

# 肺动脉高压之结缔组织疾病

王孟杰, 杨映霞, 吉庆伟

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81770472)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院心内科(王孟杰,吉庆伟),放射科(杨映霞)

作者简介: 王孟杰(1969-),男,医学硕士,副主任医师,研究方向:结构性心脏病、肺血管疾病的诊治。E-mail:179020480@qq.com

通讯作者: 吉庆伟(1973-),男,医学博士,主任医师,博士后,博士研究生导师,研究方向:炎症与心血管疾病。E-mail:jqw124@163.com



吉庆伟,医学博士,主任医师,博士后,博士研究生导师,广西壮族自治区人民医院心内科副主任(主持工作),系国家自然科学基金网评专家,中华医学会心血管病学分会肺血管病学组委员,中国心血管医师协会转化医学专业委员会委员,中国医药教育协会医疗器械管理专业委员会委员,中国老年保健医学研究会高血压防治分会委员。主要从事冠心病、心力衰竭等心血管疾病的诊断及治疗,尤其侧重于冠心病的介入诊疗,在心血管危急重症的处理上具有较丰富经验。在 *Cardiovascular Research* 等国际学术期刊发表第一作者或通讯作者 SCI 收录学术论文 29 篇,总影响因子大于 100 分,单篇最高 9.986,总引用 869 次,单篇最高引用 144 次。担任 *Atherosclerosis*、*Immunology* 等多种国际学术期刊特约审稿专家。主持 3 项国家自然科学基金项目和 1 项中国博士后基金项目,获得省部级科技进步奖一等奖一项。

**[摘要]** 肺动脉高压(PAH)的特点是肺动脉压和肺血管阻力增加,可导致右心衰竭和死亡。几乎所有类型结缔组织疾病(CTD)都可并发 PAH,称之为结缔组织疾病相关性肺动脉高压(CTD-PAH)。CTD 是继发性 PAH 的第二大病因,国外最多见的是系统性硬化所致 PAH,我国最常见为系统性红斑狼疮所致 PAH。PAH 可使 CTD 临床诊疗复杂化,并显著增加 CTD 患者死亡率。探索 CTD-PAH 发病机制、规范 CTD-PAH 诊疗有助于改善 CTD-PAH 患者预后。

**[关键词]** 肺动脉高压; 结缔组织疾病; 内皮功能障碍; 靶向治疗

**[中图分类号]** R 544.1<sup>+</sup>6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)09-0874-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.09.06

**Connective tissue disease in pulmonary arterial hypertension** WANG Meng-jie, YANG Ying-xia, JI Qing-wei. Department of Cardiology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

**[Abstract]** Pulmonary arterial hypertension(PAH) is characterized by increased pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance, which may lead to right heart failure and death. Almost all types of connective tissue disease(CTD) can be complicated with PAH, which is called connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension(CTD-PAH). CTD is the second leading cause of secondary PAH. PAH caused by systemic sclerosis is the most common in foreign countries, while PAH caused by systemic lupus erythematosus is the most common in China. PAH can complicate the clinical diagnosis and treatment of CTD and significantly increase the mortality of CTD patients. Exploring the pathogenesis of CTD-PAH and standardizing the diagnosis and treatment of CTD-PAH are helpful to improve the prognosis of the patients with CTD-PAH.

**[Key words]** Pulmonary arterial hypertension(PAH); Connective tissue disease(CTD); Endothelial dysfunction; Targeted therapy

结缔组织疾病(connective tissue disease,CTD)泛指结缔组织受累的疾病,包括红斑狼疮、系统性硬化、干燥综合征等。CTD 累及多系统,病程长,病情复杂,往往在病程中合并不同程度的肺动脉高压(pulmonary

arterial hypertension,PAH),进一步增加其诊治困难。几乎所有类型 CTD 都可并发 PAH,称之为结缔组织疾病相关性肺动脉高压(connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension,CTD-PAH)。CTD 是

继发性 PAH 之后的第二大病因。国外最多见的是系统性硬化所致 PAH (SSc-associated PAH, SSc-PAH), 可达 CTD-PAH 的 70%, 且 PAH 是系统性硬化的主要死因, SSc-PAH 患者与特发性 PAH 相比预后更差<sup>[1]</sup>。我国最常见的病因为系统性红斑狼疮所致 PAH (systemic lupus erythematosus-associated PAH, SLE-PAH), 约占 CTD-PAH 总数的 50%, 其次为混合性 CTD 所致 PAH<sup>[2]</sup>。但由于缺乏超声心动图筛查和基于右心导管检测的研究, CTD 中 PAH 患病率的数据并不可靠。本文将主要探讨 CTD-PAH 的发病机制, 并简述其靶向治疗进展。

## 1 CTD-PAH 的发病机制

### 1.1 内皮功能障碍

内皮功能障碍在 CTD-PAH 的发病机制中起着关键作用。血管活性介质生成受损参与内皮功能障碍的发生。目前已经明确, 介导血管收缩和增殖的生物活性物质合成增加导致血管张力降低并促进血管重塑。内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 是血管内皮细胞产生的最重要的血管活性介质, 也是最有效的血管收缩剂和平滑肌细胞有丝分裂原。研究显示, ET-1 在 SSc-PAH 和 SLE-PAH 患者的血浆和肺组织中过表达, 表达量越高患者预后越差<sup>[3]</sup>。ET-1 与 CTD-PAH 发病密切相关。在一项队列研究中, 研究者采用酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 法检测 110 例 CTD-PAH (其中 SSc-PAH 81 例)、62 例特发性 PAH、31 例慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) 以及 14 例左心疾病所致 PAH 患者血浆内皮素-1 A 型受体抗体 (抗 ETAR 抗体) 水平<sup>[4]</sup>。结果显示, CTD-PAH 患者血浆抗 ETAR 抗体显著高于其他 PAH 患者, 但在组内 SSc-PAH 与非 SSc-PAH 并无差异; 随访发现, 高血浆抗 ETAR 抗体患者更易于出现 PAH, 预后更差, 提示其可作为 CTD-PAH 判断预后 (主要为 SSc-PAH) 的生物标志物。内皮功能障碍还表现在一氧化氮 (nitric oxide, NO) 和前列环素 (prostacyclin) 表达异常。NO 不仅是一种有效的肺血管扩张剂, 也是血小板活化和血管平滑肌细胞增殖的抑制剂<sup>[5]</sup>。内皮细胞激活的一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 通过将 L-精氨酸转化为 L-瓜氨酸而产生 NO。NO 从内皮细胞迅速扩散到平滑肌细胞, 其作用是通过激活可溶性鸟苷酸环化酶 (soluble guanylate cyclase, sGC) 产生环鸟苷酸 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 来实现的。细胞内 cGMP 浓度受磷酸二酯酶 5 (phosphodiesterase 5, PDE5) 调控, 能迅速将 cGMP 降解为 5-GMP。cGMP 是平滑肌细

胞重要的细胞内第二信使, 具有舒张和抗增殖作用。前列环素是由花生四烯酸经环氧化酶和前列环素合成酶在内皮细胞中合成的脂质介质, 是被关注的另一种血管活性介质。前列环素通过激活腺苷酸环化酶将三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 转化为环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 作用于血管系统和血小板。在血管平滑肌细胞中, cAMP 介导松弛, 减少增殖、血管重塑和炎症。CTD-PAH 与其他类型 PAH 患者肺部的前列环素合成酶减少<sup>[6]</sup>。

### 1.2 炎症

越来越多的证据表明, 炎症可能参与 PAH 的发生和发展, 尤其是 CTD-PAH。CTD-PAH 患者的肺血管中检测到巨噬细胞和淋巴细胞浸润、抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA)、类风湿因子 (rheumatoid factor, RF) 和补体。研究证实, PAH 患者血浆炎症因子如白介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  表达水平显著增加, 且在预测 PAH 远期预后价值方面, 血浆 IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-12 水平优于血流动力学指标及 6 分钟步行试验 (6-minute walk test, 6MWT)<sup>[7]</sup>。最近, Simpson 等<sup>[8,9]</sup> 发现, 肺动脉平滑肌细胞而非内皮细胞是 PAH 患者 IL-6 的主要来源; CTD-PAH 和门脉高压相关 PAH 患者外周血 IL-6 水平不仅高于健康人, 且显著高于其他类型 PAH。近期研究发现, 阻断 IL-6/IL-21 轴可有效阻断 Th17 细胞和 M2 型巨噬细胞在肺组织的积聚, 从而改善慢性缺氧诱导的 PAH<sup>[10]</sup>。上述研究均表明, 调控 IL-6 介导的免疫炎症反应可能成为 PAH 包括 CTD-PAH 的干预靶点。近年, 炎症细胞如 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞、树突状细胞等在 PAH 发生发展中的潜在机制受到重视<sup>[11]</sup>。CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞可分为效应性 T 细胞和调节性 T 细胞 (Treg), 前者包括 Th1、Th2 和 Th17 等亚群。Th17 细胞以分泌 IL-17 并经其介导生物学效应而广泛参与慢性炎症性疾病、肿瘤和自身免疫性疾病的发生发展。Treg 则通过细胞-细胞接触、消除和限制效应性 T 细胞生长因子如 IL-2 以及分泌抑制性细胞因子发挥重要的免疫维稳和抗炎作用。转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 刺激可促使初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为 Treg, 如联合 IL-6 刺激则可促使初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为 Th17 细胞。IL-6 可上调 IL-21 的表达, 后者诱导 Th17 细胞特征转录因子核孤儿受体 ROR $\gamma$ t 表达, 从而促进 IL-17 的表达、上调 Th17 型免疫反应, 同时抑制 Foxp3 表达和下调 Treg 的免疫维稳和抗炎作用。因此, 抑制过度激活的 Th17 型免疫反应, 恢复受损的 Treg 介导的免疫

反应,纠正 Th17/Treg 失衡已经成为慢性炎症性疾病和自身免疫性疾病的干预靶点。Huertas 等<sup>[12]</sup>检测了不同类型 PAH 患者外周血 Treg 水平以及功能,结果表明,所有 PAH 患者 Treg 功能均受损,而 CTD-PAH 患者 Treg 功能下调显著;动物实验证实,瘦素与 Treg 功能受损以及 PAH 发生关系密切。一项来自中国的队列研究纳入 117 例不合并 PAH 的 CTD 患者、53 例 CTD-PAH 患者以及 48 名健康体检者,研究者采用流式细胞术检测 Th17 与 Treg 细胞比例、聚合酶链式反应检测特征转录因子以及放射免疫法检测特征细胞因子水平<sup>[13]</sup>。结果显示,单纯 CTD 患者 Treg 水平显著低于对照组,CTD-PAH 患者 Treg 水平显著低于单纯 CTD 患者,且病情严重的 CTD-PAH 患者 Treg 水平显著低于病情相对轻微的 CTD-PAH 患者;与之对应,单纯 CTD 患者 Th17 水平显著高于对照组,CTD-PAH 患者 Th17 水平显著高于单纯 CTD 患者,且病情严重的 CTD-PAH 患者 Th17 水平显著高于病情相对轻微的 CTD-PAH 患者。特征转录因子和细胞因子检测也得到了相似的结果,这表明 Th17/Treg 失衡可能参与 CTD-PAH 发生发展。研究者发现,CTD-PAH 患者肺血管和肺组织 IL-17 表达显著高于肺纤维化患者和正常人,但其确切机制仍有待阐明。随访近 2 年,高 Th17/Treg 比例 CTD-PAH 患者死亡率显著增加。研究表明,细胞毒性 T 细胞也参与了 CTD-PAH 发生发展:Nicolls 和 Voelkel<sup>[14]</sup>发现,细胞毒性 T 细胞可能促进肺动脉肌化,B 细胞可能通过产生抗内皮细胞抗体促进肺血管损伤和肺血管重塑。

## 2 CTD-PAH 的靶向治疗

事实上,大多数随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)并非专门针对 CTD-PAH,但是大多数临床研究均纳入了 CTD-PAH 亚组,并对其进行亚组分析。国内外指南指出,CTD-PAH 患者的治疗应遵循与特发性 PAH 相同原则,但是 CTD-PAH 的治疗显然更为复杂。需要指出,CTD-PAH 患者不推荐选择钙通道阻滞剂。

**2.1 内皮素受体拮抗剂** BREATHE-1 研究证实内皮素受体拮抗剂波生坦较安慰剂显著改善 PAH 患者运动能力(6MWT),其后对纳入研究的 66 例 CTD-PAH 患者进行了亚组分析<sup>[15]</sup>。结果表明,44 例接受波生坦治疗的患者 6MWT 显著优于安慰剂组。在随后的长期延伸研究中,64 例 CTD-PAH 患者接受波生坦治疗,1 年和 2 年的生存率分别为 86% 和 73%,远高于既往研究结果(分别为 45% 和 35%)。2016 年则发表了安立生坦治疗 PAH 的 ARIES-E 研究的亚组分

析<sup>[16]</sup>,该亚组纳入 124 例 CTD-PAH 患者,结果显示,安立生坦显著改善患者随访 3 年的运动能力,且未发现患者转氨酶浓度高于正常范围上限的 3 倍。SERAPHIN 试验评估了马昔腾坦治疗事件驱动的 PAH 长期有效性(中位数 115 周)。与安慰剂组相比,马昔腾坦使所有患者的发病率/死亡率复合终点风险降低了 45%。并观察到患者功能状态和心脏血流动力学的改善。在该研究中纳入 224 例 CTD-PAH 患者,亚组分析显示临床收益与总体无差异<sup>[17]</sup>。

**2.2 针对 NO 途径的靶向治疗** 针对 NO 途径的靶向药物主要有西地那非、他达拉非和利奥西呱。西地那非是 5 型 cGMP 磷酸二酯酶的选择性抑制剂。SUPER-1 研究表明,与安慰剂相比,西地那非治疗组 6MWT 从基线到第 12 周(主要终点)有显著改善,其获益延伸至 1 年。CTD-PAH 亚组分析显示,西地那非治疗组显著改善患者的平均肺动脉压和肺血管阻力,但 6MWT 改善不如整个 SUPER-1 研究人群<sup>[18]</sup>。PHIRST 研究 CTD-PAH 亚组分析显示,尽管高剂量(每天 20 mg 和 40 mg)他达拉非改善 6MWT 更大,但仍不如总体研究人群,而与安慰剂相比,他达拉非显著降低平均肺动脉压<sup>[19]</sup>。利奥西呱是一种 sGC 刺激剂,抗纤维化、抗增殖和抗炎作用显著。PATENT 系列研究显示,利奥西呱在总体 PAH 人群中耐受性良好,并改善了 6MWT 以及临床恶化时间等指标,这些结果均在 CTD-PAH 亚组中观察到<sup>[20]</sup>。

**2.3 针对前列环素的靶向治疗** 依前列醇是第一个批准用于 PAH 的药物。由于其半衰期短(3~5 min),必须持续输注给药。依前列醇可显著改善 CTD-PAH 患者运动能力和心肺血流动力学,且显著降低死亡风险。目前,静脉注射依前列醇仍是纽约心功能 IV 级 PAH 患者的一线药物。赛乐西帕是一种口服的选择性激活前列环素受体激动剂。GRIPHON 研究 334 例 CTD-PAH 患者的亚组分析显示,与安慰剂相比,赛乐西帕降低了 41% 的发病率/死亡率复合终点风险。无论此前是否接受 PAH 治疗,CTD-PAH 患者的疗效都是一致的。此外研究者发现,SSc-PAH 患者的风险降低率高于 SLE-PAH 患者(分别为 44% 和 34%)<sup>[21]</sup>。

**2.4 靶向治疗的联合** 针对上述三种途径的药物组合是治疗 PAH 的核心。CTD-PAH 患者的治疗方法应根据 PAH 诊断和后续随访时的风险分层(即一年死亡率的估计)进行调整。根据临床风险评估、影像学(右心室功能)和血流动力学,患者可分为低、中、高风险类别。在进行单药治疗时,应该优选哪类药物仍然缺乏证据。AMBITION 研究是第一个评估

初始联合治疗对 PAH 患者长期预后的影响的研究,在 CTD-PAH 亚组中,预先联合治疗较单药治疗显著降低临床失败事件的风险<sup>[22]</sup>。ATPAHSS-O 试验评估了安立生坦联合他达拉非治疗 24 例 SSc-PAH 的疗效与安全性,结果表明联合用药显著改善患者血流动力学、临床状态及右室和左室功能,但联合用药更容易发生外周水肿、头痛、鼻塞和贫血<sup>[23,24]</sup>。值得注意的是,由于低血压和其他副作用,联合使用利奥西呱和磷酸二酯酶抑制剂是禁忌的。

### 3 展望

综上所述,对 PAH 以及 CTD-PAH 发病机制的认识促进了靶向治疗的发展。三大类靶向药物显著改善 CTD-PAH 运动能力和预后,是转化医学的成功典范。正在进行的几项临床试验值得我们关注。TRANSFORM 研究(ClinicalTrials.gov,注册号:NCT02676974)是一项 II 期开放标签研究,旨在评估抗 IL-6 受体单克隆抗体托珠单抗(每月一次给药,随访 6 个月)对 PAH 患者的安全性和有效性。而另一项研究则完全纳入 SSc-PAH 患者,采用利妥昔单抗(抗 CD20 单克隆抗体)或安慰剂干预,目前在美国各中心招募患者。希望这些正在进行的临床试验以及更多的基础-临床转化能够为 CTD-PAH 患者带来更大的临床获益。

### 参考文献

- Liu Z, Yang X, Tian Z, et al. The prognosis of pulmonary arterial hypertension associated with primary Sjögren's syndrome: a cohort study[J]. *Lupus*, 2018, 27(7): 1072 - 1080.
- Zhao J, Wang Q, Liu Y, et al. Clinical characteristics and survival of pulmonary arterial hypertension associated with three major connective tissue diseases: a cohort study in China [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 236: 432 - 437.
- Lai YC, Potoka KC, Champion HC, et al. Pulmonary arterial hypertension: the clinical syndrome[J]. *Circ Res*, 2014, 115(1): 115 - 130.
- Becker MO, Kill A, Kutsche M, et al. Vascular receptor autoantibodies in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(7): 808 - 817.
- Chester AH, Yacoub MH, Moncada S. Nitric oxide and pulmonary arterial hypertension[J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2017, 2017(2): 14.
- Fayed H, Coghlan JG. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2019, 40(2): 173 - 183.
- Soon E, Holmes AM, Treacy CM, et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2010, 122(9): 920 - 927.
- Simpson CE, Chen JY, Damico RL, et al. Cellular sources of interleukin-6 and associations with clinical phenotypes and outcomes in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(4): 1901761.
- Kylhammar D, Hesselstrand R, Nielsen S, et al. Angiogenic and inflammatory biomarkers for screening and follow-up in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Scand J Rheumatol*, 2018, 47(4): 319 - 324.
- Hashimoto-Kataoka T, Hosen N, Sonobe T, et al. Interleukin-6/in-

terleukin-21 signaling axis is critical in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(20): E2677 - E2686.

- van Uden D, Boomars K, Kool M. Dendritic cell subsets and effector function in idiopathic and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 11.
- Huertas A, Phan C, Bordenave J, et al. Regulatory T cell dysfunction in idiopathic, heritable and connective tissue-associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Chest*, 2016, 149(6): 1482 - 1493.
- Gaowa S, Zhou W, Yu L, et al. Effect of Th17 and Treg axis disorder on outcomes of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 247372.
- Nicolls MR, Voelkel NF. The roles of immunity in the prevention and evolution of pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(10): 1292 - 1299.
- Denton CP, Humbert M, Rubin L, et al. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions[J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(10): 1336 - 1340.
- Fischer A, Denton CP, Matucci-Cerinic M, et al. Ambrisentan response in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH)—a subgroup analysis of the ARIES-E clinical trial[J]. *Respir Med*, 2016, 117: 254 - 263.
- Pulido T, Adzerikho I, Charnick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9): 809 - 818.
- Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease[J]. *J Rheumatol*, 2007, 34(12): 2417 - 2422.
- Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2009, 119(22): 2894 - 2903.
- Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2 [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(2): 422 - 426.
- Gaine S, Chin K, Coghlan G, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2): 1602493.
- Coghlan JG, Galiè N, Barberè JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(7): 1219 - 1227.
- Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, et al. Ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(9): 1102 - 1110.
- Sato T, Ambale-Venkatesh B, Lima JAC, et al. The impact of ambrisentan and tadalafil upfront combination therapy on cardiac function in scleroderma associated pulmonary arterial hypertension patients: cardiac magnetic resonance feature tracking study [J]. *Pulm Circ*, 2018, 8(1): 2045893217748307.

[收稿日期 2020-08-04][本文编辑 吕文娟 余军]

### 本文引用格式

王孟杰, 杨映霞, 吉庆伟. 肺动脉高压之结缔组织疾病[J]. *中国临床新医学*, 2020, 13(9): 874 - 877.