



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.016

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.016

· 论著摘要 ·

系统性红斑狼疮并发肺动脉高压 44 例临床分析

周巧云 齐保龙 周平

[关键词] 系统性红斑狼疮; 肺动脉高压; 并发症

系统性红斑狼疮(SLE)作为一种多系统自身免疫性疾病,具有不同的临床表现形式,可影响机体器官和系统,其中肾脏、心脏和肺是受累最多的器官^[1]。有研究报道显示,SLE 并发肺动脉高压(PAH)患者自发现 PAH 起 2 年内死亡率高达 25%~50%^[2]。关于 SLE 并发 PAH 的比例各国学者报道结果不一,但均认为 PAH 是 SLE 患者死亡率的独立危险因素,并且是导致 SLE 患者死亡率增加的最主要原因^[3-4]。导致 SLE 患者出现 PAH 的具体原因目前尚未清楚。早期发现及治疗对 SLE 并发 PAH 患者的预后具有重要意义^[3]。我们对本院收治的 114 例 SLE 患者进行回顾性研究分析,探讨 SLE 并发 PAH 的相关危险因素,以期能够为早期识别和治疗 SLE 并发 PAH 患者提供依据。

对象与方法

1. 对象:回顾性分析 2016 年 1 月~2019 年 1 月就诊于我院呼吸内科和风湿免疫科的 SLE 患者 114 例,所有入选的 SLE 患者均符合 1997 年美国风湿病协会(ACR)制订的诊断标准^[5]。排除标准:合并先天性心脏病、慢性血栓性疾病、慢性阻塞性肺疾病、冠心病或心肌梗死病史、严重心脏瓣膜病、心肌疾病等其他因素导致 PAH 的患者。

2. 方法

(1)一般临床资料和实验室检查结果:收集所有患者一般临床资料,包括性别、年龄、病程、SLE 疾病活动度评分(SLEDAI)、是否出现关节炎、心包炎、皮疹、中枢神经系统损害、浆膜腔积液、雷诺现象。检查其相关实验室指标,包括 D-二聚体、肌酐、尿酸、活化部分凝血酶原时间(APTT)、补体 C4、C3 及尿蛋白、抗核抗体(ANA)滴度、抗双链 DNA(ds-DNA)抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)。

(2)超声心动图检查:依据超声心动图检查结果,采用修订的伯努利方程计算肺动脉收缩压(sPAP)、肺动脉平均压(mPAP)。sPAP≥40 mmHg 患者为 PAH 组,sPAP<40 mmHg 患者为无 PAH 组(对照组)。对 PAH 患者进一步分组:40 mmHg≤sPAP≤50 mmHg 为轻度组,sPAP>50 mmHg 为中重度组。采用二维及 M 型心脏超声检查测定各心腔、主动脉、肺动脉内径大小及室间隔厚度等指标并进行比较。

3. 统计学处理:应用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;不符合正态分布的计量资料以

$M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较用秩和检验;计数资料比例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。危险因素分析采用 logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组患者一般临床资料和实验室检查结果比较:轻度组和中重度组患者的病程、sPAP、SLEDAI 评分、尿酸水平、雷诺现象发生率高于对照组,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$),其余指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.3 组患者超声心动图参数比较:轻度组和中重度组患者的右心房内径均大于对照组,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$),其余指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

3. SLE 并发 PAH 的危险因素分析:以 PAH 的严重程度为因变量(无=0、轻度=1、中度=2、重度=3),以组间比较差异有统计学意义的指标(病程、SLEDAI 评分、发生雷诺现象、尿酸水平、右心房内径)为自变量行 logistic 回归分析,结果显示 SLE 并发 PAH 与病程、尿酸水平、SLEDAI 评分均呈明显正相关($P<0.05$),见表 3。

讨 论

本研究结果显示,SLE 并发 PAH 与病程呈正相关,病程越长,PAH 发生率越高,SLE 并发 PAH 患者比例较既往国内其他研究高^[6],可能与本研究收集的病例病程较长、就诊时间较晚有关。

本研究表明,PAH 组患者血尿酸水平明显高于非 PAH 组,中重度 PAH 组高尿酸血症发生率高于轻度 PAH 组,血尿酸水平与 PAH 存在明显的正相关性,尿酸水平越高,其肺动脉压越高。随着血尿酸水平增高及肺动脉压增高,右心房内径越大,心脏功能损害随之加重。Nagaya 等^[7]较早研究了血尿酸与 PAH 之间的关系,结果显示,PAH 患者血尿酸水平明显升高,且与心功能分级呈正相关,高尿酸血症是 SLE 并发 PAH 患者预后不良的危险因素。尿酸是嘌呤通过黄嘌呤氧化酶分解代谢产生,并通过肾脏排泄,正常血尿酸水平是两者代谢平衡的结果,各种原因导致的氧化代谢过程受损均可造成血尿酸水平升高。黄嘌呤氧化酶的活性是由白细胞介素(IL)-6 和肿瘤坏死因子(TNF)-1 所介导,而 IL-6 和 TNF-1 在 SLE 并发 PAH 的发病过程中发挥重要作用,炎症因子诱导黄嘌呤氧化酶水平增高,从而导致尿酸在肾脏的分解代谢失衡,最终引起尿酸水平升高。血尿酸是氧化应激的代谢产物,高尿酸血症参与慢性氧

表 1 3 组患者一般临床资料和实验室检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	病程 (年)	sPAP (mmHg)	SLEDAI 评分 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]	D-二聚体 ($\mu\text{g/L}$)	尿蛋白(+) [例, (%)]	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)
对照组	70	30/40	45.2 \pm 9.0	10.3 \pm 3.4	24.5 \pm 6.1	3(2,5)	300.5 \pm 45.7	27(38.6)	78.5 \pm 12.6
轻度组	25	10/15	44.4 \pm 8.2	12.5 \pm 4.2 ^a	66.0 \pm 28.9 ^a	6(3,9) ^a	292.1 \pm 43.2	12(48.0)	75.9 \pm 12.4
中重度组	19	8/11	46.6 \pm 8.4	14.1 \pm 4.7 ^b	60.3 \pm 8.9 ^a	11(6,15) ^a	304.1 \pm 45.6	8(42.1)	78.7 \pm 13.1

组别	例数	尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	APTT (s)	ANA 滴度 > 1:1 000 [例, (%)]	抗 ds-DNA 抗体(+) [例, (%)]	ANCA(+) [例, (%)]	C4 (mg/dl)	C3 (mg/dl)
对照组	70	292.5 \pm 33.7	37.3 \pm 3.2	62(88.6)	18(25.8)	15(21.4)	53.3 \pm 8.6	73.1 \pm 15.3
轻度组	25	395.9 \pm 47.1 ^a	38.2 \pm 3.4	20(80.0)	7(28.0)	9(36.0)	54.5 \pm 7.9	72.3 \pm 14.9
中重度组	19	425.1 \pm 52.3 ^a	38.1 \pm 4.4	16(84.2)	7(36.8)	7(36.8)	54.9 \pm 8.7	73.5 \pm 13.2

组别	例数	临床表现[例, (%)]					
		皮疹	中枢神经系统损害	浆膜腔积液	雷诺现象	关节炎	心包炎
对照组	70	30(42.9)	10(14.3)	13(18.6)	9(12.9)	15(21.4)	16(22.9)
轻度组	25	11(44.0)	4(16.0)	5(20.0)	8(32.0) ^b	5(20.0)	6(24.0)
中重度组	19	9(47.4)	4(21.1)	5(26.3)	7(36.8) ^b	4(21.1)	4(21.1)

注:与对照组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

表 2 3 组患者超声心动图参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	右心房内径 (mm)	右心室内径 (mm)	肺动脉瓣口流速 (cm/秒)	肺动脉主干内径 (mm)	左心室舒张末期内径 (mm)	室间隔厚度 (mm)
对照组	70	35.3 \pm 3.6	15.4 \pm 5.8	78.4 \pm 10.8	20.1 \pm 5.9	40.2 \pm 4.8	8.9 \pm 3.7
轻度组	25	37.2 \pm 3.5 ^a	15.4 \pm 5.8	80.1 \pm 10.3	21.2 \pm 5.3	41.2 \pm 4.6	8.7 \pm 3.9
中重度组	19	40.9 \pm 4.1 ^a	15.4 \pm 5.8	80.4 \pm 9.8	21.5 \pm 5.7	40.9 \pm 4.4	9.2 \pm 3.8
组别	例数	左心室射血分数 (%)	主动脉内径 (mm)	二尖瓣关闭不全 [例, (%)]	三尖瓣关闭不全 [例, (%)]	主动脉瓣关闭不全 [例, (%)]	心包积液 [例, (%)]
对照组	70	55.4 \pm 6.8	19.1 \pm 4.5	25(35.6)	17(24.2)	9(12.9)	16(22.9)
轻度组	25	53.4 \pm 7.1	18.6 \pm 4.3	9(36.0)	5(20.0)	4(16.0)	6(24.0)
中重度组	19	55.2 \pm 6.4	19.4 \pm 4.7	7(36.8)	5(26.3)	1(15.8)	5(26.3)

注:与对照组比较, ^a $P < 0.05$

表 3 SLE 并发 PAH 的 logistic 回归分析

指标	OR 值(95% CI)	P 值
病程	1.132(1.025 ~ 1.415)	0.046
尿酸水平	1.074(1.021 ~ 1.130)	0.006
SLEDAI 评分	1.087(1.010 ~ 1.169)	0.026
雷诺现象	1.004(0.999 ~ 1.008)	0.109
右心房内径	1.286(0.993 ~ 1.665)	0.056

参 考 文 献

化应激,持续的高血尿酸水平会导致 SLE 并发 PAH 的发生发展^[8]。另外,高尿酸血症时过度的氧化应激反应产生大量氧自由基,引起心肌细胞功能异常,导致心肌重构,引起心脏结构改变^[9]。

本研究结果显示,SLE 并发 PAH 与 SLE 活动度呈正相关,活动度评分高的患者出现 PAH 风险增加,SLE 的发病机制主要为外来抗原引起 B 细胞活化,通过抗原递呈作用活化 T 细胞,促进 B 细胞产生大量自身抗体,引起组织损伤。免疫细胞的数量及功能异常可能是 PAH 的重要发病因素,SLE 患者的免疫功能异常可能进一步促进 PAH 的形成与发展^[10]。

综上所述,病程、血尿酸水平、SLEDAI 评分可作为预测 SLE 并发 PAH 的重要指标。临床工作中对 SLE 患者应行 PAH 相关危险因素筛查,以便早期发现、早期治疗 PAH,改善患者预后。因本研究为回顾性研究,样本量较小,其结论还有待更多的大样本研究进一步验证。

[1] 王亚军,赖建铭,侯冬青,等. 肺功能检测在儿童系统性红斑狼疮和幼年型皮肌炎所致肺损伤中的应用研究[J]. 中国医药,2019,14(7):995-998.

[2] Galie N,Manes A,Farahani KV,et al. Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases[J]. Lupus,2005,14(9):713-717.

[3] Wang J,Qian J,Wang Y,et al. Serological biomarkers as risk factors of SLE-associated pulmonary arterial hypertension:a systematic review and meta-analysis[J]. Lupus,2017,26(13):1390-1400.

[4] 赵思萌,邱立军,吕慧敏,等. 肺动脉高压对结缔组织病相关间质性肺病的预测意义[J]. 临床内科杂志,2019,36(3):186-189.

[5] Hochberb MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum,1997,40(90):1725.

[6] 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.

[7] Nagaya N,Uematsu M,Satoh T,et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension [J]. Am J Respir Crit Care Med,1999,160(2):487-492.

[8] Castillo-Martínez D,Marroquín-Fabián E,Lozada-Navarro AC,et al. Levels of uric acid may predict the future development of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: a seven-year follow-up study[J]. Lupus,2016,25(1):61-66.

[9] 孟庆坤,郑黎强,贾元春,等. 血清尿酸水平与慢性心功能不全的相关性[J]. 中国老年学杂志,2012,32(12):2456-2458.

[10] Nicolls MR,Taraseviciene-Stewart L,Rai PR,et al. Autoimmunity and pulmonary hypertension:a perspective[J]. Eur Respir J,2005,26(6):1110-1118.