

## 肺血减少型先天性心脏病 远端肺血管发育不良的病理学研究现状

王安生 综述, 刘学刚 审校

[关键词] 心脏病, 先天性; Fallot 三联症; 三尖瓣闭锁; 肺动脉闭锁; 血管发育不良; 肺动脉; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 541.1 [文献标识码] A

肺血减少型先天性心脏病是指以肺血减少为特征的先天性心脏病, 约占先天性心脏病的 1/3。我国每年有 3~4 万肺血减少型先天性心脏病患儿出生, 包括 Fallot 三联症、三尖瓣闭锁、肺动脉闭锁和伴有肺动脉狭窄的其他复杂畸形。此类疾病行右心室流出道疏通术后, 大量的血液进入发育不良的肺血管, 常导致肺血管阻力增加、肺动脉高压、右心负荷增加、右心功能不全及灌注肺等, 这些改变一直困扰着这类患者手术的选择<sup>[1]</sup>。肺血管尤其是远端肺血管的发育情况是最重要的手术指征之一, 是选择外科手术方案及评估手术预后的重要指标<sup>[2-3]</sup>, 因此, 如何在术前更好地评估远端肺血管发育状况引起了学者们广泛重视<sup>[4]</sup>。本文就临床实验及制备动物模型探讨远端肺血管发育不良的相关调节机制的研究现状作一综述。

### 1 婴幼儿肺血管正常发育

胚胎期第 32 天时肺动脉分自第 6(肺)支气管弓, 每第 6 支弓动脉各发出 1 支供养肺芽间质动脉; 在第 40 天时, 左第 6 支气管弓增大, 其远端会形成动脉导管和左肺动脉的近端, 右第 6 支气管弓的远端和右背动脉的末梢部分均退化, 干动脉分离转化, 使肺动脉位于主动脉前方。肺动脉伴随气管、支气管发育, 与之一起分支, 并发出肺动脉副支供养邻近支气管血管树的肺泡, 在 16 周所有的腺泡前分支形成, 19~20 周肺动脉已经接近成人水平, 而副支早在 12 周时就已出现, 远早于外周腺泡的发育。在 20 周时, 主肺动脉出现弹力组织, 并逐渐增多, 在早期出现不成熟的肌细胞; 28 周时, 含肌组织的肺动脉延伸到终末细支气管, 但直到出生也不再进一步延伸<sup>[5]</sup>。

在正常肺血管分支的发育过程中, 左、右肺动脉以血管形成的方式生长, 而外周肺动脉从间充质组织中发生而来, 然后与左、右肺动脉连接。胎儿肺处于非通气状态, 肺泡未发育, 流经肺血管的血流量很少, 因此, 所有肺腺泡前肺动脉和肺静脉都在妊娠 16~17 周形成, 而腺泡内血管伴随着呼吸性气道在此之后同时发育。胎儿出生后, 呼吸和肺膨胀使肺阻力下降, 肺血流量增加, 肺泡和肺内血管床迅速发育。正常的肺组织在胎儿出生后为了适应血容量的增加, 产生额外的通路比扩张已经被灌注的血管更重要<sup>[6]</sup>, 出生后正常的肺血流量将促进肺细小动脉数目的增长, 从 4 个月到 3 岁, 肺细小动脉数目逐年增多。同时, 肺细小动脉也出现增生、

管腔扩大、管壁变薄等结构的变化。正常新生儿可见中度肺动脉中膜增厚; 出生 4 个月, 肺动脉的肌层厚度明显下降; 出生 18 个月, 肺动脉中膜的厚度即可达到成人水平<sup>[7]</sup>; 8~10 岁肺腺泡内肺小动脉才基本发育完成, 接近成人水平, 包括肌型、部分肌型和非肌型三种不同结构的血管段<sup>[8]</sup>。当患者有肺血减少型先天性心脏病时, 左、右肺动脉与肺细小动脉之间发育的关系也随之发生了变化, 但具体关系很少有报道<sup>[9]</sup>。

### 2 肺血减少型先天性心脏病患儿远端肺血管发育不良的病理变化

在圆锥部、动脉干、第 6 对主动脉弓、肺内动脉等发育过程中, 可能出现肺动脉瓣下(右室流出道)狭窄、肺动脉瓣异常(狭窄、数目异常、缺如)、肺动脉主干或分支狭窄(局限、多发)等畸形, 导致出生后自右心室外周肺动脉的前向血流减少或中断, 影响出生后肺细小动脉和肺泡的发育。此类先天性心脏病患儿分为不伴和伴有体-肺动脉侧支的肺血减少型复杂的先天性心脏病。

2.1 肺血减少型先天性心脏病患者不伴侧支循环 此类先天性心脏病患者由于右心室流出道狭窄, 加上没有侧支循环, 肺血明显减少, 肺血流量的减少阻碍了肺细小动脉数目的增长, 导致单位面积肺细小动脉数目降低, 氧交换减少。慢性缺氧使血液黏稠度增高, 在较大儿童或成年患者可能出现血栓形成现象<sup>[10]</sup>。Haworth 等<sup>[11]</sup>研究发现, 死于肺动脉闭锁的新生儿肺泡内肺动脉直径小, 而且异常的也少。肺血流量减少使肺细小血管密度降低, 此类先天性心脏病患者施行手术会导致肺血增加, 可以即刻扩张已经存在的肺小血管, 也可促进肺小血管数目增多, 但如果手术方式不适当、时机把握不准, 可使肺血流增加与肺小血管发育不匹配, 则将导致肺容量超负荷、肺动脉高压、右心负荷增加、右心功能不全及灌注肺等, 造成患者预后不佳甚至死亡。

众多学者<sup>[12-13]</sup>临床实验显示, 肺血减少型先天性心脏病患者肺小血管密度和肺泡密度明显减少, 而肺泡与肺小血管密度之比明显增高, 肺泡内径增大。实验病理证实, 此类先天性心脏病患者肺组织在某种程度上处于肺气肿状态, 代偿性肺泡内径增大能够适当增加气体交换面积, 缓解缺氧。肺组织切片上, 在肺细小动脉中部分肌型小动脉较多, 肌型动脉相对较少, 其原因是长时间的低血流和低氧, 造成肺细小动脉的中膜呈废用性萎缩, 而与肺泡管和肺泡伴行的非肌型动脉和部分肌型动脉增多可提高气体交换的有效面积, 从而改善因肺血流减少造成的低氧状况。

应用显微镜观察此类先天性心脏病患者肺血管可发现

[收稿日期] 2009-08-05

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 胸心外科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 王安生(1983-), 男, 硕士研究生。

远端肺动脉管径很细,肺动脉边远分支较稀疏,肺小动脉平滑肌未充分发育或中层肌层变性及弹力纤维组织断裂等改变,肺动脉组织结构成分发生改变,弹性蛋白比例下降,胶原蛋白比例上升,这些成分的改变严重影响手术的效果。在临床上,肺血减少型先天性心脏病患者行矫治术后,如果增加的肺血流与肺小血管发育不匹配,会因肺血流突然增加,肺血管床难以适应这种血流动力学改变,出现肺间质水肿、肺泡渗出、透明膜形成、右心室膨胀而左心室空虚和难治性心力衰竭<sup>[14]</sup>。

**2.2 肺血减少型先天性心脏病患者伴侧支循环** 在此类先天性心脏病患者的胚胎发育早期,肺接受主动脉系和肺动脉系2路血供,随着胚胎的发育,肺血流量减少,肺内血管未得到肺动脉的足够血供,则主动脉系供血血管不退化,从而形成体-肺循环间的侧支血管,侧支血管常使肺动脉发育不平衡,产生吻合处局部扭曲扩张或局限性狭窄。侧支血管是高流速高压血管,可导致其供血肺段内血管阻塞性疾病,使肺血管弥漫性狭窄或进行性内模增生,进而导致其供血肺段内的血流及压力下降。Haworth等<sup>[15]</sup>认为,肺动脉闭锁合并较大的体-肺动脉侧支,流入肺动脉的血流过度增加,将导致外周肺动脉肌型化增加,外周肺动脉的中膜可能比正常增厚。显微镜观察远端肺动脉管径很细,肺动脉边远分支远不够丰富,肺小动脉平滑肌未充分发育或中层肌层变性及弹力纤维组织断裂等改变。上述改变导致的慢性低氧血症使RBC增多,Hb增多,血液黏稠度增高,易发生血栓。尸检结果显示,70%的Fallot四联症伴有侧支循环的患者出现肺血管堵塞现象<sup>[16]</sup>。此类先天性心脏病患者肺动脉组织结构成分改变与上述患者类似,严重影响了手术的疗效。

近年来,随着分子生物学的快速发展,对细胞因子的研究越来越深入,许多学者开始研究远端肺血管发育的微观调控。正常肺血管发育是一个复杂的、严格遵守时空规律的过程,受多种生长因子的精确调控,如血管内皮生长因子<sup>[17]</sup>、碱性成纤维细胞生长因子<sup>[18]</sup>、血小板源性生长因子及转化生长因子等,在不同水平、不同程度上影响着血管内皮细胞和平滑肌细胞的增殖。在肺血减少型先天性心脏病患者中这些生长因子的变化规律及与远端肺血管发育不良之间的关系已经受到了越来越多的重视,但具体机制还有待进一步研究和论证。

### 3 前景及展望

自20世纪70年代以来,不断有文献报道了肺血减少型先天性心脏病手术患者手术失败的高危相关因素,如患者年龄、手术时机、肠缺血程度等,但随着对疾病认识的不断深入,外科手术技巧的改进及围手术期处理的进步,手术病死率显著降低。目前公认的观点是手术本身不复杂,病死率的降低主要在于病例的选择和外科干预时机的把握,而这主要取决于肺内血管床发育不良的相关调节机制。众多专家学者通过临床实验及利用各种方法制备肺血减少型先天性心脏病动物模型,研究远端肺血管发育不良的相关因素,探讨其病理过程以指导临床工作,但目前肺血减少型先天性心脏病远端肺血管发育不良的具体机制尚未完全明了,要使其应用于临床,走进心脏外科手术室,尚需更多的基础和临床研究。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 刘学刚,史向前,唐震,等.肺血减少型复杂先天性心脏病外科治疗[J].安徽医学,2003,24(4):8-11.
- [2] Agnoletti G, Boudjemline Y, Bonnet D, et al. Surgical reconstruction of occluded pulmonary arteries in patients with congenital heart disease: effects on pulmonary artery growth [J]. *Circulation*, 2004, 109(19): 2314-2318.
- [3] Levine AJ, Miller PA, Stumper OS, et al. Early results of right ventricular pulmonary artery conduits in patients under 1 year of age [J]. *Eur J Cardiol Thorac Surg*, 2001, 19(2): 122-126.
- [4] Liu XG, Wu KH, Li XF, et al. Simultaneous enlargement of the pulmonary annulus and the pulmonary cusp with autologous pericardium in right ventricular outflow tract reconstruction [J]. *J Surg Res*, 2006, 36(2): 320-324.
- [5] Day RW, Etheridge SP, Veasy LG, et al. Single ventricle palliation: greater risk of complications with the Fontan procedure than with the bidirectional Glenn procedure alone [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 106(2): 201-210.
- [6] 张晓彤, 沉英茆. 不伴体-肺动脉侧支的婴幼儿肺血减少型复杂先天性心脏病肺动脉发育程度的对比观察 [J]. *中国小儿外科杂志*, 2006, 27(6): 291-294.
- [7] Hislop AA. Airway and blood vessel interaction during lung development [J]. *J Anat*, 2002, 201(4): 325-334.
- [8] 郭健, 刘迎龙, 吕小东, 等. 肺血减少型先天性心脏病肺血来源的探讨 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2005, 21(3): 182-183.
- [9] Diller GP, Gatzoulis MA. Congenital heart disease for the adult cardiologist: pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease [J]. *Circulation*, 2007, 115(8): 1039-1050.
- [10] 张晓彤, 刘迎龙, 于存涛, 等. 不伴体-肺侧支和动脉导管未闭的婴幼儿肺血减少型复杂先天性心脏病的肺组织病理改变 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2008, 10(3): 311-314.
- [11] Haworth SG, Reid L. Quantitative structural study of pulmonary circulation on the newborn with pulmonary atresia [J]. *Thorax*, 1977, 32(2): 121-128.
- [12] Hall SM, Hislop AA, Haworth SG. Origin differentiation and maturation of human pulmonary veins [J]. *Am J Resp Cell Mol Biol*, 2002, 26(3): 333-340.
- [13] Hall SM, Hislop AA, Pierce C, et al. Prenatal origins of human intrapulmonary arteries formation and smooth muscle maturation [J]. *Am J Resp Cell Mol Biol*, 2000, 23(2): 194-203.
- [14] Hara A, Chapin CJ, Ertsey R, et al. Changes in fetal lung distension alter expression of vascular endothelial growth factor and it is forms in developing rat lung [J]. *Pediatric Res*, 2005, 58(1): 30-37.
- [15] Haworth SG, Macartney FJ. Growth and development of the pulmonary circulation in pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries [J]. *Br Heart J*, 1980, 44(1): 14-24.
- [16] Setoguchi T, Fukuchi Y. Gene therapy for pulmonary hypertension [J]. *Nippon Kinsho*, 2007, 59(6): 1151-1158.
- [17] Ng YS, Rohan R, Sunday ME, et al. Differential expression of VEGF is forms in mouse during development and in the adult [J]. *Dev Dyne*, 2001, 220(2): 112-121.
- [18] Rondelet B, Kerbaul F, van Beneden R, et al. Signaling molecules in over circulation-induced pulmonary hypertension in piglets: effects of sildenafil therapy [J]. *Circulation*, 2004, 110(15): 2220-2225.