

## · 标准与讨论 ·

## 中国成人系统性红斑狼疮相关肺动脉高压诊治共识

国家风湿病数据中心 中国系统性红斑狼疮研究协作组

结缔组织病(CTD)相关肺动脉高压(PAH)已成为风湿科医师必须面临的挑战<sup>[1]</sup>。其中系统性红斑狼疮(SLE)相关 PAH 的患病率在中国系统性红斑狼疮研究协作组(CSTAR)的注册研究中达 3.8%<sup>[2]</sup>,且是继神经精神性狼疮、狼疮性肾炎之后,SLE 引起脏器损伤是导致患者死亡的重要病因之一<sup>[3-4]</sup>。另外,SLE 相关 PAH 患病人数在我国 CTD 相关 PAH 中的比例近 50%<sup>[5-7]</sup>。因此,国家风湿病数据中心与 CSTAR 组织了国内风湿科、心内科、呼吸科、影像科等多学科专家依据国际及我国的临床诊治经验和证据制定了本共识(表 1),旨在建立中国 CTD 相关 PAH 诊治中心,提高我国 SLE 相关 PAH 的规范诊治水平,重在早期诊断、早期干预,加强患者教育和管理,以期改善我国 SLE 相关 PAH 患者的预后,进一步提高医生对 CTD 相关 PAH 的认识水平。

## 一、诊断

SLE 致肺动脉压升高的原因非常复杂,本共识重在规范 WHO 推荐的肺高压(PH)分类中的第 1 类,即 SLE 相关 PAH

的诊治<sup>[8]</sup>。

SLE 相关 PAH 的早期诊断分 2 个层面,一是指在 PAH 的亚临床期,即患者尚无明显临床症状时,通过风湿科医师对易发生 PAH 的 SLE 高危患者的规律随访和有效筛查,并在心内科、呼吸科等相关科室的协助下进一步确诊 PAH。其意义是在 SLE 相关 PAH 的早期(心功能 I/II 级)、肺血管病变尚处于可逆阶段时,针对 SLE 的免疫抑制治疗,更有效地阻止乃至逆转 PAH,提供治疗窗口。二是指在 PAH 的临床期,即患者已出现乏力、心悸、活动后气短等症状时,通过相关科室确诊 PAH 后,重视 SLE 皮肤黏膜、血液、肾脏等方面的表现,并在风湿科医师的协助下进一步确诊 SLE。其意义是在 SLE 相关 PAH 的任何阶段,SLE 的免疫抑制治疗对阻止 PAH 的快速进展十分重要<sup>[9]</sup>。

1. 高危 SLE 相关 PAH 的筛查:国际公认对有症状的 CTD 患者行 PAH 筛查<sup>[10]</sup>,本共识亦推荐 SLE 患者一旦出现 PAH 相关症状(乏力、活动后气短、心悸、晕厥、胸痛、咯血

表 1 中国成人 SLE 相关 PAH 诊治共识要点

	内容	推荐力度(分, $\bar{x} \pm s$ )
首要原则		
1	鉴于 SLE 相关 PAH 的复杂性与难治性,推荐由风湿科主导,包括心脏、呼吸、急诊、影像、康复等多学科构建的诊治中心完成诊断、评估、治疗和随访	9.17 ± 2.45
2	医生应与 SLE 相关 PAH 患者共同制定 SLE 相关 PAH 的最佳治疗方案	8.43 ± 2.54
3	SLE 相关 PAH 治疗要遵循卫生经济学原则,充分考虑客观医疗资源	8.91 ± 2.08
共识要点		
1	SLE 相关 PAH 的早期诊断、早期干预将有力改善患者的预后	9.23 ± 2.16
2	SLE 相关 PAH 的高危患者(即心包炎/胸膜炎、抗核糖核蛋白抗体阳性/雷诺现象),应每年行经胸超声心动图(TTE)和肺功能检查,筛查 PAH	9.09 ± 1.61
3	已确诊的 PAH 患者,应请风湿科医师参与筛查并确诊潜在的 SLE 或其他 CTD	9.38 ± 1.55
4	疑诊 SLE 相关 PAH 的患者推荐行右心导管检查以明确诊断,并需注意鉴别可能存在或并发其他导致肺高压的病因	9.15 ± 1.69
5	确诊 SLE 相关 PAH 的患者应全面评估病情,尤其是针对 PAH 的功能、血清学、影像学、血流动力学及生活质量评估	9.17 ± 1.59
6	SLE 相关 PAH 的治疗目标应是 SLE 与 PAH 的双重达标,以延长患者临床恶化时间为目标,最终延长患者生存期,提高生活质量	9.26 ± 1.70
7	SLE 相关 PAH 的治疗策略应强调针对 SLE 免疫抑制治疗的重要性	9.17 ± 1.91
8	SLE 相关 PAH 的治疗策略中亦应重视针对 PAH 的一般治疗和靶向治疗	9.28 ± 1.54
9	推荐 SLE 相关 PAH 患者尽量参加一项正规的 PAH 临床研究	7.83 ± 1.99
10	规律随访及严格控制病情是改善 SLE 相关 PAH 预后的重要途径	9.32 ± 2.05

注:共识组成员对各条目进行评分,0 分为完全不同意,10 分为完全同意,统计评分并计算出该条目的推荐力度;共识组成员 60 位专家参与评分

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.01.024

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划(2008BAI59B02);国家高技术研究发展计划(863 计划)(2012AA02A513)

通信作者:曾小峰,中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿科 风湿免疫病学教育部重点实验室,100730,

Email:zengxfpumc@gmail.com

等),应尽快行 PAH 的筛查。如筛查未提示 PAH 的可能,而患者的症状持续或加重,应在 3~6 个月内重复筛查。

国际上对无症状的 CTD 患者行 PAH 的筛查,仅推荐于系统性硬化病<sup>[11]</sup>。本共识基于 CSTAR 等的研究结果,强调 SLE 相关 PAH 的早期诊断,推荐对虽无 PAH 症状但病情活动的 SLE 患者(尤其存在心包炎、胸膜炎时),应尽快行 PAH 的筛查。如筛查未提示 PAH 的可能,而患者 SLE 病情持续活动或加重,应在 3~6 个月内重复筛查。推荐对虽无 PAH 症状但存在抗 RNP 抗体阳性和/或雷诺现象的 SLE 患者,应规律行 PAH 的筛查。如筛查未提示 PAH 的可能,而患者未出现 SLE 病情活动或新症状,应每年重复筛查 1 次<sup>[12-14]</sup>。

经胸超声心动图(TTE)检查是公认的筛查 SLE 患者 PAH 的无创性检查方法<sup>[15-16]</sup>,每一例疑似肺高压的患者均应进行该项检查。当肺动脉收缩压=右室收缩压,而右室收缩压可通过收缩期右室压与右房压的压差来估测。按照改良柏努力公式,右房压与右室压的压差大约等于  $4V^2$  [ $V$ :三尖瓣最大反流速度(TRV, m/s)],则右室收缩压 =  $4V^2$  + 右房压,右房压推荐用吸气末下腔静脉塌陷程度估测。但这样的方法会低估或高估肺动脉收缩压,超过 10 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)的误差很常见。因此,临床上不能依赖 TTE 估测的肺动脉收缩压来确诊 PAH。目前国际推荐 TTE 疑诊 PAH 的标准为:三尖瓣最大反流速度 > 2.8 m/s,肺动脉收缩压 > 36 mmHg<sup>[17]</sup>。同时提示 PAH 的征象还包括:右房室扩大、房间隔形状及功能异常、右室壁增厚及主肺动脉扩张等。但上述特征的敏感性较差,而右心室负荷增加的心电图改变可能早于 TTE。

肺弥散功能(肺一氧化碳弥散量)下降,而通气功能(用力肺活量)正常,应作为 SLE 相关 PAH 的筛查指标之一,尤其适用于无 PAH 症状但存在抗 RNP 抗体阳性的 SLE 患者的随访筛查。如肺一氧化碳弥散率呈下降趋势,且用力肺活量/肺一氧化碳弥散量比值升高(尤其是用力肺活量/肺一氧化碳弥散量比值 > 1.6),应警惕 PAH 的可能,但仍需 TTE 的进一步筛查<sup>[18]</sup>。

2. SLE 相关 PAH 确诊与鉴别诊断:右心导管检查(RHC)不仅是确诊 PAH 的金标准,也是指导、制定科学治疗方案必不可少的手段。在有经验的肺血管病诊治中心,RHC

并发症发生率仅为 1.1%<sup>[19]</sup>;刘永太等<sup>[20]</sup>报道,接受 RHC 的 PAH 患者无气胸、血胸、死亡或导致住院时间延长等严重并发症的发生。RHC 必须测定右心房压、肺动脉压、混合静脉血氧饱和度( $S_vO_2$ )、肺动脉楔压、心输出量、肺血管阻力。SLE 患者 PAH 的确诊要依据 RHC 检查的血流动力学指标:在海平面静息状态下,平均肺动脉压  $\geq 25$  mmHg(平均肺动脉压参考值  $\leq 20$  mmHg,临界值为 21~24 mmHg),肺动脉楔压  $\leq 15$  mmHg,肺血管阻力 > 3 WU,而心输出量正常或下降<sup>[12,21]</sup>。

SLE 患者首次经 RHC 确诊 PAH 后,同时推荐行急性血管反应试验。急性血管反应试验是筛选肺血管痉挛等可逆因素的有效手段<sup>[22]</sup>。目前我国推荐急性血管反应试验的药物为雾化吸入伊洛前列素(表 2),必须同时满足下述 3 项标准才可诊断为急性血管反应试验结果阳性<sup>[17,23]</sup>:平均肺动脉压下降  $\geq 10$  mmHg,且平均肺动脉压  $\leq 40$  mmHg,同时心输出量增加或不变。

SLE 相关 PAH 在确诊时仍需注意鉴别可能存在或并发的其他情况<sup>[24]</sup>:(1)WHO 推荐的肺高压分类第 2 类:SLE 合并瓣膜病变(如无菌性心内膜炎、二尖瓣或主动脉瓣大量反流)、心肌病变可导致左心疾病引起的肺高压,在 TTE 筛查 PAH 时多能明确提示,而 RHC 检查肺动脉楔压 > 15 mmHg 是重要的鉴别指标;(2)WHO 推荐的肺高压分类第 3 类:SLE 合并肺间质病变或淋巴细胞细支气管炎时可导致肺部疾病引起的肺高压,在肺功能筛查 PAH 时出现通气功能障碍提示此类肺高压,进一步行胸部高分辨 CT 多能明确,需要注意的是 RHC 检查肺动脉楔压  $\leq 15$  mmHg 不能与 PAH 相鉴别;(3)WHO 推荐的肺高压分类第 4 类:SLE 继发抗磷脂综合征时可导致慢性血栓栓塞性肺高压<sup>[25-26]</sup>,同样 RHC 检查肺动脉楔压  $\leq 15$  mmHg 不能与 PAH 相鉴别,因此在首次确诊 SLE 相关 PAH 时,尤其是存在抗磷脂抗体时(无论是否确诊抗磷脂综合征),推荐采用肺通气/灌注扫描( $\dot{V}/\dot{Q}$ )进行筛查,如  $\dot{V}/\dot{Q}$  阴性可除外慢性血栓栓塞性肺高压,而 CT 肺动脉成像阴性不能作为除外慢性血栓栓塞性肺高压的依据;如  $\dot{V}/\dot{Q}$  提示慢性血栓栓塞性肺高压,肺动脉造影则可作为确诊或除外慢性血栓栓塞性肺高压的依据<sup>[27]</sup>;(4)其

表 2 PAH 靶向治疗的常用药物

药物	化学名	用法	不良反应
内皮素受体拮抗剂	波生坦	口服 62.5 mg, 2 次/d, 最大剂量 125 mg, 2 次/d	肝功能异常, 面部潮红
	安立生坦	口服 5 mg/d, 最大剂量 10 mg/d	肝功能异常, 面部潮红
	马替生坦	-	-
前列环素类似物	伊洛前列素	吸入 10 $\mu$ g, 6~9 次/d, 最大剂量 20 $\mu$ g, 6~9 次/d	面部潮红, 咳嗽
	曲前列尼尔	静脉或皮下持续注射, 起始剂量 1.25 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , 最大剂量 40 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	注射部位疼痛, 胃肠道不适
5 型磷酸二酯酶抑制剂	西地那非	口服 20 mg, 3 次/d, 最大剂量 80 mg, 3 次/d	面部潮红
	他达拉非	口服 10 mg/d, 最大剂量 40 mg/d	面部潮红
	伐地那非	口服 5 mg/d, 最大剂量 10 mg, 2 次/d	面部潮红
鸟苷酸环化酶激动剂	利奥西呱	-	-

注: - : 未上市

他;SLE 亦可合并肺动脉狭窄、肺静脉闭塞病等特殊情况<sup>[28]</sup>,但临床非常少见。值得注意的是,SLE 患者病情复杂,可能出现 PAH 与其他类别肺高压同时存在的情况,更需要多学科协作以明确诊断。

## 二、评估

SLE 相关 PAH 的评估旨在确诊 PAH 后对基础病 SLE 的病情评估和对 PAH 严重性的评估,以指导选择相应的治疗策略。同时,SLE 相关 PAH 的评估也用于随诊 PAH 时病情变化的评估,以指导相应的治疗方案的调整。

1. SLE 的评估:SLE 相关 PAH 的评估首先是对基础病 SLE 的评估,指对 SLE 的活动性评估,其评估体系分两大类:一是整体评估,对患者整体病情进行评估,以 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)为代表<sup>[29]</sup>,通常 SLEDAI < 4 为 SLE 病情处于临床相对缓解状态;二是各个器官/系统评估,对每个特定器官的病情进行评估,以不列颠群岛狼疮评估小组量表(BILAG)为代表<sup>[30]</sup>,通常 BILAG 对各系统评分为 C/D/E 级表示 SLE 病情处于临床相对缓解状态。所有体系均有各自特定的项目,且会对需要评估的内容进行详尽的定义。但事实上,所有评估体系均未能对 PAH 进行评估,因此临床医师的整体评估(PGA)往往是风湿科医师最终的评判,通常 PGA < 1 为 SLE 病情处于临床相对缓解状态,而 PGA 增加 0.3 分提示病情有活动可能。

2. PAH 的评估:SLE 相关 PAH 的评估是对脏器损伤 PAH 的评估,指对 PAH 的严重性评估,其评估是综合指标,包括功能评估、血清学指标评估、影像学评估、血流动力学评估,乃至患者生活质量的评估。

PAH 功能评估是临床上最为重要且简便易行的评估方法,包括:(1)WHO 功能分级:分 I ~ IV 级,其与 PAH 的预后直接相关,I/II 级患者的生存期显著高于 III 级或 IV 级者。确诊 PAH 时的功能分级可作为独立预后指标,而治疗前后的功能分级变化是疗效评判的重要指标。(2)6 分钟步行距离:是指患者在可耐受状态下 6 min 内步行的最长距离,其与 BORG 呼吸困难指数(BDI)联合用于 PAH 预后的评估<sup>[31]</sup>。6 分钟步行距离缩短(合并 BDI 升高)提示 PAH 病情进展,预后不佳。(3)心肺运动试验:这是一项整体定量评估心肺功能的重要检查。PAH 患者活动耐力明显受损,心肺运动试验的峰值耗氧量( $VO_2 \max$ )下降,提示 PAH 患者心功能差,预后不佳<sup>[32-33]</sup>。

PAH 血清学评估也是临床上简便易行的评估方法,B 型利钠肽(BNP)<sup>[34]</sup>和 N 末端 BNP 原(NT-proBNP)<sup>[35]</sup>最为常用。具有生理活性的 BNP 主要由心室的心肌细胞合成,其前体蛋白 proBNP 裂解后生成无生物活性的 NT-proBNP,具有生物学性质稳定、半衰期长等特点,已成为评价右心功能、PAH 危险分层和预后的应用最广泛的指标。BNP/NT-proBNP 水平升高提示 PAH 病情进展,预后不佳。

PAH 影像学评估是临床上重要的无创评估右心功能的方法。提示 PAH 病情严重和预后不佳的 TTE 检查内容包括:心包积液、右心室/右心房增大、右心室整体功能(如 Tei

指数 > 0.88)及三尖瓣环收缩期位移(TAPSE) < 15 mm,而根据三尖瓣反流速度估计的肺动脉压与疾病严重程度无确切相关性。心脏磁共振可准确测量右室的大小和功能。提示 PAH 严重程度及预后的心脏磁共振指标包括:右室射血分数,右室搏出量,右室舒张末期容积,左室舒张末期容积,心室质量指数,主肺动脉面积变化,室间隔偏移程度,平均肺动脉血流速度及延迟强化等<sup>[36-37]</sup>。

通过有创的 RHC 检查行 PAH 血流动力学评估虽然有一定难度,但仍是最可靠的评估 PAH 严重程度的方法<sup>[38]</sup>。RHC 检查  $S_vO_2$  降低、右房压升高、心输出量下降和肺血管阻力升高,均提示 PAH 病情进展,预后不佳<sup>[39]</sup>。推荐 SLE 相关 PAH 患者在治疗前行 RHC 检查以评价疾病的严重程度,在随诊过程中则可通过复查 RHC 检查有效评判 PAH 的病情变化,以辅助决定是否已达到治疗目标或仍需加强治疗。

## 三、治疗

SLE 相关 PAH 的治疗共识,旨在针对 SLE 患者 PAH 确诊和评估后的综合治疗方案的确定,并推荐相应的治疗目标,以更好地指导医生与患者共同制定最佳方案。

1. 目标:SLE 相关 PAH 治疗的终极目标是最大程度地改善患者的预后,提高患者的生活质量。短期目标是延长临床恶化时间(time to clinical worsening, TTCW),推荐双重达标:(1)SLE 病情处于临床缓解状态:SLEDAI < 4, BILAG 各系统评分为 C/D/E 级,PGA < 1 分;(2)PAH 的临床达标,需满足下述所有标准才能定义为临床达标<sup>[40]</sup>:临床方面:无右室功能衰竭的表现,无晕厥发作;功能方面:WHO 心功能稳定在 I ~ II 级,6 分钟步行距离 > 380 ~ 440 m,心肺运动试验的  $VO_2 \max > 15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ;血清学方面:BNP < 50 ng/L 或 NT-proBNP < 300 ng/L(正常或接近正常);影像学方面(TTE 或心脏磁共振):右室结构及功能正常或接近正常(如心脏磁共振的右室射血分数 > 50%);RHC 检查:右房压 < 8 mmHg,心指数(CI)  $\geq 2.5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 。特别需要强调的是:要避免仅凭肺动脉压的变化判断治疗是否达标,因为肺动脉压受肺循环阻力和右心功能的影响,终末期 PAH 患者肺动脉压下降有可能是病情进展的标志。而上述 PAH 临床达标的标准只是原则,在临床实践中应个体化;在 SLE 相关 PAH 的治疗过程中不能片面地将 PAH 完全隔离出来单独评估,应将 PAH 作为 SLE 系统受累的一部分进行全面的综合评估。

2. SLE 的治疗:SLE 相关 PAH 基础病的治疗对改善和稳定 PAH 的病情至关重要<sup>[9,41-42]</sup>。根据 SLE 病情是否活动及 PAH 是否达标来尽可能确定 SLE 的治疗方案:(1)SLE 活动而 PAH 未达标:通常需要积极的诱导缓解治疗,即大剂量糖皮质激素(对病程短、进展迅速的 SLE 相关 PAH 患者,可考虑糖皮质激素冲击治疗)。免疫抑制剂可考虑磷酰胺、霉酚酸酯<sup>[43-44]</sup>等作用较强的药物。(2)SLE 缓解且 PAH 已达标:通常仅需维持缓解治疗,即小剂量糖皮质激素。免疫抑制剂可选择长期应用的霉酚酸酯、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤或



羟氯喹等。(3)SLE 活动而 PAH 已达标:应兼顾 SLE 其他受累系统的病情,由风湿科医师决定,通常需要适度的巩固缓解治疗,即中至大剂量糖皮质激素。免疫抑制剂可考虑环磷酰胺、霉酚酸酯或硫唑嘌呤等作用较强的药物。(4)SLE 缓解而 PAH 未达标:这是临床最为困难的选择,通常在 SLE 维持缓解治疗的基础上加强 PAH 的靶向治疗(如靶向药物联合治疗),如 PAH 病情仍未改善或进展则需考虑积极的 SLE 诱导缓解治疗。

3. PAH 的治疗(可参考肺高压诊断与治疗指南):SLE 相关 PAH 针对 PAH 的治疗亦十分重要,分为一般治疗、肺血管扩张治疗和其他治疗。一般治疗包括吸氧、利尿、抗凝、强心,这是针对所有 SLE 相关 PAH 未达标的患者的基础治疗,如 PAH 已持续达标则可考虑逐渐减停相关治疗。肺血管扩张治疗包括:(1)钙通道阻滞剂:只有急性血管反应试验阳性的特发性肺动脉高压患者才可能从钙通道阻滞剂治疗中获益;而急性血管反应试验阳性的 SLE 相关 PAH 患者,钙通道阻滞剂治疗的获益情况不明确。此类患者可尝试先用钙通道阻滞剂治疗并每 3 个月密切随访 1 次,一部分患者可能获得病情改善、且持续 6~12 个月有效,才能长期应用钙通道阻滞剂;而对疗效不佳的患者应逐渐减量至停用。(2)靶向治疗:作为 PAH 治疗的最新进展极大改善了此类患者的预后,包括内皮素受体拮抗剂<sup>[45]</sup>、前列环素类似物、5 型磷酸二酯酶抑制剂<sup>[46]</sup>和鸟苷酸环化酶激动剂(表 2),除作用于肺血管平滑肌细胞抑制收缩外,亦有拮抗平滑肌细胞增殖的作用,可单独或联合治疗未达标的 SLE 相关 PAH 患者。目前在我国有 PAH 注册适应证的药物虽然只有波生坦、安立生坦、伊洛前列素和曲前列尼尔,但 5 型磷酸二酯酶抑制剂治疗 PAH 已在国内广泛使用,疗效可靠、价格相对低廉且不良反应少,因此规范使用此类药物也是本共识的重要内容。其他治疗包括:肺移植术(目前倾向于经充分联合 PAH 靶向药物治疗仍疗效不佳者)和球囊扩张房间隔造口术(作为 PAH 患者的姑息性治疗手段或肺移植前的过渡性治疗措施)。

#### 四、随访与管理

SLE 相关 PAH 患者随访旨在评判疗效以实现最短时间内的双重达标。而针对已达标患者的随访则注重评判病情反复或临床恶化(WHO 功能分级增加或持续 IV 级无改善,6 分钟步行距离较基线下降 >15%,需增加 PAH 靶向治疗药物或静脉利尿剂,需行房间隔造口或肺移植,住院或死亡),以期及时调整治疗方案,实现持续达标。

SLE 相关 PAH 患者随访间隔在未达标或病情尚未稳定时应为 1~3 个月 1 次,在已双重达标时应为 3~6 个月 1 次,临床恶化应随时就诊。

SLE 相关 PAH 患者随访常规指标包括 SLE 的病情评估(SLEDAI/BILAG/PGA)及 PAH 的病情评估(WHO/6 min 步行距离/BNP/TTE),心脏磁共振应常规每年复查 1 次以评价右心功能。复查 RHC 检查(需要同时复查心脏磁共振)应在 SLE 相关 PAH 已双重达标或临床恶化时进行,以决定

PAH 靶向药物的增减。

SLE 相关 PAH 持续双重达标 6 个月以上,在 SLE 维持缓解治疗方案的基础上,是否可考虑 PAH 相关治疗药物的减停,目前国际上并无确切研究结果。SLE 相关 PAH 的特殊性在于一些病情较轻的患者在针对 SLE 基础病的积极免疫抑制治疗下,PAH 进展可能得到控制甚至逆转,为逐渐减停 PAH 的靶向治疗和一般治疗创造了可能,但仍要保持每 3~6 个月 1 次评估,一旦发现病情恶化应继续加用相关药物。而 SLE 的维持缓解治疗方案应最终考虑减停的可能,以尽可能保证 SLE 相关 PAH 双重达标后减少复发的可能。

SLE 相关 PAH 患者一旦因突发右心衰竭往往于急诊就诊。国内的研究显示,超过 10% 的 SLE 急诊事件与 PAH 相关;而 SLE 相关 PAH 急诊事件病死率达 50%,其半数在急诊 24 h 内死亡;因此应提高急诊医师对本病的预警级别和处理能力。而保持 SLE 相关 PAH 患者血流动力学稳定是急诊的第一要务:应避免使用体循环扩张血管药物(如钙通道阻滞剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、硝酸酯类等药物),第一时间寻求 PAH 的专业会诊,第一时间积极启动 PAH 靶向药物联合治疗,可能改善短期预后<sup>[47-48]</sup>。

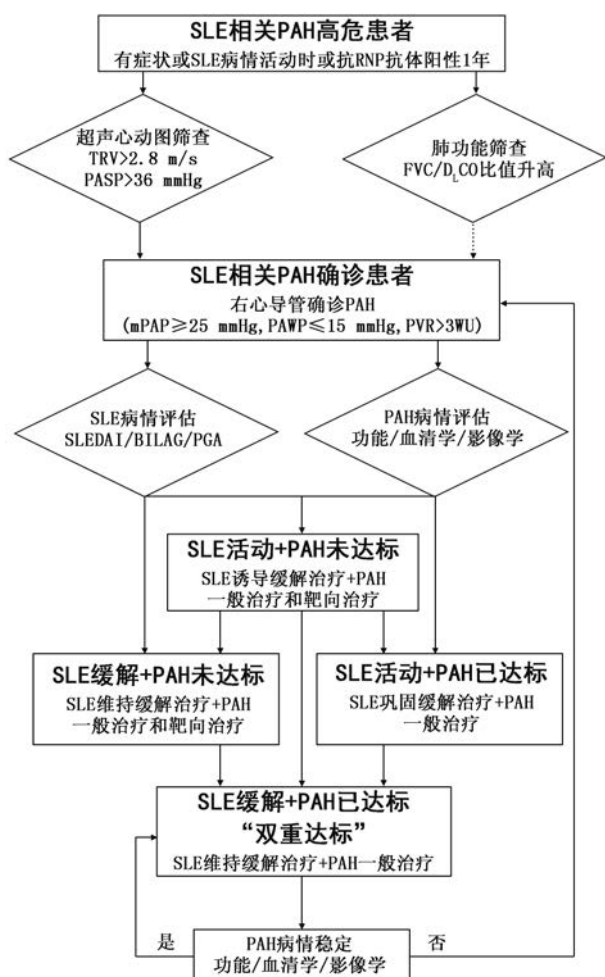
SLE 相关 PAH 作为高危患者管理,除强调规律随诊、遵嘱服药外,还应得到更专业的生活指导和心理指导。主要包括:(1)适当运动:避免高强度运动或缺氧条件的旅行(如高原、飞行);(2)避免感染:重视感染对病情加重的危害,应平衡免疫抑制治疗的强度,定期预防性注射流感疫苗/肺炎疫苗;(3)严格避孕:不建议 SLE 相关 PAH 患者妊娠;(4)坚定信心:应避免悲观和放纵的情绪,积极配合诊治。

**共识组成员名单:**中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿科(曾小峰、李梦涛、王迁),心内科(田庄);中国医学科学院阜外心血管病医院肺血管中心(柳志红、荆志诚);首都医科大学附属北京朝阳医院风湿科(郑毅),呼吸科(杨媛华、翟振国);北京医院风湿科(黄慈波);首都医科大学宣武医院风湿科(李小霞);北京大学第一医院风湿科(张卓莉);解放军总医院风湿科(张江林);首都医科大学附属北京世纪坛医院风湿科(赵绵松);首都医科大学附属北京安贞医院风湿科(王天);上海交通大学医学院附属仁济医院风湿科(叶霜、张巍);复旦大学附属中山医院风湿科(姜琳琳);第四军医大学西京医院风湿科(朱平);江苏省人民医院风湿科(张缪佳);南京大学医学院附属鼓楼医院风湿科(孙凌云);广东省人民医院风湿科(张晓);浙江大学医学院附属第二医院风湿科(吴华香);天津市第一中心医院风湿科(齐文成、戚务芳);天津医科大学总医院风湿科(巩路、魏蔚);哈尔滨医科大学附属第一医院风湿科(张志毅、梅轶芳);哈尔滨医科大学附属第二医院风湿科(李洋);中南大学湘雅医院风湿科(左晓霞);中国医科大学附属第一医院风湿科(肖卫国);吉林大学中日联谊医院风湿科(毕黎琦);四川大学华西医院风湿科(刘毅);山东大学齐鲁医院风湿科(丁峰);山东省立医院风湿科(孙红胜);郑州大学第一附属医院风湿科(刘升云);江西省人民医院风湿科(王友莲);华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿科(董凌莉);内蒙古医科大学附属医院风湿免疫科(李鸿斌)

**共识撰写组成员名单:**中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿科(李梦涛、王迁、赵久良),心内科(田庄、刘永太)、放

射科(孔令艳、王怡宁);首都医科大学附属北京朝阳医院风湿科(张永锋);卫生北京医院风湿科(陈颖娟);北京大学第一医院风湿科(郝燕捷);解放军总医院风湿科(王炎焱);首都医科大学附属北京世纪坛医院风湿科(王玉华);首都医科大学附属北京安贞医院风湿科(潘丽丽);第四军医大学西京医院风湿科(贾俊峰);广东省人民医院风湿科(雷云霞);天津市第一中心医院风湿科(徐惠萍);天津医科大学总医院风湿科(张娜);哈尔滨医科大学附属第二医院风湿科(孙铤);中国医科大学附属第一医院风湿科(张榕);山东大学齐鲁医院风湿科(舒强)

### 附录 1: 风湿科 SLE 相关 PAH 诊治流程图



SLE: 系统性红斑狼疮; PAH: 肺动脉高压; TRV: 三尖瓣最大反流速度; PASP: 肺动脉收缩压; FVC: 用力肺活量;  $D_LCO$ : 肺一氧化碳弥散量; mPAP: 平均肺动脉压; PAWP: 肺动脉楔压; PVR: 肺血管阻力; SLEDAI: SLE 疾病活动指数; BILAG: 不列颠群岛狼疮评估小组量表; PGA: 临床医师整体评估; 1 mmHg = 0.133 kPa

### 附录 2: 中国 CTD 相关 PAH 诊治中心的建议标准

#### 一、科室基本标准

1. 三级综合医院, 卫生行政部门核准登记的风湿(免疫)科;
2. 开展 CTD 相关 PAH 临床诊疗工作 2 年以上, 有独立的床位且年收治右心导管检查确诊的 CTD 相关 PAH 患者 10 例以上, 能为 CTD 相关 PAH 患者提供紧急危重病情的救治;

3. 具有固定的风湿科 CTD 相关 PAH 的专病门诊, 随诊 CTD 相关 PAH 患者 50 例以上, 能为此类患者提供持续的门诊服务;
4. 与心脏科、呼吸科和放射科协作, 能对采用右心导管(20 例/年)、超声心动图、心脏核磁检查的患者进行规范评估;
5. 具有参加 CTD 相关 PAH 临床研究的意愿和经历;
6. 具有丰富的教学培训经验, 每年 CTD 相关 PAH 培训  $\geq 2$  次。

#### 二、人员基本标准

1. 三级医院至少有 3 名风湿科医护人员负责 CTD 相关 PAH 诊治工作, 其中至少有 1 名副高级以上职称医师, 1 名中级职称医师, 1 名研究助理(可为护士);
2. 三级医院至少有 2 名心脏科、呼吸科或放射科主治医师以上的医师负责 CTD 相关 PAH 患者的血流动力学和影像学评估。

### 参 考 文 献

- [1] 曾小峰. 结缔组织病相关肺动脉高压——风湿病的新挑战[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(2): 73-75
- [2] Li M, Zhang W, Leng X, et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: I. Major clinical characteristics of Chinese patients with systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2013, 22(11): 1192-1199.
- [3] Fei Y, Shi X, Gan F, et al. Death causes and pathogens analysis of systemic lupus erythematosus during the past 26 years[J]. Clin Rheumatol, 2014, 33(1): 57-63.
- [4] 杨宁, 赵成, 刘布骏, 等. 结缔组织病并发肺动脉高压 110 例临床分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2007, 11(9): 552-555.
- [5] Hao YJ, Jiang X, Zhou W, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients[J]. Eur Respir J, 2014, 44(4): 963-972.
- [6] 薛静, 刘磊, 吴花香. 结缔组织病合并肺动脉高压 64 例临床及预后分析[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(2): 166-167.
- [7] 雷云霞, 张眺, 罗日强, 等. 结缔组织病合并肺动脉高压 111 例临床分析[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(3): 225-226.
- [8] Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(25 Suppl): D34-41.
- [9] Jais X, Launay D, Yaici A, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(2): 521-531.
- [10] Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(11): 3522-3530.
- [11] Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(7): 1340-1349.
- [12] Li M, Wang Q, Zhao J, et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: II. Prevalence and risk factors of pulmonary arterial hypertension in Chinese patients with systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2014, 23(10): 1085-1091.
- [13] 罗自强, 雷云霞, 张眺, 等. 系统性红斑狼疮并发肺动脉高压的临床回顾性分析[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(10): 1860-1863.
- [14] 刘琦, 巩路, 魏蔚, 等. 系统性红斑狼疮并发肺动脉高压的临床分析[J]. 天津医药, 2011, 39(11): 1059-1060.
- [15] Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2013, 26(1): 1-14.
- [16] 田庄, 刘永太, 李梦涛, 等. 结缔组织病合并肺动脉高压患者的右室功能: 多普勒组织成像技术研究[J]. 中国超声医学杂志

- 志,2007,23(7):511-513.
- [17] Galisè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension; the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(20):2493-2537.
- [18] Jing ZC, Xu XQ, Badesch DB, et al. Pulmonary function testing in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Respir Med*, 2009,103(8):1136-1142.
- [19] Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006,48(12):2546-2552.
- [20] 刘永太,田庄,方全,等.肺高压患者行右心导管检查及急性肺血管扩张试验的安全性[J]. *中国心血管杂志*,2012,17(4):252-255.
- [21] Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013,62(25 Suppl):D42-D50.
- [22] 田庄,陈太波,王迁,等.结缔组织病合并肺动脉高压患者急性血管扩张试验应用[J]. *中华医学杂志*,2009,89(30):2099-2102.
- [23] Tian Z, Liu Y, Xu D, et al. Disease Activity Is Related to Acute Response to Vasodilator in Pulmonary Artery Hypertension Associated With Systemic Lupus Erythematosus [J]. *Circ*, 2014, 78(5):1240-1244.
- [24] Dhala A. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus; current status and future direction [J]. *Clin Dev Immunol*, 2012,2012:854941.
- [25] De Clerck LS, Michielsen PP, Ramael MR, et al. Portal and pulmonary vessel thrombosis associated with systemic lupus erythematosus and anticardiolipin antibodies [J]. *J Rheumatol*, 1991, 18(12):1919-1921.
- [26] Cefle A, Inanc M, Sayarlioglu M, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: relationship with antiphospholipid antibodies and severe disease outcome [J]. *Rheumatol Int*, 2011, 31(2):183-189.
- [27] Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension [J]. *J Nucl Med*, 2007,48(5):680-684.
- [28] Corrin B, Spencer H, Turner-Warwick M, et al. Pulmonary veno-occlusion--an immune complex disease? [J]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*, 1974, 364(1):81-91.
- [29] Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 [J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(2):288-291.
- [30] Gordon C, Sutcliffe N, Skan J, et al. Definition and treatment of lupus flares measured by the BILAG index [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, 42(11):1372-1379.
- [31] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2002,166(1):111-117.
- [32] Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations [J]. *Circulation*, 2012,126(18):2261-2274.
- [33] 罗勤,柳志红,马秀平,等.心肺运动试验在评价肺动脉高压患者心功能中的作用[J]. *中华心血管病杂志*,2013,41(6):497-500.
- [34] 田庄,郭潇潇,曾小峰,等. B 型利钠肽在结缔组织病相关肺动脉高压中的诊断价值 [J]. *中华内科杂志*,2011,50(2):102-106.
- [35] Thakkar V, Stevens W, Prior D, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(6):R193.
- [36] Benza R, Biederman R, Murali S, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the management of patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(21):1683-1692.
- [37] van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(24):2511-2519.
- [38] Tian Z, Liu YT, Fang Q, et al. Hemodynamic parameters obtained by transthoracic echocardiography and right heart catheterization: a comparative study in patients with pulmonary hypertension [J]. *Chin Med J*,2011, 124(12):1796-1801.
- [39] 赖晋智,刘永太,田庄,等.系统性红斑狼疮相关肺动脉高压与特发性肺动脉高压患者血流动力学和右心功能分析 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*,2013,7(15):6922-6927
- [40] McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(25 Suppl):D73-81.
- [41] Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, et al. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension [J]. *Chest*, 2006, 130(1):182-189.
- [42] 张巍,鲍春德,顾越英,等.系统性红斑狼疮继发肺动脉高压 35 例患者的 2 年随访结果 [J]. *上海医学*,2007,30(8):612-614.
- [43] Li H, Zheng Y. Effects of mycophenolic Acid on the proliferation and endothelin-1 and interleukin-6 secretion of rat pulmonary microvascular endothelial cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32(5):1354-1361.
- [44] Zheng Y, Li MW, Zhang YF, et al. The effects and mechanisms of Mycophenolate Mofetil on pulmonary arterial hypertension in rats [J]. *Rheumatology International*,2010,30(3):341-348.
- [45] Jing ZC, Strange G, Zhu XY, et al. Efficacy, safety and tolerability of bosentan in Chinese patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(2):150-156.
- [46] Xiong CM, Lu XL, Shan GL, et al. Oral sildenafil therapy for Chinese patients with pulmonary arterial hypertension: a multicenter study [J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(3):425-431.
- [47] Chen Y, Guo L, Li Y, et al. Severe pulmonary arterial hypertension secondary to lupus in the emergency department: proactive intense care associated with a better short-term survival [J/OL]. *Int J Rheum Dis*, 2014 [2014-10-15]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1756-185X.12409/pdf>. [published online ahead of print June 19, 2014].
- [48] Chen Y, Chen GL, Zhu CQ, et al. Severe systemic lupus erythematosus in emergency department: a retrospective single-center study from China [J]. *Clin Rheumatol*, 2011, 30(11):1463-1469.

(收稿日期:2014-11-15)

(本文编辑:胡朝晖)