

## 溶血性贫血相关性肺高压

徐希奇, 荆志成

(同济大学附属上海市肺科医院肺循环科, 上海 200433)

关键词: 溶血性贫血; 肺高压; 右房室瓣反流速度; 靶向治疗; 溶血性贫血相关性肺高压

中图分类号: R556.6; R543.2 文献标识码: C 文章编号: 1673-6087(2008)06-0436-03

溶血性贫血是肺高压重要的相关因素和危险因素<sup>[1]</sup>, 但至今还缺乏溶血性贫血相关性肺高压的大规模临床研究报告。随着溶血性贫血患者生存时间的明显延长, 肺动脉高压已成为镰刀细胞贫血、地中海贫血及其他血红蛋白病患者最常见的致残、致死并发症。本文复习了近年有关溶血性贫血相关性肺高压的临床研究资料, 以提高对该病的认识。

### 流行病学

目前还缺乏溶血性贫血并发肺高压的准确流行病学资料, 但已有研究表明肺高压是溶血性贫血常见且最危险的并发症。Castro 和 Sutton 等分别采用超声心动图对镰刀细胞贫血患者进行肺高压的筛查, 结果发现合并肺高压的比例高达 20%~30%<sup>[2]</sup>。Haque 等<sup>[3]</sup>于 2002 年公布了尸检研究结果, 发现约 75% 镰刀细胞贫血患者合并肺动脉高压。回顾性研究证实, 镰刀细胞贫血相关性肺高压患者的预后较差, 平均生存时间仅为 2.5 年, 2 年病死率高达 50%<sup>[4]</sup>。

由于溶血性贫血患者肺动脉高压发病率高, 预后差, 美国国立卫生研究院(NIH)开展了一项对溶血性贫血患者进行肺动脉高压筛查的前瞻性研究, 共入选 195 例成年镰刀细胞贫血患者, 以超声心动图作为筛查手段, 以右房室瓣反流速度(TRJ)≥2.5 m/s 为肺高压判断标准, 结果发现 32% 患者合并肺高压, 其中 9% 患者肺动脉收缩压呈中、重度升高(定义为 TRJ≥3 m/s)<sup>[5]</sup>。另一项前瞻性研究对 60 例镰刀细胞贫血研究发现, 肺动脉高压的患病率为 30%<sup>[6]</sup>。1996 年开展的多中心治疗镰刀细胞贫血随访研究也发现相似结论<sup>[7]</sup>。

单因素方差分析发现, TRJ 与溶血性贫血标志物如低血红蛋白血症、谷氨酸转移酶(AST)和乳酸脱氢酶(LDH)呈正相关。年龄与肺高压正相关。多因素逻辑回归分析发现, 肺高压的危险因素包括既往有肾脏或心血管病史、高血压、LDH 水平升高、碱性磷酸酶水平升高、血清转铁蛋白水平下降及男性等, 这些均与溶血性贫血、铁超载和淤胆性肝病有关。

在 NIH 研究中, TRJ≥2.5 m/s 是病死率增加的独立危险因素 [RR=10.1, 95% 可信区间 (CI): 2.2~47.0; P<0.001]<sup>[5]</sup>。TRJ≥2.5 m/s 患者 18 个月的病死率为 16%, 而不合并肺动脉高压患者的病死率低于 2%。进一步随访发现, 合并肺动脉高压患者 45 个月的病死率高达 45%。另 2 项研究也证实这一结果, 一项研究表明合并肺动脉高压患者的 2 年病死率

率为 17%, 对照组则为 2%; 另一项研究表明 26 个月的病死率分别为 10% 和 1%<sup>[8,9]</sup>。

### 发病机制

溶血导致血红蛋白释放到血浆, 血红蛋白结合并消耗一氧化氮(NO)抵消了其介导的血管舒张反应。另外, 溶血导致精氨酸酶释放至血浆, 降解血浆中合成 NO 的底物精氨酸。溶血导致肺动脉高压的其他机制包括细胞内皮素表达增加、大量自由基产生、血小板聚集、内皮黏附分子表达增加等。

尽管不同种类溶血性贫血临床表现存在明显差异, 但发生肺高压的机制可能相似, 均与溶血、内皮功能紊乱、氧化应激、炎症反应、慢性贫血、慢性血栓栓塞、慢性肝病、铁超载及脾切除等有关<sup>[10]</sup>。

研究表明脾切除是肺动脉高压的危险因素<sup>[11]</sup>, 尤其是溶血性贫血的患者。脾脏的重要功能之一是清除衰老红细胞, 因此脾切除后循环血液中衰老细胞增加, 导致血小板活化, 促使内皮黏附和肺血管床血栓形成, 刺激血管内溶血增加有关。

镰刀细胞贫血及其他原因导致的溶血性贫血易导致高凝状态, 如蛋白 C、蛋白 S 水平下降, D-二聚体水平升高和组织因子活性增加等, 易引起原位血栓形成和肺血栓栓塞。

### 病理特点

尸检研究证实, 所有溶血性贫血合并肺高压患者均存在肺动脉中层肥厚、内膜增生和(或)纤维化、原位血栓形成等病理改变, 约 60% 存在不可逆性病变——丛样病变。另外约 95% 患者的小肺动脉、肺泡内动脉和肺静脉均存在纤维弹性组织变性<sup>[3]</sup>。

### 临床表现

溶血性贫血相关性肺高压诊断较困难。最常见的症状是活动后气短, 但缺乏特异性, 因为贫血、左心功能衰竭及肺纤维化也可出现气短。

特发性肺动脉高压和硬皮病相关性肺动脉高压患者出现症状时肺动脉平均压一般为 50~60 mm Hg (1 mm Hg=

通讯作者: 荆志成 E-mail: jingzhicheng@gmail.com

0.133 kPa), 而溶血性贫血相关性肺动脉高压患者当肺动脉平均压仅为 30~40 mm Hg 时即可出现明显临床症状, 此时肺血管阻力仅轻度升高; 另一特点是溶血性贫血相关性肺动脉高压患者的肺毛细血管楔压(PCWP)常轻度升高, 而在其他肺动脉高压患者是正常的。通过对溶血性贫血相关肺动脉高压患者进行右心导管检查发现, 肺动脉高压占 54%, 肺静脉高压占 46%, 几乎均合并舒张功能紊乱, 提示溶血性贫血合并肺高压是多种因素共同作用的结果。通过对 141 例患者进行超声心动图检查发现, 约 18% 的患者存在右心舒张功能紊乱。另外舒张功能紊乱仅导致 1/3 肺高压患者的 TRJ 增加<sup>[12]</sup>。最重要的发现是右心舒张功能紊乱与肺高压共同导致患者病死率增加。

应当指出, 溶血性贫血导致的肺高压与传统意义上的肺动脉高压并不相同, 由于慢性贫血引起心排血量代偿性增加, 以补偿因血红蛋白浓度下降导致的携氧能力下降。因此严重贫血的患者对肺高压的耐受能力非常差, 致残率和致死率明显增加。肺动脉压正常的溶血性贫血患者 6 min 步行距离为 (435±31) m, 纠正年龄、性别和血红蛋白浓度后, 肺动脉平均压为 (36±1.5) mm Hg 的患者 6 min 步行距离明显下降, 为 (320±20) m ( $P=0.002$ ), 最大摄氧量明显下降, 分别为参考范围的 (50±3)% 和 (41±2)% ( $P=0.02$ )<sup>[13]</sup>。因此对于慢性贫血患者而言, 轻、中度的肺高压会导致心、肺功能明显下降。

### 诊断评价

对溶血性贫血疑诊肺高压的诊断流程与肺动脉高压的诊断流程一致。由于溶血性贫血是肺动脉高压的重要危险因素, 建议对所有溶血性贫血患者定期进行超声心动图的筛查。非常重要的一点是, 对病情稳定的溶血性贫血患者也应进行筛查, 因为在应激状态时肺高压会突然发生。

#### 一、症状和功能评价

溶血性贫血相关性肺高压的临床症状无特异性, 最常见的症状为活动后气短, 其他症状有胸闷、胸痛、乏力甚至晕厥等。查体可有口唇紫绀、颈静脉充盈、肺动脉瓣区第 2 心音亢进分裂、右房室瓣听诊区收缩期杂音及双下肢水肿等。溶血性贫血相关性肺高压的功能评价多采用 6 min 步行距离试验, 一些研究已发现该指标与最大摄氧量及肺高压严重程度相关性良好。肺高压得到有效治疗后 6 min 步行距离也得到明显改善<sup>[14]</sup>。

#### 二、超声心动图

超声心动图是筛查溶血性贫血相关性肺高压的重要无创检查手段, 右心房大小、左心室舒张末期内径及心包积液等是评估病情严重程度、评价疗效和估计预后的重要参数。目前有关溶血性贫血相关性肺高压的临床研究均将超声心动图检查作为重要的观察指标。如 TRJ>2.5 m/s, 应高度警惕肺高压可能, 建议行右心导管检查确诊。超声心动图不能准确测量心排出量及肺血管阻力等参数, 因此不能用于确诊肺高压。

#### 三、右心导管检查

右心导管检查是确诊肺高压的“金标准”。在海平面状态下, 静息时右心导管检查肺动脉收缩压>30 mm Hg 和 (或) 肺动脉平均压>25 mm Hg; 或运动时肺动脉平均压>30 mm Hg。而诊断肺动脉高压的标准除上述肺高压标准外, 尚需: PCWP≤15 mm Hg, 肺血管阻力>3 Wood 单位 [1 Wood 单位=8 kPa/(L·s)]。对病情稳定、心功能分级 ~ 级、无明确禁忌证的患者均应积极开展右心导管检查。目前越来越多临床研究将右心导管作为溶血性贫血疑诊肺高压的确诊手段。

#### 三、其他检查

对溶血性贫血合并肺高压的患者应常规进行自身抗体、肝炎标志物、人类免疫缺陷病毒(HIV) 抗体及肝功能检查, 以排除这些疾病导致的肺高压可能。另外还应应对铁超载和贫血的严重程度进行评价。脑钠肽是右心功能不全重要的血清标志物, 也是溶血性贫血合并肺高压的疗效判断和预后评价指标<sup>[7]</sup>。

### 治 疗

目前还缺乏溶血性贫血合并肺高压的权威治疗指南, 对此类患者的治疗多根据专家建议或参考特发性肺动脉高压及其他类型肺动脉高压的治疗指南。目前治疗建议包括贫血的治疗、合并心肺疾病的治疗及针对肺动脉高压的靶向药物治疗。

#### 一、溶血性贫血的强化治疗

由于溶血在镰刀细胞贫血合并肺高压的发病机制中起重要作用, 因此应当强化治疗溶血性贫血。建议对所有合并肺高压的患者给予羟基脲和长期输血治疗, 通过提高血液中血红蛋白浓度改善血液携氧能力, 从而改善临床症状。

#### 二、相关疾病的治疗

相关疾病包括铁超载、HIV 感染、慢性肝病、夜间低氧血症和慢性血栓栓塞症等, 需要及早发现并积极治疗。对出现中、重度肺动脉高压的患者应给予抗凝治疗, 如同特发性肺动脉高压患者需要抗凝治疗一样<sup>[15]</sup>。

#### 三、肺动脉高压的靶向治疗

目前还缺乏评价靶向药物治疗溶血性贫血相关性肺高压的设计严谨、随机对照、大规模临床研究结果, 更缺乏长期随访研究结果。临床研究证实, 对肺动脉高压有效的靶向治疗药物包括前列环素类似物、内皮素受体拮抗剂及磷酸二酯酶抑制剂等, 但均可对溶血性贫血的病理生理机制产生影响。

前列环素类药物可导致全身血管舒张和增加心排出量, 理论上可导致慢性贫血患者产生高心排出量心力衰竭状态。内皮素受体拮抗剂的常见不良反应为肝脏毒性, 而溶血性贫血相关性肺高压患者常因铁超载和病毒感染等原因合并慢性肝病, 另外这类药物可导致血红蛋白浓度下降, 加重贫血的程度。而磷酸二酯酶抑制剂(如西地那非)有导致男性镰刀细胞病患者发生异常阴茎勃起等不良反应的可能。

由于 NO 合成减少在溶血性贫血合并肺高压的发病机

制中起重要作用,增加 NO 的合成(如补充 L-精氨酸)可能有效。Morris 等<sup>[16]</sup>共入选 10 例镰刀细胞贫血合并肺动脉高压的患者,给予 L-精氨酸 0.1 g/kg,3 次/d,共治疗 5 d,结果肺动脉收缩压下降 15.2%。Littera 等<sup>[17]</sup>入选 7 例地中海贫血或镰刀细胞贫血合并重度肺高压的患者,给予西地那非治疗 4 周至 48 个月,结果所有患者右房室瓣压差均下降,且心功能和 6 min 步行距离均改善。2005 年 Derchi 等<sup>[14]</sup>入选 12 例镰刀细胞贫血合并肺高压的患者,给予西地那非治疗 6 个月,结果肺动脉收缩压下降 9 mm Hg,6 min 步行距离增加 78 m,血浆脑钠肽水平下降 448 pg/mL。

考虑到目前还缺乏肺动脉高压靶向药物治疗镰刀细胞贫血合并肺高压的长期随机研究结果,因此尚无法推荐此类患者长期治疗的建议。目前一项波生坦和一项西地那非研究已经开始启动。

### 总 结

肺高压是溶血性贫血常见的并发症,致残率和致死率非常高。建议对溶血性贫血患者定期采用超声心动图筛查肺高压,对疑诊患者建议进行右心导管检查确诊。由于溶血严重程度与肺高压存在相关关系,因此强化溶血性贫血的治疗对轻度肺高压可能有效,延缓肺高压的进展,降低重度肺高压的发生率,从而改善患者的生活质量和预后。对合并肺高压的溶血性贫血患者应在肺血管病专科医师指导下谨慎给予肺动脉高压靶向药物治疗。

### [参考文献]

- [1] Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2004,25(24): 2243-2278.
- [2] Machado RF. Sickle cell anemia-associated pulmonary arterial hypertension[J]. J Bras Pneumol, 2007,33(5):583-591.
- [3] Haque AK, Gokhale S, Rampy BA, et al. Pulmonary hypertension in sickle cell hemoglobinopathy: a clinicopathologic study of 20 cases[J]. Hum Pathol, 2002,33(10): 1037-1043.
- [4] Castro O, Hoque M, Brown BD. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival[J]. Blood, 2003,101(4):1257-1261.
- [5] Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease[J]. N Engl J Med, 2004,350(9):886-895.
- [6] Ataga KI, Sood N, De Gent G, et al. Pulmonary hypertension in sickle cell disease[J]. Am J Med, 2004,117(9): 665-669.
- [7] Machado RF, Anthi A, Steinberg MH, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease[J]. JAMA, 2006,296(3):310-318.
- [8] De Castro LM, Jonassiant JC, Graham FL, et al. Pulmonary hypertension in SS, SC and Sβ thalassemia: prevalence, associated clinical syndromes and mortality [J]. Blood,2004,104:462a.
- [9] Ataga KI, Moore CG, Jones S, et al. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study[J]. Br J Haematol, 2006,134(1):109-115.
- [10] Kato GJ, McGowan V, Machado RF, et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease [J]. Blood,2006,107(6):2279-2285.
- [11] Atichartakarn V, Likittanasombat K, Chuncharunee S, et al. Pulmonary arterial hypertension in previously splenectomized patients with beta-thalassemic disorders [J]. Int J Hematol,2003,78(2):139-145.
- [12] Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, et al. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2007,49(4):472-479.
- [13] Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension [J]. Am J Respir Crit Care Med,2004,169(4):441-447.
- [14] Derchi G, Forni GL, Formisano F, et al. Efficacy and safety of sildenafil in the treatment of severe pulmonary hypertension in patients with hemoglobinopathies [J]. Haematologica,2005,90(4):452-458.
- [15] Frank H, Mlczoch J, Huber K, et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension[J]. Chest, 1997,112(3):714-721.
- [16] Morris CR, Morris SM Jr, Hagar W, et al. Arginine therapy: a new treatment for pulmonary hypertension in sickle cell disease?[J]. Am J Respir Crit Care Med,2003,168(1): 63-69.
- [17] Littera R, La Nasa G, Derchi G, et al. Long-term treatment with sildenafil in a thalassemic patient with pulmonary hypertension[J]. Blood,2002,100(4):1516-1517.

(收稿日期:2008-09-24)

(本文编辑:王朝晖)