



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.02.011

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.02.011

• 论著 •

系统性硬化症患者心脏受累的临床特征及危险因素分析

曹茜 张东东 王丹丹

[摘要] **目的** 分析系统性硬化症(SSc)患者心脏受累的临床特征及危险因素。**方法** 将 206 例 SSc 患者分为心脏受累组 82 例(39.81%)与非心脏受累组 124 例(60.19%)。比较两组患者的一般临床资料、实验室检查结果及各系统受累情况。采用二元 logistic 回归分析评估 SSc 患者心脏受累的相关因素。**结果** 受累组 WBC 计数 $<4 \times 10^9/L$ 、贫血及 PLT 计数 $<100 \times 10^9/L$ 、白蛋白(Alb) $<35 g/L$ 、血尿酸(SUA) $>420 \mu mol/L$ 、抗 U1 小核糖核蛋白(U1-RNP)抗体阳性、抗干燥综合征 A(SSA)抗体阳性、抗 Ku 抗体阳性患者比例及发病年龄均高于非受累组($P < 0.05$)。受累组患者较非受累组更易合并肺部、消化道、肾脏受累($P < 0.05$)。受累组出现 PAH 及蛋白尿伴内生肌酐清除率下降患者比例高于非受累组($P < 0.05$)。二元 logistic 回归分析结果显示,发病年龄大、合并肺部受累、合并肾脏受累、WBC 计数减少、SUA 升高、抗 Ku 抗体阳性是 SSc 患者心脏受累的危险因素($P < 0.05$)。**结论** SSc 患者心脏受累起病隐匿,表现多样,发病年龄大、合并肺部及肾脏受累、WBC 计数减少、SUA 升高、抗 Ku 抗体阳性是心脏受累的危险因素。

[关键词] 系统性硬化症; 硬皮病; 心脏受累; 临床特征; 危险因素

[中图分类号] R593.25

[文献标识码] A

系统性硬化症(SSc)是一种免疫介导的结缔组织病,其临床特征一方面是皮肤和内脏纤维化,导致器官功能障碍;另一方面是血管病变导致的雷诺现象、指端溃疡、肺动脉高压(PAH)和硬皮病肾危象(SRC)等^[1-2]。其临床表现和病程异质性很大,预后主要取决于肺部和心脏,据报道心脏受累约占相关死亡率的 30%^[3]。因此,早期发现和积极监测心脏受累情况,对 SSc 患者的管理至关重要。本研究通过探讨 SSc 心脏受累的临床特征及其潜在的危险因素,以期有效评估病情并指导临床诊疗。

对象与方法

1. 对象:回顾性纳入 2009 年 8 月~2021 年 7 月在我院治疗的 SSc 患者 206 例,其中男 42 例、女 164 例。所有患者均符合 1980 年美国风湿病学会(ACR)推荐的 SSc 分类标准^[4]或 2013 年 ACR/欧洲风湿病学联盟(EULAR)制定的 SSc 分类标准^[5]。心脏受累的诊断标准:通过超声心动图及心电图是否存在异常表现,结合心肌酶学检查结果评估是否存在心肌病变、心电图

ST/T 改变、心律失常、心包积液及瓣膜病变。根据心脏受累情况将所有患者分为受累组(82 例)与非受累组(124 例)。排除标准:(1)合并其他自身免疫病、先天性心脏疾病、退行性瓣膜病变、冠心病、慢性阻塞性肺疾病及目前已知的其他疾病可解释的心脏受累表现;(2)妊娠或哺乳期。本研究经本院伦理委员会审核批准(2008017)。

2. 方法

(1)一般临床资料和实验室检查结果收集:包括性别、发病年龄、病程、疾病分型、改良 Rodnan 皮肤评分、血常规相关指标(WBC 计数、Hb 计数、PLT 计数)、肝功能相关指标[ALT、白蛋白(Alb)]、炎症相关指标[红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)]、血尿酸(SUA)、免疫相关指标(IgG、补体 C3、C4)、自身抗体谱[抗核抗体(ANA)、抗 U1 小核糖核蛋白(U1-RNP)抗体、抗拓扑异构酶-1(Scl-70)抗体、抗着丝点(CENP-B)抗体、抗 M2 型线粒体(AMA-M2)抗体、抗干燥综合征 A(SSA)抗体、抗干燥综合征 B(SSB)抗体、抗 Ro52 抗体、抗双链 DNA(ds-DNA)抗体、抗 Smith(Sm)抗体、抗 Ku 抗体]。发病年龄:患者首发非雷诺现象的年龄。病程:患者首发非雷诺现象至入组的时间。贫血:男性 Hb $<120 g/L$ 、女性 Hb $<110 g/L$ 。ESR:男性 $>$

15 mm/h、女性 >20 mm/h。

(2)各系统受累情况统计:皮肤受累包括雷诺现象、近端皮肤受累、指端溃疡或指节缺失;骨骼肌肉受累包括排除其他病因的关节疼痛或肌肉酸痛;肺部受累包括间质性肺炎(ILD)、PAH;消化道受累包括食管下段功能失调或括约肌受损引起的吞咽困难、胃食管反流、肠炎;肾脏受累包括出现蛋白尿伴内生肌酐清除率下降、SRC;心脏受累包括胸闷合并气喘、夜间不能平卧及心悸伴胸闷。

3. 统计学处理:应用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 U 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用二元 logistic 回归分析评估 SSc 患者心脏受累的相关因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般临床资料及实验室检查结果比较:受累组 WBC 计数 $<4 \times 10^9/L$ 、贫血及 PLT 计数 $<100 \times 10^9/L$ 、Alb $<35 \text{ g/L}$ 、SUA $>420 \text{ }\mu\text{mol/L}$ 、抗 SSA

抗体阳性、抗 U1-RNP 抗体阳性、抗 Ku 抗体阳性患者比例及发病年龄均高于非受累组($P < 0.05$)。其余指标两组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. 心脏受累情况:受累组患者中,26 例(31.71%)出现明显的心脏受累相关临床表现,其中胸闷合并气喘(17 例)最多,其次是夜间不能平卧(7 例)与心悸伴胸闷(2 例)。受累组患者心肌病变 55 例(67.07%)最多[其中左室舒张功能减低最多(48 例)],其余依次是心电图 ST/T 改变 35 例(42.68%)、心律失常 34 例(41.46%)、心包积液 30 例(36.59%)与瓣膜病变 21 例(25.61%)。

3. 各系统受累情况比较:在所有统计在内的各系统受累指标中,受累组患者发生率最高的是雷诺现象,其次是肺部受累、消化道受累和肾脏受累;非受累组发生率最高的是雷诺现象,其次是肺部受累和关节疼痛。受累组患者较非受累组更易合并肺部、消化道、肾脏受累($P < 0.05$)。进一步分类发现,受累组出现 PAH 及蛋白尿伴内生肌酐清除率下降患者比例高于非受累组($P < 0.05$)。见表 2。

4. SSc 患者心脏受累危险因素分析:二元 logistic 回归分析结果显示,发病年龄大、合并肺部受累、合并

表 1 两组患者一般临床资料及实验室检查结果比较[例,(%)]

组别	例数	性别 (男/女)	发病年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 [个月, $M(P_{25}, P_{75})$]	改良 Rodnan 皮肤评分 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]	WBC 计数 $< 4 \times 10^9/L$	贫血	PLT 计数 $< 100 \times 10^9/L$
受累组	82	21/61	46.8 \pm 13.6	72(24,120)	14(10,22)	18(21.95)	39(47.56)	19(23.17)
非受累组	124	21/103	39.6 \pm 14.5	72(24,120)	12(9,20)	11(8.87)	27(21.77)	10(8.06)
$\chi^2/t/Z$ 值		2.288	-3.586	-0.360	-0.646	6.982	15.074	9.312
P 值		0.130	<0.001	0.719	0.518	0.008	<0.001	0.002

组别	例数	ESR	ALT >40 U/L	Alb <35 g/L	SUA >420 $\mu\text{mol/L}$	CRP >8 mg/L	IgG >16.6 g/L	补体 C3 <0.8 g/L	补体 C4 <0.2 g/L
受累组	82	43(52.44)	16(19.51)	43(52.44)	25(30.49)	32(39.02)	30(36.59)	26(31.71)	41(50.00)
非受累组	124	70(56.45)	14(11.29)	34(27.42)	9(7.26)	36(29.03)	43(34.68)	31(25.00)	58(46.77)
$\chi^2/t/Z$ 值		0.321	2.682	13.200	19.328	2.229	0.079	1.110	0.206
P 值		0.571	0.102	<0.001	<0.001	0.135	0.779	0.292	0.650

组别	例数	ANA 阳性	抗 U1-RNP 抗体阳性	抗 Scl-70 抗体阳性	抗 CENP-B 抗体阳性	抗 AMA-M2 抗体阳性	抗 SSA 抗体阳性	抗 SSB 抗体阳性	抗 Ro52 抗体阳性	抗 ds-DNA 抗体阳性	抗 Sm 抗体阳性	抗 Ku 抗体阳性
受累组	82	74(90.24)	31(37.80)	34(41.46)	12(14.63)	8(9.76)	31(37.80)	12(14.63)	26(31.71)	9(10.98)	12(14.63)	9(10.98)
非受累组	124	111(89.52)	27(21.77)	48(38.71)	20(16.13)	16(12.90)	28(22.58)	10(8.06)	37(29.84)	12(9.68)	8(6.45)	4(3.23)
$\chi^2/t/Z$ 值		0.029	6.271	0.156	0.084	0.475	5.598	2.233	0.081	0.091	3.770	5.014
P 值		0.866	0.012	0.693	0.772	0.491	0.018	0.135	0.776	0.763	0.052	0.025

表 2 两组患者各系统受累情况比较[例,(%)]

组别	例数	雷诺现象	近端皮肤受累	指端溃疡	指节缺失	消化道受累	吞咽困难	胃食管反流	肠炎
受累组	82	74(90.24)	19(23.17)	20(24.39)	9(10.98)	28(34.15)	16(19.51)	16(19.51)	7(8.54)
非受累组	124	110(88.71)	36(29.03)	36(29.03)	9(7.26)	26(20.97)	13(10.48)	13(10.48)	4(3.23)
χ^2 值		0.122	0.867	0.537	0.855	4.432	3.326	3.326	1.804
P 值		0.727	0.352	0.464	0.355	0.035	0.068	0.068	0.179

组别	例数	关节疼痛	肌肉酸痛	肺部受累	ILD	PAH	肾脏受累	蛋白尿伴内生肌酐清除率下降	SRC
受累组	82	25(30.49)	8(9.76)	70(85.37)	47(57.32)	38(46.34)	26(31.71)	26(31.71)	1(1.22)
非受累组	124	52(41.94)	8(6.45)	78(62.90)	68(54.84)	12(9.68)	13(10.48)	13(10.48)	1(0.81)
χ^2 值		2.763	0.752	12.312	0.123	36.098	14.486	14.486	0.001
P 值		0.096	0.386	<0.001	0.726	<0.001	<0.001	<0.001	0.999

肾脏受累、WBC 计数减少、SUA 升高、抗 Ku 抗体阳性是 SSc 患者心脏受累的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 SSc 患者心脏受累危险因素的二元 logistic 回归分析					
因素	B 值	S. E.	Wald χ^2 值	OR (95% CI)	P 值
发病年龄大	0.040	0.013	9.208	1.041 (1.014, 1.068)	0.002
合并肺部受累	1.064	0.425	6.275	2.897 (1.260, 6.659)	0.012
合并肾脏受累	1.382	0.471	8.624	3.982 (1.583, 10.014)	0.003
WBC 计数减少	1.336	0.474	7.931	3.802 (1.501, 9.633)	0.005
SUA 升高	1.209	0.490	6.094	3.351 (1.283, 8.751)	0.014
抗 Ku 抗体阳性	1.596	0.678	5.543	4.933 (1.307, 18.627)	0.019

讨 论

心脏是 SSc 早期受累的关键靶器官之一,其受累的发病机制包括冠状动脉微循环受损、心肌炎症和纤维化等对心脏的直接损害,及继发于 SSc 损害肺部或肾脏之后的心脏病变,SSc 通过直接或间接损害心脏各个部位,导致心肌功能障碍、心律失常、心包病变和瓣膜病变等^[6-7]。国外一项纳入 4 854 例患者的综述中报道,其心脏受累发生率约 7% ~ 39%^[8],但既往一项尸检研究表明,大多数患者都存在病理异常,包括明确的心肌纤维化、传导系统纤维化和心包炎等^[9]。心脏受累常呈隐匿性进展,大多数(约 70%)为亚临床病例^[10],一旦患者出现明显的临床症状,心脏结构及功能多不可逆,预后高度不良。在本研究中,心脏受累的发生率约 39.81%,且大部分患者(68.29%)并无明显的临床症状,仅在超声心动图或心电图等筛查中发现异常,提示心脏受累表现隐匿。

SSc 心脏受累危险因素的研究结果目前仍充满争议与不确定性,本研究证实发病年龄大是心脏受累的危险因素。左室舒张功能减退是 SSc 心脏受累中普遍并且具有特征性的表现,其可能继发于反复局灶性缺血损伤和免疫炎症损伤导致的不可逆的斑片状心肌纤维化。据报道,左室舒张功能减退在普通人群中的患病率从 25 ~ 35 岁的 2.8% 增加到 65 岁以上的 15.8%^[11],但仍低于本研究结果,提示本研究心脏受累的高患病率与原发病高度相关。一项来自我国国家风湿病数据中心(CRDC)的多中心研究报道了高龄与 SSc 心脏受累显著相关^[12]。

本研究发现,受累组患者肺部、消化道、肾脏受累的发生率相比非受累组更高。SSc 是一种多系统受累

的免疫疾病,有研究表明心脏、肺部、肾脏可能同时受累^[13]。SSc 累及肺部可导致 PAH,从而导致右室压力负荷增加、右室心肌功能失调和间质纤维化,进而出现右室增大、室壁肥厚,影响心脏功能,而肾脏受累可导致潜在的高血压和左心室肥厚^[14],这些表型均很难区分,且经常重叠发生。SSc 消化道受累的特征包括平滑肌萎缩和小肠动力减退,进而影响肠道转运和营养吸收,导致营养不良。血清 Alb 和 Hb 是临床上判断营养不良严重程度的良好生物标志物,本研究中受累组发生贫血和 Alb 降低的患者比例更高,提示该组患者可能有更高的营养风险。也有研究表明营养不良可能不仅与消化道受累相关,也可能是一种次要的炎症状态^[15]。SUA 是体内嘌呤代谢的氧化产物,其水平升高导致的氧自由基上调和抗氧化防御能力下降可能在微血管病变中发挥关键作用^[16],而甲襞微循环检测(NVC)是反映机体微循环灌注状态的重要指标,相关研究表明严重的甲襞微循环改变与较高的心脏受累风险相关^[17]。

SSc 自身抗体的表达不仅与疾病的诊断及病情评估密切相关,还可预测其他系统受累的发生,如抗 Scl-70 抗体阳性可能与合并 ILD 及 SRC 相关,抗着丝点抗体(ACA)阳性可能与合并 PAH 及消化道受累相关,抗 RNA 聚合酶 III 抗体阳性可能与合并 SRC、胃窦血管扩张相关^[18]。本研究发现抗 U1-RNP、抗 SSA、抗 Ku 抗体阳性率在心脏受累组更高。英国一项 1 966 例患者的大样本队列研究显示抗 Scl-70、抗 ACA、抗 RNA 聚合酶 III、抗 U1-RNP 及抗 U3-RNP 抗体阳性与心脏受累的患病率无相关性,但这项研究并没有给出心脏受累的具体定义^[19]。国内有研究发现抗 U1-RNP 抗体阳性者心脏受累发生率较阴性者显著增加^[20]。抗 Ku 抗体阳性者临床上可能表现出较温和的 SSc 特征,如皮肤受累有限。一项国际队列研究报道单特异性抗 Ku 抗体阳性与肌炎及 ILD 相关^[21],国内有研究认为阳性者更易出现多脏器受累,包括食管、心脏、肾脏等^[22]。国外也有较多研究报道抗 SSA 抗体阳性的结缔组织病患者发生室性心律失常的风险较高,这主要与 QT 间期延长时出现的心室电生理特征异常相关^[23]。

本研究存在一定局限性:首先选择的为住院患者,部分患者病程长、病情复杂,这可能会增加一部分心脏受累的比例,且本研究样本量较小;其次本研究主要通过超声心动图、心电图和心肌酶学评估心脏受累情况,比较局限且不特异,缺乏心脏 MRI 数据。心脏 MRI 能够检测心肌炎症和纤维化,被认为是早期识别和评估 SSc 心脏受累程度的重要工具,近期更有研究支持其可作为 SSc 患者综合心血管评价和风险分层的首选影

像方法^[24];最后作为回顾性横断面研究,本文只分析了患者入组时的信息,缺乏预后研究。期待未来可建立全国多中心的队列研究,更好地研究 SSc 心脏受累的临床特点及预后。

综上所述,SSc 心脏受累起病隐匿、表现多样,我们应早期筛查出亚临床病例,以限制后续的心肌损伤,改善患者的生活质量和长期预后。病程中应动态评估心脏功能,超声心动图、心电图、心肌核素显像和心脏 MRI 均有助于诊断,可为临床治疗提供指导。

参 考 文 献

- [1] Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis [J]. Lancet, 2017, 390 (10103):1685-1699.
- [2] 张东东,曹茜,王丹丹. 系统性硬化症血液系统受累的临床特征分析[J]. 临床内科杂志,2022,39(9):614-617.
- [3] Elhai M, Meune C, Boubaya M, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(11):1897-1905.
- [4] Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma) Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee [J]. Arthritis and rheumatism, 1980, 23(5):581-590.
- [5] Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis; an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative [J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(11):1747-1755.
- [6] Varga J, Lee DC. Getting to the heart of the matter: detecting and managing cardiac complications in systemic sclerosis[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(11):1452-1453.
- [7] Nie LY, Wang XD, Zhang T, et al. Cardiac complications in systemic sclerosis: early diagnosis and treatment[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(23):2865-2871.
- [8] Bissell LA, Md Yusof MY, Buch MH. Primary myocardial disease in scleroderma-a comprehensive review of the literature to inform the UK Systemic Sclerosis Study Group cardiac working group[J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56(6):882-895.
- [9] Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, et al. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction[J]. Circulation, 1976, 53(3):483-490.
- [10] Boueiz A, Mathai SC, Hummers LK, et al. Cardiac complications of systemic sclerosis: recent progress in diagnosis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2010, 22(6):696-703.

- [11] Fischer M, Baessler A, Hense HW, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample [J]. Eur Heart J, 2003, 24(4):320-328.
- [12] Hui M, Zhou J, Zhang L, et al. Prevalence and risk factors for left ventricular diastolic dysfunction in systemic sclerosis: a multi-center study of CRDC cohort in China [J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(11):4589-4596.
- [13] Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data [J]. Am J Med, 2005, 118(1):2-10.
- [14] Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease [J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(3):168-176.
- [15] Cruz-Domínguez MP, García-Collinot G, Saavedra MA, et al. Malnutrition is an independent risk factor for mortality in Mexican patients with systemic sclerosis: a cohort study [J]. Rheumatol Int, 2017, 37(7):1101-1109.
- [16] Pagkopoulou E, Soulaïdopoulos S, Triantafyllidou E, et al. Association Between Uric Acid and Worsening Peripheral Microangiopathy in Systemic Sclerosis [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8:806925.
- [17] Pagkopoulou E, Soulaïdopoulos S, Triantafyllidou E, et al. Peripheral microcirculatory abnormalities are associated with cardiovascular risk in systemic sclerosis: a nailfold video capillaroscopy study [J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(12):4957-4968.
- [18] Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, et al. Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2020, 58(1):40-51.
- [19] Denton CP, Krieg T, Guillemin L, et al. Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital ulcers in systemic sclerosis: data from the DUO Registry [J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(5):718-721.
- [20] 刘润荣,李梦涛,徐东,等. 抗 U1 核糖核蛋白抗体在系统性硬化症诊治中的临床意义 [J]. 中华全科医师杂志, 2011, 10(5):315-319.
- [21] Hoa S, Hudson M, Troyanov Y, et al. Single-specificity anti-Ku antibodies in an international cohort of 2140 systemic sclerosis subjects: clinical associations [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(35):e4713.
- [22] 许砚秋,张莹. 抗 Ku 抗体阳性的重叠综合征 1 例报道并文献复习 [J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(4):32-34.
- [23] Lazzerini PE, Capecchi PL, Guideri F, et al. Comparison of frequency of complex ventricular arrhythmias in patients with positive versus negative anti-Ro/SSA and connective tissue disease [J]. Am J Cardiol, 2007, 100(6):1029-1034.
- [24] Knight DS, Karia N, Cole AR, et al. Distinct cardiovascular phenotypes are associated with prognosis in systemic sclerosis: a cardiovascular magnetic resonance study [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2023, 24(4):463-471.

(收稿日期:2023-02-28)

(本文编辑:李昊阳)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.02.012

http://www.lenkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.02.012

• 病例报告 •

慢性再生障碍性贫血合并肺部龋齿放线菌感染一例

郭姣姣 许波 温志英 王勤英

[关键词] 龋齿放线菌; 肺炎; 再生障碍性贫血

[中图分类号] R37;R519.1

[文献标识码] B

患者,男,69岁,因“发热4天”于2021年1月5日入院。患者于4天前无明显诱因出现发热,体温最高39.6℃,伴寒战、

头痛,于当地诊所使用头孢他啶治疗无效遂来我院就诊。既往史:1991年诊断为肺结核,规律抗结核治疗1年;2014年诊断为慢性再生障碍性贫血,长期服用环孢素。吸烟40年,20支/日;饮酒40年,2两/日,已戒酒6年。入院体格检查:T 39.2℃,P 66次/分,R 19次/分,Bp 187/67 mmHg,急性发热病容,皮肤黏膜未见皮疹及出血点,双肺呼吸音粗,未闻及干、湿啰音,腹

作者单位:作者单位:030000,太原,山西医科大学第一临床医学院(郭姣姣、许波、温志英);山西医科大学第一医院感染科(王勤英)

通讯作者:王勤英,E-mail:wangqy8118@163.com