

类风湿关节炎合并心血管疾病的研究进展

张静,董晓蕾,蔡辉

(中国人民解放军南京军区南京总医院中西医结合科,江苏 南京 210002)

摘要: 类风湿关节炎(RA)患者心血管疾病(CVD)的风险高于年龄和性别相匹配的一般人群的1.5~2.0倍。因全身慢性炎症导致的心血管风险增高是RA的特征之一。RA最优化心血管风险管理的挑战包括改进预测心血管风险的方法和确定目标危险因素以减少心血管风险。从RA研究中吸取经验教训,对于一般人群同样收益,因为炎症在动脉粥样硬化的发病机制中有着重要作用。

关键词: 心血管疾病;类风湿关节炎;炎症;血脂;脂蛋白

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.01.002

Research progress on the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis

ZHANG Jing, DONG Xiaolei, CAI Hui

(Department of Integrated TCM & Western Medicine, Chinese People's Liberation Army Nanjing General Hospital, Nanjing, Jiangsu 210002, China)

Abstract: The risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis is 1.5-fold and 2.0-fold higher than the age- and sex-matched general population. This excess risk is attributed to the systemic chronic inflammation which is a hallmark of RA. Challenges to optimizing CV risk management in RA include the need for improved methods to predict CV risk, and defining the target risk factors to reduce CV risk. Lessons learned from RA studies can also inform CV risk prevention in the general population, where inflammation also plays an important role in the pathogenesis of atherosclerosis.

Keywords: cardiovascular disease; rheumatoid arthritis; inflammation; lipids; lipoproteins

1858年Landré-Beauvais博士描述了典型的类风湿关节炎(RA)表现:“JS是一名34岁女性,主要表现为指间关节、腕关节及膝关节疼痛,首发症状包括疼痛、红肿及活动不利”,RA这一病名首次被提出并独立存在^[1]。荟萃研究表明,与一般人群相比,RA患者心血管疾病(CVD)和心肌梗死发病率均明显升高,而RA炎症被认为是导致RA心血管风险高出普通人的主要原因^[2-3]。随着人们对RA合并CVD认识的提高,其越来越受到重视。本文对RA合并CVD的风险评估、与炎症的关系和风险管理等方面进行综述。

1 RA合并CVD风险评估

一般人群心血管疾病可通过可靠的筛查和干预手段预防或减少疾病风险^[4],而RA患者利用类似的方法,心血管风险仍然过高。为了改善RA中心血管的预后,需要更多的去探究和确定RA患者特异性的心血管危险因素。心血管炎症降低试验(CIRT)^[5]

将无炎症疾病的高心梗风险的RA患者随机分配到一线甲氨蝶呤(MTX)治疗组或安慰剂组。研究论证了使用MTX可减少RA患者炎症及心血管风险^[6]。

了解RA心血管风险主要挑战之一是精确界定高危人群。炎症是导致RA心血管风险增高的主要原因,然而目前缺乏RA心血管风险精细管理的措施及危险分层。Framingham风险评分(FRS)^[7]和SCORE评分^[8]均低估RA的心血管风险^[9]。2013ACC/AHA心血管风险评估指南^[10]应用于RA人群时,也观察到类似的结果^[11]。雷诺兹风险评分(RRS),其中包括炎症标记物、超敏C反应蛋白(hs-CRP),结果与FRS相似,同样也低估了RA心血管风险^[9]。可能是因为RRS采用的hs-CRP中位数为 $2.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ (IQR: $0.8 \sim 4.3 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)。而典型的RA人群,hs-CRP的中位数为 $9.7 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ (SD = 0.66)^[12],明显高于普通人群的中位值 $1.66 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ (SD = 0.08)^[13]。QRISK2是英国用于评估心血管风险的工具,其将RA作为独立的危险因素,但有研究发现其高估了心血管风险^[14]。欧洲抗风湿病联盟(EULAR)推荐对于那些具有特异性危险因素

的 RA 患者,如类风湿因子(RF)或病程 > 10 年,建议使用 FRS 或者 SCORE $\times 1.5$ ^[15]。这一方法只是专家的意见,缺乏支持证据。

此外,已有研究使用颈动脉内膜中层厚度(CIMT)作为潜在的工具去更好的确定高心血管风险的 RA 患者。一组荟萃分析显示,与对照组相比,RA 中 CIMT 增厚^[16],提示动脉粥样硬化负担较对照组加重。高水平的炎症同样与 CIMT 增厚相关^[17]。早期 RA 患者中基质金属蛋白酶(MMPs)高水平表达,有研究表明 MMPs 与血小板聚集及动脉粥样硬化相关,MMP-9 水平与外周动脉斑块稳定性及 CIMT 呈正相关^[18-19]。然而,目前仅有一组研究论证了 CIMT 与 RA 未来心血管事件之间相关联^[20]。因此需大型的前瞻性研究去探讨 CIMT 与临床相关因素对评价心血管风险的有效性。至今仍未出现被广泛接受的 RA 心血管风险分层方法。依靠传统危险因素去评估心血管风险大部分均低估风险。因此下一步重要的目标是开发和验证专为 RA 患者的心血管风险评分,其中包括更多的临床因素或其他生物学标记物。

在一般人群中,FRS 在临床应用中已降低心血管死亡达 50%^[21]。FRS 是有效的,不仅是因为它确定了高风险患者,而且它还确定了风险因素。目前正在开发一种针对 RA 类似的工具,它是建立在 FRS 风险因素基础上的^[22]。目前为止,仅有一项已发表的关于 RA 人群心血管风险评分的研究^[23]。虽然这一风险评分仍需外部验证,但是它为临床心血管风险预测工具提供了潜在的起点。在这项研究中,基准模型包括年龄、性别、糖尿病、高脂血症、高血压及吸烟。通过是否提高预测心血管事件的精准性来验证 RA 临床因素的价值。最终公布的模型包括传统危险因素加上以下 RA 临床因素:RA 疾病活动指数(CDAI),功能状态,应用糖皮质激素和 RA 病程。相对于 RA 的特异性因素,CDAI、功能状态和使用糖皮质激素是可改变的危险因素。事实上,CDAI 为预测未来心血管风险提出了一个关于 RA 目标治疗的重要问题:CDAI 降低是否可减少心血管风险。2012 美国风湿病学会(ACR)和 2013 EULAR 治疗指南关于 RA 治疗提出,治疗的目标是降低疾病的活动度(LDA)或缓解疾病活动。这个目标是基于多项研究表明 LDA 或缓解疾病活动可延缓或阻止关节破坏的进程^[24]。基于相关数据,低病情活动度与减少心血管风险之间存在着线性关系,对于 RA 患者病情缓解更严格的目标不仅仅是减轻关节损害,还要减少其心血管风险^[25-26]。Tar-

get Trial 是一组多中心随机对照研究^[27],研究表明严格控制病情活动可降低 RA 心血管事件风险,这一结果可能会导致 RA 的治疗朝着更严格控制炎症的方向进行。

2 炎症及心血管风险增高的关系

有研究表明 RA 患者心肌梗死发病率与血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平呈负相关,与血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平无关^[28]。而一项代表性的研究表明,与年龄、性别相匹配的一般人群对比,RA 患者的总胆固醇(TC)和 LDL-C 水平较低^[29]。与这些数据相反的是 RA 患者的心血管风险却是增高的。此外,来源于 RA 治疗的研究表明,改善病情类抗风湿药物(DMARDs)特别是生物制剂可有效缓解疾病,与血脂改变相关。多项研究表明,MTX 可改善脂质谱,使 RA 患者 LDL、TC、LDL/HDL 及三酰甘油(TG)水平明显降低^[30]。Ronda 等^[31]研究证实 MTX 可提高人类 THP-1 源性巨噬细胞的 TC 外流率,并推测 MTX 能够提高盒转运体 A1(ABCA1)及清道夫受体 B 型 I(SR-BI)诱导 TC 外流,进而减轻粥样斑块 TC 负荷。在一组随机对照试验中,分别于使用肿瘤坏死因子抑制剂(TN-Fi)前后采取样品测量常规血脂,结果显示在使用了 TN-Fi 后 TC 和 LDL-C 水平明显增加^[30]。其他生物制剂观察及回顾性研究发现,托珠单抗^[32-33]和托法替尼^[34]有着类似的趋势,他们均使 TC 和 LDL-C 水平增加,而 HDL-C 变化无明显规律。近期关于有心血管疾病风险的一般人群是否可以从托珠单抗获益的临床试验正在进行^[35]。而一组探讨炎症与血脂之间的关系的研究表明,RA 患者连续两年 hs-CRP 减少 $\geq 10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,其 LDL-C 水平增加 7.2%,TC 和 HDL-C 水平无明显变化^[36]。这些数据表明当患者处于低的疾病活动度或缓解期时,测量常规血脂评估心血管风险是必要的。也有新的证据表明,炎症可能会改变血脂外的传统的危险因素^[17]。

除了考虑单独测量常规血脂,直接测量脂蛋白性质,比如脂蛋白的组成和功能,可能会提高一般人群的心血管风险评估。现有的研究表明某些先进的脂蛋白试验,比如 HDL-C 外流率,相较于常规血脂水平,可能与 RA 心血管风险更为一致相关;炎症减少可使 HDL-C 外流率提高^[36-37]。在全面风险评估的背景下,这些措施是否能够超越测量常规血脂提高 RA 患者心血管风险评估,仍拭目以待。

炎症在 RA 及一般人群动脉粥样硬化的发病机制中均起着核心作用^[38]。动脉粥样硬化已经被公认为是一种慢性炎症性疾病。而 RA 本身也是一种

慢性炎症性疾病,炎症细胞因子大量合成,如白细胞介素-1、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 、细胞间黏附分子-1等,均可促进动脉粥样硬化的发生发展^[39]。在动脉粥样硬化进展中RA伴随的全身炎症反应具有重要作用,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,进而促进粥样硬化斑块进展^[40]。

炎症与亚临床心肌损害同样相关。在无心血管疾病病史的RA患者中,与低水平的hs-CRP及低疾病活动度的患者相比,高水平的hs-CRP和高疾病活动度的患者其高敏肌钙蛋白(hs-CTn)水平明显较高^[41],提示炎症与亚临床心肌损害相关。总之,有证据表明联系炎症和RA心血管疾病的潜在机制可能与动脉粥样硬化及内皮功能障碍有关。

3 RA心血管风险管理

尽管人类对类风湿关节炎心血管风险的认识提高,但是管理心血管风险的最佳方法目前仍未确定^[42]。英国一组大型随机对照试验(TRACE-RA),将2 986例患者随机分为阿托伐他汀40 mg 1次/天组或安慰剂组^[43],他们发现使用他汀类药物可降低心血管风险,但无明显的统计学意义。另外发现可通过积极使用DMARD药物严格控制炎症来减少心血管风险^[44]。炎症减少是否可以降低心血管风险正是目前TARGET研究的调查目标^[27]。

RA患者的心血管管理目前仍是依据一般人群指南和专家意见^[10,42,45],处于低疾病活动期或缓解期的RA患者,需进行脂质监测。而患者在疾病活动时进行脂质监测,需要在RA病情缓解时再次复查脂质水平。比如托珠单抗的商家建议使用托珠单抗4~8周检查TC,随后每24周复查。托法替尼,一种JAK激酶抑制剂,建议开始使用后的4~8周检查常规血脂,LDL-C水平需要在6周内检查。他汀类药物是RA患者脂质管理的一线用药。

总之需要更多的研究去确定RA特异性危险因素。观察性研究表明在评估心血管风险时测量炎症的重要性。然而测量炎症的最佳方法目前仍然未知。而针对一般人群的风险评分,对RA患者而言并不精确。RA中炎症随着时间的推移和治疗及病情活动的变化而变化。因此需要考虑不同时期采取不同的方法去测量炎症。假设将炎症作为目标,第一步即减少炎症在心血管风险中的影响,其次要论证是否控制炎症优于其他措施可减少心血管风险。比如白细胞介素-6受体可能直接作用于冠状动脉疾病通路,但是否托珠单抗优于其他生物制剂更有效的降低心血管风险仍然未知。

未来研究的方向为炎症和其他传统CV危险因素之间的相互关系,而不仅仅是血脂。RA是人类炎症的模型。而与一般人群相比,RA炎症的水平被放大。更高水平的炎症作为放大镜,更有利于研究影响心血管疾病的炎症通路和机制。正如正在进行的CIRT研究所强调的,我们通过对RA患者的学习可使每一位普通大众获益。

参考文献

- [1] LANDRÉ-BEAUVAIS AJ. The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text of the doctoral dissertation presented in 1800[J]. Joint Bone Spine, 2001, 68(2): 130-143.
- [2] AVINA-ZUBIETA JA, THOMAS J, SADATSAFAVI M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(9): 1524-1529.
- [3] MACKEY RH, KULLER LH, DEANE KD, et al. Rheumatoid arthritis, anti-cyclic citrullinated peptide positivity, and cardiovascular disease risk in the women's health initiative[J]. Arthritis & Rheumatology, 2015, 67(9): 2311-2322.
- [4] AN J, CHEETHAM TC, REYNOLDS K, et al. Traditional cardiovascular disease risk factor management in rheumatoid arthritis compared to matched nonrheumatoid arthritis in a US managed care setting[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2016, 68(5): 629-637.
- [5] EVERETT BM, PRADHAN AD, SOLOMON DH, et al. Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis[J]. Am Heart J, 2013, 166(2): 199-207.
- [6] MICHA R, IMAMURA F, WYLER VON BALLMOOS M, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease[J]. Am J Cardiol, 2011, 108(9): 1362-1370.
- [7] D'AGOSTINO RB, VASAN RS, PENCINA MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham heart study[J]. Circulation, 2008, 117(6): 743-753.
- [8] CONROY R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project[J]. European Heart Journal, 2003, 24(11): 987-1003.
- [9] CROWSON CS, MATTESON EL, ROGER VL, et al. Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis[J]. Am J Cardiol, 2012, 110(3): 420-424.
- [10] COMMITTEE AG. Reply: 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2014, 63(25): 2886.
- [11] KAWAI VK, CHUNG CP, SOLUS JF, et al. Brief report: The Ability of the 2013 American college of cardiology/American heart association cardiovascular risk score to identify rheumatoid arthritis patients with high coronary artery calcification scores[J]. Arthritis & Rheumatology, 2015, 67(2): 381-385.
- [12] IANNACCONE CK, LEE YC, CUI J, et al. Using genetic and clinical data to understand response to disease-modifying anti-rheumatic drug therapy: data from the Brigham and Women's Hospital

- Rheumatoid Arthritis Sequential Study [J]. *Rheumatology* (Oxford), 2011, 50(1): 40-46.
- [13] ONG KL, ALLISON MA, CHEUNG BM, et al. Trends in C-reactive protein levels in US adults from 1999 to 2010 [J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 177(12): 1430-1442.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] VAN SIJL AM, PETERS MJ, KNOL DK, et al. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects; a meta-analysis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2011, 40(5): 389-397.
- [17] DEL RINCON I, POLAK JF, O'LEARY DH, et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(6): 1118-1123.
- [18] MA Y, YABLUCHANSKIY A, HALL ME, et al. Using plasma matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 to predict future cardiovascular events in subjects with carotid atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 232(1): 231-233.
- [19] TAN C, LIU Y, LI W, et al. Associations of matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 concentrations with carotid atherosclerosis, based on measurements of plaque and intima-media thickness [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 232(1): 199-203.
- [20] GONZALEZ-JUANATEY C, LLORCA J, MARTIN J, et al. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2009, 38(5): 366-371.
- [21] BITTON A, GAZIANO TA. The Framingham Heart Study's impact on global risk assessment [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010, 53(1): 68-78.
- [22] ARTS E. OP0164 A transatlantic cardiovascular risk calculator for rheumatoid arthritis (ATACC-RA): Table 1 [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(2): 123.
- [23] SOLOMON DH, GREENBERG J, CURTIS JR, et al. Derivation and internal validation of an expanded cardiovascular risk prediction score for rheumatoid arthritis: a consortium of rheumatology researchers of north america registry study [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2015, 67(8): 1995-2003.
- [24] GOEKOOP-UITERMAN YP, DE VRIES-BOUWSTRA JK, ALLAART CF, et al. Patient preferences for treatment: report from a randomised comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (Best trial) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(9): 1227-1232.
- [25] GILES JT, POST WS, BLUMENTHAL RS, et al. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(11): 3216-3225.
- [26] DEL RINCÓN I, WILLIAMS K, STERN MP, et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(7): 1833-1840.
- [27] Treatments Against RA and Effects on FDG-PET/CT. Clin-icalTrials.gov [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02374021>, 2016.
- [28] NAVARRO-MILLÁN I, YANG S, DUVALL SL, et al. Association of hyperlipidaemia, inflammation and serological status and coronary heart disease among patients with rheumatoid arthritis: data from the National Veterans Health Administration [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(2): 341-347.
- [29] 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.
- [30] NAVARRO-MILLÁN I, CHARLES-SCHOEMAN C, YANG S, et al. Changes in lipoproteins associated with methotrexate therapy or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early rheumatoid arthritis trial [J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2013, 65(6): 1430-1438.
- [31] RONDA N, GRECO D, ADORNI MP, et al. Newly identified anti-atherosclerotic activity of methotrexate and adalimumab: complementary effects on lipoprotein function and macrophage cholesterol metabolism [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2015, 67(5): 1155-1164.
- [32] MCINNES IB, THOMPSON L, GILES JT, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(4): 694-702.
- [33] SINGH JA, BEG S, LOPEZ'OLIVO MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: A cochrane systematic review [J]. *The Journal of Rheumatology*, 2010, 38(1): 10-20.
- [34] KREMER JM, BLOOM BJ, BREEDVELD FC, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(7): 1895-1905.
- [35] KLEVELAND O, KUNSZT G, BRATLIE M, et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(30): 2406-2413.
- [36] LIAO KP, PLAYFORD MP, FRITS M, et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis [J]. *Journal of the American Heart Association*, 2015, 4(2): e001588.
- [37] CHARLES-SCHOEMAN C, LEE YY, GRIJALVA V, et al. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(7): 1157-1162.
- [38] LIBBY P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis [J]. *Am J Med*, 2008, 121(10 Suppl 1): S21-S31.
- [39] CAVAGNA L, BOFFINI N, CAGNOTTO G, et al. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis: more than a simple association [J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 147354.