

• 血管介入 Vascular intervention •

球囊肺动脉成形术治疗近端慢性血栓栓塞性肺动脉高压的安全性和有效性

王金志, 陶新曹, 谢万木, 张 帅, 张 竹, 傅志辉, 李宜珊, 赵蕴伟,
黄 强, 翟振国

【摘要】 目的 评估球囊肺动脉成形术(BPA)治疗近端慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH)的安全性和有效性。**方法** 纳入 2016 年 12 月至 2022 年 1 月在中日友好医院呼吸中心住院的 CTEPH 患者 46 例,均接受 BPA。比较术前与术后患者的 WHO 心功能分级、6 min 步行距离(6MWD)、血 N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平、混合静脉血氧饱和度(SvO₂)、平均肺动脉压(mPAP)、心指数和肺血管阻力(PVR)。**结果** 46 例行 BPA 治疗的 CTEPH 患者中,男性 17 例,女性 29 例,年龄(57.0±12.7)岁。行 126 次 BPA,共治疗 545 支病变血管,平均每次治疗血管数 2.7 支。术前患者的 WHO 心功能 I、II、III、IV 级分别为 1 例(2.2%)、24 例(52.1%)、17 例(37.0%)、4 例(8.7%),6MWD 为(359.6±112.3) m, SvO₂ 为(64.5±8.8)%;术后 WHO 心功能 I、II、III、IV 级分别为 6 例(13.0%)、31 例(67.4%)、13 例(28.3%)、2 例(4.3%),6MWD 为(436.7±97.9) m, SvO₂ 为(66.4±5.5)% (均 $P<0.05$)。术后血浆 NT-proBNP、mPAP、PVR、心指数、右心房压力均低于术前,分别为 262(145, 746) ng/L 比 955(242, 2781) ng/L、(29.2±9.9) mmHg 比(39.4±9.5) mmHg、(6.6±2.7) WU 比(12.1±6.2) WU、(1.1±0.7) L/(min·m²)比(1.7±0.8) L/(min·m²)、(3.7±3.0) mmHg 比(5.1±4.4) mmHg (均 $P<0.05$)。咯血共 5 例次,再灌注肺水肿 1 例次,无其他并发症发生。**结论** BPA 是治疗近端 CTEPH 患者安全、有效的方法。

【关键词】 慢性血栓栓塞性肺动脉高压;平均肺动脉压;肺动脉内膜剥脱术;球囊肺动脉成形术

中图分类号:R654.4 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2023)-08-0746-04

The safety and efficacy of balloon pulmonary angioplasty in the treatment of proximal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension

WANG Jinzhi, TAO Xinciao, XIE Wanmu, ZHANG Shuai, ZHANG Zhu, FU Zhihui, LI Yishan, ZHAO Yunwei, HUANG Qiang, ZHAI Zhengguo. Graduate School of Jiamusi University, Jiamusi City, Heilongjiang Province 154007, China

Corresponding author: ZHAO Yunwei, E-mail: 1054237727@qq.com; HUANG Qiang, E-mail: hq0713@163.com; ZHAI Zhengguo, E-mail: zhaizhengguo2011@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of balloon pulmonary angioplasty (BPA) in treating proximal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension (p-CTEPH). **Methods** A total of 46 patients with p-CTEPH, who were admitted to the China-Japan Friendship Hospital of China between December 2016 and January 2022 to receive BPA, were enrolled in this study. The postoperative World Health Organization cardiac functional class (WHO-FC), 6-min walk distance (6-MWD), plasma level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), mixed venous oxygen saturation (SvO₂), mean pulmonary artery pressure (mPAP), cardiac index (CI) and pulmonary vascular resistance (PVR) were compared with the

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2023.08.004

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2021-I2M-I-049); 中央高水平医院临床科研业务费资助(2022-NHLHCRF-LX-01-01-02)

作者单位: 154007 黑龙江 佳木斯大学研究生学院(王金志, 目前工作于鹤岗市人民医院); 中国医学科学院阜外医院呼吸与肺血管病中心(陶新曹); 中日友好医院呼吸中心呼吸与危重症医学科国家呼吸中心(谢万木、张 帅、张 竹、傅志辉、李宜珊、黄 强、翟振国); 佳木斯大学附属第一医院呼吸与危重症医学科(赵蕴伟)

通信作者: 赵蕴伟 E-mail: 1054237727@qq.com;

黄 强 E-mail: hq0713@163.com;

翟振国 E-mail: zhaizhengguo2011@126.com

preoperative ones. **Results** The 46 CTEPH patients included 17 males and 29 females with a mean age of (57.0 ± 12.7) years. A total of 126 BPA procedures were performed and a total of 545 diseased vessels were treated, with a mean of 2.7 (1, 8.15) vessels per BPA procedure. Before treatment, the preoperative WHO-FC grade I was seen in one patient (2.2%), grade II in 24 patients (52.1%), grade III in 17 patients (37.0%) and grade IV in 4 patients (8.7%), the 6-MWD was (359.6 ± 112.3) m, and the mean SvO_2 was $(64.5 \pm 8.8)\%$; after treatment, the WHO-FC grade I was seen in 6 patients (13.0%), grade II in 31 patients (67.4%), grade III in 13 patients (28.3%) and grade IV in 2 patients (4.3%), the 6-MWD was (436.7 ± 97.9) m, and the mean SvO_2 was $(66.4 \pm 5.5)\%$; the differences in the above indexes between their preoperative values and postoperative values were statistically significant (all $P < 0.05$). The postoperative NT-proBNP, mPAP, PVR, CI and right atrial pressure were 262 (145, 746) ng/L, (29.2 ± 9.9) mmHg, (6.6 ± 2.7) WU, (1.1 ± 0.7) L/(min·m²), and (3.7 ± 3.0) mmHg respectively, which were remarkably lower than the preoperative 955 (242, 2781) ng/L, (39.4 ± 9.5) mmHg, (12.1 ± 6.2) WU, (1.7 ± 0.8) L/(min·m²), and (5.1 ± 4.4) mmHg respectively, and the differences in all the above indexes between their preoperative values and postoperative values were statistically significant (all $P < 0.05$). Five patients developed hemoptysis, one patient developed reperfusion pulmonary edema, and no other complications occurred. **Conclusion** For patients with p-CTEPH, BPA is a clinically safe and effective treatment. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 746-749)

【Key words】 chronic thromboembolic pulmonary hypertension; mean pulmonary artery pressure; pulmonary endarterectomy; balloon pulmonary angioplasty

慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) 是一种相对少见、可危及生命的肺血管疾病,临床上主要表现为呼吸困难、乏力、运动耐量下降。按照分类属于第 4 大类肺动脉高压,病因是由于肺动脉血栓机化、肺血管重塑致血管狭窄或闭塞,肺动脉压力进行性升高,最终导致右心功能衰竭^[1]。未经规律治疗的 CTEPH 患者如果平均肺动脉压(mPAP) > 30 mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$), 5 年存活率不到 30%; mPAP > 50 mmHg, 5 年存活率不到 10%^[2]。

按照解剖分类,血栓位置在段水平以下定义为远端 CTEPH (distal-type CTEPH, d-CTEPH), 血栓位置在段水平以上为近端 CTEPH (proximal-type CTEPH, p-CTEPH)。肺动脉血栓内膜剥脱术 (pulmonary endarterectomy, PEA) 是治疗 CTEPH 的首选方案,术后部分患者血流动力学、心肺功能、运动耐量趋于正常^[3]。然而,约有 1/3 患者由于远端血栓、高危获益比和个人意愿等原因无法行 PEA 治疗^[4]。靶向药物治疗可以改善 CTEPH 患者心肺功能,但无法解除肺动脉阻塞^[5]。2001 年球囊肺动脉成形术 (balloon pulmonary angioplasty, BPA) 首次用于 CTEPH 的治疗,但因术后并发症较多,病死率较高,未被临床广泛应用。2012 年日本学者采用改良式 BPA 明显降低了术后并发症的发生率^[4]。近 10 年随着腔内血管技术的应用,提高了 BPA 的安全性与有效性^[6]。本研究探讨 BPA 在 p-CTEPH 患者中的安全性和有效性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2016 年 12 月至 2022 年 1 月中日友好医院呼吸中心诊断为 p-CTEPH 行 BPA 治疗的患者 46 例。CT 肺动脉造影、肺通气/灌注显像或肺动脉造影证实存在慢性血栓,右心漂浮导管检查 mPAP ≥ 25 mmHg, 肺小动脉楔压 (PAWP) ≤ 15 mmHg。同时除外肺动脉肉瘤、肺血管炎等。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②血栓位于段及水平以上,选择 BPA 治疗;③患者签署手术知情同意书。排除标准:①已行肺动脉内膜剥脱术患者;②严重肾功能不全;③急性心肌梗死;④恶性心律失常;⑤对碘造影剂过敏。本研究通过中日友好医院伦理委员会审核批准。

1.2 资料收集

收集患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病病史、冠心病病史、深静脉血栓形成病史、易栓症病史,以及靶向药物和抗凝药物应用情况,心功能分级,6 分钟步行距离 (6MWD)。右心导管测量右心房压、右心室压、肺动脉压 (PAP) 和肺血管阻力 (PVR), 采用 Fick 法获得心排量,肺动脉血气分析获得混合静脉血氧饱和度 (SvO_2)。

1.3 BPA 手术方法

常规消毒铺巾,1%利多卡因局部麻醉穿刺,通过股静脉置入 70~90 cm 8 F COOK 血管鞘 (美国库克公司) 或 80 cm 8 F Arrow Super Flex 血管鞘 (美国 Arrow 公司), 普通肝素 50 U/kg, 分别测量右心房

压、右心室压、PAP、PVR,通过鞘管送入 6 F JR4.0、JL4.0、JL3.5、AL1.0 或 MPA1.0 指引导管(美国强生公司)到达靶血管行选择性肺动脉造影。送入直径 0.014 英寸 Sion、Sion blue、FielderXTR/XT/XTA、Gaia I、Gaia II、Gaia III、Conquest、Conquest pro 导丝(日本 ASAHI 公司)通过病变处,送入直径 1.2~5.0 mm IKAZUCHI 球囊扩张导管(日本钟化株式会社)、Empria 球囊扩张导管(美国强生公司)。根据血栓负荷、治疗后血管管腔狭窄恢复等情况,必要时更换 0.035 英寸(日本朝日英达科株式会社)超滑加长导丝送入 8.0~10.0 mm COOK 球囊扩张导管(美国 COOK 公司),4~14 个大气压进行扩张,每次扩张时间 6~30 s。当单次手术总放射辐射剂量不超过 2 000 mGy 或对比剂达到 300 mL 时停止手术。

1.4 BPA 相关并发症

BPA 相关并发症主要包括肺血管损伤和再灌注肺水肿等。肺血管损伤多在术中出现咯血、咳嗽、胸痛等;再灌注肺水肿主要发生在术后 24~48 h,表现为胸部 X 线片或胸部 CT 新出现手术部位的斑片样阴影,伴或不伴血氧饱和度下降或咳大量泡沫样痰。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计软件,正态分布的连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的连续变量采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较采用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者术前基本情况

46 例患者中,男 17 例,女 29 例,年龄为(57.0 \pm 12.7)岁。31 例因高风险获益比,15 例个人意愿拒绝外科手术;易栓症 11 例,下肢深静脉血栓形成 17 例,高血压 14 例,糖尿病 5 例,冠心病 4 例;应用抗凝药物:华法林 13 例,利伐沙班 29 例,低分子肝素 4 例;应用靶向药物:利奥西呱 19 例,马昔滕坦 1 例,他达拉非 5 例,西地那非 1 例,安立生坦 1 例。

2.2 治疗情况

46 例患者进行 126 次 BPA,共治疗 545 支病变血管,平均每次治疗血管数 2.7 支,治疗后 6MWD、SvO₂ 和 WHO 心功能分级较治疗前明显改善,NT-proBNP、mPAP 和 PVR 较前明显下降,见表 1。

2.3 BPA 并发症

咯血共 5 例次,再灌注肺水肿 1 例次,无其他并发症发生。

表 1 46 例 p-CTEPH 患者 BPA 治疗前、后临床和血流动力学参数

项目	BPA 术前	BPA 术后	P 值
6MWD(m, $\bar{x} \pm s$)	359.6 \pm 112.3	436.7 \pm 97.9	0.01
NT-proBNP[ng/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	955(242, 2781)	262(145, 746)	0.01
SvO ₂ (%, $\bar{x} \pm s$)	64.5 \pm 8.8	66.4 \pm 5.5	0.01
血流动力学参数			
右心房压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	5.1 \pm 4.4	3.7 \pm 3.0	0.01
mPAP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	39.4 \pm 9.5	29.2 \pm 9.9	0.01
PVR(WU, $\bar{x} \pm s$)	12.1 \pm 6.2	6.6 \pm 2.7	0.01
CI[L/(min·m ²), $\bar{x} \pm s$]	1.7 \pm 0.8	1.1 \pm 0.7	0.01
WHO 心功能分级[例(%)]			0.01
I	1(2.2)	6(13.0)	
II	24(52.1)	31(67.4)	
III	17(37.0)	13(28.3)	
IV	4(8.7)	2(4.3)	

注:p-CTEPH 为近端慢性血栓栓塞性肺动脉高压;6MWD 为 6 min 步行距离;NT-proBNP 为末端脑钠肽前体;SvO₂ 为混合静脉血氧饱和度;mPAP 为平均肺动脉压;PVR 为肺血管阻力;CI 为心指数;1 mmHg=0.133 kPa, 1 WU=80 dyn·s/cm⁵

3 讨论

目前,利奥西呱是唯一被认证用于 CTEPH 治疗的靶向药物,且预后良好^[7]。但血栓梗阻问题未能得到解决。BPA 是一种血管介入治疗的方法,目的是解除梗阻、降低肺动脉压^[8]。改良式 BPA 采取小球囊对病变肺动脉进行分次逐级扩张,可显著提高 BPA 安全性^[9-10]。研究显示,CTEPH 高压患者接受球囊肺动脉成形术治疗后,血流动力学、心肺功能好转,运动耐量、生活质量显著提高^[11-12]。2022 年 ESC/ERS 指南 I 类推荐 BPA 用于治疗 CTEPH 患者^[5],可见其适用性和有效性逐步被认可。

欧洲一项研究纳入 16 例 p-CTEPH 患者,经 BPA 治疗后 PAP 从(47.1 \pm 10.1) mmHg 降到(31.2 \pm 5.6) mmHg, PVP 从(628 \pm 263) dyn·s/cm⁵ 降到(288 \pm 87) dyn·s/cm⁵。6MWD 从(300 \pm 164) m 提升至(355 \pm 112) m^[13]。日本一项研究纳入 10 例 p-CTEPH 患者,经 BPA 治疗后 PAP 从(45.2 \pm 4.9) mmHg 下降至(24.7 \pm 2.9) mmHg, PVR 从(1 002.5 \pm 472.3) dyn·s/cm⁵ 下降至(316.0 \pm 128.5) dyn·s/cm⁵, 6MWD 从(293.8 \pm 177.2) m 提升至(399.5 \pm 138.6) m^[14]。本研究 46 例 p-CTEPH 患者在 BPA 治疗后, mPAP、PVR、NT-proBNP 等指标明显改善。

术中咯血相对常见,主要在于预防,如注意选择靶血管操作过程中的手法、球囊的大小、扩张压力,以及造影时注射的速度、指引导管位置等^[15]。如发生出血首先保持呼吸道通畅,优先选择球囊直接封堵止血,调高持续鼻导管吸氧的流量或者改为面罩吸氧,加用止血药物,紧急情况下需要机械通气

和 ECMO。若球囊封堵无法止血,可以选择在出血管腔内行微球颗粒、明胶海绵、弹簧圈等栓塞,必要时置入覆膜支架^[16]。本研究出现 5 例咯血患者,均在密切观察后缓解。术后再灌注肺水肿多发生在术后 24~48 h。Darocha 等^[17]研究发现,BPA 术后再灌注肺水肿发生率为 0~61%,当 CTEPH 患者的 mPAP>40 mmHg 或 PVR>7 WU 时,发生再灌注肺水肿概率增加。近 10 年随着 BPA 技术的发展、手术经验的积累,再灌注肺水肿发生率已经显著下降^[18]。

本研究存在一定局限性,如缺少长期随访数据,未进行靶向药物和 BPA 联合疗效的评估。

综上所述,BPA 能改善 p-CTEPH 患者的运动耐力、心肺功能和血流动力学,且并发症的发生率相对较低。

[参考文献]

- [1] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组,等.中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)[J].中华医学杂志,2021,101:11-51.
- [2] Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data[J]. Chest, 1982, 81: 151-158.
- [3] Ito R, Yamashita J, Sasaki Y, et al. Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy[J]. Int J Cardiol, 2021, 334:105-109.
- [4] Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry[J]. Circulation, 2016, 133:859-871.
- [5] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. Eur Respir J, 2023, 61:2200879.
- [6] Jiang X, Peng FH, Liu QQ, et al. Optical coherence tomography for hypertensive pulmonary vasculature[J]. Int J Cardiol, 2016, 222:494-498.
- [7] Jais X, Brenot P, Bouvaist H, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension(RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study[J]. Lancet Respir Med, 2022, 10:961-971.
- [8] Kawakami T, Ogawa A, Miyaji K, et al. Novel angiographic classification of each vascular lesion in chronic thromboembolic pulmonary hypertension based on selective angiogram and results of balloon pulmonary angioplasty[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2016, 9:e003318.
- [9] Hsieh WC, Jansa P, Huang WC, et al. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: a meta-analysis [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 156:1275-1287.
- [10] Alegria S, Cale R, Ferreira F, et al. Optical coherence tomography-guided balloon pulmonary angioplasty of a web lesion[J]. Rev Port Cardiol (Engl Ed), 2019, 38:227-228.
- [11] Shimokawahara H, Ogawa A, Matsubara H. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances in patient and lesion selection[J]. Curr Opin Pulm Med, 2021, 27:303-310.
- [12] Hug KP, Gerry CJ, Cannon J, et al. Serial right heart catheter assessment between balloon pulmonary angioplasty sessions identify procedural factors that influence response to treatment [J]. J Heart Lung Transplant, 2021, 40:1223-1234.
- [13] Araskiewicz 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.
- [14] Cannon JE, Su L, Kiely DG, et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the United Kingdom National Cohort[J]. Circulation, 2016, 133:1761-1771.
- [15] Tanabe N, Kawakami T, Satoh T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review[J]. Respir Investig, 2018, 56:332-341.
- [16] Wiedenroth CB, Deissner H, Adameit MSD, et al. Complications of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Impact on the outcome[J]. J Heart Lung Transplant, 2022, 41:1086-1094.
- [17] Darocha S, Roik M, Kopec G, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a multicentre registry[J]. EuroIntervention, 2022, 17:1104-1111.
- [18] Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2019, 53:1801915.

(收稿日期:2022-11-19)

(本文编辑:新宇)