

# 基于循证医学证据的 ACCP 临床诊断指南

## ——相关疾病所致 PAH 及 CTEPH 的诊断指南

中国医学科学院 阜外心血管病医院 荆志成 邓可武 徐希奇

### 结缔组织疾病及相关危险因素所致肺动脉高压

对可疑或确诊PH患者除进行详细体格检查外,还应注意血清学检查。研究表明超过40%特发性肺动脉高压(IPAH)患者体内抗核抗体阳性,23%IPAH患者体内可检测到抗Ku抗体等自身抗体。

**硬皮病相关性PAH:** 虽然所有类型结缔组织疾病均可合并PAH,但系统性硬化症患者的发病率最高。11项有关硬皮病相关性PAH的流行病学研究表明,PAH的发病率在4.9%(344例中有17例)到38%(47例中有16例)之间,平均发病率为16%(1837例中有300例)。局限型硬皮病中,超过50%患者的死亡原因与硬皮病相关性PAH有关。弥漫性硬皮病合并特发性肺动脉高压的发病率较低,血清学检查可发现抗核抗体、抗-U3-RNP等自身抗体。绝大多数硬皮病相关性重度PAH患者的肺血管病理改变与IPAH相似。此类肺动脉高压患者无间质性肺病表现,并且形态学研究也提示PAH的发病是一长期过程。研究表明容易合并IPAH的硬皮病患者具有以下特点:①慢性局限型硬皮病患者(如CREST综合征);②自身抗体阳性患者(如抗着丝点抗体);③绝经期后发病的患者;④抗核抗体阳性患者(包括U3RNP、B23、Th/To和U1RNP)。部分研究证实某些特异性人类白细胞抗原也与PAH发病率升高有关。

硬皮病合并严重肺间质纤维化时也可导致PAH,但病情较轻。但有些中度肺纤维化患者的PAH却不成比例地升高,这些患者体内往往可检测到抗核抗体等自身抗体。

硬皮病相关性PAH患者的肺部CO弥散量(DLCO)往往明显降低。研究表明,单纯DLCO下降的局限型硬皮病患者5年内PAH的发病率为20%;DLCO明显降低(低于预计值55%)患者5年内PAH的发病率为35%;而只有5%的患者会发生严重肺间质纤维化。一项研究对105例合并PAH与不合并PAH的硬皮病患者的DLCO进行比较,结果表明研究组患者在PAH发病前5年的DLCO明显降低,平均为预计正常值的52%;而对照组则为>80%。其中对研究组的15例患者及对照组的20例患者连续进行长达15年的DLCO检测,结果表明PAH组患者的DLCO呈直线下下降趋势,DLCO检测值由15年未发生PAH时的80%下降到发生PAH时的45%。而同期对照组始终保持在80%左右。其他的参数如ECG和胸部X线检查对PAH无预测价值。

研究报道,5%~40%的结缔组织疾病患者合并肺动脉高压。McGregor等人对152例结缔组织病相关性PAH患者连续进行超声心动图研究,结果显示,首次超声心动图测量sPAP超过30mmHg的患者中,约20%在确诊后2年内死亡。本研究还表明,老年男性患者、sPAP短期内明显升高和首次超声心动图测量的sPAP>60mmHg均为PAH高危

死亡预测因素。随访3年后发现65%患者的sPAP低于60mmHg;发生严重PAH的患者4年前sPAP平均为34mmHg,而对照组sPAP平均仅为29mmHg。

尽管入选患者比较少,但Morelli等人的研究证实,运动多普勒超声心动图是硬皮病相关性PAH的高度敏感检查手段。该研究中9例无症状硬皮病患者的静息超声心动图检查正常,运动超声心动图检查发现其中5例患者的sPAP明显升高(>60mmHg);而对照组运动超声心动图估测的肺动脉压没有明显增加。Raeside等人也报道5例硬皮病患者运动后的肺动脉压明显升高。Morelli的研究表明,硬皮病合并PAH患者的运动心肺功能试验结果异常,而无症状患者的结果正常。

**其他类型结缔组织疾病相关性PAH:** 混合性结缔组织疾病以硬皮病、系统性红斑狼疮(SLE)及抗U1-RNP抗体相关性肌炎样症状重叠为特征。一项长期随访研究发现PAH是混合性结缔组织疾病最常见的死亡原因,约占全部死亡原因的38%。SLE、类风湿性关节炎和多肌炎相关性PAH的发病率较低。硬皮病往往经过较长病程后才发生PAH。有4项对SLE患者进行的研究表明,PAH的发病率自4.3%(419例中18例)到43%(28例中12例)不等,平均发病率为7%(725例中51例)。一项对风湿性关节炎进行的研究表明PAH的发病率为21%(146例中30例)。

几项有关SLE合并PAH的研究表明,PAH的发病与抗心磷脂抗体有关,这与在CTEPH研究中的结果相似。Asherson等人的研究表明,68%SLE相关性PAH患者的抗心磷脂抗体阳性。

**HIV感染相关性PAH:** HIV感染相关性肺动脉高压的发病率约为0.5%。对无明确病因的所有PAH患者均应进行有关HIV感染的血液学检查。

**其他相关因素导致的PAH:** 过去30年内开展的几项有关PAH流行病学研究表明,服用某些药物能增加PAH发生的危险。如1967~1972年间由于食欲抑制剂阿米雷司的广泛应用,导致德国和瑞士PAH的发病率明显升高。当阿米雷司撤出市场后,PAH的发病率明显下降。许多PAH患者在停止服用后病情得到改善。后来由于服用减肥药芬氟拉明再次导致相似事件的发生。另外还发生两起类硬皮病样疾病的流行,合并发生的PAH起病急、病情重,往往导致致命性后果。如1981年在西班牙因食用污染的菜籽油导致毒油综合症的流行,约有20000人患病。其中合并PAH的患者约占2.5%,病死率约为20%。这次事件中无迟发性PAH并发症的发生。最近又发生一起因使用污染色氨酸引起嗜酸性粒细胞增多-肌痛综合症的流行,临床表现与毒油综合症相似,也可因发生PAH而引起严重后果。

其他疾病如镰刀细胞病和慢性肝、肾疾病等也可引起PAH。尽管多普勒超声心动图显示患者左室收缩功能正常,但经常发现镰刀细胞病患者的肺毛

细血管嵌压升高。一项对终末期肾病患者研究表明,血液透析组中58例患者PAH的发病率为40%,而腹膜透析组则没有此种现象发生。血液透析组患者的心输出量平均为6.9L/min,较腹膜透析组的5.5L/min明显升高。肾移植后可逆转肺动脉压的升高。12项对等待肝脏移植的晚期肝病患者的研究表明,PAH的发病率从2%(507例中10例)到41%(22例中9例)不等。

甲状腺疾病一直被认为是PAH的一项危险因素。尽管目前尚不清楚甲状腺疾病与PAH之间是否存在因果关系,但仍需对合并的PAH进行评价和治疗。PAH患者也可能存在其他实验室异常,虽不一定合并其他疾病,但可为预后评价提供参考。例如尿酸升高与平均右房压和死亡率增加有关。脑钠肽水平升高则提示右室压力超负荷,与右室功能紊乱的严重程度和死亡率增加有关。

### 建议

- 对无明确病因的PAH应进行结缔组织疾病和HIV感染相关的筛查。证据等级:专家观点;获益程度:中等;建议强度:E/A。

### 慢性血栓栓塞性肺动脉高压

慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH)是一类可治愈的疾病,对无明确病因的PAH患者均应考虑到CTEPH可能。CTEPH患者的肺通气灌注(V/Q)扫描常表现为一个或多个节段性或较大的灌注缺损。肺通气灌注扫描正常提示PAH不可能由CTEPH引起。3项研究表明,肺通气灌注扫描鉴别IPAH和CTEPH的敏感性是90%~100%,特异性是94%~100%。一项研究对经肺血管造影或尸检确诊的IPAH患者的肺通气灌注扫描结果进行了回顾性分析,结果15例IPAH患者中只有1例存在肺通气灌注显像不匹配的情况(可能为肺栓塞)。但是,非节段性弥漫性缺损缺乏特异性,可能与血栓栓塞性疾病有关。CTEPH患者的灌注扫描结果与血管阻塞严重程度之间的相关性较差,往往低估大血管阻塞的严重程度。虽然肺通气灌注扫描阴性对排除肺血栓栓塞的特异性较高,但用于检查肺动脉肉瘤、大肺血管炎、外部肺血管压迫、肺静脉闭塞病以及肺多发性毛细血管瘤等疾病时可出现假阳性。

CTEPH的CT扫描异常表现有:右室增大、中心肺动脉扩张、中心肺动脉血栓,支气管侧枝循环增加、肺动脉大小和分布发生改变、过去梗死区实质异常变化以及肺实质变薄等。但这些表现均缺乏特异性,且CT检查阴性也不能作为排除外科治疗的依据。

CT可用于明确患者是否存在血栓栓塞。对单侧灌注缺损患者,CT可用于排除肺肉瘤、肺血管炎、肺部恶性肿瘤及纵隔纤维化等疾病。CT还可以评价CTEPH患者的肺实质以及判断是否合并阻塞性或限制性肺疾病,判断小血管受累的程度以及预测肺动脉内膜剥脱术后患者病情的改善程度等。

# 彩色实时三维超声心动图在先天性心脏病中的应用

中国医学科学院 中国协和医科大学 心血管病研究所 阜外心血管病医院超声科 王浩 杨洪昌

M型、二维和彩色多普勒超声心动图,已经被广泛地应用于临床,并在心血管疾病的诊断和治疗中发挥着巨大的作用。由于二维超声心动图只能反映心脏立体结构的平面影像,需操作者进行各个切面的转换,通过在头脑中对这些平面图像进行整合,才能想象出所扫描心脏的立体结构,这一过程需要经过长期大量的实际训练才能完成。而且,对于一些非标准及异常的结构是难于完成这种整合的。超声心动图新技术即彩色实时三维超声心动图的问世,可实时直接显示心脏的动态立体影像,被认为超声历史上的第四个里程碑。在国际上,彩色实时三维超声心动图已从临床研究进入临床应用阶段。2003年7月起,阜外心血管病医院开始将这项技术应用于各种心血管疾病的诊断。通过研究和应用发现,彩色实时三维超声心动图的应用远不止于疾病诊断,其临床应用范围将更加广阔,如引导与监测心血管病的介入治疗、评价与预测心血管病的治疗及预后等。随着这项技术的日臻完善,彩色实时三维超声心动图将在医、教、研等方面发挥重要作用。

以三维超声技术在简单先天性心脏病中的应用为例。众所周知,房间隔缺损和室间隔缺损是临床上最为常见的先天性心脏病。二维超声心动图往往可以给出明确诊断,但对于缺损形态、与各个瓣膜的空间位置关系等,二维超声难于明确显示。随着介入治疗在先天性心脏病治疗中的

广泛开展,一方面免除了患者手术的痛苦,但同时超声心动图的要求也越来越高,除要求超声能够在术前提供关于房间隔缺损及室间隔缺损的形态描述外,特别要求提供缺损与周边结构空间位置的整体关系,这往往关系到介入治疗适应证的选择。三维超声技术的出现恰恰提供了解决这一难题的方法。三维超声除可对缺损的空间位置进行很好的定位外,还可显示出其周围组织及边缘情况,并且可以在观察到房间隔缺损或室间隔缺损的全貌及断面信息。研究发现,几乎所有缺损均非圆形而呈椭圆形或不规则形态(封面图1~3)。由于三维超声对显示空间结构的优势,不会再出现诸如二维超声显示为膜周部的室缺而手术证实为干下部室缺的情况(封面图3)。部分型心内膜垫缺损患者,三维超声可显示二尖瓣前叶裂的形态、位置及范围,可为外科手术修补提供指导意见(封面图4)。而且,三维彩色超声对于血流方向的显示更是二维超声所无法比拟,它可以自上而下或自下而上从垂直的方向观察过隔血流往返于缺损的情况(封面图5,6)。对于肺动脉瓣狭窄,二维超声往往只能显示肺动脉瓣纵切面,而三维超声对显示肺动脉瓣的平面结构则比较容易,对显示肺动脉瓣的瓣叶数、各瓣叶启闭状况较好。显示肺动脉瓣平面图的好处在于,外科医生在术前即可明确肺动脉瓣粘连的位置,为其术式的选择提供有力的帮助。在房、室间隔缺损介入治疗时,三维超声除可指导介入操作外,对显示封堵伞与房室间隔缺损断端的关系具有独特优势(封面图7),为指导介入治疗提供有力帮助。总之,彩色实时三维超声心动图的应用前景十分可观。

资讯·国际新闻

## 一种新疫苗显示抗阿尔茨海默病作用

日本和美国的研究人员报告,一种使用重组腺相关病毒载体的口服疫苗已显示出促进小鼠脑内β淀粉样物减少的作用。

日本国家长寿科学研究所的Dr. Hideo Hara在10月的*J Alzheimer's Dis*杂志上指出,由其他研究人员进行的一种β淀粉样物疫苗的临床研究,由于298例受试者中有18例发生脑膜脑炎而终止,这很可能是由自身免疫T细胞活化所引起。

Dr. Hara指出,这种使用了重组腺相关病毒载体的新口服淀粉样物疫苗没有引起强的T细胞免疫反应,因此减少了诸如脑膜脑炎这样的不良反应。给予了该疫苗的转基因小鼠脑内β淀粉样物显著减少,并且无炎症改变或T细胞增生反应。

研究组认为,该疫苗似乎有希望用于阿尔茨海默病的预防和治疗,他们目前正在用食蟹猕猴来确定该口服疫苗的有效性并检查其不良反应。

(王泓摘译)

## 大剂量类固醇可显著增加心血管疾病的风险

一项新研究提示,使用大剂量糖皮质激素可使心血管疾病风险增加2倍以上。已知这类药物可产生肥胖、高血压和高血糖等不良反应,从而引起心血管疾病。然而,其实际风险还未被量化。

苏格兰Ninewells医院和医学院的Dr. Thomas M MacDonald及其同事比较了1993~1996年间随访的68 781例糖皮质激素使用者和82 202例非使用者的心血管事件。入组时所有受试者都没有因心血管疾病住过院。该研究发表于11月16日的*Ann Intern Med*杂志上。

糖皮质激素组心血管事件率为23.9/1000人年,高于非使用者组的事件率(17.0/1000人年)。对于使用最高剂量糖皮质激素的患者,事件发生率更高,达76.5/1000人年。研究人员指出,经多变量分析发现,大剂量糖皮质激素的使用与心血管事件风险增加2.56倍相关。研究人员还认为,大多数暴露于糖皮质激素的患者仅仅是接受非全身性的糖皮质激素治疗,这种处方与心血管疾病的增加无相关性。

(王泓摘译)

CT扫描可以通过测量肺动脉的横截面积、主肺动脉直径、肺动脉和支气管直径比值、肺动脉和肺静脉直径比值、主肺动脉和主动脉直径比值及有无心包增厚或渗出等,判断肺动脉高压的严重程度。虽然CT扫描是一种有价值的无创诊断技术,并可评估PAH的严重程度,但在PAH诊断流程中并不能代替超声心动图或右心导管检查的作用。

MRI检查能显示包括CTEPH等肺动脉的异常解剖结构。一项研究报道,MRI诊断慢性肺血栓栓塞症与肺通气灌注扫描诊断的符合率达到92%。初步研究表明,增强MRI、三维磁共振血管造影能显示出中心肺动脉内的血栓,在诊断段以上肺动脉异常的价值等同于数字减影血管造影。

MRI也是一种无创检查手段,可显示并测量右室大小、形状和容积;心肌的厚度和重量;及心肌脂肪浸润和水肿情况等。当mPAP与MRI测量的右室壁厚度、下腔静脉直径与主肺动脉直径成线性相

关等异常情况时,则提示PAH可能。IPAH患者的MRI检查结果示RVSP和右室舒张容积均明显增加,左室舒张末期容积则降低。IPAH患者的右室重量与mPAP存在相关关系( $r=0.75$ )。对MRI测量的主肺动脉和降主动脉中部直径进行回归分析可估测mPAP:

$$mPAP = 24 \times \text{主肺动脉直径} / \text{主动脉直径} + 3.7 (r=0.7, P<0.01)$$

由于右室压力超负荷和容积扩大会影响左心充盈和功能,因此MRI测量的左心结构和功能与PAH的严重程度存在相关关系。如肺动脉压与MRI测量的左室舒张末期容积、左室搏出量和射血时间均存在相关关系。

多普勒超声心动图有助于鉴别CTEPH和IPAH。一项回顾性的开放研究中,入选35例PAH患者,其中CTEPH患者19例,IPAH患者16例。多普勒超声心动图测量的肺动脉压经sPAP或mPAP标准化后,区分这两种疾病的敏感性是0.95,特异

性是1.00。脉压/收缩压的临界正常值为0.77,脉压/平均压的临界正常值为1.35。

目前对可疑CTEPH患者仍需进行肺血管造影明确诊断。因此对临床上经肺通气灌注扫描、MRI和CT仍不能确诊的患者,肺血管造影检查有助于CTEPH的确诊。

建议:

- 对PAH患者应进行肺通气灌注扫描以排除CTEPH,如扫描结果正常则能可靠地排除CTEPH。证据等级:低;获益程度:肯定;建议强度:B。
- 对PAH患者,增强CT或MRI检查并不是排除CTEPH的可靠诊断手段。证据等级:低;获益程度:无;建议强度:D。
- PAH患者若肺通气灌注扫描怀疑CTEPH,应进行肺血管造影检查确诊,并可判断患者是否有手术指征。证据等级:专家意见;获益程度:肯定;建议强度:E/A。