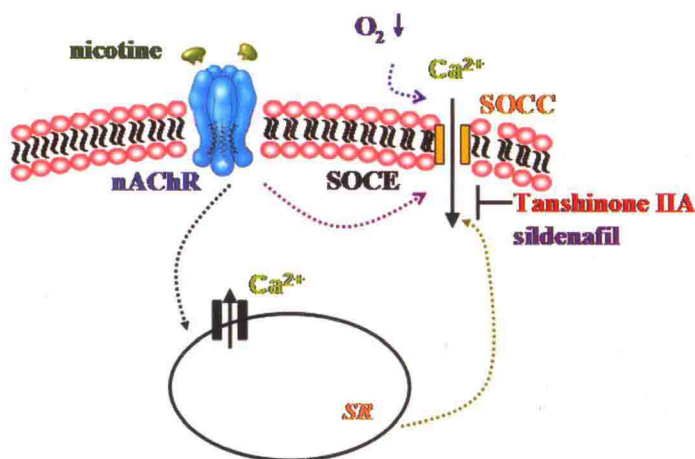


低氧性肺动脉高压的诊治

HYPOXIC PULMONARY HYPERTENSION:
FROM BENCH TO BEDSIDE

低氧性肺动脉高压 基础与临床

卢文菊 王健 主编



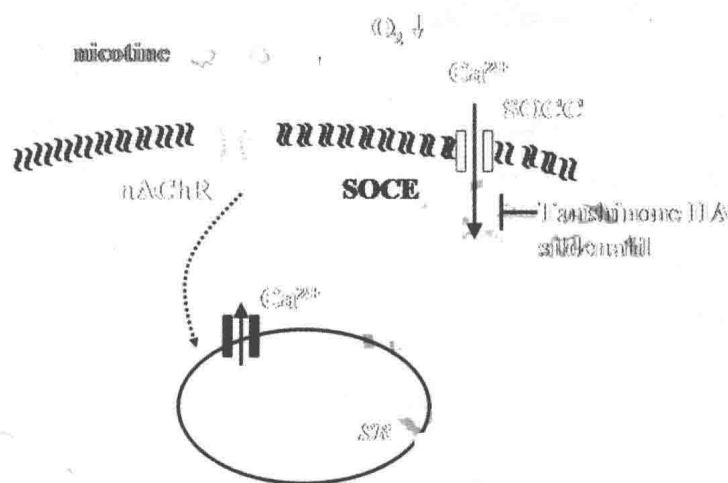
天津出版传媒集团

天津科学技术出版社

HYPOXIC PULMONARY HYPERTENSION:
FROM BENCH TO BEDSIDE

低氧性肺动脉高压 基础与临床

卢文菊 王健 主编



天津出版传媒集团



天津科学技术出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

低氧性肺动脉高压基础与临床 / 卢文菊, 王健主编

· 一 天津: 天津科学技术出版社, 2014. 3

ISBN 978-7-5308-8815-5

I. ①低… II. ①卢… ②王… III. ①缺氧—肺性高血压—诊疗②肺心病—肺性高血压—诊疗 IV. ①R541.5
②R541.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 055760 号

责任编辑: 刘 磊 王朝闻

版式设计: 谭紫实

天津出版传媒集团

 天津科学技术出版社出版

出版人: 蔡 颢

天津市西康路 35 号 邮编: 300051

电话 (022) 23332400

网址: www.tjkjcbbs.com.cn

新华书店经销

北京华忠兴业印刷有限公司印刷

开本 880×1230 1/32 印张 8.25 字数 159 600

2014 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

定价: 36.00 元

低氧性肺动脉高压基础与临床

DI YANG XING FEI DONG MAI
GAO YA JI CHU YU LIN CHANG

主 编：卢文菊 王 健

副主编：徐 磊

编 委：

徐 磊：博 士 内蒙古医科大学附属医院

邓方阁：副教授 广州医科大学附属第一医院、广州呼吸疾病研究所

陈豫钦：博 士 广州医科大学附属第一医院、广州呼吸疾病研究所

舒家泽：硕 士 广州医科大学

张 军：博 士 广州医科大学

张海云：博 士 广州医科大学

付 欣：讲 师 广州医科大学

张 弋：博 士 广州医科大学附属第二医院

赖 宁：博 士 广州医科大学附属第一医院

王 胜：博 士 广州医科大学

杨 凯：博 士 广州医科大学

云 昕：硕 士 广州医科大学

陈秀庆：博 士 广州医科大学

江 倩：博 士 广州医科大学

张晨婷：助理研究员 广州医科大学附属第一医院、广州呼吸疾病研究所

张科东：博 士 宁夏医科大学总医院

李美婵：硕 士 广州医科大学

巩雪芳：博 士 深圳市南山区人民医院

梁宇亭：硕 士 中山大学

序

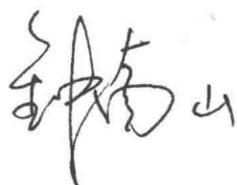
DI YANG XING FEI DONG MAI
CAO YA JI CHU YU LIN CHANG

由于大气污染、人口老龄化等原因，近年来呼吸系统疾病发病率逐年上升，如我国 40 岁以上人群慢性阻塞性肺疾病（COPD）的发病率甚至高达 8.2%。肺动脉高压是相当一部分呼吸系统疾病的并发症，因此历届世界肺动脉高压的会议专门将一大类疾病分类为“缺氧 / 呼吸疾病所致的肺动脉高压”。COPD 合并肺动脉高压是发展为肺心病的中心环节，延缓该类病人肺动脉高压的发生对 COPD 患者十分重要。此外，间质性肺疾病、睡眠呼吸疾病等高发病率的呼吸疾病并发肺动脉高压也给人民群众的健康带来很大的隐患。针对呼吸系统疾病合并肺动脉高压的防治工作具有重要的意义。在该领域有大量未解的问题需要研究，然而国内缺乏本方面研究的论著。

王健教授和卢文菊教授，多年留学国外，长期致力于 COPD 相关低氧性肺动脉高压的发病机理和药物干预研究，在《JCI》、《Lancet》、《Circ Res》等杂志发表 SCI 收录论文近 50 篇，在低氧性肺动脉高压领域有较深造诣。本书系统介绍了低氧性肺动脉高压发病机制，及各种呼吸系统疾病合并肺动脉高压的临床治疗为从事低氧性肺动脉高压的研究者提供了一个很好的学习教材，也对呼吸科医师有一定的参考价值。

科研只有与临床结合才能最大程度的实现其价值。多年来，广州呼吸疾病研究所在科研中强调以科研促进医学的发展，解决临床医学问题，再以临床检验科研成果。本书将科研和临床一起讨论，体现了这一思路。

然而本书也存在一些不足，如基础部分尚不够系统全面，临床部分内容不够具体，期待着再版的时候能够完善。

A handwritten signature in black ink, consisting of the characters '钟南山' (Zhong Nanshan) in a stylized, cursive script.

2014年5月于广州

前言

DI YANG XING FEI DONG MAI
GAO YA JI CHU YU LIN CHAUNG

肺动脉高压 (Pulmonary hypertension) 是严重威胁人类健康与生命的一组肺血管疾病, 其病因复杂、疾病类型多样, 涉及呼吸科、心血管科、变态反应科、血液科、内分泌科等多个学科。肺部疾病和 (或) 低氧所致肺动脉高压是肺动脉高压中的一大类, 可由慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、间质性肺疾病、其他限制性与阻塞性通气障碍混合性肺疾病、睡眠呼吸障碍、肺泡低通气综合征、长期居住高原环境先天性膈疝、支气管肺发育不良、先天性肺发育不良等多种疾病并发产生。慢性低氧是肺部疾病相关肺动脉高压的重要发病因素, 因而后者也被称为低氧性肺动脉高压。在这些呼吸系统疾病中, COPD 发病率最高、危害最大。肺动脉高压的发生是影响 COPD 疾病进程和导致死亡率增加的关键环节, 该环节的预防和治疗对于疾病的综合防治有重要的意义。本书系统介绍了当前对于低氧性肺动脉高压的发病机制的主要理论认识, 以及临床诊治方法。

本书作者都是长期从事肺动脉高压研究的学术骨干和具有丰富呼吸疾病临床经验的专家学者, 其中多人有在国外名校长期留学和工作的经历。作者们丰富的经验和深厚的积淀为本书的学术水平和参考价值提供了基本的保障。但是, 由于成书的过程还略显仓促, 书中疏漏之处在所难免, 恳请广大学者、专家不吝批评指正。

本书适合于对低氧性肺动脉高压发病机制和临床诊治感兴趣的呼吸内科和心血管内科医师, 从事肺动脉高压研究的科研人员和研究生, 以及有兴趣了解肺动脉高压的患者及家属朋友。读者通过本书可以快速了解有

关低氧性肺动脉高压的国内外研究前沿动态和临床实践的最新进展，为医学研究和临床工作提供参考，期望能为肺动脉高压的诊疗提供帮助，为广大肺动脉高压患者带来福祉。

卢文菊 王健

广州医科大学附属第一医院

广州呼吸疾病研究所

呼吸疾病国家重点实验室

2014.5

目录

C O N T E N T S

Chapter ... 1

第一章 肺动脉高压概述 / 1

Chapter ... 2

第二章 低氧性肺血管收缩反应 / 11

第一节 HPV 的特点和位点 11

第二节 低氧性肺血管收缩感受器、传感系统和效应器 28

第三节 低氧性肺血管收缩与肺通气 / 血流比例失调 78

Chapter ... 3

第三章 低氧性肺血管重塑 / 137

第一节 低氧肺血管重塑概述 137

第二节 肺动脉不同部位血管的重塑机制 141

第三节 低氧肺动脉高压相关细胞功能异常在肺血管重塑中的作用 146

第四节 钾离子及钙离子通路对肺血管重塑的作用 150

Chapter ... 4

第四章 低氧性肺静脉收缩及重塑 / 178

Chapter ... 5

第五章 低氧性肺动脉高压的诊治 / 188

第一章 肺动脉高压概述

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是由不同病因导致的、以肺动脉压力和肺血管阻力升高为特点的一组病理生理综合征, 主要病理特征是血管收缩、血管重塑和原位血栓形成, 最终可导致右心负荷增加, 乃至右心衰竭^[1]。经右心导管检查, 在海平面, 静息状态下肺动脉平均压大于等于 25 mmHg 是肺动脉高压的血流动力学诊断标准。PH 是一种临床常见病症, 病因复杂, 可呈现原发性或由多种心、肺或系统性疾病引起。临床上, 除明确肺动脉高压诊断标准外, 更应仔细鉴别导致肺动脉高压的病因, 以利于实施个体化治疗。

一、肺动脉高压的称谓

长期以来, 尽管有肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH)、动脉型的肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH)、特发性 PH (idiopathic pulmonary hypertension, IPAH) 等称谓, 然而由于命名历史、广大医生对 PH 了解不足等原因, 肺动脉高压相关的种种名称常常给临床交流带来一定的不便和混乱。尤其对那些肺动脉高压专科以外的医生, 以上三种称谓常常容易混为一谈, 需要在交流时重复解释, 甚至需要反复标明英文术语才能区分。

正因为如此, 国内也有学者提议把 pulmonary hypertension (PH) 译为肺高血压 (简称肺高压), 而把肺高压中的动脉病变引起的肺高压命名为肺动脉高压 (pulmonary artery hypertension, PAH), 以此来区分肺动脉病变与其他疾病。这与传统的命名肺动脉

高压 (pulmonary hypertension) 及动脉性肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension) 有所不同。目前国内两种称谓并行使用。国内学者荆志成对三种容易混淆的术语具体解释如下^[2]。肺高血压是指肺内循环系统发生高血压, 包括 PAH、肺静脉高压和混合性肺高血压。整个肺循环, 任何系统或者局部病变引起的肺循环血压增高均可称为肺高血压 (简称: 肺高压), 对应英文为 “pulmonary hypertension, PH”。目前分为 5 大类。肺动脉高压是指孤立的肺动脉压力增高, 而肺静脉压力正常, 主要原因是肺小动脉原发病变或其他的相关疾病导致肺动脉阻力增加, 表现为肺动脉压力升高而肺静脉压正常, 跨肺压差正常, 所以需要测量肺毛细血管楔压 (PCWP) 才能诊断, 对应英文为 “pulmonary arterial hypertension, PAH”。目前被划分为 PH 的第一大类。特发性 PAH 是 PAH 的一种, 指没有 PAH 基因突变和明确危险因素接触史的一类特定疾病。

考虑到肺高血压的称谓可以像高血压一样唤起公众的重视和认识、用词简练、有利于与英文名称接轨, 便于同行交流, 而且不少国内文献使用该名称, 我们这里介绍了肺高血压的命名。然而肺高血压的命名尚未得到国内专家一致的认可。多年来, 我国一直使用肺动脉高压 (PH) 的称谓, 且该名称是经过国家自然科学名词审定委员会审定的标准名称, 肺动脉高压的称谓能够体现疾病的病理特点, 所以我们仍使用肺动脉高压的名称。以下对肺动脉高压这一大类疾病做一概述。读者在充分了解了肺动脉高压的各种命名后, 在阅读各类中文文献的时候要注意各种名称的区别。

二、肺动脉高压的历史和分类

1891 年德国病理学家 Romberg 在对具有肺动脉高压特征的尸体检查中进行尸检时没有发现肺血管缺损的证据, 把该类疾病简单命名为肺血管硬化 (pulmonary vascular sclerosis)^[3]。在能够测量肺动脉压力前, 肺动脉硬化 (pulmonary arteriosclerosis) 这一称谓被认为反映了肺动脉高压的形态学特征而广泛使用。1901 年, Abel Ayerza 教授在他的演讲中, 首次阐述了该疾病, 他认为慢性紫绀、呼吸困难、与红血球增多症与尸检发现的肺动脉硬化有关系。Arrillaga, 他的一个学生, 随后把这种综合征命名为

Ayerza 病 (Ayerza' sdisease)。

1913 年, Arrillaga 在报告中第一次使用了原发性肺动脉高压 (primary pulmonary hypertension, PPH) 的称谓。1950 年心导管检查术应用于肺血管疾病的诊治后^[4], “原发性肺动脉高压”的名称逐渐开始使用。1965 年, 中枢性的食欲抑制药阿米雷司 (aminorex) 上市, 此药获得了欧洲很多肥胖女子的青睐。但 aminorex 上市几年后, 欧洲多个国家出现肺动脉高压 (PAH) 流行的趋势。各国流行病学专家组成调查小组, 经过长达 7 年的调查后最终发现其罪魁祸首是 “aminorex”, 这个事件使得 PH 受到极大的关注^[5,6]。1972 年发现 aminorex 导致动脉型肺动脉高压流行后, 1973 年世界卫生组织 (WHO) 在 Geneva (日内瓦) 召开的第一届 WHO 肺动脉高压会议。首次对肺动脉高压进行分类, 分为两大类: 1. 原发性肺动脉高压; 2. 继发性肺动脉高压。这次会议还号召对这类疾病治疗进行注册, 积累治疗的数据, 并在 1981 年得以实现。

1998 年 WHO 在法国召开了第二届肺动脉高压会议, 将肺动脉高压, 由原来的两大分类法, 变更为 PAH、左心疾病相关性肺动脉高压等五大分类法, 由此形成的诊断框架, 至今仍在使用。

2003 年 WHO 在威尼斯召开了第三届肺动脉高压会议, 会议中建议, 采用 IPAH 的名称术语, 取代过去 PPH 的疾病称谓。

2008 年 WHO 在美国 Dana Point 召开了第四届肺动脉高压会议, 会议中重点讨论了, 治疗观察指标的选用价值, 例如在评估患者治疗效果及预后情况时, 认为发生临床恶化事件所需时间, 这一评估指标更值得引起临床医生重视, 而传统使用的 6 分钟步行距离试验 (6MWT) 的评估价值, 则需要有所保留。。

2013 年 WHO 在法国尼斯召开了第五届肺动脉高压会议, 再次更新了肺动脉高压的分类方法。最新的分类方法包括以下变化: (1) 在遗传性 PAH 的病因构成中, 增加了 SMAD9、CAVI、KCNK3 突变。(2) 将新生儿持续性 PAH(PPHN)、肺静脉闭塞病和 (或) 肺毛细血管瘤样病致 PAH, 单列在 PAH 第一大类病因中。(3) 将慢性溶血性贫血相关 PAH, 从第一大类移至第五大类 (表 1-1)。

表 1-1 肺动脉高压最新分类 (2013, 尼斯)

1. 动脉型 PH (PAH)	1.1 特发性 PH
	1.2 遗传性的 PH
	1.2.1 BMPR2 相关
	1.2.2 ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 相关
	1.2.3 未知基因突变
	1.3 药物所致和毒物所致 PH
	1.4 疾病相关性 PH
2. 左心疾病所致 PH	1.4.1 结缔组织疾病
	1.4.2 HIV 感染
	1.4.3 门脉高压
	1.4.4 先天性心脏病
3. 肺部疾病和 (或) 低氧所致肺动脉高压	1.4.5 血吸虫病
	1' 肺静脉闭塞病和 (或) 肺毛细血管瘤样扩张
	1'' 新生儿持续性肺动脉高压
	2.1 收缩性心功能不全
	2.2 舒张性心功能不全
	2.3 心脏瓣膜病
	2.4 先天性 / 获得性左心流入道 / 流出道梗阻
	3.1 慢性阻塞性肺疾病
	3.2 间质性肺疾病
4. 慢性血栓栓塞性 PH	3.3 其他限制性或阻塞性通气障碍性肺疾病
	3.4 睡眠呼吸障碍
	3.5 肺泡低通气综合征
	3.6 长期居住高原环境
	3.7 先天性膈疝
	3.8 支气管发育不良
	3.9 先天性肺发育不良
5. 未明确及多因素所致的 PH	5.1 血液系统疾病: 骨髓增生异常, 慢性溶血性贫血, 脾切除
	5.2 系统性疾病: 结节病, 肺朗格罕斯组织细胞增多症, 淋巴管平滑肌瘤病, 神经纤维瘤, 血管炎
	5.3 代谢性疾病: 糖原累积症, 高雪病, 甲状腺疾病
	5.4 其他: 肿瘤压迫, 纤维化性纵隔炎, 慢性肾功能不全透析治疗, 节段性肺高压 (segmental PH)

在肺动脉高压的疾病分类方式方面,除了上述的 WHO 疾病分类法外,还有从生理学以及病理生理学等不同角度,进行的疾病分类。从生理学角度出发,肺动脉高压可分为两大类:阻塞性肺动脉高压和继发性肺动脉高压。阻塞性肺动脉高压是由于肺动脉平滑肌和内皮细胞出现分子水平的异常所致,包括细胞膜的受体突变、离子通道功能异常等。该疾病类型可见于家族性肺动脉高压、肺毛细血管病、系统性疾病(如硬皮病、系统性红斑狼疮、风湿性关节炎)、HIV 感染、药物/毒物摄入(如厌食剂的使用)累及肺动脉,新生儿持续性肺动脉高压和肝衰竭。继发性肺动脉高压(SPH)是一种生理性异常的结果,发病者往往有肺血管病变的疾病基础,但也可继发于以下几种肺部病变:1)肺大动脉的机械阻塞(如肺血栓栓塞,末梢肺动脉狭窄);2)实质性肺病变导致肺血管床和微循环破坏(严重的肺气肿,间质肺纤维化,囊的纤维化);3)肺泡缺氧致肺血管收缩(严重的睡眠窒息,在高原地区生活长期处于缺氧状态);4)肺动脉血容量增加所致的运动性肺动脉高压(如动脉或静脉间隔缺损、艾森曼格综合征和门脉高压等);5)由于肺静脉流动的阻塞而引起的被动性肺动脉高压(二尖瓣狭窄、肺静脉阻塞性疾病、慢性左心室衰竭);6)上述一种或多种因素的联合作用。

从病理生理学的角度出发,肺动脉高压则不能简单分为阻塞性和继发性两种疾病类型。而且这两种疾病类型之间的组织学区别有时也是模糊不清的,单从组织学改变,来判断肺动脉高压的基础病因,实际上是不可能的。例如,慢性缺氧性肺动脉高压能够导致血管壁改变,但类似的病理变化也可出现在 IPAH 患者中,因此,仅从血管壁病理变化的角度出发,较难明确区分慢性缺氧性肺动脉高压及 IPAH 两者间的差别。在肺动脉高压的分子生物学、遗传致病基因以及炎症发病机制,靶向药物应用及研发、以及肺移植及肺血栓动脉内膜切除外科技术等方面,均取得了长足进展。

三、骨形成蛋白与低氧性肺动脉高压

众所周知,基因的改变在疾病的发生发展中扮演重要的角色,与肺动脉高压发病相关度较高的,是骨形成蛋白受体 2(BMPR2)基因变异。在多数伴有遗传性出血性毛细血管扩张症的个人或有相关家族史的肺动脉高压患者中,有相当比例者发现了活化素受体样激酶 1 和 endoglin 等基因突

变。骨形成蛋白基因突变最早发现于特发性肺动脉高压的患者中, 后来还发现在低氧性肺动脉高压患者中, 骨形成蛋白受体 (BMPR2) 的基因变异, 下面作简要介绍。

BMPs 受体是一种跨膜蛋白, 属于丝/苏氨酸激酶受体, 分 I 和 II 型, 在信号转导中均起重要作用^[7]。BMPs 的 I 型受体包括 3 个成员, 包括活化素样激酶 2 (ALK2), ALK3 (也称为 BMPR- I a) 和 ALK6 (也称为 BMPR- II b)。在人类肺动脉平滑肌细胞中, 均有 BMPs 的 I 型受体表达, 但与 BMP2 优先结合的是 ALK3 和 ALK6 受体。BMPs 的 II 型受体包括 BMPR- II、激活素 II a 受体 (ActR II a) 和 ActR II b 3 个成员^[8]。II 型受体与 BMPs 结合后, 能导致自身磷酸化激活, 其中 BMPR2 仅参与 BMPs 信号的转导, 而 ActR II a 和 ActR II b 除参与 BMPs 信号转导外, 还参与 TGF- β 及 Activins 信号转导^[8]。现有研究发现肺动脉平滑肌细胞及肺动脉上均有上述六种受体的表达。除 BMPs 的 I 和 II 型受体外, 还有一类辅助受体 (Co-receptors) 参与 BMPs 信号传导。反义导向分子 RGMCo-receptors 是辅助受体的一种, 与 BMPs 有良好的亲和力。RGM 有三个亚型, RGMa、RGMb (也称为 DRAGON) 和 RGMc (也称为 hemojuvelin)。将 BMPR2 敲除后, RGMa 能与 BMPs 结合, 促进后者通过 ActR II a 进行信号传递^[9]。Smad 蛋白是 BMPs 受体下游最重要的信号分子, 目前在哺乳动物内已发现 8 个成员即 Smad1-8^[10]。Smad 蛋白根据结构和功能的相似与不同分为 3 类: 第一类是受体调节 Smads (R-Smads), 包括 Smad1/2/3/5/8, 其中 Smad1/5/8 参与 BMPs 信号转导, Smad2/3 参与 TGF- β 及 Activins 信号转导; 第二类共介导 Smads (Co-Smads) 是 Smad4; 第三类抑制性 Smads (I-Smads), 包括 Smad6/7, 它是 R-Smads 拮抗因子。BMPs 与 BMPRI 和 BMPR2 的复合物结合, 可引起 Smad1、Smad5、Smad8 的受体磷酸化, 磷酸化的 Smads 再与 Smad4 相互作用, 调控包括 Smad 结合序列在内的目标基因的转录^[11]。越来越多的研究发现, BMPs 除了能激活 Smads 依赖途径 (主要是 Smad1/5/8) 外, 还可结合非 Smads 依赖的活化蛋白激酶 (MAPK) 途径 (包括 ERK、JNK 和 p38 MAPK 途径), 从而调节下游基因表达^[10]。BMP4 可以通过 ERK1/2 和 p38 MAPK 途径增加 $[Ca^{2+}]_i$ 。

BMPR2 基因突变与 PH 发病有关。BMP 属于转化生长因子 β (TGF- β) 大家族, 在调节细胞增殖、分化和凋亡中起重要作用。在

PAH 的发病家族中, 至少 70% 的患者能检出 BMPR- II 基因突变, 在 PAH 的散发病例中, BMPR- II 基因突变的检出率也高达 11%~40%, 表明该基因位点是 PAH 的主要遗传易感因素^[30]。

BMPR- II 基因也与在低氧性肺动脉高压的发病有关, 在 SD 大鼠的动物实验模型中, 可以发现与低氧性肺动脉高压相关的 BMPR- II 表达下调^[12]。在该试验中, 将大鼠置于 10% 的低氧的环境 21 天经检测发现, 低氧组大鼠的 BMP2 蛋白表达量明显下降, 其下游的信号通路 p38、ERK 1/2 和 MAPK 活性明显降低。类似地, 以 0.5% 低氧处理人的肺动脉平滑肌细胞后也发现, 低氧可以抑制 BMP 的信号通路。

此外, BMPs 家族与低氧性肺动脉高压的发生, 密切相关。目前研究发现 BMPs 家族至少包括 20 多个成员^[13], 其中 BMP2、BMP4 的表达与 PAH 的发病关系密切, 王健及其他研究者都发现, 在缺氧所致的 PAH 动物中存在 BMP2、BMP4 表达增高、其下游信号通路 Smad、ERK 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶途径激活等异常现象^[14]。研究发现在 PAH 的发病过程中, BMP4 和 BMP2 起关键作用, 虽然两者基因产物的氨基酸序列具有 90% 的相似性, 但两者在 PAH 的发病中所起的作用却是相反的。在缺氧环境下, BMP4 基因敲除的小鼠可减轻缺氧所致的 PAH 损害, 而 BMP2 基因敲除的小鼠则明显加重缺氧所致的 PAH 损害。细胞内钙离子浓度增高是低氧 PH 的细胞增殖和迁移增加的核心因素, TRPC 是低氧引起钙离子增高的主要钙离子通道。王健等也发现 BMP4 可通过上调 TPRC1,4,6 的表达, 储备操控性钙内流 SOCE 而导致 $[Ca^{2+}]_i$ 升高^[15], 而 BMP2 则可通过下调 TPRC1,4,6 的表达, 减少 SOCE 导致 $[Ca^{2+}]_i$ 降低^[16]。BMP2 是 BMPs 家族重要成员, 除上述调节 SOCE 和 $[Ca^{2+}]_i$ 作用外, 还有抑制平滑肌增殖和迁移的作用。

总之, 肺动脉高压中的第三大类低氧相关性肺高压, 因为与呼吸道中一些高发病率高致死致残率的疾病如 COPD 相关, 因此, 研究其发病机制, 有重要的临床意义。低氧性肺动脉高压的发生发展与下列因素有关 (1) 细胞因素, 即产生抗凋亡和血管收缩的生理环境; (2) 循环因素, 即促进增生、抗凋亡和血管收缩的生理环境; (3) 基因分子标志因素, 即增加基因传送和细胞循环, 由此促进增生、抗凋亡和血管收缩的生理性环境。上述因素的异常, 最终导致了成纤维细胞、肺动脉平滑肌细胞 (PASMC)、