

# 结缔组织病并发冠状动脉性心脏病的危险因素

周力 综述 李虹伟 审校

(首都医科大学附属北京友谊医院心血管中心, 北京 100050)

## Risk Factors for Coronary Heart Disease in Connective Tissue Diseases

ZHOU Li, LI Hongwei

(Cardiovascular Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

文章编号: 1004-3934(2015)05-0567-03

中图分类号: R541.4

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.011

**摘要:** 系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、系统性血管炎等结缔组织病患者罹患动脉粥样硬化及冠状动脉性心脏病的风险显著升高。除传统的冠状动脉性心脏病危险因素外,结缔组织病本身和治疗相关的一些因素也促进了冠状动脉性心脏病的发生和发展。现就结缔组织病并发冠状动脉性心脏病的危险因素进行综述。

**关键词:** 结缔组织病;冠状动脉性心脏病;系统性红斑狼疮;类风湿性关节炎

**Abstract:** Atherosclerosis and coronary heart disease risk are enhanced in certain connective tissue diseases such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and systemic vasculitis. The reason for this accelerated process is likely to be multi-factorial. We will review traditional and non-traditional cardiovascular risk factors in patients with connective tissue diseases.

**Key words:** connective tissue disease; coronary heart disease; systemic lupus erythematosus; rheumatoid arthritis

结缔组织病(connective tissue disease, CTD)作为一组自身免疫性疾病,大多呈慢性、进行性、反复发作的病程,临床上以系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)等最为常见,病变可累及全身多个系统;而冠状动脉性心脏病(coronary heart disease, CHD)是 CTD 患者重要的致残及致死病因。研究表明,CTD 患者的动脉粥样硬化进程明显加快,其罹患心肌梗死的风险显著高于普通人群<sup>[1]</sup>。除传统的 CHD 危险因素外,CTD 疾病本身和治疗相关的一些因素也促进了 CHD 的发生和发展。现就 CTD 并发 CHD 的危险因素进行综述。

### 1 SLE

近年来通过有效地治疗 SLE,患者的生存期已明显延长,但心血管疾病仍严重影响其生活质量及预期寿命,其中 CHD 是影响其 5 年生存率的头号病因<sup>[2]</sup>。与年龄匹配人群相比,SLE 患者罹患 CHD 的风险增加 5~6 倍,而 35~44 岁的女性 SLE 患者的 CHD 风险则达 50 倍<sup>[3]</sup>。SLE 患者较普通人群合并高血压、高胆固醇血症及糖尿病等 CHD 危险因素更为普遍;其中高胆

固醇血症显著促进了 SLE 患者动脉粥样硬化的发展。一项对 SLE 患者平均随访 12 年的观察发现,胆固醇正常患者的 CHD 发病率为 3%,而高胆固醇血症患者的 CHD 发病率达 24%<sup>[4]</sup>。有研究已将代谢综合征列为未绝经 SLE 女性患者发生 CHD 的独立预测因子<sup>[5]</sup>。一项前瞻性队列研究发现,即使校正了研究对象的 Framingham 风险的基线水平, SLE 患者仍有 7.5~17 倍的 CHD 额外风险<sup>[6]</sup>;提示除传统 CHD 危险因素之外,仍有一些 SLE 本身相关的因素促进动脉粥样硬化的发生。

#### 1.1 狼疮性肾炎

目前认为狼疮性肾炎是促进 SLE 患者动脉粥样硬化发生和发展的重要因素<sup>[7]</sup>。随着血清肌酐进行性升高及持续蛋白尿阳性,SLE 患者罹患 CHD 的风险大增;其可能的机制在于,狼疮性肾炎临床表现以大量蛋白尿及肾病综合征为主,二者使机体处于高凝状态从而易发 CHD。

#### 1.2 炎症介质和细胞因子

动脉粥样硬化本身作为一种炎症反应,其发生及

发展离不开炎症介质和细胞因子的参与。SLE 患者体内肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平明显升高,其通过阻碍胰岛素信号途径,引起胰岛素抵抗,并致体内三酰甘油及极低密度脂蛋白水平升高。细胞因子还可以通过刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴分泌,升高体内糖皮质激素水平,导致糖脂代谢紊乱,从而促进动脉粥样硬化发展。研究证实,白介素-10、白介素-6、白介素-12、 $\gamma$ -干扰素等均与冠状动脉粥样硬化独立相关,C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)可以作为 SLE 患者心血管事件的独立预测因子<sup>[8]</sup>。

### 1.3 高同型半胱氨酸血症和甲状腺功能异常

同型半胱氨酸通过损害血管内皮功能及凝血机制来发挥致动脉粥样硬化作用。研究已证实,高同型半胱氨酸血症是 SLE 患者发生 CHD 的独立危险因素<sup>[9]</sup>。最新研究发现,SLE 患者较普通人群的甲状腺疾病发病率升高,而甲状腺功能异常也在 SLE 患者并发 CHD 的过程中发挥了促进作用<sup>[10]</sup>。

### 1.4 自身抗体

30%~50% 的 SLE 患者抗磷脂抗体(包括抗心磷脂抗体、抗  $\beta_2$  糖蛋白 I 抗体和狼疮抗凝物)阳性,其中近一半的患者会进展至抗磷脂抗体综合征;该病以反复血管内血栓形成为临床特点。研究表明<sup>[11]</sup>,抗磷脂抗体滴度与颈动脉内膜中层厚度呈正相关,而后者是反映动脉粥样硬化进展的标志之一。此外,抗磷脂抗体通过本身的一个片段——抗氧化型低密度脂蛋白抗体影响血脂代谢,加速动脉粥样硬化进展。上述自身抗体阳性的 SLE 患者是心绞痛及心肌梗死的高发病人群。

### 1.5 糖皮质激素治疗

众多研究已证实糖皮质激素治疗会显著增加 CHD 风险,尤其应用长疗程(>1 年)、大剂量(泼尼松 >10 mg/d)的患者。糖皮质激素治疗会导致糖耐量异常、类固醇性糖尿病、高血压以及血脂代谢异常等不良反应,而这些疾病本身就是 CHD 的危险因素。也有相反的观点认为,激素治疗可以降低脂蛋白 a 水平,减少炎症反应,对减缓动脉粥样硬化具有积极意义。但总体来看,大剂量、长疗程的激素治疗造成人体代谢紊乱,促进早发动脉粥样硬化。

目前认为 SLE 本身即 CHD 的危险因素,有学者视 SLE 为 CHD 的等危症。临床上应积极控制 SLE 病情、干预危险因素、减少激素用量以延缓动脉粥样硬化进程。

## 2 RA

作为最常见的 CTD,RA 患者心血管疾病发病率是普通人群的 4 倍,其罹患 CHD 的风险达 1.63 倍,有

40%~50% 的 RA 患者死于心血管疾病。在高血压、糖尿病、血脂代谢异常、吸烟、CHD 早发家族史等传统 CHD 危险因素中,血脂代谢异常及吸烟在 RA 患者中更为普遍。在已发生心血管事件的 RA 患者中,代谢综合征发病率明显升高<sup>[12]</sup>。RA 本身也是早发动脉粥样硬化和 CHD 的独立危险因素。

### 2.1 炎症介质及自身抗体

炎症反应在促进 RA 患者发生 CHD 的过程中意义重大,尤其是对年龄 <54 岁的 RA 患者。早发动脉粥样硬化和 CHD 多见于伴发血管炎的 RA 及类风湿因子阳性者;类风湿因子阳性者的心血管疾病病死率达 50%。研究证实,基线 CRP 水平是 RA 患者心血管疾病死亡风险的预测因子。RA 患者血清中抗环瓜氨酸多肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-CCP)与 CHD 病死率密切相关;其可能的机制包括血管炎及内皮功能不全等。有观点认为,炎症介质及自身抗体与吸烟在增加 RA 患者 CHD 病死率方面具有协同效应<sup>[13]</sup>。

### 2.2 易感基因

HLA-DRB(HLA-DRB1/DRB4)基因见于约 50% 的国内 RA 患者。已证实 HLA-DRB 基因与血管炎及血管内皮功能不全密切相关。研究发现<sup>[14]</sup>,携带 HLA-DRB 基因的 RA 患者 CHD 病死率升高。

### 2.3 甲氨蝶呤治疗

甲氨蝶呤是目前治疗 RA 的首选药物之一,该药可有效降低心血管疾病风险。一项入选了 1 240 例 RA 患者的前瞻性研究证实<sup>[15]</sup>,甲氨蝶呤治疗可降低 60% 的全因死亡率及 70% 的心血管疾病病死率;表明通过积极控制炎症反应是可以降低心血管疾病风险的。开发更加有效的缓解风湿病情药物,减少激素的使用,应该是未来 RA 患者的治疗之道。

## 3 系统性血管炎

系统性血管炎(systemic vasculitis, SV)以血管的炎症与破坏为主要病理改变,因受累血管的类型、大小及部位不同而临床表现各异,与 CHD 关系最密切的是大动脉炎。研究发现,大动脉炎患者的血管内皮功能及血流依赖性舒张功能较健康人群明显下降。大动脉炎患者的颈动脉内膜中层厚度在青少年时就已经增加<sup>[16]</sup>,该指标能够间接反映冠状动脉病变进展程度。此外,高敏 CRP 及基质金属蛋白酶在伴发 CHD 的 SV 患者中明显升高。目前认为,由炎症反应所致的血管重塑是 SV 动脉粥样硬化进展的主要机制之一。

## 4 系统性硬化症

与 SLE 的发病过程中炎症反应占主导地位不同,

系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)主要是以血管痉挛、内膜增生、纤维化病变为主要表现。目前尚无证据表明 SSc 患者的心肌梗死发病率高于普通人群。仅有研究发现,SSc 患者的冠状动脉钙化积分较健康人群升高<sup>[17]</sup>。

## 5 干燥综合征

与其他 CTD 疾病相比,干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS)患者罹患心血管疾病的概率较低。目前尚无研究证实 SS 患者的 CHD 发病率高于普通人群。在一些病例报告中,发生心肌梗死或猝死的 SS 患者大多并发了血管炎。

## 6 多发性肌炎和皮肌炎

多发性肌炎和皮肌炎均为累及横纹肌的特发性炎症性肌病,大剂量、长疗程的糖皮质激素治疗是此类疾病的首选方案,由此带来高血压及血脂代谢异常的发病率升高。多发性肌炎和皮肌炎患者并发心血管疾病主要是以心肌炎为主,有关冠状动脉性疾病的报道不多。有研究认为<sup>[18]</sup>,并发心肌炎的多发性肌炎和皮肌炎患者发生脑卒中等心脑血管事件增多,但仍缺乏冠状动脉受累的确切证据。

CTD 以慢性炎症反应为主要特点,大多需要应用糖皮质激素进行抗炎及免疫治疗。其中与 CHD 关系最为密切的当属 SLE,其次是 RA。上述疾病的 CHD 发病机制中,炎症所致的血管内皮功能不全被认为是启动因素;而普遍存在且控制不佳的传统危险因素,如 SLE 患者的高血压及糖尿病、RA 患者的吸烟等,是动脉粥样硬化进展的促进因素;大剂量激素治疗进一步加剧高血压及糖脂代谢紊乱。此外,一些自身抗体,如 SLE 患者的抗磷脂抗体、RA 患者的抗环瓜氨酸多肽抗体,均推动早发动脉粥样硬化及 CHD 的发展。

由于 CTD 患者的早期 CHD 症状大多较为轻微,且病程缓慢,常被临床医生所忽视。只有早期识别高危患者,积极控制危险因素,给予适当的免疫抑制治疗,方有可能改善患者预后,期待有关于慢性炎症与动脉粥样硬化之间关系更深入的研究给治疗带来启示。

## [ 参 考 文 献 ]

[1] Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, et al. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(2):198-200.

[2] Svenungsson E, Jensen-Ustad K, Heimbürger M, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus [J]. *Circulation*, 2001, 104(16):1887-1893.

[3] Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, et al. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62(6):881-887.

[4] Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus [J]. *J Rheumatol*, 1999, 26(11):2137-2143.

[5] Elsy AGV, Israel LG, Luis FFS, et al. Prognostic value of metabolic syndrome for the development of cardiovascular disease in a cohort of premenopausal women with systemic lupus erythematosus [J]. *Medicina Clínica*, 2015, 144(7):289-296.

[6] Al Husain A, Bruce IN. Risk factors for coronary heart disease in connective tissue disease [J]. *Ther Adv Musculoskel Dis*, 2010, 2(3):145-153.

[7] Yang L, Tao J, Tang X, et al. Prevalence and correlation of conventional and lupus specific risk factors for cardiovascular disease in Chinese systemic lupus erythematosus patients [J]. *J Eur Acad Dermatol*, 2012, 26(7):95-101.

[8] Al Gadban MM, Alwan MM, Smith KJ, et al. Accelerated vascular disease in systemic lupus erythematosus: role of macrophage [J]. *Clin Immunol*, 2015, 157(2):133-144.

[9] de Matos Soeiro A, de Almeida Soeiro MC, de Oliveira MT Jr, et al. Clinical characteristics and in-hospital outcome of patients with acute coronary syndromes and systemic lupus erythematosus [J]. *Rev Port Cardiol*, 2014, 33(11):685-690.

[10] Hanan E, Manal AE, Timour M, et al. Thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: its impact as a cardiovascular risk factor [J]. *Egyptian Rheumatol*, 2014, 36(3):71-78.

[11] Nailú AS, Priscila ASC, Simone A. Risk factors in cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2013, 9(3):15-19.

[12] Faden G, Viapiana O, Fischetti F, et al. Cardiovascular risk stratification and management of patients with rheumatoid arthritis in clinical practice: The EPIDAURO registry [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(2):534-536.

[13] Pieringer H, Brummaier T, Schmid M, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for an increased augmentation index regardless of the coexistence of traditional cardiovascular risk factors [J]. *Rheumatoid Arthritis*, 2012, 42(1):17-22.

[14] Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(2):359-369.

[15] Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study [J]. *Lancet*, 2002, 359(9313):1173-1177.

[16] Cheung YF, Wong SJ, Ho MH, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and arterial stiffness in children after Kawasaki disease [J]. *Arch Dis Child*, 2007, 92(1):43-47.

[17] Mok MY, Chiu SS, Lo Y, et al. Coronary atherosclerosis using computed tomography coronary angiography in patients with systemic sclerosis [J]. *Scand J Rheumatol*, 2009, 38(5):381-385.

[18] Tisseverasinghe A, Bernatsky S, Pineau CA. Arterial events in persons with dermatomyositis and polymyositis [J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(9):1943-1946.

收稿日期:2015-04-13