肺叶或肺动脉段血栓, 手术可及, 患者及家属均有手术意愿^[3]。PEA 相对禁忌证: 血栓位于肺动脉亚段水平, 手术部位不

可及,严重右心功能不全,严重并发症^[3]。

对于不能行 PEA 或行 PEA 后仍有明显 PH 存在的 CTEPH 患者,BPA 介入治疗是可选择的方案。此治疗方法利用导丝通过闭塞的肺动脉,在闭塞处释放球囊使其扩张,促使闭塞的肺动脉开放。肺动脉开放后,肺血管系统压力减低,致使右心负荷减低,随着“抢救性 BPA”理念的出现,国内专家建议可将其作为 CTEPH 患者在药物治疗效果不佳时的选择^[23]。在 CTEPH 病情恶化时也可使用 BPA 作为改善 PH 状况的过渡性治疗方案,在病情稳定后可在最佳时期接受 PEA^[24]。而对于部分 CTEPH 患者可能存在适合手术的一侧肺病变,而另一侧不能手术时,BPA 可与 PEA 共同治疗以提高疗效^[25]。法国的一项回顾性分析^[26]显示,BPA 可使平均 PAP 和 PVR 分别降低 26% 和 43%,1 年和 3 年生存率分别为 97% 和 95%。RACE 研究^[27]显示,对于不能手术的 CTEPH 患者分别给予 BPA 治疗和利奥西呱治疗,在第 26 周时,相比利奥西呱组,BPA 组 PVR 降幅更明显,但也存在更多的治疗相关严重不良事件;随访研究结果显示,相较于一线疗法为 BPA 的患者,利奥西呱预处理患者发生 BPA 相关严重不良事件的概率更低,这表明多模式治疗在此类患者中的潜在益处。显然,BPA 相关的手术并发症较为常见,如血痰、咯血和肺出血等,但其治疗效果显而易见,能降低 PAP 甚至降至正常,改善血流动力学状态和右心功能^[28-29]。相信在不断改良和实践中,随着相关并发症的可控和减少,BPA 会成为改善 CTEPH 的有效治疗手段,结合其他各种治疗方式,发挥最大作用。

2.5 氢气治疗

PH 的发病机制复杂,其中,氧化应激和炎症反应是重要一环,而氢气的抗氧化作用则能阻断 PH 的发生和发展,有望成为 PH 有效治疗手段之一^[30]。有研究^[31]提示氢生理盐水可对巨噬细胞聚集施以有效抑制,削弱氧化应激,由此使右心室肥大发生逆转,改善右心功能和血流动力学,延缓心力衰竭的发生和发展。未来氢制剂在临床上可能为 PH 的治疗提供新的方向和思路。

2.6 氧疗及肺呼吸康复训练

PH 患者呼吸困难进行性加重,特别是第 3 类 PH,即肺部疾病和/或低氧所致 PH,氧疗和呼吸训练对其治疗尤其重要。推荐此类患者长期进行家庭氧疗,使动脉血氧饱和度保持在 90% 以上。

PH 伴有呼吸衰竭的主要机制是肺泡通气与血流灌注比例失调,气体交换效率减低。肺部疾病和/或低氧所致 PH 患者肺呼吸功能明显受到影响,已证实肺

呼吸康复训练是有效的非药物治疗手段,包括缩唇呼吸训练和腹式呼吸训练等,最终达到增强患者活动耐力和改善生活质量的效果^[32]。

2.7 干细胞移植

在一些 PAH 动物模型实验中,已证实干细胞能改善肺动脉内皮细胞的过度增殖、抑制右心室肥大并降低 PAP。目前临床前 PAH 模型已证明心肌球源性细胞对 PAH 有明显的改善作用^[33]。但目前干细胞治疗 PH 的机制还不完全清楚,治疗细节仍存在问题,暂未广泛应用,经过进一步的研究和试验后有望成为一种可行的治疗 PH 的方式。

2.8 体外膜肺氧合

有研究显示重症 PAH 患者等待肺移植期间可使用静脉-动脉体外膜肺氧合以及插入肺动脉和肺静脉(或左房)之间的无泵型体外膜肺氧合开展桥接治疗^[34-35],偶用于存在可治疗病因或潜在可逆的右心衰竭患者。在有肺残存血流的情况下,将体外膜肺氧合流量维持于 2.5 ~ 4.0 L/min,在满足机体足够灌注的同时,可有效降低右心室压力,又可避免左心室后负荷的非必要增加。体外膜肺氧合可优先用于清醒状态下的患者,相较插管和机械通气,此类方案可获得更为理想的结局^[36-37]。

3 总结与展望

目前 PH 的治疗方式多样,针对不同发病机制所研制的药物种类繁多,相关的非药物治疗方式也在积极发展,相信在药物和非药物治疗二者相结合治疗 PH 的情况下,其疗效可日益改善,更好地惠及广大患者,提高 PH 患者的生存率,在有限的生命中尽可能地提升其生活质量。

参 考 文 献

- [1] 医学名词审定委员会编. 医学名词 1995[M]. 北京:科学出版社,1996.
- [2] 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.
- [3] 国家心血管病中心肺动脉高压专科联盟,国家心血管病专家委员会右心与肺血管病专业委员会. 中国肺动脉高压诊治临床路径[J]. 中国循环杂志,2023,38(7):691-703.
- [4] 葛均波,徐永健,王辰,等. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:105-108.
- [5] Khan MS, Memon MM, Amin E, et al. Use of balloon atrial septostomy in patients with advanced pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. Chest, 2019, 156(1):53-63.
- [6] D'Armini AM, Callegari G, Vitulo P, et al. Risk factors for early death in patients awaiting heart-lung or lung transplantation: experience at a single European center[J]. Transplantation, 1998, 66(1):123-127.
- [7] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the

- Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(1): 67-119.
- [8] 尚小珂, 张长东, 陈澍, 等. D-Shant 心房分流器的初步动物实验研究 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2020, 28(6): 337-342.
- [9] 肖书娜, 尚小珂, 张长东, 等. 房间隔分流器在重度肺动脉高压患者中的应用 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2022, 29(11): 1525-1531.
- [10] Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1): 1801916.
- [11] Lancaster TS, Shahanavaz S, Balzer DT, et al. Midterm outcomes of the Potts shunt for pediatric pulmonary hypertension, with comparison to lung transplant [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 161(3): 1139-1148.
- [12] Ciarka A, Doan V, Velez-Roa S, et al. Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(11): 1269-1275.
- [13] 黄华, 张建卿, 樊宗明, 等. 肺动脉高压去交感神经术的研究进展 [J]. *心肺血管病杂志*, 2023, 42(4): 383-385.
- [14] Zhou L, Zhang J, Jiang XM, et al. Pulmonary artery denervation attenuates pulmonary arterial remodeling in dogs with pulmonary arterial hypertension induced by dehydrogenized monocrotaline [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(15): 2013-2023.
- [15] Zhang H, Wei Y, Zhang C, et al. Pulmonary artery denervation for pulmonary arterial hypertension: a sham-controlled randomized PADN-CFDA trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2022, 15(23): 2412-2423.
- [16] Hill C, Maxwell B, Boulate D, et al. Heart-lung vs. double-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Clin Transplant*, 2015, 29(12): 1067-1075.
- [17] Valapour M, Lehr CJ, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2020 annual data report: lung [J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(suppl 2): 438-518.
- [18] de Perrot M, Granton JT, McRae K, et al. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 143(4): 910-918.
- [19] Fadel E, Mercier O, Mussot S, et al. Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 38(3): 277-284.
- [20] Leard LE, Holm AM, Valapour M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: an update from the International Society for Heart and Lung Transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40(11): 1349-1379.
- [21] Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(1): 1-15.
- [22] 王高峰, 管丽华, 周达新. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压新治疗方法的进展 [J]. *心血管病学进展*, 2022, 43(1): 14-17.
- [23] 洪城, 陈海明. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压的介入治疗 [J]. *中国临床新医学*, 2020, 3(9): 869-873.
- [24] 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.
- [25] Wiedenroth CB, Liebetrau C, Breithecker A, et al. Combined pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2016, 35(5): 591-596.
- [26] Brenot P, Jaïs X, Taniguchi Y, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53: 1802095.
- [27] Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study [J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(10): 961-971.
- [28] 陶新曹, 彭文华, 谢万木, 等. 球囊肺动脉成形术治疗慢性血栓栓塞性肺动脉高压的效果和安全性 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(6): 437-441.
- [29] 吕朝阳, 方望, 黄强, 等. 肺动脉球囊扩张成形术治疗慢性血栓栓塞性肺动脉高压的安全性和有效性 [J]. *中华放射学杂志*, 2020, 54(1): 48-52.
- [30] 张智, 毛敏, 冷冰, 等. 氧化应激与肺动脉高压关系研究进展 [J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(2): 17-20.
- [31] Wang Y, Jing L, Zhao XM, et al. Protective effects of hydrogen-rich saline on monocrotaline-induced pulmonary hypertension in a rat model [J]. *Respir Res*, 2011, 12(1): 26.
- [32] González-Saiz L, Fiuza-Luces C, Sánchez-Gomar F, et al. Benefits of skeletal-muscle exercise training in pulmonary arterial hypertension: the WHOLEi + 12 trial [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 231: 277-283.
- [33] 冯晓岚, 周旭, 光雪峰, 等. 干细胞移植治疗肺动脉高压研究进展 [J]. *中国心血管病研究*, 2021, 19(9): 860-864.
- [34] Rosenzweig EB, Chicotka S, Bacchetta M. Right ventricular assist device use in ventricular failure due to pulmonary arterial hypertension: lessons learned [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2016, 35(10): 1272-1274.
- [35] Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(7): 763-768.
- [36] Olsson KM, Simon A, Strueber M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(9): 2173-2178.
- [37] Lang G, Kim D, Aigner C, et al. Awake extracorporeal membrane oxygenation bridging for pulmonary retransplantation provides comparable results to elective retransplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33(12): 1264-1272.

收稿日期: 2023-12-05