

## 系统性红斑狼疮 ABCG1 和 GALNT2 基因 启动子区甲基化的临床意义

曹程 王庆凯 杨宝刚 马明静

(河北省沧州市中西医结合医院心内科,河北 沧州 061001)

**【摘要】目的** 探讨 ABCG1 和 GALNT2 基因启动子区甲基化在系统性红斑狼疮(SLE)中的临床意义。**方法** 选取 2014 年 1 月—2017 年 1 月河北省沧州市中西医结合医院收治的 SLE 患者 123 例,以是否发生肺动脉高压(PH)分为合并 PH 组(SLE-PH 组)与不合并 PH 组(SLE-noPH 组),比较两组患者临床资料和 ABCG1、GALNT2 基因启动子区甲基化情况,采用 Kaplan-Meier 生存分析 ABCG1、GALNT2 基因启动子区甲基化 SLE 患者 3 年生存率变化,采用向前法 Cox 模型多因素分析 SLE、SLE-PH 患者不良预后危险因素。**结果** SLE-PH 组雷诺现象、活动后胸闷、指端血管炎构成比和右室内径、右心房上下径、右心房左右径、肺动脉宽度、SLE 疾病活动度指数(SLEDAI)、ABCG1 甲基化比率、GALNT2 甲基化比率均显著高于 SLE-noPH 组( $P < 0.05$ ),而左室内径和美国纽约心脏病协会(NYHA)分级(I~II)构成比显著低于 SLE-noPH 组( $P < 0.05$ )。ABCG1 甲基化组平均生存时间显著低于 ABCG1 非甲基化组(Log-Rank  $\chi^2 = 4.076, P = 0.043$ )。SLE 患者中,死亡组雷诺现象、肺间质病变、ABCG1 甲基化比率和右室内径、右心房上下径、右心房左右径、肺动脉宽度、SLEDAI 均显著高于存活组( $P < 0.05$ ),而 NYHA 分级(I~II)构成比率显著低于存活组( $P < 0.05$ );在 SLE-PH 患者中,死亡组雷诺现象构成比率和 SLEDAI 均显著高于存活组( $P < 0.05$ ),而 NYHA 分级(I~II)构成比率显著低于存活组( $P < 0.05$ )。NYHA 分级(III~IV)、SLEDAI( $\geq 20$ 分)、ABCG1 甲基化是 SLE 患者不良预后的危险因素( $P < 0.05$ ),NYHA 分级(III~IV)是 SLE-PH 患者不良预后的危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** ABCG1、GALNT2 甲基化在 SLE-PH 呈高水平,ABCG1 甲基化会增加 SLE 患者不良预后风险,GALNT2、ABCG1 甲基化对 SLE-PH 不良预后影响不明显。

**【关键词】** 系统性红斑狼疮;肺动脉高压;ABCG1;GALNT2;启动子;DNA 甲基化;预后

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.12.021

## Clinical Significance of ABCG1 and GALNT2 Gene Promoter Methylation in Systemic Lupus Erythematosus

CAO Cheng, WANG Qingkai, YANG Baogang, MA Mingjing

(Department of Cardiology, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou 061001, Hebei, China)

**【Abstract】Objective** To explore the clinical significance of ABCG1 and GALNT2 gene promoter methylation in systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** A total of 123 patients with SLE admitted in Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from January 2014 to January 2017 were enrolled, and divided into PH combination (SLE-PH) and non-PH combination (SLE-noPH) group. Clinical data, ABCG1 and GALNT2 gene promoter methylation were compared between both groups. Changes in 3-year survival rate of SLE patients with ABCG1 and GALNT2 gene promoter methylation were assessed by Kaplan-Meier survival analysis. Risk factors for poor prognosis were calculated by forward multivariate Cox regression analysis. **Results** The proportions of Raynaud's phenomenon (PRP), chest tightness after activity and fingertip vasculitis, right ventricular diameter (RVD), suprainferior diameter of right atrium (SDRA), left and right diameter of right atrium (LRRR), pulmonary artery width, SLE disease activity index (SLEDAI), proportions of ABCG1 and GALNT2 methylation in SLE-PH group were significantly higher than SLE-noPH group ( $P < 0.05$ ), with a lower left ventricular diameter and proportion of New York Heart Association (NYHA) class I to II ( $P < 0.05$ ). The average survival time was shorter in ABCG1 methylation group than non-methylation (Log-Rank  $\chi^2 = 4.076, P = 0.043$ ). For SLE patients, PRP, interstitial lung disease, ABCG1 methylation, RVD, SDRA, LRRR, pulmonary arterial width and SLEDAI in death group were higher than survival group ( $P < 0.05$ ), with a lower proportion of NYHA class I to II ( $P < 0.05$ ). For SLE-PH patients, PRP and SLEDAI score in death group were higher than the

基金项目:沧州市重点研发计划指导项目(172302031)

通信作者:曹程, E-mail: caocheng135@163.com

survival ( $P < 0.05$ ), with a lower proportion of NYHA class I to II ( $P < 0.05$ ). NYHA class III to IV, SLEDAI  $\geq 20$  points and ABCG1 methylation were risk factors for poor prognosis of SLE ( $P < 0.05$ ), and NYHA class III to IV for poor prognosis of SLE-PH ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** The methylation levels of ABCG1 and GALNT2 gene promoters are high in SLE-PH patients. ABCG1 methylation will increase risk for poor prognosis of SLE, while the effects of GALNT2 and ABCG1 methylation on poor prognosis of SLE-PH seem not significant.

**【Key words】** Systemic lupus erythematosus; Pulmonary hypertension; ABCG1; GALNT2; Promoter; DNA methylation; Prognosis

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是好发于育龄期女性的自身免疫性弥漫性结缔组织疾病, 患者体内产生过量攻击自身抗体, 引起体内多器官、组织损伤, 有效控制 SLE 病情可明显延长患者生存时间<sup>[1-2]</sup>。SLE 临床症状具有多样化特点, 并且其临床症状随着 SLE 病情变化呈轻重交替出现现象, 可出现全身性炎症、皮肤黏膜、肌肉关节、肾脏和血液系统等疾病症状, 还可引起胸腔积液、肺间质纤维化或肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH)<sup>[3]</sup>。PH 是由多种因素所致肺动脉压异常升高疾病, 也是 SLE 常见并发症, 系统性红斑狼疮合并肺动脉高压 (systemic lupus erythematosus and pulmonary hypertension, SLE-PH) 具有疾病进展迅速, 控制难度和致死率均高的特点<sup>[4-5]</sup>。因此, 尽早采取积极有效的防控措施对改善 SLE 患者预后具有重要意义。DNA 甲基化属于 DNA 化学修饰形式之一, 可在不改变 DNA 序列情况下改变遗传表现。人类基因启动子区域含有大量 DNA 甲基化修饰位点, 某些基因启动子区异常甲基化可诱导肿瘤、自身免疫性疾病和心脑血管疾病等发生<sup>[6-8]</sup>。现探讨 ABCG1 和 GALNT2 基因启动子区甲基化与 SLE 相关 PH 预后关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月—2017 年 1 月河北省沧州中西医结合医院收治的 SLE 患者 123 例, 纳入标准: (1) 纳入患者均符合中华医学会风湿病学分会制定的《系统性红斑狼疮诊断及治疗指南》中的诊断标准; (2) 年龄  $> 20$  岁。排除标准: (1) 合并先天性心脏病、原发性心肌病; (2) 肺癌、肺栓塞、肺静脉闭塞、慢性阻塞性肺部疾病和门静脉高压患者; (3) 合并恶性肿瘤; (4) 合并严重肝肾功能障碍; (5) 重叠综合征; (6) 认知功能障碍; (7) 妊娠期、哺乳期妇女。纳入患者对本研究均知情, 自愿签署知情同意书, 通过本医院伦理委员会批准。

### 1.2 分组方法

PH 的诊断参照欧洲心脏病学会 (ESC) 制定的《肺动脉高压诊断和治疗指南》中的诊断标准<sup>[9]</sup> [右心导管测量显示肺动脉平均压  $\geq 25$  mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa)] 将 123 例患者分为合并 PH 组 (SLE-PH 组,  $n = 48$ ) 与不合并 PH 组 (SLE-noPH 组,  $n = 75$ )。

## 1.3 检测指标

### 1.3.1 基本资料

根据患者的临床资料, 统计分析患者性别、年龄、右心室内径、右心房上下径、右心房左右径、左心室内径、肺动脉宽度、射血分数、美国纽约心脏病协会 (NYHA) 分级、SLE 疾病活动度指数 (SLE disease activity index, SLEDAI) 和伴随疾病等情况。

### 1.3.2 ABCG1 和 GALNT2 基因启动子区甲基化检测

患者入院后, 采集清晨空腹静脉血 4 mL, 置于含有乙二胺四乙酸 (EDTA) 的抗凝管中, 采用全血基因组 DNA 提取试剂盒 (美国 Promega 公司) 提取 DNA, 操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

亚硫酸氢盐修饰基因组 DNA 以及 DNA 纯化回收: 向聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 管中加入 15  $\mu$ L DNA Protect Buffer、85  $\mu$ L Buffer mix 和 40  $\mu$ L DNA 样本, 混匀, 于 PCR 仪 (95  $^{\circ}$ C 5 min, 60  $^{\circ}$ C 25 min, 95  $^{\circ}$ C 5 min, 60  $^{\circ}$ C 85 min, 95  $^{\circ}$ C 5 min, 60  $^{\circ}$ C 175 min, 20  $^{\circ}$ C 2 min) 进行重亚硫酸氢盐转化; 转化完成后向样本中加入 310  $\mu$ L Buffer BL、250  $\mu$ L 无水乙醇脉冲混匀 15 s, 12 000 r/min 离心 1 min, 加入 500  $\mu$ L Buffer BW, 12 000 r/min 离心 1 min, 弃滤液。加入 500  $\mu$ L Buffer BD, 室温静置 15 min, 12 000 r/min 离心 1 min, 弃滤液。加入 500  $\mu$ L Buffer BW, 12 000 r/min 离心 1 min (重复 2 次)。加入 250  $\mu$ L 无水乙醇, 12 000 r/min 离心 1 min, 室温挥发 5 min, 加入 39  $\mu$ L Buffer EB 溶液洗脱离心柱中的 DNA, 将所得 DNA 用于甲基化特异性 PCR 检测与琼脂糖凝胶电泳判定甲基化结果。

根据人类基因数据库核实 ABCG1 和 GALNT2 基因启动子区以及上游序列, 采用 Primer Express Software v2.0 (ABI 公司) 软件设计 ABCG1 和 GALNT2 基因启动子区甲基化、非甲基化特异性 PCR 引物 (引物由华大基因科技有限公司合成), ABCG1 甲基化: sense 5' -ATTTGTATTGTGATATCGACGAGAC-3', antisense 5' -CTTACCTCCTCGATTCTAAACGTAC-3', 退火温度 54  $^{\circ}$ C; ABCG1 非甲基化: sense 5' -AGATTTGTATTGTGATATTGATGAGAT-3', antisense 5' -AACTTACCTCTCAATTCTAACATAC-3', 退火温度 48  $^{\circ}$ C; GALNT2 甲基化: sense 5' -TTATAAGATAGATCTTTTTTTGTATC-3', antisense 5' -

CCGCTAATATGATTTTATTAT-3'，退火温度 48 ℃；GALNT2 非甲基化：sense 5'-ATGTTATAAGATAGATTTTTTTTTTATT-3'，antisense 5'-AACCCACTAATATCAATTTTATTAT-3'，退火温度 46 ℃。甲基化特异性 PCR 体系：5 μL PCR Buffer，0.5 μL dNTP mix，0.5 μL sense 引物，0.5 μL antisense 引物，0.5 μL DNA 模板，0.1 μL KAPA Taq DNA 聚合酶，17.90 μL 无菌水。PCR 循环参数设置为 95 ℃ 5 min，95 ℃ 30 s，68 ℃ 5 min，72 ℃ 1 min，10 个循环；95 ℃ 30 s，68 ℃ 30 s，72 ℃ 1 min，39 个循环，72 ℃ 延伸 6 min。收集甲基化特异性 PCR 产物用于琼脂糖凝胶电泳，凝胶成像系统中的 Quantity One 软件对目标条带进行分析，观察 ABCG1 和 GALNT2 基因启动子区甲基化情况。

1.3.3 不良预后

纳入患者从入院治疗日开始计算，跟踪随访 3 年，记录患者 3 年存活情况，以死亡作为患者不良预后判定标准。

1.4 统计分析

统计软件采用 SPSS 20.0，文中服从正态分布的计

量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 形式表示，组间比较采用独立样本 *t* 检验；计数资料以频数 (构成比) 形式表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验；采用 Kaplan-Meier 生存分析患者生存率并绘制生存曲线，Log-Rank 法分析生存时间差异，使用向前法进行 Cox 模型多因素分析 SLE、SLE-PH 患者不良预后的危险因素，*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料比较

两组患者年龄、性别、病程、射血分数和关节炎、口腔溃疡、发热、光敏感、肺间质病变构成比比较，均无统计学差异 (*P* > 0.05)；SLE-PH 组雷诺现象、活动后胸闷、指端血管炎构成比和右心室内径、右心房上下径、右心房左右径、肺动脉宽度、SLEDAI、ABCG1 甲基化比率、GALNT2 甲基化比率均显著高于 SLE-noPH 组 (*P* < 0.05)，而左心室内径和 NYHA 分级 (I ~ II) 构成比显著低于 SLE-noPH 组 (*P* < 0.05)，见表 1。

表 1 两组患者基本资料比较

变量	SLE-PH 组 (n = 48)	SLE-noPH 组 (n = 75)	$\chi^2/t$	<i>P</i>
年龄/岁	33.83 ± 4.94	34.12 ± 5.00	0.315	0.753
性别(男/女)	8/40	10/65	0.260	0.610
病程/年	8.56 ± 2.59	8.16 ± 2.09	0.944	0.347
雷诺现象/[n(%)]	21(43.75)	12(16.00)	11.481	0.001
活动后胸闷/[n(%)]	17(35.42)	14(18.67)	4.356	0.037
关节炎/[n(%)]	27(56.25)	39(52.00)	0.213	0.645
口腔溃疡/[n(%)]	10(20.83)	17(22.67)	0.057	0.811
发热/[n(%)]	13(27.08)	22(29.33)	0.073	0.787
肺间质病变/[n(%)]	13(27.08)	11(14.67)	2.873	0.090
指端血管炎/[n(%)]	16(33.33)	10(13.33)	7.023	0.008
光敏感/[n(%)]	8(16.67)	11(14.67)	0.090	0.765
右心室内径/mm	27.55 ± 3.11	23.06 ± 2.28	9.223	<0.001
右心房上下径/mm	47.92 ± 3.66	39.97 ± 3.41	12.256	<0.001
右心房左右径/mm	37.91 ± 3.23	30.96 ± 3.83	10.419	<0.001
左心室内径/mm	40.75 ± 3.12	42.49 ± 3.86	2.622	0.010
肺动脉宽度/mm	29.43 ± 2.60	21.76 ± 4.12	11.506	0.000
射血分数/%	67.53 ± 3.20	66.94 ± 3.30	0.979	0.330
NYHA 分级 (I ~ II)/[n(%)]	33(68.75)	65(86.67)	5.802	0.016
SLEDAI/分	20.58 ± 4.53	12.89 ± 4.00	9.873	<0.001
ABCG1 甲基化/[n(%)]	38(79.17)	44(58.67)	5.535	0.019
GALNT2 甲基化/[n(%)]	27(56.25)	24(32.00)	7.091	0.008

2.2 ABCG1 和 GALNT2 基因启动子区甲基化对 SLE 患者生存的影响

ABCG1 启动子区甲基化组平均生存时间为

(30.53 ± 1.08) 个月，ABCG1 启动子区非甲基化组平均生存时间为 (33.75 ± 0.99) 个月，Log-Rank 检验显示差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.076, P = 0.043$ )，见图 1。

GALNT2 基因启动子区甲基化组平均生存时间为 (29.91 ± 1.44) 个月, GALNT2 基因启动子区非甲基化组平均生存时间为 (32.81 ± 0.90) 个月, Log-Rank 检

验显示差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 2.661, P = 0.103$ ), 见图 2。

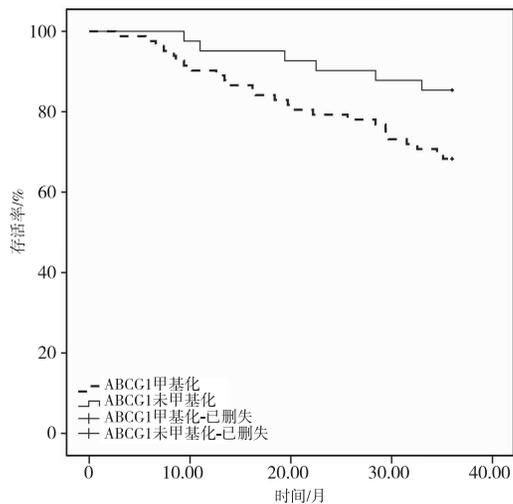


图 1 ABCG1 基因启动子区甲基化 SLE 患者 3 年存活情况

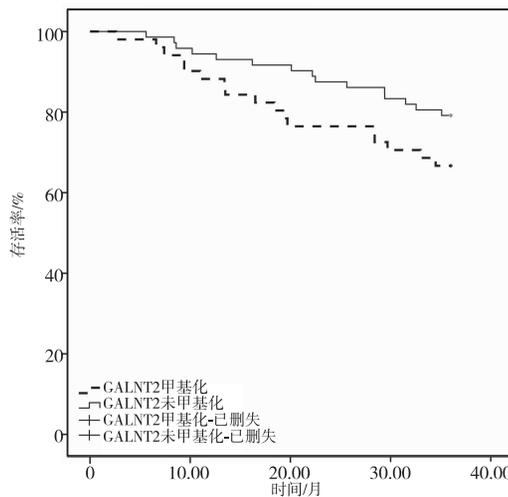


图 2 GALNT2 基因启动子区甲基化 SLE 患者 3 年存活情况

### 2.3 死亡组和存活组患者基本资料比较

在 SLE 患者中, 死亡组雷诺现象、肺间质病变、ABCG1 甲基化构成比率和右心室内径、右心房上下径、右心房左右径、动脉宽度、SLEDAI 均显著高于存活组 ( $P < 0.05$ ), 而 NYHA 分级 (I ~ II) 构成比率显

著低于存活组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

在 SLE-PH 患者中, 死亡组雷诺现象构成比率和 SLEDAI 均显著高于存活组 ( $P < 0.05$ ), 而 NYHA 分级 (I ~ II) 构成比率显著低于存活组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 死亡组患者和存活组患者基本资料比较

变量	SLE		$\chi^2/t$	P	SLE-PH		$\chi^2/t$	P
	死亡组 (n=32)	存活组 (n=91)			死亡组 (n=32)	存活组 (n=91)		
年龄/岁	33.78 ± 5.48	34.09 ± 4.79	0.300	0.765	32.73 ± 5.02	34.77 ± 4.76	1.445	0.155
性别(男/女)	5/27	13/78	0.034	0.854	3/19	5/21	0.269	0.710
病程/年	8.53 ± 2.17	8.24 ± 2.34	0.611	0.542	8.56 ± 2.22	8.58 ± 2.91	0.041	0.967
雷诺现象/[n(%)]	16(50.00)	17(18.68)	11.829	0.001	14(63.64)	7(26.92)	6.527	0.011
活动后胸闷/[n(%)]	10(31.25)	21(23.08)	0.839	0.360	7(31.82)	10(38.46)	0.230	0.632
关节炎/[n(%)]	18(56.25)	48(52.75)	0.117	0.733	13(59.09)	14(53.85)	0.133	0.715
口腔溃疡/[n(%)]	5(15.62)	22(24.18)	1.010	0.315	5(22.73)	5(19.23)	0.088	1.000
发热/[n(%)]	8(25.00)	27(29.67)	0.254	0.615	5(22.73)	8(30.77)	0.390	0.532
肺间质病变/[n(%)]	13(40.62)	17(18.68)	6.182	0.013	10(45.45)	9(34.62)	0.585	0.444
指端血管炎/[n(%)]	8(25.00)	22(24.18)	0.009	0.926	8(36.36)	12(46.15)	0.470	0.493
光敏感/[n(%)]	7(21.88)	12(13.19)	1.368	0.262	4(18.18)	4(15.38)	0.067	1.000
右心室内径/mm	26.88 ± 4.02	24.08 ± 2.88	4.232	<0.001	28.32 ± 3.77	26.90 ± 2.32	1.597	0.117
右心房上下径/mm	44.34 ± 5.06	42.63 ± 5.25	1.599	0.112	47.00 ± 3.49	48.70 ± 3.69	1.626	0.111
右心房左右径/mm	35.69 ± 4.48	32.97 ± 4.94	2.473	0.007	37.20 ± 3.22	38.51 ± 3.18	1.411	0.165
左心室内径/mm	41.12 ± 2.87	42.05 ± 3.93	1.237	0.218	40.63 ± 2.53	40.85 ± 3.59	0.239	0.812
肺动脉宽度/mm	27.42 ± 4.31	23.81 ± 5.18	3.529	0.001	29.35 ± 2.34	29.50 ± 2.84	0.191	0.849
射血分数/%	66.73 ± 2.87	67.32 ± 3.39	0.882	0.380	67.42 ± 2.82	67.61 ± 3.55	0.201	0.841
NYHA 分级(I~II)/[n(%)]	13(40.63)	85(93.41)	40.728	<0.001	9(40.91)	24(92.31)	14.653	<0.001
SLEDAI/分	21.34 ± 3.34	13.98 ± 5.00	7.742	<0.001	22.95 ± 2.40	18.58 ± 4.97	3.775	<0.001
ABCG1 甲基化/[n(%)]	26(81.25)	56(61.54)	4.139	0.042	19(86.36)	19(73.08)	1.276	0.259
GALNT2 甲基化/[n(%)]	17(53.12)	34(37.36)	2.423	0.120	12(54.55)	15(57.69)	0.048	0.827

## 2.4 Cox 回归分析 SLE 患者不良预后危险因素

将表 2 中差异有统计学意义的因素纳入多因素 Cox 回归分析,使用向前法进行 Cox 模型多因素分析 SLE 患者不良预后危险因素,结果显示,NYHA 分级

(Ⅲ~Ⅳ)、SLEDAI( $\geq 20$ 分)和 ABCG1 甲基化是 SLE 患者不良预后的危险因素( $P < 0.05$ ),NYHA 分级(Ⅲ~Ⅳ)是 SLE-PH 患者不良预后危险因素( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 Cox 回归分析 SLE 患者不良预后危险因素

	因素	$\beta$ 值	SE	Wald	HR	95% CI	P 值
SLE 患者不良预后	NYHA 心功能(Ⅲ~Ⅳ/Ⅰ~Ⅱ)	1.964	0.408	23.159	7.128	3.203~15.863	<0.001
	SLEDAI( $\geq 20$ 分/ $< 20$ 分)	1.684	0.431	15.257	5.387	2.314~12.542	<0.001
	ABCG1 甲基化/非甲基化	0.985	0.470	4.389	2.678	1.066~6.731	0.036
SLE-PH 患者不良预后	NYHA 心功能(Ⅲ~Ⅳ/Ⅰ~Ⅱ)	1.267	0.445	8.130	3.552	1.486~8.488	0.004

## 3 讨论

SLE 为多脏器受累的慢性自身免疫性系统疾病,中国 SLE 患病率为 70/100 000,女性患病率为 113/100 000<sup>[10-11]</sup>,SLE 发病与遗传、环境等多种因素有关。PH 是 SLE 严重并发症之一,其并发率为 0.5%~43.0%<sup>[12-13]</sup>,肺动脉压力增加和肺血管阻力升高是引起 PH 患者右心衰竭或死亡的原因之一<sup>[14-15]</sup>。SLE-PH 与肺血管内皮功能障碍、血管重塑、自身抗体形成、免疫功能异常、肺血管炎和血栓形成等因素有关<sup>[16]</sup>。表观遗传学修饰可通过调控免疫相关基因表达水平参与心血管疾病、神经类疾病和恶性肿瘤等疾病的发生、进展过程。DNA 甲基化是表观遗传学修饰方式之一,DNA 甲基化可在 DNA 甲基转移酶作用下将胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸胞嘧啶甲基化为 5-甲基胞嘧啶,对基因表达有调节作用。

人类 ABCG1 位于 21 号染色体上,含 23 个外显子,属于跨膜半转运体。ABCG1 在脑、肾上腺、巨噬细胞、胸腺和肺部高表达,具有防止脂质过量积累和发挥预防动脉粥样硬化的作用<sup>[17]</sup>。ABCG1 可促进胆固醇从细胞流出,通过提高胆固醇在细胞膜双层间运动,增强与成熟富脂载脂蛋白结合,清除体内多余胆固醇。GALNT2 位于 1 号染色体上,含 16 个外显子,属于多肽-N-乙酰氨基半乳糖转移酶家族成员,在 O-糖基化反应过程中发挥重要作用。此外,GALNT2 还可通过调节脂质代谢糖基化改变体内脂质水平,对调节体内脂质稳定性具有重要意义<sup>[18-19]</sup>。本研究结果显示 SLE-PH 患者的 SLEDAI、ABCG1 甲基化比率和 GALNT2 甲基化比率显著高于 SLE-noPH 患者,与研究<sup>[20]</sup>结果存在相似趋势,出现此现象的原因可能与 PH 发病机制有关,脂质代谢紊乱可引发体内炎症反应,内皮细胞炎症趋化因子高表达可引起白细胞迁移,增强炎症反应,引起血管内皮细胞功能损伤,增加 PH 发病风险。

本研究发现 SLE-PH 患者 NYHA 分级(Ⅰ~Ⅱ)

构成比明显低于 SLE-noPH 患者,已有研究<sup>[21]</sup>表明 SLE-PH 患者 3 年存活率为 44.90%,而 5 年存活率为 16.80%,SLE-PH 降低患者存活率可能与 PH 所致心功能降低有关,SLE-PH 可使肺血管炎症内壁增厚,引起管腔变窄,肺循环阻力增大,导致肺部功能降低,从而影响患者预后。SLE 早期伴随的肺血管炎属于急性病症,及时给予免疫抑制剂、激素治疗可逆转,但随着 SLE 疾病加重,肺血管炎则转变为纤维素样坏死,此病变属于 PH 的慢性病理改变,临床治疗可逆性差,所以 SLE-PH 患者长期预后情况差。

本研究还发现 ABCG1 甲基化 SLE 患者 3 年平均生存时间明显低于 ABCG1 非甲基化患者,而 GALNT2 甲基化与其非甲基化患者 3 年平均生存时间比较无统计学差异,说明 ABCG1 甲基化可能会影响 SLE 患者长期预后情况。此外,本研究发现雷诺现象、肺间质病变、ABCG1 甲基化、NYHA 分级以及心室内径、心房大小可能对 SLE 患者不良预后存在影响,进一步 Cox 分析显示 NYHA 分级(Ⅲ~Ⅳ)、SLEDAI( $\geq 20$ 分)和 ABCG1 甲基化是 SLE 患者不良预后的危险因素。NYHA 分级(Ⅲ~Ⅳ)是 SLE-PH 患者不良预后的危险因素,可能是因为 SLE-PH 患者体内 ABCG1 甲基化水平较高,影响对胆固醇、脂质过量积累调节能力,引起血管内壁炎症反应,血管内皮细胞功能降低,加重患者心功能损伤,导致患者预后生存时间减少。因此,SLE-PH 患者可选用 DNA 甲基化转移酶抑制剂治疗以逆转基因的甲基化状态,恢复 ABCG1 和 GALNT2 表达,减少血管内皮细胞损伤,增强对胆固醇的调节作用,降低肺动脉压力及不良预后的发生风险,从而延长患者生存时间。

本研究仍存在一定局限性,如纳入患者主要为本地区患者,未纳入经济状况和教育背景等其他人口学因素的影响;纳入样本数量较少,可能会影响研究结果的可靠性;随访时间只随访至 3 年,可能延长随访时间能得到更多的临床代表性结果。

综上所述, SLE-PH 患者 ABCG1 和 GALNT2 甲基化构成比较高且 ABCG1 甲基化可能会影响 SLE 患者预后, NYHA 分级(Ⅲ~Ⅳ)是 SLE-PH 患者不良预后的危险因素。临床可增加 DNA 甲基化转移酶抑制剂治疗以逆转 ABCG1 和 GALNT2 表达水平, 注重患者心功能恢复救治, 改善心脏的相应调节功能, 以延长患者生存时间。

#### 参 考 文 献

- [1] La Paglia GMC, Leone MC, Lepri G, et al. One year in review 2017: systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, 35(4):551-561.
- [2] di Battista M, Marcucci E, Elefante E, et al. One year in review 2018: systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36(5):763-777.
- [3] Rivas-Larrauri F, Yamazaki-Nakashimada MA. Systemic lupus erythematosus: is it one disease? [J]. *Reumatol Clin*, 2016, 12(5):274-281.
- [4] Rhodes CJ, Batai K, Bleda M, et al. Genetic determinants of risk in pulmonary arterial hypertension: international genome-wide association studies and meta-analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(3):227-238.
- [5] McLaughlin VV, Hoepfer MM, Channick RN, et al. Pulmonary arterial hypertension-related morbidity is prognostic for mortality[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(7):752-763.
- [6] Xu RH, Wei W, Krawczyk M, et al. Circulating tumour DNA methylation markers for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Mater*, 2017, 16(11):1155-1161.
- [7] Richard MA, Huan T, Ligthart S, et al. DNA methylation analysis identifies loci for blood pressure regulation[J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 101(6):888-902.
- [8] Ligthart S, Marzi C, Aslibekyan S, et al. DNA methylation signatures of chronic low-grade inflammation are associated with complex diseases[J]. *Genome Biol*, 2016, 17(1):255-269.
- [9] Simonneau C, Calie N, Rubin U, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(12 suppl S):5S-12S.
- [10] Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus [J]. *Lancet*, 2019, 393(10188):2344-2358.
- [11] Chen L, Morris DL, Vyse TJ. Genetic advances in systemic lupus erythematosus: an update[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2017, 29(5):423-433.
- [12] Wang J, Qian J, Wang Y, et al. Serological biomarkers as risk factors of SLE-associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lupus*, 2017, 26(13):1390-1400.
- [13] Kommireddy S, Bhyravajhala 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*, 2015, 54(9):1673-1679.
- [14] Morales-Cano D, Callejo M, Barreira B, et al. Elevated pulmonary arterial pressure in Zucker diabetic fatty rats[J]. *PLoS One*, 2019, 14(1):e0211281.
- [15] 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.
- [16] Zhang N, Li M, Qian J, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus based on a CSTAR-PAH study: baseline characteristics and risk factors[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(5):921-928.
- [17] Sayols-Baixeras S, Subirana I, Lluís-Ganella C, et al. Identification and validation of seven new loci showing differential DNA methylation related to serum lipid profile: an epigenome-wide approach. The REGICOR study[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(20):4556-4565.
- [18] Marucci A, Antonucci A, de Bonis C, et al. GALNT2 as a novel modulator of adipogenesis and adipocyte insulin signaling[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2019, 43(12):2448-2457.
- [19] di Paola R, Marucci A, Trischitta V. GALNT2 effect on HDL-cholesterol and triglycerides levels in humans; evidence of pleiotropy? [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017, 27(4):281-282.
- [20] Hautefort A, Chesné J, Preussner J, et al. Pulmonary endothelial cell DNA methylation signature in pulmonary arterial hypertension[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32):52995-53016.
- [21] Chung SM, Lee CK, Lee EY, et al. Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Clin Rheumatol*, 2006, 25(6):866-872.

收稿日期:2021-04-21

(上接第 1141 页)

- [32] Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies[J]. *Circulation*, 2002, 105(22):2619-2624.
- [33] Yang ZJ, Liu J, Ge JP, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factor in the Chinese population: the 2007-2008 China National Diabetes and Metabolic Disorders Study[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(2):213-220.
- [34] Sharma M, Ganguly NK. Premature coronary artery disease in Indians and its associated risk factors[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2005, 1(3):217-225.
- [35] Reibis R, Treszl A, Wegscheider K, et al. Disparity in risk factor pattern in premature versus late-onset coronary artery disease: a survey of 15,381 patients [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2012, 8:473-481.
- [36] Zand S, Shafiee A, Boroumand M, et al. Serum uric acid is not an independent risk factor for premature coronary artery disease[J]. *Cardiorenal Med*, 2013, 3(4):246-253.
- [37] Tian TT, Li H, Chen SJ, et al. Serum uric acid as an independent risk factor for the presence and severity of early-onset coronary artery disease: a case-control study[J]. *Dis Markers*, 2018, 2018:1236837.
- [38] Biscaglia S, Ceconi C, Malagù M, et al. Uric acid and coronary artery disease: an elusive link deserving further attention[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 213:28-32.
- [39] Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, et al. Uric acid and inflammatory markers[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(10):1174-1181.
- [40] Prasad M, Matteson EL, Herrmann J, et al. Uric acid is associated with inflammation, coronary microvascular dysfunction, and adverse outcomes in postmenopausal women[J]. *Hypertension*, 2017, 69(2):236-242.
- [41] Li H, Qian F, Liu H, et al. Elevated uric acid levels promote vascular smooth muscle cells (VSMC) proliferation via an Nod-like receptor protein 3 (NLRP3)-inflammasome-dependent mechanism[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:8457-8464.

收稿日期:2021-06-07