

## 妊娠合并肺动脉高压的发病机制及性激素的作用

房晨鹏<sup>1</sup> 铁馨<sup>2</sup> 刘元汉<sup>3</sup>

(1. 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031; 2. 重庆医科大学, 重庆 400016; 3. 金堂县妇幼保健院内科, 四川 成都 610400)

**【摘要】** 肺动脉高压是一种发病机制多样的致死性疾病。它会引起严重的血流动力学紊乱、严重的肺血管重塑、肺血管阻力增加、右心衰竭, 最终导致死亡。女性的发病率远高于男性。即使在应用现代先进的靶向药物治疗后死亡率仍明显下降, 但由于仍存在让人难以接受的极高的产妇和胎儿死亡率, 指南中禁止肺动脉高压患者怀孕。现旨在探讨妊娠合并肺动脉高压患者的发病机制及性激素在其中的作用。

**【关键词】** 肺动脉高压; 妊娠; 性激素

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.07.012

## Pathogenesis of Pregnancy with Pulmonary Hypertension and Role of Sex Hormones

FANG Chenli<sup>1</sup>, TIE Xin<sup>2</sup>, LIU Yuanhan<sup>3</sup>

(1. Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China; 2. Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. Department of Internal Medicine, Jintang County Maternal and Child Health Hospital, Chengdu 610400, Sichuan, China)

**【Abstract】** Pulmonary hypertension is a kind of fatal disease with various pathogenesis. It can cause serious hemodynamic disorder, severe pulmonary vascular remodeling, increased pulmonary vascular resistance and right heart failure, and eventually lead to death. The incidence of women is much higher than that of men. Even after the application of modern and advanced targeted drugs, the mortality rate has decreased significantly, but due to the unacceptably high maternal and fetal mortality rate, pregnancy in patients with pulmonary hypertension is prohibited in the guidelines. This paper aims to explore the pathogenesis of pregnancy complicated with pulmonary hypertension and the role of sex hormones in it.

**【Key words】** Pulmonary hypertension; Pregnancy; Sex hormone

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是一种由多种发病机制引起的病情进行性加重的致死性疾病。它可引起严重的血流动力学紊乱、严重的肺血管重塑、肺血管阻力增加和右心衰竭, 最终导致患者死亡<sup>[1-3]</sup>。女性较男性多发<sup>[4]</sup>。根据国际大规模妊娠合并心脏疾病的调查<sup>[5]</sup>, 约 5% 合并 PH。

### 1 诊断标准及分组

根据第六届世界肺动脉高压研讨会的标准<sup>[2]</sup>, 肺动脉平均压 (mPAP)  $\geq 20$  mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa) 即可诊断 PH。这是因为, 回顾所有现有健康人的肺血流动力学研究表明, 正常 mPAP 为 (14.0  $\pm$  3.3) mm Hg, 正常值上限 (> 第 97.5 百分位数) 为 20 mm Hg, 因此, 既往将 mPAP  $\geq 25$  mm Hg 作为诊断 PH 理由并不充分。

过去 5 年发表的研究<sup>[6-8]</sup>表明, mPAP 为 21~24 mm Hg 的个体患不良结局的风险比 mPAP < 20 mm Hg 的人群更高。在 2~3 年的随访中, 与 mPAP < 20 mm Hg 的患者相比, 那些 mPAP 为 21~24 mm Hg 的个体倾向于进展为“显性 PH (mPAP 至少在 25 mm Hg 以上)”。基于上述研究, 部分学者认为, 将 PH 的诊断值前移至 mPAP  $\geq 20$  mm Hg 既有临床依据, 又符合患者的最佳利益。然而, 这一观点存在争议。因此, 多数研究, 包括《中国肺动脉高压诊断与治疗指南 (2021 版)》采取的诊断标准依旧是 mPAP  $\geq 25$  mm Hg<sup>[9]</sup>。mPAP 的增加可能伴随也可能不伴随肺血管阻力的显著增加。

一般采取 WHO 关于 PH 的分组方法<sup>[4]</sup> 分为五组: 第一组: 动脉型肺动脉高压 (pulmonary arterial

hypertension, PAH); 第二组: 因左心疾病引起的 PH; 第三组: 肺部疾病和/或缺氧引起的 PH; 第四组: 慢性血栓栓塞性 PH; 第五组: 多因素机制不明的 PH。以上五组 PH 的发病机制、严重程度、结构异常、预后和治疗策略各不相同。

另一种分类法根据肺动脉楔压, 分为毛细血管前 PH 与毛细血管后 PH, 前者血流动力学表现为  $mPAP \geq 25$  mm Hg 和肺动脉楔压  $\leq 15$  mm Hg; 后者表现为  $mPAP \geq 25$  mm Hg 和肺动脉楔压  $> 15$  mm Hg。

## 2 发病机制

WHO 分组法中每组的发病机制不同, 但总体而言, PH 的标志是一种异常、渐进、高增殖和抗凋亡的肺血管重塑过程, 涉及肺动脉壁的所有细胞类型。肺动脉重塑的机制非常复杂, 主要包括: 基因学异常、表观遗传学改变、微小 RNA 功能学的改变、细胞外基质沉积和降解的异常、血管周围性炎症、线粒体功能障碍、循环细胞及祖细胞的聚集和激活、丛状病变及闭塞性病变的形成引起血管阻塞<sup>[1-3]</sup>。这些改变相互之间形成协同作用。

现在, 越来越多的研究<sup>[1,10]</sup> 认识到 PH 时右心室和肺动脉系统之间相互作用的重要性, 这种相互作用被称为右心室-肺动脉耦联。右心室-肺动脉耦联代表由右心室收缩性产生的能量有效地输送到肺动脉系统。换句话说, 它是右心室适应增加后负荷的一种措施。在 PH 早期, 右心室向心性肥大, 收缩功能增强, 以适应后负荷的增加, 维持正常的右心室-肺动脉耦联。然而, 随着 PH 的进展, 右心室不能再通过变肥厚或增加其收缩功能来匹配后负荷, 这会导致右心室-肺动脉解耦联和右心衰竭, 并最终死亡。

## 3 激素对妊娠 PH 患者肺血管的影响

妊娠的机械和激素变化影响每个主要器官系统。这些改变主要是由于子宫增大对周围组织的机械压迫, 循环容量的增加以及性激素水平的变化。越来越多的数据表明, 性激素在肺血管疾病的发生和发展中起重要作用。然而, 妊娠引起的性激素变化是如何影响 PH 患者目前存在巨大的争议。

虽然尚不清楚怀孕期间观察到的肺血管变化中有多少直接归因于性激素水平的增加, 但有明确证据表明, 性激素对肺循环有许多药理上的影响, 比如:  $17\beta$ -雌二醇 ( $17\beta$ -estradiol, E2)、睾酮和黄体酮都能减弱肺动脉的血管收缩<sup>[11-12]</sup>。潜在的机制包括内皮型一氧化氮合酶活性增加, 前列环素合成酶活性增加, 内皮素-1 活性降低。有趣的是, 孕激素受体已在丛状病变中的肌成纤维细胞中被鉴定出来。黄体酮可引起肺血管扩张, 并可能抑制血管重塑和减轻实验

性 PH<sup>[13]</sup>。

内源性 E2 对 PH 的影响是复杂的。例如, 女性更容易患上 PH, 但与此同时, E2 水平和女性与较高的右室射血分数相关<sup>[14]</sup>。除了血管扩张剂的作用外, 它还具有促血管生成和抗炎的特性。女性肺微血管密度、血管生成标志物和扩散能力随月经周期而变化, 动物实验表明切除卵巢动物补充雌激素可增加肺毛细血管形成, 因此提示妊娠患者的血管生成和扩散特性可能受 E2 和其他性激素的影响。雌激素的促进增生和促进增殖作用可能会加重妊娠期 PH 患者的肺血管重塑。一些研究表明, 在 PH 动物模型和人类疾病中, E2 对肺动脉平滑肌细胞有促增殖作用<sup>[15-16]</sup>。

脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA) 是女性占优势的重要激素, 可减弱缺氧引起的血管收缩。在雄性大鼠模型上, 已被证明对 PH 的发生有保护作用<sup>[17]</sup>。DHEA 对肺血管有多种作用, 包括扩张血管和刺激抗增殖通路<sup>[18]</sup>。因此, 这种激素的增加可能有助于促进肺血管系统对妊娠容量负荷增加的适应。

与 PH 发病相关的其他几种激素在怀孕后会进一步升高。例如, PH 患者催乳素水平显著增加, 并且与 6 分钟步行试验距离和最大摄氧量呈负相关<sup>[19]</sup>。妊娠会增加糖皮质激素水平, 并可能导致高血糖。此外, 产妇患糖尿病也是新生儿持续性 PH 的危险因素<sup>[20]</sup>。因此, 妊娠可上调许多已在 PAH 中引起病理性升高的激素。这些具有药理活性的激素水平增加可能会加剧它们对肺血管的有害影响。

总之, 目前尚不清楚妊娠期间经常观察到的 PH 恶化是否确实是性激素对肺血管的直接影响, 还是仅仅反映了与怀孕状态相关的高容量和容量变化的影响。同样, 雌激素代谢产物对妊娠期 PH 的发展需进一步研究。由于 PH 的恶化多见于产后, 这是一个在性激素水平急剧下降的时间点, 很可能“性激素撤退现象”导致产后状态下的肺动脉血管收缩。与月经周期有关的血管收缩张力周期性变化的研究表明, 在雌激素水平较低的时期, 血管收缩加剧<sup>[21]</sup>, 表明这种现象至少部分可能是产后观察到的频繁的 PH 失代偿的原因。

## 4 激素对妊娠 PH 患者右心室的影响

妊娠期间, 左心室和右心室均呈现肥大生长, 以补偿血容量和心输出量的增加。即使可能存在心脏舒张功能受损, 但这种肥大依然被认为是生理性的改变。心脏大小和重量的增加是由于心肌细胞肥大和心肌细胞长度增加而引起的, 妊娠诱导的心肌肥厚是可逆的, 并在分娩后不久开始消退。

一些关于不同病因导致左心室损伤的研究已证

明了 E2 及其他女性激素对心功能和死亡率的保护作用。E2 通过靶向多种心肌细胞类型,如心肌细胞、内皮细胞、纤维细胞和炎性细胞,减少了对左心室的损伤<sup>[22]</sup>。而所有这些都有可能有益于妊娠 PH 患者的右心室功能。在女性激素替代疗法使用者中观察到,右室射血分数与 E2 水平相关,这表明 E2 对右心室功能有直接影响,或通过改变右心室后负荷产生更间接的影响<sup>[23]</sup>。对患有 PH 但未怀孕的啮齿动物进行的基础研究表明:雌激素受体介导的 E2 对右心室功能的保护作用与右心室应激信号减少、右心室毛细血管密度增加、纤维化减少以及基质重塑酶 ADAM15、ADAM17 和骨桥蛋白的表达减少有关<sup>[24-25]</sup>。而雌激素受体功能缺失突变导致雌性大鼠舒张功能障碍和右心室纤维化,这进一步证明雌激素有助于右心室功能的适应<sup>[26]</sup>。综上所述,这些数据提示 E2 对 PH 患者的右心室功能存在有益的影响。

DHEA 已被证明在 PH 的啮齿动物模型中具有右心室保护作用<sup>[27]</sup>。在该模型中,DHEA 的应用与减少氧化应激、减少细胞凋亡和减少心脏重构介质(如 Rho 激酶、STAT3 和 NFATc3)的激活相关,从而恢复重度 PH 大鼠右心室的结构和功能。同时,DHEA 能改善线粒体的功能,逆转大鼠慢性缺氧引起的右心室功能障碍<sup>[28]</sup>。

在接受肺动脉环扎术的雄性 PH 模型小鼠中,睾酮通过增加小鼠肌细胞大小和增加纤维化,影响右心室由于应激而产生的肥厚,而睾酮的缺失似乎可改善 PH 模型小鼠的生存率<sup>[29]</sup>。在人类中,睾酮可促进右心室肥大,并加剧 PH 中的右心室再适应不良<sup>[30]</sup>。

虽然上述研究表明,在妊娠期,雌激素和 DHEA 等主要女性激素对右心室功能存在有益的影响,但这无法解释 PAH 中妊娠相关右心衰竭的高发生率。一个可能的解释是,尽管 E2 和 DHEA 对右心室功能有潜在的有益作用,但怀孕期间睾酮水平的增加对右心室功能有负面影响。一方面,妊娠的 PH 患者通常死于右心衰竭和心血管衰竭,大多数死亡发生在产后早期,产后 E2 和 DHEA 水平的迅速下降可能是产后右心室失代偿的重要原因。另一方面,在妊娠期尤其是在围产期,血流动力学变化和容量变化可能会反超 E2 和 DHEA 介导的保护作用,从而导致右心衰竭。目前还无专门针对性激素对妊娠期间右心室功能影响的研究,这也为未来的基础和临床研究指明了方向。

#### 参考文献

[1] Tudor RM, Archer SL, Dorfmueller P, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62 (25 suppl): D4-D12.

[2] Condon DF, Nickel NP, Anderson R, et al. The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension: what's old is new [J]. *F1000Res*, 2019, 8: F1000 Faculty Rev-888.

[3] Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute [J]. *Pulm Circ*, 2015, 5(3): 435-465.

[4] Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(25 suppl): D34-D41.

[5] Sliwa K, van Hagen IM, Budts W, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(9): 1119-1128.

[6] Assad TR, Maron BA, Robbins IM, et al. Prognostic effect and longitudinal hemodynamic assessment of borderline pulmonary hypertension [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(12): 1361-1368.

[7] Maron BA, Hess E, Maddox TM, et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the veterans affairs clinical assessment, reporting, and tracking program [J]. *Circulation*, 2016, 133(13): 1240-1248.

[8] Douschan P, Kovacs G, Avian A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(4): 509-516.

[9] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组,等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021 版) [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(1): 11-51.

[10] Prins KW, Rose L, Archer SL, et al. Clinical determinants and prognostic implications of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension caused by chronic lung disease [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(2): e011464.

[11] Lahm T, Crisostomo PR, Markel TA, et al. Selective estrogen receptor- $\alpha$  and estrogen receptor- $\beta$  agonists rapidly decrease pulmonary artery vasoconstriction by a nitric oxide-dependent mechanism [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 295(5): R1486-R1493.

[12] Jones RD, English KM, Pugh PJ, et al. Pulmonary vasodilatory action of testosterone: evidence of a calcium antagonistic action [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2002, 39(6): 814-823.

[13] Tofovic SP. Estrogens and development of pulmonary hypertension: interaction of estradiol metabolism and pulmonary vascular disease [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010, 56(6): 696-708.

[14] Kawut SM, Al-Naamani N, Agerstrand C, et al. Determinants of right ventricular ejection fraction in pulmonary arterial hypertension [J]. *Chest*, 2009, 135(3): 752-759.

[15] Dempsey Y, MacRitchie NA, White K, et al. Dexfenfluramine and the oestrogen-metabolizing enzyme CYP1B1 in the development of pulmonary arterial hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(1): 24-34.

[16] White K, Loughlin L, Maqbool Z, et al. Serotonin transporter, sex, and hypoxia: microarray analysis in the pulmonary arteries of mice identifies genes with relevance to human PAH [J]. *Physiol Genomics*, 2011, 43(8): 417-437.

[17] Oka M, Karoor V, Homma N, et al. Dehydroepiandrosterone upregulates soluble guanylate cyclase and inhibits hypoxic pulmonary hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 74(3): 377-387.

[18] Xu DQ, Luo Y, Liu Y, et al. Beta-estradiol attenuates hypoxic pulmonary hypertension by stabilizing the expression of p27kip1 in rats [J]. *Respir Res*, 2010, 11(1): 182.

[19] Hönigke U, Albrecht S, Schrötter H, et al. Prolactin and its 16-kDa N-terminal fragment are higher in patients with precapillary pulmonary hypertension than in a healthy control group [J]. *Tex Heart Inst J*, 2012, 39(1): 44-50.

- 2141-2148,2148b.
- [24] Wang Z, Chen S, Zhou T, et al. Comparison of saline-irrigated catheter vs. temperature-controlled catheter for renal denervation in a canine model[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(12):1434-1443.
- [25] Chen W, Du H, Lu J, et al. Renal artery vasodilation may be an indicator of successful sympathetic nerve damage during renal denervation procedure[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:37218.
- [26] Kiuchi MG, Chen S, Rodrigues Paz LM, et al. Number of ablated spots in the course of renal sympathetic denervation in CKD patients with uncontrolled hypertension: EnligHTN vs. Standard irrigated cardiac ablation catheter[J]. *Hipertens Riesgo Vasc*, 2018, 35(2):54-63.
- [27] Ahmed H, Neuzil P, Skoda J, et al. Renal sympathetic denervation using an irrigated radiofrequency ablation catheter for the management of drug-resistant hypertension[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5(7):758-765.
- [28] Kiuchi MG, Maia GL, de Queiroz Carreira MA, et al. Effects of renal denervation with a standard irrigated cardiac ablation catheter on blood pressure and renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(28):2114-2121.
- [29] Yalagudri S, Raju N, Das B, et al. Renal sympathetic denervation using an externally irrigated radiofrequency ablation catheter for treatment of resistant hypertension—Acute safety and short term efficacy[J]. *Indian Heart J*, 2015, 67(3):207-213.
- [30] Chen W, Ling Z, Du H, et al. The effect of two different renal denervation strategies on blood pressure in resistant hypertension: comparison of full-length versus proximal renal artery ablation[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2016, 88(5):786-795.
- [31] Armaganijan L, Staico R, Moraes A, et al. Renal denervation using an irrigated catheter in patients with resistant hypertension: a promising strategy? [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2014, 102(4):355-363.
- [32] Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(13):1163-1170.
- [33] Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, et al. Effect of renal denervation and catheter ablation vs catheter ablation alone on atrial fibrillation recurrence among patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension: the ERADICATE-AF randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 323(3):248-255.
- [34] Chen W, Ling Z, Xu Y, et al. Preliminary effects of renal denervation with saline irrigated catheter on cardiac systolic function in patients with heart failure: A Prospective, Randomized, Controlled, Pilot Study [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 89(4):E153-E161.
- [35] Remo BF, Preminger M, Bradfield J, et al. Safety and efficacy of renal denervation as a novel treatment of ventricular tachycardia storm in patients with cardiomyopathy[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(4):541-546.
- [36] Kiuchi MG, E Silva GR, Paz LM, et al. Proof of concept study: renal sympathetic denervation for treatment of polymorphic premature ventricular complexes[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2016, 47(2):221-229.

收稿日期:2020-11-30

(上接第 627 页)

- [20] Hernández-Díaz S, van Marter LJ, Werler MM, et al. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the new-born [J]. *Pediatrics*, 2007, 120(2):e272-e282.
- [21] Lahm T, Patel KM, Crisostomo PR, et al. Endogenous estrogen attenuates pulmonary artery vasoreactivity and acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: the effects of sex and menstrual cycle[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 293(3):E865-E871.
- [22] Murphy E. Estrogen signaling and cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2011, 109(6):687-696.
- [23] Ventetuolo CE, Ouyang P, Bluemke DA, et al. Sex hormones are associated with right ventricular structure and function: the MESA-right ventricle study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(5):659-667.
- [24] Umar S, Iorga A, Matori H, et al. Estrogen rescues preexisting severe pulmonary hypertension in rats[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(6):715-723.
- [25] Lahm T, Albrecht M, Fisher AJ, et al. 17 $\beta$ -estradiol attenuates hypoxic pulmonary hypertension via estrogen receptor-mediated effects[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(9):965-980.
- [26] Cheng TC, Philip JL, Tabima D, et al. Estrogen receptor alpha prevents right ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in female rats[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(6):H1459-H1473.
- [27] Alzoubi A, Toba M, Abe K, et al. Dehydroepiandrosterone restores right ventricular structure and function in rats with severe pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(12):H1708-H1718.
- [28] Dumas de La Roque E, Bellance N, Rossignol R, et al. Dehydroepiandrosterone reverses chronic hypoxia/reoxygenation-induced right ventricular dysfunction in rats[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(6):1420-1429.
- [29] Hemnes AR, Maynard KB, Champion HC, et al. Testosterone negatively regulates right ventricular load stress responses in mice[J]. *Pulm Circ*, 2012, 2(3):352-358.
- [30] Hester J, Ventetuolo C, Lahm T. Sex, gender, and sex hormones in pulmonary hypertension and right ventricular failure[J]. *Compr Physiol*, 2019, 10(1):125-170.

收稿日期:2021-03-06