

## 论坛 Forum

编辑 贺芳

肺动脉高压与相关疾病专题

## 对话

遗传性出血性毛细血管扩张症  
与肺动脉高压

—— 一类容易被误诊的疾病

■ 中国医学科学院阜外心血管病医院 荆志成 徐希奇 邓克武 赵红

目前国内医学界对肺动脉高压领域的重视程度不断提高,但由于大多数临床医师对肺循环高压的最新诊断及特发性肺动脉高压(Idiopathic Pulmonary Artery Hypertension, IPAH)的危险因素认识不足,故难以对肺动脉高压进行准确的分类诊断及危险因素评估。遗传性出血性毛细血管扩张症(Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, HHT)就是一类经常被临床医师忽视却与肺动脉高压密切相关的疾病。

HHT的主要临床表现有:鼻衄、消化道出血、内脏动静脉畸形(多发生在肺、肝、脑等部位,如肺静脉畸形引流)。许多医师在接诊此类患者时,仅注意HHT的诊断并积极治疗相关并发症,却忽视了进一步对肺动脉高压进行筛查,而对诊断为肺动脉高压的患者又忽视了HHT的检查。这两种现象的出现不仅在基层医院比较普遍,许多知名的三级甲等医院由于分科比较细,造成学科交叉领域协同合作的意识相对薄弱,也容易导致此种现象的发生。下面通过一个典型的IPAH合并HHT的病例,并结合相关文献对此类疾病进行评述,希望能引起相关专业医师的重视,提高肺动脉高压的诊疗水平。

## ◆ 病例摘要

患者,女,37岁。主诉发现心脏杂音20年,反复胸闷1年,加重3个月,就诊于某著名心血管病专科医院。患者于20年前体格检查时发现心脏杂音,当地医院诊断为“房间隔缺损”,未予进一步诊治。1年前出现胸闷心悸,偶伴胸前区针刺样疼痛,休息10余分钟后自行缓解,未经任何治疗。近3月来胸闷加重,轻微活动后发作,性质及持续时间同上。在外院未行特殊处理。入院首诊时患者自述既往无特殊病史,家族中亦无明确的遗传病史。

入院查体:T:36.3℃,P:72次/分,R:16次/分,BP:90/60mmHg。皮肤、粘膜无出血点,

双手掌毛细血管扩张。口唇无紫绀,双肺呼吸音清,无干湿罗音。心脏浊音界不大。心率72次/分,律齐,P<sub>2</sub>>A<sub>2</sub>,P<sub>2</sub>亢进、分裂,心尖区可闻及Ⅱ~Ⅲ级收缩期杂音。肝、脾未触及。双下肢不肿。实验室及其他检查:心电图示右心室肥厚,不完全右束支传导阻滞,ST-T改变。胸片示双肺动脉干明显扩张,肺动脉段凸出,心胸比为0.5。超声心动图示:右房室扩大,重度肺动脉高压。血气分析:PaO<sub>2</sub>=83.3mmHg,PaCO<sub>2</sub>=34.2mmHg,pH=7.438。

初步诊断为肺动脉高压原因待查。入院后给予抗凝、利尿、钙离子拮抗剂及对症治疗。入院后右心导管检查示:主肺动脉压90/40(50)mmHg,提示重度肺动脉高压,不排除高位房间隔缺损。肺动脉、肺静脉、腔静脉及左室造影诊断为:左向右分流性心脏病,部分型肺静脉畸形引流(心上型),合并较小上腔静脉型房间隔缺损;重度肺动脉高压(相关图片见封面)。心肌声学造影超声心动图结果示:肺动脉高压(重度);右心造影可探及少量气泡于房顶处经房间隔进入左房,提示房间隔缺损(上腔型);房水平双向分流;三尖瓣中量返流;肺动脉瓣少-中量返流,估测肺动脉收缩压为85mmHg。核素肺、双下肢深静脉及心室显像结果示:右室体积增大,肺动脉段凸出,余未见明显异常。病房医师考虑患

者符合分流性心脏病导致的肺动脉高压,建议手术治疗。

术前笔者会诊时追问病史,患者自幼有鼻衄史;家族中多人有流鼻血及毛细血管扩张表现,2人已有毛细血管瘤手术切除史;查体发现患者双手掌均有毛细血管扩张表现(见图1);右心导管检查发现在肺静脉畸形引流,所以考虑患者系一例典型的HHT。由于超声心动图检查未能发现房间隔缺损的直接征象,仅右心造影探及少量气泡进入左房,所以几乎不可能导致肺动脉高压;肺静脉畸形引流对肺动脉压影响不大;肝脏超声检查未发现肝内存在大的动静脉畸形。综合以上几点,笔者认为此患者应诊断为IPAH合并HHT,房间隔缺损。而左上腔静脉畸形引流系HHT的内脏动静脉畸形之一。如果对此患者进行手术修复房间隔缺损及纠正左上腔静脉畸形引流,对肺动脉高压毫无影

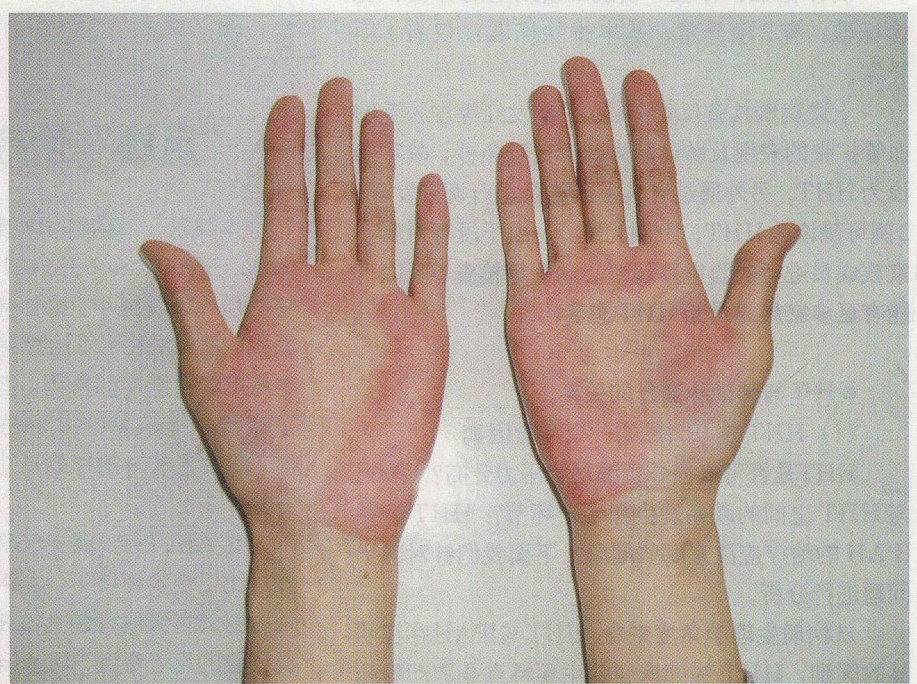


图1 患者双侧手掌呈毛细血管扩张样改变,患者家系中还有三人手部呈类似改变

## 对话

响,反而会因麻醉及手术给患者带来更大伤害,不利于肺动脉压的控制,甚至导致右心功能衰竭。建议继续应用药物降低肺动脉压,并进行HHT遗传学检查以明确诊断。经住院治疗31天后,患者病情明显好转出院。

## ◆ 病例分析及文献复习

通过上述病例可以发现我国目前对IPAH及HHT的诊断和治疗现状。部分HHT患者虽然因流鼻血、血管瘤等反复就诊于耳鼻喉科、呼吸科、心内科、消化内科及神经内科等科室,但由于接诊医师缺乏IPAH合并HHT的诊断意识,询问病史和体格检查时容易忽视HHT和肺动脉高压的诊断线索,导致漏诊、误诊和误治现象经常发生。

2003年WHO肺动脉高压专家工作组会议指出,HHT既是肺循环高压诊断分类第一类中第三小类的一种疾病,又是IPAH的危险因素之一。许多相关专业医师对此种疾病不熟悉,在此我们先对HHT的临床特点及诊断标准进行简单介绍。

## ● HHT的主要临床表现及诊断标准

HHT是一种常染色体显性异常引起的血管发育障碍性疾病,并非一种罕见疾病,其发病率估计在1:8 345到1:40 000之间,在某些特定人群中的发病率可能更高。HHT特征性的临床表现是皮肤粘膜交界处的毛细血管扩张,最常见于舌、唇、指尖、耳朵和眼结膜等处,常伴有严重、反复性鼻衄和消化道出血等。部分患者有肺动静脉畸形(PAVMs)、肝动静脉畸形(hepatic AVMs)和脑动静脉畸形(CAVMs)。其常见的并发症有中风、偏头痛、心功能不全、肺出血、消化道出血和肝动静脉破裂出血等。

HHT的诊断标准为:①鼻衄:自发性或反复性鼻衄(鼻衄多>9次);②皮肤、粘膜毛细血管扩张:常见的特征性部位有嘴唇、口腔、手指及鼻腔等;③内脏动静脉畸形:动静脉畸形可存在于肺、脑、肝、脊髓、消化道等部位;④家族史:直系亲属中至少有一人已被确诊为HHT。

确诊标准:存在3项或3项以上的异常;疑诊标准:有2项异常;基本排除标准:仅有1项异常。

上述病例具备反复鼻衄、手掌发红等皮肤毛细血管扩张的表现及肺动静脉畸形三项条件,故可确诊为HHT。另外通过对其家族成员进行调查发现,2例可确诊为HHT,10例为疑诊。由于没有对所有家族成员进行实验室及超声心动图等检查,所以可能有更多家族成员为HHT患者。

## ● HHT与肺动脉高压的关系

## (1) HHT是IPAH的一个危险因素

HHT是否可直接导致肺动脉压力升高?IPAH与HHT之间的联系发生在哪个环节?HHT合并IPAH的治疗应注意哪些问题?下面我们针对以上问题进行分析。

从病理生理学角度来看,HHT与IPAH存在明显的区别。HHT肺部病变的主要特点是肺动静脉瘘,其病理生理特点为肺血管阻力降低和心输出量

增加,肺动脉压正常或降低;而IPAH的病理生理特点是由于肺小动脉闭塞,肺血管阻力增加,从而导致肺动脉压升高,最终导致心输出量下降。因此不能从病理生理学角度对HHT与IPAH之间的关系做出解释。

目前的研究已经证实,60%的家族性IPAH患者存在2号染色体上BMPRII基因突变;26%的散发IPAH也存在BMPRII基因突变,而BMPRII是TGF-β受体超家族成员。HHT分为两种临床类型,分别由9号和12号染色体上Endoglin基因和活化素受体样激酶1(activin receptor-like kinase,

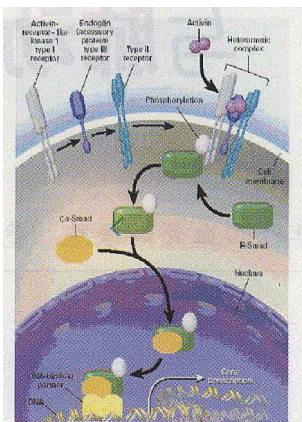


图2 TGF-β信号传导通路示意图

ALK1)基因突变引起。Endoglin和ALK1同样也是TGF-β受体超家族成员。TGF-β信号传导通路对此可作出解释(见图2)。Endoglin和ALK1分别是TGF的Ⅲ型和Ⅰ型受体,专门在血管内皮细胞表达。在Endoglin存在的情况下,activin与内皮细胞上Ⅱ型TGF-β受体(如BMPRII)和Ⅰ型TGF-β受体(如ALK1)形成跨膜复合物,导致Ⅰ型TGF-β受体(如ALK1)膜内段磷酸化,磷酸化的Ⅰ型TGF-β受体(如ALK1)可以激活下游的Smad2/3和Smad1/5。这些活化的Smad蛋白从TGF-β中分离出来,结合到Smad4,进入胞核通过调节血管生成相关特定基因的转录来传递TGF-β信号。HHT由于存在Endoglin和ALK1基因突变,导致TGF-β信号传导通路发生异常,既可使内皮细胞处于激动相,从而在扩张的动脉和静脉之间形成动静脉畸

形;也可使血管壁增殖,或内皮细胞增生与凋亡同时发生,导致肺小动脉闭塞与重构,引起肺动脉高压。当然TGF-β信号传导通路上的其他基因突变也可能参与上述过程,仍需继续进行此方面的研究工作。

关于IPAH合并HHT的治疗,除了治疗IPAH的常规治疗方法外,关键在于提高对IPAH合并HHT的诊断意识,明确ALK1和Endoglin基因突变既可引起IPAH,又可导致HHT的发生,从而及时做出正确的诊断,并针对HHT给予及时有效的治疗。另外通过对患者进行致病基因的分析除了可进一步明确诊断,还可为将来的基因治疗提供治疗靶点。

## (2) HHT是导致肺动脉高压的相关因素

继发于HHT的肺动脉高压的发病机制是什么?诊断和治疗时应注意哪些问题?

Haitjema T等人于1996年报道了一例HHT继发肺动脉高压的病例,此患者的肺动脉高压发生在较大的肝动静脉畸形栓塞治疗以后,由于阻断肝动脉后左向右分流量增多,引起严重的肺动脉高压。

1999年以后Boillot O、Stockx L、Pfitzmann R等人又先后报道数例继发于HHT的肺动脉高压病例,这些患者都存在较大的肝动静脉畸形,由于左向右分流量太大,引起回心血量增加,导致肺动脉高压,甚至可引起右心室功能衰竭。

对继发于HHT的肺动脉高压,关键在于提高诊断意识,仔细询问既往有无肝动静脉畸形史,有无肝动脉栓塞或结扎史,并仔细进行体格检查及肝脏超声检查以明确有无肝动静脉畸形存在。如果HHT患者合并肝动静脉畸形时应给予超声心动图检查对肺动脉高压进行筛查,必要时可行右心导管检查以明确诊断。对此类肺动脉高压治疗多采用肝动静脉畸形栓塞或肝动脉结扎等方法,但由于肝动静脉畸形分支众多,难以完全解决肝动静脉或门静脉畸形引流问题,治疗效果不理想,最有效的治疗方法是肝脏移植。多数接受肝脏移植的患者在术后2个月左右肺动脉压接近正常范围,效果比较理想。

## 资讯

## “足够”治疗并不足以使大多数抑郁症患者解除症状

本报讯 《内科学档案》(Archives of Internal Medicine) 6月14日发表的一篇文章指出,在一项大型研究中,抑郁症患者尽管遵从其主治医生的医嘱,采用了治疗意义上足够(adequate)剂量的3种抗抑郁药物,但只有23%的患者解除了症状,提示医生需要更多的帮助以鉴别抑郁症、评估患者对治疗的反应以及遵从出版的指导方针。

该ARTIST(调查SSRI治疗的随机试验)研究对比了现实环境下,由主治医师治疗的患者中3种血清素再摄取抑制剂(SSRI)的功效。虽然64%完成试验的患者得到“足够”治疗,但是有3/4的患者仍报告明显的抑郁症状,如情绪沮丧、对事物

失去兴趣或精神萎靡。

如果患者继续进行6个月(满足治疗指南所要求的最短时间)的药物,他们就被认为是得到了足够治疗。根据当前的治疗指南,这些患者中的大多数都需要比他们受到的治疗更加积极的治疗方案,如增加剂量或变换疗法。该研究表明,尽管有比治疗领域普遍报告的策略更严格的治疗策略,但症状减轻率(remission)和部分反应率(partial-response rate)仍然不理想。

(来源于新华美通)

(贺芳)

# 中华医学信息导报

ZHONGHUA YIXUE XINXI DAobao CHINA MEDICAL NEWS

新知识 新理论 新观念 新技术

第19卷 第12期 2004年06月27日出版



中华医学会系列期刊

www.cmednews.com

Columns 要目

声音 Voice

3

热点技术冷思考

Be Cool to Hot Topic

资讯 Information

5

端粒酶树突状细胞有助于肾细胞癌免疫治疗

Telomerase Pulsed Dendritic Cells for Immunotherapy for Renal Cell Carcinoma

尿液凋亡抑制蛋白有助于膀胱癌诊断

Urine Detection of Survivin is a Sensitive Marker for the Noninvasive Diagnosis of Bladder Cancer

论坛 Forum

7

遗传性出血性毛细血管扩张症与肺动脉高压 —— 一类容易被误诊的疾病

Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and Pulmonary Arterial Hypertension—— A Kind of Disease Being Ignored Easily

美国产科和妇科医生学会第52届临床年会精粹

American College of Obstetricians and Gynecologists 52nd Annual Clinical Meeting

美容医学伦理宣言

Declaration of Aesthetic Medical Ethics

市场 Market

15

用PK/PD指导抗菌药物的合理应用

Rational Use of Antibacterial Guided with PK/PD

继续教育 CME

16

脑出血及其并发症的内科治疗

Medical Treatment of Cerebral Bleeding and Its Complications

骨关节炎流行病学和病因学进展

Advance in the Epidemiology and Etiology of the Osteoarthritis

麻醉诱导期容量管理

Volume Management in the Period of Anesthetic Induction

氟喹诺酮类抗菌药物在外科系统

感染预防及治疗中的合理应用  
Rational Use of the Antibacterial Drugs in Prevention and Treatment of Surgical Infection

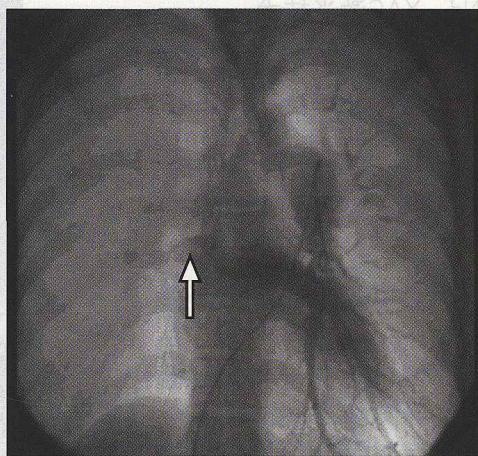
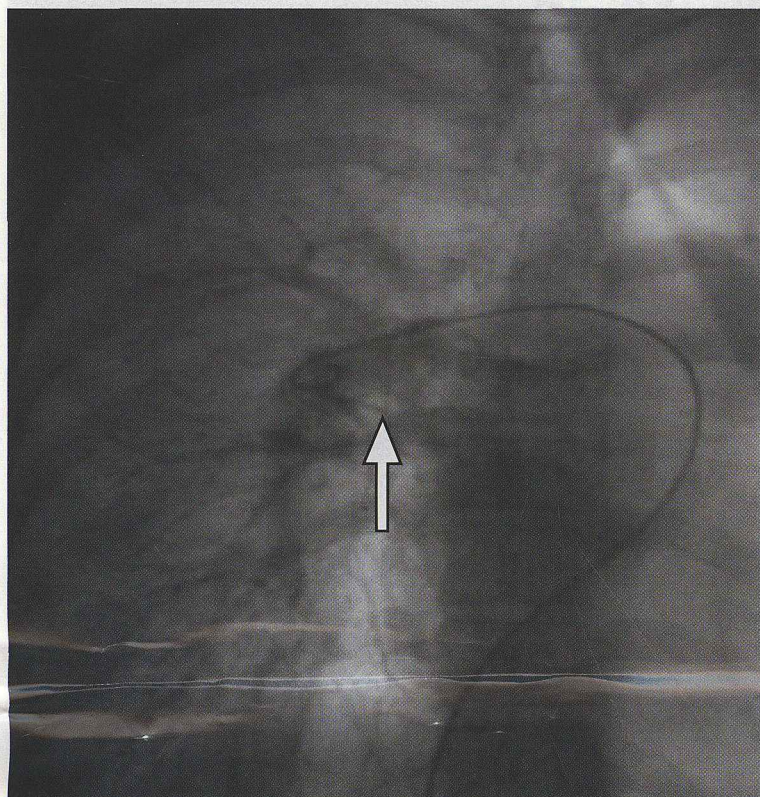
糖尿病 —— 冠心病的高危因素

Diabetes——A High Risk Factor of CHD

ISSN 1000-8039



9 771000 803021



图片说明：以上两图为一例遗传性出血性毛细血管扩张症合并肺动脉高压患者的右心导管检查结果。左图箭头示选择性右肺动脉造影时造影剂由右肺上静脉回流至右房，提示右肺静脉异位引流；右图箭头示选择性左上肺静脉造影时造影剂由左房穿过房间隔进入右房，提示房间隔缺损。详文请见第7、8版《论坛·对话》。

文/照片提供：荆志成 徐希奇

导读絮语

## 医学的美丽与风险

尽管美国的医学成就在现代医学领域里是一轮最圆的月亮，但她仍然不能回避医疗过失对于医疗活动和医生的影响。有数据显示，美国每年因医疗过失而死亡的患者接近10万。在最近召开的美国临床妇产科学院的年会上，这个问题成了产科分会最热门的话题。由于医疗纠纷的增加，已造成愿意执业产科的医生减少；而产科医生的短缺，又直接影响了工作的质量。专家们认为，医疗过失的预防，不能单纯强调对个别医护人员过失的惩罚，改革体制，革除医院体制中的不安全性，才能有效降低风险。当然，团队的训练和建设，临床指导规范的建立，都是非常重要的。详细报道请见本期论坛“美国产科和妇科医生学会第52届临床年会精粹”，该文还对此年会产科和妇科临床学术方面的主要成就进行了详细阐述。

5月在南京召开的第4次全国医学美学与美容学术大会，不仅选举产生了新一届分会委员会，而且还由中华医学会医学美学与美容学分会和中华医学会医学伦理学分会共同发布了《美容医学伦理宣言》。该宣言的起草历经10年，初稿始于1994年7月，2004年入春以来，先后由两个分会的常委及相关专家反复修订，多次易稿，英译工作同样历经严谨的译审程序。该宣言首先强调“美容医学是维护健康美与生命美的崇高事业，是医疗保健事业的重要组成部分”，并在此前提下，向美容医学工作者提出了10项要求。其详细内容请见第13版《论坛·关注》。

(本刊编辑部)

### 下期关注

继续教育

- ▶ 小儿神经学
- ▶ 麻醉学
- ▶ 眼科学
- ▶ 内分泌学
- ▶ 糖尿病
- ▶ 骨科学
- ▶ 泌尿外科学
- ▶ 肾脏内科学

1. 英国研究人员称，淋巴密度和淋巴系肿瘤细胞浸润程度与恶性黑色素瘤转移扩散密切相关。
2. 最近有报告显示，甚至在无循环表面抗原的情况下，乙肝病毒(HBV)感染仍能促进肿瘤发生。
3. 心外膜冠状动脉对冷加压试验(cold pressor test)的收缩反应表明，在2型糖尿病患者中患心血管疾病的机会是增加的。法国学者Dr. Alain Nitenberg认为，冷加压试验是一项非常简单的方法，用以显示外周动脉中内皮功能的紊乱状况。
4. 美国休斯顿Baylar医学院的研究人员认为，尿液凋亡抑制蛋白检测是一种准确诊断膀胱癌的方法，对各期肿瘤都有效。这一结果为进一步评估尿液凋亡抑制蛋白及其在膀胱癌中的信号通路提供了基础。