

## 系统性红斑狼疮和肺动脉高压的遗传关联

邓祁<sup>1</sup> 汪汉<sup>1</sup> 王引利<sup>1</sup> 唐建辉<sup>2</sup> 秦地茂<sup>1</sup>

(1. 成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031; 2. 成都市第三人民医院淮州新城医院心内科, 四川 成都 610400)

**【摘要】目的** 流行病学研究发现系统性红斑狼疮(SLE)与肺动脉高压(PAH)密切相关。本研究探讨 SLE 与 PAH 的遗传相关性、共享遗传结构和潜在机制。**方法** 基于大规模全基因组关联分析的汇总数据,评估 SLE 与 PAH 之间的遗传相关性,并进行跨性状分析;基于汇总数据的孟德尔随机化(SMR)分析用于分析潜在的药物靶点,功能注释和组织特异性分析作为补充探索二者之间的潜在关联。**结果** 研究发现 SLE 与 PAH 具有 30 个基因座的显著的局部遗传相关性。共识别出了 SLE 与 PAH 相关的 113 个( $P < 5 \times 10^{-8}$ )可能的单核苷酸多态性(SNP)位点,基于功能映射和注释工具识别出了 14 个 SNP。进一步的 SMR 分析发现二者之间存在 27 个重叠的潜在可药用基因。基于分层连锁不平衡分数回归方法及功能映射和注释工具的分析,表明 SNP 位点主要在皮肤、全血以及肝脏组织富集,而基因在全血、大脑组织、纤维细胞以及脾脏中表现出显著的富集。**结论** 研究证明了 SLE 与 PAH 之间存在遗传关联和共享结构,并初步揭示了潜在的调控机制及治疗靶点。

**【关键词】** 系统性红斑狼疮;肺动脉高压;连锁不平衡;遗传相关性;功能注释;跨性状分析

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2026.03.017

## Genetic Associations Between Systemic Lupus Erythematosus and Pulmonary Arterial Hypertension

DENG Qi<sup>1</sup>, WANG Han<sup>1</sup>, WANG Yinli<sup>1</sup>, TANG Jianhui<sup>2</sup>, QIN Dimao<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China; 2. Department of Cardiology, Affiliated Huaizhou Hospital of The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610400, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective** Epidemiological studies have found a close association between systemic lupus erythematosus (SLE) and pulmonary arterial hypertension (PAH). The aim of this study was to explore the genetic correlation, shared genetic structure, and potential mechanisms between SLE and PAH. **Methods** Based on the summary data of large-scale genome-wide association study (GWAS), we evaluated the genetic correlation between SLE and PAH and conducted cross-trait analysis. Summary-data-based Mendelian randomization (SMR) analysis was used to analyze potential drug targets, and functional annotation and tissue-specific analysis were used as supplementary methods to explore the potential association between the two. **Results** The study found a significant local genetic correlation of 30 loci between SLE and PAH. A total of 113 possible single-nucleotide polymorphism (SNP) loci ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) related to both SLE and PAH were identified. Based on functional mapping and annotation (FUMA) tool, 14 risk SNPs associated with both SLE and PAH were identified. Further SMR analysis revealed 27 overlapping potential druggable genes between the two. Based on the analysis of stratified linkage disequilibrium score regression method and FUMA tool, SNP loci were mainly enriched in skin, whole blood, and liver tissues, while genes showed significant enrichment in whole blood, brain tissue, fibroblasts, and spleen. **Conclusion** Our study demonstrated the genetic association and shared structure between SLE and PAH and preliminarily revealed the potential regulatory mechanisms.

**【Keywords】** Systemic lupus erythematosus; Pulmonary arterial hypertension; Linkage disequilibrium; Genetic correlation; Functional annotation; Cross-trait analysis

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种复杂的自身免疫性疾病,其发病涉及遗传、环境和免疫等多方面因素<sup>[1]</sup>。肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是以肺血管阻

**基金项目:** 国家临床重点专科建设基金(2021S003); 四川省科技厅面上项目(KY2023SJ0022); 成都市卫生健康委员会课题(2022454); 成都市第三人民医院院内课题(ZC2149)

**通信作者:** 邓祁, E-mail: 371643937@qq.com

力进行性升高为特征性疾病,最终可导致右心衰竭甚至死亡。其病理生理过程涉及肺血管收缩、重塑以及原位血栓形成<sup>[2]</sup>。近年来,越来越多的研究表明,SLE 患者发生 PAH 的风险显著增加。在中国,SLE 是结缔组织疾病中并发 PAH 的最常见原因,这些提示这两种疾病之间可能存在共同的遗传背景和病理生理机制<sup>[3]</sup>。

尽管目前已有一些关于 SLE 和 PAH 的关联研究<sup>[4]</sup>,但关于它们之间的具体遗传相关性、共享位点以及致病基因的研究仍十分有限。因此,深入探讨 SLE 与 PAH 之间的遗传联系,对于揭示这两种疾病的共同发病机制、寻找新的治疗靶点具有重要意义。

近年来,全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 为探索复杂疾病的遗传基础提供了有力工具。通过大规模的基因分型和统计分析, GWAS 已经成功鉴定出与 SLE 和 PAH 相关的多个遗传变异。然而,这些研究大多独立进行,缺乏对两种疾病之间遗传相关性的系统评估。尽管最近有两项研究<sup>[5-6]</sup>提示了 SLE 和 PAH 之间的关系,然而,一项研究使用了两样本孟德尔随机化,另一项研究仅针对主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 区域进行了研究。最近,基于 GWAS 汇总数据的跨性状关联分析方法为解决这一问题提供了可能<sup>[7]</sup>。本研究利用多种 post-GWAS 方法,总体评估 SLE 与 PAH 之间的遗传相关性,鉴定共享的遗传变异和药物靶点。

## 1 人群与方法

### 1.1 数据来源

SLE 的 GWAS 统计数据来自英国生物数据库,包括 624 例 SLE 受试者以及 324 074 例欧洲血统的对照人群<sup>[5]</sup>。英国生物数据库募集 2006—2010 年来自英国 22 个研究中心的 50 多万例参与者,所有参与者的年龄在 40~69 岁。PAH 的数据来自一项大型的 GWAS meta 分析,包括 2 085 例 PAH 受试者以及 9 659 例欧洲对照人群<sup>[6]</sup>。在该研究中,患有自身免疫性疾病的患者已被排除,所有入组个体均已从各自所属机构获取书面知情同意书。

### 1.2 质量控制

本研究实施了一系列严格的质量控制。为了减少罕见变异的影响,设置了次等位基因频率的过滤阈值 $>0.01$ 。另外,鉴于 MHC 区域存在高度连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD),导致单核苷酸多态性 (single-nucleotide polymorphism, SNP) 间强相关性,难以区分真正致病变异与标签 SNP,为避免 LD 对遗传相关性计算的干扰,我们排除了 MHC 区域的 SNP。此

外,还进行了样本 (呼叫率 $>95\%$ ) 和标记 (呼叫率 $>99\%$ ) 的质量控制。

### 1.3 遗传相关性分析

为了评估 SLE 与 PAH 之间的遗传相关性,基于 1 000 基因组项目中欧洲血统样本,我们进行了连锁不平衡分数回归 (linkage disequilibrium score regression, LDSC) 分析<sup>[8]</sup>。为了精确衡量基因组内性状之间的局部遗传关联,我们采用了局部变异关联分析 (local analysis of variant association, LAVA)<sup>[9]</sup>。LAVA 被用于识别基因组中两个性状呈现强相关的独立区域,其提供了 2 495 个独立区块,设定的阈值为  $P=0.05/2\ 495$ ,区块来源于 1 000 基因组欧洲人群参考数据集。这些区块被用于估计性状间典型的双变量遗传关联和局部遗传率。通过使用这种方法,可将每个区块的 LD 降至最低。此外,采用 FDR 方法将校正后  $P<0.05$  作为显著性阈值。

### 1.4 SNP 及基因富集分析

分层 LDSC (S-LDSC) 分析方法基于 LDSC,通过将 SNP 的遗传效应方差分解到预定义的功能注释类别中,评估各类别对表型方差的贡献比例,其核心假设是遗传力可分层解释的贡献存在差异。基于 GTEx V8 的 54 个人类组织数据集,我们评估了 SLE 和 PAH 在特定的细胞和组织类型中的遗传富集情况<sup>[10]</sup>。

### 1.5 多效性位点评估及风险位点确认

研究采用复合零假设下的多效性分析 (pleiotropic analysis under the composite null hypothesis, PLACO)<sup>[7]</sup>, 以在 SNP 水平上系统性地鉴定 SLE 与 PAH 之间的遗传关联。功能映射和注释 (functional mapping and annotation, FUMA) 工具对这些风险变异体进行基因组区域定位<sup>[11]</sup>。最后,进行贝叶斯共定位分析,以确定由 SLE 和 PAH 共享的风险位点<sup>[12]</sup>。

### 1.6 SLE-PAH 共病药物靶点的探索

基于汇总数据的孟德尔随机化 (summary-data-based Mendelian randomization, SMR) 方法<sup>[13]</sup>将 GWAS 的汇总级别数据与表达数量性状基因座研究的数据结合起来,以识别那些因多效性而与复杂性状相关的基因表达。如果 SNP 同时与基因表达和复杂性状关联,则可能存在一种多效性现象,表明该基因可能在这些性状的遗传基础中发挥重要作用。

HEIDI 测试进一步检验这种关联是否可能由共定位导致,即 SNP 对基因表达的影响与其对复杂性状的影响是否来源于同一因果变异。如果通过 HEIDI 测试,结果表明关联是由于不同位点之间的共定位,而不是单一多效性效应。

## 2 结果

### 2.1 遗传相关性分析

基于 LDSC 分析, SLE 与 PAH 之间无明显的整体遗传相关性 ( $r_g = 0.811, P = 0.225$ )。进一步采用 LAVA 进行局部遗传相关性计算, 发现二者在 30 个基

因座上存在显著的遗传相关性(表 1), 其中 12 号和 21 号染色体上有 4 个基因组显著相关, 而 10 号染色体有 2 个基因组显著相关。这提示整体的遗传相关性可能被复杂的基因组结构所掩盖, 遗传变异在不同区域产生了不同的影响。

表 1 LAVA 计算的局部遗传相关性

基因座	染色体	起点	终点	SNP 数目	相关系数	95% CI 下限	95% CI 上限	P 值
29	1	29188427	30405182	2 637	-0.231 75	-0.326 65	-0.143 52	$1.33 \times 10^{-7}$
30	1	30405183	31639217	3 571	-0.273 33	-0.411 74	-0.151 76	$9.38 \times 10^{-6}$
232	2	29627933	30575619	2 491	-0.337 81	-0.459 74	-0.228 47	$3.75 \times 10^{-10}$
234	2	31457419	33123604	3 671	-0.433 36	-0.634 47	-0.265 45	$9.38 \times 10^{-8}$
450	3	29877023	31269697	4 004	-0.202 94	-0.285 37	-0.126 94	$6.77 \times 10^{-8}$
628	4	29758400	30455555	2 387	-0.520 80	-0.850 79	-0.284 45	$2.85 \times 10^{-6}$
803	5	30416067	31679464	3 445	-0.482 53	-0.626 75	-0.354 58	$9.46 \times 10^{-20}$
804	5	31679465	32727914	3 052	-0.229 36	-0.334 71	-0.133 43	$2.43 \times 10^{-6}$
1129	7	31730555	32460228	2 385	-0.550 87	-0.839 74	-0.329 34	$4.35 \times 10^{-7}$
1275	8	29744541	31134786	3 030	-0.500 87	-0.708 85	-0.331 02	$2.64 \times 10^{-10}$
1276	8	31134787	32454962	3 806	-0.758 13	-1.000 00	-0.512 42	$4.20 \times 10^{-10}$
1410	9	32253284	33194892	2 593	-0.312 90	-0.437 26	-0.199 98	$3.11 \times 10^{-8}$
1518	10	29393750	30000223	2 138	-0.655 19	-0.889 69	-0.463 63	$3.00 \times 10^{-14}$
1519	10	30000224	30919469	2 859	-0.221 60	-0.308 86	-0.141 41	$1.02 \times 10^{-8}$
1520	10	30919470	32457293	3 413	-0.239 46	-0.347 21	-0.141 02	$1.66 \times 10^{-6}$
1774	12	32368906	33076722	2 445	-0.685 28	-0.967 81	-0.457 16	$1.15 \times 10^{-10}$
1773	12	31797153	32368905	2 213	-0.864 61	-1.000 00	-0.516 64	$3.23 \times 10^{-8}$
1772	12	31067299	31797152	2 162	-0.790 20	-1.000 00	-0.483 79	$1.66 \times 10^{-7}$
1770	12	29647194	30358377	2 491	-0.447 75	-0.673 59	-0.263 55	$1.09 \times 10^{-6}$
1875	13	31433219	32986686	3 950	-0.410 98	-0.546 54	-0.288 27	$1.70 \times 10^{-13}$
1963	14	29029225	30831154	3 340	-0.393 28	-0.518 81	-0.281 05	$1.47 \times 10^{-15}$
1964	14	30831155	32382245	3 503	-0.528 42	-0.748 99	-0.349 42	$2.50 \times 10^{-9}$
2041	15	29141036	30604119	3 038	-0.151 25	-0.217 26	-0.090 06	$4.10 \times 10^{-6}$
2128	16	29043178	31384210	2 781	-0.316 04	-0.428 84	-0.213 72	$2.68 \times 10^{-9}$
2198	17	31318754	32356061	3 080	-0.235 23	-0.350 24	-0.132 08	$1.27 \times 10^{-5}$
2262	18	28792735	30401128	3 825	-0.251 80	-0.359 40	-0.153 60	$5.26 \times 10^{-7}$
2444	21	28616540	29449870	2 469	-0.82032	-1.000 00	-0.630 01	$2.15 \times 10^{-27}$
2447	21	32202240	33270272	2 887	-0.237 42	-0.338 55	-0.142 46	$2.20 \times 10^{-7}$
2445	21	29449871	30847296	3 534	-0.488 37	-0.730 65	-0.294 24	$4.23 \times 10^{-7}$
2446	21	30847297	32202239	3 571	-0.346 83	-0.530 76	-0.192 79	$3.97 \times 10^{-6}$
2475	22	30962256	31904549	2 108	-0.711 79	-1.000 00	-0.434 06	$1.19 \times 10^{-6}$

### 2.2 SNP 及基因富集分析

进一步使用 S-LDSC 分析方法调查 SLE 和 PAH 的 SNP 遗传率是否在特定细胞和组织中得到了富集。利用 GTE<sub>x</sub> V8 的 54 个人类组织数据集, 调整了基线模型和所有基因集之后, 通过回归系数 Z 分数和相应的 P 值评估了每个组织和细胞中 SNP 遗传率富集的

显著性。组织特异性分析发现, 这些 SNP 位点主要在皮肤、全血以及肝脏组织富集(图 1)。

使用 FUMA 工具进行基因富集分析, 确定了非 MHC 区域的 197 个显著基因。进一步的组织特异性分析表明, 这些基因在全血、大脑组织、纤维细胞以及脾脏中表现出显著的富集。

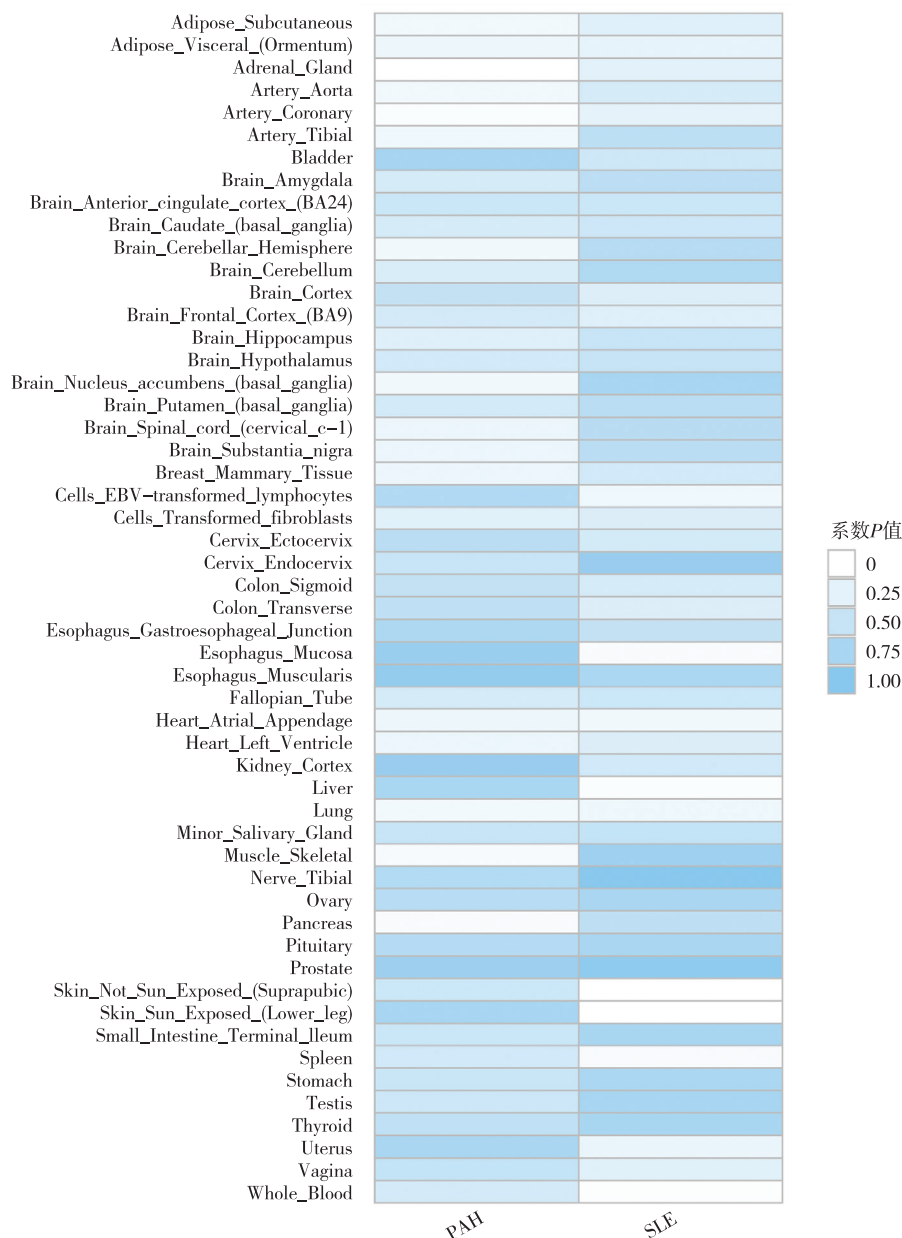


图1 SLE 和 PAH 的 SNP 富集分析

需要说明的是 S-LDSC 分析是基于组织特异性调控元件的 SNP 富集,而 FUMA 侧重基因表达谱的生物学注释,二者互补而非矛盾。本研究观察到 S-LDSC 结果主要集中在皮肤/肝脏,而 FUMA 的结果主要在脾脏/大脑的富集,这些反映 SLE-PAH 关联的多层次性。

### 2.3 多效性位点评估及风险位点确认

鉴于 SLE 和 PAH 之间存在局部遗传相关性,我们使用 PLACO 来识别潜在多效位点。共计识别出了关于 SLE 和 PAH 相关的 113 个( $P < 5 \times 10^{-8}$ )可能的基因座多效性位点。基于 PLACO 结果,我们使用 FUMA 工具共识别出了 14 个与 SLE 和 PAH 均相关的风险 SNP,这些 SNP 锚定以下基因: *ZMYM6NB*、*ZMYM1*、*KIAA0319L*、*C1orf216*、*AGO4*、*AGO1*、*AGO3*、*TEKT2*、

*ADPRHL2*、*COL8A2*、*TRAPPC3*、*MAP7D1*、*EPHA3*、*DGKG*、*VPS52*、*COL12A1*、*FRMD3*、*JUP*、*GAST*、*HAP1*、*MLX* 和 *DSCAM*(表 2)。

### 2.4 SLE-PAH 共病药物靶点的探索

对于 SLE 和 PAH,利用 SMR 和 HEIDI 方法,我们分别识别了 279 个和 382 个可药用的药物靶点基因。通过韦恩图进行合并,发现二者之间存在 27 个重叠的基因(*SLC41A1*、*PM20D1*、*HSPBAP1*、*ZFP57*、*HCG4P5*、*HLA-J*、*PSMB9*、*NCF1*、*PAK1*、*RP11-693N9. 2*、*ERP27*、*IPO8*、*CLMN*、*LIPC*、*RP11-355N15. 1*、*ADAM10*、*RP11-876N24. 4*、*TRIM65*、*SIN3B*、*RFXANK*、*HNRNPA1P52*、*RALGAPA2*、*CECR1*、*IGLV3-19*、*IGLV2-18*、*C22orf34* 和 *RP1-29C18. 9*),这些基因可能是 SLE-PAH 共病的潜在药物靶点。见图 2。

表 2 FUMA 联合 PLACO 识别的 SLE 和 PAH 的共享风险位点

SNP	chr	pos	P	start	end	nSNPs	IndSigSNPs	nLeadSNPs	LeadSNPs
rs648973	1	36518627	$7.85 \times 10^{-9}$	36324122	36652290	92	rs648973, rs274750	1	rs648973
rs7616445	3	90008951	$2.43 \times 10^{-10}$	89273513	90499969	85	rs7616445	1	rs7616445
rs741484	3	185896448	$3.21 \times 10^{-8}$	185888138	185914821	10	rs741484	1	rs741484
rs9293991	6	75707806	$1.23 \times 10^{-8}$	75590131	75793899	71	rs9293991	1	rs9293991
rs149789908	6	166640830	$2.37 \times 10^{-8}$	166640830	166665889	3	rs149789908	1	rs149789908
rs61497229	7	130663551	$1.61 \times 10^{-8}$	130643288	130665722	10	rs61497229	1	rs61497229
rs9767830	7	148337822	$5.24 \times 10^{-9}$	148329990	148340066	16	rs9767830	1	rs9767830
rs181946080	8	134329560	$2.11 \times 10^{-8}$	134329560	134330879	4	rs181946080	1	rs181946080
rs7033018	9	25911675	$1.80 \times 10^{-9}$	25903937	25940996	28	rs7033018	1	rs7033018
rs7041467	9	85865570	$1.59 \times 10^{-8}$	85820101	85872122	29	rs7041467	1	rs7041467
rs61674789	11	72937156	$1.51 \times 10^{-8}$	72937156	72940487	3	rs61674789	1	rs61674789
rs58469892	17	39865151	$4.67 \times 10^{-8}$	39865151	39865368	3	rs58469892	1	rs58469892
rs868859	18	73496190	$2.38 \times 10^{-9}$	73496190	73516031	12	rs868859	1	rs868859
rs73369808	21	41633074	$1.06 \times 10^{-8}$	41597070	41696957	91	rs73369808	1	rs73369808

注: chr, 染色体编号; pos, SNP 的 bp 坐标; start/end, 物理起/止坐标; nSNPs, SNP 总数; IndSigSNPs, 独立显著 SNP 列表; nLeadSNPs, lead SNP 个数。

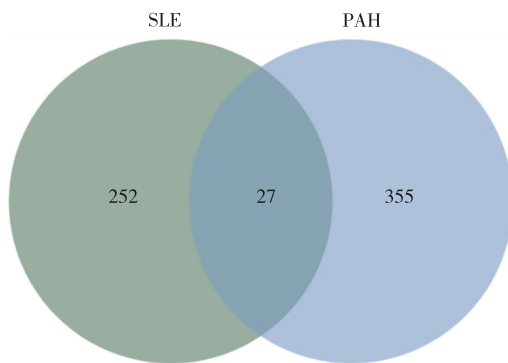


图 2 SLE 和 PAH 的潜在药物靶点

### 3 讨论

观察性研究提示 SLE 与 PAH 的关系密切,本研究基于全面的遗传学方法,探讨了 SLE 与 PAH 的遗传相关性和共享病因,并初步揭示潜在的潜在药物靶点。共识别出 SLE 与 PAH 相关的 113 个 ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) SNP 位点,进一步使用 FUMA 工具识别出 14 个风险 SNP,发现 27 个潜在的可药用基因。基于 S-LDSC 及 FUMA 的富集分析结果表明 SNP 位点主要在皮肤、全血以及肝脏组织富集,而基因在全血、大脑组织、纤维细胞以及脾脏中表现出显著的富集。

遗传相关性分析未提示 SLE 与 PAH 之间的整体遗传相关性,然而, LAVA 得出了 30 个基因座的局部遗传显著相关性。这可能因为 LDSC 分析是在全基因组层面估计遗传相关性,因不同区域的遗传效应方向相反或相互抵消而无法检测到显著信号,而 LAVA 通过分割基因组为独立 LD 块,采用矩量法估计局部遗传协方差,对局部信号的统计效力更高<sup>[9]</sup>。SLE-PAH 患者的预后相对较差,1~5 年生存率低于无 PAH 的

SLE 患者。相关研究<sup>[14]</sup>纳入 6 项研究共 323 例 SLE-PAH 患者,通过系统评价和 meta 分析,结果显示 1、3 和 5 年生存率分别为 88%、81% 和 68%。这些临床研究提示了 SLE 和 PAH 之间的密切关联,而本研究则首次从遗传学的观点证实了二者之间的关联。值得注意的是:SLE-PAH 的发病可能是遗传易感性、自身抗体介导的血管损伤、慢性炎症、补体激活及血流动力学改变等多因素相互作用的结果<sup>[15]</sup>。例如,抗 U1 核糖核蛋白抗体和抗心磷脂抗体与 PAH 发生独立相关,可能通过免疫复合物沉积或直接损伤肺血管内皮细胞,促进血管炎症和纤维化<sup>[16]</sup>。此外,巨噬细胞迁移抑制因子在 SLE-PAH 患者中显著升高,可能通过促进炎症细胞浸润和血管重塑参与发病<sup>[17]</sup>。

本研究通过 PLACO 及 FUMA 识别出了 14 个与 SLE 及 PAH 均相关的遗传风险位点。值得注意的是这 14 个 SNP 位点既往都没有报道与 SLE 或 PAH 相关。必须提及的是两个基因 *KIAA0319L* 和 *EPHA3*。既往研究<sup>[18]</sup>认为 *KIAA0319L* 是一个多功能的基因,其功能涉及神经发育、生殖细胞形成、基因治疗载体受体以及疾病预后等多个领域。一项针对 SLE 和系统性硬化的 pan-meta-GWAS 分析<sup>[19]</sup>发现, *KIAA0319L* 是一个新的敏感位点。进一步研究发现,与健康对照组相比,系统硬化和 SLE 患者的外周血细胞中 *KIAA0319L* 过表达。另有研究<sup>[20]</sup>发现 *KIAA0319L* 与慢性阻塞性肺疾病预后相关,这些基因的高表达可导致慢性阻塞性肺疾病预后不良。此外, *EPHA3* 作为多功能的受体酪氨酸激酶,在肿瘤发生、代谢调控和神经发育中发挥重要作用,其表达水平和功能因组织类

型、微环境及表观遗传状态而异,使其成为复杂但极具潜力的治疗靶点。研究<sup>[21]</sup>发现,EPHA3 可通过调节下游信号通路(如 Akt、Ras/pERK1/2)影响细胞存活和凋亡,而这些通路在自身免疫性疾病的 T 细胞异常激活中同样起关键作用。在特发性肺纤维化模型中,EPHA3 在 CCR10<sup>+</sup> 细胞中高表达(可能与炎症或纤维化相关),靶向清除 EPHA3<sup>+</sup> 细胞可减轻肺纤维化。这一机制提示 EPHA3 可能参与慢性炎症或异常免疫反应<sup>[22]</sup>。

本研究使用 SMR 联合 HEIDI 方法对 SLE-PAH 共病基因进行了挖掘,发现了 27 个潜在的可药用基因。大部分基因的功能涉及代谢、免疫、表观调控或癌症进展,部分基因(如 PAK1 和 ADAM10)与合成致死性癌症治疗相关,而免疫相关基因(如 HLA-J 和 PSMB9)可能在自身免疫或病毒复制中起关键作用。因此,这些基因有可能是 SLE-PAH 的治疗靶点。近年来,有研究对 SLE-PAH 患者进行基因分析,发现部分患者携带 PAH 相关基因突变,如 BMPR2 和 ENG 基因突变,提示遗传背景可能增加 SLE 患者发生 PAH 的风险<sup>[23]</sup>。同时,通过对 SLE 和 PAH 的基因表达谱分析,发现二者存在一些共同的基因信号和分子机制,如 I 型干扰素应答在 SLE 和 PAH 的病理生理过程中均高度激活,可能是 SLE 患者发生 PAH 的关键易感因素<sup>[24]</sup>。总之,遗传因素在 SLE-PAH 共病中可能起重要作用,深入研究二者的遗传关联有助于揭示疾病的发病机制和开发新的治疗策略。

通过 S-LDSC 分析方法的结果表明,SLE 和 PAH 中的 SNP 位点主要在皮肤、全血以及肝脏组织富集。SLE 患者中常见的皮肤红斑、光敏感等表型提示皮肤屏障功能异常可能促进自身抗体形成,而 PAH 相关的血管内皮损伤可能通过皮肤微循环障碍加剧局部炎症反应,形成正反馈环路。SLE 患者中 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T 细胞失衡、B 细胞过度活化及单核细胞炎症因子释放等特征<sup>[25]</sup>,与 PAH 中肺血管周围免疫细胞浸润、促炎介质驱动的血管重塑存在交叉通路。这种跨组织的遗传共定位提示,SLE-PAH 共病机制并非局限于单一器官,而是通过“免疫-血管-代谢”轴形成系统性网络。而基因在 SLE 和 PAH 中的多组织富集现象,提示其病理机制可能涉及复杂的跨器官调控网络。

值得指出的是,本研究排除了 MHC 区域,尽管这一排除能减少高 LD 的干扰,但是在计算共享基因的时候可能会缺失该区域基因,例如,既往研究<sup>[15]</sup>发现 MHC 区域的 HLA-DQA1 为 SLE-PAH 的一个风险遗传位点。此外,在进行 LAVA 计算的时候,我们发现局部基因组的相关系数均为负数,这也与缺失 MHC 区域

密切相关。

本研究揭示了 SLE 与 PAH 之间的复杂关联。识别出的遗传相关性、多效风险位点以及潜在通路,表明 SLE 与 PAH 之间可能存在共同的机制,这些不仅为二者之间的共享遗传和生物学基础提供了新的见解,也提示了 SLE-PAH 共病的潜在治疗靶点。

## 参 考 文 献

- [1] Parodis I, Girard-Guyonvarc'h C, Arnaud L, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological management of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(6):720-729.
- [2] Li Y, Qian J, Dong X, et al. The prognosis and management of reclassified systemic lupus erythematosus associated pulmonary arterial hypertension according to 2022 ESC/ERS guidelines [J]. *Arthritis Res Ther*, 2024, 26(1):109.
- [3] 汪汉. 系统性红斑狼疮合并心血管疾病的循证诊疗[M]//循证免疫性心脏病学. 电子科技大学出版社, 2024:41-55.
- [4] 汪汉. 结缔组织疾病相关性肺动脉高压[M]//免疫性心脏病学. 电子科技大学出版社, 2020:145-177.
- [5] Hu B, Zhong H, Shi R, et al. A study on the genetic comorbidity between autoimmune diseases and pulmonary hypertension: an observational study and POST-GWAS analysis[J]. *Int J Med Sci*, 2025, 22(6):1344-1362.
- [6] Qian J, Chen Y, Yang X, et al. Association study identified HLA-DQA1 as a novel genetic risk of systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75(12):2207-2215.
- [7] Ray D, Chatterjee N. A powerful method for pleiotropic analysis under composite null hypothesis identifies novel shared loci between type 2 diabetes and prostate cancer[J]. *PLoS Genet*, 2020, 16(12):e1009218.
- [8] Gazal S, Finucane HK, Furlotte NA, et al. Linkage disequilibrium-dependent architecture of human complex traits shows action of negative selection[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(10):1421-1427.
- [9] Werme J, van der Sluis S, Posthuma D, et al. An integrated framework for local genetic correlation analysis[J]. *Nat Genet*, 2022, 54(3):274-282.
- [10] Gazal S, Marquez-luna C, Finucane HK, et al. Reconciling S-LDSC and LDK functional enrichment estimates[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(8):1202-1204.
- [11] Watanabe K, Taskesen E, van Bochoven A, et al. Functional mapping and annotation of genetic associations with FUMA [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):1826.
- [12] Giambartolomei C, Vukcevic D, Schadt EE, et al. Bayesian test for colocalisation between pairs of genetic association studies using summary statistics[J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(5):e1004383.
- [13] Zhu Z, Zhang F, Hu H, et al. Integration of summary data from GWAS and eQTL studies predicts complex trait gene targets [J]. *Nat Genet*, 2016, 48(5):481-487.
- [14] Qian J, Wang Y, Huang C, et al. Survival and prognostic factors of systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis [J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(3):250-257.
- [15] Li Y, Qian J, Deng X, et al. Deciphering the transcriptomic landscape of systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Respir Res*, 2025, 26(1):106.
- [16] Lei Y, Zhang X, Feng Y, et al. Risk factors of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Cardiol Young*, 2021, 31(10):1619-1624.

(下转第 288 页)

- coding RNAs, and circRNAs in cardiovascular diseases [J]. *Cells*, 2023, 12(12):1629.
- [7] Farokhian A, Rajabi A, Sheida A, et al. Apoptosis and myocardial infarction: role of ncRNAs and exosomal ncRNAs [J]. *Epigenomics*, 2023, 15(5):307-334.
- [8] Razeghian-Jahromi I, Karimi Akhormeh A, Zibaenezhad MJ. The role of ANRIL in atherosclerosis [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022(1):8859677.
- [9] Gupta M, Gupta B. A novel gene expression test method of minimizing breast cancer risk in reduced cost and time by improving SVM-RFE gene selection method combined with LASSO [J]. *J Integr Bioinform*, 2020, 18(2):139-153.
- [10] Yifan C, Jianfeng S, Jun P. Development and validation of a random forest diagnostic model of acute myocardial infarction based on ferroptosis-related genes in circulating endothelial cells [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:663509.
- [11] Wu L, Zhou B, Liu D, et al. Lasso regression-based diagnosis of acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) on electrocardiogram (ECG) [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(18):5408.
- [12] Sanz H, Valim C, Vegas E, et al. SVM-RFE: selection and visualization of the most relevant features through non-linear kernels [J]. *BMC Bioinformatics*, 2018, 19(1):432.
- [13] Wu J, Zhang H, Li L, et al. A nomogram for predicting overall survival in patients with low-grade endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40(7):301-312.
- [14] Yuan S, Ye Q, Qin R. Cardioepigenetics in action: aerobic exercise-induced modulation of miRNAs, lncRNAs, and chromatin remodeling in cardiovascular disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2025, 12:1579352.
- [15] Correia M, Bernardes de Jesus B, Nóbrega-Pereira S. Novel insights linking lncRNAs and metabolism with implications for cardiac regeneration [J]. *Front Physiol*, 2021, 12:586927.
- [16] Moglad E, Kaur P, Menon SV, et al. ANRIL's epigenetic regulation and its implications for cardiovascular disorders [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(12):e70076.
- [17] Shou F, Li G, Morshedi M. Long non-coding RNA ANRIL and its role in the development of age-related diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(10):7919-7929.
- [18] Ruotsalainen AK, Kettunen S, Suoranta T, et al. The mechanisms of Chr. 9p21.3 risk locus in coronary artery disease: where are we today? [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2025, 328(2):H196-H208.
- [19] Lei H, Ma Y, Tan J, et al. Helicobacter pylori regulates the apoptosis of human megakaryocyte cells via NF- $\kappa$ B/IL-17 signaling [J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14:2065-2074.
- [20] Xiang Q, Yi X, Zhu XH, et al. Regulated cell death in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35(3):219-234.
- [21] Li J, Zhang Y, Zhang D, et al. The role of long non-coding RNAs in sepsis-induced cardiac dysfunction [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:684348.
- [22] Yin Y, Yang W, Zhang L, et al. Long non-coding RNA ANRIL and its target microRNAs (microRNA-34a, microRNA-125a and microRNA-186) relate to risk stratification and prognosis in multiple myeloma [J]. *Hematology*, 2021, 26(1):160-169.
- [23] Ebadi N, Ghafouri-Fard S, Taheri M, et al. Expression analysis of inflammatory response-associated genes in coronary artery disease [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2022, 128(3):601-607.
- [24] Zhou T, Mo J, Xu W, et al. Mild hypothermia alleviates oxygen-glucose deprivation/reperfusion-induced apoptosis by inhibiting ROS generation, improving mitochondrial dysfunction and regulating DNA damage repair pathway in PC12 cells [J]. *Apoptosis*, 2023, 28(3-4):447-457.
- [25] Liu Y, Luo J, Peng L, et al. Flavonoids: potential therapeutic agents for cardiovascular disease [J]. *Heliyon*, 2024, 10(12):e32563.

收稿日期:2025-08-06

(上接第 281 页)

- [17] Huang H, Chen D, Pu J, et al. The small molecule macrophage migration inhibitory factor antagonist MIF098, inhibits pulmonary hypertension associated with murine SLE [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76:105874.
- [18] Galesi O, di Blasi FD, Grillo L, et al. Dyslexia and attention deficit hyperactivity disorder associated to a de novo 1p34.3 microdeletion [J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(11):1926.
- [19] Martin JE, Assassi S, Diaz-Gallo LM, et al. A systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus pan-meta-GWAS reveals new shared susceptibility loci [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(19):4021-4029.
- [20] Zhang L, Jia X, Zhang Z, et al. ceRNA Network analysis reveals potential key miRNAs and target genes in COVID-19-related chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Appl Biochem Biotech*, 2024, 196(7):4303-4316.
- [21] la Rocca F, Airolidi I, di Carlo E, et al. EphA3 targeting reduces in vitro adhesion and invasion and in vivo growth and angiogenesis of multiple myeloma cells [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2017, 40(5):483-496.
- [22] Hohmann MS, Habel DM, Espindola MS, et al. Antibody-mediated depletion of CCR10<sup>+</sup>EphA3<sup>+</sup> cells ameliorates fibrosis in IPF [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(11):e141061.
- [23] Pousada G, Lago-Docampo M, Baloiira A, et al. Pulmonary arterial hypertension associated to systemic erythematosus lupus: molecular characterization of 3 cases [J]. *Med Clin (Barc)*, 2018, 151(3):111-115.
- [24] Yao M, Zhang C, Gao C, et al. Exploration of the shared gene signatures and molecular mechanisms between systemic erythematosus and pulmonary arterial hypertension: evidence from transcriptome data [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:658341.
- [25] Schaier M, Gottschalk C, Uhlmann L, et al. Immunosuppressive therapy influences the accelerated age-dependent T-helper cell differentiation in systemic lupus erythematosus remission patients [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1):278.

收稿日期:2025-06-19