



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.003

<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.003>

· 综述与讲座 ·

妊娠与肺动脉高压

孙获 刘国莉 任景怡

[摘要] 肺动脉高压(PH)为一组复杂的进展性疾病,目前全球范围内妊娠合并肺动脉高压(PAH)的发病率呈上升趋势。妊娠期患者血流动力学、凝血机制、激素分泌等发生改变,使得妊娠合并 PAH 更易发生右心衰、肺动脉高压危象、休克等严重并发症,预后极差,死亡率高,因此及时诊断并启动治疗对妊娠合并 PAH 患者意义重大。目前超声心动图为妊娠合并 PAH 的一线筛查手段,右心导管检查为诊断 PAH 的“金标准”,利钠肽、6 分钟步行距离等有助于病情评估和危险分层。PAH 治疗包括利尿等基础治疗、靶向药物、抗凝等,必要时需手术治疗。对于妊娠合并 PAH 患者,应建立多学科团队协作管理,加强产前管理、妊娠期监测并制定详尽的个体化妊娠诊疗计划,以期改善母婴结局。

[关键词] 肺动脉高压; 妊娠; 诊断; 管理

[中图分类号] R543.2 **[文献标识码]** A

随着先天性心脏病(CHD)患者的生存期延长及高龄妊娠增多,全球范围内妊娠合并心血管疾病的发病率呈上升趋势,并成为妊娠女性的前 3 位死因,在发达国家甚至已成为妊娠期死亡的首要原因^[1]。其中肺动脉高压(PH)是预后极差、不可治愈的进展性疾病,既往报道妊娠女性的死亡率为 25%~56%^[2],随着诊治方法的进步,近年来死亡率已较前下降,但长达 10 年的 ROPAC 研究发现妊娠合并动脉性肺动脉高压(PAH)患者的死亡率可高达 9%,远高于总体死亡率 0.6%,在多种妊娠期心脏病中死亡率最高^[3]。妊娠期和围产期患者血流动力学显著改变,可加重心脏负担及原有的 PH,从而更易发生右心心力衰竭(简称心衰)、恶性心律失常、肺动脉高压危象(PHC)、心源性休克等危及生命的严重并发症。因此,目前国内外指南共识均不建议 PH 患者妊娠^[4-6],但对于有妊娠意愿或在妊娠期首次诊断为 PH 的患者,如何科学专业进行管理从而改善其临床结局是至关重要且亟需关注的问题。

一、定义

PH 是指由多种异源性疾病(病因)和不同发病机制所致肺血管结构或功能改变,进而引起肺动脉压力升高的临床和病理生理综合征,继而发展成右心衰甚至死亡。PH 定义为海平面静息状态下经右心导管(RHC)检查测定的肺动脉平均压(mPAP)≥25 mmHg^[7]。考虑到妊娠期间尽管血容量增加,但外周血管阻力包括肺血管阻力下降,mPAP 可 < 25 mmHg^[8],对于这部分患者,需结合临床表现等综合评估,必要时可行 RHC 检查。

根据肺动脉楔压(PAWP)是否≤15 mmHg,PH 血流动力学分类可分为毛细血管前肺动脉高压和毛细血管后肺动脉高压。临床分类则将 PH 分为 5 大类:(1)动脉性肺动脉高压(PAH);(2)左心疾病所致肺动脉高压;(3)肺部疾病和(或)低氧所致肺动脉高压;(4)慢性血栓和(或)栓塞所致肺动脉高压;(5)未明和(或)多因素所致肺动脉高压^[7]。本文主要关注第 1 类 PH,即妊娠合并 PAH。我国最常见的 PAH 原因为 CHD,其次为特发性 PAH(IPAH)及结缔组织病(CTD)相关 PAH(CTD-PAH)。在我国,CTD-PAH 中以系统性红斑狼疮(SLE)引起 PAH 最为常见,随着更多 SLE 患者选择妊娠,妊娠期 SLE-PAH 值得特别关注。此外,抗磷脂综合征可导致血栓、流产,也可引起 PAH,需引起警惕。妊娠期 PH 各类分型的具体发病率尚不清楚,既

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81770359);中央保健科研课题(W2017BJ30);分子发育生物学国家重点实验室开放课题(2020-MDB-KF-17)

作者单位:100029 北京,中日友好医院心脏科心衰中心(孙获、任景怡);北京大学人民医院妇产科(刘国莉);北京大学医学部血管健康研究中心(任景怡)

通讯作者:任景怡,E-mail:renjingyi213@163.com

往国外研究报道妊娠期 PH 患者中近 60.0% 不合并其他原发性心脏病如心脏瓣膜病等, 5.8% 为 IPAH, 3.0% 合并艾森曼格综合征, 2.5% 为 SLE 相关 PH^[9]。

二、妊娠期 PAH 病理生理变化

PAH 为进展性疾病, 在多种因素共同作用下最终发生显著的血流动力学改变、肺血管重构、外周血管阻力增加、右心衰直至死亡。而妊娠期间的诸多正常生理变化, 如血容量及心输出量(CO)明显增加等可进一步加重心脏负担, 使 PAH 患者面临更大的风险。

妊娠期间患者的血流动力学可发生明显变化。在妊娠 28 天~第 34 周时, 妊娠女性循环血容量会明显增加, 可达妊娠前水平的 1.5~2.0 倍, 并持续至分娩^[10]。然而血容量明显增加的同时红细胞数量不能平行增加从而导致生理性贫血。同时, 妊娠期间机体的耗氧量也明显增加。这些原因可使机体代偿性 CO 增加 30%~50%, 表现为妊娠早期以每搏量增加为主, 而妊娠晚期以心率加快(增加 15~20 次/分钟)为主^[11]。

妊娠期间血管舒缩因子及激素水平的变化可影响外周血管阻力。一氧化氮(NO)及前列腺素等舒血管物质分泌增加, 使全身外周血管扩张, 全身血管阻力(SVR)显著下降, 从而血压下降; 对于艾森曼格综合征患者, SVR 下降可增强右向左分流从而加重缺氧^[12]。此外, 妊娠期激素水平发生变化, 雌激素与孕酮可对心肺系统产生重要影响, 一方面二者可扩张血管, 激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)并减少利钠肽分泌从而导致水钠潴留、血容量增加; 另一方面, 还可通过扩张血管降低肺血管阻力, 但其具体机制尚未完全阐明, 可能与促进扩血管物质生成及减轻对血管收缩物质的反应有关^[4]。

由于凝血因子、抗凝因子及纤溶系统异常, PAH 患者呈高凝状态, 血栓栓塞风险明显增加。既往研究表明内皮细胞功能障碍可能破坏凝血与抗凝平衡。PAH 患者中检测到血栓调节蛋白、蛋白 C 或蛋白 S 异常、纤溶酶原激活物抑制剂-1 和组织纤溶酶原激活物抑制剂水平升高, 以上异常变化均可能在慢性血栓形成中发挥重要作用^[13]。此外, 血小板功能异常也可能导致高凝状态。妊娠期间凝血因子和纤维蛋白原水平增加, 蛋白 S 减少, 获得性蛋白 C 抵抗, 从而导致高凝倾向, 增加血栓栓塞事件的风险^[14]。

右心衰是导致 PAH 死亡的主要原因, 随着疾病进展, 多种因素共同作用最终导致右心衰。妊娠期高血容量及左向右分流均可加重右心前负荷, 肺血管收缩、

重构、肺血栓栓塞形成及肺血管阻力增加均可增加右心后负荷。此外, 缺氧及酸中毒等可直接损伤心肌, 心肌耗氧量增加及交感神经激活等可进一步加重右心功能障碍。右心衰反过来进一步导致灌注不足、严重心律失常及其他器官功能受损^[10]。此外, PAH 患者在诱发因素作用下, 原有的肺高压基础上发生肺血管痉挛性收缩、肺循环阻力升高、右心排出受阻, 从而导致突发性肺动脉压力升高和低心排出量, 即 PHC^[6]。妊娠晚期、分娩期间及产后 1 周是发生严重右心衰、PHC 风险最大的时期; 妊娠晚期明显增大的子宫可压迫下腔静脉从而影响静脉回流, 分娩后腹腔压力骤降, 这些均可导致回心血量减少, 血压下降等; 产后血流动力学的剧烈变化及激素的保护作用减弱, 也导致心血管事件风险极大、病死率极高。

三、诊断

1. 临床表现: 妊娠合并 PAH 的临床表现主要与右心功能不全相关, 初期多为非特异性表现, 随着疾病的进展, 可出现更多典型右心功能不全的症状。此外, 会出现与伴随疾病及并发症相关的表现, 如肺血流异常分布引起咯血、CHD 相关心脏杂音及紫绀等。值得注意的是, 对于妊娠期首次诊断为 PAH 的部分患者, PAH 表现为恶心、呕吐, 这与正常的妊娠反应类似, 如未引起重视可能延误诊疗时机。

PHC 的诊断标准为肺动脉压突然升高并达到或超过体循环压力, 常由感染、劳累、缺氧、手术、酸中毒、药物等因素诱发, 临床常有典型的右心衰表现, 如烦躁不安、心率增快、血压显著下降、血氧饱和度下降等, 甚至有晕厥及濒死感, 多见于分娩期和产后最初 72 h 内。PHC 可导致严重的低血压及低氧血症, 死亡率极高, 一旦确诊需立即抢救^[15]。

2. 辅助检查: 对于妊娠特殊人群, 部分辅助检查特别是放射性检查并不适用, 临床上可用于诊断及评估妊娠 PAH 的方法相对有限。

(1) 心电图: 心电图对 PAH 诊断的敏感性较低, 主要提示右心增大及肥厚。严重的 PAH 可出现肺性 P 波、电轴右偏、右心室肥厚、右束支传导阻滞、QTc 间期延长等表现, 疾病晚期可见室上性心律失常。

(2) 超声心动图: 超声心动图由于其简便易行、可重复、无辐射等优势成为妊娠合并 PAH 的一线筛查诊断方法, 并可鉴别病因、评估风险、预测预后等^[4]。

超声心动图可估测肺动脉压力(PAP)并结合其他右心功能指标评估 PAH 可能性。PAP 通过估测三尖

瓣跨瓣压和右心房压力 (RAP) 获得, 测量静息状态下三尖瓣返流峰值流速得到三尖瓣跨瓣压, RAP 主要通过下腔静脉直径及吸气时塌陷率估测, 其他评估 PH 的指标包括三尖瓣环收缩期位移 (TAPSE)、心室做功指数、左心室偏心指数、右心房面积等右心功能评估指标, 根据以上指标综合判断 PAH 的可能性, 并分为低、中、高度可能^[7]。然而需要注意的是, 妊娠期机体血流动力学发生变化, 循环血容量明显增加可高估 RAP 从而高估 PAP。

二维斑点追踪技术可通过测量心肌运动应变从而定量评估心房及心室功能, 除传统的 TAPSE 等右心评价指标外, 右心室游离壁纵向收缩期峰值应变有助于评估右心收缩功能, 右心房应变包括舒张期正向应变、主动收缩期负向应变及右心房整体排空分数等指标可弥补以下腔静脉直径和吸气时塌陷率简单估测 RAP 的缺陷。研究发现斑点追踪技术参数右室应变及右房功能对判断 PAH 患者的预后具有重要价值^[16-17], 未来或可应用于妊娠合并 PAH 患者的心功能评估^[18]。

(3) 右心导管: RHC 为诊断和评价 PH 的“金标准”, 可准确了解 PAH 血流动力学障碍的严重程度, 明确左-右心内分流情况, 有助于制定 PAH 治疗策略^[19]。然而, RHC 需要在 X 线直视下操作, 通常很少用于妊娠 PAH 诊断, 但并非禁忌。2018 年欧洲心脏病学会 (ESC) 《妊娠期心血管疾病诊治指南》对妊娠期 RHC 的推荐为: RHC 推荐用于证实 PAH 诊断, 可在妊娠期间进行 RHC 检查, 但必须严格把握适应证, 推荐级别为 I 类 C 级^[4]。既往有小样本研究同时评估超声心动图及 RHC 对妊娠期 PAH 诊断的相关性, 结果表明 RHC 排除了约 30% 超声心动图诊断的 PAH^[20]。此外, RHC 行急性血管反应试验 (AVT) 可筛选出对口服大剂量钙通道阻滞剂 (CCBs) 有效的患者, 而且 AVT 阳性患者的预后优于阴性患者。值得注意的是, 妊娠合并 PAH 行 RHC 检查需严格把握适应证, 由经验丰富的术者在使用铅裙对妊娠女性腹部加强防护的情况下进行, 并尽量缩短操作时间, 减少母亲和胎儿接受射线的剂量。

(4) 实验室检查: 目前仍然没有反映 PAH 的特异性标志物, 但目前常用的利钠肽 [脑钠肽 (BNP) 和氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)] 指标可广泛用于评价右心功能、PAH 危险分层和判断预后。其他检查如血常规、血气分析、肌钙蛋白、凝血功能、肝肾功能、甲状腺功能、电解质等有助于评估病情及合并症等; 抗核抗体谱、抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物等自身免疫性疾病

指标、HIV 检测等有助于筛查 PAH 病因。

3. 病情评估及危险分层: 结合临床症状、WHO 功能分级、6 分钟步行距离 (6MWD)、超声心动图指标、血流动力学参数及血清生物学标志物等可对 PAH 患者病情进行综合评估, 以判断预后并指导个体化治疗。对妊娠合并 PAH 患者进行危险分层至关重要, 但目前尚无专门的妊娠合并 PAH 危险分层量表, 评估因素可参考非妊娠人群。2015 年 ESC 肺动脉高压指南推荐使用简化的危险分层量表, 指标包括 WHO 功能分级、6MWD、BNP/NT-proBNP 水平、RAP、心脏指数 (CI)、混合静脉血氧饱和度 (SvO₂)^[5]。既往一项国内回顾性研究纳入 2012 ~ 2015 年妊娠合并 PAH 患者 214 例, 产后随访 6 周, 结果发现心脏并发症的发生率为 28.10%, 死亡率为 2.81%, 不良事件发生率的独立危险因素包括症状快速进展、BNP ≥ 300 pg/ml、PAP ≥ 80 pg/ml、WHO 功能分级 III ~ IV 级、妊娠前 PH 及 28 周后分娩, 提示该简化分层量表可能适用于中国妊娠 PAH 患者^[21]。2016 年中国妊娠合并心脏病专家共识制定了中国心脏病女性妊娠风险分级, 将轻度 PAH (PAP < 50 mmHg)、中度 PAH (PAP 为 50 ~ 80 mmHg) 和重度 PAH (PAP ≥ 80 mmHg) 分别判断为妊娠风险 III 级、IV 级与 V 级, 风险分级越高, 妊娠女性死亡率和母儿并发症发生风险明显增加^[6]。改良版 WHO 孕产妇心血管疾病风险分级将合并 PAH 的妊娠女性定为 IV 级, 建议终止妊娠, 如继续妊娠, 需告知其风险并多学科团队密切监护, 每月定期随访。

四、PAH 治疗

妊娠合并 PAH 的患者, 治疗目标为改善症状、延缓疾病进展及改善预后提高生存率。妊娠合并 PAH 的患者应就诊于具有肺高压专业的中心, 并由经验丰富的肺动脉高压、产科、麻醉科、重症监护、新生儿专家等组成多学科专业团队进行管理, 并制定详细的治疗护理及随访计划。

1. 基础治疗: 妊娠女性应合理膳食、保证营养, 尽量减少体力活动, 必要时卧床休息, 避免感染。有低氧血症的患者应予以吸氧以维持血氧饱和度在 90% 以上。出现心衰时需要使用利尿剂, 也可用于分娩时减轻液体负荷, 一般选择呋塞米或托拉塞米, 螺内酯在妊娠早期有抗雄激素作用, 不建议使用。铁缺乏的患者需补充铁剂^[22]。

2. PAH 特异性治疗

(1) 靶向治疗: 近年来, 靶向药物在妊娠合并 PAH

患者中应用越来越广泛。研究表明靶向药物的应用可能与患者预后改善有关。一项 Meta 分析纳入 31 项研究共包括 77 例接受靶向治疗的 PAH 患者,结果显示其死亡率(16%)明显低于 1998 年(38%)^[23]。内皮素、NO 及前列环素为参与肺血管阻力增加及 PAH 发展的 3 条最重要途径,PAH 靶向药物为针对这 3 条途径发挥作用的药物,主要包括内皮素受体拮抗剂(ERA)、5 型磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂、鸟苷酸环化酶(sGC)激动剂及前列环素类似物、前列环素受体激动剂^[24]。妊娠期用药极为特殊,药物危险性等级可参考美国食品药品监督管理局(FDA)妊娠分级,根据危险性由低到高分为 A/B/C/D/X 级,其中 X 级为禁用。

妊娠前已经接受靶向药物治疗的患者如无禁忌应继续治疗;对于妊娠期间新发 PAH 的患者,序贯治疗还是起始联合治疗预后更佳目前无相关证据,考虑到妊娠期 PAH 的危害性,通常倾向于起始即联合治疗。关于启动靶向治疗的时机目前尚无相关推荐,但有研究报道显示,相较分娩前或产后启动治疗,早期治疗可明显改善预后。此外,妊娠合并 PAH 患者死亡可发生于产后数月,故产后应继续延长药物治疗。既往多项回顾性小样本研究及个案报道了靶向药物在妊娠 PAH 患者中的有效性及安全性,但还缺乏相关对照研究。

(2) CCBs: 对于 AVT 试验阳性的患者,CCBs 治疗可显著改善预后,应给予足量 CCBs 治疗^[25]。一项回顾性注册研究发现 AVT 试验阳性的患者应用 CCBs 治疗后,妊娠期未出现并发症,硝苯地平、地尔硫卓、氨氯地平为常用的长效 CCBs 药物,维拉帕米因其负性肌力作用常避免使用。

(3) 抗凝治疗: 妊娠期至产后 8 周机体处于高凝状态,尽管尚不清楚妊娠合并 PAH 是否会增加深静脉血栓栓塞风险,但若无禁忌证,对于妊娠合并 PAH 患者推荐抗凝治疗,且产后 24 h 后若无出血倾向应继续抗凝治疗。华法林可导致胎儿出血、中枢神经系统畸形及自然流产,妊娠期间不推荐使用华法林及非维生素 K 口服抗凝药物。妊娠期 PAH 患者推荐尽早使用低分子肝素抗凝治疗,治疗期间需密切监测凝血功能,特别是在妊娠初期及产前,分娩后如无禁忌可改为口服抗凝药物治疗^[22]。

3. 手术治疗: 严重妊娠合并 PAH 最终发展为终末期心衰,治疗目标通常为减轻负荷、改善氧合及循环灌注。经充分药物治疗(包含前列环素类似物)后无效、WHO 功能分级 III 或 IV 级、心脏指数 $< 2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ 、RAP $> 15 \text{ mmHg}$ 、6MWD $< 350 \text{ m}$ 及有进行性右心衰迹

象的 PAH 患者建议行肺移植,包括单肺移植、双肺移植、心肺联合移植,绝大多数推荐行双肺移植^[5]。球囊房间隔造口术(BAS)及体外膜肺氧合(ECMO)为肺移植重要的辅助治疗手段。BAS 通过建立心房内右向左分流,降低右心压力,尽管可降低动脉血氧饱和度,但通过增加心输出量仍可改善循环。BAS 通常作为等待肺移植的桥接治疗或姑息治疗,可使患者等待肺移植术的成功率达 30% ~ 40%。ECMO 分为 V-V ECMO 及 V-A ECMO,在术中及术后 ECMO 支持可减少围术期并发症,避免血流动力学不稳定等。近期一项妊娠 PAH 系列研究中,6 例严重 PAH 患者产后使用了 ECMO,但最终数月后死亡,高死亡率主要与 PAH 本身严重程度相关^[26]。

五、妊娠管理

妊娠合并 PAH 预后极差,目前对于 PAH 患者,一旦确诊 PAH 应告知妊娠风险并建议严格避孕,指导 PAH 患者选择有效合适的避孕方式。雌激素类避孕药物应注意静脉血栓栓塞(VTE)风险,仅使用孕激素类避孕药物不增加 VTE 风险,波生坦等 ERA 可降低避孕药物效果;放置宫内节育器较为安全,如采用永久性避孕措施如输卵管结扎术应注意围术期风险^[10]。

妊娠期诊断 PAH 的患者同样建议及时终止妊娠,对于不愿终止妊娠的患者,应由多学科团队联合管理,加强妊娠期监测,并制定详细的个体化妊娠诊疗计划,包括分娩的时机与方式等。终止分娩的时机尚无统一论,应根据心功能、胎儿情况、孕周等综合考虑,如患者病情不稳定,不能耐受继续妊娠,则应随时终止妊娠。在妊娠 32 ~ 34 周有计划地终止可降低母婴死亡率,改善预后;仅病情稳定的轻中度 PAH 患者可维持妊娠至 34 ~ 37 周;对于风险极高的患者如重度 PAH、合并艾森曼格综合征等,妊娠周期一般不宜超过 32 周。

妊娠晚期特别是分娩期患者的血流动力学可发生剧烈变化,从而带来极高的死亡风险,因此维持血流动力学稳定至关重要,涉及分娩方式、麻醉选择及预防产后出血等方面。目前最佳分娩方式仍有争议,尽管诸多专家推荐剖宫产手术,认为可缩短第二产程,降低分娩过程中血流动力学不稳定性,但目前并无证据支持。经阴道分娩可减少出血及感染几率,但产程过长、疼痛及 Valvasa 动作可减少回心血量并增加心肌耗氧量等从而恶化病情。分娩过程中的麻醉方式也存在争议,2016 年中国妊娠合并心脏病诊治专家共识推荐全身麻醉,但也有既往研究发现全身麻醉与产妇死亡率密切相关

关,硬膜外麻醉或腰麻-硬膜外联合麻醉可能是最佳选择^[27]。妊娠合并 PAH 患者产后出血风险极高,缩宫素可用于治疗产后出血但可导致肺血管收缩,PAH 患者应用大剂量缩宫素后可增加肺动脉压力从而引发 PHC,因此对于重症 PAH 患者一般采用物理方法止血。

由于产后回心血量明显增加、疼痛刺激、精神紧张及激素水平剧烈变化,产后第 1 周为产妇死亡发生率最高的时期,因此分娩后应转入重症监护室治疗。此外,死亡高风险可延续至产后数月,因此出院后应继续密切监测心功能及超声心动图等,规律靶向药物治疗,继续个体化口服抗凝药物治疗,并积极治疗右心衰。

六、预后

妊娠合并 PAH 患者妊娠期并发症多、死亡率高,心衰等心血管不良事件风险显著高于正常妊娠女性,来自美国的一项大样本研究纳入 2003 ~ 2012 年 1 519 例妊娠合并 PH 患者,分析发现与无 PH 的妊娠女性比较,PH 患者发生主要不良心血管事件(MACE)的风险显著增加(24.8% 比 0.4%)^[9]。该研究同时发现 PH 的亚型是发生 MACE 的独立危险因素。

既往多项研究试图探究影响妊娠合并 PAH 患者预后的危险因素,但目前多为小样本回顾性研究。ROPAC 研究纳入 151 例妊娠合并 PH 患者,但仅有 26% 为 PAH 患者,分析发现产后 1 周患者死亡率为 3.3%,而产后 6 个月内仍有 2.6% 的患者死亡,其中 IPAH 亚组死亡率最高达 43%,但该研究中 IPAH 样本量过小(7 例),与其他研究结果不符;妊娠期间 27.0% 的患者发生心衰,产科并发症包括流产(5.6%)、胎儿死亡(2.0%)、早产(21.7%)、低出生体重儿(19.0%)和新生儿死亡(0.7%)^[28]。首都医科大学附属北京安贞医院的一项研究纳入 94 例先天性心脏病相关的 PAH (PAH-CHD),以母体死亡、严重的心衰及 PHC 为复合终点,发现总体死亡率为 6.4%,艾森曼格综合征、低氧血症、BNP 水平升高及心包积液为其独立预测因素^[29]。

此外,既往研究大多关注妊娠期及产后短期预后,关于妊娠对 PAH 患者的长期预后影响尚不清楚。一项来自上海的研究纳入 156 例妊娠期间首次诊断为 PAH 的患者,发现在第 2 次妊娠中新发 PAH 的发生率明显高于初产妇,即 PAH 发病率随着孕产次的增加而增加,且伴有更加严重的 PAH 及心衰发生率,产后 2 年内死亡率也显著高于初次妊娠(10.4% 比 2.8%)^[30]。

PAH 带来的产科结局最常见的为胎儿生长发育迟缓、早产、流产及死胎。国内有研究回顾了 78 例妊

娠合并 PAH 患者的产科结局,发现不良事件包括新生儿死亡、新生儿窒息、低出生体重儿及小于胎龄儿,其中重度 PAH 与新生儿死亡相关^[31]。

尽管随着诊断水平、多学科管理、靶向治疗的发展,妊娠期 PAH 的死亡率较以前已有所下降,但仍高达 8% ~ 16%。此外,近年来妊娠合并 PAH 的类型有所改变,IPAH 之外的 PH 发病率呈上升趋势^[32],因此对于伴有相关疾病的患者,尽早筛查 PAH 可提高诊治率从而改善预后。对于妊娠合并 PAH 的此类高危患者,既往研究多为单中心、小样本回顾性观察性研究,如何提高管理水平从而改善母婴预后,包括最佳药物治疗和产科管理等诸多方面,未来仍需要来自多中心大样本临床研究的证据来进一步深入。

参 考 文 献

- [1] Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer; 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom [J]. *BJOG*, 2011, 118 Suppl 1: 1-203.
- [2] Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31(7): 1650-1657.
- [3] Roos-Hesseling J, Baris L, Johnson M, et al. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry Of Pregnancy And Cardiac disease (ROPAC) [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(47): 3848-3855.
- [4] Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesseling JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(34): 3165-3241.
- [5] Galiè 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, 37(1): 67-119.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Liu S, Elkayam U, Naqvi TZ. Echocardiography in Pregnancy: Part 1 [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18(9): 92.
- [9] Thomas E, Yang J, Xu J, et al. Pulmonary Hypertension and Pregnancy Outcomes: Insights From the National Inpatient Sample [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10): e006144.
- [10] Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute [J]. *Pulm Circ*, 2015, 5(3): 435-465.
- [11] Olsson KM, Channick R. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir Rev*, 2016, 25(142): 431-437.
- [12] Olsson KM, Jai X. Birth control and pregnancy management in pulmonary hypertension [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2013, 34(5): 681-688.
- [13] Roldan T, Landzberg MJ, Deicicchi DJ, et al. Anticoagulation in patients with pulmonary arterial hypertension: An update on current knowledge [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2016, 35(2): 151-164.
- [14] Gerhardt A, Scharf RE, Greer A, et al. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium [J]. *Blood*, 2016, 128(19): 2343-2349.
- [15] Friesen RH, Williams GD. Anesthetic management of children with pulmonary arterial hypertension [J]. *Paediatr Anaesth*, 2008, 18(3): 208-216.



[DOI] 10. 3969/j. issn. 1001-9057. 2021. 01. 004

http://www. lcnkzz. com/CN/10. 3969/j. issn. 1001-9057. 2021. 01. 004

妊娠相关心肌病的诊断与治疗

王吴婉 方理刚

[摘要] 妊娠相关心肌病包括遗传性和获得性,其中常见的类型包括扩张型心肌病、围产期心肌病和肥厚型心肌病等。研究表明妊娠相关心肌病的发病率在不断上升,妊娠相关心肌病增加产妇产血管事件发生及死亡风险,严重时对胎儿产生不良影响。妊娠期间的容量超负荷及血流动力学可使患者心功能逐步恶化,甚至导致心源性休克。本文回顾了不同类型妊娠相关心肌病的诊断和治疗,讨论了其相关并发症如急性心力衰竭、心律失常的管理,强调了妊娠相关心肌病的多学科团队联合管理策略及妊娠前咨询评估、妊娠期积极治疗及产后随访的重要性,同时建议对于心功能差和流出道梗阻的心肌病患者避免妊娠。

[关键词] 妊娠; 心肌病; 心力衰竭

[中图分类号] R542.2 **[文献标识码]** A

妊娠合并心脏疾病是目前妊娠女性发生非产科因素死亡的首要原因^[1-2],而心肌病是导致这一结果的重要因素^[3]。妊娠期间母体心输出量可增加30%~50%,

在这种慢性容量超负荷状态下,心搏量和心率的增加对于有潜在心脏疾病的妊娠女性无疑是一种挑战^[4]。左心室射血分数降低的患者由于没有足够的储备来增加心输出量,通常在妊娠过程中伴随心功能的逐步恶化。此外,妊娠期间血流动力学、激素和自主神经的改变可能会导致心律失常,而妊娠期间血液高凝状态还会增加血栓栓塞并发症的风险。由于相对罕见,妊娠期相关心肌病通常未得到很好的描述,然而在过去的

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程资助项目(2019-I2M-2-2003)

作者单位:100730 北京,中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院心内科

通讯作者:方理刚,E-mail:fanglgpumch@sina.com

[16] Meng X, Li Y, Li H, et al. Right atrial function in patients with pulmonary hypertension: A study with two-dimensional speckle-tracking echocardiography [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 255: 200-205.

[17] Shukla M, Park JH, Thomas JD, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Strain Using Speckle-Tracking Echocardiography in Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(8): 1069-1078.

[18] Sonaglioni A, Lonati C, Lombardo M, et al. Incremental prognostic value of global left atrial peak strain in women with new-onset gestational hypertension [J]. *J Hypertens*, 2019, 37(8): 1668-1675.

[19] Callan P, Clark AL. Right heart catheterisation: indications and interpretation [J]. *Heart*, 2016, 102(2): 147-157.

[20] Wylie BJ, Epps KC, Gaddipati S, et al. Correlation of transthoracic echocardiography and right heart catheterization in pregnancy [J]. *J Perinat Med*, 2007, 35(6): 497-502.

[21] Zhao H, Zhang H, Xu X, et al. Risk factors for perinatal cardiac complications in pregnancy with pulmonary hypertension [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2018, 12: 207-213.

[22] Martin SR, Edwards A. Pulmonary Hypertension and Pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 134(5): 974-987.

[23] Pieper PG, Lameijer H, Hoendermis ES. Pregnancy and pulmonary hypertension [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2014, 28(4): 579-591.

[24] McLaughlin VV, Shah SJ, Souza R, et al. Management of pulmonary arterial hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(18): 1976-1997.

[25] Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2005, 111(23): 3105-3111.

[26] Meng ML, Landau R, Viktorsdottir O, et al. Pulmonary Hypertension in Pregnancy: A Report of 49 Cases at Four Tertiary North American Sites [J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 129(3): 511-520.

[27] Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(3): 256-265.

[28] Sliwa K, van Hagen I M, Budts W, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(9): 1119-1128.

[29] Li Q, Dimopoulos K, Liu T, et al. Peripartum outcomes in a large population of women with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2019, 26(10): 1067-1076.

[30] Yang M, Wang J, Zhang X, et al. Incidence and long-term outcomes of pregnant women complicated with pulmonary arterial hypertension during different pregnancies: A prospective cohort study from China [J]. *Int J Cardiol*, 2020. [Online ahead of print]

[31] Zhu CX, Xiong W, Chen HQ, et al. Obstetric outcomes in pregnancy with pulmonary hypertension: A retrospective study of 78 cases at one center [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44(7): 1211-1215.

[32] Guglielminotti J, Landau R, Friedman AM, et al. Pulmonary Hypertension During Pregnancy in New York State, 2003-2014 [J]. *Matern Child Health J*, 2019, 23(2): 277-284.

(收稿日期:2020-12-16)

(本文编辑:周三凤)