

# 临床呼吸系统疾病 救治与护理

---

(下)

唐华平等◎主编

# 临床呼吸系统疾病救治 与护理

(下)

唐华平等◎主编

## 第十一章 肺动脉高压

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是由已知或未知原因引起肺动脉内压力异常升高的疾病或病理生理综合征,存在肺循环障碍与右心高负荷,可导致右心衰竭甚至死亡。PH既可来源于肺血管自身病变,也可继发于其他心肺疾患,病因广泛,患病率高。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。PH在临床常见,是严重危害人民健康的医疗保健问题。随着人们对其致病原因、病理和病理生理学认识的深入,对PH的诊断和治疗也取得了显著进步。

### 第一节 肺动脉高压的概念和临床分类

肺动脉高压的诊断标准:在海平面、静息状态下,平均肺动脉压(mean pulmonary artery pressure, mPAP)  $\geq 25\text{mmHg}$  ( $1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$ )。右心导管检查为测定肺动脉压力的参比指标(“金指标”),是临床诊断肺动脉高压的确诊依据。对于PAH,除了上述标准外,尚需满足肺毛细血管嵌顿压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)或左心室舒张末压  $\leq 15\text{mmHg}$ ,肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)  $> 3\text{Wood}$  单位 [ $1\text{wood}$  单位 =  $79.993\text{dyn}/(\text{s} \cdot \text{cm}^{-5}) - 1$ ]。当缺乏右心导管检查资料时,多普勒超声心动图估测三尖瓣峰值流速  $> 3.4\text{m/s}$  或肺动脉收缩压  $> 50\text{mmHg}$  的患者亦可确诊为PH。随着人们对其发病机制、病理和病理生理、流行病学以及治疗学等方面研究的深入,有关肺动脉高压的分类和名词也在不断更新。近十余年来,关于肺动脉高压的较为权威的分类包括分别于1998年在法国依云、2003年在意大利威尼斯、2008年在美国 Dana Point、2013年在法国的 Nice 召开的世界卫生组织(WHO)第2、3、4、5次肺动脉高压会议修订的分类。

多年来,我国一直将“肺动脉高压”作为“pulmonary hypertension”,的标准医学名同。其字义即指肺动脉压力增高。该名词早已被广泛接受和使用,且是经过国家自然科学名词审定委员会审定的国家标准科学名词,并无不妥。“pulmonary arterial hypertension”属于分类中的第一大类,即直接引起肺动脉血管本身结构异常的一类肺动脉高压,“动脉性肺动脉高压”体现了疾病的性质、发病原因和(或)病理特点,能够比较恰当地反映新分类的实质。特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)是指原因不明的PAH,过去被称为原发性肺动脉高压(primary pulmonary hypertension, PPH)。在病理上主要表现为“致丛性肺动脉病(plexogenic pulmonary arteriopathy)”,即由动脉中层肥厚、向心或偏心性内膜增生及丛状损害和坏死性动脉炎等构成的疾病。

2013年在法国 Nice 召开的第五次肺动脉高压会议对PH的分类再次进行修订,根据这一分类,PH包括动脉性肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)、左心疾病相关肺动脉高压、肺部疾病和(或)低氧相关肺动脉高压、慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)及其他肺动脉高压5大类(表11-1)。

表 11-1 肺动脉高压的分类

|                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 动脉性肺动脉高压                                                                                     |
| 1.1. 特发性肺动脉高压                                                                                   |
| 1.2. 可遗传性肺动脉高压                                                                                  |
| 1.2.1. BMPR <sub>2</sub> 相关                                                                     |
| 1.2.2. ALK <sub>1</sub> , endoglin, SMAD <sub>3</sub> , CAV <sub>1</sub> , KCNK <sub>3</sub> 相关 |
| 1.2.3. 未知因素                                                                                     |
| 1.3. 药物和毒物所致肺动脉高压                                                                               |
| 疾病相关性肺动脉高压                                                                                      |
| 1.4.1. 结缔组织疾病                                                                                   |
| 1.4.2. HIV 感染                                                                                   |
| 1.4.3. 门脉高压                                                                                     |
| 1.4.4. 先天性心脏病                                                                                   |
| 1.4.5. 血吸虫病                                                                                     |
| 1. 肺静脉闭塞病和(或)肺毛细血管瘤样增生症                                                                         |
| 1". 新生儿持续性肺动脉高压                                                                                 |
| 2. 左心疾病相关性肺动脉高压                                                                                 |
| 2.1. 左室收缩功能不全                                                                                   |
| 2.2. 左室舒张功能不全                                                                                   |
| 2.3. 心脏瓣膜病                                                                                      |
| 2.4. 先天性或获得性左室流出道或流入道阻塞及先天性心肌病                                                                  |
| 3. 肺部疾病和(或)低氧相关性肺动脉高压                                                                           |
| 3.1. 慢性阻塞性肺疾病                                                                                   |
| 3.2. 间质性肺疾病                                                                                     |
| 3.3. 其他限制性与阻塞性通气障碍并存的肺部疾病                                                                       |
| 3.4. 睡眠呼吸障碍                                                                                     |
| 3.5. 肺泡低通气综合征                                                                                   |
| 3.6. 长期居住高原环境                                                                                   |
| 3.7. 肺发育异常                                                                                      |
| 4. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压                                                                                 |
| 5. 多种未明机制所致肺动脉高压                                                                                |
| 5.1. 血液系统疾病:慢性溶血性贫血,骨髓增生异常,脾切除                                                                  |
| 5.2. 系统性疾病:结节病,肺朗格汉斯组织细胞增多症,淋巴管平滑肌瘤病                                                            |
| 5.3. 代谢性疾病:糖原贮积症,高雪病,甲状腺疾病                                                                      |
| 5.4. 其他:肿瘤压迫,纤维化性纵隔炎,慢性肾功能不全,节段性肺动脉高压                                                           |

(黄宗文)

## 第二节 肺动脉高压的病因和流行病学

关于 PAH 流行病学,迄今没有确切的资料,国外现有的数据主要来源于多中心登记注册研究或大规模临床试验,国内流行病学资料更是匮乏,数据仅局限于某家医院 PAH 住院构成比。1998 年全美住院患者的统计资料显示,IPAH 发病率为 30~50/百万。各种结缔组织病 PAH 发生率不同,系统性硬化症 PAH 的发生率 16%左右。先天性体一肺分流疾病 PAH 的发生率约为 13%,门脉高压 PAH 的发生率约为 2.0%~5.0%,人类免疫缺陷病毒(HIV)感染 PAH 的发生率为 0.5%,镰状细胞病 PAH 的发生率约为 20%~40%。欧洲的注册研究表明,成人 PAH 的年发病率为 2.4/100 万。PAH 患者中 39.2%为 IPAH,15.3%与结缔组织疾病相关,11.3%与先天性心脏病相关,10.4%与门静脉高压相关,9.5%与食欲抑制剂相关,6.2%与 HIV 感染相关。苏格兰对其肺血管病中心的 PAH 患者的住院数据进行统计,发现 PAH 患病率为 52‰,通过“金标准”诊断程序明确的 PAH 发病率为 25‰。美国和欧洲普通人群中发病率约为(2~3)/100 万,大约每年有 300~1000 名患者。非选择性尸检中检出率为 0.08‰~1.3%。目前我国尚无发病率的确切统计资料。IPAH 可发生于任何年龄,多见于育龄妇女,平均患病年龄为 36 岁。

IPAH 患者的平均生存期较短,多数 IPAH 患者在出现症状后 2 年左右才明确诊断,而诊断后的自然病程平均不超过 3 年。根据 1987 年美国国立卫生院(NIH)的统计,IPAH 平均生存期仅为 2.8 年,1 年、3 年和 5 年生存率分别为 68%、48%和 34%。近年来,随着针对肺动脉高压不同发病环节的治疗药物出现,IPAH 的预后显著改善。法国的一个统计资料提示 IPAH 的 1 年生存率为 88%。

遗传学研究发现 BMPRII 基因突变是许多家族性和特发性 PAH 的发病基础。目前已发现 46 种 BMPRII 基因突变类型,其中 60%的 BMPRII 基因突变可提前中止转录过程,携带 BMPRII 基因突变人群中仅有 15%~20%可发生 PAH,因此 BMPRII 在 PAH 发病中的作用有待进一步研究。由于 IPAH 女性的发病率较高,许多患者体内可发现独特的白细胞抗原表型和自身免疫性抗体,用免疫抑制剂治疗后 IPAH 病情好转等,提示免疫因素也可能在 IPAH 的发病机制中起重要作用。

(黄宗文)

## 第三节 病理

各种 PAH 病理学改变相似,但这些病变在肺血管床中的分布和所占比例不同。

### 一、肺动脉病变

主要见于 IPAH、FPAH 和 APAH。主要组织病理学改变包括中膜增生肥厚、内膜增生、外膜增厚以及丛样病变(comply lesions)。由于肌性动脉中膜内的平滑肌纤维肥厚、增生以及结缔组织基质和弹力纤维增多,肺泡前和泡内肺动脉中膜截面积增加,表现为中膜增厚。内膜增生细胞可呈现成纤维细胞、肌成纤维细胞、平滑肌细胞特征,并表现为向心层状、非向心



或向心性非层状增厚。外膜增厚较难判断,见于多数 PAH 患者。丛样病变是指局灶性内皮过度分化增生,并伴有肌成纤维细胞、平滑肌细胞、细胞外基质的增生。动脉炎以动脉壁炎症细胞浸润和纤维素样坏死为特征可能与丛样病变有关。

## 二、肺静脉病变

主要见于肺静脉闭塞症。特征表现在以下几个方面:不同直径的肺静脉和肺小静脉出现弥漫性、不同程度的闭塞,可为完全性闭塞或偏心性层状阻塞。肺泡巨噬细胞、Ⅱ型肺泡上皮细胞的胞质及细胞间质中含铁血黄素沉积。毛细血管扩张、突出变形,肺小动脉出现中膜肥厚和内膜纤维化。肺小叶间隔常出现渗出,进一步发展可出现肺间质纤维化。丛样病变和纤维素样动脉炎的改变不见于闭塞性肺静脉病。

## 三、肺微血管病变

也称肺毛细血管瘤。是一种罕见的病理情况。主要表现在以下几个方面:以肺内毛细血管局限性增殖为特征,呈全小叶和部分小叶分布。异常增生的毛细血管可穿过动静脉壁,侵犯肌层,引起管腔狭窄。病变区域可见巨噬细胞和Ⅱ型肺上皮细胞含铁血黄素沉积。肺动脉也可出现明显的肌层肥厚和内膜增生。

(黄宗文)

# 第四节 病理生理和发病机制

PAH 的发生是一个多种因素参与的过程,涉及多种细胞和生物化学路径。肺血管阻力升高的机制包括:血管收缩、肺血管壁闭塞性重塑、炎症反应和血栓形成。PAH 不同发病机制之间的相互作用并不清楚,还有待进一步研究,以便确定引发 PAH 的最先触发点和最好的治疗靶点。

**肺血管收缩:**在 PAH 发生早期起主要作用,主要与以下几个因素有关:肺血管平滑肌细胞  $K^+$  通道表达或功能异常。血管扩张剂和抗增殖物如血管活性肠肽的血浆水平降低。血管内皮功能异常时缩血管物质血栓素  $A_2$  ( $TXA_2$ ) 和内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 生成增多,而舒血管物质一氧化氮 (NO) 和前列环素生成减少。

**肺血管重塑:**PAH 随病情进展,出现内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞等过度分化增生,并累及血管壁各层,导致闭塞性病变。血管壁外膜细胞外基质产物如胶原、弹力蛋白、纤维结合素以及粘胶素增多。血管生成素-1 (angiopoietin-1) 是肺血管发育的关键细胞因子,PAH 患者其浓度增高,且与病情成正相关。

**炎症反应:**炎症细胞和血小板在 PAH 的发生中具有重要作用。炎症细胞在 PAH 的病变部位广泛存在,并且伴有促炎症介质明显升高。另外,观察到血小板中的缩血管物质 5-羟色胺 (5-HT) 的代谢途径在 PAH 时也发生了改变。

**原位血栓形成:**研究证实 PAH 存在凝血状态异常,在弹性动脉和微循环血管中常可见血栓。在 1PAH 患者反映凝血酶活性的纤维蛋白肽 A 水平以及  $TXA_2$  浓度均升高。

**遗传机制:**家族研究发现 FPAH 存在  $BMPR_2$  基因突变,但此突变和 PAH 发生之间的确切关系仍不明确。 $BMPR_2$  突变者中仅有 20% 发病,显然还有其他因素参与发病。与 PAH

相关的其他基因多态性包括 5-羟色胺转运体基因、一氧化氮合酶(ec-NOS)基因、氨甲酰合成酶基因等,或任何能够破坏肺血管细胞生长调控的刺激。此外,在家族性或非家族性遗传性出血性毛细血管扩张症的 PAH 患者发现有 TGF- $\beta$ v 受体、激活素受体样激酶-1(activin-receptor-like kinase1, ALK-1)和内皮因子(endothelin),与内皮细胞增殖相关的抗原,调节组织修复和血管生成,被认为是一种 TGF- $\beta$  受体突变。

血管收缩,血管重塑,原位血栓形成导致了肺血管阻力增加,钾通道表达和功能异常以及内皮功能不全与过度的肺血管收缩有关,并且导致了血管舒张因子的缺乏,从而导致肺血管收缩和重塑,PAH 形成。PAH 患者体内可能存在血管舒张因子和收缩因子的失衡、生长抑制因子和促有丝分裂因子的失衡以及抗栓和促凝因素的失衡。

(黄宗文)

## 第五节 临床表现和诊断

PAH 临床表现缺乏特异性,诊断难度较大。而病理、病因识别技术的提高促进了 PAH 的临床诊断。肺动脉高压的诊断应包括以下四个方面:结合临床表现和危险因素识别可疑的肺动脉高压的患者。对高危或疑诊患者行血流动力学检查,明确是否存在肺动脉高压。对证实肺动脉高压患者进行病因学分析和临床归类。对肺动脉高压进行临床评估和功能评价。

### 一、结合临床表现和危险因素,进行初步检查识别可疑的肺动脉高压的患者

#### (一)临床表现

临床上无基础心肺疾病的人出现呼吸困难,或出现不能单纯用心肺疾病来解释的呼吸困难,都应考虑到 PAH 的可能。严重病例会于静息状态下出现症状。出现右心衰竭时可表现为下肢水肿、腹胀、厌食等。相关疾病的某些症状如结缔组织病的各种皮疹、红斑、关节肿痛等。

IPAH 早期通常无症状,仅在剧烈活动时感到不适。随着肺动脉压力的升高,可逐渐出现全身症状。大多数 IPAH 患者以活动后呼吸困难为首发症状,与心排血量减少、肺通气与血流比例失调等因素有关。由于右心后负荷增加、耗氧量增多及冠状动脉供血减少等可以引起心肌缺血并导致胸痛,常于活动或情绪激动时发生。由于心排血量减少,脑组织供血突然减少导致头晕或晕厥,常在活动时出现,有时休息时也可以发生。咯血少见,往往提示预后不佳,咯血量通常较少,有时也可因大咯血而死亡。

其他症状还包括疲乏、无力,10%的患者出现雷诺现象,增粗的肺动脉压迫喉返神经引起声音嘶哑等(Ortner 综合征)。

1PAH 的体征与肺动脉高压和右心室负荷增加有关。常见体征包括左侧胸骨旁抬举感、肺动脉瓣第二心音(P<sub>2</sub>)亢进、分裂,剑突下心音增强。胸骨左缘第二肋间收缩期喷射性杂音,肺动脉明显扩张时,可出现肺动脉瓣关闭不全的舒张早期反流性杂音,即 Graham-Steel 杂音。右室扩张时,胸骨左缘第四肋间闻及三尖瓣全收缩期反流性杂音,吸气时增强。右心衰竭的患者可见颈静脉充盈、肝脏肿大、外周水肿、腹水以及肢端发冷。可出现中心型发绀。肺部听诊往往正常。

#### (二)常规检查

1. 心电图右心室肥厚或负荷过重、以及右心房扩大改变可作为支持肺动脉高压的诊断依

据,但心电图对诊断 PH 的敏感性和特异性均不高,不能仅凭心电图正常就排除 PH。

2. 胸部 X 线多可发现异常,包括肺门动脉扩张伴远端外围分支纤细(“截断”征)、右心房室扩大。还可排除中、重度肺部疾病以及左心疾病所致肺静脉高压。胸片正常不能排除轻度的左心疾病所致或肺静脉闭塞性 PH。

3. 动脉血气分析动脉血氧分压( $\text{PaO}_2$ )通常正常或稍低于正常值,动脉血二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )常因过度通气而降低。

## 二、对高危或疑诊患者行血流动力学检查,明确是否存在肺动脉高压

### (一)超声心动图

经胸多普勒超声心动图(Transthoracic Doppler—echocardiography, TTE)是一项无创筛查方法。可以较清晰的显示心脏各腔室结构变化、各瓣膜运动变化以及大血管内血流频谱变化,间接推断肺循环压力的变化。超声心动图能够间接定量测定肺动脉压。常用方法包括:三尖瓣反流压差法,通过伯努利方程( $4v^2$ ,  $v$  表示三尖瓣反流峰速)计算收缩期右心房室压差,加上右房压即等于肺动脉收缩压。右室射血间期法,运用右室射血前期、右室射血时间、血流加速时间、血流减速时间等参数,通过建立的回归方程式估测肺动脉压。肺动脉压力增高引起的某些间接征象,包括右心室肥大、肺动脉内径增宽和膨胀性下降、三尖瓣和肺动脉瓣反流等有助于诊断。

超声心动图有助于鉴别诊断和病情评估,可发现左、右心室直径和功能,三尖瓣、肺动脉瓣和二尖瓣的异常,右心室射血分数和左心室充盈情况,下腔静脉直径以及心包积液等,还能够直接判断心脏瓣膜和左室舒缩功能,明确是否存在 PVH 的因素。TTE 有助于左心瓣膜性心脏病和心肌病所致肺静脉高压以及先天性体一肺分流性心脏病的确诊。明确分流性先天性心脏病,有助于先天性心脏病的诊断。声学造影有助于卵圆孔开放或小的静脉窦型房间隔缺损的诊断。而经食管超声可用于小的房间隔缺损的诊断和缺损大小的确定。

### (二)右心漂浮导管检查

右心漂浮导管测压是目前临床测定肺动脉压力最为准确的方法,也是评价各种无创性测压方法准确性的“金标准”。除准确测定肺动脉压力外,其在 PAH 诊断中的作用还包括:①测定肺动脉楔压,提示诊断肺静脉性 PAH。②测定心腔内血氧含量,有助于诊断先天性分流性心脏病。如无右心导管资料不能诊断 PAH,指南建议,所有拟诊肺动脉高压者均需行右心导管检查以明确诊断、明确病情严重程度及指导治疗。

右心导管可用于证实 PAH 的存在,评价血流动力学受损的程度、测试肺血管反应性。右心导管检查时应测定的项目包括:心率、右房压、肺动脉压(收缩压、舒张压、平均压)、肺毛细血管嵌楔压(PCWP)、心排血量(用温度稀释法,但有先天性体一肺循环分流时应采用 Fick 法)、血压、肺血管阻力(PVR)和体循环阻力、动脉及混合静脉血氧饱和度(如存在体如循环分流,静脉血标本应取上腔静脉血)。PAH 的判定标准:静息  $\text{mPAP} > 25\text{mmHg}$ ,或运动时  $\text{mPAP} > 30\text{mmHg}$ ,并且  $\text{PCWP} \leq 15\text{mmHg}$ ,  $\text{PVR} > 3\text{mmHg}/(\text{L} \cdot \text{min})$ (Wood 单位)。

## 三、对证实肺动脉高压患者进行病因学分析和临床归类

不同类型 PAH 治疗原则不同,因此,当明确 PAH 后还应作出分类诊断。一方面,应仔细询问病史,如有无减肥药物服用史、有无肝脏或心脏基础疾病、结缔组织疾病、血栓危险因



素等相应病史。另一方面,各型 PAH 具有相应不同的临床特点,需要仔细鉴别。如不能明确,应进行相应辅助检查以助于进一步分类诊断:

#### (一)血液学检查

血常规、血生化应作为常规检查。血清学检查某些自身抗体如抗 Scl-70 抗体、抗 RNP 抗体、抗核抗体(包括抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体等)以及类风湿因子,对于诊断结缔组织病相关性 PAH 意义较大,抗核抗体滴度有意义升高和(或)有可疑 CTD 临床征象的患者都应进一步行血清学检查。肝功能与肝炎病毒标记物、甲状腺功能、HIV 抗体的检查也可提示门脉高压、甲状腺疾病及 HIV 感染相关性 PAH 的可能。抗磷脂抗体检查,即狼疮抗凝物和抗心磷脂抗体等有助于筛查有无易栓症。右室负荷过真的 PAH 患者脑钠肽(BNP)升高,且与右心功能不全严重程度及病死率相关,PAH 患者治疗前和治疗后肌钙蛋白升高提示预后不佳。神经内分泌激素,如去甲肾上腺素和 ET-1 血浆水平与生存率相关。

#### (二)肺功能测定

PAH 患者一般呈轻度限制性通气障碍和弥散功能障碍,无气道阻塞,CO 肺弥散量( $DL_{CO}$ )通常是降低的,占预期值的 40%~80%。如表现为阻塞性通气功能障碍或严重限制性通气功能障碍,提示存在慢性阻塞性肺病(COPD),间质性肺病(ILD)等诊断提供帮助,多为低氧性 PH。

#### (三)多导睡眠监测

对伴有打鼾的 PAH 患者应行多导睡眠监测,以诊断睡眠呼吸障碍引起的低氧性 PAH。

#### (四)肺通气灌注扫描

如果肺通气灌注扫描表现为不同程度的肺段或肺叶灌注缺损,提示存在诊断慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH),而其他类型的 PAH 无此表现。PAH 患者肺通气/灌注显像结果可完全正常。鉴别 CTEPH 与 IPAH 的敏感性和特异性分别高达 90%~100%和 94%~100%。需注意,肺静脉闭塞症同样可见通气/灌注不匹配现象,因此,需要进一步检查。

#### (五)CT 检查

包括普通 CT、高分辨 CT 以及 CT 肺动脉造影,根据不同的临床情况选用。HRCT 能发现间质性肺病、肺气肿,以及淋巴结疾病、胸膜阴影、胸腔积液。当出现双侧小叶间隔线增厚,小叶中心边界不清的小结节状模糊影,常提示肺毛细血管瘤。对肺实质性疾病(如 COPD、弥漫性间质性肺疾病)的诊断意义重大,此外对肿瘤、纤维纵隔炎等引起的 PH 也有较高的诊断价值。如肺灌注显像提示段或亚段肺灌注缺损,而通气正常,即通气与灌注不匹配,应选择行 CT 肺动脉造影(CTPA)检查,为判定 CTEPH 的存在及病变程度提供依据。

#### (六)肺动脉造影和磁共振成像

经 CTPA 仍不能明确诊断的患者,应行肺动脉造影检查。肺动脉造影应作为 CTEPH 的常规检查,用以判定 CTEPH 患者能否进行肺动脉血栓内膜剥脱术,磁共振成像技术在 PAH 患者的应用呈增加趋势,可用来评价心肺循环病理改变和功能状态,但目前尚不成熟。

### 四、对肺动脉高压患者进行病情严重程度评估和动能评价

PAH 尤其是 PAH 严重度的评估对治疗方案的选择以及预后判断具有重要意义,评估主要从以下几个方面:

### (一)肺动脉压力

一般根据静息状态下肺动脉平均压将 PAH 分为三级,轻度:26~35mmHg。中度:36~45mmHg。重度:>45mmHg,此为 PAH 的血流动力学分级。

### (二)靶器官损害

主要指右心结构和功能的改变。肺动脉压力的增加,右心后负荷加大,出现代偿性右心室肥厚。随病情进展,肺动脉压进一步增加,右心失代偿出现形态学改变即右房和右室扩大。最终出现右心衰竭。有无靶器官损害以及损害程度与 PAH 患者预后关系密切,超声心动图及右心导管检查有助于右心功能的判断。

### (三)功能分级

参照纽约心脏学会(NYHA)心功能分级标准,即Ⅰ级:体力活动不受限,日常活动不引起过度的呼吸困难、乏力、胸痛或晕厥。Ⅱ级:体力活动轻度受限,休息时无症状,日常活动即时引起呼吸困难、乏力、胸痛或晕厥。Ⅲ级:体力活动明显受限,休息时无症状,轻于日常活动即可引起上述症状。Ⅳ级:不能从事任何体力活动,休息时亦有呼吸困难、乏力等症状以及右心衰竭体征,任何体力活动后加重。

### (四)运动耐量

运动试验能够客观评估患者的运动耐量,对于判定病情严重程度和治疗效果有重要意义。常用检查包括6—分钟步行试验(6—min walk test,6—MWT)和心肺运动试验。

6—MWT 是评价 PAH 患者活动能力的客观指标,简单易行且经济,结果与 NYHA 分级负相关,并能预测 IPAH 患者的预后。6—MWT 通常与 Borg 评分共同评估劳力性呼吸困难的程度。针对 IPAH 的研究表明 6—MWT 结果与肺血管阻力显著相关,对 IPAH 预后的判断具有重要意义。

心肺运动试验是在进行标准运动试验的同时对患者的通气和肺气体交换进行监测,用以提供其他的病理生理信息。PAH 患者峰值氧耗、最大做功、无氧阈及峰值氧脉搏降低。而代表无效通气的  $VE/VCO_2$  斜率增加。峰值氧耗与患者的预后相关。CPET 不受主观因素的影响,对患者的功能状态评价更为客观。但是,CPET 技术复杂,其结果的准确性与操作者的经验有关,并非所有 PAH 患者能够完成此项试验。目前,此项试验更多地用于临床研究,尚未普及。

### (五)生物标记物

生物标记物是评估和监测 PAH 患者的右心室功能和评价预后的无创方法。脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)由心肌细胞感受到室壁张力的改变后释放,其前体 NT—proBNP 半衰期长,稳定性强,血浆 BNP/NT—ProBNP 水平可反映右心室功能受损的严重程度,可用于监测疗效和估测预后。血浆 NT—proBNP 水平升高提示预后差。血浆肌钙蛋白 T 和 I 升高是心肌受损的特殊标记物,肌钙蛋白 T 升高是肺动脉高压患者预后不良的独立预测因子。血清尿酸是外周组织缺血损伤的氧化代谢标记物。高尿酸水平预示 IPAH 患者生存期短。

(黄宗文)

## 第六节 治疗

不同类型 PAH 治疗原则不尽相同,正确认识引起 PAH 的相关疾病,并针对相关疾病进行积极治疗,是治疗疾病相关性 PAH 的首要措施。例如:结缔组织病相关 PAH 应首先使用激素和免疫抑制剂的治疗。药物或毒物所致 PAH 应首先停止使用药物或接触毒物。对于直接影响肺血管功能或结构的 PAH,治疗上以纠正或逆转肺血管改变为主。对于严重的 PAH,可以考虑介入或手术治疗。

### 一、一般治疗

#### (一)活动和旅行

适当调整日常活动,可提高生活质量,减少症状。体力活动强度不应过强。避免在餐后、气温过高及过低情况下进行活动。低氧能够加重 PAH 患者肺血管收缩,尽量避免到海拔 1500 米到 2000 米的低压低氧区。尽量避免飞机旅行,如必须乘坐时应吸氧。

#### (二)预防感染

PAH 易发生肺部感染,肺炎占总死亡原因的 7%,因此应及早诊断、积极治疗。推荐使用流感和肺炎球菌疫苗。采用静脉导管持续给予前列环素的患者,若出现持续发热,应警惕导管相关感染。

#### (三)避孕、绝经期后激素替代治疗

怀孕和分娩会使患者病情恶化。育龄期妇女应采取适宜方法避孕。若怀孕应及时终止妊娠。若采用激素药物避孕,应考虑到对凝血功能的影响。绝经期妇女能否应采用激素替代治疗,尚不明确。

#### (四)降低血液黏度

PAH 患者长期处于低氧血症患者(如存在右向左分流)往往出现红细胞增多症,红细胞比积升高。当患者出现头痛,注意力不集中等症状,伴有红细胞比积超过 65%时,可考虑放血疗法以降低血液黏度,增加血液向组织释放氧的能力。

#### (五)抗凝治疗

PAH 患者容易发生肺动脉原位血栓形成,加重 PAH,需要抗凝治疗。常用口服抗凝剂华法林,一般认为国际化标准比值 INR 目标值为 1.5~2.5。但对于门脉高压相关性肺动脉高压患者,由于消化道出血几率增加,应慎用抗凝药物。影响抗凝剂药效或增加胃肠道出血风险的药物应避免使用。

#### (六)氧疗

对于各型 PAH 患者,低氧均是加重肺循环压力的一个重要因素,一般认为应给予氧疗以使动脉血氧饱和度达到 90%以上。

#### (七)纠正心衰治疗

利尿剂可消除水肿,减少血容量,减轻右心负荷,改善患者症状,对于存在右心功能不全的患者尤为适用,但应避免过快,以免引起低血压、电解质紊乱及肾功能不全。存在右心功能不全的患者可以小剂量应用洋地黄类药物,但应注意密切监测血药浓度。多巴胺、多巴酚丁胺能够增强心肌收缩,增加肾血流量,增大剂量尚能够维持血压,在晚期 PAH 患者适当应用

有利于改善症状。血管紧张素转换酶抑制剂和 $\beta$ -受体阻滞剂对于 PAH 的疗效还没有得到证实。

### (八) 心理治疗

IPAH 患者发病年龄较早(年龄中位数为 40 岁),因体力活动受限、生活方式打乱,且常受到一些不良预后信息的影响,所以许多患者存在不同程度的焦虑和(或)抑郁。应为患者提供足够信息,与家属配合治疗。必要时建议患者接受心理医师的治疗。

## 二、药物治疗

各型 PAH 均存在不同程度的肺血管功能或结构性改变。这些血管改变在 IPAH 表现更为明显,近年来,针对 PAH 肺血管功能和结构改变的药物治疗取得了较大进展,常用治疗药物如下:

### (一) 钙通道阻滞剂(calcium channel blockers, CCB)

CCBs 通过抑制钙离子进入肺血管平滑肌细胞,扩张肺动脉,降低肺血管阻力,可明显降低静息及运动状态下肺动脉压力和阻力。推荐的钙通道阻滞剂包括地尔硫草(diltiazem)、氨氯地平(amlodipine)和长效硝苯地平(nifedipine)。

应避免使用有明显负性肌力作用的药物如维拉帕米,而且应从小剂量开始,逐渐加量,直至达到耐受剂量。目前常用的地尔硫草 30mg, tid 始,最大可加量至(240~720)mg/d。氨氯地平 2.5mg, qd 始,最大可加量至 10mg, qd。长效硝苯地平从 5~10mg, qd 始,最大可加量至(120~240)mg/d。在加量过程中应密切观察药物的副作用。

钙通道阻滞剂的主要副作用包括低血压、通气—灌注不匹配、心脏抑制作用。偶有头痛、面红、心悸等不良反应。目前已明确,仅有少数患者经长期服用 CCB 使生存率得到改善。这部分患者有两个特点,即急性血管反应试验阳性。对长期 CCB 治疗能持续保持反应。

### (二) 前列环素类药物(prostanoids)

前列环素可能通过以下机制起作用:松弛血管平滑肌、抑制血小板聚集、修复内皮细胞、抑制细胞迁移、增殖而逆转肺血管的重塑、改善肺部对 ET-1 的清除能力、增加肌肉收缩力、增强外周骨骼肌的氧利用、改善运动时的血流动力学情况。前列环素类似物包括静脉用依前列醇、口服贝前列素、吸入依洛前列素等。

依前列醇(epoprostenol):半衰期短(在循环中仅 3~5min),需持续中心静脉泵入,治疗可以从 2~4ng/(kg·min)开始,根据不良反应的情况逐渐加量至目标剂量,最初 2~4 周的剂量为 10~15ng/(kg·min),为达到最佳疗效应继续加量,理想剂量为 20~40ng/(kg·min)。部分患者可能因突然停药而出现 PAH 反弹,使病情恶化甚至死亡,因此应避免突然停药。适用于各种类型的 PAH,包括 IPAH、结缔组织疾病所致 PAH、体—肺分流的先天性心脏病所致 PAH、以及门脉高压、Gaucher's 病、HIV 感染等所致 PAH。

曲前列环素(treprostinil):是一种三苯环的前列环素类似物,室温下仍保持稳定,可以采用皮下注射。不良反应与依前列醇类似,皮下注射部位的疼痛常限制剂量增加。

贝前列素钠(beraprost sodium):是第一个化学性质稳定,口服具有活性的前列环素类似物。空腹吸收迅速,口服后 30min 血药浓度达峰值,单剂口服的半衰期为 35~40min。

伊洛前列素(iloprost):在我国已批准上市。伊洛前列素性质较稳定,通过吸入方式给药可选择性作用于肺血管,其血浆半衰期为 20~25min,作用时间较短,药物吸入 30~60min

后,血流动力学效应基本消失,因此每天需要吸入 6~9 次,初始吸入剂量从  $2.5\mu\text{g}$  开始(吸入装置中口含器所提供的剂量),根据患者的耐受性可增加到  $5\mu\text{g}$ 。不良反应有潮热、头疼、血压降低等。推荐吸入伊洛前列素用于 WHO 功能分级Ⅲ或Ⅳ级的 PAH 患者,围术期 PH 危险的预防和治疗。目前国内的临床实践中已经将其作为急性血管反应试验的药物选择。

### (三)内皮素-1 受体拮抗剂(endothelin-1 antagonists)

ET-1 是强血管收缩剂,并能刺激肺血管平滑肌细胞增殖。ET-1 有 A 和 B 两种受体,激活 ETA 受体使血管收缩,血管平滑肌细胞增殖。激活 ETB 受体则能促进血管扩张和一氧化氮释放。波生坦(bosentan)是最早合成的具有口服活性的内皮素-1 受体拮抗剂,同时阻滞 ETA 受体和 ETB 受体。目前在国内已经批准上市。常用初始剂量为  $62.5\text{mg bid}$ 。4 周后增量至  $125\text{mg bid}$  或  $250\text{mg bid}$ ,至少服药 16 周。波生坦的量效关系不明显,但其肝功能损害却与剂量成正比。除肝功损害外,其不良反应还包括贫血、致畸、睾丸萎缩、男性不育、液体滞留和下肢水肿等。

安立生坦(ambisentan)是一种高选择性内皮素受体拮抗剂,对内皮素 A(ETA)受体有高度亲和性,起效快,疗效显著且安全性高,不容易引起肝功能异常,同时药物之间相互作用小。目前已推荐用于 NYHA II—Ⅲ级的 PAH 患者,应用方便,口服  $5\sim 10\text{mg}$ ,每天一次。安立生坦在第一大类肺动脉高压患者中的治疗效果已有很多报道。在 ARIES-3 研究中,入选 224 名肺动脉高压患者(第一大类、第三大类、第四大类、第五大类)接受安立生坦治疗 48 周, ( $5\text{mg/次/d}$  共 24 周,然后将剂量加至  $10\text{mg/d}$ )。此项亚组分析首次详细阐述了与第一大类肺动脉高压(PAH)相比,第四大类肺动脉高压(CTEPH)对安立生坦的治疗反应。研究利用治疗 48 周时患者基线资料的改善,作为疗效与安全性评价的指标。结果发现 CTEPH 患者对安立生坦治疗有很好的耐受性,并且安立生坦可以显著提高患者的活动耐力,及改善患者呼吸困难症状。

### (四)碳酸二酯酶抑制剂-5(phosphodiesterase-5, PDE-5)

PDE-5 抑制剂可抑制肺血管环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的降解,使血管平滑肌细胞、松弛,抑制细胞增殖,从而降低肺动脉压力、改善血管重构。代表药物有西地那非(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)和他达拉非(tadalafil)。

西地那非主要用于 WHO 功能Ⅲ、Ⅳ级的 PAH 患者,研究显示其对 IPAH、结缔组织病和先天性心脏病相关性 PAH 以及 CTEPH 具有良好的疗效。西地那非口服生物利用度为 40%,半衰期 4h,高脂肪饮食降低西地那非的吸收率,建议在餐前 30~60min 服用。目前主要是口服制剂,推荐剂量为  $20\text{mg}$ ,一天三次。主要副作用为头痛、恶心、低血压、面部潮红、鼻出血、消化不良和背痛等,但大多能耐受。

伐地那非对肺循环的选择性小。长期服用伐地那非可改善 PAH 患者血流动力学,降低 PVR/SVR 比例和血浆 BNP 水平。口服伐地那非可快速有效舒张肺血管,改善肺血流动力学指标,达峰浓度时间为 40~45min,推荐剂量为  $5\text{mg}$  一天一次,根据治疗反应,2~4 周后可改为  $5\text{mg}$  一天 2 次。常见副作用为面部潮红、头痛、头晕视觉异常等。

他达拉非主要用于 WHO 功能Ⅱ—Ⅲ级的 PAH 患者。研究显示应用他达拉非  $40\text{mg qd}$  治疗 16 周,可提高患者的 6MWD、心功能和生活质量,降低 mPAP 和 PVR,改善临床恶化时间和恶化发生率,减少住院时间。他达拉非吸收迅速,达峰浓度时间 75~90min,半衰期 17.5h,为长效 PDE-5 抑制剂,推荐剂量为  $40\text{mg qd}$ 。副作用有头痛、腹泻、颜面潮红和肌痛。



### (五)一氧化氮(nitric oxide, NO)与 L-精氨酸(L-arginine)

NO 是一种血管内皮舒张因子,吸入 NO 可激活肺血管平滑肌细胞内鸟苷酸环化酶,使细胞内环磷酸鸟苷水平增高,游离钙浓度降低,从而选择性扩张肺血管。L-精氨酸为 NO 的前体物质,口服或注射 L-精氨酸可促进 NO 合成。吸入 NO 或应用 L-精氨酸,均能不同程度降低肺动脉压。NO 的长期应用价值尚无充分证据。

### (六)可溶性鸟苷酸环化酶激动剂

可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激动剂—Riociguat 是一种新型的 PAH 口服 PAH 治疗药物,主要通过增强 sGC 对 NO 的敏感性或直接激活 sGC 而起作用,导致血管扩张和抑制血管重构。前期研究发现在 WHO 功能分级 II—III 级的 PAH 或 CTEPH 患者中,应用 Riociguat 治疗 12 周,显著降低患者的 PVR,增加 6-MWD。目前更大规模评估 Riociguat 在 CTEPH 及 IPAH 中有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究(PATIENT-1 及 CHEST-1)研究结果已经发表,证实了其在 PAH 和 CTEPH 中的治疗效果。

## 三、急性血管扩张试验(acute vasodilator testing)与药物策略选择

PAH 病变早期,血管平滑肌收缩经常存在,对药物治疗反应较好。晚期血管内膜和中层纤维化及血栓形成等限制了血管扩张,对治疗反应不佳,甚至出现矛盾反应。急性血管扩张试验的首要目标就是筛选出可能对口服钙通道拮抗剂治疗有效的患者,并通过试验选择进一步治疗方案。不应根据经验应用 CCB,以免加重患者病情。如 IPAH 患者病情不稳定或合并严重右心功能衰竭,而无法接受钙通道拮抗剂治疗时,则不必进行血管扩张试验。肺静脉高压、低氧性 PAH、栓塞性 PAH 以及其他类型 PAH 由于治疗原则不同,无需进行试验。对于合并严重右心衰竭或病情不稳定,而无法接受钙通道阻滞剂治疗者,也不必进行试验。

### (一)试验药物和方法

①一氧化氮吸入:10~20ppm。②静脉应用依前列醇:初始 2ng/(kg·min)持续静滴,以后每 10~15min 增加 2ng/(kg·min),一般不超过 12ng/(kg·min)。③静脉应用腺苷:初始 50μg/(kg·min),每 2min 增加 50μg/(kg·min),最大不超过 500μg/(kg·min)。用药过程中应用右心导管每 10~15min 监测一次血流动力学指标,当发生下列任何一种情况时中止试验:①肺动脉压下降达到目标值。②体循环收缩压下降 30%或低于 85mmHg。③心率增加超过 40%。④心率低于 65 次/min 并出现低血压症状。⑤发生不可耐受的头痛、头晕、恶心等不良反应。⑥血管扩张剂已用至最大剂量。

### (二)判断标准

血管扩张试验阳性标准为 mPAP 下降 $\geq 10$ mmHg,且 mPAP 下降到 $\leq 40$ mmHg,同时心排量增加或保持不变。一般而言,仅有 10%~15%的 IPAH 患者可达到此标准。有学者认为,采用心脏超声自身对照的方法,在排除操作误差的情况下,也可进行治疗前后的疗效判断,但尚待研究证实。有研究表明急性反应越敏感的患者,预示钙通道拮抗剂长期有效的可能性越大。

急性血管反应试验阳性患者,选择长期应用 CCBs,其生存率能明显提高。目前主张小剂量开始,逐渐加大剂量,心功能不全患者慎用。对于 CCBs 疗效判定,目前尚无统一的标准,多数资料建议 CCBs 治疗过程中监测血流动力学变化,如治疗 12~16 周后,PAH 功能分级达到或维持 I 或 II 级,血流动力学接近正常者为有效,否则应改用其他药物治疗。

急性血管反应性试验阴性及 CCBs 疗效不佳者,治疗上根据 PAH 功能分级的不同而不同;急性血管反应性试验阴性,而 PAH 功能分级为Ⅰ级或Ⅱ级者,可口服非选择性 ET-1 受体拮抗剂波生坦治疗,能阻止甚至逆转肺血管重塑及右室肥厚。

PAH 功能Ⅲ级或Ⅳ级患者的治疗药物,包括前列环素类药物及内皮素受体拮抗剂。急性血管反应性试验阴性患者,长期应用前列环素类药物仍然有效。内皮素受体拮抗剂,也适用于 PAH 功能分级Ⅲ级或Ⅳ级的患者,能明显改善血流动力学,改善其功能分级。

以上治疗效果不佳者,可考虑选择磷酸二酯酶-5 抑制剂,西地那非能降低 PAH 患者平均肺动脉压和肺血管阻力,但它对体循环血流动力学也产生一定影响,ACCP 建议对于其他药物治疗无效的 PAH 患者可考虑应用西地那非。

#### 四、联合用药

恰当的联合用药可增加疗效,减少药物剂量,减轻毒副作用。西地那非能增强 NO 吸入的降压疗效,并能防止 NO 突然停用时的肺血管收缩。西地那非联合吸入依洛前列素较两者单用时,肺血管阻力降低更为显著。长期静脉应用依前列醇效果不佳者,加用西地那非后血流动力学明显改善。一般认为重度 PAH 单一用药病情无明显改善、持续恶化或者加量过程中出现副作用时,可考虑联合用药。

#### 五、介入及手术治疗

介入及手术治疗均建议在有经验的医疗中心实施,以降低操作风险。

##### (一)房间隔球囊造口术

尽管右向左分流使体动脉血氧饱和度下降,但心房之间的分流可增加体循环血流量,结果氧运输增加。因此,房间隔缺损存在对严重 PAH 者可能有益。此外,心房水平分流能缓解右心房、室压力,减轻右心衰竭的症状和体征。适应证:晚期 NYHA 功能Ⅲ、Ⅳ级,反复出现晕厥和(或)右心衰竭者。肺移植术前过渡,或其他治疗无效者。

##### (二)肺移植或心肺联合移植

肺和心肺移植术后 3 年和 5 年存活率分别为 55% 和 45%。目前更多实施双肺移植。对于艾森门格综合征以及终末期心力衰竭患者,应考虑施行心肺联合移植,对某些复杂缺损以及某些室间隔缺损的患者,心肺联合移植存活率更高。肺移植或心肺联合移植适应证:晚期 NYHA 功能Ⅲ、Ⅳ级,经现有治疗病情无改善的患者。

(黄宗文)

## 第十二章 肺血栓栓塞症

肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是各种栓子阻塞肺动脉系统,引起相应临床表现的一组疾病或临床综合征,包括血栓栓塞、脂肪栓塞、羊水栓塞、空气栓塞等,其中血栓是最常见的栓塞类型,称为肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE),通常所称的肺栓塞即指肺血栓栓塞症。引起 PTE 的血栓主要来源于深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)。PTE 与 DVT 是同一疾病在不同发病阶段、不同部位的两种表现形式,两者合称为静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)。PTE 与 DVT 在临床实践中无法完全划分,不同高危人群中存在动态的发病过程,其发展进程是连续的,初期由 DVT 开始,最后导致 PTE 发生。80%~90%的 PTE 来源于下肢的 DVT,而约 50%的近端 DVT 容易并发 PTE。鉴于 DVT 和 PTE 在发病上的一致性,二者在病因和发病、机制、病理和病理生理、影像学诊断策略、治疗目标和方案、预防原则和策略等诸多方面均相一致,相关的基础和临床研究也将 DVT 和 PTE 作为一种疾病整体而考虑,这就是近年来很多学者所提及的“VTE 观”。“VTE 观”对治疗和预防策略的选择有着至关重要的影响。认识这一点对于正确理解 PTE—DVT 的病理生理学改变、对于临床诊治及预防均具有重要意义。

### 第一节 流行病学与危险因素

#### 一、流行病学

在欧美国家,VTE 发病率和病死率均很高。美国以往估计数字是每年有 600000 例 VTE 发生,并且随着人口的高龄化其发病率增加。15 岁及 15 岁以上人群中 DVT 的年发病率为 0.61%,60 岁以上人群中更呈迅速增加(每增加 10 岁危险性增加近一倍)。在美国社区人群中,每年每 10000 人中大约有 7.1 人罹患此病。男性、非裔美国人的 VTE 发生率较高,而且随着年龄的增高而增加。未诊治的 PTE 患者,病死率高达 20%~30%,而且复发性 VTE 的发生率亦显著增加。有研究显示,美国致死性和非致死症状性 VTE 的发生例数每年超过 90 万,其中有 29.64 万例死亡,23.60 万例 PTE 和 37.64 万例症状性 DVT。在致死性病例中,漏诊率高达 60%,只有 7%的患者得到诊断和治疗。在欧盟 6 个主要的国家,症状性 VTE 的发生例数每年超过 100 万,其中有 37.01 万例死亡、29.59 万例 PTE 和 46.5 万例有记录的症状性 DVT。VITAE 研究结果显示,每年因 VTE 死亡的例数比因乳腺癌、前列腺癌、艾滋病和交通事故死亡的总和还要多。在这些死亡病例中,大约有 27473 例(7%)在临死前能够被诊断。126145 例(34%)表现为突发致死性 PTE,而 217394 例(59%)直到死亡前,仍未得到及时准确的诊断。VTE 相关死亡病例中大约有四分之三是医院获得性 VTE,而有效的预防能够显著地降低 VTE 的发生率。

在亚洲,DVT 曾经一度被认为是少见病,并认为遗传因素和生活习惯可能是导致亚洲人群 DVT 少见的主要原因。但事实并非如此,Cheuk BL 等对香港地区皇家玛丽医院的调查分析发现 DVT 和 PTE 的年发病率分别为 17.1/10 万人群和 3.9/10 万人群,而在 65 岁以上人

群这一数字可以上升到 81.1/10 万人群和 18.6/10 万人群。近年来新加坡、日本等国家均报道 VTE 的发生率呈现显著上升趋势。某些特殊人群如骨科、脑卒中的 DVT 发生率也出现了和西方人群相类似的结论,在一项来自亚洲 7 个国家和地区的 19 个中心的骨科大手术后的 DVT 调查中,DVT 的发生率为 41.0%,而近端 DVT 的发生率为 10.2%。

过去 VTE 在中国一直都被认为是少见疾病,但进入 21 世纪后的十余年来,我国在 VTE 领域取得长足进步,在流行病学与防治研究方面跃居亚洲领先水平。首先,国内 VTE 诊断病例数迅速增加。仅以北京朝阳医院为例,1996 年前诊断 PTE(3~8)例/年、DVT(2~7)例/年,而 1999 年后 PTE 与 DVT 的诊断例数显著增加,近 5 年来每年 PTE 的收治例数均达到 200 例以上针对全国肺栓塞协作组单位所作肺栓塞发病及诊治情况的调查发现,各医院诊断病例数近年呈 10~30 倍增加,肺栓塞住院构成比由增加近 10 倍,住院病死率从 1997 年的 25% 的病死率下降到 2008 年的 8.7%。

在特定人群的流行病学资料方面,国内对脑卒中患者 DVT 发病情况调查发现 DVT 总体发生率为 21.7%,其中缺血性脑卒中重度偏瘫患者 DVT 发生率为 40%。在骨科住院患者调查中,DVT 总体发生率为 25.5%~50%。在重症监护治疗病房(ICU)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺癌、老年内科住院患者以及妇科大手术患者中进行了 VTE 的流行病学调查。调查结果表明,在中国人群中,ICU、COPD、肺癌、老年内科住院患者 VTE 的发生率分别为 27%,9.7%,11.5 和 9.7%,这些数据表明,PTE 在我国绝非低发,而应是比较多发。这种数字的急剧变化绝不是由于疾病本身的发生率增加了,主要是由于临床医生提高了对 PTE 和 DVT 的诊断意识和诊治水平,降低了漏诊率和误诊率。由此可见,过去之所以“少见”,是因为存在着严重的漏诊和误诊,而病死率的下降应该说与重视程度的提高和规范诊治有关。因此,在我国 VTE 已经不再被认为是罕见病或少见病。VTE 在亚洲国家(包括中国)的发生情况已经开始受到国际上相关领域学者的关注。

## 二、危险因素

VTE 的危险因素为任何可以导致静脉血液淤滞、静脉系统内皮损伤和血液高凝状态的因素,包括遗传性和获得性两类。

### (一)遗传性危险因素

由遗传变异引起,常以反复发生的 VTE 为主要临床表现。如 40 岁以下的年轻患者无明显诱因或反复发生 VTE,或呈家族性发病倾向,应注意做相关遗传学即易栓症的检查。不同人群中遗传性易栓症的流行情况不同。西方人群主要的遗传性危险因素,包括 V 因子 Leiden 突变导致活化蛋白 C 抵抗、凝血酶原基因突变、抗凝血酶 III 缺乏、蛋白 C 缺乏及蛋白 S 缺乏等。目前有研究证实  $\beta_2$ -肾上腺素受体基因及脂蛋白脂酶基因的多态性,有可能成为 VTE 的高危因素。欧美许多研究提示凝血酶原基因 G20210A 的存在可以使 VTE 的危险性增加 2~3 倍。我国研究发现该突变与国人 PTE 的发生无关。国内还有学者探讨了 PAI-1 基因启动子 4G/5G 多态性与 VTE 的关系,研究结果显示 PTE 患者的 PAI-1 基因启动子 4G 等位基因频率及 4G/4G 基因型频率均明显高于对照组,提示 4G 纯合子个体可能具有较高的 VTE 易患倾向。对于高度怀疑具有易栓症的患者,应该进行血液高凝状态评估,以指导临床治疗。首先检测几种常见的易栓标记物,如 V 因子 Leiden 突变、凝血酶原基因突变、抗磷脂抗体及同型半胱氨酸。如果首次评价结果为阴性,可疑的血液高凝状态持续存在,则进