

· 综述 ·

类风湿关节炎治疗药物对心血管病变影响的研究进展

苏建玲, 李洋*

(哈尔滨医科大学附属第二医院风湿免疫科, 哈尔滨 150086)

【摘要】 类风湿关节炎(RA)是一种常见的慢性自身免疫性疾病,各个系统都可受累。RA患者患心血管系统疾病(CVD)的风险要明显高于一般人群,其危险因素包括常见的心血管病变危险因素,如肥胖、高血压、糖尿病及吸烟等,同时亦与RA的慢性炎症、抗风湿药物的应用有关。众多研究表明,抗风湿药物的应用可提高疾病缓解率,但有些药物可能会增加CVD的风险,还有一些不改变或者可降低CVD风险。本文主要综述了治疗RA常用药物对CVD风险的影响,以期临床用药提供参考。

【关键词】 抗风湿药;关节炎,类风湿;心血管疾病;风险

【中国分类号】 R593.22

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.09.164

Impact of anti-rheumatic agents on risk of cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis patients

SU Jian-Ling, LI Yang*

(Department of Rheumatology and Immunology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

【Abstract】 Rheumatoid arthritis (RA), one of common chronic autoimmune diseases, affects many systems. RA patients are at increased risk for cardiovascular diseases (CVD) when compared with general population. It is not only due to common CVD risk factors, such as obesity, hypertension, diabetes and smoking, but also associated with chronic inflammation caused by RA and usage of disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Many studies showed that DMARDs can improve the remission rate of RA, but some may increase the risk of CVD, while others can have no effect or even decrease the CVD risk. This paper reviewed the impact of several RA drugs used commonly on risk of CVD so as to provide the reference for clinical practice.

【Key words】 antirheumatic agents; arthritis, rheumatoid; cardiovascular diseases; risk

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81373202).

Corresponding author: LI Yang, E-mail: liyanghmu@126.com

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是常见的慢性炎症性疾病,可伴多器官受累。数据分析显示,RA患者由于其疾病本身及治疗用药引起的心血管病变(cardiovascular diseases, CVD)死亡率较一般CVD患者增加50%^[1]。2016年欧洲抗风湿病联盟关于RA相关CVD的风险管理中推荐所有RA患者应至少每5年进行1次CVD风险评估^[2]。目前,临床上为达到RA疾病缓解的目的主要采用控制慢性炎症及免疫抑制药物治疗,本文就RA常用治疗药物对CVD风险的影响作一综述。

1 非甾体类抗炎药物

非甾体类抗炎药物(nonsteroidal anti-inflammatory

drugs, NSAIDs)通过抑制环加氧酶(cyclooxygenase, COX)活性减少炎症介质生成,根据是否具有选择性分为非选择性COX抑制剂(水杨酸类、布洛芬、双氯芬酸钠及萘普生等)、倾向性COX-2抑制剂和选择性COX-2抑制剂(塞来昔布、罗非昔布、罗美昔布及依托考昔等)。

2001年关于Vioxx(抗炎药物)胃肠道安全性研究中意外发现,使用罗非昔布治疗组的RA患者CVD风险明显高于使用萘普生治疗组($RR = 2.37$, $95\% CI 1.39 \sim 4.06$, $P = 0.0016$)^[3]。最终罗非昔布撤市,这引起人们对NSAIDs关于CVD风险的重视。Roubille等^[4]的一项系统评价及meta分析显示,选择性COX-2抑制剂尤其是罗非昔布可增加CVD发

收稿日期: 2018-01-18; 修回日期: 2018-02-08

基金项目: 国家自然科学基金(81373202)

通信作者: LI Yang, E-mail: liyanghmu@126.com

生风险($RR = 1.18, 95\% CI 1.01 \sim 1.38, P = 0.04$)。荟萃分析^[5]通过对选择性 COX-2 抑制剂(罗非昔布和依托考昔)、非选择性 COX 抑制剂(布洛芬和萘普生)与安慰剂进行对比研究发现,发生心肌梗死(myocardial infarction, MI)事件风险比最高的为罗非昔布,血管性死亡风险最高的为依托考昔,脑卒中事件风险比最高的为布洛芬,萘普生的各项 CVD 事件风险比较低,而各药物之间的 CVD 风险比没有统计学差异。这项分析中萘普生是危害最小的 NSAIDs,但仍没有可靠证据充分证明萘普生以及其他的 NSAIDs 的心血管安全性。

NSAIDs 影响 CVD 风险的可能机制如下。COX-1 可激活促进血小板聚集、收缩血管的血栓素 A₂(thromboxanes A₂, TXA₂),而 COX-2 可激活促进抗血小板聚集、舒张血管的前列环素(prostacyclins, PGI₂),TXA₂/PGI₂ 比例在机体保持平衡。选择性 COX-2 抑制剂能使 COX-2 活性降低导致 TXA₂/PGI₂ 比例上升,最终增加血栓形成的风险,并减弱 COX-2 和 PGI₂ 抑制心肌缺血再灌注损伤的作用,减弱心肌保护作用。另一方面,PGI₂ 的产生减少,降低了对血管的舒张作用,致使肾小球滤过率降低,降低了水和钠的代谢,增加了血容量负荷,最终引起血压升高和促进心力衰竭发生。

2 甲氨喋呤

一项关于亚洲人的回顾性队列研究^[6]中对 RA 的抗风湿治疗合并 CVD 风险进行分析发现,甲氨喋呤(methotrexate, MTX)可降低 CVD 风险比($OR = 0.77, 95\% CI 0.72 \sim 0.82$),由此可推断 MTX 不仅可控制 RA 病情,还可作为 RA 相关的心血管保护性用药。Westlake 等^[7]检索了 2420 篇 MTX 相关文献,其中 18 篇是关于 MTX 与 CVD 风险相关性的研究,发现 RA 患者应用 MTX 可明显降低 CVD 死亡率或者有降低该风险的趋势(7/18),RA 患者合并 CVD 的风险推迟 3~4 年(1/18),且并发心肌梗死的概率降低(4/18),与其他抗风湿药相比应用 MTX 患者的 CVD 事件发生率可降低 21%^[8]。

MTX 降低 RA 患者 CVD 风险的可能机制如下。(1)抗炎作用。首先,多聚谷氨酸化 MTX 可抑制二氢叶酸还原酶、胸苷酸合成酶及 5-氨基咪唑-4-羧基酰胺核糖核苷酸(5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-β-D-ribofuranoside, AICAR)甲酰基转移酶活性,引起 AICAR 在胞内积聚而使三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)向胞外释放,被酶水解为一磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP),再由

5'-核苷酸酶降解为腺苷,抑制炎症细胞因子的产生从而发挥抗炎作用。其次,MTX 可直接结合炎症上游因子高迁移率族蛋白 1,下调肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平,并抑制核因子 κB(nuclear factor-κB, NF-κB)的表达,诱导 CD4⁺T 淋巴细胞凋亡从而抑制免疫反应。再者,丙二醛乙醛复合物(malondialdehyde-acetaldehyde adducts, MAA)具有显著的致炎性,在冠状动脉粥样斑块及 RA 患者的滑膜中均发现存在 MAA,MTX 可通过直接清除氧自由基来抑制 MAA 的形成,抑制炎症反应。(2)调节血糖和血脂。MTX 可激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)途径,可直接诱导葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter 4, GLUT4)向胞膜转位,亦可通过磷酸化转录因子开启 GLUT4 基因表达而改善胰岛素抵抗,促进葡萄糖的吸收和脂肪酸氧化。(3)改善血管内皮功能。MTX 通过激活 AMPK 途径,诱导对血管内皮具有保护作用的血红素加氧酶-1 的生成,延缓动脉粥样硬化的进展。

3 抗疟药

抗疟药已广泛应用于临床多年,包括氯喹和羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)。氯喹的不良反应事件远多于 HCQ 且风险更大,近年来应用已较少,以下主要针对 HCQ 相关 CVD 风险及其机制进行分析总结。

研究报道,HCQ 可降低 CVD 的发病率^[9]。2018 年一项 meta 分析^[10]35 213 例患者发现,使用 HCQ 组的患者与使用安慰剂的对照组相比,糖尿病(diabetes mellitus, DM)发病率显著降低($HR = 0.59, 95\% CI 0.49 \sim 0.70$),CVD 事件发生率显著减少($OR = 0.27, 95\% CI 0.16 \sim 0.46$),总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及甘油三酯水平降低,且 HDL 水平显著升高,HCQ 明显降低了胰岛 B 细胞的功能紊乱。另外,有临床试验证实,应用肿瘤坏死因子抑制剂联合 HCQ 可降低 RA 患者患 DM 的风险,对伴胰岛素抵抗的肥胖患者应用 6 周 HCQ 可提高其对胰岛素的敏感性^[11]。因此,可以认为 HCQ 可降低 RA 患者相关 CVD 事件的发生。但目前文献研究分布区域较广,有必要进一步综合文献进行整体分析和总结。

HCQ 降低 CVD 风险的可能机制如下。(1)抗炎作用。首先,HCQ 在溶酶体内积聚,可以稳定溶

酶体,减少 CD4⁺T 淋巴细胞的活化,下调自身免疫反应;其次,抑制巨噬细胞及单核细胞释放炎症因子,降低如 IL-1、IL-6 及 TNF- α 等因子的表达;再者,抑制抗原表达和 toll 样受体信号,从而抑制与 CVD 发生相关的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的产生;最后,HCQ 还可抑制磷脂酶 A2,拮抗前列腺素生成。(2)降血糖及调节血脂。HCQ 可抑制胰岛素降解酶活性,改善胰岛 B 细胞功能,促进胰岛素分泌,增加其敏感性。有实验数据发现,在血糖控制不理想的 DM 患者中应用 HCQ 有明显降低糖化血红蛋白的作用^[12]。另外,HCQ 通过上调肝内低密度脂蛋白受体水平,增加低密度脂蛋白的分解,抑制胆固醇合成。(3)保护血管作用。HCQ 能够上调细胞外信号调节激酶 5 的表达从而起到抑制血管内皮炎症的作用。

4 生物制剂

目前临床应用较多的生物制剂有 TNF- α 抑制剂(英夫利昔、阿达木、赛妥珠及依那西普)、IL-6 抑制剂(如托珠单抗)、抗 CD20 单抗(如利妥昔单抗)及阿巴西普等。

大多数研究结果发现应用 TNF- α 抑制剂后患者 CVD 的风险并没有明显变化或有轻度降低^[13]。且与英夫利昔单抗相比,利妥昔单抗可显著降低纤维蛋白原、D-二聚体、组织纤溶酶原激活物,从而抑制血栓的形成^[14],这可能说明了利妥昔单抗更能对 CVD 起到保护性作用。另一项回顾性分析^[15]发现,使用 TNF- α 抑制剂有增加 MI 的风险,其中使用依那西普和英夫利昔单抗发生 MI 的风险要明显高于阿巴西普,而托珠单抗并未发现有这种风险。但也有专家学者认为,TNF- α 抑制剂可以降低动脉粥样硬化的风险,而对于血管炎和静脉血栓栓塞有增加其风险的可能^[16]。

生物制剂对 CVD 的作用机制主要与其抗炎作用有关。TNF- α 抑制剂可全面抑制炎症因子产生,下调 TNF、IL-1、IL-6 水平,导致 MMPs 和其他降解酶减少。IL-6 抑制剂主要抑制 IL-6 自身介导的炎症作用及其协同其他分子的致炎作用,临床常用的药物包括托珠单抗等。此外,IL-6 抑制剂还可下调 IL-17 水平,降低 RA 患者体内的类风湿因子、CRP 等蛋白水平从而起到抗炎作用。目前临床常用抗 CD20 单抗为利妥昔单抗,其通过与 B 淋巴细胞表面的 CD20 结合,导致被结合的 B 细胞被清除,机体内的免疫球蛋白降低。阿巴西普作为辅助刺激因子调节剂,通过抑制 CD28 和 CD80/CD86 共刺激分子活

性从而抑制 T 淋巴细胞活化,达到调节免疫的效果。

5 托法替布

作为第一个口服小分子靶向药,通过结合并阻断 ATP 结合位点而抑制酪氨酸激酶(janus kinase, JAK)信号通路,其对 JAK1 和 JAK3 的功能选择性大于 JAK2,可抑制多个细胞因子如 IL-2、IL-7、IL-6 等的产生,起到较强的抗炎作用。该药 2017 年在我国上市,之前在国外已有应用。近期有研究显示,应用托法替布治疗的风湿病患者具有较好的心血管耐受性^[17]。另一项临床研究发现,伴有动脉硬化的 RA 患者应用托法替布后颈动脉中层厚度有所降低^[18],由此推测托法替布可能具有心血管保护作用,但机制有待进一步明确。

6 糖皮质激素

糖皮质激素具有强大的抗炎作用,可以迅速缓解关节及全身炎症,治疗 RA 需小剂量、短疗程应用。研究表明,糖皮质激素可引起 CVD 风险增加($RR = 1.47$, 95% CI 1.34 ~ 1.60, $P < 0.001$),其中包括 MI、中风和心力衰竭等事件发生^[4],但具体机制尚不明确,需进一步探索。

7 其他

(1)一项应用来氟米特(leflunomide, LEF)干预兔 MI 的实验发现,LEF 可降低兔的白细胞并可减少梗死范围,推测 LEF 可能具有心肌保护作用^[19]。但目前关于 LEF 对 RA 患者 CVD 风险的影响尚无报道。(2)柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SSZ)具有抗炎、免疫抑制作用,治疗轻中度 RA 效果较好,具体作用机制尚不清楚。研究显示曾使用过 SSZ 的 RA 患者 CVD 风险低于未应用治疗者^[20],SSZ 与 MTX 和(或)HCQ 联合治疗可明显降低 CVD 风险,但关于 SSZ 单独应用对 CVD 的影响报道较少。(3)环孢素 A(cyclosporin A, CSA)常用于治疗难治性 RA。在动物缺血再灌注损伤模型中 CSA 表现出心肌保护作用^[21],但在临床中尚未得到证实。(4)艾拉莫德(iguratimod, IGU)可抑制 COX-2 发挥抗炎作用,抑制免疫球蛋白 M(immunoglobulin M, IgM)、IgG 的生成,下调因干扰素- γ 刺激产生的 CD54、CD58 水平并对 NF- κ B 起到抑制作用。但 IGU 自上市以来尚缺乏其与 CVD 相关性的报道。(5)上世纪 90 年代有学者开始研究四环素及其衍生物(如多西环素及米诺环素)在 RA 中的应用,发现他们具有抗炎、免疫调节的作用,尤其是对 MMP 的抑制作用,并已

在动物试验中被证实对心血管具有一定的保护作用,但尚未有相关临床报道。(6)草乌甲素作为一种提取自滇西乌头的新生物碱,具有较强的抗炎镇痛作用,有报道其可以抑制 NF- κ B 信号通路^[22],但对 CVD 的影响尚缺乏相关研究。

8 小结

到目前为止,用于治疗 RA 的抗风湿药物中,MTX 和 HCQ 被认为对患者心血管具有保护作用,NSAIDs 的应用仍需权衡利弊,尤其是对于已经出现 CVD 的患者,使用 NSAIDs 时要更加慎重。关于生物制剂对 CVD 的影响虽无统一结论,但目前认为阿巴西普安全性相对较高。其他药物相关报道较少。最后,关于抗风湿药物是否适用于伴有 CVD 或者有 CVD 风险的患者,除了需要更多的临床试验研究外,临床应用中更是需要医师做好评估,与患者沟通,共同决策。

【参考文献】

- [1] Hintenberger R, Falkinger A, Danninger K. Cardiovascular disease in patients with autoinflammatory syndromes[J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38(1): 37–50. DOI: 10.1007/s00296-017-3854-7.
- [2] Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(1): 17–28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.
- [3] Mukherjee D. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors and potential risk of cardiovascular events[J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, 63(5): 817–821.
- [4] Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(3): 480–489. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.
- [5] Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis[J]. *BMJ*, 2011, 342: e7086. DOI: 10.1136/bmj.e7086.
- [6] Cho SK, Kim D, Won S, et al. Impact of anti-rheumatic treatment on cardiovascular risk in Asian patients with rheumatoid arthritis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2018, 47(4): 501–506. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.08.002.
- [7] Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(2): 295–307. DOI: 10.1093/rheumatology/kep366.
- [8] Mangoni AA, Baghdadi LR, Shanahan EM, et al. Methotrexate, blood pressure and markers of arterial function in patients with rheumatoid arthritis: a repeated cross-sectional study[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2017, 9(9): 213–229. DOI: 10.1177/1759720X17719850.
- [9] Sharma TS, Wasko MC, Tang X, et al. Hydroxychloroquine use is associated with decreased incident cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(1): e002867. DOI: 10.1161/JAHA.115.002867.
- [10] Rempenault C, Combe B, Barnetche T, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(1): 98–103. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211836.
- [11] Chen HH, Chen DY, Lin CC, et al. Association between use of disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes in patients with ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, or psoriasis/psoriatic arthritis: a nationwide, population-based cohort study of 84,989 patients[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2017, 13: 583–592. DOI: 10.2147/TCRM.S130666.
- [12] Pilla SJ, Quan AQ, Germain-Lee EL, et al. Immune-modulating therapy for rheumatologic disease: implications for patients with diabetes[J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16(10): 91. DOI: 10.1007/s11892-016-0792-9.
- [13] Deodhar A, Bitman B, Yang Y. The effect of etanercept on traditional metabolic risk factors for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(12): 3045–3052. DOI: 10.1007/s10067-016-3422-7.
- [14] Jin T, Bokarewa M, Amu S. Impact of short-term therapies with biologics on prothrombotic biomarkers in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2009, 27(3): 491–494.
- [15] Zhang J, Xie F, Yun H, et al. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(10): 1813–1818. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207870.
- [16] Tocci G, Goletti D, Marino V, et al. Cardiovascular outcomes and tumour necrosis factor antagonists in chronic inflammatory rheumatic disease: a focus on rheumatoid arthritis[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(Suppl 1): 55–61. DOI: 10.1080/14740338.2016.1218469.
- [17] Nurmohamed M, Choy E, Lula S, et al. The impact of biologics and tofacitinib on cardiovascular risk factors and outcomes in patients with rheumatic disease: a systematic literature review[J]. *Drug Saf*, 2018, 41(1): 1–16. DOI: 10.1007/s40264-017-0628-9.
- [18] Kume K, Amano K, Yamada S, et al. Tofacitinib improves atherosclerosis despite up-regulating serum cholesterol in patients with active rheumatoid arthritis: a cohort study[J]. *Rheumatol Int*, 2017, 37(12): 2079–2085. DOI: 10.1007/s00296-017-3844-9.
- [19] 黄晓忠, 林曙光, 周志凌. 来氟米特对实验性兔急性心肌梗死的治疗作用[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(15): 2715–2717. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2011.15.011.
- [20] van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, et al. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8(5): R151. DOI: 10.1186/ar2045.
- [21] 黄伟凌, 杨简, 杨俊. 环孢素 A 介导多机制预防心肌缺血再灌注损伤研究新进展[J]. *重庆医学*, 2017, 46(14): 1994–1996. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.14.043.
- [22] Huang WL, Yang J, Yang J. The progress of cyclosporin A in the prevention of myocardial ischemia reperfusion injury mediated by multi-mechanism[J]. *Chongqing Med*, 2017, 46(14): 1994–1996. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.14.043.
- [22] Zhang L, Feng M, Li Z, et al. Bulleyaconitine A prevents Ti particle-induced osteolysis via suppressing NF- κ B signal pathway during osteoclastogenesis and osteoblastogenesis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 23(1): 223–229. DOI: 10.1002/jcp.26508.

(编辑: 张美)