

慢性血栓栓塞性肺动脉高压手术可行性探讨

甘辉立

【摘要】 慢性血栓栓塞性肺动脉高血压是一类继发于症状性或非症状性肺血栓栓塞的罕见病,多数患者可通过肺动脉内膜剥脱术获得显著的临床症状及血流动力学改善,甚至完全治愈。但肺动脉内膜剥脱术是一项复杂且风险极大的手术,需全面考虑术前肺高压严重程度(如肺血管阻力与阻塞位置关系等),充分评估手术本身风险及患者预后情况。

【关键词】 慢性血栓栓塞性肺高血压;肺血栓栓塞;肺动脉内膜剥脱术

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.01.002

肺动脉高血压(pulmonary hypertension, PH)是指肺内循环系统发生高血压,包括肺动脉高压、肺静脉高压和混合性肺高压。整个肺循环,任何系统或者局部病变而引起的肺循环血压增高均可称为 PH^[1]。第 5 届世界肺高血压会议发布新的 PH 分类指南^[2],将慢性血栓栓塞性肺动脉高血压(CTEPH)定义为第 4 类 PH。

1 CTEPH 概述

CTEPH 是一类相对罕见的疾病,继发于症状性或无症状性急性肺血栓栓塞(PE),其准确的患病率目前仍不清楚,约为每百万人 8~40 例。在急性 PE 患者中进行的前瞻性研究显示,1 年和 2 年内分别有 3.1% 和 3.8% 的患者会进展为 CTEPH^[3]。目前认为,CTEPH 是由未溶解的急性血栓阻塞肺血管床所致,这种纤维机化血栓可造成不同级别肺动脉分支血管的完全阻塞或不同程度的狭窄,并在血管腔内形成条索和分隔。CTEPH 常存在肺血管腔的机械性狭窄和梗阻,在非机化血栓梗阻区常合并不同程度的肺小动脉病变^[4],这也解释了在部分患者中栓塞面积和肺血管阻力升高不匹配的情况。

发生 CTEPH 的危险因素主要包括以下 3 方面^[5]。(1)急性 PE 病史,尤其是反复发生的 PE、大面积栓塞性 PE 和特发性 PE 患者;(2)血液学因素,如Ⅷ因子、血管性血友病因子水平升高、非 O 型血;(3)合并其他疾病,包括脾切除、脑室心房分流手术、起搏器感染、慢性炎症性疾病(如骨髓炎、炎症性肠病)、

抗磷脂抗体综合征、甲状腺功能低下、恶性肿瘤。

2 CTEPH 诊断及治疗

2.1 CTEPH 诊断标准

CTEPH 的诊断标准包括^[6]:(1)有效抗凝治疗至少 3 个月;(2)影像学检查提示存在机化血栓阻塞不同级别肺动脉分支;(3)右心导管测定肺循环血流动力学指标符合 PH 诊断标准。CTEPH 影像学检查方法包括:(1)肺通气/灌注(V/Q)显像;(2)CT 肺动脉造影(CTPA);(3)磁共振肺动脉造影(MRA);(4)心导管肺动脉造影。对疑诊 CTEPH 的患者首选 V/Q 显像,因其相对无创且诊断的敏感性较高。心导管肺动脉造影仍是目前确诊 CTEPH 的金标准,可了解患者血流动力学受损情况,并评估是否具备肺动脉内膜剥脱术(PEA)的治疗指征。以下疾病在行 V/Q 显像时常提示肺灌注相对通气受损,在诊断 CTEPH 时需进行重点鉴别,如急性 PE、肺动脉原位肿瘤、大动脉炎、纤维纵隔炎、肿瘤压迫。

2.2 CTEPH 治疗策略

《2014 年欧洲心脏病学会急性肺血栓栓塞症诊断治疗指南》中新增加 CTEPH 诊断和治疗的章节,明确提出 CTEPH 的治疗策略。(1)对诊断明确的 CTEPH 患者,要终身接受抗凝治疗;(2)对诊断明确的 CTEPH 患者都要进行手术治疗可行性的评估,首次评估结果不明确的患者还需要到另一家有经验的中心再次评估手术可行性^[7]。

2.3 PEA 可行性评估

影像学检查是进行 CTEPH 手术可行性评估决

策的基础。V/Q 显像在区分大血管病变与小血管病变方面起到至关重要的作用。大血管病变的典型表现是 1 个或多个肺段分布的肺灌注通气不匹配,小血管病变的典型表现是片状斑驳的外观。V/Q 显像的诊断灵敏度 $>96\%$, 特异性 $>90\%$ ^[8], 但是 V/Q 显像有可能低估患者血管栓塞的程度, 尤其是在有网状狭窄存在的状况下。CTPA 检查中, CTEPH 的关键特征是中心肺动脉扩张、右心室扩大、腔内栓子、支气管动脉扩大以提供侧支血流量、马赛克征、继发于梗死的实质异常。在 CTPA 的诊断中常存在 2 大误区, CT 造影中近端栓塞的缺失并不能排除手术的可行性, 而 CT 造影中中心型栓塞的存在也不一定能确诊 CTEPH^[9]。传统的肺动脉造影联合右心导管检查(如年龄 >45 岁则行左冠状动脉造影)目前仍是美国加州大学圣地亚哥医学中心的金标准, 能够明确诊断并评估手术可行性。两平面横向成像对改善肺解剖结构成像尤其是低肺叶段起到重要作用。此外, 还能够获得右侧肺压力及计算肺血管阻力等参数^[10]。肺动脉造影为有创性检查, 目前在有经验的医学中心进行, 其手术并发症的风险已越来越低, 但在临床上已较少使用。

手术治疗可行性评估的最后环节是权衡术前肺高压的严重程度, 尤其是肺血管阻力(PVR)和阻塞位置的关系。术前药物治疗对血流动力学的影响暂不清楚。有 2 项关键研究评估了 PVR 与院内死亡的关系, 即术前 PVR 与院内死亡的关系^[11] 和术后 PVR 与院内死亡的关系^[12]。结果显示, PVR 达到 $1\,000(\text{dyn} \cdot \text{s})/\text{cm}^5$ 是影响手术风险的分水岭。1 项队列研究显示, $\text{PVR} < 1\,000(\text{dyn} \cdot \text{s})/\text{cm}^5$ 患者的院内死亡率为 1.6% , $\text{PVR} > 1\,000(\text{dyn} \cdot \text{s})/\text{cm}^5$ 患者的院内死亡率为 4.1% 。此外, 患者休息及运动时的症状表现和并发症也是手术可行性评估需要考虑的重要因素。

多数 CTEPH 患者可通过 PEA 剥离阻塞在肺动脉内的机化血栓, 获得显著的临床症状和血流动力学改善, 甚至完全治愈。因此, 推荐对所有确诊的 CTEPH 患者进行 PEA 手术可行性评估, 不能手术者才可考虑使用药物治疗, 因为药物治疗并不能替代 PEA。

《2014 年欧洲心脏病学会急性肺血栓栓塞症诊断治疗指南》明确推荐, CTEPH 患者手术治疗选择标准为: (1) 阻塞的血栓位于肺动脉近端; (2) NYHA 心功能分级为 III 或 IV 级; (3) 术前 $\text{PVR} >$

$300(\text{dyn} \cdot \text{s})/\text{cm}^5$; (4) 无严重合并症^[7]。对于以段、亚段等远端血管阻塞狭窄为主的患者, 该手术无法触及病变部位并实施手术, 若对合并远端小肺动脉病变的患者实施 PEA, 术后发生肺动脉高压危象和急性右心功能衰竭的比例较大^[13], 认为是手术禁忌证。既往调查显示, 约 $20\% \sim 40\%$ 的 CTEPH 患者不适合接受手术治疗^[14-15], 近期 CTEPH 注册研究显示 36% 的患者不适合手术治疗^[15], 其中 CTEPH 患者存在远端血管病变是造成无法手术及手术失败的主要原因之一, 目前的检查手段可识别 CTEPH 患者近端血管病变, 但难以评价远端病变尤其是微血管病变。

PEA 能挽救患者的生命, 但风险也极高。有研究显示 PEA 围手术期平均死亡率为 $6\% \sim 8\%$, 最高死亡率达 24% 。PEA 会造成肺动脉血管内皮剥脱部位的严重损伤, 且术后易出现再灌注损伤, 多数患者会出现轻度低氧血症, 甚至出现致命性肺泡出血^[12]。术后持续性肺高血压是 PEA 术后死亡的主要原因, 导致约 75% 患者术后早期死亡和 50% 患者术后远期死亡^[16], 近 $1/3$ 的患者 PEA 术后存在持续肺高血压^[17]。至今有关 CTEPH 术后长期存活率的研究数据还很少, 1 项对 74 例接受 PEA 治疗的 CTEPH 患者的研究显示, PEA 术后 5 年存活率为 89% ^[18]; 而另外 1 项研究显示, 32 例无法行手术治疗的患者, 在接受理想药物治疗的情况下, 3 年存活率为 77% ^[19]。英国 2001 至 2006 年的数据显示, 在接受理想药物治疗的情况下, 患者 3 年存活率为 70% ^[20]。因此, 对于有手术治疗指征的患者, 还需充分评估手术本身的风险及手术的预后情况。

2.4 CTEPH 患者 PEA 手术治疗的影响因素

CTEPH 注册研究显示, 影响 PEA 治疗预后的主要因素是手术实施医院及操作人员的经验。CTEPH 中心需有由外科医生、放射科医生、麻醉师及重症监护护士等组成的团队, 具有心肺疾病尤其是肺动脉高压诊疗的丰富经验。指南强调, 所有 CTEPH 患者都必须经由多学科专家团队对其手术治疗或药物治疗可行性进行评估(证据级别 I C)。目前, 我国有 CTEPH 手术经验的医院仅包括安贞医院、朝阳医院、阜外医院及瑞金医院等。笔者曾对收治的 133 例 CTEPH 患者纳入手术可行性评估程序, 结果显示其中 82 例患者可进行手术治疗, 51 例患者不能接受手术治疗^[21]。

患者意愿也是决定手术能否实行的的重要因素。

国外研究显示,经评估认为可进行手术治疗的患者中,高达 38% 的患者拒绝手术治疗。国内情况也不容乐观,一方面我国患者对 CTEPH 及 PEA 手术治疗了解较少,另一方面 PEA 手术在国内开展的现状不佳,所以大部分患者未能及时得到手术治疗的机会。

3 新型靶向药物治疗

近年来,以新型靶向药物为基础的治疗方法逐渐成为 CTEPH 治疗领域研究的热点。在 1 项为期 16 周的研究中,157 例不能接受手术治疗的患者或术后存在持续肺高血压的患者,接受内皮素受体拮抗剂波生坦治疗后,相比安慰剂,患者血流动力学改善、肺血管总阻力显著下降、心排血量亦得到显著改善,但 6 min 步行距离改善无统计学意义^[22]。在 1 项 CTEPH 患者应用可溶性鸟苷酸环化酶受体激动剂 Riociguat 治疗的前瞻性随机对照研究中,将 261 例无法进行手术治疗的 CTEPH 患者或术后存在持续或再发肺动脉高压患者,随机分配到安慰剂组和 Riociguat 组,结果在治疗后的 16 周,Riociguat 组与安慰剂组相比,患者的 6 min 步行距离显著增加;肺血管阻力显著下降^[23]。新指南明确推荐无手术指征的 CTEPH 或术后存在持续 PH 的患者,可以使用鸟苷酸环化酶激动剂 Riociguat 进行治疗(证据级别 I B),也可以选择其他已经获得批准的可用于肺动脉高血压治疗的靶向药物(证据级别 II b B)。

综上所述,PEA 仍为 CTEPH 首选的治疗措施,任何确诊的 CTEPH 患者都应该进行 PEA 治疗可行性评估。不适合 PEA 手术治疗的,应积极降肺动脉压力药物治疗。

参 考 文 献

- [1] 荆志成. 2010 年中国肺高血压诊治指南[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2011,3(2):62-81.
- [2] Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2013,62(25 Suppl):D34-D41.
- [3] Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism [J]. N Engl J Med, 2004, 350(22): 2257-2264.
- [4] Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Chest, 1993,103(3):685-692.
- [5] Auger WR, Kim NH, Trow TK. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Clin Chest Med, 2010, 31(4): 741-758.
- [6] Wilkens H, Lang I, Behr J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated

- recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011 [J]. Int J Cardiol, 2011,154 (Suppl1):S54-S60.
- [7] Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [J]. Eur Heart J, 2014, 35(43): 3033-3069.
- [8] Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension [J]. J Nucl Med, 2007,48(5): 680-684.
- [9] Hoey ET, Mirsadraee S, Pepke-Zaba J, et al. Dual-energy CT angiography for assessment of regional pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: initial experience [J]. AJR Am J Roentgenol, 2011,196(3): 524-532.
- [10] Jenkins DP, Madani M, Mayer E, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Eur Respir J, 2013,41(3):735-742.
- [11] Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Eur Respir J, 2004,23(4): 637-648.
- [12] Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases [J]. Ann Thorac Surg, 2003,76(5): 1457-1462.
- [13] Mayer E. Surgical and post-operative treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Eur Respir Rev, 2010,19(115):64-67.
- [14] Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry [J]. Circulation, 2011,124(18):1973-1981.
- [15] Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011,141(3):702-710.
- [16] 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.
- [17] Freed DH, Thomson BM, Berman M, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 141(2):383-387.
- [18] Schölzel B, Snijder R, Morshuis W, et al. Clinical worsening after pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Neth Heart J, 2011,19(12): 498-503.
- [19] Schölzel BE, Post MC, Thijs Plokker HW, et al. Clinical worsening during long-term follow-up in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Lung, 2012,190(2):161-167.

- 116-119.
- [11] Cha EM, Khoury GH. Persistent left superior vena cava. Radiologic and clinical significance[J]. Radiology, 1972,103 (2): 375-381.
- [12] Ootaki Y, Yamaguchi M, Yoshimura N, et al. Unroofed coronary sinus syndrome: diagnosis, classification, and surgical treatment[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003,126 (5):1655-1656.
- [13] Buehler M, Abdullah A, Lewis TJ. Left hepatic vein and persistent left superior vena cava drainage into the coronary sinus with subaortic valve stenosis[J]. Int J Angiol, 2011,20(4):243-246.
- [14] 梁继河,刘维永,刘建萍,等. 无顶冠状静脉窦综合征[J]. 中华外科杂志,1996,34(9):546-548.
- [15] 任书堂,黄云洲,李冬蓓,等. 无顶冠状静脉窦综合征的超声血流动力学特征及规律性研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2009,20(10):313-315.
- [16] Ho CL, Tsai IC, Lin MC, et al. Anomalous connection of the right pulmonary vein to the coronary sinus in a young infant [J]. Pediatr Neonatol,2014, 55(5):407-409.
- [17] 唐秀杰,张 仪,王春燕,等. 超声心动图诊断肺静脉异位引流[J]. 中国超声医学杂志,2011,27(10):913-916.
- [18] Tchanchaleishvili V, Lehoux JM, Knight PA. Right coronary artery to coronary sinus fistula [J]. J Invasive Cardiol,2012,24(10):552-553.
- [19] Foale RA, Baron DW, Rickards AF. Isolated congenital absence of coronary sinus [J]. Br Heart J, 1979, 42 (3): 355-358.
- [20] Yolcu M, Turkmen S, Sertcelik A, et al. Isolated absence of coronary sinus: two cases report[J]. J Clin Diagn Res,2013,7 (12):3006-3007.
- [21] Gerlis LM, Davies MJ, Boyle R, et al. Pre-excitation due to accessory sinoventricular connexions associated with coronary aneurysms;a report of two cases[J]. Br Heart J,1985,53(3): 314-322.
- [22] Weiss C, Cappato R, Willems S, et al. Prospective evaluation of the coronary sinus anatomy in patients undergoing electrophysiological study [J]. Clin Cardiol, 1999, 22 (8): 537-543.
- [23] Agarwal A, Agrawal N, Patra S, et al. Total anomalous systemic venous drainage to coronary sinus [J]. BMJ Case Rep,2014,pii: bcr2013201493.
- [24] Ben Brahim F, Hazelzet T, Cohen L, et al. Aberrant drainage of the umbilical vein into the coronary sinus without ductus venosus agenesis[J]. J Ultrasound Med,2014, 33(3): 535-542.
- [25] 薛 清,韩 林,张冠鑫,等. 无顶冠状静脉窦综合征的诊断及外科治疗[J]. 第二军医大学学报,2010,31(3):306-309.

(收稿:2015-09-29 修回:2015-10-15)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 6 页)

- [20] Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008,177(10):1122-1127.
- [21] 甘辉立,张健群,刘 双,等. 慢性栓塞性肺动脉高压患者术前可手术性评估[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2011,18 (3):199-203.
- [22] Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNopEerable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2008,52(25):2127-2134.
- [23] Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. N Engl J Med, 2013, 369 (4): 319-329.

(收稿:2015-09-15 修回:2015-11-10)

(本文编辑:丁媛媛)