

2009 年欧美肺动脉高压指南解读与比较

顾晴 何建国

美国和欧洲于 2009 年 3 月和 8 月相继发表有关肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)指南。前者是美国心脏病学院基金会(ACCF)和美国心脏学会(AHA)共同编写的《ACCF/AHA 肺动脉高压专家共识》^[1],后者是欧洲心脏病协会(ESC)和欧洲呼吸病协会(ERC)撰写并得到国际心肺移植协会认可的《肺动脉高压诊断和治疗指南》^[2]。它们是有关 PH 领域最新指南,且各具特色,但在某些方面存有争议。在此对两部指南进行解读与比较。

一、建议类别和证据水平分级

欧洲指南的最大特点是有关 PH 的诊断和治疗均有建议类别和证据水平分级。

二、定义

欧美指南均指出确诊 PH 需经右心导管检查证实,PH 的血液动力学定义为平均肺动脉压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP)在静息状态下 ≥ 25 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。此外,欧洲指南明确指出,不支持运动状态下 mPAP > 30 mm Hg 作为 PH 的标准,并依据肺动脉楔压(PWP)将 PH 分为毛细血管前 PH(PWP ≤ 15 mm Hg)和毛细血管后 PH(PWP > 15 mm Hg),前者包括第 1、3、4、5 类,后者包括第 2 类。

三、分类

美国专家共识发表的肺动脉高压分类仍然沿用 2003 年意大利威尼斯第三届肺高压会议提出的分类。欧洲指南则采用 2008 年美国 Dano Ponit 第四届肺高压会议提出的分类。尽管根据 PH 的病理、病理生理和治疗策略将肺动脉高压分成 5 种不同的临床类型,但其中只有第 2 类和第 3 类 PH 在两个指南无实质性改变,其余 3 种类型均有所差别。Dano Ponit 分类延续了威尼斯分类的原则和框架,融入了一些新进展。

1. 由于在某些无家族史的散发病例中已检出特异的基因突变,故美国专家共识中“家族性动脉性肺动脉高压(familial pulmonary arterial hypertension, FPAH)”在欧洲指南以“可遗传性 PAH”所替代。

2. 为更好地界定每一例先天性心脏病体-肺循环分流相关的 PAH 患者,欧洲指南将此类患者分别根据临床和解剖-病理生理分类。

3. 欧洲指南强调疾病相关性 PAH(APAH)与特发性肺动脉高压(IPAH)有相似的临床表现和包括丛样病变在内的组织病理学改变。血吸虫 PAH 是门静脉高压、局部血管炎症等多因素作用所致,新近的文獻显示其与 PAH 有特异性的临床表现和病理改变,故将其归于 APAH。

4. 肺静脉闭塞性疾病(PVOD)和肺毛细血管瘤病(PCH)所致 PAH 与 IPAH 既有许多相似之处,也有一些不同之点,因此在欧洲指南作为特殊分类列于 1' 类。

5. 由于对慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH)闭塞性损伤的近端和远端的界定模糊,欧洲指南不再刻意划分近端和远端肺动脉血栓栓塞。

6. 欧洲指南将发病机制不确定或多因素所致的 PH,包括血液、系统性、代谢性以及其它罕见疾病,归于第 5 类 PH。美国专家共识中被划分为第 1 类中 APAH 亚类的甲状腺疾病、糖原过多症、Gaucher 病、慢性骨髓增生性疾病和脾切除等,在欧洲指南被列入第 5 类。

四、诊断策略

PH 的病因众多,需要特定的检测程序和证据以支持特异的诊断。欧美指南中关键性检测基本相似,互为补充。

1. 美国专家共识评估可疑 PH 患者,推荐最合适的初始检查是多普勒超声心动图。欧洲指南则进一步提出该检查提示 PH 可能性较大的标准:三尖瓣反流速度 > 3.4 m/s,肺动脉收缩压 > 50 mm Hg,无论是否具备其他提示 PH 的变量(建议等级/证据级别 I/B)。

2. 右心导管检查用于确诊 PAH 患者(欧洲指南建议等级/证据级别 I/C)。

3. 对于急性血管扩张试验,美国专家共识考虑可能口服钙通道阻滞剂长期治疗的全部 IPAH 患者均应行此检查,欧洲指南还推荐用于评估可遗传性 PAH 和药物诱发的 PAH 患者(建议等级/证据级别 I/C),不适用于其他类型的 PH(第 2、3、4、5 大类)(建议等级/证据级别 III/C),并且只能在专门的医学中心进行(建议等级/证据级别 II a/C)。

4. 欧洲指南建议所有 PH 患者均可进行高分辨率 CT 检查(建议等级/证据级别 II a/C);对于不能解释的 PH 患者为排除 CTEPH 建议做肺灌注通气显像(建议等级/证据级别 I/C);所有 PAH 患者需要进行常规生化、血液学、免疫学和甲状腺功能检查以区分特异性相关疾病(建议等级/证据级别 I/C);腹部超声检查用于筛查门静脉高压患者(建议等级/证据级别 I/C);不建议对 PAH 患者进行开胸或胸腔镜肺活检(建议等级/证据级别 III/C)。

总之,欧洲指南关于 PH 的诊断更为简化,首先确定是

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2010.20.005

作者单位:100037 北京,中国医学科学院北京协和医学院阜外心血管病医院

通信作者:何建国,Email:hejianguofw@gmail.com

否为最常见的第 2 类和第 3 类 PH, 然后鉴定是否为第 4 类 CTEPH, 最后诊断第 1 类并区分各亚类, 以及诊断少见的第 5 类。

五、预后评估

正确地进行预后评估对指导和制定治疗策略至关重要。欧美指南均以患者临床表现、运动能力、超声心动图、血液动力学参数、生化指标等预测变量对 PAH 进行预后评估。欧洲指南还设立界于预后较好与较差之间的一个中间组, 并考虑到患者的年龄、病因和并存疾病。此外, 欧洲指南根据预测变量, 将患者的病情和状态分为以下 3 类, 并对下一步治疗提出建议。(1) 病情稳定且状态满意, 指患者具备“预后较好”的主要参数;(2) 病情稳定但状态欠满意, 指患者不具备“预后较好”的一些参数, 尽管病情稳定但医生认为该患者未达到满意状态, 需要到专门的医学中心进行重新评估并制定不同的治疗方案;(3) 病情不稳定且恶化, 指患者具备“预后较差”的主要参数, 需要强化治疗、改善右心功能。

六、治疗策略

1. 一般措施和基础治疗: 欧美指南均强调一般措施和基础治疗的重要性, 但抗凝药物治疗的标准略有差异。美国专家共识推荐对 IPAH 患者使用华法林抗凝治疗, 并将国际标准化比值设定为 1.5 ~ 2.5, 而对于 APAH 患者仅推荐在疾病晚期阶段进行抗凝治疗。欧洲指南推荐对 IPAH、可遗传性 PAH、药物相关 PAH 患者使用华法林抗凝, 国际标准化比值在 2.0 ~ 3.0 (建议等级/证据级别 II a/C), 而 APAH 抗凝治疗的建议等级/证据级别为 II b/C。

2. 特异性治疗: 欧美指南均强调钙通道阻滞剂仅适用于急性血管扩张试验呈阳性应答的患者。对于急性血管扩张试验阴性患者, 欧美指南有所差异:(1) 美国专家共识根据 PH 危险度评估来决定患者的治疗策略。若无阳性应答, 且临床评估为低危, 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。对于高危患者, 推荐的一线治疗应为持续静脉滴注依前列醇或曲前列素。若单一药物初始治疗效果不佳, 则考虑联合治疗。肺移植和(或)房间隔造口术可用于虽经最佳药物治疗但病情仍进展的患者。(2) 欧洲指南根据世界卫生组织(WHO)肺动脉高压功能分级决定治疗策略。对 WHO 肺动脉高压 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; 对 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; 对 IV 级患者推荐的一线治疗为持续静脉滴注依前列醇(建议等级/证据级别 I/A), 安倍生坦、波生坦和西地那非作为二线治疗(建议等级/证据级别 II a/C), 联合治疗对于此类患者也可作为初始治疗。单一药物反应不佳的患者应考虑序贯的联合治疗(建议等级/证据级别 II a/B)。在专业的医疗中心, 还可以考虑三联治疗。若药物治疗无效可考虑肺移植和(或)房间隔造口术, 但只能在有经验的中心操作(建议等级/证据级别 I/C)。

七、患者随访

欧美指南均建议 PAH 患者应定期随访。评估内容包括

临床评估(WHO 肺动脉高压功能分级和心电图检查)、运动耐量(6 min 步行距离或心肺运动试验)、脑钠肽(BNP)或 NT-BNP、超声心动图和右心导管检查(欧洲指南建议等级/证据级别 I/C)。稳定患者每 3 ~ 6 个月随访 1 次。对于存在晚期症状、右心功能衰竭、血液动力学指标明显异常的不稳定患者以及采用肠外药物治疗或者联合治疗的患者, 建议每 1 ~ 3 个月随访 1 次。PAH 患者最好每年进行右心导管检查, 若调整新的治疗方法, 建议每 3 ~ 6 个月进行右心导管检查以了解右心功能情况。

八、特殊类型的 PAH

1. 儿童 PAH: 欧美指南均指出儿童 PAH 有别于成人, 以先天性心脏病相关性或特发性/可遗传性 PAH 为主, 预后更差, 晕厥更多见, 猝死发生在右心功能衰竭出现前。其诊断和治疗可借鉴成人的方法(欧洲指南建议等级/证据级别 II a/C)。确诊同样依靠右心导管检查并应进行血管扩张试验, 但由于儿童进行此类操作需要全身麻醉, 操作风险增加。在美国专家共识中还详细介绍了新生儿持续性 PH。

2. 先天性心脏病相关性 PAH: 欧洲指南将此类患者根据临床和解剖-病生理分类, 并提出基于循证医学证据的治疗建议。波生坦用于 WHO 肺功能 III 级的艾森曼格综合征患者(建议等级/证据级别 I/B); 其他内皮素受体拮抗剂、5 型磷酸二酯酶抑制剂和前列环素类似物可用于艾森曼格综合征患者(建议等级/证据级别 II a/C); 若无或仅有轻度咯血, 抗凝药可用于有肺动脉栓塞和心力衰竭的患者(建议等级/证据级别 II a/C); 氧疗能够增加动脉血氧饱和度并改善症状(建议等级/证据级别 II a/C); 钙通道拮抗剂不建议用于艾森曼格综合征患者(建议等级/证据级别 III/C); 对药物治疗无反应的患者可选择心肺移植手术。

结缔组织病相关性 PAH、门静脉高压相关性 PAH 和人类免疫缺陷病毒(HIV)感染相关性 PAH 这 3 个亚类在美国专家共识中未予介绍, 而在欧洲指南中则有详细阐述。

3. 结缔组织病相关性 PAH: 系统性硬化症相关性 PAH 的症状和临床表现与 IPAH 相似, 但具有女性为主、年龄较大、伴有并发症(肺纤维化、左心疾病)和预后更差的特点。有相应症状的硬皮病患者应进行超声心动图检查以筛查(建议等级/证据级别 I/B), 有相应症状的其他类型结缔组织病也应进行超声心动图检查(建议等级/证据级别 I/C), 以筛查是否有 PH。怀疑有 PAH 且需要特异性药物治疗者, 应行右心导管检查(建议等级/证据级别 I/C), 此类患者的治疗策略同 IPAH, 但急性血管反应试验阳性率和长期钙拮抗剂治疗的阳性率均低于 IPAH。根据患者个体情况可加用口服抗凝药物(建议等级/证据级别 II a/C)。

4. 门静脉高压相关性 PAH: 有相应症状的肝病患者或需肝脏移植的患者应行超声心动图检查以筛查是否有 PH(建议等级/证据级别 I/B)。所有肺动脉收缩压增高的患者均应行右心导管检查以了解血液动力学改变并评估预后和治疗方法。相比 IAPH, 此类患者具有较高的心排量 and 较低的肺血管阻力, 预后似乎更好。其治疗同 IAPH 但要考

虑并存疾病(建议等级/证据级别 II a/C),不推荐使用抗凝治疗(建议等级/证据级别 III/C)。肝病终末期合并 PAH 且经选择的患者可考虑行肝肺联合移植或肝心肺联合移植。

5. HIV 感染相关性 PAH: HIV 感染者出现无法解释的呼吸困难需进行超声心动图检测以明确是否有肺动脉高压、心肌炎、心脏病(建议等级/证据级别 I/C)。其治疗同 IAPH,但要考虑药物之间的相互作用(建议等级/证据级别 II a/C),不推荐使用抗凝治疗(建议等级/证据级别 III/C)。

九. PVOD 和 PCH

欧洲指南因 PVOD 和 PCH 的病理改变、临床表现、治疗方法与 PAH 有一定的差别,而将之归于 1' 类。这 2 种疾病十分罕见,现有文献报道不足 200 例。与 IAPH 相比, PVOD 以男性为主,缺氧和肺弥散功能障碍更严重且预后更差。综合分析临床表现和体格检查、影像学检查结果可初步判断患者是否存在 PVOD,肺活检是诊断的金标准。PVOD 患者高分辨率 CT 的典型改变包括胸膜下增厚的间隔线、以肺叶为中心的磨玻璃样改变(与 IPAH 以小叶分布的特征区别)和纵隔淋巴结病,这 3 种表现联合诊断 PVOD 的特异性达 100%,敏感性为 66%。由于病理改变发生在小静脉而不累及较大的静脉, PWP 几乎都是正常,血液动力学改变与 IPAH 相似。PVOD 患者接受 PAH 特异性药物治疗有引起肺水肿的风险,只能在富有经验的中心治疗(建议等级/证据级别 II a/C);彻底治愈的方法只有心脏移植,建议诊断明确的患者去心脏移植中心进行评估(建议等级/证据级别 I/C)。PVOD 和 PCH 的临床表现和治疗方法十分相似,只能依据组织病理学检查鉴别。

近年来在 PH 领域的研究取得了令人瞩目的进展。2009 年版美国专家共识和欧洲指南无疑是这一领域的最新推荐文献,对指导我国 PH 的防治工作必有所裨益,但笔者认为学习和应用欧美指南应注意以下几点。

首先,美国指南是以专家共识形式出版,而欧洲指南的证据水平大多数只是 C 级,即这些推荐的主要依据是专家的共识、小规模研究和注册研究,缺少恰当的循证医学证据。我们期待更多的前瞻性随机对照研究的出现。

其次,欧美指南大多基于西方人群的研究,分析西方人群所得出的结论是否适合中国人群仍不得而知。我们在学习这些指南的精髓之处时,更应该思考多进行一些以中国人为目标人群的研究。

第三,由于中国的人口基数大且先天性心脏病的发病率高,各种 PH 患者在我国也是一个庞大的人群。如果完全照搬欧美指南,PH 的诊治费用将是沉重的医疗负担。结合我国的实际情况,如何选择成本效益比最佳的诊治策略也许将是一个漫长的探索过程。

参 考 文 献

- [1] McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association; developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*, 2009, 119: 2250-2294.
- [2] Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 2009, 30:2493-2537.

(收稿日期:2009-12-31)

(本文编辑:燕鸣)

中华医学会第十一次全国感染病学术会议征文通知

中华医学会决定于 2010 年 9 月 9 至 11 日,在重庆市召开第十一次全国感染病学术会议,会议由中华医学会感染病学分会和中国医师协会感染病科协会联合主办。会议形式有继续教育、专题报告、大会发言和专题介绍四类。欢迎各相关领域的医师、研究人员和研究生投寄研究论文并参会。

征文内容:(1)各种感染病(包括传染病)的诊治,特别是细菌、病毒、真菌、结核等感染引起的疾病,包括实验研究和临床;(2)病毒性肝炎及其相关肝病的临床和实验研究;(3)各种重要新发传染病的防治策略和研究进展;(4)感染病(包括传染病)的病原学、流行病学、病原体耐药监测以及

发生机制和防治方法;(5)抗病毒药物、其他抗感染药物的合理应用。征文要求:尚未公开发表的论文(必须包括全文、摘要、作者单位和联系方式);全文书写格式参照《中华传染病杂志》,不超过 4000 字;摘要内容应含研究目的、材料和方法、结果和结论,500~800 字;用 Word 格式输入,小四号字, A4 纸。论文一律通过电子邮件提交,提交论文后如果未得到回复,请及时通过电子邮件或电话(13916703803)联系。截稿日期:2010 年 7 月 31 日。征文投稿邮箱:infectioncma@163.com。中华医学会感染病学分会网站网址:www.infectcma.org.cn。