

硬皮病治疗研究进展及治疗指南演变

杨雪^{1,2}, 邹和建^{1,2*}

(1. 复旦大学附属华山医院风湿免疫科, 上海 200040; 2. 复旦大学风湿免疫过敏性疾病研究中心, 上海 200040)

[摘要] 硬皮病是一组以增厚硬化的皮肤病变为共同表现的自身免疫性疾病, 受累组织和器官广泛, 多种发病机制参与其中。目前, 硬皮病的治疗缺乏明确有效的药物, 多以免疫抑制、抗纤维化及对症支持治疗为主, 近年来一些针对血管病变的新药物及生物制剂在硬皮病中逐渐得到应用, 为硬皮病的治疗提供了新的机遇。对于硬皮病的治疗推荐, 近年来也有不断的更新和完善, 有利于硬皮病的早期评估及系统治疗。

[关键词] 硬皮病; 治疗进展; 指南演变

[中图分类号] R593.25

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2019) 04-0261-08

Progress in the Treatment of Scleroderma and Evolution of Therapeutic Guidelines

YANG Xue^{1,2}, ZOU Hejian^{1,2}

(1. Department of Rheumatology and Immunology, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. Rheumatology and Immunology Allergy Research Center of Fudan University, Shanghai 200040, China)

[Abstract] Scleroderma is a group of autoimmune diseases characterized by thickening and hardening of skin lesions. It involves a wide range of tissues and organs, and various mechanisms of pathogenesis. At present, drugs with established effects are lacking for the treatment of scleroderma. Immunosuppression, anti-fibrosis and symptomatic supportive therapy are often used in the treatment of scleroderma. Recently, some new drugs for vascular diseases and some biological agents have been gradually applied in scleroderma, providing new opportunities for treatment. The guidelines for the treatment of scleroderma has also been constantly updated and improved in recent years, which is conducive to the early evaluation and systematic treatment of scleroderma.

[Key words] scleroderma; treatment progress; evolution of guidelines

硬皮病是一组以增厚硬化的皮肤病变为共同表现的异质性疾病, 可见局限性或弥漫性皮肤增厚和(或)纤维化以及内脏器官(包括胃肠道、肺脏、肾脏和心脏等)结构功能异常, 并常伴有免疫异常及微血管病变。目前, 硬皮病病因不明, 遗传、感染、环境及药物等因素均可能参与其中; 其发病机制复杂, 免疫紊乱、血管内皮细胞损伤、成纤维细胞增殖及胶原合成异常为疾病主要的病理表现。患者皮肤、血管、内脏均可受累, 预后与受累器官及受累程度密切相关。本文就硬皮病的分类、治疗及相应指南研究进展情况作一综述, 以期临床提供参考。

1 硬皮病的分类

硬皮病主要分为两大类。其一为局灶性硬皮病, 单纯只有皮肤受累而无明显内脏系统受累, 可呈斑状

损害(硬斑病)、带状损害或点滴状损害, 可单发亦可多发, 一般预后较好。其二为系统性硬皮病(systemic sclerosis, SSc), 也称为系统性硬化症, 可见广泛的皮肤硬化伴内脏系统受累, 依据皮损分布和其他临床情况, 可进一步分为以下5种亚型: 1) 弥漫性皮肤系统硬化症; 2) 局限性皮肤系统硬化症[包括钙质沉着(calcinosi, C)、雷诺现象(Raynaud's phenomenon, R)、食道运动功能障碍(esophageal dysmotility, E)、指端硬化(sclerodactyly, S)、毛细血管扩张(telangiectasis, T), CREST综合征]; 3) 无皮肤表现的系统性硬化症; 4) 重叠综合征; 5) 未分化结缔组织病^[1]。2018年, 系统性硬化症正式纳入我国罕见病目录。

2 硬皮病治疗

硬皮病的临床异质性较大, 疾病表现可以从早期或可能的硬皮病(如雷诺现象加上SSc相关自身抗体)到晚期快速进展的弥漫性皮肤硬化伴多器官功能衰竭; 且患者可能具有与其他自身免疫性疾病的特征重叠的综合征, 最常见的是多肌炎和干燥综合征, 但也可见类风湿关节炎和系统性红斑狼疮。因此, 需要对每个患者进行个体化的评估和治疗。

接受日期: 2019-02-21

项目资助: 国家自然科学基金(No. 81871277, No. 81671588); 2018年度“华山医院优秀人才培养奖励计划”华菁奖

通讯作者: 邹和建, 教授;

研究方向: 硬皮病发病机制研究;

Tel: 021-52888291; **E-mail:** hjzhou@fudan.edu.cn

目前,SSc的优化管理要求如下^[2]:1)早期诊断;2)对诊断明确的患者根据病情进展、自身抗体和器官受累等具体情况分型分期;3)通过对重要器官受累风险(如肺动脉高压、间质性肺炎、肾危象等)的早期评估,进行适当的治疗和积极干预;4)向患者加强宣教,注重日常防护,以积极参与疾病的治疗。目前,硬皮病的治疗尚无非常有效的方法和药物,临床治疗以“改善病情”为主,以增加存活率、减少致残率和并发症。治疗目标包括:预防内脏器官受累;阻止或减慢已受累器官(包括皮肤)功能的恶化;改善已受累器官(包括皮肤)的功能。

2.1 一般治疗

戒烟、保暖、避免情绪激动、积极的皮肤护理及注重对患者病情的教育,给予积极的心理支持和鼓励。

2.2 药物治疗

目前,硬皮病的药物治疗主要包括抗炎和免疫调节治疗、针对血管病变的治疗及抗纤维化治疗3个方面。

2.2.1 抗炎及免疫调节治疗

2.2.1.1 非甾体抗炎药 非甾体抗炎药对于关节痛和肌痛一般均有疗效,在控制骨骼肌肉不适后可建议大多数患者进行有效的物理治疗。早期进行积极和持续的物理治疗可改善进行性活动受限和肌肉萎缩,保存功能。

2.2.1.2 糖皮质激素 糖皮质激素本身不能减缓SSc的进展,其主要用于与SSc重叠发生的炎性疾病及间质性肺病的炎症期,且对早期SSc的肢端水肿、关节痛、肌痛以及腱鞘疼痛有效。但值得注意的是,糖皮质激素在硬皮病中宜短期小剂量使用,尤其对于硬皮病晚期伴肾功能不全者,糖皮质激素应慎用,避免导致硬皮病肾危象。

2.2.1.3 免疫抑制剂 SSc病程中通常存在明确的细胞免疫和体液免疫异常,从这点来看,用免疫抑制剂治疗应该是合理的选择。常用的免疫抑制剂有环磷酰胺(CYC)、甲氨蝶呤(MTX)、霉酚酸酯(MMF)、硫唑嘌呤(AZA)、环孢素A(CsA)等。MTX对改善早期皮肤的硬化有效,而对肺功能无明显改善^[3-4]。2项小型回顾性研究显示,使用AZA治疗的硬皮病患者肺功能稳定^[5-6],但在AZA和口服CYC的随机对照(randomized controlled trial, RCT)研究中,AZA对肺功能的稳定作用并未得到证实,甚至在接受AZA治疗的SSc患者中用力肺活量(forced vital capacity, FVC)和一氧化碳弥散量(carbon monoxide diffusing

capacity, DLco)均明显恶化^[7];而另一项前瞻性的开放标签研究显示,AZA并不像CYC那样可作为有效的诱导治疗药物,但其可作为维持用药的选择^[8]。CsA的一项研究显示,其对皮肤病变有效,但剂量相关的副作用常见,特别是肾毒性和高血压^[9],因此,在SSc的临床应用较为受限。CYC和MMF主要用于硬皮病相关间质性肺炎(ILD)的治疗,CYC在硬皮病中的研究相对较多。有研究显示,接受6个月CYC脉冲治疗(每月1 000 mg·m²)的SSc患者大多数肺功能稳定^[10]。在Scleroderma Lung Study I(SLS I)中,与安慰剂组患者相比,接受1年口服CYC治疗的SSc患者,其FVC显著增加,皮肤厚度显著改善^[11];然而,当对SLS I受试者进行后续1年的随访治疗时,CYC的有益作用减弱,到24个月时,大多数临床指标(包括肺功能)已经与安慰剂组无显著差异^[12]。一些观察性的研究显示,MMF联合小剂量激素治疗有助于改善早期SSc患者的改良后Rodnan皮肤总评分(modified Rodnan total skin score, TSS)和肺功能^[13]。将MMF和CYC作为治疗SSc相关性ILD(SSc-ILD)的RCT研究,即Scleroderma Lung Study II(SLS II)结果显示,MMF治疗SSc-ILD 2年或CYC治疗1年后,患者的肺功能、呼吸困难等症状均显著改善,虽然MMF的耐受性较好,且毒性较小,但其在24个月时的疗效未明显优于CYC^[14]。SLS II的研究结论支持了CYC和MMF对进展性SSc-ILD有潜在临床作用的结论。

2.2.2 血管病变的治疗

2.2.2.1 系统性硬皮病相关肢端血管病变的治疗 雷诺现象(Raynaud's phenomenon, RP)是SSc最常见的临床表现,其本质为间歇性周围血管痉挛。长效钙通道阻滞剂(calcium channel blockers, CCBs),如硝苯地平,为治疗RP的一线用药,临床荟萃分析也提示CCBs能有效降低RP的发作频率和严重程度^[15-16]。但由于大剂量的CCBs类药物可导致血压降低、头痛和周围水肿的不良反应,部分患者常不能耐受。近年来部分研究发现, α 受体阻滞剂哌唑嗪对SSc相关的RP有一定的治疗作用^[17]、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)喹那普利^[18]、血管紧张素II受体拮抗剂氯沙坦被证实在治疗与SSc相关的RP方面也具有一定的有效性^[19],5-羟色胺再摄取抑制剂氟西汀^[20]以及局部硝酸甘油类贴片药物MQX-503^[21]等均可用于RP的治疗。

RP最严重的并发症是严重的肢端缺血和溃疡,可

能的原因是出现了结构性的血管疾病,临床中磷酸二酯酶抑制剂西地那非和他达拉非对加速肢端溃疡的愈合有一定的帮助^[22-23],但目前为止尚未获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准。严重的RP可静脉用伊洛前列腺素或其他前列环素及其类似物缓解,但价格比较昂贵。有研究显示,内皮素受体拮抗剂波生坦不会加速溃疡愈合,但可防止SSc患者出现新的缺血性肢端溃疡,而新型内皮素-1受体拮抗剂马西替坦未明显减少SSc患者的肢端溃疡^[24]。此外,他汀类药物对SSc患者内皮功能具有多效性,可能延缓血管损伤,降低SSc患者新的肢端溃疡发生频率^[25]。

2.2.2.2 系统性硬皮病相关肺动脉高压的治疗 肺血管疾病是SSc的另一个重要肺部表现,氧疗作为SSc相关肺部疾病的基础治疗方案,其在维持活动状态下90%以上的氧饱和度是必要的,可有效维持及改善肺脏的预后。肺动脉高压(pulmonary artery hypertension, PAH)是SSc相关肺血管疾病最常见的形式。PAH本质上是肺动脉树的一种闭塞性血管病,可导致对肺动脉血流量的阻力增加,肺动脉压升高。与同样严重程度的特发性PAH患者相比,SSc相关性PAH患者的生存率低,临床结局更差^[26]。DLco一般在PAH形成之前就显著降低,通常低至40%,且大多数PAH患者没有明显的间质性疾病,因此,FVC与DLco的比值大于1.6,可作为预测肺血管疾病的一个有效线索^[27-28]。

在过去20年中,PAH的治疗取得了巨大进展。目前主要有三大类治疗药物:其一为前列环素类药物,包括静脉注射用依前列醇、皮下或静脉注射用或口服曲前列环素、吸入伊洛前列素和口服贝前列素钠,以及口服前列环素受体激动剂塞乐西帕等;其二为内皮素受体拮抗剂,包括波生坦、安利生坦和马西替坦;其三为一氧化氮刺激剂,包括5型磷酸二酯酶(PDE-5)抑制剂西地那非和他达拉非,以及可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激动剂利奥西呱。在SSc患者中,经右心导管确诊PAH后,应至少使用1种药物进行治疗。近期研究表明:在SSc相关的PAH中,PDE-5抑制剂和内皮素受体拮抗剂的联合治疗比单独使用PDE-5抑制剂或内皮素受体拮抗剂效果更好^[29-30]。

2.2.2.3 系统性硬皮病相关心血管疾病的治疗 SSc患者中有动脉硬化、内皮依赖性血管扩张受损和冠状动脉钙化增加现象,常见心包积液、心律失常和心脏舒张功能障碍,急性心肌梗死较为罕见,严重的心肌病可能

与肾危象和全身性肌炎有关^[31]。因此,抗心律失常药物通常被用于治疗心律失常,当存在显著的传导异常时,可考虑植入起搏器。部分研究显示,折返性单形室性心动过速的SSc患者对局部消融治疗有反应^[32]。抗凝治疗对胃食道炎、胃窦血管扩张和胃肠毛细血管扩张引起的胃肠道出血具有特殊的危害,且有效性存在争议,因此在SSc患者中应用较少。

2.2.2.4 系统性硬皮病相关肾危象的治疗 SSc肾危象(scleroderma renal crisis, SRC)是硬皮病引起的严重并发症之一,以恶性高血压、进行性肾衰竭为特征性临床表现。目前, SRC的发病机制还未完全阐明,既往研究认为肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活可使得肾皮质血管(主要为小动脉和微血管)内膜收缩、血栓形成及肾血流量进一步减少,从而导致急性肾衰竭,但越来越多证据提示补体系统的激活可能也参与了发病过程。研究表明:长期使用皮质类固醇(每天超过15 mg醋酸泼尼松或等效物)可能导致SRC的发生,且高危患者包括早期弥漫性硬皮病、抗RNA聚合酶Ⅲ(RNAP Ⅲ)抗体阳性以及血压升高明显的高危患者,均应谨慎使用皮质类固醇以防止SRC的发生^[33]。

2.2.3 抗纤维化治疗

2.2.3.1 系统性硬皮病相关皮肤纤维化的治疗 除了一些发病非常早期和无皮肤硬化的硬皮病患者,皮肤纤维化在几乎所有类型的SSc患者中均存在。患者可出现皮肤的顽固性瘙痒和疼痛等不适,全身抗组胺药物治疗可以缓解顽固性瘙痒。普瑞巴林可有助于治疗皮肤增厚引起的皮肤交感神经压迫而导致的刺痛、灼痛;疼痛严重者可能需要阿片类镇痛药物。少部分严重皮肤硬化症的患者会随着病程延长出现皮肤硬化的稳定甚至软化,特别是在疾病发作5年后。这种皮肤增厚的改善,无论是由于自然病史还是药物作用,预后均较无皮肤硬化改善者更为好转。目前,MTX被推荐用于改善早期弥漫性SSc的皮肤硬化^[3];CYC在安慰剂对照试验中也表现出轻微的皮肤改善^[34];MMF在一些观察队列研究中显示出有效性^[13-14],其他药物如CsA^[35]、他克莫司^[36]、松驰素^[37]、免疫球蛋白^[38]、利妥昔单抗^[39]等在一些小型开放性研究中也显示出对皮肤硬化均有一定改善作用。近年来,Janus激酶2(JAK-2)抑制剂在一些体外实验及动物实验中均初步显示出其对皮肤相关的纤维化具有一定的治疗作用^[40-41],但尚缺乏系统的临床试验。

目前,使用人源化抗人白细胞介素(IL)-6受体单克隆抗体(tocilizumab,托珠单抗)也是一种很有前途的治疗方法,目前已完成托珠单抗改善皮肤和减少肺功能丧失的Ⅱ期临床研究。前48周的双盲研究(faSScinate研究)结果显示,虽未达到该研究的主要终点(即改良的Rodnan皮肤评分与基线时的平均变化差异具有统计学意义),但托珠单抗治疗组在数值上有一定的改善,提示托珠单抗治疗硬皮病有一定的临床获益^[42]。2018年,基于faSScinate研究的后续48周的开放标签的研究结果表明:托珠单抗治疗对SSc患者的皮肤纤维化、肺纤维化和身体功能改善有益,但有增加严重感染的风险^[43]。

2.2.3.2 系统性硬皮病间质性肺炎和肺纤维化的治疗 肺部受累是硬皮病患者的主要死亡原因,其中ILD和PAH是硬皮病患者最常见的肺部疾病。研究显示,抗U3-RNP或抗Th/To抗体阳性的患者往往有较为严重的间质性肺病^[44-45],因此,在这类患者中,早期干预(在症状出现的前5年)对改善预后的意义最大。

目前,硬皮病相关ILD治疗主要药物是免疫抑制剂,包括CYC和MMF,这2种药物均能持续改善患者的FVC^[10,13];其中,与MMF相比,使用CYC治疗的患者,其耐受性更差,停药比例更高。现有证据表明:CYC和MMF的治疗效果主要是预防疾病进一步发展,而不是逆转现有的纤维化疾病^[14]。目前,2种用于治疗特发性肺纤维化的新药吡非尼酮和尼达尼布均正在进行硬皮病相关肺纤维化的临床研究,具体研究结果值得期待。此外研究显示,使用凝血酶抑制剂达比加群酯可抑制肺成纤维细胞的增殖、 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达,抑制正常肺成纤维细胞中胶原和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)的生成^[46];针对B淋巴细胞治疗的利妥昔单抗对SSc患者的肺功能和皮肤纤维化等均有一定的改善作用^[39],提示这些药物对SSc相关的ILD和肺纤维化均有一定的治疗潜力,但现有的研究均为小样本的临床研究,大样本的临床RCT试验需要进一步的明确及完善。

2.2.4 其他受累脏器的治疗

SSc相关的胃肠道受累在硬皮病中极为常见,其中食管受累是最常见的,发生率高达80%。消化道受累最常见的临床症状为胃食管反流,其治疗可通过简单的抗反射措施,如在睡前几个小时抬高床头,不进食,同时联合抑酸治疗,特别是质子泵抑制剂(PPI)作为

消化道受累的一线治疗药物,能使患者得到明确的临床获益。如有严重的食管炎和食管狭窄或Barrett食管等并发症,则可能需要高剂量的PPI治疗^[47-49]。胃和小肠动力失调所致的吞咽困难、胃食管反流、饱腹感、假性梗阻等,可用促动力药甲氧氯普胺、多潘立酮和莫沙必利治疗。此外,红霉素对胃部受累也有一些治疗作用。小肠运动障碍伴假性梗阻和细菌过度生长,可导致恶心、呕吐、腹泻、腹胀和吸收不良等,除使用上述甲氧氯普胺、多潘立酮、莫沙必利和红霉素等药物外,还需加用包括甲硝唑、环丙沙星、四环素或阿莫西林等抗生素,抑制细菌过度生长,甚至在一些难治性病例中需要轮换使用抗生素,避免耐药性的产生,而奥曲肽可用于胃肠道受累后出现严重营养不良的患者,必要时可加用肠外营养。

2.3 其他治疗方法

近年来,生物制剂用于硬皮病的治疗也偶见一些病例报道及小规模临床研究,结果提示针对B细胞的利妥昔单抗^[39]及针对IL-6受体的托珠单抗^[43]对硬皮病患者皮肤硬化、肺功能及ILD的改善具有一定的疗效,但较大规模的RCT研究目前尚少见报道。此外,治疗硬皮病皮肤纤维化更有前景的方法为自体造血干细胞移植,目前已完成的一些临床研究显示,造血干细胞移植对硬皮病的皮肤增厚有快速而显著的改善效果^[50-51];而对于硬皮病中严重的RP、疼痛及手部残疾等,有研究尝试用自体脂肪来源的基质血管成分注射至手部的皮下组织中,发现其可明显改善上述不良事件的发生率和严重程度^[52-53]。此外,对于严重肺间质纤维化、严重PAH等肺部受累严重的SSc患者,肺移植可能是一种最终的选择方案^[54-55]。

3 硬皮病治疗指南演变及比较

目前,国内尚无专门的SSc推荐治疗指南,临床治疗主要参考国外的治疗指南结合临床经验。基于SSc临床表现的复杂性和异质性,2009年欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)和硬皮病试验研究组织(EUSTAR)发布了第1版对SSc的治疗推荐^[56]。随着对SSc发病机制认识的深入和治疗药物的增加,2016年EULAR更新了对SSc治疗的推荐意见,并提出了SSc治疗的研究方向^[57],治疗推荐上变化最大的部分是对SSc相关血管病变的治疗。同年,英国风湿病学会(BSR)和英国

风湿病卫生专业人员 (BHPR) 也在曼彻斯特 BSR 年会上提出了治疗推荐^[58]。上述各版的硬皮病治疗指南见表 1。

表 1 有关系统性硬皮病治疗的 EULAR/EUSTAR2009 版、2016 版以及 BSR/BHPR 2016 版比较

Table 1 Comparison among EULAR/EUSTAR 2009, EULAR/EUSTAR 2016 and BSR/BHPR 2016 for the systematic treatment of sclerosis

临床表现/其他	2009 版 EULAR/EUSTAR 治疗推荐	2016 版 EULAR/EUSTAR 更新治疗推荐	2016 版 BSR/BHPR 治疗推荐
雷诺现象	1. 口服硝苯地平 (CCBs) 为一 线治疗药物; 2. 病情严重者可给予静脉用前列 腺素类似物 (伊洛前列素等)	1. 同前1 (2009版); 2. 同前2 (2009版); 3. 推荐使用PDE-5抑制剂; 4. 推荐使用氟西汀 (SSRI)	1. 患者教育 (避寒、保暖、戒烟); 2. CCBs和ARB; 3. SSRIs、 α 受体阻滞剂、ACEI和他汀类药物; 4. 静脉用前列腺素类; 5. PDE-5抑制剂; 6. 手指 (手掌) 交感神经切除术 (伴或不伴肉毒杆菌注射)
肢端溃疡	1. 静脉用前列腺素类似物 (特别 是伊洛前列素) 治疗活动性肢端 溃疡; 2. CCBs治疗无效的多处肢端溃 疡, 可考虑使用波生坦治疗	1. 同前1 (2009版); 2. 同前2 (2009版); 3. 可考虑使用PDE-5抑制剂	1. 口服血管扩张剂、镇痛剂和治疗感染; 2. 静脉用前列腺素类; 3. PDE-5抑制剂; 4. ERAs; 5. 手指 (手掌) 交感神经切除术 (伴或不伴肉毒杆菌注射)
肺动脉 高压	1. 推荐波生坦用于肺动脉高压的 治疗; 2. 可考虑使用西他生坦或西地 那非; 3. 静脉用依前列醇	1. ERAs (波生坦、安利生坦、 马西替坦); 2. 静脉前列腺素类似物; 3. PDE-5抑制剂 (西地那非、他 达那非); 4. 可考虑使用利奥西呱	1. 诊断基于右心导管插入术和心肺疾病调查; 2. ERAs (波生坦、安利生坦、马西替坦); 3. PDE-5抑制剂 (西地那非、他达那非); 4. 静脉前列腺素类似物; 5. 利奥西呱; 6. 如有必要, 可使用利尿剂、氧气和抗凝剂进行支持治疗
皮肤受累	MTX用于治疗早期皮肤病变	1. MTX用于治疗早期皮肤 病变; 2. 自体造血干细胞移植	1. MTX、MMF、CYC、口服类固醇激素或利妥昔单抗; 2. CYC、AZA或MMF维持治疗; 3. 保湿 (尤其是羊毛脂产品), 避免刺激性的洗浴用品; 4. 抗组胺药; 5. 皮肤遮瑕及激光治疗毛细血管扩张症
肺部病变	CYC用于治疗间质性肺病	1. 同前 (2009版); 2. 自体造血干细胞移植	1. CYC; 2. MMF; 3. CYC、AZA或MMF用于维持治疗
肾象	1. ACEI治疗; 2. 使用糖皮质激素治疗, 密切监 测血压及肾功能	1. 尽早使用ACEI治疗; 2. 同前2 (2009版);	1. 危险因素识别与密切监测血压; 2. ACEI; 3. 其他难治性高血压的降压治疗
胃肠道 病变	1. PPIs; 2. 促胃肠动力药物; 3. 交替使用抗生素	1. 同前1 (2009版); 2. 同前2 (2009版); 3. 同前3 (2009版)	1. PPIs; 2. 组胺 ₂ 受体拮抗剂; 3. 促胃肠动力药物; 4. 肠外营养 (必要时); 5. 交替使用抗生素; 6. 泻药和止泻药 (必要时)
心脏病变	无	无	收缩性心力衰竭: 1. 使用免疫抑制剂治疗; 2. 考虑植入起搏器和 (或) 除颤器; 3. ACEI和卡维地洛治疗; 4. 慎用选择性 β 受体阻滞剂治疗 舒张性心力衰竭: 1. 利尿剂 (如螺内酯和速尿); 2. CCBs
钙化	无	无	1. 抗生素治疗伴发的感染; 2. 药物: 氢氧化铝、CCBs、双磷酸盐、秋水仙碱、IVIG、英夫 利昔单抗、米诺环素、利妥昔单抗和华法林; 3. 介入: 类固醇激素注射、激光治疗和碎石术; 4. 严重及难治性患者行外科手术
肌肉骨 骼病变	无	无	1. 免疫抑制剂治疗; 2. 关节炎和肌炎治疗遵循标准方案
一般管理	无	无	1. 诊断、分型分组; 2. 早期确诊疾病, 全面评估器官受累情况, 及时开始免疫抑制 剂治疗 (MTX、MMF或CYC); 3. 考虑对特定病例进行造血干细胞移植
非药物 治疗	无	无	物理疗法、按摩理疗和其他提高运动能力的项目

SSRI: 选择性血清素再摄取抑制剂; PDE-5 抑制剂: 5型磷酸二酯酶抑制剂; CCBs: 钙通道阻滞剂; ARB: 血管紧张素 II 受体拮抗剂; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ERAs: 内皮素受体拮抗剂; MTX: 甲氨蝶呤; MMF: 霉酚酸酯; CYC: 环磷酰胺; AZA: 硫唑嘌呤; PPIs: 质子泵抑制剂; IVIG: 静脉注射免疫球蛋白

基于上述的治疗推荐比较, 可以看出 2016 版 EULAR/EUSTAR 更新治疗推荐较 2009 版相比, 主要增加了新的针对血管病变药物的使用, 以及自体造血干细胞在严重的皮肤病变及肺部病变中的推荐应用; 而 2016 版 BSR/BHPR 治疗推荐则在新的药物使用基础上增加了对严重及难治性的肢端溃疡及 RP 现象中的交

感神经切除术及肉毒杆菌的注射,皮肤受累中毛细血管扩张的激光治疗,新增了对心脏受累、肌肉骨骼受累及钙化的管理和治疗,同时增加了对硬皮病患者的一般管理及非药物治疗的推荐,更多的推荐关注疾病的早期诊断、早期治疗、患者的健康教育、护理理疗等的综合治疗。

4 结语与展望

硬皮病作为罕见病,发病率低,临床既往对其重视程度不足、认识有限;同时因为疾病本身的发病机制不明确,目前为止硬皮病的治疗仍缺乏非常有效的药物。近年来硬皮病治疗相关的进展大部分体现在针对血管病变的治疗上,如ERAs和PDE-5抑制剂的临床应用,能有效改善RP、肢端溃疡及PAH;新药利奥西呱也有助于改善PAH,但目前国内临床应用经验有待进一步

的积累。对于硬皮病免疫功能紊乱,目前的推荐指南也主要依赖于MTX、MMF、CYC、AZA等经典免疫抑制剂,近年来生物制剂利妥昔单抗、托珠单抗正不断应用于临床,但疗效有待进一步的明确。而临床中最常见的皮肤纤维化和肺间质病变的治疗也无明确的新选择,抗纤维化药物尼达尼布、吡啡尼酮对于硬皮病相关的ILD的临床研究还在进行中;此外,自体造血干细胞移植治疗也是硬皮病的新选择,但因为技术要求较高、费用昂贵受到很大的限制。

作为一个异质性较大的临床谱系性疾病,硬皮病患者的治疗方案也将基于临床对疾病发病机制的不断认识及患者临床表现的侧重点不同,而采取不同的组合方案,以期在参考上述治疗推荐指南的基础上结合患者的具体情况,真正做到个体化评估、个体化治疗。此外,也期待国内硬皮病推荐治疗指南的早日推出。

【参考文献】

- [1] 林果为,王吉耀,葛均波.实用内科学[M].15版.北京:人民卫生出版社,2017.
- [2] Hochberg M C, Gravalles E M, Silman A J, et al. *Rheumatology*[M]. 7th edition. Amsterdam: Elsevier, 2018.
- [3] Van den Hoogen F H, Boerbooms A M, Swaak A J, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial[J]. *Br J Rheumatol*, 1996, 35(4): 364-372.
- [4] Pope J E, Bellamy N, Seibold J R, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(6): 1351-1358.
- [5] Dheda K, Lalloo U G, Cassim B, et al. Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease[J]. *Clin Rheumatol*, 2004, 23(4): 306-309.
- [6] Maas D, Schramm A, Jackle B, et al. Progressive systemic sclerosis-long-term treatment with azathioprin (author's transl)[J]. *Immun Infekt*, 1979, 7(5): 165-169.
- [7] Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, et al. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis[J]. *Clin Rheumatol*, 2006, 25(2): 205-212.
- [8] Paone C, Chiarolanza I, Cuomo G, et al. Twelve-month azathioprine as maintenance therapy in early diffuse systemic sclerosis patients treated for 1-year with low dose cyclophosphamide pulse therapy[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2007, 25(4): 613-616.
- [9] Clements P J, Lachenbruch P A, Sterz M, et al. Cyclosporine in systemic sclerosis. Results of a forty-eight-week open safety study in ten patients[J]. *Arthritis Rheum*, 1993, 36(1): 75-83.
- [10] Giacomelli R, Valentini G, Salsano F, et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis[J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(4): 731-736.
- [11] Tashkin D P, Elashoff R, Clements P J, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(25): 2655-2666.
- [12] Tashkin D P, Elashoff R, Clements P J, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(10): 1026-1034.
- [13] Vanthuyne M, Blockmans D, Westhovens R, et al. A pilot study of mycophenolate mofetil combined to intravenous methylprednisolone pulses and oral low-dose glucocorticoids in severe early systemic sclerosis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2007, 25(2): 287-292.
- [14] Tashkin D P, Roth M D, Clements P J, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(9): 708-719.
- [15] Thompson A E, Pope J E. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44(2): 145-150.
- [16] Thompson A E, Shea B, Welch V, et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(8): 1841-1847.
- [17] Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis[J/OL]. *Cochrane*

- Database Syst Rev*, 2000(2): CD000956[2019-02-21]. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000956/full>.
- [18] Gliddon A E, Dore C J, Black C M, *et al.* Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(11): 3837-3846.
- [19] Dziadzio M, Denton C P, Smith R, *et al.* Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial[J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(12): 2646-2655.
- [20] Coleiro B, Marshall S E, Denton C P, *et al.* Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2001, 40(9): 1038-1043.
- [21] Hummers L K, Dugowson C E, Dechow F J, *et al.* A multi-centre, blinded, randomised, placebo-controlled, laboratory-based study of MQX-503, a novel topical gel formulation of nitroglycerine, in patients with Raynaud phenomenon[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(12): 1962-1967.
- [22] Levien T L. Phosphodiesterase inhibitors in Raynaud's phenomenon[J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40(7/8): 1388-1393.
- [23] Shenoy P D, Kumar S, Jha L K, *et al.* Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(12): 2420-2428.
- [24] Khanna D, Denton C P, Merkel P A, *et al.* Effect of macitentan on the development of new ischemic digital ulcers in patients with systemic sclerosis: DUAL-1 and DUAL-2 randomized clinical trials[J]. *JAMA*, 2016, 315(18): 1975-1988.
- [25] Timar O, Szekanez Z, Kerekes G, *et al.* Rosuvastatin improves impaired endothelial function, lowers high sensitivity CRP, complement and immunocomplex production in patients with systemic sclerosis—a prospective case-series study[J/OL]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(5): R105[2019-02-21]. <http://doi.org/10.1186/ar4285>.
- [26] Launay D, Humbert M, Berezne A, *et al.* Clinical characteristics and survival in systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease[J]. *Chest*, 2011, 140(4): 1016-1024.
- [27] Steen V, Medsger T J. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(2): 516-522.
- [28] Fischer A, Bull T M, Steen V D. Practical approach to screening for scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(3): 303-310.
- [29] Galie N, Barbera J A, Frost A E, *et al.* Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(9): 834-844.
- [30] Hassoun P M, Zamanian R T, 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.
- [31] Rangarajan V, Matiasz R, Freed B H. Cardiac complications of systemic sclerosis and management: recent progress[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2017, 29(6): 574-584.
- [32] Lacroix D, Brigadeau F, Marquie C, *et al.* Electroanatomic mapping and ablation of ventricular tachycardia associated with systemic sclerosis[J]. *Europace*, 2004, 6(4): 336-342.
- [33] Hoffmann-Vold A M, Midtvedt O, Tennoe A H, *et al.* Cardiopulmonary disease development in anti-RNA polymerase III-positive systemic sclerosis: comparative analyses from an unselected, prospective patient cohort[J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(4): 459-465.
- [34] Herrick A L, Pan X, Peytrignet S, *et al.* Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(7): 1207-1218.
- [35] Filaci G, Cutolo M, Scudeletti M, *et al.* Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis: clinical results and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 1999, 38(10): 992-996.
- [36] Konma J, Kotani T, Shoda T, *et al.* Efficacy and safety of combination therapy with prednisolone and oral tacrolimus for progressive interstitial pneumonia with systemic sclerosis: a retrospective study[J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(6): 1009-1015.
- [37] Khanna D, Clements P J, Furst D E, *et al.* Recombinant human relaxin in the treatment of systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(4): 1102-1111.
- [38] Gomes J P, Santos L, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin (IVIG) in the vanguard therapy of systemic sclerosis[J/OL]. *Clin Immunol*, 2019, 199: 25-28[2019-02-21]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661618307149?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.jclim.2018.12.006.
- [39] Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, *et al.* A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 46(5): 625-631.
- [40] Zhang Y, Liang R, Chen C W, *et al.* JAK1-dependent transphosphorylation of JAK2 limits the antifibrotic effects of selective

- JAK2 inhibitors on long-term treatment[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(8): 1467-1475.
- [41] Dees C, Tomcik M, Palumbo-Zerr K, et al. JAK-2 as a novel mediator of the profibrotic effects of transforming growth factor beta in systemic sclerosis[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(9): 3006-3015.
- [42] Khanna D, Denton C P, Jhreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10038): 2630-2640.
- [43] Khanna D, Denton C P, Lin C, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(2): 212-220.
- [44] Odler B, Foris V, Gungl A, et al. Biomarkers for pulmonary vascular remodeling in systemic sclerosis: a pathophysiological approach[J/OL]. *Front Physiol*, 2018, 9: 587[2019-02-21]. <http://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2018.00587/pdf>.
- [45] Liaskos C, Marou E, Simopoulou T, et al. Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis[J]. *Autoimmunity*, 2017, 50(7): 414-421.
- [46] Bogatkevich G S, Ludwicka-Bradley A, Silver R M. Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, demonstrates antifibrotic effects on lung fibroblasts[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(11): 3455-3464.
- [47] Andersen B N, Johansen P B, Abrahamsen B. Proton pump inhibitors and osteoporosis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2016, 28(4): 420-425.
- [48] Gomm W, von Holt K, Thome F, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(4): 410-416.
- [49] Lazarus B, Chen Y, Wilson F P, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(2): 238-246.
- [50] Guillaume-Jugnot P, Badoglio M, Labopin M, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) in autoimmune disease adult patients in France: analysis of the long-term outcome from the French Society for Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)[J/OL]. *Clin Rheumatol*, 2019[2019-02-21]. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04435-2>.
- [51] Del P N, Pignataro F, Zaccara E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of systemic sclerosis[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2390[2019-02-21]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02390/full>.
- [52] Granel B, Daumas A, Jouve E, et al. Safety, tolerability and potential efficacy of injection of autologous adipose-derived stromal vascular fraction in the fingers of patients with systemic sclerosis: an open-label phase I trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(12): 2175-2182.
- [53] Guillaume-Jugnot P, Daumas A, Magalon J, et al. Autologous adipose-derived stromal vascular fraction in patients with systemic sclerosis: 12-month follow-up[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(2): 301-306.
- [54] Fernandez-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.
- [55] Gadre S K, Minai O A, Wang X F, et al. Lung or heart-lung transplant in pulmonary arterial hypertension: what is the impact of systemic sclerosis?[J]. *Exp Clin Transplant*, 2017, 15(6): 676-684.
- [56] Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR scleroderma trials and research group (EUSTAR)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(5): 620-628.
- [57] 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.
- [58] Pellar R E, Pope J E. Evidence-based management of systemic sclerosis: navigating recommendations and guidelines[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 46(6): 767-774.



[专家介绍] 邹和建: 医学博士, 复旦大学附属华山医院风湿科教授, 博士研究生导师, 学术带头人。复旦大学附属华山医院党委书记, 复旦大学风湿、免疫、过敏性疾病研究中心主任, 复旦大学附属华山医院分子与转化医学研究所所长; 海峡两岸医药卫生交流协会风湿免疫病学专业委员会痛风学组主任委员, 中国老年医学委员会高尿酸与痛风专家委员会副主任委员。国际硬皮病临床与研究协作网(inSCAR)副主席、世界卫生组织热带病研究所研究伦理论坛 WHO/TDR FERCAP 指导委员会委员兼秘书; 国家卫生标准委员会委员、教育部临床医学专业认证工作委员会委员、中国人类遗传资源管理专家组成员、中国医药生物技术协会组织生物样本库分会常委。

邹和建教授主要从事痛风和尿酸血症发病机制及干预策略的研究, 系统性硬化(硬皮病)发病机制研究。近5年承担国家自然科学基金、211 学科新增长点基金、上海市科委重点项目等。被评为上海市优秀学科带头人、上海市领军人才, 获得上海市教学成果一等奖1项, 上海市医学科技成果奖二等奖1项(均为第一完成人)。近5年来以第一作者或通讯作者发表SCI研究论著40余篇, 主编、副主编学术专著10余部。