

通过聚类分析实现房间隔缺损合并肺高压患者预后相关临床特征识别

郑洁萱^a, 许锦鑫^a, 黄陶然^a, 罗冬玲^a, 张曹进^b, 费洪文^a

南方医科大学附属广东省人民医院, 广东省医学科学院 a. 超声医学科, b. 心内科, 广东 广州 510000

【摘要】 目的 使用聚类分析实现房间隔缺损合并肺高压患者具备预后差异性的临床分组。**方法** 纳入 2020 年 11 月至 2023 年 12 月于广东省人民医院确认平均肺动脉压力 >20 mmHg 的房间隔缺损患者, 收集患者相关基线临床资料, 应用二阶段聚类分析生成亚组, 对各亚组临床参数进行差异分析, 并对预后进行生存分析。**结果** 共生成 4 个亚组, 聚类效果较好 ($Wilks' \lambda = 0.011, P = 0.001$)。亚组 1 患者轻度肺高压、右心功能显著恶化; 亚组 2 患者轻度肺高压、右心功能处于代偿期, 亚组 3 肺高压程度最轻、右心功能处于代偿期, 亚组 4 显著肺高压, 右心功能显著恶化。亚组 4 患者肺动脉平均压与肺血管阻力显著升高, 右心室面积变化分数显著下降 ($P < 0.05$), 左室偏心率指数显著异常 ($P < 0.05$)。亚组 1 患者病因较为特殊, 合并左心相关疾病, 心功能显著恶化 ($P < 0.05$), 右心显著扩大 ($P < 0.05$)。亚组 2 及亚组 3 患者右室结构与功能指标优于亚组 1 及亚组 4。中位随访 35 个月后, 共发生 25 例不良事件。亚组 4 不良事件发生率显著高于其他各组, 亚组 2 及亚组 3 患者预后较好, 两组间预后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。以亚组 4 为参照进行 COX 回归分析, 亚组 3 发生不良事件风险显著低于亚组 4 ($HR = 0.20, 95\% CI: 0.07 \sim 0.62, P < 0.05$)。**结论** 房间隔缺损合并肺高压患者内部仍具有显著异质性, 右心功能超声指标对肺高压患者病情评估具备相当潜力。

【关键词】 房间隔缺损; 肺高压; 超声心动图; 右心导管; 预后

【中图分类号】 RR540.4⁺; R541.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2026)04-0022-07

Identification of clinical prognostic features in patients with atrial septal defect and pulmonary hypertension by using cluster analysis ZHENG Jie-xuan^a, XU Jin-xin^a, HUANG Tao-ran^a, LUO Dong-ling^a, ZHANG Cao-jin^b, FEI Hong-wen^a a. Department of Ultrasound Medicine, b. Department of Cardiology, Guangdong Provincial People's Hospital Affiliated to Southern Medical University, Guangzhou 510000, China

【Corresponding author】 FEI Hong-wen

【Abstract】 Objective To achieve clinical grouping of patients with atrial septal defects and pulmonary hypertension to reflect prognostic differences by using cluster analysis. **Methods** Patients diagnosed with atrial septal defect and mean pulmonary artery pressure > 20 mmHg in Guangdong Provincial People's Hospital between November 2020 and December 2023 were enrolled. Baseline clinical data were collected. Two-stage cluster analysis was performed to generate patient subgroups. Clinical parameters among subgroups was analyzed. Prognostic outcomes were compared by using survival analysis. **Results** Four subgroups with favorable clustering performance were identified. Clustering effect was good ($Wilks' \lambda = 0.011, P = 0.001$). Patients in the subgroup 1 had mild pulmonary hypertension and significantly deteriorated right ventricular function. Patients in the subgroup 2 had mild pulmonary hypertension and compensated right ventricular function. Patients in the subgroup 3 had the lowest degree of pulmonary hypertension with compensated right ventricular function. Patients in the subgroup 4 had significantly elevatory pulmonary hypertension and significantly deteriorated right ventricular function. In the subgroup 4, patients had significantly elevated mean pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance. Their right ventricular area change fraction was significantly decreased ($P < 0.05$). Their left ventricular eccentricity index was significantly abnormal ($P < 0.05$). In the subgroup 1, patients showed relatively specific etiology with comorbid left heart-related diseases. Their cardiac function was significantly deteriorated ($P < 0.05$). Their right heart was significantly enlarged ($P < 0.05$). The right ventricular structural and functional indicators of patients in the subgroup 2 and the subgroup 3 were superior to those of the subgroup 1 and the subgroup 4. After a median follow-up of 35 months, a total of 25 adverse events occurred. The incidence of adverse events in the subgroup 4 was higher than that in the other subgroups. The subgroup 2 and the subgroup 3 had favorable prognoses, but there was no statistically significant difference between the two subgroups. Cox regression analysis with subgroup 4 as a reference showed that the risk of adverse events in subgroup 3 was significantly lower than that in subgroup 4 ($HR = 0.20, 95\% CI: 0.07 \sim 0.62, P < 0.05$).

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(编号:82371963); 广东省自然科学基金面上项目(编号:2023A1515011366)

【通讯作者简介】 费洪文, 男, 博士, 主任医师, 博士研究生导师。美国超声心动图学会会员, 中华医学会超声分会心脏学组委员, 中国医师协会超声分会心脏专委会委员, 广东省医师协会超声分会副主任委员, 心血管专业组组长。主要研究方向: 心脏超声人工智能; 肺动脉高压。

Conclusions Patients with atrial septal defects and pulmonary hypertension still have a significant heterogeneity. Echocardiographic parameters of right ventricular function have considerable potential for assessing the condition of patients with pulmonary hypertension.

【Key words】 Atrial septal defect; Pulmonary hypertension; Echocardiography; Right heart catheterization; Prognosis

房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)是一种先天性心脏病,与正常人相比,患者会出现体循环与肺循环的异常分流。若得不到及时治疗,相当比例可产生肺高压(pulmonary hypertension, PH),占比可达 35%,相较于单纯 ASD 患者,房间隔缺损合并肺高压(patients with atrial septal defect and pulmonary hypertension, ASD-PH)患者预后更差,更可能出现心功能恶化、心力衰竭甚至死亡,这在重度 PH 患者中更为突出^[1,2],及时恰当的治疗对该类患者非常重要。目前针对该人群的研究有限^[3],受限于患者复杂的临床特征及人群内部巨大的预后差异,临床决策困难,因此需要对 ASD-PH 患者临床异质性进行进一步探索,期待实现具备预后差异的亚组分型。

作为一种分析手段,聚类分析可通过最大相关性样本聚类实现复杂疾病的亚型识别。目前已有相关研究实现特发性 PH 患者具备预后差异的临床亚组分析^[4]。本研究目的在于应用聚类分析识别 ASD-PH 人群临床异质性,并重点总结不良预后患者临床特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2020 年 11 月至 2023 年 12 月于广东省人民医院诊疗的 ASD 患者 110 例。纳入标准:行右心导管检查,确认平均肺动脉压 >20 mmHg。排除标准:①年龄 <18 岁;②患者入院时有其他可威胁生命的并发症,如主动脉夹层。本研究符合赫尔辛基宣言,已获广东省人民医院伦理委员会研究批准。

1.2 方法

1.2.1 临床数据收集 ①一般临床信息,包括性别,入院时年龄,身高,体重,静息心率,世界卫生组织/纽约心脏协会心功能分级(WHO/NYHA FC),吸烟史,伴随疾病,氨基末端 b 型钠尿肽前体(NT-pro BNP),6 分钟步行试验距离。②右心导管指标包括:右房平均压(RAP)、平均肺动脉压(mPAP)、肺毛细血管楔压(PAWP)、肺总阻力(PVR)、心指数(CI)、心输出量(CO)、肺循环血量与体循环血量比值($Q_p:Q_s$)。③超声心动图指标包括:三尖瓣环收缩期位移距离(TAPSE),三尖瓣环收缩期运动速度(S'),右室壁厚度(RVW),右室面积变化分数(FAC),右室舒张末期基底段内径(RVEDd-basal),左室舒张末期基底段内径(LVEDd-basal),右室舒张末期面积(RVEDA),右室收缩末期面积(RVESA),右房收缩末期面积(RAESA),左心室舒张末期偏心率指数(LV-EId),左心室收缩末期偏心率指数(LV-EIs),三尖

瓣返流面积(TR),心包积液。④临床恶化结局定义为:死亡、开始静脉或皮下前列腺素类药物治疗、需要额外的 PH 药物治疗(除前列腺素类外的靶向药)、心功能较基线恶化或因 PH 恶化发生计划外住院^[5-7]。

1.2.2 危险分层 根据 2022 年欧洲心脏病学会/欧洲呼吸学会(European Society of Cardiology / European Respiratory Society, ESC/ERS)四分层危险分层模型及法国肺高压网络登记研究评分(French Pulmonary Hypertension Network Registry Score, FPHR)危险分层模型进行危险分层。四分层模型采纳的指标包括 WHO/NYHA FC、6 分钟步行试验距离、NT-pro BNP,根据原始指标数值对应等级分别打分,所在等级即为相应分数,将得到的总分除以相应指标数目,均值四舍五入取整即为患者所在的风险分层等级^[8]。FPHR 危险分层模型包含四个参数,评估标准如下:WHO/NYHA FC 属 I 级或 II 级,6 分钟步行试验距离 ≥ 440 m, RAP ≤ 8 mmHg, CI ≥ 2.5 L/(min $\cdot$ m)。符合 3~4 个、0~2 个低风险标准分别对应低危、中高危。若任一指标缺失,将其设置为 0。即增加一个低风险标准^[9]。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 软件(26.0 版本, IBM)进行统计分析。正态分布的连续变量使用均数 $\pm$ 标准差表示,非正态分布连续变量使用中位数(Q_1, Q_3)表示;正态分布数据使用单因素方差分析进行组间比较,非正态分布数据使用 Kruskal-Wallis H 检验进行整体比较,若 $P<0.05$,则使用 Dunn-Bonferroni 检验进行亚组间两两比较;分类变量使用例数和比例表示,采用卡方检验或者 Fisher 精确检验进行分析。部分数据存在缺失,对缺失的数据进行多重插补预处理。使用经过预处理的数据进行二阶段聚类分析。

使用判别函数分析判断聚类成员变量的相对重要性。标准化判别函数系数绝对值越大,相应变量在聚类分析中的相对重要性越高。使用 Wilks' lambda 说明聚类分析的准确性,其越小说明此函数的区分能力越强。所有统计检验均为双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 聚类分析亚组临床特征分析 110 例患者纳入聚类分析参数见图 1,对纳入的参数进行标准化处理,使用二阶段聚类分析,最终得到四个亚组。表 1 分别描述了亚组各临床参数情况。各亚组临床特征各异,其肺高压程度、右心功能恶化情况及各自显著恶化的临床参数见图 1。

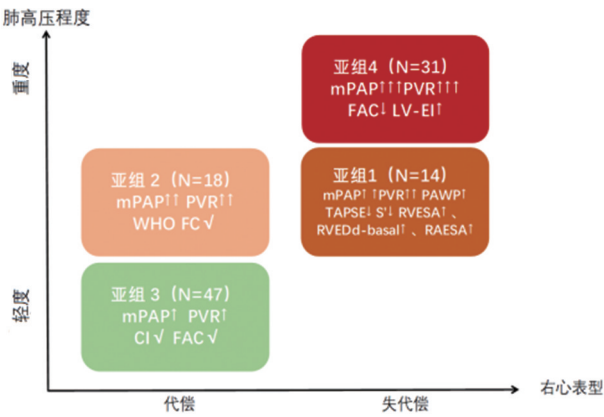


图 1 聚类亚组临床特征总结

亚组 1 为中度肺高压与右室功能失代偿亚型 ($n=14$)。该队列患者数量最少,年龄最大 (53.7 ± 11.4 岁 ($P<0.05$)),男:女=8:6,心功能较其他各组显著恶化,WHO/NY FC III 级及 IV 级患者比例达 58% ($P<0.05$)。NT-pro BNP 较余各组显著增加 ($P<0.05$)。平均 PAWP 及 RAP 均显著高于其他亚组 ($P<0.05$)。心指数较其他组显著下降 ($P<0.05$)。患者同时存在右心结构与功能显著恶化:右心室较其他亚组扩张,RVEDd-basal、RVESA、RAESA 较其他亚组均显著增加 ($P<0.05$)。TASPSE 和 S' 显著低于其他亚组 ($P<0.05$)。

亚组 2 为中度肺高压和右室代偿期的亚型 ($n=18$)。患者为全男性队列,年龄 (42.5 ± 14.8) 岁,平均 mPAP 在各组中为中等水平 ($P<0.05$)。CO 与其他各组差异无统计学意义。CI 稍低于亚组 3 ($P<0.05$),与其余各组差异无统计学意义。右室功能指标如下:FAC 显著低于亚组 3 ($P<0.05$),但 S' 与亚组 3 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。右室结构指标 RVW、LV-Elid、LV-EIs、RVEDd-basal、LVEDd-basal、RVEDA 与其余 3 组比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

亚组 3 为轻度肺高压且保留右室功能的亚型 ($n=47$)。患者为全女性队列,年龄 (42.5 ± 14.8) 岁,NT-pro BNP 显著低于其他各组,mPAP 及 PVR 均显著低于余各组,CO 及 CI 则显著高于余各组 ($P<0.05$)。从超声指标看,该组患者右心收缩功能指标 FAC、TAPSE 显著优于其余三个亚组, S' 显著优于亚组 1、亚组 4,与亚组 2 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

亚组 4 为重度肺高压伴右室适应不良的表型 ($n=31$)。患者为全女性队列,年龄最小 (31.8 ± 8.2) 岁,此组患者 mPAP 及 PVR 均显著高于其他亚组 ($P<0.05$)。超声指标显示,该组患者右心功能明显恶化,FAC 显著下降 ($P<0.05$),其 LV-Elid 及 LV-EIs 显著高于其余 3 组 ($P<0.05$)。

表 1 聚类分析亚组临床资料组间分布

项目		亚组 1 ($n=14$)	亚组 2 ($n=18$)	亚组 3 ($n=47$)	亚组 4 ($n=31$)
年龄 (岁)		53.7±11.4	42.5±14.8	44.3±12.9	31.8±8.2 ^{a,c}
性别 (男/女)		8/6	18/0	0/47	0/31
诊断后时间 (月)		25.6±6.7	30.8±2.6	32.5±2.5	21.2±2.7
身高 (cm)		163.5±8.8	168.5±6.2 ^a	156.0±5.5 ^{a,b}	155.8±5.6 ^{a,b}
体重 (kg)		58.4±10.4	60.1±9.8	52.5±9.6 ^{a,b}	44.1±6.7 ^{a,b,c}
心率 (bpm)		87.0±14.0	86.0±14.0	80.0±13.0	91.0±11.0 ^c
吸烟史 [n (%)]		1(7.1)	6(33.3)	0(0) ^b	0(0) ^b
合并症 [n (%)]	糖尿病	0(0)	1(5.6)	2(4.3)	0(0)
	高脂血症	0(0)	0(0)	0(0)	1(3.2)
	心房颤动	7(50.0)	1(5.6) ^a	5(10.6) ^a	0(0) ^a
心功能分级 [n (%)]	I 级	0(0)	3(16.7)	9(19.1)	5(16.1)
	Ⅲ级	4(28.6)	0(0)	1(2.1)	10(32.2) ^{b,c}
	Ⅳ级	4(28.6)	0(0)	3(6.3)	0(0) ^a
NT- pro BNP (pg/ml)		2889.1±1038.1	888.0±1268.3 ^a	610.8±865 ^a	1592.9±1443.0 ^{b,c}
基线后行手术治疗 [n (%)]		6(42.8)	10(55.6)	32(68.1)	4(12.9) ^{b,c}
6 分钟步行试验距离 (m)		398.4±62.8	445.4±56.2	423.0±44.9	423.2±44.0
超声指标	TAPSE (cm)	16.1±3.5	20.6±6.0 ^a	23.6±6.3 ^{a,b}	20.0±4.6 ^{a,c}
	S' (cm/s)	9.5±2.6	13.9±4.1 ^a	13.8±3.1 ^a	11.6±2.8 ^{a,b,c}
	RVW (mm)	6.7±2.4	6.2±2.7	4.8±1.7 ^a	7.2±2.7 ^c
	FAC (%)	30.5±9.1	28.5±11.2	39.0±8.5 ^{a,b}	25.1±12.4 ^c
	RVEDd-basal (mm)	62.0±4.5	55.9±7.3 ^a	54.0±8.4 ^a	53.9±7.5 ^a
	LVEDd-basal (mm)	40.0±8.1	35.7±6.0	36.1±5.6	31.2±6.1

项目		亚组 1 (n=14)	亚组 2 (n=18)	亚组 3 (n=47)	亚组 4 (n=31)
右心导管指标	RVEDA (cm ²)	37.1±7.1	34.3±7.5	34.0±7.3	36.3±7.2
	RVESA (cm ²)	28.1±6.4	26.2±6.6	22.8±6.9 ^a	31.4±7.5 ^{b,c}
	RAESA (cm ²)	39.6±10.4	24.9±7.8 ^a	25.6±8.3 ^a	21.1±5.5 ^a
	LV-EId	1.6±0.2	1.6±0.3	1.5±0.2	1.8±0.3 ^{a,c}
	LV-EIs	1.7±0.3	2.0±0.7	1.7±0.3	2.6±1.3 ^{a,c}
	TR	17.9±6.4	6.4±4.0 ^a	7.3±4.9 ^a	8.4±3.1 ^a
	心包积液 [n(%)]	6(42.8)	16(88.9) ^a	43(91.5) ^a	24(77.4)
	RAP (mmHg)	11.8±5.6	4.3±3.1 ^a	4.7±2.8 ^a	4.8±3.1 ^a
	mPAP (mmHg)	40.4±12.1	41.9±13.9	33.4±10.6	57.8±9.7 ^{a,b,c}
	PAWP (mmHg)	15.1±6.1	7.7±4.6 ^a	7.9±3.3 ^a	5.3±2.6 ^{a,c}
	PVR (wood)	6.2±6.6	5.9±3.4	3.9±2.4	13.3±5.6 ^{a,b,c}
	CI (L/min·m ²)	2.7±0.8	2.9±0.7	3.5±0.8 ^{a,b}	3.0±0.8 ^c
	CO (L/min)	4.4±0.4	4.9±0.3	5.2±0.2	4.1±0.2 ^c
	Qp:Qs	2.6±0.4	1.8±0.2	2.1±0.1	1.2±0.1 ^{b,c}
	治疗方法 [n(%)]				
治疗方法 [n(%)]	内皮素受体拮抗剂	4(28.6)	8(44.4)	21(44.7)	25(80.6) ^{a,c}
	5-磷酸二酯酶抑制剂	4(28.6)	8(44.4)	8(17.0)	18(58.1) ^c
	前列环素类似物及 前列环素受体激动剂	0(0)	0(0)	3(6.4)	2(6.5)

a 与亚组 1 比较, $P<0.05$; b 与亚组 2 比较, $P<0.05$; c 与亚组 3 比较, $P<0.05$

2.2 各参数在聚类分析中的相对重要性评估 亚组 1 患者相对重要性高的临床参数包括: 年龄、身高、性别、体重、WHO/NYHA 心功能等级、NT-pro BNP、TAPSE、S'、RVEDd-basal、LVEDd-basal、RAESA、TR、RAP、PAWP、CI。亚组 2 相对重要性较高的参数包括: 身高、性别、体重。亚组 3 包括: FAC、mPAP、PVR。亚组 4 包括: 年龄、体重、FAC、

LVEDd-basal、RAESA、LV-EId、LV-EIs、mPAP、PAWP、PVR。见图 2。聚类分析各变量的标准化判别函数系数显示, 性别、NT-pro BNP、PAWP、RVEDd-basal 为聚类分析实现亚组分组的的重要参考指标。Wilks' lambda 值为 0.011 ($P=0.001$), 提示聚类分析结果可靠性较高。见表 2。

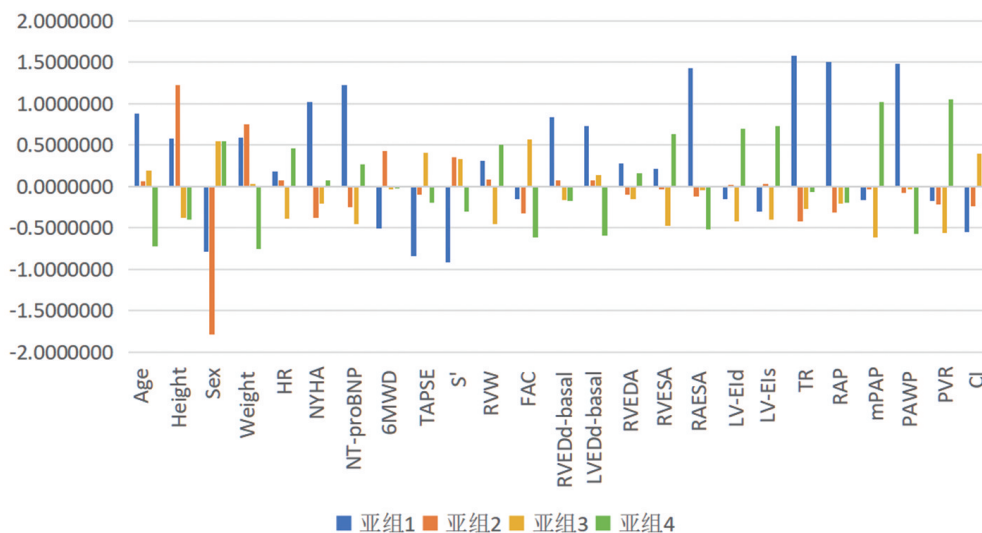


图2 亚组间各临床变量聚类轮廓 基线水平为总体平均值, 柱状图高于基线表示高于平均水平, 低于基线则相反。Z 得分绝对值 >0.5 被认为该参数相对重要性高

2.3 ESC/ERS 危险分层模型及 FPHR 危险分层模型在聚类亚组中的分布情况 在使用 ESC/ERS 危险分层模型时, 亚组 1 患者不含低危人群, 亚组 2 低危人群占比显著低于余各组。而在各组中, 亚组 1

高危人群占比较余各亚组显著增加, 亚组 2 不含高危人群。FPHR 模型危险分层模型在四个亚组中的应用分布情况显示, 亚组 1 患者高危人群占比较其余各亚组同样显著增加, 亚组 2 低危人群占比同样

显著低于其余各组。见图 3。

表 2 聚类分析变量的标准化判别函数系数

项目	Coefficient	项目	Coefficient
NT-proBNP	0.55	FAC	-0.01
PAWP	0.49	TR	-0.02
RVEDd-basal	0.46	心包积液	-0.03
体重	0.23	年龄	-0.03
mPAP	0.21	六分钟步行试验距离	-0.05
WHO-NY FC	0.14	PVR	-0.09
RVW	0.12	LV-EIs	-0.11
RAESA	0.11	PAP	-0.12
心率	0.11	TASPE	-0.13
身高	0.08	LVEDd-basal	-0.17
RVESA	0.06	LV-EId	-0.23
CI	0.04	RVEDA	-0.57
S'	0.02	性别	-0.94

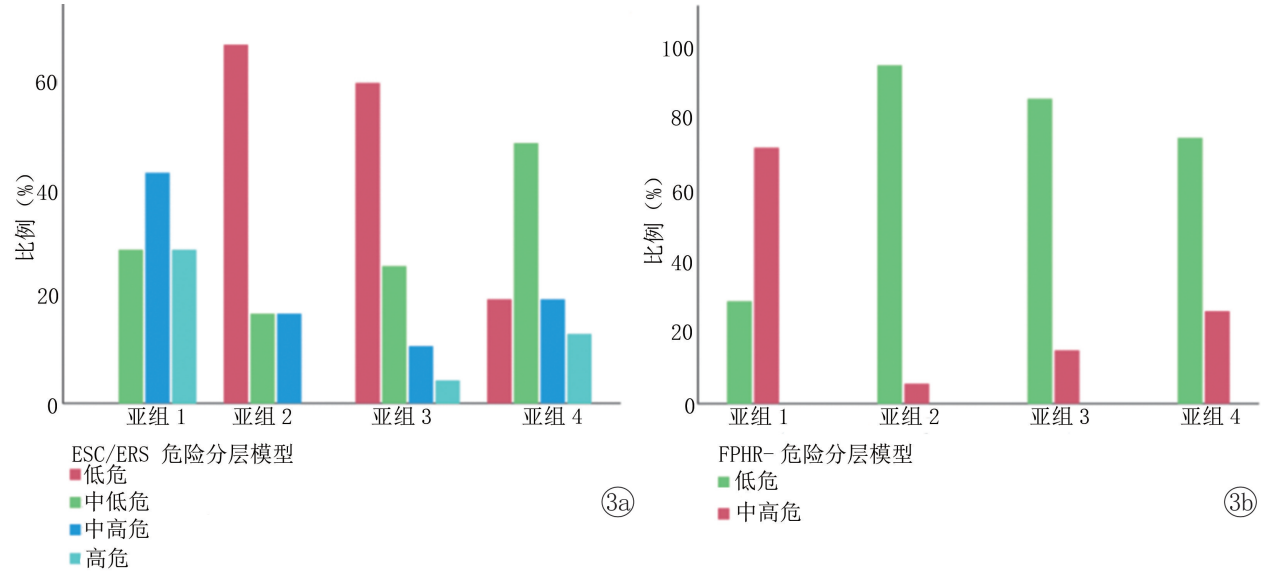


图 3 各亚组 ESC/ERS 危险分层模型及 FPHR 危险分层模型危险分层应用分布情况 a:ESC/ERS 危险分层模型;b:FPHR 危险分层模型

2.4 各亚组预后比较 中位随访 35 (21~48) 个月,1 例患者失访,余 109 例患者。共 25 例患者发生临床恶化事件:3 例死亡,2 例因 PH 恶化计划外住院,16 例开始静脉/皮下注射前列腺素治疗,1 例发生心功能恶化,3 例需要额外的 PH 治疗。K-M 曲线(见图 4)提示亚组 1、2、3、4 平均生存时间分别为:(33.7±3.8)个月、(30.9±2.7)个月、(33.7±2.0)个月、(22.4±2.6)个月,其中亚组 4 预后分别与亚组 2、3 比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

由于亚组 2、3 组间预后无统计学差异,且两组间临床特征差异较小,将其合并,获得 3 个新亚组。3 个新亚组中,合并组与原亚组 4 预后差异显著(合并组 vs 原亚组 4, $P=0.001$),与原亚组 1 差异无统

计学意义($P>0.05$)。尽管原亚组 1 与合并组的预后差异无统计学意义,从曲线斜率上看两组患者间预后仍有较大区别,预后差异不显著可能与样本量较小相关。

2.5 聚类亚组的 COX 回归分析 对 4 个亚组进行 COX 回归分析(见表 3),亚组 4 作为参照组,亚组 3 ($HR=0.20$, 95% CI: 0.07~0.62),差异有统计学意义($P=0.005$),亚组 1、2 差异无统计学意义($P>0.05$)。将合并后的 3 个亚组进行 COX 回归分析(见表 4),结果提示亚组 1 的 HR 值差异无统计学意义($P>0.05$),合并组的 HR 值为($HR=0.23$, 95% CI: 0.10~0.57),差异有统计学意义($P=0.002$)。

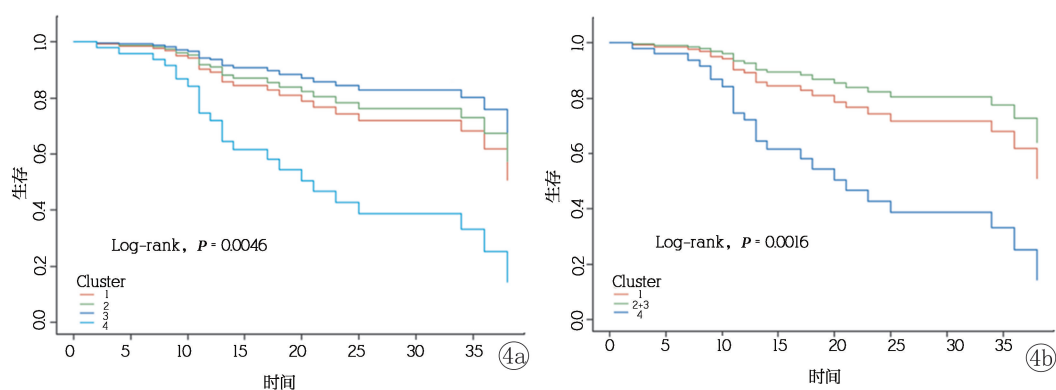


图4 亚组间 Kaplan-Meier 曲线分析 a:聚类亚组 1、2、3、4 的 K-M 曲线;b:合并亚组 2、3 后的新亚组与原亚组 1、4 的 K-M 曲线

表3 原始聚类亚组的 COX 回归分析

危险因素	B	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
亚组 4			10.94	0.012		
亚组 1	-1.03	0.63	2.65	0.103	0.36	0.10~1.23
亚组 2	-1.23	0.64	3.78	0.052	0.29	0.08~1.01
亚组 3	-1.59	0.56	7.97	0.005	0.20	0.07~0.62

表4 合并亚组 2、3 后的新聚类亚组 COX 回归分析

危险因素	B	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
亚组 4			10.9	0.004		
亚组 1	-1.03	0.63	2.65	0.104	0.36	0.103~1.23
亚组 2+3	-1.45	0.46	10.06	0.002	0.23	0.10~0.57

3 讨论

本研究采用聚类分析实现 ASD-PH 人群亚群分析,最终得到 4 个临床特征各异,部分预后具备统计学差异的亚组。

从本研究可知,mPAP、PVR 明显升高的患者突出的临床特征为右心功能的显著恶化。在亚组 4 中,表现为 LV-EId 及 LVEIs 的显著升高。作为室间隔偏移程度定量评估指标,二者各有侧重。LV-EId 主要反映右心室后负荷大小,与肺血管阻力相关性更好;LVEIs 主要反映左右心室相对压差,为综合性指标。本研究中亚组 4 患者右心室后负荷显著增加,右室压力明显上升,此两项指标的组间分布情况与既往研究结论一致^[10, 11]。第七届世界肺动脉高压大会将左室偏心率指数>1.1 作为提示肺高压的其他超声心动图指征,未限定测量时相^[12],尽管暂未将该指标纳入推荐的危险分层模型,本研究结果提示其与患者预后的潜在相关性。此外还表现为 FAC 的显著下降。相较于 TAPSE、S',FAC 更能反映右心功能的整体情况,且对右室后负荷变化更为敏感,并与预后相关^[13, 14]。

对于合并左心疾病的患者,情况则更为特殊。本研究亚组 1 代表了该群体。该组患者 PAWP 的显著升高提示了其肺高压病因除 ASD 外极大可能

合并左心疾病,此类患者突出的临床特点为全心功能的显著恶化。该组患者 WHO FC Ⅲ 及Ⅳ级占比在各组中最高,现阶段认为该指标为 3 项最具肺高压不良预后独立预测价值的指标之一^[15],并被纳入主流危险分层模型。另一方面,尽管肺高压程度并不重,本组患者同样表现出右心结构与功能的显著恶化。这可能是由于左心疾病所致的左心功能恶化进一步导致了左房容量负荷增加,房间隔缺损通道的存在又加重了患者的左向右分流。从超声心动图数据上看,患者 TAPSE、S' 明显下降;同时合并右心扩大,表现为右室内径、面积的显著增加,以及继发性的三尖瓣重度返流。已有多项研究提示右心功能指标对肺高压患者预后的重要意义^[8, 16~19],本研究结果支持这一结论。同样都是右室结构与功能的明显改变,预后不佳的亚组 4 与病因组成复杂的亚组 1 在超声参数上的表现各有侧重,重度肺高压患者表现为左右心比例的显著失衡,因而偏心率指数显著失常,而合并左心疾病的患者则更多是在全心功能、右室结构功能上的改变。

目前主流危险分层模型仍存在一定缺陷。相较于 ESC//ERS 三分层模型,尽管四分层危险分层模型精简了使用的参数数量,提高临床可操作性,并实现了更为精细的中等风险危险分层,然而此模

型的开发与验证基于排除数据缺失样本前提,而临床实际操作往往无法如此理想^[20]。FPHR 危险分层模型则存在低风险患者比例过高的问题^[21],本研究结果证明了其预测效能的局限性。

聚类分析作为一种较为新颖的统计学方法,相较于线性统计模型,可良好识别多变量间的复杂非线性相互作用^[22]。本研究纳入患者多重临床数据,通过聚类分析实现 ASD-PH 人群不同预后亚群的识别。在现如今精准医疗的背景下,这是一种具备潜在价值的表型特征描述方法,对指导治疗策略具有潜在价值^[23]。

本研究为单中心研究,结果的普适性仍需进一步验证。本研究对潜在预后相关参数进行识别,但无法对某一特定指标对结局事件的影响进行精确的定量分析。本研究通过聚类分析实现 ASD-PH 人群的异质性分析,实现不同预后患者临床特征识别,证实了现有危险分层方法在 ASD-PH 人群应用上的局限性,为未来新危险分层模型开发提供新思路。

【参考文献】

- [1] Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, et al. Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre[J]. *Circulation*, 2015, 132(22): 2118-2125.
- [2] Engelfriet PM, Duffels MGJ, Möller 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(6): 682-687.
- [3] Jone PN, Ivy DD, Hauck A, et al. Pulmonary hypertension in congenital heart disease: a scientific statement from the American heart association[J]. *Circ Heart Fail*, 2023, 16(7): e00080.
- [4] Badagliacca R, Rischard F, Papa S, et al. Clinical implications of idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes defined by cluster analysis[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 39(4): 310-320.
- [5] Gombert-Maitland M, Bull TM, Saggar R, et al. New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(25): D82-D91.
- [6] Yang Y, Yang B, Liu B, et al. Circulating choline levels are associated with prognoses in patients with pulmonary hypertension: a cohort study[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 313.
- [7] Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9): 809-818.
- [8] Yang L, Luo D, Huang T, et al. New risk model by right ventricle - pulmonary arterial coupling and inferior vena cava from echocardiography in patients with conventional low-intermediate risk pulmonary artery hypertension under targeted treatment[J]. *Echocardiography*, 2024, 41(6): e15850.
- [9] Vraha A, Yerly P, Aubert JD. Comparison of risk stratification scores in pulmonary arterial hypertension: a monocentric retrospective study at Lausanne University hospital[J]. *Respiration*, 2022, 101(6): 565-576.
- [10] Lammers AE, Marek J, Diller GP, et al. Prognostic value of transthoracic echocardiography in children with pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(6): e023118.
- [11] Burkett DA, Patel SS, Mertens L, et al. Relationship between left ventricular geometry and invasive hemodynamics in pediatric pulmonary hypertension[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(5): e009825.
- [12] Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2024, 64(4): 2401324.
- [13] Grapsa J, Pereira Nunes MC, Tan TC, et al. Echocardiographic and hemodynamic predictors of survival in precapillary pulmonary hypertension: seven-year follow-up[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(6): e002107.
- [14] Ravnstad H, Murbræch K, Gjønnæss E, et al. Right ventricular remodelling and long-term survival after pulmonary endarterectomy versus balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Heart*, 2025, 111(3): 125-132.
- [15] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731.
- [16] Maitz T, Shah S, Gupta R, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of right ventricular failure: a state of the art review of mechanical support devices[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2024, 85: 103-113.
- [17] Ghio S, Mercurio V, Fortuni F, et al. A comprehensive echocardiographic method for risk stratification in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(3): 2000513.
- [18] Ghio S, Badagliacca R, D'Alto M, et al. Right ventricular phenotyping in incident patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2024, 43(10): 1668-1676.
- [19] Omori T, Maeda M, Kagawa S, et al. Impact of diastolic interventricular septal flattening on clinical outcome in patients with severe tricuspid regurgitation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(20): e021363.
- [20] Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(1): 2102311.
- [21] Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2): 1700889.
- [22] Drew PJ, Ilstrup DM, Kerin MJ, et al. Prognostic factors: guidelines for investigation design and state of the art analytical methods[J]. *Surg Oncol*, 1998, 7(1/2): 71-76.
- [23] Austin ED, Loyd JE. Toward precision medicine in pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(11): 1272-1274.

(收稿日期:2026-05-10;修回日期:2026-05-20)

(本文编辑:侯晓林)