



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

未合并易栓症的慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者的预后影响因素分析

郭婷婷^{1,2}, 谭江山^{1,2}, 胡崧^{1,2}, 吴艳^{1,2}, 高鑫^{1,2}, 华潞^{1,2}

【摘要】 背景 国内外目前尚缺乏未合并易栓症的慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (CTEPH) 患者预后影响因素的研究。目的 分析未合并易栓症的 CTEPH 患者预后的影响因素。方法 选取中国医学科学院阜外医院血栓性疾病诊治中心 2013 年 6 月—2019 年 6 月收治的未合并易栓症的 CTEPH 患者 279 例为研究对象。收集患者的一般资料、临床化验指标和右心导管检查结果、治疗情况。对所有患者进行电话或门诊随访。根据预后将患者分为存活组和死亡组。未合并易栓症的 CTEPH 患者预后的影响因素分析采用多因素 Cox 回归分析。结果 共纳入未合并易栓症的 CTEPH 患者 279 例, 随访时间为 1~84 个月, 中位随访时间为 24 个月, 删失 7 例 (2.5%), 最终纳入患者 272 例。随访结束时, 队列的总生存率为 91.2% (248/272)。死亡组出现症状到诊断时间长于存活组, 6 min 步行距离短于存活组 ($P < 0.05$)。死亡组 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、右心房压 (RAP)、肺血管阻力 (PVR) 高于存活组, 动脉血氧饱和度 (SaO₂)、混合静脉血氧饱和度 (SVO₂)、心指数 (CI) 低于存活组 ($P < 0.05$)。死亡组单独靶向药物治疗率高于存活组, 单独经皮肺血管成形术 (PTPA) 率、单独肺动脉血栓内膜剥脱术 (PEA) 率低于存活组 ($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示, SaO₂ $\geq 60\%$ [$HR=0.356, 95\%CI(0.139, 0.916)$]、血运重建 [$HR=0.089, 95\%CI(0.028, 0.279)$] 是未合并易栓症的 CTEPH 患者死亡的保护因素, 而出现症状到诊断时间 ≥ 25 个月 [$HR=1.009, 95\%CI(1.002, 1.016)$] 是未合并易栓症的 CTEPH 患者死亡的危险因素 ($P < 0.05$)。结论 较高的 SaO₂ 和血运重建是未合并易栓症的 CTEPH 患者死亡的保护因素, 而出现症状到诊断时间延长是其死亡的危险因素, 早期诊断和积极的血运重建有望进一步改善未合并易栓症的 CTEPH 患者的长期预后。

【关键词】 肺动脉高压; 慢性血栓栓塞性肺动脉高压; 易栓症; 预后; 影响因素分析

【中图分类号】 R 541.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.087

郭婷婷, 谭江山, 胡崧, 等. 未合并易栓症的慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者的预后影响因素分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (5): 49-54. [www.syxnf.net]

GUO T T, TAN J S, HU S, et al. Prognostic influencing factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients without thrombophilia [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (5): 49-54.

Prognostic Influencing Factors of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients without Thrombophilia

GUO Tingting^{1,2}, TAN Jiangshan^{1,2}, HU Song^{1,2}, WU Yan^{1,2}, GAO Xin^{1,2}, HUA Lu^{1,2}

1. Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

2. Thrombosis Center, National Center for Cardiovascular Diseases/National Clinical Research Center of Cardiovascular Diseases/Fuwai Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100037, China

Corresponding author: HUA Lu, E-mail: hualu@fuwaihospital.org

GUO Tingting and TAN Jiangshan are co-first authors

【Abstract】 **Background** At present, there is a lack of research on prognostic influencing factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) patients without thrombophilia at home and abroad. **Objective** To analyze the prognostic influencing factors of CTEPH patients without thrombophilia. **Methods** A total of 279 CTEPH patients without thrombophilia admitted to Thrombosis Center, Fuwai Hospital, CAMS & PUMC from June 2013 to June 2019 were selected

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2017-I2M-3-003); 中国医学科学院阜外医院国家心血管疾病临床医学研究中心自主课题 (NCRC2020007) ——慢性血栓栓塞性肺高压 (CTEPH) 的优化介入治疗研究

1.100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 2.100037 北京市, 国家心血管病中心 国家心血管疾病临床医学研究中心 中国医学科学院阜外医院血栓性疾病诊治中心

通信作者: 华潞, E-mail: hualu@fuwaihospital.org

注: 郭婷婷和谭江山为共同第一作者

as the research objects. General information, clinical laboratory indexes, right heart catheterization results and treatment were collected. All patients were followed up by telephone or outpatient, and according to the prognosis, the patients were divided into survival group and death group. Multivariate Cox regression analysis was used to analyze the prognostic influencing factors of CTEPH patients without thrombophilia. **Results** A total of 279 CTEPH patients without thrombophilia were included. During the median follow-up of 24 months (1–84 months), 7 cases (2.5%) were lost to follow-up and 272 patients were finally included. At the end of follow-up, the overall survival rate of the cohort was 91.2% (248/272). The time from symptom to diagnosis of the death group was longer than that of the survival group, and the 6 min walking distance was shorter than that of the survival group ($P < 0.05$). N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), right atrial pressure (RAP) and pulmonary vascular resistance (PVR) in the death group were higher than those in the survival group, however, arterial oxygen saturation (SaO_2), mixed venous oxygen saturation (SVO_2) and cardiac index (CI) were lower than those in the survival group ($P < 0.05$). The rate of targeted drug therapy alone in the death group was higher than that in the survival group, and the rates of percutaneous transluminal pulmonary angioplasty (PTPA) and pulmonary endarterectomy (PEA) alone in the death group were lower than those in the survival group ($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that $\text{SaO}_2 \geq 60\%$ [$HR=0.356, 95\%CI(0.139, 0.916)$] and revascularization [$HR=0.089, 95\%CI(0.028, 0.279)$] were protective factors for death of CTEPH patients without thrombophilia, while the time from symptom to diagnosis ≥ 25 months [$HR=1.009, 95\%CI(1.002, 1.016)$] was a risk factor for death of CTEPH patients without thrombophilia ($P < 0.05$). **Conclusion** Higher SaO_2 and revascularization are protective factors for death of CTEPH patients without thrombophilia, while prolonged time from symptom to diagnosis is an independent risk factor for death of these patients. Early diagnosis and active revascularization are expected to further improve the long-term prognosis of CTEPH patients without thrombophilia.

【Key words】 Pulmonary arterial hypertension; Chronic thromboembolic pulmonary hypertension; Thrombophilia; Prognosis; Root cause analysis

慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)属于第四大类肺动脉高压^[1],是急性肺栓塞(acute pulmonary embolism, APE)的严重远期并发症,是由于肺动脉内血栓溶解不充分而发生机化和纤维化,并继发肺血管重构所致。研究显示,APE后3、6、12个月,慢性血栓的残存率分别高达48.0%、27.4%和18.2%^[2],其中高龄、有肺栓塞(pulmonary embolism, PE)病史、初始有大块血栓和抗凝延迟的患者慢性血栓残存风险更高^[3],而APE后6个月的残存血栓可明显增加CTEPH的发生风险^[4],若干预和治疗不及时,肺动脉压力进行性增高可引起或加重右心功能衰竭,患者预后极差^[5-7],5年生存率仅为10%~40%^[8]。亦有研究显示,性别、右心房压力和心脏指数是CTEPH患者常见的死亡预测因子^[9]。但上述研究既纳入了合并易栓症的CTEPH患者,也纳入了未合并易栓症的CTEPH患者,而国内外目前尚缺乏未合并易栓症的CTEPH患者预后影响因素的研究。因此,本研究旨在分析未合并易栓症的CTEPH患者的预后影响因素,以期早期发现高危患者,及时纠正可控的危险因素,改善患者预后。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取中国医学科学院阜外医院血栓性疾病诊治中心2013年6月—2019年6月收治的未合并易栓症的CTEPH患者279例为研究对象。纳入标准:

(1)经过3个月以上的规范化抗凝治疗;(2)存在慢

性血栓的影像学证据;(3)经右心导管检查,患者平均肺动脉压 ≥ 25 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);(4)符合欧洲心脏病协会发布的CTEPH诊断标准^[5]。排除标准:(1)合并遗传性易栓症患者;(2)合并抗磷脂综合征等已知的获得性易栓症患者;(3)患有肺血管炎和肺动脉肉瘤等其他类型肺血管病变患者。本研究获得中国医学科学院阜外医院伦理委员会批准,所有患者签署了知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 收集患者的一般资料,包括:

(1)人口学特征:性别、年龄、BMI、吸烟情况(包括从不吸烟、目前吸烟、目前戒烟)和饮酒情况(包括从不饮酒、目前饮酒、目前戒酒);(2)既往病史:深静脉血栓、PE;(3)合并症:冠状动脉疾病、糖尿病、高血压、慢性肾脏病、贫血、高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)、癌症;(4)其他指标:本院首次诊断CTEPH时的WHO心功能分级、出现症状到诊断时间、6 min步行距离。其中出现症状到诊断时间定义为患者首次发生胸闷、气促等CTEPH典型症状距离右心导管检查确诊的时间差。

1.2.2 临床化验指标和右心导管检查结果收集 收集患者于本院首次诊断CTEPH时的临床化验指标和右心导管检查结果,其中临床化验指标包括N末端脑钠肽前体(N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、动脉血氧饱和度(arterial oxygen saturation,

SaO₂), 右心导管检查结果包括右心房压(right atrial pressure, RAP)、肺动脉收缩压(systolic pulmonary artery pressure, SPAP)、肺动脉楔压(pulmonary artery wedge pressure, PAWP)、肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)、混合静脉血氧饱和度(mixed venous oxygen saturation, SVO₂)、心指数(cardiac index, CI)。

1.2.3 治疗情况 统计患者治疗情况, 包括单独靶向药物治疗和血运重建, 其中血运重建包括经皮肺血管成形术(percutaneous transluminal pulmonary angioplasty, PTPA)、肺动脉血栓内膜剥脱术(pulmonary endarterectomy, PEA)。

1.2.4 随访 对所有患者进行电话或门诊随访, 随访频率为至少1次/年, 随访截止日期为2019-09-30。根据预后将患者分为存活组和死亡组。

1.3 统计学方法 采用SPSS 24.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用Mann-Whitney U 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验或Fisher's确切概率法; 未合并易栓症的CTEPH患者预后影响因素分析采用多因素Cox回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

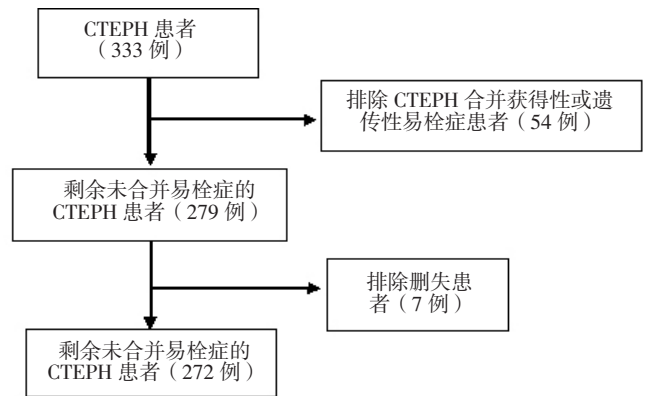
2 结果

2.1 一般情况 本研究具体纳入患者流程见图1。共纳入未合并易栓症的CTEPH患者279例, 随访时间为1~84个月, 中位随访时间为24个月, 删失7例(2.5%), 最终纳入患者272例。随访结束时, 队列的总生存概率为91.2%(248/272)。

2.2 两组一般资料比较 两组性别、年龄、BMI、吸烟情况、饮酒情况、深静脉血栓病史、PE病史和合并冠状动脉疾病、糖尿病、高血压、慢性肾脏病、贫血、HHcy、癌症者所占比例及WHO心功能III/IV级者所占比例比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 死亡组出现症状到诊断时间长于存活组, 6 min步行距离短于存活组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

2.3 两组临床化验指标和右心导管数据比较 死亡组NT-proBNP、RAP、PVR高于存活组, SaO₂、SVO₂、CI低于存活组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组SPAP、PAWP比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表2。

2.4 两组治疗情况比较 两组治疗情况比较, 差异有统计学意义($\chi^2=20.452, P < 0.001$); 其中死亡组单独靶向药物治疗率高于存活组, 单独PTPA率、单独PEA率低于存活组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。



注: CTEPH=慢性血栓栓塞性肺动脉高压

图1 纳入患者流程

Figure 1 Inclusion process of patients

2.5 未合并易栓症的CTEPH患者预后影响因素的多因素Cox回归分析 以表1~3中差异有统计学意义的指标(出现症状到诊断时间、6 min步行距离、NT-proBNP、SaO₂、RAP、PVR、SVO₂、CI、治疗情况)和既往研究^[10-11]中显示与预后相关的变量(性别、SPAP)为自变量, 患者预后为因变量, 赋值见表4,

表1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of clinical information between the two groups

| 项目 | 存活组 (n=248) | 死亡组 (n=24) | 检验统计量值 | P值 |
|---|-------------------|-------------------|---------------------|---------|
| 性别(男/女) | 129/119 | 12/12 | 0.036 | 0.850 |
| 年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) | 55.7 ± 12.6 | 56.7 ± 16.5 | -0.349 ^a | 0.727 |
| BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²) | 24.1 ± 3.2 | 22.9 ± 3.9 | 1.644 ^a | 0.101 |
| 吸烟情况[n(%)] | | | 0.417 | 0.812 |
| 从不吸烟 | 176 (71.0) | 17 (70.8) | | |
| 目前吸烟 | 32 (12.9) | 4 (16.7) | | |
| 目前戒烟 | 40 (16.1) | 3 (12.5) | | |
| 饮酒情况[n(%)] | | | 2.493 | 0.288 |
| 从不饮酒 | 210 (84.7) | 21 (87.5) | | |
| 目前饮酒 | 19 (7.7) | 0 | | |
| 目前戒烟 | 19 (7.7) | 3 (12.5) | | |
| 深静脉血栓[n(%)] | 6 (2.4) | 0 | - | 1.000 |
| PE[n(%)] | 17 (6.9) | 2 (8.3) | 0.022 | 0.882 |
| 冠状动脉疾病[n(%)] | 14 (5.6) | 3 (12.5) | 0.780 | 0.377 |
| 糖尿病[n(%)] | 8 (3.2) | 2 (8.3) | - | 0.217 |
| 高血压[n(%)] | 69 (27.8) | 5 (20.8) | 0.540 | 0.463 |
| 慢性肾脏病[n(%)] | 5 (2.0) | 2 (8.3) | - | 0.119 |
| 贫血[n(%)] | 86 (34.7) | 12 (50.0) | 2.229 | 0.135 |
| HHcy[n(%)] | 18 (7.3) | 5 (20.8) | 3.603 | 0.058 |
| 癌症[n(%)] | 1 (0.4) | 1 (4.2) | - | 0.169 |
| WHO心功能III/IV级[n(%)] | 157 (63.3) | 19 (79.2) | 2.410 | 0.121 |
| 出现症状到诊断时间[M(P ₂₅ , P ₇₅), 月] | 24.4 (10.6, 57.2) | 48.7 (26.3, 89.4) | -2.165 ^b | 0.030 |
| 6 min步行距离($\bar{x} \pm s$, m) | 388.2 ± 117.1 | 278.5 ± 121.8 | 4.367 ^a | < 0.001 |

注: ^a为 t 值, ^b为 u 值, 余检验统计量值为 χ^2 值; -为采用Fisher's确切概率法; PE=肺栓塞, HHcy=高同型半胱氨酸血症

表2 两组临床化验指标和右心导管数据比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of clinical laboratory indexes and right heart catheterization data between the two groups

| 项目 | 存活组 (n=248) | 死亡组 (n=24) | t 值 | P 值 |
|--|----------------|---------------|--------|---------|
| 临床化验指标 | | | | |
| NT-proBNP (μg/L) | 6.8 ± 1.4 | 7.4 ± 1.2 | -2.011 | 0.045 |
| SaO ₂ (%) | 89.9 ± 5.0 | 87.3 ± 5.0 | 2.456 | 0.015 |
| 右心导管数据 | | | | |
| RAP (mm Hg) | 7.9 ± 4.4 | 11.9 ± 6.8 | -4.077 | < 0.001 |
| SPAP (mm Hg) | 85.0 ± 22.6 | 93.0 ± 19.4 | -1.677 | 0.095 |
| PAWP (mm Hg) | 9.9 ± 2.9 | 10.5 ± 2.9 | -0.933 | 0.352 |
| PVR (Wood U) | 9.6 ± 4.2 | 12.5 ± 4.4 | -3.219 | 0.001 |
| SVO ₂ (%) | 62.3 ± 7.2 | 53.8 ± 11.0 | 5.210 | < 0.001 |
| CI [L·min ⁻¹ ·(m ²) ⁻¹] | 2.5 ± 0.6 | 2.2 ± 0.7 | 2.026 | 0.044 |

注: 1 mm Hg=0.133 kPa, NT-proBNP=N 末端脑钠肽前体, SaO₂= 动脉血氧饱和度, RAP= 右心房压, SPAP= 肺动脉收缩压, PAWP= 肺动脉楔压, PVR= 肺血管阻力, SVO₂= 混合静脉血氧饱和度, CI= 心指数

表3 两组治疗情况 [n (%)]

Table 3 Comparison of treatment between the two groups

| 组别 | 例数 | 单独靶向药物治疗 | 血运重建 | | |
|-----|-----|------------------------|-----------------------|----------------|----------|
| | | | 单独 PTPA | 单独 PEA | PTPA+PEA |
| 存活组 | 248 | 83 (34.5) | 93 (37.5) | 56 (22.6) | 16 (6.5) |
| 死亡组 | 24 | 19 (79.2) ^a | 4 (16.7) ^a | 0 ^a | 1 (4.2) |

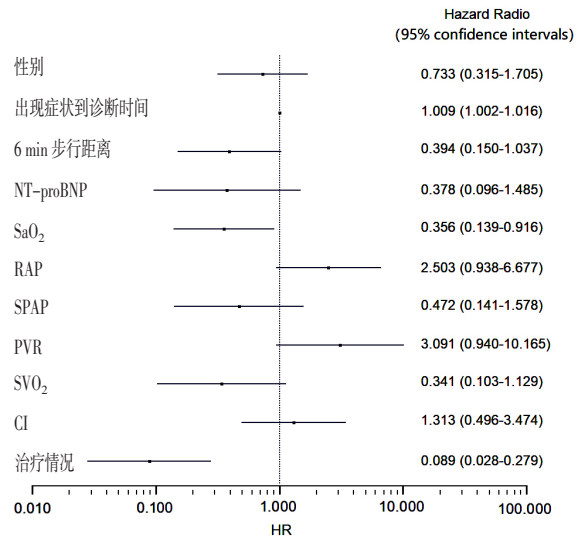
注: 与存活组比较, ^aP < 0.05; PTPA= 经皮肺血管成形术, PEA= 肺动脉血栓内膜剥脱术

表4 未合并易栓症的 CTEPH 患者预后影响因素的多因素 Cox 回归分析赋值表

Table 4 Variable assignment table of multivariate Cox regression analysis of influencing factors of prognosis in CTEPH patients without thrombophilia

| 变量 | 赋值 |
|--|--------------------|
| 性别 | 女=0, 男=1 |
| 出现症状到诊断时间(月) | < 25=0, ≥ 25=1 |
| 6 min 步行距离 (m) | < 450=0, ≥ 450=1 |
| NT-proBNP (μg/L) | < 500=0, ≥ 500=1 |
| SaO ₂ (%) | < 90=0, ≥ 90=1 |
| RAP (mm Hg) | < 8=0, ≥ 8=1 |
| SPAP (mm Hg) | < 85=0, ≥ 85=1 |
| PVR (Wood U) | < 12=0, ≥ 12=1 |
| SVO ₂ (%) | < 60=0, ≥ 60=1 |
| CI [L·min ⁻¹ ·(m ²) ⁻¹] | < 2.5=0, ≥ 2.5=1 |
| 治疗情况 | 单独靶向药物治疗=0, 血运重建=1 |
| 预后 | 存活=0, 死亡=1 |

进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示, SaO₂ ≥ 60%、血运重建是未合并易栓症的 CTEPH 患者死亡的保护因素, 而出现症状到诊断时间 ≥ 25 个月是未合并易栓症的 CTEPH 患者死亡的危险因素 (P < 0.05), 见表 5、图 2。



注: NT-proBNP=N 末端脑钠肽前体, SaO₂= 动脉血氧饱和度, RAP= 右心房压, SPAP= 肺动脉收缩压, PVR= 肺血管阻力, SVO₂= 混合静脉血氧饱和度, CI= 心指数

图2 未合并易栓症的 CTEPH 患者预后影响因素的森林图

Figure 2 Forest plot of influencing factors of prognosis in CTEPH patients without thrombophilia

表5 未合并易栓症的 CTEPH 患者预后影响因素的多因素 Cox 回归分析

Table 5 Multivariate Cox regression analysis of influencing factors of prognosis in CTEPH patients without thrombophilia

| 变量 | β | SE | Wald χ ² 值 | P 值 | HR 值 | 95%CI |
|------------------|--------|-------|-----------------------|---------|-------|-----------------|
| 性别 | -0.311 | 0.431 | 0.520 | 0.471 | 0.733 | (0.315, 1.705) |
| 出现症状到诊断时间 | 0.009 | 0.004 | 6.526 | 0.011 | 1.009 | (1.002, 1.016) |
| 6 min 步行距离 | -0.931 | 0.494 | 3.555 | 0.059 | 0.394 | (0.150, 1.037) |
| NT-proBNP | -0.973 | 0.698 | 1.941 | 0.164 | 0.378 | (0.096, 1.485) |
| SaO ₂ | -1.032 | 0.482 | 4.586 | 0.032 | 0.356 | (0.139, 0.916) |
| RAP | 0.917 | 0.501 | 3.357 | 0.067 | 2.503 | (0.938, 6.677) |
| SPAP | -0.751 | 0.616 | 1.487 | 0.223 | 0.472 | (0.141, 1.578) |
| PVR | 1.128 | 0.607 | 3.450 | 0.063 | 3.091 | (0.940, 10.165) |
| SVO ₂ | -1.075 | 0.610 | 3.101 | 0.078 | 0.341 | (0.103, 1.129) |
| CI | 0.272 | 0.497 | 0.300 | 0.584 | 1.313 | (0.496, 3.474) |
| 治疗情况 | -2.418 | 0.583 | 17.187 | < 0.001 | 0.089 | (0.028, 0.279) |

3 讨论

2004 年之前, CTEPH 一直被当作是一种罕见病^[12]。但 2004 年发表在《新英格兰杂志》上的一篇文章指出, 随着临床医师对 APE 认识的提高和重视程度的增加, 大量 APE 被诊断, 继而 CTEPH 患者数量大幅增加^[12]。但由于 CTEPH 患者的临床表现缺乏特异性, 出现症状到诊断时间的中位数长达 14.1 个月^[13]。本研究结果显示, 死亡组出现症状到诊断时间为 48.7 (26.3, 89.4) 个月, 长于存活组的 24.4 (10.6, 57.2) 个月, 两组出现症状到诊断时间均长于国际注册研究结果^[13], 提示

我国 CTEPH 的早期诊断能力有待进一步提高。但本研究两组出现症状到诊断时间均短于国内既往报道的 31 个月^[14], 同时本研究中有 64.7% (176/272) 的患者在确诊时 WHO 心功能分级为 III / IV 级, 低于此前报道的 77.7%^[14], 提示早诊断和早治疗患者的心功能状态更好, 有望进一步改善患者预后。

本研究结果显示, 未合并易栓症的 CTEPH 患者总生存率为 91.2% (248/272), 高于非靶向药物时代 CTEPH 患者的生存率^[15]。随着药物治疗的进展和 PEA、PTPA 的开展和普及, CTEPH 患者的预后明显改善^[16]。研究显示, PEA 或 PTPA 可改善患者长期预后, 但接受 PEA 的患者术后 1 年生存率和接受 PTPA 的患者术后 3、5 年生存率低于接受靶向药物治疗患者的生存率^[17], 推测出现上述结果的原因是该多中心研究中接受血运重建的患者比例仅为 23.9%, 而本研究中有 62.5% (170/272) 未合并易栓症的 CTEPH 患者进行了血运重建, 减少了组间偏倚引起的差异。

CTEPH 患者的血运重建包括 PTPA 和 PEA, 其中 PEA 可最大限度地缓解患者的临床症状, 多数患者的血流动力学指标接近甚至恢复参考范围^[13, 18-22]; 而 PTPA 作为 PEA 的重要补充, 可适用于不能行 PEA、PEA 后残存血栓或复发的 CTEPH 患者, 可明显改善患者的临床症状、6 min 步行距离、脑钠肽和血流动力学参数^[23], 也可明显改善患者预后^[24], 且并发症少^[25]。此外, 对于 CTEPH 患者, 尤其是合并肺水肿的患者, 通过高流量吸氧维持较高的 SaO₂ 水平是其重要治疗手段^[26]。本研究多因素 Cox 回归分析结果显示, SaO₂ ≥ 60%、血运重建是未合并易栓症的 CTEPH 患者死亡的保护因素, 与上述研究结果^[23-26]一致; 而出现症状到诊断时间 ≥ 25 个月是未合并易栓症的 CTEPH 患者死亡的危险因素。因此, 未合并易栓症的 CTEPH 患者的早期诊断, 可为患者提前提供手术或药物治疗的机会, 减少肺血管重构的发生, 改善预后。

本研究虽为单中心研究, 但纳入的患者分布于全国各地, 且研究终点事件是死亡, 患者预后的影响因素分析中纳入的均是客观指标, 可在一定程度上减小本研究的偏倚, 从而保证结果的可靠性。

综上所述, SaO₂ ≥ 60%、血运重建是未合并易栓症的 CTEPH 患者死亡的保护因素, 而出现症状到诊断时间 ≥ 25 个月是未合并易栓症的 CTEPH 患者死亡的危险因素。尽早诊断和积极的治疗 (包括提高 SaO₂ 和积极的血运重建) 有望改善未合并易栓症的 CTEPH 患者预后。

作者贡献: 华潞进行文章的构思与设计、研究的实施与可行性分析、论文的修订, 并对文章整体负责、监督管理; 吴艳、高鑫、华潞负责文章的质量控制及审校;

郭婷婷、谭江山进行数据收集、结果的分析与解释, 撰写论文; 郭婷婷、谭江山、胡崧进行数据整理; 谭江山、胡崧进行统计学处理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] IKEDA N. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2020, 35 (2): 130-141. DOI: 10.1007/s12928-019-00637-2.
- [2] KORKMAZ A, OZLU T, OZSU S, et al. Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2012, 18 (3): 281-288. DOI: 10.1177/1076029611431956.
- [3] FERNANDES T, PLANQUETTE B, SANCHEZ O, et al. From acute to chronic thromboembolic disease [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, 13 (Suppl 3): S207-214. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201509-619AS.
- [4] ALBANI S, BIONDI F, STOLFO D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): what do we know about it? A comprehensive review of the literature [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2019, 20 (4): 159-168. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000774.
- [5] GALIÈ N, HOEPER M M, HUMBERT M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30 (20): 2493-2537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp297.
- [6] PEPKE-ZABA J, GHOFRANI H A, HOEPER M M. Medical management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir Rev*, 2017, 26 (143): 160107. DOI: 10.1183/16000617.0107-2016.
- [7] INAMI T, KATAOKA M, ISHIGURO H, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension with severe right heart failure [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189 (11): 1437-1439. DOI: 10.1164/rccm.201312-2254LE.
- [8] SISTA A K, KLOK F A. Late outcomes of pulmonary embolism: The post-PE syndrome [J]. *Thromb Res*, 2018, 164: 157-162. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.06.017.
- [9] ESCRIBANO-SUBIAS P, BLANCO I, LÓPEZ-MESEGUER M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry [J]. *Eur Respir J*, 2012, 40 (3): 596-603. DOI: 10.1183/09031936.00101211.
- [10] CHEMLA D, HUMBERT M, SITBON O, et al. Systolic and mean pulmonary artery pressures: are they interchangeable in patients with pulmonary hypertension? [J]. *Chest*, 2015, 147 (4): 943-950. DOI: 10.1378/chest.14-1755.

- [11] BARCO S, KLOK F A, KONSTANTINIDES S V, et al. Sex-specific differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Results from the European CTEPH registry [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18 (1) : 151-161. DOI: 10.1111/jth.14629.
- [12] LANG I M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension——not so rare after all [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350 (22) : 2236-2238. DOI: 10.1056/NEJMp048088.
- [13] 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
- [14] 谢万木, 王静, 张帅, 等. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者的临床特征 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99 (44) : 3461-3465. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.44.003.
- XIE W M, WANG J, ZHANG S, et al. Clinical characteristics of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Natl Med J China*, 2019, 99 (44) : 3461-3465. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.44.003.
- [15] LEWCZUK J, PISZKO P, JAGAS J, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism [J]. *Chest*, 2001, 119 (3) : 818-823. DOI: 10.1378/chest.119.3.818.
- [16] TANABE N, KAWAKAMI T, SATOH T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review [J]. *Respir Investig*, 2018, 56 (4) : 332-341. DOI: 10.1016/j.resinv.2018.03.004.
- [17] DENG L M, QUAN R L, YANG Y H, et al. Characteristics and long-term survival of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension in China [J]. *Respirology*, 2021, 26 (2) : 196-203. DOI: 10.1111/resp.13947.
- [18] JAÏS X, D' ARMINI A M, JANSA P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension), a randomized, placebo-controlled trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52 (25) : 2127-2134. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.059.
- [19] FEDULLO P, KERR K M, KIM N H, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183 (12) : 1605-1613. DOI: 10.1164/rccm.201011-1854CI.
- [20] MADANI M M, AUGER W R, PRETORIUS V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2, 700 patients [J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94 (1) : 97-103. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.004.
- [21] 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. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.024.
- [22] RAHNAVARDI M, YAN T D, CAO C, et al. Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 17 (5) : 435-445. DOI: 10.5761/atcs.0a.10.01653.
- [23] OGO T, FUKUDA T, TSUJI A, et al. Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed tomography [J]. *Eur J Radiol*, 2017, 89 : 270-276. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.12.013.
- [24] OGAWA A, SATOH T, FUKUDA T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2017, 10 (11) : e004029. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004029.
- [25] OLSSON K M, WIEDENROTH C B, KAMP J C, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49 (6) : 1602409. DOI: 10.1183/13993003.02409-2016.
- [26] 吕朝阳, 龚娟妮, 高堃, 等. 经皮球囊肺动脉成形术在慢性血栓栓塞性肺动脉高压中的应用 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2019, 18 (6) : 599-602.
- LYU C Y, GONG J N, GAO K, et al. Percutaneous balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2019, 18 (6) : 599-602.

(收稿日期: 2021-01-18; 修回日期: 2021-03-18)

(本文编辑: 崔丽红)