

# 結締組織疾病相關肺動脈高壓的致病機轉與治療革新

葉富強

國防醫學大學三軍總醫院內科部風濕免疫過敏科

## 摘要

結締組織疾病相關肺動脈高壓為僅次於特發性肺動脈高壓的第二常見類型，且預後較差。致病機轉涉及血管內皮功能失調、平滑肌細胞過度增生、細胞外基質重塑、基因突變、代謝轉換及免疫失衡等因素交互作用，特別是自體免疫抗體與細胞激素所誘發的免疫發炎更為顯著。治療方面，早期介入免疫抑制療法可對部分患者帶來獲益。肺動脈高壓標準治療聚焦於三大路徑：增強NO-cGMP訊號以促進肺血管舒張；抑制內皮素以改善血管阻力；補充前列環素以改善運動能力並延緩疾病進展。近期新興藥物Sotatercept透過調節TGF- $\beta$ 超家族信號，顯著改善血流動力及降低臨床惡化風險，為治療提供新契機。

**關鍵詞：**結締組織疾病 (connective tissue disease)  
肺動脈高壓 (pulmonary arterial hypertension)  
致病機轉 (pathogenesis)  
藥物治療 (medical treatment)

## 引言

結締組織疾病 (connective tissue disease, CTD) 是與肺動脈高壓 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 關聯最為密切的疾病之一，多種CTD皆可能發展PAH。其中，系統性硬化症 (systemic sclerosis, SSc) 與PAH的關聯性最為顯著，PAH為SSc患者主要死因之一。此外，在日本、韓國、中國與台灣，全身性紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus, SLE) 為結締組織疾病相關肺動脈高壓 (connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension, CTD-PAH) 最常見的背景疾病。

CTD-PAH的致病機轉相當複雜，牽涉免疫

失調和血管病變等多重因素。治療上強調免疫調節以及血管擴張為基礎的PAH治療。臨床上採多種藥物早期合併治療的策略，以改善右心功能、延緩惡化並降低死亡風險。

## 專題報導內容

### 簡介

PAH是一種嚴重且危及生命的疾病，其病理特徵為肺動脈的結構性重塑，導致進行性肺血管阻塞及肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) 升高，最終引起右心室肥厚 (right ventricular hypertrophy, RVH) 及右心衰竭。PAH的診斷仰賴右心導管檢查 (right heart catheterization, RHC)，血流動力學標準定義為

前毛細血管性肺高壓 (precapillary pulmonary hypertension, Pre-cap PH)，其判斷條件包括平均肺動脈壓 (mean pulmonary arterial pressure, mPAP) > 20 mmHg、PVR > 2 Woods Units，以及肺動脈楔壓 (pulmonary arterial wedge pressure, PAWP) ≤ 15 mmHg。PAH 之病因可分為特發性 (idiopathic PAH, IPAH)、遺傳性、藥物或毒素誘發，或繼發於其他潛在疾病。CTDs 是一群由自體免疫及慢性發炎所誘發的疾病，是 PAH 最常見的相關疾病之一。其中，CTD-PAH 僅次於 IPAH，為第二常見的 PAH<sup>1</sup>。約 8-12% 的 SSc 患者會罹患 PAH，且在西方國家近 75% 的 CTD-PAH 個案為 SSc-PAH，其預後亦顯著劣於 IPAH<sup>2</sup>。此外，SLE 患者中約有 1-5% 會發生 PAH<sup>3</sup>；於東亞地區，SLE-PAH 約佔 CTD-PAH 的 29-57%<sup>4</sup>。此外，原發性乾燥症候群 (primary Sjögren's syndrome, pSS)、混合性結締組織疾病 (mixed connective tissue disease, MCTD)、特發性炎性肌病 (idiopathic inflammatory myopathies, IIM) 及類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA) 亦偶有 PAH 病例報告。

### 致病機轉

CTD-PAH 的發生，源自多重分子與細胞機制的交互作用。一般 PAH 的病生理包括內皮功能失調、平滑肌細胞過度增生、細胞外基質 (extracellular matrix, ECM) 重塑、原位血栓形成、右心室不良重塑、基因異常與免疫失衡，而 CTD-PAH 具有更突出的免疫失調特徵<sup>5</sup>。

內皮功能失調是 PAH 核心機制，導致血管舒張受損、收縮增加，進一步驅動血管重塑。血管內皮與平滑肌細胞增生、ECM 過度沉積造成管腔狹窄甚至閉塞。ECM 重塑受 MMP-2 與 MMP-9 等蛋白酶活化調控，促進平滑肌細胞遷移與內膜增厚。基因異常亦增加易感性，包括 BMPR2、KCNA5、ABCC8、GDF2/BMP9 與 TBX4 等基因突變，反映 BMP/TGF- $\beta$  訊號及離子通道功能異常在病程中的角色。在 PAH 中，肺動脈平滑肌細胞與內皮細胞由氧化磷酸化轉向以糖解作用為主，呈現類似『Warburg 效應』的代謝型態，此過程受 HIF-1 活化與粒線體功

能障礙所促進。這種代謝轉變促使細胞增殖並提高抗凋亡能力。右心室功能障礙則受炎症加劇，巨噬細胞與肥大細胞浸潤增進心肌不良重塑，惡化血流動力學負擔<sup>5</sup>。

免疫失衡在 CTD-PAH 中特別重要。多種自體抗體 (如抗內皮細胞抗體、抗 ETAR、抗 AT1R、抗心脂質抗體、狼瘡抗凝物、抗 U1RNP) 可直接造成內皮損傷與免疫複合物沉積，類似血管炎病理。發炎細胞激素如 IL-1 與 IL-6 升高，其中 IL-6 可促進 Th17 細胞募集、血管發炎及纖維化。總結而言，CTD-PAH 的致病機轉來自內皮損傷、ECM 異常、免疫介導血管破壞、基因易感、代謝轉變及右心室炎症等多重因素交織，使其病程更複雜且預後較 IPAH 差<sup>5</sup>。

### 免疫治療

根據目前專家共識，對於 CTD-PAH，免疫抑制治療被建議作為核心治療策略，且應及早啟動以改善病程。Cyclophosphamide 為主要藥物，能使患者受益；然而，對於無法耐受或療效不佳者，其他免疫抑制劑、疾病修飾抗風濕藥或生物製劑，如 rituximab、mycophenolate mofetil、methotrexate、leflunomide、antimalarial agents and tacrolimus，均可能提供治療效益。臨床上，cyclophosphamide 合併 glucocorticoids 的治療模式已顯示潛在價值，而針對嚴重或難治性個案，新興生物製劑療法亦可作為可行選項，提供更個體化的治療方向<sup>4</sup>。

### PAH 治療藥物

PAH 治療聚焦三大路徑：增強 NO-cGMP 訊號以促進肺血管舒張；抑制內皮素以改善血管阻力；補充前列環素以改善運動能力並延緩疾病進展。另外，2024 年美國 FDA 最新核准的 Sotatercept 為首創激活素受體 II A (ActRIIA) 融合蛋白，作為新型治療機轉，在 PAH 患者中展現顯著療效<sup>6</sup>。

### NO-cGMP 路徑相關藥物

一氧化氮 (NO) 合成與其下游

NO-sGC-cGMP 訊號途徑受損，是 PAH 內皮功能障礙的重要機轉。針對此途徑的治療藥物包括磷酸二酯酶第 5 型 (PDE-5) 抑制劑與可溶性鳥苷酸環化酶 (sGC) 刺激劑，能提升 cGMP 濃度，促進血管舒張、抗增生及抗凝作用。Sildenafil、Tadalafil 及 Riociguat 為 WHO 功能分級 II–III 級患者的一線推薦藥物<sup>7</sup>。

Sildenafil 在 SUPER-1 試驗證實可改善運動耐受力、WHO 功能分級與血流動力學，後續分析顯示對 CTD-PAH 亦有顯著療效<sup>8</sup>。其與靜脈注射 epoprostenol 併用 (PACES-1 試驗) 進一步提升 6 分鐘步行距離 (6MWD) 並延緩臨床惡化，長期安全性亦獲支持<sup>9</sup>。

Tadalafil 於 PHIRST 試驗中每日 40 mg 可改善運動能力、臨床惡化及生活品質，CTD-PAH 亞群同樣受益，PHIRST-2 確認其長期療效，但 CTD-PAH 患者整體效果較差<sup>10</sup>。AMBITION 試驗則顯示 Tadalafil 合併 Ambrisentan 初始治療能顯著降低臨床失敗事件，對 CTD-PAH 亦具益處<sup>11</sup>。

Riociguat 在 PATENT-1 試驗中改善 6MWD、PVR 與 NT-proBNP，CTD-PAH 患者同樣呈現正向趨勢；PATENT-2 進一步證實長期持續效益。REPLACE 試驗顯示自 PDE-5 抑制劑轉換為 Riociguat 可帶來更佳臨床改善，CTD-PAH 亞群結果亦正向<sup>12</sup>。

### 內皮素受體拮抗劑

內皮素-1 (Endothelin-1, ET-1) 是一種強效的血管收縮肽，在 PAH 中表現過度，與 SSC 嚴重度及存活率不良相關。ET-1 透過 ETA 與 ETB 受體作用於肺血管平滑肌，因而發展出內皮素受體拮抗劑 (ERAs) 作為治療。現有三種獲美國 FDA 核准的 ERA：Bosentan、Ambrisentan 與 Macitentan<sup>6</sup>。

Bosentan 為雙重 ETA/ETB 拮抗劑 (2001 年核准)，在 BREATHE-1 等試驗中改善運動耐受力，但在 CTD-PAH 亞組中效果不顯著，可能因肌肉骨骼受累影響步行測試。不過延伸試驗顯示 1 年與 2 年存活率分別達 86% 與 73%<sup>13</sup>。

Ambrisentan 為選擇性 ETA 拮抗劑 (2007

年核准)，在 ARIES-1/2 試驗中顯著改善 6MWD 與臨床惡化時間<sup>14</sup>。CTD-PAH 亞組顯示療效可持續 3 年，存活率 76%。AMBITION 試驗進一步證實與 Tadalafil 聯合初始治療可顯著降低臨床惡化風險，效果優於單藥<sup>11</sup>。

Macitentan 為新一代雙重 ERA (2013 年核准)，SERAPHIN 試驗顯示其能降低 45% 的罹病 / 死亡風險，改善功能與血流動力，且對 CTD-PAH 亦有益處。與 Bosentan 不同，未見肝毒性，但約 13% 患者出現貧血<sup>15</sup>。

總結而言，ERAs 能改善運動耐受力、延緩疾病進展並提升存活率，在 CTD-PAH 患者中亦具療效，特別是聯合治療策略更具優勢。

### 前列環素路徑相關藥物

針對前列環素路徑的治療可活化 IP 受體，增加環磷酸腺苷 (cAMP)，產生血管舒張、抗增殖及抗血栓作用。現有藥物包括靜脈注射的合成前列環素 Epoprostenol，多途徑給藥的前列環素類似物 Treprostinil (靜脈、皮下、吸入、口服) 與 Iloprost (吸入)，以及選擇性 IP 受體致效劑 Selexipag (口服)<sup>6</sup>。

Epoprostenol 是首個證實可降低死亡率的藥物，並改善 SSC-PAH 的運動耐力與血流動力學，指南建議用於高風險患者，但因給藥不便及副作用，在臨床上使用不足。雖然存在顎痛、頭痛、噁心與腹瀉等副作用，但多可控制，嚴重導管感染少見<sup>16</sup>。

Treprostinil 可改善 CTD-PAH 患者運動耐力與血流動力學，但未能證實生存益處，且皮下注射常因注射部位疼痛而中斷治療。Iloprost 亦能改善症狀，但無生存獲益<sup>16</sup>。

Selexipag 在 GRIPHON 試驗中使 CTD-PAH 患者的死亡或疾病惡化風險降低 41%，療效與 PAH 亞型及背景治療無關，且耐受性良好。常見腸胃道副作用與 Epoprostenol 相似，但可處理<sup>17</sup>。

總體而言，前列環素路徑藥物是 PAH，特別是高風險或難治性 CTD-PAH 的核心治療。Epoprostenol 具最強生存證據，而 selexipag 與吸入或口服製劑則提供便利替代方案，組合治療

可進一步改善預後。

## Sotatercept

Sotatercept 為 ActRIIA 融合蛋白，作用於 TGF- $\beta$  超家族信號，在 PAH 患者中顯著改善血流動力與心臟負荷。NEJM 報告顯示，24 週治療後 6MWD 增加約 50-58 公尺，NT-proBNP 顯著下降，臨床惡化事件明顯減少，sotatercept 為 CTD-PAH 及其他 PAH 患者提供新的有效治療選擇<sup>18</sup>。

## 結語

CTD-PAH 兼具血管重塑與免疫失衡等病理特徵，臨床預後較 IPAH 不良。現行治療除 PAH 三大路徑藥物外，免疫抑制及新興標靶療法如 Sotatercept 已展現療效。未來整合早期診斷與個體化治療，將有助於改善患者長期存活與生活品質。

## 參考文獻

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023;61(1):2200879.
- Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis* 2013;72(12):1940-6.
- Bazan IS, Mensah KA, Rudkovskaia AA, et al. Pulmonary arterial hypertension in the setting of scleroderma is different than in the setting of lupus: A review. *Respir Med* 2018;134:42-6.
- Huang WC, Hsieh SC, Wu YW, et al. 2023 Taiwan Society of Cardiology (TSOC) and Taiwan College of Rheumatology (TCR) Joint Consensus on Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Acta Cardiol Sin* 2023;39(2):213-41.
- Yeh FC, Tsai IT, Chyuan IT. Molecular Pathogenesis of Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension: A Narrative Review. *Biomolecules* 2025;15(6):772.
- Chin KM, Gaine SP, Gerges C, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2024;64(4):2401325.
- Klinger JR, Kadowitz PJ. The Nitric Oxide Pathway in Pulmonary Vascular Disease. *Am J Cardiol* 2017;120(8S):S71-9.
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353(20):2148-57.
- Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al. Long-term sildenafil added to intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014;33(7):689-97.
- Galie N, Denton CP, Dardi F, et al. Tadalafil in idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension (PAH) compared to PAH associated with connective tissue disease. *Int J Cardiol* 2017;235:67-72.
- Galie N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015;373(9):834-44.
- Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369(4):330-40.
- 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):1119-23.
- 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):3010-9.
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369(9):809-18.
- Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(2):151-7.
- Gaine S, Chin K, Coghlan G, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;50(2):1602493.
- Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2023;388(16):1478-90.



# Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension: Pathogenesis and Evolving Therapeutic Strategies

Fu-Chiang Yeh

*Division of Rheumatology, Immunology and Allergy,  
Department of Internal Medicine, Tri-Service General Hospital,  
National Defense Medical University, Taipei, Taiwan*

Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) is the second most common subtype after idiopathic PAH and is associated with poorer prognosis. Its pathogenesis involves multiple interacting mechanisms, including endothelial dysfunction, excessive proliferation of smooth muscle cells, extracellular matrix remodeling, genetic mutations, metabolic reprogramming, and immune dysregulation, with autoimmune antibodies and cytokine-driven inflammation playing particularly prominent roles. Therapeutically, early initiation of immunosuppressive therapy is recommended and may benefit selected patients. Standard PAH treatments target three major pathways: enhancing the NO-cGMP signaling pathway to promote vasodilation; inhibiting endothelin to reduce vascular resistance; and supplementing prostacyclin to improve exercise capacity and delay disease progression. Recently, the novel agent sotatercept, which modulates the TGF- $\beta$  superfamily signaling pathway, has demonstrated significant improvements in hemodynamics and reduced risk of clinical worsening, offering a promising new therapeutic option.