

- denervation in real world patients with uncontrolled hypertension from the global simplicity registry [J]. *J Hypertens*, 2015, 1; e49.
- [19] Kindermann I, Wedegärtner SM, Mahfoud F, et al. Improvement in health-related quality of life after renal sympathetic denervation in real-world hypertensive patients; 12-month outcomes in the Global SYMPPLICITY Registry [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2017, 19(9): 833-839.
- [20] Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10137): 2346-2355.
- [21] Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept Trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10108): 2160-2170.
- [22] Worthley SG, Wilkins GT, Webster MW, et al. Safety and performance of the second generation EnligHTN™ Renal Denervation System in patients with drug-resistant, uncontrolled hypertension [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 262: 94-100.
- [23] Wilson GJ, Winsorhines D, Tunstall RR, et al. Bipolar multi-electrode balloon catheter radiofrequency renal denervation with the Vessix system: preclinical safety evaluation [J]. *EuroIntervention*, 2015, 10(10): 1239-1246.
- [24] Sievert H, Schofer J, Ormiston J, et al. Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with resistant hypertension: 6-month results from the REDUCE-HTN clinical study [J]. *EuroIntervention*, 2015, 10(10): 1213-1220.
- [25] Sievert H, Schofer J, Ormiston J, et al. Bipolar radiofrequency renal denervation with the Vessix catheter in patients with resistant hypertension: 2-year results from the REDUCE-HTN trial [J]. *J Human Hypertens*, 2015, 66(15): B311-B311.
- [26] Mauri L, Kario K, Basile J, et al. A multinational clinical approach to assessing the effectiveness of catheter-based ultrasound renal denervation: The RADIANCE-HTN and REQUIRE clinical study designs [J]. *Am Heart J*, 2018, 195: 115-129.
- [27] Ormiston JA, Watson T, van Pelt N, et al. First-in-human use of the OneShot™ renal denervation system from covidien [J]. *EuroIntervention*, 2013, 8(9): 1090-1094.
- [28] Stabile E, Ambrosini V, Squarcia R, et al. Percutaneous sympathectomy of the renal arteries: the OneShot renal denervation system is not associated with significant vessel wall injury [J]. *EuroIntervention*, 2013, 9(6): 694-699.
- [29] 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.
- [30] 蒋慧, 陈椿, 耿洁, 等. 111 例冷盐水灌注导管行肾动脉去交感神经消融术安全性调查 [J]. *南京医科大学学报 (自然科学版)*, 2014, 34(11): 1522-1526.
- [31] Gal P, de Jong MR, Smit JJ, et al. Blood pressure response to renal nerve stimulation in patients undergoing renal denervation: a feasibility study [J]. *J Hum Hypertens*, 2015, 29(5): 292-295.
- [32] 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.
- [33] Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(7): 635-643.
- [34] Henegar JR, Zhang Y, Hata C, et al. Catheter-based radiofrequency renal denervation: location effects on renal norepinephrine [J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(7): 909.
- [35] Fengler K, Ewen S, Höllriegel R, et al. Blood pressure response to main renal artery and combined main renal artery plus branch renal denervation in patients with resistant hypertension [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(8): e006196.
- [36] Petrov I, Tasheva I, Garvanski I, et al. Comparison of standard renal denervation procedure versus novel distal and branch vessel procedure with brachial arterial access [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2019, 20(1): 38-42.
- [37] Rabbia F, Testa E, Fulcheri C, et al. Procedural reassessment of radiofrequency renal denervation in resistant hypertensive patients [J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2017, 24(5): 1-6.

收稿日期: 2019-05-09

系统性红斑狼疮相关肺动脉高压的诊断、治疗及预后

汪汉 黄刚 邓祁

(成都市心血管病研究所 成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031)

【摘要】 系统性红斑狼疮常合并肺动脉高压, 后者是系统性红斑狼疮最主要的死亡原因之一。系统性红斑狼疮相关肺动脉高压的诊断及治疗向来是该领域的重点及难点。现全面论述系统性红斑狼疮相关肺动脉高压的诊断、治疗及预后证据。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 肺动脉高压; 结缔组织疾病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.08.018

基金项目: 四川省科技厅面上项目 (2019YJ0634)

通讯作者: 汪汉, E-mail: wh7967@hotmail.com

Diagnosis, Treatment and Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus

WANG Han, HUANG Gang, DENG Qi

(Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu Cardiovascular Disease Research Institute, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 Systemic lupus erythematosus often occurs with pulmonary arterial hypertension, which is one of the most important death causes. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus has always been the focus and difficulty in this field. The article will over-review current understandings about diagnosis, treatment and prognosis of pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus.

【Key words】 Systemic lupus erythematosus; Pulmonary arterial hypertension; Connective tissue disease

结缔组织疾病相关肺动脉高压(connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension, CTD-PAH)病死率和致残率较高,已成为风湿免疫科医师必须面临的巨大挑战^[1-2]。早发现、早治疗和早预防已成为改善 CTD-PAH 预后的关键措施,特别是对于在中国比重最大的系统性红斑狼疮相关肺动脉高压(systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension, SLE-PAH)。如何早发现,怎样改善短期临床症状、提高长期生活质量是 SLE-PAH 研究的重点和难点,现主要从当前的诊断、治疗以及预后三个方面阐释 SLE-PAH。

1 诊断

1.1 一般临床表现

除具有系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的临床表现外,SLE-PAH 最常见的症状是活动后呼吸困难、胸痛、心悸、胸闷、干咳和乏力;然而,约有 50% 以上的 SLE-PAH 无临床症状或非特异性肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)表现,最常见的体格检查是肺动脉第二心音亢进,且与 PAH 严重程度相关,当病情进展为右心衰竭时,可出现颈静脉压充盈或怒张、肝浊音界扩大、腹水、下肢水肿。SLE 患者中,胸腔积液的发生率很高,这些患者的平均右房压和心排血量指数更低^[3]。国内 Xia 等^[4]总结了 22 个研究共 642 例 SLE-PAH 患者的资料,发现 SLE-PAH 的症状多是无特异性的,比较明显的临床特点包括雷诺现象(41.4%)、积液(27.7%)、抗 UIRNP 阳性(51.5%)以及抗心磷脂抗体阳性(46.6%)。

1.2 超声检查

SLE-PAH 的临床表现常不具有特异性,早期诊断 PAH 有赖于医生的警惕。超声心动图对于 SLE-PAH 的敏感性和特异性分别为 83% 和 72%,是筛选 PAH

最好的无创方法^[5]。但超声心动图也有不足之处,如所测肺动脉压值比实际右心导管检查所测得值低;对于老年人以及肥胖患者,也可出现假阳性。早期研究发现在行多普勒超声检测时,从静脉内注射生理盐水增强对照可提高三尖瓣反流压差法的敏感性,与右心导管相关系数为 0.89。在中国 CSTAR-PAH 试验中^[6],研究者推荐早期对合并浆膜腔积液、抗 RNP 阳性或一氧化碳弥散量预测值 < 70% 的 SLE 患者进行超声心动图检查,即使这些患者疾病活动度较低。

1.3 其他检查

睡眠评测、脑钠肽、6 分钟步行试验、肺功能检测、通气灌注扫描等检测对早期发现 SLE-PAH 也有一定作用^[7],但抗疟药物的使用可能对部分心肌标志物有影响^[8]。诊断 SLE-PAH 的金标准仍是右心导管检查。

相关证据提示:诊断 SLE 到 PAH 发病时间一般为 5 年以内^[9],PAH 也可能是 SLE 的首发表现,也可出现在诊断 SLE 之前,且 SLE 和 PAH 的临床过程并不一定总是一致,一旦出现明显症状,病情常不可逆,死亡率高。

总之,SLE-PAH 患者的临床评估极为重要,分别运用各种手段对 SLE 以及 PAH 的评估必不可少。另外,值得关注的是,SLE-PAH 可能同时存在原发和继发,临床需多学科联合诊治^[10]。

2 治疗

SLE-PAH 的最终目标是最大程度地改善患者预后,提高生存质量,短期目标是延长临床恶化时间。常规治疗方法包括吸氧、抗凝及扩血管药物等治疗,与特发性 PAH 的治疗方式类似。但目前这些治疗措施对 SLE-PAH 的疗效仍值得怀疑,治疗 SLE-PAH 的基石仍是糖皮质激素和免疫抑制剂。针对 SLE-PAH 的靶向治疗可能也是一大类有前景的药物,但目前的

研究多为病案报道或病案系列,部分针对结缔组织相关 PAH 的治疗性研究中也包含了 SLE,然而,很少有研究进行亚组分析。目前仍需大样本的前瞻性研究来肯定这些药物的作用。

2.1 控制狼疮活动

SLE-PAH 多发生于 SLE 的疾病活动期,控制狼疮活动后患者肺动脉压力可随之下降。最常见的两类药物是糖皮质激素和免疫抑制剂。控制狼疮活动是基础,然而,抗狼疮治疗却并不总是有效果,使用激素/免疫抑制剂治疗 SLE-PAH 疗效差异与 SLE 患者本身病情相关。如患者活动指数高、肺外表现多、心功能尚可,这时 PAH 与 SLE 本身活动性相关,激素/免疫抑制剂的效果就好;反之,部分患者表现为孤立的 PAH,并且肺动脉压高、心功能差,激素/免疫抑制剂的效果就差。目前,多数学者认同狼疮活动期伴 PAH 的损伤需联合激素和免疫抑制剂,尤其对于急性患者。部分研究发现使用 PAH 的靶向治疗药物对 SLE-PAH 效果不佳,而加用糖皮质激素/环磷酰胺等药物获得满意疗效,尤其是环磷酰胺的冲击疗法对于轻到中度 SLE-PAH 效果较好,值得推荐^[11]。另外,一些生物制剂,如美罗华在难治性 SLE 中已显示出优越的治疗效果,Hennigan 等^[12]报道了 1 例美罗华治疗多种药物均无效的 SLE-PAH 年轻女性患者,疗效令人满意,患者症状改善明显,但该患者并未长期随访。这提示美罗华可能是一种治疗 SLE-PAH 有前景的药物。

2.2 内皮素受体拮抗剂

内皮素受体分布于血管平滑肌细胞核内皮细胞,与内皮素结合后引起血管收缩,还可导致血管平滑肌细胞增殖和平滑肌纤维化。波生坦是最常见的一种内皮素受体拮抗剂。在一项 12 个月的随访研究中,Mok 等^[13]发现波生坦能明显改善 SLE-PAH 患者 6 分钟步行试验距离、心功能和生活质量,并且患者的动脉收缩压有轻到中度的下降。

2.3 磷酸二酯酶抑制剂

磷酸二酯酶广泛分布于系统多个组织中,其抑制剂作用在于:抑制炎症因子释放;降低肺微血管内皮细胞表达血管内皮细胞黏附分子及 E 选择素,减轻内皮通透性和微血管渗漏;刺激内源性激素和儿茶酚胺类物质的释放;提高一氧化氮依赖性肺血管舒张的程度;降低血管平滑肌细胞有丝分裂,改变气道上皮细胞产生前炎症介质的能力。西地那非是最常用的一种磷酸二酯酶抑制剂,可增加系统性硬化症相关 PAH 体内环磷酸鸟苷的浓度,进而增强一氧化氮的效应,对肺血管有较强的选择性扩张作用,同时能抑制血管平滑肌细胞增殖,而对健康人群仅引起非常轻微的体

循环血流动力学变化,长期治疗安全有效。Badesch 等^[14]研究西地那非对 CTD-PAH 的效果,研究人群中包含 23% 的 SLE 患者,结果显示 20 mg/d 的西地那非在使用 12 周后可明显改善 CTD-PAH 患者的肺血流动力、运动耐量以及 PAH 分级。在另外一项双盲安慰剂试验中,Galiè 等^[15]也得出了类似的结论。但在 6 个月内曾发生过心肌梗死、脑卒中、致死性心律失常、低血压或高血压、不稳定型心绞痛、视网膜色素沉着和阴茎畸形应慎用,18 岁以下人群、急性冠脉综合征、心力衰竭、急性心肌梗死、脑卒中和严重心律失常者应禁用。

2.4 前列腺素和前列环素类药物

前列腺素和前列环素类药物^[2,16]主要通过以下机制降低肺动脉压力:直接扩张肺动脉,抗血小板聚集降低血液黏稠度而降低毛细血管前阻力,抗平滑肌细胞增生以减小肺小动脉中层厚度,降低心脏后负荷和肺静脉压力等。前列环素治疗 SLE-PAH 可降低平均动脉压、肺血管阻力,减轻症状,提高运动耐量,改善患者血流动力学和心功能,其不良反应与其治疗特发性 PAH 无明显差异。但部分作者也报道了长期前列环素治疗可导致 SLE 患者血小板严重减少。Matsukawa 等^[17]报道低剂量的依前列醇 $[3 \sim 4 \text{ ng}/(\text{kg} \cdot \text{min})]$ 改善了 SLE-PAH 患者呼吸困难、雷诺氏现象以及 PAH 的其他相关症状。有作者也推荐了前列腺素 E1 治疗 PAH,但疗效不肯定,需更多的研究证实。

2.5 抗凝治疗

从 SLE-PAH 的发病机制来看,这些患者的肺血流变慢、右心腔扩大、静脉血瘀滞,导致血栓形成及栓塞风险明显加大。因此,从理论上讲,SLE-PAH 需抗凝治疗。但必须注意到的是,目前并无大的临床研究提示抗凝治疗的作用,抗凝治疗的使用多见于病例系列研究或病案报道。

2.6 一氧化氮

一氧化氮有重要的调节血管张力的作用,是强力血管扩张剂,能使血管床处于相对松弛的状态。其优点在于起效快、选择性高、半衰期短,在显著降低肺动脉压改善循环的同时,对体循环动脉压和体循环阻力无明显影响;其缺点在于可能引起出血时间延长以及心脏的负性作用。一氧化氮的吸入治疗对于 SLE-PAH 可能有一定效果,尤其是对 SLE-PAH 相关的临床症状以及肺动脉压力的改善^[18-19]。

3 预后

SLE-PAH 发病多隐匿,尽管相关治疗药物均有一

定作用,但随病程延长,预后不佳^[20]。中国 CSTAR-PAH 研究中,所有 310 例 SLE-PAH 患者经右心导管确诊,结果提示患者的 1 年、3 年和 5 年死亡率分别为 7.9%、15.2% 和 27.1%,与中国台湾省的研究结果类似^[9,16,21]。多数患者死亡的主要原因是并发于 PAH 的右心衰竭;中国 CSTAR-PAH 试验也提示基线心功能与 SLE 死亡密切相关^[6]。通过最近的系统评价^[23],与 SLE-PAH 死亡相关的主要因素可能是心功能、平均肺动脉压力及血管阻力、脑钠肽、活动耐力和血尿酸水平,此外,有作者^[9,23]亦推断心包疾病和抗 SSA/SSB 抗体也可能是 SLE-PAH 的危险因素,而存在雷诺现象和抗 U1-RNP 抗体则存在保护作用。与 SLE-PAH 预后相关的重要因素是 SLE 治疗的临床达标^[6],一旦临床达标,PAH 的进展将会减慢,患者生存率提高。

综上,SLE-PAH 因其发病隐匿,难以早期发现,药物的长期效果也难以肯定,预后较差,近年来诊断及治疗上进展较少,需进一步加大该方面的研究及投入。

参考文献

- [1] 汪汉. 结缔组织疾病相关肺动脉高压的比较[J]. 心血管病学进展,2017,38(6):700-703.
- [2] 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狼疮相关肺动脉高压诊治共识[J]. 中华内科杂志,2015,54(1):81-86.
- [3] 彭方琴,汪汉,蔡琳. 肺动脉高压合并心包积液[J]. 心血管病学进展,2017,38(3):300-304.
- [4] Xia YK, Tu SH, Hu YH, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus; a systematic review and analysis of 642 cases in Chinese population [J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(5):1211-1217.
- [5] Sun L, Wang Y, Dong Y, et al. Assessment of right atrium function in patients with systemic lupus erythematosus with different pulmonary artery systolic pressures by 2-dimensional speckle-tracking echocardiography [J]. *J Ultrasound Med*, 2018, 37(10):2345-2351.
- [6] Zhang N, Li M, Qian J, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus based on a CSTAR-PAH study: baseline characteristics and risk factors [J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(5):921-928.
- [7] Dhala A. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: current status and future direction [J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012:854941.
- [8] Tselios K, Gladman DD, Harvey P, et al. Abnormal cardiac biomarkers in patients with systemic lupus erythematosus and no prior heart disease: a consequence of antimalarials? [J]. *J Rheumatol*, 2019, 46(1):64-69.
- [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] 汪汉,何春容. 系统性红斑狼疮相关肺动脉高压的流行病学及发病机制[J]. 心血管病学进展,2019,40(4):514-516.
- [11] Gonzalez-Lopez L, Cardona-Munoz EG, Celis A, et al. Therapy with intermittent pulse cyclophosphamide for pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2004, 13(2):105-112.
- [12] Hennigan S, Channick RN, Silverman GJ. Rituximab treatment of pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus: a case report [J]. *Lupus*, 2008, 17(8):754-756.
- [13] Mok MY, Tsang PL, Lam YM, et al. Bosentan use in systemic lupus erythematosus patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Lupus*, 2007, 16(4):279-285.
- [14] 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 [J]. *Ann Intern Med*, 2000, 132(6):425-434.
- [15] Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353:2148-2157.
- [16] Qian J, Li M, Zhang X, et al. Long-term prognosis of patients with systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: CSTAR-PAH cohort study [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(2). pii:1800081.
- [17] Matsukawa Y, Igei K, Nozaki T, et al. Low-dose epoprostenol improved pulmonary hypertension in a patient with systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Rheumatol*, 2007, 26(4):582-583.
- [18] Molina J, Lucero E, Luluaga S, et al. Systemic lupus erythematosus-associated pulmonary hypertension: good outcome following sildenafil therapy [J]. *Lupus*, 2003, 12(4):321-323.
- [19] Demir M, Akpınar O, Kocabas A, et al. Is sildenafil effective in secondary pulmonary hypertension due to systemic lupus erythematosus? A case report [J]. *Clin Rheumatol*, 2005, 24(6):671-672.
- [20] Mu L, Hao Y, Fan Y, et al. Mortality and prognostic factors in Chinese patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2018, 27(10):1742-1752.
- [21] Qian J, Wang Y, Huang C, et al. Survival and prognostic factors of systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis [J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(3):250-257.
- [22] Castillo-Martínez D, Marroquín-Fabián E, Lozada-Navarro AC, et al. Levels of uric acid may predict the future development of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: a seven-year follow-up study [J]. *Lupus*, 2016, 25(1):61-66.
- [23] Kim JS, Kim D, Joo YB, et al. Factors associated with development and mortality of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus patients [J]. *Lupus*, 2018, 27(11):1769-1777.

收稿日期:2019-05-22