

# 房间隔缺损合并肺动脉高压的研究进展

麦尔哈巴·雪热提, 迪丽努尔·买买提依明\*, 吾拉尔·阿德力

新疆医科大学第一附属医院综合心脏内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年8月14日; 录用日期: 2023年9月8日; 发布日期: 2023年9月18日

## 摘要

肺动脉高压(PH)常继发于房间隔缺损(ASD), 为最常见的并发症之一。严重的肺动脉高压会引起病情加重和死亡率升高。目前经皮房间隔缺损介入治疗成为ASD最有效的治疗方法。本文主要阐述ASD合并PH的机制、分类及治疗。

## 关键词

房间隔缺损, 肺动脉高压, 诊治

# Research Progress of Atrial Septal Defect with Pulmonary Hypertension

Maierhaba Xuereti, Dilinuer Maimaitiyiming\*, Wulaer Adeli

Department of General Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Aug. 14<sup>th</sup>, 2023; accepted: Sep. 8<sup>th</sup>, 2023; published: Sep. 18<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is one of the most common complications of atrial septal defect (ASD). Severe pulmonary hypertension can lead to aggravation and increased mortality. At present, percutaneous transcatheter closure of ASD is the most effective treatment for ASD. In this paper, the mechanism, classification and treatment of ASD with PH are described.

## Keywords

Atrial Septal Defect, Pulmonary Hypertension, Diagnosis and Treatment

\*通讯作者 Email: 2459720271@qq.com

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

房间隔缺损(Atrial septal defect, ASD)是指在胚胎发育过程中,房间隔的发生、吸收和融合发生异常改变,导致左、右心房之间残留未闭合的缺损。先天性心脏病之中 ASD 最为常见,占有先天性心脏病的 8%~13% [1]。ASD 常见的并发症之一是肺动脉高压,随着年龄的增大,ASD 合并肺动脉高压的发生率也逐渐升高[2]。在 ASD 合并 PH 患者中,大部分患者行手术治疗后,PH 较术前得到明显的改善,但仍有部分患者,尤其是老年及重度 PH 患者,术后会出现持续性的肺动脉高压或 PH 加重及右心衰竭等。国内研究显示,在随访 407 例接受封堵术的 ASD 伴不同程度 PH 患者中,有 3 例重度肺动脉高压患者术后仍存在持续性肺动脉高压[3]。有研究显示,PH 的患病率在 ASD 关闭前为 29%~73%,关闭后为 5%~50% [4]。目前,ASD 患者主要根据 PH 严重程度采取介入治疗、外科手术治疗、药物治疗等治疗手段。其中以首选治疗为介入治疗。因此房间隔缺损合并肺动脉高压的研究进展受人关注。

## 2. 肺动脉高压的分类以及 ASD 合并 PH 的流行病学分析

在临床上肺动脉高压主要分为五大类[5]: 动脉性肺动脉高压(Pulmonary arterial hypertension, PAH)、左心相关性肺动脉压(PH associated with left heart disease)、肺部疾病和(或)低氧相关性肺动脉高压(PH associated with lung diseases and/or hypoxia)、慢性血栓栓塞性肺动脉高压(PH associated with pulmonary artery obstructions)、未明和(或)多因素相关性肺动脉高压(PH with unclear and/or multifactorial mechanisms)。

先天性心脏病属于第一大类的动脉型肺动脉高压,称之为先天性心脏病相关性肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease, PAH-CHD),在 PAH-CHD 之中多数以 ASD 合并肺动脉高压为主。ASD 导致血液从缺损处左向右分流,进一步增加右心负荷,进行性血管重塑,最终导致肺动脉高压,而 PH 的出现又会增加后负荷,最终诱发艾森曼格综合征。有研究显示 [3],单中心 407 例 ASD 患者(年龄 18~78 岁)中,PH 患者 122 例,占 29.98%。Mcquillan [6]等发现并发 PH 的 ASD 患者中,PASP 以每 10 年 1 mmHg 的速度增加。张小刚等[7]的研究中也发现,ASD 患者随年龄的增大,PASP 呈上升趋势。在一项研究中显示[8],缺损修复术后的 ASD 患者中,仍有 30%存在持续性的肺动脉高压。国内于惠梅等研究显示[9],随访 5 例年龄 > 50 岁封堵术后的 ASD 患者 12 个月,发现其中术后出现持续性肺动脉高压的有 4 例。因此术后出现持续性肺动脉高压考虑与因右心负荷过重,影响右心功能,最终导致肺血管重构,出现肺动脉高压有关。国外有研究显示[10],年龄 > 60 岁的 ASD 患者临床症状较严重,合并症较多,如心律失常、肺动脉高压、充血性心力衰竭等,因此尽早行手术治疗,获益较大。

## 3. ASD 合并 PH 的机制

根据 PH 的发生机制可分为动力型和阻力型肺。早期血液从左心房流向右心房,增加右心房和心室的容量负荷,从而增加肺循环的容量负荷,当肺血管未发生严重病变时,主要以动力型 PH 为主。随着疾病的进展,肺血管长期处于痉挛状态,肺血管内膜发生增厚、纤维化等血管重塑,进一步出现管腔狭窄,此时肺血管发生不可逆转的病变,出现阻力型肺动脉高压,因此导致原有的左向右分流变为右向左分流,出现艾森曼格综合征。

## 4. 超声心动图评估

超声心动图是在临床上诊断 ASD 以及 PH 的诊断工具之一,可评估术前缺损大小、心脏大小、肺动脉压程度及术后 PH 改善情况以及有无出现异常分流,对评估 ASD 患者 PH 的严重程度及长期随访至关重要。国内岳超等[11]用超声心动图随访 ASD 合并 PH 患者行房间隔修补术后的早期疗效,得出超声心动图能够对修补术后的心脏结构及 PH 压力行早期评估,具有可靠的临床依据。既往研究表明,在测量肺动脉压力中,超声心动图与右心导管检查之间具有较好的一致性和相关性,如张芬等[12]研究显示,超声心动图检测的肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure, PASP)与右心导管测量值有良好的相关性,因此可将超声心动图作为测量 PH 的辅助工具。吴宏匀[13]等研究显示,在 48 例肺动脉高压患者中,超声心动图确诊为肺动脉高压有 44 例,占有所有患者的 91.67%。但是超声心动图较右心导管相比,无法准确评估肺血管阻力与压力,具有一定的漏诊率。根据超声心动图测定的 PASP 将 PH 分为:轻度(36~50 mmHg)、中度(51~70 mmHg)、重度( $\geq 70$  mmHg) [14]。

## 5. 右心导管检查

右心导管是一种有创的导管技术,此检查将心导管经外周静脉送入右心及肺动脉,并进行血流动力学检测。目前诊断肺动脉高压的金标准是右心导管检查。临床上用右心导管诊断 PH 的标准为[15]:海平面、静息状态下,肺动脉平均压(mean pulmonary artery pressure, mPAP)  $\geq 25$  mmHg (1 mmHg = 0.133 KPa) 且肺动脉楔压(PAWP)  $\leq 15$  mmHg。参照 2015 版《先天性心脏病相关性肺动脉高压诊治中国专家共识》中的诊断标准[16],根据 PH 严重程度分为:PH 正常组(10~20 mmHg)、PH 轻度升高组(26~40 mmHg)、PH 中度升高组(41~55 mmHg)、PAH 重度升高组(mPAP  $> 55$  mmHg)。

然而,该项检查为侵入性检查,部分患者无法耐受右心导管检查,临床可重复性较差,加重患者机体损伤,导致患者易出现心律失常、感染、导管阻塞等并发症,影响其治疗效果和预后。难以广泛普及于临床,因此它不用于常规的临床实践或患者随访。

## 6. 房间隔缺损并发 PH 的影响因素

有研究表明[3],年龄、缺损直径、红细胞分布宽度、平均血小板体积均是 ASD 合并 PH 的影响因素,其值越大,ASD 并发 PH 的概率越高。其中缺损直径是 ASD 合并 PH 的独立危险因素。也有研究显示[7],年龄、缺损直径大小、中/重度三尖瓣反流,是 ASD 发生 PH 的相关危险因素。ASD 患者多在成人期合并 PH,平均年龄位 15 岁,随着年龄的增加,PH 的发生率也增加[17]。张坡[18]等研究发现,患者年龄  $\geq 60$  岁,其 PH 发生率为 52.6%、缺损直径  $\geq 20$  mm 组的肺动脉压力高于缺损直径  $< 20$  mm 组,因此缺损直径 20 mm 被看作为影响老年患者肺动脉压力的缺损分界线。

## 7. 治疗

ASD 的介入治疗广泛应用于临床诊治中,但是 ASD 介入治疗有严格的适应症及禁忌症。ASD 的手术治疗包括缺损修补术和介入封堵术。根据 PH 程度决定 ASD 治疗方案,对于动力型 PH 患者,手术治疗是最根本的治疗方法。但对于 ASD 合并重度肺动脉高压及肺血管阻力高者,不宜立即行介入封堵治疗,需予以联合靶向药物治疗,降低肺动脉压力及肺血管阻力后,再行手术治疗。

### 7.1. 药物治疗

药物治疗主要针对 ASD 合并 PH 患者,用于降低肺动脉高压。靶向药物主要包括:前列环素类药物、内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶-5 抑制剂、鸟苷酸环化酶激动剂。其中波生坦及西地那非均是治疗肺动

脉高压的一线靶向药物[16]。研究证实,对先天性心脏病合并肺动脉高压患者,波生坦联合西地那非是安全有效的治疗方法[19]。

## 7.2. 介入治疗

经皮房间隔缺损介入治疗因创伤面积小、不留瘢痕,并发症发生率低,已逐渐成为 ASD 的首选治疗方式。房间隔缺损封堵术是指在股静脉进行穿刺,将导管通过穿刺点进入右心房,在食道超声引导下通过缺损处进行封堵,并且术后检查有无残余分流。Du 等[20]进行了多中心大样本研究显示,比较修补术和介入治疗的远期效果,两者之间无明显差异。但并发症发生率及住院时间,介入组的明显小于外科手术组。

## 7.3. 外科手术治疗

外科修补 ASD 的标准术式是体外循环下 ASD 修补术,此手术方式采用胸骨正中切口,具有手术成功率高等优点。洪志暖[21]等对两种手术方式进行 Meta 分析后发现,ASD 手术成功率,修补术组高于封堵术组,以及修补术后发生残余分流的机率低于封堵术组。但是外科手术创伤大、需要体外循环、出血多,易出现胸痛、心律失常、心包积液、胸腔积液等并发症,故目前介入封堵术逐渐取代于外科修补术。

## 8. 预后

肺动脉高压常常提示 ASD 患者预后不良,并且是死亡率增加的主要原因。长期肺动脉高压的 ASD 患者,因右心负荷重、肺血管重构,加重病情及发生心力衰竭,增加死亡率。与轻度 PH 相比,中-重度 PH 预后较差,因此随 PH 严重程度的增加。死亡率也增加。

## 9. 总结

综上所述,目前关于 ASD 合并 PH 的研究多以回顾性研究为主,而且样本量小,不能准确地评估 ASD 合并 PH 的严重程度以及闭合后 PH 的变化,无法评估预后,因此还需要大样本的前瞻性研究证实。

## 参考文献

- [1] Rao, P.S. (2019) Management of Congenital Heart Disease: State of the Art; Part I—ACYANOTIC Heart Defects. *Children*, **6**, Article 42. <https://doi.org/10.3390/children6030042>
- [2] Engelfriet, P.M., Duffels, M.G., Möller, T., et al. (2007) Pulmonary Arterial Hypertension in Adults Born with a Heart Septal Defect: The Euro Heart Survey on Adult Congenital Heart Disease. *Heart*, **93**, 682-687. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.098848>
- [3] 米沅, 肖家旺, 孟立立, 等. 成年房间隔缺损患者并发肺动脉高压影响因素及介入封堵术后即刻肺动脉压力与肺动脉高压关系研究[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(4): 334-338.
- [4] Zwijnenburg, R.D., Baggen, V.J.M., Geenen, L.W., Voigt, K.R., Roos-Hesselink, J.W. and van den Bosch, A.E. (2018) The Prevalence of Pulmonary Arterial Hypertension before and after Atrial Septal Defect Closure at Adult Age: A Systematic Review. *American Heart Journal*, **201**, 63-71. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.03.020>
- [5] Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M.M., et al. (2023) 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *European Respiratory Journal*, **61**, Article ID: 2200879. <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>
- [6] McQuillan, B.M., Picard, M.H., Leavitt, M. and Weyman, A.E. (2001) Clinical Correlates and Reference Intervals for Pulmonary Artery Systolic Pressure among Echocardiographically Normal Subjects. *Circulation*, **104**, 2797-2802. <https://doi.org/10.1161/hc4801.100076>
- [7] 张小刚, 汪正权, 李宝民, 等. 继发型房间隔缺损患者肺动脉高压的相关危险因素[J]. 浙江临床医学, 2012, 14(2): 138-141.
- [8] Attenhofer Jost, C.H., Oechslin, E., Seifert, B., et al. (2002) Remodelling after Surgical Repair of Atrial Septal Defects within the Oval Fossa. *Cardiology in the Young*, **12**, 506-512. <https://doi.org/10.1017/S1047951102000926>

- [9] 于惠梅, 张纯, 科雨彤, 等. 老年房间隔缺损患者封堵术后中远期持续性肺动脉高压的分析[J]. 中国医药, 2019, 14(8): 1151-1154.
- [10] Drissa, M., Jamila, H. and Drissa, H. (2020) Natural History of Secundum Atrial Septal Defect in Adults over 60 Years. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, **12**, 176. <https://doi.org/10.1016/j.acvdsp.2019.09.365>
- [11] 岳超. 超声心动图对房间隔缺损合并肺动脉高压术后的早期评价[J]. 中国医疗器械信息, 2022, 28(20): 1-3, 28.
- [12] 张芬, 梁仪, 徐良洁, 等. 舒张性心力衰竭患者左心室舒张功能的超声心动图评估与实时心导管测压的对比研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2019, 28(3): 218-223.
- [13] 吴宏匀, 常娟. 超声心动图对肺动脉高压的诊断价值[J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(13): 78-80.
- [14] 吴积新. 超声心动图对肺动脉高压的诊断价值[J]. 临床超声医学杂志, 2014, 16(4): 274-276.
- [15] Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J.L., *et al.* (2016) 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). *European Heart Journal*, **37**, 67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
- [16] 中国医师学会心血管内科医师分会. 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.
- [17] Liu, X. and Meng, J. (2018) RETRACTED: Tanshinone IIA Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Response in Bronchial Epithelium Cell Line BEAS-2B by Down-Regulating miR-27a. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **104**, 158-164. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.021>
- [18] 张坡, 朱鲜阳, 王琦光, 等. 老年继发孔房间隔缺损肺动脉高压影响因素分析[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(10): 1099-1101, 1105.
- [19] Iversen, K., Jensen, A.S., Jensen, T.V., Vejstrup, N.G. and Søndergaard, L. (2010) Combination Therapy with Bosentan and Sildenafil in Eisenmenger Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Trial. *European Heart Journal*, **31**, 1124-1131. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq011>
- [20] Du, Z.D., Hijazi, Z.M., Kleinman, C.S., Silverman, N.H., Larntz, K. and Amplatz Investigator (2002) Comparison between Transcatheter and Surgical Closure of Secundum Atrial Septal Defect in Children and Adults: Results of a Multicenter Nonrandomized Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, **39**, 1836-1844. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01862-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01862-4)
- [21] 洪志暖, 陈强, 张启亮, 等. 经胸微创封堵与传统外科手术治疗房间隔缺损的 Meta 分析[J]. 福建医科大学学报, 2018, 52(4): 249-255.