

先天性心脏病

联合标准在房间隔缺损合并显著肺动脉高压诊治中的有效性

郑然¹ 吴容展¹

【摘要】 目的:对房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)合并显著肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)患者介入封堵术后进行中长期随访,评估临时封堵试验和选择性肺动脉造影对分流闭合前确定 PAH 是否可逆的长期预测的有效性及其安全性。**方法:**纳入 2008—2018 年 8 例 ASD 合并显著 PAH 患者。采用联合评估方法确定患者是否能手术治疗。其中 3 例患者因介入术后肺动脉压力仍较高而接受 PAH 特异性药物治疗。整理分析患者介入封堵前、术后 1 d、术后 1 个月及≥6 个月随访终点时的超声心动图资料。**结果:**所有患者均直接进行介入封堵治疗。随访 6~48(27.63±15.22)个月期间,超声估测的肺动脉收缩压(estimated systolic pulmonary artery pressure, sPAP)与术前相比显著降低[(52.00±17.73) mmHg : (27.63±7.42) mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa, $P=0.002$]。其中 2 例患者术后肺动脉压力过高,在 PAH 特异性药物终止后仍能逐渐下降至接近正常。**结论:**对符合联合评估的与 ASD 相关的显著 PAH 患者采取先手术后 PAH 特异性药物的治疗策略是安全有效的。

【关键词】 先天性心脏病;房间隔缺损;心脏导管插入术;肺动脉高压

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.07.021

【中图分类号】 R541.1 **【文献标志码】** A

Validity of combined criteria in diagnosis and treatment of atrial septal defect with significant pulmonary hypertension

ZHENG Ran WU Rongzhan

(¹Department of Cardiology, Red Cross Hospital, Wuzhou, Guangxi, 543002, China)

Corresponding author: ZHENG Ran, E-mail: 13977489017@139.com

Abstract Objective: To evaluate the effectiveness and safety of temporary occlusion test and selective pulmonary angiography in long-term prediction of reversibility of atrial septal defect (ASD) with pulmonary hypertension (PAH) before shunt closure. **Method:** Eight ASD patients with significant PAH from 2008 to 2018 were enrolled. The joint assessment was used to determine whether patients could be treated surgically. Among 8 patients, 3 cases received PAH-specific drug therapy because of the high pulmonary pressure after interventional therapy. The echocardiographic data of patients before interventional occlusion, 1 day after operation, 1 month after operation, and the end point of follow-up of more than 6 months were analyzed. **Result:** All patients were treated with interventional occlusion directly. During a follow-up with 6 to 48 (27.63 ± 15.22) months, the estimated systolic pulmonary artery pressure (sPAP) estimated by ultrasound was significantly lower than that before surgery [(52.00 ± 17.73) mmHg vs. (27.63 ± 7.42) mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa, $P=0.002$]. In 2 cases, the pulmonary artery pressure was too high after operation, and it gradually decreased to near normal after the termination of PAH-specific drugs. **Conclusion:** It is safe and effective to receive PAH-specific drug therapy after operation for patients with significant ASD-related PAH who accept the joint assessment.

Key words congenital heart disease; atrial septal defect; heart catheterization; pulmonary hypertension

继发性房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)是成人中最常见的先天性心脏病。若不及时治疗,随着年龄的增长,患者将逐渐出现劳力性气促等症状,并发展为严重的肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)。目前在分流闭合前确定严重 PAH 是否可逆仍存在许多争议。因此,与

ASD 相关的显著 PAH 的最佳治疗策略也存在重大争议。有学者已经证实,血流动力学变化在判断与 ASD 相关的 PAH 患者的 PAH 可逆性方面具有价值^[1]。相关研究也证实了肺楔形血管造影在评估先天性心脏病和 PAH 患者肺血管床方面的有效性^[2-4]。然而,对于与 ASD 相关的显著 PAH 患者肺血管造影和术后长期随访相关的研究很少。本研究结合并改进了以上两种方法,通过对此类患

¹梧州市红十字会医院心内科 1 区(广西梧州, 543002)
通信作者:郑然, E-mail: 13977489017@139.com

者介入封堵术后中长期随访,评估临时封堵试验和选择性肺动脉造影对分流闭合前确定 PAH 是否可逆的长期预测的有效性及安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入 2008—2018 年进行介入治疗的 ASD 合并显著 PAH 的 8 例患者,年龄 28~77(56.13±15.58)岁,其中男 4 例,女 4 例。在介入手术前,所有患者均进行了血液、心电图、胸 X 线片和超声心动图等检查,同时排除可能导致 PAH 的其他因素。在 ASD 关闭前,患者均没有使用 PAH 特异性药物治疗。术后通过超声心动图、心电图和 6 min 步行试验对患者进行≥6 个月的随访。

1.2 PAH 的定义和评估

在海平面状态下,静息时,右心导管检查肺动脉平均压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP)≥25 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)的血流动力学状态^[5],评估 PAH 的血流动力学变量,包括右心导管测得的肺动脉收缩压(systolic pulmonary artery pressure, sPAP)、肺动脉舒张压(diastolic pulmonary arterial pressure, dPAP)、mPAP 和肺体循环流量比值(Qp/Qs)。Qp/Qs 由 Fick 原理计算得出。

1.3 心功能分级及术后观察指标

根据纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)标准对患者的心功能进行分级,在缺损关闭前后均进行评估。心功能不全定义为 NYHA 功能分级≥Ⅱ级。所有患者均在分流闭合前、术后 1 d、术后 1 个月和随访终点(≥6 个月)通过彩色多普勒超声心动图(transthoracic Doppler echocardiography, TTE)监测。sPAP 通过 TTE 对右心室收缩压估测,使用三尖瓣反流速度(v)和伯努利方程计算: $4v^2$ + 右心房压力。右心房压力根据下腔静脉直径和呼吸功能估计^[6]。以安静状态下左侧卧位的心尖四腔心切面二维测量右房横径(right atrial transverse diameter, RADt)作为反映右心形态变化的指标。不良事件包括心脏功能恶化、严重心律失常、全因死亡以及手术相关并发症。

1.4 介入诊治过程

根据心导管检查的血流动力学变量的变化和选择性肺动脉造影的结果来判断是否需介入封堵 ASD。所有患者均在局部麻醉下通过透视及 TTE 引导下进行介入封堵,50 岁以上患者均需冠状动脉造影以排除冠心病。使用自膨胀镍钛诺隔膜封堵器将 ASD 试验性完全堵闭 20 min。阳性反应或可逆性 PAH 定义为 PAP 与术前水平相比平均降低≥25%,无主动脉血氧饱和度或主动脉压降低^[1]。使用猪尾巴或多用途血管造影导管进行选择左下肺动脉造影,将导管送至左下肺动脉开口并手动

注射造影剂以显示远端肺血管床,分析来自 10 mm 肌性动脉远端单侧分支血管数量和毛细血管分布。如果单侧分支血管计数<3 和毛细血管分布异常,认为 PAH 不可逆^[3]。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件进行数据统计与分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,离散变量以数字和百分比表示。组间多重比较采用单因素方差分析以 LSD 法检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

8 例患者的临床资料见表 1。患者均直接安全地进行了介入封堵治疗。平均随访时间为(27.63±15.22)(6~48)个月,术中及术后随访期间,均未发生不良事件。

在所有患者中,病例 1 的 PAP 最高,同时其也是目前报道的具有最高 mPAP 的可直接安全地关闭 ASD 的患者。其选择性左下肺动脉造影显示直径 10 mm 肌性动脉远端单侧分支血管计数≥3,并且具有正常毛细血管分布(图 1)。试验性堵闭后,sPAP 与术前相比下降了 25.93%。主动脉血氧饱和度从封堵前的 96% 增加到 99%。在手术过程中,该患者没有表现出任何不适症状。上述两种情况评估了其严重 PAH 是可逆的。由于 ASD 闭合后的 PAP 仍相对较高且经济原因,患者术后仅用西地那非和贝前列素治疗 1 年半。PAH 特异性药物治疗 1 年后,估测的 sPAP 降至 62 mmHg,心功能由Ⅱ级变为Ⅰ级。但估测的 sPAP 在 40 个月的随访终点时继续降至 43 mmHg。TTE 也显示原增大右心逐渐恢复正常大小。随访终点时 6 min 的步行距离为 500 m,氧饱和度为 98%。

病例 2 是最年长的 ASD 患者。ASD 关闭后,复查右心导管仍然有轻度的 PAH,但是术后心功能从Ⅲ级变为Ⅱ级。随后贝前列素治疗 6 个月。在 19 个月的随访终点时,由于年老和行动缓慢,其 6 min 步行距离为 285 m,但血氧饱和度仍旧保持在 98%。

病例 3 和 7 在介入手术期间未再次复测 PAP,因为术中 TTE 估测的 sPAP 在临时封堵中恢复到正常水平。病例 4 术前 TTE 显示为左向右为主的双向分流 ASD, Qp/Qs 值很大,成功闭塞后,恢复良好。

2.2 随访结果

随访终点时,TTE 估测的 sPAP 显著低于术前[(52.00±17.73) mmHg : (27.63±7.42) mmHg, P=0.002]。尽管 PAP 在术后各时间点无显著差异,但 PAP 在整个长期随访期间仍保持着下降趋势。TTE 显示分流闭合后各时间点 RADt 均较术前明显变小[ASD 封堵前:(48.88±4.29)

表 1 患者临床资料
Table 1 General clinical data

项目	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5	病例 6	病例 7	病例 8
年龄/岁	28	77	62	41	58	70	59	54
性别	女	男	男	女	女	男	男	女
体表面积/m ²	1.4	1.4	1.73	1.26	1.3	1.5	1.5	1.5
术前 NYHA 心功能分级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅱ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅱ级
ASD 堵闭前								
sPAP/mmHg	108	65	60	45	40	45	43	73
dPAP/mmHg	53	35	31	24	17	19	17	52
mPAP/mmHg	71	45	41	31	25	28	26	59
Qp/Qs	1.18	1.9	2.47	4.52	2.31	1.78	2.57	2.15
ASD 堵闭后 20 min								
sPAP/mmHg	80	37	—	23	25	28	—	55
dPAP/mmHg	53	27	—	15	14	15	—	52
mPAP/mmHg	62	30	—	18	18	19	—	53
sPAP 下降幅度/%	25.93	43.10	—	48.90	37.50	37.78	—	24.66
封堵器直径/mm	30	36	40	42	40	30	36	36
随访时间/月	40	19	40	13	48	19	36	6
ASD 关闭后 PAH 特异性药物治疗详情								
PDE5	西地那非							
	60 mg/d,	—	—	—	—	—	—	60 mg/d,
口服前列腺素	贝前列素 贝前列素							
	120 μg/d, 120 μg/d,	—	—	—	—	—	—	—
	18 个月 6 个月							
随访终点 6 min 步行试验/m	500	285	410	467	415	510	470	437

PDE5:5 型磷酸二酯酶抑制剂。



图 1 病例 1 选择性左下肺动脉造影
Figure 1 The selective left inferior pulmonary angiography of Case 1

mm; 术后 1 d: (37.50±4.81) mm; 术后 30 d: (37.00±4.63) mm; 终点(≥6 个月): (35.63±4.44) mm; P<0.05]。

3 讨论

由于大多数继发性 ASD 早期多为非特异性症状,因此患者往往发展到了 PAH 才被诊断出来,此时,患者的心肺功能已经受到很大影响,且错过最佳手术时间。目前,关于与 ASD 相关的 PAH 患者

的手术适应证仍存在争议,特别是那些具有严重 PAH 和双向分流的患者。如果肺血管病变是不可逆的,围手术期病死率将很高,即使心脏畸形得到纠正,PAH 也会继续发展。这时患者的生活质量不但不会提高,有时 PAH 可能会导致患者死亡。为降低手术风险,针对 ASD 合并显著 PAH 的患者,有不少报道提出了先 PAH 特异性药物治疗随后关闭 ASD 的治疗策略^[7-12]。然而,报道亦发现一些患者需要很长时间的药物治疗并且有时可能无效,这给下一步治疗带来困难。

如今,传统外科手术和介入封堵已经成为治疗 ASD 的安全有效的方法。目前对于与心脏畸形相关的 PAH,多高的肺动脉压力才不能手术尚无定论,因此成功和安全地关闭 ASD 的关键是判断肺血管损伤是否可逆。以前认为肺活检可确定肺血管损伤程度,然而,由于此技术操作因技术人员水平、取材部位的不同,其结论也不大相同^[13]。目前有用 100% 氧气、一氧化氮或其他药物进行急性肺血管扩张试验,但由于个体差异、耐受性和其他不稳定因素,试验可能表现出较弱的反应,有时很难将其用于预测 ASD 关闭后 PAH 的反应,从而导致部分患者失去可手术的机会。由于介入方法可以

提供更准确的血流动力学数据,因此对于 ASD 合并 PAH 的患者进行缺损关闭具有至关重要的意义。本研究采用联合标准来确定 ASD 合并显著 PAH 或左向右分流为主的患者能否进行缺损关闭。其一是 ASD 暂时封堵期间的血流动力学变化。在试验性堵闭期间,将阳性反应或可逆性 PAH 定义为 PAP 较堵闭前相比平均降低 $\geq 25\%$,无主动脉搏血氧饱和度或主动脉压降低^[1],这表明 PAH 主要与容量超负荷有关。其二是选择性左下肺动脉造影,可以清楚地显示左下肺动脉从开口到远端小动脉的血管的形态、分布和病理变化,有助于评估 ASD 合并显著 PAH 患者肺血管床结构和功能的变化^[14-15]。本研究长期随访结果证实了联合标准对与 ASD 相关的显著 PAH 患者术前评估 PAH 是否可逆的长期预测的安全性及有效性。

在本研究中,术后第 1 天的 TTE 估测的 sPAP 与术前相比有显著差异,但与其后随访各个时期相比差异并不显著,但总的来说,sPAP 在长期随访期间保持了下降趋势。这表明与 ASD 相关的 PAH 的改善是一个渐进的过程,而分流闭合更重要。值得注意的是,病例 1 和 2 即使在术后 PAH 特异性药物终止后,过高的 PAP 随时间推移而逐渐下降,这表明容量超负荷的程度和持续时间在与 ASD 相关的 PAH 的发病机制和进展中起着重要作用。病例 4 有一个大型 II 型 ASD,双向分流,尽管其 PAP 不是很高,但非常大的肺分流量增加是劳力性呼吸困难的主要原因。因此,在分流关闭术后,其心功能很快从 II 级变为 I 级(NYHA 分级),不需要 PAH 特异性药物治疗。这表明,如果患者符合本研究的两个评价标准,ASD 闭合可使 PAP 逐渐恢复接近正常并诱导逆向肺动脉重构。有报道表明,先给予 PAH 特异性药物治疗再行 ASD 闭合是可行的,但有时需要很长时间,甚至超过 10 年^[8,11]。这是因为 PAH 特异性药物可能会增加肺分流量从而损害肺循环。

参考文献

- [1] Sanchez-Recalde A, Oliver JM, Galeote G, et al. Atrial septal defect with severe pulmonary hypertension in elderly patients; usefulness of transient balloon occlusion [J]. *Rev Esp Cardiol*, 2010, 63(7): 860-864.
- [2] Fujiyama J, Yoshida Y, Ogata H, et al. Pulmonary wedge angiography for the evaluation of the pulmonary vascular bed in congenital heart disease [J]. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1984, 10(3): 237-246.
- [3] Wilson NJ, Culham JA, Sandor GG, et al. Pulmonary wedge angiography for prediction of pulmonary vascular disease in Down syndrome [J]. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1993, 28(1): 22-33.
- [4] 肖书娜, 尚小珂, 张刚成, 等. 肺小动脉楔入造影对先天性心脏病患儿肺动脉高压的评估价值 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2016, 1(24): 18-22.
- [5] Subias PE, SEC Working Group for ESC/ERS 2015 Guidelines for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension, Expert Reviewers for ESC/ERS 2015 Guidelines for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension, et al. Comments on the 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016, 69(2): 102-108.
- [6] Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010, 23(7): 685-713.
- [7] Dimopoulos K, Rgoletto I. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2010, 121(1): 20-25.
- [8] Kijima Y, Akagi T, Takaya Y, et al. Treat and repair strategy in patients with atrial septal defect and significant pulmonary arterial hypertension [J]. *Circ J*, 2016, 80(1): 227-234.
- [9] Supomo S, Hartopo AB, Anggrahini DW, et al. Large atrial septal defect closure in a patient with severe pulmonary arterial hypertension [J]. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 50(5): 378-381.
- [10] Yu T, Emoto N, Miyagawa K, et al. Subsequent shunt closure after targeted medical therapy can be an effective strategy for secundum atrial septal defect with severe pulmonary arterial hypertension: two case reports: Strategy for ASD with Severe PAH [J]. *Heart Vessels*, 2014, 29(2): 282-285.
- [11] Kim YH, Yu JJ, Yun TJ, et al. Repair of atrial septal defect with Eisenmenger syndrome after long-term sildenafil therapy [J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89(5): 1629-1630.
- [12] 于亦华. 西地那非在高原地区先天性心脏病合并肺动脉高压中的应用 [J]. *临床心血管病杂志*, 2010, 10(26): 787-788.
- [13] McGoon MD. The assessment of pulmonary hypertension [J]. *Clin Chest Med*, 2001, 22(3): 493-508.
- [14] 潘微, 李渝芬, 李国业, 等. 选择性肺动脉造影对先天性心脏病合并肺动脉高压的肺血管评价 [J]. *中华儿科杂志*, 2002, 40(2): 111-112.
- [15] 潘世伟, 萧明第, 刘迎龙, 等. 选择性肺动脉造影评价先天性心脏病肺动脉高压的初步分析 [J]. *中华心血管病杂志*, 1997, 25(1): 39-42.

(收稿日期: 2019-02-20)