

- [28] Tijssen AJ, van der Made I, van den Hoogenhof MM, et al. The microRNA-15 family inhibits the TGF β -pathway in the heart[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 104(1):61-71.
- [29] Sassi Y, Avramopoulos P, Ramanujam D, et al. Cardiac myocyte miR-29 promotes pathological remodeling of the heart by activating Wnt signaling[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):1614.
- [30] Kim SW, Ramasamy K, Bouamar H, et al. MicroRNAs miR-125a and miR-125b constitutively activate the NF- κ B pathway by targeting the tumor necrosis factor alpha-induced protein 3 (TNFAIP3, A20)[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(20):7865-7870.
- [31] Kannambath S. Micro-RNA feedback loops modulating the calcineurin/NFAT signaling pathway[J]. *Noncoding RNA*, 2016, 2(2):pii:E3.
- [32] Dirix E, Gladka MM, Philippen LE, et al. Nfat and miR-25 cooperate to reactivate the transcription factor Hand2 in heart failure[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(11):1282-1293.
- [33] Gao M, Wang X, Zhang X, et al. Attenuation of cardiac dysfunction in polymicrobial sepsis by microRNA-146a is mediated via targeting of IRAK1 and TRAF6 expression[J]. *J Immunol*, 2015, 195(2):672-682.
- [34] Davis J, Molkentin JD. Myofibroblasts: trust your heart and let fate decide[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 70:9-18.
- [35] Seok HY, Chen J, Kataoka M, et al. Loss of microRNA-155 protects the heart from pathological cardiac hypertrophy[J]. *Circ Res*, 2014, 114(10):1585-1595.
- [36] Roncarati R, Viviani Anselmi C, Losi MA, et al. Circulating miR-29a, among other up-regulated microRNAs, is the only biomarker for both hypertrophy and fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(9):920-927.
- [37] Derda AA, Thum S, Lorenzen JM, et al. Blood-based microRNA signatures differentiate various forms of cardiac hypertrophy[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 196:115-122.

收稿日期:2019-10-30

免疫/炎症反应在狼疮患者冠心病中的作用

张艺文 汪汉 秦莉 杨晓倩 童兰 蔡琳

(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】 冠心病是造成系统性红斑狼疮患者死亡的主要原因, 系统性红斑狼疮失调的免疫/炎症反应会增加动脉粥样硬化疾病和血管损伤的风险。免疫/炎症反应介导的血管内皮损伤和动脉粥样硬化保护机制受损是动脉粥样硬化性心脏病形成的中心环节。现概述流行病学并讨论系统性红斑狼疮患者的免疫/炎症反应在冠心病发病机制中的作用。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 冠心病; 流行病学; 免疫/炎症反应

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.026

Role of Immune/Inflammatory Response in Coronary Heart Disease of Lupus Patients

ZHANG Yiwen, WANG Han, QIN Li, YANG Xiaoqian, TONG Lan, CAI Lin

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

【Abstract】 Coronary heart disease is the main cause of death in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), and immune/inflammatory dysregulation characteristic of SLE increases the risk of atherosclerotic disease and vascular injury. Impaired vascular endothelial and atheroprotective mechanisms mediated by immune/inflammatory are central to atherosclerotic heart disease. This paper will review epidemiology and discuss the role of immune/inflammatory in the pathogenesis of coronary heart disease in SLE patients.

【Key words】 Systemic lupus erythematosus; Coronary heart disease; Epidemiology; Immune/Inflammatory

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种高度异质性的系统性自身免疫疾病, 以先天和适应性免疫反应持续激活为显著特征。动脉粥样硬化曾经被认为仅仅是血管内脂质堆积的结果, 但目前

对于 SLE 患者来说, 其免疫/炎症失调的特征在推动过早的动脉粥样硬化发生中起着关键作用^[1]。冠心病是 SLE 发病率和死亡率升高的一个重要原因, 了解冠状动脉粥样硬化、自身免疫和全身炎症之间的相互关系, 可

能成为改善患者预后的关键途径。现主要对 SLE 患者并发冠心病的免疫/炎症反应机制做一综述。

1 流行病学

动脉粥样硬化性心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是 SLE 疾病晚期的主要死因, 其中, 约 30% SLE 患者的死因是冠状动脉疾病。Urowitz 等^[2]最早提出 SLE 患者的死亡率曲线呈双高峰模式, 第一个高峰归因于疾病活动和感染, 第二个归因于 CVD。近些年随着对疾病认识的加深以及治疗手段的提高, SLE 患者的生存期显著延长, 10 年生存率已经可达 85%, 而 CVD 逐渐成为 SLE 患者死亡的主要原因。

最近一项 meta 分析发现与健康对照组相比, SLE 患者颈动脉中层内膜厚度增加, 颈动脉斑块的发生率也增加了 2.5 倍, 这两者都是亚临床动脉粥样硬化的代表标志^[3]。同时, SLE 患者冠状动脉钙化的发生率也较普通人群更高, 其钙化范围为 30% ~ 58%, 这些均间接表明 SLE 合并冠心病的风险较高。事实上, SLE 合并缺血性心脏病的发生率估计为 3.8% ~ 16%, 与普通人群相比该风险增加了 10 倍, 在育龄期女性中该风险增加了 50 倍^[4]。一项中国台湾研究将 1 207 例 SLE 患者与年龄、性别相匹配的 9 656 例普通人群进行对比, 发现 SLE 患者患急性心肌梗死的风险比为 5.11, 女性则为 6.28^[5]。

国外的研究还发现, 住院的 SLE 患者在初次入院后的第一年内, 由于 CVD 导致再入院的风险增加了 5 倍, 而在确诊后的第一年内或诊断后的前两年患心肌梗死的风险增加了 5 倍。与健康女性相比, 女性 SLE 患者第一次发生冠心病事件年龄相对较早, 平均年龄 48 ~ 50 岁^[6]。此外, 绝经前女性 SLE 患者患心肌梗死的风险与年龄匹配的健康女性相比增加了 50 倍^[7]。

2 发病机制

尽管目前对于 SLE 患者中冠状动脉粥样硬化形成的确切机制还未阐明, 但多数学者认为炎症和免疫反应导致的内皮损伤和抗动脉粥样硬化机制受损是介导冠状动脉粥样硬化形成的中心环节^[8]。

内皮损伤可能是氧化低密度脂蛋白、抗体、I 型干扰素 (interferon, IFN)、中性粒细胞和中性粒细胞外陷阱、巨噬细胞以及其他细胞因子作用的结果。

2.1 氧化低密度脂蛋白

低密度脂蛋白通过氧化修饰转化为致动脉粥样硬化的颗粒氧化低密度脂蛋白。氧化低密度脂蛋白是动脉粥样硬化发展的早期事件, 各种促炎细胞因子在内皮细胞上过表达, 导致炎症细胞聚集, 巨噬细胞吞噬大量氧化低密度脂蛋白变成泡沫细胞, 这是形成粥样斑块的基础^[9]。

2.2 抗体

多种自身抗体参与了内皮损伤的过程, 其中抗内皮细胞抗体和抗磷脂抗体是起主要作用的抗体, 抗磷

脂抗体可以增加血栓形成的风险, 可能是通过增强内皮细胞上黏附因子的表达, 使单核细胞相互黏附^[10]。dsDNA 抗体与非钙化冠状动脉斑块有关, 抗 β 2GP1 抗体会使中性粒细胞外陷阱 (neutrophil extragranular trap, NET) 和凝血酶增加^[11], 从而增加 SLE 人群中 CVD 的风险。SLE 中还有针对载脂蛋白 A1 和高密度脂蛋白的抗体, 这些抗体降低二者的动脉粥样硬化保护作用^[12]。

2.3 I 型 IFN

I 型 IFN (IFN- α 和 IFN- β) 是代表 SLE 疾病活动的良好标志, 狼疮与 IFN 调节基因的表达密切相关, IFN 的致病性体现在过度激活免疫细胞以及炎症失调导致器官损伤^[13]。最近研究表明, SLE 会导致 IFN 升高, 进而导致血管损伤和修复之间的失衡, 从而促进 SLE 患者的 CVD 发生。IFN 既可以促进内皮细胞的凋亡, 又可以通过调节巨噬细胞和细胞毒性 T 细胞促进动脉粥样硬化斑块的形成^[1]。IFN- α 的刺激会使黏附分子表达增强, 促进单核细胞和中性粒细胞与内皮细胞表面的黏附, 一种 I 型 IFN 诱导的趋化因子——单核细胞趋化蛋白 1 通过驱动内皮上黏附因子的上调, 促进炎症性单核细胞向内皮聚集, 与动脉粥样硬化形成密切相关^[14]。此外, I 型 IFN 会刺激髓系细胞 (包括巨噬细胞和树突状细胞) 的抗原呈递和刺激能力, 还会降低内皮细胞分泌的能力, 减少转录和翻译后激活, 并降低其生物利用度^[15]。

2.4 中性粒细胞和 NET

活化的中性粒细胞是在发生冠状动脉事件的患者血栓中发现的主要细胞类型。中性粒细胞具有损伤组织和促进病变动脉炎症反应的能力, 它们可以通过形成 NET、合成促炎细胞因子以及直接损伤组织来促进免疫失调的启动和持续, 从而驱动 SLE 病理组织包括心血管的损伤^[16]。在高脂肪饮食的小鼠模型中, 动脉内中性粒细胞的积聚是一个早期事件, C-C 基序趋化因子配体 5 使中性粒细胞附着在内皮细胞上, 开始启动动脉粥样硬化的发生, 颗粒蛋白和自由基促进内皮功能障碍以及单核细胞聚集增加血管通透性^[17]。中性粒细胞激活后还可以释放出多种蛋白酶, 如基质金属蛋白酶或丝氨酸蛋白酶, 这些酶可能在斑块内出血和纤维帽降解的发展中起重要作用^[18]。

中性粒细胞最独特的细胞毒性功能是具有一种独特的细胞死亡的能力, 这种死亡导致 NET 的释放。NET 是死亡中性粒细胞释放出的一种网状染色质纤维, 作用是杀死细胞外病原体^[19]。NET 形成-NETosis 是一种细胞死亡机制, 涉及从中性粒细胞中挤出的免疫原性物质, 如瓜氨酸化组蛋白、dsDNA 和其他核、细胞质和颗粒物质^[20]。失调的 NET 结构与多种炎症条件相关, 包括自身免疫、自身炎症、血栓形成、恶性肿瘤和脓毒症。在外周血液和各种组织中, NET 形成的

增强以及 NET 清除的受损被认为是 SLE 的标志。SLE 的 NET 其自身 DNA 可作为内源性刺激产生 IFN, 在 SLE 的发病机制中起主要作用, 反过来 IFN 会引发 SLE 患者中性粒细胞的 NET 释放。NET 中氧化线粒体 DNA 和线粒体活性氧合成增加, 这些分子促使骨髓系细胞中 IFN 合成增加, 从而加剧系统性炎症反应和血管斑块中的潜在炎症反应^[21]。

此外, 狼疮性中性粒细胞亚群可以增强自发性网状形成。低密度粒细胞(low density granulocyte, LDG) 是 SLE 中存在的促炎性中性粒细胞的特殊亚群, 其形成 NET 的能力很强, 已发现狼疮 LDG 的 NET 具有特别的血管毒性, 可通过直接诱导内皮损伤释放出高水平的促炎细胞因子或间接激活 I 型 IFN 途径促使冠状动脉粥样硬化的形成。有研究发现 LDG 水平与冠状动脉斑块负荷和内皮功能障碍独立相关^[22]。

2.5 巨噬细胞

炎症巨噬细胞是动脉粥样硬化发展所有阶段的中心。免疫反应是由单核细胞来源的细胞聚集到内皮下启动的, 内皮下的单核细胞分化为单核吞噬细胞, 通过清道夫受体摄取氧化低密度脂蛋白, 转化为含胆固醇的泡沫细胞。泡沫细胞通常被认为属于巨噬细胞的一种, 会持续存在于促进疾病进展的斑块中^[23]。巨噬细胞可以根据微环境改变其功能表型, 其极化和可塑性显著, 但总体来看其功能非常复杂, 特别是在 SLE 和 SLE 相关的 CVD 等慢性炎症环境中。

2.6 其他细胞因子

SLE 患者中不仅肿瘤坏死因子- α 和白介素-1 β 的水平升高, 单核细胞趋化蛋白 1 的水平也更高, 这些都是潜在的炎症因子, 会导致 SLE 患者颈动脉内膜厚度增加以及颈动脉斑块的患病率增加^[24]。在血脂异常诱导的环境中, 内皮细胞表达的选择素增加, 会使循环中的中性粒细胞减慢滚动并黏附于内皮细胞, 是动脉粥样硬化的起始事件。

造成机体抗动脉粥样硬化机制受损的原因可能包括以下两个方面。(1) 内皮细胞修复受损: 细胞增殖受损是 SLE 和动脉粥样硬化斑块发展的致病性免疫反应的共同特征。在 SLE 患者中, 由于内皮祖细胞数量减少以及参与血管内皮修复的细胞功能降低, 如骨髓系来源的内皮祖细胞和单核细胞循环血管生成细胞, 结果导致损伤的内皮细胞无法修复, 被认为是导致动脉粥样硬化形成的潜在因素^[25]。(2) 动脉粥样硬化保护性抗体减少: 有研究表明, 并发冠心病的 SLE 患者血清中抗载脂蛋白 B-100 抗原 p45 和 p210 的自身抗体减少, 此类抗体数量的减少会影响血清中低密度脂蛋白的清除, 导致 SLE 患者血管损伤^[26]。此外, 参与凋亡细胞清除并促进抗炎反应的天然抗磷脂胆碱 IgM 抗体水平降低, 也与动脉粥样硬化斑块形成有关。

最近相关研究发现, IFN、中性粒细胞功能失调、NETosis 以及细胞代谢物的变化等新的分子因子是 SLE 系统性免疫功能障碍的重要调节因素和早发性心血管事件的显著危险因素^[27]。

由于 SLE 本身失调的免疫/炎症反应会增加冠心病形成的风险, 抗炎及免疫抑制治疗是防控 SLE 患者动脉粥样硬化形成的一个重要途径。经典抗炎药物糖皮质激素对 SLE 的疾病活动和炎症反应有积极作用, 但需要控制适当的使用剂量以防止增加心血管事件的风险。免疫抑制剂如羟氯喹, 不仅可以抑制 SLE 的全身炎症反应, 还可以降低其冠心病的风险。此外, 霉酚酸酯也被证明可通过抑制多种炎症介质和炎性细胞, 起到抗动脉粥样硬化形成的作用^[28]。通过探索这些免疫机制既可以更好地理解疾病的发生发展, 又可以为改善发生冠心病的 SLE 患者的预后提供新的治疗途径和方向, 例如内皮功能障碍与动脉粥样硬化发生的所有阶段相关, 可以作为临床上一个重要的治疗靶点。

参考文献

- [1] O'Neil LJ, Kaplan MJ, Carmona-Rivera C. The role of neutrophils and neutrophil extracellular traps in vascular damage in systemic lupus erythematosus[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(9). pii: E1325. DOI: 10.3390/jcm8091325.
- [2] Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus[J]. *Am J Med*, 1976, 60(2):221-225.
- [3] Wu GC, Liu HR, Leng RX, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: a systemic review and meta-analysis[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(1):22-37.
- [4] Fernandez-Nebro A, Rua-Figueroa I, Lopez-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.
- [5] Lin CY, Shih CC, Yeh CC, et al. Increased risk of acute myocardial infarction and mortality in patients with systemic lupus erythematosus: two nationwide retrospective cohort studies[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(3):847-851.
- [6] Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2000, 26(2):257-278.
- [7] Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study[J]. *Am J Epidemiol*, 1997, 145(5):408-415.
- [8] Giannelou M, Mavragani CP. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: a comprehensive update[J]. *J Autoimmun*, 2017, 82:1-12.
- [9] Park JK, Kim JY, Moon JY, et al. Altered lipoproteins in patients with systemic lupus erythematosus are associated with augmented oxidative stress: a potential role in atherosclerosis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1):306.
- [10] 蒋晖, 汪汉, 蔡琳. 抗磷脂抗体综合征的心血管病变[J]. *心血管病学进展*, 2014, 35(1):79-84.
- [11] Perezsanchez C, Barbarroja N, Messineo S, et al. Gene profiling reveals specific molecular pathways in the pathogenesis of atherosclerosis and cardiovascular disease in antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome with lupus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(7):1441-1449.
- [12] O'Neill SG, Giles I, Lambrianides A, et al. Antibodies to apolipoprotein A-I, high-density lipoprotein, and C-reactive protein are associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(3):845-854.