

门肺高压的治疗现状

田辉[沈阳二四二医院(沈阳医学院第三临床学院)感染科, 沈阳 110034]

门肺高压(portopulmonary hypertension, PoPH)是指源于门脉高压的肺动脉高压(PAH),最早由Mantz等在1951年首次描述,是少见却可危及生命的门脉高压并发症。由于与其他形式的PAH病理生理学机制类似,WHO将PoPH归入肺动脉高压分类系统1组^[1]。PoPH多见于肝硬化患者,但其发展的主要危险因素是门脉高压而非慢性肝病,非肝硬化者亦可出现。

1 流行病学及生存率

保守估算PoPH患病率在门脉高压患者中约为2%~6%,肝硬化患者中约为1%~2%^[2]。法国国家PAH登记报告阐明PoPH居致PAH常见危险因素第三位^[3]。女性较男性患PoPH的危险性更大^[4]。肝病严重程度与PoPH进展无关。自身免疫性肝病患者罹患PoPH风险增加,表明免疫功能失调或许与病因相关^[5]。

关于PoPH生存率,已有报道但差别悬殊。Kawut等^[6]在小样本回顾性队列研究中报道PoPH患者3年生存率为38%,比特发性PAH患者还差。纳入2716例PAH患者(含138例PoPH患者)的美国评估早期和长期PAH疾病治疗数据库登记报告显示,PoPH是PAH患者病死率增加的独立预测因素(危险比3.6, 95%CI 2.4~5.4)^[7]。相反,Le Pavec等^[8]回顾性分析1984~2004年法国国家双向转诊中心确诊的154例PoPH患者,发现1年、3年、5年生存率分别为88%、75%、68%,表明这类患者实际上无严重后果。同时还发现PoPH预后与PAH和基础肝病的严重性相关,心脏指数和Child-Pugh评分可作为独立预后因素。而改良的组

约心脏协会功能分级(NYHA)或运动能力(采用6分钟步行试验距离量化)与预后无关。现有报道结果矛盾的确切原因尚不清楚,考虑可能是初始随访评估时,PoPH患者的病程长短和肝病严重程度不同所致。

2 病理生理学

已知两种与门脉高压相关的涉及肺微血管重塑的迥异形式:PoPH及肝肺综合征(HPS)。PoPH患者病理学特征类似于特发性PAH,即内皮细胞增殖,平滑肌增生,原位血栓形成。而HPS则表现为弥漫性的前毛细血管和毛细血管床扩张,导致弥散-灌注异常。

PoPH、HPS起始和进展的极其重要的因素都是血管生成,但PoPH发病机制还未完全明了。门脉高压和(或)肝硬化可能引起肺内致血管生成和抗血管生成因素之间失衡,生成血管的信号转导基于局部解剖学定位及其在肺血管床内活性度的不同可导致不同的效应。因此,血管信号转导通路调节紊乱既能致肺血管扩张,也能致末梢肺血管阻塞,甚至极其罕见的情况下二者兼有。亦如特发性PAH,血管收缩和血管扩张介质失衡也可能和病因相关。与其他形式的PAH不同,门脉高压患者心输出量(CO)增加,其本身就会促进肺血管重塑。

另一种假说是由于门体分流,正常情况下能被肝脏清除的来自消化道的毒性产物绕过肝脏,直接损伤肺血管内皮,由此激活了炎性反应刺激。随门体分流进展,肝脏吞噬细胞的能力低下,细菌移位增多,促使致炎性反应细胞因子、致血管生成因素增加或细菌内毒素等都可能诱导了肺血管内皮细胞功能紊乱。涉及雌激素代谢的

基因多形性及其他与细胞生长、凋亡相关的信号转导通路，似乎对PoPH进展也起了一定作用^[4]。

3 PoPH的诊断

PoPH的临床症状、体征缺乏特异性，并且近60%的患者无临床症状。最常见的症状是劳累性呼吸困难，其他还有乏力、胸痛、胸闷、晕厥、心悸等。欧洲心脏病学会与欧洲呼吸协会联合制定的PAH诊治指南推荐对怀疑PoPH者首选诊断方式是行经胸多普勒超声心动图（TTE）检查^[9]。但迄今为止，对于TTE监测无症状PoPH患者的确切价值还缺乏相关研究数据。

Colle等^[10]前瞻性研究评估了TTE对拟行原位肝移植（OLT）患者诊断PoPH的精确性。以右心室收缩压> 30 mm Hg作为截点值来筛选患者行证实性右心导管插入术时，TTE发现PoPH的敏感性、特异性分别是100%和96%。但阳性预测值低于60%，这说明通过非侵袭性评估疑似PoPH者需行诊断性右心导管插入术。Kim等^[11]研究也发现在OLT候选者中TTE对诊断中、重度PoPH的敏感性、特异性分别为97%及77%。鉴于PoPH患者OLT围手术期并发症的发生率较高，行OLT前必须筛查PoPH。而对其他群体的门脉高压患者目前并不推荐常规筛查PoPH，除非出现了PoPH和（或）右心衰竭的临床或影像学特征。

明确PoPH诊断必须行右心导管插入术^[9]。诊断标准包括平均肺动脉压（mPAP）≥ 25 mm Hg、平均肺动脉闭合压正常（≤ 15 mm Hg）、肺血管阻力（PVR）≥ 240 达因/（秒·厘米）及门脉高压证据（血流动力学证实或脾大、血小板减少、食道静脉曲张、门体分流、门静脉异常等）。特别强调与其他形式的PAH不同，门脉高压常伴高动力循环，可造成CO和（或）血容量增加，肺血管阻力水平是构成PoPH诊断的必备条件。普通的

PAH患者PVR < 240 达因/（秒·厘米），可借此与PoPH鉴别。门脉高压患者肺动脉压增高的血流动力学机制及特点见表1。

4 治疗

现今绝大多数PoPH患者的治疗措施是源自其他形式PAH的临床经验和药理学研究数据。真正能提示PoPH患者优化治疗方案的前瞻、随机、安慰剂对照实验匮乏，而验证疗效或小样本或开放性、回顾性的研究，还不足以形成治疗指南推荐。况且PoPH和其他形式的PAH存在显著差异，这势必会影响PAH特异性治疗对PoPH的有效性 & 耐受性，如血管扩张剂直接作用于内脏循环而致门脉高压恶化的可能性尤需受到关注。

4.1 常规治疗 利尿剂控制液体过负荷，吸氧以维持动脉血氧饱和度达90%以上。但二者对病死率无任何影响。肝硬化患者出现严重肝功能不全及血小板减少时，抗凝剂不推荐常规应用。对PoPH患者而言，为预防胃肠道出血而广泛使用的β肾上腺素能受体阻滞剂，会致运动能力及肺血液动力学恶化，因而禁用^[12]。经颈静脉肝内门静脉分流术（TIPS）对PoPH患者也无效，因其可急剧增加心脏前负荷致右心衰竭。同样，钙离子通道阻滞剂因能促进肠系膜血管扩张，增加肝静脉压力梯度，也应慎用^[13]。

4.2 内皮素受体拮抗剂 内皮素（ET-1）是内源性血管收缩剂和促血管重塑的催化剂。业已证实ET-1不仅在PoPH病因中起重要作用，而且与门脉高压、肝纤维化病因有关。拮抗ET-1作用或许对PoPH患者有益。

波生坦（Bosentan）是口服的ET-1受体拮抗剂（ERA），已被批准用于各种类型的PAH治疗。许多报道表明波生坦治疗重症PoPH患者是安全、有效的。但至今并无关于严重肝损伤患者

表 1 门脉高压患者肺动脉压增高的血流动力学机制及特点

	mPAP	CO	PVR	PCWP
高动力循环	↑	↑ ↑	↓	↑ →
血容量过负荷	↑	↑ →	↓	↑ →
PoPH	↑ ↑	↑ → ↓	↑	→

注：PCWP为肺毛细血管楔压；↑即增高；↓即降低；→即正常

应用波生坦治疗安全性的前瞻性研究,而且目前主张对Child-Pugh分级B或C级患者应避免使用波生坦^[14]。近来Savale等^[15]分析了Child-Pugh B级肝硬化并发PoPH患者应用波生坦治疗的安全性及有效性。此类患者经治疗后获得了显著的血液动力学改善,安全性与无肝硬化的PAH患者类似。服用波生坦者中约10%出现转氨酶升高,尤其多见于治疗的前半年内^[16]。现推荐整个波生坦治疗期间应每4周检查1次肝脏生化指标,对转氨酶升高达正常值上限3~5倍的应减量,达5倍以上的应停药。ET-1 A受体亚型选择性拮抗剂安贝生坦(Ambrisentan)和西他塞坦(Sitaxentan)肝毒性较小,或许是波生坦致肝损害者的一种替代治疗选择。如Eriksson等^[16]对1例波生坦诱导的严重肝损害的PoPH患者,改用安贝生坦及西地那非(Sildenafil, 20 mg, 每日3次)联合治疗,疗效较好。新近,有个例报道显示西他塞坦可成功治疗PoPH^[17]。不仅血流动力学指标改善、临床症状缓解,且治疗后肝静脉压力梯度从12 mm Hg降至8 mm Hg。但需注意的是西他塞坦致严重肝损害,甚至死亡的病例已有报道^[18]。一项安贝生坦治疗13例中、重度PoPH患者的前瞻性小样本观察研究显示安贝生坦能明显降低mPAP、PVR,对肝功能无影响^[19]。此研究中患者平均终末期肝病模型评分为10分,8例患者Child-Pugh分级为A级。

目前尚无ERA血浆浓度与肝硬化严重度之间关系的数据报告。尽管药代动力学研究显示Child-Pugh A级肝硬化并不影响波生坦代谢,但就个体而言,必须仔细考虑使用ERA的危险效益比。临床医生应极其警惕使用ERA致肝功能恶化的可能性。

4.3 磷酸二酯酶-5抑制剂 一氧化氮(NO)是内皮细胞衍生的强效血管扩张剂,通过增加细胞内二级信使环磷酸鸟苷(cGMP)生成来施加其对肺血管张力的效应。cGMP的效应受磷酸二酯酶-5(PDE-5)调节。西地那非是选择性的PDE-5强效抑制剂,具有促进血管扩张和抗增殖活性,已被批准用于各种类型的PAH治疗。

迄今尚无PDE-5抑制剂治疗PoPH患者的安慰

剂对照的随机实验研究。已发表的三项回顾性研究评估了西地那非治疗PoPH患者的功效^[20-22]。总体看来,此药显示出一些对相关临床终点的有利影响,包括6分钟步行试验距离、NYHA功能分级、肺血流动力学,耐受性好,无明显不良反应。需要指出的是其中两项研究评价的仅为OLT候选者,妨碍了对普通PoPH患者的数据扩展^[21,22]。此外,两项研究中西地那非应用剂量高于指南推荐量(每次50 mg,每日3次)^[20,21],另一研究比较了不同剂量:每日60~400 mg的不同效应^[22]。这似乎提示高剂量的西地那非可能改善额外的功能状态及血流动力学指数。但理论上增加内脏血流量会致门脉高压恶化, PoPH患者日常使用PDE-5抑制剂仍需慎重^[23]。目前尚无PDE-5抑制剂治疗PoPH是否会出现门脉血流动力学恶化的相关研究。

4.4 前列环素类似物 前列环素(PGI₂)主要由血管内皮细胞生成,具有扩张肺血管、抗凝、促使内皮细胞释放NO的作用。PGI₂类似物是PAH靶向治疗药物中最早上市的,并里程碑式地改变了PAH患者的恶劣预后^[24]。

依前列醇(Epoprostenol)是合成的PGI₂类似物,长期静脉输注具有血管扩张、抗增殖、抗血栓形成活性,但并无针对PoPH的临床对照试验研究。部分病例报道表明依前列醇能改善肺血流动力学指数如PVR、mPAP、CO等,可作为OLT前的过渡“桥梁”。但此药价格昂贵,难于负担且长期输注有致严重的导管相关性感染可能^[25]。伊洛前列素(Iloprost)是一种更稳定的长半衰期的PGI₂类似物,已有静脉注射成功治疗等待OLT的严重PoPH患者的病例报道^[26]。也有报道采用伊洛前列素气雾剂,每日多次吸入治疗PoPH^[27]。新近, Melgosa等^[28]应用伊洛前列素气雾剂12个月治疗21例PoPH患者,全面改善了其功能分级及运动能力。另一种PGI₂类似物曲前列环素(treprostinil)在病例报道中显示出其对PoPH安全、有效^[29]。现今其持续皮下注射促进PoPH患者肝移植的多中心开放研究正在进行。贝前列素(beraprost)是口服的PGI₂类

似物,已有个例报道显示此药可安全、有效地治疗PoPH患者^[30]。但从PAH的治疗经验来看,单用此药短期疗效可以肯定,远期疗效较差。联合其他药物治疗才可能使其临床效用最大化^[24]。

4.5 特异性治疗对生存率的影响 虽然上述药物正逐步广泛使用,但PAH特异性治疗对PoPH患者生存率的影响尚不十分清楚。一项纳入74例患者的回顾性分析表明,PAH特异性治疗后无论是否行OLT均能改善结局^[31]。相反,亦有研究表明接受依前列醇治疗与未接受治疗者相比生存率无差异^[32]。法国国家双向转诊中心随访数据也表明PAH特异性治疗不能延长PoPH患者总体生存率。但Child-Pugh A级肝硬化患者或无肝硬化患者经治疗后与未治疗患者相比具有显著的生存优势^[15]。

5 肝移植

PoPH患者行OLT不能逆转驱动肺血管病变的病理生理学机制,术后mPAP可无改善。而且OLT术后残存的PAH可致急性右心衰竭,显著增

加围手术期的病死率,这与PAH的严重度直接相关^[33]。基于肺血流动力学指数来辨别哪些患者适合OLT业已明确。Krowka等^[34]采用荟萃分析表明术前mPAP > 50 mm Hg患者的病死率为100%,mPAP在35~50 mm Hg之间及PVR > 250 达因/(秒·厘米)者病死率为50%。现已将此分析数据用来评估PoPH患者行肝移植是否可行。对于mPAP < 35 mm Hg,无其他明显并发症者的OLT病死率与非PoPH患者相似。相反,mPAP > 35 mm Hg者应采用一种或联合多种PAH特异性治疗改善肺血流动力学后,再考虑行OLT。而对于即使联合多种PAH特异性治疗,肺血流动力学仍无明显改善的顽固性PoPH患者,则需根据术前心功能情况考虑是行心、肺、肝联合移植还是肺、肝联合移植^[35]。PoPH患者的治疗路线图见图1。

6 结语

PoPH发病机制仍未完全明了,治疗困难,通常预后不良。所有OLT候选者均应全面监测有无

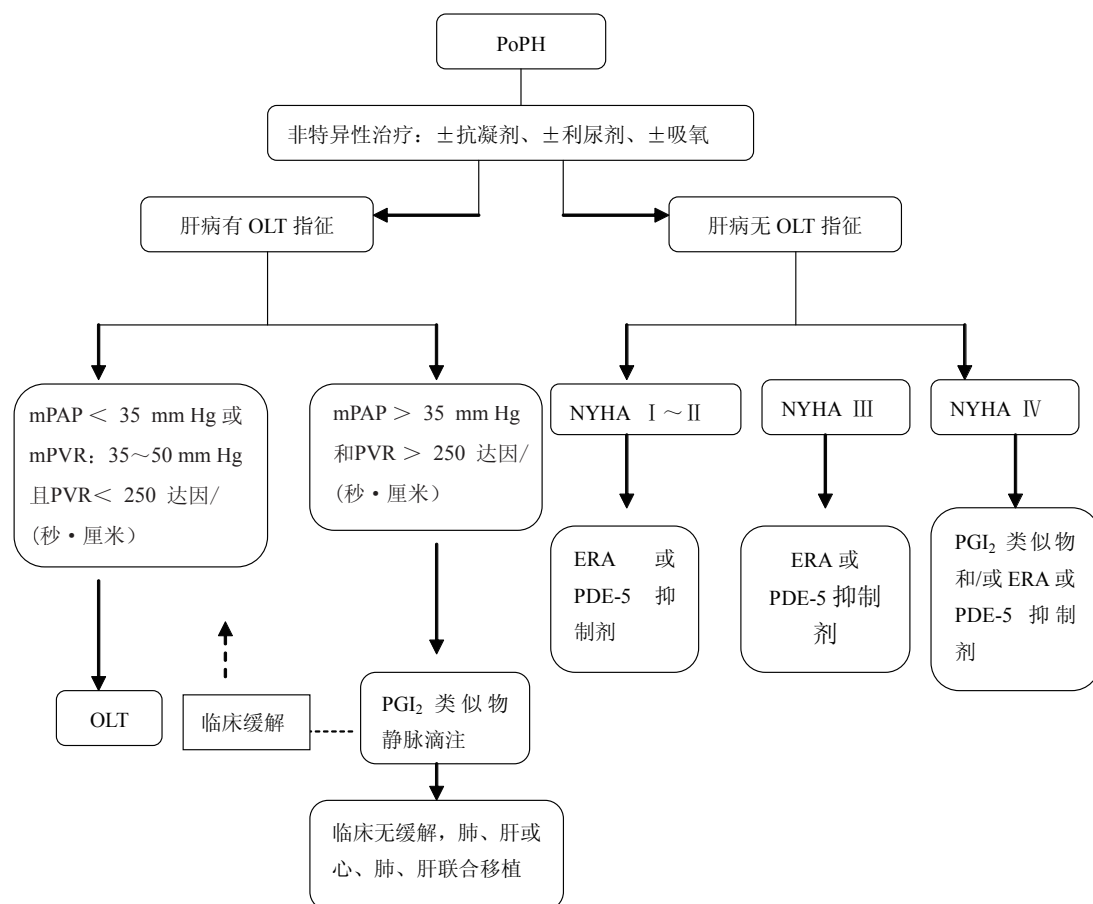


图1 PoPH的治疗路线图

PoPH。近来报道显示PAH特异性治疗药物对部分患者能持久改善重要的临床参数。但是,其有效性尚待随机临床研究进行精确地评估。当PoPH患者被确认适于行OLT时,治疗策略应着重于改善肺血液动力学指数以优化围手术期心脏储备力,使成功的可能性最大化。

参考文献

- [1] Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54: S43-S54.
- [2] Halank M, Ewert R, Seyfarth H, et al. Portopulmonary hypertension[J]. J Gastroenterol, 2006, 41: 837-847.
- [3] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173: 1023-1030.
- [4] Roberts K, Fallon M, Krowka M, et al. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179: 835-842.
- [5] Kawut S, Krowka M, Trotter J, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension[J]. Hepatology, 2008, 48: 196-203.
- [6] Kawut S, Taichman D, Ahya V, et al. Hemodynamics and survival of patients with portopulmonary hypertension[J]. Liver Transpl, 2005, 11: 1107-1111.
- [7] Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL)[J]. Circulation, 2010, 122: 164-172.
- [8] Le Pavec J, Souza R, Herve P, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178: 637-643.
- [9] Galiè N, Hoeper M, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2009, 34: 1219-1263.
- [10] Colle I, Moreau R, Godinho E, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study[J]. Hepatology, 2003, 37: 401-409.
- [11] Kim W, Krowka M, Plevak D, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates[J]. Liver Transpl, 2000, 6: 453-458.
- [12] Provencher S, Herve P, Jais X, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension[J]. Gastroenterology, 2006, 130: 120-126.
- [13] Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Heart J, 2010, 31: 1898-1907.
- [14] Humbert M, Segal ES, Kiely DG, et al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2007, 30: 338-344.
- [15] Savale L, Magnier R, Le Pavec J, et al. Impact Of pulmonary arterial hypertension specific therapy on portopulmonary hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181: A3339.
- [16] Eriksson C, Gustavsson A, Kronvall T, et al. Hepatotoxicity by Bosentan in a patient with portopulmonary hypertension: a case-report and review of the literature[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2011, 20: 77-80.
- [17] Kähler CM, Graziadei I, Vogelsinger H, et al. Successful treatment of portopulmonary hypertension with the selective endothelin receptor antagonist Sitaxentan[J]. Wien Klin Wochenschr, 2011, 123: 248-252.
- [18] Lavelle A, Sugrue R, Lawler G, et al. Sitaxentan-induced hepatic failure in two patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Respir J, 2009, 34: 770-771.
- [19] Cartin-Ceba R, Swanson K, Iyer V, et al. Safety and efficacy of Ambrisentan for the therapy of portopulmonary hypertension[J]. Chest, 2011, 139: 109-114.
- [20] Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2006, 28: 563-567.
- [21] Hemnes AR, Robbins IM. Sildenafil monotherapy in portopulmonary hypertension can facilitate liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2009, 15: 15-19.
- [22] Gough MS, White RJ. Sildenafil therapy is associated with improved hemodynamics in liver transplantation candidates with pulmonary arterial hypertension[J]. Liver Transpl, 2009, 15: 30-36.
- [23] Krowka MJ, Swanson KL. How should we treat portopulmonary hypertension[J]? Eur Respir J, 2006, 28: 466-467.
- [24] 赵勤华, 荆志成. 贝前列素治疗肺动脉高压的研究进展[J]. 中国处方药, 2009, 8: 66-68.
- [25] O' Callaghan DS, Moutet A, Jais X, et al. Catheter related-infections in pulmonary hypertension patients treated by continuous intravenous epoprostenol: experience of the French Referral Centre[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181: A3337.
- [26] Minder S, Fischler M, Muellhaupt B, et al. Intravenous iloprost bridging to orthotopic liver transplantation in portopulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2004, 24: 703-707.
- [27] Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2007, 30: 1096-1102.
- [28] Melgosa M, Ricci G, Garcí'a-Pagan J, et al. Acute and long-term effects of inhaled iloprost in portopulmonary hypertension[J]. Liver Transpl, 2010, 16: 348-356.
- [29] Sakai T, Planinsic RM, Mathier MA, et al. Initial experience using continuous intravenous treprostinil to manage pulmonary arterial hypertension in patients with end-stage liver disease[J]. Transpl Int, 2009, 22: 554-561.
- [30] Kim EJ, Shin MS, Oh KY, et al. Successful management of portopulmonary hypertension with beraprost[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010, 22: 1503-1505.
- [31] Swanson K, Wiesner R, Nyberg S, et al. Survival in portopulmonary hypertension: mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups[J]. Am J Transplant, 2008, 8: 2445-2453.
- [32] Fix O, Bass N, De Marco T, Merriman R. Long-term follow-

- up of portopulmonary hypertension: effect of treatment with epoprostenol[J]. Liver Transpl, 2007, 13: 875-885.
- [33] Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, et al. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD)[J]. Eur Respir J, 2004, 24: 861-880.
- [34] Krowka M, Plevak D, Findlay J, et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2000, 6: 443-450.
- [35] Scouras NE, Matsusaki T, Boucek CD, et al. Portopulmonary hypertension as an indication for combined heart, lung, and liver or lung and liver transplantation: literature review and case presentation[J]. Liver Transpl, 2011, 17: 137-143.

收稿日期: 2011-07-16

• 消息 •

《医学参考报·感染病学频道》简介

《医学参考报》是由国家新闻出版总署批准、卫生部主管、医学参考报社出版的国际医学信息资讯类报纸(报号CN 11-0269)。《医学参考报》出版宗旨为:全面快速报道全球医学信息资讯,搭建与全球医学信息同步交流的平台,为我国不同专业和学科的卫生工作者提供有参考价值的临床、科研和教学信息,为广大人民群众的健康提供有效的服务。

传染病学具有公共卫生的性质。因此,传染病的暴发流行,不仅仅是一个纯粹的医学问题,而且对经济发展和社会稳定具有显著的影响。比如说2003年的SARS的暴发流行、目前甲型H1N1流感的全球流行,影响深远。因此,感染病学界任重而道远。无论是经验还是教训,都提示我们必须认真对待传染病的综合防控和临床救治工作。由于病毒性肝炎的流行强度和我国医疗系统的体制,我国绝大部分感染病临床医生的绝大部分精力都放在了病毒性肝炎方向上,但相对忽视了病毒性肝炎以外的感染病的工作,这是一个现实存在的问题。我们必须清醒地认识到这个问题,必须采取有效手段加以扭转。随着病毒性肝炎总体控制水平的提高,病毒性肝炎以外的感染病防控工作就会逐渐变得重要起来。这一趋势,要求我们广大的感染病工作者,要进一步学习、全面发展。只有这样才能保证我国感染病学科的正常发展和学科人才队伍的健康成长。

应这一需求,由卫生部主管的《医学参考报》特别开辟了“感染病频道”,旨在为广大感染病工作者提供国内外最新的发展动态和信息支持。《医学参考报·感染病学频道》的风格定位是“具有新闻价值的科学进展,具有科学价值的新闻报道”。感染病领域十分广阔,其学术内容博大精深。既需要阳春白雪的学术研究,也需要通俗易懂的科学普及。希望这份报纸的读者,包括感染病学的专业人员,也能吸引感染病患者及其家属。

通讯地址:北京市朝阳区京顺东街8号《医学参考报·感染病学频道》编辑部

邮编: 100015

网址: <http://www.j-ditan.com>

电话: 010-84322058

传真: 010-84322059

Email: editor.ditan@gmail.com