

基于循证医学证据的 ACCP 临床诊断指南

——与呼吸系统疾病或缺氧相关的 PAH 诊断指南及临床评价

中国医学科学院 阜外心血管病医院 荆志成 邓可武 徐希奇

缺氧性、阻塞性及间质性肺疾病相关性 PAH

肺功能检查是对所有肺动脉高压 (PAH) 患者进行早期评价十分重要的检查手段, 主要用来排除或明确潜在的呼吸道或肺间质疾病。以肺容量下降超过预测值的 80% 为判断依据, 发现约有 20% IPAH 和 CTEPH 患者存在限制性通气障碍。一项对 79 例 IPAH 患者进行的研究表明, 一半患者的最大肺活量下降超过 80%。CTEPH 由于存在间质硬死瘢痕, 往往合并轻-中度限制性肺通气障碍。IPAH 和 CTEPH 患者一氧化碳弥散能力 (DL_{CO}) 轻度降低, 约为预期值的 60%~80%。PAH 的严重程度和 DL_{CO} 的降低幅度之间没有明显相关性, DL_{CO} 与最大耗氧量、最大工作效率及 NYHA 分级之间存在明显相关性。动脉血氧不足常常是轻-中度, 由于低心输出量导致通气灌注比例失调和/或混合性静脉血氧不足。当低氧很严重时往往提示存在心内右向左分流或肺内分流。

20% 系统性硬化患者可单纯出现 DL_{CO} 降低。如果合并局限型皮肤损害患者的弥散功能严重降低 (低于预计值的 45%~55%), 则提示患者将来有发生 PAH 的危险。一项对系统性硬化患者进行的研究表明, 基线状态 DL_{CO} 低于预计值的 45%, 则 15 年内发生 PAH 的概率为 0.75 (判断标准为多普勒超声心动图测量 $sPAP > 40 \text{ mmHg}$), 而 DL_{CO} 轻度下降患者则为 0.48。系统性硬化患者 DL_{CO} 值与介入方法测量的 $sPAP$ 呈负相关 ($r = -0.6$)。过去的研究也发现, 硬皮病患者如果出现 DL_{CO} 下降而肺容积正常则提示合并早期 PAH。

对 CTEPH 患者进行动脉血气分析发现, 肺泡-动脉之间的氧分压差增加, 这与 IPAH 中的发生机制相似。所有类型 PAH 患者的动脉血氧饱和度下降, 这是由于右室功能损害后运动时心输出量不能相应增加, 导致混合静脉血氧饱和度下降。偶尔运动可导致 PAH 患者的卵圆孔重新开放引起右向左分流, 导致动脉血氧饱和度降低。

即使 PAH 患者静息状态下血氧饱和度正常也应给予适当吸氧, 因为运动时仍会发生动脉血氧饱和度下降, 而吸氧则可减轻运动时血氧饱和度下降。夜间血氧监测可发现睡眠呼吸障碍患者反复出现血氧饱和度下降现象 (见睡眠呼吸障碍部分)。同样有超过 75% 的 IPAH 患者经夜间血氧监测发现存在更严重的通气障碍。

肺活组织检查: 开胸或经胸肺活检肯定会增加 PAH 患者的发病率和病死率。另外小肺动脉的组织病理学变化没有特异性, 难以区分 CTEPH、不同原因导致的 PAH 以及 IPAH。偶尔通过组织病理学检查可以明确活动性血管炎、肉芽肿性肺疾病、肺静脉闭塞病、肺多发性毛细血管瘤、肺间质疾病及细支气管炎的诊断。由于组织病理学检查的确诊率较低且风险高, 目前很少常规应用肺活检确诊 PAH 或

者明确 PAH 的病因。

建议:

- 对 PAH 患者应进行肺功能检查和动脉血气分析来评估是否存在肺疾病。证据等级: 低; 获益程度: 肯定; 建议强度: B。

- 对系统性硬化患者应定期 (每 6~12 月) 进行肺功能检查 DL_{CO} 以明确是否存在肺血管疾病或肺间质疾病。证据等级: 公正; 获益程度: 中等; 建议强度: B。

- 由于肺活检危险性较大, PAH 患者不常规推荐此项检查, 只用于必须经组织学检查才能确诊的特殊情况。证据等级: 专家观点; 获益程度: 肯定; 建议强度: E/A。

PAH 严重程度和预后的评估

明确肺动脉高压的严重程度对判断患者的预后、治疗策略的选择非常重要。PAH 的严重程度可根据以下几点来判断: ① 肺动脉压升高的程度; ② 终末脏器尤其是右心损害程度; ③ 症状和功能受限情况; ④ 与预后有关的其他标识。

肺动脉压升高的程度: 虽然多普勒超声心动图能估测右室压和肺血流动力学, 仍强烈推荐更为准确的右心导管检查测量肺动脉压。右心导管可以直接、准确地测量 RAP、肺静脉压 (肺毛细血管嵌压)、肺血流及混合静脉血氧饱和度, 并可计算肺血管阻力。

右心导管不仅能提供肺动脉高压严重程度的情况, 而且有助于排除心内或心外分流、左心疾病等, 还可通过测量 RAP 和心输出量评价右心功能紊乱的程度。尽管右心导管有以上优点, 但也存在以下缺点: 只能在休息状态仰卧位进行检查, 而无法在直立位、活动或睡眠时进行检查。即使在安静状态下测量结果也不相同。通过对 1 组 12 例 PAH 患者长期测量肺血流动力学发现, 肺动脉压在不同个体间有很大的差异, 以 $> 20 \text{ mmHg}$ 为标准, 组内患者平均变异系数为 8%。然而右心导管检查仍是测量肺血流动力学的“金标准”, 是评估 PAH 患者的必要手段。

在 IPAH 有效治疗时代之前进行的 NIH PPH 注册登记研究发现, 血流动力学参数能够预测常规治疗患者的生存时间。从这些数据可以得出患者的生存时间公式。肺动脉高压确诊后 1 年、2 年或 3 年的生存时间估测公式为 $P(t) = \{H(t)\}^{A(x, y, z)}$, 其中 $H(t) = \{0.88 - 0.14t + 0.01t^2\}$, $A(x, y, z) = e^{(0.007325x + 0.0526y - 0.3275z)}$, $t = \text{年}$, $x = mPAP \text{ (mmHg)}$, $y = \text{平均 RAP (mmHg)}$, $z = \text{心脏指数 } \{L / (\text{min} \cdot \text{m}^2)\}$ 。当前治疗措施与生存时间的关系将在本指南的其他部分进行讨论。

建议:

- 应对 PAH 疑似患者进行右心导管检查进行确诊, 并判断 PAH 的严重程度。证据等级: 良好; 获益程度: 肯定; 建议强度: A。

- 对 PAH 疑似患者进行右心导管检查有助于指导治疗方案的选择。证据等级: 低; 获益程度: 肯定; 建议强度: B。

终末器官的损害程度: 肺血管疾病由于右室压力超负荷最终导致右室功能衰竭。压力超负荷可引起右室代偿性肥大, 形态学上则表现为进行性右房和右室扩大。可用超声心动图对这些异常进行定性和半定量分析。其他影像诊断手段如 CT 或 MRI 扫描也可提供定量分析数据, 但对临床诊断的价值尚不明确。

由于心动周期中心脏的几何形状计算困难, 因此右室收缩性难以测量。然而仍可通过间接方法判断右室功能。连续多普勒超声心动图测量 TR 反流速度是评估右室收缩性 (压力上升速率) 的无创手段。但右室压上升速率与 PAH 严重程度有关, 并不是评价右室功能的独立标识。另外一个评价右室功能的指标是右室心肌工作能力指数。收缩期持续时间包括右室射血前期、射血期和等容舒张期, 相当于多普勒测得的三尖瓣血流停止到舒张期血流出现的间隔时间。右室射血时间可从肺动脉血流速率曲线计算出来, 收缩期时间减去右室射血时间后, 剩余的时间代表右室等容收缩和等容舒张时间之和。(等容收缩时间 + 等容舒张时间) / RVET 指数可全面反映右心功能, 受心率、右室压、右室扩张或三尖瓣反流等的影响较小。另外, 该指数与 IPAH 患者的症状和生存时间也有关。

在一项对 26 例 IPAH 患者进行的小规模研究中, 肺血流加速度时间短于 62ms 提示预后较差, 但 TR 的峰值速度与预后无关。对 35 例 CTEPH 或 IPAH 能显示冠状窦的患者研究发现, 冠状窦的扩张与 RAP 和大小有关, 与肺动脉压无关。

症状和功能受限情况: 肺动脉高压症状的轻重分级与患者的生存时间有关。未经治疗的 NYHA III 或 IV 级肺动脉高压患者的平均生存时间分别为 2.5 年和 6 个月, 而 NYHA I 或 II 级患者的平均生存时间为 5 年。长期静脉输注伊洛前列素对患者的预期生存时间也有影响。NYHA III 或 IV 级患者经伊洛前列素治疗 3 月后, 33% 患者的生存时间可达 3 年, 而 88% NYHA I 或 II 级患者的生存时间可超过 3 年。静脉输注伊洛前列素治疗 (17 ± 15) 月后, NYHA III 或 IV 级患者 3 年生存率分别为 35% 和 0%, NYHA I 或 II 级患者则为 89%。PAH 功能分级是根据 NYHA 分级系统修改后制定的, 将晕厥作为肺动脉高压功能分级的标识。1998 年 WHO PH 工作组推荐使用此分级方法。

采用合适方法测试运动耐量是评价肺动脉高压的重要内容。目前最常采用 6 分钟步行距离评价运动耐量。其他的方法有: 低强度标准踏车试验, 心肺运动测试及气体交换测定; 运动测试及超声心动图无创监测肺动脉压, 运动测试及右心导管检查等。

6 分钟步行距离是根据阻塞性肺疾病诊疗流程修改制定的, 已成为评价充血性心衰的客观手段, 不仅重复性高, 而且与其他功能评价方法存在良好的相关性。随后又用于 IPAH 的评价, 许多临床研究将 6 分钟步行距离作为主要观察终点。这些研究表明 6 分钟步行距离能可靠地预测 IPAH 患者的生

蛋白激酶 C 和糖尿病血管并发症

首都医科大学附属北京同仁医院内分泌科 杨金奎

(接上期)

基底膜的增厚和细胞外基质的变化

糖尿病诱导的细胞外基质的沉积导致毛细血管基底膜的增厚是糖尿病血管病变中最早被观察到的结构变化。血管通透性改变、细胞粘附、增生、分化以及基因表达的变化都与这些变化有关。肾小球基底膜基质增多和毛细血管基底膜的增厚是糖尿病肾病的特征。在糖尿病肾病病人的肾小球基底膜和肾小球中观察到细胞外基质成分胶原、纤维结合素、层粘连蛋白的染色增加。高糖刺激培养的肾小球基底膜细胞内胶原IV的翻译,这个作用能被PKC抑制剂十字孢碱和钙感光蛋白C抑制。

生长因子的改变也与糖尿病肾病相关。从糖尿病鼠肾小球中提取的肾基底膜细胞在高糖环境中暴露48小时,转换生长因子 β (TGF β)表达增加。TGF β 是已知的细胞外基质积聚调节因子,能增加肾基底膜细胞和肾小球内皮细胞的胶原I、IV及纤维结合素的表达。最近发现,在糖尿病鼠的肾内和暴露在糖中培养的基底膜细胞中另一种生长因子,结缔组织生长因子(CTGF)的表达增加。CTGF通过TGF β 依赖或TGF β 非依赖的机制参与细胞外基质生成的调节。高糖诱导的CTGF表达增加可以被抗TGF β 抗体和PKC抑制剂减少,提示CTGF表达是依赖TGF β 表达或PKC信号途径的。有证据提示PKC的活化参与了导致细胞外基质合成的糖诱导的TGF β 表达的增多。

血管通透性和新生血管形成

糖尿病血管病变最早期的特征就是血管对循环中的大分子物质的通透性增加。已有报道,从3周大的糖尿病鼠中获得的眼、坐骨神经、肾、主动脉中发现标记的白蛋白的透过增加。有趣的是佛波醇激活的PKC能增加培养的内皮细胞中包括白蛋白在内的大分子物质的通透性,通透性的增加可以被PKC抑制剂降低。

VEGF刺激细胞生长和通透性增加,并在缺氧刺激的血管生成中起主要的调节作用。在糖尿病视网膜病变病人的眼分泌液中检测到VEGF的水平增加。暴露在高糖环境中的人血管平滑肌细胞内VEGF表达增加,它可以被PKC抑制剂H-7和白

屈菜红碱(chelerythrine)阻断。PKC抑制剂GFX和H-7能阻断VEGF刺激的细胞增生,PKC β 特异的抑制剂Ruboxistaurin能减少VEGF的新生血管形成作用,而PKC α 反义核苷酸则无此作用。这些结果提示PKC β 在VEGF介导的细胞生长中是必要的。

用维生素E抑制PKC活性

维生素E除了有抗氧化特性外,还可以调节PKC信号转导途径。给暴露在高糖环境中的鼠主动脉平滑肌细胞加入维生素E,能阻止DAG水平和PKC活性的增加。给糖尿病鼠腹腔内注射维生素E,也可以显著降低细胞膜上升高的PKC活性和主动脉内DAG的总水平,并能使视网膜血流正常,降低肾小球白蛋白的滤过。维生素E对PKC活性的影响是间接的,因为即使使很高浓度直接应用也不能抑制激活的PKC α 和 β II。维生素E对PKC途径的抑制作用被认为是通过其增加DAG激酶活性,促进DAG代谢转化,从而导致DAG水平的下降和PKC活性的降低。

显然,维生素E具有治疗糖尿病血管并发症的潜在作用,既因为其抗氧化性又因为它抑制DAG-PKC途径的作用。在最近的一项研究中,36名病史小于10年,合并轻微的视网膜病变或微量白蛋白尿的1型糖尿病患者用大剂量维生素E(1800IU/日)治疗4个月。可以观察到,即使血糖没有控制,视网膜血流的减少得到了明显的好转,相当于正常的88%。用维生素E治疗的糖尿病组血浆PAI-1的水平下降,显示了维生素E在降低血管并发症风险中的潜力。

心脏事件预防评估(HOPE)研究报道,给有或没有微量蛋白尿的高危病人服用400IU/日的维生素E5年,对心血管事件包括心肌梗死、卒中和心血管死亡无影响,这提示维生素E治疗的有益作用微乎其微。然而,有报道对于早期糖尿病维生素E可以使视网膜血流正常,从而降低血管并发症发生的风险。

PKC β 特异的抑制剂 Ruboxistaurin

在到目前为止,利用PKC抑制剂在体外的研究中已经应用了例如十字孢碱,H-7,GF109203X和

白屈菜红碱,这些被认为对PKC各种独特型和其他激酶没有特异性,这提示在活体长期应用是有害的。而且,因位置和功能不同的各种PKC独特型的存在,的确需要PKC独特型的抑制剂,因为PKC β 在许多糖尿病血管组织中有独特的活性。目前最有前景的一个PKC独特型抑制剂是Ruboxistaurin。其对PKC β I和 β II的选择性超过PKC α 、新奇PKC和不典型PKC,有效剂量在nM范围内。

Ishii等(1996年)首先给糖尿病鼠口服Ruboxistaurin,研究显示,剂量在0.1~10mg/kg之间时可降低提高的肾小球滤过率,降低白蛋白的排泄率,缩短视网膜血流平均循环时间。进一步评价视网膜,给糖尿病鼠玻璃体内注射5nmol/L Ruboxistaurin,能降低视网膜PKC活性,使延长的视网膜血流平均循环时间缩短,增加视网膜血流量达对照组水平。在另一项研究中,用Ruboxistaurin治疗糖尿病鼠可以使糖尿病导致的视网膜Na⁺-K⁺-ATP酶和Ca²⁺-ATP酶降低的酶活性转为正常。近期报道,Ruboxistaurin 50mg/kg可以阻止运动神经元传导速度的下降和坐骨神经血流的下降;通过改善神经内膜微血管的缺血而起作用的。

用Ruboxistaurin可以有效治疗糖介导培养的肾小球和基质细胞的变化。在高糖环境下培养的鼠和人的基质细胞内,Ruboxistaurin(20~200nmol/L)可以降低增高的PKC活性,减少花生四烯酸的释放和PGE₂的生成。给糖尿病鼠口服Ruboxistaurin(10mg/kg)4周显示,使降低的Na⁺-K⁺-ATP酶活性恢复正常,降低肾小球表达增多的TGF β 、纤维结合素、胶原蛋白IV。从长期治疗看,使用Ruboxistaurin 10mg/kg治疗2型糖尿病鼠模型糖尿病鼠db/db16周,显示在血糖水平无改变的情况下,尿白蛋白排泄减少、基质增生改善。

对Ruboxistaurin为期一个月的临床评价已经在29个病程不超过10年的1型或1型糖尿病患者中进行,这些患者没有或只有很轻微的视网膜病变,评价其安全性和对视网膜血管作用效果。这个研究采用双盲、随机、安慰剂对照、平行的方法,按给药剂量不同分为3个组,结果显示,在糖化血红蛋白和空腹血糖无改变的情况下,视网膜血流和平均循环时间有显著的统计学意义的改善。口服Ruboxistaurin达有效生物活性浓度,增加剂量到16mg bid,在30天内可以很好的耐受,没有明显不良反应增加。

存时间。IPAH患者6分钟步行距离与NYHA功能分级严重程度和肺血管阻力呈负相关,与心输出量、最大活动氧耗量(VO₂)、氧脉峰值、每分钟通气量/CO₂产量值等直接相关。一项对43例IPAH患者进行为期(21±16)月的研究,通过对包括临床、超声心动图、神经体液因素的多变量分析表明,6分钟步行距离是生存时间的独立预测因素。另外,6分钟步行距离检查如果动脉血氧饱和度下降超过10%,随访26个月后患者的病死率升高3倍。

在肺动脉高压专科诊疗中心,对成人和儿童肺高压患者进行踏车心肺运动测试是安全的。根据心

肺运动试验异常结果可部分解释IPAH症状的发生机制。

目前已对可疑肺动脉高压患者开展了运动状态下介入血流动力学监测,结果表明运动时肺动脉压明显升高。然而运动血流动力学监测对患者预后评估价值仍未明确。

已应用多普勒超声心动图对基线状态不同程度的PAH患者和人群进行肺动脉压监测研究。结果表明,健康人群在基线状态、中等活动量、最大活动量时的TR值分别为1.72m/s、2.46m/s和2.27m/s;运动员在基线状态、最大活动量时的TR值分别为

2.25m/s和3.14m/s。与运动介入监测对比,运动超声监测的肺动脉压异常结果与症状符合率更高,但两种方法对预后的评估价值均未明确。

建议:

●通过6分钟步行距离对PAH患者连续进行心功能分级和活动耐量监测,可以对疾病的严重程度、对治疗的反应及疾病进展情况提供依据。证据等级:良好;获益程度:中等;建议强度:A。

总之,对临床上怀疑肺动脉高压的患者,除进行确诊外还应明确病因。一旦怀疑肺动脉高压应按常规诊断流程进行确诊和明确患者病因。