

儿童呼吸系统疾病相关肺高压 29例分析

黄丽莲 叶冰冰 苏丹艳 覃敏 庞玉生

【摘要】 目的 分析儿童呼吸系统疾病相关肺高压(PH)的临床特征,提高早期诊治水平。**方法** 收集2011年11月至2020年11月在广西医科大学第一附属医院住院的29例呼吸系统疾病相关PH患儿的资料,对其临床表现、血气分析、胸部CT检查、心脏超声、心导管检查、基因检测、治疗及预后进行总结分析。**结果** <6岁患儿的病因分别为:间质性肺疾病(ILD)6例(40.0%),气道和肺发育异常5例,闭塞性细支气管炎(BO)4例。≥6岁患儿的病因分别为ILD 11例(78.57%),支气管扩张症、BO、支气管哮喘各1例。ILD相关PH患儿共15例,9例针对原发病治疗而治愈,另外6例(中-重度)予靶向药物治疗,无不良反应发生,治愈1例,好转5例,无一例死亡。**结论** 儿童肺部疾病相关PH在学龄儿童以ILD为主,学龄前儿童则以ILD、先天性肺发育异常以及BO多见。轻中度PH治疗原发病可缓解,中重度ILD相关PH,予靶向治疗降低肺动脉压力药物可改善预后。

【关键词】 肺高压 呼吸系统疾病 间质性肺疾病 闭塞性细支气管炎

肺高压(pulmonary hypertension, PH)是多种原因引起肺血管重塑,导致肺循环血压逐渐升高,最终右心功能衰竭甚至死亡。儿童PH发病率极低,对比来自美国、法国、英国、荷兰的研究可见,美国儿童PH发病率最高,每年约为25~33例/100万^[1-4]。Berger等^[5]研究发现,317例PH患儿中,肺部疾病相关PH 42例(13%),最常见的为支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)。儿童肺部疾病相关PH虽少见,但是一旦发生,易导致病情复杂化,继而发展成以肺循环血压升高、致残率和病死率明显升高为特点的临床综合征^[6]。鉴于右心导管检查(right heart catheterization, RHC)在PH诊断中的局限性,本文采用经胸超声心动图(trans-thoracic echocardiography, TTE)测量三尖瓣反流速度(tricuspid regurgitation velocity, TRV)并估测肺动脉收缩压(systolic pulmonary artery pressure, SPAP)作为诊断PH的标准,对29例呼吸系统疾病相关PH患儿的临床资料进行总结分析,以提高对儿童肺部疾病相关PH的

认识和早期诊治水平,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 收集2011年11月至2020年11月在广西医科大学第一附属医院住院的呼吸系统疾病相关PH患儿29例,其中男16例,女13例,年龄1~17岁,其中<6岁15例,≥6岁14例。所有患儿均符合2015年《儿童肺高压诊断与治疗专家共识》中呼吸系统疾病和(或)低氧所致肺动脉高压诊断标准^[7]。排除标准:呼吸系统疾病,如肺部肿瘤、肺栓塞、肺泡毛细血管发育不良、肺静脉闭塞病;系统与代谢性疾病,如朗格汉斯组织细胞增生症、结缔组织病、结节病、原发性血管炎、糖原贮积症、甲状腺疾病、戈谢病、慢性肾功能不全等;先天性心脏病相关PH、特发性PH、新生儿持续性PH、门静脉高压、血吸虫等寄生虫病、HIV感染。本研究通过广西医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准(批准文号:2022-E339-01),所有患儿家属均知情同意。

1.2 方法 收集患儿临床资料,包括性别、年龄、病程、症状、体征、血气分析、胸部CT、TTE、RHC、基因检测结果,治疗方法及转归情况,出院后每3个月随访复查TTE直至监测SPAP正常。

2 结果

2.1 患儿的主要病因及临床表现 间质性肺疾病

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2022.44.21.2021-3220

基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(81660043);广西壮族自治区卫生健康委员会计划课题(Z20180085)

作者单位:530021 南宁,广西医科大学第一附属医院儿科(黄丽莲、叶冰冰、苏丹艳、庞玉生,黄丽莲现在广西壮族自治区妇幼保健院工作);广西壮族自治区妇幼保健院呼吸内科(覃敏)

通信作者:庞玉生, E-mail: pangyush@163.com

(interstitial lung disease, ILD) 15 例 (51.72%), 闭塞性细支气管炎 (bronchiolitis obliterans, BO) 5 例, 先天性肺发育异常 4 例。<6 岁患儿前 3 位病因分别为: ILD 6 例 (40.0%), 气道和肺发育异常 5 例, BO 4 例; ≥6 岁患儿 ILD 11 例 (78.57%), 支气管扩张症、BO、支气管哮喘各 1 例。合并下呼吸道感染 19 例, 其中重症肺炎 6 例。最常见的症状是活动后气促 25 例 (86.21%), 其次是咳嗽 24 例 (82.76%)、乏力 12 例 (41.38%)、生长发育受限 4 例 (13.79%)、胸闷 3 例 (10.34%); 体征以紫绀居多, 有 8 例 (27.59%), 继而是杵状指 7 例 (24.14%), 肝肿大、双下肢水肿分别为 3 例 (10.34%)。

2.2 患儿的血气分析结果 行血气分析的患儿 20 例, 其中 14 例患儿鼻导管吸氧、2 例呼吸机辅助通气下采血。pH 值 7.33 ± 0.10 , PaO_2 (70.25 ± 24.58) mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$), PaCO_2 (55.20 ± 26.03) mmHg, 氧合指数 280.20 ± 115.23 。

2.3 患儿胸部 CT、RHC、心脏超声检查结果 29 例患儿的肺部 CT 改变主要是斑片影 22 例 (75.86%), 磨玻璃影 13 例 (44.83%), 纤维条索影 5 例 (17.24%)。仅 1 例 15 岁男性患儿行 RHC, 术前 TTE 估测 SPAP 83 mmHg, 术中 RHC 测得 SPAP 90 mmHg、平均肺动脉压 (mean pulmonary artery pressure, mPAP) 66 mmHg、肺血管阻力指数 26.9 wood U/m^2 。29 例患儿经 TTE 检查, 左心室舒张末期内径 (33.28 ± 7.63) mm, 左心室收缩末期内径 (20.21 ± 5.11) mm, 右心室内径 (17.45 ± 7.36) mm, 右心室流出道内径 (22.14 ± 7.89) mm, 肺动脉内径 (19.24 ± 6.41) mm, TRV (3.40 ± 0.61) m/s, 估测的 SPAP 为 $36 \sim 104$ (56.86 ± 18.06) mmHg; 轻度 PH 14 例, 中度 PH 6 例, 重度 PH 9 例。

2.4 患儿基因检测结果 行全外显子基因检测 4 例。例 1 男, 9 岁, 原发病为哮喘合并慢性鼻窦炎。例 2 女, 11 岁, 外源性过敏性肺炎、先天性肺发育异常合并重度营养不良。例 3 男, 1 岁, 先天性中枢性低通

气综合征, 3 月龄时继发 PH。例 4 女, 2 岁, 原发病为 ILD。4 例患儿的基因突变类型见表 1。

2.5 治疗与转归 29 例患儿均予原发病治疗, 治愈 19 例, 好转 8 例, 死亡 2 例, 治愈率为 65.52%, 有效率 93.10%, 病死率 6.90%。6 例中-重度 ILD 相关 PH 患儿加靶向药物治疗, 3 例予波生坦 (商品名: 全可利, 规格: 32 mg/片, 国药准字: H20190051, 瑞士 Actelion Pharmaceuticals 公司) 2 mg/kg、2 次/d, 1 例予西地那非 (商品名: 万艾可, 规格: 100 mg/片, 国药准字: H20020526, 辉瑞制药) 20 mg、3 次/d, 2 例予波生坦 2 mg/kg、2 次/d+贝前列素 (商品名: 凯那, 规格: 40 μg/片, 国药准字: H20083589, 北京泰德制药) 1 mg/kg、2 次/d 治疗, 期间无黄疸、头痛、低血压、出血倾向等不良反应, 定期检测转氨酶无明显升高, 至随访结束时治愈 1 例, PH 症状缓解 5 例, SPAP 均下降。

3 讨论

呼吸系统疾病相关 PH 的发病机制尚未完全明确, 目前认为是由于各种慢性缺氧, 引起肺血管内皮、平滑肌细胞的血管活性因子、气体信号分子变化, 血管平滑肌细胞内钙离子浓度升高, 低氧性肺血管收缩与结构重塑^[8]。当肺纤维化时, 肺血管数量减少、扩张能力受损导致容量下降、压力升高^[9]。欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC)/欧洲呼吸学会 (European Respiratory Society, ERS) 2015 年的肺动脉高压诊治指南推荐对所有怀疑 PH 的患者, 首先行 TTE 检查^[6]。一项针对 4 386 例患者的 Meta 分析显示 TTE 的灵敏度为 85%, 特异度为 74%^[10]。本文以 TTE 测量 TRV 估测 SPAP ≥ 36 mmHg 为诊断标准^[11]。文献报道儿童肺部疾病相关 PH 最常见的病因是 BPD^[5,12], 而本组资料则以 ILD 居多 (15 例, 占 51.72%), 其次为 BO 5 例、先天性肺发育异常 4 例、BPD 1 例。学龄前儿童的病因以 ILD、先天性发育异常、BO 多见, 学龄儿童以

表 1 4 例患儿的基因突变类型

患儿	基因	转录本	染色体位置	外显子	核苷酸	氨基酸	纯合/杂合	突变类型
例 1	ACE	NM_000789	chr17:61559827	exon8	c.1119G>T	p.R373S	het	Missense
	DLL4	NM_019074	chr15:41229665	exon10	c.1993A>C	p.M665L	het	Missense
例 2	ABCA3	NM_001089	chr16:2336732	exon22	c.3241C>T	p.R1081W	het	Missense
	ABCA3	NM_001089	chr16:2336844	exon22	c.3129C>A	p.N1043K	het	Missense
例 3	PHOX2B	NM_003924	chr4:41747989-41747990	exon3	c.779-	P.A260delinsAAAAAA	het	Frameshift
					780insGGCAGCGCGGAGC			
例 4	NKX2-1	NM_001079668	chr14:36986835	exon3	c.854delC	p.P285Rfs*10	het	Frameshift

注: het 为杂合突变; Missense 为错义突变; Frameshift 为移码突变

ILD为主,与Hansmann等^[13]的研究结果一致。本研究BPD较少,可能与入组病例数偏少以及年龄分布差异相关。

PH无特异的临床表现,新生儿主要表现气促、紫绀、心动过速或体重不增,年长儿为活动后气促、乏力、胸闷、胸痛、水肿、晕厥以及生长发育受限^[6,14]。本研究最常见的症状是活动后气促,其次是咳嗽、乏力、生长发育受限、胸闷;体征以紫绀和杵状指为主,均与慢性缺氧相符,继而是肝肿大、双下肢水肿等体循环淤血改变,与上述文献报道相符。肺部CT阳性率最高的是斑片影(75.86%),磨玻璃影和纤维条索影改变均可见,与Altschul等^[15]的报道相符。但本研究肺动脉段增粗比例不高,仅为10.34%,可能与本组患儿病例数少,且以轻-中度PH居多相关。由此可见,肺部CT在PH早期的识别率并不高,故临床中仅依据肺部CT的大血管形态改变来评估是否继发PH并不可靠,极易漏诊。本研究经TTE估测的SPAP在36~104 mmHg,以轻-中度居多(占68.97%),与吴群等^[16]的报道相似。与成人相反,韩菊玲^[17]报道成人肺部疾病相关PH以中-重度为主(占71.65%)。1例患儿行RHC测得SPAP 90 mmHg,与经TTE估测的SPAP 83 mmHg相近,可见TTE可作为临床评估肺部疾病相关PH患儿病情的可靠依据。4例患儿行全外显子基因检测,主要突变基因均与呼吸系统原发病相关,与PH的发生无相关性依据^[18-21]。

本组患儿治愈率65.52%,有效率93.10%,病死率6.90%,总体预后优于李银萍等^[22]的报道。可能与本组患儿以轻-中度PH居多,且重度PH患儿得到较早识别和积极靶向治疗有关。2例死亡患儿的SPAP显著增高,可见严重PH影响患儿的预后。关于ILD相关PH患者靶向药物治疗是否有效,目前仍存在较大争议。有研究显示,成人ILD相关PH,内皮素受体拮抗剂(波生坦、安立生坦等)和可溶性鸟苷酸环化酶激动剂可能会加重病情、增加死亡率^[23]。Waxman等^[24]指出吸入曲普替尼可改善ILD相关PH患者6 min步行试验。美国2015年儿童PH指南指出,肺部疾病相关严重PH且有活动受限的患儿,可合理使用靶向药物(证据级别IIa,推荐级别C)。本研究ILD相关PH患儿共15例,9例针对原发病治疗已治愈;另外6例(中-重度)予原发病+靶向药物治疗,1例治愈,5例好转,无不良反应发生。由此可见ILD相关PH大多数为轻-中度,控制原发病后PH随之消失,原发病治疗效果欠佳的中重度PH患儿,加靶向药物可能改善

预后,且耐受性良好。

综上所述,对于肺部疾病相关的重度PH患儿,在原发病治疗基础上加靶向药物治疗,可能改善患儿生存质量,降低病死率。但因本研究病例数少,代表性不足,有待更大样本量的研究来进一步证实。

4 参考文献

- [1] Li L, Jick S, Breitenstein S, et al. Pulmonary arterial hypertension in the USA: an epidemiological study in a large insured pediatric population[J]. *Pulm Circ*, 2017, 7(1):126-136. DOI:10.1086/690007.
- [2] Fraisse A, Jais X, Schleich JM, et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2010, 103(2): 66-74. DOI:10.1016/j.acvd.2009.12.001.
- [3] Moledina S, Hislop AA, Foster H, et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study[J]. *Heart*, 2010, 96(17):1401-1406. DOI:10.1136/hrt.2009.182378.
- [4] Van Loon RL, Roofthoof MT, Hilleg HL, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005[J]. *Circulation*, 2011, 124(16):1755-1764. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.969584.
- [5] Berger RM, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study[J]. *Lancet*, 2012, 379(9815):537-546. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61621-8.
- [6] Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(1):67-119. DOI:10.1093/eurheartj/ehv317.
- [7] 中华医学会儿科学分会心血管学组. 儿童肺高血压诊断与治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(1):6-16.
- [8] Young JM, Williams DR, Thompson AAR. Thin Air, Thick vessels: historical and current perspectives on hypoxic pulmonary hypertension[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2019, 6:93. DOI:10.3389/fmed.2019.00093.
- [9] Singh I, Ma KC, Berlin DA. Pathophysiology of pulmonary hypertension in chronic parenchymal lung disease[J]. *Am J Med*, 2016, 129(4):366-371. DOI:10.1016/j.amjmed.2015.11.026.
- [10] Ni JR, Yan PJ, Liu SD, et al. Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(12): e033084. DOI:10.1136/bmjopen-2019-033084.
- [11] 谢明星, 田家玮. 心脏超声诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019:335.
- [12] Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1): 1801916. DOI:10.1183/13993003.01916-2018.

- [13] Hansmann G. Pulmonary hypertension in infants, children, and young adults[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(20):2551–2569. DOI:10.1016/j.jacc.2017.03.575.
- [14] Epstein R, Krishnan US. Management of pulmonary hypertension in the pediatric patient[J]. *Cardiol Clin*, 2022, 40(1):115–127. DOI:10.1016/j.ccl.2021.08.010.
- [15] Altschul E, Remy-Jardin M, Machnicki S, et al. Imaging of Pulmonary hypertension: pictorial essay[J]. *Chest*, 2019, 156(2): 211–227. DOI:10.1016/j.chest.2019.04.003.
- [16] 吴群, 张鑫, 李培, 等. 超声心动图对儿童肺动脉高压的病因分析[J]. *中国超声医学杂志*, 2020, 36(11):995–997. DOI:10.3969/j.issn.1002-0101.2020.11.009.
- [17] 韩菊玲. 呼吸系统疾病相关性肺动脉高压的现状调查及病因构成分析[D]. 银川:宁夏医科大学, 2019.
- [18] Zhu N, Pauciuolo MW, Welch CL, et al. Novel risk genes and mechanisms implicated by exome sequencing of 2572 individuals with pulmonary arterial hypertension[J]. *Genome Med*, 2019, 11(1):69. DOI:10.1186/s13073-019-0685-z.
- [19] Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1):1801899. DOI:10.1186/13993003.01899-2018.
- [20] Welch CL, Austin ED, Chung WK. Genes that drive the pathobiology of pediatric pulmonary arterial hypertension[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2021, 56(3):614–620. DOI:10.1002/ppul.24637.
- [21] Swietlik EM, Prapa M, Martin JM, et al. 'There and back again'—forward genetics and reverse phenotyping in pulmonary arterial Hypertension[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(12):1408. DOI:10.3390/genes11121408.
- [22] 李银萍, 肖婷婷, 黄敏, 等. 非先天性心脏病相关的儿童肺动脉高压 45 例[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(1):30–33. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.01.008.
- [23] Nalhan SD, Behr J, Collard HR, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia—associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised placebo-controlled phase 2b study [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(9):780–790. DOI:10.1016/S2213-2600(19)30250-4.
- [24] Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled Treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(4):325–334. DOI:10.1056/NEJMoa2008470.

(收稿日期:2021-11-02)

(本文编辑:马雯娜)

(上接第 2308 页)

- [9] Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS international stroke thrombolysis registry and virtual international stroke trials archive[J]. *BMJ*, 2010, 341:c6046. DOI:10.1136/bmj.c6046.
- [10] Shi ZS, Liebeskind DS, Xiang B, et al. Predictors of functional dependence despite successful revascularization in large-vessel occlusion strokes[J]. *Stroke*, 2014, 45(7):1977–1984. DOI:10.1161/STROKEAHA.114.005603.
- [11] Kim JT, Jahan R, Saver JL. Impact of glucose on outcomes in patients treated with mechanical thrombectomy: a post hoc analysis of the solitaire flow restoration with the intention for thrombectomy study[J]. *Stroke*, 2016, 47(1):120–127. DOI:10.1161/STROKEAHA.115.010753.
- [12] Osei E, Den Hertog HM, Berkhemer OA, et al. Increased admission and fasting glucose are associated with unfavorable short-term outcome after intra-arterial treatment of ischemic stroke in the MR CLEAN pretrial cohort[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 371:1–5. DOI:10.1016/j.jns.2016.10.003.
- [13] Barral M, Lassalle L, Dargazanli C, et al. Predictors of favorable outcome after mechanical thrombectomy for anterior circulation acute ischemic stroke in octogenarians[J]. *J Neuroradiol*, 2018, 45(4):211–216. DOI:10.1016/j.neurad.2018.01.055.
- [14] Jiang C, Fan Y, Li Y, et al. Predictors of favorable outcomes for vertebrobasilar artery occlusion after endovascular therapy within 24 hours of symptom onset[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 201:106422. DOI:10.1016/j.clineuro.2020.106422.
- [15] Xu H, Jia B, Huo X, et al. Predictors of futile recanalization after endovascular treatment in patients with acute ischemic stroke in a multicenter registry study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(10):105067. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105067.
- [16] Yassi N, Churilov L, Campbell BC, et al. The association between lesion location and functional outcome after ischemic stroke[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(8):1270–1276. DOI:10.1111/ijs.12537.
- [17] Demeestere J, Scheldeman L, Cornelissen SA, et al. Alberta stroke program early ct score versus computed tomographic perfusion to predict functional outcome after successful reperfusion in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2018, 49(10):2361–2367. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.021961.
- [18] 杨晴雯, 查明明, 黄抗默, 等. 老年前循环急性大血管闭塞性卒中血管内治疗后严重不良预后的危险因素[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(12):63–66. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2020.12.015.

(收稿日期:2021-08-28)

(本文编辑:杨丽)