

doi: 10.16118/j.1008-0392.2019.01.019

· 临床研究 ·

## 特发性与先心病相关性肺动脉高压患者 小气道功能差异的比较研究

吴琼, 姜蓉, 宫素岗, 刘锦铭

(同济大学附属上海市肺科医院肺循环科, 上海 200433)

**【摘要】目的** 比较特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)与先天性心脏病相关性肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease, PAH-CHD)患者小气道功能的差异。**方法** 50例确诊为IPAH的患者、44例PAH-CHD患者及24位健康人群(对照组),进行常规肺功能检查(pulmonary function test, PFT)及脉冲振荡肺功能(impulse oscillometry lung function, IOS)检查,分析IPAH与PAH-CHD患者肺功能小气道变化特点。**结果** 与健康对照组相比,IPAH和PAH-CHD患者外周小气道阻力参数,如75%肺活量时的最大呼气流量占预计值百分比(MEF<sub>25%</sub> pred)、50%肺活量时的最大呼气流量占预计值百分比(MEF<sub>50%</sub> pred)、25%肺活量时的最大呼气流量占预计值百分比(MEF<sub>75%</sub> pred)、最大呼气中期流速占预计值百分比(MMEF<sub>75/25%</sub> pred)均降低,ΔR5-R20均升高。与IPAH患者相比,PAH-CHD患者病程更长,确诊年龄更年轻,血流动力学更差,小气道功能损害更严重,PFT检测显示MEF<sub>25%</sub> pred、MEF<sub>50%</sub> pred、MEF<sub>75%</sub> pred、MMEF<sub>75/25%</sub> pred减退更显著。IOS检查发现PAH-CHD患者小气道阻力参数X5较IPAH患者显著升高[1.4(1.1, 2.1) vs 1.2(0.8, 1.6),  $P < 0.05$ ]。亚组分析发现,PAH-CHD患者有无手术矫正史,对其小气道功能无明显影响。**结论** 与IPAH患者相比,PAH-CHD患者确诊PAH时平均年龄更年轻,血流动力学参数更差,小气道功能损害更明显。

**【关键词】** 特发性肺动脉高压;先天性心脏病相关性肺动脉高压;脉冲振荡肺功能;血流动力学

**【中图分类号】** R543.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-0392(2019)01-0098-07

### Differences in peripheral small airway dysfunction between idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease

WU Qiong, JIANG Rong, GONG Su-gang, LIU Jin-ming

(Dept. of Cardiopulmonary Circulation, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China)

**【Abstract】Objective** To investigate the differences in peripheral small airway dysfunction between idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease (PAH-CHD). **Methods** Impulse oscillometry lung function (IOS) and pulmonary function testing (PFT) were performed in 50 IPAH, 44 PAH-CHD patients and 24 healthy controls to explore the differences of peripheral small airway dysfunction

收稿日期: 2018-07-17

基金项目: 国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心课题(ZX-01-C2016144);上海市科学技术委员会自然科学基金(16ZR1429000);国家自然科学基金青年项目(81700045)

作者简介: 吴琼(1984—),女,硕士.E-mail: wuqiong0512@sohu.com

通信作者: 刘锦铭.E-mail: jinmingliu@tongji.edu.cn

among groups. **Results** Compared with control group, peripheral airway function was impaired in IPAH and PAH-CHD patients with decreased value of  $MEF_{25\%}$  pred,  $MEF_{50\%}$  pred,  $MEF_{75\%}$  pred,  $MMEF_{75/25\%}$  pred and increased value of  $\Delta R5-R20$ . Compared with IPAH patients, PAH-CHD patients were younger and had more serious pulmonary vessel resistance and mean pulmonary arterial pressure. PAH-CHD patients had significantly impaired peripheral small airway function with decreased  $MEF_{25\%}$  pred,  $MEF_{50\%}$  pred,  $MEF_{75\%}$  pred,  $MMEF_{75/25}$ , as evaluated by PFT, and increased X5 values as measured by IOS (all  $P < 0.05$ ). Subgroup analysis revealed that there were no significant differences in peripheral small dysfunction between PAH-CHD patients with or without operation. **Conclusion** Compared with IPAH, PAH-CHD patients are younger, but have worse hemodynamics and peripheral airway function.

**【Key words】** idiopathic pulmonary arterial hypertension; pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease; impulse oscillometry lung function; hemodynamics.

特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)是以肺血管阻力进行性升高,原因不明的一类肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH),最终导致右心功能衰竭及死亡<sup>[1-2]</sup>。先天性心脏病相关PAH(PAH associated with congenital heart disease, PAH-CHD)由体-肺分流型引起的肺动脉压升高最为常见<sup>[3]</sup>。

由于肺血管与外周气道解剖关系毗邻,PAH其病理生理变化会影响外周气道的结构和功能,进而导致肺功能检查上出现相应的改变<sup>[4]</sup>。随着肺血管疾病进展,可逐渐呈现出限制性、阻塞性、混合性肺通气功能障碍及气道阻力异常。Liu等<sup>[5]</sup>研究发现,不同类型PAH,例如IPAH、PAH-CHD患者存在外周小气道阻力异常的现象,但并未系统全面比较这两种类型PAH患者外周小气道功能损害程度差异。因此推测,IPAH与PAH-CHD患者病理生理机制不同,因此外周小气道功能可能存在差异。脉冲振荡肺功能(impulse oscillometry lung function, IOS)是一种测定呼吸阻抗的新方法,可以区分气道阻塞发生的部位、严重程度及呼吸动力学特征,与PFT结合可以更好地评价小气道病变的程度及部位<sup>[6]</sup>。PFT检测中的25%肺活量时的最大呼气流速( $MEF_{75}$ )、50%肺活量时的最大呼气流速( $MEF_{50}$ )、75%肺活量时的最大呼气流速( $MEF_{25}$ )、最大呼气中期流速( $MMEF_{75/25}$ )及IOS中的振荡频率为5 Hz和20 Hz时气道阻力差值/振荡频率为20 Hz时的气道阻力( $\Delta R5-R20$ )、振荡频率在5 Hz的肺弹性阻力(X5)、电抗面积(AX)都是评价小气道

功能的应用较为广泛的参数。本研究利用PFT及IOS对IPAH、PAH-CHD患者外周小气道功能进行系统全面的评估,旨在研究不同病理生理机制下两种不同类型PAH患者外周小气道功能障碍的差异,全面了解患者的呼吸功能状态,从而为临床诊治提供重要参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究回顾性分析2015年5月—2018年2月在同济大学附属上海市肺科医院肺循环科收治的患者共94例,其中包括IPAH50例及PAH-CHD44例。PAH-CHD组已行或未行手术矫正者分别为21例、23例,其中房间隔缺损14例、室间隔缺损13例、动脉导管未闭13例、肺静脉异位引流1例,肺动脉缺如1例,完全性心内膜垫缺如1例。所有IPAH及PAH-CHD患者均经右心导管检查术(right heart catheterization, RHC)确诊,同时选取24例无心、肺疾病的同年龄段健康检查者作为正常对照组。本研究获得同济大学附属上海市肺科医院伦理委员会的批准。

### 1.2 入选及排除标准

入选标准:(1)根据2015年欧洲心脏学会PAH指南中有关IPAH以及PAH-CHD的诊断规范入选IPAH和PAH-CHD患者<sup>[7]</sup>;(2)符合RHC诊断PAH的标准<sup>[8]</sup>:静息状态下测得肺动脉平均压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP)  $\geq 25$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),肺小动脉楔压(pulmonary

arterial wedge pressure, PAWP) $<15$  mmHg,肺血管阻力(pulmonary vessel resistance, PVR) $\geq 3$  Wood units;  
(3) 具有完整的临床资料、RHC、PFT 及 IOS 检查数据。

排除标准:(1) 根据 2015 年欧洲心脏学会 PAH 诊断指南<sup>[8]</sup>,排除第一大类中其他因素导致 PAH(结缔组织疾病,遗传性出血性毛细血管扩张症,减肥药,血吸虫,门脉高压等),排除左心疾病相关、呼吸疾病相关、慢性血栓栓塞性相关及其他多因素所致 PAH。(2) 临床基线评估资料、肺功能检查及血流动力学检查数据不完整者。

根据有无手术矫正史将 PAH-CHD 进行分组,进行亚组分析。

### 1.3 方法

1.3.1 PFT 检测 采用德国 Jaeger 公司肺功能仪(Masterscreen Body-PFT)进行测定,受试者至少完成 3 次标准呼吸动作,各项参数变异率 $<5\%$ ,并取其最佳值。主要测定参数包括:第 1 秒用力呼气量( $FEV_1$ )、用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气量占肺总量比值( $FEV_1/FVC$ )、 $MEF_{25}$ 、 $MEF_{50}$ 、 $MEF_{75}$ 、 $MMEF_{75/25}$ 、残气量(RV)、肺总量(TLC)、残总比( $RV/TLC$ )、深吸气量(IC)以及各指标占预计值的百分比(实/预%),各项指标预计值参照钟南山推荐的标准公式<sup>[9]</sup>。

1.3.2 IOS 检测 被检者放松取坐位,含口器,上鼻夹,手压颊部,头稍上抬,颈伸直,自然呼吸 45 s 测定呼吸阻抗基础值。测定指标包括脉冲频率 5、20 Hz 下的气道黏性阻力( $R_5$ 、 $R_{20}$ )、 $X_5$ 、 $\Delta R_5$ 、 $R_{20}$ 、 $AX$ 。

1.3.3 RHC、及肺动脉造影检查 所有患者均按照标准方案进行静息状态下 RHC 及肺动脉造影检查<sup>[10-11]</sup>,采用 4 腔或 6 腔 Swan-Ganz 漂浮导管(Edwards Lifesciences Co.Ltd, USA),经左前臂静脉或右颈内静脉或左锁骨下静脉入路分别测定血液动力学参数,包括 PVR、mPAP、PAWP、心输出量(cardiac output, CO)及右心房压(right atrial pressure, RAP)。其中 IPAH 患者及 PAH-CHD 已行手术矫正者,其 CO 使用热稀释法,至少测量 3 次取其平均值。PAH-CHD 未行手术矫正者,采用 Fick 法进行心输出量,然后计算 PVR、 $Q_p/Q_s$  等<sup>[7]</sup>。PVR 通过标准公式计算获得:  $PVR = (mPAP -$

$PAWP)/CO$ <sup>[7]</sup>。对 PAH-CHD 未行手术矫正患者,计算肺循环血流量/体循环血流量比值( $Q_p/Q_s$ ),  $Q_p/Q_s = (\text{主动脉血氧饱和度} - \text{混合体静脉血氧饱和度}) / (\text{肺静脉血氧饱和度} - \text{肺动脉血氧饱和度})$ 。

被检查行 PFT 及 IOS 检测前,需在肺功能室休息 10 min 后,行 IOS 及 PFT 检测,IOS 检查前需平静休息避免用力呼吸造成气道紧张从而影响 IOS 测定结果。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析。服从正态分布的计量资料,表示为  $\bar{x} \pm s$ ,两组之间比较采用 Student's *t* 检验;不服从正态分布的计量资料,以中位数(四分位间距)表示,两组之间比较采用非参数检验(Mann-Whitney *U*);分类资料采用构成比表示,组间采用  $\chi^2$  检验。三组以上符合正态分布的计量资料,采用方差(ANOVA)分析;不符合正态分布,采用非参数检验(Kruskal-Wallis)。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线及血流动力学资料比较

本研究共入选 50 例 IPAH、44 例 PAH-CHD 患者以及 24 例正常对照组。其中 PAH-CHD 患者较 IPAH 患者确诊 PAH 时年龄更年轻( $P < 0.05$ ),病程更长( $P < 0.05$ ),但血流动力学更差,其中 mPAP 较高( $P < 0.001$ )、PAWP 较高( $P < 0.05$ )、RAP 较高( $P < 0.001$ ),CO 差异无统计学意义。本研究入组的 IPAH 患者年龄 25~77 岁。PAH-CHD 患者年龄 17~79 岁;其中已行先天性心脏病手术矫正治疗者最小 17 岁,最大 79 岁,未行先天性心脏病手术矫正治疗者最小 19 岁,最大 73 岁。所有患者均予以吸氧、利尿、强心、肺动脉高压的靶向药物治疗。患者肺部影像学提示,主肺动脉及肺门动脉扩张,伴外周肺血管稀疏。IPAH 及 PAH-CHD 患者的性别构成比、身高、体质量差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 IPAH 与 PAH-CHD 患者小气道功能结果比较

与健康对照组相比,IPAH 和 PAH-CHD 患者外周小气道阻力参数, $MEF_{25\%}$  预计值、 $MEF_{50\%}$  预计值、 $MEF_{75\%}$  预计值、 $MMEF_{75/25\%}$  预计值以及  $\Delta R_5$ - $R_{20}$  等均显著升高(均  $P < 0.05$ ),见表 1。与 IPAH 患者相

比, PAH-CHD 组患者 PFT 检测中反映外周小气道值、MMEF<sub>75/25%</sub> 预计值显著降低(均  $P < 0.05$ ), 而经的参数 MEF<sub>25%</sub> 预计值、MEF<sub>50%</sub> 预计值、MEF<sub>75%</sub> 预计 IOS 检测的 X5 显著升高( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 IPAH 与 PAH-CHD 患者 PFT 及 IOS 参数比较  
Tab.1 Comparison of PFT and IOS parameters between IPAH and PAH-CHD patients

项目	正常对照组( $n=24$ )	IPAP 组( $n=50$ )	PAH-CHD 组( $n=44$ )	$P_1$	$P_2$
身高/cm	161.2±7.1	159.0±6.8	160.2±8.1	0.214	0.552
男/女	10/14	14/36	12/32	—	—
体质量/kg	60.1±7.6	59.5±8.5	55.7±10.2	0.768	0.051
年龄/岁	37.9±13.7	47.7±16.2	36.5±16.2*	0.009	0.613
病程/年	—	1.7±0.5	36.5±16.2**	—	—
血流动力学参数					
PVR/wood units	—	9.3(5.6, 14.3)	11.8(8.9, 16.6)	—	—
mPAP/mmHg	—	49.5(37.5, 59.0)**	65.0(53.5, 82.5)	—	—
PAWP/mmHg	—	7.0(3.8, 8.0)*	7.2(6.0, 9.0)	—	—
CO <sup>s</sup> /(L·min <sup>-1</sup> )	—	4.2(3.5, 5.0)	5.0(3.4, 6.2)	—	—
RAP/mmHg	—	3.0(2.0, 6.0)	6.0(5.0, 6.5)**	—	—
PFT					
FVC %pred	93.1(86.0, 100.8)	81.5(69.9, 91.0)	75.1(66.7, 86.1)	0.001	<0.001
FEV <sub>1</sub> /FVC %pred	91.2(82.2, 98.6)	92.8(89.6, 97.4)	91.9(86.4, 96.2)	0.246	0.985
FEV <sub>3</sub> /FVC %pred	98.6(97.1, 99.9)	97.5(95.5, 100.5)	97.4(95.1, 98.9)	0.241	0.062
IC %pred	92.1(75.7, 107.0)	88.2(76.3, 100.2)	82.8(67.2, 88.2)*	0.488	0.011
MEF <sub>25%</sub> pred	80.7(68.1, 95.1)	48.1(36.7, 57.8)	38.4(26.2, 54.4)*	<0.001	<0.001
MEF <sub>50%</sub> pred	92.1(80.9, 103.8)	68.1(52.0, 68.1)	55.0(42.5, 70.4)*	<0.001	<0.001
MEF <sub>75%</sub> pred	91.4(84.8, 99.7)	75.4(63.5, 91.5)	67.1(50.5, 78.9)*	<0.001	<0.001
MMEF <sub>75/25%</sub> pred	79.1(68.0, 92.6)	50.5(41.4, 65.9)	45.6(34.6, 53.8)*	<0.001	<0.001
TLC %pred	97.5(93.1, 106.2)	90.2(84.8, 106.7)	90.4(84.1, 98.8)	0.086	0.010
RV/TLC %pred	39.8(28.8, 103.2)	121.7(112.3, 138.5)	142.2(131.3, 155.6)**	<0.001	<0.001
IOS					
R5 %pred	94.1(83.3, 103.8)	116.6(98.5, 144.6)	125.6(110.7, 154.2)	<0.001	<0.001
R20 %pred	91.4(77.2, 98.8)	113.1(92.1, 126.8)	118.4(95.3, 141.7)	<0.001	<0.001
R5-R20 %pred	8.4±12.5	13.5±18.4	22.7±32.8	0.257	0.144
ΔR5-R20 %	14.6(11.9, 18.1)	19.5(10.5, 29.5)	21.3(21.3, 21.3)	0.048	<0.001
AX/(cmH <sub>2</sub> O·L <sup>-1</sup> )	7.8(7.7, 8.0)	5.9(3.3, 11.3)	10.32(9.9, 10.3)	0.214	<0.001
X5/[cmH <sub>2</sub> O(L·S) <sup>-1</sup> ]	1.0(0.6, 1.4)	1.2(0.8, 1.6)	1.4(1.1, 2.1)*	0.180	0.003

病程: 患者出现 PAH 临床症状至行右心导管确诊的时间, 其中 PAH-CHD 病程为患者出生至行右心导管确诊的时间; \* IPAP 组与 PAH 组。\$: IPAH 或 PAH-CHD 已行矫正术者采用热稀释法, 而未行手术矫正治疗者采用 Fick 法计算; —表示数据缺如; IPAP 组与 PAH-CHD 组相比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ;  $P_1$  为 IPAP 组与正常对照组相比;  $P_2$  为 PAH-CHD 组与正常对照组相比; 1 mmHg=0.133 kPa, 1 cmH<sub>2</sub>O= kPa

### 2.3 根据 PAH-CHD 有无手术矫正治疗史进行亚组分析结果

44 例 PAH-CHD 患者中, 已行先天性心脏病手术矫正治疗者 21 例(47.7%), 未行手术矫正治疗者 23 例(52.3%)。与 IPAH 患者相比, 已行手术矫正治疗的 PAH-CHD 患者中 MEF<sub>25%</sub> 预计值、MEF<sub>50%</sub> 预计值、MEF<sub>75%</sub> 预计值显著降低(均  $P < 0.05$ ), RV/

TLC% 预计值显著增高; 与 IPAH 患者相比, 未行手术矫正治疗的 PAH-CHD 患者 MEF<sub>50%</sub> 预计值、MEF<sub>75%</sub> 预计值显著降低, RV/TLC% 预计值显著增高, 差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。PAH-CHD 中 有无手术矫正治疗的两组患者, 其 PFT 及 IOS 检查中代表通气功能及气道阻力的参数差异均无统计学意义, 见表 2。

表 2 IPAH 与亚组分 PAH-CHD 患者 PFT 及 IOS 参数比较  
Tab.2 Comparison of PFT and IOS parameters between IPAH and PAH-CHD subgroup patients

项目	IPAP 组(n=50)	PAH-CHD 已行手术 矫正组(n=21)	PAH-CHD 未行手术 矫正组(n=23)	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
身高/cm	159.0±6.8	160.2±8.1	160.0±8.4	0.589	0.604
男/女	14/36	4/17	8/15	—	—
体质量/kg	59.5±8.5	54.9±10.2	56.5±10.4	0.078	0.230
年龄/岁	47.7±16.2	32.7±14.8*	39.0±16.8	<0.001	0.018
血流动力参数					
PVR/wood units	9.3(5.6,14.3)	12.9(10.7,20.1)	11.8(4.8,14.8)	0.009	0.357
mPAP/mmHg	49.5(37.5,59.0)	65.0(57.6,78.5)	57.6(47.3,84.5)	<0.001	0.008
PAWP/mmHg	7.0(3.8,8.0)	7.2(6.0,9.5)	7.2(7.0,9.0)	0.142	0.092
CO/(L·min <sup>-1</sup> )	4.2(3.5,5.0)	4.8(3.6,5.3)	5.0(3.1,7.6)	0.370	0.080
RAP/mmHg	3.0(2.0,6.0)	6.0(5.0,7.0)	6.0(4.0,6.0)	0.006	0.038
Qp/Qs	—	—	1.54±0.82	—	—
PFT					
FVC %pred	81.5(69.9,91.0)	72.8(65.5,80.5)	78.7(67.1,88.4)	0.065	0.508
FEV <sub>1</sub> /FVC %pred	92.8(90.0,97.4)	91.3(87.5,98.2)	92.7(85.7,94.3)	0.395	0.200
FEV <sub>3</sub> /FVC %pred	97.5(95.5,100.5)	97.5(95.3,98.8)	97.2(94.6,99.8)	0.705	0.695
IC %pred	88.2(76.3,100.2)	84.7(69.3,92.8)	77.9(66.4,86.1)	0.157	0.022
MEF <sub>25%</sub> pred	48.1(36.7,57.8)	35.1(24.3,54.2)	39.7(31.0,55.5)	0.043	0.147
MEF <sub>50%</sub> pred	68.1(52.0,68.1)	46.7(36.0,76.2)	56.7(48.9,67.5)	0.024	0.014
MEF <sub>75%</sub> pred	75.4(63.5,91.5)	63.4(47.8,78.6)	67.5(54.0,79.0)	0.027	0.008
MMEF <sub>75/25%</sub> pred	50.5(41.4,65.9)	39.4(30.3,58.1)	48.0(37.2,53.5)	0.072	0.065
TLC %pred	90.2(84.8,106.7)	89.5(80.4,97.2)	92.2(86.3,100.5)	0.252	0.905
RV/TLC %pred	121.7(112.3,138.5)	144.1(126.9,162.0)	138.2(131.0,154.6)	0.002	0.006
IOS					
R5 %pred	116.6(98.5,144.6)	122.8(110.8,163.6)	127.0(110.4,153.9)	0.313	0.219
R20 %pred	113.1(92.1,126.8)	126.2(92.0,147.3)	111.8(96.0,136.7)	0.234	0.808
R5-R20 %pred	13.5±18.4	25.7±40.8	21.8±24.0	0.919	0.157
ΔR5-R20 %	19.5(10.5,29.5)	21.3(21.3,21.3)	21.3(21.3,21.3)	0.227	0.220
AX/(cmH <sub>2</sub> O·L <sup>-1</sup> )	5.9(3.3,11.3)	10.3(7.6,10.3)	10.3(9.7,10.3)	0.211	0.164
X5/[cmH <sub>2</sub> O/(L·S) <sup>-1</sup> ]	1.2(0.8,1.6)	1.3(1.1,2.1)	1.5(1.1,2.2)	0.126	0.044

\* PAH-CHD 有手术矫正史 vs PAH-CHD 患者无手术矫正史, P<0.05。\$: IPAH 或 PAH-CHD 已行矫正术者采用热稀释法, 而未行手术矫正治疗者采用 Fick 法计算。P<sub>1</sub> 为 IPAP 组与 PAH-CHD 已行手术矫正组相比; P<sub>2</sub> 为 IPAP 组与 PAH-CHD 未行手术矫正组相比; 1 mmHg=0.133 kPa, 1 cmH<sub>2</sub>O= kPa

### 3 讨 论

本研究通过对 IPAH 和 PAH-CHD 患者小气道功能进行系统全面的分析发现, 与正常人群相比, IPAH 及 PAH-CHD 患者均出现小气道功能受损, 且 PAH-CHD 患者尤为明显。有无手术矫正治疗可能对 PAH-CHD 患者小气道功能没有显著的影响。

PAH 患者肺功能早期可表现为限制性通气功能障碍, 继而出现阻塞性及混合性通气功能障碍<sup>[12]</sup>。PAH 所导致的肺功能异常相关机制至今尚未完全阐明。可能是因为肺血管和外周气道解剖关

系毗邻, PAH 时由于肺部血管的扩张、血管平滑肌张力增加和(或)增殖均可影响小气道的功能<sup>[12-13]</sup>。

Inscore 等<sup>[14]</sup>、Lai 等<sup>[15]</sup>分别对慢性缺氧性 PAH 动物模型及野百合碱诱发的 PAH 模型进行研究, 实验结果发现, 肺血管结构改变也可侵犯小气道, 从而造成呼吸功能的异常。另外由于 PAH 患者体内内皮素 1 水平升高, 除可引起肺血管细胞增殖外, 还可促进支气管平滑肌细胞增殖和成纤维细胞增殖, 导致外周小气道阻塞<sup>[16]</sup>。

有研究指出小气道是 PAH 气流受限的主要部位。小气道指的是在吸气情况下内径<2 mm 的气

道,具有很大的总横截面积,阻力仅占据气道所有阻力的 20%,其气流较为缓慢,能够使得气流分布均匀<sup>[17]</sup>。小气道病变能够导致气道阻塞及气流受限,当小气道早期病变时,一般不会发生症状及体征的变化,故漏诊率较高。既往研究表明,PFT 检测中的  $MEF_{75}$ 、 $MEF_{50}$ 、 $MEF_{25}$ 、 $MMEF_{75/25}$  是评价小气道功能的应用较为广泛的参数,反映呼气中、后期的流量/流速受限,是气道阻塞的早期表现,可用来判断小气道是否发生病变<sup>[5]</sup>。IOS 参数中 R 为呼吸阻抗中的粘性阻力部分,成为阻抗;X 为呼吸阻抗中的弹性阻力和惯性阻力之和,成为电抗;R5 为总呼吸阻力,包括气道、肺组织和胸廓的粘性阻力(其中主要是气道),在预计值的 150%以内为正常;R20 为中心气道阻力,在预计值的 150%以内为正常;R5-R20 为周围粘性阻力,在预计值的 150%以内为正常;X5 为周边弹性阻力, $X5 < [ \text{预计值} - 0.2 \text{kPa} / (\text{L} \cdot \text{s}) ]$  为异常。本研究发现,与健康对照组相比,IPAH 和 PAH-CHD 患者  $MEF_{25\%}$  预计值、 $MEF_{50\%}$  预计值、 $MEF_{75\%}$  预计值、 $MMEF_{75/25\%}$  预计值以及  $\Delta R5-R20$  等均升高,这既与前期研究结果相符<sup>[5]</sup>,也同样提示此两种类型 PAH 较健康人群相比,其小气道功能明显减退。

此外,与 IPAH 患者相比,PAH-CHD 患者  $MEF_{25\%}$  预计值、 $MEF_{50\%}$  预计值、 $MEF_{75\%}$  预计值、 $MMEF_{75/25\%}$  预计值显著降低,而 X5 明显升高,提示 PAH-CHD 患者小气道功能较 IPAH 患者减退更明显。

PAH-CHD 是指由体-肺分流型 CHD 所引起的 PAP 升高,其患病率约  $(1.6 \sim 12.5) / 10^6$ ,成人 CHD 患者有 5% ~ 10% 将会出现 PAH<sup>[19-21]</sup>。PAH-CHD 临床分为艾森曼格综合征、PAH 合并体-肺分流、PAH 合并小型 CHD 和术后 PAH 四类。根据体-肺分流程度,可将 PAH-CHD 分为动力型和阻力型二期。根据 2010 年欧洲心脏病学会成人 CHD 管理指南<sup>[22]</sup>,仍以  $Q_p/Q_s > 1.5$  作为区分动力型和阻力型 PAH 标准,即 PAP 显著升高同时  $Q_p/Q_s < 1.5$  提示患者已进入阻力型 PAH 期。前者患者存在 PAH,但肺血管尚未发生严重病变,关闭缺损之后 PAP 可降到正常。后者患者的肺血管已发生不可逆病变,关闭缺损后,患者 PAP 不能降到正常,或反而升高而出现术后持续性 PAH。从临床分类看,本研究中所入选的 PAH-CHD 患者包括艾森曼格综合征、

PAH 合并体-肺分流及术后 PAH 三类。从分期看,动力型 PAH 有 11 例,阻力型 PAH 有 12 例。本研究中这三种亚类 PAH-CHD 之间小气道功能差异无统计学意义;同样,动力型和阻力型 PAH-CHD 相比较,其小气道功能差异无统计学意义,分析原因可能与病例数太少有关(结果未显示)。在本研究中已行先天性心脏病手术矫正治疗的 PAH-CHD 患者术前及术后的 PFT、IOS 及血流动力学未行相应比较,是因为较多患者是于外院手术后来我院就诊,无法收集术前的相关资料,因此,本研究未能评估先天性心脏病手术矫正是否对小气道有影响。

PAH-CHD 作为毛细血管前 PAH 的一种,却与其它类型 PAH 存在显著差异,主要表现在其它类型 PAH 多以成人发病为主,而 PAH-CHD 患者在婴儿期即存在大量由左向右分流的容量超负荷状况,其肺血管病变更为严重,故肺血管阻力更高,进入到艾森曼格综合征阶段时其右心室已为终生处于体循环压力负荷下而经历了“预处理”。与此相比,IPAH 或继发于肺实质疾病、胶原血管性疾病等 PAH 患者,出生后胚胎期形成的右心室肥厚已经逆转,当出现 PAP 使右心室后负荷再度显著增高时,就容易出现右心室扩张和右心衰竭。艾森曼格综合征患者的预后好于其他类型 PAP 的关键可能就在于其独特的病理生理过程,故本研究中 PAH-CHD 患者的 PVR 尽管远高于 IPAH,但 CO 并未显著恶化,反而更高。此外,本研究中 PAH-CHD 患者其 PVR 比 IPAH 患者显著升高,提示肺血管重构更加明显,同时进一步暗示了毗邻的小气道可能损害更加明显,进而肺功能检测会出现外周小气道相应的变化。

综上所述,与 IPAH 患者相比,PAH-CHD 患者病程更长,确诊时年龄更年轻,PFT 检测显示  $MEF_{25\%}$  预计值、 $MEF_{50\%}$  预计值、 $MEF_{75\%}$  预计值、 $MMEF_{75/25\%}$  预计值减退更显著。IOS 检查发现 PAH-CHD 患者小气道阻力参数 X5 较 IPAH 患者显著升高,提示 PAH-CHD 患者小气道功能异常较 IPAH 患者更加显著。

#### 【参考文献】

- [1] RUBIN L J. Pulmonary arterial hypertension[J]. Proc Am Thorac Soc, 2006,3(1): 111-115.
- [2] RUNO J R, Loyd J E. Primary pulmonary hyperten-

- sion[J]. *Lancet*, 2003,361(9368): 1533 - 1544.
- [ 3 ] 中国医师学会心血管内科医师分会.2015 年先天性心脏病相关性肺动脉高压诊治中国专家共识[J].中国介入心脏病学杂志,2015,23(1): 61 - 69.
- [ 4 ] HOEPER M M, BOGAARD H J, CONDLIFFE ROBIN, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013,62(25 Suppl): 42 - 50.
- [ 5 ] LIU L, LIU W, LIU C H, et al. Study on small airway function in asthmatics with fractional exhaled nitric oxide and impulse oscillometry [J]. *Clin Respir J*, 2018,12(2): 483 - 490.
- [ 6 ] ANDERSON W J, ZAJDA E. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012,109(3): 185 - 189, e2.
- [ 7 ] GALIE N, MARC H, JEAN-LUC V, 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.
- [ 8 ] SIMONNEAU G, IVAN M R, MAURICE B, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009,54(1 Suppl): S43 - 54.
- [ 9 ] ZHENG J, ZHONG N. Normative values of pulmonary function testing in Chinese adults[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2002,115(1): 50 - 54.
- [ 10 ] JIANG R, AIZI-SHENG, JIANG X, et al. Intravenous fasudil improves in-hospital mortality of patients with right heart failure in severe pulmonary hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2015,38(8): 539 - 544.
- [ 11 ] 荆志成,徐希奇,蒋鑫,等.经前臂静脉径路行右心导管检查和肺动脉造影的可行性研究[J].中华心血管病杂志, 2009,37(2): 142 - 144.
- [ 12 ] JING Z C, XU X Q, DAVID B, et al. Pulmonary function testing in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Respir Med*, 2009,103(8): 1136 - 1142.
- [ 13 ] SPIEKERKOEETTER E, FABEL H, HOEPER M M. Effects of inhaled salbutamol in primary pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2002,20: 524 - 528.
- [ 14 ] INSCORE S C, STENMARK K R, ORTON C, et al. Neonatal calves develop airflow limitation due to chronic hypobaric hypoxia [J]. *J Appl Physiol*, 1991,70: 384 - 390.
- [ 15 ] LAI Y L, OLSON J W, GILLESPIE M N. Ventilatory dysfunction precedes pulmonary vascular changes in monocrotaline-treated rats [J]. *J Appl Physiol*, 1991,70: 561 - 566.
- [ 16 ] STEINBACHER M, PFLEGER A, SCHWANTZER G, et al. Small airway function before and after cold dry air challenge in pediatric asthma patients during remission[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2017,52(7): 873 - 879.
- [ 17 ] SORKNESS R L, BLEECKER E R, BUSSE W W, et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation [J]. *J Applied Physiol*, 2008,104(2): 394 - 403.
- [ 18 ] STRANGE G, ROSE M, KERMEEN F, et al. A binational registry of adults with pulmonary arterial hypertension complicating congenital heart disease [J]. *Intern Med J*, 2015,45(9): 944 - 950.
- [ 19 ] GALIE N, MANES A, PALAZZINI M, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome [J]. *Drugs*, 2008,68: 1049 - 1046.
- [ 20 ] 杨国玲,袁平,郭健,等.心肺运动试验参数预测特发性肺动脉高压患者肺血管阻力升高的性别差异[J].同济大学学报(医学版),2018,39(1): 64 - 69.
- [ 21 ] DILLER G P, GATZOULIS M A. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease [J]. *Circulation*, 2007,115: 1039 - 1050.
- [ 22 ] BAUMGARTNER H, BONHOEFFER P, DE GROOT N M, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) [J]. *Eur Heart J*, 2010,31: 2915 - 2957.