

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.36.003

先天性心脏病继发重度肺动脉高压患者的肺活检研究*

黄景彬¹, 梁 健¹, 赵晓芳¹, 杜 茗², 朱耀斌², 刘迎龙^{2Δ}

(1. 广西中医药大学附属瑞康医院心胸外科, 南宁 530011; 2. 北京协和医学院/中国医学科学院阜外心血管病医院心血管病研究所小儿心脏中心, 北京 100037)

摘要:目的 研究先天性心脏病继发重度肺动脉高压患者肺小动脉病变的性质。方法 先天性心脏病继发重度肺动脉高压患者均通过诊断性治疗选择后行根治性手术($n=49$)。在心脏手术中取肺组织活检,用 Heath-Edwards(H-E)法分级,进行量化分析,计算肺小动脉中膜面积百分比,中膜厚度百分比和肺小动脉密度。结果 诊断性治疗后患者经皮血氧饱和度明显提高($P<0.01$),无手术死亡病例。术后平均肺动脉压和肺血管阻力明显下降($P<0.01$)。38例(77.6%)为 H-E I 级,5例(10.2%) H-E II 级,4例(8.2%) H-E III 级,2例(4%) H-E IV 级伴丛样病变。随访结果表明 H-E IV 级伴丛样病变患者肺血管病仍可逆。结论 通过诊断性治疗选择先天性心脏病继发重度肺动脉高压患者的肺血管病通常是可逆的,仍可行根治术。

关键词:肺动脉高压;先天性心脏病;肺血管病;可逆性;先进肺动脉高压治疗

中图分类号:R541

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)36-4854-03

Study on lung biopsy in patients with severe pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease*

Huang Jingbin¹, Liang Jian¹, Zhao Xiaofang¹, Du Ming², Zhu Yaobin², Liu Yinglong^{2Δ}

(1. Department of Cardiothoracic Surgery, the Affiliated Ruikang Hospital, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530011, China; 2. Pediatric Center of Cardiac Surgery, Cardiovascular Institute and Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

Abstract: Objective To investigate the nature of the pulmonary arterioles in the patients with severe pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. **Methods** All patients with congenital heart disease and secondary severe pulmonary hypertension (PH) were selected by using diagnostic-treatment to undergo the radical repair ($n=49$). The lung biopsy specimens were obtained during operation. The nature of pulmonary vascular disease (PVD) was determined by Heath-Edwards classification system. All specimens were quantitatively analyzed by calculating the arteriole medial area percentage, medial thickness percentage and arteriole density. **Results** The transcutaneous oxygen saturation in all selected patients was increased significantly after diagnostic-treatment ($P<0.01$). There was no case of operative death. The postoperative mean pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance were decreased significantly ($P<0.01$). 38 cases (77.6%) showed the H-E grade I change, 5 cases (10.2%) showed the H-E grade II change, 4 cases (8.2%) showed the H-E grade III change and only 2 cases (4%) showed the H-E grade IV change with plexiform lesion. **Conclusion** The pulmonary vessels in the selected patients with severe PH secondary to congenital heart disease by using the diagnostic-treatment are generally reversible and still feasible for performing the radical operation.

Key words: pulmonary hypertension; congenital heart disease; pulmonary vascular disease; reversible; advanced PH therapy

先天性心脏病继发重度肺动脉高压患者是否可行根治术仍有争议。近年来,内皮受体拮抗剂(如波生坦)及 5-磷酸二酯酶抑制剂西地那非的应用,能有效降低重度肺动脉高压先天性心脏病患者肺血管阻力并改善症状^[1-2]。阜外医院近来采用根治手术治疗这类患者取得了良好早期和中期效果。而这些患者肺血管病是否可逆仍不清楚。本研究目的是研究这类患者肺血管病的性质。

1 资料与方法

1.1 一般资料 重度肺动脉高压定义为全身麻醉下导管治疗测量的平均肺动脉压力大于 50 mm Hg。患者术前均有心导管治疗($n=49$),术前肺动脉压和肺血管阻力通过传统心导管和 Fick 方法计算。术后肺动脉压力于手术室手术结束时直接测量得到。纳入本研究患者均为重度肺动脉高压先天性心

脏病患者。1996~2008 年,通过诊断性治疗选择出 49 例患者行根治术,心脏术中均取肺组织活检($n=49$,组 I)。组 I 中,患者平均年龄(36.5 ± 23.8)个月(8~96 个月),平均体质量(12.2 ± 4.0)kg(6~20 kg),男 29 例,女 20 例,44 例心功能 NYHA II 级,5 例心功能 NYHA III 级。21 三体综合征患者不纳入本研究。取心肺系统正常尸体肺组织作为组 II ($n=6$,对照组)。组 II 中,平均年龄(20.8 ± 13.5)个月(9~48 个月),平均体质量(11.2 ± 3.8)kg(8~16 kg),男 4 例,女 2 例。本研究经阜外医院伦理委员会讨论同意,取肺组织活检前均由患者家长签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 诊断性治疗 吸入 100% 氧气 20~30 min,平均肺动脉压下降 20% 则认为吸氧试验阳性。共进行吸氧试验 38 例,

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30972958);国家自然科学基金资助项目(81360014);广西科技攻关项目(2013B[26236]);广西自然科学基金资助项目(2014GXNSFAA118234);广西卫生厅项目(GZP13-27)。作者简介:黄景彬(1974-),博士,副教授,主要从事心血管外科的基础和临床研究。Δ 通讯作者,E-mail:b2007117@hotmail.com。

阳性 10 例(10/38,26.3%),阴性 28 例(28/38,73.7%)。所有行根治术的患者术前均进行诊断性治疗($n=49$),其中 38 例行传统肺动脉高压治疗(地高辛、双氢克尿噻、卡托普利及前列腺素 E1),11 例行先进肺动脉高压治疗(一氧化氮、西地那非、波生坦)。传统肺动脉高压治疗在简单左向右分流先天性心脏病患者持续 16~150 d,其中前列腺素 E1 使用 6 例。先进肺动脉高压治疗在复杂先天性心脏病患者持续 5~21 d。简单左向右分流先天性心脏病患者经皮血氧饱和度上升到 93%或以上则认为诊断性治疗有效,可行根治术。复杂先天性心脏病因紫绀难以判断,本研究中经诊断性治疗后经皮血氧饱和度至少上升 5%(11.1%±6.2%)则认为诊断性治疗有效,可行根治术。

1.2.2 肺活检 组 I 于心脏术中于右肺中叶取肺组织活检,组 II(对照组)取心肺正常尸体肺组织,经甲醛固定,5 μm 厚度切片,进行 H-E 染色及弹力纤维染色,每例均行 H-E 分级。肺组织切片在显微-电脑系统(Leica QWin 图像处理分析系统)下观察,行定量分析,计算肺小动脉中膜面积百分比(%MS)、中膜厚度百分比(%MT)及肺小动脉密度(每平方厘米肺小动脉数,APSC)。%MT=(外弹力层腔直径-内弹力层腔直径)/外弹力层腔直径×100%;%MS=(外弹力层腔面积-内弹力层腔面积)/外弹力层腔面积×100%;APSC=(切片的肺小动脉数/切片面积)×100。肺组织活检不用来指导是否行根治术,所有对诊断性治疗有效的患者均行根治术。

1.2.3 随访 所有出院患者均随访至本研究终点日期(2009 年 9 月),在本院门诊随访,行胸片、超声心动图和心电图检查。

1.3 统计学处理 统计学分析用 SPSS13.0 软件包完成,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,连续性变量分析用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 诊断性治疗结果 接受诊断性治疗患者的经皮血氧饱和度由诊断性治疗前的(87.5±8.2)%升高到诊断性治疗后的(95.8±5.6)%($P < 0.01$)。

2.2 手术结果 无手术死亡病例,平均肺动脉压由术前的(69.4±11.6)mm Hg 降至术后的(30.8±11.0)mm Hg($P < 0.01$),肺血管阻力由术前(1 640.8±712.2)dyn·s·cm⁻⁵降

至术后(736.1±290.4)dyn·s·cm⁻⁵($P < 0.01$)。49 例患者中 20 例平均肺动脉压术后降至正常。术后肺动脉高压发生率 59.2%(29/49),轻度肺动脉高压(平均肺动脉压 25~30 mm Hg)14.3%(7/49),中度肺动脉高压(平均肺动脉压 30~50 mm Hg)36.7%(18/49),重度肺动脉高压(平均肺动脉压大于 50 mm Hg)8.2%(4/49)。所有患者均给予肺动脉高压药物治疗,77.6%(38/49)为传统肺动脉高压治疗(地高辛、双氢克尿噻、卡托普利及前列腺素 E1),22.4%(38/49)为先进肺动脉高压治疗(一氧化氮、西地那非、波生坦),所有患者均康复出院。

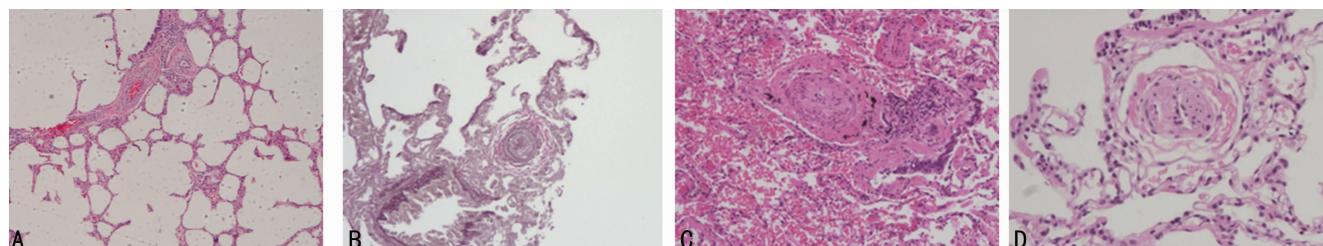
2.3 随访结果 平均随访(117.6±56.6)个月。98%(48/49)的患者心功能 NYHA I 级。1 例心功能 NYHA II 级,给予西地那非口服。

2.4 肺组织活检结果 49 例伴有重度肺动脉高压患者中,38 例(77.6%)H-E I 级,5 例(10.2%)H-E II 级,4 例(8.2%)H-E III 级,2 例(4.0%)H-E IV 级伴丛样病变。通过诊断性治疗选择患者肺血管病仍可逆。伴重度肺动脉高压患者肺小动脉 %MS、%MT 和 APSC 均比对照组升高($P < 0.01$),见表 1、图 1。随访结果表明 H-E IV 级伴丛样病变患者肺血管病仍可逆,心功能均为 I 级。2 例 H-E IV 级伴丛样病变,随着肺动脉高压逆转,术后平均肺动脉压下降,主肺动脉直径减小,经皮血氧饱和度正常,体质量和身高增长。

表 1 病理结果

项目	组 I (n=49)	组 II (n=6)	P
%MT($\bar{x} \pm s$)	38.1±4.8	16.7±3.2	0.000
%MS($\bar{x} \pm s$)	54.9±7.2	27.0±5.7	0.000
APSC($\bar{x} \pm s$)	126.2±40.9	43.5±20.8	0.000
肺血管病分级 I (%)	77.6(38/49)	—	—
肺血管病分级 II (%)	10.2(5/49)	—	—
肺血管病分级 III (%)	8.2(4/49)	—	—
肺血管病分级 IV (%)	4.0(2/49)	—	—

—:此项无数据。



A: I 级,中膜肥厚(×60 ET);B: II 级,内膜增生(×100 ET);C: III 级,内膜纤维化(×10 ET);D: IV 级,丛样病变(×60 ET)。

图 1 肺血管病病理切片

3 讨 论

通常认为,先天性心脏病继发重度肺动脉高压能否根治取决于肺血管状态。大于 2 岁大室间隔缺损和大于 6 个月伴大室间隔缺损完全性大动脉转位或右室双出口可导致肺血管不可逆性病变。这类大龄患者被认为有梗阻性不可逆肺血管病,使围术期风险增高,受益于手术的可能性小,而术后右心室衰竭的可能性大。如果肺血管病不可逆,闭合心内交通将导致这类患者预后恶化。因此,肺动脉高压评价对根治术指征很关键^[3-4]。

近年来,先进肺动脉高压治疗,包括内皮受体拮抗剂(如波生坦)及 5-磷酸二酯酶抑制剂西地那非的应用,能有效降低先天性心脏病继发重度肺动脉高压患者肺血管阻力,并改善症状。

本研究采用诊断性治疗-根治手术策略筛选能受益于根治术的合适患者。伴重度肺动脉高压的大龄患者,行诊断性治疗大约 1~2 个月,强心利尿,必要时用氧气和 10~20 ppm 一氧化氮吸入,口服西地那非或波生坦。改善者行根治术,不改善者则是手术禁忌证。作者发现,那些先前认为肺血管病不可逆

不能手术的大龄患者肺血管病通常仍可逆,仍可根治。本研究 49 例患者中肺组织病理 H-E 分级为 I ~ III 级共 47 例,按照 H-E 分级法这 47 例是可逆的。这些患者肺动脉压术后通常都下降,肺血管病仍可逆转。本组术前诊断性药物治疗,目的是选择出那些对肺动脉高压药物反应好的患者,这些药物反应好的患者是可以手术根治的。术中取肺组织活检进行肺组织病理分级,如果 H-E 分级为 I ~ III 级,则肺病理改变仍是可逆的,和诊断性治疗的结果是一致的,仍可以手术根治。

本研究 49 例患者中,38 例(77.6%)H-E I 级,5 例(10.2%)H-E II 级,4 例(8.2%)H-E III 级,仅 2 例(4%)H-E IV 级伴丛样病变。术后平均肺动脉压和肺血管阻力均明显下降($P < 0.01$),无手术死亡病例。随访显示中期结果优良。平均随访(117.6 ± 56.6)个月。98%(48/49)的患者心功能 NYHA I 级,平均肺动脉压正常。1 例心功能 NYHA II 级,口服西地那非,2 例丛样病变患者肺动脉高压仍可逆,术后平均肺动脉压下降,主肺动脉直径缩小,经皮血氧饱和度正常,体质量和身高增长。丛样病变通常是肺动脉高压严重及不可逆的征象。2 例丛样病变患者肺动脉高压逆转的原因可能是:(1)丛样病变也许不能代表整个肺血管的状态;(2)内皮素受体拮抗剂有助于肺动脉高压逆转,有资料表明内皮素受体拮抗剂具有抗增生,逆转肺血管重构的作用;(3)丛样病变通常很少见,它的血流动力学意义也许被高估;(4)肺血管床发育有助于肺动脉高压逆转^[5-6]。

本研究表明,随着当代先进肺动脉高压治疗的进步,重度肺动脉高压先天性心脏病患者能安全有效地进行手术治疗。以下因素使这类患者能手术:(1)肺血管病在结构上可逆;(2)先进肺动脉高压治疗能有效降低重度肺动脉高压患者肺血管阻力;(3)西地那非和波生坦可长期口服;(4)心外科的发展有助于提高重度肺动脉高压患者手术安全性和有效性。术前肺动脉压增高的大龄患者是术后肺动脉高压的高危人群。术后肺动脉高压是决定心脏手术患者术后病死率和并发症的主要因素。肺动脉高压危象特点是肺血管阻力急剧升高,导致急性右心室衰竭,心输出量急剧降低。近年来先进肺动脉高压治疗越来越多在术前预防性和术后治疗性应用,减少了术后肺动脉高压风险。长期口服西地那非和波生坦可治疗术后残留肺动脉高压。先进肺动脉高压治疗加上心脏外科进步,有效降低肺血管阻力,减少围术期风险,扩大了根治术指征^[7-8]。

通过诊断性治疗选择重度肺动脉高压先天性心脏病患者肺血管病变通常可逆,仍可行根治术。此类患者远期疗效仍需更多病例更长时间随访证实。重度肺动脉高压先天性心脏病患者的肺血管病通常是可逆的,但结论尚缺乏直接的病理结果支持。

参考文献:

- [1] Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease[J]. *Circulation*, 2007, 115(8):1039-1050.
- [2] Ikonomidis JS, Hilton EJ, Payne K, et al. Selective endothelin-A receptor inhibition after cardiac surgery: a safety and feasibility study[J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83(6):2153-2161.
- [3] Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(9):733-740.
- [4] Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(12):73-80.
- [5] Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 2007, 131(4):977-983.
- [6] Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(1):1425-1436.
- [7] Garg N, Sharma MK, Sinha N. Role of oral sildenafil in severe pulmonary arterial hypertension: clinical efficacy and dose response relationship[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 120(3):306-313.
- [8] Ali O, Wharton J, Gibbs JS, et al. Emerging therapies for pulmonary arterial hypertension[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2007, 16(3):803-818.

(收稿日期:2014-04-08 修回日期:2014-07-19)

(上接第 4853 页)

- Dyslipidemia, metabolic syndrome, and liver enzymes in impaired glucose tolerance and new onset untreated, type 2 diabetes Indian subjects [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012, 16(2):434-435.
- [3] Xu XX, Zhang W, Zhang P, et al. Superior renoprotective effects of the combination of breviscapine with enalapril and its mechanism in diabetic rats [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(1):820-827.
 - [4] Ramakrishnan L, Sachdev HS, Sharma M, et al. Relationship of APOA5, PPAR- γ and HL gene variants with serial changes in childhood body mass index and coronary artery disease risk factors in young adulthood [J]. *Lipids Health Dis*, 2011(10):68.
 - [5] Feher M, Greener M, Munro N. Persistent hypertriglyceridemia in statin-treated patients with type 2 diabetes mel-

- litus [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2013(6):11-15.
- [6] Chien KL, Hsu HC, Chen YC, et al. Association between sequence variant of c. 553 G > T in the apolipoprotein A5 gene and metabolic syndrome, insulin resistance, and carotid atherosclerosis [J]. *Transl Res*, 2009, 154(3):133-141.
 - [7] Gonzales JC, Gordts PL, Foley EM, et al. Apolipoproteins E and AV mediate lipoprotein clearance by hepatic proteoglycans [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(6):2742-2751.
 - [8] Busaranogla M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 1999, 31(2):384.
 - [9] Wang M, Xie C, Cai RL, et al. Studies on antioxidant activities of breviscapine in the cell-free system [J]. *Am J Chin Med*, 2008, 36(6):1199-1207.

(收稿日期:2014-06-08 修回日期:2014-08-19)