

慢性血栓栓塞性肺动脉高压的影像学研究进展

周帆 综述 张龙江 审核

【摘要】 慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH)是一种可危及生命的肺动脉栓塞并发症,是唯一可通过手术治疗达到痊愈效果的肺动脉高压类型。影像学检查对CTEPH的确诊、疾病严重程度判断以及指导治疗均具有重要意义。核素肺通气/灌注显像和CT肺动脉成像是目前最常用的检查方法。近年来,SPECT/CT融合显像技术和双能量CT的出现提高了周围型肺栓塞的检出率,在CTEPH的应用中具有广阔前景。MRI对CTEPH的诊断具有重要价值,且在右心功能评估方面有独特优势。本文就CTEPH的发病机制、临床特点及影像学研究进展进行综述。

【关键词】 慢性血栓栓塞性肺动脉高压;肺动脉成像;SPECT/CT融合显像;体层摄影术,X线计算机;磁共振成像

【中图分类号】 R563.5; R814.42; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)09-0850-03

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.09.012

慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension,CTEPH)是以肺动脉栓塞后血栓持续不溶、血栓机化以及炎症反应等介导的肺血管重塑所致肺血管阻力持续升高为特征的临床症候群,其发病率尚不明确,这可能与部分患者并无肺栓塞病史有关。国外相关报道显示,0.5%~3.8%的患者在急性肺栓塞后2~4年内会进展为有症状的CTEPH,有反复肺栓塞病史者发病率可增加至10%^[1,2],可见CTEPH并不罕见。CTEPH一旦发生,可进一步发展出现呼吸困难、右心衰竭,甚至死亡,若无及时的干预治疗,中位2~3年的生存率低至10%~20%^[3],自然预后和原发性肺动脉高压一样差。但与其他类型肺动脉高压不同的是,部分CTEPH患者可通过肺动脉内膜切除术达到治愈的效果,因此早期明确诊断非常重要。由于CTEPH患者症状和体征缺乏特异性,在疾病早期很容易漏诊、误诊^[4],目前诊断和治疗很大程度上依赖影像学检查。本文就CTEPH的发病机制、临床特点,尤其是近年来影像学研究的进展做一综述。

发病机制

CTEPH的发病机制尚不完全明确,可能的病因主要分为两个方面:一次或反复多次的肺动脉栓塞是最主要的病因,栓子以静脉血栓为主,同时可伴有原位血栓的形成;栓塞后凝血及纤溶系统异常引起的血栓持续不溶或不完全溶解以及血栓的机化导致肺血管阻力持续升高、血流灌注异常、肺通气/血流比失衡。另一方面,CTEPH患者的肺动脉压力改变常与其栓塞程度不一致,且部分患者行肺动脉内膜切除术后仍有肺动脉压力持续升高,这可能与肺血管重塑有关,感染、免疫、炎症反应等是促进血管重塑的重要机制^[5,6]。

临床特点

CTEPH病程早期临床症状及体征缺乏特异性,容易导致诊断延迟。随着病程的进展,典型的CTEPH患者可在一次或反复多次肺栓塞后出现进行性加重的劳累性呼吸困难、咯血、伴或不伴有疲劳、面色苍白、心悸、晕厥、水肿等右心功能衰竭症状。但有63%的CTEPH患者并无急性肺栓塞病史,这类患者临床表现与其他类型肺动脉高压类似,不易区分,为进行性

加重的劳累性呼吸困难、易疲劳等。CTEPH患者可出现的体征主要包括肺动脉瓣区S2亢进、三尖瓣反流所致的收缩期杂音以及右心功能衰竭引起的颈静脉怒张、水肿、腹水、发绀等,这些体征常较轻且并无特异性,也可见于其他类型肺动脉高压及各种心肺疾病。肺动脉阻塞区域血液湍流产生的血管杂音是CTEPH患者特有的体征,屏气时可闻及,多见于肺外带或肺下叶,此体征特异度较高,但仅见于10%的患者。因此查体结果虽有助于提示CTEPH,但不能确诊或排除CTEPH。

影像学检查

1. 肺通气/灌注显像

在肺通气/灌注显像(ventilation/perfusion scintigraphy, V/Q)图像上,CTEPH的典型表现为双侧多肺段或肺叶的灌注缺损以及与之不匹配的通气像,而其他类型肺动脉高压通常表现为正常或呈斑片状的亚段灌注缺损。肺通气/灌注显像检测CTEPH的敏感度较高,可作为排除CTEPH的初筛试验,正常的肺灌注显像图像基本可以排除CTEPH^[7];但对于肺通气成像配合困难以及合并慢性阻塞性肺疾病患者的应用受限,且其特异度不如CT肺动脉成像(CT pulmonary angiography, CTPA),任何可引起肺血流灌注障碍的疾病都可呈现类似的灌注缺损,如静脉闭塞性疾病、肺血管炎、肺肉瘤、先天性肺动脉狭窄、纵隔纤维化等。近年来,肺灌注SPECT/CT融合显像技术逐步应用于诊断肺栓塞,该技术将肺灌注平面图像与CT断层扫描所得的解剖学图像相融合,可有效解决肺段影像叠加的问题,能够对灌注异常区域进行准确定位,发现更多亚肺段及外周型肺栓塞,且辐射剂量低于CTPA^[8]。有前瞻性研究显示,呼吸门控技术应用于PET/CT可减少呼吸所致的运动伪影,相较于常规PET/CT以及SPECT/CT分辨力更高,对于基底部肺栓塞的检出更有优势^[9]。

2. CT肺动脉成像

CTPA是目前临床首选的CTEPH检查方法,能够多角度显示肺血管的结构,直接观察栓子的大小、形态、位置,同时可排除其他病因所致的肺动脉狭窄,如肺部肿瘤等。CTPA在CTEPH的确诊、病情严重程度判断、肺动脉内膜切除术可行性评估及预后判断中具有重要意义。

CTEPH的CTPA表现分为直接征象和间接征象。直接征象包括肺动脉管腔内充盈缺损(可为束状、网状或带状改变)和完全阻塞,部分可见血栓钙化。间接征象包括:①马赛克征。

作者单位:210002 南京军区南京总医院/南京大学医学院附属金陵医院医学影像科

作者简介:周帆(1992-)女,河南南阳人,硕士研究生,主要从事心血管影像学研究工作。

通讯作者:张龙江, E-mail: kevinzhlij@163.com

肺密度增高区与肺密度减低区夹杂相间,呈不规则的补丁状或地图状;②梗死灶。以胸膜为基底的楔形灶,可伴有胸膜增厚;③肺动脉高压征象。主要表现为肺动脉以及右心房、右心室扩张,室壁增厚,肺动脉主干扩张程度可评估肺动脉高压严重程度;④侧支循环形成。可见支气管动脉、膈下动脉、肋间动脉等侧支循环形成。

常规CTPA空间分辨率较低,对于肺动脉远端分支血管栓塞检出能力有限,尤其是慢性机化的栓子。近年来出现的双能量CT(dual energy CT, DECT)解决了外周性肺栓塞检出率低的难题,提高了CTPA诊断CTEPH的能力。DECT通过采集两种不同管电压的CT扫描数据,利用碘在两种能谱下的线性衰减系数的差异,获得碘在血管内的分布状况,从而评估肺的灌注信息。双能量肺灌注血容量软件(prefused blood volume, PBV)可提供3个系列图像,即解剖图像、碘图和两者的融合图像,能够在单次检查期间同时提供全肺的解剖形态和灌注功能信息,提高了肺栓塞尤其是亚段及更远端肺动脉分支血管栓塞的检出率。Tang等^[10]的动物实验证实DECT诊断CTEPH的符合率(62.4%~100.0%)高于核素扫描(42.7%~82.0%)。

CTPA有助于评估CTEPH的严重程度以及判断预后。CTPA图像上右心室与左心室内径之比(RV/LV) >1.0 可提示右心室功能障碍,提示患者短期预后差^[11]。CTPA图像上还可测定肺动脉栓塞指数以及脊柱空间隔角(科布角),但肺动脉栓塞指数与右心室功能呈弱相关,并不能反映CTEPH严重程度^[12]。科布角是胸骨中点与椎体棘突的连线与室间隔的夹角,该角可反映CTEPH患者的肺血管阻力,且不受年龄、身高、体重等的影响,但与右房压相关性较弱。Sugiura等^[13]的研究显示,320排CT可评估CTEPH患者的血流动力学异常,其检测肺叶动脉以及肺段动脉血流动力学改变的敏感度和特异度分别为97.0%、97.1%和85.8%、94.6%,并且可依据室间隔曲度判断肺动脉压力,显示疾病严重程度。此外,Meinel等^[14]的研究表明双能量CT的肺灌注血容量与平均肺动脉压、患者需入住重症病房等呈负相关,可用来评估CTEPH患者的病情严重程度。

CTEPH是唯一可通过肺动脉内膜切除术达到痊愈效果的肺动脉高压类型,但并非所有CTEPH患者都适合进行手术治疗。CTPA图像所示的栓子阻塞的位置及程度是评估手术可行性的依据,位于肺段以上的栓塞可手术处理,而周围性栓塞以及广泛的小动脉栓塞多无法行手术治疗。Grgic等^[15]的研究指出,利用CTPA所测得的中央肺动脉栓塞指数 $>29\%$ 提示可采用肺动脉内膜切除术进行治疗(敏感度和特异度分别为86.2%、79.0%),而肺动脉楔压、平均肺动脉压以及肺血管阻力均无法有效评估手术是否可行。最近的研究还显示利用双能量CT能提供肺动脉闭塞区域局部肺灌注的有用信息,包括侧支循环的情况,从而能够容易且有效地选择最佳的病变位置以进行肺动脉内膜切除术^[16]。

3. MRI

MRI以高对比度分辨率、无电离辐射、多序列成像为特点,可显示心肺形态及功能改变,对于CTEPH的确诊以及右心功能的评估具有重要价值,但因扫描时间长、价格昂贵以及扫描条件高等缺陷,目前临床上并不作为CTEPH的首选检查方法,只作为诊断CTEPH的一种替代性无创检查方法。

相比于CTPA,磁共振肺动脉成像无碘对比剂过敏风险,主要采用平扫和对比增强MR肺动脉成像。前者无需对比剂即可显示CTEPH患者肺动脉管腔内的充盈缺损以及完全阻塞等征象,但对于远端及小的栓子检出能力有限;对比增强MR肺动脉成像能够更加清晰地显示血管病变,区分血栓和肿瘤。有研究表明,三维对比增强MR肺动脉成像诊断CTEPH的敏感度为97%,与核素扫描的敏感度(96%)相当,高于CTPA(94%)^[17]。

此外,MRI可显示房室、瓣膜形态以及右心室功能异常。右心室功能与CTEPH患者病情严重程度、生存状况以及预后密切相关。心脏MRI是目前测量右心室容积和评估右心室功能最准确的方法,其测量右室容积采用的是基于Simpson原则的圆盘总和法,利用稳态自由进动序列图像手动描绘右室内膜轮廓^[18]。Rolf等^[19]提出右心导管插管术与心脏MRI相结合,可以量化分析右心室收缩功能与右心室后负荷,能够评估患者肺动脉内膜切除术后右心室功能恢复程度。

利用MRI还有助于检测肺动脉内膜切除术后的血流动力学变化。Han等^[20]发现在肺动脉内膜切除术后CTEPH患者的血流量明显改善;Schoenfeld等^[21]的研究显示肺动脉内膜切除术后肺血流量的改善主要发生在两肺下叶,且两肺下叶肺血流量改善的程度与患者运动能力改善相关,可反映手术成功与否。

4. 超声心动图

超声心动图(ultrasonic cardiogram, UCG)不能直接诊断CTEPH,常通过显示扩张的主肺动脉、右心房和右心室形态以及室壁运动状况等,提示早期肺动脉高压,并且能够定量评估右心室功能,有助于患者预后判断;该检查方法简单、无创、无电离辐射,可作为肺动脉内膜切除术后随访的首选检查方法。超声心动图的测量参数包括三尖瓣环收缩期峰值速度、右心室面积变化分数、右心室心肌做功指数以及三尖瓣环收缩期位移。相关研究证实三尖瓣环收缩期峰值速度、右心室面积变化分数以及右心室心肌做功指数与心脏MRI所测得的右心室射血分数之间呈正相关,可用于评估CTEPH患者右心室功能,但三尖瓣收缩期位移与右心室射血分数之间的关系仍存在争议,有待进一步研究^[22,23]。另有研究指出超声心动图测得的右心室收缩压联合CTPA测得的主肺动脉内径与主动脉内径比值,与右心导管检查术测得的肺动脉压力相关度较高(相关系数为0.74),可以更好地反映肺动脉高压的预后情况^[24]。

5. 有创检查

应用于CTEPH的有创检查方法包括肺动脉造影、右心导管插管术及纤维血管镜等,前两者常同时进行。肺动脉造影是传统确诊CTEPH的“金标准”,且可以评估手术的可行性及术后恢复状况。CTEPH肺动脉造影可表现为叶、段肺动脉及其以下分支血管的完全阻塞、杯口状充盈缺损、突然狭窄、血管内膜不规则等。因肺动脉造影为有创性检查,目前仅用于CTPA及V/Q显像均无法明确诊断CTEPH或需要手术治疗时与右心导管插管术联合进行,可排除肺静脉高压。右心导管插管术可准确测量肺动脉压,静息状态下平均肺动脉压 ≥ 25 mmHg或运动后 ≥ 30 mmHg,肺动脉楔压 ≤ 15 mmHg,肺血管阻力 > 2 WU,对CTEPH有确诊意义^[25]。纤维血管镜是一种微创检查方法,可获得血管内膜及血流情况的立体实时彩色图像,

CTEPH 镜下可见血管内壁粗糙、内膜斑块、管腔内条索或网状纤维,隧道样改变或部分再通,目前主要用于 CTEPH 患者的术前评估。

综上所述,CTEPH 发病机制复杂,临床症状及体征无特异性,极易漏诊。核素肺通气/灌注显像可作为初筛方法,SPECT/CT 融合技术提高了传统核素显像诊断 CTEPH 的特异性。CTPA 是目前 CTEPH 的首选检查手段,双能量 CT 的应用提高了 CTEPH 的检出率,在 CTEPH 的应用中有很好的前景。MRI 因其无创、无辐射、多序列成像等优点,对 CTEPH 的诊断也有重要价值。超声心动图可提示早期肺动脉高压,评估右心室功能,有助于预后判断及术后随访。合理应用这些技术对于 CTEPH 的诊断、病情评估以及术后随访具有非常重要的价值。

参考文献:

- [1] Berghaus TM, Barac M, von Scheidt W, et al. Echocardiographic evaluation for pulmonary hypertension after recurrent pulmonary embolism[J]. *Thromb Res*, 2011, 128(6): e144-147.
- [2] Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, et al. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism[J]. *Haematologica*, 2010, 95(6): 970-975.
- [3] Mehta S, Helmersen D, Provencher S, et al. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline[J]. *Can Respir J*, 2010, 17(6): 301-334.
- [4] Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2014, 130(6): 508-518.
- [5] Witkin AS, Channick RN. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the end result of pulmonary embolism[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2015, 17(8): 63.
- [6] Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding[J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(2): 462-468.
- [7] Somarouthu B, Abbara S, Kalva SP. Diagnosing deep vein thrombosis[J]. *Postgrad Med*, 2010, 122(2): 66-73.
- [8] Mazurek A, Dziuk M, Witkowska-Patena E, et al. The utility of hybrid SPECT/CT lung perfusion scintigraphy in pulmonary embolism diagnosis[J]. *Respiration*, 2015, 90(5): 393-401.
- [9] Callahan J, Hofman MS, Siva S, et al. High-resolution imaging of pulmonary ventilation and perfusion with ⁶⁸Ga-VQ respiratory gated (4-D) PET/CT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(2): 343-349.
- [10] Tang CX, Yang GF, Schoepf UJ, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of dual-energy computed tomography and single photon emission computed tomography in canines[J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(2): 498-506.
- [11] Dogan H, de Roos A, Geleijns J, et al. The role of computed tomography in the diagnosis of acute and chronic pulmonary embolism[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2015, 21(4): 307-316.
- [12] Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, et al. Prognostic role of embolic burden assessed at computed tomography angiography in patients with acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(12): 2092-2102.
- [13] Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, et al. Role of 320-slice CT imaging in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 2013, 143(4): 1070-1077.
- [14] Meinel FG, Graef A, Thierfelder KM, et al. Automated quantification of pulmonary perfused blood volume by dual-energy CTPA in chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Rofo*, 2014, 186(2): 151-156.
- [15] Grgic A, Miodek F, Schafers HJ, et al. Assessment of operability by means of CTPA and perfusion SPECT in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Acta Radiol*, 2016, 57(1): 33-40.
- [16] Shimokawahara H, Ijuin S, Sonoda K, et al. The value of lung perfused blood volume computed tomography in selecting the target lesions for the effective treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2014, 130(5): 448-449.
- [17] Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry[J]. *Thorax*, 2013, 68(7): 677-678.
- [18] Krishnamurthy R, Pednekar A, Cheong B, et al. High temporal resolution SSFP cine MRI for estimation of left ventricular diastolic parameters[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 31(4): 872-880.
- [19] Rolf A, Rixe J, Kim WK, et al. Right ventricular adaptation to pulmonary pressure load in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after successful pulmonary endarterectomy—a cardiovascular magnetic resonance study[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2014, 16(5): 96.
- [20] Han QJ, Contijoch F, Forfia PR, et al. Four-dimensional flow magnetic resonance imaging visualizes drastic changes in the blood flow in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary thromboendarterectomy[J]. *Eur Heart J*, 2016, Feb 27. pii: ehw064. [Epub ahead of print]
- [21] Schoenfeld C, Cebotari S, Hinrichs J, et al. MR Imaging-derived regional pulmonary parenchymal perfusion and cardiac function for monitoring patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after pulmonary endarterectomy[J]. *Radiology*, 2016, 279(3): 925-934.
- [22] Li YD, Wang YD, Zhai ZG, et al. Relationship between echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging-derived measures of right ventricular function in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Thromb Res*, 2015, 135(4): 602-606.
- [23] Yang T, Liang Y, Zhang Y, et al. Echocardiographic parameters in patients with pulmonary arterial hypertension: correlations with right ventricular ejection fraction derived from cardiac magnetic resonance and hemodynamics[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71276.
- [24] Devaraj A, Wells AU, Meister MG, et al. Detection of pulmonary hypertension with multidetector CT and echocardiography alone and in combination[J]. *Radiology*, 2010, 254(2): 609-616.
- [25] Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(4): 351-360.