

慢性血栓栓塞性肺动脉高压的研究进展

张 晶 卢献灵 何建国

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.06.004

1 概念及流行病学

慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) 是指肺动脉及其主要分支由于血栓栓塞所导致的血流受阻, 长期不能缓解或进行性加重, 导致肺动脉高压。CTEPH 是肺血栓栓塞症中的一种特殊类型, 是血栓不能完全溶解, 或者是在深静脉血栓形成反复脱落的基础上继发反复多次栓塞肺动脉、血栓机化, 肺动脉内膜慢性炎症并增厚, 发展为慢性肺栓塞。CTEPH 进一步发展可出现呼吸功能不全和右心衰竭。

CTEPH 的确切发病率和患病率还不清楚但显然是被低估了, 急性栓塞事件可以无症状, 而有症状的肺动脉栓塞在实际中常常被忽略或误诊。在无法解释的肺动脉高压患者诊断性病情检查时常证实有 CTEPH, 其中大部分缺乏肺动脉栓塞的病史^[1], CTEPH 的发病率和流行仍需更多前瞻性的流行病学调查研究明确。国内关于 CTEPH 的流行病学资料更是匮乏。CTEPH 占中国医学科学院阜外心血管病医院心内科住院患者的 0.34%, 占肺栓塞的 63.15%^[2], 发病率和患病率似较西方国家更多。

2 发病机制

参与肺动脉高压发生的病理生理学机制主要有两个方面: 肺动脉的部分阻塞和由于涡流导致的血管活性物质释放。在慢性血栓栓塞性肺动脉高压发展过程中, 由于肺动脉慢性栓塞, 肺血流减少, 肺动脉管腔闭塞或狭窄可致肺通气/血流比例失衡; 持续的栓子阻塞数周到数月可能会导致慢性肺动脉高压; 肺血栓栓塞反复发作, 原位血栓形成, 非阻塞部位远端小血管因受到血流应力和剪切力等因素的作用而发生重塑会进一步加重肺动脉高压。血栓部分阻塞和其他原因导致的肺动脉血管内皮

的刺激, 可以触发肺动脉发生一系列的变化, 包括血管重塑等。血栓阻塞与血管重塑协同作用可以使肺动脉压力进一步升高。肺内血栓可释放缩血管活性物质, 血小板和粥样硬化斑的相互作用可以导致血管活性物质的释放; 多种影响因素如低氧血症, 内源性血管收缩剂和炎性细胞因子的释放可以维持这一过程, 使全肺阻力进一步升高, 右心后负荷加重导致右心衰竭。

3 诊断

3.1 临床表现

典型的 CTEPH 患者在 1 次或反复发作的明显的肺动脉栓塞后, 出现逐渐加重的劳累时呼吸困难、咳血, 伴或不伴有疲劳、心悸、晕厥、水肿等右心衰竭症状。从急性事件的发生到临床上出现 CTEPH 的症状可以持续几个月到几年的时间。但是, 有 >63% 的患者并无急性肺栓塞的病史。对于这些患者, 不断加重的劳累时呼吸困难、快速衰竭、易疲劳是最常见的症状, 而且临床病程通常不能与其他原因的重度肺动脉高压相区分, 特别是特发性肺动脉高压。仔细查体时通常可以发现胸骨左缘隆起、肺动脉瓣区第二心音亢进, 三尖瓣返流时形成的收缩期杂音。右心衰竭的体征例如颈静脉怒张、水肿、腹水、手足发绀在疾病的晚期出现, 并可能预兆生命垂危。一个罕见的临床体征是在外周肺野、特别是比较低的肺叶, 可以听到较典型的因血液在部分闭塞的血管中流动导致湍流而形成的血管杂音。大多数专家认为这种杂音可以在约 10% 的 CTEPH 患者中听到, 所以这可能是一个敏感度较低, 但特异性较高的体征^[3]。

3.2 辅助检查

心电图、X 线胸片、特别是超声心动图是在最初对怀疑肺动脉高压时最常用的检查方法, 因患者常年随访的需要, 以及费用效益问题, 对于急性肺栓塞后的患者采用超声心动图进行筛查是必须的。

肺通气灌注扫描、CT 以及 MRI 都是明确诊断 CTEPH 的基本方法。正常的肺通气灌注扫描图像

作者单位: 100062 北京, 中国医学科学院阜外心血管病医院
通信作者: 何建国, Email: hejianguofw@gmail.com

可以排除 CTEPH^[4]；而对于出现两侧多发灌注缺损，很可能诊断为 CTEPH，即使其他疾病如肺静脉闭塞病、多发肺毛细血管瘤、纤维纵隔病、肺炎、肺动脉肉瘤也可能出现相同的表现^[5,6]。

若核素肺扫描技术不能确定结果，比如灌注不完全正常，或者有迹象提示可能为 CTEPH，为进一步明确诊断可以进行增强 CT 检查。应该认识到肺动脉高压可以发展为肺动脉内继发性血栓形成，这一点与 CTEPH 很相似。另外，肺动脉内肿瘤以及肺内大血管炎症可能表现为相似的 CT 图像。在这种情况下，肺通气灌注扫描通常不会表现出典型的，两侧节段的灌注缺失，而是正常表现、不均匀的灌注模式或者是单侧的灌注异常。大的支气管动脉侧支在 CTEPH 患者中典型可见，这对于诊断很重要，因为除了一些合并先天性心脏病的个案外，这种情况很少见于其他肺动脉高压^[7]。

MRI 同样可以明确 CTEPH，但这项技术很少用于此方面。增强的磁共振血流成像可以区分血栓形成损害和肿瘤，后者可被钆增强，而前者不会^[8]。

肺血管造影是明确诊断 CTEPH 的标准，它也可用于评估手术治疗的指征^[9]。做肺血管造影时，通常也会做右心导管检查，以确定肺动脉高压的诊断，排除肺静脉高压，同时进行血流动力学数据测定^[2]。

可疑 CTEPH 患者的诊断过程应为首先对原因不明或既往曾患 PE 的肺动脉高压患者进行肺通气灌注扫描检查，结果正常则可排除 CTEPH^[4]。对于广泛或多发灌注缺损的患者继续进行 CT、MRI、肺血管造影等进一步检查以确诊。

4 治疗

4.1 抗凝治疗

CTEPH 患者需要接受终生抗凝治疗，INR 应控制在 2~3，预防 PE 再发。一旦明确诊断 CTEPH，就不要期待通过抗凝治疗能明显降低肺动脉压。抗凝治疗，警惕性的临床评价以及超声心动图监测是替代立即进行外科手术的可接受的方案^[2]。

急性肺栓塞患者收缩期肺动脉压力 > 50 mmHg 发展成为 CTEPH 的可能性很大。如果这类患者一般状况较稳定，应当抗凝治疗以及监控随访 3 个月，血流动力学的好转通常在这个时期发生^[2]。另外在血栓没有完全被控制的状态下，进行

外科手术很困难，而且成功概率低。如果 3 个月后出现持续肺动脉高压，进行全面的检查是必要的。对于持续血流动力学不稳定的患者而言，立即进行外科手术可能拯救生命。

4.2 介入治疗

有研究对 18 例无手术指征的 CTEPH 患者用高压球囊血管成型导管扩张狭窄的肺动脉治疗，选择完全闭塞、内有充盈缺损或呈网状的肺动脉进行扩张，平均随访时间为 36 个月。治疗后 NYHA 心功能分级显著改善，6 min 步行距离增加，平均肺动脉压降低。除再灌注肺水肿外未见其他并发症^[10]。高压球囊血管成型术治疗 CTEPH 可作为手术治疗的补充，用于无手术指征的患者，但临床应用尚少，其确切疗效有待进一步观察。

4.3 外科手术治疗

对于有症状的 CTEPH 患者可选择肺动脉内膜剥脱手术治疗，可使得血流动力学基本正常，并且明确改善临床症状。动脉内膜剥脱术是在循环完全停止的低温体外循环状态下进行，可以避免体肺循环侧支出血。动脉内膜剥脱范围可能延续至叶、段、或者到每一段的分支。肺动脉内膜剥脱术的手术死亡率为 5%~10%。Jamieson 等^[11]在对 1500 例行肺动脉内膜剥脱术的患者的观察后认为，在肺血管分支里没有不可触及的导致血管闭塞的血栓，不论右心功能损害程度如何，肺血管阻力多高，都可以进行手术^[11]。但是手术前肺血管阻力与术后的死亡率呈线性相关。来自法国的一项研究表明：术前肺血管阻力 < 900 dyn·s·cm⁻⁵ 死亡率为 4%；当肺血管阻力为 900~1200 dyn·s·cm⁻⁵ 时，死亡率为 10%，更高的肺血管阻力，死亡率为 20%^[12]。术后残存肺动脉高压已经被证实为最重要的预示死亡的指征。手术后肺血管阻力仍 > 500 dyn·s·cm⁻⁵ 的患者死亡率为 30.6%，< 500 dyn·s·cm⁻⁵ 的死亡率为 0.9%。

因此，即使技术上可以做手术，有适应证，仍不一定会使每位 CTEPH 患者受益。Dartevelle 等^[12]建议只有肺血管阻力可以预计下降 50% 的患者可以选择肺动脉内膜剥脱术，但这些结论还只是基于临床经验。患者在外科术前存在与可见的中心肺血管闭塞性损害不相称增高的肺血管阻力，很可能存在外周血管病变，而且增加了术前风险。患者可能因为小血管受累或者有全身性或其他疾病失去了外科手术机会。肺移植或许是不适合行肺动

脉内膜剥脱术的患者的选择。

4.4 肺动脉高压的药物治疗

从病理生理学的基础上考虑,内科治疗正尝试应用于 CTEPH 患者。静脉内应用依前列醇可在外科手术前起到稳定血流动力学的作用。一些随机研

究提示吸入伊前列醇、口服磷酸二酯酶-5 抑制剂如西地那非以及内皮素受体阻滞剂如波生坦等可用于不能手术的 CTEPH 患者^[13-19]。对 CTEPH 的治疗,建议见图 1。

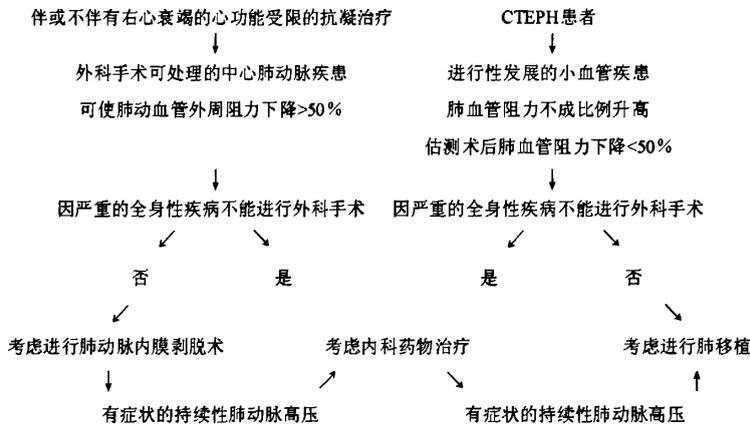


图 1 CTEPH 的治疗建议

5 预后

CTEPH 行肺动脉血栓内膜剥脱术手术长期存活率高于药物治疗和肺移植者,术后 3 个月心排量、气体交换、心功能明显改善;术后 2 年平均肺动脉压力、肺功能指标及活动耐力逐渐改善。目前在经验丰富的医院围手术期平均病死率约为 7.6%,影响手术病死率的因素有年龄、右房压、心功能分级、受累血管数目等,主要死亡原因为再灌注肺水肿、术后持续肺动脉高压和右心衰竭^[16]。肺动脉栓塞外科治疗术后仍然应该合理应用降低肺动脉压力药物,以减轻右心后负荷。一项双盲研究将 19 例不能手术的 CTEPH 随机分为安慰剂和西地那非治疗 12 周,结果表明西地那非可显著改善心功能分级和肺血管阻力^[17]。一项非盲波生坦治疗 CTEPH 的试验^[18]包括 15 例不能手术的 CTEPH 者,口服波生坦 6 个月后,肺血管阻力从 $(852 \pm 319) \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^5$ 降至 $(657 \pm 249) \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^5$ ($P = 0.02$),全部患者对波生坦耐受性好,无显著副作用。

参 考 文 献

[1] Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension-not so rare after all [J]. N Engl J Med, 2004, 350 (22):2236-2238.
 [2] 程显声. 72 例慢性栓塞性肺动脉高压的临床分析[M]. 肺动脉栓塞文集. 北京:人民卫生出版社,2002.
 [3] Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thro-

mboembolic pulmonary hypertension [J]. Circulation, 2006, 113(16):2011-2020.
 [4] Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. N Engl J Med, 2001, 345(20):1465-1472.
 [5] Bailey CL, Channick RN, Auger WR, et al. "High probability" perfusion lung scans in pulmonary venoocclusive disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162(5):1974-1978.
 [6] Rush C, Langleben D, Schlesinger RD, et al. Lung scintigraphy in pulmonary capillary hemangiomatosis: A rare disorder causing primary pulmonary hypertension [J]. Clin Nucl Med, 1991, 16(12):913-917.
 [7] Remy-Jardin M, Duhamel A, Deken V, et al. Systemic collateral supply in patients with chronic thromboembolic and primary pulmonary hypertension: assessment with multi-detector row helical CT angiography [J]. Radiology, 2005, 235(1):274-281.
 [8] Mayer E, Kriegsmann J, Gaumann A, et al. Surgical treatment of pulmonary artery sarcoma [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001, 121(1):77-82.
 [9] Pitton MB, Duber C, Mayer E, et al. Hemodynamic effects of nonionic contrast bolus injection and oxygen inhalation during pulmonary angiography in patients with chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Circulation, 1996, 94(10):2485-2491.
 [10] Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Circulation, 2001, 103(1):10-13.
 [11] Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pul-

monary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases[J]. Ann Thorac Surg, 2003,76(5):1457-1462.

[12] Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2004, 23(4):637-648.

[13] Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Chest, 2005,128(4):2363-2367.

[14] Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Chest, 2005,128(4):2599-2603.

[15] Hughes R, George P, Parameshwar J, et al. Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Thorax, 2005,60(8):707.

[16] Auger WR, Fedullo PF. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2009, 30(4): 471-483.

[17] Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Chest, 2008, 134(2):229-236.

[18] Ulrich S, Speich R, Domenighetti G, et al. Bosentan therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A national open label study assessing the effect of Bosentan on haemodynamics, exercise capacity, quality of life, safety and tolerability in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension(BOCTEPH—Study)[J]. Swiss Med Wkly, 2007, 137(41-42):573-580.

(收稿:2010-08-20 修回:2010-10-15)
(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 330 页)

实用性。还有争论点是多排 CT 在孤立的亚肺段 PE 诊断中的临床意义。简化的 DVT 筛查方法可提供较准确的诊断,大隐静脉或小腿静脉等处的小血栓有可能被漏检。外科高风险手术(如膝关节或髋关节置换术)术后患者 DVT 检查时,CUS 的敏感性较差,一般不推荐使用。腓静脉是否在检查范围内也存在争议,一般认为对有 DVT 高危因素的患者,腓静脉应列入常规检查。

VTE 是现代社会的常见病,发病率高。由于致残率和死亡率高,VTE 已经受到世界各国的重视。既往由于认识不足,许多 VTE 可能被遗漏。近年来随着认识的提高,VTE 的发现率也大大提高。对于 VTE 应该强调以预防为主,治疗更应该强调循证依据。

参 考 文 献

[1] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2008, 29(18):2276-2315.

[2] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer [J]. Thromb Haemost, 2000, 83(3): 416-420.

[3] Tan M, van Rooden CJ, Westerbeek RE, et al. Diagnostic management of clinically suspected acute deep vein thrombosis [J]. Br J Haematol, 2009, 146(4):347-360.

[4] Somarouthu B, Abbara S, Kalva SP. Diagnosing deep vein thrombosis [J]. Postgrad Med, 2010, 122(2):66-73.

[5] Jaeschke R, Gajewski P, Bates SM, et al. 2009 evidence-based clinical practice guidelines for diagnosing a first episode of lower extremities deep vein thrombosis in ambulatory outpatients [J]. Pol Arch Med Wewn, 2009, 119(9): 541-549.

[6] Blann AD, Khoo CW. The prevention and treatment of venous thromboembolism with LMWHs and new anticoagulants [J]. Vasc Health Risk Manag, 2009, 5: 693-704. Epub 2009 Aug 20.

[7] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). [J] Chest, 2008, 133(6 Suppl):381S-453S.

(收稿:2010-08-23 修回:2010-10-12)
(本文编辑:朱 映)