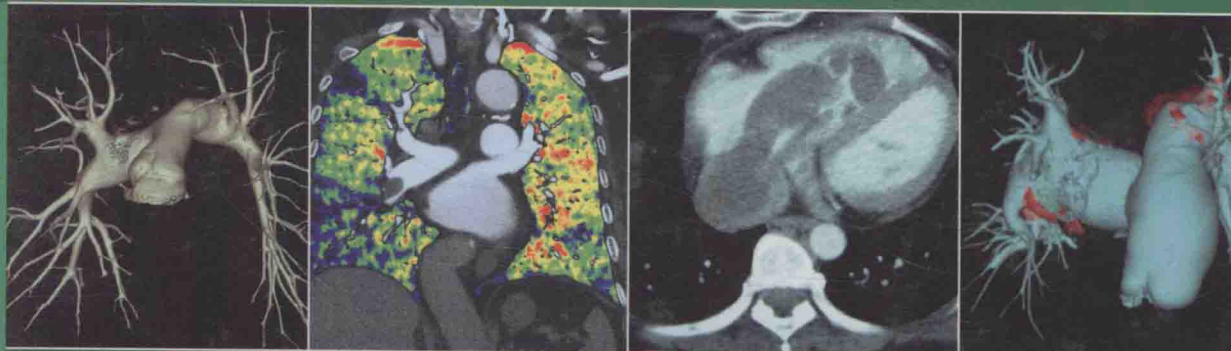




# 肺血管病多排螺旋 CT 成像及诊断



戴汝平 马展鸿 主编



科学出版社

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

# 肺血管病多排螺旋 CT 成像及诊断

主 编 戴汝平 马展鸿

主 审 吕 滨

副主编 曹 程 刘 敏

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

曹 程

程兆忠

戴汝平

段蕴铀

高建华

郭晓娟

韩 磊

金敬琳

李 莉

李立刚

刘 敏

刘兴龙

马展鸿

祁晓鸥

秦志强

宋来凤

王 辰

杨新令

翟振国

张 镭

张红霞

支爱华

科 学 出 版 社

北 京

## 内 容 简 介

医学影像学在肺血管病的诊断中有重要价值,其中多排螺旋 CT 占有重要位置。本书为肺血管病的多排螺旋 CT(MDCT)成像及诊断,全书共六篇三十一章。内容包括肺血管解剖、病理生理;肺血管病及肺动脉高压分类基本知识;肺血管 MDCT 检查、图像重建及诊断基础;以及先天性肺动脉疾病、获得性疾病(肺血管炎、肺栓塞、肺动脉夹层、肺动脉肿瘤等)、肺静脉疾病(先天性畸形、少见的肺静脉阻塞病、肺毛细血管瘤病)等。同时,本书还介绍了 CT 在肺血管病治疗后随访中的应用,包括肺栓塞手术治疗后、溶栓治疗后及肺动脉狭窄支架治疗后的随访应用。作为肺栓塞的全面诊断,本书增加了下肢静脉 CT 造影及临床应用供读者参考。

本书图文并茂,充分利用 MDCT 及计算机优质重建图像,提示肺血管病诊断要点并作出合理评价,可供心血管病专科医生、呼吸病专科医生、全科医生、影像学科医生及其他相关医技人员和医学生参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

肺血管病多排螺旋 CT 成像及诊断 / 戴汝平, 马展鸿主编. —北京: 科学出版社, 2014. 5

ISBN 978-7-03-040460-2

I. 肺… II. ①戴… ②马… III. 肺疾病-血管疾病-计算机 X 线扫描体层摄影-影像诊断 IV. ①R816.6 ②R816.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 079559 号

责任编辑:沈红芬 / 责任校对:郭瑞芝

责任印制:肖 兴 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京通州皇家印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2014 年 5 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2014 年 5 月第一次印刷 印张: 16

字数: 380 000

定价: 168.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

# 前 言

肺血管病是指各种病因(先天性及获得性)引起肺血管整体或局部结构和(或)功能改变的一组疾病或病变的总称,包括肺动脉、肺毛细血管、肺静脉等不同结构与功能的血管病变。肺血管病不仅包括肺血管病变本身,其上游及下游的疾病以及最终导致肺血管功能或结构改变的疾病也应包括在内。肺血管病属于肺部疾病的一部分,既有自己的特点,也与肺部疾病密切相关。肺血管病的诊断近年随着认识的提高得到了较大发展,但是仍然有较多的问题没有认识清楚,本书仅从宏观肺血管影像学做一论述,以期读者更好地认识本组疾病。

医学影像学在肺血管病的诊断中占有重要地位,普通 X 线胸片可以反映肺循环,这一认识已经有近百年的历史。20 世纪中晚期,核素肺灌注扫描的研发对肺血管病的诊断起到了重要作用;进入 21 世纪,医学影像学的发展特别是多排螺旋 CT 的发展推动了肺血管病诊断水平的提高,对临床诊断及治疗提供了较大帮助。多排螺旋 CT 具有高时间分辨率及高空间分辨率的特点,既能清晰检出肺血管改变,又能显示肺实质细微结构变化,可以反映出该组疾病的基本病理特点,这是其他影像学检查手段所无法比拟的。本书主要阐述了肺血管病的 CT 影像诊断要点,国内外尚未见类似专著出版,希望本书的出版能提高读者对肺血管病的认识及诊断水平,推动我国相关领域的临床及科研发展。必须指出的是,CT 所显示的是宏观肺血管病变,对其深层的病理基础,我们必须有所了解。因此,影像学医生应该有足够的临床、病理知识,这样才能合理解读 CT 影像检查结果,胜任不断发展的当代医学影像学工作。

全书共包括六篇三十一章。第一篇为总论,共四章,包括肺血管解剖、病理生理等基本知识,肺血管病及肺动脉高压分类基本知识;第二篇为 CT 诊断检查基础,共七章,包括 MDCT 肺动脉造影、肺静脉造影、肺血管三维重建、计算机重建肺血管解剖、肺灌注扫描、右心功能检查技术及肺循环异常 CT 基本征象及诊断;第三篇为肺动脉疾病,共六章,包括先天性肺动脉疾病,获得性肺动脉疾病,如肺血管炎、肺动脉栓塞症、肺动脉夹层及肺动脉肿瘤等;第四篇为肺静脉疾病,共八章,包括先天性肺静脉畸形(狭窄、闭锁、畸形引流等),以及少见的肺静脉阻塞病和肺毛细血管瘤病等;第五篇为 CT 在肺血管病治疗后随访中的应用,共三章,包括肺栓塞手术治疗后、内科治疗后及肺动脉狭窄支架治疗后的 CT 随访应用;第六篇为下肢静脉 CT 造影及临床应用,共三章。本书全部病例来源于



作者近十年应用多排螺旋 CT 的临床及科研工作,资料丰富、内容全面、图文并茂,希望本书能成为一部既有深度又有广度、形式新颖的专著。

本书是集体智慧的结晶、共同劳动的成果,本书的出版与广大专家的关心、支持是分不开的。程显声教授的指导,以及王辰教授对我国肺栓塞诊治工作进展的推动,对本书的编写有重要的启发作用。编写中,同事们在相关技术上给予了支持,使得本书能够顺利完成,在此表示衷心感谢。

由于作者学识有限、经验不足,书中缺点在所难免,希望读者不吝赐教。

中国医学科学院 北京协和医学院  
国家心血管病中心 阜外心血管病医院



2014年5月1日

# 目 录

## 第一篇 总 论

第一章 肺血管病基本知识 .....	(1)
第一节 肺循环基本知识 .....	(1)
第二节 肺血管病相关名词、概念及临床分类 .....	(3)
第三节 肺血管病历史回顾与概况 .....	(3)
第四节 我国肺血管病诊治研究的现状 .....	(8)
第五节 肺血管病研究前景与展望 .....	(9)
第二章 肺血管病分类 .....	(11)
第三章 肺动脉高压及分类 .....	(14)
第一节 基本知识 .....	(14)
第二节 病因和流行病学 .....	(14)
第三节 病理变化 .....	(15)
第四节 病理生理和发病机制 .....	(15)
第五节 临床表现和诊断 .....	(17)
第六节 肺动脉高压分类 .....	(20)
第四章 肺动脉解剖生理与肺血管病病理学 .....	(23)

## 第二篇 CT 诊断检查基础

第五章 多排螺旋 CT 肺动脉造影 .....	(29)
第一节 单源多排螺旋 CT 设备结构及原理 .....	(29)
第二节 双源多排螺旋 CT 肺动脉造影成像技术 .....	(33)
附:CT 双能量肺灌注成像技术介绍 .....	(39)
第三节 多排螺旋 CT 肺动脉检查方法 .....	(40)
第四节 迭代重建算法在 CT 中的应用 .....	(44)
第五节 多排螺旋 CT 肺动脉检查剂量 .....	(47)
第六章 多排螺旋 CT 肺静脉造影方法 .....	(51)
第七章 多排螺旋 CT 肺血管三维重建 .....	(53)
第八章 计算机重建肺血管解剖 .....	(58)
第一节 肺动脉解剖 .....	(58)
第二节 肺静脉解剖 .....	(62)
第九章 CT 肺灌注扫描与临床应用 .....	(66)
第一节 CT 肺灌注成像 .....	(66)
第二节 CT 肺灌注成像临床应用 .....	(68)

第十章 CT 右心功能检查与临床应用	(72)
第一节 CT 右心功能检查	(72)
第二节 CT 右心功能检查临床应用	(73)
附:肺栓塞指数计算方法	(75)
第十一章 肺循环异常 CT 基本征象及诊断	(78)
第一节 肺循环正常	(78)
第二节 肺血增多	(79)
第三节 肺血减少	(82)
第四节 肺动脉高压	(84)
第五节 肺静脉高压	(87)
第六节 CT 在肺循环异常诊断中的应用评价	(91)

### 第三篇 肺动脉疾病

第十二章 先天性肺动脉疾病 CT 诊断	(93)
第一节 先天性肺动脉狭窄	(93)
第二节 肺动脉闭锁合并室间隔缺损	(94)
第三节 肺动脉闭锁伴室间隔完整	(102)
第四节 先天性肺动脉缺如	(105)
第五节 先天性肺动脉起源于升主动脉	(105)
第六节 先天性主-肺动脉间隔缺损	(108)
第七节 共同永存动脉干	(110)
第八节 迷走肺动脉	(112)
第九节 肺动脉瓣狭窄及二瓣化畸形	(116)
第十节 肺动脉(动脉)瘤	(117)
第十一节 先天性肺动-静脉瘘	(119)
第十二节 遗传性出血性毛细血管扩张症	(121)
第十三节 肺隔离症	(123)
第十四节 CT 对先天性肺动脉疾病诊断的评价	(125)
第十三章 肺血管炎 CT 诊断	(128)
第一节 肺血管炎基本知识	(128)
第二节 大动脉炎累及肺动脉 CT 诊断	(129)
第三节 贝赫切特病肺动脉炎 CT 诊断	(132)
第四节 巨细胞动脉炎累及肺动脉 CT 诊断	(134)
第五节 肺小动脉炎 CT 征象及诊断	(134)
附:抗磷脂抗体综合征	(140)
第六节 慢性纵隔炎肺动脉狭窄 CT 诊断	(141)
第七节 非特异性肺动脉炎 CT 诊断	(145)
第十四章 肺动脉栓塞症(肺栓塞)CT 诊断	(148)
第一节 肺动脉栓塞症基本知识	(148)



第二节	急性及亚急性肺动脉血栓栓塞症 CT 征象及诊断	(148)
第三节	慢性肺栓塞及慢性血栓栓塞性肺动脉高压 CT 征象及诊断	(153)
第四节	其他肺栓塞 CT 诊断	(164)
第五节	CT 在肺栓塞诊断中的评价	(171)
第十五章	肺动脉夹层	(177)
第十六章	原发性肺血管肿瘤	(180)
第一节	原发性肺动脉肿瘤	(180)
第二节	原发性肺静脉肿瘤	(186)
第十七章	肺血管转移瘤	(187)
第一节	肺血管转移瘤	(187)
第二节	CT 在肺动脉肿瘤诊断中的评价	(190)

#### 第四篇 肺静脉疾病

第十八章	肺静脉疾病基本知识	(192)
第十九章	先天性肺静脉闭锁 CT 诊断	(193)
第二十章	肺静脉狭窄 CT 诊断	(197)
第一节	先天性肺静脉狭窄	(197)
第二节	获得性肺静脉狭窄	(198)
第二十一章	先天性肺静脉畸形引流 CT 诊断	(200)
第二十二章	肺静脉瘤 CT 诊断	(209)
第二十三章	肺静脉阻塞病 CT 诊断	(212)
第二十四章	肺毛细血管瘤病 CT 诊断	(215)
第二十五章	CT 在肺静脉疾病诊断中的评价	(220)

#### 第五篇 CT 在肺血管病治疗后随访中的应用

第二十六章	肺栓塞手术治疗后 CT 随访	(222)
第二十七章	肺栓塞溶栓治疗后 CT 随访	(225)
第二十八章	肺动脉狭窄支架治疗后 CT 随访	(228)

#### 第六篇 下肢静脉 CT 造影及临床应用

第二十九章	MDCT 下肢静脉造影方法	(231)
第一节	MDCT 静脉造影方法	(231)
第二节	深静脉 CT 横断影像解剖	(233)
第三十章	深静脉血栓 CT 征象及诊断	(236)
第三十一章	下腔静脉滤器置入术后的 CT 随访	(241)
缩略语		(247)



影响肺循环的因素很多,如血流动力学的改变、缺氧、各种血管活性物质的失衡以及肺血管的损伤和结构变形等。研究肺循环时须全面观察右心系统和肺血管的组织与细胞的结构、功能和病理变化及病理生理表现,只有这样才能较深入地揭示肺循环的本质及其障碍发生的原因。

## 二、肺循环的生理特点

右心室的每分输出量和左心室的每分输出量基本相同。肺动脉及其分支都较粗大,管壁较主动脉及其分支薄。肺循环的全部血管都在胸腔内,而胸腔内的压力低于大气压。这些因素使肺循环有与体循环不同的一些特点。

1) 肺动脉管壁厚度仅为主动脉的  $1/3$ ,其分支短而管径较粗,故肺动脉的可扩张性较高,对血流的阻力较小。

2) 肺循环动脉部分总的阻力和静脉部分总的阻力大致相等,故血流在动脉部分的压力阶差和在静脉部分的压力阶差相等。肺循环毛细血管压大致在右心室压和左心房压数值的中点。

3) 由于肺循环血管对血流的阻力小,所以虽然右心室每分输出量和左心室每分输出量相等,但肺动脉压远较主动脉压低。

右心室压和肺动脉压可用插入导管的方法直接测量。在正常人,右心室收缩压平均为  $2.9\text{kPa}(22\text{mmHg})$ ,舒张压为  $0\sim 0.13\text{kPa}(0\sim 1\text{mmHg})$ 。肺动脉的收缩压和右心室收缩压相同,平均为  $2.2\text{kPa}(22\text{mmHg})$ ;舒张压为  $1.1\text{kPa}(8\text{mmHg})$ ,平均压为  $1.7\text{kPa}(13\text{mmHg})$ 。用间接方法可测得肺循环毛细血管平均压为  $0.9\text{kPa}(7\text{mmHg})$ 。肺循环的终点,即肺静脉和左心房内压为  $0.13\sim 0.53\text{kPa}(1\sim 4\text{mmHg})$ ,平均为  $0.27\text{kPa}(2\text{mmHg})$ 。

## 三、肺循环的功能

肺循环的功能是使血液流经肺泡进而和肺泡进行气体交换。呼吸性小支气管以上的呼吸道组织的营养物质由体循环的支气管动脉供血,肺循环和支气管血管的末梢之间有吻合支,一部分支气管静脉血液可经过这些吻合支进入静脉和左心房,使主动脉血液中掺入  $1\%\sim 2\%$  的静脉血。

## 四、肺的血容量

肺的血容量约为  $450\text{ml}$ ,占全身血量的  $9\%$ 。由于肺组织和肺血管的可扩张性大,故肺部血容量的变化范围较大。在用力呼气时,肺部血容量减少至约  $200\text{ml}$ ;而在深吸气时可增加到约  $1000\text{ml}$ 。由于肺的血容量较多,而且变化范围较大,故肺循环也起着储血库的作用。当机体失血时,肺循环可将一部分血液转移至体循环,起代偿作用。在每一个呼吸周期中,肺循环的血容量也发生周期性的变化,并对左心室排血量和动脉血压产生影响。在吸气时,由腔静脉回流入右心房的血量增多,右心室射出的血量也就增加。由于肺扩张时可将肺循环的血管牵拉扩张,使其容量增大,能容纳较多的血液,而由肺静脉回流入左心房的血液则减少。但在几次心搏后,扩张的肺循环血管已被充盈,故肺静脉回流入左心房的血量

逐渐增加。在呼气时,发生相反的过程。因此,在吸气开始时,动脉血压下降,到吸气相反相的后半期降至最低点,以后逐渐回升,在呼气相的后半期达到最高点。在呼吸周期中出现的这种血压波动称为动脉血压的呼吸波。

## 五、肺循环毛细血管外的体液交换

如前所述,肺循环毛细血管压平均为 0.9kPa (7mmHg),而血浆胶体渗透压平均为 3.3kPa (25mmHg),故将组织中的液体吸收入毛细血管的力量较大。现在一般认为肺部组织液为负压。这一负压使肺泡膜和毛细血管管壁紧密相贴,有利于肺泡和血液之间的气体交换。组织液负压还有利于吸收肺泡内的液体,使肺泡内没有液体积聚。在某些病理情况下,如左心衰竭时,肺静脉压升高,肺循环毛细血管压也随着升高,就可使液体积聚在肺泡或肺的组织间隙中,形成肺水肿。

## 第二节 肺血管病相关名词、概念及临床分类

肺血管病的诊断治疗及研究涉及医学各个领域并逐渐形成一门独立的学科,主要包括先天性及获得性肺动脉疾病,如肺动脉高压、肺栓塞[包括肺动脉血栓栓塞(PTE)、脂肪栓塞综合征、羊水栓塞、空气栓塞、异物栓塞等]、肺血管炎及其他肺循环相关的疾病。

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)可由多种原因引起,是以肺血管阻力进行性升高为主要特征的临床-病理生理综合征,可导致右心负荷增大,右心功能不全,而引起一系列临床表现,严重者可发生右心衰竭甚至死亡。不管源于何种病因,PH 常呈进行性发展,严重影响患者生活质量和预后。动脉性肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)特指病变直接累及肺动脉并引起肺动脉结构和功能改变的肺动脉高压。特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)是指没有明确原因的肺动脉高压。家族性肺动脉高压(familial pulmonary arterial hypertension, FPAH)是指有遗传学证据(家族中有两人或两人以上发病)但又不存在其他引起肺动脉高压的原因。约有 50% FPAH 存在 II 型骨形成蛋白受体基因(BMPR- II)突变,其中约 20% 发病。因此,大多数携带基因突变的家系成员并不发病。

在肺血管病中,还有一个非常重要的概念,即慢性肺源性心脏病(chronic cor pulmonale, 简称慢性肺心病)。绝大多数肺血管病可因肺血管阻力增高、肺动脉高压、右心室后负荷增加,随之可发生右心室扩大、右心衰竭。只有影响肺功能和(或)肺结构的肺血管病变引起的右心室肥厚才能定义为慢性肺心病。只有累及肺大动脉、大静脉或小血管的先天性或获得性肺血管病才能引起慢性肺心病。在诊断肺心病时,须排除累及左心或先天性体-肺循环分流性心脏疾病引起的右心室肥厚、右心功能不全。

## 第三节 肺血管病历史回顾与概况

### 一、对肺循环的早期认识

对肺循环的早期描述多是关于解剖学和生理学的描述。最早可以追溯到公元 2 世纪的



Galen,他认为血液通过室间隔上看不见的小孔从心脏右侧流至心脏左侧,并与空气混合并产生“精气”,然后分布到身体各部。Galen 的观点中,认为静脉系统与动脉系统是完全分离的。肺循环的真正发现者是出生在叙利亚大马士革的 Nafis(1210~1288),他 1236 年移居埃及并在 Mansouri 医院工作,成为内科主任及君主的私人医生。在他的著作中,Nafis 对肺循环作了阐述,他提出:肺由支气管、动静脉分支、静脉和动脉导管束的分支组成,这些组成部分由疏松、多孔的结缔组织相连,静脉和动脉导管束的主要功能是向心脏运输血液,血液通过这些脉管分支上的孔渗漏到肺泡,并在那里与空气混合,当混合发生在心脏的左腔时,形成的混合物即为“精气”。混合物通过动脉静脉导管束输送到左腔。直到 1547 年,Andrea 将 Nafis 的工作翻译成拉丁文,这些重要的发现才被当时的欧洲关注。1924 年,埃及医生 Altawi 在德国路德维希医学院学习阿拉伯医学史时,在柏林的普鲁士国家图书馆发现了 Nafis 的著作。由这一发现得到了一个重要的科学事实,即 Nafis 首次描述了肺循环。

1553 年,Servetus 赋予了肺循环新的含义,即“气体与从心脏通过动静脉送入肺中的空气混合,精气所具有的鲜亮颜色是肺赋予的,而不是心脏”。1555 年,Vesalius 描述的肺循环与 Nafis 描述的相似,他提出“即使是最小量的血液也可以从右心室经过室间隔实质而进入左心室”。1628 年,Harvey 通过动物实验证实,血液从右心室到肺脏,而后通过肺静脉回到左心室,在室间隔上找不到任何孔。他在专著中提到:人体中存在一种循环运动,血液由左心室收缩推送,并通过动脉分布到整个身体,然后通过静脉回到腔静脉,最后回到右心耳,正如其从右心室通过肺静脉进入肺,然后从肺通过肺静脉回到左心室。Harvey 提出的小孔在 1661 年被 Malpighi 证实,即在显微镜下可以看到毛细血管的存在。Nafis 和 Servetus、Vesalius、Harvey 等被认为是肺循环的先驱者。直到 18 世纪,才由 Lavoisier 真正提出肺循环的生理学功能是带走二氧化碳、输送氧气。

关于肺循环的病理学和病理生理学描述始于 18 世纪。1762 年 Morgagni 和 1826 年 Laennec 分别发现肺气肿患者中存在右心室肥大。1846 年 Virchow 在《血栓形成和栓塞》一书中提出多发性肺栓塞患者伴有右心室扩张。1880 年 Connheim 通过动物模型观察到当实验动物的肺血管床 3/4 被堵塞时,肺动脉压开始显著升高;正常的呼吸有助于肺循环的正常运转,而正压通气对肺循环有影响。同时,Connheim 在广泛肺栓塞、弥漫性支气管炎、极端肥胖患者的尸体解剖中发现存在右心室肥厚。

近代肺循环的发展得益于对肺动脉高压的不断深入研究和影像学技术的进步。基于早期对肺动脉高压患者的临床表现及病变肺动脉病理特征的认识,20 世纪初肺动脉高压作为一种“新的疾病”出现,随着医学的不断进步,人们开始强调评估肺循环血流动力学发展的影响因素,直至近年来,随着细胞学、分子学和遗传学的发展,人们对肺循环的认识更为深入。

## 二、肺血管病的近代历史发展

近代医学对肺循环的认识是伴随着对肺栓塞和肺动脉高压的研究而进一步深入的。自 19 世纪初期病理学家在尸检中发现肺动脉内存在血栓迄今,在近 200 年的时间里,主要从 4 个方面对 PTE 和深静脉血栓栓塞(DVT)进行了研究:病理与病理生理学机制的认识、影像学诊断技术的进步、疾病治疗策略的发展和危险因素探究。这 4 个方面的进展带来



了肺血栓栓塞性疾病预防、诊断与治疗观念的更新。20 世纪初肺动脉高压作为一种新的面孔出现,之后的 100 年中,从早期对肺动脉高压患者的临床表现及病变肺动脉病理特征的认识,到肺循环血流动力学评估技术的发展;直至近年来,随着细胞学、分子学和遗传学的发展,人们对肺血管病和肺循环的认识更为深入。肺动脉高压基础和临床研究取得了巨大的进展,是生物医学科学的巨大进步。

### (一) 肺血管病表象描述时代——症状学和病理学基础

基于肺动脉导管技术的发展, Fishman 将 20 世纪四五十年代之前(肺动脉导管技术尚未发展)称为肺动脉高压研究的早期时代。1891 年, Romberg 在尸检中观察到首例“肺血管硬化”,这是关于肺动脉高压的最早期报道。之后,在先天性心脏畸形相关的肺动脉高压患者中发现发绀和(或)不能解释的右心室肥厚。其中既有对于临床表现的早期描述——发绀,又有对病理标本的详细描述——右心室肥厚。

在 1900 年代早期,肺动脉高压被认为与梅毒有关,当时认为肺血管损害可能是由于先天性的肺动脉中层变薄。后期有学者描述存在着肺血管内膜损害,包括内皮细胞的表型改变,并提示这些损害可能是由于内皮细胞增殖。1958 年, Heath 和 Edwards 在一项广泛的关于 67 个与先天性心脏畸形相关的 PH 及一例 IPAH 患者的肺研究中描述了 PH 的血管病理,提出了充血性心脏改变相关的 PH 结构性分类。其最初提出仅适用于先天性心脏畸形相关的 PH 分类而不适用于其他形式的 PH。在这一描述中,作者推测一些病理改变是由于肺动脉压或肺血管阻力升高导致更复杂的血管重塑,如丛状和扩张性损害。对肺动脉高压最完整的描述是在 1970 年 Wagenvoort 等收集的当时整个欧洲 156 例肺动脉高压的病例研究。Heath、Edwards 和 Wagenvoort 一起制定了一套标准:不仅是对肺动脉病变的严重程度进行分级,而且提出了许多此病的特定损伤表现,包括内膜中心纤维化、中层平滑肌肥厚、丛状损害、原位血栓等。

1973 年,WHO 首次制定的分类法显示了病理学的重要性。当时提出的原发性肺动脉高压这一术语,包括慢性血栓栓塞性疾病、肺静脉闭塞性疾病及原发性丛状动脉病。这一分类依赖于病理学作为定义分类及疾病进程的标准。缺点是血管损害作为这一分类的基础,不能帮助鉴别与 PAH 相关的潜在临床情况。1998 年,WHO 会议按血流动力学和临床进行分类,而不是单纯基于肺血管病理。但是所有这些分类方法均不能反映出血管损伤的形成机制;PH 相关的潜在临床情况(如 HIV 感染、硬皮病等)、血管损害之间的关系及血管损害与血流动力学对肺动脉压的影响相关性仍不清楚。

### (二) 肺血管病血流动力学时代——肺血管收缩的细胞和分子基础

现在对于肺循环的理解,是随着 19 世纪 50 年代肺动脉导管作为评价肺血管血流动力学的技术手段开始的。1929 年,德国 Forssman 在人类历史上首先将心导管经静脉插入自己的心脏;1941 年, Richard 和 Cournard 才将心导管术用于临床,研究心脏生理功能,分析心脏不同部位的血氧,并建立了 Fick 公式计算心排血量;1945 年, Cournard 用心导管直接测量了肺动脉压力,并因为这项成就,1955 年与 Forssman 共同获得诺贝尔生理学/医学奖。导管技术的介入根本性地改变了对肺循环的理解,超越了对于肺循环单纯临床描述学和病理学评价,使我们开始着眼于对病理生理学的认识。

肺动脉导管技术早期的主要贡献在于对低氧性肺血管收缩的研究价值。1946年, Euler 和 Liljestrand 报道了低氧诱导肺血管收缩的动物(猫)实验,并设想低氧导致的肺血管收缩是为了维持通气/血流,由于其阐明了循环中内源性儿茶酚胺的作用, Euler 获得了诺贝尔生理学/医学奖。在对 Euler 的报道后不久, Cournard 提出低氧在人类是有效的肺血管收缩因子,同时提出乙酰胆碱是短效的肺血管扩张剂。

慢性低氧可以导致慢性 PH。肺循环研究中低氧感知机制是另一个非常重要的领域。线粒体电子传递作为介质的来源可引起低氧触发的血管收缩(效应器)机制。低氧抑制电压依赖性钾通道(Kv),导致静息膜电位除极和钙通过电压依赖性钙通道内流。

早期对于血管重塑的病理描述相当完善,但是肺血管重塑的复杂的细胞反应仍然未被完全揭示。除了固有细胞的表型转换,最近证据表明内皮细胞可能分化为平滑肌细胞。随着对器官再生过程中对干细胞作用的理解增加,干细胞在肺血管重塑中的作用逐渐被大家重视。

内皮细胞在 IPAH 的发病机制中占有重要的地位。IPAH 患者内皮细胞前列环素合成酶的表达减低。内皮细胞 NO 合成酶的表达减低在 IPAH 血管被证实,而内皮素表达增加。提示肿瘤抑制基因的突变可能是 IPAH 的发病机制,而 IPAH 的异常细胞增殖可能遵循与癌症增长相似的发病机制。

细胞外基质在 PH 病理学改变中具有重要价值。我们仍然缺乏对金属蛋白酶在 PH 中的病理生理作用的理解。细胞增殖和凋亡之间的平衡作为解释肺动脉重塑的原因可能具有重要价值。IPAH 肺组织细胞凋亡水平显著降低,证实细胞凋亡在 PH 潜在发病机制中的作用。

### (三) 肺血管病的介质研究时代——肺血管、平滑肌细胞和内皮细胞功能

人们对肺循环生理的理解越来越深入,对化学药物的不断开发深化了我们对 PAH 潜在的细胞信号机制的理解。这些进展及动物模型的建立使得越来越多的有效的治疗手段开始应用于临床。

最早用于评价血管反应的药物是钙离子拮抗剂(CCBs),1992 Rich 等进行了一项前瞻性研究评价了 CCBs 对 IPAH 的治疗效果,结果发现 CCBs 对于血管反应阳性的患者具有较为确切的临床疗效。

前列环素是从兔或猪的主动脉分离出来的,可以有效抑制人血小板聚集并能舒张肺循环。1976年, John Vane 因发现前列环素而获诺贝尔生理学/医学奖,而 Moncada 推动了随后的工作。以后的研究显示, IPAH 患者尿中 6-酮基 PGI(一个前列环素的代谢物)与血栓素的比例降低,支持在临床上对 IPAH 可考虑应用前列环素的观点。血管舒张剂/细胞生长抑制剂和那些血管收缩剂/细胞生长促进剂的因素的失衡是导致 PAH 发生的重要机制。1982年, Rubin 等第一次将前列环素应用于肺动脉高压患者,随后的基础和临床实验研究证实持续静脉使用前列环素(依前列醇)可提高生存率,改善心肺功能。随之而来是对其他前列环素合成物和其他给药途径的研究,如皮下、吸入、口服等,均证明对 IPAH 有效。

一氧化氮(NO)被认为是内皮源性血管舒张因子,也可用于抑制血小板聚集和血管平滑肌细胞的增殖。1991年,吸入 NO 首次应用于临床,在原发性 PPH 患者中, NO 的有效性逐渐被证实。动物模型证实了 NO 在控制肺血管张力和重塑中的作用,还能够抑制平滑肌



增殖和血小板聚集、下调内皮素-1的生成、促进血管生成和内皮细胞生存及骨髓祖细胞的动员。NO刺激cGMP的产生,并通过级联反应而导致肺血管舒张。

内皮素-1(ET-1)在1988年首次被分离出,作为强有力的血管收缩因子,ET-1在动物模型和人类均高表达,其信号通过两个不同的G蛋白配对的受体ET<sub>A</sub>、ET<sub>B</sub>转导。激活ET<sub>A</sub>导致血管收缩,刺激ET<sub>B</sub>的效应随细胞类型的不同而不同,对平滑肌细胞可导致血管收缩,而对内皮细胞可导致血管舒张。从2000年始,ET-1受体拮抗剂(如波生坦)开始被用于评价对肺动脉高压的治疗效果,发现可以改善患者的功能状态和生活质量,目前已经被批准用于临床治疗肺动脉高压。

血管内皮生长因子(VEGF)的发现是在19世纪八九十年代早期。VEGF在肺循环中的作用可能与VEGF在正常内皮细胞中的存留和分化作用有关;其过度表达可对抗疾病,起保护作用。在疾病状态下,VEGF主要是促进生长,因而导致内皮细胞群集或丛样损害的形成。

低氧感知和低氧依赖的基因表达是研究的热点,对肿瘤和生理性血管发生有广泛的影响。转录因子低氧诱导因子-1(HIF-1)被发现是由于其可通过结合于红细胞生成素编码区域的3'端而上调红细胞生成素基因,而低氧诱导因子-2(HIF-2)的克隆是由于其与HIF-1存在序列同源性。

5-羟色胺(5-HT)和乙酰胆碱是最早被发现可以改变肺血管张力的物质。5-HT导致肺血管收缩和平滑肌细胞增殖的机制很复杂,细胞表面受体有很多型,通过主动转运将5-HT运至细胞内。动物研究显示了5-HT在低氧性PH发展中的作用,低氧可以诱导5-HT从完整的肺神经上皮小体的分泌且表达5-HT转运体。

口服内皮素受体拮抗剂和磷酸二酯酶抑制剂对很多患者有效,减少了依前列醇(前列环素)用量。未来药物治疗研究方向越来越关注于PH的病理过程和阻断导致肺血管病变的信号转导异常。

#### (四) 肺血管病基因学研究时代——分子遗传学研究

1954年,Dresdale报道了2例母子肺动脉高压,提示肺动脉高压可能有其基因学基础。1984年报道了14个家系的肺动脉高压,提示其与散发的肺动脉高压有相似的性别、年龄构成及相似的生存率。PPH的基因研究突破取决于肺动脉高压的家系注册完善及DNA的破解,还有赖于分子遗传学进展及人类基因组工程的完成。骨形成蛋白受体-2(BMPR-II)作为转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )家族中的一员,发现在75%的家族性肺动脉高压和25%的特发性肺动脉高压中存在,激活素受体样激酶-1(activin-receptor-like kinase 1, ALK-1)作为TGF-家族的另一员,最初发现是导致遗传性毛细血管扩张症的因子,在肺动脉高压中也起作用。IPAH患者的遗传聚集性已经发现了几十年。通过连锁分析候选基因确定了2号染色体短臂2p32区域与家族性IPAH有密切联系。

TGF- $\beta$ 家族受体的突变代表了IPAH的遗传性联系。已知BMPR-II的遗传突变沿基因随机分布,没有突变的优势位点。BMPR-II突变解释了大部分IPAH的家族成员;但仍可能存在第2种异常基因突变。关于BMPR-II突变研究的另一个发现是大于10%的散发病例也存在突变。这一领域仍然存在一些悬而未决的问题,如杂合子突变如何导致疾病发生;BMPR-II突变是否通过单倍体缺陷而导致疾病;补充BMPR-II能否预防PAH的发生。



### (五) 肺循环检测手段的发展——从心导管到超声心动图

肺循环系统是一动力学系统,本身受机械、化学和神经内分泌等多种因素的影响,需要寻找一系列定量指标准确反映肺循环状态。肺循环血流动力学参数即是这一类指标,其中肺血管阻力(PVR)是较为重要的临床指标之一。目前,临床上获得肺循环血流动力学参数的主要方法是心导管技术,心导管测量是一项创伤性操作,适用范围有限,且常伴有多种并发症,其安全性和可靠性有待提高。超声心动图技术由于其无创性的特点正被越来越广泛地应用于临床医学检测。将血流超声多普勒技术结合计算机技术应用于肺循环血流动力学检测这一领域,实现 PVR 等指标的自动无创估测技术的开发将极大地解除患者的痛苦,并将作为重要的研究方向。

## 第四节 我国肺血管病诊治研究的现状

20 世纪 50 年代初首先由北京协和医院黄宛教授将心导管检查术引进中国,用于临床心脏病的诊断。1962 年胡旭东教授和方圻教授出版了《心导管检查术》,1980 年陈灏珠教授又出版了《心导管术的临床应用》。他们都做了大量心肺血流动力学的临床研究工作,对中国在该领域的研究和临床应用做出了突出的贡献。

慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺动脉高压、肺心病是严重危害人类健康的常见、多发病。20 世纪 70 年代,以慢性肺心病防治研究为重点,在蔡如升、翁心植、程显声等老一辈专家的倡导下,开展了大量的关于缺氧性肺动脉高压的临床和基础研究工作,对我国缺氧性肺动脉高压的基础和临床工作做了广泛且深入的探讨,包括缺氧性合并肺动脉高压的早期诊断,着重进行运动心肺功能试验对 COPD 呼吸功能评定和早期肺动脉高压诊断价值的探讨;COPD 合并肺动脉高压的预防和治疗,寻找能够预防、阻止、降低、逆转 COPD 所致肺动脉高压的药物和方法;COPD 合并肺心病时多发性肺细小动脉原位血栓形成的临床诊断、治疗方法和三维病理学研究;COPD 合并肺间质纤维化的发病学与组织病理学特点及在支气管、小气道功能损害中的作用;COPD 氧化-抗氧化失衡的系列研究等诸多方面,深化了对 COPD 的认识,提高了对肺动脉高压、肺心病的发病干预和治疗抢救效果。翁心植院士在慢性阻塞性肺疾病和肺心病防治方面进行大量研究并组织全国范围内的协作,取得创新性应用肝素治疗等一系列成果,并首先在国内创建呼吸重症监护室,使 COPD 所致肺动脉高压、肺心病住院病死率由 35% 降至 15% 以下,达到国际先进水平。

20 世纪 80 年代我国将“慢性闭塞性肺血管病(肺动脉高压)的防治研究”列入国家“七五”科技攻关专题,在此基础上,20 世纪 90 年代初期程显声教授主编出版了我国第一部肺循环专著《肺血管疾病》。20 世纪 90 年代后特别是 21 世纪初,我国开展了卓有成效的肺血栓栓塞-深静脉血栓形成的系列研究,其中包括:通过临床流行病学与遗传流行病学研究,发现国人脑卒中患者与 ICU 患者中深静脉血栓形成的发生率分别为 21%~40% 和 27%,以数据纠正了 VTE 在我国是少见病的错误观念;发现纤溶酶原激活抑制物 1(PAI-1)启动子 4G/5G、4G/4G, ACE 基因 I/D 和 Fbg-β455G/A 基因多态性与汉族人肺栓塞发生相关,而凝血酶原 G20210A 与汉族人肺栓塞发生无关,揭示了汉族人不同于欧美人群的易栓遗传特点。基于前瞻性大样本资料,准确、系统地总结出国人肺栓塞的临床综合征、发病学与影像

学、实验室指标的特点,发现国人肺栓塞时发生呼吸困难、咳嗽、咯血、发热的比例高于欧美人群等症状学特征;建立适合国人和国情的临床甄别与诊断的系列方法和规程。基于前瞻性大样本多中心随机对照试验,发现低于传统剂量一半的重组人组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)50mg为适宜溶栓剂量,提出更有效和更安全、经济的方案;评价尿激酶2小时与12小时溶栓方案,并行实验研究加以验证,证实2小时方案的有效性、安全性与实用性。在细胞水平发现重组尿激酶原可促进人肺动脉内皮细胞尿激酶型纤溶酶原激活物的表达与释放,并使受体上调,调动内源性纤溶潜能,提高溶栓效果。在过去的10年中,我国制订了第一部《肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南》;组织制订了《肺栓塞影像学检查操作规程》;联合提出了《内科住院患者静脉血栓栓塞症预防的中国专家建议》;首次将“肺栓塞”以专章写入国家统编本科生与研究生教材。在全国范围内推动肺栓塞的规范化防治:建立遍布28个省、自治区、直辖市共205家医院参加的全国肺栓塞防治协作网;建成全国和地区性规范化诊疗示范中心;举办系列全国学术会议与规范化诊疗学习班,培训防治骨干逾4000人;大力进行科普宣传,使民众对肺栓塞的认识有了显著提高。以上工作全面推进了我国肺栓塞领域的学科与防治体系建设。我国医学界对肺栓塞的诊断意识、临床检出率和规范化治疗水平显著提高,协作网中各医院诊断病例数近年呈10~30倍增加,肺栓塞住院构成比增加近10倍,住院病死率由24%降至9%,产生了巨大的社会效益。

近10年来肺动脉高压的研究取得了显著进展,前列环素类药物、内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶-5抑制剂等在国内相继应用于临床,使肺动脉高压的5年生存率已由过去的30%上升到50%左右。探讨肺动脉高压的发病机制,进行早期诊断与干预策略研究;评估患者长期药物治疗的效果及探讨相关因素的影响;寻找有效、价廉的治疗方案等,是我国在本领域亟须解决的问题。肺栓塞与肺动脉高压领域系列研究工作的开展,为我国肺血管病的防治研究事业打下了良好的基础。

肺血管病诊疗的发展离不开影像学的贡献。20世纪七八十年代,刘玉清教授根据国人胸肺及心脏疾病X线平片的特点诊断肺血管病,奠定了肺动脉高压平片诊断的基础;在国内最早进行慢性阻塞性肺疾病的X线平片研究,以及大动脉炎累及肺动脉的影像学诊断研究;八九十年代初,刘秀杰教授、刘玉清教授在核素肺通气灌注扫描与X线平片诊断结合临床的肺栓塞诊断研究,是我国早期诊断肺栓塞的先行者,为我国肺血管病诊断奠定了坚实的基础。1995年我国引进电子束CT(EBCT),开展心血管CT诊断学,戴汝平教授发表了“肺动脉栓塞诊断的现代策略”及“重视肺动脉栓塞的影像学诊断”等文章,使CT肺动脉造影(CTPA)在肺栓塞影像学诊断的一线价值受到广泛重视。进入21世纪,多排螺旋CT的发展及广泛应用,基于其高空间及时间分辨率的特点,可以清晰观察肺血管内腔病变,从而大大提高肺血管病的诊断水平,对临床及科研具有划时代的意义,目前已经成为肺血管疾病临床诊断的一线检查方法,也是评价预后及随访的重要手段。

## 第五节 肺血管病研究前景与展望

近年国际肺血管病领域有了很大发展,但就总体而言,我国肺血管病防治与基础研究与先进国家相比,还存在不小的差距,相对于国际上肺循环研究事业的发展,我国对肺循环的防治与研究处于相对滞后状态。因此,我们要不懈地努力,积极推动我国肺血管病防治



和研究工作,为人类健康做出贡献。规范对肺血管病的预防、诊断和治疗方法,加强对肺血管病的研究是我国目前亟须进行的工作。为达到上述目标,我们应该加强继续教育、更新知识,改变一些错误观念,积极开展流行病学调查,进行规范性诊断和治疗,筛查肺动脉高压和肺栓塞的危险因素与高危对象,并加强多学科合作,开展有针对性的基础和临床研究。

在肺血管病的研究方面,目前有几个重点问题需要解决:适于不同研究要求的动物模型的研制,此为肺血管病研究的重要基础性工作;反映肺血管病病情的实验室检测指标的研发与评价;不同影像学检查手段的临床适用指征及意义;不同治疗方案的比较研究;肺血管病的遗传易患因素;慢性血栓栓塞性肺动脉高压的发病过程、诊断和手术治疗技术;进行肺血管病的流行病学调查,获取国人的基础发病数据等。在临床研究方面,大规模临床随机对照试验(RCT)的方法必须受到重视。虽然我们对肺血管病的研究取得了重要的成果,但对于肺循环的理解仍然不完全。了解不同形式和严重性的肺动脉高压的自然病程仍然是我们最困惑的问题;早期筛查与诊断仍然是我们努力的方向;肺循环无创评价技术仍待开发。在未来的发展中我们将继续研究肺血管病的发生机制,以便为患者提供更好的治疗。新技术适应证的拓展及生物标志物已用于肺血管病的早期诊断、危险分层及治疗方案选择等,但仍需努力寻找代表性的标志物以阐明肺血管病的遗传学基础,如应用外周血基因表达研究,以确定额外的候选者及疾病修复基因;对肺血管病遗传学分子和细胞机制的进一步理解将可能提供更精确的动物模型。

肺血管病的发病、诊断和治疗涉及临床、影像和检验等各个科室,肺血管病的诊断是最能体现临床诊断和鉴别诊断思维的一大类疾病,也是最能体现一个机构多学科协作水平的一大类疾病。近年来,以循证医学为基础的临床医学研究广泛开展,分子生物学、遗传学、诊断技术、药物治疗、外科手术技术等迅速进步,为肺血管病领域的发展建立了新的平台。尤其是最近 10 余年,国际上在肺循环尤其是肺动脉高压领域取得了明显的进步,包括基因遗传学、分子和细胞生物学、病理和病理生理学,肺动脉高压最新分类、规范化诊断,针对发病机制不同环节、不同作用机制药物的研发与应用,以及相应的指南制定等诸多方面,明显地改善了患者的预后,在肺动脉高压学术界掀起了一股研究热潮。我们必须不断创新,推动我国肺血管病的防治研究事业发展。

(翟振国 刘敏 王辰)