

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002750

结缔组织病相关肺动脉高压的临床特点及预后危险因素分析

杨金良¹, 任占芬¹, 罗 寰¹, 吴远慧²

(河北北方学院附属第一医院 1. 风湿免疫科; 2. 皮肤科, 张家口 075000)

【摘要】目的:探讨结缔组织病相关肺动脉高压(connective tissue disorders associated pulmonary arterial hypertension, CTD-PAH)患者的临床特点及预后的临床危险因素。**方法:**以 2011 年 1 月至 2018 年 12 月河北北方学院附属第一医院风湿免疫科和皮肤科住院及门诊收治的 81 例 CTD-PAH 患者为研究对象, 其中系统性红斑狼疮相关肺动脉高压(systemic lupus erythematosus associated pulmonary arterial hypertension, SLE-PAH)36 例, 系统性硬化症相关肺动脉高压(systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension, SSc-PAH)24 例, 原发性干燥综合征相关肺动脉高压(primary Sjögren syndrome associated pulmonary arterial hypertension, pSS-PAH)21 例。收集并分析这 81 例 CTD-PAH 患者的基线人口学资料、临床特征、经胸超声心动图相关指标和实验室检查结果。采用单因素和多因素 Cox 回归模型分析影响 CTD-PAH 患者生存预后的相关危险因素。**结果:**81 例 CTD-PAH 患者的平均年龄为(38.54±9.76)岁, 57 例(70.4%)伴有雷诺现象, 女性 77 例(95.1%)。SLE-PAH(44.4%)是最常见的 CTD-PAH, 其次是 SSc-PAH(29.6%)、pSS-PAH(25.9%)。自身抗体以抗 U1 核糖核蛋白(U1 ribonucleoprotein, U1RNP)抗体为主(56.8%)。SLE-PAH 患者的发病年龄明显早于 pSS-PAH 和 SSc-PAH 患者($P<0.05$)。81 例 CTD-PAH 患者均完成随访, 无一人失访。1、3、5 年总体生存率分别为 86.2%、77.9%、65.7%。其中 SLE-PAH 患者的 1、3、5 年总体生存率分别为 94.4%、88.5%、78.5%, SSc-PAH 患者依次为 74.1%、63.9%、47.3%, pSS-PAH 患者分别为 85.7%、74.6%、62.6%。单因素 Cox 分析显示, CTD 类型、心脏指数(cardiac index, CI) $<2.0\text{ L}/(\text{mL}\cdot\text{m}^2)$ 、合并轻度间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)、6 分钟步行距离(6-minute walking distance, 6MWD) $<440\text{ m}$ 、红细胞分布宽度变异系数(red blood cell distribution width-coefficient of variation, RDW-CV) $>15.0\%$ 、合并高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)、世界卫生组织(World Health Organization, WHO)心功能分级为Ⅲ~Ⅳ级、合并雷诺现象、N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) $>1\,400\text{ ng/L}$ 及内皮素-1(endothelin-1, ET-1) $>0.55\text{ ng/L}$ 是影响 CTD-PAH 患者生存预后的相关因素($P<0.05$)。经校正年龄、右心房压力(right atrial pressure, RAP)及平均肺动脉压(mean pulmonary artery pressure, mPAP)后, 多因素 Cox 分析显示, SSc-PAH 患者的死亡风险是 SLE-PAH 患者的 3.728 倍($P<0.05$), 6MWD $<440\text{ m}$ 的 CTD-PAH 患者的死亡风险是 6MWD $\geq 440\text{ m}$ 者的 5.629 倍($P<0.05$), RDW-CV $>15.0\%$ 的 CTD-PAH 患者死亡风险是 RDW-CV $\leq 15\%$ 者的 2.785 倍($P<0.05$), 合并 HUA 的 CTD-PAH 患者死亡风险是未合并 HUA 者的 3.978 倍($P<0.05$), 血清 ET-1 浓度 $>0.55\text{ ng/L}$ 的 CTD-PAH 患者死亡风险是血清 ET-1 浓度 $\leq 0.55\text{ ng/L}$ 者的 3.186 倍($P<0.05$)。**结论:**CTD-PAH 患者以女性居多, 主要表现为雷诺现象, 过半数的患者抗 U1RNP 抗体阳性, SLE-PAH 是最常见的 CTD-PAH, SSc-PAH 患者的预后最差。CTD 类型、6MWD $<440\text{ m}$ 、RDW-CV $>15.0\%$ 、合并 HUA 和血清 ET-1 水平 $>0.55\text{ ng/L}$ 是 CTD-PAH 患者不良预后的独立危险因素。尽早识别存在预后不良因素的 CTD-PAH 患者, 加强早期干预并积极有效随访, 有助于改善患者长期预后。

【关键词】肺动脉高压; 系统性红斑狼疮; 系统性硬化症; 原发性干燥综合征; 红细胞分布宽度; 血尿酸; 内皮素-1

【中图分类号】R593.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-03-21

Clinical characteristics and prognostic risk factors of connective tissue disorders associated pulmonary arterial hypertension

Yang Jinliang¹, Ren Zhanfen¹, Luo Huan¹, Wu Yuanhui²

(1. Department of Rheumatology and Immunology; 2. Department of Dermatology,

First Affiliated Hospital of Hebei North University)

作者介绍: 杨金良, Email: studydoctor@163.com,

研究方向: 风湿病临床研究。

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划资助项目(编号: 20190898)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210114.1100.010.html>

(2021-01-15)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical characteristics and prognostic risk factors of patients with connective tissue disorders associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH). **Methods:** In this study, 81 patients with CTD-PAH admitted to the Department of Rheumatology and Immunology

and the Department of Dermatology in the First Affiliated Hospital of Hebei North University from January 2011 to December 2018 were selected as the research objects, among which, there were 36 cases of systemic lupus erythematosus associated pulmonary arterial hypertension (SLE-PAH), 24 cases of systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH), and 21 cases of primary Sjögren syndrome associated pulmonary arterial hypertension (pSS-PAH). Baseline demographic data, clinical features, transthoracic echocardiography related parameters and laboratory findings of these 81 CTD-PAH patients were collected and analyzed. Univariate and multivariate Cox regression models were used to analyze the related risk factors for survival and prognosis in patients with CTD-PAH. **Results:** The mean age of 81 CTD-PAH patients was (38.54 ± 9.76) years old, 57 cases (70.4%) with Raynaud's phenomenon, and 77 cases (95.1%) of females. SLE-PAH was the most common type of CTD-PAH (44.4%), followed by SSc-PAH (29.6%) and pSS-PAH (25.9%). Autoantibodies were mainly anti-U1 ribonucleoprotein (U1RNP) (56.8%). The onset age of SLE-PAH patients was significantly earlier than that of pSS-PAH and SSc-PAH patients ($P < 0.05$). All the 81 patients with CTD-PAH were followed up, and no one was lost. The overall 1-, 3- and 5-year survival rates were 86.2%, 77.9% and 65.7%, respectively. The 1-, 3- and 5-year overall survival rates of SLE-PAH patients were 94.4%, 88.5% and 78.5%, those of SSc-PAH patients were 74.1%, 63.9% and 47.3% respectively, and those of pSS-PAH patients were 85.7%, 74.6% and 62.6% respectively. Univariate Cox analysis showed: CTD type, cardiac index (CI) $< 2.0 \text{ L}/(\text{mL} \cdot \text{m}^2)$, combined with mild interstitial lung disease (ILD), 6-minute walking distance (6MWD) $< 440 \text{ m}$, red blood cell distribution width-coefficient of variation (RDW-CV) $> 15.0\%$, combined with hyperuricemia (HUA), World Health Organization (WHO) cardiac function classification of III to IV, combined with Raynaud's phenomenon, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) $> 1400 \text{ ng/L}$ and endothelin-1 (ET-1) $> 0.55 \text{ ng/L}$ were related factors affecting survival and prognosis of patients with CTD-PAH ($P < 0.05$). After adjusting for age, right atrial pressure (RAP) and mean pulmonary artery pressure (mPAP), multivariate Cox analysis showed that the mortality in SSc-PAH patients was 3.728 times higher than that in SLE-PAH patients ($P < 0.05$), that of 6 MWD $< 440 \text{ m}$ CTD-PAH patients was 5.629 times than that of 6MWD $\geq 440 \text{ m}$ patients ($P < 0.05$), that of RDW-CV $> 15.0\%$ CTD-PAH patients was 2.785 times than that of RDW-CV $\leq 15\%$ patients ($P < 0.05$), that of patients combined with HUA was 3.978 times higher than that of non-HUA patients ($P < 0.05$), that of the CTD-PAH patients with ET-1 concentration $> 0.55 \text{ ng/L}$ was 3.186 times higher than that of CTD-PAH patients with ET-1 concentration $\leq 0.55 \text{ ng/L}$ ($P < 0.05$). **Conclusion:** The majority of CTD-PAH patients are female, and the main clinical manifestations are combination of Raynaud's phenomenon, and more than half of the patients with present anti-U1RNP antibody. SLE-PAH is the most common type of CTD-PAH and SSc-PAH has the worst prognosis. CTD type, 6 MWD $< 440 \text{ m}$, RDW-CV $> 15.0\%$, combined HUA and serum ET-1 level $> 0.55 \text{ ng/L}$ are independent risk factors for poor prognosis in patients with CTD-PAH. Early identification of CTD-PAH patients with poor prognosis, early intervention and active and effective follow-up are helpful to improve the long-term prognosis of patients.

[Key words] pulmonary arterial hypertension; systemic lupus erythematosus; systemic sclerosis; primary Sjögren syndrome; red blood cell distribution width; uric acid; endothelin-1

结缔组织病(connective tissue disorders, CTD)是一类累及全身多脏器、多系统的自身免疫性疾病, 肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是其常见的严重并发症之一^[1]。CTD如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)及原发性干燥综合征(primary Sjögren syndrome, pSS)等均可发生PAH, CTD相关PAH(CTD-associated PAH, CTD-PAH)在CTD人群中的发生率为15%~30%, CTD患者一旦出现PAH, 提示预后不良。右心衰竭是CTD-PAH患者的主要死亡原因^[2]。CTD-PAH已成为风湿科医师

必须面临的挑战, 应引起风湿免疫病学界对CTD-PAH诊治的高度重视。在中国, SLE、pSS和SSc是CTD-PAH的主要罪魁祸首, 分别占49%、16%和6%, SLE相关PAH(SLE-associated PAH, SLE-PAH)、pSS相关PAH(pSS-associated PAH, pSS-PAH)和SSc相关PAH(SSc-associated PAH, SSc-PAH)确诊后5年总体生存率依次约为68%、67.4%和25%^[3]。因此, 认知CTD-PAH及其3种主要类型(SLE-PAH、pSS-PAH和SSc-PAH)的临床特点, 并分析影响CTD-PAH患者预后的危险因素, 对CTD-PAH的防治具有十分重要的现实意义。

一些 CTD-PAH 患者早期可无特异性症状,不过可伴有炎性因子和自身抗体水平表达增高,而这些均不能作为判断 PAH 的早期指标,加之特异性不强,目前临床上尚缺乏早期预测 CTD-PAH 病情程度和预后的敏感标志物^[4]。既往研究^[5-6]显示,6 分钟步行距离(6-minute walking distance, 6MWD)、N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、超声心动图指标、血尿酸(uric acid, UA)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、红细胞分布宽度变异系数(red blood cell distribution width-coefficient of variation, RDW-CV)等多种指标与 PAH 的病情及预后密切相关。但目前国内外关于综合以上多种相关指标,评估它们对 CTD-PAH 患者(包括 SLE-PAH、pSS-PAH 和 SSc-PAH)预后的影响作用,以及 6MWD、NT-proBNP、超声心动图指标、血 UA、ET-1 和 RDW-CV 等指标与 SLE-PAH、pSS-PAH、SSc-PAH 关系的研究更鲜见。为此,本研究以河北北方学院附属第一医院风湿免疫科和皮肤科住院及门诊收治的 CTD-PAH 患者为研究对象,探讨 CTD-PAH 及其 3 种主要类型(SLE-PAH、pSS-PAH 和 SSc-PAH)的临床特点,了解 CTD-PAH 的预后,并分析该病预后与临床相关指标、ET-1 的相关性,以期发现影响 CTD-PAH 预后的高危因素及较好的生物学标志物,旨在为 CTD-PAH 的早期诊治及预后评估提供指导依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 1 月至 2018 年 12 月河北北方学院附属第一医院风湿免疫科和皮肤科住院及门诊收治的 81 例 CTD-PAH 患者,其中 SLE-PAH 36 例,SSc-PAH 24 例,pSS-PAH 21 例。所有入选患者均签署知情同意书。本研究经河北北方学院附属第一医院医学伦理委员会批准。

1.1.1 诊断标准 SLE 的诊断标准参照中华风湿病学分会 2010 年修订的《系统性红斑狼疮诊断及治疗指南》^[7]。SSc 的诊断标准参照中华风湿病学分会 2011 年修订的《系统性硬化病诊断及治疗指南》^[8]。pSS 的诊断标准参照中华风湿病学分会 2010 年修订的《干燥综合征诊断及治疗指南》^[9]。PAH 的诊断标准参照 2009 年欧洲心脏病学

会(European Society of Cardiology, ESC)/欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)制定的《肺动脉高压诊断和治疗指南》,即经右心导管(right heart catheterization, RHC)检查证实,在海平面静息状态下,平均肺动脉压(mean pulmonary artery pressure, mPAP) ≥ 25 mmHg,肺动脉楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) ≤ 15 mmHg^[10]。

1.1.2 排除标准 ①PAH 由其他因素[包括药物和毒素相关、呼吸道疾病相关、血液病相关、甲状腺疾病相关、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染相关及高血压相关等]引起者;②肺功能检查提示用力肺活量(forced vital capacity, FVC) $\leq 70\%$ 预计值,胸部高分辨率电子计算机断层扫描(high-resolution computed tomography, HRCT)提示存在重度肺间质纤维化,或伴有严重肺部病变者;③合并严重免疫缺陷、严重肝肾功能损害或其他系统严重疾患者;④存在明确的心脏结构病变(如较大的心脏瓣膜病变、室缺或房缺等),足以解释 PAH 存在者。

1.2 治疗方法

所有受试者入选后均给予相同的药物治疗,包括糖皮质激素、免疫抑制剂(如吗替麦考酚酯、环磷酰胺)及针对 PAH 的治疗[包括一般治疗(包括吸氧、抗凝、强心、利尿)和肺血管扩张治疗]。

1.3 数据收集

入选时对所有患者进行全面系统的临床评估及影像学、实验室检查,包括一般资料[性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、CTD 病程和 PAH 病程等]、经胸超声心动图相关指标[右心房压力(right atrial pressure, RAP)、mPAP、心脏指数(cardiac index, CI)及是否有心包积液]、胸部 HRCT[是否合并间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)]、6MWD、世界卫生组织(World Health Organization, WHO)心功能分级、RDW-CV、自身抗体[抗 U1 核糖核蛋白(U1 ribonucleoprotein, U1RNP)抗体及抗干燥综合征 A/B(Sjögren syndrome antigen A/B, SSA/B)抗体]是否阳性及血清 UA、NT-proBNP 和 ET-1 水平等。

1.4 实验室检查

①入选当日采集每位研究对象的空腹肘静脉血 6 mL。②由血常规检查结果获取 RDW-CV。③采用线性免疫印迹法检测抗 U1RNP 抗体及抗 SSA/B 抗体。④选用全自动生化分析仪测定血清 UA 和 NT-proBNP 水平。⑤使用酶标仪及酶联免疫法分析血清 ET-1 浓度。

1.5 随访方法

自患者入选之日起,采用门诊和电话方式对其进行追踪随访,每 3~6 个月随访 1 次,必要时可复查 RHC 检查。记录

终点事件,以全因死亡为随访终点,存活者随访日期截至2019年12月31日,期间无患者失访。“生存时间”定义为患者确诊并入选为研究对象的日期与任何因素所致死亡的日期或随访终止日期之间的间隔。

1.6 统计学处理

运用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间对比行独立样本 t 检验,多组数据比较采取单因素方差分析,多组数据两两间比较选用 LSD- t 检验;计数资料以例数(百分比)即 $n(\%)$ 表示,行卡方检验;采用 Kaplan-Meier 法绘制 SLE-PAH、SSc-PAH 和 pSS-PAH 患者的累积生存曲线,并使用 log-rank 检验分析三者的生存率;运用 Cox 比例风险模型进行单因素和多因素分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 81 例 CTD-PAH 患者的基线人口学资料和临床特征

81 例 CTD-PAH 患者中,女性 77 例,占 95.1%,平均年

龄 (38.54 ± 9.76) 岁,平均 BMI 为 (22.39 ± 3.28) kg/m^2 ,平均 CTD-PAH 病程分别为 (85.95 ± 26.47) 个月和 (24.62 ± 8.35) 个月。SLE-PAH(44.4%)是最常见的 CTD-PAH,其次是 SSc-PAH(29.6%)、pSS-PAH(25.9%)。超声心动图显示,RAP、mPAP 分别为 (4.92 ± 1.85) mmHg 和 (47.04 ± 11.52) mmHg,CI 为 (2.58 ± 0.83) $\text{L}/(\text{mL} \cdot \text{m}^2)$,33 例(40.7%)合并心包积液。HRCT 发现,32 例(39.5%)患者合并轻度 ILD。平均 6MWD 为 (359.72 ± 101.94) m,平均 RDW-CV 为 $(14.85 \pm 3.52)\%$,平均血清 UA 水平为 (395.28 ± 117.41) $\mu\text{mol/L}$,平均血清 NT-proBNP 水平为 $(1\ 930.52 \pm 559.35)$ ng/L,平均血清 ET-1 水平为 (0.64 ± 0.23) ng/L。46 例患者(56.8%)检测到抗 U1RNP 抗体,WHO 心功能分级为 III~IV 级者占 54.3%,57 例(70.4%)伴有雷诺现象。至随访结束时,81 例患者中死亡 22 例,占 27.2%。与存活者相比,死亡者年龄明显偏高、CTD 病程明显较长、CTD 类型以 SSc 占比明显较高、RAP 明显较高、CI 明显较低、合并 ILD 者占比明显较高、6MWD 明显较短、RDW-CV 明显较高、血清 UA 和 NT-proBNP 及 ET-1 浓度均明显较高(均 $P<0.05$)(表 1)。

表 1 CTD-PAH 存活者和死亡者的基线人口学资料和临床特征比较 ($n, \%, \bar{x} \pm s$)

项目	总体 ($n=81$)	存活者 ($n=59$)	死亡者 ($n=22$)	χ^2/t 值	P 值
女性	77 (95.1)	56 (94.9)	21 (95.5)	0.227	0.633
年龄/岁	38.5 ± 9.8	37.1 ± 9.2	42.4 ± 10.3	2.232	0.028
BMI/ $(\text{kg} \cdot \text{m}^2)$	22.39 ± 3.28	22.17 ± 3.03	22.61 ± 3.74	0.545	0.587
CTD 病程/月	85.95 ± 26.47	76.40 ± 21.89	105.44 ± 30.86	4.726	0.000
PAH 病程/月	24.62 ± 8.35	25.28 ± 9.03	23.97 ± 7.85	0.601	0.550
CTD 类型				11.036	0.004
SLE	36 (44.4)	32 (54.2)	4 (18.2)		
SSc	24 (29.6)	12 (20.3)	12 (54.5)		
pSS	21 (25.9)	15 (25.4)	6 (27.3)		
超声心动图指标					
RAP/mmHg	4.92 ± 1.85	2.53 ± 1.27	6.48 ± 1.51	11.818	0.000
心包积液	33 (40.7)	22 (37.3)	11 (50.0)	1.073	0.300
mPAP/mmHg	47.04 ± 11.52	46.38 ± 10.95	48.92 ± 9.37	0.963	0.338
CI/ $(\text{L} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{m}^2)$	2.58 ± 0.83	2.81 ± 0.90	2.26 ± 0.71	2.579	0.012
合并轻度 ILD	32 (39.5)	18 (30.5)	14 (63.6)	7.359	0.007
6MWD/m	359.72 ± 101.94	418.91 ± 92.63	269.58 ± 87.24	6.553	0.000
RDW-CV/%	14.85 ± 3.52	13.57 ± 2.96	15.74 ± 3.86	2.694	0.009
抗 U1RNP 抗体阳性	46 (56.8)	36 (61.0)	10 (45.5)	1.582	0.208
UA/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	395.28 ± 117.41	336.19 ± 102.84	452.36 ± 140.65	4.075	0.000
WHO 心功能分级				2.339	0.126
I~II 级	37 (45.7)	30 (50.8)	7 (31.8)		
III~IV 级	44 (54.3)	29 (49.2)	15 (68.2)		
合并雷诺现象	57 (70.4)	39 (66.1)	18 (81.8)	1.482	0.223
NT-proBNP/ $(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$	$1\ 930.52 \pm 559.35$	$1\ 468.01 \pm 475.32$	$2\ 376.80 \pm 430.67$	7.843	0.000
ET-1/ $(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$	0.64 ± 0.23	0.35 ± 0.17	0.81 ± 0.15	11.165	0.000

注:表格中 χ^2 统计量值、 t 统计量值及其 P 值是存活者与死亡者 2 组数据进行卡方检验和 t 检验的结果

2.2 各类型 CTD-PAH 患者的基线人口学资料和临床特征比较

SLE-PAH 患者的发病年龄明显早于 pSS-PAH 和 SSc-PAH 患者 ($P<0.05$)。与 SLE-PAH 和 SSc-PAH 患者相比, pSS-PAH 患者的 RAP 和 mPAP 明显更高 ($P<0.05$)。SSc-PAH 患者中合并轻度 ILD 的比例明显高于 SLE-PAH 和 pSS-PAH 患者 ($P<0.05$)。抗 SSA 抗体在 pSS-PAH 患者中更为常见 ($P<0.05$), 而抗 U1RNP 抗体在 SLE-PAH 患者中更为常见 ($P<0.05$)。在合并雷诺现象方面, SSc-PAH 患者 (95.8%) 明显高于 SLE-PAH、pSS-PAH 患者 (63.9%、52.4%, $P<0.05$)。但在性别、BMI、CTD 病程、PAH 病程、合并心包积液、CI、6MWD、RDW-CV、UA、WHO 心功能分级、NT-proBNP 及 ET-1 方面, 三类 CTD-PAH 患者差异均无统计学意义 ($P>0.05$) (表 2)。

2.3 81 例 CTD-PAH 患者的随访生存分析

81 例 CTD-PAH 患者均完成随访, 无一人失访。最长随访 90 个月, 中位随访时间为 24 个月。自确诊之日起, 81 例 CTD-PAH 患者的 1、3、5 年总体生存率分别为 86.2%、77.9% 和 65.7%。22 例死亡病例中, 2 例死于败血症, 20 例直接死于右心衰竭。

2.4 影响 CTD-PAH 患者生存预后的危险因素分析

单因素 Cox 分析显示, CTD 类型、CI ($<2.0 \text{ L}/(\text{mL} \cdot \text{m}^2)$)、合

并轻度 ILD、6MWD ($<440 \text{ m}$)、RDW-CV ($>15.0\%$)、合并高尿酸血症 (hyperuricemia, HUA)、WHO 心功能分级为 III~IV 级、合并雷诺现象、NT-proBNP ($>1400 \text{ ng/L}$) 及 ET-1 ($>0.55 \text{ ng/L}$) 是影响 CTD-PAH 患者生存预后的相关因素 ($P<0.05$)。而性别、年龄、RAP、合并心包积液、mPAP 和抗 U1RNP 抗体阳性不是影响 CTD-PAH 患者生存预后的相关因素 ($P>0.05$)。将单因素分析中 10 个影响 CTD-PAH 患者生存预后的危险因素 [包括 CTD 类型、CI ($<2.0 \text{ L}/(\text{mL} \cdot \text{m}^2)$)、合并轻度 ILD、6MWD ($<440 \text{ m}$) 和 RDW-CV ($>15.0\%$) 等] 全部纳入 Cox 回归模型进行多因素分析, 经校正年龄、RAP 及 mPAP 后, 结果显示 CTD 类型、6MWD ($<440 \text{ m}$)、RDW-CV ($>15.0\%$)、合并 HUA 和 ET-1 ($>0.55 \text{ ng/L}$) 是影响 CTD-PAH 患者生存预后的独立危险因素 ($P<0.05$) (表 3)。

为了确认 CTD 类型对 CTD-PAH 患者生存预后的影响, 笔者评估了 SLE-PAH、SSc-PAH 和 pSS-PAH 患者的累积生存率 (图 1), 三者的累积生存率差异有统计学意义 ($\chi^2=9.133$, $P=0.010$)。其中 SLE-PAH 患者的 1、3、5 年总体生存率分别为 94.4%、88.5% 和 78.5%, SSc-PAH 患者依次为 74.1%、63.9% 和 47.3%, pSS-PAH 患者分别为 85.7%、74.6% 和 62.6%。

表 2 各类型 CTD-PAH 患者的基线人口学资料和临床特征比较 ($n, \%, \bar{x} \pm s$)

项目	SLE-PAH ($n=36$)	SSc-PAH ($n=24$)	pSS-PAH ($n=21$)	χ^2/F 值	P 值
女性	35 (97.2)	21 (87.5)	21 (100.0)	4.372	0.112
年龄/岁	34.0 ± 8.5	42.9 ± 11.5	39.4 ± 9.7	6.243	0.003
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	22.08 ± 2.97	22.26 ± 4.18	23.51 ± 3.09	1.260	0.289
CTD 病程/月	84.43 ± 25.31	89.85 ± 29.10	81.46 ± 30.54	0.539	0.587
PAH 病程/月	23.19 ± 7.05	25.41 ± 9.26	26.77 ± 9.84	1.274	0.287
超声心动图指标					
RAP/mmHg	4.05 ± 1.69	5.72 ± 1.73	7.48 ± 2.16	23.627	0.000
心包积液	17 (47.2)	9 (37.5)	7 (33.3)	1.208	0.547
mPAP/mmHg	46.83 ± 11.29	43.07 ± 9.82	51.36 ± 10.70	3.353	0.040
CI ($\text{L} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)	2.65 ± 0.89	2.52 ± 0.78	2.46 ± 0.72	0.402	0.669
合并轻度 ILD	11 (30.6)	16 (66.7)	5 (23.8)	10.780	0.005
6MWD/m	382.35 ± 96.08	334.52 ± 81.62	377.95 ± 85.47	2.284	0.109
RDW-CV/%	14.29 ± 1.85	15.10 ± 3.16	14.94 ± 4.03	0.643	0.529
抗 SSA 抗体阳性	20 (55.6)	9 (37.5)	19 (90.5)	13.388	0.001
抗 SSB 抗体阳性	6 (16.7)	3 (12.5)	7 (33.3)	3.456	0.178
抗 U1RNP 抗体阳性	24 (66.7)	13 (54.2)	4 (19.0)	12.204	0.002
UA ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	373.84 ± 115.92	416.28 ± 105.31	382.70 ± 124.17	1.018	0.366
WHO 心功能分级				0.222	0.895
I~II 级	17 (47.2)	10 (41.7)	10 (47.6)		
III~IV 级	19 (52.8)	14 (58.3)	11 (52.4)		
合并雷诺现象	23 (63.9)	23 (95.8)	11 (52.4)	11.448	0.003
NT-proBNP ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	1794.96 ± 502.71	2070.74 ± 425.83	1981.77 ± 574.16	2.361	0.101
ET-1 ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.58 ± 0.17	0.69 ± 0.25	0.62 ± 0.20	2.094	0.130

表 3 CTD-PAH 患者生存预后影响因素的 Cox 回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
女性	0.546 (0.142~2.256)	0.379	—	—
年龄每增加 10 岁	1.473 (0.851~1.874)	0.162	—	—
CTD 类型(以 SSc-PAH 作对照)				
SLE	3.896 (1.514~10.023)	0.005	3.728 (1.453~8.762)	0.008
pSS	1.683 (0.682~4.155)	0.259	—	—
RAP>8 mmHg	1.627 (0.742~3.831)	0.296	—	—
合并心包积液	1.409 (0.763~2.695)	0.308	—	—
mPAP 每增加 10 mmHg	1.240 (0.927~1.538)	0.256	—	—
CI<2.0 L/(mL·m ²)	0.493 (0.288~0.839)	0.010	0.430 (0.257~0.818)	0.321
合并轻度 ILD	1.969 (1.038~3.592)	0.021	1.326 (0.857~3.071)	0.269
6MWD<440 m	5.702 (1.645~19.762)	0.006	5.629 (1.603~19.154)	0.005
RDW-CV>15.0%	2.831 (1.103~7.268)	0.031	2.785 (1.097~7.128)	0.043
抗 U1RNP 抗体阳性	0.842 (0.517~1.350)	0.398	—	—
合并 HUA	4.139 (1.370~12.511)	0.012	3.978 (1.297~12.168)	0.019
WHO 心功能分级为Ⅲ~Ⅳ级	2.067 (1.204~3.481)	0.025	1.295 (0.893~2.172)	0.407
合并雷诺现象	2.472 (1.189~3.746)	0.037	1.468 (0.782~2.585)	0.388
NT-proBNP>1 400 ng/L	2.964 (1.272~6.875)	0.011	1.593 (0.926~3.137)	0.095
ET-1>0.55 ng/L	3.235 (1.178~8.883)	0.023	3.186 (1.159~8.630)	0.031

注: “—” 为此处无数据; RAP、CI、6MWD 和 NT-proBNP 分界值的选定参照邝土光等^[11]的研究; 以正常范围上限值 15.0% 为 RDW-CV 的分界值; 以 81 例患者确诊时血清 ET-1 水平的中位数 0.55 ng/L 为临界值

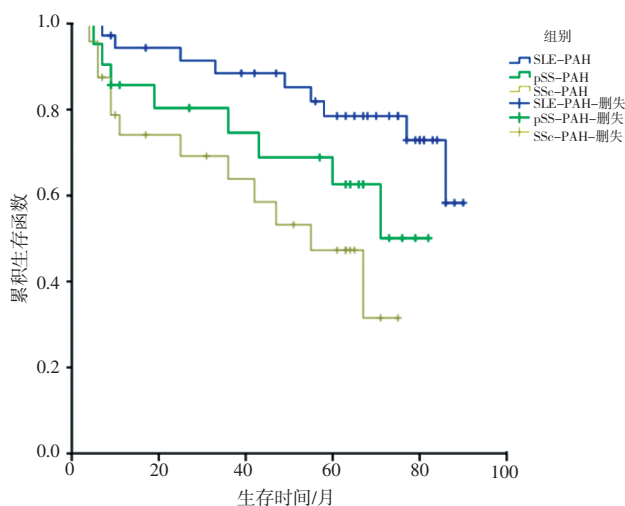


图 1 SLE-PAH、SSc-PAH 和 pSS-PAH 患者的总体生存曲线

3 讨论

CTD-PAH 是风湿免疫病领域的疑难重症, 其临床表现隐匿, 早期诊断困难, 尽管目前治疗手段已极大改进, 但治疗效果仍有待进一步提高。PAH 依然是 CTD 严重不良预后因素之一^[12]。CTD-PAH 发生机制与其他类别 PAH 不同, 可能包括①肺血管

管腔狭窄及肺血管炎症、内膜增生; ②肺间质病变导致肺毛细血管床面积减小; ③肺血管痉挛(雷诺现象), 肺小血管舒张、收缩因子失衡; ④肺动脉血栓形成。CTD-PAH 发生除疾病本身, 可能还伴肺间质病变、抗磷脂抗体综合征和肺动脉型大动脉炎^[13]。目前对 CTD-PAH 的诊治主要借鉴 2015 年 ESC/ERS PAH 指南^[14], 但 CTD-PAH 诊治应有其自身特点。本研究中 81 例 CTD-PAH 患者以女性居多, 占 95.1%; SLE-PAH 是最常见的 CTD-PAH, 占 44.4%, 其次是 SSc-PAH (29.6%)、pSS-PAH (25.9%); SLE-PAH 的发病年龄最早, 其次为 pSS-PAH, 最晚为 SSc-PAH; 与 SSc-PAH 患者相比, SLE-PAH 患者女性居多, 合并轻度 ILD 者较少, 较少出现雷诺现象; 同时与 pSS-PAH 患者对比, SLE-PAH 患者合并心包积液者居多, 较少患者能检测出抗 SSA、SSB 抗体, 但较多患者检测出抗 U1RNP 抗体。pSS-PAH 患者的血流动力学状态均较 SLE-PAH、SSc-PAH 患者差, 如 RAP、mPAP 值均明显更高, 而 CI 值明显更低。究其原因, 可能与多数 pSS-PAH 患者的典型症状不突出, 只有隐匿和非特异性的症状, 如口干和眼干等, 直到 PAH 相关症状明显时患者才选择就医, 故在临床上见到的 pSS-PAH 患者病情多已进入中

晚期。因此,笔者强调在临床上应重视对 pSS 患者进行 PAH 筛查,以便 pSS-PAH 患者能从早期诊治中获益。

与其他 PAH 相比,CTD-PAH 的发病机制复杂、病死率高、预后差^[15]。Kang KY 等^[16]研究指出,韩国 CTD-PAH 患者 1、3 年总体生存率分别为 90.7% 和 87.3%。这与本研究所观察到的 CTD-PAH 患者的总体生存率大致相当。Sung YK 等^[17]报道发现,CTD-PAH 患者的 1、3 年总体生存率依次约为 81% 和 52%。这低于本研究的总体生存率,产生这种差异的主要原因可能是 CTD-PAH 患者中各类型所占比例不同。同时本研究发现,SLE-PAH 患者的生存预后优于其他类型 CTD-PAH 患者,尤其是 SSc-PAH 患者(此类患者的死亡风险是 SLE-PAH 患者的 3.728 倍)。其中 SLE-PAH 患者的 1、3 和 5 年总体生存率分别为 94.4%、88.5% 和 78.5%,而 SSc-PAH 患者依次为 74.1%、63.9% 和 47.3%,这与 Zhao JL 等^[18]单中心前瞻性队列研究结果相当。另外,在巴西进行的单一队列研究显示,SSc-PAH 患者的 1、3、5 年总体生存率分别为 86.7%、58.7% 和 40.2%^[19]。分析原因可能与 SLE-PAH 患者年龄小,CTD-PAH 病程短有关;此外还与 SLE-PAH 和 SSc-PAH 在发病机制上存在差异有关。由于炎症和免疫功能失调在 SLE-PAH 发病中起重要作用,该病的主要病理特点是中小血管因抗体直接侵袭或免疫复合物沉积而出现的小血管炎,而 SSc-PAH 是以受累组织广泛的胶原增生、血管病变或纤维化为主要特点,故 SLE-PAH 患者对糖皮质激素和免疫抑制剂的治疗反应更佳^[20]。鉴于 CTD-PAH 患者的总体预后较差,早期诊断、定期评估病情对此类患者有长期益处,不过临床上尚缺乏早期提示患者病情和预后的敏感标志物。

近些年国内外有不少研究致力于寻找有效预测 CTD-PAH 患者病情和预后的早期敏感指标,包括 6MWD 及相关实验室指标(包括 RDW-CV、血 UA、ET-1 等)^[21-22]。6MWD 可评估 CTD-PAH 患者的活动耐力,具有重要的预测预后价值。2015 年 ESC/ERS PAH 指南^[14]指出,6MWD<165 m 提示死亡风险提高,6MWD≥440 m 提示预后较好。RDW-CV 是反映外周血细胞异质性的一个指标,其正常值上限为 15%。RDW-CV 水平能反映机体潜在的炎症状态,可能与肝肾功能不全、营养缺陷等慢性病理生理改变有关。既往研究显示,RDW-CV 水平与心力衰竭、PAH 等疾病患者的预后相关^[23-24]。RDW-CV 的优势

在于检测的变异性较小、属于常规检测项目(花费较少)、能同时覆盖心血管因素和非心血管因素导致的死亡。Hui M 等^[22]研究发现,RDW-CV>15% 的 pSS-PAH 患者死亡风险是 RDW-CV≤15% 者的 1.786 倍(95%CI=1.137~2.803)。血 UA 是体内嘌呤代谢的氧化产物,其在 CTD-PAH 的发病机制中起一定作用,可能与组织缺血/缺氧和肺血管重构有关。CTD-PAH 患者血 UA 含量升高很常见,血 UA 浓度与 CTD-PAH 患者预后相关,血清 UA 水平升高者病死率增加^[25]。ET-1 是一种主要由内皮细胞分泌的内源性多肽,具有强烈的缩血管作用。PAH 时由于血管机械剪切力、继发的右室肥大与扩张、血管损伤等病理因素均可刺激 ET-1 的过度分泌,而 ET-1 的异常分泌又能通过促进血管壁的重塑等方式,继而加速 PAH 的进程,且血清 ET-1 水平与 PAH 患者病情严重程度呈正相关^[26]。本研究显示,与 CTD-PAH 存活者相比,死亡者 6MWD 明显较短、RDW-CV 明显较高、血清 UA 和 ET-1 浓度均明显较高;其中 6MWD<440 m 的 CTD-PAH 患者死亡风险是 6MWD≥440 m 患者的 5.629 倍、RDW-CV>15.0% 的 CTD-PAH 患者死亡风险是 RDW-CV≤15% 患者的 2.785 倍、合并 HUA 的 CTD-PAH 患者死亡风险是未合并 HUA 患者的 3.978 倍、血清 ET-1 浓度>0.55 ng/L 的 CTD-PAH 患者死亡风险是血清 ET-1 浓度≤0.55 ng/L 患者的 3.186 倍。针对这些影响 CTD-PAH 患者预后的独立危险因素,临床上应尽可能采取有效的防治措施进行干预,以期改善患者的预后。

综上所述,CTD-PAH 患者以女性居多,主要临床表现为雷诺现象,过半数的患者抗 U1RNP 抗体阳性,SLE-PAH 是最常见的 CTD-PAH,SSc-PAH 患者的预后最差。CTD 类型、6MWD<440 m、RDW-CV>15.0%、合并 HUA 和血清 ET-1 水平>0.55 ng/L 是 CTD-PAH 患者不良预后的独立危险因素。本研究为 CTD-PAH 的早期诊断、预后评估和生物标志物的鉴定提供了一定的研究依据。但本研究样本量有限,不具备较好的代表性,数据结果可能存在一定选择偏倚和测量偏倚,故仍需设计多中心、大样本量的研究进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Schwarz EI, Ulrich S. Pulmonary hypertension in connective tissue disease[J]. Z Rheumatol, 2018, 77(3): 219-230.

- [2] Hernández-Oropeza JL, Rodríguez-Reyna TS, Carrillo-Pérez DL, et al. Pulmonary vasoreactivity and phenotypes in pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases[J]. *Rev Invest Clin*, 2018, 70(2): 82–87.
- [3] Hao YJ, Jiang X, Zhou W, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients[J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(4): 963–972.
- [4] 王吉波, 王丽芹. 结缔组织病相关性肺动脉高压诊治策略的探讨[J]. *中华风湿病学杂志*, 2017, 21(9): 577–579.
- Wang JB, Wang LQ. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension associated with connective tissue disease[J]. *Chin J Rheumatology*, 2017, 21(9): 577–579.
- [5] 王雪芳, 余洁, 谢萍. 肺动脉高压的生物标志物[J]. *国际心血管病杂志*, 2020, 47(1): 9–13.
- Wang XF, Yu J, Xie P. Biomarkers in pulmonary arterial hypertension[J]. *Int J Cardiovasc Dis*, 2020, 47(1): 9–13.
- [6] Maria MA, Bössone E, Salzano A, et al. Biomarkers in pulmonary hypertension[J]. *Heart Fail Clin*, 2018, 14(3): 393–402.
- [7] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(5): 342–346.
- Chinese Society of Rheumatology. Guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus[J]. *Chin J Rheumatol*, 2010, 14(5): 342–346.
- [8] 中华医学会风湿病学分会. 系统性硬化病诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15(4): 256–259.
- Chinese Society of Rheumatology. Guidelines for the diagnosis and treatment of systemic sclerosis[J]. *Chin J Rheumatol*, 2011, 15(4): 256–259.
- [9] 中华医学会风湿病学分会. 干燥综合征诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(11): 766–768.
- Chinese Society of Rheumatology. Guidelines for diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome[J]. *Chin J Rheumatol*, 2010, 14(11): 766–768.
- [10] Galiè N, Hoyer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension; the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(20): 2493–2537.
- [11] 卞士光, 张云霞, 周霞, 等. ESC/ERS《肺动脉高压诊断和治疗指南》解读之功能评价与危险分层[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(22): 1790–1792.
- Kuang TG, Zhang YX, Zhou X, et al. Functional evaluation and risk stratification of ESC/ERS guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Natl Med J China*, 2016, 96(22): 1790–1792.
- [12] Cavagna L, Codullo V, Ghio S, et al. Undiagnosed connective tissue diseases: high prevalence in pulmonary arterial hypertension patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(39): e4827.
- [13] 景驰, 吴炳祥. 结缔组织病相关肺动脉高压的诊断与治疗现状[J]. *心血管康复医学杂志*, 2019, 28(3): 369–372.
- Jing C, Wu BX. Current condition of diagnosis and treatment of connective tissue disease-related pulmonary artery hypertension[J]. *Chin J Cardiovasc Rehabil Med*, 2019, 28(3): 369–372.
- [14] Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension; the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for heart and Lung Transplantation (ISHLT)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(1): 67–119.
- [15] Kato M, Atsumi T. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases; a review focusing on distinctive clinical aspects[J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(2): e12876.
- [16] Kang KY, Jeon CH, Choi SJ, et al. Survival and prognostic factors in patients with connective tissue disease-associated pulmonary hypertension diagnosed by echocardiography: results from a Korean nationwide registry[J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(9): 1227–1236.
- [17] Sung YK, Chung L. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2015, 41(2): 295–313.
- [18] Zhao JL, Wang Q, Liu YT, et al. Clinical characteristics and survival of pulmonary arterial hypertension associated with three major connective tissue diseases: a cohort study in China[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 236: 432–437.
- [19] Assad APL, Oleas FG, Alves JL, et al. Survival of connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36 Suppl 113(4): 186.
- [20] 汪汉. 结缔组织疾病相关肺动脉高压的比较[J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(6): 700–703.
- Wang H. Comparison of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Adv Cardiovasc Dis*, 2017, 38(6): 700–703.
- [21] 莫红楠. 结缔组织病相关肺动脉高压的生物标记物研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2012.
- Mo HN. Potential biomarkers for detecting pulmonary arterial hypertension[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2012.
- [22] Hui M, Zhao JL, Tian Z, et al. Red blood cell distribution width as a potential predictor of survival of pulmonary arterial hypertension associated with primary Sjögren's syndrome: a retrospective cohort study[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(2): 477–485.
- [23] Lippi G, Turcato G, Cervellin G, et al. Red blood cell distribution width in heart failure: a narrative review[J]. *World J Cardiol*, 2018, 10(2): 6–14.
- [24] 姜祥宁, 邓小梅, 田瑞雪, 等. 尿酸水平和红细胞分布宽度与肺动脉高压病情和预后的相关性[J]. *现代仪器与医疗*, 2018, 24(3): 54–55, 58.
- Jiang XN, Deng XM, Tian RX, et al. Correlation between serum uric acid level and red blood cell distribution width and the condition and prognosis of pulmonary hypertension[J]. *Mod Instrum Med Treat*, 2018, 24(3): 54–55, 58.
- [25] 张雪梅, 郑晓, 郑桂敏, 等. 结缔组织病相关肺动脉高压患者临床特点比较[J]. *河北医药*, 2019, 41(2): 178–181.
- Zhang XM, Zheng X, Zheng GM, et al. Clinical characteristics of patients with connective tissue disease complicated by pulmonary arterial hypertension[J]. *Hebei Med J*, 2019, 41(2): 178–181.
- [26] 周荣. 肺动脉高压临床分析[D]. 北京: 北京协和医学院与中国医学科学院, 2017.
- Zhou R. Clinical analysis of pulmonary hypertension[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2017.