

肺动脉高压的血栓栓塞的机制

卞丛燕,徐卫亭,古小松

(苏州大学附属第二医院心血管内科,江苏 苏州 215006)

摘要:肺动脉高压是一种严重的临床疾病,常常并发血栓形成,其背后的机制可能与缺氧,内皮功能异常,炎症因子激活,血小板活化及凝血功能异常有关。本文拟探讨肺动脉高压患者的血栓形成机制,为临床治疗和预防肺动脉高压并发的血管栓塞提供理论依据。

关键词:肺动脉高压;栓塞;血栓

中图分类号:R543.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.09.009

文章编号:1006-1959(2019)09-0025-03

Mechanism of Thromboembolism in Pulmonary Arterial Hypertension

BIAN Cong-yan, XU Wei-ting, GU Xiao-song

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital, Suzhou University, Suzhou 215006, Jiangsu, China)

Abstract: Pulmonary arterial hypertension is a serious clinical disease, often complicated by thrombosis. The mechanism behind it may be related to hypoxia, endothelial dysfunction, inflammatory factor activation, platelet activation and coagulopathy. This article intends to explore the mechanism of thrombosis in patients with pulmonary arterial hypertension, and provide a theoretical basis for clinical treatment and prevention of pulmonary embolism complicated by pulmonary embolism.

Key words: Pulmonary arterial hypertension; Embolization; Thrombus

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是由多种已知或未知原因引起的肺动脉异常升高的一种病理生理状态,是一种严重的疾病,其特点是由于肺动脉远端不同程度的外膜、中膜和内膜重构导致肺动脉血管阻力逐渐增加^[1]。肺动脉高压本身并不是一种诊断,而仅仅是一种以静息平均肺动脉压 >25 mmHg 为特征的血流动力学状态,临床上有胸闷、气急、乏力、浮肿等多种表现。部分肺动脉高压患者伴有血栓事件的发生,WHO 称为慢性血栓性肺动脉高压 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)^[2],给社会和家庭带来沉重的负担。1984 年 Fuster 首次提出在 PAH 的发病机制中肺动脉血栓形成起重要作用^[3],该研究对 PAH 患者尸检发现 57% 符合原发性 PAH 标准的患者在尸检时出现血栓栓塞类型的改变。早期对 PAH 患者进行的几项病理学研究显示:大多数 PAH 患者存在血栓性病变^[4]。本文就 PAH 栓塞机制作一综述。

1 缺氧

PAH 与缺氧密切相关,如慢性阻塞性肺病患者缺氧和 PAH 互相促进,呼吸睡眠暂停患者反复发生低氧血症,PAH 发生率较高^[5],另外缺氧可以直接导致 PAH 的产生,Duluc L 等^[6]给小鼠 10% 低氧浓度下饲养两周,肺动脉压力明显增高。在 PAH 患者中,缺氧也是肺动脉血栓形成的重要危险因素。

缺氧可引起血液流变学许多参数的变化:红细胞压积增高,红细胞变形性变化,血红蛋白含量增

加,缺氧还可以进一步增加红细胞黏附到内皮或者内皮下组织,从而启动血栓形成^[7]。低氧可刺激肾脏产生红细胞生成素增多,刺激骨髓生成红细胞增多,导致红细胞压积增高,进一步使血液粘度增加^[8]。镰刀红细胞病患者的血液研究表明,缺氧可引起红细胞变形性降低,通过微循环能力下降,粘附性增加^[9]。良好的红细胞变形性可以顺利通过比其直径小的毛细血管,从而保证微循环的正常进行。红细胞变形性降低,影响微循环灌注,可使肺血管阻力增高,血流缓慢,形成血栓。因此,部分 PAH 患者由于缺氧导致血流动力学异常,增加血栓栓塞事件的发生。

2 内皮功能损伤

血管内皮功能异常时很多疾病发生和发展的机制,血管内皮是一个很活跃的内分泌代谢器官,其功能主要参与血管的形成、屏障功能、参与信息的传递和内分泌作用,调节血管舒张和收缩以及抗血栓等作用。肺血管内皮功能障碍是肺血管内皮细胞在病理因素下失去正常功能。典型主要表现为:内皮依赖性血管相关活性因子异常,内皮结构性受损及凝血异常,上述因素共同作用进一步导致血管收缩,肺血管重建,原位血栓形成等病理生理改变^[10]。内皮细胞通过释放内皮细胞因子如 NO,内皮素-1(ET-1)等作用与血管平滑肌细胞导致 PAH 的发生^[11]。

内皮功能异常是 PAH 患者血栓形成的病理机制之一,NO 是体内重要的血管内皮依赖舒张因子,是有效的体内舒张剂^[12]。在内皮细胞中,一氧化氮合成酶(NOS)催化 L-精氨酸,生成内源性 NO 和 L-瓜氨酸;通过激活鸟苷酸环化酶提高平滑肌细胞的环-磷酸鸟苷(C-GMP)水平使血管平滑肌张力松弛,达到发挥舒张血管的作用^[13]。NO 可以抑制血小板聚集和粘附于内皮细胞,防止血栓形成^[14],还可以

基金支持:苏州市卫生科技项目(编号:GWZX201503)

作者简介:卞丛燕(1983.11-),女,江苏盐城人,硕士研究生,主治医师,主要从事心血管病的诊治工作

通讯作者:古小松(1979.10-),男,安徽芜湖人,博士,副主任医师,副教授,主要从事冠心病介入诊疗工作

减少体内 ET-1 的生成^[15]。ET-1 是由内皮细胞产生的一种氨基酸多肽,被认为是缩血管最强的活性物质,能诱导肺动脉血管重构,PAH 的发生^[16],内皮功能异常会导致 ET-1 升高,产生促炎症,促进凝血异常,以及血栓形成^[17]。内皮依赖的血管功能受损导致 NO 分泌量减少,从而导致体内 ET-1 水平生成增多,血小板聚集,高凝状态的发生,易于肺动脉血栓形成。

3 血小板活化和凝血异常

正常的血栓形成过程包括内膜受到损伤时,内皮细胞发生变性、坏死脱落,内皮下的胶原纤维裸露,从而激活内源性凝血系统的Ⅻ因子,内源性凝血系统被激活。损伤的内膜可以释放组织凝血因子,激活外源性凝血系统。在内源性及外源性凝血系统启动的同时,受损伤的内膜变粗糙,使血小板易于聚集,主要黏附于裸露的胶原纤维上,形成血栓。因此,凝血因子的激活和血小板的聚集是血栓形成的两个重要部分。

GP IIb/Ⅲa 复合物(PAC-1)和 P 选择素是目前所知反映血小板活化和释放最特异的分子标志物。Srihirun S 等^[18]的研究表明,PAH 患者血小板表达 PAC-1 和 P 选择素明显高于正常对照组。P 选择素是内皮组织和血小板产生的糖蛋白,主要存在内皮细胞中棒管状小体和血小板的颗粒。经过激活后快速表达于血管内皮细胞表面,介导白细胞与活化血小板及内皮细胞的黏附,参与血栓的形成。Li XF 等^[19]研究表明,冠心病伴有 PAH 患者血浆 P 选择素浓度明显高于冠心病组患者以及正常对照组,而且 P 选择素基因多态性在 PAH 患者明显增加,Fayed MA 等^[19]在地中海贫血患者中,肺动脉压力与血浆 P 选择素成正相关。提示 P 选择素参与与肺动脉高压的形成与发展。因此肺动脉高压患者血栓风险可能与 PAC-1 及 P 选择素的诱导的血小板激活密切相关。

Fayed MA 等^[20]的研究还发现,PAH 患者抗凝血酶Ⅲ(antithrombin Ⅲ,ATⅢ)及血浆蛋白酶 C 浓度较对照组低。ATⅢ是作为血液中活性凝血因子的最重要的阻碍因子,控制着血液的凝固和纤维蛋白的溶解。ATⅢ是凝血酶及因子Ⅻα、Ⅺα、Ⅸα、Ⅹα 等含丝氨酸的蛋白酶的抑制剂。与凝血酶通过精氨酸-丝氨酸肽键相结合。形成 AT Ⅲ凝血酶复合物而使酶灭活,从而调节凝血过程。蛋白 C 是依赖维生素 K 合成的血浆糖蛋白。蛋白 C 激活后主要作用是使因子 V、Ⅷ灭活,减少纤溶酶原激活物的抑制物,同时抑制因子 X 结合于血小板膜磷脂。因而蛋白 C 具有抗凝和促纤溶作用。临床病例的真实报道显示 AT Ⅲ下降可以导致肺动脉血栓形成^[21],对慢性血栓栓

塞的肺动脉患者的人群调查分析显示,该部分患者存在 ATⅢ浓度降低,蛋白 C 缺乏和激活的蛋白 C 抵抗等现象^[22]。因此凝血功能异常也是肺动脉高压患者栓塞发生的机制之一。

4 炎症因子

在 PAH 的疾病的发生与发展过程中,与炎症因子的激活密切相关,包括 IL-1β,IL-6,IL-8,monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1),和 TNF-α 等^[23,24],TGF-β 调节肺动脉血管重构,导致肺动脉高压的发生^[25,26],Fu J 等^[27]等研究发现抑制炎症因子如 IL-8,MCP-1 等可以抑制 10 周龄 SD 大鼠的肺动脉重构和降低 PAH。IL-6 是一个多功能的促炎因子,在 PAH 患者明显升高,给小鼠 PAH 动物模型注射 IL-6 单克隆抗体明显降低肺动脉高压^[28]。因此炎症在 PAH 的形成与进展中有着重要作用。

炎症因子与血液的凝血功能及血栓形成密切相关,IL-1β 浓度升高可以促进深静脉血栓形成^[29],另外 IL-1β,IL-6 和 IL-8 因子的激活与血液的高凝状态密切相关,影响红细胞结构和形态病变,促进血小板聚集,从而血栓形成^[30]。在斑马鱼动物模型中可以观察到 IL-6,IL-8,MCP-1 浓度增加,导致血流速度降低,及高凝状态的发生^[31]。因此,炎症因子是 PAH 形成和发展的机制之一,同时也是 PAH 患者血栓形成的病理生理基础。

5 其他因素

PAH 形成因素很多,例如免疫因素,很多自身免疫性疾病可以伴有 PAH 的发生^[32,33],如结节病^[34],系统性硬化病^[35]等,而这些疾病都与内皮功能异常,炎症因子的激活密切相关,因此伴有 PAH 的同时可能存在凝血异常和血小板激活的病理基础,从而增加血栓形成的风险。

综上所述,PAH 患者发生栓塞风险较高,可能与缺氧,内皮功能异常,炎症因子激活,凝血功能异常及血小板活化等因素有关。探讨 PAH 患者发生血栓背后的机制,为临床治疗提供更充实的理论依据。

参考文献:

- [1]Leopold JA,Maron BA.Molecular Mechanisms of Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension[J].Int J Mol Sci,2016,17(5):761.
- [2]Yandrapalli S,Tariq S,Kumar J,et al.Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology,Diagnosis,and Management[J].Cardiol Rev,2018,26(2):62-72.
- [3]Fuster V,Steele PM,Edwards WD,et al.Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis[J].Circulation,1984,70(4):580-587.
- [4]Olschewski H,Rich S.Are anticoagulants still indicated in pulmonary arterial hypertension?[J].Pulmonary circulation,2018,8(4):2045894018807681.
- [5]Sarkar P,Mukherjee S,Chai-Coetzer CL,et al.The epidemiol-

- ogy of obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 34):S4189–S4200.
- [6] Duluc L, Ahmetaj-Shala B, Mitchell J, et al. Tipifarnib prevents development of hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(3):276–287.
- [7] Kim M, Alapan Y, Adhikari A, et al. Hypoxia-enhanced adhesion of red blood cells in microscale flow [J]. *Microcirculation*, 2017, 24(5):10.
- [8] Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors [J]. *Blood Rev*, 2013, 27(1):41–53.
- [9] Papageorgiou DP, Abidi SZ, Chang HY, et al. Simultaneous polymerization and adhesion under hypoxia in sickle cell disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(38):9473–9478.
- [10] Yu Q, Chan SY. Mitochondrial and Metabolic Drivers of Pulmonary Vascular Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017(967):373–383.
- [11] Gao Y, Chen T, Raj JU. Endothelial and Smooth Muscle Cell Interactions in the Pathobiology of Pulmonary Hypertension [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 54(4):451–460.
- [12] Alvarez RA, Miller MP, Hahn SA, et al. Targeting Pulmonary Endothelial Hemoglobin α Improves Nitric Oxide Signaling and Reverses Pulmonary Artery Endothelial Dysfunction [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 57(6):733–744.
- [13] Jaitovich A, Jourdain D. A Brief Overview of Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species Signaling in Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017(967):71–81.
- [14] Forte M, Conti V, Damato A, et al. Targeting Nitric Oxide with Natural Derived Compounds as a Therapeutic Strategy in Vascular Diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016 (2016): 7364138.
- [15] Chester AH, Yacoub MH, Moncada S. Nitric oxide and pulmonary arterial hypertension [J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2017, 2017(2):14.
- [16] Liu Q, Hu H, Hu T, et al. STVNa attenuates right ventricle hypertrophy and pulmonary artery remodeling in rats induced by transverse aortic constriction [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018 (101):371–378.
- [17] Joy NG, Mikeladze M, Younk LM, et al. Effects of equivalent sympathetic activation during hypoglycemia on endothelial function and pro-atherothrombotic balance in healthy individuals and obese standard treated type 2 diabetes [J]. *Metabolism*, 2016, 65 (12):1695–1705.
- [18] Srihirun S, Tanjararak N, Chuncharunee S, et al. Platelet hyperactivity in thalassemia patients with elevated tricuspid regurgitant velocity and the association with hemolysis [J]. *Thromb Res*, 2015, 135(1):121–126.
- [19] Li XF, Song CH, Sheng HZ, et al. P-selectin gene polymorphism associates with pulmonary hypertension in congenital heart disease [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6):7189–7195.
- [20] Fayed MA, Abdel-Hady HE, Hafez MM, et al. Study of platelet activation, hypercoagulable state, and the association with pulmonary hypertension in children with β -thalassemia [J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2018, 11(2):65–74.
- [21] Yamaguchi J, Hara N, Yamaguchi T, et al. Successful treatment of a massive pulmonary embolism using rivaroxaban in a patient with antithrombin III deficiency [J]. *J Cardiol Cases*, 2017, 16(5): 144–147.
- [22] D'Agostino C, Zonzin P, Enea I, et al. ANMCO Position Paper: long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism [J]. *Eur Heart J Suppl*, 2017, 19 (Suppl D):D309–D332.
- [23] Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, et al. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. *Circ Res*, 2014, 115(1):165–175.
- [24] Gupta N, Sahu A, Prabhakar A, et al. Triglyceride-to-High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Systemic Inflammation in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension [J]. *Med Sci Monit*, 2019(25):746–753.
- [25] Mickael CS, Graham BB. The Role of Type 2 Inflammation in Schistosoma-Induced Pulmonary Hypertension [J]. *Front Immunol*, 2019(10):27.
- [26] Tieleman B, Delcroix M, Belge C, et al. TGF β and BMPRII signalling pathways in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(3):703–716.
- [27] Fu J, Chen YF, Zhao X, et al. Targeted delivery of pulmonary arterial endothelial cells overexpressing interleukin-8 receptors attenuates monocrotaline-induced pulmonary vascular remodeling [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(7):1539–1547.
- [28] Hashimoto-Kataoka T, Hosen N, Sonobe T, et al. Interleukin-6/interleukin-21 signaling axis is critical in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(20):E2677–E2686.
- [29] Gupta N, Sahu A, Prabhakar A, et al. Activation of NLRP3 inflammasome complex potentiates venous thrombosis in response to hypoxia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114 (18):4763–4768.
- [30] Bester J, Pretorius E. Effects of IL-1 β , IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity [J]. *Sci Rep*, 2016 (6): 32188.
- [31] Duan J, Liang S, Yu Y, et al. Inflammation-coagulation response and thrombotic effects induced by silica nanoparticles in zebrafish embryos [J]. *Nanotoxicology*, 2018, 12(5):470–484.
- [32] van Uden D, Boomars K, Kool M. Dendritic Cell Subsets and Effector Function in Idiopathic and Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension [J]. *Front Immunol*, 2019:10–11.
- [33] Sweatt AJ, Hedlin HK, Balasubramanian V, et al. Discovery of Distinct Immune Phenotypes Using Machine Learning in Pulmonary Arterial Hypertension [J]. *Circ Res*, 2019, 124(6):904–919.
- [34] Duong H, Bonham CA. Sarcoidosis-associated Pulmonary Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment [J]. *Clin Pulm Med*, 2018, 25(2):52–60.
- [35] Odler B, Foris V, Gungl A, et al. Biomarkers for Pulmonary Vascular Remodeling in Systemic Sclerosis: A Pathophysiological Approach [J]. *Front Physiol*, 2018(9):587.

收稿日期:2019-2-10;修回日期:2019-2-25

编辑/肖婷婷