

# 狼疮患者冠心病的诊断、风险评估和治疗

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高发率和高死亡率的主要原因,使用不同检查手段对狼疮患者冠心病进行诊断,全面评估狼疮患者的心血管危险因素以及对狼疮患者进行合理的治疗,可降低冠心病导致的病死率,提高系统性红斑狼疮患者的长期预后。现主要介绍有关狼疮患者冠心病的诊断、风险评估和治疗。

**【关键词】** 系统性红斑狼疮;冠心病;诊断;风险评估;治疗

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.05.017

## Diagnosis, Risk Evaluation and Therapy of Coronary Heart Disease in Lupus Patients

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

(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】** Coronary heart disease is the main cause of high morbidity and mortality of systemic lupus erythematosus. It can reduce the mortality caused by coronary heart disease and improve the long-term prognosis of systemic lupus erythematosus patients by using different examination methods to diagnose coronary heart disease of lupus patients, comprehensively evaluating the cardiovascular risk factors of lupus patients and reasonably treating lupus patients. This paper mainly introduces the diagnosis, risk evaluation and therapy of coronary heart disease in lupus patients.

**【Key words】** Systemic lupus erythematosus; Coronary heart disease; Diagnosis; Risk evaluation; Therapy

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种多器官损伤的系统性免疫疾病,加速动脉粥样硬化所致的冠心病(coronary heart disease, CHD)是造成狼疮患者死亡的主要原因。自从 Urowitz 等提出 SLE 的死亡双峰模式,大量流行病学证明 CHD 显著影响 SLE 患者的预后。有研究发现 35~44 岁的女性 SLE 患者心肌梗死的发生率比年龄匹配的对照组高 50 倍,这些患者 CHD 的总患病率为 7%<sup>[1]</sup>。因此,对 CHD 的早期诊断、风险评估以及合理治疗有利于提高 SLE 患者的生存质量。现就狼疮患者冠心病的诊断、风险评估和治疗做一综述。

### 1 诊断

各种非侵入性检查包括心电图、颈动脉超声、单光子发射计算机断层成像术(SPECT)、心脏磁共振(CMR)等,都可发现 SLE 患者 CHD 相应的心脏改变,

但冠状动脉造影仍是确诊 CHD 的“金标准”。现将各种检查方式简述如下。

#### 1.1 心电图

SLE 患者心电图 ST-T 波改变很常见,可反映心肌缺血和心肌梗死<sup>[2]</sup>。最近一项研究发现,SLE 患者心电图 QT 间期延长与动脉硬化程度存在明显的正相关,可用于心血管疾病危险程度分层<sup>[3]</sup>。

#### 1.2 超声

颈动脉超声可确定 CHD 的风险因素,在 SLE 患者中,颈动脉和冠状动脉粥样硬化表现为高度的一致性<sup>[4]</sup>。颈动脉斑块在 SLE 患者中检出率为 7%~50%,其颈动脉内膜中层厚度(IMT)进展在 20~34 个月内可由 28% 升高到 40%。研究表明,IMT 和斑块的存在可预测心血管事件(其危险比分别为 1.35 和 4.26),颈动脉 IMT 增加与 SLE 相关心血管危险因素

之间存在明显相关<sup>[5]</sup>。因此,颈动脉超声检查可作为 SLE 患者额外的心血管风险分层工具。对 SLE 患者而言,颈动脉 IMT 可能更适合评估血管损伤,僵硬程度更适合反映内皮和血管的功能状态<sup>[6]</sup>。还应注意的是,动脉粥样斑块还可发生在 IMT 值未升高的 SLE 患者中,并发现动脉粥样斑块与临床冠状动脉疾病的相关性比 IMT 更明显。

此外,超声心动图发现与正常对照组相比,无冠心病病史的年轻 SLE 患者冠状动脉血流储备减少,表明其存在冠状动脉微血管功能障碍<sup>[7]</sup>。

### 1.3 SPECT 和 CMR

SPECT 是一种评估心肌灌注的可靠方法,SLE 患者灌注不足的发生率为 28% ~ 58%。有研究<sup>[8]</sup>发现使用 SPECT 双同位素心肌灌注显像,35% 无 CHD 的 SLE 女性患者存在心肌灌注异常,提示早期 CHD 的高患病率;另一项研究中,40% 的 SLE 患者存在可逆性灌注缺陷,提示亚临床 CHD,还有 27% 的患者存在与心肌梗死一致的固定灌注缺陷<sup>[9]</sup>。相关研究<sup>[10]</sup>表明,SLE 患者的灌注不足和 CHD 相关风险因素之间存在明显的联系,灌注缺陷会使心肌梗死和心脏死亡的发生风险增加 3.7 倍。但有些研究表明 SPECT 与冠状动脉造影之间的一致性很差,约 2/3 灌注不足的患者血管造影正常,所以 SPECT 对于诊断 SLE 患者并发 CHD 的使用价值仍待考究。13N-氨正电子发射断层摄影或许可更早地发现心肌缺血,但缺点是费用较昂贵。

CMR 的主要目的是监测微血管疾病,CMR 可显示 SLE 患者伴有 CHD,这种方法比传统的经胸壁超声心动图可检测出更多的心室壁异常<sup>[11]</sup>。增强 CMR 检查发现无症状 SLE 患者冠状动脉壁普遍增强,与已有动脉粥样硬化患者的“斑片状”冠状动脉强化模式形成对比,而在健康对照组中缺乏相应强化的表现<sup>[12]</sup>。

### 1.4 主动脉脉搏波速

动脉硬化可通过主动脉脉搏波速来评估早期血管老化,研究发现 SLE 患者与高血压患者有类似的血管损伤,提示 SLE 和高血压一样对早期血管老化有影响。有研究观察到活动性儿童和青少年 SLE 患者主动脉脉搏波速增加和动脉硬化,这提示年轻患者主动脉硬度增加与潜在的炎症反应有关<sup>[13]</sup>。

此外,SLE 患者如果出现雷诺现象可作为其潜在血管疾病的代谢指标<sup>[14]</sup>。

### 1.5 冠状动脉造影

确诊 CHD 的“金标准”仍是侵入性检查冠状动脉造影。SLE 患者出现的冠状动脉的血管炎、由高凝状态引起的血栓形成和冠状动脉痉挛可通过冠状动脉造影来评价。但动脉炎出现的典型血管造影现象如

血管的串珠样改变<sup>[15]</sup>,很难区分冠状动脉炎和动脉粥样硬化,所以鉴别二者往往还要参考患者的临床表现。

## 2 SLE 并发 CHD 的风险评估

尽管对狼疮患者心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的发生有多个独立的预测因子,但还未建立单独的综合评分来评估其风险。被用来预测一般人群心血管长期风险的 Framingham 风险评分 (Framingham Risk Score, FRS) 和系统性冠状动脉风险评分 (Systematic Coronary Risk Estimation, SCORE) 在 SLE 患者中的作用尚未证实。相关研究发现 FRS 低估了 SLE 的 CHD 风险,强调了特定于狼疮危险因素的重要性,Urowitz 等<sup>[16]</sup>研究表明两倍的 FRS 可更准确地预测 SLE 患者的 CVD 风险;SCORE 评分可独立预测颈动脉 IMT 增加。在一个以冠状动脉钙化作为终点的横断面研究中,发现 FRS 和 PDAY (青年动脉粥样硬化的病理生物学决定因素,年轻患者的修正评分) 在 SLE 患者和对照组之间无差异<sup>[17]</sup>。

目前尚无指南评估 SLE 患者的心血管风险,风湿科医生必须借鉴类风湿关节炎心血管风险的评估手段<sup>[18]</sup>,以减少狼疮患者暴露于 CVD 的危险因素。因此早期识别并改善致动脉粥样硬化形成的因素至关重要,建议对这些因素进行彻底的监测,尽可能地降低可改变危险因素的风险,将 Framingham 风险因素尽力控制在标准范围。

## 3 治疗

CHD 是导致 SLE 死亡的主要原因,早期合理的一级预防是必备的。首先应戒烟、适度运动维持理想体重和改变不良的生活方式。其次,对于高血压、糖尿病和血脂异常等都需关注。

他汀类药物具有降血脂和抗炎作用,SLE 患者对他汀类药物的耐受性较好且降脂效果和一般人群相似,在非妊娠的 SLE 患者中使用安全,可能会预防 SLE 患者心血管事件的发生。但在关于 SLE 患者使用他汀类药物的几项随机对照试验中,还未找到阻止动脉粥样硬化进展方面的确切证据<sup>[19]</sup>。在使用他汀类药物治疗时,适时监测血脂水平,可减轻 CHD 相关危险因素的影响。

血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 可作为狼疮肾损害患者的一线治疗方案,可延缓肾病进展并降低疾病活性,血管紧张素 II 受体阻滞剂可在 ACEI 无效或耐受不良时使用<sup>[20]</sup>。出现雷诺现象的患者应避免使用  $\beta$  受体阻滞剂。

狼疮患者应维持正常的空腹血糖水平,噻唑烷二酮类药物是过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  激动剂,参与脂肪细胞分化,是一种常规降糖药物。来自狼疮

小鼠模型和狼疮患者的数据显示该药对动脉粥样硬化有良好的治疗作用,同样吡格列酮的使用可改善 SLE 患者的血脂异常和胰岛素抵抗<sup>[21]</sup>。

高水平的同型半胱氨酸与动脉粥样硬化有关,补充叶酸可降低血清中同型半胱氨酸的浓度,但无数据证实该方法可减少血栓形成和 CHD 的发生,这可能是一种廉价和安全的降低 CHD 相关风险的方法<sup>[22]</sup>。此外,模拟载脂蛋白 A-I 的多肽(高密度脂蛋白的主要载脂蛋白组分)可用于降低狼疮患者的 CVD 风险。

抗炎/免疫抑制治疗对 SLE 合并 CVD 有较大的影响。糖皮质激素的使用对疾病活动和炎症有积极的作用,但糖皮质激素的累积剂量会导致高甘油三酯血症、胰岛素抵抗、血浆胆固醇水平升高和血压升高<sup>[23]</sup>。所以需控制适当的糖皮质激素使用剂量,对于长期使用糖皮质激素的患者需适时监测相关指标,最小化使用糖皮质激素治疗可降低血清胆固醇水平。研究表明,早期接受甲强龙治疗的患者病情可得到缓解,可降低血压、总胆固醇和甘油三酯水平<sup>[24]</sup>。尽管最近有大量的证据显示动脉粥样硬化疾病有大量的炎症成分,但限制系统性炎症作为 SLE 患者冠状动脉疾病预防治疗的实践方面仍有待确定<sup>[25]</sup>。此外,还应重新评估绝经后妇女常规使用激素替代治疗的效果,对于其降低 CHD 的发生率和血栓形成以及增加胆囊疾病的风险之间目前仍存在疗效矛盾<sup>[26]</sup>。

羟氯喹(HCQ)是治疗 SLE 常用的免疫抑制剂之一。HCQ 不仅可控制 SLE 的活动性,还可降低发生 CHD 的风险,可能的机制包括抑制全身性炎症、调节抗磷脂抗体、减少内皮功能障碍、减少类固醇剂量和改善血脂谱。研究表明 HCQ 治疗与 SLE 患者 CHD 风险降低之间存在显著的剂量相关关系<sup>[27]</sup>。HCQ 对 SLE 早期动脉粥样硬化的保护作用可能与抑制 Toll 样受体信号转导、促炎细胞因子产生、T 细胞和单核细胞激活、氧化应激以及内皮功能障碍有关。因此,HCQ 对加速冠状动脉粥样硬化有明显作用。此外,HCQ 与 68% 血栓事件减少相关,这是因为 HCQ 会抑制各种抗磷脂抗体的产生,抗磷脂抗体的减少与血栓事件的减少相关,进一步证明 HCQ 在 SLE 慢性治疗中的价值。有研究<sup>[28]</sup>发现 SLE 患者至少接受 HCQ 治疗 3 个月,其低密度脂蛋白和 IMT 值显著降低。因此,由于 HCQ 的心血管保护作用,对于具有进展性 CHD 高风险的 SLE 患者,建议使用至少超过 1 年或更长的 HCQ 治疗时间,但 HCQ 的高使用率和持续使用时间可能会产生不可逆的副作用,所以应监测 HCQ 的毒副作用以防止不良事件的发生。

另外,最近研究已查出霉酚酸酯可通过抑制多种炎症介质和淋巴细胞,特别是在动脉粥样硬化中起主

要作用的 T 细胞和巨噬细胞,起到潜在的对抗动脉粥样硬化的作用<sup>[29]</sup>。

针对 SLE 合并 CHD 患者,各类冠状动脉血运重建治疗策略均尚未得到系统的评估。由于 SLE 患者多系统受累以及免疫抑制剂和糖皮质激素的应用,其血运重建术后并发症的发生率高于不合并 SLE 的患者。值得注意的是,SLE 患者中冠状动脉搭桥术常与瓣膜手术相结合,术后死亡率为 12.5% ~ 25%<sup>[30]</sup>。

SLE 患者冠状动脉损害的病理生理机制由多因素导致,因此相关的诊断、风险评估和治疗都很复杂。各种非侵入检查的预测能力仍需进一步研究,优先选择可检测出动脉粥样硬化早期以及可逆阶段的检查手段。此外,还应完善更准确具体的综合评分,评估 SLE 患者 CHD 的风险,根据治疗效果不断调整治疗方法可缓解患者的症状,提高患者生存质量。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] Hosenpud JD, Montanaro A, Hart MV, et al. Myocardial perfusion abnormalities in asymptomatic patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Am J Med*, 1984, 77(2): 286-292.
- [3] Rivera-López R, Jiménez-Jáimez J, Sabio JM, et al. Relationship between QT interval length and arterial stiffness in systemic lupus erythematosus (SLE): a cross-sectional case-control study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152291.
- [4] Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(1): 51-60.
- [5] Frerix M, Stegbauer J, Kreuter A, et al. Atherosclerotic plaques occur in absence of intima-media thickening in both systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: a duplexsonography study of carotid and femoral arteries and follow-up for cardiovascular events[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(1): R54.
- [6] Zardi EM, Afeltra A. Endothelial dysfunction and vascular stiffness in systemic lupus erythematosus: are they early markers of subclinical atherosclerosis? [J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(10): 684-686.
- [7] Hirata K, Kadirvelu A, Kinjo M, et al. Altered coronary vasomotor function in young patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(6): 1904-1909.
- [8] Bruce IN, Burns RJ, Gladman DD, et al. Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with systemic lupus erythematosus. I. prevalence and distribution of abnormalities[J]. *J Rheumatol*, 2000, 27(10): 2372-2377.
- [9] Nikpour M, Gladman DD, Ibañez D, et al. Myocardial perfusion imaging in assessing risk of coronary events in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(2): 288-294.
- [10] Doukky R, Hayes K, Frogge N, et al. Impact of appropriate use on the prognostic value of single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging[J]. *Circulation*, 2013, 128(15): 1634-1643.
- [11] Tselios K, Sheane BJ, Gladman DD, et al. Optimal monitoring for coronary heart disease risk in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review [J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(1): 54-65.
- [12] Varma N, Hinojar R, D' Cruz D, et al. Coronary vessel wall contrast enhancement imaging as a potential direct marker of coronary involvement: integration of findings from CAD and SLE patients[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(8): 762-770.



- [13] Morreale M, Mulè G, Ferrante A, et al. Early vascular aging in normotensive patients with systemic lupus erythematosus: comparison with young patients having hypertension[J]. *Angiology*, 2016, 67(7): 676-682.
- [14] Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2000, 26(2): 257-278.
- [15] Karrar A, Sequeira W, Block JA. Coronary artery disease in systemic lupus erythematosus: a review of the literature[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2001, 30(6): 436-443.
- [16] Urowitz MB, Ibañez D, Su J, et al. Modified Framingham Risk Factor Score for systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(5): 875-879.
- [17] Chung CP, Oeser A, Avalos I, et al. Cardiovascular risk scores and the presence of subclinical coronary artery atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2006, 15(9): 562-569.
- [18] 汪汉, 蔡琳. 类风湿关节炎血脂特征及其管理[J]. *心血管病学进展*, 2013, 34(4): 503-508.
- [19] Tselios K, Koumaras C, Gladman DD, et al. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus: just another comorbidity? [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 45(5): 604-610.
- [20] Skaggs BJ, Hahn BH, McMahon M. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE—Mechanisms and management[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(4): 214-223.
- [21] Juárez-Rojas JG, Medina-Urrutia AX, Jorge-Galarza E, et al. Pioglitazone improves the cardiovascular profile in patients with uncomplicated systemic lupus erythematosus: a double-blind randomized clinical trial[J]. *Lupus*, 2012, 21(1): 27-35.
- [22] Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 313(13): 1325-1335.
- [23] 张翠, 蔡琳, 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.
- [24] Saziyana S, Mohd Shahrir MS, Kong CT, et al. Implications of immunosuppressive agents in cardiovascular risks and carotid intima media thickness among lupus nephritis patients[J]. *Lupus*, 2011, 20(12): 1260-1266.
- [25] Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(12): 836-843.
- [26] Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group [J]. *JAMA*, 1998, 280(7): 605-613.
- [27] Yang DH, Leong PY, Sia SK, et al. Long-term hydroxychloroquine therapy and risk of coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(6): pii: E796.
- [28] Schreiber K, Breen K, Parmar K, et al. The effect of hydroxychloroquine on haemostasis, complement, inflammation and angiogenesis in patients with antiphospholipid antibodies[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(1): 120-124.
- [29] Bessant R, Duncan R, Ambler G, et al. Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 55(6): 892-899.
- [30] Ura M, Sakata R, Nakayama Y, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999, 15(5): 697-701.

收稿日期: 2019-11-18

## 文 摘

**001 太阳紫外线照射会降低血压吗?** [Weller RB, Wang YD, Franklin W, et al. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9:e013837(英文)]

高血压仍是全球导致过早死亡和心脑血管疾病的重要原因。流行病学和临床研究已证实:降低血压可降低心血管风险和死亡率,尤其是心肌梗死和卒中。血压与纬度相关,且有季节性,夏天的血压比冬天低,仅仅是由于温度引起的吗? 太阳紫外线照射能降低血压吗?

在 2011 年 1 月—2013 年 12 月作者对 2 178 家美国透析中心的 342 457 例血液透析患者进行了为期 3 年的队列研究。患者每周进行 3 次透析,在每次透析前,使用自动血压测量仪测量坐位血压,采用收缩压的月平均值作为反应变量。患者的性别、年龄、导管使用、每月平均体重指数、透析间期体重增加、白蛋白、促红细胞生成素使用、血红蛋白、血清钠和钾以及高血压诊断作为协变量。为了准确调整临床协变量和环境温度,将 2 178 个设施根据邮政编码划分为 1 530 个地理位置代码。根据美国国家大气研究中心的大量数据,计算每个位置每小时的光谱辐照度 ( $W/m^2$ ),每小时的紫外线 A 波和紫外线 B 波作为光谱辐照度的总和(波长范围分别为 321 ~ 400 nm 和 280 ~

320 nm)。每小时紫外线 A 波和紫外线 B 波的总和以估计总暴露量和平均值。

结果发现收缩压有明显的季节变化,温度、紫外线 A 波和紫外线 B 波也都表现出季节变化,而且这三个指标都与收缩压线性负相关。用温度矫正后,收缩压与紫外线 A 波间依然是负相关。因此,本研究首次表明透析前的收缩压受太阳紫外线照射影响,且独立于环境温度。表明了太阳紫外线照射与低收缩压相关,人体暴露在紫外线下有助于血压调节,也表明收缩压的变化与季节和地理有一定联系。作者认为阳光照射可降低血压,不充分地暴露于自然紫外线或积极避免阳光照射可能是高血压的新危险因素,并建议在之后的心血管流行病学研究中纳入紫外线照射措施。

研究局限性包括缺乏个人的紫外线暴露量、血压监测设备存在差异、缺乏抗高血压治疗的数据、忽略舒张压、缺乏透析治疗之间的血压以及患者的社会经济状况和身体活动水平。

四川大学生物治疗国家重点实验室 秦雪 摘译 杨莉 审核

收稿日期: 2020-02-03