[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.005
http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.005

· 综述与讲座 ·

妊娠合并肺高血压的管理和治疗

杜珊珊　文莉　黄玮

[摘要]　肺高血压是一种高死亡率的恶性疾病。妊娠合并肺高血压使得血流动力学情况更为复杂,明显增加患者的死亡率及其他不良结局事件的发生率,因此,加强妊娠合并肺高血压患者的管理和治疗刻不容缓。在管理上,及时的孕前咨询和避孕、定期产检、血流动力学监测、多学科团队合作评估治疗、选择恰当的分娩时机及方式、术后管理和随访监测等都是有效降低孕产妇不良结局事件的手段。在治疗上,应采取支持治疗如吸氧、利尿、抗凝、补铁、运动康复与肺高血压特异性靶向治疗相结合的办法。针对妊娠合并肺高血压这类高风险特殊人群,多学科团队的合作为患者提供精细有效、个体化的治疗非常关键。

[关键词]　肺高血压;　妊娠;　多学科团队;　治疗
[中图分类号]　R543.2　　[文献标识码]　A

肺高血压(PH)是一种由肺小动脉进行性重构导致肺血管阻力持续增高的恶性疾病,最终可导致右心衰竭和死亡,被称为心血管系统的“癌症”[1]。而妊娠合并 PH 更为危重,严重者难以耐受妊娠期间及分娩期血流动力学变化,易发生 PH 危象、急性重症右心衰竭等,导致胎儿发育异常,母胎死亡风险急剧增高,死亡率可高达 30%~56%[2]。国内外指南均建议 PH 患者应严格避孕、禁忌妊娠,及进行避孕咨询。而临床中,妊娠合并 PH 患者并不罕见,约 1/3 在妊娠期间才得以诊断,也有很多患者诊断 PH 后仍强烈要求继续妊娠,这是导致孕产妇死亡的重要原因之一。如何科学管理妊娠合并 PH 患者,改善其预后,是目前临床上颇为复杂、棘手及亟待解决的重点和难题。

一、妊娠合并 PH 的诊断标准和分级

妊娠合并 PH 的诊断标准主要参考非妊娠期间 PH 的诊断标准:在海平面、静息状态下,经右心导管测量平均肺动脉压力(mPAP)≥25 mmHg、肺小动脉楔压(PAWP)≤15 mmHg、肺血管阻力(PVR)>3 Wood 单元(WU)[3]。右心导管检查为有创检查,临床上妊娠期间更多采用无创、方便的超声心动图,通过测量三尖瓣反流峰值流速估算肺动脉收缩压(PASP),将 PASP≥40 mmHg 作为诊断 PH 的标准,40~49 mmHg 为轻度 PH,50~79 mmHg 为中度 PH,≥80 mmHg 为重度 PH。但该划分标准在国际上并未得到统一,部分文献中 PASP≥70 mmHg 即为重度 PH[4]。

WHO 修订的妊娠合并心血管疾病风险评估系统中,将任何原因引起的妊娠合并 PH 均列为Ⅳ级,即妊娠禁忌。如果继续妊娠,孕产妇死亡率及胎儿并发症极高,因此国内外指南均不建议 PH 患者妊娠。而我国妊娠合并心脏病诊治专家共识认为轻度 PH 患者为Ⅲ级,可以继续妊娠,但需肺血管专科诊治中心及多学科团队合作评估、密切随访观察患者情况[5]。

二、妊娠合并 PH 的危害

女性在正常妊娠期由于性激素等作用,体内可发生一系列适应性的血流动力学改变,如血容量增加、平均动脉压及全身血管阻力下降、心排出量增加。如果是合并未纠正的先天性心脏病,右向左分流增加,进一步加重缺氧。PH 累及肺血管和心脏,合并妊娠时通常会进一步恶化。尤其在妊娠中期和晚期,当血容量逐渐增加时,肺血管病变限制了适应血容量和心输出量增加的能力,随时可能出现急性右心衰竭、低血压、呼吸衰竭甚至死亡。此外妊娠时机体处于高凝状态,容易形成血栓甚至栓塞,增加不良结局事件。右心衰竭所引起的心输出量不足、低氧血症是造成胎儿生长发育不足甚至死亡的主要原因。流产、早产、胎儿生长受限、低体重儿、新生儿窒息和新生儿死亡在妊娠合并 PH 中常见,发生率可高达 20%[4]。

三、妊娠合并 PH 预后的影响因素

影响孕产妇及胎儿预后的因素较多,如 PH 原发

基金项目:重庆市中青年医学高端后备人才工作室资助项目(ZQNYXGDRCGZS2019001)
作者单位:400042 重庆,重庆医科大学附属第一医院心内科
通讯作者:黄玮,E-mail:weihuangcq@gmail.com

病因及严重程度、WHO 心功能分级、低氧血症、妊娠次数、分娩时机、分娩方式、缺铁性贫血等均提示与患者预后密切相关[6-10]，但目前尚无强烈循证医学证据支持该结论。

四、妊娠合并 PH 的临床管理和治疗

目前妊娠合并 PH 的治疗措施有限，治疗目的为改善临床症状、血流动力学、预后及提高运动耐量。

1. 孕前管理：目前指南指出 PH 患者属于禁忌生育人群，应避免妊娠。在孕前已诊断出 PH 的女性患者应采取有效避孕措施避免生育，做好产前咨询和风险评估。

2. 治疗性流产：妊娠合并 PH 属高危妊娠。在 PH 靶向治疗时代，妊娠合并 PH 患者死亡率仍高达 25%[11]。因此，只要诊断明确均建议尽快早期终止妊娠。一旦决定终止妊娠，应综合评估终止妊娠最佳时机和方式。

3. 妊娠期管理

（1）多学科团队评估及妊娠期监测：对于一般情况良好且继续妊娠意愿强烈的 PH 患者建议转诊至 PH 专科中心，并成立由 PH 专科、产科、新生儿科、麻醉科、重症医学科等组成的多学科团队，评估其病情、PH 严重程度及妊娠情况等，制定个体化诊疗和随访方案，包括随诊内容、PH 靶向药物治疗方案、终止妊娠的最佳方式和时机等。加强妊娠期监测，定期产检是减少孕产妇及新生儿不良事件的有效手段[9]。监测内容包括患者症状、心功能分级、氨基末端脑钠肽（BNP）前体（NT-proBNP）或 BNP、PASP、血氧饱和度、胎心监护及胎儿 B 超等。监测频率建议每月 1 次，在妊娠中晚期建议增加监测频率，警惕不良事件的发生。特别是妊娠晚期，监测频率可提高至每周 2 ~ 3 次。

（2）一般治疗：①避免劳累、感染及紧张、疼痛等不良刺激，限盐，嘱患者尽量采取左侧卧位。并采取适当氧疗，建议维持氧饱和度 >92%。②容量管理：过多或过少的血容量均对患者不利，容量管理尤为重要。利尿剂可用于妊娠全程以防治右心衰竭。利尿剂的使用首选呋塞米，应避免孕妇使用螺内酯。妊娠期使用利尿剂应格外小心，不仅要关注体重、电解质、肾功能等指标，防止利尿不足，还应关注胎儿及孕妇羊水情况，防止过度利尿所致胎盘供血不足等。③抗凝：应根据不同病因和风险进行针对性抗凝治疗。抗凝药物的选择需根据疾病类型、孕周、母体出血风险、药物致畸作用等综合考虑[12]。抗凝治疗首选低分子肝素，但在围产期建议改为普通肝素，以便在需要时迅速停药。华法林可穿过胎盘，导致胎儿华法林综合征，因此不建议在妊娠时使用。目前关于新型口服抗凝剂（如达比加群、利伐沙班）的循证医学证据较少，暂不推荐。④补铁：对于妊娠合并 PH 患者应常规检测血清铁，一旦缺铁，应及时补充。首选口服铁剂，如不能耐受，可改为静脉注射。目前不建议常规补铁，因为母体铁过量会加剧妊娠期间炎症的不利影响，导致胚胎畸形和死亡[13]。⑤运动疗法：适量的运动训练已被证明可以改善心肺疾病（如心力衰竭和慢性阻塞性肺疾病）患者的心肺功能、运动耐量和生活质量。建议妊娠合并 PH 患者适度进行有氧运动，锻炼心肺功能[14]。

（3）PH 靶向药物：近年来，妊娠合并 PH 患者靶向药物应用更加受到重视，有研究显示，在一般治疗基础上加用 PH 靶向药物可使孕产妇死亡率下降[12]。目前适用于妊娠合并 PH 靶向治疗的药物主要包括 3 类：前列环素类、5 型磷酸二酯酶抑制剂（PDE5i）及钙通道阻滞剂（CCBs）[15]。①CCBs：CCBs 在妊娠期间被认为是安全的。对于急性肺血管反应试验阳性 PH 患者建议使用，可改善其预后[16]。硝苯地平、地尔硫卓和氨氯地平为最常用药物。②前列环素类似物和前列环素受体激动剂：目前可用于 PH 治疗的前列环素类药物主要有 3 种：依前列醇、伊洛前列素及曲前列尼尔。WHO 心功能分级Ⅳ级或Ⅲ级伴严重右心室功能损伤证据患者，建议使用肠外前列腺素。而对于 WHO 心功能分级Ⅲ级但右心功能尚存患者，建议使用雾化吸入前列腺素类药物[15]。对于症状急性恶化患者，建议静脉使用前列环素类药物。对于重度 PH 患者，建议至少产前 3 个月开始使用前列环素类药物，产后继续使用，以更好维持血流动力学稳定。应该认识到，孕前使用前列环素类药物可能是反映患者病情更严重的一项指标。即使静脉使用前列环素类药物，孕产妇死亡率可能仍然很高。③PDE5i：首选西地那非，其不良反应小[17]。他达那非在妊娠合并 PH 中应用较少，但有研究显示其可改善胎儿生长受限的围产期结局[18]。

（4）外科治疗：妊娠晚期合并严重 PH 极有可能发展为重症右心衰竭，可以通过手术如房间隔造口术最大程度降低右心负荷。严重 PH 和严重血流动力学不稳定患者可在产后接受心肺移植[19]。此外体外膜肺氧合（ECMO）也可用于严重 PH 和严重血流动力学不稳定患者[20-21]。不过 ECMO 仅作为 PH 移植或康复的桥梁，并不是最终的治疗手段。但目前认为，对于妊娠合并 PH 患者应尽量避免妊娠期的手术治疗。

（5）终止妊娠或分娩的时机/方式：目前最佳分娩时机和方式尚无明确定论。关于终止妊娠的时机应强调个体化，根据孕周、母胎状况及疾病进展情况等综合考虑。若患者一般情况差，不能耐受继续妊娠，或出现

胎儿窘迫,应随时终止妊娠;若患者病情稳定,可待胎儿发育至 32 ~ 34 周后终止妊娠,但需密切监测患者和胎儿发育及安危状况。总之,孕周数越大,围生期孕产妇和胎儿并发症越多[8]。此外,建议有计划地分娩,紧急分娩也是导致不良结局的因素之一。

终止妊娠的方式需根据患者病情严重程度和血流动力学等综合考虑。对于心功能良好、宫颈条件成熟、有条件尽快结束第二产程者可经阴道分娩,以避免麻醉、手术创伤等带来的循环系统负担,但在分娩过程中需严密监测生命体征及做好助产助娩准备。对于紧急情况、心肺功能较差或有明确剖宫产指征者可选择剖宫产终止妊娠,且手术麻醉方式以硬膜外麻醉为最佳选择。硬膜外麻醉可有效镇痛且避免全身血流动力学的急剧改变;全身麻醉可能因气管插管造成肺部感染、气道压异常、肺小动脉压力增高等加重 PH 病情[22]。

4. 术中管理:手术期间应常规监测心率、血氧饱和度、中心静脉压和血压以避免由于缺氧、高碳酸血症和酸中毒所导致肺血管收缩和右心功能恶化的情况。

产科常规将缩宫素用于产后止血,但对于妊娠合并 PH 患者容易造成血流动力学不稳定,最终诱发肺高压危象。因此对缩宫素的使用应谨慎,对于病情较轻者在血流动力学监测情况下可小剂量子宫体注射。

5. 产后管理:妊娠合并 PH 患者产后易出现各种并发症如右心衰竭、低氧、出血、感染、血栓栓塞等,此阶段也是患者死亡的高风险期,其死因主要为心力衰竭、休克及血栓栓塞性疾病[4]。产后短时间内约 800 ~ 1000 ml 液体回到体循环,加重母体心脏负担,建议患者产后转至重症监护室接受血流动力学监测,必要时采取机械支持。此外,应建议患者进行避孕,再次妊娠风险极高。避孕方法可以采用仅含孕激素的宫内节育环或永久避孕。不推荐含雌激素的避孕方法,会增加血栓形成风险及加重肺血管病变。

五、结语

妊娠合并 PH 的病理生理机制复杂,病死率较高,对于该类患者的管理和治疗尚缺乏足够明确的经验。随着医疗技术的发展及多学科管理团队的组建,妊娠合并 PH 的死亡率及其他不良结局事件发生率逐渐下降。但总体母婴结局仍很不理想。目前指南仍建议 PH 患者避免妊娠,需加强避孕教育,若一旦妊娠应强烈建议及时治疗性终止。对于不愿终止妊娠的患者,为了保证妊娠合并 PH 患者的母婴安全、降低患者死亡率,需综合心功能、辅助检查及检验等指标,联合多学科团队进行个体化评估,加强妊娠期监测,争取早期识别危险因素、早期明确诊断、早期进行针对性治疗,以达到控制病情、减慢进展、改善预后的效果。

参　考　文　献

[1] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国肺高血压诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(12):933-964.

[2] Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al. Outcome of Pulmonary Vascular Disease in Pregnancy: A Systematic Overview From 1978 Through 1996[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 31(7): 1650-1657.

[3] 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.

[4] Sliwa K, van Hagen IM, Budts W, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease(ROPAC) of the European Society of Cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(9): 1119-1128.

[5] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠合并心脏病的诊治专家共识(2016)[J]. 中华妇产科杂志,2016,51(6):401-409.

[6] Miao H, Chen Y, Wang C, et al. Pregnancies in women with moderate and severe pulmonary hypertension remain challenging: A single-center experience in East China[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2021. [Epub ahead of print]

[7] Yang M, Wang J, Zhang X, et al. Incidence and long-term outcomes of pregnant women complicated with pulmonary arterial hypertension during different pregnancies: A prospective cohort study from China[J]. Int J Cardiol, 2021, 326: 178-183.

[8] Zhao H, Zhang H, Xu X, et al. Risk factors for perinatal cardiac complications in pregnancy with pulmonary hypertension[J]. Pregnancy Hypertens, 2018, 12: 207-213.

[9] Dachlan EG, Amirah, Cininta N, et al. High Maternal Neonatal Mortality and Morbidity in Pregnancy with Eisenmenger Syndrome[J]. J Pregnancy, 2021, 2021: 3248850.

[10] Pavord S, Daru J, Prasannan N, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy[J]. Br J Haematol, 2020, 188(6): 819-830.

[11] Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension?[J]. Eur Heart J, 2009, 30(3): 256-265.

[12] Lim K, Chang SA, Oh SY, et al. Pulmonary Arterial Hypertension and Pregnancy: Single Center Experience in Current Era of Targeted Therapy[J]. Korean Circ J, 2019, 49(6): 545-554.

[13] Fisher AL, Sangkhae V, Balušíková K, et al. Iron-dependent apoptosis causes embryotoxicity in inflamed and obese pregnancy[J]. Nat Comm, 2021, 12(1): 4026.

[14] Pandey A, Garg S, Khunger M, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Chronic Pulmonary Hypertension: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Circ Heart Fail, 2015, 8(6): 1032-1043.

[15] Bianca I, Geraci G, Gulizia MM, et al. Consensus Document of the Italian Association of Hospital Cardiologists(ANMCO), Italian Society of Pediatric Cardiology(SICP), and Italian Society of Gynaecologists and Obstetrics(SIGO): pregnancy and congenital heart diseases[J]. Eur Heart J Suppl, 2017, 19(Suppl D): D256-D292.

[16] 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.

[17] Dunn L, Greer R, Flenady V, et al. Sildenafil in Pregnancy: A Systematic Review of Maternal Tolerance and Obstetric and Perinatal Outcomes[J]. Fetal Diagn Ther, 2017, 41(2): 81-88.

[18] Kubo M, Umekawa T, Maekawa Y, et al. Retrospective study of tadalafil for fetal growth restriction: Impact on maternal and perinatal outcomes[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43(2): 291-297.

[19] Ye J, Chen JY, Xu N, et al. Bilateral lung transplantation after caesarean section in pregnancy with severe pulmonary arterial hypertension: A case report[J]. Medicine(Baltimore), 2019, 98(47): e18109.

[20] Vitulo P, Beretta M, Martucci G, et al. Challenge of Pregnancy in Patients With Pre-Capillary Pulmonary Hypertension: Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation as an Innovative Support for Delivery[J]. J Cardiothoracic Vasc Anesth, 2017, 31(6): 2152-2155.

[21] Abid Memon H, Safdar Z, Goodarzi A. Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Postpartum Management of a Patient with Pulmonary Arterial Hypertension[J]. Case Rep Pulmonol, 2018, 2018: 7031731.

[22] Jha N, Jha AK, Mishra SK, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: Systematic Review and Meta-analysis[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020, 253: 108-116.

(收稿日期:2022-02-18)

(本文编辑:周三凤)