

# 超声心动图评价原发性干燥综合征心脏受累的研究进展

周晶晶<sup>1</sup>, 马淑梅<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月26日; 录用日期: 2022年4月21日; 发布日期: 2022年4月28日

## 摘要

原发性干燥综合征(primary sjögren's syndrome, pSS)是一种以中年女性好发的全身性炎性自身免疫系统疾病, 病程缓慢, 以口干、眼干为常见症状, 也可累及其他脏器引起多系统损害。pSS的慢性炎症和免疫异常被报道与心血管事件风险增加有关。因此, pSS引起的心血管病变逐渐被临床重视, 超声心动图是检查心脏首选的无创且快捷的方式, 各种超声新技术的出现也为早期发现pSS引起的轻度或亚临床状态的心脏损害提供了重要的检测意义。

## 关键词

原发性干燥综合征, 心血管疾病, 超声, 心脏受累

# Research Progress in Echocardiography Evaluation of Cardiac Involvement in Primary Sjogren's Syndrome

Jingjing Zhou<sup>1</sup>, Shumei Ma<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 26<sup>th</sup>, 2022; accepted: Apr. 21<sup>st</sup>, 2022; published: Apr. 28<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Primary sjögren's syndrome (pSS) is a kind of systemic inflammatory autoimmune disease com-

\*通讯作者。

monly occurring in middle-aged women. The course of disease is slow, with dry mouth and dry eyes as the common symptoms, but also can involve other organs and cause multi-system damage. Chronic inflammation and immune abnormalities in pSS have been reported to be associated with an increased risk of cardiovascular events. Therefore, cardiovascular diseases caused by pSS have gradually been attached to clinical attention. Echocardiography is the preferred non-invasive and fast way to examine the heart. The emergence of various new ultrasound technologies also provides important detection significance for the early detection of mild or subclinical heart damage caused by pSS.

## Keywords

Primary Sjogren's Syndrome, Cardiovascular Disease, Ultrasound, Cardiac Involvement

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

原发性干燥综合征(primary sjögren's syndrome, pSS)是一种好发于中年女性呈缓慢进展的全身性慢性炎性自身免疫系统疾病, 主要以大量淋巴细胞浸润唾液腺和泪腺等外分泌腺间质伴上皮细胞破坏引起腺体功能障碍为特征, 临床上常表现为口眼干燥、疲劳、关节疼痛和皮肤紫癜样皮疹等, 亦可侵犯其他脏器引起多器官、多系统损害[1]。pSS 国外报道患病率为 0.1%~0.6%, 国内报道患病率为 0.33%~0.77%, 以中年女性多见[1] [2]。心血管系统受累是造成 pSS 患者死亡的重要原因之一[3]。超声心动图作为一项无创且快捷的检查技术, 已广泛应用于评估心脏结构与功能异常的各种疾病, 应运而生的超声新技术也为早期发现心脏的亚临床改变提供了临床依据。本文对 pSS 心脏受累的病变及超声心动图研究进展进行综述, 旨在早期识别 pSS 患者亚临床心脏受累, 指导临床及时采取干预措施, 改善不良的心血管预后。

## 2. pSS 心脏受累的病变

### 2.1. 心包病变

心包积液在 pSS 患者中较为常见, 但多数无明显临床症状, 可通过超声心动图发现。心包积液的产生与冷球蛋白血症和原发性胆汁性肝硬化有关[4]。心包炎的发病机制可能与心肌肌束炎症细胞浸润或全身内脏血管炎有关[5]。

### 2.2. 肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)

Kobak 等[6]通过超声心动图发现 23.4%的 pSS 患者存在 PH, 发病机制可能与肺间质病变引起的肺血管痉挛、肺血管床减少、肺血管炎以及肺动脉血栓形成和免疫复合物沉积引起的动脉狭窄闭塞有关, pSS 引发的雷诺现象如动脉血管痉挛等也具有重要作用。

### 2.3. 心力衰竭

心血管疾病发展的严重阶段即心力衰竭是死亡的主要原因之一。国外一项 meta 分析报告显示, pSS 患者发生心力衰竭的风险是普通人群的两倍[7]。左室舒张功能不全在 pSS 患者中较常见, 微血管功能障碍、血管炎、心肌炎和心肌纤维化是左室舒张功能障碍的重要原因[8] [9]。国外一项原发干燥综合征女性

猝死的报道分析, 该女性死于心肌小动脉硬化导致心肌缺血引起的急性心功能障碍[10]。丁泽文等[11]报道过以心衰为首要症状的干燥综合征病例, 分析 pSS 累及心肌引起心衰可能的原因有: 血管炎累及心肌小血管和滋养血管; 淋巴细胞浸润希氏束及心肌细胞, 引起心肌小血管纤维化, 影响心肌血供; 自身免疫抗体直接损伤心血管系统。目前 pSS 患者心血管风险增加的潜在机制尚不明确。

## 2.4. 瓣膜病变

pSS 患者最常见的瓣膜病变是瓣膜返流。Vassiliou 等[4]研究显示, pSS 患者二尖瓣、主动脉瓣和三尖瓣返流的频率高于健康对照组, 年龄和 C4 补体水平低是二尖瓣和主动脉瓣返流的重要预测因素, 其发病机制可能是免疫复合物激活补体引起的炎症反应促进瓣膜纤维化, 三尖瓣返流与肺动脉高压有关。但目前关于瓣膜病变是继发于心脏老化的退行性改变, 还是 pSS 直接累及瓣膜尚不明确。

## 2.5. 心血管自主神经功能障碍

大部分 pSS 患者存在轻度或亚临床的自主神经功能异常, 表现为心悸、直立性低血压和晕厥前期发作, 炎症、血管炎和自身抗体介导的损伤可能在心血管自主功能障碍的发展中发挥重要作用[5] [12]。

## 2.6. 心律失常

先天性心脏传导阻滞(Congenital heart block, CHB)是 pSS 患者心律失常的主要类型, 常以完全性房室传导阻滞的形式出现, 是最严重的心脏并发症。据报道, 抗 SSA 抗体阳性母亲的后代中新生儿 CHB 的发生率约为 1%~2%, 而在随后的妊娠中复发的风险增加了 10 倍[13]。有学者提出, 新生儿 CHB 是母体 SSA 和 SSB 自身抗体经胎盘传递后对胎儿心脏的免疫介导组织损伤的结果[14]。

## 2.7. 冠心病

关于 pSS 患者发生心血管事件的研究相对较少, 且研究结论存在矛盾。Luni 等[15]研究显示, pSS 病例组与健康对照组相比, 发生缺血性心脏病和急性心肌梗死的风险更低。但 Bartoloni 等[16]报道了 pSS 患者中心肌梗塞和心绞痛的高发病率。国外一项 meta 分析显示, pSS 患者心血管风险显著增高, 且年龄在 45~59 岁的 pSS 患者患冠心病的风险最高, 高血压、糖尿病、高脂血症、非甾体抗炎药和皮质类固醇也会增加冠心病的风险, 这支持了多项关于 pSS 增加患者心血管事件发生率的研究[17] [18]。最近一项研究表明, 炎症损伤因子的升高与 pSS 患者发生亚临床心血管病变直接相关[19]。

## 2.8. 心肌病变

急性心肌炎在 pSS 患者中较少见。pSS 患者发生心肌损害如心肌炎、心肌纤维化、心肌缺血等的机制可能包括系统性内脏血管炎或心肌炎性浸润[20] [21] [22]。

## 3. 超声心动图对 pSS 心脏病变的评价

### 3.1. 传统超声心动图(Transthoracic Two-Dimensional Echocardiography, TTE)

目前评价心脏结构和功能的常用检查是二维超声心动图。pSS 可累及心脏的各个部位, 例如心肌、心内膜、瓣膜及心包等。应用 TTE 可以直观地观察心室腔形态大小的变化、瓣膜的形态及反流程度、肺动脉压力评估、心包积液定量以及心脏舒缩功能的改变等。叶益聪等[23]观察 124 例 pSS 患者的研究发现, 20.0%有心包积液, 13.7%存在左心舒张功能不全, 12.9%存在肺动脉高压, 4.8%发生二尖瓣反流, 3.2%发生三尖瓣反流, 认为左心舒张功能不全与年龄因素导致的心脏老化有关, 与干燥综合征本身相关性不大。而熊峰等[24]研究通过用脉冲多普勒及组织多普勒法测得二尖瓣口 E、A、Em、Am、E/A、Em/Am、

E/Em 的数据与病程做相关性分析得出, pSS 患者左心舒张功能不全与 pSS 患者的病程相关。国内一项研究显示[25], pSS 心脏受累与 C 反应蛋白(CRP)水平相关, 此发现有助于临床尽早控制疾病进展。庞家华等[26]用超声技术对 88 例干燥综合征的患者进行心脏病变评价, 发现合并肺动脉高压组相较于非肺动脉高压组右心结构及整体功能均发生了改变, 右室射血分数明显减低, Tei 指数明显增高, 并提出 Tei 指数可作为评价 pSS 心功能的良好参数。以上研究表明, TTE 可以实时快捷地评价 pSS 的心脏受累情况, 多普勒超声的广泛应用也为心功能的评价提供了更多的参考指标。现有的关于 pSS 心脏受累的研究侧重于左心, 随着超声在右心功能评估方面的进展, 三尖瓣环收缩期峰值速度(S')、右室面积变化分数(RVFAC)、三尖瓣环收缩期位移(TAPSE)、右室心肌做功指数(RIMP)等指标或对评估 pSS 患者右心功能受损有一定价值。

### 3.2. 斑点追踪成像技术(Speckle Tracking Imaging, STI)

二维斑点追踪超声心动图(2D-STI)是通过逐帧追踪感兴趣区内心肌声学斑点, 准确地描绘心肌的运动轨迹而定量心肌各阶段的形变即应变, 评价心肌的整体及局部收缩功能[27], 该技术因无角度依赖性而优于组织多普勒等超声技术。随着大量临床研究的证实, 2D-STI 的纵向应变作为左心室收缩功能的评价指标已被纳入 2015 年 ASE 指南[28]。此外, 2D-STI 已广泛应用于左心房、左心室、右心房、右心室的心肌定量评价研究, 还拓展出了压力-应变环技术用于评价心肌做功。刘芳等[29]的研究表明, pSS 病例组相对于健康组常规超声参数比较无统计学差异, 而二维斑点追踪参数明显减低, 且以右室游离壁基底段和中间段为著。Atzeni 等人[30]的研究表明, 在 pSS 患者尚未出现临床症状且传统超声心动图尚未阳性时, 2D-STI 参数即可出现异常提示心肌收缩功能障碍。而三维斑点追踪技术(3D-STI)克服了 2D-STI “跨平面失追踪”的局限性, 能在三维容积内追踪心肌的运动轨迹, 可以更准确地评估结构复杂的右心室[31]。Akaycan 等人[32]的最近研究显示, 四维斑点超声心动图(4D-STI)可以检测 pSS 患者亚临床左心室收缩功能障碍, 整体纵向应变(GLS)和整体区域应变(GAS)是评价心功能障碍的敏感指标。以上提示, STI 可以早期评价 pSS 患者的亚临床心肌功能障碍, 为临床检测心功能提供可靠的依据。

### 3.3. 实时三平面超声心动图技术(Real-Time Three-Plane Echocardiography, RT-3PE)

RT-3PE 技术可以在同一心动周期同时显示三个心肌运动切面, 并将其与定量组织速度成像(Quantitative tissue velocity imaging, QTVI)相结合, 可实时准确地定量评估局部心肌组织运动。有研究显示, pSS 患者后间隔基底段舒张早期峰值流速(Ve)减小, 提示此节段心肌早期舒张功能受损[33]。

## 4. 小结与展望

超声心动图可以评价 pSS 患者的心脏结构与功能, TTE 作为一种经济、无创且快捷的心脏检查技术, 是筛查心脏病变的首选。随着对心脏病变评估效能更高的新技术涌现, 斑点追踪技术(STI)、实时三维超声心动图(RT-3DE)、压力-应变环技术(PSL)及血流向量成像技术(VFM)等均可应用于评价 pSS 患者心脏受累的研究。若能在传统超声心动图提示异常之前, 结合超声新技术早期发现 pSS 亚临床心血管受累, 对改善患者预后及延长生命意义重大。

## 参考文献

- [1] Holdgate, N. and St. Clair, E.W. (2016) Recent Advances in Primary Sjogren's Syndrome. *F1000Research*, 5, 1412. <https://doi.org/10.12688/f1000research.8352.1>
- [2] 张文, 厉小梅, 徐东, 等. 原发性干燥综合征诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2020(4): 269-270.
- [3] Singh, A.G., Singh, S. and Matteson, E.L. (2016) Rate, Risk Factors and Causes of Mortality in Patients with Sjogren's

- Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Rheumatology*, **55**, 450-460. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev354>
- [4] Vassiliou, V.A., Moyssakis, I., Boki, K.A., *et al.* (2008) Is the Heart Affected in Primary Sjögren's Syndrome? An Echocardiographic Study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **26**, 109-112.
- [5] Melissaropoulos, K., Bogdanos, D., Dimitroulas, T., *et al.* (2020) Primary Sjogren's Syndrome and Cardiovascular Disease. *Current Vascular Pharmacology*, **18**, 447-454. <https://doi.org/10.2174/1570161118666200129125320>
- [6] Kobak, S., Kalkan, S., Kirilmaz, B., *et al.* (2014) Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Primary Sjogren's Syndrome. *Autoimmune Diseases*, **2014**, Article ID: 710401. <https://doi.org/10.1155/2014/710401>
- [7] Beltai, A., Barnetche, T., Daien, C., *et al.* (2020) Cardiovascular Morbidity and Mortality in Primary Sjogren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care & Research*, **72**, 131-139. <https://doi.org/10.1002/acr.23821>
- [8] Qin, L., Zhang, Y., Yang, X., *et al.* (2021) Cardiac Involvement in Primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatology International*, **42**, 179-189. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04970-9>
- [9] Akyel, A., Tavil, Y., Tufan, A., *et al.* (2012) Atrial Electromechanical Delay and Diastolic Dysfunction in Primary Sjogren Syndrome. *Clinical and Investigative Medicine*, **35**, E303. <https://doi.org/10.25011/cim.v35i5.18703>
- [10] Inoue, H., Kinoshita, K., Sugiyama, M., *et al.* (2008) Sudden Death from Ischaemic Heart Disease in a Female Patient with Sjogren Syndrome: A Case Report. *Medicine, Science and the Law*, **48**, 261-265. <https://doi.org/10.1258/rsmmsl.48.3.261>
- [11] 丁泽文, 陈归扬, 蒋卫红, 等. 以心衰为首要临床表现的干燥综合征一例[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(7): 818-819.
- [12] Cai, F.Z., Lester, S., Lu, T., *et al.* (2008) Mild Autonomic Dysfunction in Primary Sjogren's Syndrome: A Controlled Study. *Arthritis Research & Therapy*, **10**, R31. <https://doi.org/10.1186/ar2385>
- [13] Brucato, A. (2008) Prevention of Congenital Heart Block in Children of SSA-Positive Mothers. *Rheumatology*, **47**, iii35-iii37. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken153>
- [14] Steele, J.C., Dawson, L.J., Moots, R.J. and Field, E.A. (2005) Congenital Heart Block Associated with Undiagnosed Maternal Primary Sjogren's Syndrome—A Case Report and Discussion. *Oral Diseases*, **11**, 190-192. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2005.01050.x>
- [15] Luni, F.K., Malik, S.A., Khan, A.R., *et al.* (2017) Risk of Ischemic Heart Disease in Patients with Sjogren's Syndrome. *The American Journal of the Medical Sciences*, **354**, 395-398. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.05.001>
- [16] Bartoloni, E., Baldini, C., Schillaci, G., *et al.* (2015) Cardiovascular Disease Risk Burden in Primary Sjögren's Syndrome: Results of a Population-Based Multicentre Cohort Study. *Journal of Internal Medicine*, **278**, 185-192. <https://doi.org/10.1111/joim.12346>
- [17] Wu, X., Huang, J., Chiou, J., *et al.* (2018) Increased Risk of Coronary Heart Disease among Patients with Primary Sjögren's Syndrome: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Scientific Reports*, **8**, 2209-2210. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19580-y>
- [18] Yong, W.C., Sanguaneko, A. and Upala, S. (2018) Association between Primary Sjogren's Syndrome, Cardiovascular and Cerebrovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **36**, 190-197.
- [19] Luczak, A., Malecki, R., Kulus, M., *et al.* (2021) Cardiovascular Risk and Endothelial Dysfunction in Primary Sjogren Syndrome Is Related to the Disease Activity. *Nutrients*, **13**, Article No. 2072. <https://doi.org/10.3390/nu13062072>
- [20] Golan, T.D., Keren, D., Elias, N., *et al.* (1997) Severe Reversible Cardiomyopathy Associated with Systemic Vasculitis in Primary Sjogren's Syndrome. *Lupus*, **6**, 505-508. <https://doi.org/10.1177/096120339700600605>
- [21] Levin, M.D., Zoet-Nugteren, S.K. and Markusse, H.M. (1999) Myocarditis and Primary Sjogren's Syndrome. *The Lancet*, **354**, 128-129. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)02251-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)02251-5)
- [22] Watanabe, T., Takahashi, Y., Hirabayashi, K., *et al.* (2019) Acute Fulminant Myocarditis in a Patient with Primary Sjogren's Syndrome. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **48**, 164-165. <https://doi.org/10.1080/03009742.2018.1514068>
- [23] 叶益聪, 曾勇, 朱文玲, 等. 干燥综合征的心血管损害[J]. 中华心血管病杂志, 2008, 36(4): 327-331.
- [24] 熊峰, 王淑珍, 刘春霞. 原发性干燥综合征对左心结构及功能影响[J]. 岭南心血管病杂志, 2016, 22(3): 299-302.
- [25] 王奇志. 原发性干燥综合征心脏受累的相关因素分析[J]. 中国医师进修杂志, 2010, 33(31): 35-36.
- [26] 庞家华, 徐长松, 万玮, 等. 干燥综合征合并肺动脉高压的超声评价[J]. 肿瘤影像学, 2017, 26(5): 345-348.
- [27] Smiseth, O.A., Torp, H., Opdahl, A., *et al.* (2016) Myocardial Strain Imaging: How Useful Is It in Clinical Decision

- Making? *European Heart Journal*, **37**, 1196-1207. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv529>
- [28] Lang, R.M., Badano, L.P., Mor-Avi, V., *et al.* (2015) Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*, **16**, 233-270. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
- [29] 刘芳, 任卫东, 刘慧, 等. 应用斑点追踪技术评价原发性干燥综合征患者右心室收缩功能[J]. 临床军医杂志, 2016,44(6): 612-616.
- [30] Atzeni, F., Gianturco, L., Colombo, C., *et al.* (2017) Can Speckle Tracking Echocardiography Detect Subclinical Left Ventricular Dysfunction in Patients with Primary Sjogren's Syndrome? *Clinical and Experimental Rheumatology*, **35**, 173.
- [31] Ishizu, T., Seo, Y., Atsumi, A., *et al.* (2017) Global and Regional Right Ventricular Function Assessed by Novel Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **30**, 1203-1213. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.08.007>
- [32] Akaycan, J., Hidayet, Ş., Bayramoğlu, A., *et al.* (2020) Subclinical Left Ventricular Dysfunction in Sjögren's Syndrome Assessed by Four-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Echocardiography*, **37**, 1803-1808. <https://doi.org/10.1111/echo.14867>
- [33] 刘利萍. 实时三平面定量组织速度成像及应变率成像技术评价干燥综合征患者左室舒张功能[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 昆明医科大学, 2015.