

## 结缔组织病相关肺动脉高压的治疗进展

赵久良, 王迁, 李梦涛, 曾小峰\*

(中国医学科学院 北京协和医院 风湿免疫科, 北京 100730)

**【摘要】** 肺动脉高压 (PAH) 是结缔组织病 (CTD) 的严重并发症, 也是当前 CTD 死亡的重要因素之一。重视针对 PAH 治疗的同时, 还应通过糖皮质激素联合免疫抑制剂积极控制 CTD, 从而实现双重达标治疗目标, 以期改善预后, 提高患者生活质量。

**【关键词】** 结缔组织病; 肺动脉高压; 靶向药物; 达标治疗

**【中图分类号】** R969.3; R543.2

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2018)02-0009-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.02.003

### Advances in treatment of connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension

ZHAO Jiu-liang, WANG Qian, LI Meng-tao, ZENG Xiao-feng\*

(Department of Rheumatology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

**【Abstract】** Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a severe complication of connective tissue diseases (CTDs), being one of the leading causes of morbidity and mortality for patients with those diseases. A combined therapy, including pulmonary specific therapy and immunosuppressive therapy, could be more effective.

**【Key words】** connective tissue disease; pulmonary arterial hypertension; target therapy; treat to target

结缔组织病 (connective tissue disease, CTD) 相关肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 已经成为风湿科医师必须面临的挑战<sup>[1-2]</sup>, 其临床表现隐匿, 早期诊断困难, 治疗效果不佳。尽管目前治疗手段已经有了极大的改进, PAH 仍然是 CTD 死亡的重要因素之一, 因此得到了风湿学界越来越多的重视。与特发性肺动脉高压 (idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH) 相比较, CTD 相关 PAH 的治疗更为复杂, 在治疗 PAH 的同时还需积极控制 CTD 病情, 实现双重达标方能改善远期预后, 提高患者生活质量。本文就 CTD 相关 PAH 治疗策略及新进展进行综述, 旨在加深临床医生对于 CTD 相关 PAH 的认识, 从而提高 CTD 相关 PAH 诊治水平, 最终改善患者预后及生活质量。

### 1 免疫抑制治疗

CTD 相关 PAH 的原发病治疗对于改善和稳定 PAH 的病情至关重要。多项研究均证实激素联合免疫抑制剂治疗能够显著改善部分 CTD 相关 PAH 的病情, 特别是针对于系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、混合性结缔组织病相关 PAH 患者<sup>[3-4]</sup>。

首先, 需要明确 CTD 的治疗强度。由于炎症反应导致肺血管损伤在 PAH 发病机制中起到重要作用<sup>[5-6]</sup>, 特别是在疾病发生早期和病情活动者, 通过大剂量糖皮质激素联合免疫抑制剂抗炎诱导缓解治疗可有效地控制甚至“治愈”PAH<sup>[7-8]</sup>。对于不同 CTD 相关 PAH, 由于其发病机制和临床特点存在一定差异。系统性红斑狼疮是以中小血管因免疫复合物沉积或抗体直接侵袭而出现的小血管炎

[收稿日期] 2018-02-02

[作者简介] 赵久良, 男, 主治医师; 研究方向: 结缔组织病相关肺动脉高压; Tel: (010)69158792; E-mail: zjlpmc@sina.com

[通讯作者] \*曾小峰, 男, 主任医师; 研究方向: 风湿免疫病; Tel: (010)69158792; E-mail: zengxfpmc@163.com

为主要病理特点，干燥综合征则以自身免疫性上皮细胞炎症为主要特点，系统性硬化症（systemic sclerosis, SSc）是以受累组织广泛的血管病变、胶原增生和纤维化为主要特点。由此推论，三者相关 PAH 对免疫抑制治疗反应方面可能存在一定差异。法国一项纳入 69 例经右心导管检查确诊的 SLE 相关 PAH 临床队列中，56.5% 的患者接受了大剂量激素及免疫抑制剂治疗，其中 11.5% 的患者并未接受 PAH 靶向药物治疗<sup>[9]</sup>。与之相仿，我中心入组的 111 例经右心漂浮导管确诊的 SLE-PAH 中，超过 97% 的患者均接受了激素及免疫抑制剂治疗，仅有 64.9% 的患者应用 PAH 靶向药物治疗，并且后续尚未发表的研究结果发现，积极的激素及免疫抑制剂治疗与良好预后显著相关，少部分患者仅接受激素及免疫抑制剂治疗即可实现双重达标<sup>[10]</sup>。而针对 SSc 相关 PAH，以及长病程，病情稳定的 SLE 患者，长期维持病情缓解的免疫抑制治疗是基本要求。

常用的免疫抑制剂的选择包括环磷酰胺、霉酚酸酯、硫唑嘌呤、他克莫司等，需要根据结缔组织病类型、病情轻重、年龄、性别及患者经济条件进行个体化选择。其中，环磷酰胺多为免疫抑制治疗的首选药物，但需要注意环磷酰胺长期应用对于生殖功能的影响，特别是青年女性，环磷酰胺能够抑制卵巢功能，破坏卵巢中的卵泡，影响生育功能<sup>[11]</sup>。另外，基于动物实验研究发现，他克莫司能够激活骨形成蛋白 II 型受体信号传导通路，改善血管内皮细胞功能，抑制闭塞性血管病变<sup>[12]</sup>。近期，美国 Spiekerkoetter 等<sup>[13]</sup>开展一项他克莫司治疗 WHO 心功能 II / III 级 PAH 的随机双盲安慰剂对照 II a 期临床研究，结果显示他克莫司具有良好的耐受性，并且在增加 BMP2 表达的同时，还显著改善了患者 6 min 的步行距离。此项研究为他克莫司在 CTD 相关 PAH 中应用提供了充分有利的证据，期待后续研究结果进一步证实。

## 2 PAH 支持治疗

### 2.1 抗凝治疗

目前在欧洲心脏病学会/欧洲呼吸病学会(ESC/ERS)指南中明确提出基于单中心回顾性研究结论，对于特发性 PAH、家族性 PAH 患者建议给予华法林抗凝治疗，INR 维持在 2.0~3.0 之间。但由于

CTD 相关 PAH 在此方面尚缺乏明确的研究证据，抗凝治疗在 CTD 相关 PAH 的风险 - 获益比尚不明确，建议根据个体患者血栓风险程度评估后制定抗凝策略。通常对于存在血栓高风险的 CTD 相关 PAH 患者，如抗磷脂抗体阳性、既往明确血栓栓塞病史、肺通气 / 灌注显像提示存在可疑肺栓塞、心力衰竭、长期制动等危险因素者，建议长期口服华法林抗凝治疗。抗凝期间还需密切监测评估出血风险。

### 2.2 其他支持治疗

包括利尿剂、氧疗、地高辛、血管活性药物等应用，均与其他 I 类 PAH 相仿，均可参见相应指南。目前尚无证据支持血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂、 $\beta$ -受体阻断剂或伊伐布雷定在 PAH 患者中应用的有效性和安全性。同时，CTD 相关 PAH 患者往往会出现贫血和铁缺乏状态，并因此加重患者活动耐力下降，甚至可能会影响预后，因此建议 CTD 相关 PAH 患者应用定期监测血色素以及铁储备情况，必要时予以补充铁剂治疗。

## 3 PAH 特异性治疗

### 3.1 钙离子拮抗剂

根据 PAH 指南建议，仅有急性血管反应试验阳性 PAH 患者方可考虑予以口服钙离子拮抗剂治疗。其治疗药物选择及强度主要基于患者基线时心率、血压水平，初始低剂量应用，酌情谨慎滴定至最大耐受剂量，并且在治疗期间需密切监测血压、心率，必要时复查右心漂浮导管。但有研究显示在 CTD 相关 PAH 患者群体中，急性血管反应试验阳性极低，且对于钙离子拮抗剂治疗持续长期有效的患者不足 1%<sup>[14]</sup>，因此钙离子拮抗剂治疗在 CTD 相关 PAH 领域应用有限。

### 3.2 靶向药物治疗

靶向药物治疗主要包括内皮素受体拮抗剂<sup>[15-17]</sup>、5 型磷酸二酯酶抑制剂<sup>[18-20]</sup>、前列环素及其类似物<sup>[21-22]</sup>等 3 大类扩张肺血管药物，几乎所有靶向药物的临床试验中均纳入了相当比例的 CTD 相关 PAH 患者，并且在 CTD 相关 PAH 亚组分析中亦能获得很好的阳性结果<sup>[23]</sup>，因而对于 CTD 相关 PAH 的患者应遵照 ESC/ERS 指南推荐流程选用靶向药物治疗，具体情况可参考相关指南。目前多种靶向

药物在我国均已得到广泛应用,风湿科医生应熟悉正确的应用方法,细致地观察其在CTD相关PAH的疗效。

尽管PAH药物治疗近年来取得巨大进展,但患者长期预后仍然不理想。由于PAH靶向药物作用靶点不同,因此,在PAH这种明确存在多个致病通路的疾病中,联合不同作用机制的药物治疗具有发挥更大治疗作用的理论基础。对于病情危重患者,靶向药物联合治疗已成为重要治疗策略<sup>[24-25]</sup>。药物联合应用包括初始联合治疗和序贯联合治疗两种方案,目前尚不能明确何种方案能够更好地改善患者长期预后。通常对于病情稳定的患者建议采用序贯联合治疗,而病情危重患者更多采用初始联合治疗方案。

基于CTD相关PAH存在明确发病诱因的特殊性,部分患者经积极原发病治疗后能够明显缓解PAH病情,部分患者甚至出现“治愈”的可能;同时,还出于我国国情和卫生经济学考虑,CTD相关PAH患者在实现原发病双重达标后减停药物的策略值得深入探索。但由于目前相关临床研究有限,仅限于单中心回顾性研究和个案报道,尚无令人信服的循证医学证据,亟待进一步深入研究探讨。

药物的相互作用也是CTD相关PAH诊治过程中需密切关注的问题之一。由于CTD相关PAH患者治疗需同时兼顾原发病和PAH治疗,并且CTD相关PAH患者多数存在各种并发症及合并症,如肺间质病变、肾功能不全、心脑血管事件以及机会性感染等,绝大多数患者需要同时应用多种药物,因此需特别关注药物的相互作用问题。如以三唑类抗真菌药物为典型代表的CYP3A家族同工酶4(CYP3A4)抑制剂和CYP2C9抑制剂均可能导致波生坦血药浓度显著升高而禁止联合应用。卡马西平、苯妥英、苯巴比妥、利福平等CYP3A4诱导剂可能显著降低5型磷酸二酯酶抑制剂的血药浓度,建议需谨慎联合应用。在CTD-PAH诊治过程中应与临床药师充分沟通,避免药物不良反应,从而提高药物治疗的准确性和合理性。

综上所述,CTD相关PAH病情复杂,治疗难度大,预后极差,应给予高度重视。为此,2015年初,国家风湿病数据中心与CSTAR联合组织了国内风湿科、心内科、呼吸科、影像科等多学科专家依据

国际及我国的临床诊治经验和证据制定了“中国成人系统性红斑狼疮相关肺动脉高压诊治共识”<sup>[26]</sup>,旨在逐步解决上述问题,并通过建立有规范诊疗能力的CTD相关PAH的转诊中心,以期改善患者的预后。

#### 【参考文献】

- [1] 曾小峰. 结缔组织病相关肺动脉高压 - 风湿病的新挑战 [J]. 中华风湿病杂志, 2010, 14(2): 73-75.
- [2] 李梦涛, 曾小峰. 结缔组织病相关肺动脉高压: 更细致的临床分型决定更精确的治疗选择 [J]. 中华内科杂志, 2015, 54(1): 6-8.
- [3] Sanchez O, Sitbon O, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension [J]. Chest, 2006, 130(1): 182-189.
- [4] Jais X, Launay D, Yaici A, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases [J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(2): 521-531.
- [5] Hassoun P M, Mouthon L, Barberà J A, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(Suppl.): S10-S19.
- [6] El Chami H, Hassoun P M. Immune and inflammatory mechanisms in pulmonary arterial hypertension [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2012, 55(2): 218-228.
- [7] Huang C, Zhang S, Tian Z, et al. Could pulmonary arterial hypertension be an active index of systemic lupus erythematosus? A successful case of SLE-PAH cured by methylprednisolone pulse therapy [J]. Lupus, 2014, 23(14): 1533-1536.
- [8] Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, et al. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease [J]. Circ J, 2011, 75(11): 2668-2674.
- [9] Hachulla E, Jais X, Cinquetti G, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus: results from the french pulmonary hypertension registry [J]. Chest, 2018, 153(1): 143-151.
- [10] Huang C, Li M, Liu Y, et al. Baseline characteristics and risk factors of pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus patients [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(10): e2761.
- [11] Boumpas D T, Austin H A. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy [J]. Ann Intern Med, 1993, 119(5): 366-369.
- [12] Spiekeroetter E, Tian X, Cai J, et al. FK506 activates BMPR2, rescues endothelial dysfunction, and reverses pulmonary hypertension [J]. J Clin Invest, 2013, 123(8): 3600-3613.
- [13] Spiekeroetter E, Sung Y K, Sudheendra D, et al. Randomised placebo-controlled safety and tolerability trial of FK506 (tacrolimus)

- for pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(3):1602-449.
- [14] Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(15): 1898-1907.
- [15] Rubin L J, Badesch D B, Barst R J, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(12): 896-903.
- [16] Galie N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(3): 529-535.
- [17] Pulido T, Adzerikho I, Channick R N, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9): 809-818.
- [18] Galie N, Ghofrani H A, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(20): 2148-2157.
- [19] Galie N, Brundage B H, Ghofrani H A, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2009, 119(22): 2894-2903.
- [20] Ghofrani H A, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(4): 330-340.
- [21] Gombert-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(4):891-901.
- [22] Sitbon O, Channick R, Chin K M, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(26): 2522-2533.
- [23] Launay D, Sitbon O, Le Pavec J, et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(3):490-500.
- [24] Humbert M, Barst R J, Robbins I M, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2[J]. *Eur Respir J*, 2004, 24(3):353-359.
- [25] Galie N, Barbera J A, Frost A E, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(9):834-844.
- [26] 国家风湿病数据中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 中国成人系统性红斑性狼疮相关肺动脉高压诊治共识 [J]. *中华内科杂志*, 2014, 54(1):81-86.