

文章编号 1006-8147(2020)04-0346-04

论 著

结缔组织病相关肺动脉高压合并心包积液患者临床特点分析

王慧¹, 张娜¹, 刘永玉², 吴秀华¹, 赵音¹, 杨振文³, 曹洁⁴, 董丽霞⁴, 魏蔚¹

(1.天津医科大学总医院风湿免疫科, 天津 300052; 2.天津医科大学教务处, 天津 300070; 3.天津医科大学总医院心脏科, 天津 300052; 4.天津医科大学总医院呼吸科, 天津 300052)

摘要 目的:探讨心包积液与结缔组织病相关肺动脉高压(CTD-PAH)病情的关系。方法:回顾性分析经右心导管检查诊断的61例CTD-PAH患者的临床资料,根据超声心动图结果分为有心包积液组($n=33$)和无心包积液组($n=28$),比较两组的年龄、世界卫生组织心功能分级(WHO Fc)、免疫及炎症指标、超声心动图及右心导管检查结果的差异。分析心包积液量与免疫炎症指标、心功能指标等的相关性。结果:61例患者男女比例为1:60,平均年龄(43.4 ± 14.6)岁。心包积液组较无心包积液组血尿酸[(402.8 ± 125.0) $\mu\text{mol/L}$ vs. (326.2 ± 103.4) $\mu\text{mol/L}$, $P < 0.05$]、N末端B型利钠肽原[(1345.5 ± 167.5) pg/mL vs. (326.4 ± 458.1) pg/mL , $P < 0.05$]、平均右心房压[(6.8 ± 4.1) mmHg vs. (4.9 ± 2.1) mmHg , $P < 0.05$]、右心室舒张末压[(10.6 ± 3.8) mmHg vs. (8.5 ± 3.6) mmHg , $P < 0.05$]、右心房舒张末期横径[(49.5 ± 6.4) mm vs. (41.8 ± 7.6) mm , $P < 0.05$]、右心室舒张末期横径[(43.0 ± 5.5) mm vs. (36.9 ± 8.2) mm , $P < 0.05$]及肺动脉收缩压[(89.5 ± 23.0) mmHg vs. (74.4 ± 23.6) mmHg , $P < 0.05$]更高。心包积液量与血尿酸、NT-proBNP、mRAP、RVEDP、RAD及RVD值呈正相关($r=0.31, 0.54, 0.28, 0.36, 0.40, 0.33$, 均 $P < 0.05$)。SLE病情活动的患者较病情相对缓解的患者出现心包积液的比例更高[($16/24$) vs. ($2/6$), $P=0.14$]。结论:心包积液是CTD-PAH患者常见的临床表现,可能与右心功能相关。

关键词 结缔组织病;肺动脉高压;右心导管;心包积液

中图分类号 R593.2

文献标志码 A

Clinical feature analysis of pericardial effusion in patients with connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension

WANG Hui¹, ZHANG Na¹, LIU Yong-yu², WU Xiu-hua¹, ZHAO Yin¹, YANG Zhen-wen³, CAO Jie⁴, DONG Li-xia⁴, WEI Wei¹

(1.Department of Rheumatology and Immunology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 2.Office of Academic Affairs, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 3.Department of Cardiology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 4.Department of Respiration, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract Objective: To investigate the relationship between pericardial effusion and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension(CTD-PAH). **Methods:** The clinical data of 61 patients with CTD-PAH diagnosed by right heart catheterization in the General Hospital of Tianjin Medical University from October 2008 to May 2016 were retrospectively analyzed. According to the results of echocardiography, these patients were divided into pericardial effusion group ($n=33$) and non-pericardial effusion group ($n=28$), and the age, WHO Fc, immune and inflammation indicators of the two groups were compared. Echocardiography and right heart catheterization results were compared. The correlation between the volume of pericardial effusion and the indexes of immune inflammation and cardiac function were analyzed. **Results:** The ratio of male to female in 61 patients was 1:60, with an average age of (43.4 ± 14.6) years. Pericardial effusion group had higher blood uric acid[(402.8 ± 125.0) $\mu\text{mol/L}$ vs. (326.2 ± 103.4) $\mu\text{mol/L}$, $P < 0.05$], N-terminal B-type natriuretic peptide[(1345.5 ± 167.5) pg/mL vs. (326.4 ± 458.1) pg/mL , $P < 0.05$], mean right atrial pressure[(6.8 ± 4.1) mmHg vs. (4.9 ± 2.1) mmHg , $P < 0.05$], right ventricular end-diastolic pressure[(10.6 ± 3.8) mmHg vs. (8.5 ± 3.6) mmHg , $P < 0.05$], right atrial end-diastolic transverse diameter[(49.5 ± 6.4) mm vs. (41.8 ± 7.6) mm , $P < 0.05$], right ventricle end-diastolic transverse diameter [(43.0 ± 5.5) mm vs. (36.9 ± 8.2) mm , $P < 0.05$] and systolic pulmonary artery pressure[(89.5 ± 23.0) mmHg vs. (74.4 ± 23.6) mmHg , $P < 0.05$] than those without pericardial effusion ($P < 0.05$). The degree of pericardial effusion was positively correlated with serum uric acid, N-terminal B-type natriuretic peptide, mean right atrial pressure, right ventricular end-diastolic pressure, right atrial end-diastolic transverse diameter and right ventricle end-diastolic transverse diameter($r=0.31, 0.54, 0.28, 0.36, 0.40, 0.33$, all $P < 0.05$). SLE patients with higher disease activity index were more likely to have pericardial effusions than patients with disease relative remission[($16/24$) vs. ($2/6$), $P=0.14$]. **Conclusion:** Pericardial effusion is a common clinical manifestation in patients with CTD-PAH and may be related to right heart function.

Key words connective tissue disease; pulmonary arterial hypertension; right heart catheterization; pericardial effusion

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: tjweimei2003@163.com。

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是以肺小动脉结构重建,肺血管阻力进行性增高,最终导致患者右心功能衰竭和死亡的一类疾病,结缔组织病(connective tissue disease, CTD)是引起疾病相关 PAH 的常见原因之一^[1]。心包积液既是 PAH 的常见临床表现,亦是 CTD 较为特异的症状之一,前者多认为与右心功能失代偿相关,提示患者病情重、预后差,是患者死亡的危险因素之一^[2];后者的发生机制是心包组织的免疫炎症过程,提示疾病病情活动^[3]。国内外研究显示,心包积液是反映 PAH 病情程度及提示预后的危险因素,但心包积液与结缔组织病相关肺动脉高压(connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension, CTD-PAH)的关系目前还不十分明确。本文通过比较 CTD-PAH 有心包积液与无心包积液患者的临床特点,分析心包积液量与右心功能指标及免疫炎症指标的相关性,探讨心包积液对于 CTD-PAH 患者的临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2008 年 6 月-2016 年 6 月于天津医科大学总医院风湿科及心脏科住院经右心导管检查诊断为 CTD-PAH 的 61 例患者,收集患者首次经右心导管确诊 PAH 时的一般情况和辅助检查结果,包括性别、年龄、世界卫生组织心功能分级(WHO Fc)、尿酸、N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白 G(IgG)、右心导管检查结果及超声心动图结果等。根据超声心动图结果将患者分为心包积液组($n=33$)及无心包积液组($n=28$),比较两组患者一般情况、实验室检查、超声心动图及右心导管检查结果差异。将心包积液量与免疫炎症指标、WHO Fc、尿酸、右心导管检查及超声心动图结果进行相关性分析。根据系统性红斑狼疮疾病活动度(SLEDAI-2000)将系统性红斑狼疮(SLE)患者分为两组,SLEDAI ≤ 4 分为疾病相对缓解组,SLEDAI >5 分为疾病活动组,比较两组 SLE 心包积液发生率的差异。

1.2 诊断标准 所有 CTD 均符合相应的美国风湿病学院或国际公认的风湿病分类标准,CTD 的诊断和疾病活动度的评价均由有经验的风湿科医生确定。SLE 患者均根据 SLEDAI-2000 进行疾病活动指数评价。PAH 诊断标准:海平面静息状态下,由右心导管测得平均肺动脉压力(mPAP) ≥ 25 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),肺动脉楔压(PAWP) ≤ 15 mmHg,肺血管阻力(PVR) ≥ 3 Wood units^[4]。心包积液量分级标准:超声心动图测得心包腔内液性暗区 <10 mm 为少量;液性暗区 10~20 mm 为中量;液性暗区 >20 mm

为大量^[5]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 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,两组间比较采用独立样本 t 检验。非正态分布的计量资料以中位数(四分位数),两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或(和)百分比表示,计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。两变量相关性分析采用 Spearman 秩相关性分析法, $P<0.05$ 为统计学有意义。

2 结果

2.1 一般情况 61 例患者女性 60 例(98.4%),男性 1 例(1.6%),平均年龄(43.4 ± 14.6)岁,基础疾病分别为 SLE 31 例(50.8%),原发性干燥综合征(pSS)12 例(19.7%),系统性硬化症(SSc)6 例(9.8%),混合性结缔组织病(MCTD)4 例(6.6%),特发性炎性肌病(IIM)4 例(6.6%),未分化结缔组织病(UCTD)3 例(4.9%),类风湿关节炎(RA)1 例(1.6%)。心包积液组 23 例少量心包积液,8 例中量心包积液,2 例大量心包积液。

2.2 心包积液组与无心包积液组的临床特点比较

2.2.1 一般情况及实验室检查 两组患者年龄、WHO Fc、IgG、CRP、ESR 差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。心包积液组较无心包积液组尿酸、NT-proBNP 更高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 CTD-PAH 患者无心包积液组与有心包积液组临床指标比较
Tab 1 Clinical features of the CTD-PAH patients with or without pericardial effusion

指标	无心包积液组 ($n=28$)	有心包积液组 ($n=33$)	P
年龄/岁	45.1 \pm 15.5	42.7 \pm 13.5	0.52
WHO Fc I-III/例	18	17	0.44
WHO Fc III-IV/例	10	16	
尿酸/(μ mmol/L)	326.2 \pm 103.4	402.8 \pm 125.0	0.02
NT-proBNP/(pg/mL)	326.4 \pm 458.1	1 345.5 \pm 1 167.5	0.02
IgG/(mg/dL)	2 396.8 \pm 1 047.0	2 037.3 \pm 764.0	0.16
CRP/(mg/dL)	0.79 \pm 1.24	1.09 \pm 1.44	0.46
ESR/(mm/h)	29.5 \pm 18.8	29.4 \pm 17.5	0.99
CI/[L/(min \cdot m ²)]	2.68 \pm 0.84	2.59 \pm 1.13	0.72
PVR/(Wood units)	13.3 \pm 6.0	15.9 \pm 6.6	0.13
mPAP/mmHg	44.3 \pm 13.0	50.6 \pm 12.2	0.06
mRAP/mmHg	4.9 \pm 2.1	6.8 \pm 4.1	0.03
RVEDP/mmHg	8.5 \pm 3.6	10.6 \pm 3.8	0.04
RAD/mm	41.8 \pm 7.6	49.5 \pm 6.4	<0.01
RVD/mm	36.9 \pm 8.2	43.0 \pm 5.5	<0.01
sPAP/mmHg	74.4 \pm 23.6	89.5 \pm 23.0	0.02

注:WHO Fc:世界卫生组织心功能分级;NT-proBNP:N 末端 B 型利钠肽原;IgG:免疫球蛋白 G;CRP:C 反应蛋白;ESR:血沉;mPAP:平均肺动脉压;PVR:肺血管阻力;CI:心脏指数;mRAP:平均右心房压;RVEDP:右心室舒张末期压力;RAD:右心房舒张末期横径;RVD:右心室舒张末期横径;sPAP:收缩期肺动脉压

2.2.2 右心导管检查指标 心包积液组较无心包积液组平均右心房压(mRAP)、右心室舒张末压(RVEDP)更高(均 $P<0.05$)。两组间 mPAP、心脏指数(CI)及 PVR 差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 1。

2.2.3 超声心动图指标 心包积液组较无心包积液组右心房舒张末期横径(RAD)、右心室舒张末期横径(RVD)增加,收缩期肺动脉压(sPAP)更高,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 1。

2.3 心包积液量与其他临床指标的相关性 心包积液量与血尿酸、NT-proBNP、mRAP、RVEDP、RAD 及 RVD 呈正相关(均 $P<0.05$),见表 2。

表 2 心包积液量与其他临床指标的相关性分析

Tab 2 The correlation of pericardial effusion volume with other clinical indicators

指标	心包积液量	
	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	-0.12	0.35
WHO Fc	0.24	0.06
血尿酸	0.31	0.02
NT-proBNP	0.54	<0.01
CRP	0.16	0.28
ESR	0.03	0.87
IgG	-0.16	0.27
mPAP	0.08	0.57
PVR	0.09	0.49
CI	0.01	0.96
mRAP	0.28	0.03
RVEDP	0.36	<0.01
RAD	0.40	<0.01
RVD	0.33	<0.01
sPAP	0.22	0.09

2.4 SLE-PAH 与心包积液 31 例 SLE-PAH 均为女性,平均年龄(38.2 ± 12.4)岁,20 例有心包积液(12 例少量心包积液,7 例中量心包积液,1 例大量心包积液)。与无心包积液的患者相比,SLE-PAH 心包积液的患者 IgG 降低[($2\ 508.9\pm 1\ 204.0$)mg/dL *vs.* ($1\ 801.7\pm 654.1$)mg/dL, $P=0.06$]、CRP 升高[(0.82 ± 0.59)mg/dL *vs.* (0.84 ± 0.90)mg/dL, $P=0.96$]、ESR 降低[(35.3 ± 25.2)mm/h *vs.* (23.1 ± 13.8)mm/h, $P=0.20$]。根据 SLEDAI 评分将 30 例 SLE 患者分为疾病相对缓解组和疾病活动组(1 例患者部分病例资料缺失,未能评估 SLEDAI),两组间有心包积液者的比例差异无统计学意义($P=0.14$),见表 3。

表 3 SLEDAI 对于 SLE 患者心包积液的影响

Tab 3 The effect of SLEDAI on pericardial effusion in SLE patients

	疾病相对缓解组($n=6$)	疾病活动组($n=24$)
无心包积液/例	4	6
有心包积液/例	2	18
<i>P</i>	0.14	

3 讨论

心包积液是 PAH 的常见临床表现之一,肺动脉压力升高导致右心房室壁张力增高,心脏血流通通过静脉及淋巴管流入右心房的重吸收途径受阻,从而出现心包积液^[6]。文献报道 PAH 心包积液的发生率约为 21%~29%,以少量心包积液多见^[7-9]。CTD-PAH 出现心包积液的概率约为 32.5%~46.0%^[7, 10-11]。本研究心包积液的发生率为 54.1%,稍高于文献报道结果。

临床研究发现虽然 PAH 的病变位于肺血管,但右心功能才是影响患者预后的主要因素^[12]。NT-proBNP 产生于心室内,在心室容量负荷和(或)压力负荷增加的情况下合成,在心脏壁受压时由心肌细胞释放^[4]。血尿酸是嘌呤的代谢产物,提示周围组织细胞缺氧,血液灌注不足,代谢受损,上述两个指标是评价 PAH 病情程度的重要血清学标志物^[13]。本研究发心包积液组 NT-proBNP 和血尿酸水平更高,升高程度与心包积液量呈正相关,提示心包积液与可能与 PAH 病情程度相关。右心导管检查测得的 mPAP、mRAP、RVEDP 及 CI 可以反映右心血流动力状态,对于评价 PAH 病情程度及远期预后有重要的临床意义^[12]。本研究心包积液组较无心包积液组 mPAP、mRAP、RVEDP 更高,心包积液量与 mRAP 和 RVEDP 呈正相关,但两组患者的 PVR 和 CI 无差异,提示心包积液可在一定程度上反映右心功能,是否增加样本量能获得更好的结果,需更多的临床数据进一步证实。超声心动图能够较为准确的评估 PAH 患者心脏结构及室壁运动情况,RA 及 RV 扩大提示右心功能失代偿^[6]。本组数据分析发现心包积液组右心扩大,心包积液量与右心大小相关。此外本研究还发现虽然心包积液组 sPAP 更高,但心包积液量与 sPAP 相关性分析无统计学意义,这可能是因为在右心功能较差或存在心肌受损的患者中,sPAP 并不能真实的反映右心功能的变化。

文献报道 CTD-PAH 较其他类型的 PAH 出现心包积液的概率更高,中至大量心包积液更常见,有浆膜炎较无浆膜炎的患者在接受积极的免疫抑制治疗后病情改善更明显^[14],推测心包积液可能是 CTD 疾病活动的表现。但本研究未能证实免疫炎症指标和疾病活动程度与心包积液相关、首先这可能是因为 CTD 发病机制复杂,不同的 CTD 发生 PAH 机制不同,更细致的临床分型研究可能会得出更有意义的结果。其次本组资料中多数患者在诊断 PAH 时已接受激素及免疫抑制剂治疗,血沉、CRP 及 IgG 等并不能有效反映患者免疫及炎症状态。再次本研

究进一步分析了SLE-PAH和心包积液的关系,发现心包积液组中SLE轻度及以上病情活动者比例存在升高趋势,但未能获得统计学意义,是否扩大样本量能够获得更有意义的临床研究结果,值得期待。

CTD-PAH的心包积液可能与右心功能下降相关,但不能除外原发病的参与。临床上在面对CTD-PAH合并心包积液的患者时,尤其是基础疾病为SLE的患者,需系统的评价原发病及PAH病情,给予原发病和PAH的治疗,旨求更好的改善患者的临床症状及远期预后。

参考文献:

- [1] Humbert M, Sitbon O, Simonneau G, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. N Engl J Med, 2004, 351(14): 1425
- [2] Benza R L, Miller D P, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL)[J]. Circulation, 2010, 122(2): 164
- [3] Zhao J, Bai W, Zhu P, et al. Chinese SLE treatment and research group (CSTAR) registry VII: prevalence and clinical significance of serositis in Chinese patients with systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2016, 25(6): 652
- [4] Galie N, Humbert M, Vachiery J L, 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 Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)[J]. Eur Heart J, 2016, 37(1): 67
- [5] Maisch B, Seferović P M, Ristić A D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology[J]. Eur Heart J, 2004, 25(7): 587
- [6] Raymond R J, Hinderliter A L, Willis P W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(7): 1214
- [7] Fenstad E, 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
- [8] Batal O, Dardari Z, Costabile C, et al. Prognostic value of pericardial effusion on serial echocardiograms in pulmonary arterial hypertension[J]. Echocardiography, 2015, 32(10): 1471
- [9] Honeycutt G R, Safdar Z. Pulmonary hypertension complicated by pericardial effusion: a single center experience[J]. Ther Adv Respir Dis, 2013, 7(3): 151
- [10] Zhang N, Li M, Qian J, 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
- [11] Zhao J, Wang Q, Liu Y, 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
- [12] Haddad F, Hunt S A, Rosenthal D N, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle [J]. Circulation, 2008, 117(11): 1436
- [13] Dimitroulas T, Giannakoulas G, Dimitroula H, et al. Significance of serum uric acid in pulmonary hypertension due to systemic sclerosis: a pilot study[J]. Rheumatol Int, 2011, 31(2): 263
- [14] 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): 1800081

(2019-11-27 收稿)

·读者·作者·编者·

《天津医科大学学报》对医学符号的使用说明

统计学符号不论用哪种字母,也不论大写或小写一律都用斜体。要注意区分拉丁字母和希腊字母。例如均数的符号是英文 \bar{x} ,卡方的符号是希腊字母 χ^2 ,自由度的符号是希腊文“v”,样本的相关系数是英文“r”。

化学元素及核素在医学写作时一般多采用符号,都是拉丁字母正体大写。离子态是在右上角用数字加“-”或“+”表示。例如 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 P^{3-} 等等,不采用 Ca^{++} 、 P^{--} 、 Al^{+3} 、 O^{-2} 表示。核素的核子素(质量数)应写在元素符号的左上角,例如 ^{131}I 、 ^{32}P 。表示激发状态的m写在右上角,例如: $^{99}\text{Tc}^m$ 、 $^{133}\text{In}^m$ 。在科技论文和专著中不应写核素的中文名称,即不能写成 131 碘、 133 钢 m 等。

近几年分子生物学发展很快,并已渗透到许多学科,大多数分子生物学名词术语的符号已有统一的确定形式,要对符号的来源及其内涵有深刻的了解,使用时不致发生错误,例如:RNA有rRNA(ribosomal RNA)、tRNA(transfer RNA)、mRNA(messenger RNA)3类。r、t、m是表示类型的符号应小写,RNA应大写。

本刊编辑部