

基于循证医学证据的 ACCP 临床诊断指南

——肺动脉高压的诊断流程及遗传学检查

中国医学科学院 阜外心血管病医院 荆志成 徐希奇 邓可武

编者按：美国胸科医师学会 (ACCP) 近期发布了有关肺动脉高压 (PAH) 诊断和治疗的循证医学临床实践指南, 该指南覆盖面广, 并更基于循证医学的证据。该指南的专题有: 筛查、早期检测和诊断; 内科和外科治疗; 呼吸睡眠障碍的诊断和治疗; 预后。本期我们邀请荆志成教授解读肺动脉高压的诊断流程及遗传学检查内容, 并将陆续请相关专家解读该指南, 请大家关注。

前言及阅读提示

肺动脉高压是发病率、致残率及病死率都很高的一类重要医疗卫生保健问题, 不仅其本身可导致难以控制的右心衰竭, 而且其他各类心脏疾病也可在病程中晚期因为合并肺动脉高压而使预后更为恶劣。西方发达国家为此投入大量人力、物力。而我国目前在此领域相对落后, 不仅基础研究力量薄弱, 开展工作少, 更主要的是西方已常规使用的诊断治疗手段在我国基本上尚未开展, 很多陈旧甚至是错误的观念仍在指导我们的临床工作。

与1998年前相比, 近年来在肺动脉高压基础研究、诊断和治疗技术等领域均有了突飞猛进的发展。2004年7月, Chest杂志全文发表了最新ACCP制定的肺动脉高压的筛查、早期检查及诊断指南, 为进一步提高我国肺动脉高压领域的诊断水平, 现将该指南进行解读, 供国内对此领域感兴趣的医师参考。本期首先关注肺动脉高压的诊断流程及遗传学检查方面的内容。

本指南所采用的诊断建议分级策略是根据 ACCP 医学科学分级系统策略制定, 主要包括以下两项内容: 证据等级和患者获益程度。证据等级根据现有的研究方法评定, 获益程度是指除某些特殊类型外的肺动脉高压患者获益情况。每个诊断建议之后均列出证据等级和患者获益程度, 并根据二者相互作用确定建议强度(见表1)。

ACCP 医学科学分级系统策略

证据等级:

良好: 有设计良好的随机对照研究或荟萃分析证据的支持; 公正: 有设计缺陷较少的对照研究或随机对照研究证据的支持; 低: 有非对照、个案报道或其它观察研究证据的支持; 专家观点: 得到大多数肺动脉高压领域权威专家的支持。但没有相关的研究文献证实。

获益程度:

肯定; 中等; 小/弱; 无; 有争议; 有害。

建议强度:

A= 强烈建议; B= 中度建议; C= 轻度建议; D= 拒绝建议; I= 无建议可能性; E/A= 仅根据专家观点强烈建议; E/B= 仅根据专家观点中度建议; E/C= 仅根据专家观点轻度建议; E/D= 仅根据专家观点拒绝建议。

表1 ACCP 建议强度与证据等级、获益程度的关系

证据等级	获益程度					
	肯定	中等	小/弱	无	有争议	有害
良好	A	A	B	D	I	D
公正	A	B	C	D	I	D
低	B	C	C	I	I	D
专家观点	E/A	E/B	E/C	I	I	E/D

本文对肺动脉高压的早期检查、诊断及危险因素筛查进行回顾性分析。我们通过查阅大量文献来评价肺动脉高压临床检查及诊断方法的敏感性和特异性, 并提供相应的证据分析, 对包括相关因素所致肺动脉高压的每一种诊断方法及策略进行总结。最新及与本领域未来发展方向有关的诊断方法也纳入本文研究范围。证据总结表可查阅 http://www.chestjournal.org/content/vol126/1_suppl/。

随着诊断技术的进步, 许多过去用于观察心脏结构或估测肺动脉高压的手段已能应用于肺动脉高压的早期筛查。由于肺动脉高压是肺血管疾病进展到一定程度引起的, 因此即使轻度肺动脉压升高也提示肺血管已经发生弥漫性损害。肺动脉高压晚期右心扩大和功能衰竭, 可通过无创检查方法诊断。我们目前迫切需要一种能在肺动脉高压无症状期或早期即能检测出肺血管病变的特有生物标志物, 以及其他无创、操作简便的对肺血管病变的检测技术。

历史回顾

20世纪50年代初期已有特发性肺动脉高压临床表现的描述, 但30多年后才出现可用于确诊的检查手段, 即心导管检查。虽然心导管检查是疑似肺动脉高压患者的主要确诊手段, 但目前很少作为肺动脉高压的常规筛查方法。近十几年来, 无创胸心影像诊断技术的发展十分迅速, 内科医师在选择心导管检查之前即可基本作出诊断。

多普勒超声心动图是临床应用最广、操作最简便的无创影像诊断技术, 既可估测肺动脉压, 又可评价心脏的结构和功能, 因此是最常用的筛查肺动脉高压手段。

肺动脉高压的诊断流程

肺动脉高压的诊断应按照以下流程进行: (1)是否存在肺动脉高压的危险因素; (2)根据常规无创检查方法能否确诊; (3)是否存在可导致肺动脉高压的其他疾病; (4)进行血流动力学检查, 包括进行急性血管扩张反应敏感测试等。肺动脉高压的诊断流程见图1, 具体方法见下文。

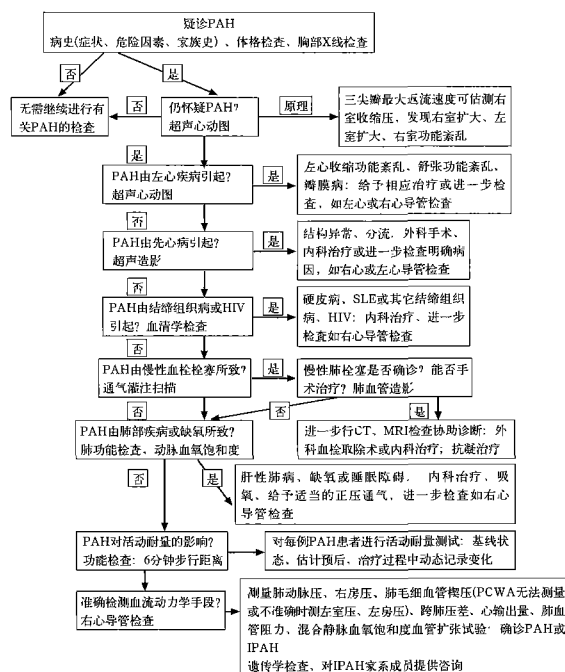


图1 肺动脉高压的诊断流程

肺动脉高压基因突变的遗传学筛查

目前已明确大约50%的家族性肺动脉高压(FPAH)及25%的特发性肺动脉高压(IPAH)存在II型骨形态蛋白(BMPR₂)基因突变。其他FPAH家系成员也可能存在BMPR₂所在染色体——2q32的基因异常, 然而迄今为止尚未发现明确的突变位点。目前已明确与FPAH有关的突变位点只有2q32。FPAH是一类常染色体不完全显性遗传性疾病。尽管FPAH可遗传到下一代, 但外显率只有10%~20%, 因此大多数携带基因突变的家系成员并不发病。FPAH患者的兄弟姐妹及子女中约有50%携带突变基因, 其中约20%发病, 因此FPAH家系成员的发病率约为10%。FPAH家系成员的发病年龄差别很大, 1~74岁均可发病。FPAH患者后代出现发病年龄有提前现象, 称为“遗传早现”现象。这与研究倾向性无关, 可能与生物学基础有关。

应对检查手段的危险性、结果的可靠性及局限性进行全面评估, 另外还应对每例患者提供基因学方面的检查和咨询。遗传学检测和咨询只能由合格的分子遗传学实验室承担。

对已明确存在BMPR₂基因突变FPAH患者的无症状家系成员进行分子遗传学检查经常发现存在BMPR₂基因

突变。如果已知的限制性酶切位点发生删除突变, 可通过酶联聚合反应(PCR)检测出患者是否存在家族性基因突变位点。如果未发现基因突变位点, 则患者发生FPAH的危险与普通人群相同。如果存在基因突变, 则发生FPAH的危险为10%~20%。

连锁分析

对FPAH家系成员进行遗传学连锁分析可筛选出无BMPR₂基因突变的家系成员。对家系中有多例肺动脉高压患者, 或不同代中至少有两例患者的家系均应进行遗传学连锁分析。如果FPAH先证者的遗传突变位点明确且临床诊断可靠, 则遗传连锁分析的准确率高达99%。应注意除非FPAH家系较大且临床表型与致病BMPR₂等位基因标记连锁时方可进行连锁分析, 否则应慎用。由于FPAH外显率低、发病年龄不一以及连锁分析的局限性, 因此对FPAH家系成员提供患病风险的遗传学咨询比较困难。

基因序列分析

编码BMPR₂的基因由130 000个碱基对、13个外显子组成, 已从FPAH中发现12个外显子可发生基因突变。如果不清楚某个FPAH家系的基因突变位点, 且其家系成员数量较少而无法进行连锁分析时, 应对BMPR₂的全部编码基因数千个碱基对进行序列分析, 只有发现基因突变才能确诊。

产前检查

至今尚无有关FPAH产前检查的报道, 如果已明确家族成员存在与FPAH有关的基因突变, 或经连锁分析判断有FPAH遗传家族史, 对此家族中妊娠妇女进行产前检查是可行的。由于FPAH等疾病并不影响智力, 且可有效地进行治疗, 因此是否进行产前检查目前尚存在争议。特别拟将产前检查作为是否终止妊娠的评价手段时, 专家和家庭对产前检查的态度是有区别的。尽管绝大多数医疗机构与孕妇及家属共同讨论后才决定是否进行产前检查, 但应全面考虑可能发生的问题。

对IPAH患者的家族成员进行遗传学检查

明确IPAH患者的基因突变位点十分重要, 可成为其他家族成员分子遗传学检查的参照标准。目前只有阳性检查结果才有助诊断, 阴性检查结果的诊断价值有限。对IPAH家族成员进行遗传学检查有助于发现FPAH。

遗传性出血性毛细血管扩张症(HHT)的主要临床表现有: 皮肤黏膜毛细血管扩张, 反复鼻衄及消化道出血, 肺、肝、脑动静脉畸形等。肺动静脉畸形可引起肺血管阻力也相应下降及明显右向左分流, 可导致体循环低氧血症、反向栓塞、中风及脑脓肿等并发症。然而仍有HHT合并肺动脉高压的报道。HHT是一种以血管发育障碍为特征的常染色体显性遗传性疾病, 与TGF-β受体复合体中的激动素受体样激酶1(ALK1)及Endoglin缺陷有关。从5例HHT家系中发现先证者同时合并FPAH, 均与ALK1基因突变有关。目前尚不清楚HHT合并FPAH是由特定的基因突变引起, 还是由于ALK1基因突变与环境因素共同作用所致。对HHT合并FPAH患者及家族成员进行ALK1基因遗传学检查的临床价值目前尚无定论。

建议

1. 应对FPAH患者家族成员进行遗传学检查, 并提供专业遗传学咨询。证据等级: 专家观点; 获益程度: 中等; 建议级别: E/A。

2. 应建议IPAH患者接受遗传学检查, 并为其家族成员提供遗传学咨询。证据等级: 专家观点; 获益程度: 中等; 建议级别: E/A。