

# 成人房间隔缺损合并肺动脉高压的缺损闭合治疗

伍思颖 伍伟锋

**【摘要】** 随着成人先天性心脏病临床处理指南的更新,成人房间隔缺损合(ASD)合并肺动脉高压(PH)的缺损闭合治疗策略有了新进展。该文简述成人 ASD 合并 PH 的临床分类及特点,重点介绍 ASD 合并 PH 的缺损闭合策略,包括常规缺损闭合、“药物到缺损闭合”策略以及带孔封堵器封堵术等。

**【关键词】** 房间隔缺损;肺动脉高压;封堵术  
doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.02.007

随着年龄增大,房间隔缺损(ASD)患者的肺动脉高压(PH)发生率逐渐升高,中重度 PH 的发生率为 9%~22%<sup>[1-2]</sup>。在 PH 靶向药物治疗时代,成人 ASD 合并 PH 的缺损闭合治疗有了新进展。

## 1 ASD 合并 PH 的分类

根据 2015 年欧洲心脏病学会(ESC)PH 指南、2018 年美国心脏协会(AHA)/美国心脏病学会及 2020 年 ESC 的成人先天性心脏病(ACHD)处理指南<sup>[3-5]</sup>,ASD 患者的 PH 包括毛细血管前 PH 和毛细血管后 PH 2 种类型。

### 1.1 毛细血管前 PH

毛细血管前 PH 是 ASD 相关动脉型肺动脉高压(PAH-ASD),根据 2020 年 ESC 的 ACHD 处理指南<sup>[5]</sup>,右心导管检查诊断 PAH 标准:平均肺动脉压(mPAP) $>20$  mmHg,肺动脉楔压(PAWP) $\leq 15$  mmHg,肺血管阻力(PVR) $\geq 3$  WU(1 WU = 1 mmHg $\cdot$ min $^{-1}\cdot$ L $^{-1}$ )。PAH-ASD 主要由于心房水平的左向右分流所致(在某些情况下 PAH 与分流大小并不成比例)。在 PAH-ASD 患者中,一部分患者 PAH 是可逆的,缺损闭合治疗可使患者获益;另一部分患者 PAH 不可逆,禁忌行 ASD 闭合治疗。然而,有关 PAH 是否可逆的判断标准仍然有争议,如何准确识别 PAH 可逆的 ASD 成人患者并行缺损闭合治疗是目前的临床难题。

### 1.2 毛细血管后 PH

毛细血管后 PH 包括 2 种情况。一是 ASD 合并二尖瓣狭窄(MS),即鲁登巴赫综合征

(Lutembach's syndrome)<sup>[6]</sup>,多见于女性;二是 ASD 伴左心室舒张末期压力升高,常见于老年高血压、缺血性心脏病、糖尿病及慢性肾脏疾病患者。这两种情况都会导致左房压力升高,最终导致左向右分流增加及肺/体循环血流量比值(Qp/Qs)增大<sup>[7-8]</sup>。

已有临床研究表明,对于 ASD 合并 PH 的成人患者,只有 PAH 是轻度或有基于导管血流动力学的可逆性指征,经导管封堵或外科修补才安全有效。对于继发孔型 ASD 合并 PAH 成人患者,尤其是年龄偏大患者,首选经导管封堵治疗。这些患者往往有高血压、缺血性心脏病等共存疾病,经导管封堵可避免全身麻醉和体外循环的风险,在术中可充分评估血流动力学,必要时可进行试封堵,为安全封堵提供更多证据<sup>[9-10]</sup>。

## 2 不同类型 PH 的缺损闭合治疗策略

PVR 是评估肺血管病(PVD)最常用指标。2015 年 ESC 的 PH 指南及 2020 年 ESC 的 ACHD 处理指南均用 PVR 的界定值作为缺损闭合治疗唯一判断指标,而 2018 年 AHA/ACC 指南则用肺/体循环阻力比值(PVR/SVR)和(或)肺/体动脉压比值(Pp/Ps)作为判断指标。基于以 PVR 为核心的血流动力学指标,ASD 合并 PH 闭合治疗策略有以下 3 种。

### 2.1 成人 PAH-ASD 常规的缺损闭合治疗

根据 2018 年 AHA/ACC 的 ACHD 处理指南<sup>[4]</sup>,对伴明显左向右分流的成人 PAH-ASD 患者,闭合治疗适应证为右房和(或)右室扩大, Qp/Qs $\geq 1.5$ , Pp/Ps $<1/2$ , PVR/SVR $<1/3$ ,静息或运动时无发绀,有心功能受损(I类推荐,证据级别 B)或无症状(IIa 类

推荐,证据级别 C)。2020 年 ESC 的 ACHD 处理指南<sup>[5]</sup>建议,对于 PVR 为(3~5)WU 的患者,当存在明显的左向右分流时( $Q_p/Q_s > 1.5$ ),应考虑 ASD 闭合(IIa 类推荐,证据级别 C)。艾森门格综合征(ES)是闭合缺损手术的禁忌,因为 PVD 已发展为不可逆,此时通过缺损右向左分流可减轻右室压力。伴小缺损( $ASD < 2$  cm)的 PAH 患者亦不宜关闭缺损,因为 PAH 与缺损无关,可能是特发性 PAH。

## 2.2 成人 PAH-ASD 患者的“药物到缺损闭合”策略

分流量大的 ASD 患者在年龄较大时可出现中重度 PAH 和明显 PVR 升高,对这类患者闭合缺损尚有争议。当肺血管已经发生不可逆转的重构时,缺损闭合治疗将对这类患者的预后产生不良影响<sup>[11-12]</sup>。随着 PH 靶向药物的临床应用,有学者提出了“药物到缺损闭合”策略。研究表明,磷酸二酯酶 5 抑制剂(PDE5i)、内皮素受体拮抗剂(ERA)和前列腺素类等靶向药物对血管内皮细胞和平滑肌细胞有抗增殖作用<sup>[13-14]</sup>。对于肺血管还未发展到不可逆阶段的患者,靶向药物治疗有可能逆转肺血管重构,因此,对于 PVR 升高处于边缘状态的患者,靶向药物治疗有可能扩大手术适应证窗口,为患者创造手术机会。这就是“药物到缺损闭合”策略的理论基础。

2013 年 Bradley 等<sup>[15]</sup>进行了回顾性研究,根据导管检查参数确定闭合手术标准为  $PVR < 6$  WU、 $PVR/SVR < 0.3$ 、 $Q_p/Q_s > 1.5$ 。12 例 ASD 合并严重 PAH 患者( $PVR > 6$  WU、 $PVR/SVR > 0.3$ )因不符合上述手术标准,进行 6 至 12 个月的靶向药物治疗后再次评估,有 5 例达到上述手术标准行 ASD 闭合手术,其中经皮导管封堵术 2 例、带孔封堵器的经皮导管封堵术 1 例、留孔的外科闭合术 2 例。患者术后随访(4.9 ± 1.3)年,且维持原来靶向药物治疗,心功能均改善。

2016 年 Kijima 等<sup>[16]</sup>基于导管检查参数的闭合手术标准为  $Q_p/Q_s > 1.5$ 、 $PVR < 8$  WU,分析了 646 例继发孔型 ASD 经导管封堵患者,PAH-ASD 有 23 例,其中 8 例患者因不符合上述手术标准而接受靶向药物治疗,除 1 例 7 岁儿童外,均为成年人,靶向药物治疗平均持续时间为 2.5 年(0.5 至 120 个月),PVR 由用药前(9.6 ± 3.8)WU 降至术前(4.0 ± 0.8)WU,平均肺动脉压(mPAP)由(62 ± 21)mmHg 降至(41 ± 10)mmHg,8 例患者均符合手术标准而行经导管封堵术,术后患者

随访 3~83 个月,末次随访时肺动脉压收缩压明显低于基线[(40 ± 9)mmHg 对(104 ± 27)mmHg]。

2019 年 Bradley 等<sup>[17]</sup>报道了“药物到缺损闭合”策略的临床试验结果。该研究纳入 1996~2017 年 9 个北美医学中心共 69 例成年 ASD 患者,所有患者都接受靶向药物治疗,用药后(1.8 ± 2.1)年有 19 例 PAH-ASD 患者行缺损修补术(手术组)。术后随访(4.4 ± 2.9)年时,与 50 例未能行缺损修补术患者(非手术组)相比,手术组患者 6 min 步行实验距离和超声心动图右室心功能均有明显改善;继续随访至术后(7.2 ± 3.7)年时,手术组患者生存率略高于非手术组,但未能达到统计学差异。

有关“药物到缺损闭合”的研究结果表明,几乎所有患者都需要连续靶向药物治疗。这项治疗策略似乎扩大了 PVR 中度升高的 ASD 成人患者的手术适应证窗口,通过分析患者肺血管阻力指数(PVRI)前后变化情况,对于 PVRI 升高到 11 WU·m<sup>2</sup>( $PVRI = PVR \times$  体表面积)的成年 ASD 患者,建议靶向药物治疗至少 6 个月,然后重新检查评估<sup>[18]</sup>。

## 2.3 带孔封堵器经导管 ASD 封堵治疗

ASD 封堵后患者左房压力通常会有相应升高,主要见于有高血压和(或)左心室功能不全的老年人<sup>[19-21]</sup>。对于这类继发孔型 ASD 患者,可考虑进行 ASD 试封堵,以评估左房压力不良性升高的可能性。Holzer 等<sup>[19]</sup>认为,在试封堵期间左房平均压力增加 > 3 mmHg,应考虑选择带孔封堵器进行封堵。这时封堵器可减少但不完全消除左向右心房的分流,不完全封堵方式通过减少分流量而降低右心容量负荷,左房压力下降比完全封堵更明显<sup>[21]</sup>。Humenberger 等<sup>[20]</sup>将试封堵时左房平均压力增加 > 10 mmHg 定义为高危患者。另外,对于伴有明显 PH 患者,为防止 ASD 封堵术后的房间隔通道安全阀作用消失而用带孔封堵器进行封堵。2019 年 Dalvi 等<sup>[22]</sup>报道了用带孔封堵器经皮导管成功封堵 6 例成年大 ASD(直径 > 25 mm)伴严重 PH 患者,术前  $Q_p/Q_s$ 、PAP 及 PVRI 分别为 2.8 ± 0.3、(102.6 ± 11.5) mmHg、(9.6 ± 1.6) WU·m<sup>2</sup>,术后(45.3 ± 13.3)个月随访患者心功能,其中 4 例在(39.5 ± 8.5)个月时行右心导管检查,PAP 及 PVRI 分别为(55.7 ± 9.2) mmHg、(3.2 ± 0.4) WU·m<sup>2</sup>,6 例患者手术前后均接受西地那非和波生坦联合治疗,术前至少 3 个月,术后仍继续服用。2020 年 ESC 的 ACHD 处理指南<sup>[5]</sup>建议:对

于  $PVR \geq 5$  WU 的患者,当 PAH 靶向治疗后  $PVR < 5$  WU 且存在明显左向右分流时 ( $Q_p/Q_s > 1.5$ ), 可以考虑 ASD 开窗闭合术 (IIB 类推荐, C 证据等级)。

综上所述,成人 ASD 合并 PH 并不少见,但 ASD 闭合手术适应证比较复杂,要根据不同临床类型,基于以 PVR 为核心的血流动力学特点,采取不同的闭合 ASD 策略。

### 参 考 文 献

[1] Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect; the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease[J]. *Heart*, 2007, 93(6):682-687.

[2] Zwijnenburg RD, Baggen VJM, Geenen LW, et al. The prevalence of pulmonary arterial hypertension before and after atrial septal defect closure at adult age: a systematic review [J]. *Am Heart J*, 2018, 201:63-71.

[3] Galie 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] Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2019, 139(14):e831-e832.

[5] Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease [J]. *Eur Heart J*, 2020; ehaa554.

[6] Aminde LN, Dzudie A, Takah NF, et al. Current diagnostic and treatment strategies for Lutembacher syndrome: the pivotal role of echocardiography [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2015, 5(2):122-132.

[7] Vasan RS, Shrivastava S, Kumar MV. Value and limitations of Doppler echocardiographic determination of mitral valve area in Lutembacher syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 20(6):1362-1370.

[8] Webb G, Gatzoulis MA. Atrial septal defects in the adult: recent progress and overview [J]. *Circulation*, 2006, 114(15):1645-1653.

[9] Balint OH, Samman A, Haberer K, et al. Outcomes in patients with pulmonary hypertension undergoing percutaneous atrial septal defect closure [J]. *Heart*, 2008, 94(9):1189-1193.

[10] Yong G, Khairy P, De Guise P, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with transcatheter closure of

secundum atrial septal defects; a longitudinal study [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2009, 2(5):455-462.

- [11] Manes A, Palazzini M, Leci E, et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(11):716-724.
- [12] van Albada ME, Berger RM. Pulmonary arterial hypertension in congenital cardiac disease—the need for refinement of the Evian-Venice classification [J]. *Cardiol Young*, 2008, 18(1):10-17.
- [13] Rondelet B, Kerbaul F, Motte S, et al. Bosentan for the prevention of overcirculation-induced experimental pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2003, 107(9):1329-1335.
- [14] Theo Schermuly R, Ardeschir Ghofrani H, Weissmann N. Prostanoids and phosphodiesterase inhibitors in experimental pulmonary hypertension [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2005, 67:251-284.
- [15] Bradley EA, Chakinala M, Billadello JJ. Usefulness of medical therapy for pulmonary hypertension and delayed atrial septal defect closure [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(9):1471-1476.
- [16] Kijima Y, Akagi T, Takaya Y, et al. Treat and repair strategy in patients with atrial septal defect and significant pulmonary arterial hypertension [J]. *Circ J*, 2016, 80(1):227-234.
- [17] Bradley EA, Ammash N, Martinez SC, et al. "Treat-to-close": non-repairable ASD-PAH in the adult: results from the North American ASD-PAH (NAAP) Multicenter Registry [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 291:127-133.
- [18] Arvind B, Relan J, Kothari SS. "Treat and repair" strategy for shunt lesions: a critical review [J]. *Pulm Circ*, 2020, 10(2):2045894020917885.
- [19] Holzer R, Cao QL, Hijazi ZM. Closure of a moderately large atrial septal defect with a self-fabricated fenestrated Amplatzer septal occluder in an 85-year-old patient with reduced diastolic elasticity of the left ventricle [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2005, 64(4):513-518.
- [20] Humenberger M, Rosenhek R, Gabriel H, et al. Benefit of atrial septal defect closure in adults: impact of age [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(5):553-560.
- [21] Bruch L, Winkelmann A, Sonntag S, et al. Fenestrated occluders for treatment of ASD in elderly patients with pulmonary hypertension and/or right heart failure [J]. *J Interv Cardiol*, 2008, 21(1):44-49.
- [22] Dalvi B, Jain S, Pinto R. Device closure of atrial septal defect with severe pulmonary hypertension in adults: Patient selection with early and intermediate term results [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 93(2):309-315.

(收稿:2020-06-20 修回:2020-10-27)

(本文编辑:丁媛媛)