

# 类风湿关节炎与动脉粥样硬化的关系

薛超综述 胡大一审校

**【摘要】** 类风湿关节炎患者早期死亡风险增高,心血管疾病是其主要的死亡原因。与一般人群相比,类风湿关节炎患者心血管疾病发病风险明显增加。类风湿关节炎伴随的全身炎症反应逐渐被认为在动脉粥样硬化进展中起到非常重要的作用,可导致脂质异常、氧化应激增加、内皮功能障碍、动脉僵硬度增加、胰岛素抵抗加重等促进粥样斑块进展。此外,类风湿关节炎的异常免疫反应(包括细胞免疫和体液免疫)以及一些抗风湿药物的使用及基因易感性也与动脉粥样硬化进展有关。

**【关键词】** 类风湿关节炎;动脉粥样硬化;心血管疾病;炎症;基因易感性;抗风湿药物

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2011.02.006

类风湿关节炎(RA)是一种以累及周围关节为主的慢性、系统性、炎症性自身免疫疾病。大量研究表明 RA 患者早期死亡风险增高,而心血管病是其主要死亡原因<sup>[1]</sup>。与一般人群相比,RA 患者心肌梗死(MI)风险增加 2~3 倍,充血性心力衰竭风险增加 2 倍,猝死风险增加 2 倍,卒中风险增加 1.7 倍。这一现象不能完全为高血脂、高血压、糖尿病、肥胖、吸烟等传统心血管病危险因素所解释。另外,RA 患者传统心血管疾病危险因素的发生率及流行趋势与性别、年龄相匹配的非 RA 患者相似<sup>[2]</sup>。一些学者认为,RA 患者动脉粥样硬化(AS)加速进展可能还与全身性炎症反应、免疫反应、抗风湿药物的使用以及基因易感性有关。

## 1 系统性炎症与 AS

研究表明,普通人群中炎症标志物的升高可预测未来心血管病死亡率,尤其当 C 反应蛋白(CRP)水平 >10 mg/L 时心血管病风险显著增加。RA 患者心血管病的死亡率与 CRP 和血沉(ESR)水平相关<sup>[3]</sup>,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(IL-6)等炎症细胞因子也是心血管病的独立预测因子。系统性炎症导致心血管病的机制可能包括以下几方面。

### 1.1 炎症诱导脂质异常

探索 RA 患者异常脂质谱的研究中很多结果相互矛盾。多数研究认为,对于未经治疗的 RA 患者的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平较条件相对

应的健康者降低,致 AS 指数(TG/HDL)增加,但关于总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平的研究结论不一<sup>[4]</sup>。有研究表明在疾病早期,TC、LDL-C、三酰甘油(TG)升高,HDL-C 降低。随着病程进展,脂质水平与 RA 疾病活动度呈负相关,病情越重,血脂总体水平越低,但其致 AS 的作用并未减低<sup>[5]</sup>。造成这一现象的原因可能是炎症通过某些途径改变脂蛋白结构,如 TNF- $\alpha$  等炎症介质可改变 LDL-C 颗粒的大小和密度,从而增强其致 AS 作用,还能刺激单核细胞和内皮细胞分泌超氧化物,增加 LDL-C 的氧化修饰。炎症介质也可以改变 HDL 的结构,使其转运粥样斑块中胆固醇的能力下降及降低抗氧化能力<sup>[6]</sup>。通过逆转转运胆固醇发挥抗 AS 作用的小 HDL 水平在 RA 患者中降低,原因可能是由于磷脂酶 A2-II A 分泌水平升高,升高程度与 RA 患者 CRP 水平正相关。有报道认为,RA 患者的 HDL 并不能保护 LDL 免受氧化,即使在疾病控制良好的情况下(以低水平血沉为指标),大约 20% RA 患者的 HDL 实际上促进了 LDL 氧化<sup>[7]</sup>。对氧磷酶(PON)在体内外均可阻止 LDL 氧化。RA 患者 PON 的水平降低,下降程度与 CRP 水平呈强相关,提示炎症可能通过调节 PON 活性影响 RA 血脂谱,仍需更多研究明确炎症导致 RA 患者脂质改变的细胞和分子通路。

### 1.2 炎症增加氧化应激

脂质异常可增加 RA 患者氧化应激反应。二甲基-L-精氨酸(ADMA)是一氧化氮合酶(NOS)内源性阻滞剂,可作为氧化应激的指标之一。TNF- $\alpha$  能阻断 ADMA 的降解,导致 RA 患者 ADMA 水平

作者单位:100044 北京大学人民医院心脏中心

通信作者:胡大一,Email:dayi.hu@163.com

升高。有报道 RA 患者酪氨酸水平升高,后者为超氧化应激的产物。总之,RA 患者氧化应激增加,抗氧化能力下降,加速血管 AS 进程。

### 1.3 炎症致内皮功能障碍

大量证据表明,RA 患者存在内皮功能障碍。TNF- $\alpha$  通过干扰蛋白磷酸激酶 Akt 阻断内皮型 NOS(eNOS)活性、降解 eNOSmRNA、导致内皮功能障碍。TNF- $\alpha$  还能通过抑制环氧化酶(COX)-1 活性及 ADMA 降解诱导内皮功能障碍加重。此外,RA 患者内皮祖细胞(EPCs)数量减少。单用 TNF- $\alpha$  拮抗剂可提升 RA 患者 EPC 数量及功能<sup>[8]</sup>。内皮功能障碍是 AS 发生早期一个重要阶段,导致细胞因子及黏附分子过度表达,白细胞趋化,炎症激化,从而促进 AS 的发生。

### 1.4 炎症增加动脉僵硬

几项小规模研究显示在内皮功能正常时,RA 患者动脉僵硬已增加。与对照组相比,虽然 RA 组血压更低,但动脉僵硬却显著增加,与疾病持续时间、CRP、IL-6 水平相关<sup>[9]</sup>。另有研究表明,RA 患者大小动脉弹性均减退,程度与 CRP、细胞间黏附分子-1 等炎症标志物水平负相关。由此可知,炎症促使动脉弹性减弱,从而增加 RA 患者的心血管事件。

### 1.5 炎症致胰岛素抵抗

RA 患者血循环中 TNF- $\alpha$  明显升高,抑制骨骼肌等对葡萄糖的摄取及利用,加快脂肪组织溶解,导致胰岛素抵抗。脂肪组织释放的脂肪酸诱导巨噬细胞产生进一步的炎症反应,形成正反馈,从而产生更多的 TNF- $\alpha$  和 IL-6<sup>[10]</sup>,使葡萄糖利用障碍加重。RA 患者基础胰岛素水平升高,胰岛素抵抗加重,与炎症的严重程度一致。激素及 TNF- $\alpha$  抑制剂均可改善 RA 的胰岛素抵抗,进一步佐证炎症反应介导 RA 胰岛素抵抗的发生。

### 1.6 炎症促进亲血栓状态

多项研究表明炎症促使凝血功能异常。循环中 TNF- $\alpha$  诱导单核细胞和内皮细胞表达组织因子,启动凝血途径,导致凝血酶和纤维蛋白沉积。即使在病情稳定的 RA 患者中,其纤维蛋白原, D-二聚体,组织型纤溶酶原激活物抗原和 vWF 因子仍然升高。RA 患者还可发生病理性血栓形成。RA 患者长期处于高凝状态,使得其更容易发生动脉血栓和心肌梗死。

### 1.7 炎症增加同型半胱氨酸水平

RA 患者血同型半胱氨酸水平明显升高,与

CRP、ESR 及 RA 临床症状的严重程度相关。糖皮质激素治疗可降低同型半胱氨酸水平。甲氨蝶呤通过降低叶酸水平增加同型半胱氨酸水平,可能抵消甲氨蝶呤抗炎带来的益处<sup>[11]</sup>。对使用甲氨蝶呤的患者补充叶酸能够预防高同型半胱氨酸血症的发生。然而,最近几项研究表明,虽然补充叶酸和 B 族维生素后同型半胱氨酸有所下降,但其引起心血管事件的风险并未降低<sup>[12]</sup>。

## 2 RA 免疫异常加重亚临床 AS 发生

### 2.1 上调 T 细胞亚群

RA 患者存在细胞免疫异常。CD4 阳性而 CD28 阴性(CD4<sup>+</sup>/CD28<sup>-</sup>)的 T 细胞亚群在不稳定型心绞痛和 RA 患者的外周血中均升高。内皮源性抗原在 RA 患者中表达增加,刺激 CD4<sup>+</sup>/CD28<sup>-</sup> T 细胞增加,TNF- $\alpha$  参与下调 CD4<sup>+</sup> 辅助 T 细胞表面 CD28 的表达。CD4<sup>+</sup>/CD28<sup>-</sup> T 细胞与血管或组织损伤有关,它们可能会增加斑块的不稳定性。CD4<sup>+</sup>/CD28<sup>-</sup> 细胞亚群持续增多的 RA 患者比没有增多的患者出现更明显的亚临床 AS 迹象,如颈动脉内膜中层厚度增加,内皮功能下降<sup>[13]</sup>。

### 2.2 自身抗体的作用

RA 的体液免疫异常同样参与 AS 发生。抗心磷脂抗体阳性的 RA 患者,其颈动脉壁较对照组更厚,尤其是中高滴度抗体的患者<sup>[14]</sup>。抗环瓜氨酸肽(anti-CCP)抗体是与 RA 患者发生心血管病密切相关的自身抗体。抗 CCP 抗体对 RA 具有较高的特异性而且是关节结构性损伤的预测因子。抗 CCP 阳性的 RA 患者其颈动脉中层较阴性者更厚。

## 3 药物治疗对 AS 的影响

目前,关于抗 RA 药物对心血管事件的整体影响尚不明确。

### 3.1 改变病情抗风湿药(DMARD)

针对 RA 患者发生心血管病的机制,DMARD 治疗里应对 RA 患者心血管具有保护作用。Krishnan<sup>[15]</sup>等观察到上述药物使 RA 患者急性心肌梗死死亡风险下降。多项研究表明,甲氨蝶呤(MTX)对心血管事件及死亡率有保护作用,尽管保护作用只在校正疾病严重程度后出现。总之,表明使用 DMARD 似乎可减少心血管病的风险。值得注意的是,Solomon 等<sup>[16]</sup>研究显示,改善病情的细胞毒药物,硫唑嘌呤(TZA)、环孢霉素 A(Cs-A)、来氟米特(LEF)在单独使用时可使心脏病或中风的可能性增加 80%。

### 3.2 糖皮质激素

糖皮质激素可加重高血压、糖耐量异常、脂质异常及体重,这些危险因素均可促进心血管病的发生,推测糖皮质激素是 RA 患者心血管死亡的危险因素之一。Maradit-Kremers 等<sup>[17]</sup> 在一项 603 例 RA 患者心血管病的研究中发现,即使矫正了与糖皮质激素使用相关的传统心血管危险因素,其仍与增高的心血管死亡风险相关。一项大规模 RA 的队列研究中,类风湿因子阳性和使用高累积量类固醇激素(>7g)的 RA 患者心血管事件发生率增加,然而,对高剂量使用类固醇激素而类风湿因子阴性的 RA 患者,其心血管病风险并未增加。造成这一差异的机制目前仍未明确。Maradit-Kremers 等的研究还发现,对既往有明确冠心病病史的 RA 患者,类固醇激素的使用出人意外的使得心血管病死亡降低,与瑞典先前的一项研究相似。上述研究表明,糖皮质激素的抗炎效应使既往有冠心病病史的 RA 患者获益更大。

### 3.3 TNF- $\alpha$ 拮抗剂

有关 TNF- $\alpha$  拮抗剂对心血管病风险的证据较少。TNF- $\alpha$  拮抗剂最初曾用于中、重度心力衰竭的 RA 患者,引起心力衰竭加重。然而,这种状况并不常见。哈佛大学医学院的研究人员比较了不同的免疫抑制剂对大样本 RA 患者心血管事件的影响,发现与 MTX 单药应用相比,生物制剂(IL-1 受体拮抗剂:阿那白滞素,3 个 TNF 拮抗剂:阿达木单抗、依那西普、英夫利昔单抗)对心血管没有明显的损害或保护作用。一项对 MTX 和糖皮质激素治疗病情控制仍不佳 RA 患者的研究中,证实 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗 12 周后可改善内皮功能,改善的程度与关节症状改善程度、CRP 及 ESR 下降水平正相关。Listing 等<sup>[18]</sup> 研究表明, TNF- $\alpha$  拮抗剂整体上并没有增加患者心力衰竭的风险,且对炎症状态显著抑制的患者来说,抗 TNF- $\alpha$  治疗的确减少了其发生心力衰竭的风险。以上研究提示,若 TNF- $\alpha$  拮抗剂能有效抑制炎症过程,其带来的益处可能会超过其潜在的不良反应。

### 3.4 非甾体类抗炎药(NSAIDs)

NSAIDs 能够增加心血管病风险,特别是心肌梗死的风险。NSAIDs,尤其是 COX-2 抑制剂,对心血管的影响最具争议性。关于 NSAIDs 的荟萃分析证实,大量使用 NSAIDs 包括 COX-2 抑制剂会增加心血管病风险,但这一风险的增加与剂量或使用

时间长短是否相关仍不明确<sup>[19]</sup>。最近一项荟萃分析未能证明使用塞来西布较安慰剂增加心血管病的风险,其与非选择性 NSAIDs 类药物相比发生心血管病的风险相当<sup>[20]</sup>。

### 4 基因易感性

RA 患者罹患心血管病存在异质性,因此有学者提出基因易感性在 AS 过程中发挥一定作用。Swanberg 等<sup>[21]</sup> 报道,主要组织相容性复合物 MHC-II 反式作用因子(MHC2TA)的 III 型启动子中基因多态 A-168A $\rightarrow$ G,与 RA 易感性升高相关,并与干扰素- $\gamma$  刺激白细胞后 MHC2TA 的低水平表达相关。这些基因多态性可能会导致 MHC 分子在表达上的差异,而且可能通过炎性因子与疾病的易感性有潜在相关。Gonzalez-Gay 等<sup>[22]</sup> 报道,在 55 例长期 RA 患者中,30 例 HLA-DRB1 \* 04 基因阳性的 RA 患者存在明显的内皮功能障碍,其中 7 例携带 HLA-DRB1 \* 0404 等位基因的患者内皮功能损害更重。一项来自西班牙 182 例 RA 患者的前瞻性研究表明,携带 HLA-DRB1 \* 04 基因的患者,尤其是 HLA-DRB1 \* 0404 亚组的患者心血管病死亡风险增高。这些结果强调了基因易感性在 RA 患者 AS 中的作用。

### 5 结语

大量流行病学证据表明 RA 患者心血管发病率和死亡率升高,且与炎症有很强的相关性。RA 患者心血管并发症增加的病理机制涉及多方面且复杂,与炎症、免疫反应、基因多态性、药物及传统的心血管危险因素相关,其中炎症反应起着最核心的作用。但是,关于 RA 发生 AS 机制的研究规模都较小,而且多为观察性研究,尚不能得出最终决定性结论,仍需要前瞻性大规模随机对照研究来证实。

### 参 考 文 献

- [1] Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases [J]. *Circulation*, 2005, 112(21):3337-3347.
- [2] Gonzalez A, Maradit-Kremers H, Crowson CS, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients[J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(1):64-69.
- [3] Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis*

- Rheum, 2007,57(1): 125 - 132.
- [ 4 ] Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment - a prospective, controlled study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8(3):R82.
- [ 5 ] White D, Fayed S, Doube A. Atherogenic lipid profiles in rheumatoid arthritis[J]. *NZ Med J*,2006,119(1240): U2125.
- [ 6 ] Van Lenten BJ, Reddy ST, Navab M, et al. Understanding changes in high density lipoproteins during the acute phase response[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2006,26(8): 1687-1688.
- [ 7 ] McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*,2006,54(8): 2541-2549.
- [ 8 ] Ablin JN, Boguslavski V, Aloush V, et al. Effect of anti-TNF alpha treatment on circulating endothelial progenitor cells (EPCs) in rheumatoid arthritis [J]. *Life Sci*, 2006, 79(25): 2364-2369.
- [ 9 ] Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, et al. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases[J]. *Hypertension*, 2005,46(1): 194-199.
- [10] Liang CP, Han S, Senokuchi T, et al. The macrophage at the crossroads of insulin resistance and atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2007, 100(11): 1546-1555.
- [11] Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease; A randomized trial [ J ]. *JAMA*, 2008, 299 (17):2027-2036.
- [12] Ebbing M, Bleie O, Ueland PM, et al. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography; A randomized controlled trial [ J ]. *JAMA*, 2008, 300 ( 7 ): 795-804.
- [13] Gerli R, Schillaci G, Giordano A, et al. CD4<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients [ J ]. *Circulation*, 2004, 109(22):2744-2748.
- [14] Pahor A, Hojs R, Holc I, et al. . Antiphospholipid antibodies as a possible risk factor for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Immunobiology*,2006, 211(9): 689-694.
- [15] Krishnan E, Lingala VB,Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Circulation*, 2004, 110(13): 1774-1779.
- [16] Solomon DH, Avorn J, Katz JN, et al. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis [ J ]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(12): 3790-3798.
- [17] Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population-based study[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(3): 722-732.
- [18] Listing J, Strangfeld A, Kekow J, et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? [J]. *Arthritis Rheum*, 2008,58(3): 667-677.
- [19] Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclooxygenase- inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials [ J ]. *BMJ*, 2006, 332(7553): 1302-1308.
- [20] White WB, West CR, Borer JS, et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials [ J ]. *Am J Cardio*, 2007, 99 (1): 91-98.
- [21] Swanberg M, Lidman O, Padyukov L, et al. MHC2TA is associated with differential MHC molecule expression and susceptibility to rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and myocardial infarction[J]. *Nat Genet*, 2005, 37(5):486-494.
- [22] Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Ollier WE. Endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis; influence of HLA-DRB1 alleles[J]. *Autoimmun Rev*, 2004, 3(4):301-304.

(收稿:2010-08-09 修回:2010-12-20)

(本文编辑:金谷英)