

文章编号 1006-8147(2020)01-0032-03

论著

## 结缔组织病相关动脉性肺动脉高压临床特点分析

王慧<sup>1</sup>, 张娜<sup>1</sup>, 赵音<sup>1</sup>, 杨振文<sup>2</sup>, 曹洁<sup>3</sup>, 董丽霞<sup>3</sup>, 魏蔚<sup>1</sup>

(天津医科大学总医院 1.风湿免疫科;2.心脏科;3.呼吸科,天津 300052)

**摘要** 目的:分析结缔组织病相关动脉性肺动脉高压(CTD-PAH)患者的临床特点,提高对疾病的认识。方法:回顾性总结经右心导管(RHC)确诊的70例CTD-PAH患者的临床资料,分析其特征。结果:患者均为女性,平均年龄(43.8±13.9)岁,最常见的PAH症状为活动后气短、乏力。33例(47.1%)有雷诺现象。常见的基础疾病为系统性红斑狼疮(SLE,48.6%)及原发性干燥综合征(pSS,20%)。抗SSA抗体阳性率(54.9%)较高。69例(98.6%)超声心动图结果提示可能存在肺动脉高压(PH),38例(54.9%)有心包积液。患者1年及3年的生存率为96%和93%。结论:多种CTD可继发PAH,以SLE及pSS多见。雷诺现象、抗SSA抗体及心包积液可能是CTD-PAH发病的危险因素。超声心动图是筛查CTD-PAH的有效检查。激素及免疫抑制剂治疗可能对于改善病情有积极作用。

**关键词** 结缔组织病;动脉性肺动脉高压;右心导管;超声心动图

中图分类号 R593.2

文献标志码 A

## Clinical features of connective tissue disease associated Pulmonary artery hypertension

WANG Hui<sup>1</sup>, ZHANG Na<sup>1</sup>, ZHAO Yin<sup>1</sup>, YANG Zhen-wen<sup>2</sup>, CAO Jie<sup>3</sup>, DONG Li-xia<sup>3</sup>, WEI Wei<sup>1</sup>

(1.Department of Rheumatology and Immunology, 2. Department of Cardiology, 3.Department of Respiration, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

**Abstract Objective:** To analyze the characteristics of patients with Connective tissue disease associated Pulmonary artery hypertension (CTD-PAH) patients for improving understanding of the disease. **Methods:** The 70 CTD-PAH patients diagnosed by right heart catheterization(RHC) were analyzed retrospectively. **Results:** All patients were female, age was (43.8±13.9)years. The common symptoms of PAH were dyspnea and fatigue. The rate of Raynaud's phenomenon was 47.1%. The main underlying disease were systemic lupus erythematosus (48.6%) and primary Sjogren's syndrome (20%). The positive rate of anti-SSA antibody was 54.9%. The 98.6% of the echocardiographic results suggested there may be the pulmonary hypertension. The 1-year and 3-year survival rates were 96% and 93%. **Conclusion:** Pulmonary artery hypertension can occur in many connective tissue diseases, SLE and pSS are common. Raynaud's phenomenon, anti-SSA antibody and pericardial effusion may be risk factors of CTD-PAH. Echocardiography contributes to the screening of CTD-PAH. Glucocorticoid and immunosuppressive therapy may have a positive effect on improving the disease.

**Key words** connective tissue disease; pulmonary artery hypertension; right heart catheterization; echocardiography

结缔组织病(connective tissue disease, CTD)是一类以多系统受累为主要临床特征的自身免疫性疾病,动脉性肺动脉高压(pulmonary artery hypertension, PAH)是其较为少见的并发症,但却是严重的、致死性的并发症之一<sup>[1-2]</sup>,早期诊断、定期评估病情,可望为其带来长期益处。本文回顾性分析70例经右心导管(right heart catheterization, RHC)确诊的结缔组织病相关动脉性肺动脉高压(connective tissue disease-pulmonary artery hypertension, CTD-PAH)患者的临床资料,包括患者一般情况、临床表现、检查结果、治疗方案及随访数据,提高临床医生对本病的认识。

## 1 资料与方法

1.1 资料 回顾性收集天津医科大学总医院2008年10月-2017年11月经RHC确诊的70例CTD-PAH患者的临床资料。

作者简介 王慧(1990-),女,住院医师,硕士,研究方向:风湿病;通信作者:魏蔚, E-mail: tjweiwei@163.com。

1.2 诊断标准 各CTD符合相应的疾病分类标准;PAH诊断标准:海平面、静息状态下,RHC测得平均肺动脉压(mPAP)≥25 mmHg,肺动脉楔压(PAWP)≤15 mmHg,肺血管阻力(PVR)>3 wood单位<sup>[3]</sup>。超声心动图诊断肺动脉高压(Pulmonary hypertension, PH)标准<sup>[4]</sup>:PH高度可能:肺动脉收缩压(PASP)>50 mmHg,有或没有其他提示PH的征象(如:肺动脉瓣反流速度的增加、右心腔内径增大、室间隔形状和运动异常、右心室壁厚度增加、主肺动脉扩张和右心射血时间的短暂加速);PH可能:PASP≤36 mmHg,有其他提示PH的征象,或PASP 37~50 mmHg,有或没有其他提示PH的征象;排除PH:PASP≤36 mmHg,没有提示PH征象。排除标准:排除特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary artery hypertension)、先天性心脏病、缺氧性肺疾病、左心疾病、慢性血栓栓塞性肺疾病等其他疾病引起的PH。

1.3 统计学方法 采用SPSS 21.0软件进行分析,

对于正态分布及接近正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,对于显著偏态分布的资料以中位数(M)表示,生存率分析采用寿命表法。

## 2 结果

2.1 一般资料 70例CTD-PAH均为女性,确诊年龄(20~74)岁,平均(43.8±13.9)岁,确诊PAH时CTD病程为(0~30)年,平均(7±7.8)年(表1)。引起PAH的基础疾病分别为系统性红斑狼疮(SLE)34例(48.6%)、原发性干燥综合征(pSS)14例(20.0%)、未分化结缔组织病(UCTD)7例(10.0%)、

系统性硬化症(SSc)6例(8.6%)、混合性结缔组织病(MCTD)5例(7.1%)、皮肌炎(DM)4例(5.7%)。PAH首发临床症状分别为活动后气短60例(85.7%),乏力26例(37.1%),咳嗽5例(7.1%),胸痛5例(7.1%),心悸5例(7.1%),晕厥3例(4.3%)。雷诺现象33例(47.1%)。

2.2 自身抗体情况 自身抗体阳性率从高到低分别为抗核抗体100%,抗SSA抗体65.7%(44/67),抗nRNP抗体42.0%(29/69),抗SSB抗体31.3%(21/67)和抗着丝点抗体6.5%(3/46)。

表1 CTD一般情况

Tab 1 CTD baseline characteristics

	SLE	pSS	SSc	MCTD	DM	uCTD
确诊PAH年龄(岁,中位数)	38.5	54	55	59	38	40
确诊PAH时CTD病程(年,中位数)	5	2	9	3	1.5	4

2.3 右心导管检查与超声心动图结果 RHC结果:mPAP为(48.6±13.1)mmHg,平均右心房压力(mRAP)为(6.0±3.7)mmHg,心指数(CI)为(2.6±1.0)L/min/m<sup>2</sup>,PVR为(14.8±7.4)wood单位。

所有患者于RHC检查前1周内查超声心动图,超声心动图测得PASP为(83.4±24.1)mmHg,右心房横径(RAD)为(46.3±7.6)mm,右心室横径(RVD)为(40.2±7.2)mm,心包积液38例(54.9%)。根据2015年《肺动脉高压诊断和治疗指南》,超声心动图结果符合PH高度可能56例(90.3%),PH中度可能5例(8.1%),1例(1.6%)符合PH的排除标准。

2.4 治疗及随访 CTD治疗:65例(92.9%)服用糖皮质激素,58例(82.9%)服用免疫抑制剂。PAH治疗:患者住院期间均给予强心、利尿、吸氧等一般及支持治疗;56例(80%)服用PAH靶向药物治疗,其中11例(15.7%)联合2种PAH靶向药物治疗。

截至2017年12月,对患者生存情况进行随访,平均随访时间(3.6±2.5)年,9例失访,8例患者死亡(11.4%),其中5例SLE-PAH(1例脑出血,2例心源性猝死,2例死亡原因不明),2例SSc-PAH(1例心源性猝死,1例消化道出血),1例MCTD-PAH(右心功能衰竭)。经寿命表法分析患者1年和3年生存率分别为96%和93%。

## 3 讨论

PAH属于PH的第一大类,以肺血管“丛样”改变为特征性病变<sup>[4]</sup>,肺动脉病变引起肺血管阻力升高,右心负荷增加,从而引起一系列右心功能下降的临床表现,重者可出现右心功能衰竭以致死亡。临床实践中以IPAH、先天性心脏病相关动脉性肺动脉高压(congenital heart disease-pulmonary artery

hypertension,CHD-PAH)及CTD-PAH最为常见,PAH已成为CTD患者疾病加重,死亡的重要原因之一,受到了越来越多临床医生的关注。研究报道IPAH及CHD-PAH以女性患者更常见,男女性别比例约为1:2~2.5,而CTD-PAH发病的性别差异更为明显<sup>[5]</sup>,本组数据全部为女性患者,这可能是因为女性CTD患病率远高于男性。PAH的临床症状无特异性,以右心功能衰竭的表现为主,如活动后胸闷、乏力等,部分患者可以出现咳嗽、胸痛及晕厥等。对于CTD患者来说,PAH可以是其首发,甚至是唯一的疾病表现。本组资料中2例患者于明确CTD诊断30年后出现活动气短表现,未能引起足够的重视,就诊时已处于疾病重症阶段。8例患者因“活动后气短”首诊于心脏科或呼吸科,于诊断过程中发现患者同时有多种血清自身抗体,伴或不伴其他系统损害,经多学科讨论病情后得以明确诊断。各CTD-PAH的发病特点不一,SSc-PAH好发于中老年女性,PAH多发生于SSc病程的第10年<sup>[6]</sup>,SLE-PAH好发于青中年女性,常在SLE病程的第5年出现PAH<sup>[7]</sup>,本研究结果与文献报道一致。CTD-PAH的早期诊断需要不同专科的临床医师提高对该病的警觉性,女性PAH患者要注意筛查CTD,CTD患者出现心肺症状需警惕继发PAH。

国内外研究报道不同的CTD继发PAH的危险因素不完全一致,但存在一些相似结论,例如雷诺现象,该症状是CTD常见的临床表现之一,有学者认为肢端雷诺现象常提示存在内脏的雷诺现象,肺血管反复痉挛收缩导致肺组织缺氧损伤是PAH的发病机制之一<sup>[8]</sup>。本组资料中近半数患者有雷诺现象,支持该假说。越来越多的临床研究结果显示自

身抗体可能参与了CTD-PAH的发病过程,如抗SSA抗体、抗U1-RNP抗体等<sup>[7]</sup>,本研究中最常见的自身抗体为抗SSA抗体,文献报道抗SSA/Ro52抗体可以通过诱导内源性I型干扰素的产生、诱导白细胞介素-6的产生及影响NF- $\kappa$ B信号通路的活化造成体内多种炎症因子过量表达引起肺血管内皮细胞损伤、平滑肌细胞增殖,最终导致PAH<sup>[9]</sup>,上述理论需更多的基础及临床研究进一步论证。心包积液是PAH的常见临床表现之一,其既可以是CTD免疫炎症反应活跃的表现,亦可能是PAH引起的右心功能衰竭的症状。有临床研究报道心包积液是CTD继发PAH的危险因素<sup>[7,10-11]</sup>,本组患者心包积液的发生率为54.9%,而文献报道中IPAH合并心包积液的概率为21%<sup>[12]</sup>,故推测心包积液可能是CTD-PAH的发病危险因素之一。

RHC是诊断PAH的金标准,PVR、mRAP及CI反映右心血流动力状态及右心功能情况,是评估PAH病情及预后的重要指标,但该检查有创、重复性差、价格高,在临床诊疗中应用受限,寻求简单、无创、可信的指标来诊断及评估PAH病情仍是目前临床研究的重要方向。超声心动图是筛查、监测PH常用且有效的检查方法。根据2015年《肺动脉高压诊治指南》的标准,本研究绝大多数超声心动图结果提示PH高度可能,与最终诊断一致。1例结果符合PH排除标准表现,但该患者持续存在活动后气短,最终行RHC明确PAH诊断。上述情况表明超声心动图可作为CTD-PAH的有效筛查工具,但同时也存在漏诊可能。

CTD-PAH往往因为早期诊断困难,合并PAH以外的脏器系统受累,治疗效果差,预后不良<sup>[13]</sup>,且循证医学发现CTD-PAH及IPAH患者在应用PAH靶向药物治疗后,前者在改善右心功能方面临床获益更小<sup>[14]</sup>,提示笔者单用PAH靶向药物治疗可能并不能最大程度地改善CTD-PAH患者病情。PH指南建议疾病相关性PAH要积极的治疗原发病<sup>[4]</sup>,我国的SLE-PAH诊治共识也提出“双重达标”的治疗理念<sup>[15]</sup>。本研究大多数患者在明确诊断后即开始接受激素、免疫抑制剂及PAH靶向药物治疗,可能为本组患者生存率稍高于文献报道<sup>[16]</sup>的原因之一。此外,本组病例中以SLE-PAH患者为主,SSc-PAH患者较少,有研究报道SLE-PAH接受免疫抑制剂治疗后可以获得临床缓解,SSc-PAH对免疫抑制剂治疗反应差<sup>[17]</sup>,推测不同的CTD发生PAH的主要病理机制不尽相同,从而影响疗效及预后,这需要更多临床研究数据证实。

#### 参考文献:

- [1] Steen V D, Medsger T A. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(7):940
- [2] Fei Y Y, Shi X C, Gan F Y, et al. Death causes and pathogens analysis of systemic lupus erythematosus during the past 26 years[J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(1):57
- [3] Hoeper M M, Bogaard H J, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(25, S):D42
- [4] Galie N, Humbert M, Vachiery J L, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(4):903
- [5] 陈果, 何建国, 柳志红, 等. 不同类型肺动脉高压患者的血流动力学比较分析[J]. *中国循环杂志*, 2013, 28(4):168
- [6] Hachulla E, Launay D, Mouthon L, et al. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis [J]. *Chest*, 2009, 136(5):1211
- [7] Huang C, Li M T, Liu Y T, et al. Baseline characteristics and risk factors of pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(10):e2761
- [8] 张烜, 张奉春, 董怡. 结缔组织病中肺动脉高压临床特点分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 1999, 3(1):5
- [9] 李晓娣, 张缪佳. 抗SSA/Ro52抗体参与结缔组织疾病相关肺动脉高压发生发展的机制[J]. *医学临床研究*, 2019, 36(1):106
- [10] Zhang N, Zhao Y, Wang H, et al. Characteristics and risk factors for pulmonary arterial hypertension associated with primary Sjögren's syndrome: 15 new cases from a single center[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(9):1775
- [11] Zhang N, Li M T, Qian J Y, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus based on a CSTAR-PAH study: Baseline characteristics and risk factors[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(5):921
- [12] Fenstad E R, Le R J, Sinak L J, et al. Pericardial effusions in pulmonary arterial hypertension characteristics, prognosis, and role of drainage[J]. *Chest*, 2013, 144(5):1530
- [13] Chung L, Liu J L, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue Disease-Associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL identifying systemic sclerosis as a unique phenotype[J]. *Chest*, 2010, 138(6):1383
- [14] Rhee R L, Gabler N B, Sangani S, et al. Comparison of treatment response in idiopathic and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(9):1111
- [15] 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]. *中华内科杂志*, 2015, 54(1):81
- [16] Hao Y J, Jiang X, Zhou W, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients[J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(4):963
- [17] Jais X, Launay D, Yaici A, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(2):521