

先天性心脏病致肺动脉高压患者妊娠期继发右心衰的研究进展

黄普珍 高梦伊 潘子怡 张钰佳 张茜 陈会文

【摘要】 先天性心脏病所致的肺动脉高压女性患者妊娠期血流动力学发生剧烈变化,常加剧疾病发展,使患者继发右心衰,危及母儿生命。该文介绍先天性心脏病致肺动脉高压患者妊娠期继发右心衰的机制、右心衰对全身多系统的影响,以及对此类患者的早期干预和管理。

【关键词】 肺动脉高压;右心衰竭;妊娠;临床管理

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.06.001

先天性心脏病(先心病)占活产儿的 0.8%~0.9%,随着医疗技术的进步,即使是复杂先心病患者也可能存活到育龄期。据 2018 年欧洲心脏病学会(ESC)孕期心血管疾病管理指南,合并肺动脉高压(PAH)患者妊娠死亡率约为 16%~30%,其中右心衰是死亡常见原因^[1]。

PAH 指静息状态下肺动脉平均压(mPAP)≥25 mmHg,肺毛细血管楔压≤15 mmHg 及静息状态下右心导管测量肺血管阻力>240 dyn·s·cm⁻⁵(3Wood 单位)^[2-3]。右心衰是指各种原因造成右心室收缩和(或)舒张功能不全,不足以维持机体所需要的心排出量或不能形成正常充盈压时所出现的临床综合征^[4]。先心病的患者常存在心腔或大动脉之间的异常交通、血液流经途径的梗阻或反流、心腔大血管发育不良以及复合畸形等,是血流动力学改变的根本原因,可导致心房、心室容量或压力负荷过重,最终形成 PAH,而妊娠期的生理变化则加重 PAH 进展。

1 生理病理变化

1.1 妊娠期

正常妊娠期间血流量会增加,单胎妊娠增加约 40%,双胎妊娠增加约 67%,约在妊娠 32 周达到峰值^[5]。心输出量在妊娠的前 3 个月急剧上升,约在妊

娠 24 周达到峰值,较孕前基线水平高 30%~50%^[5-6]。先心病 PAH 患者妊娠时对血流量和心输出量的增加不耐受,使妊娠风险增大^[6]。正常情况下为了适应肺血管流量的增加,肺血管阻力(PVR)会在妊娠前 8 周逐渐下降约 24%,然后保持稳定直至妊娠期结束。同时,全身血管阻力(SVR)下降,直至妊娠 24 周达到最低值^[5],这会导致先心病 PAH 患者右向左分流加强^[6]。相比正常妊娠妇女,PAH 孕妇的 PVR 增加,进一步加重 PAH^[5]。上述这些变化叠加会加速 PAH 的进行性恶化,使右心室负荷过重,最终严重影响右心室功能。

1.2 分娩期和产后

分娩时子宫收缩、产妇焦虑以及疼痛等因素刺激,可使子宫泵出约 400 mL 血液进入中心静脉循环,导致心输出量、动脉压、中心静脉压、右房压等均升高^[5]。另外,分娩时镇痛、麻醉也会使心输出量增加^[5-6]。心输出量在分娩的第一阶段增加 10%~30%,第二阶段即骨盆下降期增加 50%^[5]。在胎儿娩出时,失血或血管迷走神经反应相关的低血压又会导致全身血压下降^[6]。

相比分娩期,产后妇女心输出量变化更大:在分娩早期心输出量增加约 15%,而由于与子宫复旧相关的自体输血和腿部水肿的再吸收,心输出量在产后可增加 60%~80%^[5-6]。这些指标一般在产后 1 h 可恢复至产前水平,也有少数可能需要 24 周左右才能恢复。平均动脉压在产后持续升高 1~2 d, PVR 在产后 6 个月才能恢复到孕前水平^[5]。因此,急性右心衰极易发生在分娩期和产后^[7],对妊娠的 PAH 患者需随时监测、严格护理,以降低右心衰的

基金项目:上海交通大学第十三期大学生创新训练计划

作者单位:200025 上海交通大学医学院(黄普珍,高梦伊,潘子怡,张钰佳,张茜);200127 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心胸外科(陈会文)

通信作者:陈会文, E-mail:chenhuiwen@scmc.com.cn

发病率,改善孕妇结局。

2 妊娠期 PAH 患者并发右心衰的机制

妊娠期血容量和心输出量的剧烈变化常诱发 PAH 进展为右心衰,继发性慢性右心衰更为常见,也可能因急性发作而危及生命。

2.1 慢性右心衰

由 PAH 进展为慢性右心衰的机制复杂^[4],可分为代偿性和失代偿性右心衰两个阶段。

在代偿期,PAH 引起的长期压力超负荷造成患者右心功能下降,表现为心室肥厚及室腔扩张的适应性表现^[8],在早期并未表现出收缩力下降。当长期缺氧和压力使线粒体自由基代谢异常而引起心肌细胞骨架结构改变及凋亡时^[4,8-9],则表现为右心功能的不可逆衰退,特征为充盈压升高、舒张功能障碍和心输出量减少。

对妊娠的 PAH 患者,PVR 的下降及心输出量的剧烈变化都会加重右心负荷,尤其在妊娠晚期、分娩期及产后,常导致慢性右心衰的发生及进展。妊娠期需氧量的增加和高负荷下 PAH 患者心功能减退形成恶性循环,加重心肌缺氧损害,加快失代偿心力衰竭(心衰)发生。

2.2 急性右心衰

PAH 患者在妊娠及围产期更易出现栓塞、右心缺血、感染、心律失常等事件,常成为急性右心衰的诱因^[10]。与慢性右心衰不同,急性右心衰时右心室表现为急性类炎性反应而无肌肥厚,且病变范围较局限。牵张、缺血等刺激因素作用于右心室,会造成右心室急性损伤。此外,中性粒细胞和单核细胞聚集至病灶、炎症因子释放等也参与了急性右心衰的发生^[8,11]。

右心衰是先天性心脏病妊娠妇女最常见的死亡原因之一,某些先天性心脏病如肺动脉瓣狭窄、法洛四联症、大动脉转位等的患者妊娠期心衰发生率较高,这可能与瓣膜反流和右心功能损伤加重心衰发生发展有关^[1]。

3 右心衰对多系统的影响

右心衰时右室更趋向球形,可导致严重三尖瓣反流,使孕妇血流灌注不足,心输出量减少,发生低氧血症^[4]。这对母体和胎儿都会造成不良影响,如母体内环境紊乱、宫内缺氧和早产等^[12]。此外,急性右心衰时的三尖瓣反流加重还可导致进行性静脉淤血,中心静脉压升高而造成肾、肠和肝功能损害,是急性右心衰患者预后不良的重要预测因素^[13]。慢性右心衰患者的消化系统受损,这是由于

心功能下降使肠道灌注减少,损害肠道屏障功能,部分患者可发生体内细菌易位、内毒素血症,肠道通透性改变^[14-15]。此外,右室舒张功能障碍可使右室充盈减少,舒张期右室压和右房压增加,导致体液滞留和充血性肝病,甚至引起肝硬化、肝衰竭。

右心衰患者也可能出现左室舒张功能异常^[16],严重者可发生左室收缩功能不全。右室压力升高,容量负荷过大,可导致室间隔向左位移,使左室充盈减少。而右室的过度充盈可能导致患者发生快速性心律失常,进一步减少左室充盈和每搏输出量^[17]。以上因素都会导致心输出量的减低,最终造成全身性低血压和心源性休克^[13,16]。

右心衰可能导致母体多脏器功能异常、衰竭,甚至休克。因此,对妊娠的先心病 PAH 患者应及时干预,积极预防右心衰的发生。

4 管理

对于孕前发现 PAH 的先心病患者要建议避免怀孕;对于妊娠过程中发现 PAH 的先心病患者,应当慎重建议治疗性流产^[16]。临床上对于纽约心脏病协会心功能分级(NHYA)心功能 I ~ II 级的 PAH 患者,若其坚持继续妊娠,应在多学科团队的管理下,减少不良事件的发生,以获得较好的结局^[18-20]。心功能 III ~ IV 级的 PAH 患者应该避免怀孕。

对于选择继续妊娠的患者,根据欧洲心脏病学会/欧洲呼吸学会指南建议^[3],应接受(或继续接受)PAH 特异性治疗,如钙通道抑制剂、前列环素及其类似物、一氧化氮和磷酸二酯酶 5 型抑制剂等^[7, 21]。此外,在密切关注心脏情况的前提下,建议尽量减少额外的心脏需求。由于妊娠期间静脉血栓栓塞的风险增加,加上 PAH 患者的心肺储备有限,建议采取低分子肝素的抗凝治疗^[18]。发生低氧血症时,应给予吸氧治疗^[19]。

当发生心衰时,利尿剂可防止左房过度扩张,但必须谨慎进行,应用较低剂量的利尿剂。此外,紧急分娩也是降低患者死亡率的措施之一,在右心室失代偿之前进行干预可以获得更好的结果^[20]。

PAH 孕妇的最佳分娩时间和方式尚未确定^[7],建议根据个体差异决定采取阴道分娩或剖宫产,考虑因素包括胎次、其他产科疾病和心脏病变的严重程度等^[21]。分娩时的脊髓麻醉和全身麻醉都应谨慎,以尽量减少外周血管扩张,避免已经受损的血流动力学状态恶化。应密切注意镇痛、镇静、酸碱平衡、二氧化碳清除和动脉低氧血症,避免增加肺

血管阻力。此外,还应防止心脏充盈压和全身血压的突然变化^[18]。递增剂量硬膜外麻醉技术被认为是 PAH 患者麻醉的最佳方法,具有更好的耐受性,可减少系统性不良反应,如低血压和恶心^[3]。有研究报道,相比单纯的硬膜外麻醉,腰-硬膜外联合麻醉的感觉阻滞更好,当使用低剂量时,没有额外的低血压风险^[22]。产后是急性失代偿最关键的时期,患者必须在医院观察至少 2 周,监测动脉血氧饱和度、心率和血压^[23]。

建议由多学科团队对先心病致 PAH 的患者进行妊娠管理,监测心脏情况,加强对并发症的诊断和处理,从而改善孕产妇及新生儿的结局。

参 考 文 献

- [1] Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink 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.
- [2] Hooper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(25 Suppl):D42-D50.
- [3] 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.
- [4] Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure[J]. Circulation, 2008, 117(13):1717-1731.
- [5] Canobbio MM, Warnes CA, Aboulhosn J, et al. Management of pregnancy in patients with complex congenital heart disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association [J]. Circulation, 2017, 135(8):e50-e87.
- [6] Olsson KM, Channick R. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Respir Rev, 2016, 25(142):431-437.
- [7] Ruys TP, Roos-Hesselink JW, Hall R, et al. Heart failure in pregnant women with cardiac disease: data from the ROPAC[J]. Heart, 2014, 100(3):231-238.
- [8] Hong D, Hong D, Chen W. 肺动脉高压所致右心衰竭的机制和治疗[J]. 中华高血压杂志, 2012, 20(7):604-607.
- [9] Rosa-Garrido M, Chapski DJ, Schmitt AD, et al. High-resolution mapping of chromatin conformation in cardiac myocytes reveals structural remodeling of the epigenome in heart failure[J]. Circulation, 2017, 136(17):1613-1625.
- [10] Hsu CH, Gomberg-Maitland M, Glassner C, et al. The management of pregnancy and pregnancy-related medical conditions in pulmonary arterial hypertension patients[J]. Int J Clin Pract Suppl, 2011, 172: 6-14.
- [11] 米玉红. 右心室——从解剖、病生理到临床实践 [J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(8):839-849.
- [12] 陈一红, 胡继芬, 陈丽红, 等. 妊娠合并肺动脉高压妊娠结局分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28(8):624-627.
- [13] Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the heart failure association and the working group on pulmonary circulation and right ventricular function of the European Society of Cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(3):226-241.
- [14] Krack A, Sharma R, Figulla HR, et al. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure [J]. Eur Heart J, 2005, 26(22):2368-2374.
- [15] Niebauer J, Volk HD, Kemp M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study[J]. Lancet, 1999, 353(9167):1838-1842.
- [16] Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure[J]. Circulation, 2006, 114(17):1883-1891.
- [17] 李圣青. 肺动脉高压伴无创通气患者右心衰竭的管理[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2014, 13(5):537-540.
- [18] Madden BP. Pulmonary hypertension and pregnancy[J]. Int J Obstet Anesth, 2009, 18(2):156-164.
- [19] Pieper PG, Hoendermis ES. Pregnancy in women with pulmonary hypertension[J]. Neth Heart J, 2011, 19(12): 504-508.
- [20] Lane CR, Trow TK. Pregnancy and pulmonary hypertension [J]. Clin Chest Med, 2011, 32(1):165-174.
- [21] Anthony J, Sliwa K. Decompensated heart failure in pregnancy[J]. Card Fail Rev, 2016, 2(1):20-26.
- [22] McLaughlin VV, Shah SJ, Souza R, et al. Management of pulmonary arterial hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(18):1976-1997.
- [23] Bedard 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.

(收稿:2020-01-22 修回:2020-07-14)

(本文编辑:丁媛媛)