

Proceedings of the Fourth Peking Union Conference
on Respiratory Medicine



第四届
北京协和
呼吸病学峰会

Proceedings of the Fourth
Peking Union Conference on
Respiratory Medicine

论文集

主编 蔡柏蔷

中国协和医科大学出版社

第四届北京协和呼吸病学峰会 论文集

Proceedings of the Fourth Peking Union Conference on
Respiratory Medicine

主 编 蔡柏蔷

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

第四届北京协和呼吸病学峰会论文集 / 蔡柏蔷主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2009. 4
ISBN 978-7-81136-164-3

I. 第… II. 蔡… III. 呼吸系统疾病-诊疗-学术会议-文集 IV. R56-53

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 038036 号

第四届北京协和呼吸病学峰会论文集

主 编: 蔡柏蔷
责任编辑: 顾良军

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京丽源印刷厂

开 本: 889 × 1194 毫米 1/16 开
印 张: 7.25
字 数: 200 千字
版 次: 2009 年 4 月第一版 2009 年 4 月第一次印刷
印 数: 1—800
定 价: 15.00 元

ISBN 978-7-81136-164-3/R · 164

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

目 录

综 述

慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压诊断和治疗的新进展	蔡柏蔷 (1)
我国结缔组织病相关肺动脉高压的研究现状	曾小峰 (11)
支气管镜临床应用研究进展	白春学 (17)
肺动脉高压与睡眠呼吸障碍	肖 毅 (20)
中国人弥漫性泛细支气管炎和冷凝集试验相关性研究	王 岚 蔡柏蔷 (24)
间质性肺疾病相关性肺高压	许文兵 (28)
慢性阻塞性肺疾病临床治疗研究进展	
——解读“探索噻托溴铵潜在的长期疗效 - UPLIFT” 的研究报告	王 岚 蔡柏蔷 (36)
慢性阻塞性肺疾病与继发性骨质疏松症	杨 菊 马 蕾 张燕祺 刘 彬 (40)

论 著

振动反应成像技术在支气管哮喘病情观察中价值的探讨	侯小萌 蔡柏蔷 (43)
圣·乔治呼吸问卷在慢性阻塞性肺疾病患者生活质量评估中的应用	柳 涛 蔡柏蔷 (49)
特发性肺纤维化患者肺泡灌洗液及血清中白细胞介素 4、12 水平变化的意义	马咏梅 (53)
韦格纳肉芽肿病 59 例临床分析	何 建 蔡柏蔷 (57)
29 例显微镜下多血管炎患者肺部病变特点	李 俊 蔡柏蔷 (62)
黄芪联合糖皮质激素治疗特发性肺纤维化的临床疗效观察	易高众 张贻秋 贺兼斌等 (67)
经支气管镜 YAG 激光烧灼治疗气道阻塞性病变	陈慧生 朱君祥 胡 敏 (70)
舒适护理运用于睡眠呼吸监测中的体会	陈 颖 (73)

摘 要

Acute lung injury - Researching for a cure	Jahar Bhattacharya (75)
Nuts and bolts of pulmonary and critical care medicine training in the United States	Zea Borok (76)
Speeding and augmenting neuromuscular and neurocognitive recovery of patients with respiratory failure	Jesse B. Hall (78)
Effects of ultrafine ambient particles (and manufactured defined nanoparticles) on lung alveolar epithelium: Injury and trafficking	Kwang-Jin Kim, Zea Borok, Edward D. Crandall (79)

Upper airway resistance syndrome	Renli Qiao (81)
Sarcoidosis; Expanding horizons	Om P. Sharma (82)
Ventilator associated pneumonia	S. Bhattacharya (83)
COPD - Updates in medical management	Leslie Zimmerman (84)
Complexities of severe asthma; The new frontier	K. F. Chung (85)
High-dose, short-course antibiotic therapy in the management of respiratory tract infections	Lala M. Dunbar (87)
合并较大体肺侧支形成的复杂先天性心脏病的体肺动脉侧支的 分布	李晓锋 刘迎龙 王 强等 (89)

病例报告

硬质支气管镜与纤维支气管镜联合治疗气道内巨大支气管树状血块 1 例	王继旺 黄 茂 李梅梅等 (90)
原发性肺动脉肉瘤 3 例报告	高元明 刘 双 陈 东等 (94)

病例讨论

病例讨论	施举红 (98)
病例讨论	安 立 张黎明 (104)
病例讨论	孙永昌 (108)

综述

慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压诊断和治疗的新进展

蔡柏蔷

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院呼吸内科, 北京 100730

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的一个重要合并症。一般而言, COPD 患者出现严重的气流受限时可发生 PH, 常伴有慢性低氧血症, 其主要病理生理为慢性肺泡性低氧, 也可能有其他发病机制参与。由于肺泡低通气造成的肺泡性低氧一般是 PH 产生的主要原因, 因此, 临床上合并其他缺氧性肺部疾病时可以导致 COPD 患者发生严重的 PH 和右心衰竭。平均肺动脉压力 (mean pulmonary artery pressure, mPAP) 与 COPD 的严重程度密切相关, 而且 mPAP 在 COPD 患者中为影响疾病进程的独立危险因素, 也是重要的预后因素。如果患者有相似的气流受限程度, 而 mPAP 高于正常值时, 其预期寿命将明显减少。COPD 患者如果 mPAP > 25 mmHg, 与不伴有 PH 的患者相比较, 其 5 年生存率显著降低。在中度和重度气流受限的患者中, 如果其 mPAP > 18 mmHg, 则急性加重的风险显著增加。严重气流受限、需长期氧疗 (long-term oxygen therapy, LTOT) 的患者, 如果 mPAP > 25 mmHg, 则 5 年生存率由 62.2% 下降到 36.3%。在当今 LTOT 的时代, PH 仍与患者的生存期相关, 并是预计患者住院的危险因素。

1 COPD 合并 PH 的相关定义

COPD 合并 PH 时, PH 定义为 mPAP > 20 mmHg。COPD 合并重度 PH 的定义为 mPAP > 35

mmHg。肺心病的定义为右心室肥厚和扩张, 或者两者同时存在, 并且继发于由呼吸系统疾病所致的 PH。

临床上大部分 COPD 患者并发 PH 时, PH 大多为轻到中等程度升高。但也有某些 COPD 患者 PH 呈严重升高, 而且这部分 COPD 患者并没有显著的气流受限, 这种情况现已称为“不成比例”的 PH (“out of proportion” PH)。所谓“不成比例”的 PH 是指某些 COPD 患者临床上无明显的气流受限, 而合并有显著的低氧血症、低二氧化碳血症和肺一氧化碳弥散量 (DLco) 降低。由于气流受限并不严重, 故这些病例发生重症 PH 似乎不是 COPD 进展所致。COPD 合并“不成比例”的 PH, 其定义为 mPAP > 40 mmHg 伴有轻到中度气流受限。此种情况下严重低氧血症的产生原因是由于通气-灌注失衡、或是因为存在右向左的分流所致, 而不是严重气流受限所致的肺泡低通气。COPD 合并“不成比例”的 PH 时, 通常患者易发生右心衰和死亡。

2 流行病学

由于伦理学的原因, 右心导管检查不可能大规模的进行, 因此 COPD 相关 PH 的流行病学尚缺乏足够样本的数据。Weitzenblum 等曾报道 175 名 COPD 患者 (平均 FEV₁/VC 为 40%, 平均 PaO₂ 为 63 mmHg) 中 PH (mPAP > 20 mmHg) 的发生率为 35%。Thabut 等^[4]对等待行肺减容术和肺移植的患者进行了研究, 215 名患者中轻度 (mPAP: 26

mmHg ~ 35mmHg)、中度 (mPAP: 36 mmHg ~ 45mmHg)、重度 (mPAP > 45mmHg) PH 的发生率分别为 36.7%、9.8%、3.7%。在一个大规模的研究中, 998 名 COPD 患者 ($FEV_1/VC \leq 60\%$) 约 50% mPAP > 20mmHg, 其中 5.8% 的患者 mPAP > 35mmHg。

关于 COPD 相关 PH 的发病情况还可以参考近期的 COPD 流行病学调查资料。例如在欧洲 8 个城市中, 成年人中 COPD 的发病率高达 6.2%。由于 COPD 是进展性疾病, 因此许多患者在近期内都可能发生 PH 的危险, COPD 的许多合并症也有可能升高 PH 的水平。实际上 COPD 患者中经常发生缺血性心脏病、高血压性心肌肥厚、慢性心力衰竭以及肥胖所致的慢性呼吸衰竭急性加重, 这些影响肺循环的疾病同样有可能造成 PH。如果按照欧洲大部分国家 COPD 的发病率为 5% 左右, COPD 人群中重度、极重度 COPD 的发生率为 6% 来计算, 那么欧洲重度 PH 患者 (1% 的重度、极重度 COPD 患者 mPAP 可能 > 40 mmHg) 的总数可能约为 7500 例。由于大部分 COPD 患者 mPAP 为轻度到中度增加, 所以 COPD 合并 PH 的病例数可能更高。当然, 毫无疑问有相当部分的 COPD 患者合并重度 PH。

3 COPD 合并 PH 的自然过程

COPD 合并 PH 是逐渐发生和进展的。患者最初于运动或睡眠时出现 PH, 后来逐渐发展为休息时就合并存在 PH, 而在运动、睡眠或病情恶化时 PH 进一步升高。

3.1 运动时 PH

COPD 合并 PH 最初发生在运动和睡眠期间。通常最初在运动时易发生 mPAP 增加的患者, 随着时间的推移有发展为休息时 PH 的倾向。mPAP 随着时间的推移可以缓慢增长, 每年约增加 0.28mmHg ~ 0.6mmHg。mPAP 与动脉血氧分压 (PaO_2) 成相关关系, PaO_2 下降越明显, mPAP 就增加越严重。晚期 COPD 患者合并静息状态下 PH 时, 常常在运动时 mPAP 有显著的增加。静息 mPAP 呈中度升高 (25 ~ 30mmHg) 的 COPD 患者很可能在中等程度运动时表现为重度 PH (50 ~

60mmHg), 这是由于运动时 COPD 患者的肺血管阻力不能像正常人一样下降所致, 这就可以解释日常活动, 例如爬楼梯、走路即可诱发明显的 PH。

3.2 睡眠时 PH

某些 COPD 患者在白天时无缺氧或仅仅是轻度的低氧, 然而在睡眠期间却发生中度到严重程度低氧血症。这种严重低氧血症的发生是由于肺泡低通气所致, 主要发生在快速眼动期 (REM) 睡眠期间, 可使 mPAP 短暂升高。睡眠期间 PH 的间歇上升可以导致 PH 的持久升高。研究发现睡眠时的低氧血症是发生持久 PH 的危险因素, 而且伴有严重的预后不良。

3.3 COPD 急性加重时 PH

通常 COPD 患者在急性呼吸衰竭时 mPAP 明显上升, 可上升至 20 mmHg, 患者如果从急性加重期复原, mPAP 可回到原来的基础水平。反复发生 COPD 急性加重可导致肺功能下降和预后不良。通常 COPD 患者合并 PH 增加了急性加重的危险性, 另一方面急性加重往往与患者病毒、细菌感染和环境因素相关。

3.4 疾病稳定期时的肺部血流动力学

大部分晚期 COPD 患者处于疾病稳定期时, 静息状态下 mPAP 呈轻到中度升高。有研究显示, 稳定期 COPD 患者, 虽然气流受限相当明显 (FEV_1 为 $33 \pm 11\%$), 但 mPAP 仍然不高 (20 ± 8 mmHg)。COPD 合并 PH 时, 肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) 通常呈中等程度升高, 右心室前负荷和心输出量在正常范围内, 这与特发性肺动脉高压 (idiopathic pulmonary hypertension, IPAH) 和慢性血栓栓塞性 PH 相反, IPAH 和慢性血栓栓塞性 PH 常常伴有 PVR 的显著上升和右心功能不全。

3.5 COPD 患者合并右心功能不全

如前所述, COPD 患者的 mPAP 进展缓慢, 使右心室有足够的时间来适应压力负荷的增加。COPD 患者每搏输出量、右房压、肺毛细血管楔压通常基本正常, 射血分数下降, 然而右室射血分数的降低并不意味着真正的右室功能失调。COPD 患者的心输出量通常正常, 恶化时甚至升高, 即使有明显右心衰竭的体征, 因此以心输出量下降作为心力衰竭的定义并不适合于此种情况。

所以,稳定期 COPD 患者虽然有中等到严重的气流受限,如果无明显的低氧血症,静息状态下右心室收缩功能仍然可保留。有研究显示,25 例 COPD 患者 FEV_1 为 $41 \pm 15\%$, PaO_2 为 82 ± 10 mmHg,右心室射血分数为 $53 \pm 12\%$,与正常对照相似。另一组 158 例准备进行肺移植的 COPD 患者中,仅 59% 的患者存在右心室功能不全。此外,有学者报道,120 例合并严重肺气肿的患者平均右心室射血分数为 $34 \pm 8\%$,右心室射血分数只与 mPAP 和 PaO_2 相关。但是,右心室射血分数是一项综合因素,与前负荷、后负荷和右心室收缩功能之间均有密切联系。

3.6 重度 PH 和“不成比例”的 PH

由于肺泡低通气造成的肺泡性低氧一般是 PH 产生的主要原因,因此缺氧性肺部疾病可导致严重的 PH 和右心衰竭。如前所述,COPD 合并 PH 通常是轻度到中等,但是由于 COPD 患者也可伴发其他影响肺循环的疾病,因此临床上对于合并严重 PH 而无明显气流受限的 COPD 患者,即合并“不成比例”的 PH 时,应注意发现伴随的其他影响肺循环的疾病。

4 发病机制

4.1 低氧性肺血管收缩

低氧可通过直接或间接的机制引起肺血管收缩。首先,低氧可影响肺动脉平滑肌细胞膜离子通道。早期的动物研究显示,低氧可引起肺动脉平滑肌细胞去极化,导致肺动脉收缩、PVR 升高。目前认识到参与低氧性肺血管收缩的离子通道为钾离子通道,这种钾离子通道有两种亚型:ATP 依赖钾离子通道和钙激活钾离子通道。低氧可抑制 ATP 依赖钾离子通道,引起肺血管平滑肌细胞去极化,导致肺血管收缩。钙激活钾离子通道也参与低氧性肺血管收缩的发生。其次,低氧可能通过诱导许多内源性缩血管介质,如:白三烯、组胺、5-羟色胺、血管紧张素 II、儿茶酚胺等的产生而间接导致肺血管收缩。

然而,最近十几年的研究表明,对低氧血症在 COPD 中的作用需重新认识。首先研究显示 mPAP 与 PaO_2 之间的相关性较低;其次,LTOT 虽

能阻止 PH 的进展,但不能逆转 PH;第三,无低氧血症的轻度 COPD 以及肺功能正常的吸烟者肺动脉也存在结构的异常和内皮功能的紊乱^[8]。这些结果提示低氧血症以外的因素可能是 COPD 患者 PH 的始动原因。

需注意的是,低氧性肺血管收缩是机体的一种防御机制,通过减少低通气肺泡的血流而改善通气/血流比例,因此使用血管扩张剂纠正低氧性肺血管收缩而不改善肺泡通气的话,会导致通气/血流比例失调和低氧血症的加重。

4.2 肺血管内皮功能紊乱

血管内皮细胞在肺循环调节中起重要作用。内皮细胞能释放扩血管物质,这些扩血管物质被称为内皮细胞衍生舒张因子(endothelium derived relaxing factor, EDRF),其中之一为一氧化氮(nitric oxide, NO)。COPD 患者由于香烟烟雾的作用以及低氧血症和血流动力学的切应力,导致内皮受损,EDRF 释放减少,影响血管松弛,使肺血管阻力增加。研究证实,伴有 PH 的 COPD 患者以及吸烟者肺动脉内皮一氧化氮合成酶表达减少,导致内源性 NO 产生减少,肺血管收缩。而且,NO 还有抗增生效应,NO 水平降低使生长因子表达增加,促进肺血管细胞增生,表现为肺动脉内膜增生、中层肥厚。

内皮素-1(endothelin 1, ET-1)是内皮细胞产生的内源性血管收缩因子,在 COPD 相关 PH 中的作用已得到证实。COPD 伴低氧血症和/或 PH 的患者,呼出气冷凝液和/或血循环中 ET-1 水平升高,而且呼出气冷凝液或动脉中 ET-1 浓度与肺动脉收缩压或平均压显著相关。ET-1 可抑制钙激活钾离子通道和 ATP 依赖钾离子通道,从而参与肺血管细胞的低氧性收缩。

前列环素也是内皮细胞产生的一种扩血管物质。最近,Nana-Sinkam 等报道肺气肿患者肺动脉前列环素合成酶表达下降。前列环素水平的降低导致肺血管舒张受损,阻力增加,产生 PH。

4.3 炎症

最近,炎症在 PH 形成中的作用受到重视。炎症可能是早期 COPD 患者肺循环结构和功能改变的原因。活检资料显示,休息时无低氧血症的

轻度 COPD 患者肺小动脉中亦存在一氧化氮合成酶表达的降低和炎症细胞的浸润。另有研究显示,小气道炎症细胞浸润的程度与肺肌性动脉结构异常之间存在相关性;肺动脉壁炎症细胞浸润的数量与内皮功能之间存在负相关,并与内皮层的增厚直接相关。因此,肺血管的炎症参与肺血管的重构和功能改变,从而导致肺血管阻力的升高。

最近 Joppa 等和 Eddahibi 等报道,血清 C 反应蛋白和炎前细胞因子白介素-6 及单核细胞趋化蛋白-1 与 mPAP 相关,表明全身炎症反应也可能增加 COPD 患者发生 PH 的危险。

5 病理

COPD 患者发生 PH 后病理改变包括三个方面:结构重构、肺血管总体数量下降和肺血栓栓塞。事实上 PH 病理方面研究比较透彻的是肺动脉和肺小动脉的重构。肺气肿的实验动物模型已经表明有肺血管的丧失,这在人类疾病中也起一定作用。

5.1 肺血管的重构

肺血管的结构改变,又称重构,可由低氧或其他介质,如 NO、ET-1 引起。重构涉及中等大小的肌型动脉和小动脉,表现为内膜增生、中层肥厚、外膜增厚、正常情况下不含肌层的肺小动脉出现肌化。内膜增厚是 COPD 患者肺动脉重构的一个重要表现,由平滑肌细胞增生、胶原沉积和弹性蛋白增加所致。肌化主要发生在肺小动脉,这部分小动脉属于毛细血管床前动脉,其直径 < 80 μm ,正常情况下无肌层存在。重症 COPD 患者的肺小动脉横断面上可以发现环形平滑肌通过弹力层结合在血管内外层之间。肺小动脉的肌化可以延伸到周围毛细血管床前的血管组织,其直径小至 20 μm 。肌化与外膜细胞的肥厚、增殖和转化有关。外膜细胞是平滑肌细胞的前体,或者是中间细胞的转化类型。较大的肺动脉 (80 ~ 100 μm) 血管中层可能增厚或出现病灶萎缩。COPD 患者肺毛细血管床后的血管也可能发生肌化,静脉和小静脉中可以发现比在肺动脉中更多的细胞外基质。与 IPAH 不同,COPD 患者合并 PH 时无复合性病

变,如丛状病变(不规则内皮细胞团)或血管瘤样病变。重构最常见于伴有 PH 的中重度 COPD 患者,但有研究显示,无低氧血症的轻度 COPD 患者也存在肺血管结构的改变,肺功能正常的吸烟者也与轻度 COPD 患者一样亦存在肺肌性动脉内膜的增厚。吸入有毒气体和微粒可以导致吸烟者和 COPD 患者中心及周围气道壁的炎症,伴有 CD8⁺ 数量的增加。相同的炎症过程同样也出现在肺血管损伤中。

最近有学者对干细胞在血管重构中的作用进行了研究。Peinado 等发现 COPD 患者肺动脉增生的内膜中 CD133 (意味着细胞来源于骨髓) 阳性细胞浸润增加,并位于裸露内膜附近,这种祖细胞的数量与动脉壁的厚度相关。Diez 等的研究证实,CD133 阳性细胞有迁移到肺动脉内膜,并转化为平滑肌细胞的能力。这些研究提示,干细胞参与 COPD 患者肺血管的重构。

5.2 肺血管床的破坏

肺气肿可导致肺毛细血管床破坏,从而增加肺血管阻力,引起 PH。但是,通过 CT 扫描对肺气肿的研究显示,肺气肿的程度与 COPD 患者的 mPAP 无关。另有研究显示,重度肺气肿患者的 mPAP 和 PVR 仅与 DLco 轻度相关,因此,肺血管床的破坏在 COPD 相关 PH 的形成中不起主要作用。

综上所述,肺部炎症、全身炎症、慢性低氧、重度肺气肿时肺毛细血管的丧失和过度充气引起的机械因素等,以及上述因素的互相作用,均与 COPD 时的 PH 相关(图 1)。COPD 患者 PH 的机制可能是香烟烟雾、炎症产物引起内皮损害,造成内皮功能失调,内皮功能失调减弱肺动脉对低氧的反应,引起通气/血流比值失调,促进低氧血症的发生。内皮损害还能导致调节细胞生长的因子失衡,促进平滑肌细胞增生和细胞外基质沉积。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 上调刺激骨髓释放炎症细胞,并停留在血管受损的部位。所有这些改变导致内膜增生、管腔变小、肺血管阻力增加。持续的低氧血症进一步加重内皮损害和血管重构,炎症细胞产生的细胞因子也能产生相似效应。

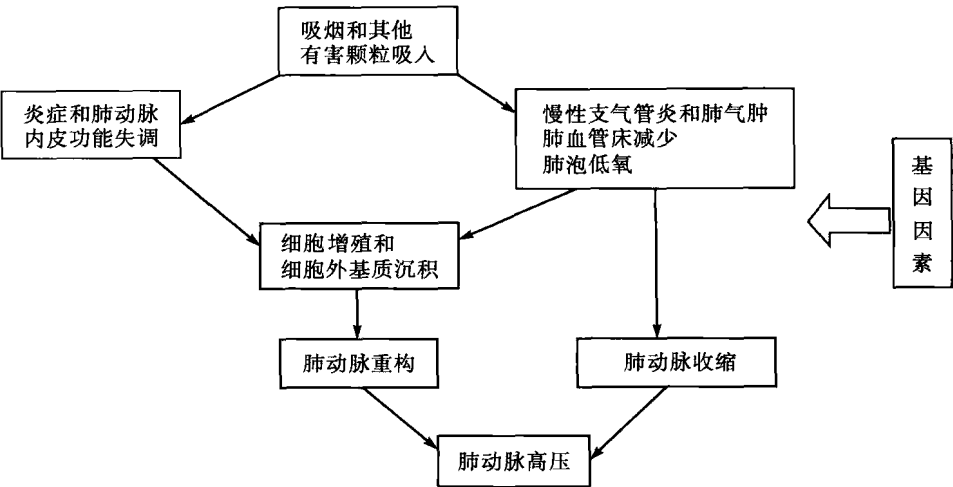


图1 COPD 并发 PH 的发病机制

6 病理生理

mPAP 为肺动脉嵌顿压 (P_{pw}) 和肺循环驱动压的总和, 后者为心输出量和肺血管阻力 (PVR) 的综合结果。因而 mPAP 可用以下公式表示:

$$mPAP = P_{pw} + (CO \times PVR)$$

其中, CO 为心输出量, 因此三项变量参与 mPAP 的增加: P_{pw} 、CO 和 PVR。

研究发现 COPD 患者在静息时可伴有 P_{pw} 的增加, P_{pw} 可大于 12 mmHg。运动时肺气肿患者几乎都有 P_{pw} 的持续增加, 右心房压力、肺动脉压力和食道内压如同 P_{pw} 一样成比例增加。COPD 患者 P_{pw} 的增加是由于动态过度充气所致, 当然某些 COPD 患者 P_{pw} 的增加与继发于心血管并发症的左心室舒张功能不全相关, 或与所谓心室相互依赖有关。所以, 并发于 COPD 的 PH 几乎都是毛细血管前类型, 毛细血管后因素可能参与 mPAP 的增加, 尤其在运动和急性加重时。

COPD 时参与 PVR 增加的因素见附表。这些因素中肺泡低氧是主要因素。此外, 炎症也参与了肺血管的重构。严重肺气肿患者 mPAP 和 PVR 与肺 DLco 呈弱相关, 这提示重度肺气肿患者中肺毛细血管的丧失在 PH 的发生中起一定作用。

附表: COPD 合并 PH 时肺血管阻力增加的机理

COPD 合并肺动脉高压的因素	对肺血管的影响
气流受限	肺动脉压力上升
肺气肿	肺血管床减少
肺泡低氧	血管收缩, 肺血管重构
呼吸性酸中毒	血管收缩
红细胞增多症	血液黏稠度增加
肺和系统性炎症	肺血管重构, 包括肺纤维化

7 COPD 合并 PH 的诊断

COPD 患者出现肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 时临床上并无特异性症状, 可表现为休息或运动时呼吸困难、晕厥、胸痛。有时可发现肺动脉瓣听诊区第二心音亢进和分裂, 如果有三尖瓣返流, 左侧胸骨旁可听到收缩期杂音, 右心功能不全时可出现相应症状。须注意, 许多有踝部水肿的晚期 COPD 患者, 休息时右房压正常, 其水肿是由于右房扩张刺激交感神经, 导致肾血流量下降, 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统

激活,水、钠潴留所致。高碳酸血症则通过直接刺激近端肾小管重吸收钠以及激活交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统加重水肿。

诊断 COPD 合并 PH 时常为原发疾病所困惑。晚期 COPD 患者无论是否合并 PH 都表现为类似的症状,例如运动后呼吸困难和疲劳,其根本原因是气流受限和过度充气而不是 PH。此外 COPD 患者合并“不成比例”的 PH (“out of proportion” PH) 时,其运动后呼吸困难要比有严重气流受限而平均肺动脉压 (mean pulmonary artery pressure, mPAP) 较低 COPD 患者更严重。重症 PH、尤其是特发性肺动脉高压 (idiopathic pulmonary hypertension, IPAH) 患者的体征,如:肺动脉第二心音亢进和三尖瓣返流所致的收缩期杂音在 COPD 合并 PH 时较为少见,除非患者出现严重的急性加重。

ECG 能够预测右心室肥厚的存在,大部分 ECG 的改变有很好的特异性 (>85%),但其敏感性较差,尤对轻度 PH 患者而言。同样,胸部影像学对诊断 COPD 合并 PH 的敏感性也较差。然而,这二项常规检查仍然有用,比较简便,价格低廉,能够在临床工作中提示 PH。

7.1 从肺功能资料中预测 mPAP

肺功能检查对诊断 COPD 是必须的,但是,VC、FEV₁ 和 FEV₁/FVC 对于预测 COPD 时的 mPAP 无多大价值。如果患者有相当高的 mPAP,而肺功能未出现明显损伤,并且 PaO₂ 显著降低,肺泡-动脉氧分压差明显增加,有低二氧化碳血症的倾向时,则提示“不成比例”的 PH。

7.2 多普勒超声心动图

多普勒超声心动图为无创性诊断 PH 的最佳方法。应用多普勒超声心动图的波形,通过检测三尖瓣最大返流速度,能够测定肺动脉收缩压,与右心导管检查获得的资料具有明显的相关性。90%~100% 具有右心衰竭表现的患者可以发现三尖瓣返流,如果无右心衰竭表现则成功率降低。COPD 患者中高质量三尖瓣返流信号的检出率较低 (24%~77%)。研究表明,多普勒超声心动图测得的肺动脉收缩压与右心导管所测数值相差 2.8 mmHg,考虑到大多数 COPD 患者 PH 呈中等程度升高 (mPAP < 35 mmHg),2.8 mmHg 的偏差就较

高了。另有学者对等待行肺移植的 374 名患者进行了研究,其中大多数为 COPD,结果仅有 44% 的患者 (过度充气妨碍了对心脏的最佳检测) 可以应用多普勒超声心动图测得肺动脉收缩压,52% 的压力估测是不准确的 (与右心导管测得的数值相差 10 mmHg 以上)。目前虽然多普勒超声心动图在 COPD 患者中的应用存在着一定的技术问题,但通过多普勒超声心动图还可以测定肺血流速度和右心室功能的其他指标,因此仍然是一种重要的检查技术。

7.3 B 型脑钠肽

由于心房和心室壁牵张力的增加,B 型利钠肽 (脑钠肽, B-type natriuretic peptide, BNP) 释放增多。BNP 对诊断 COPD 合并 PH 可能有相对较高的敏感性和特异性。但是 BNP 的血浆水平在诊断 COPD 合并 PH 中的作用需要更大规模的研究。

7.4 同位素心室图和磁共振成像

同位素心室图是一项评估右心室功能的技术。应用同位素心室图测得的右心室射血分数和肺动脉压之间有很好的相关性。但是,稳定期 COPD 患者与正常人所测得的数值之间有明显重叠,因此此方法不能诊断 PH,其临床意义不如超声心动图,而且价格较高。

目前,磁共振成像 (MRI) 可能是最好的测量右室射血分数和右室重量的方法。有研究显示,在修改的心脏短轴切面,测量右室壁厚度和左室后壁厚度,两者相除得右室肥厚指数,右室肥厚指数与 mPAP 具有很好的相关性 ($r=0.89$)。MRI 还可测定胸腔内的容积和血流。新一代设备已经不受心脏运动的影响。但是 MRI 在诊断 COPD 合并 PH 中的作用仍然需要进行研究。

7.5 其他测定

重度 PH 患者可进行通气/灌注扫描和螺旋 CT 检查,以排除慢性肺血栓栓塞。同样,COPD 伴有睡眠呼吸暂停综合征时可能导致严重 PH,因而,如果 PH 相当严重则应该进行夜间睡眠呼吸检查。

心肺运动试验 (CPET) 可以评价患者的心肺功能。严重的 PH、尤其是“不成比例”的 PH 常常表现为典型的“心力衰竭”类型。PH 可能是 COPD 患者运动能力降低的少见原因,特别是“不成比例”的 PH。临床上需要更好地识别这些

COPD 患者, 这些患者可能合并严重的 PH, 主要表现为运动能力受限的心血管功能不全。

6 分钟步行试验简单易行、价格低廉、并且重复性好。mPAP > 35 mmHg 的 COPD 患者与 mPAP 较低的患者相比较, 其 6 分钟步行距离显著减少。

7.6 右心导管检查

右心导管 (RHC) 检查是诊断 PH、评价右心功能和测量肺动脉压的金标准。RHC 能够直接测定右心房、右心室、肺动脉和肺动脉楔压以评估左心充盈压。RHC 检查通常使用 Swan - Ganz 导管。由于 RHC 是一种创伤性检查, 并需要相关的设备, 临床上有一定危险性, 因此不能作为 COPD 患者的常规检查。

综上所述, COPD 合并 PH 的诊断比较困难, 现在尚无简单易行的方法确定或排除 PH。COPD 合并 PH 的诊断策略图如下 (图 2)。

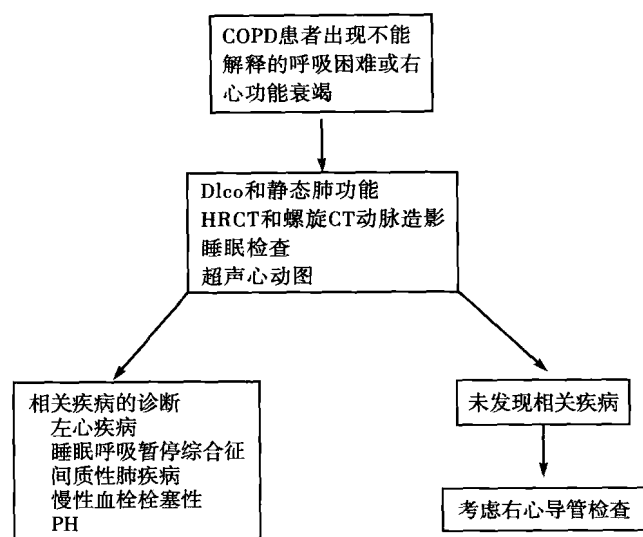


图 2 COPD 患者中识别“不成比例”的 PH 的诊断策略。

肺动脉收缩压明显升高和左心室射血分数正常、无其他相关疾病时, 应该进行右心导管检查。

8 治疗

支气管扩张剂为 COPD 合并 PH 的基本治疗药物, 其目的是改善气流受限和氧合。那么除了应用支气管扩张剂外是否需要应用其他措施治疗 COPD 合并 PH? 众所周知, 大多数 COPD 患者合

并的 PH 为轻到中度, 这类 PH 是否需要治疗也是问题。主张治疗的主要观点是: 这类患者的 PH 目前虽然是轻微的, 但可能进展, 尤其在急性加重期, mPAP 的急剧增加可能与右心衰竭的发生相关。

8.1 戒烟

吸烟是 COPD 患者合并 PH 的重要致病因素之一。戒烟不但是 COPD 患者有效的治疗, 也是 COPD 合并 PH 患者的基本处理方法。

8.2 长期氧疗

肺泡低氧是 COPD 患者 PVR 和 mPAP 升高的主要原因, 因此 LTOT 的目的是改善肺泡低氧诱导的 PH。在英国医学委员会 (Medical Research Council, MRC) 研究中, 接受 LTOT (> 15 小时/天) 的患者 mPAP 维持稳定, 而对照组 mPAP 显著增加, 平均每年增加 2.8 mmHg。在夜间氧疗试验 (Nocturnal Oxygen Therapy Trial, NOTT) 中, 连续 (≥ 18 小时/天) LTOT 能显著降低休息 (-3 mmHg) 和运动 (-6 mmHg) 时 mPAP, 而夜间氧疗 (10 ~ 12 小时/天) 无此作用。总之, LTOT 能稳定或者减轻 PH 的进展, 每天氧疗时间越长, 肺血流动力学的改善就越明显, 但 mPAP 很少恢复到正常, 肺血管结构的异常也没有改变。

8.3 单一睡眠相关低氧血症患者的夜间氧疗

COPD 患者清醒时有低氧血症者, 在睡眠情况下也会发生低氧血症。实际上大部分 COPD 患者在睡眠时, 尤其是在快速眼动期 (REM), 其低氧血症明显加重。对于这部分患者夜间氧疗尤其重要, 推荐吸氧浓度为 1 L/min。

然而, 某些 COPD 患者在清醒状态下并无明显的低氧血症 ($\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$), 但是在睡眠时则可以出现, 其平均夜间氧饱和度 $\text{SaO}_2 < 88\% \sim 90\%$ 。现在认为 COPD 患者即使白天无明显低氧血症, 睡眠相关的低氧血症也可能导致白天持久的 PH。COPD 患者的夜间氧疗研究表明, 夜间氧疗组的患者, 其 mPAP 下降 3.7 mmHg。夜间氧疗有利于改善肺部的血流动力学。

8.4 一氧化氮 (NO) 吸入

NO 是选择性的肺血管扩张剂, 而且 NO 对肺血管内皮有抗增生作用, 能预防血管的重构, 阻止 PH 的进展, 因此理论上 NO 可用于治疗 PH。有

研究显示吸入 NO 能改善 COPD 患者的肺血流动力学和低氧血症,但另一些研究显示,NO 吸入由于抑制了低氧性肺血管收缩,使通气/血流比值失调和低氧血症加重。仅有一项研究报道了长期吸入 NO 对 COPD 的治疗作用,作者入选了 40 名 COPD 患者,治疗组在氧疗的基础上接受 NO 吸入治疗,对照组仅接受氧疗,3 个月后,治疗组 mPAP、PVR、心输出量显著改善,动脉氧合无恶化。但 NO 吸入联合氧疗是否能改善患者的运动耐力、生活质量和生存需进一步研究,而且,长期吸入 NO 的技术和毒理学问题尚未解决。

8.5 钙离子拮抗剂

有许多关于钙离子拮抗剂治疗 COPD 相关 PH 的报道,这些研究显示单次或短期使用钙离子拮抗剂能降低肺动脉压或肺血管阻力,然而体循环血压的下降、通气/血流比值失调的加重、氧合的恶化限制了此类药物的使用。此外,长期使用钙离子拮抗剂的研究结果令人失望,虽然一些研究显示血流动力学的轻微改善,但其他研究显示,数周或数月的治疗后,肺血流动力学和临床情况没有改变或者恶化。

8.6 血管紧张素转换酶抑制剂

血管紧张素 II 是一种有力的肺血管收缩剂,并能刺激肺动脉平滑肌的肥大,因此在肺动脉高压的形成中起一定作用。临床上,血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)对 COPD 相关 PH 的作用多为急性血流动力学研究,结论不一。仅有一篇英文文献报到了 8 周的卡托普利联合氧疗的治疗作用,结果显示,卡托普利联合氧疗对 COPD 患者休息时的肺血流动力学参数无影响,运动时 mPAP 和 PVR 虽有降低,但这些参数的改变无明显临床意义。最近, Kanazawa 等报道,单次口服 25mg 的卡托普利能显著降低血管紧张素转换酶 II 和 ID 基因型患者运动后的 mPAP、PVR,增加 II 基因型患者运动后的混合静脉血氧分压,对 DD 基因型患者无影响,这提示 ACEI 的治疗作用可能与患者 ACE 的基因型有关,ACEI 对不同基因型 COPD 患者的长期效应值得进一步研究。

关于血管紧张素 II 受体拮抗剂在 COPD 相关 PH 中的作用报道不多。Kiely 等给 9 例低氧性肺源

性心脏病患者服用了氯沙坦,结果服药后 2 小时和 4 小时 PVR 和 mPAP 下降。但最近 Morrell 等^[9]进行的为期 12 个月的研究显示,氯沙坦不能显著改善 COPD 患者的跨三尖瓣压差,不能改善患者的运动耐力、症状和生活质量。

8.7 前列环素

前列环素能降低 IPAH 患者的肺动脉压,是 IPAH 最重要的有效治疗药物之一,但在治疗 COPD 相关 PH 中并无益处,这一结论来自于 Archer SL 等的研究:16 例 COPD 合并 PH 的患者持续静脉应用前列环素 48 小时,开始阶段 PVR 明显降低,但 24 小时后出现快速耐受现象,同时伴有 PaO₂ 明显降低。此后,未见前列环素应用于 COPD 合并 PH 的报道。

8.8 磷酸二酯酶 5 抑制剂

磷酸二酯酶能灭活环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP),后者是前列环素和 NO 的第二信使。磷酸二酯酶 5 抑制剂西地那非通过增加 cGMP 的作用而产生扩血管效应。研究已证实,西地那非能降低 IPAH、硬皮病和 HIV 相关的肺动脉高压、慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者的 PVR。西地那非在 COPD 患者中的作用报道不多而且相互矛盾。Holverdaa 等^[12]的研究显示,单次口服 50mg 的西地那非减弱亚极量运动时 mPAP 的增加,不改善 PVR、每搏输出量、心输出量、氧合以及最大运动耐力。Alp 等报道,单次静脉应用西地那非显著降低肺动脉压和 PVR。有三项对西地那非的长期小规模研究,结论不一。Alp 等发现,3 个月的西地那非口服治疗可以显著降低 mPAP 和 PVR,增加 6 分钟步行距离。Rietema 等则发现 12 周的西地那非治疗不能改善 COPD 患者的每搏输出量和运动耐力。

8.9 内皮素受体拮抗剂

已证实内皮素-1 受体拮抗剂波生坦可有效、安全地治疗 IPAH、硬皮病和 HIV 相关的肺动脉高压、慢性血栓栓塞性肺动脉高压,这使临床医师想用该药来治疗 COPD 相关的 PH。最近,Stolz 等进行了小规模的随机安慰剂对照研究,共入选了 30 例 III、IV 级 COPD 患者,这些患者休息时肺动脉收缩压为 20 mmHg ~ 42mmHg,其中 24 例不存在静息 PH,结果与安慰剂比,12 周的波生坦治疗

不改善患者的运动耐力、肺功能、肺动脉压、最大氧摄入,相反,动脉氧分压下降、肺泡-动脉氧分压差增加、生活质量恶化。这提示不是所有类型的 PH 都能对特定药物产生相似的反应,对其一类有效的治疗方法不一定对另一类也有效,甚至还会产生不良后果。这是因为动脉性肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 和 COPD 相关的 PH 有着不同的病理生理基础。PAH 的特点为进行性肺血管重塑,最终导致右心功能衰竭合并充盈压升高及心输出量减少。COPD 相关的 PH 也可见肺血管重塑,不过进展非常缓慢,绝大多数患者心输出量正常。临床上诊断的“肺源性心脏病”实际上是右心室肥大扩张合并充盈压升高,即以舒张功能障碍为主。在 PAH 患者中,波生坦起效主要通过增加心输出量而非减少肺动脉压力。在心输出量正常的情况下(绝大多数 COPD 患者属于此类),肺血管扩张剂如波生坦或西地那非就不起作用。

8.10 他汀类药物

动物研究显示,辛伐他汀能抑制香烟烟雾诱导的肺气肿和肺血管重构,抑制肺动脉高压的形成。最近, Lee 等对 53 例具有 PH 的 COPD 患者进行了随机对照研究,发现 6 个月的普伐他汀治疗能降低肺动脉收缩压、改善 Borg 呼吸困难评分、延长运动时间,普伐他汀的这种治疗作用可能是通过抑制内皮素-1 的合成而起作用。此外,他汀类药物有抗氧化、抗炎、免疫调节作用,有研究显示,此类药物能减少 COPD 的恶化,延缓肺功能的

下降^[1]。

8.11 肺减容术 (LVRS) 和肺移植

LVRS 对合并显著肺气肿的 COPD 患者也许有益。一般而言, COPD 合并严重 PH ($mPAP \geq 35$ mmHg) 并不适合进行 LVRS。相反 LVRS 可能有副效应,即可导致肺血管床的缩减。COPD 患者在肺移植后 PH 可恢复到正常范围,对于所有重症 PH 患者,如果年龄小于 65 岁且没有合并症,均可以考虑进行肺移植。

总之, COPD 相关的 PH 通常为轻到中度, LTOT 是目前唯一证明能稳定、减轻 PH 进展的方法,但肺动脉压罕见恢复正常,肺血管结构的改变也依然存在。不建议使用传统的血管扩张剂,如钙离子拮抗剂、血管紧张素 II 拮抗剂来治疗 COPD 相关的 PH, 这些药物由于抑制低氧性肺血管收缩,对气体交换可造成不利影响,而且长期治疗缺乏有效性。新型血管扩张剂,如前列环素、磷酸二酯酶 5 抑制剂、内皮素受体拮抗剂在 COPD 相关 PH 中的作用缺乏大规模的随机对照研究,目前的少量研究结果令人失望。他汀类药物因其抗氧化、抗炎、免疫调节作用,在 COPD 及其相关 PH 中的研究结果令人鼓舞。内皮祖细胞已用于动物 PH 的治疗,能减弱野百合碱诱导的肺动脉高压,但干细胞可能有致癌作用,而且对内膜的增生和肺血管的重构影响不大。治疗肺动脉高压的新型药物对 COPD 合并“不成比例” PH 是否有效值得进一步研究。

参 考 文 献

1. Naeije R. Pulmonary Hypertension and Right Heart Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2005, 2:20-22.
2. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*, 2008, 32:1371-1385.
3. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2003, 21:892-905.
4. Vonbank K, Ziesche R, Higenbottam TW, et al. Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. *Thorax*, 2003, 58:289-293.
5. Morrell NW, Higham MA, Phillips PG, et al. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*, 2005, 6:88.
6. Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, et al. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD—an investigation

- of six patients. *Pulm Pharmacol Ther*, 2006, 19 : 386 – 390.
7. Holverdaa S, Rietemaa H, Bogaard HJ, et al. Acute effects of sildenafil on exercise pulmonary hemodynamics and capacity in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*, 2008, 21 : 558 – 564.
8. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J*, 2008, 31 : 759 – 764.
9. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J*, 2008, 32 : 619 – 628.
10. Lee TM, Chen CC, Shen HN, et al. Effects of pravastatin on functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Clin Sci (Lond)*, 2008 Oct 3.
11. Barnes PJ. Future Treatments for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Comorbidities. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 5 : 857 – 864.
12. Keddissi JI, Younis WG, Chbeir EA, et al. The use of statins and lung function in current and former smokers. *Chest*, 2007, 132 : 1764 – 1771.
13. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary Vascular Involvement in COPD. *Chest*, 2008, 134 : 808 – 814.
14. Hoeper MM. Treating pulmonary hypertension in COPD: where do we start? *Eur Respir J*, 2008, 32 : 541 – 542

我国结缔组织病相关肺动脉高压的研究现状

曾小峰

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科, 北京 100730

肺动脉高压 (pulmonary artery hypertension, PAH) 是指肺动脉血压增高, 肺静脉压力正常, 同时肺毛细血管嵌顿压正常的一种特殊的病理状态。其可以是一种疾病如特发性肺动脉高压 (idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)、家族性肺动脉高压 (familial pulmonary arterial hypertension, FPAH), 也可能是许多相关因素如胶原血管病、先天性体一肺分流性心脏病、门静脉高压、HIV 感染、药物等所致。2003 年在威尼斯举行的第三次 WHO 会议将肺高压分为 5 类 (表 1), 我们可以将肺动脉高压理解为是肺动脉本身病变导致的肺高压病理状态。此外多种能引起肺血管床受累使肺循环阻力进行性增加导致肺高压者, 也可导致肺动脉压力升高如左心瓣膜病、间质性肺疾病、血栓栓塞肺动脉等。肺动脉高压的主要特征是肺动脉阻力进行性升高, 最终导致患者因右心衰竭, 而右心衰竭是所有类型肺动脉高压患者致残、致死的共同表现。由于肺动脉高压其病因复杂、发病隐匿、诊断治疗困难, 长期以来被人们所忽略。现已发现 PAH 是许多疾病的预后不良及死亡的主要原因。然而随着对 PAH 认识的不断深入, 我们发现结缔组织病 (connective tissue disease, CTD, 表 1 中胶原血管病即 CTD 旧称) 相关肺动脉高压是临床最常见的一种临床病理生理综合征, 几乎所有 CTD 都可合并有 PAH, 而且是影响 CTD 预后的一个非常重要的因素。CTD 相关 PAH 的诊断与治疗远较 IPAH 及其他类型的 PAH 复杂的多。PAH 过去是心血管内科或呼吸内科医生关注的问题, 风湿科医师关注不够, 然而 CTD 相关 PAH 是今后所有国内风湿科医生将面临的一

表 1 2003 年威尼斯会议肺高压临床诊断分类

1. 肺动脉高压
1.1 特发性肺动脉高压
1.2 家族性肺动脉高压
1.3 相关因素所致
1.3.1 胶原血管病
1.3.2 先天性体一肺分流性心脏病
1.3.3 门静脉高压
1.3.4 HIV 感染
1.3.5 药物和毒物
1.3.6 其他: 甲状腺疾病, 糖原累积症, Gaucher 病, 遗传性出血性毛细血管扩张症, 血红蛋白病, 骨髓增生性疾病, 脾切除
1.4 因肺静脉或毛细血管病变导致的肺动脉高压
1.4.1 肺静脉闭塞病
1.4.2 肺毛细血管瘤
1.5 新生儿持续性肺动脉高压
2. 左心疾病相关的肺高压
2.1 主要累及左房或左室的心脏疾病
2.2 左心瓣膜病
3. 与呼吸系统疾病或缺氧相关的肺高压
3.1 慢性阻塞性肺疾病
3.2 间质性肺病
3.3 睡眠呼吸障碍
3.4 肺泡低通气综合征
3.5 慢性高原病
3.6 肺泡-毛细血管发育不良
4. 慢性血栓和/或栓塞性肺高压
4.1 血栓栓塞近端肺动脉
4.2 血栓栓塞远端肺动脉
4.3 非血栓性肺栓塞 (肿瘤, 虫卵和/或寄生虫, 外源性物质)
5. 混合性肺高压
类肉瘤样病。组织细胞增多症, 淋巴血管瘤病, 肺血管压迫 (腺瘤, 肿瘤, 纤维性纵隔炎)

个问题。因此风湿科医生一定要了解并掌握 PAH 的诊断治疗知识。但是目前国内有关 CTD 相关 PAH 的临床和基础研究非常少。回顾一些相关分析研究提示 CTD 相关 PAH 是风湿领域必须重视的一个课题。

1 CTD 相关 PAH 对 CTD 预后的影响

国外的流行病学调查显示：如果未经治疗，肺动脉高压的预后非常差，特发性肺动脉高压诊断后的平均存活期为 2.5 ~ 3.4 年；而硬皮病相关的肺动脉高压，60% 的患者在诊断后 2 年就死亡。CTD 相关的 PAH 的 1 年病死率为 25%，而 5 年病死率则升至 70%。在相同血流动力学的情况下比 IPAH 预后更差。混合性结缔组织病（mixed connective tissue disease, MCTD）相关 PAH 的 5 年生存率为 36%，系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus, SLE）相关 PAH 的 10 年生存率为 68%。国外对系统性硬化症（systemic sclerosis, SSc）近 30 年的死因分析发现，硬皮病肾危象致死率显著下降（42% 降至 6%），而肺间质纤维化致死率显著上升（6% 升至 33%），不伴肺间质纤维化的 PAH 致死率亦明显升高（20% 升至 30%）。曾小峰 1999 年在作干燥综合征死因分析时发现原发性干燥综合征（primary Sjogren's syndrome, pSS）死亡患者中 PAH 发生率占 33%，仅次于肺纤维化和血液系统受累；死亡组和存活组单因素分析比较：PAH 是 pSS 死亡的高危因素（ $P = 0.0004$ ）。同样费允云在作 SLE 死因分析时发现，SLE 死亡患者中 PAH 发生率占 13.8%，仅次于肾脏、血液和中枢神经系统受累，列第 4 位。SLE 死因的资料分析发现 PAH 导致患者死亡的比例呈上升趋势。未治疗的 PAH 患者 3 年死亡率达 38.9%，重症 PAH 甚至高达 50%；决定存活率最重要的因素是右室功能，最常见死因是右室衰竭。可见，CTD 相关 PAH 往往病情严重、预后差，因而越来越受到人们的重视。而早期诊断早期治疗则是延长生存期、改善预后的关键。

2 CTD 相关 PAH 的发病机制

CTD 相关性 PAH 的发病机制尚不清楚，到目

前为止，大量研究结果支持 PAH 主要为一种增殖性疾病这一假说。发生 PAH 首先要有肺血管阻力的增高，一般涉及 3 个过程：血管收缩，动脉壁重建和原位血栓形成。PAH 的病理表现主要包括：肺肌型小动脉中膜肥厚（增生平滑肌向小血管延伸，形成“中膜”）；内膜纤维化，弹力纤维增生；丛状和血管瘤样扩张及肌型动脉纤维性坏死。研究发现 CTD 相关 PAH 与 IPAH 的病理有相同之处（如血管平滑肌细胞增生、原位血栓形成、丛状组织损伤等），提示二者之间可能存在共同的发病机制，其中血管内皮损伤处于核心位置。CTD 可能导致内皮细胞、血管平滑肌细胞以及成纤维细胞的增殖状态和功能发生异常。肺动脉内皮细胞具有产生一氧化氮和前列环素等舒血管物质以及内皮素等收缩血管物质的功能，当内皮细胞受到自身免疫病相关因素的刺激而出现功能异常时，舒血管物质的产生减少而缩血管物质的表达增加，肺动脉舒缩功能的紊乱导致肺小动脉出现慢性阻塞，因而导致 PAH 的形成。在 CTD 相关性 PAH 的病理改变中可以见到特征性“肾小球”样丛状血管增生，这种改变的形成主要是由于增殖的内皮细胞形成一种通道样结构，反映的是一种血管源性病理过程。

临床上，CTD 合并 PAH 患者的雷诺现象发生率高，因此可能存在“肺雷诺现象”，在受到寒冷缺氧等刺激时引起肺小动脉痉挛收缩，肺血管阻力增加。此虽为可逆性改变，但反复肺血管痉挛可导致肺缺氧损伤。

SSc 是最常见合并 PAH 的 CTD，其发病机制也研究较多。在对 SSc 患者甲皱毛细血管显微镜观察时发现，毛细血管可出现扩张、变形、丢失，伴肺动脉高压者毛细血管密度明显低于无肺动脉高压者，因此 CTD 相关肺动脉高压又可能是全身血管病变的一部分。有研究提出内皮细胞损伤导致的内皮功能障碍是 SSc 相关肺血管疾病发病机制中关键性的早期改变。SSc 相关 PAH 的疾病模型也显示，肺小动脉内皮细胞损伤后，血管舒张因子一氧化氮（nitric oxide, NO）和前列环素产生减少，内皮素-1（endothelin-1, ET-1）生成增加，进而血管壁重构，表现为内膜和平滑肌增生，