

先天性心脏病合并肺动脉高压的治疗研究进展

Progress in the treatment of congenital heart disease with pulmonary arterial hypertension

伍泰宇¹, 于涛^{2a}, 黄克力^{1,2a△}, 韩丽珠^{2b}

WU Tai-yu, YU Tao, HUANG Ke-li, HAN Li-zhu

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)

a. 心脏外科中心, b. 药理学部, 四川 成都 610072

【摘要】 先天性心脏病是肺动脉高压的重要病因。当前关于先天性心脏病合并重度肺动脉高压的“灰色区域”患者的手术可行性、手术时机、药物选择及术后药物管理仍存在争议。本文系统综述先天性心脏病相关肺动脉高压的流行病学、分类、诊断及治疗进展, 为优化先天性心脏病合并肺动脉高压的临床决策提供理论依据。

【关键词】 先天性心脏病; 肺动脉高压; 靶向治疗; 心脏外科手术; 房间隔造口术

【中图分类号】 R541.1 **【文献标志码】** B **【文章编号】** 1672-6170(2026)03-0218-04

先天性心脏病(CHD)是指心脏及大血管在胚胎发育时期结构异常或发育障碍, 并于出生时即存在的结构及功能上的异常。依据《2022 ESC/ERS 肺动脉高压诊断和治疗指南》^[1], 肺动脉高压(PH)定义为静息时平均肺动脉压(mPAP) >20 mmHg, 其中肺动脉高压(PAH)属毛细血管前 PH, 是 CHD 的常见并发症, 定义为静息时平均肺动脉压(mPAP) ≥ 20 mmHg、肺动脉楔压(PAWP) ≤ 15 mmHg、肺血管阻力(PVR) >2 WU^[1](1 WU=80 dyn·s·cm⁻⁵)。先天性心脏病合并肺动脉高压(CHD-PAH)是指因心脏及大血管先天性结构异常引发肺循环血流动力学紊乱, 导致肺血管阻力和肺动脉压力进行性升高, 最终形成以肺血管重构为特征的病理综合征。其核心机制为心内或大血管水平异常分流引起肺血流量持续增加, 触发内皮功能障碍、血管平滑肌

增殖及肺小动脉闭塞性病变, 当肺血管阻力超过体循环阻力时可出现分流方向逆转。根据最新临床分类, 该病归属于 PH 五大分类中的第 1 类(动脉型肺动脉高压)亚组^[1]。

1 CHD-PAH 的流行病学及分类

近数十年来 CHD 的诊断、管理和治疗取得重大进展, 患者存活至成年的数量显著增加^[2]。研究显示 CHD 出生患病率差异很大, 目前公认 CHD 出生患病率为 8%^[3,4]。在欧洲 PAH 国家登记研究中, CHD-PAH 是最常见的 PAH 形式之一(仅次于结缔组织病相关 PAH), 成人 CHD 患者的 PAH 总体患病率约为 4%^[5], 艾森曼格综合征(ES)的患病率为 1%~6%^[6,7]。国内尚缺乏足够的 CHD-PAH 流行病学资料, 暂无成人 CHD 患者 PAH 发病率的报道^[8]。CHD-PAH 依据解剖学和生理学特征, 可分为四组, 见表 1^[1]。

表 1 CHD-PAH 的分类

分类	特点
艾森曼格综合征	艾森曼格综合征(Eisenmenger syndrome, ES)是最极端形式的 PAH, 患者存在较大的分流, 多数为三尖瓣后分流, 如室间隔缺损(Ventricular Septal Defect, VSD)、动脉导管未闭(Patent Ductus Arteriosus, PDA), 三尖瓣前分流的患者, 如房间隔缺损(Atrial Septal Defect, ASD), 也可能出现类似的临床表现。分流最初为左向右, 随时间推移因肺血管阻力的升高而变成双向分流或右向左分流, 从而导致低氧血症和紫绀, 预后差
PAH 合并体-肺分流	此类患者存在体循环向肺循环为主的分流, 肺血管阻力不同程度增加, 静息状态下一般无紫绀
PAH 合并小型缺损	患者存在 PAH 合并小型心脏缺损, 如成人房间隔缺损 <2 cm 或室间隔缺损 <1 cm, 此类缺损通常不直接引起 PAH 形成, 禁止直接闭合缺损; 该分类暂无小儿患者相关数据
缺陷修复后的 PAH	术后 PAH, 先天性心血管畸形已手术矫正, 术后短期、数月或数年之后再次出现 PAH, 提示预后不良

2 CHD-PAH 的相关辅助检查

2.1 心电图 (electrocardiogram, ECG) 早期可表现为正常 ECG, 肺动脉压持续增高可表现为右心室肥大。典型的 PAH 异常心电图可表现为肺型 P 波(II 导联 P 波 >0.25 mV)、电轴右偏(QRS 电轴 $>90^\circ$ 或无法确定)、右心室肥大(R/S >1 , V1 导联 R

波 >0.5 mV, RV1+SV5 >1 mV)、右束支传导阻滞(V1 表现为 qR 或 rSR)、右束支传导阻滞、右心室劳损(V1~4、II、III、aVF 导联 ST 段压低或 T 波倒置)、QT 间期延长。PAH 合并 VSD 或 PDA 患者的 ECG 可表现为左、右心室肥大^[1]。

2.2 胸部 X 射线摄片 PAH 引起肺循环阻力增加, 常涉及血管收缩和小血管重塑, 患者异常胸片的最常见表现是中央肺动脉扩张, 肺动脉主干增

【基金项目】 四川省科技计划重点研发项目(编号:2020YFQ00060)

△通讯作者

宽,宽径>15 mm,外周分支稀疏、变细,称为“残根征”。晚期患者可见右心房和右心室增大。患者的 PAH 程度与胸片的异常程度无线性关系,正常胸片不能作为排除 PAH 的标准。

2.3 肺功能检查和动脉血气分析 CHD 合并 PAH 的患者肺容量通常会出现轻至中度减少,多数患者的一氧化碳弥散能力(DLCO)降低^[9]。由于静息时肺泡过度通气,动脉血氧分压(PaO₂)保持正常或仅略低于正常值,动脉二氧化碳分压(PaCO₂)降低^[1]。低碳酸血症是降低 IPAH 患者长期生存率的独立预测因素之一^[9]。

2.4 超声心动图(UCG) UCG 可示心脏缺损大小及部位,测量各心房心室及大动脉直径、瓣膜两侧返流速度,若显示三尖瓣返流速度(TRV)升高,则提示右心室(RV)收缩压升高,可以评估 PH 的可能性。若 TRV>2.9 m/s 且有其他支持 PH 的 UCG 征象,表面 PH 的可能性高^[1,8]。依据 UCG 所估测的肺动脉收缩压,可将 PAH 分为轻度(35~49 mmHg)、中度(50~69 mmHg)和重度(≥70 mmHg)^[10]。

2.5 胸部 CT 提示 PAH 的 CT 体征包括但不限于肺动脉直径增大、肺动脉与主动脉直径比值>0.9 及右心室增大。当肺动脉直径≥30 mm、右室流出道壁厚度≥6 mm、室间隔偏移≥140°三种参数同时

出现,高度提示存在 PH^[11]。

2.6 右心导管检查(RHC) RHC 可以直接测量心脏腔室和大血管腔压力,判断 CHD-PAH 患者是否具备手术治疗条件及评价预后,是确诊 PH 的金标准。评估指标有分流指数(Q_p/Q_s)、肺血管阻力(PVR)、肺血管阻力指数(PVRi)、心脏指数、混合血氧饱和度等。存在右心室或右心房内血栓或肿瘤、近 1 月内植入起搏器、机械右心瓣膜、TriClip 和急性感染是 RHC 的禁忌证^[1]。

2.7 血液检查 PAH 诊断相关检验包括^[1]:血细胞定量(红细胞、血红蛋白、血小板);BNP 或 NT-proBNP;血电解质(钾、钠);心肌损伤标志物检验、心肌酶谱检验;肝、肾功能(肌酐、估算肾小球滤过率、转氨酶、胆红素等);感染性疾病检验(艾滋病毒、肝炎病毒)等。

2.8 肺活检 Heath 和 Edwards 于 1958 年提出的 Heath-Edwards 分级是一种用于评估 CHD-PAH 患者肺血管病变严重程度的病理学分类系统^[12]。该分级基于肺血管病变的进展程度,将病理改变分为 6 级(表 2)。肺活检是评判肺血管病变可逆性的“金标准”,但因其属于有创操作,且穿刺范围有局限性,目前已少用。

表 2 Heath-Edwards 分级标准^[12]

分级	病理特征	临床意义
I 级	中膜肥厚,无内膜反应	病变可逆
II 级	中膜肥厚,伴内膜增生	病变可逆,需尽早干预
III 级	肺小动脉内膜纤维化,导致部分或完全闭塞	病变开始向不可逆进展,部分术后仍可改善
IV 级	动脉扩张,伴复杂扩张病变(丛状病变)形成	进入不可逆阶段,手术风险显著增加
V 级	动脉扩张,出现血管瘤样和海绵窦状改变	肺血管阻力显著升高,手术效果差
VI 级	急性和亚急性坏死性动脉炎	病变晚期,手术禁忌,预后极差

3 CHD-PAH 的治疗

3.1 基础治疗 主要目的是纠正低氧血症、改善心功能、减轻心脏负荷、降低血栓风险。常用药物有洋地黄类(地高辛、西地兰)、利尿剂、多巴胺等,对于血栓风险高的患者进行个体化抗凝治疗。

3.2 针对 PAH 的靶向药物治疗 PAH 的特征是血管收缩性内皮素-1 增多和血管舒张性一氧化氮和前列环素的产生减少,针对 PAH 中三种主要功能障碍信号通路的靶向药物^[13]已获得美国食品药品监督管理局批准。目前的靶向治疗通过抑制内皮素途径并增强前列环素(PGI₂)和 NO 途径来纠正内皮功能障碍。在 PAH 中增加的内皮素 1 可与内皮素 A 受体结合,引起血管收缩和增殖,或与内皮素 B 受体结合,引起血管舒张和抗增殖。目前有双重内皮素 A-内皮素 B 受体拮抗剂(波生坦和马昔腾坦)

或选择性内皮素 A 受体拮抗剂(安立生坦),其使内皮素 B 受体具有功能。PGI₂ 和 NO 通路的表达和功能降低,分别导致环磷酸腺苷(cAMP)和环磷酸鸟苷(cGMP)减少,引起血管收缩和增殖。增加 cAMP 的药剂包括 PGI₂ 类似物(依前列醇、曲前列尼尔、伊洛前列素),或使用口服 PGI₂ 受体(IP)激动剂(司来帕格)。增加 cGMP 释放可通过吸入 NO,刺激可溶性鸟苷酸环化酶(sGC),或口服 5 型磷酸二酯酶抑制剂(PDE5-I,如西地那非和他达拉非)抑制 PDE5(PDE5 可将 cGMP 降解为 GMP)来实现。直接 sGC 刺激物(利奥西呱)可以独立于 NO 释放而增加 cGMP 的释放。

3.3 手术治疗

3.3.1 不同类型 CHD-PAH 患者的手术可行性 ES 患者禁止行完全闭合缺损的矫正手术,因为缺损可

以发挥“减压阀”的作用,以紫绀为代价通过右向左分流维持全身心输出量。闭合 ES 的缺损可能会导致右心衰竭和死亡。肺移植或心肺移植被认为是经充分药物治疗后仍恶化的患者的终末期选择^[14]。右向左分流的手术如介入方式房间隔造口术可以为右心室减压,增加左心室的前负荷来增加全身血流量,但术后可能存在血氧饱和度下降,因此该方法不适用于所有患者^[15]。

过去观点认为,PAH 合并小型缺损短暂出现的肺动脉压力轻度升高,有望在矫正缺陷、去除分流后得到恢复,但部分患者在矫正缺陷后的远期随访中发生肺动脉高压恶化,即术后 PAH。目前观点认为,心脏小缺损作为缓解 PAH 而存在的继发性分流通道,积极手术不会产生正面效益,首选治疗方式仍是靶向药物治疗与抗凝治疗^[16]。

PAH 合并体-肺分流患者治疗方案的选择需要血流动力学指标作为依据,如肺/体血流比率(Q_p/Q_s),分为动力型 PAH 期和阻力型 PAH 期^[17]。动力型 CHD-PAH 患者 $Q_p/Q_s \geq 1.5$,但其可能尚未出现严重的肺血管病变,符合手术适应证的患者应积极手术关闭缺损,降低肺动脉压,改善长期预后。阻力型 CHD-PAH 患者 $Q_p/Q_s < 1$,长期增大的肺循环血量和肺血管阻力,可能使肺血管出现不可逆的改变,此时可考虑靶向药物长期治疗,可行心肺联合移植或肺移植联合心脏缺损修补术;若直接完全闭合心脏缺损,可能导致 PAH 持续存在或术后 PAH^[14]。

3.3.2 CHD-PAH 的“灰色区域” 另一衡量 CHD-PAH 患者是否具备手术指征的重要指标是 PVR,其升高程度反映肺血管阻塞性疾病的严重程度^[8]。有研究提出,当 PVR 仅轻度升高且存在显著的体肺分流时,可以考虑闭合中-大型缺损;当 $PVR < 2.3$ WU 或 $PVR_i < 4$ WU/m² 时,可以安全关闭缺损;当 $PVR > 4.6$ WU 或 $PVR_i > 8$ WU/m² 时,通常不应闭合缺损^[18]。当患者 PVR 2.3~4.6 WU、或 PVR_i 4~8 WU/m² 时,需要三级医疗机构对患者进行个体化评估^[18]。对于 CHD-PAH 患者,美国学者将未经靶向药物治疗的右心导管所示 PVR 2.3~4.6 WU、或 PVR_i 4~8 WU/m²,定义为“灰色区域”。治疗-修复方法(先行靶向药物治疗,然后进行缺损闭合)可能适用于“灰色区域”中的 CHD-PAH 患者^[19]。

2020 年欧洲心脏病学会先心病管理指南提出,如果 $PVR < 3$ WU,可以安全关闭分流, PVR 3~5 WU 的患者需个体化评估能否关闭分流,而 $PVR > 5$ WU 则不建议关闭分流。依据该指南,可将未经靶向药物治疗的 CHD-PAH 患者的 PVR 3~5 WU 区间定义为“灰色区域”。一项研究报告,大多数在 ASD 或

VSD 封堵术后发生 PAH 的患者,其术前基线 $PVR > 5$ WU ($n = 18/22$), $PVR/SVR > 0.33$ ($n = 21/22$) 或 $Q_p/Q_s < 1.5$ ($n = 11/22$)^[20]。

“灰色区域”患者的手术适应证仍存在争议,有学者认为,即使是 $PVR \geq 5$ WU 的患者也可以考虑关闭分流,对于房间隔缺损且 $PVR \geq 5$ WU 的患者,可以采用“治疗和修复”策略,如果 PAH 治疗后 PVR 降至 < 5 WU,则可考虑开窗型 ASD 封堵术,即房间隔留孔闭合缺损;而对于室间隔缺损、动脉导管未闭患者可完全闭合缺损^[21]。有研究提出对在经靶向药物治疗后 PVR 显著下降的“灰色区域”患者行缺损闭合或开孔型缺损闭合可使其长期获益^[22]。建议患者术后接受长期随访,并继续接受靶向药物治疗,在术后 6~12 个月重新行有创血流动力学检查,评估缺损闭合后的 PVR,以建立个体患者的新基线 PVR 水平。

3.3.3 单向活瓣和房间隔造口技术 使用单向活瓣或带孔补片或器械进行的部分缺损闭合手术可能会让“灰色区域”中的患者从中获益^[23]。北京军区总医院对 9 例左向右分流致重度 PAH 患者和 5 例肺动脉和(或)右心室发育不良的复杂紫绀型 CHD 患者行单向活瓣补片房间隔成形术治疗,随访 1~31 个月,结果显示随访患者无残余分流、心前区杂音和死亡^[24]。北京阜外医院 2020 年发表的探讨有孔房间隔封堵器(F-ASO)联合靶向药物治疗 ASD-PAH 患者的临床研究报告,纳入 56 例 ASD 伴重度 PAH 患者(静息 SPAP > 70 mmHg,静息 $PVR > 5$ WU),先使用安立生坦 5 mg qd 和他达拉非 20 mg qd 靶向治疗 3 个月,再行右心导管检查重新评估血流动力学后使用带孔房间隔封堵器经导管封堵,并在术后继续靶向药物及双重抗血小板药物治疗,随访时间中位数为 10 个月,结果表明经靶向药物治疗联合带孔封堵器治疗的患者,运动能力改善程度较单纯靶向药物治疗患者更加显著,心脏重塑改善更良好^[25]。2022 年阜外医院发表的射频消融和球囊扩张联合行改良房间隔造口术的研究报告,19 例重度 PAH 患者经改良房间隔造口术治疗后症状、运动能力和心功能明显改善,中期疗效满意^[26]。

3.3.4 重度 PAH 的替代治疗 手术或介入方式建立反向体肺分流术(Potts 分流术)更多应用于接受药物治疗但仍存在重度 PAH 和进行性右心室功能障碍的患者。Estibaliz 等发表的最新研究结果表明,Potts 分流术改善重度 PAH 患者的运动能力和生活质量,减轻 PAH 靶向药物负担^[27]。

4 展望

目前 CHD-PAH 患者的主要治疗方式包括药物

和手术,基础药物和 PAH 靶向药物治疗能有效改善 CHD-PAH 患者的运动能力和症状,部分经靶向治疗有效的“灰色区域”重度肺动脉高压患者接受“治疗-修复”治疗后症状和预后得到改善。动力型 CHD-PAH 患者应积极关闭缺损,但关于 CHD-PAH 的“灰色区域”患者的手术可行性仍然缺乏共识,目前观点认为经导管或外科手术一期完全闭合缺损不适用于此类患者。而房间隔穿孔封堵器或房间隔造口术联合药物治疗能取得更好的效果,靶向药物治疗改善患者的运动能力和症状,造口可以减轻右心的负荷状态,改善分流状况。尽管已有病例报告表明靶向联合造口术治疗的可行性,但具体实施方案不同。目前对于 CHD 伴有中至重度 PAH 患者的具体药物的选择、术前的药物疗程、手术时机的评估以及术后药物的减停时机,均存在不确定,将来还需开展大规模、多中心的前瞻性研究来解决这一临床难题。

【参考文献】

- [1] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Eur Heart J*,2022,43(38):3618-3731.
- [2] 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.
- [3] Van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*,2011,58(21):2241-2247.
- [4] Adatia I, Kothari SS, Feinstein JA. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease: pulmonary vascular disease; the global perspective[J]. *Chest*,2010,137(6 Suppl):52S-61S.
- [5] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2006,173:1023-1030.
- [6] Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry[J]. *Int J Cardiol*,2007,120(2):198-204.
- [7] Engelfriet PM, Duffels MG, Moller T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease[J]. *Heart*,2007,93:682-687.
- [8] 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.
- [9] Naeije R, Richter MJ, Rubin LJ. The physiological basis of pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*,2022,59(6):2102334.
- [10] 靳文英,王之龙,朱天刚. 肺动脉高压的心脏超声评估[J]. *中华全科医师杂志*,2019,18(12):1196-1198.
- [11] Swift AJ, Dwivedi K, Johns C, et al. Diagnostic accuracy of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary hypertension[J]. *Eur Radiol*,2020,30(9):4918-4929.
- [12] Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects[J]. *Circulation*,1958,18(4 Part 1):533-547.
- [13] Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*,2021,385(25):2361-2376.
- [14] SCH, Thomas G, Göran D, et al. Outcome after heart-lung or lung transplantation in patients with Eisenmenger syndrome[J]. *Heart (British Cardiac Society)*,2020,106(2):127-132.
- [15] Stačel T, Latos M, Urlik M, et al. Interventional and surgical treatments for pulmonary arterial hypertension[J]. *J Clin Med*,2021,10(15):3326.
- [16] Brida M, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease[J]. *Heart*,2018,104(19):1568-1574.
- [17] 高伟,顾红,胡大一,等. 2015 年先天性心脏病相关性肺动脉高压诊治中国专家共识[J]. *中国介入心脏病学杂志*,2015,23(2):61-69.
- [18] Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*,2013,62(25 Suppl):D34-D41.
- [19] Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*,2019,139(14):e698-e800.
- [20] D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Hemodynamics of patients developing pulmonary arterial hypertension after shunt closure[J]. *Int J Cardiol*,2013,168(4):3797-3801.
- [21] Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease[J]. *Eur Heart J*,2021,42(6):563-645.
- [22] Kijima Y, Akagi T, Takaya Y, et al. Treat and repair strategy in patients with atrial septal defect and significant pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation Journal*,2015,80(1):227-234.
- [23] Bradley EA, Ammash N, Martinez SC, et al. "Treat-to-close": Non-repairable ASD-PAH in the adult: Results from the North American ASD-PAH (NAAP) Multicenter Registry[J]. *Int J Cardiol*,2019,291:127-133.
- [24] 姚建民,成杞润,贾清仁,等. 单向活瓣补片房间隔成形术对重症心脏病术后心功能的保护作用[J]. *临床心血管病杂志*,2001,17(5):232-233.
- [25] Yan C, Pan X, Wan L, et al. Combination of F-ASO and targeted medical therapy in patients with secundum ASD and severe PAH[J]. *JACC: Cardiovascular Interventions*,2020,13(17):2024-2034.
- [26] Yan C, Wan L, Li H, et al. First in-human modified atrial septostomy combining radiofrequency ablation and balloon dilation[J]. *Heart*,2022,108(21):1690-1698.
- [27] Valdeolmillos E, Le Pavec J, Audié M, et al. Thirty years of surgical management of pediatric pulmonary hypertension: Mid-term outcomes following reverse Potts shunt and transplantation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*,2024,168(3):943-954.

(收稿日期:2025-07-05;修回日期:2025-09-26)

(本文编辑:彭羽)