

· 综述 ·

## 类风湿关节炎心血管病变的研究进展

赵时菊, 黄高忠\*

(上海交通大学附属第六人民医院特需医疗科, 上海 200233)

**【摘要】** 类风湿关节炎(RA)是临床中常见的自身免疫性疾病,其病因和发病机制复杂多样,具有较高的致残率和死亡率。除了经常引起关节肿胀、压痛外,心脏受累是RA常见的关节外表现,且与RA患者的预后密切相关。与普通人群相比,RA患者发生心血管疾病(CVD)的风险明显升高,从而会进一步增加患者的死亡风险。除了传统的心血管危险因素,如高血压、高脂血症、吸烟、肥胖、糖尿病、慢性肾脏病等外,一些非传统心血管危险因素如炎症、免疫、抗风湿药物的使用等被发现在RA患者的CVD发病中起重要作用。本文对RA患者合并心脏损害的相关临床表现及危险因素等展开综述,旨在为此类患者的诊断和治疗提供一定理论帮助。

**【关键词】** 类风湿关节炎;心血管疾病;危险因素

**【中图分类号】** R593.22

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.08.137

## Research progress in cardiovascular disease in rheumatoid arthritis

ZHAO Shi-Ju, HUANG Gao-Zhong\*

(VIP Department, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China)

**【Abstract】** Rheumatoid arthritis (RA) is a clinically common autoimmune disease with complex and diverse etiology and pathogenesis and with a high disability rate and mortality. Besides frequent joint swelling and tenderness, cardiac involvement is a common extra-articular manifestation of RA, which is closely related to the prognosis of RA patients. Compared with the general population, RA patients have a significantly increased risk of developing cardiovascular disease (CVD), further increasing the risk of death. In addition to conventional cardiovascular risk factors, such as hypertension, hyperlipidemia, smoking, obesity, diabetes mellitus, and chronic kidney disease, some other cardiovascular risk factors, such as inflammation, immunity, and the use of anti-rheumatic drugs, have been found to play an important role in the incidence of CVD in RA patients. This paper intends to review the clinical manifestations and risk factors of cardiac damage in RA, aiming to provide theoretical suggestions for the diagnosis and treatment of such patients.

**【Key words】** rheumatoid arthritis; cardiovascular disease; risk factor

Corresponding author: HUANG Gao-Zhong, E-mail: huanggaozhong@126.com

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性全身性自身免疫性疾病。研究表明,RA患者较年龄匹配的健康对照组更容易发生心血管疾病(cardiovascular disease, CVD),包括缺血性心脏病、心力衰竭、心律失常、猝死等<sup>[1]</sup>。事实上,CVD已被认为是RA患者死亡的主要原因之一。传统的心血管危险因素及与RA相关的炎症因子等因素均会促进心血管病变而增加死亡风险。本文拟对RA合并CVD相关临床表现及RA患者CVD风险增加的机制等展开综述。

### 1 RA与心力衰竭

#### 1.1 危险因素

关于RA容易发生心力衰竭的机制尚无明确定

论。有研究者通过测定355例RA患者的93个循环蛋白生物标志物,建立回归模型进行分析,得出RA合并心力衰竭患者的特点,包括高龄、RA病程较长及CVD传统危险因素等<sup>[2]</sup>。同时对上述蛋白标志物校正后发现其中有16个与心力衰竭相关,包括肾上腺髓质素、胎盘生长因子、肿瘤坏死因子受体和血管紧张素转化酶-2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE-2)等。这些生物标志物在RA中的高表达表明炎症、凋亡、免疫系统紊乱和肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活等是RA发生心力衰竭的中心决定因素。

#### 1.2 临床特点

RA合并心力衰竭患者往往症状不典型,不易被早期发现。在没有明显心脏疾病的RA患者中,有部分患

者左心室舒张功能受损<sup>[3,4]</sup>,这提示左心室舒张功能障碍(left ventricular diastolic dysfunction, LVDD)可能是RA患者发生心力衰竭的早期预测因素。Prasada等<sup>[5]</sup>通过对RA心力衰竭患者进行表型分析,发现RA的主要心力衰竭表型是射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)。目前普遍认为炎症引起微血管功能障碍和内皮功能失调,从而导致心肌纤维化和心室舒张功能障碍,这是发生心力衰竭的主要原因,尤其是HFpEF<sup>[6]</sup>。

### 1.3 预测指标

有研究表明,与RA发生LVDD相关的3个主要预测因素分别是较低的E/A比值、高龄和较高的收缩压<sup>[7]</sup>。其中,较低的E/A比值是与LVDD相关的最强独立因素。然而,一项关于RA亚临床心室功能障碍的研究表明,年龄是心室功能障碍的唯一独立预测因子( $OR=1.079, 95\%CI 1.045\sim 1.114$ ),受试者工作特征曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.71( $95\%CI 0.65\sim 0.77$ )<sup>[8]</sup>。而RA相关的其他变量,如RA病程、抗环瓜氨酸肽抗体或类风湿因子阳性、疾病活动性评分(disease activity score, DAS-28)等均未被发现与超声心动图参数之间具有显著相关性<sup>[8]</sup>。既往也有研究指出,RA患者LVDD的高发与免疫失调引起的心肌炎症有关,且DAS-28 $\geq 2.6$ 被认为与LVDD独立相关<sup>[3]</sup>。

## 2 RA与动脉粥样硬化

### 2.1 危险因素与可能的发生机制

传统观点认为,引起动脉粥样硬化的血脂异常指血清中低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和甘油三酯升高,高密度脂蛋白胆固醇降低。有趣的是,有研究发现RA患者的血清总胆固醇和LDL-C水平低于一般人群<sup>[9,10]</sup>。这种所谓的“脂质悖论”与传统观点相悖,表明RA患者动脉粥样硬化斑块的形成不再简单是胆固醇在血管壁的被动沉积,而是一种包括固有性和获得性免疫系统的主动炎症过程<sup>[11]</sup>。

### 2.2 肾素-血管紧张素系统

最近一项探寻肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)分子与RA动脉粥样硬化及疾病活动度之间关系的研究发现,RA患者血浆中血管紧张素(angiotensin, Ang)II、Ang-(1-7)及ACE水平均高于对照组( $P<0.001$ )<sup>[12]</sup>。同时也发现AngII浓度与DAS-28呈正相关( $P=0.034$ ),而ACE-2浓度与颈动脉内膜中层厚度呈负相关。已知AngII是一种促炎介质,既往有研究表明AngII可通过抑制成纤维样滑

膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS)凋亡<sup>[13]</sup>及刺激白细胞向关节组织浸润、细胞因子和趋化因子的释放<sup>[14]</sup>等机制促进炎症进展。有资料显示,9.9%RA患者接受血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEIs),25.9%患者接受AngII受体阻滞剂,20%患者接受ACEIs或醛固酮受体阻滞剂(aldosterone receptor blockers, ARBs)交替治疗<sup>[15]</sup>。而在这些患者中,ACEIs、ARBs和ACEIs/ARBs治疗组心肌梗死(myocardial infarction, MI)发生率显著降低。综上所述,RAS分子的失衡,特别是AngII和ACE-2,可能与RA患者的动脉粥样硬化有关。

### 2.3 心外膜脂肪组织体积

RA患者合并的缺血性心脏病常由冠状动脉粥样硬化导致。这些动脉镶嵌在心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)中,EAT是指来源于脏层中胚层并沉积于心脏外膜的内脏脂肪组织,可从心外膜表面扩展至心肌,与冠状动脉分支共享血供。Karpouzas等<sup>[16]</sup>研究发现,伴有动脉粥样硬化的RA患者心外膜脂肪组织体积(epicardial adipose tissue volume, EATv)高于无动脉粥样硬化的RA患者( $P=0.046$ ),且在RA患者中,EATv和更严重的斑块负荷及非钙化斑块的存在相关。在校正相关混杂因素后,EATv仍然与较高的冠状动脉斑块负荷相关,尤其是在无心脏危险因素的RA患者中。上述研究结果表明,与传统的心脏危险因素相比,EAT可能通过不同的机制影响动脉粥样硬化,并且其作为RA动脉粥样硬化和心血管风险的生物标志物的价值有待进一步研究。

## 3 RA与心律失常

### 3.1 心房颤动

RA患者发生房颤的风险明显高于非RA患者<sup>[17,18]</sup>。相关研究表明,在充血性心力衰竭和缺血性心脏病中发生的心房纤维化、电-机械重构和心肌细胞拉伸等过程,通过炎症激活、自主功能改变和急性缺血等因素促进房颤的持续和进展<sup>[19,20]</sup>。多种炎症标志物如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-1和C反应蛋白与房颤有很强的相关性,且这些标志物的水平与房颤的发生和预后相关<sup>[21]</sup>。同时,RA中的炎症因子可通过改变心肌细胞跨膜离子通道、钙稳态和心房传导性<sup>[22]</sup>等,引起心房电重构和结构重构,最终导致心房扩张。

### 3.2 心脏性猝死

在RA患者中,心脏性猝死(sudden cardiac

death, SCD) 的发生率约为健康对照组的 2 倍<sup>[23]</sup>。心室复极 (QT 间期) 异常和心血管自主神经系统功能障碍似乎可以解释 RA 患者 SCD 高发生风险现象<sup>[23]</sup>。有研究发现, RA 患者的校正 QT 间期 (QTc) 持续时间比健康对照组延长了 10~20 ms<sup>[24]</sup>, 而 QTc 延长被认为与全因死亡率独立相关, 是一个强有力的死亡预测因子。此外, 自主神经系统功能障碍在 RA 中普遍存在, 其主要模式是心血管反射损伤和心率变异性改变, 提示心脏副交感神经活动减少和心脏交感神经活动增强可能与 SCD 有关。

## 4 RA 相关治疗对心血管系统的影响

### 4.1 甲氨蝶呤

甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 是 RA 治疗的锚定药物, 其通过抑制细胞内二氢叶酸还原酶, 从而抑制嘌呤合成来发挥作用。MTX 被发现可能有直接的抗动脉粥样硬化的作用, 在一项胆固醇喂养的兔子模型中, 实验者得出结论: MTX 可使动脉粥样硬化的病灶缩小 75%, 同时也减少巨噬细胞的迁移及凋亡细胞的存在<sup>[25]</sup>。越来越多的研究证据表明 MTX 的使用与心血管发病率和死亡率的降低有关。近期一项 meta 分析表明 MTX 可以预防 RA 患者的心血管事件 (cardiovascular events, CVEs), 但使用 MTX 治疗冠心病仍缺乏足够的证据, 这需要进行进一步的研究<sup>[26]</sup>。

### 4.2 羟氯喹

羟氯喹 (hydroxychloroquine, HCQ) 是临床上另一种常用的传统改善病情抗风湿药物 (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs), 其被认为通过干扰自噬体的生长而发挥免疫调节作用。但 HCQ 对心脏的影响一直存在争议, 一种观点认为 HCQ 具有心脏保护作用, 而另一种观点则支持 HCQ 具有心脏毒性作用。Sorour 等<sup>[27]</sup> 指出在接受 HCQ 治疗的 RA 患者中并没有发现心力衰竭的风险增加。而在一篇 meta 分析中, Liu 等<sup>[28]</sup> 报道, HCQ 与 CVD 风险降低显著相关 ( $RR = 0.72, 95\% CI 0.56 \sim 0.94, P = 0.013$ )。因此仍需要更大规模的前瞻性研究来确定 HCQ 对患者 CVD 进展的安全性。

### 4.3 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 拮抗剂

生物 DMARDs 是近 30 年来 RA 治疗的重大进展, 其治疗靶点主要针对细胞因子和细胞表面分子。目前使用最普遍的是肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ ) 拮抗剂。多项研究表明, RA 患者的抗 TNF- $\alpha$  治疗可使心血管事件明显减少<sup>[29,30]</sup>。相关研究也表明白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)

拮抗剂有类似作用<sup>[31]</sup>。众所周知, 促炎细胞因子在 RA 中显著升高, 且在加速动脉粥样硬化和心肌纤维化发展中发挥作用, 而抑制这些因子和介质有助于减少 RA 患者的心血管事件。

### 4.4 Janus 激酶抑制剂

Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 抑制剂是一类新型靶向 DMARDs, 目前认为 JAK 抑制剂通过阻断 JAK/信号转导及转录激活蛋白 (JAK/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 通路来阻断多种细胞因子, 从而发挥免疫调节等治疗作用。JAK/STAT 通路不仅传递炎症信号, 还参与包括心血管系统在内的机体多个系统的正常运作。最近的一项 meta 分析报道 JAK 抑制剂治疗的 RA 患者主要不良心血管事件或静脉血栓栓塞的风险均未增加<sup>[32]</sup>。与 IL-6 抑制剂类似, JAK 抑制剂可能会提高胆固醇水平, 他汀类药物可以很好地控制这一副作用<sup>[33]</sup>。

## 5 总结

RA 患者 CVD 风险增加的事实毋庸置疑, 然而目前临床中对于 RA 患者 CVD 的一级预防及发生心血管事件后的处理措施均不够完善。这可能是因为 RA 患者本身及相关工作人员对其高风险的认识仍不足。此外, 对于 RA 患者 CVD 危险因素的评估及预防性药物治疗等也存在不足。在未来的临床实践中, 风湿病科与心脏病科医师需联合起来, 为降低 RA 患者的心血管事件高发生率及改善患者的预后做出努力。

### 【参考文献】

- [1] DeMizio DJ, Geraldino-Pardilla LB. Autoimmunity and inflammation link to cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol Ther*, 2020, 7(1): 19-33. DOI: 10.1007/s40744-019-00189-0.
- [2] Ferreira MB, Fonseca T, Costa R, et al. Prevalence, risk factors and proteomic bioprofiles associated with heart failure in rheumatoid arthritis: the RA-HF study [J]. *Eur J Intern Med*, 2021, 85: 41-49. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.11.002.
- [3] Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(9): 1665-1670. DOI: 10.1136/ard.2009.124362.
- [4] Crowson CS, Myasoedova E, Davis JM 3rd, et al. Use of B-type natriuretic peptide as a screening tool for left ventricular diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients without clinical cardiovascular disease [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63(5): 729-734. DOI: 10.1002/acr.20425.
- [5] Prasada S, Rivera A, Nishtala A, et al. Differential associations of chronic inflammatory diseases with incident heart failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(6): 489-498. DOI: 10.1016/j.jchf.

2019. 11. 013.
- [6] Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(4): 263–271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
- [7] Dal Piaz EC, Cioffi G, Ognibeni F, *et al.* Incidence and predictors of new onset left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic patients with rheumatoid arthritis without overt cardiac disease[J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2019, 89(3): 1–8. DOI: 10.4081/monaldi.2019.1053.
- [8] Rodrigues P, Ferreira B, Fonseca T, *et al.* Subclinical ventricular dysfunction in rheumatoid arthritis[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2021, 37(3): 847–859. DOI: 10.1007/s10554-020-02057-3.
- [9] Liao KP, Cai T, Gainer VS, *et al.* Lipid and lipoprotein levels and trend in rheumatoid arthritis compared to the general population[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(12): 2046–2050. DOI: 10.1002/acr.22091.
- [10] Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, *et al.* Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(7): 1310–1314. DOI: 10.1136/ard.2009.122374.
- [11] Kerola AM, Rollefstad S, Semb AG. Atherosclerotic cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: impact of inflammation and antirheumatic treatment[J]. *Eur Cardiol*, 2021, 16: e18. DOI: 10.15420/ecr.2020.44.
- [12] Braz NFT, Pinto MRC, Vieira ÉLM, *et al.* Renin-angiotensin system molecules are associated with subclinical atherosclerosis and disease activity in rheumatoid arthritis [J]. *Mod Rheumatol*, 2021, 31(1): 119–126. DOI: 10.1080/14397595.2020.1740418.
- [13] Pattacini L, Casali B, Boiardi L, *et al.* Angiotensin II protects fibroblast-like synoviocytes from apoptosis *via* the AT1-NF-kappaB pathway[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(8): 1252–1257. DOI: 10.1093/rheumatology/kem092.
- [14] Silveira KD, Coelho FM, Vieira AT, *et al.* Mechanisms of the anti-inflammatory actions of the angiotensin type I receptor antagonist losartan in experimental models of arthritis[J]. *Peptides*, 2013, 46: 53–63. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.05.012.
- [15] Lin TT, Wu CK, Liao MT, *et al.* Primary prevention of myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertensive patients with rheumatoid arthritis — a nationwide cohort study [J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0188720. DOI: 10.1371/journal.pone.0188720.
- [16] Karpouzias GA, Rezaeian P, Ormseth SR, *et al.* Epicardial adipose tissue volume is a marker of subclinical coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(8): 1412–1420. DOI: 10.1002/art.41693.
- [17] Ma Y, Pan Z, Fan D, *et al.* The increased risk of atrial fibrillation in inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *Immunol Invest*, 2022, 51(4): 1095–1107. DOI: 10.1080/08820139.2021.1884091.
- [18] Lindhardtsen J, Ahlehoj O, Gislason GH, *et al.* Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study [J]. *BMJ*, 2012, 344: e1257. DOI: 10.1136/bmj.e1257.
- [19] Lubitz SA, Benjamin EJ, Ellinor PT. Atrial fibrillation in congestive heart failure[J]. *Heart Fail Clin*, 2010, 6(2): 187–200. DOI: 10.1016/j.hfc.2009.11.001.
- [20] Nattel S, Maguy A, Le Bouter S, *et al.* Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation [J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(2): 425–456. DOI: 10.1152/physrev.00014.2006.
- [21] Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(22): 2263–2270. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.063.
- [22] Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, *et al.* Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(4): 230–243. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.2.
- [23] Masoud S, Lim PB, Kitas GD, *et al.* Sudden cardiac death in patients with rheumatoid arthritis[J]. *World J Cardiol*, 2017, 9(7): 562–573. DOI: 10.4330/wjc.v9.i7.562.
- [24] Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, *et al.* Heart rate-corrected QT interval duration in rheumatoid arthritis and its reduction with treatment with the interleukin 6 inhibitor tocilizumab[J]. *J Rheumatol*, 2018, 45(12): 1620–1627. DOI: 10.3899/jrheum.180065.
- [25] Bulgarelli A, Martins Dias AA, Caramelli B, *et al.* Treatment with methotrexate inhibits atherogenesis in cholesterol-fed rabbits [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 59(4): 308–314. DOI: 10.1097/FJC.0b013e318241c385.
- [26] Sun KJ, Liu LL, Hu JH, *et al.* Methotrexate can prevent cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: an updated meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(7): e24579. DOI: 10.1097/md.00000000000024579.
- [27] Sorour AA, Kurmann RD, Shahin YE, *et al.* Use of hydroxychloroquine and risk of heart failure in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2021, 48(10): 1508–1511. DOI: 10.3899/jrheum.201180.
- [28] Liu D, Li X, Zhang Y, *et al.* Chloroquine and hydroxychloroquine are associated with reduced cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 1685–1695. DOI: 10.2147/dddt.S166893.
- [29] Ozen G, Pedro S, Michaud K. The risk of cardiovascular events associated with disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2021, 48(5): 648–655. DOI: 10.3899/jrheum.200265.
- [30] 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.
- [31] Hsieh MJ, Lee CH, Tsai ML, *et al.* Biologic agents reduce cardiovascular events in rheumatoid arthritis not responsive to tumour necrosis factor inhibitors: a national cohort study [J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(11): 1739–1746. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.01.003.
- [32] Xie W, Huang Y, Xiao S, *et al.* Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(8): 1048–1054. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214846.
- [33] Taylor PC, Kremer JM, Emery P, *et al.* Lipid profile and effect of statin treatment in pooled phase II and phase III baricitinib studies[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(7): 988–995. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212461.