

经皮肺动脉成形术在慢性血栓栓塞性肺动脉高压应用中的研究进展

钟冬祥 管丽华 周达新

(复旦大学附属中山医院心内科, 上海 200032)

【摘要】慢性血栓栓塞性肺动脉高压是由肺动脉血栓机化并堵塞肺动脉引起的一类严重心肺血管疾病,预后极差。目前的治疗方式主要有药物、肺动脉内膜剥脱术及经皮肺动脉成形术。对于药物治疗效果不佳、无法耐受或不愿意行肺动脉内膜剥脱术的患者,经皮肺动脉成形术提供了一种新的选择。

【关键词】慢性血栓栓塞性肺动脉高压;经皮肺动脉成形术

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2019. 05. 008

Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

ZHONG Dongxiang, GUAN Lihua, ZHOU Daxin

(*Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China*)

【Abstract】 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is a serious cardiopulmonary vascular disease caused by pulmonary thromboembolization and occlusion of pulmonary artery. Its prognosis is very poor. Current treatments include drugs, pulmonary endarterectomy and percutaneous transluminal pulmonary angioplasty (PTPA). PTPA provides a new option for patients with poor drug efficacy, intolerance or unwillingness to perform pulmonary endarterectomy.

【Key words】 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension; Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty

肺动脉高压是临床常见的一类严重的心肺血管疾病,主要以进行性肺动脉压力升高、肺血管阻力增大最终导致右心衰竭和死亡为临床特点,病情进展快,预后很差。海平面状态下、静息时、右心导管测量平均肺动脉压(mPAP) ≥ 25 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa)时就被定义为肺高压。依据病理表现、血流动力学特征以及临床诊治策略将肺动脉高压分为五大类,慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)是第四类^[1]。经过至少3个月的有效抗凝治疗,影像学证实存在慢性血栓,右心导管测得 mPAP ≥ 25 mm Hg,且肺动脉楔压 ≤ 15 mm Hg 即可诊断为 CTEPH。一般认为 CTEPH 是由肺动脉血栓的机化并堵塞肺动脉所引起。与第一大类肺

动脉高压的病理改变类似,肺微血管功能的改变及血管重塑被认为在 CTEPH 的病理过程中起重要作用。

CTEPH 如不治疗会给患者带来严重的后果,如右心衰竭,甚至死亡。早诊断、早治疗对患者的预后至关重要。目前认为利奥西呱是治疗 CTEPH 唯一有效的药物,而外科肺动脉内膜剥脱术(pulmonary endarterectomy, PEA)是该病的首选治疗方案。PEA 的院内死亡率 $< 5\%$,它能改善患者的血流动力学及心肺功能,并且可以让患者长期存活^[2-3]。然而仍有 $> 40\%$ 的患者不适合 PEA,肺动脉慢性血栓分为两种:一种是中央型,另一种是末端型,PEA 适合于中央型,而不适合于末端型^[4-5]。一部分有严重合并症的也不适合 PEA^[6],如感染性疾病、慢性阻塞性肺疾病、严重肝病等。就算

基金项目:上海市科委基金(14ZR1406700)

通讯作者:周达新, E-mail: 1194180219@qq. com

适合 PEA,其中 17%~31% 的患者术后仍存在或再发肺动脉高压^[7-8]。PEA 需在全麻下进行,手术复杂,需要技术精湛的外科团队,在临床上推广困难。经皮肺动脉成形术(percutaneous transluminal pulmonary angioplasty, PTPA)是一项微创介入手术,对于药物效果不佳、不能耐受外科 PEA 或者 PEA 后仍有肺动脉高压的患者来说,PTPA 提供了一种新的治疗选择。

1 PTPA 治疗 CTEPH 的历史、现状及疗效

PTPA 一开始被用于先天性肺动脉狭窄的治疗。1988 年 Voorburg 等^[9]报道了 PTPA 在血栓所致肺动脉高压的治疗作用。2001 年 Feinstein 等^[10]对 18 例无法耐受手术的 CTEPH 患者进行了肺动脉球囊成形术,通过观察和随访发现,11 例患者发生再灌注肺水肿(reperfusion pulmonary edema, RPE),30 d 死亡率为 5.5%,随访 36 个月后,这些患者的 mPAP、6 分钟步行试验、纽约心功能分级都得到了改善。然而因为严重并发症频发,PTPA 在很长一段时间内没有得到运用。但近几年来,PTPA 领域得到了越来越多的关注。在

这方面,日本学者走在了前列。Sugimura 等^[11]对 12 例远端型 CTEPH 患者进行了 PTPA,所有患者的血流动力学都得到了改善,并且存活率高于历史对照组。Kataoka 等^[12]对 29 例不能手术的 CTEPH 患者进行了 PTPA,随访发现患者的心功能分级、血流动力学、脑钠肽(BNP)都有明显的改善。2013 年挪威学者 Andreassen 等^[13]在《Heart》杂志上也发表了类似的报道,不同的是,他们的研究入选了 PEA 术后持续肺动脉高压的患者。20 例患者中,7 例患者发生了 RPE,围手术期死亡率在 10%,研究者对这些患者随访了 51 个月,其中有 85% 的患者存活。2018 年 Shinkura 等^[14]在《EuroIntervention》杂志上报道了广泛血运重建可安全有效地改善 CTEPH 患者的症状及活动能力。同年 Araszkiwicz 等^[15]对 15 例 PEA 后仍存在肺动脉高压的患者进行了 PTPA,所有患者的 mPAP 及 6 分钟步行试验结果都得到明显的改善,该项研究表明,对于 PEA 后仍存在肺动脉高压的患者,PTPA 提供了一个安全有效的治疗选择。PTPA 相关研究详见表 1。

表 1 PTPA 治疗 CTEPH 的相关研究及疗效

| 作者 | 时间(年) | 例数 | 指标 | 随访 | P | 并发症 |
|---------------|-------|----|---------------------------------|------------|------------------|---------------------|
| Voorburg 等 | 1988 | 1 | mPAP、PVR | 1 年 | | 无并发症 |
| Feinstein 等 | 2001 | 18 | mPAP、NYHA class、6MWD | 36 个月 | <0.001 | 11 例发生 RPE,3 例需机械通气 |
| Sugimura 等 | 2012 | 12 | mPAP、CI、PVR、6MWD*、BNP* | 1.3±0.6 年 | <0.01、 <0.05* | 无死亡 |
| Katoka 等 | 2012 | 29 | mPAP、NYHA class、CO、BNP | 6.0±6.9 个月 | <0.01 | 1 例死亡,19 例并发 RPE |
| Andreassen 等 | 2013 | 20 | mPAP、NYHA class、CPET、BNP、TNT、CO | 50±30 个月 | <0.001 | 2 例围术期死亡,17 例存活 |
| Inami 等 | 2013 | 54 | mPAP、PVR、CI、BNP、6MWD | 6.4±2.2 个月 | <0.01 | 5 例穿孔,1 例死亡,2 例夹层 |
| Shinkura 等 | 2018 | 35 | 6MWD、VE/VCO ₂ slope | 65.2±8.0 周 | 0.18、 0.05 | 无严重并发症 |
| Araszkiwicz 等 | 2018 | 15 | mPAP、PVR、6MWD | 18±14.3 个月 | <0.001 | 1 例死亡,14 例存活 |

注:PVR:肺循环阻力;NYHA class:纽约心功能分级;6MWD:6 分钟步行试验;CI:心排血指数;* :示该研究中 6MWD、BNP、P 值<0.05;CO:心排血量;CPET:心肺运动试验;TNT:肌钙蛋白 T;VE/VCO₂ slope:二氧化碳通气当量斜率。

2 患者的选择

对于哪种患者适合行 PTPA,目前还无一个明确的入选标准。但一般认为,PTPA 主要运用于不能行外科 PEA 的高龄患者、远端型 CTEPH 患者及 PEA 后仍持续肺动脉高压的患者。然而 Satoh 等^[16]认为,在一些经验丰富的医学中心,当慢性血栓性肺栓塞患者出现低氧或其他相关症状时就可行 PTPA,而不一定

非要形成肺动脉高压。患者能不能行外科手术治疗与当地的外科技术水平、患者的并发症、是否是远端病变以及患者及家属的倾向有关^[17]。排除标准包括严重感染性疾病、慢性阻塞性肺疾病、严重肝病、严重肾病、严重糖尿病、出血倾向以及未控制的高血压^[18]。笔者认为该如何选择适合 PTPA 的患者必须由心内科介入医师、外科医师等多学科的专家综合考虑后决定。

3 手术的方法

3.1 入路及导管

PTPA 最常用的入路是经股静脉途径,其次是经颈内静脉^[11-13,19-20]。经股静脉路径,不仅可减少患者的痛苦,操作者也可以减少辐射的暴露,而且导管更好固定、操作更加方便,但也有缺点,股静脉路径不容易将导管送至靶血管。先选择 7~9 F 的长鞘,将其送至肺动脉,然后经长鞘送入导引导管,这样可以避免导引导管随着心脏搏动发生位置的改变,也便于导管、导丝及球囊的更换。导引导管可以选择 MP 导管、JL 或者 JR 导管,其中 JL 导管一般只用于肺动脉左前亚分支。过程中所用的 0.014 导丝和球囊与经皮冠脉介入术(PCI)所用导丝和球囊并无二致。过程中还需要用到微导管以便导丝顺利到达病变部位。

3.2 血管内超声、光学相干断层扫描及压力导丝的运用

CTEPH 患者的肺血管病变形态包括纤维网、闭塞、扭曲病变和囊袋形成^[21]。要安全地进行 PTPA,重要的是要掌握病变远端周围分支的信息^[22]。在严重病变的病例,优先选择处理简单病变。将导丝穿过病变部位时必须非常小心谨慎,且在球囊扩张之前,必须确保导丝在一个合适的位置。PTPA 常使用到血管内超声(IVUS),IVUS 有助于展示病变部位的解剖情况,而且有助于术者更好地选择最佳球囊尺寸。也可先用小球囊扩张靶血管,进一步的扩张策略则根据 IVUS 的测定结果来决定,这样可以避免盲目或者过度扩张,减少再灌注肺损伤和肺动脉破裂的危险^[20]。光学相干断层扫描(OCT)也能很好地解决这个问题,在 OCT 下,病变部位的解剖可以看得一清二楚^[23-24]。除了 IVUS、OCT,日本学者还率先使用了压力导丝技术,通过计算远端与近端压力比来评价病变狭窄程度及血流恢复情况^[18]。Inami 等^[18]认为远端与近端压力比 > 0.8 是 PTPA 的基本目标,但是如果远端的 $mPAP > 35$ mm Hg,PTPA 术就必须停止,因为这会导致 RPE 的风险增加。

3.3 技术及策略

PTPA 与 PCI 方法类似,第一步是将导丝送到靶血管,然后沿着导丝送入球囊,在最狭窄处予以扩张。扩张的压力及持续时间也和 PCI 一致。但 PTPA 很少用到支架,不是因为急性的肺动脉堵塞很少发生,而是因为肺动脉壁比体循环动脉壁更薄弱,过大的球囊扩张容易导致肺动脉穿孔^[12,20]。当有严重的肺动脉血流动力学紊乱时,应该尽量减少拟处理的血管数量。尽量选择一侧肺、同一肺叶以避免发生严重的

RPE。为了减少肺水肿的发生,根据所测量的靶血管大小,一般选择比靶血管略小的球囊^[10,18]。即使没有达到预期效果,也不应该选择比靶血管更大的球囊^[24],因为新形成的血栓会聚集在原来血栓纤维网里且很难溶解。初始扩张一般选择直径 2 mm 的球囊,随后根据病变情况及压力情况选择更大的球囊,手动充气至腰部消失或者压力达到 5~8 个大气压。因此,PTPA 一般选择顺应性球囊。当血流动力学紊乱不是那么严重时,如 $mPAP < 35$ mm Hg 时,处理血管的数量并无定数。何时结束手术,取决于术者对暴露时间及造影剂用量的判断。为了达到理想的结果,每位患者通常需要 3~10 次 PTPA 治疗,每次治疗相隔至少一周。治疗的次数取决于病情的严重程度、病变的位置、形态及术者的技术水平。每次处理的血管一般选择某一个肺动脉肺叶分支及亚分支。因为肺动脉壁较薄,为了减少血管的损伤及肺水肿的发生,整个操作过程必须非常仔细与轻柔。

4 PTPA 的并发症及预防措施

4.1 RPE

RPE 的机制主要是由于肺血流量的突然增加,高血流量导致液体从代偿性扩张的毛细血管渗透至肺实质,尤其是术中 $mPAP$ 较高时,RPE 更容易发生。在初始的一些研究中,RPE 的发生率非常高,甚至达到了 62%^[10,20]。但随着手术方法及策略的改变,RPE 的发生率一直在下降。RPE 的发生与血流动力学障碍的严重程度和治疗的血管数量有关。因此,选择一个有效的策略初步确定应扩张血管数量以避免 RPE 的发生非常重要,如肺水肿预测评分指数^[22]。另外一个重要的方法就是压力导丝的运用。末端压力必须 < 35 mm Hg,若 > 35 mm Hg,RPE 的发生概率就大大增加^[18]。

4.2 介入相关血管损伤

有些日本学者认为 PTPA 中的血管损伤大部分都是由导丝和球囊导致,然而这种观点并没有被完全证实。因为肺动脉壁薄弱的原因,它比体循环动脉更容易损伤甚至穿孔。为了避免出现这些不良后果,术者必须要有充足的经验,整个过程必须仔细并且轻柔,尤其是对导管及导丝行弯曲操作时。有时血管比所看到的会更狭窄,因为病变部位可能是蜂巢状结构,某些部位被机化血栓堵塞,将导丝送过去就会用到更大的力气,因此造成血管的损伤。大部分的肺动脉破裂穿孔都是因为选用了过大的扩张球囊,所以选择合适的球囊对减少肺动脉的损伤至关重要^[25],而 IVUS 及 OCT 有助于术者选择合适的球囊^[20,23-24]。

5 总结

CTEPH 的治疗主要有三种:药物、PEA 及 PTPA,对于药物治疗效果不佳、不能耐受或不愿意手术的患者,PTPA 提供了新的选择,该手术有很好的应用前景。但是 PTPA 仍有很多需要解决的问题:(1)患者的入选标准不明确,目前需要心内科介入医师及外科医师等相关专业人员的综合评估。(2)PTPA 的远期效果不明确,如复发率及远期预后,术者必须加强对患者的随访。(3)技术门槛高,目前只有少数的医院和医生能开展该技术;但相比于 PEA,PTPA 有更广阔的前景,因为其创伤相对小,操作难度小,更适合在基层医院开展。(4)PTPA 发展断层,起步较晚,该技术目前仍不算成熟,其有较高的 RPE 及血管损伤发生率。为避免及减少并发症的发生,手术策略的选择非常重要,同时期望以后会有更好的器械和技术可运用到 PTPA 中。

参考文献

- [1] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016, 69(2):177.
- [2] Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir Rev*, 2015, 24(136):263-271.
- [3] Jenkins D, Madani M, Fadel E, et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir Rev*, 2017, 26(143):160111.
- [4] Yoshimi S, Tanabe N, Masuda M, et al. Survival and quality of life for patients with peripheral type chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Circ J*, 2008, 72(6):958-965.
- [5] Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(4):351-360.
- [6] Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry[J]. *Circulation*, 2011, 124(18):1973-1981.
- [7] Freed DH, Thomson BM, Berman M, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141(2):383-387.
- [8] Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141(3):702-710.
- [9] Voorburg JA, Cats VM, Buis B, et al. Balloon pulmonary angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism[J]. *Chest*, 1988, 94(6):1249-1253.
- [10] Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2001, 103(1):10-13.
- [11] Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Circ J*, 2012, 76(2):485-488.
- [12] Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5(6):756-762.
- [13] Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Heart*, 2013, 99(19):1415-1420.
- [14] Shinkura Y, Nakayama K, Yanaka K, et al. Extensive revascularisation by balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension beyond haemodynamic normalisation[J]. *EuroIntervention*, 2018, 13(17):2060-2068.
- [15] Araszkievicz A, Darocha S, Pietrasik A, et al. Balloon pulmonary angioplasty for the treatment of residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 278:232-237.
- [16] Satoh T, Kataoka M, Inami T, et al. Endovascular treatment for chronic pulmonary hypertension: a focus on angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14(9):1089-1094.
- [17] Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(25 Suppl):D92-D99.
- [18] Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pressure-wire-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty: a breakthrough in catheter-interventional therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(11):1297-1306.
- [19] Roik M, Wretowski D, Labyk A, et al. Optical coherence tomography of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with refined balloon pulmonary angioplasty[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2014, 124(12):742-743.
- [20] Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5(6):748-755.
- [21] Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, et al. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography[J]. *Radiology*, 1992, 182(2):393-398.
- [22] Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(7):725-736.
- [23] Jorge E, Baptista R, Calisto J, et al. Optical coherence tomography of the pulmonary arteries: a systematic review[J]. *J Cardiol*, 2016, 67(1):6-14.
- [24] Ishiguro H, Kataoka M, Inami T, et al. Diversity of lesion morphology in CTEPH analyzed by OCT, pressure wire, and angiography[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(3):324-325.
- [25] Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Incidence, avoidance, and management of pulmonary artery injuries in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 201:35-37.

收稿日期:2019-01-15