

高原性心脏病与肺血管结构重建的研究进展

李尚师, 李素芝, 郑必海

【关键词】 高原心脏病; 缺氧; 肺动脉高压; 肺血管; 结构重建

【中图分类号】 R 541 【文献标识码】 A

高原心脏病(high altitude heart disease, HAHD)是指正常人移居高原后,在长期低压缺氧环境下,引起肺小动脉功能性和器质性改变,出现缺氧性肺动脉高压、右心负荷性肥厚,最后导致右心功能不全,至晚期则可出现左室肥厚扩大、全心衰等^[1]。高原心脏病在国际慢性高原病诊断标准中又名“高原肺动脉高压”,由此可知缺氧性肺动脉高压(hypoxia induced pulmonary hypertension, HPH)在高原心脏病的发病中具有关键的作用。而缺氧性肺动脉高压以肺血管受累为起点,以右心衰竭、甚至全心衰竭为终点。目前认为,缺氧性肺动脉高压的发生机制非常复杂,常常不能以单一的机制来解释,而是涉及细胞、体液介质,甚至分子遗传等多个途径,其中早期低氧性肺血管收缩(hypoxic pulmonary vasoconstriction, HPV)、肺血管结构重建(pulmonary vascular structural remodelling, PVSR),是缺氧性肺动脉高压发生、发展的重要病理生理基础^[2]。作者通过文献复习,现就高原性心脏病与肺血管结构重建的研究进展进行综述。

1 高原性心脏病肺动脉高压的形成

高原性心脏病肺动脉高压形成的先决条件是肺功能和结构发生不可逆性改变。在高原地区,由于长期的低氧血症导致机体血流动力学、体液因子和血管结构的变化,使血管阻力增加,肺动脉血管结构重建,从而产生肺动脉高压。

1.1 血流动力学改变致肺血管阻力增加

根据 Poiseuille 定律,影响血管阻力的两个重要因素分别为血液黏稠度和血管管径与血液黏稠度成正比,与血管管径成反比。因此,缺氧相关的红细胞增多及其伴随的血液黏稠度增高,势必导致肺血管床阻抗的升高,从而促使肺动脉压力增高。久居高原人群血

液具有“浓、黏、聚、凝”等特点,尤其是高原性心脏病等慢性高原病患者,常伴有红细胞增多或高原红细胞增多症,具有血液高黏稠度的发病基础^[3],当血细胞比容超过0.55~0.60时,血液黏稠度即出现明显增加,血流阻力亦随之增加。动物实验证明,在过量表达重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rhEPO)的转基因大鼠实验中,单纯红细胞增多可以使活体产生明显的肺动脉高压^[4]。而反之,反复静脉放血或血液稀释后,则可明显降低实验动物的肺动脉压力^[5]。

1.2 血管舒缩因子等功能性因素改变致肺血管阻力增加

引起缺氧性肺血管收缩的原因很多。以往研究认为,低氧吸入是引起肺血管收缩的主导因素。而近年来的研究则认为,血管舒缩因子等体液因素在缺氧性肺血管收缩中亦占有非常重要的地位。高原地区,由于持续的低氧损伤可导致肺血管内皮细胞(endothelial cell, EC)的分泌功能出现紊乱,其合成与释放的血管舒缩因子比例失衡,且主要表现为舒血管因子减少,缩血管因子增加,从而导致肺血管的收缩反应明显增加。当缩血管因子增多到一定程度时,肺血管出现明显收缩,血管阻力显著增加,从而形成肺动脉高压。在引起肺血管收缩和血管阻力增加的一系列体液因子中,除花生四烯酸环氧化酶产物前列腺素、脂氧化酶产物白细胞三烯及5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)、血小板活化因子(platelet-activating factor, PAF)参与缺氧性肺血管收缩反应外。近年还发现,内皮源性血管舒缩因子[内皮细胞衍生收缩因子(endothelium derived contracting factor, EDCF)和内皮源性血管舒张因子(endothelium derived relaxing factor, EDRF)]在其中有着极其重要的作用。在内皮源性血管舒缩因子中,内皮素1(endothelin 1, ET-1)为内皮依赖性缩血管因子的主要代表,一氧化氮(nitric oxide, NO)则为

【作者单位】 400038 重庆,第三军医大学高原军事医学系(李尚师);
西藏军区总医院全军高山病防治中心(李素芝、郑必海)

【通讯作者】 李素芝, Tel: 0891-6858324

舒血管因子的主要代表。且一氧化氮具有舒张肺血管和抑制平滑肌增殖的作用,ET-1/NO比例一旦平衡失调,则将促进肺血管收缩和血管重建^[6],从而导致肺血管阻力增加,形成肺动脉高压。

1.3 肺血管结构重建等解剖学因素变化致肺血管阻力增加

在高原地区,由于慢性缺氧致使个体的肺血管收缩,肺血管壁张力增高,并因此刺激肺血管管壁增生、增厚^[7]。除此以外,在高原慢性缺氧过程中,长期的低氧刺激导致肺血管内皮功能出现紊乱,引发多种促血管内皮细胞生长因子出现不同程度的过度表达,引起肺血管收缩,从而出现血管内皮细胞的异常增殖。与此同时,在高原持续低氧刺激和各种因异常分泌而增多的血管内皮细胞生长因子作用下,肺肌型微动脉和细小动脉的平滑肌细胞萎缩或肥大,细胞间质增多,胶原纤维及内膜弹性纤维增生,非肌型微动脉肌化,结果导致血管壁增厚、硬化和管腔狭窄,继之出现血流阻力增大^[8]。另外,持续的缺氧损伤还可使无肌型动脉的周围细胞向平滑肌细胞转化,使动脉管腔出现狭窄^[9],从而导致肺血管阻力显著增加,形成肺动脉高压。以上因素主要通过肺血管结构的重建导致肺循环血流动力学障碍,引起肺血管阻力增加,为缺氧引起肺血管解剖因素的变化而致使肺血管阻力增加。

2 缺氧性肺动脉高压与肺血管结构重建

目前研究证实,缺氧性肺动脉高压肺血管结构重建是一系列复杂的细胞和分子机制导致的肺血管结构、功能的变化^[10]。在缺氧性肺动脉高压肺血管结构、功能的变化过程中,病变又分血管痉挛及血管结构重建两个阶段,其中前者为可逆性阶段,后者为不可逆性阶段^[11-12]。作者通过对各种相关研究的总结分析发现,引起缺氧性肺动脉高压肺血管结构重建的因素大致包括以下几个方面。

2.1 缺氧使肺血管壁细胞增殖

由于长期的低氧刺激,肺血管平滑肌细胞在缺氧条件下由收缩型向合成型转化,继而增生,使肺血管中膜明显增厚,非肌性小动脉肌化,导致管腔狭窄^[13-14]。有西方学者在对缺氧大鼠有关肺血管细胞增殖的研究中,用³H-胸腺嘧啶核苷(³H-TdR)掺入细胞的方法测得的标记指数(labeling index, LI)代表细胞的增殖水平,结果发现缺氧大鼠外膜成纤维细胞(fibroblast, FIB)的标记指数在缺氧第1天、第3天及1周以后分别为平原对照组的6倍、8倍和3倍左右;而缺氧大鼠肺血管内皮细胞、平滑肌细胞(smooth muscle cell,

SMC)的标记指数则显著低于成纤维细胞。同时,缺氧时大肺动脉外膜变硬,使大血管顺应性下降,限制了血管的舒张,内皮细胞和平滑肌细胞的增殖使阻力血管管腔变窄,增加了血流的阻力,使肺动脉压升高^[15]。

2.2 缺氧使肺血管内皮细胞功能紊乱

缺氧会导致肺血管内皮细胞损伤,引起肺血管内皮细胞功能紊乱,导致其异常分泌及表达多种内皮依赖性生物活性物质和各种生长因子。其中促血管内皮生长相关因子包括肝细胞生长因子(hepacyte growth factor, HGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等,扩血管和抗平滑肌细胞生长作用因子包括NO和前列环素(prostacyclin, PGI₂)等,收缩血管和促平滑肌细胞生长作用因子包括ET-1、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、血管紧张素II(angiotensin II, AT-II)及成纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor receptor, FGF)等。这些因子在肺血管内皮的合成与释放中出现紊乱,在血管内皮过度表达,继而引起肺血管收缩,并出现血管内皮细胞过度增殖,肺血管结构重建发生^[16-19]。其中ET-1为内皮依赖性缩血管因子的主要代表,一方面可直接作用于肺血管平滑肌细胞,使肺血管收缩;另一方面作为一种强烈的促进内皮细胞增殖的启动生长因子及推动生长因子,使肺血管平滑肌细胞增殖,导致血管壁的增生和狭窄,使肺血管阻力增加,促进肺动脉高压形成^[20]。

2.3 缺氧引起细胞外基质沉积

缺氧性肺动脉高压所致的肺血管结构变化不仅存在中层平滑肌细胞增生,而且存在结缔组织沉积和外膜成纤维细胞的增殖,其中沉积的结缔组织主要成分为胶原蛋白(collagen)和弹性蛋白(elastin)^[21-22]。胶原为肺血管壁中不可缺少的组成部分,能使细胞锚定,在细胞运动时,通过细胞的接触影响细胞的功能和行为,主要作用是维持肺血管的完整性。动物实验发现,肺动脉高压动物存在肺动脉壁内细胞外基质(extracellular matrix, ECM)堆积,尤其是弹性蛋白和胶原蛋白的降解减少、合成增多,是肺动脉血管顺应性降低和血管壁增厚的重要原因。有人应用博莱霉素诱发兔肺纤维化模型,结果表明,当兔肺动脉压升高3倍时,肺动脉壁内胶原合成增高5倍,降解率从正常的50%下降至10%左右,而外膜成纤维细胞数目则增加3倍。孙仁宇等^[23]研究亦发现,缺氧性肺动脉高压大鼠肺动脉中胶原含量明显升高。因此,缺氧性肺动脉高压时,ECM的沉积是肺血管结构重建的重要特

征^[21,24]。

3 肺血管结构重建在高原性心脏病发生、发展中的作用

虽然,目前关于高原缺氧性肺动脉高压的病理生理机制尚不完全清楚,但 Maggiorini 等^[24]认为,可能的发病机制为:低氧低压等起始刺激因子引起了肺血管结构重建,肺血管阻力增加,从而导致肺动脉压升高和右心功能不全或衰竭,发生高原性心脏病。这说明在高原地区缺氧性肺动脉高压是高原适应生理的重要环节,而显著的肺动脉高压又是各种高原病的重要发病机理(包括高原肺水肿、高原红细胞增多症、高原心脏病),是一种潜在的早期高原病。病情越重,肺动脉高压越明显,且这种由高原缺氧引起的缺氧性肺动脉高压将最终出现肺动脉结构重建这一特征性的病理表现。

人类肺动脉结构走向呈树样结构,树的较高一层为小动脉,树的终末部分为肺小动脉。平原健康人的小动脉存在一层环状平滑肌,肺小动脉则由单一弹性层构成。病理研究发现,世居高原人和移居高原人在肺动脉高压形成上有着不同的机理,移居高原人主要表现为非肌性小动脉出现肌化和肌性小动脉的肌层增厚,其最终结果是肺动脉树终末部分的肌化导致肺血管阻力增高和肺动脉压上升。因此推论,移居高原的成年人肺动脉高压的形成是在平原正常血管结构的基础上;而世居者很少发生高原性心脏病,可能与其保持其胎儿型肺血管结构有关。故肺动脉结构重建是高原移居者高原性心脏病的显著特征,并且肺动脉高压与肺动脉结构重建程度越重,高原性心脏病的病情越重。因此,高原缺氧引起的肺血管结构重建在高原性心脏病的发生、发展中有着重重要的作用。

参 考 文 献

[1] 张西洲. 高原心脏病 107 例分析[J]. 高原医学杂志, 2008, 18(3): 16-18

[2] 刘 婷, 李运成, 钱桂生, 等. 低氧肺动脉高压大鼠的肺动脉组织凋亡[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(6): 800-802

[3] 王新兰. 高原性心脏病心衰患者与分水岭脑梗死关系的分析[J]. 高原医学杂志, 2009, 19(3): 29-30

[4] Hasegawa J, Wagner KF, Karp D, *et al.* Altered pulmonary vascular reactivity in mice with excessive erythrocytosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004; 169(7): 829-835

[5] Janssens SP, Thompson CR, Spence CR, *et al.* Polycythemia and vascular remodeling in chronic hypoxia pulmonary hypertension in guinea pigs[J]. *J Appl Physiol*, 1991, 71(6): 2218-2223

[6] 李志斌. 慢性缺氧性肺动脉高压大鼠内皮依赖性舒缩因子的变化[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1998, 21(4): 249

[7] 包政权, 刘永梅, 胡进明, 等. 灯盏花素治疗高原低氧性肺动脉高压的临床分析[J]. 高原医学杂志, 2010, 20(2): 43-45

[8] 赵国强, 王丽娟, 李晓玲, 等. 高原性心脏病的彩色多普勒超声心动图诊断的特点和价值探讨[J]. 高原医学杂志, 2006, 16(2): 29-30

[9] 郑晓东, 朱大岭. 缺氧肺动脉高压发病机制研究进展: 15-LO/15-HETE 的作用[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(2): 157-160

[10] 钟小宁, 姚 龙. 肺血管重建在低氧性肺动脉高压中的作用及其机制[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2003, 2(4): 246-249

[11] 申 霖, 高 芬. 低氧性肺动脉高压肺血管重构中的细胞因子调控[J]. 社区医学杂志, 2011, 9(2): 43-45

[12] 王 红, 张永红, 李明霞. 缺氧性肺动脉高压发病机制研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(3): 227-230

[12] 桑 葵, 周 英, 李明霞. 缺氧性肺动脉高压新生大鼠肺血管重塑的研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(3): 210-214

[14] 彭文鸿, 毛宝龄, 王 萍. 慢性缺氧性肺动脉高压大鼠循环内皮细胞形态学变化[J]. 西南国防医药, 2008, 18(6): 812-813

[15] 彭公永, 胡国平, 周玉民, 等. 常压慢性持续缺氧大鼠肺动脉高压模型的建立[J]. 广东医学, 2011, 32(5): 573-574

[10] 刘 斌, 彭 军. 氧化应激和肺动脉高压血管重构[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(6): 539-542.

[17] 董 莉, 朱海萍, 李迅雷, 等. 5-羟基羧酸盐对低氧肺动脉高压大鼠肺血管重建的影响及其机制[J]. 温州医学院学报, 2010, 40(5): 445-449

[18] 杨海涛, 孙立红. 缺氧性肺动脉高压患者 NO 及 CGRP 的变化与意义[J]. 山东医药, 2011, 51(21): 49-50

[19] 颜玲娣, 潘雪峰, 董华进, 等. 新型 ETA 受体选择性拮抗剂 ETP-508 衍生物抗肺动脉高压作用的药理学及毒性的筛选研究[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(11): 1465-1469

[20] Xu MH, Gong YS, Su MS, *et al.* Absence of the adenosine A2A receptor confers pulmonary arterial hypertension and increased pulmonary vascular remodeling in mice[J]. *J Vasc Res*, 2011, 48(2): 171-183

[21] Estrada KD, Chesler NC. Collagen related gene and protein expression changes in the lung in response to chronic hypoxia[J]. *Biochem Model Mechanobiol*, 2009, 8(4): 263-272

[22] 孙仁宇, 严仪昭, 陈祥银, 等. 血管胶原代谢改变及其在大鼠低氧性肺动脉高压形成中的作用[J]. 基础医学与临床, 1993, 13(5): 45-49

[23] 岑维浚, 毛朝旭. 高原健康人和高原病患者肺血流动力学研究[J]. 中华内科杂志, 1998, 57(1): 40-42

[24] Maggiorini M, Léon-Velarde F. High-altitude pulmonary hypertension: A pathophysiological entity to different diseases[J]. *Eur Respir J*, 2003, 22(6): 1019-1025

(2012-04-24 收稿)