

结缔组织病相关肺动脉高压的研究进展分析

谢培莉¹ 刘慧慧^{2*}

1. 青海大学 青海西宁 810000

2. 青海大学附属医院（临床医学院） 青海西宁 810000

摘要：结缔组织病是一组多系统、多器官受累的慢性系统性自身免疫病，该病可合并多种疾病，其中肺动脉高压是导致结缔组织病患者死亡的重要原因之一。近年来，结缔组织病相关的肺动脉高压引起了世界的广泛关注。由于其临床表现隐匿，不易发现，且发病机制尚不明确，故常会被忽略。本文关于结缔组织病伴肺动脉的发病机制、临床特点、治疗做一论述。

关键词：结缔组织病；肺动脉高压；发病机制；临床表现；治疗

肺动脉高压（Pulmonary arterial hypertension, PAH）在结缔组织病（Connective tissue disease, CTD）的发生发展中扮演了什么角色，PAH在CTD患者中的发生率较高，并与CTD疾病严重程度正相关，这种观点被普遍认同，近年来，结缔组织病相关肺动脉高压（Connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension, CTD-PAH）受到了世界的广泛关注，关于这个疾病的报道也越来越多。本文关于CTD-PAH的发病机制、临床特点、治疗做一综述。

1. CTD-PAH发病机制

CTD是多器官多系统受累、并以多种自身抗体阳性为特征的自身免疫性疾病，主要包括系统性红斑狼疮（Systemic lupus erythematosus, SLE）、原发性干燥综合征（Primary Sjogren's syndrome, pSS）、系统性硬化症（Systemic sclerosis, SSc）、混合性结缔组织病（Mixed connective tissue disease, MCTD）等。PAH主要表现为肺动脉压力显著升高、体循环阻力增加、以及右心室的功能逐渐衰竭，其核心病理过程主要影响肺部的微小血管结构。目前PAH是CTD的严重并发症之一，也是CTD患者死亡的主要原因之一，因此备受风湿学界越来越多的重视。目前，针对CTD-PAH的病因研究中，其发病机制尚不明确，可能与自身免疫性炎症、内皮功能障碍及遗传分子机制相关。

1.1 自身免疫性炎症

近年来的研究表明，自身免疫性炎症在CTD-PAH的发生发展中起着重要作用。有学者研究显示^[1]，免疫炎症反应可能参与了MCTD-PAH的发病。其次，Liu等^[2]研究也显示，炎症是CTD-PAH发病机制的关键因素。在PAH患者

和PAH动物模型的丛状病变中可见炎症细胞浸润^[3]。Hu等^[4]认为，炎症细胞产生的促炎细胞因子和趋化因子可能是导致肺动脉平滑肌细胞（Pulmonary artery smooth muscle cells, PASMCs）过度增殖的原因，在PAH患者及PAH动物模型中可观察到免疫细胞群改变以及相关的细胞因子和趋化因子。其中，白细胞介素-17（IL-17）较为常见，IL-17是由Th17细胞和其他细胞类型产生的重要促炎细胞因子，它与包含IL-17RA和IL-17RC亚基的异聚受体复合物结合，以激活核因子- κ B（NF- κ B）或丝裂原活化蛋白激酶（Mitogen activated protein kinase, MAPK）等信号通路。IL-17受体复合物的广泛分布使IL-17能够作用于多种细胞类型，IL-17参与多种病理生理过程和多种疾病如SLE等^[5]。Th17/Treg细胞失衡与CTD-PAH患者的疾病严重程度和预后有关，表明IL-17在PAH的发展中的作用。也有研究表明^[6]，CTD-PAH中IL-17水平可能升高，IL-17可促进PASMCs中IL-6和细胞间黏附分子-1（Intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1）的增殖、迁移和分泌，这可能涉及p-38 MAPK通路。ICAM-1是粘附分子免疫球蛋白超家族（IGSF）的一员，在促进细胞间的粘附相互作用中起着关键作用。具体来说，ICAM-1在血管环境中介导黏附反应是不可或缺的。生理条件下，ICAM-1在静息血管内皮细胞（Vascular endothelial cells, VECs）表面呈低水平表达。然而，在激活或刺激后，它的表达可以上调，使其能够与VECs和其他免疫细胞表面的特定受体结合。这种相互作用对于ICAM-1的生物学功能至关重要，包括促进白细胞粘附和跨内皮屏障的转运，从而在炎症反应和免疫监视中发挥基本作用。此外，

ICAM-1 表达和活性的调控与多种信号通路错综复杂，包括 p38 MAPK 通路，这进一步强调了其在血管生物学和免疫学中的复杂性和重要性。

1.2 内皮功能障碍

多项研究显示，内皮功能障碍在 CTD-PAH 的发展中起着关键作用。血管扩张剂的下调以及血管收缩剂和增殖介质的上调，影响血管张力并促进血管重塑，以及血小板活化和凝血状态受损进一步促进了这一过程。

有学者研究发现^[7]，CTD-PAH 患者的内皮细胞功能受损，表现为一氧化氮（Nitric oxide, NO）等血管舒张因子的生成减少，而血管收缩因子如内皮素-1（Endothelin-1, ET-1）的生成增加。ET-1 由血管内皮细胞产生，通过激活 PSMCs 上表达的 A 型（ETAR）和 B 型（ETBR）两种内皮素受体亚型，成为肺循环的有效血管收缩剂^[8]。内皮细胞（Endothelial cells, ECs）上的 ETBR 可通过释放 NO 和前列腺素诱导 ET-1 清除和血管舒张，最终导致血管舒张，从而平衡 ET-1 的血管收缩作用^[7]。此外，ET-1 还在调节多种炎症途径中发挥重要作用，包括直接诱导中性粒细胞和单核细胞迁移，以及间接增加不同细胞类型中炎症细胞因子和粘附分子的产生。因此，ET-1 可通过促进炎症细胞因子生成，诱导血管收缩，从而导致内皮功能障碍，促进 CTD-PAH 的发生。也有学者认为^[9]，在 SSc-PAH 中，循环 NO 水平降低。NO 是一种有效的肺血管扩张剂，也可作为血小板活化和 SMCs 增殖的抑制剂。NO 由活化的一氧化氮合酶（Nitric oxide synthase, NOS）在 ECs 中产生：这种酶有三种已知的亚型，即神经元型一氧化氮合酶（neuronal nitric oxide synthase, nNOS）、内皮型一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase, eNOS）和诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase, iNOS），它们可在炎症过程中被激活。其中，Masi 等^[10] 研究显示，UA 浓度升高可影响 NO 的产生，最终导致内皮功能障碍。NOS 可以将 L-精氨酸转化为 NO，NO 通过三种信号通路调节血管舒张功能。但当 NOS 下降时，NO 生成减少，促进单核细胞向内皮细胞迁移形成泡沫细胞，可促进 VSMCs 增殖、血小板聚集等，进而发生内皮功能障碍、炎症反应等，促进 PAH 的发生。

1.3 遗传分子机制

目前，越来越多的学者关注 CTD-PAH 的遗传研究，特别强调特定亚群，如 SLE-PAH、SSc-PAH 和 pSS-PAH 等。

这类疾病具有一定的基因易感性。有趣的是，与 TGF- β 受体信号级联和炎症信号通路相关的基因改变被认为是 CTD 患者 PAH 发展的潜在危险因素。这一领域的研究对于揭示潜在的致病机制至关重要，并可能为发现 CTD-PAH 的新治疗策略铺平道路。

Meng 等^[11] 研究认为，遗传因素在 CTD-PAH 的发展中起着重要作用，如基因突变和单核苷酸多态性（Single nucleotide polymorphism, SNP）与 PAH 的风险增加有关。在 TGF- β 家族成员中，骨形态发生蛋白 2 型受体（Bone morphogenetic protein type 2 receptor, BMPR2）是 PAH 患者中最常见的突变基因之一。这种基因改变以常染色体显性方式遗传。通过破坏骨形态发生蛋白（Bone morphogenetic protein, BMP）信号通路和 TGF- β 信号通路的正常表达和功能，BMPR2 突变有助于肺动脉血管的重塑。这一过程在 PAH 的发病机制中至关重要，突出了 BMPR2 在维持肺血管结构和功能完整性方面的重要性。Zhao 等^[12] 研究报道，携带 BMPR2 的 CTD-PAH 患者通常病情更重，预后较差。Wang 等^[13] 研究显示，BMPR2 缺失的 PSMCs 收缩力低、增殖过多且对细胞凋亡有抵抗力，可导致肺血管持续重塑。此外，国内一项回顾性队列研究显示^[14]，调查了已知 IPAH 和 hpah 相关基因（如 CBLN2、BMPR2、ALK1 和 ENG）的特定遗传多态性与 SLE-PAH 患者发病率之间的潜在关联，对 87 例 SLE-PAH 和 166 例无 SLE-non-PAH 进行 SNP 测序，结果显示，CBLN2 基因中特定 SNP 与 PAH 发病率之间存在统计学意义上的相关性。然而，对于 BMPR2、ALK1 和 ENG 的其他突变位点，该研究并未发现该患者群体与 PAH 的明确联系。这些基因先前在其他研究中被认为是 PAH 的潜在致病因素^[15]。在目前的研究中观察到的缺乏关联可能归因于几个因素。为了进一步阐明这些遗传多态性在 SLE-PAH 中的作用，需要在更多样化的人群中进行更大规模的研究。此外，研究这些 SNP 对基因表达和蛋白质功能的生物学影响的功能研究将为 SLE-PAH 的发病机制提供有价值的见解。这些研究工作对于开发针对这种毁灭性疾病的个性化医疗和靶向治疗至关重要。

2. CTD-PAH 的临床特点

多项研究显示^[16]，CTD-PAH 患者的生存率低于特发性肺动脉高压（Idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH）患者。PAH 可并发各种类型 CTD，例如 SSc、

MCTD、SLE及pSS等。有学者研究显示^[17]，SLE-PAH是最常见的CTD-PAH，占44.4%，其次是SSc-PAH占29.6%，pSS-PAH占25.9%。在Zhao等^[18]的研究中发现，SLE-PAH患者的发病年龄最早，为(34.6+8.6)岁，pSS-PAH患者的发病年龄为(40.6+9.0)岁，SSc-PAH患者的发病年龄为(43.3+12.0)岁，SSc-PAH患者发病最晚；抗核糖核蛋白抗体(抗uIRNP抗体)的阳性率在SLE-PAH患者中最高，约为64.0%，SSc-PAH患者为50.8%，pSS-PAH患者为20.7%；抗SSA抗体阳性率在pSS-PAH患者中最高，约为93.1%，SLE-PAH患者为59.5%，SSc-PAH患者为42.0%；抗SSB抗体阳性率在pSS-PAH患者中最高，约为31.0%，SLE-PAH患者为18.0%，SSc-PAH患者为14.0%。CTD-PAH的特点是发病隐匿且缺乏特异性临床表现，这给早期诊断和有效治疗带来了重大挑战。由于其非特异性症状，该病通常直到进展到较晚期才被发现。CTD-PAH的常见症状包括：用力时呼吸困难、疲劳、头晕、胸痛、胸闷、心悸、视力模糊和晕厥等。这些症状的非特异性往往导致诊断延误。因此，需要高度的怀疑指数，以便及时识别和转介进行专门评估。CTD-PAH的早期和准确诊断至关重要，因为它可以促进及时启动适当的治疗干预，这可能有助于减缓疾病进展并改善患者预后。当合并严重右心功能不全时可以出现下肢浮肿、腹胀、纳差等，甚至后期可以累及左心，最终导致全心衰竭；部分患者可因肺动脉扩张而出现机械压迫症状，如左喉返神经受压引起声音嘶哑；如果肺动脉变形或破裂，或体循环引起支气管动脉扩张和破裂，可引起咯血。

CTD-PAH患者的预后极差。红细胞体积分布宽度(RDW)、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、甲襞微循环障碍、WHO心功能分级、6分钟步行试验(6-minute walk test, 6MWD)、右心房压力等与CTD-PAH患者预后相关。Distler等^[19]的研究表明，SSc-PAH的1、3和5年生存率为85%、59%和42%，SLE-PAH的1、3和5年生存率97%、77%和61%，SSc-PAH患者的生存率明显低于其他CTD-PAH患者。

3. CTD-PAH治疗

当前，与IPAH相比较，CTD-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。善远期预后，提高患者生活质量。调节肺血管舒缩平衡的机制主要涉及内皮

素系统、一氧化氮-可溶性鸟苷酸环化酶-环鸟苷酸单磷酸信号通路以及前列环素途径。为实现这一目标，临床上采用了一系列药物干预手段，包括但不限于内皮素受体拮抗剂(Endothelin receptor antagonists, ERAs)、磷酸二酯酶5(Phosphodiesterase 5, PDE5)抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶(Soluble guanylate cyclase, sGC)刺激剂、前列环素类似物以及前列环素受体激动剂等。但与IPAH相比，PAH-CTD患者(尤其是SSc-PAH)对PAH特异性治疗的反应通常较低。这些药物通过不同的机制作用于上述信号通路，从而精细调控肺血管的收缩与舒张状态，以达到治疗相关疾病的目的。

在CTD-PAH治疗中，ERAs的应用最为广泛，其核心作用机理在于，能与内皮素竞争性地结合内皮素受体，有效阻断内皮素系统的信号传导路径，促进肺血管的舒张反应，并降低肺血管的阻力。在ERAs的药物范畴中，安立生坦与波生坦是颇具代表性的两种。安立生坦是一种具有选择性的内皮素A受体拮抗剂，而波生坦则能同时拮抗内皮素A与B受体。在单用此类药物时，患者可能会出现诸如肝损害、外周水肿以及贫血等不良反应。值得注意的是，尽管ERAs并未能显著降低PAH患者的病死率，但却能够显著地提升6MWD的距离，从而有效地改善了患者的运动功能。其次，PDE5抑制剂是一类能够选择性扩张肺内血管并降低肺循环阻力的药物，其药理机制在于通过减少细胞内环鸟苷酸(Cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的降解，进而舒张血管。代表药物主要包括西地那非、他达拉非等。此药还能明显改善肾损伤，具体表现为肾髓质的扩张减少，以及肾小管和肾小球的损伤程度得到缓解。然而，PDE5抑制剂在使用过程中也可能伴随一些不良反应，如头痛、消化不良以及面色潮红等。

4. 讨论与展望

本文综述了CTD-PAH的发病机制、临床特点及治疗，研究发现CTD-PAH的发生发展中具有多样性，一些人认为主要通过促炎、促增殖、内皮功能障碍等途径发挥作用。但目前研究人员对CTD-PAH的发病机制，及其在分子水平对PH的潜在机制仍处于初步探索阶段，且部分结论尚存在差异，随着研究的不断深入，相信CTD-PAH发病机制中的深层作用将逐步阐明，并为临床提供新的治疗靶点。

参考文献：

- [1] 王慧, 潘晴, 王宙明, 等. 混合性结缔组织病相关肺动脉高压临床特点分析[J]. 天津医药, 2024,52(07):701-704.
- [2] Liu S F, Nambiar V N, Li Q, et al. Pulmonary hypertension: Linking inflammation and pulmonary arterial stiffening[J]. *Front Immunol*, 2022,13(9):959209.
- [3] Yaku A, Inagaki T, Asano R, et al. Regnase-1 Prevents Pulmonary Arterial Hypertension Through mRNA Degradation of Interleukin-6 and Platelet-Derived Growth Factor in Alveolar Macrophages[J]. *Circulation*, 2022,146(13):1006-1022.
- [4] Hu Y, Chi L, Kuebler W M, et al. Perivascular Inflammation in Pulmonary Arterial Hypertension[J]. *Cells*, 2020,9(11).
- [5] Koga T, Ichinose K, Kawakami A, et al. The role of IL-17 in systemic lupus erythematosus and its potential as a therapeutic target[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019,15(6):629-637.
- [6] Shi T Y, Wen X H, Meng J, et al. Effect of IL-17 on pulmonary artery smooth muscle cells and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024,12(4):e1243.
- [7] Krzyzewska A, Kurakula K. Sex Dimorphism in Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Autoimmune Diseases[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024,44(10):2169-2190.
- [8] Dhaun N, Webb D J. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019,16(8):491-502.
- [9] Kawashiri S Y, Ueki Y, Terada K, et al. Improvement of plasma endothelin-1 and nitric oxide in patients with systemic sclerosis by bosentan therapy[J]. *Rheumatol Int*, 2014,34(2):221-225.
- [10] Masi S, Georgiopoulos G, Alexopoulos G, et al. The complex relationship between serum uric acid, endothelial function and small vessel remodeling in humans[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9(7): 2027.
- [11] Meng L, Teng X, Liu Y, et al. Vital Roles of Gremlin-1 in Pulmonary Arterial Hypertension Induced by Systemic-to-Pulmonary Shunts[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020,9(15):e16586.
- [12] Zhao Q, Zhang R, Shi J, et al. Imaging Features in BMPR2 Mutation-associated Pulmonary Arterial Hypertension[J]. *Radiology*, 2023,307(5):e222488.
- [13] Wang L, Moonen J R, Cao A, et al. Dysregulated Smooth Muscle Cell BMPR2-ARRB2 Axis Causes Pulmonary Hypertension[J]. *Circ Res*, 2023,132(5):545-564.
- [14] Huang C, Yang J, Li M T, et al. CBLN2 rs2217560 was Associated with Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018,131(24):3020-3021.
- [15] Pousada G, Lago-Docampo M, Baloiira A, et al. Pulmonary arterial hypertension associated to systemic erythematosus lupus: molecular characterization of 3 cases[J]. *Med Clin (Barc)*, 2018,151(3):111-115.
- [16] Hjalmarsson C, Kjellstrom B, Jansson K, et al. Early risk prediction in idiopathic versus connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: call for a refined assessment[J]. *ERJ Open Res*, 2021,7(3).
- [17] 杨金良, 任占芬, 罗寰, 等. 结缔组织病相关肺动脉高压的临床特点及预后危险因素分析[J]. 重庆医科大学学报, 2022,47(06):745-752.
- [18] 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.
- [19] Distler O, Ofner C, Huscher D, et al. Treatment strategies and survival of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a COMPERA analysis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024,63(4):1139-1146.
- ※: 2021年度青海省“昆仑英才·高端创新创业人才”项目(青人才字[2021]13号); *: 通信作者, 博士;
谢培莉(1997—), 女, 四川籍, 汉族, 在读硕士研究生