

· 论 著 ·

结缔组织病伴发 56 例肺动脉高压的临床分析

余巍巍, 王昌明, 曾锦荣, 莫碧文

(桂林医学院附属医院呼吸内科, 广西桂林 541001)

摘要:目的 探讨结缔组织病(CTD)伴发肺动脉高压(PAH)的发病率、临床特点、相关因素和预后。方法 回顾性分析 2005 年 1 月至 2010 年 1 月 CTD 伴发 PAH 患者的临床资料。结果 (1)256 例 CTD 患者中,伴发 PAH 56 例,其发病率为 21.88%。(2)患者的主要症状为咳嗽、胸闷、气短和合并雷诺现象;其中雷诺现象、抗 RNP 抗体阳性、类风湿因子(RF)阳性、肺间质病变与 CTD 伴发 PAH 有明显相关性($P < 0.05$)。结论 CTD 伴发 PAH 较为常见,雷诺现象、抗 RNP 抗体阳性、RF 阳性、肺间质病变与 CTD 伴发 PAH 可能有关。

关键词:结缔组织病;高血压,肺性;病理学;诊断

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.07.006

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)07-0638-03

Clinical analysis of 56 cases of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension

She Weiwei, Wang Changming, Zeng Jingrong, Mo Birwen

(Department of Respiration, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541001, China)

Abstract: Objective To investigate the incidence, clinical features, related factors and prognosis of the connective tissue disease (CTD) associated pulmonary arterial hypertension (PAH). **Methods** To retrospectively analyze the clinical data of CTD associated PAH from January 2005 to January 2010 in our hospital. **Results** (1) Among 256 CTD patients, 56 cases were combined with PAH with the incidence rate of 21.88%. (2) The main symptoms were cough, chest tightness, shortness of breath, and Raynaud's phenomenon; we found that Raynaud's phenomenon, RNP antibodies, rheumatoid factor positive, interstitial lung disease and CTD associated PAH were significantly correlated ($P < 0.05$). **Conclusion** CTD associated PAH is more common, the Raynaud's phenomenon, RNP antibodies, rheumatoid factor positive and interstitial lung disease may be significantly correlated with CTD associated PAH. Severe PAH would affect the prognosis of patients with CTD associated PAH, the CTD patients should be regularly examined by echocardiography for finding PAH

Key words: connective tissue disease; hypertension, pulmonary; pathology; diagnosis

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是结缔组织病(connective tissue disease, CTD)患者死亡的主要原因之一,是决定 CTD 预后的重要因素。有研究表明,诊断 PAH 后患者平均存活时间不足 3 年,预后较差^[1]; Humbert 等^[2]也报道重度患者在 3 年的治疗随访中死亡率为 41.2%。但由于国内对 CTD 伴发 PAH 一直重视不够,且缺乏相关的临床资料,漏诊率较高。本文旨在探讨 CTD 伴发 PAH 的特点,以提高对本病的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 256 例 CTD 患者均为本院 2005 年 1 月至 2010 年 1 月收治的住院患者,其中包括系统性红斑狼疮(SLE)60 例,类风湿关节炎(RA)56 例,系统性硬化(SSC)68 例,多发性肌炎(PM)36 例,干燥综合征(PSS)36 例。SLE、RA、SSC、PM 的诊断标准分别符合美国风湿病协会(ARA)1982 年 SLE 诊断标准、1987 年 RA 诊断标准、1980 年 SSC 诊断标准和 1975 年 Borhan 诊断标准。

1.2 方法 PAH 的诊断标准参照文献^[3]。PAH 严重程度分级:30~40 mm Hg 为轻度, >40~70 mm Hg 为中度, >70 mm Hg 且伴有胸闷、呼吸困难症状或在上述基础上出现右心衰竭者为重度。

1.3 统计学处理 所有数据均采用 SPSS13.0 软件处理。计数资料使用 χ^2 检验,采用列联表分析。伴发分析采用线性回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PAH 发生率 256 例 CTD 患者中发生 PAH 者 56 例,总发生率为 21.88%;男 20 例,女 36 例;年龄 22~79 岁,平均(56.04±11.31)岁,病程(4.07±5.27)年。不同类型 CTD 患者中,PAH 的发病率两两比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 不同类型 CTD 患者中 PAH 的发病率比较

CTD 类型	n	PAH 阳性(n)	发生率(%)
SSC	68	26	38.24
RA	56	16	28.57
SLE	60	9	15.00
PM	36	4	11.11
PSS	36	1	2.78
合计	256	56	21.88

2.2 临床特征 56 例 PAH 患者中,出现肺部症状 38 例(67.86%)。合并雷诺现象 18 例,占 32.14%,肺部感染的 PAH 患者其临床症状主要表现为咳嗽,活动后胸闷、气促,肺部可闻及爆裂音,伴有感染时常有发热且均好发于女性患者。胸部 X 线检查发现 PAH 8 例,可见右下肺动脉干扩张和双侧肺门血管扩张,肺动脉段突出,中心肺动脉扩张以及心脏增大。胸部 CT 检查发现 PAH 13 例,均显示主肺动脉及左、右肺动

表 2 CTD 伴发 PAH 相关因素分析

组别	n	病程(周)	起病年龄(岁)	肺间质变[n(%)]	抗 SSA 阳性[n(%)]	RF 阳性[n(%)]
轻度 PAH 组	22	137	39±15	4(18.18)*	3(13.64)	4(18.18)*
中度 PAH 组	18	201	43±17	10(55.56)	6(33.33)	8(44.44)
重度 PAH 组	16	265	41±16	7(43.75)	2(12.50)	9(56.25)

表 2(续) CTD 伴发 PAH 相关因素分析

组别	抗 ds-DNA 抗体[n(%)]	抗 RNP 抗体阳性[n(%)]	SSB 阳性[n(%)]	雷诺现象[n(%)]	ANA 阳性[n(%)]
轻度 PAH 组	2(9.09)	4(18.18)*	2(9.09)	3(13.64)*	2(9.09)
中度 PAH 组	3(16.67)	9(50.00)	3(16.67)	9(50.00)	4(22.22)
重度 PAH 组	1(6.25)	10(62.50)	2(12.50)	6(37.50)	5(31.25)

*: $P < 0.05$, 与中、重度 PAH 组比较。

脉均扩张,与周围血管的纤细程度对比鲜明。多普勒超声心动图(UCG)检查发现 PAH 32 例,有间接特征性的超声征象,如右心室肥厚和扩大、肺动脉内径增宽和膨胀性下降、三尖瓣和肺动脉瓣反流、肺动脉瓣运动异常等。心电图检查提示有右心室肥大者仅 3 例,占 5.36%。

2.3 实验室检查 对行 UCG 检查的 256 例患者同时行抗核抗体谱检查,结果发现 ANA、抗 RNP 抗体、抗 ds-DNA 抗体、类风湿因子(RF)在 PAH 组和非 PAH 组的阳性率有显著差异,但只有抗 RNP 抗体阳性、RF 阳性差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 PAH 与实验室检查的相关性分析 轻度 PAH 组和中、重度 PAH 组比较,雷诺现象、抗 RNP 抗体阳性、RF 阳性、肺间质病变几项指标差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.5 预后分析 对 56 例 CTD 伴发 PAH 的患者进行了平均 5 年的随访,死亡 10 例(17.86%),其中肺动脉高压功能分级为 III、IV 级的比例明显高于未死亡者,说明严重的 PAH 影响 CTD 患者的预后。

3 讨论

3.1 CTD 伴发 PAH 的发病率 关于 PAH 的真实发病率一直被低估,近年来,PAH 的临床病例明显增加,在本研究中,PAH 在以下疾病中的发病率较高,分别为 SSC 38.24%、RA 28.57%、SLE 15.00%、PM 11.11%,与流行病学报道的结果相符合^[4]。本研究中 256 例 CTD 患者中确诊 PAH 56 例,发病率为 21.88%,应予以足够的重视。

3.2 CTD 伴发 PAH 的相关因素 在本组 CTD 患者中,伴发 PAH 的相关因素为合并有雷诺现象、抗 RNP 抗体阳性、RF 阳性、肺间质病变。PAH 发病隐匿,病情进展迅速,目前尚无有效治疗手段,故预后不良。尤其是 CTD 伴发 PAH 的患者常死于右心衰竭,其次是肺部感染。Pan 等^[5]总结 44 例 SLE 伴发 PAH 者雷诺现象的发生率为 34.8%。本研究 56 例 PAH 患者中,有 11 例 ANA 阳性,11 例抗 SSA 抗体阳性,6 例抗 ds-DNA 抗体阳性,23 例抗 RNP 抗体阳性,抗 RNP 抗体与其他抗体相比较,阳性率较高,进一步通过相关分析发现,抗 RNP 抗体阳性与 PAH 存在相关性,且呈正相关,说明抗 RNP 抗体阳性的患者易发生 PAH。21 例 RF 阳性的患者中经统计学分析提示,RF 阳性患者 PAH 发生率较高。考虑 PAH 与 RF 相关,因此本研究认为抗 RNP 抗体阳性、RF 阳性是结缔组织风

湿活动的表现,活动越明显,则越易发生 PAH;与文献^[6-7]结果相符,CTD 伴发 PAH 患者的血清中可以出现一些自身抗体,自身免疫过程可能参与 PAH 的发生。雷诺现象、肺间质病变与 PAH 相关的原因:(1)雷诺现象是 CTD 继发 PAH 常见的一个表现,可发生于 83% 的 CTD 继发 PAH 患者^[8]。Mukerjee 等^[9]和 Rubin 等^[10]的研究结果说明肢端雷诺现象是肺血管痉挛的重要预测因子,且其可导致持久的肺血管痉挛,故可促进 CTD 伴发 PAH 的发生,但不是其发展的关键。(2)肺间质病变是一种主要侵犯周边肺组织肺泡、肺泡间隔、邻近的小气管和小血管的弥漫性炎症疾病。肺间质病变损害越重,低氧越明显,引起 PAH 越明显,肺间质病变晚期可出现 PAH 的表现^[11]。

3.3 CTD 伴发 PAH 的预后分析 本研究 CTD 伴发 PAH 病死率为 17.86%,病情越重的 PAH 预后越差。CTD 伴发 PAH 预后较差,PAH 已经是感染和脏器衰竭之后的第 3 位死因,已有研究表明,SLE、SSC、PM 2 年生存率为 50%~80%,伴发 PAH 则生存率降为 25%~50%^[12]。本研究通过伴发分析发现抗 RNP 抗体、RF 与 CTD 伴发 PAH 相关,提示合并上述因子阳性者要积极治疗,尽量延长生命。

3.4 CTD 伴发 PAH 早期诊断 UCG 检查已被证实有较好的敏感性和特异性^[13],可作为估测 PAH 的一种可靠的无创检查方法。UCG 发现 PAH 的敏感性明显高于心电图和胸片;与右心导管检查相比,其敏感性为 90%,特异性为 75%^[14],因而是目前最广泛用来检测 PAH 的方法。本研究 56 例患者中 UCG 检查发现 PAH 32 例,占 57.14%,其中有 27 例行心电图和胸片检查未见异常,但通过 UCG 检查测肺动脉压可作出早期诊断。国内研究表明,儿童混合性结缔组织病(MCTD)随病程延长多脏器受累症状亦渐加重,且极易误诊,故早期诊治很重要^[15]。

总之,CTD 伴发 PAH 较为常见。雷诺现象、抗 RNP 抗体阳性、RF 阳性、肺间质病变与 CTD 伴发 PAH 有关,对 CTD 患者应定期进行 UCG 检查,以利于进行 PAH 的早期筛查^[3]。因 CTD 伴发 PAH 的患者预后欠佳,故应予以高度重视,积极、早期治疗并严密随访。

参考文献:

[1] Farber HW, Loscalzo J. Mechanisms of disease: pulmona-

- ry arterial hypertension[J]. *New Engl J Med*, 2004, 351(16):1655-1665.
- [2] Humbert M, Sanchez O, Fartoukh M, et al. Short-term and long-term epoprostenol prostacyclin therapy in pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases: results of a pilot study[J]. *Eur Respir J*, 1999, 13(6):1351-1356.
- [3] 高莹, 崔大山, 周维新, 等. 41 例闭塞性肺动脉高压患者应用多普勒超声心动图法与右心导管法测定肺动脉压力的比较[J]. *中国循环杂志*, 2004, 19(3):216-218.
- [4] Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow up study[J]. *Chest*, 2003, 124(1):247-254.
- [5] Pan TL, Thumboo J, Boe ML. Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2000, 9(5):338-342.
- [6] Strange JW, Wharton J, Phillips PG, et al. Recent insights into the pathogenetics and therapeutics of pulmonary hypertension[J]. *Clin Sci (lond)*, 2002, 102(4):253-268.
- [7] Fishman AP. Primary pulmonary arterial hypertension: a look back[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(12 Suppl):S2-4.
- [8] Dawson JK, Goodson NG, Graham DR, et al. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39(12):1320-1321.
- [9] Mukerjee D, Yap LB, Ong V, et al. The myth of pulmonary Raynaud's phenomenon: the contribution of pulmonary arterial vasospasm in patients with systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension [J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(12):1627-1631.
- [10] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *New Engl J Med*, 2002, 346(12):896-903.
- [11] 陈志营, 毕黎琦, 赵林阳, 等. 结缔组织病与肺动脉高压 [J]. *中国实验诊断学*, 2003, 7(6):551-555.
- [12] Proudman SM, Stevens WM, Sahhar J, et al. pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the need for early detection and treatment[J]. *Intern Med J*, 2007, 37(7):485-494.
- [13] Dawson JK, Goodson NG, Graham DR, et al. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39(12):1320.
- [14] Mc Goon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2004, 126(1 Suppl):S14-34.
- [15] 唐雪梅, 李秋, 王墨. 儿童混合性结缔组织病 15 例临床分析 [J]. *重庆医学*, 2003, 32(4):30-32.

(收稿日期:2010-05-10 修回日期:2010-09-10)

(上接第 637 页)

- [4] Kam K, Nicoll R. Excitatory synaptic transmission persists independently of the glutamate-glutamine cycle[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(34):9192-9200.
- [5] Fernandez DC, Chianelli MS, Rosenstein RE. Involvement of glutamate in retinal protection against ischemia/reperfusion damage induced by post-conditioning[J]. *J Neurochem*, 2009, 111(2):488-498.
- [6] Lee A, Lingwood BE, Bjorkman ST, et al. Colditz, and DV. Pow, Rapid loss of glutamine synthetase from astrocytes in response to hypoxia: implications for excitotoxicity[J]. *J Chem Neuroanat*, 2009, 39(3):211-220.
- [7] Hama H, Sakurai T, Kasuya Y, et al. Action of endothelin-1 on rat astrocytes through the ETB receptor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992, 186(1):355-362.
- [8] Fajerson J, Tinsley RB, Aprico K, et al. Eriksson, Reactive astrogliosis induces astrocytic differentiation of adult neural stem/progenitor cells in vitro[J]. *J Neurosci Res*, 2006, 84(7):1415-1424.
- [9] Vermeulen T, Gorg B, Vogl T, et al. Glutamine synthetase is essential for proliferation of fetal skin fibroblasts[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2008, 478(1):96-102.
- [10] 张从纪, 杨彦春, 单佑安. VEGF 基因真核表达载体的构建及其在骨髓间充质干细胞中的表达 [J]. *重庆医学*, 2010, 39(1):4.
- [11] Suarez I, Bodega G, Fernandez B. Glutamine synthetase in brain: effect of ammonia[J]. *Neurochem Int*, 2002, 41(2/3):123-142.
- [12] Chiang CY, Wang J, Xie YF, et al. Sessle, Astroglial glutamate-glutamine shuttle is involved in central sensitization of nociceptive neurons in rat medullary dorsal horn [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(34):9068-9076.
- [13] Robinson SR. Neuronal expression of glutamine synthetase in Alzheimer's disease indicates a profound impairment of metabolic interactions with astrocytes [J]. *Neurochem Int*, 2000, 36(4/5):471-482.
- [14] Petit, CK, Chung MC, Verkhovskiy LM, et al. Cooper, Brain glutamine synthetase increases following cerebral ischemia in the rat[J]. *Brain Res*, 1992, 569(2):275-280.
- [15] Sher PK, Hu SX. Increased glutamate uptake and glutamine synthetase activity in neuronal cell cultures surviving chronic hypoxia[J]. *Glia*, 1990, 3(5):350-357.

(收稿日期:2010-03-10 修回日期:2010-09-10)