

足月妊娠合并原发性肺动脉高压患者的围术期管理

张伟 张颖 陈淼

遵义医科大学附属医院重症医学科, 贵州遵义 563003

通信作者: 陈淼, Email: chenmiao64@163.com

【摘要】 妊娠合并原发性肺动脉高压(PPH)是一种相对少见且严重威胁孕妇和胎儿生命安全的疾病。肺动脉高压特别重度肺动脉高压是妊娠的严重并发症。现报告1例足月妊娠合并PPH患者的围术期管理体会,并结合文献分析其治疗过程,以期为PPH的治疗提供参考。

【关键词】 足月妊娠; 原发肺动脉高压; 围术期管理

基金项目: 国家自然科学基金(81560019); 贵州省遵义市科技支撑计划项目((2014)60号)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.05.028

Perioperative management of full-term pregnancy complicated with primary pulmonary hypertension

Zhang Wei, Zhang Ying, Chen Miao

Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou, China

Corresponding author: Chen Miao, Email: chenmiao64@163.com

【Abstract】 Pregnancy complicated with primary pulmonary hypertension (PPH) is a relatively rare and serious disease situation threatening to the lives of pregnant women and fetuses. Pulmonary hypertension, especially the severe pulmonary hypertension, is a serious complications of pregnancy. This article reports the experience of perioperative management of a full-term pregnant patient with PPH, and it is combined with literature review to analyze her treatment process, so as to provide a reference for the treatment of such a serious disease situation.

【Key words】 Full-term pregnancy; Primary pulmonary hypertension; Perioperative management

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81560019); Guizhou Zunyi Science and Technology Infrastructure Project ((2014)60)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.05.028

妊娠合并原发性肺动脉高压(PPH)是一种相对少见且严重威胁孕妇和胎儿生命安全的疾病,是严重的妊娠并发症,临床虽然极其少见,但其病死率高。相关文献报道,妊娠合并肺动脉高压(PAH)孕妇的病死率高达36%~56%^[1]。对于PAH特别是重度PAH是妊娠的禁忌证。PAH不仅危及孕产妇的生命安全,并且对围术期管理提出更高要求。近期本院收治1例足月妊娠合并重度PPH孕妇,经药物联合及序贯起始联合治疗后患者病情明显好转,并顺利转入当地县医院继续治疗,现将围术期管理的有关体会报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料: 孕妇27岁,孕1产0,因停经38⁺2周,要求待产,于2016年12月13日就诊于本院并收入产科。末次月经(LMP)2016年3月20日,预产期(EDC)2016年12月25日。孕期过程顺利,未见明显异常。1d前在当地县人民医院B超检查示头位,晚期妊娠,单活胎,双顶径94mm,股骨长度68mm,羊水指数114mm;胎心监护示无应激试验(NST)有反应型。入住产科后孕妇常规监护;因孕妇肺动脉收缩压(PASP)达115mmHg(1mmHg≈0.133kPa),遂行急诊手术终止妊娠,并请重症监护病房(ICU)、麻醉科、心内科、心外科综合评估病情及手术风险。于2016年12月14日在全麻下行子宫下段剖宫产术+双输卵管结扎术。4年前患者于某医院诊断为PPH,给予药物治疗(具体药物不详),疗效尚可;3年前再次就诊于贵州省人民医院,诊断为PPH,并行内导管检查,给予枸橼酸西地那非20mg口服、每日2次,贝前列素40μg口服、每日1次,6个月后自行停药,并遵医嘱

定期复查;余无特殊既往史。

1.2 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准,对患者采取的治疗和检测得到过患者或其家属的知情同意。

1.3 体格检查: 体温36.6℃,脉搏88次/min,呼吸频率(RR)20次/min,血压123/70mmHg;胎儿发育良好,营养中等;意识清楚,查体配合;呼吸规则、头颅五官无畸形;无颈静脉怒张,双肺呼吸音清,双下肺未闻及湿啰音;心率(HR)88次/min,律齐,胸骨左缘肺动脉瓣听诊区P2亢进;腹部膨隆,呈纵椭圆形。

1.4 产科检查: 子宫轮廓清楚,无张力及压痛,未扪及宫缩,宫高32cm,腹围96cm,胎位左枕前(LOA),胎心145次/min,先露头、浮。骨盆外测量未查。肛诊:宫颈管未消失,宫口未开,头先露-3,坐骨棘不凸,尾骨不翘,骶尾关节活动可。

1.5 辅助检查: 胎儿超声检查显示,头位,晚期妊娠,单活胎,双顶径93mm,股骨长度71mm,羊水指数115mm;胎心150次/min(图1A)。心脏多普勒超声检查显示:右心房、右心室增大,肺动脉明显增宽,三尖瓣中度反流,肺动脉瓣轻度反流,根据右心三尖瓣反流,估测PASP约115mmHg;心包腔未见明显积液;重度PAH(图1B)。血常规检查显示:白细胞计数(WBC)8.95×10⁹/L,中性粒细胞比例(N)77%。N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)64.12ng/L,超敏肌钙蛋白T(hs-TnT)4.18ng/L。术后6d心脏多普勒超声显示右房饱满;肺动脉增宽;三尖瓣轻度反流,肺动脉瓣轻度反流,根据右心三尖瓣反流,估测PASP约79mmHg;心包腔未见明显积液;重度PAH。其余检查未见明显异常。

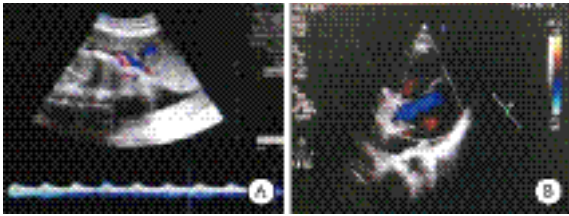


图 1 1 例妊娠合并原发性肺动脉高压 (PPH) 孕妇术前胎儿超声图 (A) 和心脏多普勒超声图 (B)

1.6 诊断: 妊娠 38⁺3 周, 孕 1 产 0; LOA; PPH 重度 II 级。

1.7 治疗: 入院后给予常规心电图监护, HR 76 次/min, 无创血压 (NBP) 124/74 mmHg, RR 18 次/min, 脉搏血氧饱和度 (SpO₂) 0.95。在全麻下行子宫下段剖宫产术 + 双侧输卵管结扎术, 且于手术开始后 4 min 剖出一男活婴, 体质量 2 500 g, 1、3 及 5 min Apgar 评分均为 10 分, 胎盘自然剥离。患者术中生命体征平稳, 术后带气管导管转入 ICU 进一步治疗。转入本科后给予心电图监护、积极镇静镇痛、肺保护性通气、每日唤醒、抗感染、止血、预防应激性溃疡、促进子宫复旧、降低肺动脉压及保护重要器官功能等治疗; 采用重症超声评估心肺功能。经过抗感染治疗 4 d 后患者双下肺呼吸音和血象均恢复正常。于术后 4 d 顺利拔除气管导管改为鼻导管吸氧, 并静脉滴注 (静滴) 头孢米诺钠 2 g、每 8 h 1 次, 连续 4 d 抗感染, 静脉注射前列地尔 20 μg、阿托伐他汀 40 mg 及贝前列素 40 μg、每日 1 次, 连续 7 d 降低肺动脉压; 术后 6 d 心脏多普勒超声检查显示肺动脉压降至 79 mmHg。患者各时间点实验室指标水平见表 1。

表 1 1 例足月妊娠合并 PPH 患者各时间点实验室指标水平

时间	WBC (× 10 ⁹ /L)	N (%)	NT-proBNP (ng/L)	hs-TnT (ng/L)
术前 1 d	8.95	69	64.12	4.18
术后 1 d	11.75	77		
术后 2 d	11.10	77	30.99	4.41
术后 3 d	7.39	72		4.56
术后 4 d	7.35	83	203.70	
术后 5 d	5.93	65	169.20	
术后 6 d	5.07	64		
术后 7 d	4.67	58	30.30	4.48

注: PPH 为原发性肺动脉高压, WBC 为白细胞计数, N 为中性粒细胞比例, NT-proBNP 为 N 末端脑钠肽前体, hs-TnT 超敏肌钙蛋白 T; 空白代表未测

1.8 结果: 术后 8 d, 患者已无异常, 要求转入当地县医院继续治疗。1 周后随访患者一般情况可, 已在家中继续口服药物治疗。

2 讨论

PPH 是一种原因不明, 以肺动脉血管阻力进行性增加, 从而导致肺动脉压持续性升高的疾病。PAH 可分为 PPH 和继发性 PAH。PAH 的血流动力学诊断标准为在海平面且患者静息状态下, 右心导管测量平均肺动脉压 ≥ 25 mmHg^[2], 或心脏多普勒超声检查显示 PASP ≥ 30 mmHg 时也可初步诊断为 PAH^[2]。按照 PASP 可将 PAH 分为轻度 (PASP

30 ~ 40 mmHg)、中度 (PASP 40 ~ 70 mmHg) 及重度 (PASP > 70 mmHg)。根据术前心脏多普勒超声提示、纽约心脏协会心功能分级 (修订版) 和无其他原发疾病, 本例患者诊断为 PPH 重度 II 级。

PPH 的主要病理生理特点是肺组织小动脉血管痉挛、内膜增生甚至血管重构^[3]。PPH 好发于 20 ~ 50 岁女性, 年发病率约为 1/100 ~ 2/100 万人, 患者从临床症状出现到 PPH 的确诊时间平均为 2 年。孕妇妊娠期血容量不断增加, 于妊娠 32 ~ 34 周达高峰; 孕妇在妊娠期血容量较妊娠前增加 30% ~ 45%, 且于产后 2 ~ 6 周逐渐恢复至正常水平^[4-5]。对于妊娠合并 PAH 的患者中晚期血容量急剧增加, 肺动脉压力进行性升高, 右心室后负荷加重, 右室肥大, 右室收缩功能进一步降低, 且伴有室间隔移动, 而右冠状动脉的灌注通常取决于主动脉与右心室之间的压力差, 在右心室压力增加和心排量降低的情况下, 易发生右心室心肌缺血, 过度充盈的右心室压迫左心室, 导致左心室舒张功能降低, 进一步导致心排血量和氧供减少, 从而诱发右心功能不全、右心衰竭甚至死亡; 同时, 妊娠期高凝状态还加剧了肺动脉栓塞和静脉血栓的风险^[6]。研究显示, 妊娠合并 PAH 患者的病死率高达 33% ~ 56%^[7]。近年来随着医疗水平的提高妊娠合并 PAH 的病死率已降至 11% ~ 33%^[8-9]。

根据 2009 年欧洲心脏协会和欧洲呼吸协会联合发布的 PAH 诊治指南^[10], 本研究从多普勒超声心动图、NT-proBNP 及 hs-TnT 3 个方面对 PPH 进行综合评估。多普勒超声心动图可通过右心三尖瓣反流估测 PASP^[11]。刘东红等^[12]研究发现, 多普勒超声心动图测量的 PASP 与右心导管比较并无差异。PAH 导致的心包积液与心力衰竭 (心衰) 有关, 故心包积液也可作为间接判断患者 PAH 及其预后的指标。且 PAH 患者病死率与心包积液量呈正相关^[13]。B 型脑钠肽 (BNP) 主要是由心室肌细胞合成及分泌, 心室负荷和室壁张力的改变可导致 BNP 水平升高, 故 BNP 或 NT-proBNP 可用于评估 PAH 患者的右心功能、预后及疗效。NT-proBNP ≥ 1 400 ng/L 表明患者预后不良^[14]; NT-proBNP 持续低水平或较之前降低表明患者病情控制良好^[15]。Torbicki 等^[16]研究发现, hs-TnT 也可用于预测 PAH 患者的预后, 且是其预后不良的独立危险因素。

对于妊娠合并 PAH 的患者, 由于妊娠和 PAH 对机体的影响, 故术中选择合适的麻醉方式对于产妇和胎儿生命安全非常重要。有研究对妊娠合并 PAH 的孕妇分别采用腰-硬联合麻醉、硬膜外麻醉和全麻, 观察 3 种麻醉方式对血流动力学和病死率的影响, 结果显示, 3 种麻醉方式孕妇病死率比较差异无统计学意义, 但全麻组患者术后肺动脉收缩压升高更多, 且术后机械通气时间、入住 ICU 时间和住院时间均延长^[17]。麻醉方式 (全身麻醉或椎管内麻醉) 选择的基本原则是根据肺动脉压水平、患者基本情况和麻醉方式对产妇肺循环、体循环血流动力学及对胎儿的影响来决定^[18-19]。一般来说, 对于心肺功能不良、凝血功能异常、椎管内麻醉不配合的产妇多选用全身麻醉^[20]。本例为了更好地管理产妇产中血压和消除术中紧张情绪, 故选择了全身麻醉。

前列地尔是花生四烯酸的衍生物之一。Haché 等^[21]研究发现,前列地尔可相对选择性扩张肺血管,从而有效降低肺动脉压,防止肺损伤。前列地尔不仅可降低肺动脉压,而且可有效抑制炎症介质的释放,调节炎症反应^[22]。贝前列素是前列环素的衍生物之一。前列地尔主要通过与其受体结合,从而升高细胞内的环磷酸腺苷,进而达到扩张血管的作用。Barst 等^[23]研究表明,贝前列素短期内可有效治疗 PAH,但长期疗效还不明确。阿托伐他汀是羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,因其能降低血浆中的胆固醇和脂蛋白水平,减少低密度脂蛋白的生成,故主要用于高胆固醇血症、高脂血症等的治疗。此外,阿托伐他汀还具有改善血管内皮细胞功能、抗炎及抑制血小板聚集的作用^[24]。阿托伐他汀扩张肺血管和改善肺血管重构方面的主要机制是增加血管内皮细胞一氧化氮合酶(NOS)的生成,抑制 Rho 激酶的生成和活性及肺组织肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白 1 等的水平。郑泽琪等^[25]的研究表明,阿托伐他汀可有效降低肺动脉压及肺血管阻力,联合西地那非可更好地发挥上述作用。

综上所述,在以后的 PPH 诊疗过程中,要根据指南从多个方面进行诊断和预后评估;术中要选择合适的麻醉方式以便更好地维持血压的稳定;术后治疗过程中要联合用药,从而更有效地降低和控制肺动脉压。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 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. DOI: 10.1016/s0735-1097(98)00162-4.
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL registry [J]. *Chest*, 2010, 137 (2): 376-387. DOI: 10.1378/chest.09-1140.
- 孙衍庆. 现代胸心外科学 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2000: 1034-1035.
Sun YQ. Modern thoracic and cardiac surgery [M]. Beijing: Military Science Publishing House, 2000: 1034-1035.
- 汪敏, 黄引平, 许张晔, 等. 妊娠合并重度肺动脉高压 28 例临床分析 [J]. *实用妇产科杂志*, 2012, 28 (4): 274-277. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6946.2012.04.014.
Wang M, Huang YP, Xu ZY, et al. Clinical analysis of 28 pregnant women with severe pulmonary hypertension [J]. *J Pract Obstet Gynecol*, 2012, 28 (4): 274-277. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6946.2012.04.014.
- 乐杰. 妇产科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 139.
Le J. Obstetrics and gynecology [M]. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 139.
- 王艳双, 刘亚光, 车昊, 等. 妊娠合并肺动脉高压患者行剖宫产围术期稳定血流动力学麻醉干预与性激素水平的研究 [J]. *心血管病杂志*, 2017, 36 (2): 114-118. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2017.02.010.
Wang YS, Liu YG, Che H, et al. Analysis of sex hormone concentrations and the anesthesia intervention of stabilization hemodynamic in patients with pulmonary arterial hypertension diseases during cesarean section [J]. *J Cardiovasc Pulm Dis*, 2017, 36 (2): 114-118. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2017.02.010.
- 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn597.
- Jais X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era [J]. *Eur Respir J*, 2012, 40 (4): 881-885.
- Curry RA, Fletcher C, Gelson E, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy—a review of 12 pregnancies in nine women [J]. *BJOG*, 2012, 119 (6): 752-761.
- Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2009, 34 (6): 1219-1263. DOI: 10.1183/09031936.00139009.
- Klings ES, Farber HW. Current management of primary pulmonary hypertension [J]. *Drugs*, 2001, 61 (13): 1945-1956. DOI: 10.2165/00003495-200161130-00005.
- 刘东红, 陆堃, 林红, 等. 多普勒超声心动图在诊断原发性肺动脉高压的应用 [J]. *中国医学影像技术*, 2004, 20 (4): 547-549. DOI: 10.3321/j.issn:1003-3289.2004.04.021.
Liu DH, Lu K, Lin H, et al. Diagnosing primary pulmonary hypertension with Doppler echocardiography [J]. *Chin J Med Imag Technol*, 2004, 20 (4): 547-549. DOI: 10.3321/j.issn:1003-3289.2004.04.021.
- Fenstad ER, Le RJ, Sinak LJ, et al. Pericardial effusions in pulmonary arterial hypertension: characteristics, prognosis, and role of drainage [J]. *Chest*, 2013, 144 (5): 1530-1538. DOI: 10.1378/chest.12-3033.
- Ghio S, Klersy C, Magrini G, et al. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 140 (3): 272-278. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.11.051.
- 杨生岳, 戴胜利, 黄宁侠. 肺动脉高压的肺功能改变及临床预后后的评估 [J/CD]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2016, 9 (3): 239-243. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2016.03.001.
Yang SY, Dai SG, Huang NX. Changes of the lung function of pulmonary artery hypertension and clinical prognosis evaluation [J/CD]. *Chin J Lung Dis (Electronic Edition)*, 2016, 9 (3): 239-243. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2016.03.001.
- Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension [J]. *Circulation*, 2003, 108 (7): 844-848. DOI: 10.1161/01.CIR.0000084544.54513.E2.
- 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 [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15 (6): 4731-4736. DOI: 10.3892/etm.2018.5996.
- Idrees MM, Swiston J, Nizami I, et al. Saudi Guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: medical and surgical management for pulmonary arterial hypertension [J]. *Ann Thorac Med*, 2014, 9 (Suppl 1): S79-91. DOI: 10.4103/1817-1737.134043.
- Wise RA, Polito AJ, Krishnan V. Respiratory physiologic changes in pregnancy [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2006, 26 (1): 1-12. DOI: 10.1016/j.iaac.2005.10.004.
- Ma L, Liu W, Huang Y. Perioperative management for parturients with pulmonary hypertension: experience with 30 consecutive cases [J]. *Front Med*, 2012, 6 (3): 307-310. DOI: 10.1007/s11684-012-0209-3.
- Haché M, Denault A, Bélisle S, et al. Inhaled epoprostenol (prostacyclin) and pulmonary hypertension before cardiac surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 125 (3): 642-649. DOI: 10.1067/jtc.2003.107.
- 邢泉生, 孙波. PGE1 与 NO 对先天性心脏病术后肺动脉高压疗效的对比研究 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2002, 18 (3): 161-164. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2002.03.013.
Xing QS, Sun B. Intravenous prostaglandin E1 versus inhaled nitric oxide in management severe pulmonary hypertension associated with congenital heart defects after cardiac surgery [J]. *Chin J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 18 (3): 161-164. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2002.03.013.
- Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41 (12): 2119-2125. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00463-7.
- 牛燕燕. 阿托伐他汀在肺动脉高压中的研究 [J]. *心血管病学进展*, 2012, 33 (3): 367-371. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2012.03.025.
Niu YY. Atorvastatin in pulmonary hypertension [J]. *Adv Cardiovasc Dis*, 2012, 33 (3): 367-371. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2012.03.025.
- 郑泽琪, 李宾公, 王梦洪, 等. 阿托伐他汀联合西地那非治疗肺动脉高压的临床研究 [J]. *临床心血管病杂志*, 2011, 27 (5): 352-354. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1439.2011.05.010.
Zheng ZQ, Li BG, Wang MH, et al. Effect of atorvastatin, sildenafil and their combination on pulmonary arterial hypertension [J]. *J Clin Cardiol*, 2011, 27 (5): 352-354. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1439.2011.05.010.