

特发性肺动脉高压患者肺移植术前评估及维护策略探讨

范立, 班乐, 周敏, 张稷, 卫栋, 杨航, 刘东, 陈静瑜 (南京医科大学附属无锡人民医院肺移植中心, 江苏 无锡 214023)

肺移植是终末期肺病的有效治疗手段^[1-2]。特发性肺动脉高压 (idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH) 是肺移植重要的适应证, 在肺动脉高压的分类中属于动脉性肺动脉高压^[3-5], 与肺纤维化、慢性阻塞性肺病等肺部疾病不同, IPAH 作为肺血管病, 在肺移植术前的评估及维护上具有一定的特殊性。南京医科大学附属无锡市人民医院是国内最大的肺移植中心, 已经完成数十例 IPAH 的肺移植治疗, 本文总结了 IPAH 患者肺移植术前评估及维护策略, 力求为 IPAH 患者完成充分的肺移植术前准备, 以提高 IPAH 患者的肺移植成功率及长期存活率。

1 IPAH 患者肺移植术前评估

1.1 常规评估方案: 为 IPAH 患者行肺移植评估, 常规的评估方案不可缺少, 这一点与其他肺部疾病相同, 包括心电图、超声心动图、肺功能、胸部 CT、6 分钟步行试验 (six-minute walk test, 6MWT)、血气分析、血常规、肝肾功能、心衰指标、感染指标、肿瘤标志物、甲状腺功能、群体反应性抗体 (panel reactive antibody, PRA)、人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 等, 综合评估患者的肺移植适应证、禁忌证。目前对于 IPAH, 肺移植的适应证非常明确: ① 经最佳内科治疗, 美国纽约心脏病学会 (NYHA) 心功能分级Ⅲ或Ⅳ级; ② 6 MWT 距离 < 350 米或进行性下降; ③ 静脉应用依前列醇或类似药物治疗无效;

④ 心指数 < $2\text{L}/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$; ⑤ 右心房压力 > 15mmHg ($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$)。然而对于 IPAH, 肺移植术前需要全面了解患者的左心功能和右心功能, 以上常规评估方案远远不够, 需要特殊的评估方法论述如下。

1.2 超声心动图: 常规二维超声心动图无法满足 IPAH 患者心功能的评估需要, 因为普通超声心动图对于左心系统具有较好的评测能力, 但对于右心系统的评价效果欠佳, 而 IPAH 需要更好的右心系统评价。

实时三维超声心动图 (real-time three-dimensional echocardiography, RT3DE) 能够提供更多参数, 对 IPAH 患者右心功能的评价具有独特的优势。普通超声心动图的测量准确性十分依赖于操作者的经验, 而 RT3DE 的准确性不会受限于操作者的经验, 同时可以排除心肌不规则运动的影响。Yao 等^[6]应用 RT3DE 评价左心功能、右心功能, 同时完成 6MWT 以及右心导管 (right heart catheterization, RHC), 结果显示, 与正常对照组相比, IPAH 患者组右心室容量增加、左心室容量减少 (均 $P < 0.001$), IPAH 患者组右心室射血分数 (right ventricular ejection fraction, RVEF) 显著低于正常对照组, 然而左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 无显著差异, 同时 RVEF 与 RHC 测得的肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) 呈负相关。

应变和应变率超声心动图也能为 IPAH 患者的右心功能评估提供有价值的参数, Filusch 等^[7]的研究显示, IPAH 患者右心室收缩的应变和应

变率与N末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)显著相关($r = 0.73$ 和 $r = 0.62$, 均 $P < 0.001$), 应变的下降与RHC测得的mPAP相关($r = 0.61$, $P = 0.01$)、与PVR相关($r = 0.84$, $P < 0.001$), 应变率的下降也与mPAP相关($r = 0.55$, $P = 0.04$), 与PVR相关($r = 0.67$, $P < 0.001$)。

另有研究显示, 右心室与左心室舒张末内径的比值与RHC测得的PVR、N末端脑利钠肽原(NT-proBNP)呈正相关(均 $P < 0.001$), 与心输出量、混合静脉血氧饱和度呈负相关(均 $P < 0.001$), 且该比值为IPAH预后不良的独立预测因子($P < 0.01$)^[8]。

与RHC相比, 超声心动图作为一项无创检查, 应用更加灵活, 不仅可作为一种静态评估手段, 还可以动态监测IPAH患者的心功能变化, 超声心动图与6MWT、心肺运动试验(cardiopulmonary exercise testing, CPET)联合, 可快速、简便、有效地评估IPAH患者的病情变化和预后, 其中右心室面积变化率(right ventricular fractional area change, RVFAC)、O₂脉冲峰值是有重要意义的参数^[9]。此外, 右心声学造影对IPAH的鉴别诊断有一定的价值, 可作为肺移植术前评估项目。

1.3 右心导管: RHC最初被用于急性心肌梗死的治疗^[10], 如今已经有更广泛的应用, 包括肺水肿的鉴别诊断、肺动脉高压的评估、左向右心内分流的诊断、血流动力学监测等。RHC没有绝对禁忌证, 但在重度肺动脉高压、高龄患者中应用必须谨慎。RHC是肺动脉高压诊断的金标准。无创检查方法, 例如超声心动图、CPET等, 只能粗略估计肺动脉收缩压(systolic pulmonary artery pressure, sPAP)、心输出量(cardiac output, CO)和PVR, 只有RHC可以获得准确数据, 尽管不同检查方法的参数之间有相关性^[11]。Fick法和热稀释法是最常用的利用RHC间接测量CO的方法, Fick法被认为是测量CO的金标准^[12]。

RHC是诊断和治疗IPAH必不可少的一项检查, 具有重要的鉴别诊断价值, 同时可以指导治

疗、评估预后, 虽然是有创检查, 且有一定的风险, 但可以准确测量平均肺动脉压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP)和肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP), 并进一步计算PVR, 对于伴有肺动脉高压和右向左分流的先天性心脏病, 可作为是否可行介入封堵或手术修补心内畸形的重要依据, 对于IPAH, 可用于鉴别IPAH与左心疾病相关性肺动脉高压, IPAH患者在静息状态下经RHC测量的mPAP ≥ 25 mmHg, 且PCWP ≤ 15 mmHg^[3]。

利用RHC, 同时可以完成急性血管扩张试验和肺动脉造影, 前者用于评价患者对血管扩张药物的反应, 决定该患者是否可用钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)治疗, 后者用于检测患者是否存在肺栓塞、肺血管畸形、肺动静脉瘘, 鉴别IPAH与慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)。虽然RHC为诊断IPAH的重要检查, 但也有患者初次进行RHC诊断为左心疾病相关性肺动脉高压, 再次进行RHC才确诊为IPAH的报道^[13]。

1.4 磁共振: 有关磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)应用于IPAH的文献报道较少, 心脏磁共振成像(cardiac magnetic resonance imaging, CMR)的优势在于能够准确测量心室容量、心室壁厚度和心室质量, 能够综合评估心脏形态学和心脏功能^[14-16], 这些数据与患者年龄、性别、体表面积(body surface area, BSA)相关^[17-21], CMR必须校正这3方面的因素, 方可应用于评估疾病严重程度以及患者的预后。van Wolferen等^[17]的研究显示, 校正了BSA之后, 右心室容量的增加、每搏输出量的降低、左心室容量的减少能够预测IPAH患者的病死率。另有研究显示, 右心室收缩末容量(right ventricular end-systolic volume, RVESV)是IPAH患者病死率的预测指标($P = 0.004$), 其预测价值高于右心室舒张末容量(right ventricular end-diastolic volume, RVEDV), 且独立于心功能分级、平均右心房压、心指数、混合静脉血氧饱和度^[22]。此结论与Yamada等^[23]的研究结果并不一致。

后者认为右心室舒张末容量指数 (right ventricular end-diastolic volume index, RVEDVI) 对 IPAH 患者因右心衰竭住院的发生率和病死率有预测价值。除了评估疾病预后, CMR 还可获取动态图像, 检测心房、心室、肺动脉、肺静脉的血流, 有报道利用三维 MRI 检测 IPAH 患者肺动脉的血流动力学异常^[24]。

2 IPAH 患者肺移植术前维护

2.1 基础治疗: IPAH 是一种持续进展、高病死率的疾病^[25-26], 等待肺移植的病死率也相当高, 合理的术前维护能够降低等待肺移植患者的病死率。在 IPAH 患者的肺移植术前维护策略中, 基础治疗具有重要地位, 包括基础监护和基础药物治疗。基础监护包括生命体征监测、出入量统计、症状体征观察等, 对于有腹腔积液的患者应每日测量腹围, 应用超声心动图动态测量肺动脉压力, 利用胆红素等化验指标动态监测患者肝淤血的情况, 同时监测患者的营养状态。基础药物治疗包括利尿、强心、扩血管、心肌保护等, 对于长期应用利尿剂、产生利尿剂抵抗的患者, 可选择配合多巴胺、多巴酚丁胺、米力农注射液、冻干重组人脑利钠肽、左西孟旦等强心药物, 加强利尿效果, 同时兼有扩血管作用, 使用中需要注意血压、心率的变化, 关注患者对药物的反应和耐受情况, 同时注意将血钾控制在安全范围内。

2.2 靶向药物治疗: 经 RHC 诊断为 IPAH 的患者, 若急性血管扩张试验阳性, 可使用 CCB 治疗, 若为阴性, 则提示 CCB 治疗效果差, 此时只能寻求靶向药物治疗。IPAH 的靶向治疗药物根据作用机制可分为 3 类: ① 内皮素受体拮抗剂, 包括安立生坦、波生坦等; ② 磷酸二酯酶抑制剂, 例如西地那非、他达拉非等; ③ 前列环素类似物, 主要是曲前列尼尔、伊洛前列素等^[3]。临床指南推荐内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂用于轻、中度肺动脉高压, 而前列环素类似物用于心功能Ⅲ至Ⅳ级的中、重度肺动脉高压^[3]。前列环素类似物中, 伊洛前列素为吸入制剂, 给药频次多, 肺动

脉血流动力学不稳定, 而曲前列尼尔具有舒张肺血管和抗血小板聚集的作用, 可以皮下或静脉连续输注, 血流动力学相对稳定。

2.3 体外膜肺氧合与体外肺支持: IPAH 的死亡风险在于右心衰进展导致的全心衰竭, 以及继发于心律失常的心脏骤停^[27]。IPAH 患者在等待肺移植过程中, 若病情急速加重, 有等待肺移植死亡风险, 可应用体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 或体外肺支持 (extracorporeal lung support, ECLS) 作为过渡治疗。

ECMO 作为终末期 IPAH 患者肺移植术前的过渡治疗, 已有越来越多的证据表明, 随着 ECMO 技术的成熟, 长时间的 ECMO 支持也是可行的, 有报道 1 例 9 岁的 IPAH 患者维持了长达 6 周的 ECMO 治疗, 并在撤除 ECMO 的 2 周后成功接受了双肺移植手术^[28]。

ECLS 也被推荐应用于重症 IPAH 患者的肺移植术前过渡^[29]。ECLS 应用 Novalung 与肺循环并行, 在肺动脉和左心房之间转流, 如此创建一个低阻力通路, 降低右心室的压力, 这项技术在多伦多大学开展, 将 IPAH 患者的等待肺移植病死率从 22% 降低至 0%^[30]。ECLS 的应用不仅有利于右心室功能的恢复, 也有利于肝肾功能的恢复, 作为肺移植术前的过渡治疗, 能够提高肺移植的成功率^[30]。

3 IPAH 患者肺移植时机选择

IPAH 患者的最佳治疗方案包括: ① 优化内科治疗; ② 优化肺移植评估时机; ③ 优化肺移植手术时机^[27]。一般来说, 与其他肺部疾病患者相比, IPAH 患者有更高的肺移植手术风险, 但有更高的长期存活率^[27]。同时, IPAH 患者有更高的等待肺移植病死率, 肺移植器官分配评分 (lung allocation score, LAS) 的引入能够更合理地分配肺移植供体, 但并非对 IPAH 患者有利^[27]。房间隔造口术曾经被用于 IPAH 的治疗, 短时间内能降低右心压力, 但长期右向左分流、低氧灌注, 可导致双心室衰竭、死亡^[27]。目前, 肺移植技术日趋成熟, 已经成为终末期 IPAH 的最佳治疗手段。然而, IPAH

患者肺移植时机的选择依然是个难题,对于 IPAH 患者,首先应给予充分的内科治疗,包括强心、利尿等基础治疗和靶向治疗,综合应用前文所述肺移植术前评估方法,包括 RT3DE、CPET、6MWT、CMR、RHC 等,评估患者经内科治疗后的病情变化,若无改善,则应选择肺移植治疗。

4 总 结

终末期 IPAH 患者应当选择肺移植作为治疗方法,肺移植治疗 IPAH 的成功因素中,手术操作至关重要,但完善的术前准备对于手术的成功也十分重要,应当建立统一规范的受体评估和维护方法,全面评估患者的左心功能、右心功能,改善患者术前的状态,包括营养状态、心功能状态、心理状态等,选择合适的手术时机,必要时采用 ECMO、ECLS 等有创过渡治疗手段,降低等待肺移植病死率,提高肺移植成功率以及患者的远期生存率。

参考文献

[1] 张锋,许红阳,姜淑云,等.术前肺动脉舒张压对特发性肺纤维化患者双肺移植术后原发性移植植物失功的预测价值[J].中华危重病急救医学,2017,29(5):442-447.

[2] 胡春晓,陈静瑜,王志萍,等.肺移植麻醉 330 例临床分析[J/CD].实用器官移植电子杂志,2015,3(6):337-341.

[3] 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, 1, 37(1): 67-119.

[4] 邝土光,代华平.特发性肺动脉高压的诊断与治疗[J].临床内科杂志,2008,25(10):658-662.

[5] 荆朝辉,陈静瑜,朱艳红,等.双肺移植治疗特发性肺动脉高压 1 例[J].中华胸心血管外科杂志,2009,25(4):229.

[6] Yao H, Zhou D, Kong D, et al. New echocardiographic indexes for evaluating cardiac function in idiopathic pulmonary arterial hypertension using three-dimensional echocardiography [J]. Acta Cardiol, 2016, 71(3): 359-366.

[7] Filusch A, Mereles D, Gruenig E, et al. Strain and strain rate echocardiography for evaluation of right ventricular dysfunction in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. Clin

Res Cardiol, 2010, 99(8): 491-498.

[8] Zeng WJ, Sun YJ, Xiong CM, et al. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(11): 1672-1277.

[9] Badagliacca R, Papa S, Valli G, et al. Echocardiography combined with cardiopulmonary exercise testing for the prediction of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. Chest, 2016, 150(6): 1313-1322.

[10] Swan HJ, Ganz W, Forrester J, et al. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter [J]. N Engl J Med, 1970, 283(9): 447-451.

[11] Ptaszyńska-Kopczyńska K, Krentowska A, Sawicka E, et al. The strengths and weaknesses of non-invasive parameters obtained by echocardiography and cardiopulmonary exercise testing in comparison with the hemodynamic assessment by the right heart catheterization in patients with pulmonary hypertension [J]. Adv Med Sci, 62(1): 39-44.

[12] Bangalore S, Bhatt DL. Right heart catheterization, coronary angiography, and percutaneous coronary intervention [J]. Circulation, 2011, 124(17): e428-433.

[13] Park S, Yoon HY, Jeung S, et al. Underrated value of repeated right heart catheterization in pulmonary hypertension with heart failure—a case of persisted pulmonary arterial hypertension after treatment for biventricular failure [J]. J Thorac Dis, 2015, 7(10): E489-492.

[14] Grothues F, Smith GC, Moon JC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy [J]. Am J Cardiol, 2002, 90(1): 29-34.

[15] MooijCFde Wit CJ, Graham DA, et al. Reproducibility of MRI measurements of right ventricular size and function in patients with normal and dilated ventricles [J]. J Magn Reson Imaging, 2008, 28(1): 67-73.

[16] Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, et al. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance [J]. Am Heart J, 2004, 147(2): 218-223.

[17] van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. Eur Heart J, 2007, 28(10): 1250-1257.

[18] MaceiraAM, PrasadSK, KhanM, et al. Normalized left ventricular

- systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance [J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2006, 8 (3) : 417–426.
- [19] Maceira AM, Prasad SK, Khan M, et al. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance [J]. Eur Heart J, 2006, 27 (23) : 2879–2888.
- [20] Lorenz CH, Walker ES, Morgan VL, et al. Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging [J]. J Cardiovasc Magn Reson, 1999, 1 (1) : 7–21.
- [21] Lorenz CH. The range of normal values of cardiovascular structures in infants, children, and adolescents measured by magnetic resonance imaging [J]. Pediatr Cardiol, 2000, 21 (1) : 37–46.
- [22] Swift AJ, Rajaram S, Campbell MJ, et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2014, 7 (1) : 100–106.
- [23] Yamada Y, Okuda S, Kataoka M, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance imaging for idiopathic pulmonary arterial hypertension before initiating intravenous prostacyclin therapy [J]. Circ J, 2011, 76 (7) : 1737–1743.
- [24] Odagiri K, Inui N, Miyakawa S, et al. Abnormal hemodynamics in the pulmonary artery seen on time-resolved 3-dimensional phase-contrast magnetic resonance imaging (4D-flow) in a young patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. Circ J, 2014, 78 (7) : 1770–1772.
- [25] Kiely DG, Elliot CA, Sabroe I, et al. Pulmonary hypertension : diagnosis and management [J]. BMJ, 2013, 346 : f2028.
- [26] Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension : prognostic factors and survival [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40 (4) : 780–788.
- [27] Keshavjee S. Lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension : steps in the right direction [J]. Circulation, 2013, 127 (25) : 2470–2471.
- [28] Tissot C, Habre W, Soccal P, et al. Successful lung transplant after prolonged extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in a child with pulmonary hypertension : a case report [J]. Res Cardiovasc Med, 2016, 5 (3) : e32545.
- [29] Strueber M, Hoepfer MM, Fischer S, et al. Bridge to thoracic organ transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension using a pumpless lung assist device [J]. Am J Transplant, 2009, 9 (4) : 853–857.
- [30] de Perrot M, Granton JT, McRae K, et al. Impact of extracorporeal life support on outcome in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30 (9) : 997–1002.

(收稿日期：2017-06-21)

范立,班乐,周敏,张稷,卫栋,杨航,刘东,陈静瑜. 特发性肺动脉高压患者肺移植术前评估及维护策略探讨[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2017, 5 (5) : 370–374.