



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.001

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.001

• 综述与讲座 •

临界肺动脉高压诊治进展与现存问题

王晓宇 范粉灵

【摘要】 临界肺动脉高压(bPH)是介于正常肺动脉压力和(或)阻力与肺动脉高压(PH)诊断标准之间的肺动脉血流动力学状态,是一个被长期忽略的“灰色地带”。近年来,随着 PH 领域临床研究及诊治水平的进展,循证医学证据提示,bPH 不仅是 PH 发生发展的前期阶段,也与患者的再住院率和死亡率息息相关。但目前现有国内外指南对 bPH 依然缺少统一的诊断标准和治疗方案。分析和了解近年来 bPH 的诊治进展,剖析 bPH 诊治仍存在的问题,对尽早控制 PH 患者病情、降低死亡率和提高长期预后具有重要意义。

【关键词】 临界肺动脉高压; 诊治进展; 发展方向

【中图分类号】 R543.2 **【文献标识码】** A

肺动脉高压(PH)是指由不同病因、多种发病机制所致肺血管结构或功能改变,引起肺动脉压力升高和肺血管阻力(PVR)增加,继而导致右心功能衰竭甚至死亡的一类病理生理综合征。目前 PH 的诊断标准为:海平面、静息状态下,右心导管(RHC)测量的平均肺动脉压力(mPAP) > 25 mmHg,并根据平均肺动脉压力分为轻度(26 ~ 35 mmHg)、中度(36 ~ 45 mmHg)、重度(> 45 mmHg)。此外,血流动力学分类的毛细血管前肺动脉高压或临床分类的动脉性肺动脉高压(PAH)的诊断除需满足上述 mPAP 的标准之外,还需满足 PVR > 3 Wood 单位(WU),同时肺动脉楔压(PAWP) < 15 mmHg。因此,PH 的诊断依赖于右心导管检查的血流动力学结果,其中 mPAP 是诊断 PH 的最基本指标,PVR 和 PAWP 是血流动力学分类不可缺少的指标。然而长期以来,在正常肺动脉压力和阻力与 PH 诊断界定标准之间存在一个未被明确诊断和治疗的“灰色地带”,它高于肺动脉压力正常值却未被纳入 PH,习惯地被称为肺动脉高压前期或临界 PH(bPH)。近年来,随着 PH 领域研究及诊治的进展,更多研究者开始关注这个被长期忽略的灰色区域,不断增加的循证医学证据提示,bPH 不但是 PH 发展的重要指标和阶段,也与患者的再住院率和死亡率息息相关。然而目前国内外指南对 bPH 依然缺乏统一和公认的诊断

及治疗推荐。因此,认识 bPH 的诊治进展、预测 bPH 的发展方向对重视和推进规范化诊治 bPH、及早控制 PH 对患者生命的危害至关重要。

一、诊治背景

早在 1961 年,世界卫生组织慢性心肺疾病专家委员会的报告就提到,绝大部分正常人平卧休息时 mPAP 不超过 15 mmHg,并较少受到年龄影响,即使随着年龄增长 mPAP 也不超过 20 mmHg^[1]。1965 年,一种食欲抑制剂富马酸氨苯唑啉(阿米雷司)作为减重药物在欧洲获批上市,导致 PH 的流行,引起整个欧洲乃至世界卫生组织的高度重视,该类药物于 1968 年撤市。1973 年世界卫生组织在日内瓦举办了第一届世界 PH 研讨会(WSPH),在这次会议上,除了讨论 PH 原发和继发的原因外,首次将 PH 定义为:平卧休息状态下,通过右心导管测定的 mPAP ≥ 25 mmHg^[2],自此,该定义和标准一直被沿用。在一定程度上,使用此标准防止了对明确由肺部疾病或左心疾病引起的以原发疾病为主的 PH 的潜在、过度诊断和过度治疗,但显而易见,此标准和肺动脉压力正常值之间的中间值(mPAP 为 20 ~ 24 mmHg)值得关注和探讨。

随着介入诊疗技术的发展和 PH 的进一步认识,2009 年奥地利格拉茨的 Kovacs 等^[1]对来自 13 个国家的 47 项研究 187 例健康人的右心导管检查结果进行了 Meta 分析,经过对包括年龄、种族、体位等多因素和多层分析,在海平面水平静息状态下,正常健康人的 mPAP 为(14.0 ± 3.3) mmHg,在 97.5% 可信区间内,将两侧标准差考虑在内,mPAP 为 20 mmHg 也是正

基金项目:十三五”国家重点研发项目(2016YFC0901502);陕西省科学技术厅自然科学基金面上项目(2020JM-364);西安交通大学第一附属医院临床科研项目(XJTU1AF-CRF-2019-010)

作者单位:710061 西安,西安交通大学第一附属医院

通讯作者:范粉灵,E-mail:happyling@xjtu.edu.cn

常健康人 mPAP 的最大值。该数据不再是基于经验,而是通过科学客观的检查,给正常肺动脉压力的数值提供了循证医学证据。PH 领域专家们认识到了早期并沿用至今的 PH 诊断标准过于草率,正常值和目前 PH 诊断标准之间存在的这个灰色区域需要被重视。此后,bPH 得到了更多研究者的关注,关于 bPH 的认识取得了较大进展。

二、诊治进展

1. 研究进展

上述健康人肺动脉血流动力学研究数据的结果发表后,格拉茨的学者们对介于正常值和 PH 诊断标准值中间的 bPH 产生了极大兴趣。随后,该团队联合格拉茨数个肺血管多学科中心从 141 例临床症状疑似为 PH 或高危 PH 的患者中,选择右心导管检查结果为 $20 \text{ mmHg} < \text{mPAP} < 25 \text{ mmHg}$ 的 32 例患者进行了临床研究分析,结果显示,与 $\text{mPAP} < 21 \text{ mmHg}$ 的患者相比,肺动脉血流动力学临界值的患者年龄较大[(65.8 ± 12.5)岁比(57.3 ± 12.5)岁, $P = 0.001$]、合并症更多(53%比15%, $P < 0.001$)、肺功能下降更明显(47%比16%, $P < 0.001$);经过年龄校正后分析发现,肺动脉压力临界值患者的 PVR 明显增高[(2.7 ± 0.7)WU 比(1.8 ± 0.8)WU, $P < 0.001$]、mPAP/心输出量(CO)的比值、峰值摄氧量及跨肺压力阶差均明显降低,经过(4.4 ± 1.4)年的随访,临界肺动脉压力的患者死亡率较静息时 $\text{mPAP} < 21 \text{ mmHg}$ 人群明显增高(19%比4%)^[2]。这个样本量并不大的临床研究结果却再次引起国际范围的热议,并于 2004 年在著名的《Chest》杂志发表。该结果再次为肺动脉压力临界值的意义及影响提供了有力的客观证据。

之后,各国研究者们通过对不同的数据库进行分析,如美国和加拿大的 PHAROS 注册研究^[3]、澳大利亚和新西兰肺动脉高压协会的 PHSANZ 登记研究^[4]、美国军人的 Veterans Affairs 健康系统数据^[5]等,得出基本一致的结论:mPAP 升高至 $19 \sim 20 \text{ mmHg}$ 是高危人群发展为 PH 的先兆;肺动脉压力达到临界值,患者的住院率和死亡率即开始明显升高。此外,研究者们分别对系统性硬化症^[3]、慢性肺病^[6]、左心疾病^[7]等疾病相关的临界肺动脉压力增高进行了不同的研究,得出类似的结论:临界肺动脉压力是疾病相关 PH 不良预后的预测指标;当肺动脉压力达到临界值时,患者的右心房和右心室即开始出现不同步。

2. 诊断进展

在上述背景及研究下,2018 年第六届世界肺动脉高压大会(WSPH)上部分专家建议将 PH 血流动力学

诊断标准修改为 $\text{mPAP} > 20 \text{ mmHg}$ ^[8]。鉴于 bPH 患者可能会出现 CO 和(或)PAWP 升高,所以建议将毛细血管前 PH 的诊断标准更改为 $\text{mPAP} > 20 \text{ mmHg}$ 时,依然保留 $\text{PAWP} \leq 15 \text{ mmHg}$ 和 $\text{PVR} \geq 3 \text{ WU}$ 的标准;相应的,新标准的单纯毛细血管后 PH 的 PAWP 和 PVR 也保留原来的诊断标准,即 $\text{mPAP} > 20 \text{ mmHg}$,并 $\text{PAWP} > 15 \text{ mmHg}$ 和 $\text{PVR} < 3 \text{ WU}$;同样的,混合毛细血管前和毛细血管后 PH 的 PAWP 和 PVR 也保留原来的诊断标准,即 $\text{mPAP} > 20 \text{ mmHg}$,并 $\text{PAWP} > 15 \text{ mmHg}$ 和 $\text{PVR} \geq 3 \text{ WU}$ 。由于部分专家认为该建议目前尚缺乏大规模、多中心、前瞻性研究的证据,未被指南接受。但这次诊断标准之争重新唤起了学术界对 mPAP 为 $21 \sim 24 \text{ mmHg}$ 这一中间值的更高重视,目前暂定将 mPAP 为 $21 \sim 24 \text{ mmHg}$ 称为临界性 PH。

3. 治疗进展

PH 诊断标准未明,PH 起始靶向治疗的标准也就悬而未定。随着靶向药物应用的进展和药物经济学的进步,在许多临床实践中,bPH 靶向治疗人群逐渐增多,但研究报道还多为小样本、单中心和观察性研究,仍缺乏前瞻性对照研究的支持。直到 2019 年,由德国、意大利、瑞典、英国等欧洲国家组成的 EDITA 研究^[9],对 38 例系统性硬化症合并 bPH 患者进行随机、双盲、安慰剂对照研究,其中 18 例应用内皮素受体拮抗剂(安立生坦) $5 \sim 10 \text{ mg/d}$,6 个月后采用右心导管检查进行血流动力学评价,结果显示,与安慰剂相比,安立生坦虽然未明显降低肺动脉压力,但显著改善了患者静息和运动下的心指数(CI),降低了 PVR;然而,安慰剂组上述指标不但没有改善,反而其中 3 例患者进展为 PH,安立生坦组中却没有患者进展为 PH。到目前为止,该研究是 bPH 靶向治疗领域相对样本量大、采用随机对照设计、证据较为充足的研究。其他数项研究,包括上述澳大利亚和新西兰的 PHSANZ 登记研究尽管也不同程度提示 bPH 患者可以从靶向药物治疗中获益,阻断 bPH 进展为 PH,可能改善血流动力学,但多是未经右心导管客观评估,而且多数为回顾性、单中心、小样本的临床研究,仍需要更科学和设计严谨的较大样本量、多中心、采用右心导管检查评估血流动力学等方面研究的进一步支持。

三、诊治现存问题

目前有关 bPH 仍存在一些问题和争议。上述美国军人健康数据库的结果^[5]及一些小型研究报道显示,mPAP 在诊断 bPH 方面依然具有重要意义,在排除肺毛细血管楔压和 PVR 后,临界 mPAP 仍然是患者住院和死亡的独立危险因素。目前对 bPH 是否纳入 PH

的诊断仍存在争议。

首先,是否应将 PH 诊断中 mPAP 的标准降低到 >20 mmHg 的阈值,如果采用这样的新标准,是否存在过度诊断和过度治疗 PH 的可能性? 因此,在第六届 WSPH 上,专家们建议采用新标准时,要建立在客观规范的右心导管检查的基础上,尤其是毛细血管前 PH 或不能手术的慢性血栓栓塞性 PH,只有这部分患者可能从早期诊断和早期靶向药物治疗中获益。而对于明确存在肺部疾病或心血管疾病的患者,其 bPH 甚至轻中度 PH 更需要加强原发疾病的治疗;是否将诊断标准前移、是否及早发现 PH 早期并不影响该类疾病的主要治疗方案。

其次,明确 PAWP 的最优阈值也是毛细血管前 PH 诊断的重要指标之一。正常健康人 PAWP 的上限为 12 mmHg^[10],有些射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)患者也可能出现 PAWP 轻微升高,并未达到 15 mmHg,但为了增加毛细血管前 PH 诊断的特异性,第六届 WSPH 最终还是建议保留 PAWP >15 mmHg 的诊断标准。同时建议,对于 PAWP 为 13~15 mmHg、疑似 HFpEF 的患者进行激发试验(如盐水注射激发试验)或运动负荷试验协助诊断左心疾病导致的 PH,甚至可能有助于鉴别出增龄相关的临界 PAWP 人群,尤其是男性老年患者^[11]。

最后,对于 bPH 的争论是关于 PVR 的标准问题。因为正常人的 PVR <2 WU,但在毛细管前 PH 诊断标准中一直都保持在 PVR ≥ 3 WU 的标准。在第六届 WSPH 会议上专家们认为,维持 PVR ≥ 3 WU 的界值尽管可以增加 PH 诊断的特异性,但可能误诊部分早期 PH 的患者,尤其是第一大类的 PH 和毛细血管前 PH。但降低 PVR 的标准可能不适合部分患者,如先天性体肺分流患者矫正手术前 PH 的诊断和评估。然而,目前越来越多的研究发现,PVR 为 2~3 WU 患者的肺血管已经出现早期破坏和重构表现^[9,12],尤其是系统性硬化症患者^[12],及时发现甚至进行靶向治疗能够明显获益。因此,对于 PVR 为临界值的患者,要视其不同临床情况而定,可以考虑通过运动后 PVR 变化情况筛查出真正容易发展为 PH 的人群。

四、总结

PH 是一种危害性很大的心血管综合征,其预后与疾病的风险及严重程度息息相关,早期发现、早期评估及早期诊治是改善患者预后、提高患者生活质量、延长患者生命的重要策略之一。随着 PH 领域研究的不断拓展,bPH 受到愈加广泛的关注。更多的证据表明,介

于正常肺动脉压力和目前公认的 PH 诊断标准 mPAP 界限之间“灰色地带”的部分患者,其肺血管开始出现了早期 PH 的改变,尽早的、客观的、个体化的评估至关重要。第六届 WSPH 提出新标准后,bPH 仍作为临界单独对待,还是要纳入 PH 的诊断标准,即是否降低目前 PH 的诊断标准,还需要更充足研究证据的支持。视患者的情况不同、分类不同、病因不同等,结合肺血管储备功能的检测方法可能是 bPH 诊治进展的方向。

参 考 文 献

- [1] Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review[J]. Eur Respir J 2009, 34(4): 888-894.
- [2] Kovacs G, Avian A, Tscherner M, et al. Characterization of patients with borderline pulmonary arterial pressure[J]. Chest, 2014, 146(6): 1486-1493.
- [3] Hsu VM, Chung L, Hummers LK, et al. Development of pulmonary hypertension in a high-risk population with systemic sclerosis in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) cohort study[J]. Semin Arthritis Rheum, 2014, 44(1): 55-62.
- [4] Bae S, Saggat R, Bolster MB, et al. Baseline characteristics and follow-up in patients with normal haemodynamics versus borderline mean pulmonary arterial pressure in systemic sclerosis: results from the PHAROS registry[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(8): 1335-1342.
- [5] Maron BA, Hess E, Maddox TM, et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program[J]. Circulation, 2016, 133(13): 1240-1248.
- [6] Naeije R, Gerges M, Vachiery JL, et al. Hemodynamic Phenotyping of Pulmonary Hypertension in Left Heart Failure[J]. Circ Heart Fail, 2017, 10(9): e004082.
- [7] Nemoto K, Oh-Ishi S, Akiyama T, et al. Borderline pulmonary hypertension is associated with exercise intolerance and increased risk for acute exacerbation in patients with interstitial lung disease[J]. BMC Pulm Med, 2019, 19(1): 167.
- [8] Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2019, 53(1): 1801913.
- [9] Pan Z, Marra AM, Benjamin N, et al. Early treatment with ambrisentan of mildly elevated mean pulmonary arterial pressure associated with systemic sclerosis: a randomized, controlled, double-blind, parallel group study (EDITA study)[J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1): 217.
- [10] Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2007, 28(20): 2539-2550.
- [11] Esfandiari S, Wright SP, Goodman JM, et al. Pulmonary Artery Wedge Pressure Relative to Exercise Work Rate in Older Men and Women[J]. Med Sci Sports Exerc, 2017, 49(7): 1297-1304.
- [12] Xanthouli P, Jordan S, Milde N, et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(3): 370-378.
- [13] Kovacs G, Olschewski H. The definition of pulmonary hypertension: history, practical implications and current controversies[J]. Breathe (Sheff), 2021, 17(3): 210076.

(收稿日期: 2022-02-16)

(本文编辑: 周三凤)