



专家介绍:

郭惠芳,1990年毕业于河北医学院医学系,获医学学士学位,2002年获得内科学硕士学位,2008年获得河北医科大学病理与病理生理学博士学位。现任河北医科大学第二医院免疫风湿科主任,医学博士,主任医师,教授,博士生导师。中国医师协会风湿病分会影像学组委员,中国医师协会风湿病分会影像学组委员,海峡两岸医药卫生交流协会风湿病分会影像学组常务委员,河北省医学会风湿病分会常务委员,河北省医师学会风湿病分会常务委员,河北省免疫学会理事,河北省免疫学会风湿病专业委员会副主任委员、河北省药学会风湿病专业委员会副主任委员。在国内外专业杂志上发表论文60余篇,其中SCI论文11篇,主研省厅级课题多项。获得河北省科技进步三等奖3项,省卫生厅一等奖2项,二等奖1项。参编著作2部。

## 系统性红斑狼疮合并肺动脉高压的风险因素筛查 以及 p-ANCA 检测的临床价值

马镜涵,张悦,田玉,杨玉淑,刘志锋,郭惠芳\*

(河北医科大学第二医院风湿免疫科,河北石家庄 050000)

**[摘要]** 目的 探讨系统性红斑狼疮合并肺动脉高压的风险因素以及 p-ANCA 检测的临床价值。方法 筛选河北医科大学第二医院系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)合并肺动脉高压(pulmonary hypertension, PAH)患者64例作为SLE-PAH组,其中核周型抗中性粒细胞胞浆抗体(perinuclear-ANCA, p-ANCA)阳性44例,p-ANCA阴性20例;按照1:3比例匹配同期住院的不合并PAH的SLE患者192例作为SLE-nonPAH组。记录患者基本信息、SLE活动相关临床资料、实验室化验结果以及经胸心脏超声结果。分析SLE-PAH患者临床特征以及PAH患者中p-ANCA阳性和p-ANCA阴性患者的临床和实验室特点,探讨SLE-PAH的风险因素。结果 与SLE-nonPAH组相比,SLE-PAH组年龄较大、中重度病情活动度占比较高,2组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。更多患者出现雷诺现象、白细胞计数和中性粒细胞绝对值增高、狼疮抗凝物标准化SCT比值升高、抗心磷脂抗体阳性以及肺动脉内径、右心房内径、室间隔厚度异常;SLE-PAH患者中,p-ANCA阳性组与p-ANCA阴性肺动脉高压严重程度存在差异,2组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素Logistic回归分析提示雷诺现象、抗心磷脂抗体、中性粒细胞数量增高( $OR = 0.802$ )为SLE患者合并肺动脉高压的独立危险因素( $P < 0.05$ )。结论 SLE患者出现中重度疾病活动度,外周血白细胞、中性粒细胞、狼疮抗凝物标准化SCT比值升高和抗心磷脂抗体阳性时警惕PAH发生。p-ANCA阳性可能与肺动脉高压严重程度有关,需密切随访。

**[关键词]** 红斑狼疮,系统性;肺动脉高压;超声心动图 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.10.004

**[中图分类号]** R593.241 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)10-1149-07

### Risk factor screening for systemic lupus erythematosus combined with pulmonary hypertension and the clinical value of p-ANCA testing

MA Jing-han, ZHANG Yue, TIAN Yu, YANG Yu-shu, LIU Zhi-feng, GUO Hui-fang\*

(Department of Rheumatism Immunity, the Second Hospital of Hebei Medical University,  
Shijiazhuang 050000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the risk factors of systemic lupus erythematosus

[收稿日期]2023-07-13

[基金项目]河北省重点研发计划项目卫生健康创新专项  
(22377747D)

[作者简介]马镜涵(1997-),女,河北涿源人,河北医科大学  
第二医院医师,医学硕士,从事内科学风湿病诊治研究。

\* 通信作者。E-mail:guohfch@126.com

(SLE) combined with pulmonary arterial hypertension (PAH) and the clinical value of perinuclear-ANCA(p-ANCA) test. **Methods** In total, 64 patients with SLE combined with PAH treated in the Second Hospital of Hebei Medical University were screened as the SLE-PAH group, of which 44 patients were positive for p-ANCA and 20 patients were negative for p-ANCA. Then according to the ratio of 1:3 we matched 192 SLE patients without PAH hospitalized during the same period as SLE-nonPAH group. The patients' basic information, clinical data related to SLE activities, laboratory test results and transthoracic echocardiography (TTE) results were recorded. Clinical characteristics of SLE-PAH patients as well as clinical and laboratory features of p-ANCA-positive and p-ANCA-negative patients with PAH were analyzed to explore the risk factors of SLE-PAH. **Results** Compared with the SLE-nonPAH group, patients in the SLE-PAH group had older age and a higher percentage of moderate-to-severe disease activity, showing significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). More patients showed Raynaud's phenomenon, increased white blood cell count and absolute neutrophil count, elevated standardized SCT ratio of lupus anticoagulant, positive anticardiolipin antibodies, and abnormalities of pulmonary artery diameter, right atrial diameter, and interventricular septal thickness. There was a significant difference in the severity of PAH between the p-ANCA positive group and the p-ANCA negative group in SLE-PAH patients ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis suggested that Raynaud's phenomenon, anticardiolipin antibodies, and increased neutrophil count (OR = 0.802) were independent risk factors for combined PAH in patients with SLE ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** SLE patients presenting with moderate to severe disease activity, elevated peripheral blood leukocytes, neutrophils, standardized SCT ratios, and positive anticardiolipin antibodies are alerted to the development of PAH. p-ANCA positivity may be associated with the severity of pulmonary hypertension and requires close follow up.

[ **Key words** ] lupus erythematosus, systemic; pulmonary arterial hypertension; transthoracic echocardiography

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种慢性多系统损害的自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>。中国系统性红斑狼疮研究协作组的研究数据显示, 约 3.89% 的 SLE 患者合并肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH)<sup>[2]</sup>。患有肺动脉高压的 SLE 患者预后较差, 5 年生存率 60.2%<sup>[3]</sup>。且发病机制不清楚, 同时也缺乏早期有效识别方法。抗中性粒细胞胞浆抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 是系统性小血管炎常见的自身抗体, 与血管炎疾病活动度和严重肺脏、肾脏损伤密切相关。SLE 患者 p-ANCA 阳性提示更严重的疾病活动状态和严重肺损伤可能<sup>[4-5]</sup>。因此推测 p-ANCA 可能在 SLE 肺脏损伤中发挥着不可忽视的作用, 但该方面的临床研究报道很少, 特别是与 PAH 的关联尚无相关报道。因此, 本研究通过收集 SLE 患者的临床和实验室资料, 分析 SLE-PAH 患者临床特征, 探讨 p-ANCA 阳性与 PAH 危险因素的相关性, 旨在发现 SLE-PAH 患者风险因素及 p-ANCA 抗体检测的临床价

值, 为早期诊断和早期干预提供理论依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2021 年 1 月—2024 年 1 月河北医科大学第二医院风湿免疫科收治的 SLE 患者的病历资料 1 429 例, 剔除不符合条件患者, 共纳入患者 256 例。其中 SLE 且合并 PAH 患者 64 例作为 SLE-PAH 组, p-ANCA 阳性 44 例, p-ANCA 阴性 20 例; 按照 1:3 比例匹配同期住院的不合并 PAH 的活动期 SLE 患者 192 例作为 SLE-nonPAH 组。

所有患者均经过河北医科大学第二医院伦理委员会批准并签署知情同意书 (伦理编号: 2021-R165)。

入组标准: 所有患者均符合 2012 年系统性红斑狼疮国际协作组分类标准<sup>[6]</sup> 或 2019 年美国风湿病学会/欧洲风湿病联盟共同推出的分类标准<sup>[7]</sup>。排除标准: ①排除合并有其他结缔组织病; ②排除合并结核、肝炎等感染性疾病; ③排除先天性心脏病、肺

血管畸形、肺血栓栓塞症等其他原因导致的肺动脉高压患者;④排除实验室资料不完整缺少 ANCA 抗体检测或缺少超声心动图报告患者。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 临床资料采集** 记录患者基本信息:性别、年龄、病程、SLE 活动相关临床资料包括:雷诺现象、神经精神症状(包括新发癫痫、器质性脑病、视觉障碍、颅神经病变、新发脑血管意外等)、血管炎、关节炎、肌炎、黏膜溃疡、脱发、皮疹、胸膜炎、心包炎等;尿蛋白阳性(24 h 尿蛋白定量 $\geq 0.5$  g);采用系统性红斑狼疮疾病活动度 2000 评分(SLE Disease Activity Index 2000, SLEDAI-2K)<sup>[8]</sup>评价疾病活动程度。

**1.2.2 一般实验室及免疫学指标采集** 收集患者血常规、红细胞沉降率、C 反应蛋白、补体、D-二聚体。间接免疫荧光法检测 p-ANCA 及抗核抗体,免疫印迹法检测抗心磷脂抗体、抗 SSA 抗体、抗 RNP 抗体,蝰蛇毒磷脂时间法和二氧化硅凝固时间法检测狼疮抗凝物标准化 SCT 比值和 dRVVT 标准化比值。

**1.2.3 超声心动检查及肺动脉高压判断标准** 肺动脉高压诊断依据是美国胸科医师学会诊治 2004 年指南的诊断标准,包括静息时平均肺动脉压 $> 25$  mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)以及运动后 $> 30$  mmHg(通过经胸超声心动图或右心漂浮导管检查、心电图和 X 光片测量)。将 PAH 组进一步分组:25 mmHg $<$ 肺动脉压力 $\leq 40$  mmHg 为轻度 PAH 组;40 mmHg $<$ 肺动脉压力 $\leq 70$  mmHg 为中度 PAH 组;肺动脉压力 $> 70$  mmHg 为重度 PAH 组<sup>[9]</sup>。

超声心动图检查结果:肺动脉内径(pulmonary artery diameter, PA)、右心房内径(right atrial diameter, RA)、室间隔厚度(interventricular septum thickness, IVS)、右心室前后径/横径(right ventricular diameter, RV)。

**1.3 统计学方法** 应用 SPSS 27.0 统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料采用独立样本  $t$

检验,非正态分布的计量资料采用秩和检验。计数资料采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法检验。对数据进行多因素 Logistic 回归分析判断影响因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 SLE-PAH 组和 SLE-nonPAH 组、p-ANCA 阳性组和 p-ANCA 阴性组一般情况比较** 与 SLE-nonPAH 组相比,SLE-PAH 组年龄较高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。对 p-ANCA 阳性组和 p-ANCA 阴性组的性别、年龄、病程进行统计比较,2 组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 1 SLE-PAH 组和 SLE-nonPAH 组一般情况比较

**Table 1 Comparison of general conditions between SLE-PAH and SLE-nonPAH groups**

组别	例数	性别(例数)		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	病程 [M(QR), 月]
		男性	女性		
SLE-PAH 组	64	8	56	42.1 $\pm$ 15.2	12(106)
SLE-nonPAH 组	192	24	168	37.0 $\pm$ 15.0	12(70)
$\chi^2/t/Z$ 值			0.012	2.258	0.934
$P$ 值			0.094	0.018	0.350

表 2 p-ANCA 阳性组与 p-ANCA 阴性组一般情况比较

**Table 2 Comparison of general conditions between p-ANCA positive and negative groups**

组别	例数	性别(例数)		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	病程 [M(QR), 月]
		男性	女性		
p-ANCA 阳性	44	7	37	40.2 $\pm$ 15.7	12.0(105.7)
p-ANCA 阴性	20	1	19	46.5 $\pm$ 13.2	9.0(106.0)
$\chi^2/t/Z$ 值			1.496	1.551	0.573
$P$ 值			0.221	0.126	0.567

**2.2 SLE-PAH 组和 SLE-nonPAH 组的临床特征比较** SLE-nonPAH 组相比,SLE-PAH 性组中高度疾病活动度比例、雷诺现象阳性比例较高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.3 SLE-PAH 组和 SLE-nonPAH 组一般实验室及免疫学指标比较** 与 SLE-nonPAH 组相比,SLE-PAH 组 WBC、N、nSCT-R 较高,ACL 阳性率较高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 3 SLE-PAH 组和 SLE-nonPAH 组常见临床特征比较

Table 3 Comparison of common clinical features between SLE-PAH and SLE-nonPAH groups

组别	例数	中高疾病活动度	神经精神症状	血管炎	关节炎	皮疹
SLE-PAH 组	64	36(56.3)	9(14.1)	2(3.1)	13(20.3)	13(20.3)
SLE-nonPAH 组	192	80(41.7)	18(9.4)	7(3.6)	61(31.8)	38(19.8)
$\chi^2$ 值		4.120	1.118	0.038	1.748	0.008
$P$ 值		0.042	0.290	0.845	0.081	0.928

(例数,%)

表3 (续)

组别	例数	脱发	黏膜溃疡	雷诺现象	发热	多浆膜腔积液
SLE-PAH组	64	13(20.3)	2(3.1)	21(32.8)	12(18.8)	1(1.6)
SLE-nonPAH组	192	31(16.1)	8(4.2)	29(15.1)	37(19.3)	1(0.5)
$\chi^2$ 值		0.585	0.139	9.577	0.008	0.672
P 值		0.444	0.710	0.002	0.927	0.412

表4 SLE-PAH组和SLE-nonPAH组的一般实验室及免疫学指标比较

Table 4 Comparison of general laboratory and autoantibody markers between SLE-PAH and SLE-nonPAH groups

组别	例数	白细胞计数	淋巴细胞绝对值计数	中性粒细胞绝对值	血红蛋白	血小板
		[M(QR), ×10 <sup>9</sup> /L]	[M(QR), ×10 <sup>9</sup> /L]	计数[M(QR), ×10 <sup>9</sup> /L]	( $\bar{x} \pm s, g/L$ )	[M(QR), ×10 <sup>9</sup> /L]
SLE-PAH组	64	5.2(5.5)	0.9(0.5)	3.6(4.1)	99.2±24.1	155.0(135.5)
SLE-nonPAH组	192	3.8(2.8)	0.9(0.6)	2.5(2.2)	105.5±23.7	149.5(131.2)
Z/t/ $\chi^2$ 值		2.380	0.359	2.549	1.829	0.990
P 值		0.017	0.698	0.011	0.069	0.921
组别	例数	红细胞沉降率	C反应蛋白	补体 C3	补体 C4	狼疮抗凝物 SCT
		[M(QR), mm/1 h]	[M(QR), mg/L]	[M(QR), g/L]	[M(QR), g/L]	标准化比值[M(QR)]
SLE-PAH组	64	43.50(57.20)	6.90(10.90)	0.50(0.40)	0.10(0.10)	0.93(0.17)
SLE-nonPAH组	192	39.00(45.70)	5.00(9.10)	0.50(0.31)	0.10(0.09)	0.89(0.21)
Z/t/ $\chi^2$ 值		1.205	1.957	0.515	0.051	2.013
P 值		0.228	0.050	0.607	0.960	0.035
组别	例数	dRVVT 标准化比值	D-二聚体	尿蛋白阳性	抗心磷脂抗体阳性	抗 $\beta$ 2-GPI 抗体阳性
		[M(QR)]	[M(QR), mg/L]	(例数, %)	(例数, %)	(例数, %)
SLE-PAH组	64	1.10(0.18)	0.47(0.75)	33(51.6)	18(28.1)	37(57.8)
SLE-nonPAH组	192	1.08(0.21)	0.33(0.65)	97(50.5)	30(15.6)	118(61.5)
Z/t/ $\chi^2$ 值		0.372	1.652	0.021	4.923	1.098
P 值		0.710	0.099	0.885	0.027	0.295
组别	例数	p-ANCA 阳性	抗核抗体阳性	抗 dsDNA 抗体阳性	抗 SSA 抗体阳性	抗 RNP 抗体阳性
		(例数, %)	(例数, %)	(例数, %)	(例数, %)	(例数, %)
SLE-PAH组	64	44(68.8)	64(100.0)	40(62.5)	40(62.5)	35(54.7)
SLE-nonPAH组	192	121(63.0)	190(99.0)	127(66.1)	128(66.7)	108(56.3)
Z/t/ $\chi^2$ 值		0.688	0.682	0.281	0.369	0.048
P 值		0.407	0.412	0.596	0.543	0.827

2.4 SLE-PAH组和SLE-nonPAH组的超声心动图检查结果比较 与SLE-nonPAH组相比,SLE-

PAH组PA、RA、IVS较高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

表5 SLE-PAH组和SLE-nonPAH组超声心动图右心相关检查结果比较

Table 5 Comparison of right heart-related echocardiographic findings between SLE-PAH and SLE-nonPAH

组别	例数	RV 扩大(例数, %)	PA[M(QR), mm]	RA[M(QR), mm]	IVS[M(QR), mm]
SLE-PAH组	64	23(35.9)	26.4(5.0)	36.8(7.0)	9.2(2.0)
SLE-nonPAH组	192	0(0.0)	22.7(4.0)	31.6(5.0)	8.6(1.0)
$\chi^2/Z$ 值		—	5.600	6.593	2.200
P 值		—	<0.001	<0.001	0.028

2.5 p-ANCA 阳性组和 p-ANCA 阴性组的 PAH 相关高危因素比较 对 p-ANCA 阳性组和 p-ANCA 阴性组的 PAH 相关危险因素进行统计比

较,2 组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表6。

表6 p-ANCA 阳性组和 p-ANCA 阴性组的 PAH 相关高危因素比较

Table 6 Comparison of PAH-related risk factors in p-ANCA positive and negative groups

组别	例数	中高疾病活动度	雷诺现象	白细胞计数	中性粒细胞计数	狼疮抗凝物 SCT
		(例数, %)	(例数, %)	[M(QR), ×10 <sup>9</sup> /L]	[M(QR), ×10 <sup>9</sup> /L]	标准化比值[M(QR)]
p-ANCA 阳性组	44	22(50.0)	15(34.1)	5.22(4.30)	3.43(3.44)	0.93(0.15)
p-ANCA 阴性组	20	14(70.0)	6(30.0)	5.23(6.36)	3.71(6.10)	0.93(0.21)
$\chi^2/Z$ 值		0.166	0.104	0.760	0.406	0.065
P 值		0.683	0.747	0.447	0.685	0.948

表6 (续)

组别	例数	RV 扩大(例数,%)	RA[M(QR),mm]	PA[M(QR),mm]	IVS[M(QR),mm]
p-ANCA 阳性组	44	13(29.5)	35.5(9.7)	26(5.0)	9(2)
p-ANCA 阴性组	20	10(50.0)	37.0(5.0)	25(6.5)	9(2)
$\chi^2/Z$ 值		2.499	0.886	0.648	0.489
<i>P</i> 值		0.114	0.376	0.517	0.625

2.6 p-ANCA 阳性组与阴性组的 PAH 严重程度比较 与 p-ANCA 阴性组相比, p-ANCA 阳性组肺动脉高压严重程度存在差异, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 7。

表7 SLE-PAH 患者 p-ANCA 阳性组与 p-ANCA 阴性组的 PAH 严重程度比较

Table 7 Comparison of PAH severity between p-ANCA positive and negative groups of SLE-PAH patients

组别	例数	(例数,%)		
		轻度	中度	重度
p-ANCA 阳性组	44	14 (31.8)	30(68.2)	0(0.0)
p-ANCA 阴性组	20	5(25.0)	7(35.0)	8(8.3)
<i>Z</i> 值		2.462		
<i>P</i> 值		0.014		

2.7 SLE 患者合并肺动脉高压的多因素二元

表9 SLE 患者合并肺动脉高压的多因素 Logistic 分析

Table 9 Multivariate Logistic analysis of combined pulmonary arterial hypertension in patients with

变量	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
中高疾病活动度	-0.296	0.378	0.623	0.430	0.742	0.354~1.557
雷诺现象	-19.238	0.460	1 748.046	<0.001	—	—
抗心磷脂抗体	18.380	0.000	—	—	—	—
白细胞计数	0.051	0.065	0.614	0.433	1.052	0.927~1.194
中性粒细胞计数	-0.221	0.065	11.618	0.001	0.802	0.706~0.910
狼疮抗凝物 SCT 标准化比值	0.068	0.362	0.035	0.851	1.070	0.527~2.174

### 3 讨 论

PAH 是 SLE 患者的常见且致命性并发症, 其临床表现从无症状到进行性心力衰竭甚至危及生命轻重不一, 预后差异巨大<sup>[10]</sup>。来自国际 SLE 预防控制中心数据显示: SLE 患者中 PAH 的患病率估计 < 5%<sup>[11]</sup>。然而, 由于亚洲国家 SLE 的高患病率, 在我国 CSTAR 数据库中 SLE-PAH 已经在结缔组织病相关性 PAH 和 1 类 PAH 病例中占据了很大比例<sup>[12-13]</sup> 并可能导致恶性结局, 因此探讨 SLE-PAH 的早期临床特征、生物标志物、或筛查方法, 可能为患者提供更多早期治疗、改善预后的机会。

右心漂浮导管检查仍然是 PAH 诊断和分类的金标准<sup>[14]</sup>, 但因其创伤性以及不同医院开展条件限制尚未广泛开展; 但 2023 年欧洲心脏病学会建议<sup>[13]</sup>: 将静息状态下经胸超声心动图结合其他检查包括生物标志物、心电图、肺功能检查和心肺运动实

Logistic 分析 将中度疾病活动度、雷诺现象、ACL、WBC、N、nSCT-R 纳入多因素 Logistic 回归模型, 分析提示雷诺现象、抗心磷脂抗体、中性粒细胞数量为 SLE 患者合并肺动脉高压的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 8, 9。

表8 变量赋值表

Table 8 Variable assignment table

变量类别	变量赋值
自变量	
中重度疾病活动度	<10 分=0, ≥10 分=1
雷诺现象	阴性=0, 阳性=1
抗心磷脂抗体	阴性=0, 阳性=1
因变量	
是否合并 PAH	否=0, 是=1

验作为硬皮病相关 PAH 的年度筛查试验。同时, 扩大推荐经胸超声心动图作为无创且可靠的 PAH 检查手段用于包括 SLE 在内的其他 CTDs-PAH 的一线诊断。因此本研究采用超声心动检查评估患者肺动脉高压情况。结果显示 SLE-PAH 患者以女性, 中位病程 1 年居多, 较未合并 PAH 患者年龄偏大, 提示可能存在 SLE-PAH 筛查诊断延迟现象。该结果与中国系统性红斑狼疮研究协作组数据库<sup>[15]</sup> 资料显示结果基本一致, SLE 初治患者从发生 PAH 相关症状到确诊 PAH 的平均时间为 1.5 年, 也存在着确诊滞后现象。因此重视年轻女性患者经胸超声心动图或者右心漂浮导管检查有利于 PAH 的早期诊断。

文献报道 SLE 患者发生 PAH 在 0.5% ~ 17.5% 之间<sup>[16]</sup>, 但本研究结果显示 SLE-PAH 发生率为 25% (64/258), 结果差异可能与种族和 PAH 筛查诊断方法不同有关。本研究显示 SLE-PAH 患者存在更多的炎性指标增高和中高疾病活动状态,

提示炎症和病情活动可能参与了 PAH 形成。其机制可能与免疫复合物沉积、肺血管壁炎症细胞浸润、纤维素性坏死和内膜增厚致肺动脉损伤和功能障碍有关。当多种因素导致血管内皮细胞损伤后,在血管壁产生 C3b 片段与受体结合启动一系列级联反应,促使血小板黏附于受损内皮细胞表面,或上述途径发生障碍时 C5 转化为 C5a,促进血小板聚集和释放趋化因子,局部血栓形成或血管闭塞,导致闭塞性血管病<sup>[17]</sup>。另外,当 SLE 处于持续疾病活动状态时,大量免疫复合物沉积到血管壁引起了局部活性物质的释放,进一步引起小血管收缩,发生在肺部毛细血管网、肺小血管的反复异常收缩最终会使肺部发生组织缺氧,血管重塑,肺血管的储备能力下降。在这类患者中,小血管血液流通障碍使长期的泵血阻力增加,右心室做功增加,出现右心功能下降,继而导致肺动脉压力升高<sup>[18]</sup>。由此可见,SLE-PAH 形成是复杂的多因素共同参与的过程。

抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACL)是 SLE 患者常见自身抗体之一,ACL 通过 mTOR 通路活化损伤血管内皮细胞,血栓风险增加,同时内皮细胞凋亡和增殖失衡引起肺动脉重塑引起肺高压。既往研究显示,抗磷脂抗体类型的不同,发展为 PAH 的风险不同,狼疮抗凝物和 IgG 型 ACL 是 SLE-PAH 的高危因素,但 IgM 型 ACL 和抗  $\beta$ 2GPI 抗体与 PAH 没有显著相关性<sup>[19-20]</sup>。本研究也显示,SLE-PAH 组患者狼疮抗凝物阳性和 ACL 阳性率高于非 PAH 组,该研究结果与前述研究结果一致。但是有文献表明合并 PAH 的 SLE 患者肺血管的尸检显示,肺血管中存在抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、抗 ds-DNA 抗体、类风湿因子、免疫球蛋白和补体沉积。我国 CSTAR 数据表明抗 RNP 抗体和抗 SSA/SSB 抗体是 SLE 患者 PAH 的强预测因子<sup>[21]</sup>。但是我们的数据未能呈现 SLE-PAH 组有更高的 ANA、抗 RNP 抗体、抗 SSA 抗体、抗 dsDNA 抗体等抗体的阳性率。其原因一方面可能是由于组织中抗体沉积多少与血清抗体水平存在不一致性,另一方面也可能和 PAH 的检查方法不同有关。但同时更加说明 SLE 患者 PAH 的形成因素不仅仅限于这些传统的自身抗体,可能有更复杂的免疫机制参与其中。

p-ANCA 的主要靶抗原是髓过氧化物酶,近年来研究发现,p-ANCA 阳性 SLE 患者,更易出现狼疮肾炎<sup>[22]</sup>、抗 dsDNA 抗体、抗核小体抗体和抗组蛋白抗体以及疾病活动标志物升高;SLE 患者 p-ANCA 阳性提示更严重的疾病活动状态<sup>[23]</sup>。

ANCA 阳性与血管炎疾病活动度和严重肺脏、肾脏损伤密切相关。当全身各系统出现炎症反应,大量中性粒细胞聚集、浸润、凋亡、坏死等,ANCA 与相应蛋白结合,导致血管炎发生<sup>[24]</sup>。多项研究显示自身免疫和炎症反应导致的肺血管损伤在 SLE-PAH 的发生和发展过程中起着关键作用,这种损伤在疾病早期和疾病活动度高的患者中更为明显<sup>[23,25]</sup>。但本研究中 SLE-PAH 组和非 PAH 组两者 p-ANCA 阳性率没有差别,进一步将 SLE-PAH 患者分成 p-ANCA 阴性组与 p-ANCA 阳性组两个亚组,也并未发现中重度疾病活动状态、炎症指标及右心结构性指标存在差异;这种现象表明尽管 p-ANCA 在 ANCA 相关血管炎肺血管损伤中致病作用非常明确,而 SLE 相关 PAH 发生机制涉及中性粒细胞、淋巴细胞活化、内皮细胞损伤、免疫复合物介导血管炎以及血栓栓塞等多个方面,p-ANCA 可能并非最关键的致病因素。但是我们也很有意思的观察到一现象:在 SLE-PAH 患者中,p-ANCA 阳性组与 p-ANCA 阴性肺动脉高压严重程度存在差异,因此也不能排除长期 p-ANCA 阳性的潜在的远期致病作用的可能性,需要在此方面扩大样本量,开展多中心研究。

综上所述,该项研究初步发现 SLE 患者 PAH 增高可能与雷诺现象、中重度疾病活动状态、外周血白细胞水平、中性粒细胞水平、狼疮抗凝物、ACL 阳性等多种免疫炎症反应有关,雷诺现象、抗心磷脂抗体阳性和中性粒细胞升高是 SLE-PAH 的独立危险因素。但是 p-ANCA 在 PAH 中的作用尚未肯定,可能受限于单中心、小样本数据,下一步积极开展大样本研究、积极推进右心漂浮导管检查以增加 PAH 诊断的可靠性,以期对临床治疗措施改善提供更大指导价值。

#### [参考文献]

- [1] Schultze M, Garal-Pantaler E, Pignot M, et al. Clinical and economic burden of organ damage among patients with systemic lupus erythematosus in a real-world setting in Germany[J]. BMC Rheumatol, 2024, 8(1):18.
- [2] 张晓,赵久良,丁峰等.结缔组织病相关肺动脉高压诊疗规范[J].中华内科杂志,2022,61(11):1206-1216.
- [3] Min HK, Lee JH, Jung SM, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: an independent predictor of patient survival[J]. Korean J Intern Med, 2015, 30(2):232-241.
- [4] Yang S, Zhou J. Systemic lupus erythematosus and antineutrocytic cytoplasmic antibody-associated vasculitis overlap syndrome presenting mainly with alveolar

- hemorrhage: A case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(48): e36356.
- [5] Pan Y, He L. Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody in systemic lupus erythematosus indicates more severe condition[J]. *Clin Biochem*, 2021, 89: 38-43.
- [6] Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(8): 2677-2686.
- [7] Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(9): 1151-1159.
- [8] Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000[J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(2): 288-291.
- [9] 陈扬帆, 徐建华, 王芬, 等. 系统性红斑狼疮肺动脉高压相关危险因素分析[J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(2): 258-262.
- [10] 秦莉, 张艺文, 杨晓倩, 等. 系统性红斑狼疮合并心力衰竭的发病机制及病因[J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(4): 381-384.
- [11] Izmirly PM, Parton H, Wang L, et al. Prevalence of systemic lupus erythematosus in the United States: estimates from a meta-analysis of the centers for disease control and prevention national lupus registries[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(6): 991-996.
- [12] 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: 432-437.
- [13] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(1): 2200879.
- [14] 罗勤. 中国肺动脉高压诊治临床路径[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(7): 691-703.
- [15] Qu J, Li M, Zhang X, et al. A prognostic model for systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: CSTAR-PAH cohort study[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1): 220.
- [16] Parperis K, Velidakis N, Khattab E, et al. Systemic lupus erythematosus and pulmonary hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5085.
- [17] Belmont HM, Buyon J, Giorno R, et al. Up-regulation of endothelial cell adhesion molecules characterizes disease activity in systemic lupus erythematosus. The Shwartzman phenomenon revisited[J]. *Arthritis Rheum*, 1994, 37(3): 376-383.
- [18] Trivioli G, Terrier B, Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59 (Suppl 3): iii84-iii94.
- [19] Zuily S, Domingues V, Suty-Selton C, et al. Antiphospholipid antibodies can identify lupus patients at risk of pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(6): 576-586.
- [20] Favaloro EJ, Mohammed S, Vong R, et al. Antiphospholipid antibody testing for anti-cardiolipin and anti-β2 glycoprotein I antibodies using chemiluminescence-based panels [J]. *Methods Mol Biol*, 2023, 2663: 297-314.
- [21] Qu J, Li M, Wang Y, et al. Predicting the risk of pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: a Chinese systemic lupus erythematosus treatment and research group cohort study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(10): 1847-1855.
- [22] Wang Y, Yu X, Xie X, et al. Clinical features and outcomes of patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-positive systemic lupus erythematosus[J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1): 2235431.
- [23] McGoon 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-S34.
- [24] Zhou P, Gao L, Li Z, et al. Clinical features and outcomes of small airway disease in ANCA-associated vasculitis [J]. *Respirology*, 2024, 29(2): 146-157.
- [25] Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, et al. Accurately describing changes in disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2000, 27(2): 377-379.

(本文编辑:刘斯静)