

# 妊娠与肺动脉高压的研究现状

李华兴<sup>1</sup>, 王小萍<sup>2</sup>

<sup>1</sup>赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

<sup>2</sup>赣南医科大学第一附属医院, 江西 赣州

收稿日期: 2024年3月6日; 录用日期: 2024年3月29日; 发布日期: 2024年4月7日

## 摘要

肺动脉高压(PAH)是一种进行性疾病,其特征是血管收缩,血栓形成以及平滑肌和内皮细胞增殖的不可逆的肺血管变化,可导致右心负荷增大和右心功能不全,最终可导致患者死亡。妊娠合并肺动脉高压的发生率大约为1.1/10万,尽管随着临床技术的不断进展,但其病死率仍可高达30%~56%。肺循环不良,母胎长期缺氧使其母体并发症(心力衰竭、心律失常、咯血、神经系统事件、感染、肺血栓栓塞、产后出血)、新生儿并发症(早产、畸形、宫内发育迟缓)明显高于正常孕妇。本文将从妊娠合并肺动脉高压定义和分类、病理生理、治疗、分娩的方式与麻醉方式的选择等方面进行综述。

## 关键词

妊娠, 肺动脉高压, 研究现状

# Research Status of Pregnancy and Pulmonary Arterial Hypertension

Huaxing Li<sup>1</sup>, Xiaoping Wang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The First School of Clinical Medicine, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

<sup>2</sup>The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: Mar. 6<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 29<sup>th</sup>, 2024; published: Apr. 7<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive disease characterized by vasoconstriction, thrombosis, and irreversible pulmonary vascular changes in smooth muscle and endothelial cell proliferation that can lead to increased right cardiac load and right cardiac dysfunction, which can ultimately lead to patient death. The incidence of pulmonary arterial hypertension in pregnancy is about 1.1/100,000, and despite the continuous progress of clinical technology, the fatality rate can

文章引用: 李华兴, 王小萍. 妊娠与肺动脉高压的研究现状[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 181-185.

DOI: 10.12677/acm.2024.1441003

still be as high as 30%~56%. Due to poor pulmonary circulation and chronic maternal and fetal hypoxia, maternal complications (heart failure, arrhythmia, hemoptysis, nervous system events, infection, pulmonary thromboembolism, postpartum hemorrhage) and neonatal complications (premature delivery, malformation, intrauterine growth retardation) are significantly higher than those of normal pregnant women. This article will review the definition and classification of pregnancy with pulmonary arterial hypertension, pathophysiology, treatment, delivery mode and anesthesia mode.

## Keywords

Pregnancy, Pulmonary Arterial Hypertension, Research Status

Copyright © 2024 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

尽管有先进的治疗方法, 肺动脉高压(PAH)的孕产妇死亡率在怀孕期间仍然很高, 在产后期间更高。目前的欧洲心脏病学会指南建议, 患有 PAH 的女性不应怀孕。目前妊娠合并 PAH 无有效的治疗方法, 尤其是妊娠合并重度 PAH 的患者, 难以耐受妊娠期间的生理变化, 容易发生肺动脉高压危象, 从而导致猝死。因此了解妊娠合并肺动脉高压的妊娠风险及预后影响因素, 规范妊娠期间的临床管理对改善母婴结局具有重要意义。

## 2. 定义和分类

肺动脉高压(PAH)的血流动力学定义为平均肺动脉压(PAP)至少为 25 mmHg, 肺毛细血管楔形压(PCWP)或左心室舒张末期压高达 15 mmHg [1]。目前国际上公认的分类系统把它分为五个主要疾病组: 第 1 组, 动脉性肺动脉高压; 第 2 组, 左心疾病引起 PAH; 第 3 组, 由于肺部疾病和/或缺氧引起的 PAH; 第 4 组, 慢性血栓栓塞性肺动脉高压; 第 5 组, 病因不明或多因素的 PAH [2]。

## 3. 病理生理

要考虑 PH 对怀孕和胎儿的影响, 我们必须首先了解怀孕时发生的基本血流动力学变化。在怀孕期间, 血容量增加约 45%, 在妊娠 32 周左右达到最高水平。这主要与荷尔蒙变化有关, 导致血管舒张和肾素 - 血管紧张素系统的激活, 红细胞的产生也增加, 心输出量增加继发于每搏输出量和心率增加, 然而在患有 PAH 的育龄女性中, 由于肺血管重构, 难以适应血容量和心输出量的增加, 最终, 无法实现心输出量的必要增加, 从而导致右心衰竭。室间隔左移增加, 损害左心室舒张期充盈, 进一步损害心输出量。在分娩和分娩期间, 由于失血和子宫收缩引起的体积变化, 血管迷走神经对疼痛的反应, 酸中毒和高碳酸血症导致肺血管阻力进一步增加, 以及血栓栓塞的风险增加, 并发症的风险随之增加[3]。

## 4. 妊娠期 PAH 的治疗

### 4.1. 一般治疗

基础咨询和疾病状态教育是 PAH 患者护理的重要组成部分。建议进行低水平的有氧运动, 例如步行, 以促进心肺功能的锻炼, 避免剧烈体力消耗, 因为这可能会引起劳力性晕厥。建议在休息、劳累、睡眠

或高海拔时补充氧气以保持血氧饱和度超过 90%，因为相关研究表明肺动脉低氧血症类似于一种有效的血管收缩剂，其通过增加局部肺血管阻力，将血流从通气不良或非通气(即缺氧)肺单位转移到通气良好的肺单位，从而减少分流。肺泡缺氧传感器位于上皮细胞的线粒体内，肺血管收缩是由氧化还原信号触发的，氧化还原信号抑制钾通道并激活电压门控钙通道，导致钙离子流入细胞，最终决定了小动脉的收缩，这可能会进一步加重妊娠的血流动力学后果[3]。

#### 4.2. 容量管理

虽然妊娠期间通常避免使用利尿剂，因为利尿剂可以减少胎盘血流量[4]，但许多发生右心衰竭的 PAH 患者可以在密切监护下使用利尿剂以减少容量负荷，拉塞米或呋塞米可能是首选的袢利尿剂，最好避免使用依他尼酸和螺内酯，因为担心其对男性胎儿的耳毒性和抗雄激素作用。

#### 4.3. 抗凝治疗

妊娠期凝血系统被激活，原因是蛋白 S 和获得性蛋白 C 抵抗降低，凝血酶水平升高，导致血液呈高凝状态[5]，因此，可考虑对 PAH 孕妇进行抗凝治疗。首选药物是低分子量肝素，维生素 K 拮抗剂在妊娠期间可能导致胎儿出血，自然流产和中枢神经系统畸形而被禁止使用[6]。产后若无禁忌证，可以口服抗凝药[7]，通常会重新使用华法林，但重要的是推迟转换，直到产后出血的风险减轻。

#### 4.4. 靶向治疗

治疗 PAH 的药物有四大类，前列腺素类似物、内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂和可溶性鸟苷酸环化酶激动剂等[8]。此外，钙通道阻滞剂可能起作用。钙离子阻滞剂可降低肺和全身血管阻力，在怀孕期间通常耐受性良好，不对胎儿产生负面影响，但使用时应避免其对全身性低血压导致胎盘灌注减少及诱发的血管神经性晕厥[9]。前列环素类似物可引起血管舒张和抑制平滑肌增生，吸入依前列醇和伊洛前列素也被用于妊娠期的 PAH。然而，吸入前列腺素类药物一般应仅限于症状较轻的个体，已被用作单药治疗或与前列腺素联合用于妊娠患者 PAH 的管理。选择性磷酸二酯酶 5 抑制剂(包括西地那非和他达拉非)，在相关评估西地那非治疗妊娠期 PH 的研究的系统评价中，似乎没有任何明显的母体或胎儿/新生儿不良反应。内皮素受体拮抗剂及可溶性鸟苷酸环化酶激动剂类药物因其具有致畸作用在妊娠期禁用[10]。上述靶向药物亦可联合用于合并 PAH 的治疗，但其有效性和安全性需要大样本数据来支持使用。

#### 4.5. 妊娠合并 PAH 管理的一般原则

尽管明确告知 PAH 育龄女性不建议妊娠，PAH 患者仍可能选择怀孕。或者没有先前诊断的患者可能在妊娠期间出现 PAH 的初步诊断，在任何一种情况下，无论其功能等级如何，都应建议其选择性终止妊娠，由于这些患者的总体风险较高，建议在经验丰富的 PAH 中心进行治疗性流产，终止妊娠的最佳时间是在妊娠早期，可通过手术清宫或使用药物来完成[3]。对于决定继续妊娠的 PAH 女性，则必须将护理过渡到一个专家团队，其中包括经验丰富的 PAH 中心的 PAH 专家、产科医生、重症监护医生和新生儿科医生[4]，建议密切随访以监测胎儿的适当生长和母亲的 PAH 恶化，母亲也应定期接受超声心动图检查，肺移植的同步评估，特别是对高危患者，应同时进行，因为在失代偿的情况下可能需要立即进行。

#### 4.6. 分娩方式的选择

关于分娩方式的选择目前还存在争议，自然分娩和剖宫产手术均可作为选择[11]，2016 年中国医学会妇产科学分会产科学组专家共识建议 PAH 控制良好的且心功能 I 级者通常可耐受经阴道分娩，分娩时建议使用分娩镇痛，以减轻疼痛对血流动力学的影响，尽量缩短第二产程。PAH 控制不佳且心功能  $\geq$  II 级

者, 或有产科指征者或有剖宫产手术指征者, 建议剖宫产终止妊娠[12]。进行阴道分娩还是剖宫产的决定需要仔细的临床判断, 并应基于每个患者的个体产科需求。虽然剖宫产在临床上可能被认为更受控制, 且产程相对较短, 对患者疼痛刺激小、能有效避免紧张焦虑, 但它可能会增加出血、容量转移、感染、麻醉的血流动力学影响、产后需要控制疼痛和活动受限的风险。在接受阴道分娩的患者中, 相关的容量变化和肾上腺素能刺激增加伴疼痛(即心动过速或心律失常)可诱发右心功能障碍。

#### 4.7. 麻醉方式的选择

建议在分娩期间选择区域椎管内麻醉而非全身麻醉。通常推荐脊髓硬膜外麻醉或硬膜外麻醉, 缓慢滴定药物, 因为单次推注硬膜外麻醉可引起低血压[13]。关于 PAH 患者死亡率差异的数据取决于所使用的麻醉类型不一致; 然而, 在一些研究中, 蛛网膜下腔、硬膜外麻醉和全身麻醉在孕产妇和新生儿死亡率方面没有统计学上的显著差异, 但在全身麻醉的情况下, 心血管血流动力学的变化更为明显, 这导致机械通气时间延长, 重症监护病房住院和住院时间延长。对于特别高危的患者, 通常选择全身麻醉, 例如与胎儿或母体失代偿相关的紧急分娩或椎管内麻醉禁忌证, 这可能导致围手术期死亡率增加。此外, 全身麻醉中使用的麻醉剂可降低心肌收缩力和插管, 正压通气可增加肺血管阻力[14]。

### 5. 总结

最近的研究报告称, 虽然随着医疗技术的提升, PAH 妊娠患者的母婴预后显著改善[15], 但总死亡率仍然高得令人无法接受。快速诊断对于避免在怀孕期间诊断出疾病的情况至关重要, 并且对患者进行有关生育的充分教育, 以便有可能在充分意识到的情况下做出所有决定。继续妊娠的 PAH 患者, 建议密切进行临床监测, 包括妊娠早期和中期的每月随访以及妊娠晚期的每周门诊就诊。右心衰竭恶化的患者, 特别是在妊娠早期, 应选择终止妊娠。但是, 如果他们计划继续怀孕, 则应加强 PAH 治疗, 强化围手术期的管理, 组建多学科团队, 制定个体化治疗方案, 从而改善母婴预后。

### 参考文献

- [1] Regitz-Zagrosek, V., Roos-Hesselink, J.W., Bauersachs, J., *et al.* (2018) 2018 ESC Guidelines for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy. *European Heart Journal*, **39**, 3165-3241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
- [2] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国肺高血压诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(12): 933-964.
- [3] Hemnes, A.R., Kiely, D.G., Cockrill, B.A., *et al.* (2015) Statement on Pregnancy in Pulmonary Hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulmonary Circulation*, **5**, 435-465. <https://doi.org/10.1086/682230>
- [4] Regitz-Zagrosek, V., Blomstrom Lundqvist, C., Borghi, C., *et al.* (2011) ESC Guidelines on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, **32**, 3147-3197. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr218>
- [5] Banerjee, D. and Ventetuolo, C.E. (2017) Pulmonary Hypertension in Pregnancy. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **38**, 148-159. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1602242>
- [6] Olsson, K.M. and Jais, X. (2013) Birth Control and Pregnancy Management in Pulmonary Hypertension. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **34**, 681-688. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1355438>
- [7] Zhao, H., Zhang, H., Xu, X., Wang, Y., Gu, H. and Zhang, J. (2018) Risk Factors for Perinatal Cardiac Complications in Pregnancy with Pulmonary Hypertension. *Pregnancy Hypertension*, **12**, 207-213. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.09.001>
- [8] Galiè, N., Corris, P.A., Frost, A., *et al.* (2013) Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, **62**, 60-72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.031>
- [9] Cheng, X.L., He, J.G., Liu, Z.H., *et al.* (2016) Pulmonary Vascular Capacitance Is Associated with Vasoreactivity and

- 
- Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung*, **194**, 613-618. <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9905-0>
- [10] Diamanti, E., Baud, D., Aubert, J.D. and Nicod, L.P. (2017) Pulmonary Hypertension and Pregnancy. *Revue Médicale Suisse*, **13**, 1974-1979. <https://doi.org/10.53738/REVMED.2017.13.583.1974>
- [11] Kiely, D.G., Condliffe, R., Webster, V., *et al.* (2010) Improved Survival in Pregnancy and Pulmonary Hypertension Using a Multiprofessional Approach. *BJOG*, **117**, 565-574. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02492.x>
- [12] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠合并心脏病的诊治专家共识(2016) [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(6): 401-409.
- [13] Ballard III, W., Dixon, B., McEvoy, C.A. and Verma, A.K. (2021) Pulmonary Arterial Hypertension in Pregnancy. *Cardiology Clinics*, **39**, 109-118. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2020.09.007>
- [14] Wang, Y., Xu, H., Li, H., Liu, Y. and Bai, Q. (2018) Association of Hemodynamics during Caesarean Section, Outcomes after Caesarean Section and Hormone Changes with Different Anesthesia in Pregnant Women with Severe Pulmonary Arterial Hypertension. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **15**, 4731-4736. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5996>
- [15] Jaïs, X., Olsson, K.M., Barbera, J.A., *et al.* (2012) Pregnancy Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era. *European Respiratory Journal*, **40**, 881-885. <https://doi.org/10.1183/09031936.00141211>