

慢性血栓栓塞性肺动脉高压的诊疗进展

李杰

(首都医科大学附属安贞医院 呼吸与危重症学科 北京 100029)

慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, CTEPH) 属于肺动脉高压的第四大类,也是可能治愈的一类肺动脉高压。是由于肺动脉血栓栓塞反复发作、不能溶解,进而导致肺血管重构,肺血管阻力进行性升高、肺动脉高压及右心功能不全,从而出现呼吸困难、乏力和活动耐力减低等临床表现的一种疾病。急性肺血栓栓塞后有0.1%-9.1%的患者进展为CTEPH,但25%-75%的CTEPH患者并无急性肺栓塞病史^[1]。确诊的CTEPH患者若无及时的干预治疗,中位2-3年生存率低至10%-20%,及时诊断和准确治疗可以明显改善CTEPH的预后^[2]。

1、病理生理

虽然急性肺栓塞是CTEPH的明确危险因素,但是其潜在的发病机制仍未完全明确。目前多数研究认为CTEPH病理生理是近端肺血管血栓栓塞和远端肺小血管重塑共同作用的结果^[3],包括:阻塞部位血栓持续存在或反复发生、阻塞部位因血流减慢而致原位血栓形成,栓子的机械阻塞作用致肺动脉压力增高。血栓以及局部低氧微环境等因素可致肺动脉血管内皮受损,进而触发肺动脉中膜增厚、外膜增生,最终致血管重塑。且血管重塑常会累及阻塞动脉的远端血管,使肺血管阻力增加,肺动脉压力进一步增高。最终导致右心后负荷加重,进而发生右心衰竭。所以CTEPH具备肺栓塞及动脉型肺高压(PAH)两者的特点,为后续治疗提供依据。

2、诊断

CTEPH的诊断需满足以下3条^[4]:(1)至少已行3个月的有效抗凝治疗以除外亚急性肺栓塞;(2)右心导管测量平均肺动脉压 ≥ 25 mmHg,同时肺小动脉楔压 ≤ 15 mmHg;(3)肺通气灌注扫描显示至少一个肺段灌注缺损,或多螺旋CTPA、磁共振成像或直接肺血管造影等检查发现CTEPH的特异性征象,如环状狭窄、网格征、缝隙征和动脉闭塞。

所有不明原因的肺动脉高压患者都应考虑CTEPH的可能性,不管既往有无血栓栓塞病史。可使用放射性核素通气灌注扫描(V/Q)来对CTEPH和其他形式肺动脉高压进行鉴别诊断^[5]。通过肺血管造影来确诊往往是诊断的第二步。CTEPH典型的血管造影特点包括:完全阻塞的分支血管、血管网和不规则内膜;血管阻塞的位置和范围会影响外科手术的操作。肺动脉造影联合右心导管检查时可直接评估血流动力学;造影可评估肺动脉高压的严重程度,能预测手术的风险情况。

3、治疗

CTEPH的治疗包括基础治疗、手术治疗、药物治疗及介入治疗^[4]。

3.1 基础治疗 包括家庭氧疗、长期抗凝治疗、利尿治疗等。

对于发生心力衰竭和低氧血症患者进行氧疗,保证在活动时代血氧饱和度保持在90%以上,以保持机体和脏器的氧供应,使机体发挥正常的功能。另,结合临床实践,抗凝治疗推荐终生抗凝,抗凝药物通常选择华法林,国际标准化比值(INR)应保持在2-3。近年来新型口服抗凝剂在临床开始应用,理论上也可用于该病抗凝,但需要更多的临床证据支持。利尿治疗也是基础治疗,建议应用于出现心衰的患者,保持患者全身无水腫状态,可考虑应用于易于监测的脑钠肽(BNP)或脑钠肽前体(NT-proBNP)作为动

态监测指标。一旦应用了利尿剂,则建议长期使用。

3.2 手术治疗 肺动脉血栓内膜剥脱术(PEA)是CTEPH患者常见且最有效的治疗方案^[6]。真正的动脉内膜剥脱术最早于上世纪60年代开展,在随后的几年中不断得到完善。目前通过正中胸骨切开术、体外循环和深低温停循环技术可以使内膜剥脱术时保持一个无血的视野。动脉内膜剥脱术可明显改善患者心功能分级、运动能力、血流动力学,可以使很多患者肺动脉压力术后即刻恢复正常。PEA的并发症包括:再灌注肺水肿、持续性肺动脉高压、感染、神经系统并发症和心包积液。

3.3 介入治疗 球囊肺动脉成形术(BPA)是一种基于介入的治疗手段,类似与冠状动脉血管成形术。用于打开阻塞的血管或扩张狭窄的肺血管病变部位,并通过一段时期内重复该过程来改善CTEPH患者中血管狭窄甚至闭塞。其目的是改善肺血流动力学及肺灌注,最终减少右心室负荷并预防右心衰竭。介入治疗是2015年指南中首次提及的治疗手段。某些研究^[7]显示BPA治疗可以改善右心功能,降低肺血管阻力,但导致再灌注肺水肿风险较高,因此BPA应用不是很广泛,应用小球囊结合血管内影像技术进行选择性地肺段血管扩张可降低肺水肿风险,目前BPA术仅应用于有经验的CTEPH中心^[8]。

3.4 靶向药物治疗 CTEPH患者存在肺动脉小血管病变为使用治疗PAH的靶向药物提供了理论基础。对于技术上不能手术或手术风险大于获益的患者,以及PEA后持续/复发性肺动脉高压患者可以考虑应用靶向药物治疗。当前的证据尚不支持严重血流动力学受损的可手术患者在术前使用靶向药物作为PEA治疗的过渡。目前唯一一个获美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于CTEPH患者的药物是利奥西呱^[9],这是一种新型可溶性鸟苷酸环化酶激活剂。利奥西呱使用时剂量是逐渐增加的。初始剂量为0.5mg或1mg每次,每天三次,若没有低血压症状或表现,可给予每2周调整一次剂量,最大可增加至2.5mg每次,每天三次。利奥西呱不能与硝酸盐类或磷酸二酯酶-5抑制剂联用,孕妇也是禁用的^[10]。其他一些PAH靶向药物包括前列环素类药物、磷酸二酯酶-5抑制剂、内皮素受体拮抗剂等可有一定程度的获益,但需要更多的临床证据支持。

4、小结及展望

近年来,我们对CTEPH这一疾病的认识不断提高,然而其中深层的病理机制仍然尚未完全了解。为什么大多数患者的栓子在急性肺栓塞后能溶解,只有这一小部分患者不能,这需要更多基础实验去探究。另外,针对CTEPH的治疗日趋多元化,PEA术仍是首选方案,只要有手术机会均应积极治疗,靶向药物和BPA的临床疗效虽十分可观,但仍需进行大规模、多中心、前瞻性随机对照研究,进一步完善其循证依据。此外,PEA术可行性的评估尚无统一标准,哪些患者能最大获益;PEA术前是否可接受靶向药物预处理,PEA和BPA的分段式杂交手术是否可使复杂的CTEPH患者获得更好疗效,仍是日后需要不断探究及解决的问题。

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.肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J].中华医学杂志,2018,98(14):1060-1087.