

子肝素治疗。心功能 II 级以上的患者避免哺乳。

妥善处理妊娠合并心脏病是个富有挑战性的难题,需要产科、心脏科及其他相关学科密切配合,建立规范化管理体系,重视孕期评价,避免高危患者妊娠,才能为成功治疗这些患者提供保障。

参 考 文 献

- [1] 李燕娜,卜岗,杨冬.妊娠合并心脏病 247 例临床分析[J].中国医药 2012,7(6):751-753.
- [2] Thorne S,MacGregor A,Nelson-Piercy C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease[J]. Heart 2006 92(10):1520-1525.
- [3] Rychik J,Ayres N,Cuneo B,et al. American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram[J]. J Am Soc Echocardiogr 2004,17(7):803-810.
- [4] European Society of Gynecology(ESG),Association for European Paediatric Cardiology(AEPC),German Society for Gender Medicine(DGesGM),et al. ESC Guidelines on the management of aortic diseases during pregnancy: the task force on the management of aortic diseases during pregnancy of the European society of cardiology[J]. Eur Heart J 2011,24(32):3147-3197.
- [5] Thomas JS,Koh SH,Cooper GM. Haemodynamic effects of oxytocin given as i. v. bolus or infusion on women undergoing Caesarean section[J]. Br J Anaesth 2007,98(1):116-119.

(收稿日期:2015-03-10)

文章编号:1003-6946(2015)06-403-03

妊娠合并肺动脉高压的诊治

刘陶

(首都医科大学附属北京安贞医院 北京 100029)

中图分类号:R714.252

文献标志码:B

肺动脉高压(pulmonary artery hypertension,PAH)是一类以肺动脉压力升高、伴肺小动脉病变、肺血管阻力进行性升高为主要特征的恶性心肺血管疾病,预后极差。妊娠合并 PAH,尤其是重度 PAH,母婴死亡率极高,产妇死亡率可高达 50%,治疗性流产、早产明显高于正常孕妇,低体重儿、畸形率均高于正常。

1 PAH 的定义

世界卫生组织(WHO)将 PAH 的标准定义为:静息状态下经右心导管测量的肺动脉平均压(PAPm) > 25 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)或运动时 > 30 mmHg。其分度标准为:25~35 mmHg 为轻度,36~45 mmHg 为中度,>45 mmHg 为重度^[1]。目前,临床大多不支持将运动状态下经右心导管获得的肺动脉平均压 > 30 mmHg 作为 PAH 的诊断标准。心导管术是诊断和量化 PAH 的金指标。由于心导管术为有创性检查,而妊娠期妇女的特殊性,使其不能常规应用心导管检

测来获得肺动脉压力,超声心动图检查与右心导管检测有很好的相关性,是妊娠合并 PAH 诊断的主要手段,所以产科临床上常以超声检测肺动脉收缩压 ≥ 30 mmHg 作为诊断标准;30~49 mmHg 为轻度,50~79 mmHg 为中度,≥80 mmHg 为重度^[2,3]。

2 PAH 的分类

PAH 可分为原发性和继发性两大类。

原发性 PAH 是指不能解释或未知原因的肺动脉高压,发病率为 1/100 万~2/100 万,女性发病率较男性高 4~5 倍,好发于年轻人及育龄妇女,妊娠合并原发性 PAH 的病死率为 30%。主要的病理改变包括动脉中层肥厚、内膜增生及丛状损害致肺血管管腔狭窄、闭塞。影响因素包括遗传、免疫、肺血管内皮功能障碍、血管平滑肌细胞钾离子通道缺陷等。

继发性 PAH 主要发生于肺部疾病(阻塞性气道疾病、肺实质性疾病、肺血管病变等)、心脏疾病(先天性心脏病、风湿性心脏病)、结缔组织病等。

妊娠患者合并 PAH 最常见的原发疾病是先天性心脏病,其引起 PAH 的机制是由于心脏血液左向右分流引起肺动脉血流增多,血流对肺血管内皮细胞造成持续冲击,导致肺动脉内皮受损,并且释放活化因子,引起肺血管收缩,结构改变(内膜纤维化、中层增厚、外膜基质增生),以及炎性浸润、原位血栓形成,促进肺动脉阻力进行性升高。近年来许多研究还证实,PAH 是一类多环节介导、众多因素参与的复杂病理生理改变。

3 妊娠与分娩对 PAH 的影响

妊娠生理变化对 PAH 患者最重要的影响是血容量、心排出量的增加,全身血管阻力的下降及高凝状态等,导致了 PAH 加重,甚至出现肺动脉高压危象以及急性右心衰竭。孕期外周血管阻力下降,对于双向分流的患者,可以增加向右向左的血流,从而加重原有的缺氧,进一步加重肺血管收缩。低氧血症还可引起子宫收缩而致流产、早产、胎儿缺氧、胎儿生长受限,甚至胎死宫内。此外,25%~50% PAH 的患者,肺微循环和弹性动脉内都发现有血栓形成,而妊娠期血液的高凝状态,分娩过程中大量组织因子的释放,进一步导致血栓性疾病发生增加。

4 妊娠合并 PAH 的临床特点

妊娠合并 PAH 患者绝大多数为先天性心脏病患者,以房间隔缺损、室间隔缺损以及动脉导管未闭为主。

早期轻度 PAH 可无症状,中度以上才会出现明显症状及体征。随着病情的进展,约 60% 的患者有活动

后呼吸困难、胸痛、头晕等临床症状,同时可合并血小板减少,血细胞比容增大,动脉血氧饱和度下降,收缩期肺动脉压力增高,心功能不良等特征。

5 预后评估

如何准确评估 PAH 妊娠风险,一直是临床医生关注的问题。评定常用的参数包括以下几点。

5.1 心功能 NYHA(纽约心脏病协会 1979)分级 心功能是预测母儿预后的重要指标。心功能 I ~ II 级是妊娠的基本条件^[4]。心功能 III ~ IV 级预后不良,但心功能的评价有一定主观性。此外,既往有心力衰竭、脑血管意外史、心律失常史等也是影响母亲预后的高危因素。

5.2 PAH 分级 轻度 PAH 患者预后较好,中度以上尤其是重度患者预后不良。

5.3 6 分钟步行试验(six-minute walk test, 6MWT) 6MWT 步行距离的变化与肺动脉收缩压(sPAP)变化大致呈负相关,能够一定程度反映肺动脉压力的变化,可作为病情评估的有效手段。但在妊娠风险评估方面还有待进一步临床观察。

5.4 血氧饱和度 血氧饱和度低于 85% 者,妊娠后胎儿活产率 < 12%,如果经过吸氧仍不能使血氧饱和度增加,意味着母亲的风险进一步增加。

5.5 脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP) 妊娠羊膜大量分泌 BNP,其受体在子宫平滑肌表达,但可能受到绒毛小叶与蜕膜碱性磷酸酶活性的妨碍而灭活。同时 BNP 也由心肌细胞感受到心壁压力改变后释放,BNP 是监测由长期 PAH 导致的右心衰竭的重要指标。Tanous 等^[5]对 78 例妊娠妇女研究,在妊娠合并心脏病患者中 BNP 水平增加,可作为心脏不良事件的监测指标。

5.6 血清尿酸 尿酸是嘌呤代谢的终产物,是氧化代谢障碍的标志,其血清水平与心脏指数、6MWT 呈负相关,与 PAH 患者肺血管阻力呈正相关,并随病情加重而升高,高尿酸水平预后差^[6]。

5.7 超声心动图 对评估血液分流,右心室功能和肺动脉压力都有确定意义。超声心动图作为孕期 PAH 诊断主要手段,与右心导管检查有很好相关性,静息时肺动脉收缩压力 ≥ 80 mmHg 预后不良。心室射血分数是评价心脏泵能力的一个重要指标。正常孕妇的射血分数为 55% ~ 70%。射血分数小于 40% 的孕产妇是妊娠合并心脏病的高危人群。心肌活动指数(心包积液、右心房面积指数、左心室偏心指数和右心室多普勒指数、Tei 指数)在监测妊娠合并心脏病伴 PAH 患者右心室功能方面具有重要临床意义。

6 PAH 对孕产妇的危害

轻度和部分中度患者在严密监视下,绝大多数能平安度过妊娠及分娩。重度患者尤其是艾森曼格综合征患者则不宜妊娠。艾森曼格综合征是各种左向右分流的先天性心脏病患者的肺血管阻力升高,肺动脉压达到或超过体循环压力,导致血液通过心内或心外异常通路产生双向或反向分流的一种病理生理综合征。艾森曼格综合征自然病程差别很大,大多数患者预期寿命可达 30 ~ 40 岁,部分患者进入生育期。母婴预后极差,孕产妇死亡率高达 25% ~ 50%。原则上,艾森曼格综合征患者不宜妊娠,一旦妊娠,应早期(12 周内)终止。但由于部分患者有强烈的生育愿望,因此,临床上此类患者并不罕见。

7 临床诊治要点

7.1 孕前评估 妊娠合并重度 PAH 患者,母婴死亡率非常高,为妊娠禁忌证,故应加强孕前宣教。对于有强烈生育愿望的患者,孕前应多学科综合评估其妊娠风险。临床上,心功能分级、运动能力、血流动力学参数以及实验室生化指标为预后评估提供了依据。

7.2 孕期监测 对允许妊娠的患者,应加强孕期监测,监测内容包括:患者的自觉症状及心功能分级、肺动脉压力变化、血氧饱和度、血小板计数、血细胞比容。这类患者应卧床休息,避免过度劳累及情绪激动,以减少患者氧耗,减轻心脏负担。同时,要定期行胎儿 B 超检查及胎心监护,了解胎儿生长及安危情况。

7.3 治疗原则 目前 PAH 治疗措施有限,治疗宗旨在于改善临床症状、提高运动耐量和改善肺循环血流动力学以及改善预后。妊娠合并 PAH 尚无规范治疗方案。

7.3.1 吸氧治疗 24 小时持续低流量吸氧,可减轻患者肺血管阻力,减少右向左分流。吸氧可降低低体重儿的发生率。

7.3.2 抗凝剂 抗凝剂可减少肺栓塞的发生率,因为妊娠合并 PAH 患者可同时存在血栓和出血的风险,故孕期及产后是否常规应用华法林或肝素抗凝治疗,目前尚缺乏相关医学证据。对于血小板减少的患者来说,抗凝剂使用前最好补充血小板。

7.3.3 血管扩张剂 近些年来,特异性药物治疗有了飞速发展,但在孕产期的应用范围有限。肺血管扩张剂有助于降低肺动脉压,可减少先天性心脏病患者的右向左分流。西地那非(Sildenafil)是一种口服强效选择性 5 型磷酸二酯酶抑制剂,可明显改善心功能 II ~ III 级患者的血流动力学及运动耐受力,用于妊娠合并艾森曼格综合征患者,能有效降低肺动脉压而无明显不良反应,可在孕产期应用。波生坦为非肽类非选择性内皮素受体阻滞剂,因其对胚胎有致畸作

用,且临床上无进入乳汁分泌的相关研究,故孕产妇禁用,可用于早孕、中孕时期计划终止妊娠或分娩后不哺乳的患者。曲前列尼尔(瑞莫杜林)已被批准在中国用于治疗 PAH,动物试验未发现对胚胎有不利影响,并已有在孕产期安全应用的相关报道。用量应从小剂量开始 $2 \text{ ng/kg} \cdot \text{min}$,逐渐加量。国外学者亦有采用产前和产后吸入一氧化氮的方法治疗妊娠合并 PAH,通过心导管检查证实患者肺动脉压降低,但缺点是有血小板功能抑制、高铁血红蛋白血症、亚硝酸盐毒性代谢产物以及费用较高,故仅少量用于产后。必须强调的是,在使用血管扩张剂时要注意体循环压力的维持,否则可因体循环压力下降而使右向左分流增加,血氧饱和度进一步下降。因此,对于血流动力学平稳的患者,不推荐常规使用血管扩张剂等干扰血液动力学平稳的药物,而维持患者的血流动力学的平衡最为重要。为防止药物对胎儿造成畸形,建议在孕中期开始使用血管扩张剂。

7.4 终止妊娠时间 关于终止妊娠时间,应强调个体化,根据患者的孕周、一般情况、胎儿情况、心脏情况等综合考虑。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 周以后终止妊娠,但需密切监测患者生命体征和胎儿发育及安危状况。

7.5 终止妊娠方式 孕早期采用人工流产,孕中晚期选用剖宫取胚或剖宫产。

过去认为重度 PAH,尤其是艾森曼格综合征患者阴道分娩的孕产妇死亡率远远低于剖宫产(34% vs 75%),但随着麻醉方式的改进,剖宫产孕产妇死亡率明显下降。有文献报道,剖宫产和阴道分娩时,超声心动图显示前者的心脏情况较平稳。而阴道分娩会引起心律失常、心力衰竭,产程中宫缩引起的疼痛和第二产程的屏气会引起肺动脉压力升高,同时增加心脏负担,导致肺动脉高压危象及心力衰竭并发症的发生。因此,剖宫产终止妊娠是重度 PAH 患者的最佳选择。

7.6 麻醉方法 静脉基础麻醉用于早期人工流产。全身麻醉或硬膜外麻醉用于剖宫产,建议采用连续性硬膜外麻醉,因其对患者血流动力学影响较小。

7.7 分娩时处理 原则是保持患者血流动力学稳定性,有血液分流者应避免右向左分流的增加。可采用有创性血流动力学监测(动脉血压、中心静脉压),漂浮导管可较准确地监测肺动脉压力,但并不减少 PAH 的危害。

分娩时应常规应用驱血带,可以预防胎儿娩出后血容量的剧烈变化,减少心脏负担。因缩宫素能降低正常产妇产后周围血管阻力,使血压下降、心率增快,同时收缩肺血管使肺动脉压升高,这种严重的血流动力学

影响,可导致发生心肺功能衰竭、肺动脉高压危象等风险,因此尽量避免使用缩宫素,必须使用时其剂量应低于常规(5~10 U 子宫注射),尽量避免静脉推注。加强产褥期监护,尤其是产后 72 小时内。产后应常规给予抗生素预防感染。

妊娠合并 PAH 的诊断和治疗涉及多学科领域,应由包括产科医师、心脏科专家、肺动脉高压专家、麻醉师、监护室医师、儿科医师、体外循环医师等人员组成的治疗小组共同完成。要保证多学科专家的良好配合,行政领导的高度重视和有效协调至关重要。

妊娠合并 PAH 患者的原发疾病多为先天性心脏病,以房间隔缺损、室间隔缺损以及动脉导管未闭常见。此类患者早期行外科手术矫正治疗预后良好,可有效预防其发展为 PAH。

参 考 文 献

- [1] Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation(ISHLT) [J]. *Eur Heart J* 2009, 30(20): 2493-2537.
- [2] Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39(7): 1214-1219.
- [3] 张志玲, 林建华, 陶如琦. Tei 指数在监测妊娠合并心脏病伴肺动脉高压患者右心室功能中的作用 [J]. *中华妇产科杂志* 2009, 44(5): 342-344.
- [4] George K, Lui MD, Candice K, et al. Heart Rate Response during Exercise and Pregnancy Outcome in Women with Congenital Heart Disease [J]. *Circ J* 2011, 123(3): 242-248.
- [5] Tanous D, Siu SC, Mason J, et al. B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease [J]. *J Am Coll Cardiol* 2010, 56(15): 1247-1253.
- [6] Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, et al. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension [J]. *Chest* 2000, 117: 19-24.

(收稿日期: 2015-03-26)

文章编号: 1003-6946(2015)06-405-04

孕产期心力衰竭的诊治

黄滔滔 林建华

(上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海 200127)

中图分类号: R714.252

文献标志码: B

妊娠合并心脏病是孕产妇死亡的重要原因之一,其发病率为 0.5%~3.0%。妊娠合并心脏病主要死亡原因是心力衰竭(简称心衰)。妊娠、分娩及产褥期

通讯作者: 林建华