

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.037

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.037>

系统性硬化症相关肺动脉高压的治疗进展

朱轩池¹ 综述 刘秀梅² 审校

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院风湿免疫科, 太原 030001)

[摘要] 肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)肺部受累最常见的并发症之一,也是SSc患者最主要的死亡原因。近年来,随着各种新型靶向药物的应用以及治疗策略的改进,系统性硬化症相关肺动脉高压(systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension, SSc-PAH)患者的生存率有了明显的提升。

[关键词] 系统性硬化症相关肺动脉高压; 肺血管扩张剂; 新型靶向药物; 初始联合治疗

Progress in the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension

ZHU Xuanchi¹, LIU Xiumei²

(1. First Clinical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001; 2. Department of Rheumatology and Immunology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract Pulmonary arterial hypertension (PAH) is one of the most common complications of pulmonary involvement in systemic sclerosis (SSc), and it is also the leading cause of death in patients with SSc. In recent years, with the application of new targeted drugs and the improvement of treatment strategies, the survival rate of patients with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH) has been greatly increased.

Keywords systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension; pulmonary arterial vasodilator; new targeted drugs; initial combination therapy

系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)是一组以局限性或弥漫性皮肤增厚硬化为特征的自身免疫性疾病,常常伴有全身多个重要组织、器官的受累。其中肺部受累所引起的肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是目前SSc患者最常见的死亡原因之一。随着对系统性硬化症相关肺动脉高压(systemic sclerosis-associated

pulmonary arterial hypertension, SSc-PAH)疾病认识的不断深入,以及治疗策略的不断改进,使得SSc-PAH患者的存活率和生活质量均有所改善。然而,目前SSc-PAH的治疗仍然是一项重大的挑战。笔者对最近几年来,针对SSc-PAH不断更新、完善的治疗策略以及新型靶向药物的临床试验进展作一综述。

收稿日期 (Date of reception): 2020-03-15

通信作者 (Corresponding author): 刘秀梅, Email: fsklxm@163.com

1 肺血管扩张剂

许多因素参与了PAH发病有许多因素, 包括遗传因素、慢性炎症、血管活性物质的失衡等, 其中血管活性物质失衡在PAH的发病机制中起到了关键的作用。正常情况下, 机体所产生的舒缩血管活性物质相互拮抗, 维持动态平衡。当肺部血管内皮损伤时, 收缩血管的活性物质如内皮素-1(endothelin-1, ET-1)含量会增加, 舒张血管的活性物质如前列环素、一氧化氮(nitric oxide, NO)表达会减少, 造成肺血管活性物质的失衡, 从而促进肺血管收缩、肺血管平滑肌细胞增殖, 最终导致肺血管重塑, 进展为严重的PAH^[1]。

肺血管扩张剂的出现, 极大地降低了PAH患者的病死率。目前, 针对PAH治疗的肺血管扩张剂, 主要集中在以下3条血管活性途径, 即NO-可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylyl cyclase, sGC)-环鸟苷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)途径(NO-sGC-cGMP途径)、内皮素途径和前列环素途径。

1.1 NO-sGC-cGMP 途径

NO是一种强效的血管扩张物质, 其作用机制主要是通过激活sGC的活性, 提高平滑肌细胞内cGMP的浓度。其中cGMP是平滑肌细胞内关键的第二信使分子, 具有松弛血管平滑肌、抑制平滑肌细胞增殖的作用^[1]。由于磷酸二酯酶-5(phosphodiesterase type-5, PDE-5)参与cGMP在肺循环中的降解, 因此通过抑制PDE-5的活性, 可以增加细胞内cGMP的水平, 从而导致肺部血管扩张。关于NO-sGC-cGMP途径被批准用于治疗PAH的药物, 目前有PDE-5抑制剂(西地那非、他达那非)和sGC刺激剂(利奥西呱)两类^[2]。

西地那非是临床上十分常用的PDE-5抑制剂, 通过NO/cGMP途径来扩张肺部血管, 降低肺动脉压力, 同时发现它还具有抗血管增殖作用。已有研究^[3]表明西地那非能够在短期内改善SSc-PAH患者的血流动力学指标、运动能力及WHO心功能分级。最近, 一项为期3年的前瞻性研究^[4]发现, 西地那非能够显著提高结缔组织病相关肺动脉高压(connective tissue disease-associated PAH, CTD-PAH)患者的存活率。

第一个大规模研究他达那非治疗PAH的3期临床试验(PHIRST-1)^[5]显示: 他达那非能够延缓PAH患者临床症状恶化时间, 并改善他们的运动能力及生活质量。与西地那非相比, 他达那非有着更

长的半衰期。西地那非在PAH患者体内的半衰期只有4~5 h^[6], 而他达那非的半衰期却有35 h^[7]。因此, 他达那非(每日1次)相较西地那非(每日3次)更少的给药频次, 更容易增加患者的依从性。在药物不良反应方面, 两种药物的不良反应主要有头痛、皮肤潮红以及消化不良等。

文献^[8]报道称: 在接受PDE-5抑制剂治疗后, 仍然有相当一部分PAH患者没有达到治疗目标(即纽约心功能分级I或II级功能稳定或血流动力学持续改善)。其原因可能是这部分患者体内NO生物利用度降低或内源性NO生成不足, 从而导致cGMP生成减少。由于sGC刺激剂是一种不依赖内源性NO途径而发挥作用的药物。因此, 对PDE-5抑制剂治疗反应不佳的患者, 也可以通过选择换用sGC刺激剂得以改善。

在一项持续24周的前瞻性研究^[9](临床实验NCT02007629)中, 对接受PDE-5抑制剂治疗(至少90天)无效的PAH患者进行更换利奥西呱治疗。前8周剂量为1 mg/次, 每日3次。8周后每隔2周增加0.5 mg, 直至最佳剂量或最大耐受量2.5 mg, 每日3次。最后研究结果发现, 61名参与试验的PAH患者中, 有51名患者在第24周时6分钟步行试验距离(6 minute walking distance, 6MWD)、N末端B型利钠肽原(N-terminal pro b-type natriuretic peptide, NT-proBNP)和血流动力学等指标均得到了明显改善。值得注意的是, 其中有28名患者发生WHO功能分级下降。因此, 对于NO生物利用度降低或内源性NO生成不足的PAH患者, 利奥西呱是他们更好的选择^[10]。

1.2 内皮素途径

内皮素是一种调节血管张力的活性蛋白, 其中ET-1主要产生于血管内皮细胞, 是迄今为止已知最强的收缩血管物质^[11]。SSc-PAH发生的起始环节, 目前认为与肺部血管内皮细胞的损伤有关, 而内皮细胞的损伤会造成大量的ET-1释放, 从而引起肺部血管的收缩, 加剧了SSc-PAH的进展。因此阻断内皮素受体途径是治疗SSc-PAH的一种策略^[12]。目前, 获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗PAH的内皮素受体拮抗剂(endothelin receptor antagonism, ERA)主要有波生坦、安贝生坦和马西替坦。

波生坦是第一个被FDA批准用于治疗PAH的口服药物, 既往许多学者都曾报道该药物能有效提高特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)患者的生存率, 对于6MWD

和血流动力学指标也均有所改善。然而对于SSc-PAH的治疗, 有报道^[13]称该药物疗效并不显著。大多数长期口服波生坦的SSc-PAH患者仅能够维持他们现有的功能分级, 其中有20%的患者会因临床症状的恶化或肝酶的升高而选择停药^[14]。

ARIES-1和ARIES-2研究^[15]是早期进行的两项大型III期临床试验, 旨在评估安贝生坦治疗PAH有效性及安全性。Fischer等^[16]在这两项研究的基础上, 对CTD-PAH亚组(主要是SSc-PAH)中124例患者进行分析发现, 安贝生坦在增加6MWD方面较为明显。在试验进行的第3年, 76%的患者依然存活, 64%的患者达到了症状的缓解。值得注意的是, 在治疗期间, 没有患者发现有转氨酶的异常。

马西替坦是一种非选择性ERA。与波生坦相比, 马西替坦对脂类有更强的亲和力, 因此它具有更高的组织穿透性和受体结合力^[17]。此前, 关于马西替坦的有效性和安全性, Pulido等^[18]做过一项多中心、双盲的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。结果表明: 与安慰剂组相比, 口服马西替坦能够显著降低PAH患者的发病率和病死率。在不良反应方面, 马西替坦也较少出现外周水肿和肝损害等不良风险^[19]。最近, 在PAH小鼠模型的试验中, Nadeau等^[20]研究发现: 与安慰剂组相比, 在给予马西替坦[30 mg/(kg·d), 持续2周]的PAH小鼠中, 可以观察到其肺、右心室的血流灌注有显著的增加。同时在这些小鼠的肺部, 还观察到毛细血管密度有了明显的增加。对人类是否也有同样的效果, 还需要今后更多的试验去验证。

1.3 前列环素途径

PGI₂是花生四烯酸通过前列环素合成酶代谢所产生的脂质物质, 主要在人体的血管内皮细胞中产生。PGI₂作用于肺血管平滑肌上的前列环素受体, 能够通过环磷酸腺苷-蛋白酶A途径, 引起肺血管平滑肌的舒张^[21]。此外, 研究^[22]发现PGI₂还具有修复内皮细胞、抑制平滑肌细胞增殖的作用, 并有可能逆转肺血管重构。内源性PGI₂的缺乏被一些学者认为参与了PAH的发病过程^[23]。因此, 外源性补充PGI₂可以使PAH患者受益。目前应用于临床上的前列环素类药物主要有依前列醇、曲前列环素和新型靶向药物赛乐西帕等。

依前列醇是一种强效的血管扩张剂, 在2015年欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)和欧洲心脏学会(European Society of

Cardiology, ESC)的PAH治疗指南^[2]中, 对WHO功能分级(III、IV级)PAH(包括SSc-PAH)的治疗, 依前列醇是I类推荐。目前, 该药物已被证实, 持续静脉给药可以有效地提高SSc-PAH患者的运动耐量和血流动力学指标^[24]。然而, 由于该药物的半衰期很短, 需要长期持续地静脉给药, 不可避免地存在严重的不良反应, 因此该药物也仅限于重症PAH患者。

曲前列环素是人工合成的前列环素类似物, 该药物比依前列醇有着更好的化学稳定性^[25]。同时它有静脉注射、皮下注射、吸入及口服四种给药途径, 因此在临床上应用相较依前列醇更为广泛。研究^[26]表明: 口服曲前列环素能够延缓PAH的进展, 可以有效地降低NT-proBNP水平、改善WHO功能分级和Borg呼吸困难评分。

赛乐西帕(selexipag)是一种新型的口服前列环素受体激动剂。药物临床试验^[27-28]表明: 赛乐西帕及其活性代谢产物对人前列环素受体具有较高的亲和力。该药物半衰期约为8 h, 每天两次口服给药, 3 d内就能达到血药浓度稳定。此外, 口服给药较吸入及静脉给药途径, 也大大提升了患者的耐受性及生活质量。在不良反应方面, 赛乐西帕相较其他前列环素类药物要更小。GRIPHON研究^[29]是一项前瞻性、多中心、随机、双盲对照试验, 是迄今为止已知纳入CTD-PAH患者数量最多的RCT研究。在该研究的SSc-PAH亚组分析试验中, 170例接受PDE-5抑制剂或ERA, 或两种药物联用, 且至少维持3个月的稳定剂量的PAH患者, 被随机分成赛乐西帕组和安慰剂组进行对比。最终结果发现, 与安慰剂组相比, 赛乐西帕能将死亡风险降低41%, 同时能够明显延缓PAH的疾病进展。Sitbon等^[30]的研究也与上述结果相似。在意大利, Cutolo等^[31]进行的体外细胞试验还发现, 赛乐西帕及其活性代谢产物可以通过下调成纤维细胞的细胞外信号调节激酶1/2(Erk1/2)和蛋白激酶B(Akt)信号分子, 干扰成纤维细胞的促纤维化活性, 而这些成纤维细胞均来自SSc患者的皮肤组织。这表明赛乐西帕还具有抗纤维化的潜力, 今后有望成为阻止SSc患者纤维化发生、发展的新方法。

2 联合治疗

2016年欧洲抗风湿病联盟(The European League Against Rheumatism, EULAR)在SSc-PAH治疗建议中提出, 尽管针对SSc-PAH单一治疗和联

合治疗进行比较的RCT研究并不多,但是对于重度或进展性PAH患者,应考虑不同作用机制(主要针对上述三条主要作用通路)PAH药物的联用^[32]。2018年,在法国召开了第六届世界肺动脉高压大会,会议记录^[33]总结了多种PAH治疗策略(包括单一治疗、联合治疗),着重强调了初始联合治疗方案对于PAH患者的益处。

Galiè等^[34]在一项随机、双盲临床试验中,首次对安贝生坦和他达那非初始联合治疗方案进行评价。该试验主要针对的是WHO II-III级的PAH患者,通过对初始联合治疗和单药治疗进行比较,结果证实初始联合治疗在延缓疾病进程、改善6MWD和降低患者血清NT-proBNP水平等方面,均优于任意这两种药物的单药治疗。此后,Hassoun等^[35]在一项纳入了24例SSc-PAH患者的多中心、前瞻性研究中发现,在安贝生坦和他达那非初始联合治疗的第36周,SSc-PAH患者的右心室结构以及功能状态均有显著的改善。

然而,仍然有一部分患者对药物联合治疗效果不佳。Vizza等^[36]将103例口服波生坦(62.5 mg或125 mg,每日2次,稳定口服超过3个月)的PAH患者(包括IPAH和CTD-PAH两类),随机分成加用安慰剂组(53例)和加用西地那非(20 mg,每日3次)组(50例)。在第12周时,安慰剂组和西地那非组在6MWD上均有改善,但两组之间改善程度无差异。同时还发现两组患者在WHO功能分级、Borg呼吸困难评分和临床恶化的发生率上没有明显差异。近期发表的一篇荟萃分析^[37]提到,波生坦联合前列环素类似物或PDE-5抑制剂对心功能、6MWD、临床恶化发生率及不良事件无明显改善作用。值得一提的是,初始联合治疗会出现外周水肿、鼻塞、头痛等不良反应。目前有关联合治疗成功的经验,更多是集中在PDE-5抑制剂或sGC刺激剂与ERA(安贝生坦、马西替坦)之间的联用。而对于联合治疗所带来的不良反应,通常是采取药物序贯、剂量递增的办法,增加患者的依从性。

3 酪氨酸激酶抑制剂

研究^[38]发现血小板源性生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)信号转导通路参与了PAH的发病过程,而酪氨酸激酶抑制剂能够有效抑制该转导通路,因此这些发现为PAH的治疗提供了一个新的思路。

酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼被广泛应用于血液系统肿瘤的治疗。目前发现该药物还有延缓右心

室肥厚、降低肺动脉压力和抑制肺血管增生的作用^[39]。在野百合碱诱导的大鼠PAH模型^[40]中发现,伊马替尼能够明显改善动物模型的心肺重塑。但值得注意的是,伊马替尼在改善心肺重塑的过程中,往往需要大剂量地持续给药,因此不可避免地出现严重的不良事件。因为严重的不良反应,目前并不鼓励该药物在PAH人群中使用^[41]。研究同样作用效果且不良反应较少的新药,这将是今后该类药物的研究方向。

4 抗凝治疗

原位微血管血栓形成是IPAH主要的发病原因之一。口服抗凝治疗能够明显提高IPAH患者的生存率。然而,口服抗凝药物在SSc-PAH中的治疗一直存在争议。美国PAH注册中心的一项研究^[42]结果显示:与未接受华法林治疗的SSc患者相比,接受抗凝治疗的患者病死率明显增加。这可能与胃窦毛细血管扩张、糜烂性食管炎所导致的胃肠道出血有关^[43]。2018年Khan等^[44]进行了一项关于PAH患者抗凝治疗与发生死亡风险关系的荟萃分析,纳入了12篇对照试验,共计2 512名患者(1 342名接受抗凝治疗,1 170名对照)。结果发现抗凝治疗能显著降低IPAH的病死率[HR 0.73 (0.56, 0.95), $P=0.02$]。然而通过对SSc亚组进行分析,结果发现抗凝治疗能够显著增加SSc-PAH患者的病死率[HR 1.58 (1.08, 2.31), $P=0.02$]。在澳大利亚,Morrisroe等^[45]在132例SSc-PAH的队列研究中发现,接受抗凝治疗的患者平均生存时间比未抗凝的患者长1.9年[(5.4±2.5)年 vs (3.5±2.1)年, $P=0.001$]。目前有关口服抗凝药物治疗SSc-PAH的研究尚存争议,还有待相关大样本试验的进一步研究。因此,在临床工作中,针对SSc-PAH的治疗,需权衡利弊,谨慎使用抗凝剂。

在澳大利亚,目前正在进行的一项多中心RCT研究^[46]比较了阿哌沙班和安慰剂在3年治疗期间内对SSc-PAH患者的疗效。此外,血栓素A2/前列腺素受体拮抗剂伊非曲班(ifetroban)治疗SSc-PAH的II期临床研究(NCT02682511)目前已完成招募,预计将于2020年12月底完成。

5 抗炎、免疫调节治疗

越来越多的证据表明炎症和自身免疫反应均参与了CTD-PAH的发生和发展。因为在CTD-PAH患者病变的肺血管壁中,除了能够检测到巨

噬细胞、淋巴细胞等炎细胞浸润,还能够发现针对内皮细胞和成纤维细胞自身抗体的存在^[47]。这些结缔组织病中,包括局限性和弥漫性系统性硬皮病、混合性结缔组织病(mixed connective tissue disease, MCTD)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、原发性干燥综合征(primary Sjogren's syndrome, pSS)等。既往有多项研究^[48-49]报道:糖皮质激素和免疫抑制剂对MCTD, SLE和pSS继发的PAH均有改善。然而SSc-PAH患者在接受糖皮质激素和免疫抑制剂治疗后,并没有表现出在血流动力学指标和临床症状上的改善。

最近, Zamanian等^[50]进行的一项多中心、双盲、随机对照研究分析发现,与安慰剂组相比,SSc-PAH患者在进行利妥昔单抗治疗的第24周,6MWD有了明显的改善 (25.5 ± 8.8) 个月 vs (0.4 ± 7.4) 个月; $P=0.03$ 。该研究结果表明利妥昔单抗可能是治疗SSc-PAH有效的药物,而关于该药物的长期疗效以及改善生存率等方面,则有待后续研究的进一步证实。

Bardoxolone是一种抗氧化调节剂,能够诱导核因子红系2相关因子2(nuclear factor erythroid-derived 2-related factor 2, Nrf2)。由于Nrf2是调节抗氧化蛋白的转录因子,可以抑制促炎因子NF- κ B的激活,具有强大的促凋亡和抗炎活性^[51]。因此,针对Nrf2通路,可以成为治疗PAH甚至控制疾病进展的有效途径。目前,关于Bardoxolone治疗SSc-PAH的三期临床研究(NCT02036970)已完成。

6 其他治疗

在过去的20年间,随着越来越多可用于治疗PAH药物的出现,使得SSc-PAH患者的生存率得到了明显的提高,然而,对于SSc患者,PAH仍然是不可治愈的疾病。目前所研究的靶向药物,更多的是集中在纠正PAH的血管活性因子失衡,而有关抑制肺血管重塑、开发其他潜在治疗靶点的研究却很少。

最近, Avouac等^[52]在SSc-PAH小鼠模型的重塑肺血管中发现,基质金属蛋白酶-10(matrix metalloproteinase 10, MMP-10)基因在血管内皮细胞中表达增加。此外,在SSc-PAH患者离体肺动脉中也发现了该基因的过度表达。这提示MMP-10基因表达增加可能是肺血管重塑的一个原因。随后Avouac等^[52]对小鼠模型使用中和性MMP-10抗体,结果发现:在小鼠MMP-10基因表达受抑制后,血小板衍生生长因子信号转导减弱,血管

内皮细胞增殖减少,最终导致小鼠模型的肺血管重塑减少甚至部分逆转。该试验结果表明:抑制MMP-10基因能够降低小鼠的肺动脉压力,减少肺血管重塑。因此,阻断MMP-10基因可能成为未来SSc-PAH治疗的一个新的方向。

7 肺移植

对于药物治疗无效的严重PAH患者,肺移植可能是挽救他们生命的最后治疗手段。然而很多移植中心对于SSc-PAH患者进行肺移植仍然很谨慎,通常是因为考虑到SSc往往伴有严重的肺外表现,如食管功能障碍以及肾脏疾病等,能够增加移植的风险。最近,一项多中心队列研究^[53]对90例进行肺移植的SSc患者(包括SSc-PAH和SSc相关间质性肺疾病)进行观察研究,结果发现SSc患者移植后的存活率与其他原因肺移植患者的存活率相似。Fernández-Codina等^[54]的单中心队列研究也得出了同样的结果。因此,对于严重SSc-PAH患者,肺移植可以作为他们的一种治疗选择。

8 结语

目前,有关SSc-PAH的治疗策略,主要是借鉴IPAH的治疗经验。然而,SSc-PAH的治疗相较IPAH却更为复杂,主要是由于SSc-PAH患者多伴有全身多器官受累以及在一些情况下需要口服免疫抑制剂治疗。因此,SSc-PAH对PAH药物治疗的效果相较于IPAH更差些^[24]。新型靶向药物、抗氧化药物、新型抗炎药物以及初始联合治疗策略的出现,为SSc-PAH患者带来了新的选择。这些治疗都取得了一定的成效。未来,期待有更多的药物治疗策略以及新型靶向药物的研发,以帮助SSc-PAH患者改善预后。

参考文献

1. Chester AH, Yacoub MH, Moncada S. Nitric oxide and pulmonary arterial hypertension[J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2017, 2017(2): 14.
2. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society

- for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(1): 67-119.
3. 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.
 4. Volkov AV, Nikolaeva EV, Yudkina NN, et al. Survival in pulmonary arterial hypertension, associated with connective tissue diseases, treated by sildenafil: results of the prospective study[J]. *Ter Arkh*, 2015, 87(11): 62-67.
 5. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2011, 124(10): e279.
 6. Wright PJ. Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors[J]. *Int J Clin Pract*, 2006, 60(8): 967-975.
 7. Forgue ST, Patterson BE, Bedding AW, et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2006, 61(3): 280-288.
 8. Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(3): 1602425.
 9. Hoeper MM, Klinger JR, Benza RL, et al. Rationale and study design of RESPITE: An open-label, phase 3b study of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension who demonstrate an insufficient response to treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors[J]. *Respir Med*, 2017, 122(Suppl 1): S18-S22.
 10. Toxvig AK, Wehland M, Grimm D, et al. A focus on riociguat in the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 125(3): 202-214.
 11. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells[J]. *Nature*, 1988, 332(6163): 411-415.
 12. Rubens C, Ewert R, Halank M, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 2001, 120(5): 1562-1569.
 13. 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.
 14. Simonneau G, Galiè N, Jansa P, et al. Long-term results from the EARLY study of bosentan in WHO functional class II pulmonary arterial hypertension patients[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(2): 332-339.
 15. Galiè 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[J]. *Circulation*, 2008, 117(23): 3010-3019.
 16. 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.
 17. Wong AK, Channick RN. Safety and tolerability of macitentan in the management of pulmonary arterial hypertension: an update[J]. *Drug Healthc Patient Saf*, 2019, 11: 71-85.
 18. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9): 809-818.
 19. Bedan M, Grimm D, Wehland M, et al. A Focus on macitentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 123(2): 103-113.
 20. Nadeau V, Potus F, Boucherat O, et al. Dual ETA/ETB blockade with macitentan improves both vascular remodeling and angiogenesis in pulmonary arterial hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2018, 8(1): 1-15.
 21. Mitchell JA, Ahmetaj-Shala B, Kirkby NS, et al. Role of prostacyclin in pulmonary hypertension[J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2014, 2014(4): 382-393.
 22. Falcetti E, Hall S M, Phillips PG, et al. Smooth muscle proliferation and role of the prostacyclin (IP) receptor in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(9): 1161-1170.
 23. Christman BW, Mcpherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension[J]. *N Engl J Med*, 1992, 327(2): 70-75.
 24. Argula RG, Ward C, Feghali-Bostwick C. Therapeutic challenges and advances in the management of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH)[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2019, 15: 1427-1442.
 25. Lindegaard P M, Kruger M, Grimm D, et al. The prostacyclin analogue treprostinil in the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, Epub ahead of print.
 26. White RJ, Jerjes-Sanchez C, Bohns MG, et al. Combination Therapy with oral treprostinil for pulmonary arterial hypertension. a double-blind placebo-controlled clinical trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(6): 707-717.
 27. Kuwano K, Hashino A, Asaki T, et al. 2-[4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy]-N-(methylsulfonyl)acetamide (NS-304), an orally available and long-acting prostacyclin receptor agonist prodrug[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 322(3): 1181-1188.
 28. Asaki T, Kuwano K, Morrison K, et al. Selexipag: an oral and selective IP prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(18): 7128-7137.
 29. 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.

30. Sitbon O, Chin KM, Channick RN, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: Insights from the GRIPHON study[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 39(4): 300-309.
31. Cutolo M, Ruaro B, Montagna P, et al. Effects of selexipag and its active metabolite in contrasting the profibrotic myofibroblast activity in cultured scleroderma skin fibroblasts[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 77.
32. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(8): 1327-1339.
33. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1): 1801889.
34. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(9): 834-844.
35. 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.
36. Vizza CD, Jansa P, Teal S, et al. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1): 239.
37. Dang ZC, Tang B, Li B, et al. A meta-analysis of the safety and efficacy of bosentan therapy combined with prostacyclin analogues or phosphodiesterase type-5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(6): 4740-4746.
38. Pullamsetti SS, Berghausen EM, Dabral S, et al. Role of Src tyrosine kinases in experimental pulmonary hypertension[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(6): 1354-1365.
39. Speich R, Ulrich S, Domenighetti G, et al. Efficacy and safety of long-term imatinib therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *Respiration*, 2015, 89(6): 515-524.
40. Leong ZP, Okida A, Higuchi M, et al. Reversal effects of low-dose imatinib compared with sunitinib on monocrotaline-induced pulmonary and right ventricular remodeling in rats[J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 100: 41-50.
41. Frost AE, Barst RJ, Hooper MM, et al. Long-term safety and efficacy of imatinib in pulmonary arterial hypertension[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(11): 1366-1375.
42. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the registry to evaluate early and long-term PAH disease management (REVEAL)[J]. *Circulation*, 2015, 132(25): 2403-2411.
43. Saygin D, Domsic RT. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: challenges in diagnosis, screening and treatment[J]. *Open Access Rheumatol*, 2019, 11: 323-333.
44. Khan MS, Usman MS, Siddiqi TJ, et al. Is anticoagulation beneficial in pulmonary arterial hypertension?[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2018, 11(9): e004757.
45. Morrisroe K, Stevens W, Huq M, et al. Survival and quality of life in incident systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 122.
46. Calderone A, Stevens W, Prior D, et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of oral anticoagulation with apixaban in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: the SPHInX study protocol[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(12): e011028.
47. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2003, 22(2): 358-363.
48. Sanchez O, Sitbon O, Jais X, et al. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Chest*, 2006, 130(1): 182-189.
49. Launay D, Hachulla E, Hatron PY, et al. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjogren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2007, 86(5): 299-315.
50. Zamanian R, Badesch D, Chung L, et al. Safety and efficacy of B-cell depletion with rituximab for the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(suppl 63): RCT1884.
51. Sitbon O, Gomberg-Maitland M, Granton J, et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1): 1801908.
52. Avouac J, Guignabert C, Hoffmann-Vold AM, et al. Role of stromelysin 2 (Matrix Metalloproteinase 10) as a novel mediator of vascular remodeling underlying pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(11): 2209-2221.
53. Pradère P, Tudorache I, Magnusson J, et al. Lung transplantation for scleroderma lung disease: An international, multicenter, observational cohort study[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37(7): 903-911.
54. Fernández-Codina A, Berastegui C, Pinal-Fernandez I, et al. Lung transplantation in systemic sclerosis: A single center cohort study[J]. *Joint Bone Spine*, 2018, 85(1): 79-84.

本文引用：朱轩池，刘秀梅. 系统性硬化症相关肺动脉高压的治疗进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(7): 1696-1702. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.037

Cite this article as: ZHU Xuanchi, LIU Xiumei. Progress in the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(7): 1696-1702. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.037