

论著·临床研究

儿童系统性红斑狼疮合并肺高压 15 例临床分析

李冀¹ 马菁苒¹ 孙之星¹ 姜静婧¹ 董艳青¹ 王迁² 宋红梅¹

(中国医学科学院北京协和医院 1. 儿科; 2. 风湿免疫科, 北京 100730)

[摘要] **目的** 探讨系统性红斑狼疮(SLE)合并肺高压(PH)患儿的临床和实验室检查特点、诊断治疗及预后。**方法** 选取住院诊断SLE合并PH(SLE-PH)的儿童患者15例,对其临床症状、实验室检查、超声心动图特点、SLE病情活动指标和治疗转归等进行回顾性分析。**结果** 15例SLE-PH患儿中,从SLE确诊到PH诊断的间隔时间中位数为0.1年(范围:0~6.5年)。除PH相关症状外,40%的患儿合并雷诺现象。反映SLE疾病活动度的指标(如补体C3、C4、ESR水平及抗dsDNA阳性率)在PH轻-中度组与重度组间比较差异无统计学意义。13例患儿接受糖皮质激素及免疫抑制剂治疗,2例同时接受PH靶向药物等治疗。诊断PH后,中位随访时间8.0年(范围:0.5~18.1年),期间2例患儿死亡,其心功能为Ⅲ~Ⅳ级;余13例病情平稳。**结论** 雷诺现象是SLE-PH患儿常见的临床表现。PH轻重程度与SLE疾病活动度无明显关联,应重视SLE患儿肺动脉压筛查。早期诊断、早期治疗有利于改善患儿预后。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(6): 658-662]

[关键词] 系统性红斑狼疮; 肺高压; 雷诺现象; 儿童

A clinical analysis of 15 children with systemic lupus erythematosus accompanied by pulmonary hypertension

LI Ji, MA Jing-Ran, SUN Zhi-Xing, JIANG Jing-Jing, DONG Yan-Qing, WANG Qian, SONG Hong-Mei. Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China (Song H-M, Email: songhm1021@hotmail.com)

Abstract: Objective To evaluate the clinical features, laboratory findings, diagnosis and treatment, and prognosis of children with systemic lupus erythematosus (SLE) accompanied by pulmonary hypertension (PH). **Methods** The clinical symptoms, laboratory findings, echocardiographic features, SLE disease activity index, and treatment outcome of 15 hospitalized children with SLE accompanied by PH were retrospectively analyzed. **Results** Among the 15 patients, the median interval from diagnosis of SLE to diagnosis of PH was 0.1 year (range: 0-6.5 years). Aside from PH-related symptoms, Raynaud's phenomenon was observed in 6 (40%) of the 15 patients. There was no significant difference in SLE disease activity (evaluated by complements 3 and 4 levels, erythrocyte sedimentation rate, and positive rate of anti-double-stranded DNA) between patients with mild-to-moderate PH and those with severe PH ($P < 0.05$). As for treatment, 13 patients received immunosuppressive therapy with glucocorticoids, and among them 2 patients received PH-targeted therapy. During a median follow-up of 8.0 years (range: 0.5-18.1 years) since the diagnosis of PH, 2 deaths were noted with class III or IV cardiac function (World Health Organization), while the other patients were in a stable condition. **Conclusions** Raynaud's phenomenon is a common clinical manifestation in children with SLE accompanied by pulmonary hypertension (PH). PH severity is not significantly associated with SLE disease activity, and thus greater focus should be placed upon early screening of pulmonary arterial pressure in SLE patients. Early diagnosis and early treatment can improve the prognosis of children with SLE. [Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(6): 658-662]

Key words: Systemic lupus erythematosus; Pulmonary hypertension; Raynaud's phenomenon; Child

[收稿日期] 2017-01-19; [接受日期] 2017-03-02

[作者简介] 李冀, 男, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 宋红梅, 女, 教授。

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是以多脏器受累、血清中多种自身抗体阳性为特点的自身免疫性疾病, 其中肾脏被认为是最常受累的器官。随着 SLE 诊治水平的不断提高, 患者生存期不断延长, SLE 的一些较为少见的脏器并发症, 如肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension), 因其严重影响患者的心功能和生存期日益受到重视。成人确诊肺动脉高压的金标准是通过右心导管检查, 得到静息状态下平均肺动脉压 (mPAP) ≥ 25 mm Hg^[1]。但依据该标准, 每位患者都需进行右心导管这一有创性检查, 且参考数据为成人数据, 直接应用于儿科有困难。考虑到目前尚无专用于儿童肺动脉高压的诊断标准, 对于儿童的相关研究也比较少, 故本文采用广义上的肺高压 (pulmonary hypertension, PH), 即超声心动图提示肺动脉收缩压 ≥ 40 mm Hg^[2], 通过对 15 例合并 PH 的儿童 SLE 病例进行回顾性分析, 探讨 SLE 合并 PH (SLE-PH) 儿童患者的临床特点、与 PH 相关的临床症状以及 PH 对预后的影响等, 以提高对该疾病的认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 1998 年 12 月至 2016 年 7 月在北京协和医院住院诊断为 SLE-PH 的儿童患者的临床资料, 对资料完整的全部 15 例进行分析。所有患者均符合美国风湿病学会 (ACR) 1997 年推荐的 SLE 分类标准^[3]。

1.2 PH 的诊断标准

静息状态下, 彩色多普勒超声心动图显示肺动脉收缩压 ≥ 40 mm Hg, 并且除外心脏瓣膜病变、间质性肺病、肺血栓栓塞等病史者, 诊断为 PH^[2]。

1.3 数据收集

通过填写表格的形式收集资料, 核对后输入计算机数据库。内容包括人口学特征、临床表现及体征、SLE 受累系统评估、自身免疫性抗体以及 SLE 活动指标如血沉、补体等实验室检查结果、超声心动图检查结果、治疗及用药情况等。在诊断 PH 的同时评定同期的 SLE 疾病活动指数 (SLEDAI)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料用中位数 (四分位数间距) $[M(QR)]$ 表示, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料用例数和百分率 (%) 表示, 组间比较采用 Fisher 精确概率检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

15 例 SLE-PH 患儿中, 男 2 例, 女 13 例。SLE 起病年龄中位数为 12.5 岁 (范围: 7~16 岁), 诊断 PH 时的年龄中位数为 16.0 岁 (范围: 10~17 岁)。从最初起病到确诊 PH 的间隔时间中位数为 2.0 年 (范围: 0.2~7 年), 从 SLE 的确诊到 PH 诊断的间隔时间中位数为 0.1 年 (范围: 0~6.5 年)。15 例患者静息状态下的肺动脉收缩压中位数为 60 mm Hg (范围: 42~101 mm Hg)。

2.2 临床表现及实验室指标

15 例 SLE-PH 患者中, SLE 方面的表现包括: 蝶形红斑 10 例, 口腔溃疡及肢端溃疡 4 例, 脱发 1 例, 关节炎 7 例, 肾脏损害 9 例, 血液系统损害 8 例; PH 方面的表现包括: WHO 心功能 1 级 7 例, 2 级 5 例, 3 级 2 例, 4 级 1 例, 超声心动图示中量以上心包积液 4 例, 右室内径 28 ± 8 mm, 右房内径 33 ± 8 mm。15 例患儿诊断 PH 时的 SLEDAI 评分为 10 ± 5 分。雷诺现象见于 40% 的患儿, 与呼吸困难、乏力等共同成为 SLE-PH 患儿最常见的临床表现, 其他症状和体征的病例分布见表 1。15 例患儿的抗核抗体均为阳性, 60% 的患儿出现抗 dsDNA 抗体阳性, 但抗 RNP 抗体阳性者只有 1 例。

2.3 不同程度 PH 活动指标的比较

本研究以肺动脉收缩压 70 mm Hg 为界, 将病例分为两组, 即轻-中度 PH 和重度 PH 组^[4-5]。可以看出, 与轻-中度 PH 组相比, 重度 PH 组患儿的右室扩张等超声心动图表现更重, 血尿酸、红细胞分布宽度等反映微小动脉痉挛的指标更高, 而两组患者的 SLE 活动指标如补体 C3、C4、血沉水平, 以及抗 dsDNA 阳性率等差异无统计学意义, 见表 2。

表 1 SLE-PH 患儿的临床症状及实验室指标 (n=15)

临床表现及体征	n(%)
胸痛	2(13)
呼吸困难	6(40)
晕厥	1(7)
乏力	6(40)
干咳	3(20)
雷诺现象	6(40)
肢端溃疡	5(33)
颈静脉怒张	1(7)
肺动脉瓣第 2 心音亢进	3(20)
心脏杂音	3(20)
肝脏肿大	2(13)
脾脏肿大	1(7)
双下肢浮肿	3(20)
血清学检查	
抗核抗体阳性	15(100)
抗双链 DNA 抗体阳性	9(60)
抗 RNP 抗体阳性	1(7)

表 2 轻-中度和重度 PH 患儿的 SLE 活动指标及超声心动图表现的比较

项目	轻-中度 PH (n=11)	重度 PH (n=4)	Z 值	P 值
血沉 [M(QR), mm/h]	32(33)	32(34)	0.26	0.793
补体 C3 [M(QR), g/L]	0.70(0.53)	0.52(0.75)	1.18	0.240
补体 C4 [M(QR), g/L]	0.19(0.08)	0.11(0.17)	1.44	0.151
抗 dsDNA 阳性 [n(%)]	6(55)	3(75)	-	0.604
尿酸 [M(QR), μmol/L]	304(290)	715(552)	2.22	0.026
红细胞分布宽度 [M(QR), %]	16.1(2.0)	17.5(1.7)	1.70	0.089
右室内径 [M(QR), mm]	25(8)	36(7)	2.74	0.006
右房内径 [M(QR), mm]	37(7)	42(15)	2.10	0.039
中量以上心包积液 [n(%)]	1(9)	3(75)	-	0.033

2.4 治疗情况及转归

诊断 PH 后中位随访时间 8.0 年 (范围: 0.5~18.1 年)。除了强心、利尿、抗凝等基础治疗外, 有 13 例患儿应用激素及免疫抑制剂治疗; 1 例急性血管反应试验阳性患儿应用钙离子通道拮抗剂; 2 例患儿应用靶向药物治疗 (波生坦 31.25 mg, 每日 2 次, 或他达拉非 10 mg, 每日 1 次)。随访过程中有 2 例患儿死亡, 其中 1 例确诊 SLE-PH 时 WHO 心功能 4 级, 另 1 例确诊时 WHO 心功能 3 级, 死因均为呼吸循环衰竭。其他患儿病情平稳, 表现为心功能分级、超声心动图各指标、血流动力学指标等未见明显加重, 规律门诊随访。

3 讨论

在以成人为对象的研究中, 研究类型不同, SLE 患者发生 PH 的几率也有所不同: 回顾性研究显示的数据约为 0.5%~6%, 而前瞻性研究则更高, 达 9%~14%^[6]。一项关于 1980 例中国成人 SLE 患者的大样本调查研究显示, 我国 SLE-PH 患病率约为 3.8%^[7], 远低于 SLE 血液系统受累 (56.1%)、SLE 关节受累 (54.5%)、狼疮性肾炎 (47.4%), 甚至低于神经精神性狼疮 (4.8%)^[8]。巴西一项基于 800 余例患儿的多中心回顾分析则显示, 儿童患者中 SLE-PH 大约占 2%^[9]。但从本课题组此前对儿童结缔组织病合并 PH 的研究来看^[10-11], 由于认识不足等原因, 儿童 SLE-PH 的发生和漏诊情况可能被大大低估了。

SLE-PH 是一种严重影响患者生活质量和预后的疾病。一旦罹患 PH, SLE 患者的生活质量和生存时间将受到严重影响, PH 已成为导致 SLE 患者死亡的重要原因。如北京协和医院曾经分析近 30 年来住院的成人及儿童 SLE 患者的死亡原因, 发现 SLE-PH 是继神经精神性狼疮、狼疮性肾炎后, 导致 SLE 患者死亡的第 3 位原因。而在病程超过 3 年的 SLE 住院患者中, PH 高居死因首位^[12]。基于这些原因, SLE-PH 应当引起更多的重视。

从本研究结果可见, 儿童 SLE-PH 患者从最初起病到诊断 PH、从诊断 SLE 到诊断 PH 的间隔时间跨度较大, 从半年以内到 6~7 年不等 (成人患者从诊断 SLE 到诊断 PH 的时间往往更长, 平均即达 5 年左右^[13])。值得注意的是, 多数患者在诊断 PH 时并无典型的临床症状^[9], 这使其更容易被漏诊, 或误诊为其他风湿病; 由于肺部受累的症状隐匿, 部分患者得不到及时诊断和合理治疗。因此对于首次确诊的 SLE, 儿科风湿免疫医师应在相关科室的协助下掌握 PH 的病情评估。

此前有研究表明, SLE 病程较长是并发 PH 的一个独立危险因素^[13]。心悸、活动后气短等症状也是 PH 的提示, 但只有不足 30% 的患者因出现了这些症状而确诊^[7]。本研究的 15 例患儿当中有 6 例 (40%) 出现雷诺现象, 提示雷诺现象是儿童 SLE-PH 的常见临床表现。既往也有文献报道雷诺现象与 SLE-PH 密切相关^[14]。分析原因, 可能是雷诺现象主要源于肢端细小动脉的痉挛收缩, 而

肺部的细小动脉也可发生类似改变（即肺部的雷诺现象），逐渐引起肺小动脉慢性闭塞，进而导致PH。同样地，SLE患儿如有心脏、肾脏等处的细小动脉挛缩表现，也应警惕PH的发生^[15-16]。还有人提出，抗RNP抗体阳性^[13]、血栓栓塞事件^[17]等可能与SLE-PH有关联。但血栓栓塞在儿童患者中普遍认为比较少见^[9]；抗RNP抗体阳性在儿童结缔组织病并发PH，包括SLE-PH中虽有报道^[18-19]，但本研究对所有15例SLE-PH患儿进行检测，结果只有1例在确诊时存在抗RNP抗体阳性，因此对抗RNP在儿童SLE-PH患者中的早期提示意义还需进一步积累资料。总之，SLE病程较长、存在雷诺现象等，均为儿童SLE并发PH的提示线索，对于这些患儿应重视PH早期筛查，为早期诊断、早期治疗提供机会。

对于怀疑PH的患者，将超声心动图肺动脉收缩压设定为 ≥ 40 mm Hg被认为是最好的诊断标准^[2]。对SLE-PH患儿除了超声心动图检查，还应重视综合评估。根据2015年欧洲心脏病学会的更新版指南^[20]，包括SLE在内的结缔组织病所致的PH属第1大类动脉型PH。但由于SLE的复杂性，不同发病机制引起的PH，其病理生理学类型可能并不完全相同^[8]。例如SLE继发心脏瓣膜病变（如SLE所致的心内膜炎）可引起左心疾病导致的PH（指南推荐的PH分类第2大类），SLE继发肺间质病变可引起低氧血症导致的PH（指南推荐的PH分类第3大类），SLE继发肺血栓栓塞可引起慢性血栓栓塞导致的PH（指南推荐的PH分类第4大类）。因此在早期筛查出高危患儿之后，还应根据情况进行右心导管、胸部CT、肺通气灌注显像、肺功能等全面的检查和评估，以真正明确诊断。

SLE-PH患儿开始治疗的时机，对预后起着决定性作用。治疗越早，心功能受损越小，患儿远期预后也就更好。除了治疗原发病SLE，PH的治疗主要包括支持治疗（避免过度体力劳动，适当限制摄入量，使用强心剂、利尿剂、必要时抗凝），合理使用钙离子通道拮抗剂缓解血管痉挛，以及免疫抑制治疗等^[21-22]。有研究表明，针对病程相对短，病情进展较快，但无明确右心衰竭表现的早期PH，免疫抑制治疗将使患者获益最大^[23]。而如果到了WHO心功能分级Ⅲ~Ⅳ级，往往也就丧失了早期治疗的机会。本研究中2例死亡患儿在

确诊SLE-PH时，心功能均为Ⅲ~Ⅳ级也印证了这一点。近20年来，随着对PH病理生理机制认识的不断深入，PH的靶向药物包括前列环素及其类似物，内皮素受体拮抗剂，5型磷酸二酯酶抑制剂等^[24-25]，也得到了越来越多的应用。

SLE-PH患者多预后不良^[26]。有报道显示，初诊后2年内的病死率为25%~50%^[27]。但有研究表明，与成人SLE-PH往往是疾病晚期不可逆损害的表现不同，SLE-PH在儿童患者中有时是可逆的，甚至多达半数患儿经过治疗有所缓解^[9]。本研究15例患儿在0.5~18.1年的随访中，13例患儿治疗后病情平稳。以上研究结果提示，对于SLE-PH患儿，早期积极合理治疗，包括及时加用PH靶向药物延缓肺血管和右心重构，可改善患儿预后。

本研究发现，PH的轻重程度与反映SLE疾病活动度的指标（如补体C3、C4、ESR水平，抗dsDNA阳性率等）似乎并无明显关联，这可能与样本例数少有关。但结合此前也有类似的研究结果^[13]，提示PH或许并不完全反映SLE病情活动。

总之，对于SLE患儿，特别是病程较长、有心悸或活动后气短等症状、病史中出现雷诺现象的患儿，需考虑到合并PH的可能，应重视肺动脉压的早期筛查，不应由于肺部症状隐匿而忽略相关的病情判断。对SLE合并PH的患儿，不可由于SLE无明显活动而对PH诊治掉以轻心，而应根据情况及时进行右心导管、胸部CT、肺通气灌注显像、肺功能等全面的检查和评估，以便尽早进行合理治疗，改善预后。

[参 考 文 献]

- [1] Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(25 Suppl): D42-D50.
- [2] Ruiz-Irastorza G, Garmendia M, Villar I, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and diagnostic strategy[J]. Autoimmun Rev, 2013, 12(3): 410-415.
- [3] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(9): 1725.
- [4] Cossío-Aranda J, Zamora KD, Nanda NC, et al. Echocardiographic correlates of severe pulmonary hypertension in adult patients with ostium secundum atrial septal defect[J]. Echocardiography, 2016, 33(12): 1891-1896.
- [5] Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. A comparison

- of surgical and medical therapy for atrial septal defect in adults[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(8): 469-473.
- [6] Xia YK, Tu SH, Hu YH, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: a systematic review and analysis of 642 cases in Chinese population[J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(5): 1211-1217.
- [7] Li M, Wang Q, Zhao J, et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: II. Prevalence and risk factors of pulmonary arterial hypertension in Chinese patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2014, 23(10): 1085-1091.
- [8] 王迁, 李梦涛, 曾小峰, 等. 系统性红斑狼疮相关肺动脉高压的诊治共识 [J]. *中国临床医生杂志*, 2015, 43(7): 10-12.
- [9] Anuardo P, Verdier M, Gormezano NW, et al. Subclinical pulmonary in childhood systemic lupus erythematosus associated with minor disease manifestations[J]. *Pediatr Cardiol*, 2017, 38(2): 234-239.
- [10] 邢燕, 宋红梅, 吴晓燕, 等. 小儿结缔组织病并发的肺动脉高压临床分析 [J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(11): 822-826.
- [11] 宋红梅, 魏珉. 儿童结缔组织病相关性肺动脉高压的诊断与治疗 [J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(11): 847-850.
- [12] Fei Y, Shi X, Gan F, et al. Death causes and pathogens analysis of systemic lupus erythematosus during the past 26 years[J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(1): 57-63.
- [13] Huang C, Li M, Liu Y, et al. Baseline characteristics and risk factors of pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(10): e2761.
- [14] Kasparian A, Floros A, Gialafos E, et al. Raynaud's phenomenon is correlated with elevated systolic pulmonary arterial pressure in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2007, 16(7): 505-508.
- [15] Price LC, Wort SJ, Perros F, et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension[J]. *Chest*, 2012, 141(1): 210-221.
- [16] Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(1 Suppl): S10-S19.
- [17] Akdogan A, Kilic L, Dogan I, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: pulmonary thromboembolism is the leading cause[J]. *J Clin Rheumatol*, 2013, 19(8): 421-425.
- [18] Takatsuki S, Soep JB, Calderbank M, et al. Connective tissue disease presenting with signs and symptoms of pulmonary hypertension in children[J]. *Pediatr Cardiol*, 2011, 32(6): 828-833.
- [19] Huggins JL, Holland MJ, Brunner HI. Organ involvement other than lupus nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2016, 25(8): 857-863.
- [20] Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016, 69(2): 177.
- [21] Kommireddy S, Bhyravavajhala S, Kurimeti K, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus may benefit by addition of immunosuppression to vasodilator therapy: an observational study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(9): 1673-1679.
- [22] Prabu A, Gordon C. Pulmonary arterial hypertension in SLE: what do we know?[J]. *Lupus*, 2013, 22(12): 1274-1285.
- [23] Sitbon O, Jaïs X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study[J]. *Eur Respir J*, 2014, 43(6): 1691-1697.
- [24] Galiè N, Rubin LJ, Hoepfer M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 371(9630): 2093-2100.
- [25] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(12): 896-903.
- [26] Chow SL, Chandran V, Fazlzad R, et al. Prognostic factors for survival in systemic lupus erythematosus associated pulmonary hypertension[J]. *Lupus*, 2012, 21(4): 353-364.
- [27] 周广宇, 梁薇薇, 刘锋. 系统性红斑狼疮合并肺动脉高压38例临床分析 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2009, 13(8): 552-554.

(本文编辑: 邓芳明)