

肺动脉高压患者预后评估模型的研究进展

周深鹏, 王佳盈, 胡升宸, 陈丽诗, 熊明媚

广州医科大学附属市八医院呼吸内科, 广东 广州 510000

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是一种由多种病因和发病机制引起的肺血管功能或结构异常, 导致肺血管阻力增加和肺动脉压力升高的病理生理状态, 可进而损害右心功能, 引发右心衰竭甚至死亡^[1]。PH已成为全球公共卫生问题, 估计全球约1%的人口患有此病, 且随着年龄增加, 特别是在65岁以上的人群中, PH的患病率更高^[2]。无论基础疾病如何, PH的发生与症状恶化及死亡增加密切相关^[2]。因此, 对PH患者进行评估和预后预测, 对于制定治疗计划、调整治疗策略、提高治疗效果、延长生命和改善生活质量非常重要。PH可分为五大临床类型: ①动脉性肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH); ②左心疾病相关的PH; ③肺部疾病和/或低氧血症相关的PH; ④与肺动脉阻塞相关的PH; ⑤机制不明确和/或多因素的PH^[1,3]。不同类型的PH在血流动力学状态、病理生理机制、治疗策略和临床转归上存在差异。目前用于PH危险分层的评估工具众多, 具有各自的优缺点和适用范围, 本文将重点讨论这些评估工具的临床应用, 旨在为临床医护人员提供指导。

1 PH预后评估常用指标

临床严重性评估对为确定疾病的严重程度、改善、恶化或稳定性提供了有价值的信息, 在PH患者治疗方案制定及疗效评估中有重要作用。在预后评估过程中, 涉及的多个维度包括人口统计学特征、临床症状和体征、运动耐量、生物标志物、影像学特征及血流动力学等因素。目前常用的评估指标包括性别、年龄、临床表现、实验室检查、世界卫生组织/纽约心脏病协会功能分级(World Health Organization/New York Heart Association functional class, WHO/NYHA-FC)、6分钟步行试验(6-minute walk test, 6MWT)、心肺运动试验(cardiopulmonary exercise testing, CPET)、心脏彩超、心脏磁共振成像(cardiac magnetic resonance imaging, cMRI)以及血流动力学数据等^[1,3]。

1.1 一般人口学特征 PH患者的预后与其诊断类型

密切相关。PAH患者通常预后较差^[4], 尤其是特发性肺动脉高压和结缔组织病相关PAH的生存率较低, 其中系统性硬化相关PAH远较其他结缔组织病相关PAH或特发性肺动脉高压预后差^[5]。性别和年龄也与预后相关, 男性、年龄>60岁往往指向更低的生存率^[6-7]。此外, 肥胖可能与PH患者的预后相关, 尽管尚不清楚肥胖是否直接影响血管重塑, 但研究表明, 肥胖患者在肺移植后的生存质量较差, 住院率较高^[8]。

1.2 遗传原因 目前, 已有12个基因被证实与PAH存在明确因果关系, 包括: 骨形态发生蛋白受体2型(bone morphogenetic protein receptor type 2, *BMPR2*)、激活素A受体样激酶1(activin a receptor like type 1, *ACVRL1*)、ATP酶13A3(ATPase 13A3, *ATP13A3*)、小窝蛋白1(caveolin 1, *CAV1*)、真核翻译起始因子2 α 激酶4(eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4, *EIF2AK4*)、内皮糖蛋白(endoglin, *ENG*)、生长分化因子2(growth differentiation factor 2, *GDF2*)、钾通道亚家族K成员3(potassium two pore domain channel subfamily K member 3, *KCNK3*)、激酶插入域受体(kinase insert domain receptor, *KDR*)、SMAD家族成员9(SMAD family member 9, *SMAD9*)、性别决定区Y框17(SRY-box transcription factor 17, *SOX17*)以及T-box转录因子4(T-box transcription factor 4, *TBX4*)^[9]。其中*BMPR2*基因突变是PAH最常见的遗传因素, 突变者通常表现出更高的平均肺动脉压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP)和肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR), 且心脏指数(cardiac index, CI)降低, 提示预后更差^[10]。这些遗传因素在PH预后评估中具有潜在价值, 但相关的风险评估模型仍在开发中。

1.3 临床症状和体征 PH的临床症状缺乏特异性, 主要表现为劳力性呼吸困难、乏力、胸痛、晕厥及其他右心衰竭的症状和体征。继发于其他疾病的PH可能还会有与原发病相关的症状^[1,3]。值得注意的是, 出现这些症状通常意味着疾病已进入晚期, 预后较差。因此, 早期诊断和干预对改善预后具有重要的意义。

1.4 运动耐量评估 运动耐量评估对于PH患者的危险分层具有重要价值。WHO-FC根据患者的活动耐受能力将其分为I至IV级(表1), 是PH患者初诊时评估

病情严重程度和预测生存的重要指标,而治疗前后的功能分级变化是评估疗效的主要指标, I / II级患者的生存期显著高于 III级或 IV级者,功能分级恶化提示疾病发生进展^[1,3]。WHO-FC 是目前已建立的预后评分的重要组成部分,是预后的独立预测因子。尽管 WHO-FC 简单易行,但其结果容易受到患者主观感受的影响。相比之下,6MWT 通过测量患者在 6 分钟内的行走距离(6-minute walk distance, 6MWD),为评估患者的运动耐量提供了一个更为客观的指标。6MWD 的绝对值与 PH 诊断时和随访期间的预后相关^[11],而 6MWD 的变化与生活质量的有关^[12]。研究表明,6MWD < 165 m 的患者死亡率较高,而 6MWD > 440 m 者预后较好^[11]。当然,6MWD 的结果也受到多种因素的影响,包括患者的年龄、健康状况以及对测试的主观参与度等,这些因素都需要医生在解读结果时予以考虑。

表 1 世界卫生组织肺动脉高压患者功能状态分类

分级	分级标准
I 级	患者日常活动不受限,普通活动不会引起呼吸困难或疲劳、胸痛或接近晕厥
II 级	患者日常活动轻度受限,静息时无症状,但普通活动可导致呼吸困难或疲劳、胸痛或接近晕厥
III 级	患者日常活动明显受限,静息时无症状,低于正常活动会导致呼吸困难或疲劳、胸痛或接近晕厥
IV 级	患者静息状态下即有呼吸困难和/或疲劳,任何体力活动均会加重症状,常伴有右心衰竭表现

此外,CPET 作为另一种评估运动耐力的重要手段,其参数如氧耗峰值、二氧化碳通气当量等都与 PAH 患者的预后相关^[13]。然而,由于其需要专业操作人员、设备要求高、费用较贵,CPET 的应用范围较为有限。近期研究表明,日常活动量(即使用记录设备测量的步数)与 PAH 患者的临床结果相关。步数 ≤ 5 500 步的患者住院率较高,而高步数的患者 WHO-FC 恶化的概率较低^[14]。因此,每日步数或可作为新的评估工具,帮助指导患者改善日常活动。

1.5 生物标志物 目前已发现多种生物标志物与 PAH 患者预后相关。如血浆尿酸、炎症及代谢相关因子、红细胞分布宽度、氨基末端脑利钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)和脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)等生物学指标^[15]。其中 NT-proBNP 和 BNP 是临床实践中唯一被认为有用的生物标志物,可用于评估 PH 的病情变化及治疗效果。另外,研究发现,γ-谷氨酰转移酶和天冬氨酸转氨酶/丙氨酸转氨酶的比率在 PAH 或慢性血栓栓塞性肺高压患者的派生和验证队列中可以区分患者

在基线和随访时的预后风险^[16]。最近的一项研究确定了 3 种与两个不同 PAH 队列的生存率独立相关的生物标志物^[17]。β 神经生长因子和 CXC 基序趋化因子配体 9 是死亡或肺移植的预测因子,而高水平的肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体与更好的预后相关^[17]。研究表明这些生物标志物的预后价值高于无创变量 WHO-FC、6MWD 和 BNP/NT-proBNP^[17],但有待独立确认。

1.6 影像学评估 心脏彩超和 cMRI 是 PH 评估的重要非侵入性方法。心脏彩超可用于评估右心室功能、右心房大小及肺动脉压力。其中右心室功能受损、右心房扩大则提示较差预后^[18]。心脏彩超还可通过三尖瓣环平面收缩偏移和肺动脉收缩压间接评估右心室-肺动脉耦合情况,耦合破坏常预示病情恶化;右心室和右心房的大小结合左心室偏心指数,可以评估右心室逆重塑,是衡量治疗效果的一个新兴指标^[18]。观察者间的差异对心脏超声的评估有一定影响,进行高质量的心脏超声检查是提高评估准确性的关键。cMRI 可以提供更详细和准确的右心功能和结构信息,有助于更精确的风险评估。多项研究已证明 cMRI 在患者诊断和随访中的价值,cMRI 可以监测治疗效果并及时调整治疗策略以防止临床失败,基于 cMRI 的 1 年随访风险评估至少等于基于右心导管的风险评估^[19]。但其高成本和较长扫描时间限制了广泛应用。

1.7 血流动力学 右心导管检查提供的血流动力学数据对于 PH 的诊断和病情评估具有重要价值。研究表明,无论 PH 亚型如何,住院风险和全因死亡率与 mPAP(> 20 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)之间存在正相关^[20],而 PVR ≥ 2.2 WU 往往提示更高的住院和死亡风险^[21]。目前已证实可用于 PAH 预后评估的血流动力学变量有 mPAP、PVR、右心房压力(right atrial pressure, RAP)、CI、混合静脉氧饱和度(mixed venous oxygen saturation, SvO₂)和搏出量指数(stroke volume index, SVI)等^[1,3]。其中 RAP 和 SVI 是预后的独立预测因子^[22]。此外,肺动脉顺应性(compliance of pulmonary artery, C_{pa})作为评估右心室功能的替代指标逐渐受到关注。C_{pa} 是右心室后负荷的脉动量度,其计算公式为每搏输出量/肺动脉压(mL/mmHg)。与传统上代表静态右心室后负荷的 PVR 不同,C_{pa} 更侧重于捕捉肺动脉的弹性扩张能力以及对右心室每搏输出量的容纳能力。研究发现,C_{pa} 增加与死亡和住院风险的降低相关^[23],提示其在 PAH 风险评估和干预中有潜在价值。

2 PH 预后评估模型

鉴于单一指标无法全面且精确地评估 PH 患者状况,为此研究者们开发了多种综合风险评估工具(表 2)。

常用的有欧洲心脏病学会/欧洲呼吸学会(European Society of Cardiology/European Respiratory Society, ESC/ERS)风险分层表、肺动脉高压新启动治疗比较前瞻性注册研究(comparative, prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension, COMPERA)风险评分、肺动脉高压疾病管理早期与长期评估注册研究(registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management, REVEAL)风险评分、法国肺动脉高压网络(French Pulmonary Hypertension Network, FPHN)风险评估方程等,它们综合了上述各种评估指标,将患者分为不同的风险等级,以指导治疗目标和治疗强度。通常情况下,患者的风险等级越高,需要的治疗措施就越积极,相应的预后也越不乐观。这种风险评估方法为肺动脉高压患者提供了一

个更为精确的治疗路径。

2.1 ESC/ERS 风险分层量表 ESC/ERS 风险分层量表是由 ESC/ERS 联合发布的临床工具^[3],用于评估 PAH 患者的预后并指导治疗决策。一项研究表明,该模型对非第一大类的 PH 患者依旧有良好的预测性^[7]。最新的风险分层量表于 2022 年更新(表 3),该量表根据患者的 1 年预期死亡率,将患者分为低危(<5%)、中危(5%~20%)、高危(>20%)3 个等级,并且在此基础上,开发了 1 个简化的危险分层(表 4)^[3],将患者分为低危、中低危、中高危、高危四个等级,进一步精细化了中危患者的管理,但目前 4 层模型的预期死亡率临界值尚未确定。在对患者进行初步评估时,推荐使用 3 层模型,以求评估的全面性,在随访时建议使用 4 层模型来评估患者的病情变化。

表 2 PH 预后评估工具

预测模型	适用人群	纳入指标	低风险定义	预测结局
2022 ESC/ERS 风险分层量表	PH	WHO-FC、6MWD、BNP/NT-proBNP、心包积液、RAP、VO ₂ 峰值、VE/VCO ₂ 斜率、RA 面积、心脏指数、SvO ₂ 、TAPSE/sPAP 比率、SVI、临床观察、cMRI	平均分<1.5分	1年死亡风险(低/中/高)
2022 ESC/ERS 风险分层简化量表	PAH	WHO-FC、6MWD 和 BNP/NT-proBNP	平均分<1.5分	1年死亡风险(低/中低/中高/高)
REVEAL 2.0	PH	PAH亚组、人口统计学、肾功能、WHO-FC、生命体征、6MWD、BNP/NT-proBNP、心包积液、DLCO、RAP、PVR、6个月内住院情况	总分≤6分	1年死亡风险(低/中/高)
REVEAL Lite 2	PH	肾功能、WHO-FC、生命体征、6MWD、BNP/NT-proBNP	总分≤5分	1年死亡风险(低/中/高)
FPHN 预测模型	PAH	WHO-FC、6MWD、BNP/NT-proBNP或WHO-FC、6MWD、RAP、CI	≥3个低风险标准	1年死亡风险(极低/低)、无移植生存率(1年/3年/5年)
COMPERA 评分	PH	WHO-FC、6MWD 和 BNP/NT-proBNP	平均分<1.5分	1年死亡风险(1.0版本:低/中/高)(2.0版本:低/中低/中高/高)
SPAH-R 评分法	PAH	WHO-FC、6MWD、NT-proBNP、RA面积、心包积液、CI	平均分<1.5分	1年死亡风险(低/中/高)
WSPH 简化版量表	PAH	WHO-FC、6MWD、NT-proBNP/BNP、RAP、CI、SvO ₂	至少三类处于低危标准且不存在高危参数	1年死亡风险(低/中/高)

注:PH为肺动脉高压;ESC为欧洲心脏病学会;ERS为欧洲呼吸协会;REVEAL为肺动脉高压疾病管理早期与长期评估注册研究;FPHN为法国肺动脉高压网络;COMPERA为肺动脉高压新启动治疗比较前瞻性注册研究;SPAH-R为瑞士肺动脉高压注册研究;WSPH为世界肺动脉高压研讨会;PAH为动脉性肺动脉高压;WHO-FC为世界卫生组织功能分级;6MWD为6分钟步行距离;BNP为脑利尿钠肽;NT-proBNP为氨基末端脑利尿钠肽前体;RAP为右心房压;VO₂为氧耗量;VE/VCO₂为通气/二氧化碳产量比值;RA为右心房;SvO₂为混合静脉血氧饱和度;TAPSE为三尖瓣环平面收缩期偏移;sPAP为肺动脉收缩压;SVI为搏出量指数;cMRI为心脏磁共振成像;DLCO为肺一氧化碳弥散能力;PVR为肺血管阻力;CI为心脏指数。

2.2 REVEAL 评分 REVEAL 评分(表 5)是目前用于 PH 患者预后评估最全面的评分系统之一。REVEAL 1.0 评分系统综合考虑了 12 项与 PAH 患者预后密切相关的变量^[24],包括生命体征、实验室结果、功能分级、心脏超声等,通过计算出的总分来预测 PAH 患者的 1 年生存率。有研究验证了 REVEAL 生存预测模型应用于广泛的 PH 患者群体时具有可比的性能^[7,25],表明第

2 至 5 类 PH 患者也可用该评分工具进行风险预测和预后评估。REVEAL 评分的最新版本为 REVEAL 2.0^[6],包含更多的变量和修正的风险算法,提供更准确的风险评估。REVEAL 评分量表所需要的参数众多,在临床工作中难以收集全面,限制了其在危险评估中的应用和推广,而最新推出的简化版 REVEAL Lite 2 通过减少变量数量来简化评分过程^[26],使其更适合

日常临床使用。REVEAL Lite 2 评分考虑了 6 个非侵入性参数: 肾功能、WHO/NYHA-FC、收缩压、心率、

6MWD 和 BNP/NT-proBNP 水平, 无需进行影像学及有创检查, 提高了在临床实践中的适用性和便捷性。

表 3 2022 ESC/ESR 风险分层量表

预后的决定因素	低风险(<5%)*	中风险(5%~20%)*	高风险(>20%)*
右心衰竭的体征	无	无	存在
临床表现的进展	无	缓慢	快速
晕厥	无	偶发性晕厥 ^a	反复晕厥 ^b
WHO功能分级	I, II	III	IV
6MWD ^c	>440 m	165~440 m	<165 m
心肺运动试验	VO ₂ 峰值>15 mL/(min·kg) (>65%预测值)	VO ₂ 峰值 11~15 mL/(min·kg) (35%~65%预测值)	VO ₂ 峰值 <11 mL/(min·kg) (<35%预测值)
生物标志物	BNP<50 ng/L NT-proBNP<300 ng/L	BNP 50~800 ng/L NT-proBNP 300~1 100 ng/L	BNP>800 ng/L NT-proBNP>1 100 ng/L
超声心动图	RA面积<18 cm ² TAPSE/sPAP>0.32 mm/mmHg 无心包积液	RA面积18~26 cm ² TAPSE/sPAP 0.19~0.32 mm/mmHg 少量心包积液	RA面积>26 cm ² TAPSE/sPAP<0.19 mm/mmHg 中到大量心包积液
磁共振成像	RVEF>54% SVI >40 mL/m ² RVESVI<42 mL/m ²	RVEF 37%~54% SVI 26~40 mL/m ² RVESVI 42~54 mL/m ²	RVEF<37% SVI<26 mL/m ² RVESVI>54 mL/m ²
血流动力学	RAP<8 mmHg CI≥2.5 L/(min·m ²) SVI>38 mL/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8~14 mmHg CI 2.0~2.4 L/(min·m ²) SVI 31~38 mL/m ² SvO ₂ 60%~65%	RAP>14 mmHg CI <2.0 L/(min·m ²) SVI<31 mL/m ² SvO ₂ <60%

注: ESC为欧洲心脏病学会; ERS为欧洲呼吸学会; WHO为世界卫生组织; 6MWD为6分钟步行距离; VO₂为氧气摄入量; BNP为脑利钠肽; NT-proBNP为氨基末端脑利钠肽前体; RA为右心房; TAPSE为三尖瓣环收缩期运动幅度; sPAP为收缩期肺动脉压力; RVEF为右室射血分数; SVI为每搏量指数; RVESVI为右心室收缩末期容积指数; RAP为右心房压力; CI为心脏指数; SvO₂为混合静脉血氧饱和度。^a在剧烈运动期间发生的偶发性晕厥, 或稳定状态下偶尔发生的体位性晕厥; ^b即使在轻微或常规体力活动时也反复发生晕厥; ^c请注意, 6MWD取决于患者的年龄、身高和合并疾病的负担。*估计1年死亡率。

表 4 2022 ESC/ESR 风险分层简化量表^a

预后的决定因素	低风险	中低风险	中高风险	高风险
分配的分值	1	2	3	4
WHO-FC	I 或 II		III	IV
6MWD(m)	>440	320~440	165~319	<165
BNP (ng/L)或	<50	50~199	200~800	>800
NT-proBNP(ng/L)	<300	300~649	650~1 100	>1 100

注: ESC为欧洲心脏病学会; ERS为欧洲呼吸学会; WHO-FC为世界卫生组织功能分级; 6MWD为6分钟步行距离; BNP为脑利钠肽; NT-proBNP为氨基末端脑利钠肽前体。^a通过将所有评分的总和除以变量数量, 并将结果四舍五入到最接近的整数来计算风险。

2.3 FPHN 预测模型 FPHN 登记处从 2002 年开始启动国家前瞻性登记, 收集 PAH 患者的真实生存数据。FPHN 根据 2015 ESC/ESR 风险分层量表评估了以下五个低风险标准的预后价值: (1) WHO-FC I / II; (2) 6MWD> 440 m; (3) RAP< 8 mmHg; (4) CI≥ 2.5 L/(min·m²); (5) BNP 或 NT-proBNP<50 或 300 ng/L, 并提出了 FPHN 有创风险分层法 (WHO-FC、6MWD、RAP、CI) 和无创风险分层法 (WHO-FC、6MWD、BNP/

NT-proBNP)^[27], 该分层法定义了低风险人群的标准, 发现随访时满足 3 或 4 个低风险标准的患者明显存在低风险特征, 1 年死亡风险为 0~1%, 且第 1 年达到低风险标准的数量与长期预后有关, 第 1 年内达到 3 个标准的患者在 3 年内的无移植生存率为 93%, 但 5 年无移植生存率仅为 78%, 远低于达到 4 个标准患者的 5 年生存率(91%)。与其他风险评分方法相比, 此方法能准确识别具有长期生存优势的患者^[28], 适用于临床中低风险 PAH 的管理。

2.4 COMPERA 模型 COMPERA 登记处用 WHO-FC、6MWD、BNP 或 NT-proBNP、RAP、SvO₂ 及 CI 共 6 项指标对 PAH 患者进行风险分层研究, 发现与死亡风险相关的变量为 6MWD、WHO FC、BNP/NT-proBNP 和 SvO₂, 而 RAP 和 CI 的表现较差, 而且只有 WHO-FC、NT-proBNP、CI 和 SvO₂ 能提供独立的预后信息^[29]。该研究还发现, PAH 患者在经历从基线到随访的风险类别的变化时, 主要是由 WHO-FC、6MWD 和 BNP/NT-proBNP 的变化决定的, 并基于这 3 个变量先后开发了 3 层风险评估模型 COMPERA 1.0 和 4 层风险评

估模型 COMPERA 2.0 来评估诊断和随访的风险^[29-30]。COMPERA 2.0 的研究表明,在 76% 的基线时属于中危组的患者中,从中高风险随访组转移到中低风险随访组的患者死亡风险降低了 20.1%^[30],4 层模型比 3 层模

型提供了更精确、更敏感的风险分层和预后预测。COMPERA1.0 和 2.0 模型的预测性能都在非第一大类 PH 患者中得到了验证^[7,31]。

表 5 REVEAL 评分

参数	REVEAL 1.0	REVEAL 2.0	REVEAL Lite 2
肺动脉高压亚组	CTD-PAH: +1 PoPH: +2 HPAH: +2	CTD-PAH: +1 PoPH: +3 HPAH: +2	
人口学特征	男性>60岁: +2	男性>60岁: +2	
肾功能不全	肾功能不全: +1	eGFR<60 mL/(min·1.73 m ²)或eGFR 不可用时 临床诊断为肾功能不全: +1	eGFR<60 mL/(min·1.73 m ²)或eGFR 不可用时 临床诊断为肾功能不全: +1
NYHA/WHO功能分级	I: -2 III: +1 IV: +2	I: -1 III: +1 IV: +2	I: -1 III: +1 IV: +2
生命体征	收缩压<110 mmHg: +1 心率>92次/min: +1	收缩压<110 mmHg: +1 心率>92次/min: +1	收缩压<110 mmHg: +1 心率>92次/min: +1
6MWD	≥440 m: -1 <165 m: +1	≥440 m: -2 320~440 m: -1 <165 m: +1	≥440 m: -2 320~440 m: -1 <165 m: +1
生物标记物	BNP<50 ng/L: -2 BNP>180 ng/L: +1	BNP <50 ng/L或NT-proBNP<300 ng/L: -2 BNP 50~<200 ng/L或NT-proBNP 300~ <1 100 ng/L: 0 BNP 200~800 ng/L: +1 BNP≥800 ng/L或NT-proBNP≥1 100 ng/L: +2	BNP <50 ng/L或NT-proBNP<300 ng/L: -2 BNP 50~<200 ng/L或NT-proBNP 300~ <1 100 ng/L: 0 BNP 200~800 ng/L: +1 BNP≥800 ng/L或NT-proBNP≥1 100 ng/L: +2
心脏彩超	心包积液: +1	心包积液: +1	
肺功能检查	DLCO≥80%预测值: -1 DLCO≤32%预测值: +1	DLCO<40%预测值: +1	
右心导管	RAP>20 mmHg: +1 PVR>32 WU: +2	RAP>20 mmHg: +1 PVR<5 WU: -1	
住院治疗		任何原因所致6个月内住院治疗: +1	
最终评分	=总评分+6	=总评分+6	=总评分+6
危险分层	低危: 1~7分 中危: 8分 轻度高危: 9分 高危: 10分 极高危: ≥12分	低危: ≤6分 中危: 7~8分 高危: ≥9分	低危: ≤5分 中危: 6~7分 高危: ≥8分

注: REVEAL为用于评估肺动脉高压的早期和长期疾病管理的注册研究; NYHA为纽约心脏协会; WHO为世界卫生组织; 6MWD为6分钟步行距离; CTD-PAH为与结缔组织疾病相关的肺动脉高压; PoPH为与门脉高压相关的肺动脉高压; HPAH为遗传性肺动脉高压; BNP为脑利钠肽; NT-proBNP为氨基末端脑利钠肽前体; DLCO为肺一氧化碳弥散能力; RAP为右心房压力; PVR为肺血管阻力; eGFR为估算的肾小球滤过率。

2.5 瑞典肺动脉高压登记研究(Swiss Pulmonary Arterial Hypertension Registry, SPAH-R)评分法 SPAH-R 采用了 2015 ESC/ESR 风险分层量表定义的 WHO-FC、6MWD、NT-proBNP、RA 面积、RAP、心包积液、CI 和 SvO₂ 的临界值,将风险等级分配为 1 = 低风险,2 = 中等风险,3 = 高风险^[32]。将所有等级的总和除以每位患者的可用变量数量,四舍五入到最接近的整数即为平均等级,用于定义 PAH 患者的风险组。该整数代表了具体的风险分层级别。

2.6 世界肺动脉高压大会(World Symposium on Pulmonary Hypertension, WSPH)简化版危险分层量表在 2018 年召开的第六届 WSPH 上,提出了可用 4 类指标对 PAH 患者进行随访评估^[1,3],A 类 WHO-FC, B 类 6MWD, C 类 NT-proBNP/BNP 水平或 RAP, D 类 CI 或 SvO₂。当 A、B、C 和 D 中至少三类处于低危标准,无高危参数时,评价为低危;当至少两类参数处于高危标准,且其中包括 D 类时,评价为高危;不满足低危和高危条件的评价为中危。WSPH 简化量表对低、中、高

危进行详细的定义,使危险分层更加明确、便于进行患者管理和调整治疗方案。

3 风险分层工具的使用

PH 预后模型的开发是基于 PAH 患者的数据,因而这些预后模型都适用于 PAH 患者,但已有研究在大型的 PH 患者队列中对 2022 ESC/ERS 风险分层量表、REVEAL 2.0、REVEAL Lite、COMPERA1.0 和 2.0 进行验证,证明这些最初为 PAH 制定的风险评分对非 PAH 的 PH 患者同样具有预测能力^[7,25,31]。

3.1 PH 患者的初次评估 在对 PH 的患者进行基线评估时,为了评估的全面性,推荐使用 REVEAL 或 ESC/ERS 的 3 层模型评估疾病严重程度,尽可能地收集患者的完整资料数据^[3]。PH 患者的初始治疗应基于全面的多参数风险评估,考虑疾病类型和严重程度、合并症、治疗的可及性、经济因素和患者意愿等因素。值得一提的是,PAH 目前的治疗策略和可用的治疗方法,仅在确认为高风险特征时对初始治疗策略有影响,但随着对疾病研究的深入、新兴疗法的开发,初次评估的方式和治疗可能会出现新的变化。

3.2 PH 的随访 风险分层是 PAH 患者的治疗基石,建议患者每 3~6 个月进行 1 次风险评估,并在病情恶化时重新评估。推荐在随访时使用 4 层模型进行更精细的分层,将患者分为低风险、中低风险、中高风险和高风险^[3]。另外,由于在实际应用风险评估工具时,患者常常难以完成所有相关检查,导致数据缺失,成为风险评估的一大限制,因此使用简化和非侵入性评估工具更适合疾病管理。目前最常用的模型为 REVEAL 2.0 和 REVEAL lite 2.0^[6,26],以及 ESC/ERS 简易量表。FPHR 的评估模型更适合用来确认极低风险患者(5 年无移植生存率为 97%)^[28]。当调整用药后或病情加重时,建议尽可能完善心肺影像学检查甚至右心导管,更全面地评估患者情况。

上述研究中,WHO-FC、6MWD 和 BNP/NT-proBNP 是具有最高预测价值的变量^[3,26-27,29],在进行风险分层时建议至少包括这 3 个变量。在所有 3 项指标上都取得良好结果的患者具有极好的 1 年预后,这些结果可用作有关 PAH 药物治疗决策的核心组成部分。当 1 个关键变量(如 WHO-FC、6MWD 或 BNP/NT-proBNP)缺失时,仍可以基于两项关键变量进行有效评估。但如果缺少 2 个变量,评估模型的预测准确性将显著降低^[26,29]。

3.3 风险分层与治疗 目前,使用风险分层涉及 PH 的治疗策略的临床研究主要集中于 PAH。建议根据使用 3 层模型区分高风险与非高风险分层进行初始治疗,而随访时采用 4 层模型^[3]。基线和第 1 次随访

确定了第 1 年的治疗模式轨迹,是 PAH 治疗过程中最关键的时刻^[6]。

已获批用于 PAH 治疗药物的疗效仅在 $mPAP \geq 25$ mmHg 和 $PVR > 3$ WU 患者中得到证实。针对特发性、遗传性、药物相关性或结缔组织病相关性 PAH 患者,可以根据是否存在心肺合并症和风险分层的疾病严重程度做出治疗决策(图 1)^[3]。由于没有数据表明批准用于治疗 PAH 的药物对 $mPAP < 25$ mmHg 和 $PVR < 3$ WU 的患者的疗效,在缺乏治疗的可靠证据且证据相互矛盾的情况下,对于这部分患者,风险分层在指导治疗决策方面的用处有限。初始单药治疗被推荐用于大多数此类患者,根据登记数据,磷酸二酯酶 5 抑制剂是使用最广泛的靶向药物^[33]。总的来说,现有研究支持 PAH 患者采用基于风险、以目标为导向的治疗方法。不管是 PAH 还是其他类 PH,达到和/或保持低风险状态是有利的,并且是推荐的。

现有的风险分层工具还不足以满足 PH 的疾病管理,其适用性和精度都有待进一步改善。一些研究者致力于开发新的风险分层方法,或致力于通过探索新型生物标志物的附加价值^[34],或通过心脏彩超和 cMRI 评估右心室的结构和功能^[35]。还有其他策略包括将肾功能纳入风险评估^[36],或将 6MWD 与 TAPSE/sPAP 比值结合使用^[35]。此外,已有研究开发出用于预测肺动脉高压患者围手术期死亡风险的风险评分^[37]。然而,这些策略仍需进一步验证,以确认其临床应用的可靠性和有效性。

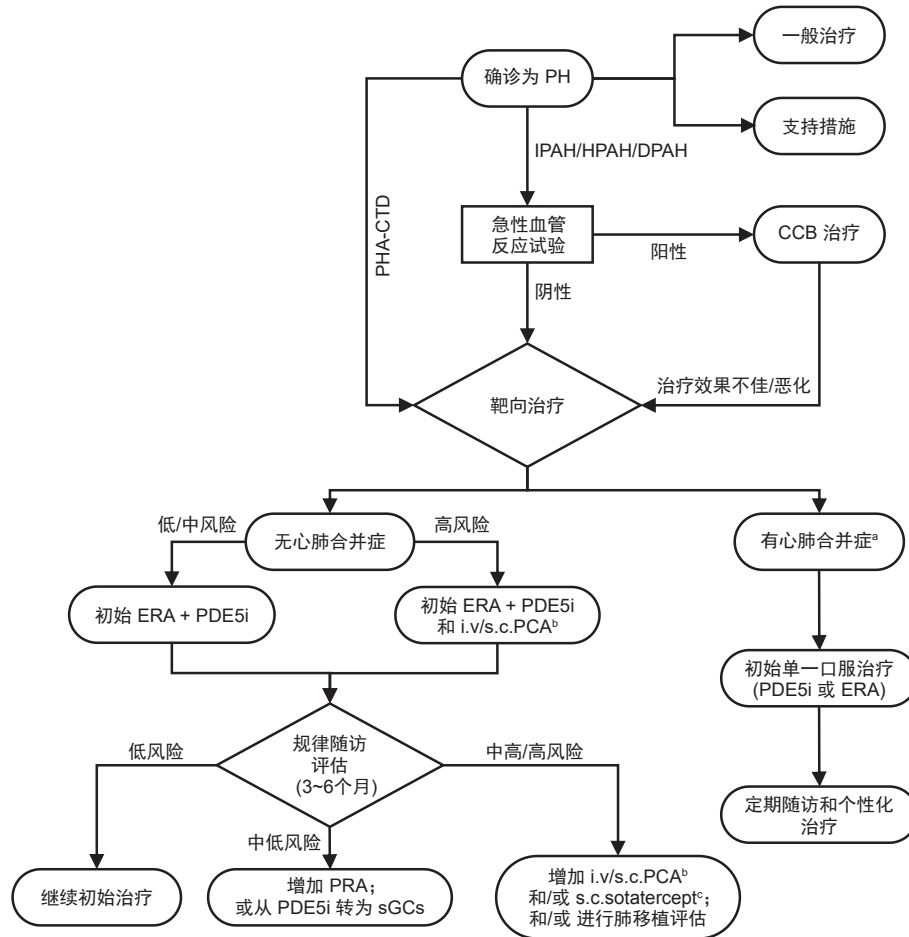
4 结论与展望

PH 的临床预后评估是一个复杂且多元的过程。想要建立有效的预后预测模型难免会面临诸多挑战,例如回顾性研究的数据滞后、前瞻性研究的入组标准限制适用范围、宽泛的纳入标准难以识别有意义的预测因子等。现有的预后模型大多基于 I 类 PH(PAH),针对 1 年、3 年和 5 年生存率进行评估,其他适用范围的风险评估模型有待进一步开发。受限于 PH 药物的临床试验证据,目前药物对 I 类之外的 PH 患者疗效不明确,因此风险评估对于指导非 I 类 PH 患者的治疗决策有限。对 PH 患者进行评估时,临床医生应结合实际情况,考虑风险评估工具的适用范围及可获取的指标,对患者进行病情评估,展开个体化治疗。

随着基因组学、蛋白质组学、代谢组学等技术的发展,预后评估模型正在变得更加精细化和个性化。同时,人工智能和机器学习技术为 PH 预后评估提供了新途径。这些技术提高了临床数据处理的效率和精度,未来可能成为 PH 临床预后研究的重要工具。超声心动图和 CPET 在当前的登记研究中尚未得到充分

验证,无法提供基于证据的风险评估建议,但鉴于这两项技术的广泛可用性及其潜在价值,它们值得进一步被探索和验证。开发适用于不同人群、更精确且非侵入性的风险分层评估工具是未来 PH 预测模型的重要

发展方向。通过整合临床症状与体征、生物标志物、无创影像技术、基因组学及遗传背景等多源数据,构建综合性模型,将有望为 PH 患者提供更全面、精准的风险评估,优化治疗及管理方案。



注: ^a 心血管合并症是指与左心室舒张功能障碍风险增加有关的疾病,包括肥胖、高血压、糖尿病和冠心病;肺合并症包括轻度肺实质疾病,通常与低 DLCO(<45% 预测值)有关。 ^b 静脉注射(i.v)表前列醇或静脉注射(i.v)/皮下注射(s.c)曲普瑞替尼; ^c 皮下注射(s.c)索特西普(sotatercept)。 IPAH 为特发性肺动脉高压; HPAH 为遗传学肺动脉高压; DPAH 为药物相关性肺动脉高压; PAH-CTD 为结缔组织相关性肺动脉高压; PH 为肺动脉高压; CCB 为钙通道阻滞药; DLCO 为一氧化碳的肺弥散能力; ERA 为内皮素受体拮抗剂; PDE5i 为磷酸二酯酶 5 抑制剂; i.v 为静脉注射; s.c 为皮下; PCA 为前列腺素类似物; PRA 为前列腺素受体激动剂; sGCs 为可溶性鸟苷酸环化酶激动剂。

图 1 IPAH/HPAH/DPAH 或 PAH-CTD 患者循证肺动脉高压治疗流程图

参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021 版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(1): 11-51.

[2] Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension[J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(4): 306-322.

[3] Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2023, 61(1): 2200879.

[4] Reinders S, Didden EM, Ong R. Survival, morbidity, and quality of life in pulmonary arterial hypertension patients: a systematic review of outcomes reported by population-based observational studies[J]. Respir Res, 2024, 25(1): 373.

[5] Distler O, Ofner C, Huscher D, et al. Treatment strategies and survival

of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a COMPERA analysis[J]. Rheumatology (Oxford), 2024, 63(4): 1139-1146.

[6] Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies[J]. Chest, 2019, 156(2): 323-337.

[7] Yogeswaran A, Gall H, Funderich M, et al. Comparison of contemporary risk scores in all groups of pulmonary hypertension: a pulmonary vascular research institute GoDeep meta-registry analysis[J]. Chest, 2024, 166(3): 585-603.

[8] Min J, Feng R, Badesch D, et al. Obesity in pulmonary arterial hypertension (PAH): the pulmonary hypertension association registry (PHAR)[J]. Ann Am Thorac Soc, 2020, 18(2): 229-237.

[9] Welch CL, Aldred MA, Balachandar S, et al. Defining the clinical

- validity of genes reported to cause pulmonary arterial hypertension[J]. *Genet Med*, 2023, 25(11): 100925.
- [10] Evans JD, Girerd B, Montani D, et al. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(2): 129-137.
- [11] Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry[J]. *Clin Res Cardiol*, 2018, 107(6): 460-470.
- [12] Moutchia J, McClelland RL, Al-Naamani N, et al. Minimal clinically important difference in the 6-minute-walk distance for patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207(8): 1070-1079.
- [13] Badagliacca R, Papa S, Poscia R, et al. The added value of cardio-pulmonary exercise testing in the follow-up of pulmonary arterial hypertension[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2019, 38(3): 306-314.
- [14] Marvin-Peek J, Hemnes A, Huang S, et al. Daily step counts are associated with hospitalization risk in pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(11): 1338-1340.
- [15] Santos-Gomes J, Gandra I, Adão R, et al. An overview of circulating pulmonary arterial hypertension biomarkers[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 924873.
- [16] Yogeswaran A, Tello K, Lund J, et al. Risk assessment in pulmonary hypertension based on routinely measured laboratory parameters[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2022, 41(3): 400-410.
- [17] Boucly A, Tu L, Guignabert C, et al. Cytokines as prognostic biomarkers in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(3): 2201232.
- [18] Keranov S, Dörr O, Jafari L, et al. CILP1 as a biomarker for right ventricular maladaptation in pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(4): 1901192.
- [19] Wright LM, Dwyer N, Celermajer D, et al. Follow-up of pulmonary hypertension with echocardiography[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(6): 733-746.
- [20] van der Bruggen CE, Handoko ML, Bogaard HJ, et al. The value of hemodynamic measurements or cardiac MRI in the follow-up of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Chest*, 2021, 159(4): 1575-1585.
- [21] Maron BA, Brittain EL, Choudhary G, et al. Redefining pulmonary hypertension[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(3): 168-170.
- [22] Maron BA, Brittain EL, Hess E, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(9): 873-884.
- [23] Weatherald J, Boucly A, Chemla D, et al. Prognostic value of follow-up hemodynamic variables after initial management in pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2018, 137(7): 693-704.
- [24] Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension[J]. *Chest*, 2012, 141(2): 354-362.
- [25] Cogswell R, McGlothlin D, Kobashigawa E, et al. Performance of the REVEAL model in WHO Group 2 to 5 pulmonary hypertension: application beyond pulmonary arterial hypertension[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2013, 32(3): 293-298.
- [26] Benza RL, Kanwar MK, Raina A, et al. Development and validation of an abridged version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for use in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Chest*, 2021, 159(1): 337-346.
- [27] Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2): 1700889.
- [28] Hoeper MM, Pittrow D, Opitz C, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(3): 1702606.
- [29] Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2): 1700740.
- [30] Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(1): 2102311.
- [31] Delcroix M, Staehler G, Gall H, et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients[J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(5): 1800248.
- [32] Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1): 1801889.
- [33] Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 39(12): 1435-1444.
- [34] Rhodes CJ, Wharton J, Swietlik EM, et al. Using the plasma proteome for risk stratifying patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(9): 1102-1111.
- [35] Tello K, Wan J, Dalmer A, et al. Validation of the tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary artery pressure ratio for the assessment of right ventricular-arterial coupling in severe pulmonary hypertension[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(9): e009047.
- [36] Zelt J, Hossain A, Sun LY, et al. Incorporation of renal function in mortality risk assessment for pulmonary arterial hypertension[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 39(7): 675-685.
- [37] Hassan HJ, Hosten T, Balasubramanian A, et al. A novel approach to perioperative risk assessment for patients with pulmonary hypertension[J]. *ERJ Open Res*, 2021, 7(3): 00257-2021.