

系统性红斑狼疮合并心力衰竭的危险因素及管理

秦莉 张艺文 杨晓倩 童兰 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】心力衰竭是系统性红斑狼疮(SLE)的重要死亡原因。传统心血管危险因素、疾病活动性、病程和 SLE 治疗药物可单独或共同增加 SLE 患者心力衰竭的风险,加强管理对于改善 SLE 合并心力衰竭患者的预后至关重要。建议对 SLE 合并心力衰竭的患者常规评估行心电图和超声心动图检查,并加强对其危险因素的评估。

【关键词】系统性红斑狼疮;心力衰竭;危险因素;管理

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.012

Risk Factors and Management of Heart Failure in Systemic Lupus Erythematosus

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

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

【Abstract】Heart failure (HF) is an important cause of death in systemic lupus erythematosus(SLE). Traditional cardiovascular risk factors, disease activity and course, and SLE medications can independently or jointly increase the risk of HF in SLE. Strengthening the management is important to improve the prognosis of HF in SLE. It is suggested that electrocardiogram and echocardiography should be routinely performed, and the evaluation of risk factors should be strengthened.

【Key words】Systemic lupus erythematosus; Heart failure; Risk factors; Management

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种以自身抗体形成和免疫复合物沉积为特征,并介导全身多个组织和器官损伤的自身免疫性疾病。SLE 可合并多种心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD),心脏是一个重要的靶器官^[1]。其中,心力衰竭(心衰)是一种并不少见但危及生命的心脏受累表现。SLE 合并心衰的发病率为 1%~10%,并且较一般人群更常见^[2]。狼疮患者发生心衰通常是多种危险因素共同作用的结果,早期识别危险因素能降低心衰的发病率。此外,早期诊断和治疗能提高 SLE 患者的存活率和生活质量。现对 SLE 合并心衰的危险因素、诊断、治疗和管理等做一综述。

1 危险因素

传统心血管疾病危险因素(年龄、性别、吸烟、肥胖、血脂异常和高同型半胱氨酸血症等)能增加狼疮患者 CVD 的发病风险,但并不能解释 SLE 合并心衰的发病风险增加^[3]。研究发现,SLE 疾病活动性的增

加和病程的延长、SLE 治疗药物造成的心肌损害也是 SLE 合并心衰的重要危险因素^[4]。

1.1 传统心血管疾病危险因素

年龄和性别属于不可改变的危险因素,也是 SLE 合并心衰的危险因素^[2]。虽然大多数 SLE 患者为女性,但男性 SLE 合并 CVD 的风险比女性增加 4 倍,可能是由于雌激素具有抗动脉粥样硬化作用^[5]。吸烟既是 SLE 自身免疫反应的触发因素,又能增加 SLE 的疾病活动性^[6]。狼疮患者多有久坐的生活方式和肥胖的特点,肥胖是 SLE 合并心衰的危险因素,机制可能是容量超负荷和血管硬化导致心脏的结构和功能改变^[7]。合并血脂异常和高同型半胱氨酸血症可使 SLE 患者 CVD 的发病风险明显增高^[8]。例如正常范围的同型半胱氨酸在一般人群中通常无害,但在 SLE 患者中可能会变得危险,因为狼疮患者的血管内皮更容易产生炎症^[9-10]。然而,这些危险因素并非是导致 SLE 患者发生心衰的直接病因。

以上传统 CVD 危险因素与 SLE 合并心衰的研究并不多见,这些因素常通过损伤心脏靶器官形成多种具体的 CVD 而逐渐导致心功能恶化。

1.2 疾病活动性和病程

SLE 疾病本身的活动性可增加 SLE 患者心脏损害和心衰的风险。Urowitz 等^[5]发现在一个来自多国家的 1 242 例 SLE 患者中有 24 例确诊合并心衰,其中 12 例(50.0%)归因于 SLE 疾病本身的活动性,5 例(20.8%)是由于冠状动脉疾病所致,7 例(29.1%)则归因于其他原因。狼疮性肾炎的出现往往是 SLE 疾病活动性增加的标志,研究表明患有狼疮性肾炎的 SLE 患者心衰发病率明显高于无狼疮性肾炎的 SLE 患者,这提示心衰可能与狼疮患者疾病活动性的增加有关^[11]。

诸多研究发现,SLE 病程与左室舒张功能密切相关,随着病程的延长,左室舒张功能逐渐恶化^[12-14]。Godoy 等^[15]发现病程较长(>10 年)的狼疮患者左室舒张功能较差,左室舒张功能与狼疮活动指数密切相关。此外,左室肥厚在 SLE 患者中较常见,其发生率约为 20%,并且左室肥厚与 SLE 病程具有显著相关性,可通过收缩和舒张功能障碍导致狼疮患者发生心衰^[2,13]。

1.3 药物

1.3.1 糖皮质激素

糖皮质激素是控制 SLE 病情的核心药物,部分患者需长期使用。糖皮质激素能减轻全身炎症,但糖皮质激素的使用与狼疮患者高血糖、高血压和肥胖的发病率增加有关。Karp 等^[16]发现,接受糖皮质激素治疗的 SLE 患者与未接受糖皮质激素治疗的 SLE 患者相比,其心衰的发生率增加 8 倍,可能与糖皮质激素导致 SLE 患者体内水钠潴留和增加心脏容量负荷有关。

1.3.2 环磷酰胺

环磷酰胺常规剂量使用时较少产生心脏毒性,但大剂量使用时可出现心肌炎、心肌病和心衰等心脏受累的表现。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^[17]。因此,大剂量使用环磷酰胺时应避免与心脏毒性药物合用,严密监测心功能,特别注意心电图(electrocardiogram, ECG)上 QT 间期的变化^[18]。

1.3.3 硫唑嘌呤

硫唑嘌呤能抑制嘌呤合成,阻碍细胞增殖,增加 SLE 患者 CVD 的风险。LUMINA 队列研究和 RELESSER 注册表都表明硫唑嘌呤的使用与 SLE 患者 CVD 发病风险增加有关,但关于狼疮患者心衰方面

的风险尚不清楚^[2]。

1.3.4 生物制剂

生物制剂实际上是一种 B 细胞靶向治疗,可导致狼疮患者体内血脂水平增高^[19]。用于治疗 SLE 的生物制剂主要包括利妥昔单抗和贝利单抗等。研究表明,利妥昔单抗是一种抗 CD20 抗体,通过增加疾病活动性使狼疮患者合并心衰的发病风险增高^[20]。狼疮患者在输注利妥昔单抗过程中可发生严重的心血管事件,通常在前 24 h 内发生^[21]。

2 诊断

SLE 合并心衰患者可依据其临床表现、利钠肽和肌钙蛋白水平、ECG、超声心动图和心脏磁共振成像(cardiac magnetic resonance, CMR)等影像学检查作出诊断。

SLE 合并心衰可表现为不同程度的呼吸困难、咳嗽咳痰、心悸、肝大和水肿等,听诊时可闻及肺部湿啰音和心脏杂音。实验室指标包括利钠肽和肌钙蛋白水平升高等。利钠肽临床上常用脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和 N 末端脑钠肽前体,未经治疗者若利钠肽水平正常则基本上可排除心衰。BNP 增高程度与心衰严重程度呈正相关,心功能 NYHA 分级越高,BNP 值越大,表明心功能越差^[22]。但狼疮患者若合并严重感染、肝肾功能不全和肺动脉栓塞等也可引起利钠肽升高,因此其特异性不高。肌钙蛋白包括肌钙蛋白 I、肌钙蛋白 T 和肌钙蛋白 C,心脏肌钙蛋白 I 仅存在于心房肌和心室肌中,因此在反映心肌损伤时具有较高的灵敏性和特异性^[23]。

ECG 与超声心动图是 SLE 合并心衰常用的检查,但对亚临床心脏损伤特异性和敏感性较差,而 CMR 在心脏病变的早期诊断上占有优势^[24]。ECG 可出现窦性心动过速和 ST-T 改变,超声心动图可观察到心脏整体或局部室壁运动异常、左室收缩和舒张功能下降、左室体积增加(表示左室扩张或重塑),CMR 可显示出心肌炎症改变,提示心衰的病因^[25]。此外,CMR 可通过 T1 显像检测亚临床心肌病变,并且 CMR 功能水肿性纤维化显像可评估心脏疾病,对 SLE 合并心衰的诊断具有重要的临床意义^[26]。对于原因不明的心衰患者可用心内膜活检进行确诊,但因其有创性,危重患者可诱发心律失常,目前应用仍受限^[27]。

3 治疗

SLE 合并心衰的治疗目标是防止和延缓心衰的发生和发展,缓解临床症状,提高患者的生活质量,改善疾病的长期预后,减少病死率和住院率。有关 SLE 合并心衰的治疗研究较少,其治疗多基于现有的用于一

般人群心衰的治疗方法,包括药物治疗、心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)和植入型心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)。

药物包括利尿剂、肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂(血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂和螺内酯等)、β受体拮抗剂和正性肌力药(洋地黄类)等。在使用药物过程中应掌握药物的适应证和禁忌证,并严密监测狼疮患者血流动力学变化和电解质水平,若出现严重并发症时应尽早停药。类似于肾移植是狼疮肾炎所致的终末期肾病的一种选择,心脏移植对于患有心衰的 SLE 患者来说或许也是一种可行的选择^[28]。然而,心脏移植并非对所有病例都可行,因为等待时间长、匹配困难和相关的排除标准都会使心脏移植术无法进行。因此,必须为这些患者提供其他选择,如 CRT 和 ICD。到目前为止,关于 SLE 合并心衰患者使用 CRT 和 ICD 的数据不足,长期疗效尚不确定^[28]。

此外,SLE 的部分治疗药物能降低 SLE 合并 CVD 的风险,改善心衰的症状,但应严格掌握其剂量。Nikpour 等^[29]发现,羟基氯喹可使 SLE 患者合并 CVD 的风险降低 50%~60%。有病例报告合并心衰的 SLE 患者接受常规剂量的环磷酰胺治疗后,SLE 患者的心功能逐渐恢复正常,超声心动图显示左室射血分数在正常范围内,瓣膜功能恢复正常^[30]。研究发现,使用霉酚酸酯治疗患有 IV 型狼疮性肾炎合并心衰的 SLE 患者时,不仅能使患者蛋白尿的排泄减少,而且心衰的症状也有所改善^[31]。甲氨蝶呤不仅能降低 SLE 患者疾病活动性和 CVD 的发病率,还具有心血管保护作用^[32]。当糖皮质激素累积剂量 >30 g 时 SLE 患者易产生胰岛素抵抗,但较低剂量的糖皮质激素与抗动脉粥样硬化之间也有一定的关系,因此一个适当的剂量窗可能具有心脏保护作用^[16]。

4 管理

SLE 合并心衰是由多种危险因素和疾病相互作用所致,对危险因素进行早期识别和及时处理,能显著降低心衰的发病率和死亡率。对狼疮患者而言,加强管理和制定个体化的方案来降低心衰的发病风险尤为重要。

对于不可改变的危险因素如年龄和性别,其重在预防,应加强监测,定期检查,做到早发现、早诊断和早治疗。所有可改变的危险因素,特别是吸烟、肥胖、高血压和血脂异常等都应加以处理,以减少 CVD 的发病风险。鼓励狼疮患者尽早戒烟,改变久坐的生活方

式,通过适当的运动和调整饮食方式尽量维持标准体重。美国风湿病学学会建议所有的狼疮患者均应严格控制血压和血脂,高血压的治疗应以 130/80 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa) 为目标血压,血脂异常的狼疮患者在治疗过程中应加强监测血脂变化,使低密度脂蛋白水平 >2.6 mmol/L^[33]。研究表明每周进行至少三次轻度有氧运动,既能降低糖尿病、高血压和血脂异常的发生率,也能降低 SLE 合并心衰的发病率^[34]。此外,控制狼疮患者疾病活动性可改善其内皮细胞的功能,进一步减轻心衰对机体的影响^[35]。应警惕使用 SLE 治疗药物后出现的心血管不良反应,在使用过程中应严密监测相关指标。

SLE 患者应常规进行 ECG 和超声心动图检查,尤其是病史较长(>10 年)或活动性较高的患者^[36]。ECG 可反映心脏传导系统的异常,超声心动图对发现心包积液、心肌病变和瓣膜病变等有较高的敏感性。CMR 被认为是评估 SLE 患者早期心脏病变最可靠的技术。

5 小结

SLE 合并心衰是上述多种危险因素和疾病共同作用所致,可通过临床表现、实验室和影像学检查提高其早期诊断率。对于狼疮合并心衰的患者应加强管理,有利于改善预后和提高生存质量。但有关 SLE 合并心衰确切的治疗方法尚未明确,仍需进一步的研究。此外,探索阻止狼疮患者 CVD 进展的方案也尤其重要,有利于提高 SLE 患者的存活率。

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] Dhakal BP, Kim CH, Al-Kindi SG, et al. Heart failure in systemic lupus erythematosus[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2018, 28(3): 187-197.
- [3] Chen SK, Barbaiya M, Fischer MA, et al. Heart failure risk in systemic lupus erythematosus compared to diabetes mellitus and general medicated patients[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 49(3): 389-395.
- [4] Benvenuti F, Gatto M, Larosa M, et al. Cardiovascular risk factors, burden of disease and preventive strategies in patients with systemic lupus erythematosus: a literature review[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, 14(9): 1373-1385.
- [5] 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.
- [6] Arnsen Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2010, 34(3): J258-J265.
- [7] Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, et al. Risk factors for heart failure: a population-based case-control study[J]. *Am J Med*, 2009, 122(11): 1023-1028.
- [8] Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases[J]. *Circulation*, 2005, 112(21): 3337-3347.
- [9] Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for

- atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus[J]. *Lancet*, 1996, 348(9035):1120-1124.
- [10] Bassi N, Ghirardello A, Iaccarino L, et al. OxLDL/beta2GPI-anti-oxLDL/beta2GPI complex and atherosclerosis in SLE patients[J]. *Autoimmun Rev*, 2007, 7(1):52-58.
- [11] 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.
- [12] Sasson Z, Rasooly Y, Chow CW, et al. Impairment of left ventricular diastolic function in systemic lupus erythematosus[J]. *Am J Cardiol*, 1992, 69(19):1629-1634.
- [13] Wislowska M, Deren D, Kochmanski M, et al. Systolic and diastolic heart function in SLE patients[J]. *Rheumatol Int*, 2009, 29(12):1469-1476.
- [14] Chung HT, Huang YL, Yeh KW, et al. Subclinical deterioration of left ventricular function in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2015, 24(3):263-272.
- [15] Godoy MFD, Oliveira CMD, Fabri VA, et al. Long-term cardiac changes in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *BMC Res Notes*, 2013, 6:171.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Nakamae H, Tsumura K, Hino M, et al. QT dispersion as a predictor of acute heart failure after high-dose cyclophosphamide[J]. *Lancet*, 2000, 355(9206):805-806.
- [19] Pego-Reigosa JM, Lu TY, Fontanillo MF, et al. Long-term improvement of lipid profile in patients with refractory systemic lupus erythematosus treated with B-cell depletion therapy: a retrospective observational study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(4):691-696.
- [20] Onuora S. Systemic lupus erythematosus; Rituximab improves SLE disease activity[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(2):62.
- [21] Tieng AT, Peeva E. B-cell-directed therapies in systemic lupus erythematosus[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2008, 38(3):218-227.
- [22] 彭方琴, 汪汉, 蔡琳. 脑钠肽与结缔组织疾病[J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(3):343-346.
- [23] 周涛, 王晓云, 杨红英, 等. 系统性红斑狼疮合并心力衰竭患者心肌肌钙蛋白 I 水平的监测及临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2009, 6(7):488-489.
- [24] Zhang L, Wang GC, Ma L, et al. Cardiac involvement in adult polymyositis or dermatomyositis: a systematic review[J]. *Clin Cardiol*, 2012, 35(11):686-691.
- [25] 张翠, 汪汉, 蔡琳. 结缔组织病与心力衰竭[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(4):677-681.
- [26] Mavrogeni S, Karabela G, Stavropoulos E, et al. Heart failure imaging patterns in systemic lupus erythematosus. Evaluation using cardiovascular magnetic resonance[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(2):559-561.
- [27] Bissell LA, Anderson M, Burgess M, et al. Consensus best practice pathway of the UK systemic sclerosis study group: management of cardiac disease in systemic sclerosis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(6):912-921.
- [28] Ashrafi R, Garg P, McKay E, et al. Aggressive cardiac involvement in systemic lupus erythematosus: a case report and a comprehensive literature review[J]. *Cardiol Res Pract*, 2011, 2011:578390.
- [29] Nikpour M, Urowitz MB, Ibanez D, et al. Importance of cumulative exposure to elevated cholesterol and blood pressure in development of atherosclerotic coronary artery disease in systemic lupus erythematosus: a prospective proof-of-concept cohort study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(5):R156.
- [30] Huizinga TW, Bax JJ, Boumpas DT, et al. Heart failure as presenting manifestation of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus[J]. *Neth J Med*, 2009, 67(9):295-301.
- [31] Nawata T, Kubo M, Fujii S, et al. Treatment of class IV lupus nephritis with mycophenolate mofetil monotherapy[J]. *Intern Med*, 2018, 57(14):2067-2070.
- [32] Yuri Gasparyan A, Aivazyan L, Cocco G, et al. Adverse cardiovascular effects of antirheumatic drugs: implications for clinical practice and research[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(11):1543-1555.
- [33] Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(6):797-808.
- [34] Eriksson K, Svenungsson E, Karreskog H, et al. Physical activity in patients with systemic lupus erythematosus and matched controls[J]. *Scand J Rheumatol*, 2012, 41(4):290-297.
- [35] Parker B, Al-Husain A, Pemberton P, et al. Suppression of inflammation reduces endothelial microparticles in active systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(6):1144-1150.
- [36] 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.

收稿日期:2019-10-23