

- vular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10):883-891.
- [18] Moeckel GW, Luciano RL, Brewster UC. Warfarin-related nephropathy in a patient with mild IgA nephropathy on dabigatran and aspirin[J]. *Clin Kidney J*, 2013, 6(5):507-509.
- [19] Ryan M, Ware K, Qamri Z, et al. Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(12):2228-2234.
- [20] Santos C, Gomes AM, Ventura A, et al. An unusual cause of glomerular hematuria and acute kidney injury in a chronic kidney disease patient during warfarin therapy[J]. *Nefrologia*, 2013, 33(3):400-403.
- [21] Mogyrosi A, Bradley B, Showalter A, et al. Rhabdomyolysis and acute renal failure due to combination therapy with simvastatin and warfarin[J]. *J Intern Med*, 1999, 246(6):599-602.
- [22] Brodsky SV, Collins M, Park E, et al. Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease[J]. *Nephron Clin Pract*, 2010, 115(2):c142-146.
- [23] An JN, Ahn SY, Yoon CH, et al. The occurrence of warfarin-related nephropathy and effects on renal and patient outcomes in Korean patients[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e57661.
- [24] 冯双平, 赵施竹. 华法林相关肾病对肾脏的影响及患者预后[J]. *中国医师进修杂志*, 2013, 36(24):50-52.
- [25] Chang CC, Liou HH, Wu CL, et al. Warfarin slows deterioration of renal function in elderly patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation[J]. *Clin Interv Aging*, 2013, 8:523-529.
- [26] Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami JR. Anticoagulation-Related Nephropathy[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, Dec 16. doi: 10.1111/jth.13229 [Epub ahead of print].

收稿日期:2015-12-28 修回日期:2016-01-11

显微镜下多血管炎的心血管病变

汪汉 综述

(成都市心血管病研究所 成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031)

【摘要】显微镜下多血管炎是一种主要累及小血管的系统性血管炎,既往认为显微镜下多血管炎不常合并心血管疾病。但目前越来越多的研究发现其心血管疾病病死率可能并不低,且需要更多的研究肯定显微镜下多血管炎心血管相关的发病率、病因、发病机制、诊断和治疗。

【关键词】显微镜下多血管炎; 心血管疾病; 系统性血管炎

【中图分类号】R543.7

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.02.000

Cardiovascular Involvement in Microscopic Polyangitis

WANG Han

(Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu Cardiovascular Disease Research Institute, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】Microscopic polyangitis is a kind of systemic vasculitis, and mainly involved with small vessels. Previous studies had demonstrated that it's rarely consistent with cardiovascular diseases. However, increasing studies found that there is not a relatively lower rate of death in patients with microscopic polyangitis. Up to till, more studies should be need to confirm the prevalence, incidence, aetiology, pathomechanism, diagnosis, and treatment in microscopic polyangitis with cardiovascular diseases.

【Key words】Microscopic polyangitis; Cardiovascular disease; Systemic vasculitis

显微镜下多血管炎(microscopic polyangitis, MPA)是一种主要累及小血管,包括小动脉、微小静脉、微小动脉和毛细血管的系统性血管炎,既往将之归纳为结节性多动脉炎,1993年Chapel Hill会议将之单独列出,归于抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关

的血管炎中^[1-2]。与结节性动脉炎相区别的是后者常缺乏微小动脉、毛细血管和微小静脉等小血管的血管炎。

MPA相关的心血管疾病报道很少,据在2011年公布的《显微镜下多血管炎诊断及治疗指南》中认为

部分患者还有胸痛和心力衰竭症状,临床可见高血压、心肌梗死以及心包炎^[3]。与其他 ANCA 相关血管炎(韦格纳肉芽肿、变应性肉芽肿性血管炎)相比,MPA 的心血管病变似乎明显较少,这是一个真实的情况,还是由于 MPA 的诊断困难(早期 MPA 常被误诊为结节性多动脉炎)导致确诊病例较少,而不能得出真实的心血管相关状况,尚不明确。

1 流行病学

MPA 男性多见,男女比例约为 2:1,国外发病率在 1~3/10 万人^[46]。最近, Mahr 等^[7]进行的一项大规模的横断面研究发现 MPA 的发病率为 2.5/10 万人,瑞典的调查^[8]也得出了大致的结果。中国多见散在病案报道,发病率尚不清楚。

有研究认为 10%~20% 的 MPA 患者合并心脏损伤^[9]。Bourgarit 等^[10]回顾性分析了 595 例血管炎(包括 153 例 MPA),多因素分析显示心肌病是血管炎死亡的重要危险因素($HR=1.4$)。

Morgan 等^[11]的一项大样本的队列研究发现,与慢性肾病相比,ANCA 相关血管炎患者(其中包括 46 例 MPA)心脑血管疾病风险明显升高(包括急性冠状动脉综合征、新发的心绞痛、症状性的外周血管疾病、脑卒中以及短暂性脑缺血发作),其 HR 为 2.23。

Suppiah 等^[12]评估既往无明显心血管疾病的 MPA 及韦格纳肉芽肿患者 5 年的心血管疾病风险,心血管事件被定义为心血管死亡、脑卒中、心肌梗死、进行冠状动脉搭桥手术以及冠状动脉介入手术。结果发现,5 年随访期内,至少有 16.1% 的 MPA 患者(41/254)至少发生了一次心血管事件。

2 病因与发病机制

MPA 目前病因不明,但与其他 ANCA 相关血管炎类似,ANCA 在其发病机制中作用非常重要。

一般认为 ANCA 可能通过介导中性粒细胞的活化发挥作用^[1, 13-14]。MPA 患者多种炎症介质分子表达增高,之后诱导黏附分子表达使多形核白细胞易黏附于血管内皮,导致髓过氧化物酶的表达,之后,中性粒细胞结合底物或受体,与髓过氧化物酶抗体结合,激活白细胞引起多形核白细胞脱颗粒释放活性氧物质及溶酶体酶,导致周围血管损伤及坏死。通过抗髓过氧化物酶抗体建立 MPA 动物模型的实例也证实了其在 MPA 中的意义,因为这种模型成功地表现出了肺毛细血管炎及坏死性肾小球肾炎的表现。但是,部分 MPA 患者 ANCA 阴性这个事实可能提示着还有许多其他因素在 MPA 发病进展中的作用。

MPA 合并心血管疾病的文献很少,一些心血管表现多是继发于肺毛细血管炎及肾小球肾炎的表现,

ANCA-蛋白酶 3 可能与 MPA 合并心脑血管死亡事件密切相关^[12]。

3 病理学特点

MPA 在组织病理学上主要以小动脉、微小静脉、微小动脉和毛细血管受累为主,同时也可能有中小动脉受累的血管炎,主要表现为局灶性坏死性的全程血管炎,病变部位主要是纤维素样坏死和中性粒细胞、淋巴细胞及嗜酸性粒细胞浸润,常常累及肾小球以及肺毛细血管,是以寡免疫复合物沉积为特点的,主要以肺毛细血管炎和坏死性肾小球肾炎为主要临床表现的与 ANCA 相关系统性血管炎,其主要临床病变表现为坏死性肾小球肾炎和肺毛细血管炎。

由于直到 1993 年 MPA 才从结节性多动脉炎中单独分出,所以推测 MPA 合并心血管疾病的病理表现类似于结节性多动脉炎。

Mavrogeni 等^[15]运用心脏核磁共振成像(MRI)观察 1 例无任何心血管相关表现(包括临床症状、体征、生化检查、心电图以及心脏彩超)的 MPA 患者的心脏,结果发现该患者存在心肌水肿,心脏 MRI 提示心肌炎。

4 危险因素

Morgan 等^[11]发现与 MPA 等 ANCA 血管炎的心脑血管疾病事件相关因素分别为既往的心脑血管疾病($HR=4$)、透析病史($HR=4.3$)、吸烟($HR=3.9$)、年龄($HR=1.038$)、肾功能($HR=0.977$)以及血清胆固醇水平($HR=0.637$)。而另一项研究^[12]则发现与 MPA 患者心血管事件明显相关的是:年龄($OR=1.45$)、舒张压($OR=1.97$)以及阳性的 ANCA-蛋白酶 3($OR=0.39$),这个研究说明 ANCA 阳性反而是 MPA 发生心血管事件的保护因素。

5 临床特点

本病多于 40~50 岁常见。可急性起病,表现为快速进展性肾小球肾炎和肺出血,但有些也可以隐匿性起病数年,以间断紫癜、轻度肾脏损害和间歇性咯血等为主要表现。典型表现为皮肤-肺-肾脏的临床特点。

患者可出现发热、乏力和体质量减轻等全身症状;皮肤表现有紫癜、斑丘疹、荨麻疹,乃至网状青斑、皮肤溃疡、坏疽、坏死性结节等;可累及消化道及神经系统,如神经炎、多神经病及癫痫发作,上消化道出血、胰腺炎等。最常见的临床受累器官是肺脏和肾脏,前者常出现肺泡壁毛细血管炎、肺间质纤维化。

高血压和心力衰竭在 MPA 中可能是常见的,Guillemin 等^[1]纳入了 85 例 MPA 患者,发现高血压占 34.1%,而心力衰竭占 17.6%。作者推测与结节性多动脉炎类似,亚临床的心肌梗死可能更常见一些;临

床上,肺部及肾脏病变与 MPA 患者 ANCA 阳性关系密切,而心脏病变常与 MPA 患者 ANCA 阴性(发生率约为 15%)关系密切^[16]。MPA 的心肌受损临床表现常常是隐性的,一般的心血管检查常常难以检测出来,但随着疾病病程进展,MPA 的心肌损伤可逐渐发展为充血性心力衰竭,在这个过程中,MPA 患者难以控制的血压可能起决定性的作用^[14-17]。

心包炎在 MPA 患者也有报道^[2],Guillevin 等^[1]报道 10% 的 MPA 患者罹患心包炎。严重时,MPA 患者可以合并心脏压塞,Kaur 等^[18]报道了 1 例 87 岁的老年 MPA 患者因进展性的呼吸困难,就诊后发现大量心包压塞的病例。经心脏外科手术处理,加用糖皮质激素后患者症状缓解明显,随访 2 个月无复发,有趣的是,该患者发现心包压塞时并没有全身其他器官的损伤。

来自法国的血管炎队列研究^[19](共纳入了 1 130 例 ANCA 相关血管炎及结节性多动脉炎)发现与结节性多动脉炎相比较,ANCA 相关血管炎血栓患病率均在 8%,远高于前者的 2.5%;校正年龄、性别、既往血栓病史、脑卒中后,与结节性多动脉炎相比,ANCA 相关血管炎罹患血栓的 *HR* 为 2.88。

6 诊断要点

MPA 目前尚无统一的诊断标准,如出现皮肤-肺-肾脏的受累可考虑 MPA 的诊断,如 ANCA 阳性,诊断更有意义。国外研究^[20]发现 c-ANCA 合并抗 PR3 抗体阳性或 p-ANCA 合并抗 MPO 阳性,则诊断 ANCA 相关血管炎的特异性达 99%。中华医学会《显微镜下多血管炎诊断治疗指南》^[3]提示以下情况有助于 MPA 的诊断:中老年、男性、具有起病的前驱症状、有肾脏损伤症状体征、伴有肺部或肺肾综合征的临床表现;伴有胃肠道、心脏、眼、耳、关节等全身器官受累的症状,ANCA 阳性,肺肾的活检有助于诊断。值得提出的是,MPA 的诊断需要与其他 ANCA 血管炎、结节性动脉炎、肺出血-肾炎综合征以及狼疮肾炎等鉴别。

因 MPA 诊断尚存在一定疑问,已报道的临床病例也很少发现 MPA 患者的显性临床表现,故心血管方面的诊断需要密切联系临床症状、体征以及相关临床检查,如心脏 MRI^[15]。

7 治疗

MPA 的治疗过程分为诱导期、缓解期和治疗复发时,主要使用糖皮质激素以及抗风湿类药物。血浆透析对于就诊时已经透析的患者可能有益,生物制剂的运用尚不广泛,证据也较少,少数病人需要做肾移植^[21]。

经治疗,90% 的 MPA 患者能得到改善,75% 的患

者能完全缓解,约 30% 的患者在 1~2 年后复发。本病的主要死亡原因是不能控制的病情活动、肾功能衰竭和继发感染以及肺脏受累^[22]。

8 总结

MPA 是一种少见的 ANCA 相关血管炎,但其心血管并发症及病死率可能并不低;更多的研究需要肯定 MPA 心血管相关的发病率、病因、发病机制、诊断和治疗。

[参考文献]

- [1] Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients [J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(3):421-430.
- [2] Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference [J]. *Arthritis Rheum*, 1994, 37(2):187-192.
- [3] 中华医学会风湿病学分会. 显微镜下多血管炎诊断及治疗指南 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15(4):259-261.
- [4] Koldingsnes W, Nossent HC. Epidemiology of ANCA associated vasculitis [J]. *Norsk Epidemiologi*, 2008, 18(1):37-48.
- [5] Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, et al. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 53(1):93-99.
- [6] Watts RA, Lane SE, Bentham G, et al. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom [J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(43):414-419.
- [7] Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, et al. Prevalence of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 51(1):92-99.
- [8] Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, et al. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden [J]. *Rheumatology*, 2007, 46(8):1329-1337.
- [9] Frankel SK, Sullivan EJ, Brown KK. Vasculitis; Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa, and Takayasu arteritis [J]. *Crit Care Clin*, 2002, 18(4):855-879.
- [10] Bourgarit A, le Toumelin P, Pagnoux C, et al. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2005, 84(5):323-330.
- [11] Morgan MD, Turnbull J, Selamet U, et al. Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(11):3493-3500.
- [12] Suppiah R, Judge A, Batra R, et al. A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63(4):588-596.
- [13] Lhote F, Cohen P, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-strauss syndrome [J]. *Lupus*, 1998, 7(6):238-258.
- [14] Schrader ML, Hochman JS, Bulkley BH. The heart in polyarteritis nodosa: a clinicopathologic study [J]. *Am Heart J*, 1985, 109(6):1353-1359.
- [15] Mavrogeni S, Papadopoulos G, Karanasios E, et al. Microscopic polyangiitis

- and Kawasaki disease without overt clinical cardiovascular manifestations and with abnormal cardiovascular magnetic resonance findings [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 141(1):e17-e19.
- [16] Pagnoux C, Guillevin L. Cardiac involvement in small and medium-sized vessel vasculitides [J]. *Lupus*, 2005, 14(9):718-722.
- [17] Hughes LB, Bridges SL. Polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis: etiology and diagnostic considerations [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2002, 3(1):75-82.
- [18] Kaur P, Palya A, Hussain H, et al. Microscopic polyangiitis presenting as early cardiac tamponade [J]. *J Clin Rheumatol*, 2010, 16(2):86-87.
- [19] Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, et al. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1 130 patients [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(4):564-567.
- [20] Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization [J]. *Kidney Int*, 1998, 53(3):743-753.
- [21] Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: a prospective randomized study of one hundred twenty-four patients [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(4):1186-1197.
- [22] Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, et al. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7(1):23-32.

收稿日期:2015-12-24 修回日期:2016-01-08

左主干解剖形态与左冠状动脉粥样硬化研究新进展

许利冬 综述 李为民 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

【摘要】左冠状动脉主干是指左冠状动脉发出后至分支前的节段, 冠状动脉解剖形态是冠状动脉血流动力学与冠状动脉粥样硬化病变形成的一个关键性因素。以往的研究表明, 因冠状动脉解剖形态造成的血流切应力变化在冠状动脉粥样硬化的发生和发展过程中起到重要作用, 它的高低与血管壁厚度间存在负相关。在分叉处的外侧壁, 血流切应力与粥样硬化斑块的形成密切相关。通过分析左冠状动脉主干的长度、分叉角度、直径等解剖因素, 探讨左冠状动脉主干-长度、分叉角度、直径等潜在的血流动力学因素与左冠状动脉局部动脉粥样硬化斑块形成及左冠状动脉急性心肌梗死的相关性, 了解左冠状动脉主干的长度、分叉角度、直径作为危险因素对左冠状动脉主干发生急性心肌梗死发生的价值, 从而为冠心病患者预防急性心肌梗死的发生及相关高危人群的早期干预提供重要信息。

【关键词】左主干解剖形态; 动脉粥样硬化; 心肌梗死;

【中图分类号】R543.3

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.02.000

New Progress Between Left Main Coronary Anatomy and Left Coronary Atherosclerosis

XU Lidong, LI Weimin

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】Left main coronary artery refers to the left coronary artery segments before branching. Coronary anatomy is a key factor in coronary hemodynamics and coronary atherosclerotic lesion formation. Previous studies showed that shear stress changes caused from coronary anatomy plays an important role in the occurrence and development of coronary artery atherosclerosis in blood vessels between its high and low wall thickness and the presence of a negative correlation. In the outer wall of the bifurcation, shear stress is closely related to the formation of atherosclerotic plaque. The length of the left main, bifurcation angle, diameter and other anatomical factors is analyzed and the left main length, bifurcation angle, diameter and other potential hemodynamic factors and the left coronary artery partial formation of atherosclerotic plaques and the left coronary artery relevance are explored. Additionally, it is important to know the length of the left main, bifurcation angle and diameter as a risk factor for the left main coronary artery in and when acute myocardial infarction value occurs, so as to prevent

作者简介: 许利冬 (1988—), 住院医师, 在读硕士, 主要从事冠心病研究。Email: 632076347@qq.com

通信作者: 李为民 (1949—), 主任医师, 教授, 主要从事冠心病、高血压病、心律失常等研究。Email: Liweimin_2009@163.com