

类风湿关节炎与心血管疾病风险

常文静, 张蓓蓓, 蔡辉

(南京军区南京总医院风湿免疫专科, 江苏 南京 210002)

摘要: 类风湿关节炎(RA)病人心血管(CV)疾病的发病率和病死率增加。RA病人CV风险的增加除了与传统危险因素相关外,还与炎症负荷的增加和抗风湿药物的心脏毒性有关。尽管人们对RA病人CV疾病有一定的认知,但最佳管理RA病人仍是一项艰巨的任务。严格控制疾病活动、管理传统危险因素、改变生活方式,从而改善RA病人CV疾病结局。该文就目前有关RA与CV风险相关的文献、指南做一综述。

关键词: 心血管疾病;心血管管理;心血管风险;类风湿关节炎

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.04.003

Rheumatoid arthritis and cardiovascular risk

CHANG Wenjing, ZHANG Beibei, CAI Hui

(Nanjing General Hospital, Nanjing Military Area Command, Nanjing, Jiangsu 210002, China)

Abstract: The morbidity and mortality of cardiovascular (CV) disease are increased in Rheumatoid arthritis (RA) patients, which are not only associated with traditional CV risk factors, but also with the cumulation of inflammation and the medication-related cardiotoxicity of antirheumatic. Despite the acknowledgment of CV disease in RA patients, the optimal management of RA patients is a challenging task. Tight control of disease activity, management of traditional risk factors and lifestyle modification represent, which are the most important steps to improve CV disease in RA patients. In this article, we review RA and CV risks associated with literature and guides.

Key words: Cardiovascular disease; Cardiovascular management; Cardiovascular risk; Rheumatoid arthritis

近年来,随着诊治水平的显著提高,类风湿关节炎(RA)所致的关节破坏明显减少,但与一般人群相比,RA病人心血管(CV)疾病患病率增加50%,且成为其主要的死亡原因^[1]。RA病人的CV风险与病程相似的糖尿病病人的CV风险相似。RA病人患心肌梗死的可能性较非RA病人升高2倍。其他CV表现心脏瓣膜病、心律失常、心包炎、心内膜炎以及类风湿心脏结节也有描述,但很少引起临床显性症状。反之,通过新的成像技术发现心肌炎及微血管病变是常见的。此外,RA病人患心力衰竭的可能性较非RA病人升高2倍,且预后较差。值得注意的是,舒张性心力衰竭病人的射血分数似乎更受心肌慢性炎症的影响。因此,长期治疗的RA病人多发现有心室舒张功能不全和肺动脉高压,即使临床上没有明显的CV疾病和传统CV危险因素。在任何情况下,动脉粥样硬化尤其是冠状动脉疾病(CAD)在RA病人病死率增加中起关键作用,且症状更严重、预后更差。

传统危险因素高血压、吸烟、血脂异常、肥胖能

促进RA病人血管内皮功能障碍,但不能完全解释RA CV疾病的增加。RA抗炎治疗的副作用、关节外RA和RA慢性高滴度炎症状态等其他因素也与早发动脉粥样硬化进展有关。此外,RA病人不可避免久坐的生活方式也是增加其CV风险的因素之一。笔者就RA与CV风险相关的研究进展综述如下。

1 传统危险因素

1.1 吸烟 有研究^[2]显示,RA病人中吸烟者或戒烟者较一般人群高1.5倍。因此,吸烟和RA的发生存在一定的因果关系^[3]。吸烟与类风湿因子(RF)、抗瓜氨酸蛋白抗体(ACPA)阳性以及致残、放射学损伤增加相关。最近有荟萃分析^[4]显示,吸烟与RA CV风险相关。

1.2 高血压 有关RA与高血压相关的证据是相互矛盾的。有荟萃分析^[2]表明,RA病人高血压的患病率与对照组相比差异无统计学意义。相反, Panoulas等^[5]研究发现,RA病人高血压患病率较高。“COMORA”研究报道,RA病人高血压患病率高达40%^[6]。而RA病人高血压漏诊率和治疗不达标率较高,尤其是年轻病人和老年超重病人^[5]。这与终末器官损伤有关,需要积极的治疗以有效地

控制血压和减少 CV 风险。

动脉适应血流变化的能力减弱是 RA 病人血压升高的一种机制。有研究^[7]表明,动脉壁的柔韧性降低和硬度增加也参与了 RA 病人高血压发病。另一方面,与一般人群相比,高血压更能造成 RA 病人更多不良的影响。

尽管没有证据表明改变病情的药物可以升高血压,但非甾体抗炎药和糖皮质激素的作用是巨大的。此外,更多的合并症如肥胖、压力和体力活动缺乏可能促进了血压升高。促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 也与血压升高相关,且两者之间相互作用。

1.3 血脂异常 血脂代谢异常,特别是低密度脂蛋白 (LDL) 在动脉粥样硬化过程中起着关键作用。55% ~ 66% 的 RA 病人出现血脂异常^[8]。RA 病人低脂水平与 CV 风险增加相关,而 LDL、高密度脂蛋白 (HDL) 和总胆固醇 (TC) 水平与慢性炎症标志物呈负相关,形成早发动脉粥样硬化复杂的难题。炎症消耗或减少脂蛋白的合成,然而,在高疾病活动期这些分子功能或结构也会发生变化。例如,约 20% 的 RA 病人 HDL 受损,甚至表现出促炎特性^[9]。HDL 胆固醇逆向转运能力受损与抗氧化活性降低有关。重度 RA 病人高滴度炎症与脂联素浓度降低、动脉粥样硬化血脂异常 (TC/HDL 和三酰甘油/HDL 比值)、血浆葡萄糖水平升高相关。

“AMORIS”研究评估 TC 和三酰甘油对 RA 病人和非 RA 病人 CV 事件预后的重要性,结果显示,非 RA 病人预测值差异有统计学意义,而 RA 病人预测值则不一致^[10]。另外,LDL 减少、载脂蛋白 (apo)-B/apo-A1 比值和脂蛋白- α 增加可能加速动脉粥样硬化进程^[11]。上述矛盾的结果揭示了炎症复杂的作用。在这种情况下,动脉粥样硬化指数 TC/HDL 已被推荐作为评估 CV 风险的标记。因此,低疾病活动时血脂的评估可能也是可靠的方法,但需要更多的研究去证实。

RA 病人脂质代谢的复杂性及其对 CV 风险的影响和主要脂质低筛查率揭示了 RA 病人较一般人群治疗率低,因此,这就需要将血脂纳入 RA 病人常规检查和随访。只有早期识别高风险的病人,才能实施相应的预防策略和治疗措施。

1.4 体质量指数、肥胖和体力活动缺乏 RA 病人体质量指数 (BMI) 降低与 CV 风险增加相关。低 BMI 能独立预测 CV 死亡,即使校正了主要的风险因素。这是由于慢性未控制的全身性炎症作用于脂肪组织,导致肌肉降解和脂肪堆积,称为类风湿

恶病质,从而使 RA 病人体质量稳定或略有增加。因此,RA 病人肌少症、肥胖、肌少性肥胖更普遍出现。肥胖通过改变脂肪组织的代谢和功能而促进炎症的发展。此外,肥胖似乎与其他 CV 危险因素高血压、胰岛素抵抗和血脂异常并存。肥胖、体力活动缺乏、RA 和 CV 疾病之间形成复杂的相互关系。RA 病人体力活动显著减少可能由于多种原因,包括关节疼痛和僵硬、心理障碍甚至对于疾病的恐惧,从而增加 CV 风险和 BMI。虽然肥胖被认为是促进动脉粥样硬化炎症的贡献者,且独立地与 RA 病人传统 CV 危险因素和高 C 反应蛋白相关,但 RA 病人脂肪堆积与 CV 风险增加之间确切的关系尚不清楚。例如,有学者报道传统的 CV 危险因素,但不是肥胖,影响 RA 病人心肌梗死的患病率^[12]。该人群肥胖矛盾的作用表明肥胖 RA 病人具有低程度的关节受累和损伤。

值得注意的是,一般人群 BMI 值和肥胖定义无法评估 RA 病人身体成分具体变化,腰臀比能更准确地表达 RA 病人肌肉和脂肪组织的变化,成为必要的替代工具。仍需要进一步的研究阐明这一现象的机制及建立其生物学基础。

1.5 胰岛素抵抗和代谢综合征 RA 病人胰岛素抵抗患病率增加,且与内皮功能障碍、脂代谢失调和急性时相反应有关。RA 病人代谢综合征发生率也增加,与 CV 患病率和病死率增加相关。此外,胰岛素抵抗似乎促进慢性低滴度炎症,不管是否处于疾病活动状态,而高疾病活动增加代谢综合征内皮功能障碍不利的影响。糖皮质激素的使用、降压药物的治疗和腹型肥胖被认为与改变 RA 病人葡萄糖代谢有关,然而,没有发现口服糖皮质激素与 RA 病人代谢综合征患病率相关。甲氨蝶呤与代谢综合征呈显著负相关,可能与其抗炎作用相关。单次输注抗 TNF 单克隆抗体英夫利昔单抗能显著改善胰岛素抵抗和胰岛素敏感性,TNF- α 拮抗剂英夫利昔单抗和依那西普对重度 RA 病人胰岛素抵抗有长期积极的影响^[13]。然而,TNF- α 拮抗剂对正常体质量的 RA 病人胰岛素敏感性有改善作用,而对肥胖 RA 病人则无作用^[14]。

2 RA 相关危险因素

2.1 RA 炎症和免疫失调 RA 慢性高滴度炎症造成严重的关节破坏、关节外表现以及随之而来的身体残疾,增加 RA 病人 CV 疾病危险因素。因此,炎症和血清学标记血沉、类风湿因子 (RF)、抗瓜氨酸蛋白抗体 (ACPA)、C-反应蛋白 (CRP) 与 RA 病人动脉粥样硬化和 CV 事件增加呈正相关。

因为类风湿滑膜和动脉粥样硬化斑块的炎症过程非常相似,所以认为全身炎症加速动脉粥样硬化的发生和发展。促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-6 合成增加并释放至循环导致内皮功能障碍,启动动脉粥样硬化。TNF- α 通过活化单核细胞诱导细胞因子释放和 IL-6 活化免疫细胞参与斑块的形成和破裂^[15]。既往无 CV 疾病的 RA 病人更容易出现冠状动脉斑块,且更严重更容易破裂^[16]。高血管炎症负荷会导致动脉粥样硬化斑块不稳定,这也是 RA 病人急性冠脉事件高发生率和不良后果的主要因素。最后,慢性高滴度全身性炎症加重 RA 病人内皮功能障碍和心肌损伤。

免疫激活通常通过自身抗体的存在来反映,被认为是不可改变的 RA 病人 CV 危险因素。RF 和抗核抗体阳性与心肌梗死、心力衰竭和血管疾病风险增加相关,即使校正了风湿疾病的存在。此外,ACPA 与血管内皮功能障碍密切相关,加速动脉粥样硬化。总之,全身性炎症和免疫失调可作为 RA 相关 CV 主要危险因素。

2.2 抗风湿药物相关的心脏毒性 NSAIDs 增加一般人群的 CV 风险,高血压和心力衰竭风险,然而,它们对 RA 病人的作用仍存在争议。有研究^[17]显示,NSAIDs 的使用与早期未分化关节炎病人 CV 风险增加无关,另有荟萃分析^[18]显示,没有足够的证据表明这些药物的安全性。有大型纵向队列研究^[19]显示,RA 病人使用 NSAIDs CV 风险增加是有限的,且较非 RA 病人显著减少。但罗非昔布和双氯芬酸除外,这两者与 CV 风险增加显著相关。目前建议 RA 病人使用 NSAIDs 应谨慎,尤其存在其他 CV 危险因素或 CV 疾病的病人。然而,进一步的研究以充分理解这些药物对 RA 病人 CV 风险复杂的影响是必要的。

由于糖皮质激素对高血压、脂质和糖代谢有影响,因此,一般认为其与 CV 风险增加相关。这种不利的影响是呈剂量依赖性的。一般认为泼尼松剂量 $< 5 \sim 7.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 有良好的耐受性。尽管如此,也有研究^[20]表明糖皮质激素的抗炎作用能抵消 CV 风险的增加。值得注意的是,EULAR 指南推荐糖皮质激素使用应最低剂量最短疗程^[21]。

虽然生物药物能显著提高 RA 病人临床疗效,但对其 CV 风险有潜在的有利影响,中度或重度心力衰竭病人应用 TNF- α 抑制剂应慎重,因为可能会恶化既往的心脏疾病^[22]。TNF- α 抑制剂、来氟米特和环孢素可增加 RA 病人高血压的风险^[23-24]。有报道,甲氨蝶呤和 IL-6 抑制剂对血脂有不利的影响

响^[25]。值得注意的是,新型的药物如酪氨酸激酶抑制剂也与血压升高相关^[26]。因此,在 RA 个体化治疗中,医生应知道这些额外的风险。

2.3 遗传危险因素 遗传背景也与 RA CV 风险增加相关。人类白细胞抗原(HLA)-DRB1 * 04 共同表位等位基因与 RA 病人 CV 事件易感性相关。TNF- α rs1800629 基因多态性与 RA 病人 CV 风险增加相关。此外,MTHFR 基因 A1298C 多态性和 NFkB1-94ATTG ins/del 多态性增加 RA 病人动脉粥样硬化风险,即使校正了传统 CV 危险因素。此外,还有多种基因多态性与易患高血压、血脂异常的风险增加相关以及内皮功能障碍标志物升高相关。

3 其他危险因素

病人不良的心理状态尤其是压力对 CV 风险至关重要。压力使免疫系统失调,并引发自身免疫促炎性反应。Solomon 等^[27]研究发现,黑种和白种非洲人 RA 病人紧张与颈动脉斑块相关。抑郁和全身炎症也是相互作用的。抑郁激活免疫促进炎性反应,而炎症又能诱发抑郁。一般而言,抑郁病人治疗依从性较差,管理较困难,还增加特殊亚型 RA 病人合并症。最后,肾脏疾病、甲状腺功能低下、高同型半胱氨酸血症和维生素 D 缺乏症在 RA 病人中也是常见的,能增加 RA 病人 CV 风险,临床医生应适当关注。

4 RA 心血管风险评估

一般人群 CV 风险评估工具和冠心病风险评估系统(SCORE)、Framingham 风险评分(FRS)、雷诺兹风险评分(RRS)低估 RA 病人 CV 风险。所有的传统评估工具都认为男性 CV 风险较女性 CV 风险大。例如,SCORE 认为 1/4 女性风险极低,而有颈动脉斑块的女性又重归类到高风险中^[28]。值得一提的是,英国使用的 QRISK2 认为 RA 作为独立的危险因素,似乎改善了风险评估。然而,Arts 和他的同事^[29]研究表明,QRISK2 高估了 CV 风险。2012 年欧洲心脏病学会(ESC)指南认为 RA 为 CV 危险因素,但没有促进病人临床管理的显著变化。最后,2013 年美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)指南增加 RA 病人需要降脂治疗,尽管 CV 风险评估不准确。

欧洲抗风湿联盟(EULAR)认为炎症在 RA 中起重要作用,试图调整传统评估工具 SCORE、Framingham 以适应 RA,建议 RA 病人存在以下 3 种情况中的 2 种时,应将风险评分乘以 1.5:病程超过 10 年;RF 和/或抗 CCP 抗体阳性;存在关节外表现。另外,EULAR 建议低 CV 风险或低疾病活动病人应

每年进行 CV 评估^[21]。但有研究显示,EULAR 建议低估 RA 风险评分。Corrales 等^[30]对 327 例 RA 病人进行研究,根据 SCORE 评分,96 例病人为低风险,201 例病人为中风险,30 例病人为高或极高风险,而校正后只有 5 例病人为高或极高风险。不列入一般人群 CV 风险评估的其他 CV 危险也应考虑到 RA 病人中,如识别亚临床动脉粥样硬化可能会改变风险评分计算,将更多的病人归类到极高风险组。已证实,60% 中风险的 RA 病人有颈动脉斑块或颈动脉内膜中层厚度(cIMT) > 0.9 mm^[30]。基于上述的发现,EULAR 将出台修订后的建议,但尚未公布。将颈动脉超声用于筛查病人和不管是否满足 3 个条件风险评分乘以 1.5 列入新的校正建议内^[31]。这些新的建议仍需要进一步的研究去证实。

5 RA 心血管风险管理

5.1 改变生活方式 病人应意识到 CV 风险的增加需要生活方式的改变。RA 病人应鼓励戒烟、适应健康饮食习惯、避免过量饮酒、控制体重和维持正常的体力活动。结构化训练对 RA 病人有积极的影响。但病情活动的病人往往因疼痛、疲劳而畏惧体力活动和锻炼。此外,应对 RA 病人提供心理咨询以改善其心理状态、减少压力,将是一种适当的治疗措施,也是对传统治疗方法有价值的补充。

5.2 控制传统危险因素 RA 病人血压的控制应遵循一般人群的准则。EULAR 推荐血管紧张素 2 受体抑制剂或血管紧张素转换酶抑制剂作为降压治疗的首选选择,由于其抗炎的作用^[21]。

根据 CV 风险的等级不同 RA LDL 阈值不同。极高危组者 LDL 胆固醇应 < 1.8 mmol · L⁻¹,高危组者应 < 2.5 mmol · L⁻¹,中低风险者应 < 3.0 mmol · L⁻¹^[32]。饮食改变作为实现这一目标的首要措施。当这一措施失败,应给予他汀类药物降脂治疗,甚至也是无血脂异常病人的一级预防。它们对改善内皮功能障碍、稳定斑块、降低慢性炎症有益。

由于 RA 病人胰岛素抵抗的患病率高,因此,血糖筛查是必要的。有轻微迹象的病人应考虑葡萄糖耐量试验。HbA_{1c} 应保持 < 7%,必要时给予药物或生活方式的干预^[32]。

5.3 控制 RA 活动 全身性炎症被认为是 RA CV 疾病并发症的基石,因此,充分抑制疾病活动是必须的。此外,症状能限制病人的体力活动,恶化病人的心理状态,因此,控制症状也是很重要的。甲氨蝶呤能降低 CV 风险,并能改善 CV 预后。有荟萃研究^[33]显示,甲氨蝶呤能降低 21% CV 事件风

险,降低 18% 心肌梗死风险。此作用的确切机制尚不清楚,但有效地控制全身性炎症是其主要的的作用机制^[34]。TNF-α 抑制剂抑制全身性炎症,可能表现出心脏保护作用^[35]。这些药物能恢复 HLD 的抗氧化功能。

5.4 控制影响心血管风险的其他因素 虽然抑郁与 RA CV 风险之间关系尚未确定,但建议抑郁的病人应给抗抑郁药治疗。另外,建议所有的 RA 病人应筛查和治疗肾功能衰竭、甲状腺功能减退、维生素 D 缺乏症和同型半胱氨酸血症,这也可能是由甲氨蝶呤诱发的^[36]。

6 前景

大量流行病学研究表明 RA 病人 CV 发病率和病死率升高。未来的研究可以阐明慢性炎症对血管的作用以及扰乱分子平衡的具体机制。最终的目标是研发更有效的预防和治疗 CV 疾病的策略。另外,评估 RA 病人 CV 风险的影像技术也需要进一步的前瞻性研究。心脏核磁共振(CMR)可能提供潜在心脏疾病的早期信息,并阐释其病理生理背景。CMR 是鉴别缺血性和非缺血性心力衰竭非侵入性可行方法之一。既往无心脏疾病的高疾病活动的 RA 病人心肌 CMR 结果多数异常^[37]。现有的 CV 风险评估工具缺乏足够的证据支持,缺乏预期的准确度,需要进一步的改革,但具有挑战性。仍需进一步的前瞻性研究来评估传统危险因素对 RA CV 风险真正的影响程度,来确定更合适的管理策略和药物治疗。

参考文献

- [1] AVINA-ZUBIETA JA, CHOI HK, SADATSAFAVI M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies[J]. Arthritis Rheum, 2008, 59(12): 1690-1697.
- [2] BOYER JF, GOURRAUD PA, CANTAGREL A, et al. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis[J]. Joint Bone Spine, 2011, 78(2): 179-183.
- [3] BERGSTRÖM U, JACOBSSON LT, NILSSON JÅ, et al. Pulmonary dysfunction, smoking, socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2011, 50(11): 2005-2013.
- [4] BAGHDADI LR, WOODMAN RJ, SHANAHAN EM, et al. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS ONE, 2015, 10(2): e0117952.
- [5] PANOULAS VF, DOUGLAS KM, MILIONIS HJ, et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2007, 46(9): 1477-1482.

- [6] DOUGADOS M, SOUBRIER M, ANTUNEZ A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013, 73(1): 62-68.
- [7] BEN-SHLOMOY, SPEARS M, BOUSTRED C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(7): 636-646.
- [8] TOMS TE, SYMMONS DP, KITAS GD. Dyslipidaemia in rheumatoid arthritis: the role of inflammation, drugs, lifestyle and genetic factors [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2010, 8(3): 301-326.
- [9] HAHN BH, GROSSMAN J, ANSELL BJ, et al. Altered lipoprotein metabolism in chronic inflammatory states: proinflammatory high-density lipoprotein and accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2008, 10(4): 213.
- [10] SEMB AG, KVIEN TK, AASTVEIT AH, et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RiSk (AMORIS) Study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(11): 1996-2001.
- [11] ROBERTSON J, PETERS MJ, MCINNES IB, et al. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm [J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2013, 9(9): 513-523.
- [12] WOLFE F, MICHAUD K. Effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(10): 1471-1479.
- [13] GONZALEZ-GAY MA, GONZALEZ-JUANATEY C, VAZQUEZ-RODRIGUEZ TR, et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF- α therapy [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1193: 153-159.
- [14] STAVROPOULOS-KALINOGLIOU A, METSIOS GS, PANOULAS VF, et al. Anti-tumour necrosis factor α therapy improves insulin sensitivity in normal-weight but not in obese patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(4): R160.
- [15] CHOY E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51(Suppl 5): v3-11.
- [16] KARPOUZASGA, MALPESO J, CHOI TY, et al. Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013, 73(10): 1797-1804.
- [17] GOODSON NJ, BROOKHART AM, SYMMONS DP, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(3): 367-372.
- [18] TRELLE S, REICHENBACH S, WANDEL S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis [J]. *BMJ*, 2011, 342: e7086.
- [19] LINDHARDSEN J, GISLASON GH, JACOBSEN S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(8): 1515-1521.
- [20] NARANJO A, SOKKA T, DESCALZO MA, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(2): R30.
- [21] PETERS MJ, SYMMONS DP, MCCAREY D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(2): 325-331.
- [22] LISTING J, STRANGFELD A, KEKOW J, et al. Does tumor necrosis factor α inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(3): 667-677.
- [23] GASPARYAN AY, AYVAZYAN 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.
- [24] ZHAO Q, HONG D, ZHANG Y, et al. Association between anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(14): e731.
- [25] SOUTO A, SALGADO E, MANEIRO JR, et al. Lipid Profile Changes in Patients With Chronic Inflammatory Arthritis Treated With Biologic Agents and Tofacitinib in Randomized Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2014, 67(1): 117-127.
- [26] KITAS GD, ABREU G, JEDRYCHOWICZ-ROSLAK K, et al. The effects of the spleen tyrosine kinase inhibitor fostamatinib on ambulatory blood pressure in patients with active rheumatoid arthritis: results of the OSKIRA-ABPM (ambulatory blood pressure monitoring) randomized trial [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2014, 8(11): 780-790.
- [27] SOLOMON A, WOODIWISS AJ, ABDOL-CARRIM AT, et al. The carotid artery atherosclerosis burden and its relation to cardiovascular risk factors in black and white Africans with established rheumatoid arthritis: a cross-sectional study [J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(9): 1798-1806.
- [28] CORRALES A, DESSEIN PH, TSANG L, et al. Carotid artery plaque in women with rheumatoid arthritis and low estimated cardiovascular disease risk: a cross-sectional study [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2015, 17(1): 133.
- [29] ARTS EE, POPA C, DEN BROEDER AA, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(4): 668-674.
- [30] CORRALES A, GONZALEZ-JUANATEY C, PEIRO ME, et al. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(4): 722-727.
- [31] NURMOHAMED M. SP0033 EULAR recommendation update on cardiovascular disease in RA [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74: 9.
- [32] PERK J, DE BACKER G, GOHLKE H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(13): 1635-1701.