

网络出版时间: 2020-5-8 15:45 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20200507.0934.031.html>

◇经验与体会◇

## 原发性干燥综合征合并肺动脉高压 80 例临床观察

谢茂盛<sup>1</sup>, 金颖昭<sup>1</sup>, 金莉<sup>1</sup>, 马艳<sup>1</sup>, 李向培<sup>1</sup>, 汪国生<sup>1</sup>, 赵岩<sup>2</sup>, 厉小梅<sup>1</sup>

**摘要** 探讨原发性干燥综合征合并肺动脉高压(pSS-PAH)的危险因素,以便早期诊治该类疾病。选取438例原发性干燥综合征(pSS)患者,依据心脏彩超检测的肺动脉压力进行分组,比较两组临床及实验室指标。438例患者中80例有肺动脉高压(PAH),发生率为18.3%,年龄22~77(59.9±13.8)岁,肺动脉压力在5.33~15.19 kPa之间。多因素Logistic回归分析提示间质性肺炎、年龄、以肺部表现为首发症状是pSS-PAH的危险因素,有这些情况存在时应尽早行超声心动图等检查,早期诊治以改善患者的预后。

**关键词** 原发性干燥综合征;肺动脉高压;危险因素

**中图分类号** R 593.2

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2020)05-0808-04

**doi:** 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.05.031

原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)是一种慢性自身免疫性疾病,具有多种临床表现,特别是眼干、口干、疲劳和肌肉骨骼疼痛,肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是pSS少见且严重的并发症之一<sup>[1]</sup>。PAH是肺血管床中肺动脉压的增加,最终可能导致右心负荷增加,甚至右心衰竭和死亡。既往关于pSS-PAH的研究较少,样本量不大,且无对初始症状研究的报道。现通过对80例pSS-PAH患者进行全面系统性回顾,探讨其发生率及相关危险因素。

### 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 收集2009年8月~2019年3月于安徽医科大学附属省立医院风湿免疫科住院,且完善心脏彩超检查的pSS患者共438例,所有患者均符合2002年pSS诊断标准<sup>[2]</sup>。排除其他结缔组织

病、先天性心脏病、心肌梗死、慢性阻塞性肺疾病、肺栓塞、门静脉高压、肺静脉闭塞、风湿性心脏病等。

**1.2 PAH的诊断标准** 在彩色多普勒引导下,通过简化伯努利方程估测肺动脉收缩压(pulmonary arterial systolic pressure, PASP) =  $4 \times V^2 +$  右心房压力,其中V代表三尖瓣反流峰速,  $PASP \geq 5.33$  kPa为PAH<sup>[3]</sup>。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS 17.0软件进行数据分析。进行方差齐性检验、正态性检验。计量资料实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 、 $M(P_{25}, P_{75})$ 或适当的百分比频率表示。单变量两组资料之间的比较采用t检验;多组资料之间的比较采用单因素方差分析;方差不齐采用非参数检验;多因素采用二元Logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 病例资料** 438例pSS患者中80例有PAH, pSS-PAH发生率为18.3%,其中75例(93.8%)为女性,年龄22~77(59.9±13.8)岁。其中最常见的首发症状是干燥症状[口干和(或)眼干]37例(46.3%),其次是肺部症状[胸闷和(或)咳嗽]24例(30.0%),关节痛15例(18.8%),牙齿脱落5例(6.3%),皮疹4例(5.0%),雷诺现象4例(5.0%)。

**2.2 两组首发症状与合并症** pSS-PAH组与非PAH组首发症状与合并症的差异见图1。结果显示当患者以肺部症状(胸闷和/或咳嗽等)首发时,两组差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),余起始症状如干燥、关节痛、雷诺现象、皮疹、牙齿脱落等两组差异无统计学意义;对于临床合并症,研究结果显示PAH组更易合并有间质性肺炎、心包积液( $P < 0.001$ ),对于原发性胆汁性肝硬化、甲状腺疾病,两组差异无统计学意义。

**2.3 两组一般资料与实验室指标结果** pSS-PAH组的年龄(59.9±13.8)岁高于非PAH组(52.5±13.9)岁,且血清白蛋白低、补体C3低,心脏左房内径大、左室收缩末内径大是发生PAH的危险因素

2020-01-01 接收

基金项目:国家重点研发计划精准医学专项(编号:2017YFC0907605)

作者单位:<sup>1</sup>安徽医科大学附属省立医院风湿免疫科,合肥 230001

<sup>2</sup>中国医学科学院,北京协和医学院,北京协和医院风湿免疫科,北京 100730

作者简介:谢茂盛,男,硕士研究生;

厉小梅,女,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: lixiaomei@ustc.edu.cn

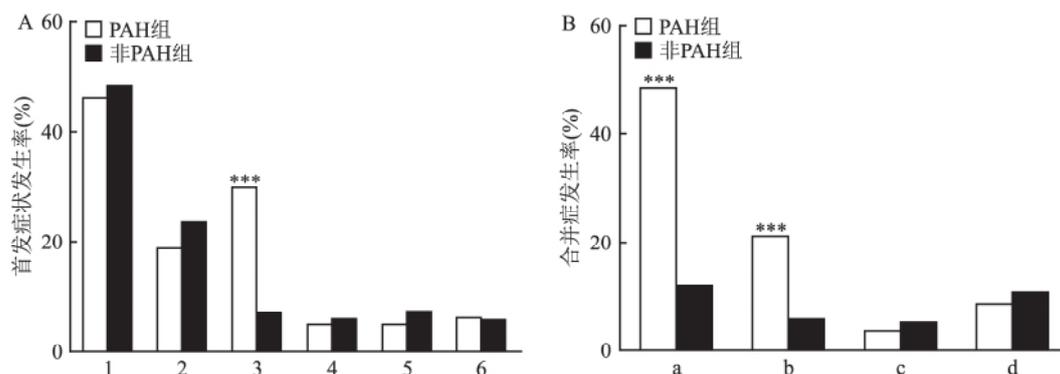


图1 pSS-PAH 组与非 PAH 组首发症状及合并症比较

A: 首发症状; B: 合并症; 1: 干燥; 2: 关节痛; 3: 肺部症状; 4: 雷诺现象; 5: 皮疹; 6: 牙齿脱落; a: 间质性肺炎; b: 心包积液; c: 原发性胆汁性肝硬化; d: 甲状腺疾病; 与非 PAH 组比较: \*\*\*  $P < 0.001$

表1 pSS-PAH 组与非 PAH 组基本资料与实验室指标的比较 [  $M(P_{25}, P_{75})$  ]

项目	PAH 组 (n = 80)	非 PAH 组 (n = 358)	检验值	P 值
年龄 [ $\bar{x} \pm s$ ] 岁]	59.9 ± 13.8	52.5 ± 13.9	4.283 <sup>a</sup>	0.000
女性 [n( % )]	75(93.8)	333(93.0)	0.055 <sup>b</sup>	0.814
病程(年)	3.0(1.0 6.8)	3.0(0.6 8.0)	-0.292 <sup>c</sup>	0.770
白细胞( × 10 <sup>9</sup> /L)	5.3(4.0 7.6)	4.9(3.5 6.8)	-1.002 <sup>c</sup>	0.316
血红蛋白( g/L)	114.0(95.5 121.8)	117.0(105.0 126.0)	-1.811 <sup>c</sup>	0.070
血小板( × 10 <sup>9</sup> /L)	186.5(123.0 224.8)	179.5(126.8 231.3)	-0.044 <sup>c</sup>	0.965
ALT( IU/L)	21.0(14.0 27.7)	20.0(14.0 35.0)	-1.194 <sup>c</sup>	0.232
AST( IU/L)	25.0(20.0 34.8)	24.0(19.0 35.0)	-0.245 <sup>c</sup>	0.806
肌酐( μmol/L)	52.0(45.3 64.1)	54.0(46.5 65.8)	-0.785 <sup>c</sup>	0.432
尿酸( μmol/L)	293.0(216.8 351.9)	267.7(217.6 322.3)	-1.276 <sup>c</sup>	0.202
白蛋白( g/L)	36.3(33.3 38.9)	39.2(36.0 41.9)	-3.889 <sup>c</sup>	0.000
CRP( mg/L)	3.8(3.1 17.3)	3.3(3.1 10.5)	-1.412 <sup>c</sup>	0.158
ESR( mm/h)	33.0(19.0 59.0)	29.0(15.5 51.0)	-1.212 <sup>c</sup>	0.225
C3( g/L)	0.9(0.8 1.1)	1.0(0.9 1.2)	-2.895 <sup>c</sup>	0.004
C4( g/L)	0.2(0.2 0.3)	0.2(0.2 0.3)	-1.271 <sup>c</sup>	0.204
IgA( g/L)	3.0(2.1 3.7)	3.0(2.2 4.1)	-0.455 <sup>c</sup>	0.649
IgG( g/L)	17.8(11.3 23.7)	16.6(13.0 20.3)	-0.786 <sup>c</sup>	0.432
IgM( g/L)	1.4(0.9 2.0)	1.2(0.9 1.7)	-1.829 <sup>c</sup>	0.067
主动脉内径( mm)	32.0(30.0 34.0)	32.0(30.0 33.0)	-1.211 <sup>c</sup>	0.226
左房内径( mm)	37.0(34.0 41.8)	35.0(32.0 38.0)	-3.150 <sup>c</sup>	0.002
左室舒张内径( mm)	49.0(46.0 52.0)	48.0(46.0 51.0)	-1.282 <sup>c</sup>	0.200
左室收缩末内径( mm)	30.0(27.3 33.0)	29.0(27.0 32.0)	-1.985 <sup>c</sup>	0.047
LVEF( $\bar{x} \pm s$ , mm)	68.2 ± 6.6	69.0 ± 5.9	-1.011 <sup>a</sup>	0.313

a: 两独立样本  $t$  检验得出的  $t$  值; b: 经  $\chi^2$  检验得出的卡方值; c: 经秩和检验得出的  $Z$  值; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; CRP: C 反应蛋白; ESR: 红细胞沉降率; LVEF: 左室射血分数

(  $P < 0.05$  )。见表 1。

**2.4 两组主要临床表现与免疫学指标结果** pSS-PAH 组 Schirmer 试验阳性率高于非 PAH 组 (96.2% vs 82.6%  $P < 0.05$ ), 口干和眼干症状、相关抗体指标差异无统计学意义。见表 2。

**2.5 多因素 Logistic 回归分析结果** 将所有可能导致 pSS 合并 PAH 的 9 个因素, 包括以肺部表现为首发症状、间质性肺炎、心包积液、年龄、白蛋白、补体 C3、左房内径、左室收缩末内径、Schirmer 试验,

纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示 3 个变量有统计学意义, 间质性肺炎、年龄、以肺部表现为首发症状为 pSS-PAH 的独立危险因素。见表 3。

### 3 讨论

自 2009 年 8 月 ~ 2019 年 3 月共收治住院 pSS 患者 1 068 例, 438 例患者完善心脏彩超检查, 其中 80 例合并有 PAH, pSS 患者并发 PAH 者约占 18.3%, 与 Zhao et al<sup>[4]</sup> 通过右心导管确诊报道的 15.3% 相

表2 两组 pSS 患者相关临床及免疫学指标比较 [n( % ) ]

项目	PAH 组 ( n = 80)	非 PAH 组 ( n = 358)	$\chi^2$ 值	P 值
口干	71( 88. 8)	324( 90. 5)	0. 227	0. 634
眼干	55( 68. 8)	218( 60. 9)	1. 719	0. 190
ANA 阳性	73( 91. 3)	335( 93. 6)	0. 554	0. 457
抗 SSA 抗体	61( 76. 3)	288( 80. 4)	0. 711	0. 399
抗 SSB 抗体	32( 40. 0)	129( 36. 0)	0. 443	0. 506
抗 RNP 抗体	11( 13. 8)	57( 15. 9)	0. 235	0. 628
抗 CENPB 抗体	10( 12. 5)	39( 10. 9)	0. 170	0. 680
RF 阳性	24( 35. 8) <sup>a</sup>	75( 26. 3) <sup>b</sup>	2. 424	0. 119
Schirmer 试验	51( 96. 2) <sup>c</sup>	185( 82. 6) <sup>d</sup>	6. 321	0. 012

ANA: 抗核抗体; RF 为类风湿因子; a: PAH 组 RF 样本总数为 67 例; b: 非 PAH 组 RF 样本总数为 285 例; c: PAH 组 Schirmer 试验样本总数为 53 例; d: 非 PAH 组 Schirmer 试验样本总数为 224 例

表3 pSS-PAH 的独立危险因素

变量	$\beta$	SE	P	OR	95% CI
间质性肺炎	1. 220	0. 396	0. 002	3. 387	1. 560 ~ 7. 353
年龄	0. 039	0. 014	0. 005	1. 040	1. 012 ~ 1. 068
以肺部表现为首发症状	1. 133	0. 437	0. 010	3. 104	1. 317 ~ 7. 316

近 较早些年国内发病率 4. 2% ~ 5. 2% 已有明显上升。一方面可能是依据心脏彩超结果判断 PAH 标准宽松, 以及收治的均是住院患者, 病情偏重, 导致发生率高于实际值, 另一方面可能与临床医师对 PAH 认识的提高, 以及心脏彩超在 pSS 中的广泛应用有关。Zhao et al<sup>[4]</sup> 研究还显示 pSS-PAH 的 1、3、5 年生存率分别为 78. 5%、72. 9%、64. 8%, 预后优于系统性硬化症合并肺动脉高压, 而不如系统性红斑狼疮合并肺动脉高压, 考虑与其症状不典型、诊断延迟有关。因此, 早期诊断, 积极调整治疗方案至关重要。

目前 pSS 合并 PAH 机制假设包括内皮损伤、免疫复合物积聚、坏死性血管炎、内皮血管活性分子的合成以及代谢不平衡<sup>[5]</sup>。免疫/炎症因素在 SLE-PAH 中也起重要作用, 系统性红斑狼疮患者肺血管的血管炎或毛细血管炎可导致血管损伤、重塑, 随之发生肺动脉压力升高<sup>[6]</sup>。该研究通过回顾性分析得出 pSS 并发 PAH 的独立危险因素包括间质性肺炎、年龄、以肺部表现为首发症状。

关于间质性肺炎在 pSS 相关 PAH 中的作用, 目前有多种假设, 包括 PAH 可能是间质性肺炎的直接后果, 是广泛肺组织破坏情况下低氧血症引起的。然而有研究<sup>[7]</sup> 指出与肺功能损害程度相比, pSS 相关 PAH 患者通常具有非常高的平均肺动脉压, 两者并不平行, 可能是特定血管病变在其中起主要作用。这些假设解释了 pSS 相关 PAH 患者间质性肺炎发病率较高的原因, 两者可能有相似的病理生理途径,

并且有研究<sup>[8]</sup> 指出, 初始评估时较高的平均肺动脉压是结缔组织病相关间质性肺炎预后的重要独立预测因子, 这也展示了两者的密切联系。

既往有回顾性研究<sup>[9]</sup> 表明 pSS-PAH 组年龄较轻。该研究结果正好相反, 提示年龄为 pSS 发生 PAH 独立危险因素( OR 为 1. 040,  $P = 0. 005$ ), 结论的不同可能与前者样本量较小( 纳入 pSS 患者总数 47 例, 其中合并 PAH 仅 11 例) 有关, 需进一步研究加以探讨。近期一项中国最大 pSS 合并间质性肺炎的研究<sup>[10]</sup> 中, 年龄也同样为独立危险因素, 这些均提示, 对于高龄 pSS 患者, 要对肺部受累情况进行积极全面筛查。

该研究还探讨起病时症状对于预后的影响, 结果显示以肺部症状( 咳嗽、呼吸困难等) 为初始临床表现者, 后来更易发展为 pSS-PAH( OR 为 3. 104,  $P = 0. 010$ )。呼吸困难同样为系统性红斑狼疮患者发生 PAH 的预测因子<sup>[11]</sup>, 提示患者以肺部症状就诊时, 应注意进行 PAH 的筛查。需要关注的是, 有研究<sup>[12]</sup> 指出一部分 pSS 相关 PAH 可能被误诊为特发性 PAH, 临床医生在 PAH 初始诊断中应仔细评估 pSS 的可能性。

### 参考文献

- [1] Yan S, Li M, Wang H, et al. Characteristics and risk factors of pulmonary arterial hypertension in patients with primary Sjögren's syndrome [J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21( 5): 1068 - 75.
- [2] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group [J]. Ann Rheum Dis 2002 61( 6): 554 - 8.
- [3] Rudski L G, Lai W W, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2010, 23( 7): 685 - 713.
- [4] 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( Complete): 432 - 7.
- [5] Liu Z, Yang X, Tian Z, et al. The prognosis of pulmonary arterial hypertension associated with primary Sjögren's syndrome: a cohort study [J]. Lupus 2018, 27( 7): 1072 - 80.
- [6] Chen H A, Hsu T C, Yang S C, et al. Incidence and survival impact of pulmonary arterial hypertension among patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study [J]. Arthritis Res Ther 2019 21( 1): 82.
- [7] Launay D, Hachulla E, Hatron P Y, et al. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjögren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature [J]. Medicine, 2007 86( 5): 299 - 315.

( 下转第 814 页)

## Screening of diagnostic markers of gastric cancer in salivary purine metabolites

Bao Chuyang<sup>1</sup>, Xiang Lijuan<sup>1</sup>, Liu Hu<sup>2</sup>, et al

(<sup>1</sup>*Dept of Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;*

<sup>2</sup>*Dept of Oncology, West District of Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Anhui Provincial Cancer Hospital, Hefei 230031)*

**Abstract** A descriptive cohort study was conducted to analyze purine metabolism in saliva samples from 178 patients with gastritis and gastric cancer. 167 differential metabolites were identified by ultra-high performance liquid chromatography-mass spectrometry (UHPLC-QTOFMS). Xanthosine, Cyclic GMP, uric acid and 2'-Deoxyadenosine 5'-monophosphate were screened out by Student *t* test and orthogonal partial least square analysis. ROC curve was used to evaluate the inter group discrimination effect of diagnostic markers. Fisher discriminant analysis was used to establish the diagnostic function model, and the sensitivity and specificity of the diagnostic model were obtained as 83.1% and 63.3% respectively by leave-one-out cross validation. The screening of purine metabolites in saliva has great potential in distinguishing early gastric cancer from gastritis and screening early gastric cancer.

**Key words** gastric cancer; purine metabolism; cancer diagnosis; saliva

(上接第 810 页)

- [8] Takahashi K, Taniguchi H, Ando M, et al. Mean pulmonary arterial pressure as a prognostic indicator in connective tissue disease associated with interstitial lung disease: a retrospective cohort study [J]. *BMC Pulm Med* 2016, 16(1): 55.
- [9] Kobak S, Kalkan S, Kirilmaz B, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with primary Sjögren's syndrome [J]. *Autoimmune Dis*, 2014, 2014: 710401.
- [10] Gao H, Zhang X W, He J, et al. Prevalence, risk factors, and

prognosis of interstitial lung disease in a large cohort of Chinese primary Sjögren syndrome patients: a case-control study [J]. *Medicine*, 2018, 97(24): e11003.

- [11] Pérez-Peñate G M, Rúa-Figueroa I, Juliá-Serdá G, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: prevalence and predictors [J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(2): 323-9.
- [12] Sato T, Hatano M, Iwasaki Y, et al. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in patients undergoing evaluation for pulmonary arterial hypertension [J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0197297.

## Clinical analysis of 80 cases of primary Sjögren's syndrome with pulmonary arterial hypertension

Xie Maosheng, Jin Yingzhao, Jin Li, et al

(*Dept of Rheumatology and Immunology, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001*)

**Abstract** To investigate the risk factors of primary Sjögren's syndrome with pulmonary arterial hypertension (pSS-PAH) for early diagnosis and treatment, a total of 438 patients with primary Sjögren's syndrome (pSS) were selected. Patients were divided into two groups according to pulmonary arterial pressure detected by cardiac ultrasonography. The clinical and laboratory characteristics between the two groups were compared. Among 438 patients, 80 had PAH, the incidence rate was 18.3%. Age of pSS-PAH was 22 ~ 77 (59.9 ± 13.8) years old, and pulmonary arterial pressure was between 5.33 ~ 15.19 kPa. Multivariate logistic regression analysis suggested that interstitial pneumonia, age, and initial pulmonary symptoms were the risk factors for pSS-PAH. In these cases, cardiac ultrasonography should be performed as soon as possible, early diagnosis and treatment can improve the prognosis of patients.

**Key words** primary Sjögren's syndrome; pulmonary arterial hypertension; risk factors