

专
家
介
绍

金玮,女,上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏内科主任医师,博士研究生导师,中华医学会心血管病分会心力衰竭学组全国委员,专长为心力衰竭的诊疗。近年来,以第一或通信作者在《J Clin Invest》、《Int J Cardiol》、《Mol Cell Endocrinol》等国际学术期刊发表论著多篇,主持国家自然科学基金 4 项,获得上海市卫生系统优秀学科带头人、上海市优秀青年医学人才、上海市青年科技启明星等多个人才项目,并获得上海市卫生系统“银蛇奖”。

围产期心力衰竭——中国二胎时期面临的挑战

杨晨蝶,金 玮*

(上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科,上海 200025)

[摘要] 围产期心力衰竭是指发生在妊娠第 28 周至产后 1 周的心力衰竭,由多种病因引起,主要分为心脏基础疾病与非心脏基础疾病,前者以先天性心脏病、风湿性心脏病为主,后者包括妊娠期高血压(尤其是先兆子痫)、围产期心肌病等,诊断时需加以鉴别。围产期心衰的治疗需要强大的多学科团队共同参与,根据不同的病因对症处理,且需兼顾孕妇及胎儿的安全。围产期心衰是中国二胎时期面临的一个重要挑战,有待更为深入的研究。

[关键词] 围产期心力衰竭;先兆子痫;围产期心肌病

[中图分类号] R714.252

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)03-0267-04

doi:10.7655/NYDXBNS20170302

Perinatal heart failure: a challenge in the new era of two-child policy

Yang Chendie, Jin Wei*

(Department of Cardiology, Ruijin Hospital Affiliated to Medicine School of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China)

[Abstract] Perinatal heart failure refers to the occurrence of heart failure between 28 weeks of gestation and one week postpartum. Its cause could be divided into two categories: with pre-existing or pregnancy-related cardiovascular diseases, including congenital heart disease, rheumatic heart disease, or gestational hypertension (preeclampsia, especially), peripartum cardiomyopathy, etc. Careful differential diagnosis is required. Treatment of heart failure in pregnant women should always involve a multidisciplinary team approach, targeting at the specific etiology and considering both mother and baby. Prenatal heart failure is a great challenge in our times, demanding more comprehensive studies.

[Key words] perinatal heart failure; preeclampsia; peripartum cardiomyopathy

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(03):267-270]

近年来,心力衰竭(heart failure, HF)的发病率逐年增加,根据 2015 中国心血管疾病报告的数据显

示^[1],中国目前有 450 万 HF 患者,女性更多。女性在妊娠期间由于子宫增大、胎盘循环建立、代谢率增高,母体对循环血液及氧的需求量增加,导致机体发生显著的生理性血流动力学改变^[2]。其中围产期是全身血液

*通信作者(Corresponding author), E-mail: jinwei_ivy@126.com

循环变化最大、心脏负担最重的时期,极易诱发 HF。

围产期心力衰竭(perinatal heart failure, PHF),是指妊娠第 28 周至产后 1 周期间发生的 HF,对孕妇和胎儿的生命和健康造成极大威胁。尤其在中国当今开放二胎的时代,PHF 是一项急需关注并攻克挑战。

1 PHF 的病因

1.1 孕前有心脏基础疾病

发达国家中以先天性心脏病最为多见,占妊娠妇女心脏病的 75%。而在发展中国家,风湿性心脏病尤其是二尖瓣狭窄仍是造成孕妇死亡的首因。其他病因还包括冠心病、心律失常、心肌病、肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)、马凡综合征等。其中 PAH 妊娠妇女病死率为 30%~56%。即使过去十几年内有多种治疗 PAH 的新药陆续问世,提高了患者的总体生活质量,但 PAH 孕产妇病死率仍居高不下。因此欧洲心脏病学会及美国心脏协会不推荐 PAH 患者怀孕,一旦怀孕,也强烈建议终止妊娠^[3]。

1.2 孕前无心脏基础疾病

1.2.1 妊娠合并高血压

妊娠合并高血压患病率为 12%~22%,是 PHF 甚至死亡的重要原因之一,包括原发性高血压合并妊娠,妊娠期高血压及先兆子痫(preeclampsia, PE)^[4]。PE 发病率约为 1/15,是妊娠期常见的心血管疾病^[5],多发生于妊娠 20 周后,以高血压、蛋白尿为主要特征,可伴全身多器官功能损害或衰竭,产后症状多缓解。PE 合并心衰的发生率约为 1/2 000,病情严重者占 3%。PE 的发生机制暂时还不明确。有研究发现,胎盘血管发育异常会引起胎盘缺血缺氧,并促进抗血管生成介质释放入血,从而引起血管内皮细胞功能障碍、高血压及多器官功能障碍^[6]。PE 除了高血压、蛋白尿外,还可出现全身水肿、全血细胞减少、高凝、肝肾损伤等多系统症状。累及心脏时,主要表现为心脏舒张功能障碍,收缩功能及心输出量多正常^[7]。

1.2.2 围产期心肌病(peripartum cardiomyopathy, PPCM)

2010 年欧洲心脏病学会心力衰竭协会(Heart Failure Association of the European Society of Cardiology)将 PPCM 定义为^[8]:妊娠末期或分娩后数月内发生的一种特发性心肌病,主要表现为不明原因的继发于左室收缩功能不全的 HF,诊断需除外其他原因。从症状来看,PPCM 与扩张性心肌病(dilated

cardiomyopathy, DCM)相似,不同之处在于 PPCM 的左室未必扩张,但左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)几乎总低于 45%。PPCM 在美国的发病率为 1/2 500~1/4 000^[8],在我国尚无全国范围的流行病学数据。北京协和医院对 1995 年 1 月—2014 年 12 月期间住院的患者进行调查后得到 PPCM 的发病率约为 1/1 067^[9]。PPCM 的相关促病因素主要包括两大类,一是心血管疾病的常见危险因素(例如高血压、糖尿病、吸烟等),另一类是妊娠相关因素(例如年龄、妊娠次数、胎数、助产药的使用、营养不良等)。

近期研究发现,氧化应激、泌乳素-裂解蛋白酶——组织蛋白酶 D(cathepsin D),以及泌乳素等在 PPCM 的病理生理过程中可能发挥重要作用。首先,氧化应激激活心肌细胞中的 cathepsin D,后者将泌乳素裂解为有害的亚碎片 16 kDa 泌乳素,这一蛋白碎片会上调 microRNA-146a(miR-146a)的表达,并在后者帮助下破坏心肌细胞功能、促进血管收缩、抑制血管生成,诱导内皮细胞凋亡^[10]。除此以外,炎症、病毒、自身免疫反应、遗传等因素也可能参与 PPCM 的起病过程^[8]。

PPCM 的临床表现与收缩性心衰症状类似,早期主要为下肢水肿、劳力性呼吸困难、持续性咳嗽等。其他症状包括上腹部不适、头晕、心前区疼痛及心悸等,到后期有些患者还会出现体位性低血压。大部分患者在首诊时心功能已达 NYHA III 或 IV 级^[8]。另外,LVEF<35%的 PPCM 患者还易形成左室血栓,出现外周血管栓塞事件,甚至肺栓塞。

PPCM 无特异性检查手段,心脏超声是诊断或排除 PPCM 最重要的辅助检查。而心脏 MRI 在 PPCM 中的作用有待进一步评估。B 型脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)或 N 端脑钠肽原(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)虽是很好的 HF 筛查指标,但对 PPCM 并无特异性。研究发现 PPCM 患者的血浆和心脏中 miR-146a 的含量升高,而 DCM 患者并无这一特点^[10]。因此 miR-146a 也许可作为 PPCM 的特异性检测指标^[11]。

1.2.3 PPCM 与 PE 所致心衰的鉴别

78%的 PPCM 在产后 4 个月内起病^[8],而 PE 大多在产前发病。两者引起 HF 时均会出现气短、乏力、心悸等症状,但前者血压常不高,后者则合并有高血压、蛋白尿及多系统损伤。心脏超声方面,PPCM 以射血分数下降的收缩性 HF 为主,合并左房、左室增大,充盈压升高,并常累及右室。而 PE 引起的 HF

以舒张功能不全为主,左室肥厚但不扩张。预后方面,PPCM 常需数月至数年的规范化治疗及密切随访,有些情况下病情还会进展、恶化,甚至需要心脏移植。相反,PE 所致的 HF 症状在分娩后便可迅速缓解。若再次妊娠,PPCM 常复发或恶化,而 PE 复发的概率只有 1/7,且大多病情不重^[12]。

1.2.4 其他

贫血、病态肥胖、产后感染等也会导致 PHF。另外,自身免疫病(如系统性红斑狼疮、Churg-Strauss 综合征、Graves 甲亢)也是 PHF 的病因之一,虽然少见,但仍需小心鉴别,必要时行心肌活检以除外。

以上可见,PHF 是一个很大的概念,病因纷繁复杂,需要根据病史、辅助检查、动态监测等多方面、多角度、多手段地加以鉴别诊断。

2 PHF 的诊断

妊娠本身引起的劳累、气短、心悸等症状,常会影响对 HF 早期阶段的识别。如果孕妇出现与孕期不匹配的症状体征,如静息性或恶化性呼吸困难,3 级以上的心脏杂音等,均需进行全面的心脏评估以排除潜在的心脏疾病。

心脏超声是 PHF 中最重要的确诊手段,而心电图的特异性并不大。胸片对胎儿的影响较小,必要时可采用^[13]。胸部 CT 的辐射量大,妊娠期间不宜使用。与心脏超声相比,心脏 MRI 可以更精确地测量心室体积与心室功能,而且在左室血栓的检测方面灵敏度更高,必要时可以采用,但妊娠期间应避免行钆增强 MRI 检查^[8]。血液指标方面,BNP 或 NT-proBNP 的测定有助于鉴别正常妊娠与 HF 状态。同时,监测 BNP 或 NT-proBNP 的动态变化可便于对 PHF 进行危险分层,使心脏状态等到更好的把控^[14-15]。

3 PHF 的治疗

3.1 孕前评估

对于有心脏基础疾病的妇女,孕前需进行全方位评估,包括详尽的病史采集、完善的系统查体和必要的辅助检查,以明确心脏的结构病变、严重程度及对母体和胎儿可能造成的危害等,并由此决定下一步治疗方案:调整药物,手术治疗,抑或是推迟妊娠。如果孕前存在严重的 PAH(肺动脉压力>3/4 主动脉压)、艾森曼格综合征、NYHA III~IV 级的心肌病、严重的梗阻性疾病(主动脉瓣狭窄、二尖瓣狭窄、主动脉缩窄、肥厚性梗阻性心肌病等)、马凡综合征(主动脉根 ≥ 40 mm),重度紫绀,或有围产期心肌病史(伴

有持续性左室功能障碍)等,则需避免妊娠^[4]。

3.2 一般治疗

围产期若出现 HF,首先应给予常规抗 HF 治疗,包括减轻心脏的前负荷(肼屈嗪及长效的硝酸酯类药物)、后负荷(利尿剂、 β 受体阻滞剂)以及增加心肌收缩力(地高辛)。其中选择性 β_1 受体阻滞剂,如阿替洛尔或美托洛尔,因其很少影响子宫收缩,故更为推荐。利尿剂有减少胎盘血流的不良反应,故需减少剂量,谨慎使用,常用药物为呋塞米与氢氯噻嗪。

标准的 HF 治疗还应包括血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors,ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker,ARB)和醛固酮抑制剂(螺内酯),但 ACEI/ARB 有很高的致畸率,还会引起羊水过少、肾脏发育不全甚至胎儿死亡,故备孕期及妊娠期禁用^[2]。分娩后可使用,其中卡托普利和依那普利还可用于哺乳者^[13]。螺内酯因有抗雄激素效应,妊娠期间同样禁用^[2]。

此外,妊娠期处于高凝状态,若合并长期卧床、房性心律失常,左房扩大或人工心脏瓣膜等高危因素时,血栓形成风险更大,应积极予以抗凝治疗^[4,13]。抗凝药物中华法林因具有胎儿毒性而被禁用,普通肝素及低分子肝素不通过胎盘,故可安全使用^[8]。孕妇一旦出现血流动力学不稳的情况时,应立即终止妊娠。

3.3 病因治疗

除了上述心衰常规治疗外,还应根据心衰的不同病因对症处理。严重的二尖瓣狭窄或主动脉瓣狭窄患者可采用经皮球囊成形术,为分娩后实施瓣膜置换术争取时间。妊娠期心脏直视手术会造成 20%~30% 的胎儿死亡率和 1%~5% 的孕妇死亡率,故通常情况下不推荐实施^[4]。

妊娠期高血压的治疗主要以降压为主(常用肼屈嗪、拉贝洛尔、钙离子拮抗剂等^[6]),如果出现严重的 PE 或子痫,需加用硫酸镁,以预防或治疗抽搐;同时还需要严格控制液体出入量平衡^[12]。若孕妇或胎儿情况恶化,必须及时终止妊娠。

LVEF<35% 的 PPCM 患者血栓形成风险高,需积极抗凝^[8],泌乳素抑制剂溴隐亭可特异性地治疗 PPCM^[11]。PPCM 患者若发病 6 个月后还持续存在严重的左室功能障碍,且药物治疗无效时,可建议安装植入式心律转复除颤器或接受心脏再同步化治疗^[8]。

4 PHF 的预后

PHF 的预后与心功能直接相关。NYHA I 级或

II 级时,孕妇死亡率 $<1\%$,NYHA III 或 IV 级时孕妇死亡率可升至 7%,在 NYHA IV 级患者中胎儿死亡率可达到 30%^[4]。此外有紫绀、心脏事件或心律失常既往史、左室阻塞性疾病(中重度二尖瓣或主动脉瓣狭窄)、左室收缩功能降低(LVEF $<40\%$)的患者均预后不良。对于 PAH、马凡综合征(伴主动脉扩张)以及 LVEF 显著降低者通常不建议妊娠。

PPCM 的预后变化很大,但与其他心肌病相比,总体预后良好^[16]。50%的 PPCM 患者的心脏收缩功能可在 6 个月内恢复,但也有 20%病情持续进展,最终死亡或需心脏移植^[17]。PPCM 患者如果再次妊娠,可能会导致 HF 复发、恶化或死亡,故对诊断时 LVEF $<25\%$ 或目前 LVEF 还未恢复的患者不建议再次妊娠。

5 总结及展望

PHF 由多种病因引起,主要分为心脏基础疾病与非心脏基础疾病,前者包括先天性心脏病、风湿性心脏病等,后者包括妊娠期高血压(PE 最常见)、PPCM 等,需要根据病史、辅助检查、随访监测等多方面进行鉴别。其中 PPCM 是排除性诊断,切不可将其等同于 PHF。孕前评估对于有心脏基础疾病的患者来说非常重要。而在妊娠期间,各种治疗都需小心谨慎,不仅要考虑孕妇,还要顾及胎儿的安全。

目前亟需解决的问题:①找到 PHF 的特异性指标,以助诊断及危险分层;②进一步探究 PHF 中诸多病因(如 PE、PPCM)的发病机制,以助更深入地理解疾病本质;③开展前瞻性多中心随机对照试验,挖掘大规模流行病学数据,提高 PHF 的治疗证据等级。因此需要组成强大的多学科诊疗团队,包括心脏内外科、麻醉科、妇产科、新生儿科等,共同参与 PHF 的治疗和管理。

[参考文献]

- [1] Zhu Y, Dong E. Heart failure research in China: current status and future direction[J]. Science Bulletin, 2016, 61(23):1793-1801.
- [2] Lewey J, Haythe J. Cardiomyopathy in pregnancy[J]. Semin Perinatol, 2014, 38(5):309-317
- [3] Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis M. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? [J]. Eur Heart J, 2009, 30(3):256-265
- [4] Ahmad W, Khanom M, Yaakob ZH. Heart failure in preg-

nancy: an overview[J]. Int J Clin Pract, 2011, 65(8): 848-851

- [5] European Society of Gynecology (ESG), Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), German Society for Gender Medicine (DGesGM), et al. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European society of cardiology(ESC) [J]. Eur Heart J, 2011, 32(24):3147-3197
- [6] Hall ME, George EM, Granger JP. The heart during pregnancy [J]. Rev Esp Cardiol, 2011, 64(11):1045-1050
- [7] Ahmed R, Dunford J, Mehran R, et al. Preeclampsia and future cardiovascular risk among women a review [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(18):1815-1822
- [8] Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy [J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12(8):767-778
- [9] 郭潇潇, 刘永太, 方理刚, 等. 围产期心肌病的临床特点及预后分析[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(2):127-130
- [10] Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy [J]. J Clin Invest, 2013, 123(5):2143-2154
- [11] Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff JA. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives [J]. Eur Heart J, 2015, 36(18):1090-1097
- [12] Dennis AT, Castro JM. Echocardiographic differences between preeclampsia and peripartum cardiomyopathy [J]. Int J Obstet Anesth, 2014, 23(3):260-266
- [13] Greutmann M, Pieper PG. Pregnancy in women with congenital heart disease [J]. Eur Heart J, 2015, 36(37):2491
- [14] Kumari M, Tang WH, Maroo AP. Natriuretic peptide testing in high-risk pregnancy: a preventive opportunity? [J]. Curr Heart Fail Rep, 2014, 11(4):471-476
- [15] Kampman MA, Balci A, Van Veldhuisen DJ, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts cardiovascular complications in pregnant women with congenital heart disease [J]. Eur Heart J, 2014, 35(11):708-715
- [16] Rutherford JD. Heart failure in pregnancy [J]. Curr Heart Fail Rep, 2012, 9(4):277-281
- [17] Shin JJ, Hamad E, Murthy S, et al. Heart failure in women [J]. Clin Cardiol, 2012, 35(3):172-177

[收稿日期] 2016-01-03