

系统性红斑狼疮相关的肺动脉高压 不同分型的临床特点分析

雷云霞 张 晓 冯 媛 王婕颖 林浩博 罗日强

摘 要 **目的** 系统性红斑狼疮(SLE)相关的肺动脉高压(PAH)在亚洲人群中发生率较其他结缔组织病高,且不同患者预后相差较大,本研究拟从 SLE 的不同临床分型的临床特点探讨对预后的影响。**方法** 84 例 SLE 相关 PAH 患者根据 PAH 严重程度、SLE 疾病活动度、治疗可逆性、PAH 出现的病程进行分型,对其临床特点进行回顾性分析,评价不同分型方法对预后判断的影响。**结果** SLE 相关 PAH 的危险因素为雷诺现象、指端血管炎、心包积液、肺间质病变、抗 U1RNP 阳性和 ACA-IgG 阳性。轻中度 PAH 与重度 PAH 危险因素的比较发现,抗 U1RNP 阳性差异有统计学意义($P < 0.05$);SLEDAI < 8 分和 SLEDAI ≥ 8 分危险因素的比较发现,指端血管炎和抗 U1RNP 阳性差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗缓解、稳定和恶化危险因素的比较发现,指端血管炎和心包积液比较差异有统计学意义($P < 0.05$);PAH 出现的病程 < 1 年和病程 ≥ 1 年危险因素的比较发现,心包积液差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 重度 SLE-PAH 患者中抗 U1RNP 的阳性率较轻中度 SLE-PAH 患者中更高;SLE-PAH 患者中疾病活动度较高的患者出现指端血管炎的阳性率高于疾病活动度低的患者,而疾病活动度低的患者抗 U1RNP 阳性率高于疾病活动度较高的患者;指端血管炎在缓解组 SLE-PAH 患者中阳性率最高,心包积液在恶化组阳性率最高;PAH 出现超过 1 年的患者心包积液的阳性率较 < 1 年的患者高;抗 U1RNP 是 SLE-PAH 患者的预后不良因素,出现指端血管炎的患者预后可能较好,合并心包积液的患者可能预后不佳。

关键词 系统性红斑狼疮 肺动脉高压 临床特点

中图分类号 R593.24

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.07.033

Clinical Features Analysis of Patients with Systemic Lupus Erythematosus Concomitant Pulmonary Arterial Hypertension in Different Classifications. Lei Yunxia, Zhang Xiao, Feng Yuan, et al. Department of Rheumatology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong 510080, China

Abstract Objective The incidence of systemic lupus erythematosus (SLE) concomitant pulmonary arterial hypertension (PAH) in Asia is higher than other connective tissue disease, and different patients have different prognosis. We intend to discuss the effect of clinical features in different classifications to the prognosis of patients. **Methods** The 84 patients with SLE-PAH were randomly divided into different types based on the severity of PAH, systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), reversible of treatment and process of PAH. We analysis the clinical features of patients and evaluate the effect of judgment to the prognosis of patients by different classifications. **Results** The risk factors of SLE-PAH were raynaud phenomenon, fingertip vasculitis, pericardial effusion, interstitial lung disease, anti-U1RNP antibody positivity and antiphospholipid antibody positivity. Anti-U1RNP antibody positivity in mild or moderate PAH patients compared with severe PAH patients had statistical significance ($P < 0.05$). Fingertip vasculitis and anti-u1RNP antibody positivity in SLEDAI < 8 patients compared with SLEDAI ≥ 8 patients had statistical significance ($P < 0.05$). Fingertip vasculitis and pericardial effusion in relieved, stable and deteriorated patients had statistical significance ($P < 0.05$). Pericardial effusion in PAH course more than 1 years patients compared with PAH course less than 1 years patients had statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Anti-U1RNP antibody positivity in severe PAH patients was higher than mild or moderate PAH patients. Fingertip vasculitis in SLEDAI ≥ 8 patients was higher than SLEDAI < 8 patients. Anti-U1RNP antibody positivity in SLEDAI < 8 patients was higher than SLEDAI ≥ 8 patients. SLE-PAH patients with fingertip vasculitis had higher reversible of treatment. SLE-PAH patients with pericardial effusion was difficult to treat. Positive rate of ericardial effusion in PAH course more than 1 years patients was more than PAH course less than 1 years patients. SLE-PAH patients had two pathology which were vascular inflammation and vascular disease. The severe PAH, SLEDAI < 8 , deteriorated and PAH course more than 1 years patients' pathological changes were related to vascular disease, especially the anti-U1RNP antibody positivity patients.

Key words Systemic lupus erythematosus; Pulmonary arterial hypertension; Clinical features

作者单位:510080 广州,广东省人民医院风湿科

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种以多系统损害和抗核抗体等多种自身抗体阳性为主要特征的慢性自身免疫性疾病;肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是一种以肺循环阻力增加、肺动脉压力升高和右心功能衰竭为主要特点的疾病,主要累及肺部小血管^[1,2]。SLE 相关 PAH 的患病率在中国系统性红斑狼疮研究协作组的研究中达 3.8%,是继精神性狼疮、狼疮性肾炎后位居 SLE 患者死因的第 3 位^[3]。PAH 早期症状大多不明显或较轻,起病隐匿,不易早期诊断,但随着病情进一步发展,其预后较差,病死率高^[4,5]。本研究通过回顾 84 例 SLE 相关 PAH 患者不同临床分型的临床特点,评价不同分型方法对预后判断的影响。

对象与方法

1. 研究对象:选择 2010 年 1 月~2018 年 12 月在笔者医院风湿免疫科确诊为 SLE-PAH 的患者 84 例作为病例组,选取同时期在笔者医院确诊为 SLE 但未合并 PAH 的患者 160 例作为对照组。病例组男性 9 例,女性 75 例(89.3%),患者年龄 22~53 岁,平均年龄 36.15±10.73 岁;对照组男性 19 例,女性 141 例(88.1%),患者年龄 24~55 岁,平均年龄 34.82±11.54 岁,两组患者在性别和年龄构成方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2. 诊断标准:入选病例均符合 1997 年美国风湿病协会(American College of Rheumatology, ACR)制定的 SLE 分类诊断标准^[6],同时采用彩色多普勒超声心动图测定肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure, PASP), $PASP \geq 30\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$) 定义为 SLE-PAH^[7,8]。排除由肺部疾病、心肌病、结构性心脏病、心肌梗死等其他疾病引起的 PAH 者。PAH 严重程度分级,轻度: $PASP 30 \sim 40\text{mmHg}$,中度: $PASP 41 \sim 70\text{mmHg}$,重度: $PASP \geq 71\text{mmHg}$,将轻度和中度 PAH 合并为轻中度 PAH^[9]。根据 SLE 疾病活动度评分量表对 SLE-PAH 患者疾病活动度(SLEDAI)进行评分, $SLEDAI \geq 8$ 定义为 SLE 活动期^[10]。

3. 研究方法:分析病例组和对照组患者的主要临床表现和实验室检查指标,将差异有统计学意义的影响因素作为自变量纳入 SLE-PAH 危险因素分析,以是否合并 PAH 为因变量(0 表示阴性,1 表示阳性)进行 Logistic 回归分析,筛选 SLE 相关 PAH 的危险因素。将 84 例 SLE-PAH 患者根据 PAH 严重程度(轻度和中重度)、SLE 疾病活动度($SLEDAI < 8$ 分和

$SLEDAI \geq 8$ 分)、治疗可逆性(缓解停靶向药、稳定、恶化)、PAH 出现的病程(<1 年和 ≥ 1 年)进行分型,对其危险因素进行回顾性分析,评价不同分型方法对预后判断的影响。

4. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析,符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分比(%)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. 临床表现和实验室检查指标比较:分别比较病例组和对照组患者各临床表现的发生率和实验室检查指标的阳性率,分析 SLE 合并 PAH 的相关影响因素,结果显示,两组患者雷诺现象、心包积液、指端血管炎、肺间质病变、ACA-IgG 抗体阳性和抗 U1RNP 抗体阳性比较,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

表 1 临床表现和实验室检查指标比较[n(%)]

项目	病例组(n=84)	对照组(n=160)	P
狼疮肾炎	41(48.8)	74(46.3)	0.704
皮肤黏膜表现	33(39.3)	65(40.6)	0.839
雷诺现象	36(42.9)	41(25.6)	0.006
心包积液	51(60.7)	40(25.0)	0.000
浆膜炎	27(32.1)	35(21.9)	0.080
指端血管炎	22(26.2)	24(15.0)	0.034
关节炎	45(53.6)	87(54.4)	0.905
精神症状	5(6.0)	10(6.3)	0.927
肺间质病变	18(21.4)	12(7.5)	0.002
抗 ds-DNA(+)	30(35.7)	65(40.6)	0.455
抗 ANA(+)	79(94.0)	146(91.3)	0.438
ACA-IgG(+)	34(40.5)	38(23.8)	0.006
ACA-IgM(+)	32(38.1)	50(31.3)	0.282
抗 U1RNP(+)	45(53.6)	28(17.5)	0.000
抗 Sm(+)	20(23.8)	51(31.9)	0.188
抗 SSA(+)	50(59.5)	91(56.9)	0.691
抗 SSB(+)	9(10.7)	23(14.4)	0.421
红细胞沉降率↑	51(60.7)	93(58.1)	0.696
C 反应蛋白↑	28(33.3)	50(31.3)	0.740
补体 C3↓	53(63.1)	104(65.0)	0.768
血小板计数↓	26(31.0)	36(22.5)	0.150
血肌酐↑	8(9.5)	14(8.8)	0.841
尿蛋白↑	48(57.1)	99(61.9)	0.473

抗 ds-DNA. 抗双链 DNA 抗体;抗 ANA. 抗核抗体;ACA-IgG. 抗心磷脂抗体免疫球蛋白 G;ACA-IgM. 抗心磷脂抗体免疫球蛋白 M;抗 U1RNP. 抗 U1 核糖核蛋白抗体

2. SLE 相关 PAH 的危险因素分析:将病例组和对照组差异有统计学意义的影响因素纳入 SLE-

PAH 危险因素分析, SLE 相关 PAH 的危险因素有雷诺现象、指端血管炎、心包积液、肺间质病变、抗 U1RNP 抗体阳性和 ACA - IgG 抗体阳性(表 2)。

表 2 SLE 相关 PAH 的危险因素分析

项目	OR	95% CI	P
雷诺现象	2.321	1.167 ~ 4.618	0.016
指端血管炎	4.121	1.478 ~ 11.485	0.007
心包积液	2.793	1.566 ~ 4.979	0.000
肺间质病变	3.102	1.550 ~ 6.208	0.001
抗 U1RNP	1.774	1.117 ~ 2.817	0.015
ACA - IgG	1.956	1.251 ~ 3.058	0.003

3. SLE - PAH 患者不同分型方法下危险因素比较:轻中度 PAH 与重度 PAH 患者危险因素比较发现,重度 SLE - PAH 患者中抗 U1RNP 抗体的阳性率较轻度 SLE - PAH 患者中更高,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 3)。

表 3 轻中度 PAH 与重度 PAH 患者危险因素比较[$n(\%)$]

项目	轻中度 PAH ($n = 61$)	重度 PAH ($n = 23$)	P
雷诺现象	25(41.0)	11(47.8)	0.572
指端血管炎	15(24.6)	7(30.4)	0.587
心包积液	36(59.0)	15(65.2)	0.604
肺间质病变	12(19.7)	5(21.7)	0.925
抗 U1RNP	28(45.9)	17(73.9)	0.022
ACA - IgG	29(47.5)	9(39.1)	0.490

SLEDAI < 8 分与 SLEDAI ≥ 8 分患者危险因素的比较发现, SLE - PAH 患者中疾病活动度较高的患者出现指端血管炎的阳性率高于疾病活动度低的患者,而疾病活动度低的患者抗 U1RNP 阳性率高于疾病活动度较高的患者,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 4)。

表 4 SLEDAI < 8 分与 SLEDAI ≥ 8 分患者危险因素比较[$n(\%)$]

项目	SLEDAI < 8 分 ($n = 20$)	SLEDAI ≥ 8 分 ($n = 64$)	P
雷诺现象	9(45.0)	27(42.2)	0.824
指端血管炎	1(5.0)	21(32.8)	0.014
心包积液	13(65.0)	38(59.4)	0.653
肺间质病变	5(25.0)	12(18.8)	0.773
抗 U1RNP	15(75.0)	30(46.9)	0.028
ACA - IgG	9(45.0)	29(45.3)	0.980

将治疗缓解、稳定和恶化患者的危险因素进行比

较,缓解组患者出现指端血管炎的比例最高,恶化组最低,差异有统计学意义($P < 0.05$);恶化组出现心包积液的比例最高,缓解组最低,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 5)。

表 5 治疗缓解、稳定和恶化患者危险因素比较[$n(\%)$]

项目	缓解($n = 33$)	稳定($n = 40$)	恶化($n = 11$)	P
雷诺现象	13(39.4)	18(45.0)	5(45.5)	0.875
指端血管炎	14(42.4)	7(17.5)	1(9.1)	0.021
心包积液	13(39.4)	28(70.0)	10(90.9)	0.003
肺间质病变	6(18.2)	8(20.0)	3(27.3)	0.809
抗 U1RNP	17(51.5)	22(55.0)	6(54.5)	0.955
ACA - IgG	15(45.5)	17(42.5)	6(54.5)	0.776

SLE 患者出现 PAH 的病程 < 1 年与病程 ≥ 1 年患者的危险因素比较, PAH 出现超过 1 年的患者心包积液的阳性率较 < 1 年的患者更高,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 6)。

表 6 PAH 病程 < 1 年和病程 ≥ 1 年患者危险因素比较[$n(\%)$]

项目	PAH 病程 < 1 年 ($n = 43$)	PAH 病程 ≥ 1 年 ($n = 41$)	P
雷诺现象	19(44.2)	17(41.5)	0.801
指端血管炎	12(27.9)	10(24.4)	0.714
心包积液	20(46.5)	31(75.6)	0.006
肺间质病变	8(18.6)	9(22.0)	0.703
抗 U1RNP	22(51.2)	23(56.1)	0.650
ACA - IgG	22(51.2)	16(39.0)	0.264

讨 论

SLE 相关的 PAH 在亚洲人群中发生率较其他结缔组织病高,中国 SLE - PAH 的患病人数约占所有结缔组织病相关肺动脉高压(CTD - PAH)患者的 50%,因此关注 SLE - PAH 意义重大^[3,11]。本研究结果显示, SLE 相关 PAH 的危险因素有雷诺现象、指端血管炎、心包积液、肺间质病变、抗 U1RNP 阳性、ACA - IgG 阳性,对于 SLE 伴以上危险因素的患者,要警惕 PAH 的发生,及时进行 PAH 筛查,在 SLE - PAH 早期肺血管病变尚处于可逆阶段,早期治疗能有效的阻止甚至逆转 PAH 进展。

SLE 导致 PAH 的原因非常复杂,发病机制尚不明确,目前认为可能与肺血管炎、肺血管痉挛、肺小动脉栓塞和肺间质病变等因素导致肺血管内皮功能障碍、肺血管重塑相关,因其病因病机复杂,故不同患者预后差别较大^[12,13]。

U1RNP 抗体是混合性结缔组织病较特异的抗体,也存在于 SLE 患者中,抗 U1RNP 抗体能够上调黏附分子(CAM)和主要组织相容性复合物Ⅱ(MHCⅡ)分子在肺动脉内皮细胞上的表达,对肺动脉增殖性血管病变的发生有重要作用^[14]。

本研究结果显示,重度 SLE-PAH 患者中抗 U1RNP 的阳性率较轻度 SLE-PAH 患者更高,提示重度 SLE-PAH 患者的病理变化与 U1RNP 抗体参与血管病变有关,U1RNP 抗体阳性是预后不良因素,临床中发现轻中度 SLE-PAH 患者出现抗 U1RNP 抗体阳性应警惕 PAH 进一步加重。SLE-PAH 患者中疾病活动度较高的患者出现指端血管炎的阳性率高于疾病活动度低的患者,在 SLE 疾病活动度较低时,一些抗体效价下降,免疫复合物生成减少,减轻了血管炎的发生^[15]。疾病活动度低的患者抗 U1RNP 抗体阳性率高于疾病活动度较高的患者,提示疾病活动度低的患者的病理变化与血管病相关,疾病活动度评分是评估 SLE-PAH 预后的重要参考因素。

指端血管炎在缓解组 SLE-PAH 患者中阳性率最高,心包积液在恶化组患者中阳性率最高,PAH 出现≥1 年的患者心包积液的阳性率较<1 年的患者明显升高,提示治疗可逆性高(缓解)的患者出现指端血管炎的概率大,治疗不可逆(恶化)的患者合并心包积液的概率大,心包积液可能是 SLE-PAH 患者的预后不良因素。抗 U1RNP 在重度 PAH、疾病活动度不高的患者中阳性率高,可能与其参与血管病变有关,抗 U1RNP 是 SLE-PAH 患者的预后不良因素;指端血管炎在疾病活动度较高、治疗可逆性(缓解)高患者中阳性率高,合并指端血管炎的患者预后可能较好;心包积液在治疗不可逆(恶化)、PAH 出现病程长的患者中阳性率高,合并心包积液的患者可能预后不佳。

参考文献

- 1 杨旭燕,胡铃倩. 系统性红斑狼疮相关肺动脉高压诊治共识[J]. 浙江医学,2018,40(22):2411-2414
- 2 Qian J, Li M, Zhang X, *et al.* Long-term prognosis of patients with systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: CSTAR-PAH cohort study[J]. *Eur Respir J*, 2019,53(2):

Pii:1800081

- 3 国家风湿病数据中心,中国系统性红斑狼疮研究协作组. 中国成人系统性红斑狼疮相关肺动脉高压诊治共识[J]. 中国实用内科杂志,2015,35(2):129-135
- 4 Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, *et al.* Therapy for pulmonary arterial Hypertension in adults: update of the CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2019,155(3):565-586
- 5 Pérez-Peñate GM, Rúa-Figueroa I, Juliá-Serdá G, *et al.* Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: prevalence and predictors[J]. *J Rheumatol*, 2016,43(2):323-329
- 6 Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*,1997,40:1725
- 7 Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, *et al.* Clinical classification of pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*,2004,43(Suppl):5-12
- 8 李茜,唐红. 超声心动图对系统性红斑狼疮心脏并发症的评估[J]. 中国医学影像技术,2017,33(4):624-627
- 9 Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, *et al.* Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008,47(6):920-923
- 10 Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, *et al.* Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE[J]. *Arthritis Rheum*,1992,35(6):630-640
- 11 滕菲,关尚琪,梅轶芳,等. 系统性红斑狼疮相关肺动脉高压的发病机制及治疗研究进展[J]. 中华医学杂志,2018,98(17):1371-1373
- 12 Dhala A. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: current status and future direction[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012,2:854-941
- 13 陈扬帆,徐建华,王芬,等. 系统性红斑狼疮肺动脉高压相关危险因素分析[J]. 安徽医科大学学报,2018,53(2):258-261
- 14 Okava Takatsuji M, Aotsuka S, Fujinami M, *et al.* Upregulation of intercellular, adhesion molecule-1(ICAM-1), endothelial leucocyte adhesion molecule-1(ELAN-1), and class II MHC molecules on pulmonary artery endothelial cells by antibodies against U1-ribonucleoprotein[J]. *Din Exp Immunol*, 1999,116(1):174-180
- 15 Sasaki N, Kamataki A, Sawai T. A histopathological study of pulmonary hypertension in connective tissue diseases[J]. *Allergol Int*, 2011,60(4):411-417

(收稿日期:2019-12-17)

(修回日期:2020-01-15)