

硬皮病相关肺动脉高压的治疗

刘坚 郭智 于孟学

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是系统性硬皮病(systemic sclerosis, SSc)的常见并发症,预后极差,是该患者的主要死因之一。相对于WHO疾病分类中其他类型的PAH,现代医学对SSc相关PAH的治疗效果令人失望。本文主要综述SSc相关PAH的主要特点,当前该病的治疗方法,并对该病的治疗前景做一展望。

一、PAH

PAH是临床常见病,可由许多心、肺和肺血管疾病引起。按发病原因是否清楚分为原发性和继发性PAH。PAH定义为:平均肺动脉压 >25 mm Hg,同时肺毛细血管楔压 ≤ 15 mm Hg,包括一组具有特征性病理学改变的临床疾病,可分类如下:(1)特发性PAH(简称IPAH,又称原发性PAH);(2)家族性PAH;(3)疾病等因素相关的PAH,如结缔组织病(CTD,例如SSc)、门静脉高压、先天性体-肺分流、HIV感染等^[1]。

PAH的主要病理特点为肺小动脉重构及闭合所致的肺血管阻力增加,其中缺氧是PAH形成的最重要因素。如果不治疗,PAH可致不可逆的右心室肥厚,患者往往于初次诊断后2~3年内死于右心功能衰竭。医学家们逐渐意识到右心室功能的完整性是PAH患者的症状及死亡率的主要决定因素,而并不是肺血管损伤的程度^[2]。事实上,右心室功能不全一旦出现(表现为右心房压力升高、心包积液及心输出量降低)即预示着死亡的危险,准确性比较高。

到目前为止,严重PAH(特别是IPAH)尚无有效的治疗方法,该病自出现首发临床症状后,存活时间的中值大约为2.5年^[1]。近20年来,基于内皮细胞功能障碍以及血管内皮活性物质失衡是严重PAH的主要发病机制的这一理念,开发了一些新药。因此,对肺血管内皮及其在调控平滑肌细胞紧张及增殖中所起作用的研究,有助于阐明PAH的某些机制,并引领对三种基本生物学通路(内皮素、一氧化氮/cGMP及前列环素通路)起作用的各种药物的使用^[2]。除了缓解症状,PAH的治疗目标还包括:提高整体功能及生活质量,延长存活时间,尽管当前可使PAH治疗部分达标,但大都限于IPAH患者。近年来有一个很明显的现象:相比IPAH患者,有一部分PAH患者,特别是硬皮病相关PAH患者(简称SSc-PAH),对治疗反应存在显著差异,总体疗效更差,尽管这类患者的血流动力学变化很轻微。临床治疗差异的原因还不明确,推测SSc-PAH患者的肺血管及右心室可能存在某些基础结构性改变,从而导致明显的右心室-肺血管功能障碍及较差的疗效^[3]。

二、SSc-PAH临床特征

SSc是一种以内皮细胞功能障碍、成纤维细胞失调所致胶原过度生成以及免疫系统功能异常为主要特征的临床病理生理综合征。这些过程导致皮肤及内脏器官进行性纤维化,继而导致器官衰竭及死亡。尽管SSc的病因还不明确,遗传及环境因素被认为是宿主易感的主要成因。不论是局限型还是弥漫型SSc,都可能累及多个器官系统,包括胃肠、心脏及肺脏等,只是局限型SSc出现脏器受累较晚。其中肺脏受累表现包括:PAH、肺间质纤维化以及对肺肿瘤易感性升高。SSc患者的PAH进展中的危险因素包括:晚发型疾病^[4]、一氧化碳弥散力(DLCO)的单独降低、用力肺活量(FVC)/DLCO比率小于1.6^[5]或DLCO/肺泡容量同时降低并伴随血清中氨基末端脑钠肽前体(NT-pro-BNP)水平的升高^[6]。通常,SSc-PAH患者多为女性,相较IPAH患者,年龄更大并且血流动力学损伤看上去相对更轻。与IPAH类似,临床症状都是非特异性的,包括呼吸困难及呼吸功能受限,并且可能比IPAH中的症状更严重,还经常影响肌肉骨骼系统。SSc-PAH患者中还可出现其他器官的异常,例如肾功能衰竭及原发性心脏病。事实上,SSc患者(即使没有PAH)都有右心室功能降低、左心室收缩以及舒张功能异常的趋势。与IPAH患者类似,SSc-PAH一旦出现就有严重的右心室功能障碍,相较IPAH患者,其右心室收缩功能减退更严重^[3]。另外,SSc-PAH患者更多出现左心室舒张功能障碍,而且心包积液的发生率也较高(为34%,而IPAH患者为13%)。在这两组患者中,心包积液的出现通常提示预后不良。SSc-PAH患者还可出现更严重的激素及代谢异常,例如高水平的NT-pro-BNP^[7]及低钠血症^[8]。

三、SSc-PAH的治疗

如前文所述,慢性内皮功能损伤影响血管收缩及重构的证据是当前PAH治疗的基础。利用高剂量钙通道阻滞剂进行血管扩张治疗是一种有效的长期治疗方法,但也仅对一小部分在血流动力学测试中表现出急性血管扩张(例如对一氧化氮或腺苷响应)的患者有效(例如小于7%的IPAH患者^[9]),以及更少数SSc-PAH患者有效。事实上,大部分SSc-PAH患者对于急性测试都不会出现血管扩张响应。因此,高剂量钙通道阻滞剂治疗通常不适用于SSc-PAH患者,尽管大多数患者经常服用低剂量的这种药物,这通常是用于治疗雷诺综合征。

1. 抗炎药:越来越多的研究表明:炎症在各种类型的 PAH(包括 IPAH 以及与 CTD 及 HIV 感染相关的 PAH)中可能扮演着重要角色。偶见某些 CTD 相关的严重 PAH(例如系统性红斑狼疮、原发性干燥综合征以及混合性结缔组织病)的患者经糖皮质激素和(或)免疫抑制治疗后,其肺血管疾病得到惊人的改善^[10],进一步强调了炎症在这部分患者中的相关性。然而,此种惊人的治疗反应并未在 SSc-PAH 患者中普遍出现,这些患者对于免疫抑制剂通常具有很高的耐药性^[10]。

2. 前列腺素:前列环素(例如依前列醇)具有强烈的扩张肺血管以及抗血小板聚集和抗增殖作用,已证明其在持续给药下可以有效地提高 PAH 患者的运动能力、改善心肺血流动力学指标、纽约心脏学会(NYHA)功能评级、症状及存活率。前列腺素治疗起初只是作为肺移植的桥梁,现在静脉注射依前列醇已被认为是严重 PAH(NYH AIV 级)的一线治疗方法,并且对于某些患者它是肺移植的替代疗法。曲前列环素(一种前列环素类似物,适用于连续皮下给药)在改善 PAH 的症状及血流动力学上表现出一定的疗效^[11]。在一项 16 位患者参与的小型研究中(其中 6 位患 CTD 相关的 PAH),经美国 FDA 刚批准的静脉给药曲前列环素 12 周的治疗后,提高了 6 min 步行距离(6MWD)、功能分级(FC)及血流动力学指标^[12]。尽管此药的安全性及静脉给药依前列醇类似,但所需的维持剂量通常是依前列醇的两倍。然而,对于 SSc-PAH 患者,不需冰敷及较低频率的药物混合则是其显著的优点,因为这些患者对于较冷的环境非常敏感。依前列醇及曲前列环素都是 FDA 批准治疗 PAH 的药物,但都是比较麻烦的治疗方法,需要持续的非肠道给药、具有多种潜在不良反应及严重的副作用(如感染及可能的心功能衰竭),这说明它们还并不是理想的治疗药物。

对于 SSc-PAH,相较传统治疗方法,持续静脉给药依前列醇提高了患者的运动能力并改善了血流动力学指标^[13];然而,还没有证明其对存活率影响的研究。另外,考虑到常见的指端病变以及这些患者往往可能残疾,此种治疗可能非常具有挑战性,并可能增加这些患者本已很沉重的疾病负担。虽然如此,静脉给药前列环素治疗,对于 NYHA IV 级 SSc-PAH 患者以及口服药物无效的 III 级患者,仍然是一种非常有价值的治疗方法。

3. 内皮素受体拮抗剂:持续 12~16 周、随机化、安慰剂对照的多项临床试验证明:波生坦治疗对于 PAH 患者的 FC、6MWD、临床症状恶化时间及血流动力学指标都是有益的^[14]。这些研究中,大约 1/5 的患者患 SSc-PAH,而大部分都被诊断为 IPAH。Channick 等^[14]进行的一项小组分析报道了如下结果:相较安慰剂组,波生坦治疗对于 SSc-PAH 患者的 6MWD 没有明显疗效。波生坦治疗至多只能防止这些患者的病情恶化(给药组的 6MWD 提高了 3 m,而安慰剂组出现 40 m 的降低)。相较其他类型的 PAH(例如 IPAH)患者,此种治疗方法对 SSc-PAH 患者的较低疗效的成因还不清楚,但是可能与 PAH 出现时的严重程度以及其他因素有关,例如更严重的右心室和肺血管功能障碍。

最近一项包括波生坦随机化临床试验在内的对 CTD(狼疮、重叠综合征及其他风湿免疫性疾病)相关 PAH 患者的分析表明:相较多组历史数据,波生坦治疗具有提高 6MWD 及存活率的趋势^[15]。相较 IPAH 患者,SSc-PAH 患者的一线波生坦单独治疗的长期疗效较差,FC 无改变并且存活率低^[16]。

为了靶向作用于内皮素的血管收缩效应同时保留其血管扩张活性,研发出了选择性的内皮素 A 受体拮抗剂。西他生坦(仅在欧洲被批准用于 PAH 治疗)能提高患者活动能力[即 12 周时的峰值氧容量(VO_2),这也是该研究的主要研究终点]^[17]。较高给药剂量患者(每日一次 300 mg 口服给药)中有 10% 出现肝酶升高。研究组中 CTD 相关 PAH 患者占总数的 24%。对 42 位 CTD-PAH 患者(33 位接受药物治疗,9 位接受安慰剂治疗)的事后分析表明:西他生坦治疗能提高患者活动能力、生活质量及血流动力学指标,尽管两位患者出现了肝酶升高^[18]。大型的安慰剂对照、随机化的安贝生坦(目前惟一 FDA 批准的选择性内皮素受体拮抗剂)临床试验表明:经 12 周治疗后它能提高 PAH 患者的 6MWD;然而,相对 CTD-PAH 患者的疗效,其对 IPAH 患者的疗效更好(分别提高 50~60 m 及 15~23 m)^[19]。尽管可有多达 20% 患者出现外周性水肿^[19]和充血性心力衰竭的报道,人体对安贝生坦通常具有良好的耐受性。

4. 磷酸二酯酶抑制剂:西地那非(一种磷酸二酯酶 V 型抑制剂,可降低 cGMP 的降解从而提高一氧化氮介导的细胞响应)已成为一种广泛使用且高效的 PAH 治疗方法。最近的一项临床试验显示:所测试的三个剂量(20 mg、40 mg 及 80 mg,每天给药 3 次)的西地那非治疗,能够提高 IPAH 及 CTD 相关 PAH 患者或已修复的先天性心脏病患者(主要为 FC II 或 III 级)的 6MWD。由于各剂量下治疗 12 周后的临床效应及临床症状恶化时间没有显著差异,FDA 推荐 20 mg 每日 3 次给药。对 84 例 CTD 相关 PAH 患者(45% 患 SSc-PAH)的事后子组分析[数据来源于 PAH 的西地那非治疗(SUPER)研究]显示:20 mg 剂量西地那非经 12 周的治疗后提高了患者的活动能力(6MWD)、血流动力学指标及 FC^[20]。当前,由于其良好的安全性,西地那非是用于 FC II 或 III 级 SSc-PAH 患者的一线口服药物治疗的首选药物。长期西地那非治疗对 SSc-PAH 患者的存活率的影响还有待研究。

5. 酪氨酸激酶抑制剂:研究发现 PAH 患者会出现内皮细胞及平滑肌细胞的病理性异常增殖,以及所分泌的生长因子(VEGF 及 bFGF)表达水平的升高,这些发现为此疾病的治疗提供了新的策略。某些研究者将此情况与肿瘤形成过程联系起来^[21]。因此,在一些实验模型及某些偶发病例报道中检验了多种抗肿瘤药物的治疗效果^[22]。目前试验过的用于 PAH 治疗的策略有两种:阻断血小板衍化生长因子(PDGF)或血管内皮生长因子(VEGF)的信号通路。伊马替尼(最初专门研发用于抑制 Ber-Abl 激酶),是目前正在研究的原型 PDGF 受体(PDGFR)信号传导抑制剂。此抑制剂及索拉非尼(第二种正在进行 PAH 治疗试验的此类药物)都已被 FDA 批准用于其他疾病的治疗(例如消化道恶性肿瘤以及肾和肝细胞癌),它们的疗效主要来源于其对 VEGF 和 PDGF 信号通路的双重抑制作用。基于 PDGF 信号通路在 PAH 病理生理学中是一个重要过程的事实,对伊马替尼进行了测试,其在多种 PAH 实验模型中都是有效的。已在美国及欧洲完成了一项旨在评估此药物对 PAH 患者的安全

性、耐受性及疗效的Ⅱ期多中心临床试验,结果还未发表。这些药物在硬皮病相关的间质性肺病的治疗也正在研究中。这些新的具有抗酪氨酸激酶活性的抗肿瘤药是否能用于硬皮病(同时出现细胞增殖失调以及 VEGF 等生长因子表达水平升高)或 IPAH 的治疗还有待研究。

6. 联合治疗:目前在各种 PAH 治疗中心,当单一治疗对患者病情无改善时,联合其他药物治疗是一种常见做法。在一项小型随机化临床试验中,对接受波生坦治疗的患者联用吸入型伊洛前列素对于治疗是有益的^[23]。吸入型伊洛前列素及西地那非联合应用可能是非常有效的治疗方法,因为这些药物靶向作用于单独的(可能具有协同性)通路^[23]。几项多中心的临床试验正在研究两种口服药物或一种口服加一种吸入式药物的各种组合方式的疗效。最近发表的依前列醇及西地那非用于 PAH 的联合治疗的临床试验研究结果显示:静脉注射依前列醇并口服西地那非(80 mg,每日3次)能提高患者活动能力、改善血流动力学指标、延长临床症状恶化时间及提高生活质量^[24]。这些患者中约21%患CTD,11%患SSc-PAH。联合治疗提高了IPAH患者的6MWD及FC,对SSc-PAH患者的疗效则稍差,但可能阻止了临床症状的恶化。另外,相较IPAH患者,在SSc-PAH患者中出现了更多的副作用,包括波生坦单独治疗后加西地那非继而出现的肝脏毒性^[25]。西地那非及波生坦都是CYP3A4细胞色素的底物,联合治疗导致波生坦血清水平的显著升高,以及西地那非浓度的显著降低(因为波生坦能诱导CYP3A4产生)。这些研究结果的临床意义目前还不明确,这两种药物在临床实践中经常用于联合治疗,并没有明显的不良反应。

7. 抗凝剂:抗凝剂用于严重PAH治疗原理基于:IPAH患者出现肺动脉血栓的病理学证据以及原位血栓的形成,并且两项临床研究(一项回顾性分析^[26]以及一项小型非随机化的前瞻性研究)证明抗凝剂能显著提高IPAH患者的存活时间。前一项研究中,相较未用华法林治疗的患者,长期接受抗凝治疗患者的存活时间显著延长。在一项主要目的是评估高剂量钙通道阻滞剂对IPAH疗效的研究中,证明口服抗凝剂可提高存活时间,与血管扩张剂的使用无关。主要基于这两项研究的结果,IPAH患者的常规治疗中推荐使用抗凝剂。抗凝剂在其他类型PAH(特别是SSc-PAH及其他类型CTD疾病)中所起的作用,还不是很明确。理论上,抗凝治疗可能增加CTD患者出血的风险,特别是胃肠道毛细血管扩张的SSc患者可能更易出现。

8. 肺移植(LT):LT通常作为药物治疗无效的PAH患者的最后手段。尽管CTD对于LT并不是一种绝对的禁忌证,但CTD患者经常在肺以外的器官出现相关病症及器官功能障碍,这使得这些患者的LT具有特别高的风险。SSc患者食管所出现的严重动力失常及胃食管反流就是一个高风险的例子,外科医师不会轻易给这类患者实施LT,因为术后对移植肺的吸入性损伤可能性大增。因为以上原因,SSc-PAH患者经常不能进行LT。

四、总结

SSc-PAH是一个难以治愈的疾病,其原因我们还知之甚少。SSc-PAH对治疗的响应相较同组其他疾病更差。另外,考虑SSc-PAH对多个系统的影响,当前用于评估疗效的方法有限。我们需要更深入理解此综合征中肺血管重构的病理生理学及其对心脏的影响(硬皮病中可能会受到相同的影响),并希望为更有效的治疗方法的研发提供线索。当我们对此疾病的遗传学及各种影响因素(例如炎症过程,这些因素支配肺血管重构及在负荷增加时右心室的快速衰竭)有了深入了解,则很有希望提高硬皮病相关PAH患者的存活率。基于这些进步,特异性的靶向性治疗(可能包括抗炎及抗增殖药物)很可能将取代现在的血管扩张治疗。

参 考 文 献

- [1] Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(12 Suppl S):5S-12S.
- [2] Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis*, 2005, 16(1):13-18.
- [3] Overbeek MJ, Lankhaar JW, Westerhof N, et al. Right ventricular contractility in systemic sclerosis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2008, 31(6):1160-1166.
- [4] Schachna L, Wigley FM, Chang B, et al. Age and risk of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Chest*, 2003, 124(6):2098-2104.
- [5] Chang B, Schachna L, White B, et al. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol*, 2006, 33(2):269-274.
- [6] Allanore Y, Borderie D, Avouac J, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide are independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(1):284-291.
- [7] Dimitroulas T, Giannakoulas G, Papadopoulou K, et al. Left atrial volume and N-terminal pro-B type natriuretic peptide are associated with elevated pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*, 2010, 29(9):957-964.
- [8] Forfia PR, Mathai SC, Fisher MR, et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(12):1364-1369.
- [9] Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2005, 111(23):3105-3111.
- [10] Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, et al. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2006, 130(1):182-189.

- [11] Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension; a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(6):800-804.
- [12] Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension; a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest*, 2006, 129(3):683-688.
- [13] Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2000, 132(6):425-434.
- [14] Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension; a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2001, 358(9288):1119-1123.
- [15] 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. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(3):490-500.
- [16] Girgis RE, Mathai SC, Krishnan JA, et al. Long-term outcome of bosentan treatment in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(10):1626-1631.
- [17] Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169(4):441-447.
- [18] Girgis RE, Frost AE, Hill NS, et al. Selective endothelin A receptor antagonism with sitaxsentan for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(11):1467-1472.
- [19] Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*, 2008, 117(23):3010-3019.
- [20] Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol*, 2007, 34(12):2417-2422.
- [21] Adnot S. Lessons learned from cancer may help in the treatment of pulmonary hypertension. *J Clin Invest*, 2005, 115(6):1461-1463.
- [22] Souza R, Sitbon O, Parent F, et al. Long term imatinib treatment in pulmonary arterial hypertension. *Thorax*, 2006, 61(8):736.
- [23] McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension; a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(18):1915-1922.
- [24] Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension; a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2008, 149(8):521-530.
- [25] Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2007, 29(3):469-475.
- [26] Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*, 1984, 70(4):580-587.

(收稿日期:2010-11-18)

(本文编辑:巨娟梅)