

系统性红斑狼疮合并间质性肺炎的临床特征及相关危险因素分析*

陈晓芳¹, 杨敏^{1△}, 赵进军¹, 赖伟男¹, 郝鹏²

(南方医科大学南方医院:1. 风湿免疫科;2. 影像中心, 广州 510515)

[摘要] **目的** 探讨系统性红斑狼疮合并间质性肺炎(SLE-IP)的临床特征并分析其相关危险因素。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2016 年 1 月于该院风湿免疫科住院且明确诊断的 SLE-IP 病例 40 例, 并选择年龄、性别等相匹配的 40 例系统性红斑狼疮(SLE)未合并间质性肺炎的患者作为对照组。比较两组患者的临床表现、常规检查、生化检查和免疫学检查结果, 分析 SLE-IP 发生的危险因素。**结果** 该研究 SLE-IP 的高分辨 CT 分型以非特异性间质性肺炎(NSIP)多见, 寻常型间质性肺炎(UIP)次之。NSIP 以两肺磨玻璃样阴影多见, UIP 以网格状影、蜂窝影多见。两组间干咳、胸闷/气短、雷诺现象、湿啰音、三酰甘油升高、Sm 抗体阳性率、U1-nRNP 抗体阳性率差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示干咳、胸闷/气短、雷诺现象、湿啰音、三酰甘油升高、Sm 抗体阳性、U1-nRNP 抗体阳性是发生 SLE-IP 的危险因素。**结论** 干咳、胸闷/气短、雷诺现象、湿啰音、三酰甘油升高、Sm 抗体阳性、U1-nRNP 抗体阳性是发生 SLE-IP 的危险因素, 及时完善 HRCT 检查有助于早期诊疗, 改善患者预后。

[关键词] 红斑狼疮, 系统性; 间质性肺炎; 危险因素

[中图法分类号] R593.24+1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)11-1460-05

Clinical characteristics and correlative risk factors of interstitial pneumonia in systemic lupus erythematosus*

CHEN Xiaofang¹, YANG Min^{1△}, ZHAO Jinjun¹, LAI Weinan¹, HAO Peng²

(1. Department of Rheumatology; 2. Imaging Center, the Affiliated Nanfang Hospital of Nanfang Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

[Abstract] **Objective** To study the clinical characteristics and analyze the correlative risk factors of interstitial pneumonia in systemic lupus erythematosus (SLE-IP). **Methods** 80 SLE patients in department of rheumatology of Nanfang hospital from January 2013 to January 2016 were retrospectively analyzed. SLE patients with interstitial pneumonia ($n=40$) were divided into case group. 40 cases of SLE with interstitial pneumonia were selected and matched with age and sex. Patients with mild SLE without interstitial pneumonia were treated as controls. The clinical manifestations, routine examination, biochemical examination and immunological examination were performed to compare the risk factors of SLE-related interstitial pneumonia. **Results** In this study, non-specific interstitial pneumonia (NSIP) and usual interstitial pneumonia (UIP) were common in SLE-IP patients. the ground-glass opacities were more common in NSIP type, while Grid shadows and honeycomb shadows were more common in UIP type. The dry cough, chest tightness / shortness of breath, Raynaud's phenomenon, wet rales, triglyceride increased, anti-Sm antibody positive rate, anti-U1-nRNP positive rate between two groups were statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that the risk factors of SLE-IP were dry cough, chest tightness / shortness of breath, Raynaud's phenomenon, wet rales, triglyceride increased, anti-Sm antibody positive and anti-U1-nRNP positive. **Conclusion** The presence of dry cough, chest tightness / shortness of breath, Raynaud's phenomenon, wet rales, triglyceride increased, anti-Sm antibody positive and anti-U1-nRNP positive all suggest the probability of interstitial pneumonia in SLE patients. HRCT plays an important role in the diagnosis of interstitial pneumonia in lupus, which is valuable to improve the prognosis.

[Key words] lupus erythematosus, systemic; interstitial pneumonia; risk factor

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种累及多系统、多器官且有多种自身抗体出现的自身免疫疾病, 肺脏是较常见的受累器官,

SLE 出现肺部病变主要有狼疮肺炎、亚急性间质性肺炎、慢性间质性肺炎及血管炎等^[1]。间质性肺炎是 SLE 常见的合并症, 是 SLE 患者预后不良的重要因

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81172875)。 作者简介: 陈晓芳(1987-), 在读硕士, 住院医师, 主要从事风湿免疫性疾病诊断与治疗的临床和科研工作。 △ 通信作者, E-mail: minyanggz@yahoo.com。

素之一^[2]。间质性肺炎的主要病理学改变是肺泡、肺间质及支气管周围组织不同程度的炎性反应和纤维化,最终可导致有效肺通气单位的减少甚至呼吸衰竭,严重影响患者的生存质量。早期启动免疫抑制剂的治疗,可明显改善 SLE 患者的预后。因此,早期诊断间质性肺炎或早期诊断预后不良的间质性肺炎,对于干预或改善患者的预后十分重要。本研究旨在探讨 SLE 合并间质性肺炎(SLE-IP)的临床特征及相关危险因素,以便疾病的早期诊断和治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2016 年 1 月本院明确诊断并住院治疗的 40 例 SLE-IP 患者为间质性肺炎组,并选择年龄、性别等相匹配的 40 例 SLE 未合并间质性肺炎的患者作为对照组。比较两组患者的临床表现、常规检查、生化检查和免疫学检查结果,分析 SLE-IP 发生的危险因素。间质性肺炎组中女 34 例,男 6 例,年龄 15~67 岁,平均(35.45±13.40)岁;对照组中女 33 例,男 7 例,年龄 17~64 岁,平均(37.85±16.65)岁。

1.2 纳入标准 80 例 SLE 患者均符合 1997 年美国风湿病学会(ACR)修订的分类诊断标准^[3]。间质性肺炎需结合临床症状、影像学、肺功能、病理综合诊断,参照 2013 年美国胸科学会、欧洲呼吸学会(ATS-ERS)共同发布的特发性肺纤维化的分类标准^[4]:(1)静息或者活动后气促;(2)干咳或者肺部听诊闻及 Velcro 啰音;(3)与临床症状相符的肺间质病变影像学表现,如双肺外周出现磨玻璃样阴影、蜂窝影、小叶间隔增厚或者多种表现混合;(4)肺功能检查显示限制性通气(和)肺换气功能障碍;(5)肺脏病理符合 2002 年欧洲学会制定的肺间质病变的病理表现。符合以上 5 项中 3 项或者 3 项以上者可诊断为间质性肺炎。

1.3 排除标准 (1)排除由职业、环境、药物、遗传等其他因素引起的间质性肺炎。(2)排除合并经临床或者实验室确诊的其他结缔组织病。(3)排除合并其他心肺疾病,如肺部肿瘤、肺结核、慢性阻塞性肺气肿、肺动脉高压、先天性心脏病、左心衰竭等。(4)排除重型 SLE,包括:①冠状动脉血管受累,Libman-Sacks 心内膜炎,心肌炎,心包填塞,恶性高血压;②肺动脉高压,肺出血,肺炎,肺梗死,肺萎缩等;③肠系膜血管炎,急性胰腺炎;④溶血性贫血,粒细胞减少,血小板减少($<50 \times 10^9/L$),血栓性血小板减少性紫癜,动脉血栓形成;⑤肾小球肾炎持续不缓解,急进性肾小球肾炎,肾病综合征;⑥抽搐,急性意识障碍,昏迷,脑卒中,横贯性脊髓炎,单神经炎/多神经炎,精神性发作,脱髓鞘综合征;⑦皮肤血管炎,弥漫性严重的皮损、溃疡、大疱,肌炎,非感染性高热有衰竭表现等。(5)排除狼疮危象,即指急性的危及生命的重症 SLE,包括急进性狼疮性肾炎、严重的中枢神经系统损害、严重的溶血性贫血、血小板减少性紫癜、粒细胞缺乏

症、严重的心脏损害、严重的狼疮性肺炎、严重的狼疮性肝炎、严重的血管炎等。

1.4 研究方法 (1)临床表现及实验室检查:记录 SLE 患者的相关临床表现,包括发热、皮疹、口腔溃疡、关节炎、雷诺现象、干咳、胸闷/气短、湿啰音等。实验室检测指标包括血常规、肝功能、肾功能、血脂、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、24 h 尿蛋白定量测定(24 h UP)、自身免疫抗体定性[抗核抗体(ANA)、双链 DNA 抗体(ds-DNA)、Sm 抗体、SSA 抗体、SSB 抗体、U1-nRNP 抗体、核糖体 P 蛋白抗体、心磷脂抗体(ACA)]、C3、C4 等检验。(2)高分辨 CT(HRCT)检查:80 例 SLE 患者均采用德国西门子双源 CT 扫描方式完成图像数据的采集,扫描范围从肺尖至膈下,分别以主动脉弓层、气管分叉层、横膈上层为中下肺野的代表层面,由经验丰富的放射科医师选取各层面观察肺部间质性病变,对有肺部病变者由风湿科医师结合临床进行复读合议。根据 2013 年 ATS-ERS 对特发性间质性肺炎共同颁发的新分类,本研究中 40 例 SLE-IP 患者的 HRCT 表现可见寻常型间质性肺炎(UIP)、非特异性间质性肺炎(NSIP)和未定型 3 型。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分率表示,组间比较用 χ^2 检验,对有统计学意义的临床及实验室指标进行多因素 Binary Logistic 分析,检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧),以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 间质性肺炎组 HRCT 表现及分型 本研究中 40 例 SLE-IP 患者,NSIP 型 16 例,UIP 型 9 例,未定型 15 例。NSIP HRCT 表现为两肺磨玻璃样阴影,常为两侧胸膜下对称性,患者中约 1/3 的人群仅表出两肺磨玻璃样阴影。UIP HRCT 常表现为胸膜下及双肺基底部出现病变,网格状影、蜂窝影多见。SLE-IP 影像学分型以 NSIP 多见,UIP 次之。间质性肺炎改变最常见的是磨玻璃样阴影,其次是网格状影和小结节影,蜂窝影最少见(表 1)。从分布上看,磨玻璃样阴影均匀出现在肺部上、中、下肺野和内外带,网格状影、蜂窝影多分布于肺部下野和外带,这与 NSIP 型、UIP 型的分布特点相似(表 2)。

表 1 40 例 SLE-IP 患者的 HRCT 影像学分型(n)

组别	n	磨玻璃样阴影	网格状影	小结影	蜂窝影
NSIP 型	16	8	4	2	3
UIP 型	9	3	6	5	2
未定型	15	4	3	1	2

2.2 间质性肺炎组与对照组的一般情况对比 两组患者的性别、年龄、病程(<1 年)、吸烟史、SLE 疾病活动指数(SLEDAI)评分差异无统计学意义($P>$

0.05),见表 3。

表 2 40 例 SLE 患者肺部间质性改变的分布情况(n)

类型	n	肺野			肺带		
		上野	中野	下野	中央分布	外周分布	内外均匀
磨玻璃样阴影	15	5	7	9	10	8	4
网格状影	13	3	2	11	4	10	2
小结节影	8	1	2	1	0	3	0
蜂窝窝影	7	2	3	8	2	7	1

上、中、下肺野:分别为主动脉弓水平、气管分叉水平及横膈上方水平;中央分布:接近肺门的 1/3 区域;外周分布:病变累及近侧胸壁与胸膜的 1/3 区域

表 3 两组一般情况及 SLEDAI 评分的比较

项目	间质性肺炎组 (n=40)	对照组 (n=40)	P
女(n)	34	33	0.762
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	35.5±13.4	37.9±16.7	0.48
病程(<1年)	30	28	0.617
吸烟史(n)	3	6	0.288
SLEDAI 评分($\bar{x}\pm s$,分)	7.2±4.1	6.5±3.9	0.438

2.3 间质性肺炎组与对照组的临床症状和体征比较 与对照组相比,间质性肺炎组患者干咳、胸闷/气短、雷诺现象、湿啰音出现的比例更高,差异有统计学意义($P<0.05$),发热、皮疹、关节炎、口腔溃疡、光过敏比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 两组临床症状和体征比较(n)

项目	间质性肺炎组 (n=40)	对照组 (n=40)	χ^2	P
发热	12	10	0.251	0.617
干咳	16	4	9.600	0.020
胸闷/气短	14	6	4.267	0.039
皮疹	24	20	0.808	0.369
关节炎	20	18	0.201	0.654
口腔溃疡	15	16	0.053	0.818
雷诺现象	19	8	6.765	0.009
光过敏	7	11	1.147	0.284
湿啰音	10	3	4.501	0.034

2.4 间质性肺炎组与对照组的实验室指标比较 间质性肺炎组与对照组相比,三酰甘油升高、Sm 抗体阳性率、U1-nRNP 抗体阳性率差异有统计学意义($P<0.05$)。白细胞下降、血小板下降、血红蛋白下降、丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高、清蛋白下降、尿酸升高、尿素氮升高、肌酐升高、低密度脂蛋白升高、高密度脂蛋白下降,24 h 尿蛋白定量升高、C3 下降、C4 下降差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 5 两组相关实验室指标比较(n)

项目	间质性肺炎组 (n=40)	对照组 (n=40)	χ^2	P
白细胞下降	18	11	2.65	0.446
血小板下降	10	7	0.672	0.412
血红蛋白下降	23	22	0.051	0.822
ALT 升高	7	5	0.392	0.531
AST 升高	13	7	2.400	0.121
清蛋白下降	35	37	0.556	0.456
尿酸升高	14	10	3.117	0.077
尿素氮升高	15	8	2.99	0.084
肌酐升高	10	4	3.117	0.077
三酰甘油升高	18	8	5.698	0.017
低密度脂蛋白升高	10	9	0.069	0.793
高密度脂蛋白下降	13	10	0.549	0.459
24 h 尿蛋白升高	22	18	0.800	0.371
C3 下降	31	27	1.003	0.317
C4 下降	27	28	0.058	0.809
ds-DNA 抗体阳性	22	22	0.000	1.000
抗核抗体阳性	36	38	0.721	0.396
SSB 抗体阳性	7	4	0.949	0.330
Sm 抗体阳性	20	10	5.333	0.021
U1-nRNP 抗体阳性	20	9	6.545	0.011
抗核糖体 P 蛋白抗体阳性	8	7	0.082	0.775
SSA 抗体阳性	25	24	0.053	0.818
组蛋白抗体阳性	8	10	0.287	0.592
重组 Ro52 抗体阳性	15	17	0.208	0.648
抗核小体抗体阳性	9	17	3.647	0.056

表 6 SLE-IP 相关危险因素 Logistic 回归分析结果

项目	B	标准误	Wald	P	OR	95%CI
干咳	1.792	0.618	8.405	0.004	6.000	1.787~20.147
胸闷/气短	1.116	0.553	4.067	0.044	3.651	1.032~9.022
雷诺现象	1.268	0.506	6.450	0.011	3.619	1.341~9.765
湿啰音	1.414	0.703	4.408	0.044	4.111	1.037~16.295
三酰甘油升高	1.186	0.507	5.464	0.019	3.273	1.211~8.844
U1-nRNP 抗体阳性	1.237	0.493	6.285	0.012	3.444	1.310~9.508
Sm 抗体阳性	1.099	0.483	5.173	0.023	3.000	1.164~7.732

2.5 SLE-IP 影响因素的多因素 Logistic 回归分析 对于上述有统计学意义的指标进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:干咳(OR 6.000;95%CI 1.787~20.147; $P=0.004$)、胸闷/气短(OR 3.651;95%CI 1.032~9.022; $P=0.044$)、雷诺现象(OR 3.619;95%CI 1.341~9.765; $P=0.011$)、湿啰音(OR 4.111 ;95%CI 1.037~16.295; $P=0.044$)、三

酰甘油升高($OR\ 3.273; 95\%CI\ 1.211\sim 8.844$; $P=0.019$)、U1-nRNP 抗体阳性($OR\ 3.444; 95\%CI\ 1.310\sim 9.508; P=0.012$)、Sm 抗体阳性($OR\ 3.000; 95\%CI\ 1.164\sim 7.732; P=0.023$)进入多元回归方程,是间质性肺炎发生的危险因素,见表 6。

3 讨论

SLE-IP 的发病机制尚不清楚,文献[5]报道其可能与血管炎有关,血管壁的免疫复合物激活补体并释放中性粒细胞趋化因子,导致中性粒细胞在局部集聚并释放出大量胶原酶和自由基,逐渐破坏肺实质,导致肺泡炎和胶原广泛破坏,最终造成不可逆的肺间质纤维化。目前国内外尚无 SLE-IP 的统一诊断标准,2013 年美国胸科协会和欧洲呼吸协会(ATS-ERS)重新修订了特发性间质性肺炎的分类标准,提高了特发性间质性肺炎的诊断水平,但是 SLE-IP 的早期临床表现较隐匿,影像学分型及病理分型复杂多变,且国内肺活检病理检查开展极少,不易完全依照上述标准分类。

HRCT 检查灵敏度高达 80% 以上^[6],能分辨各种间质性肺炎的征象,可以对病变进行随访和疗效评估。有研究证实,HRCT 结果与肺活检病理结果一致^[7]。本研究 40 例 SLE-IP 中 NSIP 型 16 例,UIP 型 9 例,未定型 15 例。NSIP HRCT 表现为肺磨玻璃样阴影,常为两侧胸膜下对称性,患者中约 1/3 的人群仅表出两肺磨玻璃样阴影。UIP HRCT 常表现为胸膜下及双肺基底部出现病变,网格状影、蜂窝影多见。SLE-IP 影像学分型以 NSIP 多见,UIP 次之。分型与疾病的预后相关,间质性肺炎预后不良的最重要因素是纤维化的存在。UIP 成纤维细胞灶较多,因而其预后较差,有文献报道类风湿关节炎相关的间质性肺炎,UIP 最易出现急性加重,其临床、影像学及病理学的特征与特发性纤维化急性加重相似,预后很差^[8]; NSIP 较 UIP 少有纤维化,其预后较好,5 年生存率可达 80% 以上^[9]。因此,HRCT 检查对于早期间质性肺炎的诊断具有重要意义,可指导治疗和评估预后,减少有创检查给患者带来的风险。

本研究发间质性肺炎组患者病程中出现干咳、胸闷/气短、雷诺现象和湿啰音的比例高于对照组,差异有统计学意义,这说明详细认真地询问患者的病史和体格检查,对临床判断病情有着重要意义,提示临床医生对于 SLE 患者应注意详细搜集病史,并且完善相关体格检查,以便早期发现 SLE 相关间质性肺炎,减少漏诊或误诊。SLEDAI 评分是临床上常用的 SLE 活动的评判标准。本研究发间质性肺炎组与对照组在 SLEDAI 评分上差异无统计学意义。

高脂血症是指空腹血清或者血浆中总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白单项或者多项超过正常范围,以上指标单个或者多个指标升高常常伴有高密度脂蛋白的降低。目前,我国高脂血症的发生率为 18.6%,已不再被单纯看作心脑血管疾病的病理基

础,其对机体各组织器官造成的损害和引起的复杂的并发症越来越受到重视。高脂血症对肺部的损伤主要为肺动脉病变(血管内皮损伤、肺重构等)及肺部炎症损伤(间质性肺炎、肺胆固醇性肉芽肿样改变肺炎等),这些改变可能跟氧化应激反应、自由基损伤、炎症反应、脂质过氧化及内皮损伤等有关。有文献报道大多数高脂血症家兔出现了间质性肺炎,少数则出现急性肺水肿。此外,杜兴贵等^[10]通过观察 40 只高脂血症家兔的肺组织发现间质性肺炎 23 例(占 57.5%)与胆固醇性肉芽肿性肺炎 5 例(占 12.5%),认为高脂血症可诱发家兔的肺部炎症病变。在没有长期服用糖皮质激素的情况下,SLE 患者可出现继发性血脂升高,表现为代谢综合征^[11-12]。本研究中三酰甘油在两组患者中的差异有统计学意义。相关研究发现高脂血症能够引起家兔肺组织损伤,主要表现为间质性肺炎和血管病变,这可能与脂质过氧化和一氧化氮合酶(NOS)、血管紧张素 II(Ang II)异常表达有关^[13-14]。高脂血症不但可以引起心血管系统、肾脏、肝脏等脏器的病变,还可以导致间质性肺炎、肺动脉粥样硬化、肺重构等^[15-17]。这些病变若长期发展下去,有增加其他各种严重并发症的风险,如肺动脉高压、肺纤维化、右心室肥大等。因此,在临床诊疗中,应早期筛查血脂 4 项,针对高脂血症患者及时纠正血脂水平,合理使用激素,对于降低间质性肺炎的发生率有重要意义。

Sm 抗体是诊断 SLE 的标志性抗体,特异度可达 90%,敏感性较低,有助于 SLE 早期或者不典型患者的诊断。Sm 抗体跟狼疮活动无相关性,可能有预后上的价值。U1-nRNP 抗体在 SLE 患者中阳性率为 30%~40%。林俊等^[18]报道,以雷诺现象为首发症状的 SLE 患者出现浆膜炎、Sm 抗体、U1-nRNP 抗体阳性的比例明显高于非雷诺现象首发者。雷诺现象不但可以发生在肢体末端,而且可以出现在内脏血管,例如肺脏、心脏,肺小血管反复痉挛是造成肺部缺血、肺纤维化的原因之一。国内李结华等^[19]报道,Sm 抗体阳性组的 U1-nRNP 抗体阳性率达 67.75%,二者有较好的相关性。通过 Logistic 回归分析,本研究发间质性肺炎的危险因素,提示合并这些危险因素的 SLE 患者更容易发生间质性肺炎,临床医生应警惕其间质性肺炎的发生,尤其是病变早期。SLE-IP 在早期诊断上存在困难,其容易与肺部感染相混淆,因此,充分掌握 SLE-IP 的临床表现、影像学表现及相关危险因素等,明确其诊断标准,对于早期诊断、早期治疗及改善患者预后具有重要意义。

参考文献

- [1] 菅向东,潘正论.系统性红斑狼疮相关肺间质病变[J].山东医药,1994,47(32):51-52.

- [2] SAKETKOO L A, MATTESON E L, BROWN K K, et al. Developing disease activity and response criteria in connective tissue disease-related interstitial lung disease [J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(7):1514-1518.
- [3] HOCHBERG M C. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(9):1725.
- [4] TRAVIS W D, COSTABEL U, HANSELL D M, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(6):733-748.
- [5] 黄文群, 陈顺乐. 100 例系统性红斑狼疮患者的肺间质病变初探[J]. *上海医学*, 1994, 23(5):51-52.
- [6] WALSH S L, HANSELL D M. High-resolution CT of interstitial lung disease: a continuous evolution[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2014, 35(1):129-144.
- [7] HUNNINGHAKE G W, LYNCH D A, GALVIN J R, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia[J]. *Chest*, 2003, 124(4):1215-1223.
- [8] 张德平, 康健. 结缔组织病相关性间质性肺炎与特发性间质性肺炎的鉴别[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32(7):532-534.
- [9] POVYSIL C. Histopathological classification of idiopathic interstitial pneumonias[J]. *Cesk Patol*, 2010, 46(1):3-7.
- [10] 杜兴贵, 王勤. 实验性家兔肺动脉粥样硬化的病理组织学观察[J]. *湖北医药学院学报*, 1997, 16(3):121-123.
- [11] STRAWN W B, FERRARIO C M. Mechanisms linking angiotensin II and atherogenesis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2002, 13(5):505-512.
- [12] COOK S. Coronary artery disease, nitric oxide and oxidative stress: the "Yin-Yang" effect—a Chinese concept for a worldwide pandemic[J]. *Swiss Medical Weekly*, 2006, 136(7/8):103-113.
- [13] 周建红. 脂质异常家兔抗氧化能力与血管细胞黏附因子-1 的变化以及血脂康对其影响[J]. *天津药学*, 2010, 22(1):1-3.
- [14] 刘和亮, 赵金垣. 氧化应激和肺损伤[J]. *中国职业医学*, 2002, 29(5):49-51.
- [15] 刘晓华, 成守珍, 张瑞芳. 健康体检人群高脂血症相关知识调查分析[J]. *中华护理杂志*, 2006, 41(9):852-854.
- [16] 朱一堂. 脂肪肝发生与高脂血症的相关性调查[J]. *检验医学*, 2006, 21(4):352-354.
- [17] 陈秀华. 心脑血管疾病的一级二级预防[J]. *基层医学论坛*, 2009, 13(29):943-944.
- [18] 林俊, 刘湘源, 黄次波, 等. 伴雷诺现象的系统性红斑狼疮 42 例分析[J]. *中华皮肤科杂志*, 2001, 34(1):12-14.
- [19] 李结华, 叶冬青, 杨世贵, 等. Sm 抗体阳性系统性红斑狼疮临床特征分析[J]. *实用医学杂志*, 2004, 20(1):20-22.

(收稿日期:2017-09-16 修回日期:2017-11-22)

(上接第 1459 页)

- and rs7310409) with risk of coronary artery disease in Iranian patients[J]. *Hum Antibodies*, 2017, 25(1/2):65-70.
- [3] TALEB S, TEDGUI A, MALLAT Z. IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: subtle and contextual roles[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(2):258-264.
- [4] YU X H, JIANG N, ZHENG X L, et al. Interleukin-17A in lipid metabolism and atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 431(3):33-39.
- [5] ZHANG X, YU P, WANG Y, et al. Genetic polymorphisms of interleukin 17A and interleukin 17F and their association with inflammatory bowel disease in a Chinese Han population [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(8):743-750.
- [6] LEE Y H, BAE S C. Associations between circulating IL-17 levels and rheumatoid arthritis and between IL-17 gene polymorphisms and disease susceptibility: a meta-analysis [J]. *Postgrad Med J*, 2017, 93(102):2016.
- [7] PINTO L A, AZEREDO L A, MOCELLIN M, et al. IL-8/IL-17 gene variations and the susceptibility to severe viral bronchiolitis[J]. *Epidemiol Infect*, 2017, 145(4):642-646.
- [8] 卫生部医疗服务标准委员会. 冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准[M]. 北京: 中国标准出版社, 2010.
- [9] VARGAS-ALARCON G, ANGELES-MARTINEZ J, VILLARREAL-MOLINA T, et al. Interleukin-17A gene haplotypes are associated with risk of premature coronary artery disease in Mexican patients from the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(1):e0114943.
- [10] 李万静, 普彦淞, 段宗明, 等. IL-17A 基因启动子多态性与西北地区汉族人群冠心病的相关性研究[J]. *中国临床研究*, 2016, 29(12):1654-1656.
- [11] 高琦. Th17 细胞及效应分子 IL-17A 在动脉粥样硬化发生过程中的作用及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2012.
- [12] 王晓丹, 韩荣旗, 王玉慧, 等. IL-17 与动脉粥样硬化的研究进展[J]. *世界临床药物*, 2015, 36(6):414-417.
- [13] BAO M H, LUO H Q, XIANG J. Meta-analysis for the association between polymorphisms in interleukin-17A and risk of coronary artery disease[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(7):E660.
- [14] 张效林, 韩雅玲, 裴芳, 等. IL-17A 基因-121G/A 多态性与中国北方汉族人群早发冠心病的关系[J]. *山东医药*, 2010, 50(33):1-3.

(收稿日期:2017-09-22 修回日期:2017-12-16)