

系统性红斑狼疮合并心力衰竭的发病机制及病因

秦莉 张艺文 杨晓倩 王燕凤 汪汉

(西南交通大学医学院 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031)

【摘要】 系统性红斑狼疮患者合并心力衰竭较普通人群常见, 在不同年龄、性别和种族之间的发病风险存在较大差异。炎症和免疫反应可能是系统性红斑狼疮合并心力衰竭的主要发病机制。冠心病、高血压、糖尿病和瓣膜性心脏病是其发病的重要原因。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 心力衰竭; 发病机制; 病因

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.04.013

Pathogenesis and Etiology of Heart Failure in Systemic Lupus Erythematosus

QIN Li, ZHANG Yiwen, YANG Xiaoqian, WANG Yanfeng, WANG Han

(Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Southwest Jiaotong University Medical School, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 Heart failure in systemic lupus erythematosus (SLE) is more common than in the general population, and the morbidity risk may greatly vary by age, sex and race. Inflammation and immune response may be the main pathogenesis of SLE with heart failure. Coronary heart disease, hypertension, diabetes and valvular heart disease are important causes.

【Key words】 Systemic lupus erythematosus; Heart failure; Pathogenesis; Etiology

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种多系统受累的慢性自身免疫性疾病, 主要影响育龄期女性, 其特点是自身抗体的产生和免疫复合物的沉积从而导致全身炎症反应及多器官功能损伤。其中, 心脏是一个重要的靶器官, 50% 以上的 SLE 可合并多种心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD), 包括冠心病、心包炎、心肌炎、心内膜炎、心脏传导系统疾病、瓣膜病和心力衰竭 (心衰) 等^[1]。其中, 心衰是一种并不少见但危及生命的心脏受累表现, 通常是心血管疾病发展的终末阶段。目前大多数研究都集中在 SLE 合并动脉粥样硬化和心血管不良事件 (心肌梗死和猝死) 上, 有关 SLE 合并心衰的研究较少, 因此加强这方面的研究具有重要的临床意义^[2]。现对 SLE 合并心衰的流行病学、发病机制、类型及病因等方面做一综述。

1 流行病学

虽然人们已认识到 SLE 合并 CVD 的发病风险正在逐渐提高, 但有关 SLE 合并心衰的流行病学数据才刚刚出现。Kim 等^[3]发现, SLE 合并心衰的患病率为

1% ~ 10%, 其发病率为 9.7/1 000 (人·年), SLE 合并心衰的发病率几乎是一般人群的 5 倍。研究发现, 在不同的年龄、性别以及种族之间, SLE 合并心衰可能存在较大的差异。

随着年龄的增加, SLE 合并心衰的绝对风险呈上升趋势, 而相对风险呈下降趋势, 男性高于女性。Ward 等^[4]发现随着年龄的增加 SLE 合并心衰的住院率逐渐降低, 18 ~ 44 岁狼疮患者心衰的住院率显著增加 ($OR\ 3.8, 95\%\ CI\ 2.41 \sim 5.19$), 45 ~ 64 岁人群 ($OR\ 1.39, 95\%\ CI\ 1.05 \sim 1.73$), 而 65 岁以上人群 ($OR\ 1.25, 95\%\ CI\ 1.01 \sim 1.49$)。此外, 男性 SLE 患者合并心衰的绝对风险随着年龄的增加而增加, 但其相对风险 (RR) 随年龄增加而减少, 其中 20 ~ 24 岁人群 ($RR\ 65.2, 95\%\ CI\ 35.3 \sim 120.5$), 25 ~ 29 岁人群 ($RR\ 53.8, 95\%\ CI\ 35.0 \sim 82.7$), 30 ~ 34 岁人群 ($RR\ 36.7, 95\%\ CI\ 25.9 \sim 52.1$), 35 ~ 39 岁人群 ($RR\ 17.8, 95\%\ CI\ 12.5 \sim 25.3$)。女性 SLE 患者合并心衰的绝对风险和 RR 的变化趋势和男性狼疮患者相似, 但各年龄组的绝对风险和 RR 均低于同年龄组男性狼疮患者。

尽管狼疮患者多为女性,但男性 SLE 患者似乎有更高的 CVD 风险。在 SLE 患者中,男性发生心血管事件的风险比女性增加 1.5 ~ 3.5 倍^[5]。Bartels 等^[5]发现在狼疮患者中,与年轻女性相比,年轻男性(20 ~ 24 岁)心衰的发病风险(RR 65.2, 95% CI 35.3 ~ 120.5)明显升高。

除年龄和性别外,种族可能是影响 SLE 患者合并心衰发病风险增加的另一重要因素。Bahrami 等^[6]发现,与其他种族相比,黑人狼疮患者合并心衰的患病率最高。一项多种族的 SLE 患者队列研究表明,非洲裔美国人与白人和拉丁人裔相比,非洲裔美国人患有心肌炎的风险更高(OR 12.6, 95% CI 1.6 ~ 97.8),但有关 SLE 患者不同种族之间心衰发病风险的差异目前仍存在争议^[7]。

2 发病机制和类型

虽然目前 SLE 合并心衰的发病机制还不完全清楚,但研究^[8-10]表明其可能存在的机制有:(1)异常的宿主免疫反应、慢性炎症及传统心血管危险因素(高血压、肥胖、糖尿病和血脂异常等)加速动脉粥样硬化;(2)炎症和 T 细胞过度激活可释放大量的炎性细胞因子,长期慢性炎症可致心室肥大;(3)免疫复合物沉积在心脏和血管等部位,通过异常的免疫反应引起心脏传导系统疾病、心肌炎、心内膜炎和瓣膜病,严重者可导致终末器官损害;(4)使用糖皮质激素和其他免疫抑制剂等药物可造成心肌损害。

炎症在 SLE 合并心衰的发病过程中起重要作用,但具体的机制尚不明确。炎症标志物(红细胞沉降率、C 反应蛋白、白介素-6 和肿瘤坏死因子- α 等)的升高常与左心室肥大、舒张功能不全和心衰发病率增加有关^[11-12]。长期慢性炎症可致心室肥大,SLE 患者左心室肥大的发病率约为 20%,可能通过收缩和舒张功能障碍导致狼疮患者发生心衰^[13]。

心脏小血管因免疫复合物沉积和抗体的直接侵袭而出现管壁的炎症和坏死,并可继发栓塞,导致心肌细胞坏死和心肌纤维化。有 34% ~ 70% 的 SLE 患者心脏受累可表现为心律失常,如心房颤动、房室传导阻滞和 QT 间期延长等^[14]。心脏传导系统异常被认为是由活动性或陈旧型心肌炎所引起,可导致传导系统局灶性炎症浸润或瘢痕形成^[14]。SLE 患者心肌炎的患病率为 8% ~ 57%,其发生与疾病活动性有关,可导致传导系统异常、扩张型心肌病和心衰等^[15]。疣状心内膜炎又称 Libman-Sacks 心内膜炎,是一种非感染性心内膜炎,在 SLE 患者中的发病率为 11% ~ 43%^[16]。疣状心内膜炎通常是无症状的,但其可脱落

引起栓塞或并发感染性心内膜炎,从而导致心衰^[16]。

此外,SLE 的某些治疗药物可能对心功能有影响。研究表明,与对照组相比,接受糖皮质激素治疗的 SLE 患者心衰的发病率增加 8 倍^[17]。狼疮患者使用大剂量(>50 mg/kg)环磷酰胺治疗过程中可诱发急性心衰^[18]。利妥昔单抗可通过增加疾病活动性使狼疮患者合并心衰的发病风险增加^[19]。硫唑嘌呤可增加 SLE 患者 CVD 的风险,但有关心衰方面的风险目前尚不明确^[8]。

SLE 合并心衰类型具有多样性,从亚临床舒张功能障碍到明显的心衰伴有左室射血分数降低,这也反映了其病因的异质性。舒张功能障碍是 SLE 心脏受累的特征,射血分数保留性心力衰竭是狼疮患者心衰的主要表现形式^[20]。加速性冠心病和心肌梗死也会导致缺血性心肌病和射血分数降低性心力衰竭。

3 病因

SLE 常合并冠状动脉疾病、高血压、糖尿病以及瓣膜性心脏病,以上四类疾病是心衰的主要病因。下文主要围绕最常见的冠状动脉疾病、糖尿病、高血压以及瓣膜性心脏病阐释 SLE 合并心衰的病因。

3.1 冠状动脉疾病

SLE 是一种慢性炎症,炎症是动脉粥样硬化病变的显著特征,而动脉粥样硬化在冠状动脉疾病发病过程中起着至关重要的作用。研究表明,约 20% 的 SLE 患者发生心衰是由冠状动脉疾病所致^[21]。SLE 患者冠状动脉疾病的发病率为 3.8% ~ 16%,与一般人群相比,其患病风险增加 10 倍^[22]。冠状动脉疾病可导致心脏结构和功能异常,严重者出现急性心肌梗死甚至心衰。Ward 等^[4]发现狼疮患者发生心肌梗死的风险比正常人群增加 2 ~ 10 倍。合并狼疮性肾炎的 SLE 患者心肌梗死的发病率比无狼疮性肾炎的 SLE 患者高,并且与年龄和性别相匹配的对照组相比,狼疮患者心肌梗死引发心衰的风险增加 3 倍^[23]。

3.2 高血压

高血压是 CVD 的主要危险因素,在 SLE 患者中比在一般人群中更常见,尤其是中青年女性狼疮患者。SLE 患者高血压的发病率为 17% ~ 52%,明显高于年龄相匹配的对照组(RR 2.59, 95% CI 1.79 ~ 3.75)^[24]。一项 45 284 540 人的人群研究发现,SLE 合并高血压的发病率为 50.8%,而对照组的发病率为 16.3%^[3]。研究表明,患有高血压或使用抗高血压药物治疗的狼疮患者的心血管事件风险增加 2 倍以上,其中,心衰是一个主要心血管事件^[25-26]。

3.3 糖尿病

研究发现,SLE 患者糖尿病的患病率为 18.2%,

与一般人群相比,其患病率显著增加($RR\ 6.00, 95\% CI\ 1.36 \sim 26.53$)^[3,24]。Kannel 等^[27]发现,合并糖尿病的 SLE 患者发生心衰的风险高出非糖尿病狼疮患者 5 倍。SLE 患者更容易因机体活动不足、全身炎症和皮质类固醇累积剂量而产生胰岛素抵抗,血糖升高^[28]。胰岛素抵抗常与高体重指数、高血脂、高血压和皮质类固醇治疗有关^[29]。2 型糖尿病患者常有胰岛素抵抗及高胰岛素血症伴发冠心病。

3.4 瓣膜性心脏病

虽然常无明显的症状,但瓣膜性心脏病却是 SLE 患者常见的心脏受累的表现。狼疮患者最常见的瓣膜病变是瓣膜增厚、反流、狭窄或关闭不全和赘生物形成等,常累及二尖瓣和主动脉瓣。Roldan 等^[30]对 69 例 SLE 患者和 56 例对照者进行超声心动图检查发现,SLE 患者瓣膜性心脏病的患病率为 61%,而对照组中 9% 的患者出现瓣膜异常,合并瓣膜性心脏病的狼疮患者心衰的发病率为 22%。

4 预测因子

SLE 合并心衰有多个预测因子,通过这些预测因子可早期识别狼疮患者并发心衰的风险。Kim 等^[3]对收集的数据进行多元 logistic 回归分析,以心衰为反应变量,其结果显示高血压对狼疮患者心衰的预测作用最强($OR\ 12.26, 95\% CI\ 12.07 \sim 12.46$),其次为瓣膜性心脏病($OR\ 3.20, 95\% CI\ 3.17 \sim 3.24$)和冠心病($OR\ 2.84, 95\% CI\ 2.79 \sim 2.86$)。此外,针对心衰的常见风险因素(冠心病、高血压、糖尿病和血脂异常等)进行控制后,发现 SLE 本身也是心衰的独立预测因子($OR\ 3.17, 95\% CI\ 2.63 \sim 3.83$)。最后,狼疮性肾炎的出现往往是 SLE 疾病活动性增加的标志,患有狼疮性肾炎的 SLE 患者心衰发病率与无狼疮性肾炎的狼疮患者心衰发病率之间存在显著的差异。

CVD 是狼疮患者常见的并发症,心衰是心血管疾病的严重表现,也是 SLE 患者心脏病变预后不良的主要原因。SLE 合并心衰是多种原因和疾病共同作用的结果,但有关 SLE 合并心衰确切的发病机制和预防策略尚不明确,需进一步研究。

参考文献

- [1] Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2013, 43(1): 77-95.
- [2] Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2018, 137(12): e67-e492.
- [3] Kim CH, Al-Kindi SG, Jandali B, et al. Incidence and risk of heart failure in systemic lupus erythematosus[J]. *Heart*, 2017, 103(3): 227-233.
- [4] Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in

- women with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(2): 338-346.
- [5] Bartels CM, Buhr KA, Goldberg JW, et al. Mortality and cardiovascular burden of systemic lupus erythematosus in a US population-based cohort[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(4): 680-687.
- [6] Bahrami H, Kronmal R, Bluemke DA, et al. Differences in the incidence of congestive heart failure by ethnicity: the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(19): 2138-2145.
- [7] Apte M, McGwin G, Vilá LM, et al. Associated factors and impact of myocarditis in patients with SLE from LUMINA, a multiethnic US cohort(LV)[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(3): 362-367.
- [8] Dhakal BP, Kim CH, Al-Kindi SG, et al. Heart failure in systemic lupus erythematosus[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2018, 28(3): 187-197.
- [9] 任昊, 许项立. 系统性红斑狼疮合并心力衰竭研究进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(8): 762-765.
- [10] 张翠, 黎琳, 汪汉. 结缔组织病与心力衰竭[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(4): 677-681.
- [11] Pons-Estel GJ, González LA, Zhang J, et al. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48(7): 817-822.
- [12] Liu C, Wei Y, Wang J, et al. Carbonic anhydrases III and IV autoantibodies in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, diabetes, hypertensive renal disease, and heart failure[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 354594.
- [13] de Godoy MF, Oliveira CMD, Fabri VA, et al. Long-term cardiac changes in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *BMC Res Notes*, 2013, 6: 171.
- [14] Mandell BF. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1987, 17(2): 126-141.
- [15] Comarmond C, Cacoub P. Myocarditis in auto-immune or auto-inflammatory diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(8): 811-816.
- [16] Moyssakis I, Tektonidou MG, Vasiliou VA, et al. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution[J]. *Am J Med*, 2007, 120(7): 636-642.
- [17] Karp I, Abrahamowicz M, Fortin PR, et al. Recent corticosteroid use and recent disease activity: independent determinants of coronary heart disease risk factors in systemic lupus erythematosus? [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 59(2): 169-175.
- [18] Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, et al. A phase I - II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease[J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(4): 508-514.
- [19] Onuora S. Systemic lupus erythematosus: rituximab improves SLE disease activity[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(2): 62.
- [20] Mavrogeni S, Koutsogeorgopoulou L, Dimitroulas T, et al. Complementary role of cardiovascular imaging and laboratory indices in early detection of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2017, 26(3): 227-236.
- [21] Urowitz MB, Gladman D, Ibanez 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.
- [22] Fernández-Nebro A, Rúa-Figueroa Í, López-Longo FJ, et al. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a nationwide study in Spain from the RELESSER registry[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(29): e1183.
- [23] Hermansen ML, Lindhardtsen J, Torp-Pedersen C, et al. The risk of cardiovascular morbidity and cardiovascular mortality in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a Danish nationwide population-based cohort study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(5): 709-715.
- [24] Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto risk factor study[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(11): 3159-3167.
- [25] Haque S, Gordon C, Isenberg D, et al. Risk factors for clinical coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: the Lupus and Atherosclerosis

- Evaluation of Risk (LASER) study[J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(2):322-329.
- [26] Munguia-Realpozo P, Mendoza-Pinto C, Sierra Benito C, et al. Systemic lupus erythematosus and hypertension[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(10):102371.
- [27] Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure; the Framingham study[J]. *Am J Cardiol*, 1974, 34(1):29-34.
- [28] Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(25):2399-2406.
- [29] Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, et al. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2006, 33(8):1545-1552.
- [30] Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(19):1424-1430.

收稿日期:2019-10-18

血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在心力衰竭治疗中的研究进展

刘瑞闪 周建中

(重庆医科大学附属第一医院心内科, 重庆 400016)

【摘要】心力衰竭治疗策略的变化与其病理生理机制的演变是统一的。现通过对神经内分泌机制中利钠肽系统的介绍增加对血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂的认识,同时对其目前在随机对照研究及真实世界研究取得的进展进行汇总,最后对血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂的临床应用提出一些思考,以供临床借鉴。

【关键词】心力衰竭;利钠肽系统;血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.04.014

Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor in Treatment of Heart Failure

LIU Ruishan, ZHOU Jianzhong

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 The treatment strategy of heart failure is consistent with its evolving pathophysiology. Through the introduction of one of the neuroendocrine mechanism—natriuretic peptides, it can increase the understanding of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI). At the same time, this review will have a summary of the progress of ARNI in both randomized controlled trial and real world evidence. Finally, some thoughts on its clinical application are put forward for reference.

【Key words】 Heart failure; Natriuretic peptides; Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor

心力衰竭(心衰)治疗策略的变化与其病理生理机制的演变是统一的。通过对神经内分泌机制中利钠肽系统(natriuretic peptides, NPs)的介绍,可增加对血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)这一同时阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RASS)和 NPs 两大心衰病理生理机制药物的认识,从而更好地指导临床。

1 心衰治疗策略的变化

心衰是在心肌损伤的基础上由于神经内分泌系

统过度激活造成心肌重构和心功能异常,从而导致心排量不能满足机体需要的临床综合征^[1]。

人们对心脏的认识经历了从单纯的动力泵到具有激素分泌作用的内分泌器官的跨越,对心衰的解释也从心肾模式和血流动力学异常理论发展到神经内分泌系统过度激活理论,治疗策略也从“强心利尿”和“强心利尿扩血管”到目前以阻断 RASS 及交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)活性等为主的神经内分泌综合治疗模式。随着研究深入,发现心衰时除了 RASS 和 SNS 过度激活,还有其他如 NPs、激肽