

· 综述 ·

妊娠合并肺动脉高压产妇围术期管理研究进展

苑雨辰 车璐 许力 黄宇光

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)迄今仍被认为是不可逆转或治愈的疾病。未经治疗的 PAH 患者中位生存期只有 3 年,最终患者会因右心衰竭死亡^[1]。当妊娠患者合并 PAH 时,由于体循环容量增加、高凝状态、产程焦虑情绪引起的血管阻力增加、产后第一周血容量突然增加,导致围产期死亡率的增加。随着 PAH 诊疗方式的改进,近 40 年产妇总死亡率由 39% 降至 16%,其中 78% 的产妇死亡发生于产后 1 个月内^[2-3]。对于此类高危产妇,降低围产期血流动力学波动对改善预后至关重要。本文综述近年妊娠合并 PAH 围术期管理的研究进展。

围术期不良事件危险因素

国际上妊娠合并 PAH 患者的危险因素分析多为回顾性研究。Weiss^[4]等发现既往妊娠、诊断 PAH 时间、入院时间、PAH 严重程度均与孕产妇死亡相关,未能及时就诊是孕产妇死亡的独立危险因素(OR=5.4,95%CI 2.2~13.4)。2013 年一项单中心研究认为患者肺动脉收缩压>50 mmHg 会显著增加心血管并发症^[5]。2016 年一项多中心研究发现,合并先心病的 PAH 产妇术后发生严重心血管事件的静息指氧饱和度更低(79.6% vs 89.3%)^[6]。2017 年一项单中心研究回顾分析 11 例艾森曼格综合征妊娠患者,相较于存活组,死亡组的室间隔缺损直径更大(2.93 cm vs 1.90 cm),术前动脉指氧饱和度更低(63.3% vs 79.9%),术前心力衰竭发生率更高(100% vs 14.3%)^[7]。2017 年另一项单中心回顾性研究表明,术前左心室舒张末期径小、未口服西地那非、较低的指氧饱和度和围术期放置 Swan-Ganz 导管是重度 PAH 产妇发生肺动脉高压危象的独立危险因素^[8]。因此,围术期早期识别 PAH,积极控制肺动脉压力,提高心功能和指氧饱和度,是改善孕产妇预后的重要手段。

药物治疗进展

PAH 的治疗分为传统内科治疗和肺血管扩张剂治疗。肺血管扩张剂治疗包括钙通道阻滞药、前列环素及其结构类似物、内皮素受体拮抗剂和 5 型磷酸二酯酶抑制剂^[9]。研究表明,术前至少提前 1 周使用肺血管扩张剂治疗可以显著降低产妇死亡率(9% vs 46%)^[3]。

传统内科治疗 氧疗、利尿、地高辛、华法林抗凝和多巴

胺治疗均为临床医师经验性选择的对症治疗。当外周血氧饱和度<91%或动脉血氧分压<60 mmHg 时建议吸氧,使动脉血氧饱和度>92%。利尿药可缓解合并右心衰时失代偿症状,但应避免使用利尿酸和螺内酯,以防引起耳毒性,影响男性胎儿性征形成。强心药物(如地高辛、多巴胺和米力农等)可改善 PAH 患者心输出量,但长期疗效尚不清楚^[10]。目前尚无前瞻性研究证明患者能从抗凝治疗获益。由于妊娠患者处于高凝状态,抗凝治疗仍被广泛应用。多项病例报告均使用低分子肝素并获得良好结局^[11],也有严重出血等并发症的报告^[12-13]。华法林为孕妇禁忌药物,应用低分子肝素替代。新的口服抗凝剂(如达比加群、利伐沙班和阿哌沙班)在孕妇中使用的安全性和在妊娠合并 PAH 患者中的有效性均无证据支持,因此不推荐使用。国际专家共识意见认为,若患者妊娠前即使用抗凝药物,在妊娠期应重新评估抗凝治疗的效益和风险,并密切监测出血等并发症^[14]。

肺血管扩张剂治疗 肺血管扩张剂治疗在妊娠合并 PAH 患者中的使用需考虑对胎儿的安全性。内皮素受体拮抗剂(安贝生坦、波生坦)波生坦、安贝生坦、马西替坦和利奥西呱的 FDA 妊娠期药物风险分类为 X 级,可明确致畸,为孕妇禁用药物。

钙离子通道阻滞剂: FDA 分级为 B 级,在妊娠人群中较为安全。部分孕妇对钙离子通道阻滞剂反应良好,此时建议大剂量口服钙离子通道阻滞剂。心率偏快首选地尔硫,心率偏慢则首选硝苯地平或氨氯地平(硝苯地平 120~240 mg/d,地尔硫卓 240~720 mg/d,氨氯地平 20 mg/d)^[10]。先给予常规起始剂量,观察患者血压、心律、心率、心电图及症状变化,逐渐增加至最大耐受剂量,并定期随访。至少每 3 个月 1 次超声心动图检查。建议服药 1 年后复查右心导管,如患者 WHO 心功能稳定在 I—II 级,右心结构和功能基本正常,右心导管测定肺动脉压力正常或接近正常(mPAP ≤ 30 mmHg),可判断患者对钙通道阻滞剂治疗持续敏感,可继续长期治疗。如不满足上述标准,需考虑逐渐转换为 PAH 靶向药物治疗^[15]。

前列环素及其结构类似物:可以抑制平滑肌增殖而逆转血管重塑。依前列醇(FDA 分级为 B 级)是围术期肺血管扩张剂的首选,其起效时间较慢,推荐在产前 8 周以上即开始给药^[15]。伊洛前列素(FDA 分级为 C 级)起效时间一般为 15~20 min,而作用时间约为 1~2 h,常在术中用于缓解喘憋症状^[11,15]。目前尚无吸入伊洛前列素导致孕产妇死亡和婴儿先天性异常的证据。

前列环素及其结构类似物是血栓素的拮抗剂,和抗凝药

物同时治疗重度 PAH 时可能出现血小板减少及出血相关并发症,应密切监视血小板计数和功能^[13]。

5 型磷酸二酯酶抑制剂: FDA 分级为 B 级。2014 年一项纳入 64 例病例的单中心回顾性队列研究发现,西地那非治疗可以显著改善妊娠合并 PAH 患者的临床症状、心功能分级及血流动力学指标,并显著改善妊娠结局,降低早产儿及低体重儿发生率^[16]。

因此,目前主要推荐口服钙离子通道阻滞剂、静脉依前列醇药物以及口服西地那非,可根据实际需要使用低分子肝素抗凝及吸入伊洛前列素。针对有明确病因如结缔组织病相关的 PAH,可通过控制原发病的方式缓解肺动脉压力。

术中管理

分娩方式 专家共识推荐尽可能有计划地择期行剖宫产^[14-15,17]。阴道分娩不是绝对禁忌证,但在 32 周以内,胎儿发育尚不完全,宫颈条件不成熟,阴道分娩可能性较低。

麻醉方式 在 PAH 产妇中,全身麻醉和椎管内麻醉均有报道。全身麻醉下,心肌收缩力下降和气管插管的过程可能诱发肺动脉压力升高;此外,正压通气可影响静脉回流,诱发心衰,从而增加患者围术期死亡风险^[18]。2018 年一项单中心前瞻性研究纳入了 75 例重度 PAH 患者并均分成三组,分别采用腰-硬联合麻醉,硬膜外麻醉和全麻,探究三种麻醉方式对血流动力学改变和死亡率的影响。三种麻醉方式的母亲死亡率差异无统计学意义(0%、4%、4%),但全麻组的患者术后肺动脉收缩压升高更多(43.35 mmHg),且术后机械通气时间、ICU 停留时间和住院时间均延长^[19]。

考虑到全身麻醉对患者体循环压力影响较大,临床医师会更倾向于使用椎管内麻醉^[14]。使用递增剂量的硬膜外麻醉历来被认为是椎管内麻醉中的最佳手段,可在完善镇痛的同时尽量减少血流动力学变化^[15]。单次腰麻是不予推荐的,因为阻滞平面可能过高造成不可控的低血压等^[14]。

目前尚无大样本量的前瞻性研究支持全身麻醉或椎管内麻醉在此类患者的管理中孰优孰劣。针对术前心功能较好的患者,更加推荐使用椎管内麻醉,而针对循环不稳定的患者则选用全身麻醉来保持血流动力学的稳定。

术中监护 推荐使用有创连续动脉压力监测和中心静脉通路,以监测术中血流动力学改变^[15]。使用右心导管存在肺动脉的破裂和血栓形成风险^[8],但也有研究认为术中监测肺动脉压力可以进一步指导液体管理和血管扩张剂的使用^[11]。

缩宫素的使用 在产科手术中常规使用缩宫素输注以减少出血,但缩宫素可引起显著的血流动力学紊乱。2018 年一项单中心观察性研究中,3 例患者在胎盘剥离后缓慢输注 5 IU 缩宫素用于子宫止血,其中 2 例随即发生肺动脉高压危象和心跳骤停,需要立即复苏和体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)支持^[11]。鉴于缩宫素在 PAH 患者中造成的不良事件,建议产科医师权衡利弊,谨慎使用缩宫素,必须使用时,应小剂量子宫注射或静脉持续

泵注,避免静脉推注^[20],并严密监测患者生命征。

多学科管理

对于 PAH 患者,一般强烈建议避免怀孕或在孕早期终止妊娠。若妊娠已 23 周或以上,则患者可继续妊娠,并由临床医师团队进行包括母婴监护、麻醉学、心血管病学、呼吸科、护理学及新生儿学等的多学科综合管理。在妊娠 30~32 周应对分娩进行详细的计划,内容包括分娩时间、地点、麻醉方式、监护、静脉通路、药物、突发事件的应对等^[21]。

ECMO

ECMO 可作为 PAH 患者心功能失代偿时的桥梁^[22]。在妊娠合并 PAH 的患者中,该技术于近一两年中开展使用^[23]。但有报道指出,接受 ECMO 的 PAH 患者由于严重的右心衰竭在分娩后存活时间未超过 3 个月^[12]。因为病例比较少,ECMO 在此类患者中使用的短期和长期效果,仍需进一步研究确认。

小 结

尽管近年来妊娠合并 PAH 的产妇死亡率有所下降,但其围术期个体化管理还有很多疑问亟待解决,其相关研究的推动需要多学科的共同参与。避免 PAH 患者妊娠仍是改善患者预后的国际共识,早期诊断与早期住院管理肺动脉压力水平则是改善妊娠合并 PAH 患者预后的重要手段。围术期高等级治疗一定程度上可以改善患者血流动力学,但分娩方式和麻醉方式对预后的影响仍存有争议。

受限于样本量,目前国际上大多数妊娠合并 PAH 的研究都是基于病例报告和病例系列分析的回顾性研究,无法给出有力的循证医学证据,因此治疗指南也多基于专家共识。未来的研究应着眼于更大样本量的研究和前瞻性研究。

参 考 文 献

- [1] Galieè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*, 2016, 37: 67-119.
- [2] Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J*, 2009, 30(3): 256.
- [3] Pieper PG, Lameijer H, Hoendermis ES. Pregnancy and pulmonary hypertension. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2014, 28(4): 579-591.
- [4] Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31(7): 1650.
- [5] Subbaiah M, Kumar S, Roy KK, et al. Pregnancy outcome in women with pulmonary arterial hypertension: single-center experience from India. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(2): 305-309.
- [6] Ladouceur M, Benoit L, Radojevic J, et al. Pregnancy outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension associated with

- congenital heart disease. *Heart*, 2016, 103(4): 287-292.
- [7] Duan R, Xu X, Wang X, et al. Pregnancy outcome in women with Eisenmenger's syndrome: a case series from west China. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 16(1): 356.
- [8] 张春雷, 刘亚光, 卿恩明, 等. 重度肺动脉高压产妇产前手术期发生肺动脉高压危象的术前危险因素分析. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(5): 431-435.
- [9] Sliwa K, van Hagen IM, 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. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(9): 1119-1128.
- [10] 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. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(12): 933-964.
- [11] Zhang J, Lu J, Zhou X, et al. Perioperative management of pregnant women with idiopathic pulmonary arterial hypertension: an observational case series study from China. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(6): 2547-2559.
- [12] Roldan T, Villamañán E, Rios JJ, et al. Assessment of the quality of anticoagulation management in patients with pulmonary arterial hypertension. *Thromb Res*, 2017, 160: 83-90.
- [13] Herrero T, Martin E, Poch DS, et al. Anti-coagulation complications in pregnancies with severe pulmonary arterial hypertension. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(9): 1209-1213.
- [14] Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulm Circ*, 2015, 5(3): 435-465.
- [15] Sahni S, Palkar AV, Rochelson BL, et al. Pregnancy and pulmonary arterial hypertension: a clinical conundrum. *Pregnancy Hypertens*, 2015, 5(2): 157-164.
- [16] 孙晓媛, 王克芳, 王文静, 等. 枸橼酸西地那非治疗妊娠合并肺动脉高压的临床疗效观察. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(6): 414-418.
- [17] Olsson KM, Channick R. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*, 2016, 25(142): 431-437.
- [18] McLaughlin VV, Shah SJ, Souza R, et al. Management of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(18): 1976-1997.
- [19] Wang Y, Xu H, Li H, et al. Association of hemodynamics during caesarean section, outcomes after caesarean section and hormone changes with different anesthesia in pregnant women with severe pulmonary arterial hypertension. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6): 4731-4736.
- [20] 董世阳, 韩传宝, 林聪. 妊娠合并中重度肺动脉高压患者的麻醉管理. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(8): 813-815.
- [21] Montufar-Rueda C, Gei A. Cardiac arrest during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 2014, 57(4): 871-881.
- [22] Meng ML, Landau R, Viktorsdottir O, et al. Pulmonary hypertension in pregnancy: a report of 49 cases at four tertiary North American sites. *Obstet Gynecol*, 2017, 129(3): 511-520.
- [23] Memon HA, Safdar Z, Goodarzi A. Use of extracorporeal membrane oxygenation in postpartum management of a patient with pulmonary arterial hypertension. *Case Rep Pulmonol*, 2018, 2018(4): 1-4.

(收稿日期: 2018-07-18)

· 病例报道 ·

大动脉转位患儿肺大泡切除术麻醉一例

闫光明 涂然 李洪

患儿,男,16岁,167 cm,42 kg。术前诊断:左侧自发性气胸,肺大泡,拟行胸腔镜下肺大泡切除术。既往先天性心脏病史,分别在2岁及7岁时在北京阜外医院行心脏手术,主要行腔静脉-肺动脉吻合术。查体:神志清楚,精神差,口唇稍发绀,无杵状指(趾),左肺呼吸音弱、叩诊呈鼓音,胸骨左缘第3—5肋间可闻及收缩期杂音。实验室检查结果:Hb 142 g/L, Hct 45.1%, Plt 52×10^9 /L, 活化部分凝血活酶时间 45 s, PaO₂ 69 mmHg, PaCO₂ 39 mmHg, SaO₂ 94%, 氧合指数 (OI) 328 mmHg, 余实验室检查未见异常。ECG: 窦性心动过速, 电轴右偏, 肺性 P 波, 不完全右束支传导阻滞, 心脏顺

钟向转位。胸部 X 线片: 左侧气胸, 肺组织被压缩约 40%。心脏超声: 院外完全型大动脉转位, 腔静脉-肺动脉吻合术后, 腔静脉与肺动脉吻合口显示不清楚, 心脏各腔室大小基本正常, 室间隔中上部缺损(回声中断范围 16.5 mm)、双向分流、左向右为主, 右侧房室瓣局限性反流、反流压差 42 mmHg, 肺动脉起源于左侧心室, 肺动脉瓣上收缩期流速 134 cm/s, 压差 7 mmHg。拟择期胸腔镜下行肺大泡切除术。术前行胸腔穿刺抽气并静脉泵注前列地尔, 以降低肺循环阻力、改善氧合。

入室后行常规生命体征监测, BP 132/83 mmHg, HR 79 次/分, SpO₂ 92%。开放外周静脉后, 缓慢静脉注射地佐辛 5 mg, 肌肉注射戊乙奎醚 0.5 mg, 局麻下行左桡动脉穿刺置管。术前准备两套麻醉通气系统, 在单肺通气时给予患侧肺持续正压通气。麻醉诱导: 依次静脉注射咪达唑仑 3 mg、舒

DOI: 10.12089/jca.2019.09.025

作者单位: 400037 重庆市, 陆军军医大学新桥医院麻醉科
通信作者: 李洪, Email: lh78553@163.com