

原发性肺动脉高压病因及发病机制研究进展

荆志成 王辰 程显声

原发性肺动脉高压(primary pulmonary hypertension, PPH)是一种少见的恶性肺血管疾病,其基本病理特点是肌型小肺动脉丛样病变,血管腔逐渐闭塞,肺动脉压进行性升高,若未及时诊断并积极准确干预,患者一般在出现症状后 2~3 年内死亡。目前发病机制并不清楚,而且由于缺乏理想的动物模型,其血管病变的分子病理及病理生理机制研究受到严重限制。但近年来对 PPH 的认识仍然有了长足的进步,本文即简要综述 PPH 的病因及发病机制方面的研究进展。

一、易感基因的筛选

美国国立卫生研究院最初登记的 187 例 PPH 患者中,家族性原发性肺动脉高压(familial primary pulmonary hypertension, FPPH)患者占 6%。虽然家族性与散发性 PPH,二者的病理学特点均为中层平滑肌增厚、内膜增生——丛样病变、原位血栓形成等,但 FPPH 患者无疑为筛选易感基因提供了极大的方便。

1997 年, Nichols 等通过对收集到家系进行连锁分析将 FPPH 易感基因定位于 2q31-33^[1]。2000 年 9 月,国际原发性肺动脉高压协作组 Lane 等发现骨形成蛋白 II 型受体(bone morphogenetic protein receptor II, BMPRII)的基因突变是部分西方白种人群 FPPH 的致病基因^[2],而且在至少 26% 的散发性 PPH 人群中也发现有此基因突变^[3]。这个突破性的结果极大鼓舞了 PPH 研究者,为 PPH 的基因诊断和治疗、发病机制的研究奠定了基础。

骨形成蛋白(Bone morphogenetic protein, BMP)是转移生长因子 β (TGF β)家族中最大一个具有激素活性的多肽亚族。目前认为 TGF β 具有调控组织修复、结缔组织生长、细胞因子(包括内皮素)的生成、离子通道的表达调控以及血管形成等重要作用,而 BMP 主要调控对胚胎发育、组织稳态等起关键作用的细胞功能,并可抑制血管平滑肌细胞增殖而且诱导其凋亡。其 II 型受体是 I 型受体的激活剂,二者结合在一起形成受体复合物,共同作用于一系列底物(主要为 Smad 蛋白质)来调控基因的转录,维持血管的稳态,所以目前推测 BMPRII 基因突变影响这个环节是 FPPH 与部分散发 PPH 患者发病的原因。虽然具体遗传病理学过程仍不清楚,但显然 BMPRII 基因突变为 PPH 的分子遗传学研究找到了突破口。

目前存在主要问题是只在部分家系中找到此突变,其原因尚在研究之中,而且对于其他人种群系比如我国汉族人群

来说,究竟有无此基因突变仍不十分明确。

二、危险因素的进一步认识

HIV 感染、右芬氟拉明等食欲抑制剂是散发 PPH 公认的两种危险因素,虽与 FPPH 的关系目前尚无系统研究,但已经观察到 FPPH 未发病成员在服用食欲抑制剂或感染 HIV 后很快便出现肺动脉高压^[4]。

已经发现食欲抑制剂和人类免疫缺陷病毒(HIV)感染引发 PPH 有一共同机制,即均通过抑制肺动脉平滑肌细胞的钾离子通道(Kv)使其功能缺陷而实现的。但食欲抑制剂还可通过刺激中枢及肺动脉平滑肌细胞中的 α_1 肾上腺素能受体引起肺动脉收缩,也是其致肺动脉高压的重要原因。

在 HIV 患者中,PPH 的发病率为 0.5%,远高于普通人群的 $1/2 \times 10^5$ ^[5,6]。有人回顾分析了 131 例 HIV 患者的肺动脉高压发生情况,认为 HIV 感染是 PPH 的独立危险因素,从确诊到肺动脉高压出现的平均时间为 33 个月,确诊为 PPH 后平均生存时间为 6 个月。这说明虽然 HIV 相关 PPH 的病理学表现与散发 PPH 相似,但病情重,发展速度快,预后相对更差。

1998 年 WHO 关于 PPH 的专题讨论会上并未将口服避孕药物和绝经后激素替代治疗列为 PPH 的危险因素,但有研究发现原本无临床表现的 FPPH 者在使用上述两种治疗后可在短时间内发展为 PPH,所以目前多数学者认为二者也可以列为 PPH 的危险因素^[9]。

“毒油综合征”描述的是 1981 年西班牙大约 20 000 人误食工业用印刷染料污染的菜籽油后出现的一系列临床症状,其中有一部分人发展为 PPH。研究表明这些患者与其他 PPH 患者类似,主要也是肺血管内皮受损。

三、免疫遗传学研究结果

一部分 PPH 患者有雷诺氏现象,而且抗核抗体及抗 Ku 氏抗体阳性,另外在红斑狼疮、硬皮病、免疫性甲状腺炎等免疫性疾病患者中肺动脉高压发生率很高,这都提示 PPH 患者免疫系统可能有问题,部分散发 PPH 患者的 HLA-II 型自身抗体阳性也支持这个假设。

但在 FPPH 家系中并未发现 PPH 与 HLA-II 型抗原有明显的相关性,虽然在 PPH 患者中可检测出 HLA 自身抗体,但出现的频率很低,只发现 PPH 与 HLA-DQ6、HLA-DQ7 及 HLA-DR1301/2(DR6 的亚型)有弱相关。目前将具有高泳动类蛋白(high mobility group, HMG)抗体的 PPH 患者定义为 HLA-DQ6,将具有组织纤溶酶原激活剂抗体的 PPH 患者定义为 HLA-DQ7,而将合并有 HIV 感染的 PPH 患者定义为 HLA-DR1301/2。最近有报道发现抗微纤维蛋白抗体在 PPH 患者

作者单位:100037,北京 中国医学科学院阜外心血管病医院内科(荆志成,程显声);首都医科大学附属北京朝阳医院北京呼吸疾病研究所(王辰)

中的阳性率很高,达 93%,但与 HLA-II 型抗原并无关联^[6]。而笔者也在 PPH 患者中发现抗网硬蛋白抗体阳性者^[7],但其机制有待进一步研究。

PPH 的免疫遗传学研究仍有很多工作要做,但随着 BMPRII 基因突变的发现,其与免疫介导的肺动脉高压之间有无关系,与 HLA-II 型抗原有无关联是亟需解决的问题。

四、肺动脉内皮细胞功能失调

血浆 von Willebrand 因子抗原水平是血管内皮细胞功能的一个标记物,有研究表明在 PPH 患者中其水平明显高于继发性肺动脉高压患者^[8]。另有研究证实 PPH 和继发性肺动脉高压的内皮增生的本质区别是前者为单克隆样增生,而后者如分流性先心病患者其肺血管内皮增生为多克隆样增生^[9],PPH 患者肺动脉内皮损害有其独特特点,是研究其发病机制的重要内容。

肺血管是全身脏器内血管系统中最复杂的一个血管系统,其中的内分泌功能也是较为特殊的一部分,肺血管收缩和舒张是由肺血管内皮分泌的收缩因子和舒张因子共同调控的,前者主要为血栓素 $A_2(TXA_2)$ 和内皮素 1(ET-1),后者主要是前列环素和一氧化氮(NO),内皮受损必将导致收缩和舒张因子失去平衡。

有研究发现,PPH 患者血浆中 TXA_2 代谢产物增加,而前列环素代谢产物减少, TXA_2 代谢产物还有刺激血小板聚集的作用。另有研究证实,PPH 患者内皮一氧化氮合酶表达明显降低,而 ET-1 及 ET 转换酶 1 的血浆水平及其在肺动脉内皮细胞内的表达明显升高。在野百合碱诱导的肺动脉高压的大鼠模型上,抑制 ET 受体可以降低肺动脉高压。以上这些研究均提示肺动脉内皮受损导致的血管舒缩因子失衡是 PPH 发病过程中的重要机制。

至于 PPH 患者肺动脉内皮增生呈单克隆样增生这点也是引起大家高度重视的问题,因为这意味着增殖的一族细胞起源于一个细胞,类似于肿瘤细胞的特点,而这种单克隆样增生的内皮细胞是形成小动脉内丛样病变的重要原因,所以有人推测 PPH 实际上是肺动脉内皮细胞瘤,与原癌基因有关^[9]。

五、血管壁平滑肌细胞钾离子通道缺陷

K^+ 通道是高度选择性的、允许 K^+ 跨膜转运的一种蛋白通道,共有 4 种 K^+ 通道,但对于肺动脉平滑肌细胞与肺动脉高压来说,电压门控的 K^+ 通道(K_V)是研究最多、结论最明确的一种。

K_V 对于维持膜电位以及调节细胞内游离 Ca^{2+} 浓度来说十分重要,如果抑制 K_V 会使细胞内钾离子积聚,导致膜电位升高而去极化,激活 L 型电压门控 Ca^{2+} 通道, Ca^{2+} 进入细胞内导致血管收缩并启动平滑肌细胞增殖,参与血管壁重构。

Rubin 等的研究证实 PPH 患者与继发性肺动脉高压患者相比,其肺动脉平滑肌细胞 K_V 明显受到抑制,从而细胞 Ca^{2+} 内流增多,使肺动脉收缩加强,平滑肌细胞增殖。

K_V 是一个拥有 9 个成员的大家族, $K_{V1} \sim K_{V9}$,基本都在肺动脉平滑肌细胞上保持开放,目前很难判断 K^+ 流自哪种

通道,但研究发现 PPH 患者肺动脉平滑肌细胞内 $K_{V1.5}$ mRNA 表达水平明显低于继发性肺动脉高压患者,而这种表达降低与 K_V 受抑制、膜去极化以及胞内 Ca^{2+} 浓度升高明显相关,故认为这在 PPH 发病机制中起重要作用^[10]。

前面提到服用食欲抑制剂右芬氟拉明可以使 PPH 发病率提高,现已证实其可抑制 $K_{V2.1}$ 的活性,这可能是该类药物引发 PPH 的机制。而 HIV 感染是通过蛋白激酶 C 依赖形式直接抑制 $K_{V1.3}$ 的表达来诱发血管收缩的,已经证实 $K_{V1.3}$ 是免疫抑制因子在 T 淋巴细胞上的重要作用靶点^[11]。

另外,因为 K_V 最终是通过 Ca^{2+} 通道发挥作用的,所以对 Ca^{2+} 通道也进行了较为详细的研究。目前已知在肺动脉平滑肌细胞上的 Ca^{2+} 通道也是电压依赖性的,其保持开放所需电压窗为 -40 ~ -15 mV。当 K_V 受抑制,内聚 K^+ 增多,膜电位达此阈值时, Ca^{2+} 通道开放, Ca^{2+} 内流而发挥两种作用:(1)肺动脉平滑肌收缩增强;(2)迅速(大约 50 ~ 300 毫秒)增加细胞核内 Ca^{2+} 浓度,促进处于细胞周期中静止期的细胞转入有丝分裂期,加快平滑肌细胞增殖。

一般情况下,肺动脉平滑肌细胞内游离 Ca^{2+} 是细胞肌浆网储存 Ca^{2+} 的 1/10 000 ~ 50 000,而 PPH 患者的这项比值较继发性肺动脉高压患者高 23%,这不但是 PPH 患者肺动脉高压进展速度快的重要原因,也是 PPH 患者使用大剂量 Ca^{2+} 通道拮抗剂更为有效的机制。

六、肺动脉重构

血管重构是心血管疾病的一个重要病理生理机制,对于 PPH 来说,肺动脉血管壁重构的研究也受到普遍关注。从病理学角度对 PPH 血管病变可以根据重构程度由轻到重分为 6 级,前 3 级为可逆性病变,后 3 级为不可逆性病变,所以阐明血管重构的分子病理过程,对于治疗 PPH 来说,有实际临床意义。

血管重构分两个内容:(1)实质细胞即内皮细胞和平滑肌细胞的增殖和凋亡及功能改变;(2)血管间质的改变,包括胶原、弹性蛋白的表达变化及基质金属蛋白酶(MMP)活性的变化。前面已经提到内皮细胞单克隆样增生与 Ca^{2+} 内流启动的平滑肌细胞增殖与肥厚有关,所以在此仅讨论间质成分的重构,尤其是 MMP 的活性变化。说明 PPH 的病理改变,肺动脉外膜的细胞外基质大量沉积是一个重要特点,主要是胶原蛋白、弹性蛋白、纤维连接蛋白、细胞粘合物等生成增加,使血管僵硬增加,弹性下降。另外,在 PPH 早期,内膜损害通过内皮素等因子刺激平滑肌细胞产生丝氨酸弹性蛋白酶,释放与基质结合的平滑肌细胞分裂素如成纤维细胞生长因子,并可激活 MMP 加强其他平滑肌细胞周围基质成分的降解,促进平滑肌细胞分裂和增殖,而 MMP 又可通过刺激细胞粘合物进一步导致平滑肌细胞的增殖,最终使血管壁重构。

MMP 在主动脉和冠状动脉壁病变中的作用是研究热点。有人研究发现抑制 MMP 可以明显降低 PPH 的肺动脉压力,进而又发现其不仅有调控血管重构的作用,还可以影响血小板功能、刺激血管收缩因子内皮素生成,并抑制内源性

血管扩张剂如 NO 的产生^[12]。所以 PPH 患者肺动脉重构机制很复杂, 有多个途径参与, 并从不同角度参与了 PPH 的整个病程。目前还有很多问题尚未阐明, 缺乏理想的动物模型及活检标本是限制研究进展的关键。

七、原位微血栓形成

血小板聚集并发小肺动脉内微小血栓形成在 PPH 发病机制过程中的作用目前并不十分肯定, 但有以下支持证据: (1) 尸检发现 PPH 患者小肺动脉内有广泛的微血栓形成, 这也是肺动脉压力进行性升高的原因; (2) 有研究证实 87% 的成人 PPH 患者和 79% 的儿童 PPH 患者的血小板聚集功能都不正常, 而持续前列环素治疗可使大部分患者得到纠正; (3) 抗凝治疗可明显改善 PPH 患者预后; (4) PPH 患者的血浆纤溶酶原激活剂的抑制剂活性明显增加, 尤其在肺内, 这提示 PPH 患者纤溶活性受损。以上各点均提示凝血系统功能改变是 PPH 发病机制中的一个环节, 但其启动机制需进一步阐明。

以上各种因素互相影响, 共同参与了 PPH 的发病机制, 但每个因素都尚有问题未获解决, 所以目前还无法完整衔接这些因素从而能总体把握 PPH 的分子病理学过程。尽管如此这些研究已经使我们在很大程度上深化了对 PPH 发病学的理解。

参 考 文 献

- Nichols WC, Koller DL, Slovis B, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *Nature Genetics*, 1997, 15: 277-280.
- KB, Machado RD, Pauculo MW, et al. The International PPH Consortium. Lane Heterozygous gemline mutations in BMPR2, encoding

- a TGF β receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nature genetics*, 2000, 26: 81-84.
- Thompson JR, Machado RD, Pauculo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with gemline mutations of the gene encoding BMPR II, a receptor member of the TGF β family. *J. Med. Genet*, 2000, 37: 741-745.
- Morse JH, Knowles JA. Genetics of primary pulmonary hypertension. *Progress Pediatric Cardiology*, 2001, 12: 271-278.
- Monroe DG, Jin DR, Sander MM. Estrogen opposes the apoptotic effects of bone morphogenetic protein 7 on tissue remodeling. *Mol Cell Biol*, 2000, 20: 4626-4634.
- Morse JH, Antohi S, Kasturi K et al. Fine specificity of anti-fibrillar I autoantibodies in primary pulmonary hypertension syndrome. *Scand J Immunol*, 2000, 51: 607-611.
- 荆志成, 韩志岩, 程显声, 等. 发现原发性肺动脉高压患者抗网硬蛋白抗体阳性一例. *中华内科杂志*, 2002, 41: 706.
- Jing ZC, Han ZY, Cheng XS, et al. A case report of primary pulmonary hypertension with antireticulin antibody positive. *Chin J Intern Med*, 2002, 41: 706.
- Lopes A, Maeda NY, Goncalves RC, et al. Endothelial cell dysfunction correlates differentially with survival in primary and secondary pulmonary hypertension. *AM Heart J*, 2000, 139: 618-623.
- Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, et al. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest*, 1998, 101: 927-934.
- Yuan XJ, Wang J, Juhaszova M, et al. Attenuated K⁺ channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. *Lancet*, 1998, 351: 726-727.
- Kalman K, Pennington MW, Lanigan MD, et al. Shk Dap22, a potent Kv1.3 specific immunosuppressive polypeptide. *J Biol Chem*, 1998, 273: 32697-32707.
- Fernandez-Patron C, Radomski M, Davidge S. Vascular matrix metalloproteinase 2 cleaves big endothelin 1 yielding a novel vasoconstrictor. *Circ Res*, 1999, 85: 906-911.

(收稿日期: 2002-05-17)

(本文编辑: 李群)

首届全国前列腺疾病综合诊治新进展学术研讨会征文通知

为了进一步提高我国前列腺疾病的综合治疗水平。中华医学会中华医学杂志编辑委员会决定于 2003 年 9 月在陕西省西安市召开首届全国前列腺疾病综合诊治新进展学术研讨会。现将征文通知如下。

一、征文内容

- 有关前列腺炎的早期诊断、鉴别诊断(包括临床、实验室、细胞学诊断等)的新经验、新方法、新技术以及各种类型前列腺炎的治疗新进展。
- 有关前列腺癌的早期诊断(包括临床特征、血清生化标志物、影像学、组织细胞学、分子生物学等)的新方法、新经验。
- 有关前列腺增生与前列腺癌临床治疗(包括手术、腔内治疗、射频、热疗、化疗、放疗、免疫疗法、高能聚焦超声、生

物治疗、内分泌治疗等)的新技术与新方法。

- 前列腺疾病与人类不育及性功能关系的研究进展。

二、征文要求

- 以上基础与临床研究内容均可总结成论文, 并未公开发表。请寄论文全文(3 500 字左右)及摘要(800 字以内)各 1 份, A4 纸小 4 号字打印, 加盖单位公章, 于 2003 年 5 月 20 日前, 寄北京东四西大街 42 号中华医学杂志编辑部陈新石收(邮政编码: 100710), 联系电话: 010 65249989-1351, 传真: 010-65273362。电子信箱: chenxinshi@263.net。请投稿者每篇文章同时寄 20 元审稿费。

- 所有入选论文将编入中华医学杂志编委会编写的《前列腺疾病诊治专集》, 参会者将获得国家级 I 类继续教育学分 10 分。