

• 综述 •

慢性血栓栓塞性肺动脉高压机制研究进展

张晓宇 宋浩明综述 王乐民审校

【摘要】 慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)是急性肺栓塞(pulmonary embolism, PE)或肺动脉原位血栓形成的长期后果,由于种种原因血栓未溶解而持续存在,通过机化、纤维化造成肺动脉狭窄性重塑,从而引起肺动脉高压。CTEPH 的发病机制尚未完全阐明,目前认为,肺动脉内皮功能障碍、肺动脉血管重塑在 CTEPH 的进展中发挥了重要的作用。

【关键词】 肺动脉高压;血栓栓塞;慢性;血管重塑;炎症介质

传统观点认为,慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH)是急性肺栓塞(PE)的并发症,同属于静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)。但流行病学研究表明,仅有不到 50% 的 CTEPH 患者有明确的 VTE 史,且仅有 0.1%~4% 的 CTEPH 患者有急性 PE 史^[1,2]。近年的大规模临床研究证实,除 VTE 外,抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物、凝血因子Ⅲ(FⅢ)、磷脂蛋白 a、特定的疾病状态(如动-静脉分流、脾切除术后、慢性感染、恶性肿瘤、甲状腺替代治疗等)也是 CTEPH 重要的危险因素^[3,4]。因此,CTEPH 是一种多因素的疾病,PE 仅是其中的一个病因。

1 血栓栓塞及原位血栓形成

血栓栓塞目前仍被认为是 CTEPH 的主要机制。部分急性 PE 患者未能得到早期诊断和规范治疗,导致血栓没有完全溶解,肺动脉血流动力学恢复不完全;而附壁的陈旧血栓对血管长期慢性刺激,触发肺动脉原位血栓形成,造成肺动脉阻力进一步增加,最终导致 CTEPH 形成。

遗传性易栓症患者 VTE 发病率及复发率明显高于非基因缺陷者^[5],理论上遗传性易栓症的人群同样是 CTEPH 的高危人群,但临床研究未发现 CTEPH 有遗传性易栓因素。Wolf 等^[6]对 147 例 CTEPH 患者,99 例特发性肺动脉高压患

者及 100 名正常人作对照研究,发现 3 组的遗传性易栓因素(包括抗凝血酶Ⅲ、抗凝血蛋白 C、抗凝血蛋白 S 缺陷、FⅡ 或 FV Leiden 基因突变等)无明显差异;而抗心磷脂抗体阳性率 CTEPH 组(21.5%)明显高于特发性肺动脉高压组(9.5%)及正常对照组(1.3%),且 CTEPH 组抗心磷脂抗体常与狼疮抗凝物协同升高;而在特发性肺动脉高压中未见此现象。血清抗磷脂抗体是人体在血栓形成过程中产生的自身抗体,主要包括抗心磷脂抗体及狼疮抗凝物,对心磷脂、血小板膜磷脂及凝血系统中凝血酶原激活剂复合物磷脂具有交叉反应。另外,抗磷脂抗体通过抑制内皮产生和释放前列环素 I_2 (PGI_2)及纤溶酶原激活剂,使纤溶活性减低;还能抑制血栓调节素,使活化的蛋白 C 减少,进一步促进血栓形成。不断有研究证实抗心磷脂抗体与狼疮抗凝物协同升高所致的易栓倾向可能是 CTEPH 机制之一。

FⅢ是已被证实与 CTEPH 密切相关的因子,其血清水平升高提示血液处于高凝状态。Bonderman 等^[7]发现:41% 的 CTEPH 患者血浆 FⅢ>230IU/dl,同时伴有血管性血友病因子的升高。随着病情进展,FⅢ持续升高。应用抗凝药物或行肺动脉内膜环切术后,FⅢ水平无显著变化,提示 CTEPH 患者的 FⅢ升高有基因基础。

目前,纤溶系统在 CTEPH 发病机制中的作用尚无定论。早期研究提示,纤溶酶原激活物

作者单位:200065 上海,同济大学附属同济医院心内科

(plasminogen activator, PA)和纤溶酶原激活剂抑制物-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)之间的平衡在调节血管壁细胞外基质和平滑肌细胞移动中起重要作用。Morris 等^[8]报道,CTEPH 患者血纤维蛋白具有抗血浆纤维蛋白酶溶解的特性,这可能是促进急性 PE 向 CTEPH 进展的重要因素。另有研究表明,纤维蛋白原 A α 链 Thr312Ala 等位基因明显增加 CTEPH 风险^[9]。该等位基因参与调节纤维蛋白 α - α 链交联,已被证明可增加栓塞风险及纤溶抵抗。纤维蛋白原 A α 链 Thr312Ala 多态性可以解释 CTEPH 的血栓病因及急性 PE 后血栓持续存在的现象。他们推测部分深静脉血栓形成患者的股静脉及盆腔静脉的血栓机化、脱落,导致 PE。即使患者纤溶系统正常,也不足以完全溶解已经机化的栓子,最终导致栓塞性肺动脉高压。

2 肺血管重塑

动物模型及病理研究发现,肺血管床阻塞的程度往往与肺动脉压力的改变不一致,且在没有反复发生栓塞的情况下,肺动脉高压仍然进行性发展。另外,在无血栓栓塞的肺血管床也会出现与特发性肺动脉高压相类似的病理改变。因此,有学者认为,肺动脉内皮功能障碍、肺动脉血管重塑是 CTEPH 发病机制的重要环节。肺动脉内皮细胞在病理因素刺激下,细胞间隙增宽,使一些血清物质通过,激活内源性血管弹力酶,促使血管舒缩因子、炎症介质及血管源性生长因子释放。这些血管活性物质在 PE 早期引起肺动脉痉挛收缩;后期调控肺动脉内皮细胞、平滑肌细胞异常增殖,趋化白细胞浸润,促进细胞外基质的合成。肺血管平滑肌细胞表型改变,向内皮迁移,血管中层增厚,远端非肌性动脉肌化,肺血管狭窄性重塑^[10],尤其以肺小动脉为主。下面简要介绍主要的血管活性物质在 CTEPH 中可能的作用。

2.1 血管舒缩因子

在 PE 早期,血栓阻塞及局部炎症使肺血管内皮受损,血小板活化,释放出大量缩血管物质,如内皮素-1(ET-1)、血栓素 A₂(TXA₂)使肺血管收缩;而内源性舒血管物质一氧化氮(NO)、PGI₂

分泌减少。同时,反射性引起交感神经释放儿茶酚胺,导致广泛的肺小动脉收缩,肺动脉阻力急剧升高。

ET-1 和 NO 的平衡是维持正常血管张力的重要的因素。ET-1 是目前发现的最强的血管收缩因子,由肺动脉内皮细胞分泌,促进平滑肌细胞肥大、增生以及血小板聚集,而 NO 作用相反,两者拮抗,维持正常的肺动脉压力。肺动脉压力越高,血浆 ET-1 水平越高,从而可以说明 ET-1 在肺动脉高压形成中发挥重要作用。

PGI₂ 有舒张血管、抗血小板聚集、抗肺动脉内皮及血管平滑肌增殖作用,并利于 ET-1 的清除。TXA₂ 作用则相反。PE 后的肺血管内皮细胞功能障碍,破坏 TXA₂ 与 PGI₂ 的平衡,不能维持正常的血管张力,抗血栓作用减弱,加重 CTEPH 的病理生理过程。

2.2 血管源性生长因子

PE 后肺血管屏障功能障碍,使碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和血小板源性生长因子(PDGF)渗入肺血管平滑肌细胞外基质,促进平滑肌细胞增殖,参与肺血管重塑。Andrae 等^[11]发现 PDGF 促进肺血管平滑肌增殖,PDGF 受体拮抗剂可逆转肺血管重塑。缺氧促进肺血管壁 bFGF mRNA 表达增加,使局部旁分泌或自分泌 bFGF 增加,并通过缺氧诱导因子上调内皮细胞对 bFGF 的反应。还有证据表明 bFGF 通过自分泌方式诱导血管内皮生长因子(VEGF)产生,上调 VEGF 受体在内皮细胞中的表达,从而促进肺血管内皮细胞增殖^[12]。CTEPH 患者肺动脉内皮细胞中 VEGF 的过度表达,血小板中 VEGF 水平也升高。VEGF 是一种内皮细胞分裂素,通过与血管内皮细胞表面的特异性受体结合,促进成纤维细胞、内皮细胞的增殖,合成和分泌胶原等细胞外基质,促进血管形成。CTEPH 患者的肺动脉内皮细胞中 VEGF 过度表达,血小板中 VEGF 水平也升高,提示其可能在 CTEPH 肺血管重构中有一定作用。

2.3 炎症介质

炎症反应与反复血栓栓塞及肺血管重塑的关

系,近年来逐渐受到重视。栓塞后由于机械阻塞及血流剪切力的变化,启动了复杂的炎症反应。活化的血小板、受损的肺动脉内皮及浸润的白细胞释放炎症介质,如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、5-脂加氧酶等。这些炎症介质促进肺血管局部血栓形成,抑制血栓溶解,并参与肺血管重塑。MCP-1 主要由血管内皮细胞、平滑肌细胞和趋化至血管壁的巨噬细胞表达,具有趋化单核巨噬细胞、T 淋巴细胞的作用,在机体损伤、炎症修复方面起重要作用。张运剑等^[13]发现血浆 MCP-1 水平与 CTEPH 患者肺动脉压力正相关,提示 MCP-1 参与了 CTEPH 的肺血管重建过程。

3 展望

肺血管内皮功能障碍贯穿了 CTEPH 的整个病理生理过程,肺血管重塑是关键环节,是肺动脉高压研究中应重视的问题,对早期识别或延缓栓塞后肺动脉高压的产生和发展有重要临床意义。

参考文献

- [1] Meyer G, Planquette B, Sanchez O. Long-term outcome of pulmonary embolism [J]. *Curr Opin Hematol*, 2008, 15 (5):499-503.
- [2] Tapson, Humbert. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, 3(7):564-567.
- [3] Irene Lang, Kim Kerr. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Proceedings of the American thoracic society*, 2006, 3(7):568-570.
- [4] Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(2):325-331.
- [5] Brouwer JL, Lijfering WM, Ten Kate MK, et al. High long-term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(1):93-99.
- [6] Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2000, 15(2):395-399.
- [7] Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Thromb Haemost*, 2003, 90(3):372-376.
- [8] Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, et al. Fibrin derived from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is resistant to lysis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(11):1270-1275.
- [9] Suntharalingam J, Goldsmith K, van Marion V, et al. Fibrinogen Aalpha Thr312Ala polymorphism is associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(4):736-741.
- [10] Lang IM, Klepetko W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an updated review [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2008, 23(6):555-559.
- [11] Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine [J]. *Genes Dev*, 2008, 15, 22(10):1276-1312.
- [12] Tudor RM, Yun JH. Vascular endothelial growth factor of the lung: friend or foe[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, 8(3):255-260.
- [13] 张运剑, 陆慰萱, 夏国光, 等. 实验性大鼠肺血栓栓塞单核细胞趋化蛋白-1 和血小板源生长因子-B 表达的改变与肺血管重建[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2005, 4(5):365-368.

(收稿: 2009-03-03 修回: 2009-03-31)

(本文编辑: 丁媛媛)

(上接第 132 页)

- [24] Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, et al. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, 3(7):601-607.
- [25] Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(10):1122-1127.
- [26] 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 Suppl. S):73S-80S.

(收稿: 2009-03-20 修回: 2009-03-31)

(本文编辑: 丁媛媛)