

• 综 述 •

类风湿关节炎并发心血管疾病研究进展

华心瑀¹综述,荣晓凤^{2△}审校

(1. 重庆医科大学第一临床学院,重庆 400016;2. 重庆医科大学附属第一医院,重庆 400016)

[摘要] 类风湿关节炎(RA)是一种自身免疫性疾病,其特点是在全身多个关节发生炎症反应。RA 患者患心血管疾病(CVD)风险显著高于一般人群,也是 CVD 成为 RA 患者死亡的一个重要原因。该综述旨在综合分析 RA 并发 CVD 的最新研究进展,以提升 RA 并发 CVD 的预防、诊断和治疗策略,从而改善 RA 患者的生存质量。

[关键词] 类风湿关节炎; 心血管疾病; 并发症; 风险评估与管理; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.18.031 **中图法分类号:**R593.2;R714.252

文章编号:1009-5519(2024)18-3217-04

文献标识码:A

Research progress in rheumatoid arthritis complicated with cardiovascular disease

HUA Xinyu¹, RONG Xiaofeng^{2△}

(1. The First Clinical College, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2. The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease characterized by inflammatory reactions in multiple joints throughout the body. Patients with RA have a significantly higher risk of developing cardiovascular disease (CVD) than the general population, making CVD an important cause of mortality among RA patients. This review aims to comprehensively analyze the latest research progress in RA complicated with CVD, in order to improve the prevention, diagnosis, and treatment strategies for this comorbidity and ultimately enhance the quality of life for RA patients.

[Key words] Rheumatoid arthritis; Cardiovascular disease; Complication; Risk assessment and management; Review

类风湿关节炎(RA)是一种典型的慢性炎症性疾病,其特征性病理改变主要体现在患者体内滑膜的炎症性增生和血管翳的形成。这些炎症过程在心血管疾病(CVD)的发展中扮演着关键角色。与健康人群相比,RA 患者出现动脉粥样硬化(AS)及其他心血管问题的风险高出 2 倍^[1]。近年来,新型抗风湿药物的研发能更有效地控制炎症,从而有望降低 RA 患者并发 CVD 的风险。在过去的 10 年中,针对 RA 的系统研究取得了显著进展,这些研究成果不仅有助于改进 RA 患者独特病情的治疗策略,而且对提高 RA 患者的健康管理表现与 CVD 预防具有重要意义。但以上研究成果还缺乏系统的总结梳理和对比分析,对于医疗工作者来说阅读这些文献较为吃力。因此,本文旨在总结 RA 患者并发 CVD 的最新研究进展,以期为 RA 患者提供更为全面的健康管理服务,同时也便于医疗工作者对现有研究有一个更直观的了解。

1 流行病学研究

与健康人群相比,RA 患者并发 CVD 的发生率与

死亡率显著增加,增加幅度接近 50%,这与糖尿病患者所面临的并发 CVD 风险相似^[2]。早期 RA 患者出现缺血性心脏病的风险显著增加,这种风险甚至可能在疾病的亚临床阶段就已经存在^[3]。这一现象可能与 RA 活动期产生的大量炎症细胞因子,如白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等有关。TNF- α 、IL-1 和 IL-6 是推动 RA 发病机制的关键炎症介质,RA 患者体内的这种病理环境直接加速了其 AS 和 CVD 的进展^[4]。

2 RA 病理生理学及其与 CVD 的相关性

2.1 炎症及内皮功能障碍 RA 是一种免疫介导的炎症性疾病,这种慢性炎症可能导致患者血管内皮细胞的激活和功能障碍,从而导致心血管病变的发展。RA 患者并发 CVD 的风险与多种炎症标志物的表达升高紧密相关,这些标志物包括抗环瓜氨酸肽抗体(anti-CCP)、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)和类风湿因子(RF)等。在 RA 活动期或病情较严重时,患者发生 CVD 的危险性显著增加,据报道,超过

一半的 RA 患者的 CRP 水平超过 3 mg/L, 而 CRP 与 CVD 之间呈明显的正相关^[5]。RA 患者促炎细胞因子(如 TNF- α 和 IL-6)在 RA 的滑膜组织和循环免疫细胞中释放, 直接影响全身炎症和 CVD 的发生。高水平的 IL-6 与急性冠脉综合征(ACS)患者的不良预后密切相关, 而 TNF- α 在充血性心力衰竭(CHF)的发病机制中扮演着关键角色, 它们共同导致心脏结构的改变和外周血管的病变。这些炎症介质在信号传导途径中相互交织, 并成为针对风湿性疾病治疗药物的主要靶标。内皮细胞在调节血管的舒缩功能中起着至关重要的作用, 而内皮功能障碍可能导致血管的僵硬和狭窄, 进而促进 AS 的发展。RA 导致的心血管损害首先表现为内皮功能障碍, 随后发展为 AS 的病理损害, 主要涉及冠状动脉疾病, 如心肌梗死(MI)和心力衰竭(HF)等, 同时也可能引起外周动脉疾病^[6]。因此, 对于 RA 患者而言, 监测这些炎症标志物的水平对于评估心血管疾病风险和管理至关重要。通过早期及时控制 RA 患者的炎症水平, 可以有效降低 RA 患者心血管并发症的风险, 从而改善患者的整体治疗情况和预后。

2.2 凝血功能异常及脂质紊乱 D-二聚体作为一种生物标志物, 其是在纤溶过程中特有的产物, 主要用于评估患者体内凝血和纤溶活性水平。在血栓形成和继发性纤溶亢进时, RA 患者体内 D-二聚体水平会明显升高, 因此其被认为是早期判断凝血功能紊乱的一个重要指标^[7]。RA 同样会并发血管炎, 导致血浆 D-二聚体水平升高, 进一步使得内皮细胞损伤。为了修复这一损伤, 血小板聚集增加并被激活, 凝血和纤溶系统参与其中, 这便导致患者体内 AS 的发生, 进而增加了 CVD 的发病风险。有 RA 相关研究经 logistic 回归分析发现, 动态监测 RA 患者血浆 D-二聚体水平对于早期评估 RA 疾病的病情活动度及防治 RA 并发 AS 导致的 CVD 具有重要意义^[8]。此外, 在高疾病活动度的 RA 患者中常存在血脂异常, 通常表现为低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低^[9]。这一现象的潜在机制通常被认为与由炎症引起的脂质代谢增加有关。RA 患者的 CVD 风险增加似乎与胆固醇水平的降低相矛盾, 这种现象也被称为“脂质悖论”^[10]。这个问题可通过以下解释来便于理解: LDL 水平与炎症状态相关联, 而炎症与 CVD 的发生有着独立的联系。因此, 相比于单纯的胆固醇水平, 脂蛋白水平在预测心血管风险方面提供了更强的解释力。在高活动度的 RA 中, 炎症降低了 HDL-C 的胆固醇外排能力, 这被视为发生 CVD 的独立危险因素^[11]。此外, 脂蛋白(a)(Lpa)是一种促炎和致 AS 的 LDL 样颗粒, 在 RA 活动期时也表现出较高水平, 进一步增加了 CVD 风险^[12]。一项

研究证实, RA 患者的炎症程度与血脂 Lpa 和动脉硬化指数(AIP)呈正相关, 尤其在活动期, RA 可增加 CVD 风险^[13], 这些研究结果进一步验证了 RA 与 CVD 的相关性。以上结论强调了在 RA 患者病情诊断和治疗策略中对 D-二聚体、血脂异常和炎症标志物进行综合评估的重要性, 以便更好地管理和降低 CVD 的风险。

2.3 传统心血管危险因素 RA 患者不仅面临着由疾病本身引起的炎症和代谢异常, 还常伴随着传统的心血管危险因素, 这些因素共同增加了 CVD 的风险。一项前瞻性研究证实, 高血压、吸烟、肥胖、2 型糖尿病及高胆固醇血症均可增加 CVD 的风险, 而在 RA 患者中, 这些危险因素可能因炎症状态而进一步加重^[14]。根据一项基于真实世界数据的研究, 很大一部分新确诊的 RA 患者已经患有高血压、血脂异常或两者并存; 相较于女性患者, 高血压、吸烟、肥胖等危险因素在男性患者中更为常见, 这使得男性 RA 患者的 CVD 风险更为明显^[15]。同样表明在 RA 患者中, 性别因素也是一个需要着重考虑的重点问题, 性别差异会显著影响 CVD 的风险和预后。此外, RA 与其他慢性炎症性疾病相似, 可能表现出代谢异常的问题。RA 患者有更高比例的代谢综合征, 这是一种包括胰岛素抵抗、向心性肥胖、血脂异常、高血压及葡萄糖耐受不良等在内的多种代谢异常的集合。这进一步突显出 RA 与 CVD 之间复杂的相互联系, 涉及多种因素的交互作用, 且其影响不仅限于单一途径。

3 药物应用

治疗 RA 的药物可能会对心血管系统产生矛盾的影响, 使用药物治疗可以降低疾病活动度和不良的 CVD 结局, 但某些药物会增加患 CVD 的风险。以下是几类常见的 RA 治疗药物。

3.1 非甾体抗炎药物(NSAIDs) NSAIDs 是临床上常用的药物, 用于缓解疼痛、减少炎症和退热等。越来越多的证据表明, 长期使用 NSAIDs 存在潜在的促发 CVD 风险。一项对 7 种 NSAIDs 进行的回顾性队列研究发现, 依托考昔的 CVD 风险最低, 而其余 6 种 NSAIDs 的 CVD 风险相似^[16]。近年来, 新的环氧化酶(COX)理论指出, 炎症主要影响诱导型 COX-2, 因此多种 COX-2 抑制剂成为处方 NSAIDs 的常用选择。COX-2 抑制剂可显著降低传统 NSAIDs 引起的胃肠道反应, 例如塞来昔布、美洛昔康等。然而, 有研究发现, NSAIDs 治疗与治疗开始时的死亡风险显著增加, 这一风险在整个治疗过程中持续存在^[16]。抑制 COX-2 会减弱前列环素对血管和抗血小板的作用, 同时抑制前列环素的生成, 从而导致血压升高, 加速 AS 斑块的破裂和血栓形成^[17]。考虑到 NSAIDs 可能对 CVD 预后产生不利影响, 使用时需注意其多

样性, COX-1、COX-2 抑制的不平衡性, 以及对于有 CVD 和胃肠道风险因素患者的抑制程度、剂量和疗程。因此, NSAIDs 的应用应根据患者的具体状况个体化, 力求在尽可能短的时间内以最低有效剂量进行治疗, 同时平衡疼痛缓解和减少 CVD 及胃肠道风险。医生应与患者充分沟通, 讨论治疗方案的利弊, 并在治疗过程中保持警惕, 以便及时发现并处理可能出现的问题。

3.2 改善病情抗风湿药物(DMARDs) RA 的长期治疗主要依赖于改善病情的 DMARDs。其中, 氨甲蝶呤(MTX)是最常用的 DMARDs 之一, 通过抑制关键酶的活性、抑制血管紧张素积累腺苷、叶酸拮抗作用、改变细胞因子谱等机制来提高抗炎能力, 从而降低 RA 患者 CVD 风险^[18]。最近的一项荟萃分析研究发现, 使用 MTX 治疗可显著降低 RA 患者的总体死亡率, 尤其是对于 RA 并发 CVD 和 RA 并发间质性肺病相关的死亡率下降更为显著^[19]。生物 DMARDs 治疗并不会增加患者的 CVD 风险, 实际上, 采用抗 TNF- α 治疗的 RA 患者与接受传统 DMARDs 的患者相比, 呈现出更低的死亡率。然而, 这些研究并未明确分析死亡率的下降是否归因于 CVD 发生率的降低^[20]。值得注意的是, 由于大多数患者根据医保政策使用 TNF 抑制剂治疗, 无法根据特定的生物 DMARDs 来准确评估 CVD 的风险, 这在研究中存在一定的局限。对于其他生物 DMARDs 在 CVD 预防方面的确切作用, 仍需要更多的研究来明确其效果和安全性。

3.3 糖皮质激素(GCs) GCs 是一种强效的抗炎药物和免疫抑制剂, 常用于短期内控制 RA 的疾病活动度。特别是在患者出现急性炎症反应或症状急性加重时, GCs 能够迅速减轻炎症和疼痛, 从而降低患者的病痛情况。然而, 长期或高剂量使用 GCs 可能会引发一系列代谢紊乱, 其中包括血糖升高、血脂异常、高血压、骨质疏松和体重增加等。这些代谢紊乱情况是引发 CVD 的重要危险因素, 因此过度使用 GCs 可能会促使 CVD 的发生和恶化。因此, 现有的 RA 治疗指南均一致推荐在治疗 RA 时采用小剂量的 GCs, 并尽早采用联合药物治疗的策略, 最大限度地降低这些不良心血管事件的发生率。医疗工作者和患者需要共同努力, 通过密切监测并及时调整治疗方案, 在合理治疗患者病痛的同时避免 CVD 的出现。

4 肠道菌群作用机制

近期的研究越来越多地探索肠道菌群在 RA 病理机制中的重要性。肠道与关节之间的相互作用同样构成了 RA 发病机制的一个重要方面。有研究表明, 肠道菌群的失衡可能与 RA 的发病有关^[21], 这一发现为 RA 的治疗提供了新的思路。同样, 肠道菌群

还可以通过影响肠道黏膜通透性、调节脂质代谢及引发慢性炎症反应等复杂机制, 影响其他器官, 从而对 CVD 的发生产生影响^[22]。这一发现为 CVD 的预防和治疗提供了新的视角。

目前, 关于 RA 患者肠道微生态的研究主要以观察性研究为主, 尚鲜见前瞻性队列研究文章发表。尽管如此, 肠道菌群作用领域的潜在机制已经引起了医学界广泛的关注。未来, 通过调节肠道菌群来预防和治疗 RA 及 CVD 可能会成为重要的治疗策略之一。例如, 通过使用益生菌、益生元或粪便微生物移植等方法来调节肠道菌群, 可能会帮助恢复肠道的健康状态, 从而改善 RA 和 CVD 患者的症状和预后。

5 RA 患者 CVD 风险评估和管理

在了解 RA 并发 CVD 的相关机制及其与传统 CVD 危险因素的相互作用方面取得了进展, 但是关于 RA 的分类、预防和治疗仍然存在许多不确定性。要降低 CVD 的发病率, 需要采用一种综合方法, 其中包括适当管理已知的危险因素。目前广泛使用的 CVD 评估算法, 如 SCORE、Framingham 评分和 QRISK2 等, 几乎都存在低估或高估 RA 患者 CVD 风险的问题^[23]。因为这些算法往往没有考虑到 RA 患者的特定风险因素, 如持续的炎症状态和代谢异常。为了更准确地评估和管理 RA 患者的 CVD 风险, 2023 年更新的 RA 指南建议, 在疾病活动度较低时, 至少每 5 年对 RA 患者进行 1 次 CVD 风险评估^[24]。然而, GHOSH-SWABY 等^[25]综述表明, 大多数 RA 患者并不清晰潜在的 CVD 风险。只有具有 CVD 家族史或正在接受降压或降脂药物治疗的患者才能明显感知到高风险, 因此风险意识的提高需要定期的医疗咨询^[26]。为了有效管理 RA 患者的 CVD 风险和疾病, 有必要进行常规的风险筛查(如吸烟习惯、糖尿病、高血压治疗、使用激素疗程等), 加强对患者的宣传教育, 帮助患者改变不良生活习惯, 并鼓励风湿免疫科医生与心内科医生之间的密切合作。这些综合措施可以更好地预防和管理 RA 患者的 CVD 风险。

6 小 结

RA 患者面临较高的 CVD 风险, 这一风险的来源主要受到炎症状态、血脂异常、D-二聚体水平升高及治疗方案等多种因素的影响。DMARDs 如氨甲蝶呤, 已经在研究中被证实可以降低 RA 患者的 CVD 风险, 这可能与药物的抗炎特性及对疾病活动的控制有关。然而, 对于生物制剂的应用, 则需要更加谨慎的评估, 以平衡其潜在的利益和风险。此外, 肠道微生物在 RA 及 CVD 的发病机制中扮演着重要角色, 肠道微生物群的失衡可能导致炎症状态的加剧, 从而增加 CVD 的风险。因此, 未来的研究应该更多地关

注如何通过调节肠道微生态来改善 RA 患者并发 CVD 的预后。为了精确评估和管理 RA 患者的 CVD 风险,建议实施规范的随访、定期筛查、健康教育,以及跨学科合作,尤其是风湿免疫科与心内科医生间的协作。早期及时控制 RA 疾病活动度,强化 RA 危险因素的管理,对于降低 RA 患者的 CVD 风险、提升其生活质量至关重要。通过这样的综合管理策略,可以为 RA 患者提供更好的健康保障,并降低由 CVD 引起的并发症发生率和死亡率。

参考文献

- [1] JOHRI N, VARSHNEY S, GANDHA S, et al. Association of cardiovascular risks in rheumatoid arthritis patients: Management, treatment and future perspectives [J]. *Health Sci Rev*, 2023, 8: 100108.
- [2] SINGH T, LAXMIRAJ B, CHUKKA R C H, et al. Cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review [J]. *Cureus*, 2024, 16(4): e58409.
- [3] SOLOMON D H, KARLSON E W, RIMM E B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis [J]. *Circulation*, 2003, 107(9): 1303-1307.
- [4] OLSEN M B, GREGERSEN I, SANDANGER Ø, et al. Targeting the inflammasome in cardiovascular disease [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2021, 7(1): 84-98.
- [5] WEBER C, NOELS H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options [J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1410-1422.
- [6] KALETA K, KRUPA J, SUCHY W, et al. Endothelial dysfunction and risk factors for atherosclerosis in psoriatic arthritis: Overview and comparison with rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol Int*, 2024, 44(9): 1587-1606.
- [7] 李灿梅, 吴振阳. D-二聚体, 肌钙蛋白 I 在急性心肌梗死与主动脉夹层早期鉴别中的诊断价值 [J]. *吉林医学*, 2024, 45(5): 1091-1093.
- [8] 吕婷婷, 李羽, 殷振杰, 等. 类风湿关节炎并发心血管损害的临床特点与相关因素 [J]. *心脏杂志*, 2016, 28(4): 447-449.
- [9] 焦薇, 虞春晓, 陈惠媛, 等. 类风湿性关节炎患者血脂和炎性指标的关系 [J]. *实用临床医学*, 2023, 24(2): 1-5.
- [10] YAN J H, YANG S S, HAN L, et al. Dyslipidemia in rheumatoid arthritis: The possible mechanisms [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1254753.
- [11] LIAO K P, PLAYFORD M P, FRITS M, et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(2): e001588.
- [12] REYES-SOFFER G, WESTERTERP M. Beyond Lipoprotein (a) plasma measurements: Lipoprotein(a) and inflammation [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 169: 105689.
- [13] 朱蓉, 朱惠, 贾雪芹, 等. 活动期与非活动期类风湿关节炎患者血脂变化及心血管风险分析 [J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2015, 41(2): 61-67.
- [14] FOMICHEVA O A, POPKOVA T V, KROUGLY L B, et al. Factors of progression and occurrence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. *Kardiologiia*, 2021, 61(1): 12-21.
- [15] Raadsen R, Hansildaar R, van Kuijk A W R, et al. Male rheumatoid arthritis patients at substantially higher risk for cardiovascular mortality in comparison to women [J]. *Seminars Arthritis Rheumatism*, 2023, 62: 152233.
- [16] WAN E Y F, YU E Y T, CHAN L D, et al. Comparative risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cardiovascular diseases: A population-based cohort study [J]. *J Clin Pharmacol*, 2023, 63(1): 126-134.
- [17] POZNYAK A V, BHARADWAJ D, PRASAD G, et al. Renin-Angiotensin system in pathogenesis of atherosclerosis and treatment of CVD [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6702.
- [18] LI Z L, LIN C, CAI X L, et al. Anti-inflammatory therapies were associated with reduced risk of myocardial infarction in patients with established cardiovascular disease or high cardiovascular risks: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Atherosclerosis*, 2023, 379: 117181.
- [19] XU J B, XIAO L B, ZHU J, et al. Methotrexate use reduces mortality risk in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2022, 55: 152031.