

肺动脉高压的肺血管病理研究进展

徐希奇 综述 赵红 荆志成 审校

【摘要】 近年来肺血管病理学的研究领域,尤其是肺静脉闭塞病和肺多发性毛细血管瘤病,取得了显著进展,因而美国胸科医师学院和欧洲心脏病协会于2003年制定了肺动脉高压的肺血管病理分类和诊断标准,进一步指导肺动脉高压的诊断和治疗。本文对最新的肺动脉高压病理学研究进展进行了回顾。

【关键词】 肺动脉高压;肺血管病理学;肺静脉闭塞病;肺多发性毛细血管瘤病

2003年以前临床上根据病因、临床表现和功能分级的不同将肺动脉高压分为原发性肺动脉高压(Primary Pulmonary Hypertension, PPH)和相关因素所致的肺动脉高压两种类型。2003年美国胸科医师学院(American College of Chest Physicians, ACCP)和欧洲心脏病协会(European Society of Cardiology, ESC)在最新的肺动脉高压诊断分类中将PVOD和PCH合并归入同一类直接累及肺动脉而导致肺动脉高压的疾病实体^[1,2],并制定了肺动脉高压的肺血管病理分类和诊断标准。肺动脉高压的诊断分类之所以发生如此大的变化,是由于近年来肺血管病理学研究领域取得明显进展:(1)不同类型肺动脉高压的肺动脉病变范围及程度均存在差异,并且肺静脉和肺小静脉有时也会发生内膜及外膜增厚甚至动脉硬化等病理改变^[3];(2)肺静脉闭塞病(Pulmonary Venous Occlusive Disease, PVOD)和肺多发性毛细血管瘤病(Pulmonary Capillary Hemangiomatosis, PCH)均存在广泛肺动脉病变、均可由HIV感染和食欲抑制剂等危险因素引起及均有家族性发病特点等^[4,5]。本文在此结合2003年ESC制定的肺动脉高压诊断和治疗指南对最新的肺动脉高压病理学研究进展进行回顾。

1 肺动脉高压的肺动脉病理分型特点

动脉型肺动脉高压即毛细血管前性肺动脉高压。

不同类型肺动脉高压的肺动脉组织病理检查均

可有下列病理学表现:肌型和弹性肺动脉中膜肥厚,弹性肺动脉扩张,内膜粥样硬化及右室壁肥厚等。由于各种病因导致的重度肺动脉高压均可有上述肺血管重构的病理学表现,因此对肺动脉高压分类诊断的参考价值有限。而且由于间质性肺疾病或肺部肿瘤等也可表现为以上病理改变,因此也没有特异性。

除了上述各种类型肺动脉高压共同的病理改变外,肺动脉组织病理学检查还可发现各级肺小叶前或小叶内动脉表现为缩窄型动脉病变和复合型动脉病变^[5],主要病理学特点如下。

1.1 缩窄型病变:缩窄型病变包括肺动脉内膜增厚、中膜平滑肌肥厚及外膜增厚。这种病理改变可能与肺动脉壁各层细胞的增殖和凋亡失衡有关。由于此种病理改变有弥漫性分布特点,可导致前列环素或NO等舒张因子合成减少而使舒张功能下降,或内皮素等收缩因子增多使血管过度收缩,从而对肺循环血流动力学产生严重影响。

内膜增厚又可分为三种类型:同心层状增厚、同心非层状增厚和不规则性增厚。内膜同心层状增厚的程度可因病变内膜的细胞成分和纤维成分不同而不同。超微结构及免疫组化观察证实,增厚内膜的细胞成分有成纤维细胞、肌成纤维细胞和平滑肌细胞等^[6]。有研究表明平滑肌细胞可能是由成纤维细胞转化而来^[7]。同心层状内膜增厚即所谓的肺动脉丛样病变和/或硬皮病样肺动脉病变。不规则性增厚和同心非层状增厚主要由成纤维细胞和结缔组织样基质构成。以往认为内膜增厚是血栓栓塞性肺动脉病变的病理学特点,现在认为内膜增厚是由于机械剪切力引起生长因子释放增多,内膜成纤维细胞局部增殖所致^[7]。

作者单位:100037 北京市,中国医学科学院 中国协和医科大学 阜外心血管病医院 病理与生理研究室(徐希奇、赵红);阜外心血管病医院 内科(荆志成)

通讯作者:赵红,阜外心血管病医院 病理与生理研究室

中膜肥厚:血管中膜厚度与血管横径比值增加。病理形态学改变有平滑肌细胞肥厚和增生,肌型肺动脉中膜结缔组织样基质和弹力纤维含量增加,非肌型肺小叶内动脉出现动脉化样改变等。但内膜明显增厚和进行性扩张性病变可引起肺动脉中层萎缩。

外膜增厚:由于常规组织学切片难以准确区分外膜与中膜的分界,因此诊断较困难。绝大多数肺动脉高压的肺血管外膜并不增厚,仅在新生儿持续性肺动脉高压中可观察到外膜增厚^[8]。

1.2 复合病变:复合病变包括丛样病变、扩张性病变和动脉炎性病变。肺血管复合病变可认为是重度肺动脉高压及快速进展型肺动脉高压重要的病理表现。

丛样病变:发生于肺小叶前动脉和小叶内动脉,由小管腔异常增殖所致,管腔内壁由肌成纤维细胞、平滑肌细胞和结缔组织样基质构成,当侵入血管外周结缔组织后可导致肺动脉扩张及动脉壁局部破坏。病理学检查经常可以在丛样病变中发现纤维素性血栓及血小板存在。丛样病变多发生于动脉分支处或闭塞肺动脉的远端^[9]。有研究提示肺动脉高压中肺血管丛样病变的发生率为 20 ~ 60%。结缔组织病相关性肺动脉高压发生丛样病变非常罕见,新生儿持续性肺动脉高压则不会发生。

不同类型肺动脉高压发生丛样病变的肺动脉也不同:先天性左向右分流性心脏病多累及外周直径为 100 ~ 200 μm 小动脉,而在特发性肺动脉高压 (Idiopathic Pulmonary Artery Hypertension, IPAH) 主要发生在直径 < 100 μm 的小动脉。丛样病变与血栓栓塞再通后的改变区分比较困难。丛样病变并不是特发性肺动脉高压的特征性改变,其它类型肺动脉高压甚至慢性血栓栓塞性肺动脉高压均可出现丛样病变。由于丛样病变中的内皮细胞表达内皮生长因子 (VEGF) 及其受体,因此目前认为特发性肺动脉高压的肺血管内皮自发性单克隆增殖是丛样病变的发生机制^[10]。最近研究证实特发性肺动脉高压丛样病变与 8 型人类疱疹病毒感染存在相关性^[11]。

扩张样病变:丛样病变远端肺动脉壁变薄,成静脉壁样改变。扩张样病变可导致肺出血,继之引起肺组织机化及纤维化。

单纯肺动脉炎:在肺动脉高压的肺血管病理中非常罕见,常与其它病理改变合并存在。肺动脉壁可发生纤维素样坏死,伴或不伴急性和慢性炎症细

胞浸润。

2 肺闭塞性静脉病变和肺微血管病变的病理特点

在最新病理学分型中,将“肺闭塞性静脉病变 (Pulmonary occlusive venopathy, POV)”取代以往的“肺静脉闭塞病 (PVOD),将“肺微血管病 (Pulmonary Microvasculopathy, PM)”取代以往的“肺毛细血管瘤病 (PCH)”。

PM 和 POV 的病理改变有许多共同点,肺实质均可表现为含铁血黄素沉着、纤维化、淋巴管扩张和水肿等,肺动脉也可出现内膜纤维化和中膜增厚等重构样改变。两者最主要的区别在于 PM 的静脉闭塞是由于毛细血管增殖引起,而 POV 则是由于内膜纤维化伴或不伴血管再通。

2.1 肺闭塞性静脉病变的病理特点:肺闭塞性静脉病变 (POV) 导致的肺动脉高压较为少见。POV 的临床诊断十分困难,绝大多数患者直到出现严重肺动脉高压时才考虑到此病的可能。尽管高分辨率 CT 检查可发现小叶中央区毛玻璃样改变、明显的间隔线、胸腔积液、纵隔淋巴结肿大等特征性改变^[12],但确诊仍要依靠组织病理学检查。POV 主要的病理特点是不同直径的肺小静脉和肺静脉发生广泛性、弥漫性闭塞样病变,病变成分由疏松结缔组织、肿胀的细胞及非细胞成分构成。POV 血管内膜增厚主要累及较小肺静脉,较大肺静脉几乎不受影响。闭塞的静脉腔既可完全阻塞,也可出现多条不规则管腔,提示血管可再通。肺静脉和肺小静脉中膜可因弹力纤维和平滑肌细胞增多而增厚,即所谓“静脉动脉化”。

一个非特异性但有价值的 POV 组织学特征是静脉壁或邻近肺泡的弹力纤维钙化。一旦出现弹力纤维钙化则有助于识别肺静脉,并可为病理医师区分 PVOD 及其它类型肺动脉高压提供诊断依据。另一个区分 POV 和慢性静脉压升高导致的被动性肺动脉高压组织学特点是钙化的弹力纤维层存在由外源物质刺激引起的巨细胞反应。这种病理改变也有助于肺移植后的间质性肺疾病或肺气肿等并发症的诊断。

POV 患者肺泡巨噬细胞、II 型上皮细胞的细胞浆以及肺间质内均有含铁血黄素沉着。新鲜出血及含铁血黄素沉着也可见于特发性肺含铁血黄素沉着症、已治愈的 Wegener's 肉芽肿和某些血管炎等疾

病。由于 POV/PM 肺泡内含铁血黄素含量非常高,并且其它类型肺动脉高压肺出血的发生率极低,因此通过对支气管肺泡灌洗液(BAL)中含铁血黄素进行定量分析也有助于诊断^[13]。POV 肺内毛细血管过度充盈、迂曲则与 PM 难以区分,可通过以下特点进行鉴别:POV 病变毛细血管主要位于肺泡间隔,而 PM)病变毛细血管则主要位于肺泡壁内外侧。

约 50% 中—重度中膜增厚、肺静脉动脉化的 POV 患者会发生肺动脉及肺细动脉结构重塑。肺间质尤其肺泡间隔可发生水肿,继续进展可导致间质纤维化。因此 POV 患者可并发间质性肺炎等间质性肺疾病,部分患者还可并发淋巴细胞浸润性间质性肺炎。目前尚未有 POV 发生丛样病变和纤维素样动脉炎的报道。

2.2 肺微血管病变(PM)的病理特点:PM 是另一种肺内局部毛细血管增殖性少见疾病,其发病机制目前尚不清楚。文献报道部分 PM 患者对 α -干扰素治疗有效,可能与抑制内皮增殖有关,认为其发病过程与肿瘤类似^[14]。有人则认为 PM 是由某些未知的刺激血管新生因素引起,导致病变血管在原有血管分布区域内浸润性生长所致。

PM 增殖的毛细血管可侵入肺间质、肺血管壁甚至气管壁^[15]。低倍镜观察示 PM 通常累及整个肺泡,呈斑片状分布,与肺淤血和肺间质病理改变相似。高倍镜检查可发现毛细血管呈弥漫性增殖样改变,并含有大量红细胞。网硬蛋白染色(reticulin staining)发现肺泡壁内外侧均存在毛细血管是 PM 的特征性表现,如果阳性则基本可确诊。Havlik 等人建议病变中的增殖毛细血管至少有两层结构方可确诊^[16]。细胞学检查可发现异常毛细血管内皮细胞核呈细长卵圆形、染色质疏松、胞浆混浊等改变。尽管毛细血管明显增殖,但有丝分裂相比较少见。另外异常增殖的毛细血管还可侵犯胸膜和淋巴结等处的神经外膜和神经组织。毛细血管增殖区域的显著特征是新鲜出血和吞噬大量含铁血黄素的巨噬细胞和 II 型肺泡上皮细胞共同导致含铁血黄素沉着。

应当注意的是,在临床病理和尸检病理报告中应谨慎使用“肺闭塞样静脉病变/肺微血管病变”这个术语,因为这个诊断名称非常容易与肺微血管病混淆。正确区分毛细血管扩张、迂曲样改变与毛细血管新生,阐明血管重构与生长因子的关系是未来分子病理学研究的范畴。另外重度二尖瓣狭窄也可出现相似的小血管病变,其它瓣膜疾病也可引起静

脉和毛细血管淤血伴或不伴增殖样改变。

3 POV、PM 与特发性肺动脉高压的关系

根据肺静脉和毛细血管的病理改变程度,目前公认 POV、POV 合并 PM 样病变及 PM 为病变连续发展过程中的不同阶段。肺移植或尸检时进行肺脏病理学检查比肺活检结果更为准确,对无明显原因的肺动脉高压应警惕是否为 POV 和 PM 所致,这一点至关重要,因为此类肺动脉高压禁忌应用血管活性药物治疗,否则可能导致致命性后果。目前鉴别 POV 和 PM 主要依赖病理形态学诊断。

尽管 POV 和 PM 的发病率较低(文献至今报道的病例不超过 200 例),但目前越来越认识到这两种疾病与肺动脉高压有关。其肺血管病理表现与部分特发性肺动脉高压相似,但与毛细血管前型肺动脉高压完全不同。毛细血管前型肺动脉高压的肺血管病理改变表现为内膜增厚、中膜肥厚、丛样病变等,并且对前列环素类药物反应良好。而 POV 和 PM 患者应用前列环素类药物有可能导致危及生命的肺水肿,因此将其与毛细血管前肺动脉高压鉴别十分重要。现在已发现部分 POV 患者的肺动脉也存在广泛病变,其病变程度与静脉基本相等,因此采用“肺血管闭塞病(Pulmonary Vascular Occlusive Disease)”这个诊断名称更为合适。

目前已经发现骨形成蛋白 II 型受体(BMPRII)信号传导通路异常在绝大多数家族性肺动脉高压和部分特发性肺动脉高压的发病机制中起重要作用^[17,18]。而 Runo JR 等人在一例 POV(PVOD)患者中也发现存在遗传性 BMPRII 基因突变^[19]。通过对此患者经开胸肺活检发现肺血管表现为明显的 POV 病理特点。有趣的是经依前列醇治疗后此患者病情明显改善并且稳定数年,这在 POV 中十分罕见。

4 ESC 制定的肺动脉高压肺血管病理分类标准(2003 年)^[20]

病理学检查有助于识别不同类型肺动脉高压的肺血管病变范围及形态学特点,对不同类型肺动脉高压尤其是 PVOD 和 PCH 的诊断起着十分重要的作用。1975 年 WHO 制定的肺动脉高压肺血管病理分类已不能满足当前临床工作的需要,为此我们将 2003 年 ESC 制定的肺动脉高压肺血管病理分型诊断标准总结(见附表),并与目前国内采用的 1975 年 WHO 肺血管病理分类标准进行对比^[21]。

总之,最新的肺动脉高压病理研究进展不仅要求对肺动脉高压的肺血管病理特点,尤其是 POV/PM 合并肺动脉高压时的肺动脉及肺静脉病理特点进行全面统一的描述,同时还应对不同类型的肺血管病变进行 BMPR2、BMPR I a、TIE-2 及血管生成素方面的研究,将有助于从病理学角度对肺动脉高压的肺血管病理进行分类,促进此领域研究的不断深入,也可为临床正确诊断和治疗提供客观依据。

参 考 文 献

1 Lewis J. Rubin. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension; ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2004,126:4S-6S.

2 Voelkel NF, Cool C. Pathology of pulmonary hypertension. *Cardiol Clin*,2004,22(3):343-351.

3 Pietra GG. The pathology of primary pulmonary hypertension. In: Rubin LJ, Rich S, editors. Primary Pulmonary Hypertension; Lung

Biology in Health and Disease. Vol 99. New York, NY: Marcel Dekker, 1997:19-61.

4 Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med*,2000,162:1964-1973.

5 Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, et al. Pulmonary venoocclusive disease caused by an inherited mutation in BMPR2. *Am J Respir Crit Care Med*,2003,167:889-894.

6 Fri MG, Kale VA, Stenmark KR. Mature vascular endothelium can give rise to smooth muscle cells via endothelial-mesenchymal transdifferentiation; in vitro analysis. *Circ Res*,2002,90:1189-1196.

7 Marc Humbert, Morrell NW, Stephen L et al. Cellular and Molecular Pathobiology of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(12):Suppl S:13-24.

8 Taira Y, Yamataka T, Miyazaki E. Adventitial changes in pulmonary vasculature in congenital diaphragmatic hernia complicated by pulmonary hypertension. *J Pediatr Surg*,1998,33(2):382-387.

9 Fishman AP. Changing concepts of the pulmonary plexiform lesion. *Physiol Res*,2000,49(5):485-492.

附表 肺动脉高压的肺血管病理分型及诊断标准 (ESC2003 年制定)

1. 肺动脉病变(肺小叶前动脉和小叶内动脉)	1975 年 WHO 诊断术语
亚类	
单纯中膜增厚型肺动脉病变	肺动脉丛样病变,1 级
中膜及内膜均增厚型肺动脉病变(细胞成分和纤维成分为主)	
同心层状结构	肺动脉丛样病变,2~3 级
不规则或同心非层状结构	肺栓塞样动脉病变
丛样改变和/或扩张样病变或动脉炎型肺动脉病变	肺动脉丛样病变,4~6 级
单纯动脉炎型肺动脉病变	无
1a. 肺动脉病变合并肺静脉-小静脉病变(细胞成分和/或纤维成分引起的内膜增厚,静脉肌性化)	
发生以下变化时应特别注意:	无
外膜增厚,血栓形成(新鲜血栓、机化血栓、血栓再通);动脉坏死或淋巴细胞-单核细胞样动脉炎;弹性动脉病变(内膜斑块纤维化或粥样硬化样改变,弹力层降解);支气管病变、含铁血黄素沉着、钙化、外源性栓塞、机化梗死区血管周围淋巴细胞浸润。	
2. 肺阻塞样静脉病变(可累及各级肺静脉和小肺静脉)伴或不伴动脉病变	PVOD
组织病理学特点:	
静脉病变:内膜增厚或闭塞(以细胞成分或纤维成分为主);闭塞静脉腔内纤维性间隔再通。	
外膜增厚(纤维化):静脉肌性化;铁、钙沉着伴异物样反应毛细血管损伤;毛细血管扩张并聚集成分;毛细血管瘤样改变	PCH
内膜病变:水肿;纤维化;含铁血黄素沉着;淋巴细胞浸润	
其它病变:淋巴管扩张;肺泡内出现含铁血黄素巨噬细胞;肺泡 II 型细胞增生	
3. 肺微血管病变伴或不伴动脉病变和/或静脉病变	
组织病理学特点:	
肺微血管病变:肺间质局部毛细血管增殖;肺静脉和小静脉壁内闭塞的毛细血管增殖肺静脉和小静脉内膜纤维化	
间质病变:水肿;纤维化;含铁血黄素沉着	
其它病变:淋巴管扩张;肺泡内出现含铁血黄素巨噬细胞;肺泡 II 型细胞增生	
4. 未分类	

- 10 Yeager ME, Halley GR, Golpon HA, et al. Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension. *Circ Res*, 2001, 88: e2-e11.
- 11 Cool CD, Rai PR, Yeager ME, et al. Expression of human herpesvirus 8 in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2003, 349 (12): 1113-1122.
- 12 Bartyk K, Bede O, Tiszlavicz L, et al. Pulmonary capillary haemangiomas in children and adolescents: report of a new case and a review of the literature. *Eur J Pediatr*, 2004, 163(12): 731-737.
- 13 Rabiller A, Humbert M, Sitbon O, et al. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool in pulmonary hypertension: occult alveolar hemorrhage is a common feature of pulmonary veno-occlusive disease (abstr). *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167: A276.
- 14 Almagro P, Julia J, Sanjaume M, et al. Pulmonary capillary hemangiomas associated with primary pulmonary hypertension: report of 2 new cases and review of 35 cases from the literature. *Medicine*, 2002, 81: 417-24.
- 15 Erbersdobler A, Niendorf A. Multifocal distribution of pulmonary capillary haemangiomas. *Histopathology*, 2002, 40: 88-91.
- 16 Havlik DM, Massie LW, Williams WL, et al. Pulmonary capillary hemangiomas-like foci. An autopsy study of 8 cases. *Am Clin Pathol*, 2000, 113: 655-662.
- 17 Zhicheng J, Lihe L, Zhiyan H, et al. Bone morphogenetic protein receptor-II mutation Arg491Trp causes malignant phenotype of familial primary pulmonary hypertension. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 315(4): 1033-1038.
- 18 Rindermann M, Grunig E, von Hippel A, et al. Primary pulmonary hypertension may be a heterogeneous disease with a second locus on chromosome 2q31. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(12): 2237-2244.
- 19 Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, et al. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in BMPR2. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167: 889-894.
- 20 Task Force members: Nazzareno Galie', Adam Torbicki, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*, 2004, 25: 2243-2278.
- 21 阮英茆. 肺血管病病理学. 见: 程显声主编. 肺血管疾病学. 北京: 北京医科大学 中国协和医科大学联合出版社, 1993. 49-54.

(收稿日期: 2006-06-09)