

## 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎 的心血管病变的研究进展\*

詹雅萍<sup>1</sup> 黄琴<sup>1</sup> 任昊<sup>1△</sup> 杨敏<sup>1</sup>

**【摘要】** 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎(AAV)是一种系统性小血管炎,它可引起多器官损害(如急性肾衰和肺出血),其病死率较高。然而,AAV的心血管受累较少见,其主要表现为血管狭窄、动脉瘤、主动脉夹层、主动脉破裂、主动脉反流等损害。在其3种临床分型中,嗜酸性肉芽肿性血管炎的心脏损害最为常见,而在显微镜下多血管炎中心脏受累发生率最低。另外,血管炎的治疗过程(包括诱导期和维持期)中所用药物可能对患者在原发病基础上发生心血管病变产生影响。然而,对于AAV累及心血管的发病机制仍需进一步研究。

**【关键词】** 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎;心血管疾病;药物

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.09.022

**【中图分类号】** R364.5 **【文献标志码】** A

### Overview of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis

ZHAN Yaping HUANG Qin REN Hao YANG Min

(Department of Rheumatology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, 510515, China)

**Summary** Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis(AAV) is a systemic small-vessel vasculitis, which usually presents with multi-organ damage such as life-threatening kidney failure or pulmonary hemorrhage, causing a high mortality rate. However, cardiac involvement in AAV is rare and may present as arterial stenosis, aneurysmal disease, aortic dissection, aortic rupture, and aortic regurgitation. Of the three clinical types of AAV, cardiac involvement is the most common in eosinophilic granulomatosis (EGPA) while has been scarcely occurred in microscopic polyangiitis(MPA). Moreover, drugs used in the therapy of vasculitis including induction agents and maintenance agents may influence the risk of developing cardiovascular events in AAV patients. However, the pathogenesis of cardiac involvement in AAV requires further studies.

**Key words** anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; cardiovascular disease; drugs

抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关性血管炎(AAV)是一种自身免疫起源的小血管炎症,以血清中检测到ANCA为特征。ANCA是以中性粒细胞和单核细胞胞质成分为靶抗原的自身抗体,可以分为2种类型,胞质型ANCA(C-ANCA)和核周型ANCA(P-ANCA)。C-ANCA的靶抗原是蛋白酶3(PR3),P-ANCA的靶抗原是髓过氧化物酶(MPO)。ANCA与很多疾病相关,如结缔组织病、炎症性肠病、恶性肿瘤、药物相关性疾病等。2012年Chapel Hill研究将AAV分为3种类型:显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)、肉芽肿性血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA)和嗜酸性肉芽肿性血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)<sup>[1]</sup>。MPA主要表现为小血管的坏死性病变,可累及小动脉及中型动脉,常有肺毛细血管炎,无肉芽肿及嗜酸细胞增多症,ANCA类型常为P-/MPO-ANCA;GPA常累及上呼吸道

(鼻及副鼻窦)或肺部,组织活检病理可发现肉芽肿性病变,ANCA类型常为C-/PR3-ANCA;EGPA主要侵犯小动脉及微血管,临床常有哮喘及外周血嗜酸粒细胞增多,活检组织可见嗜酸性粒细胞浸润或大量嗜酸粒细胞组成的肉芽肿。AAV可以累及到机体各个系统,严重时可引起肾衰或肺出血等多器官衰竭,其5年病死率可达28%,严重威胁患者的生命<sup>[2]</sup>。虽然AAV造成心脏病变的比例相对肺及肾脏较少,但是一旦出现可以造成更加严重后果。

#### 1 AAV的心血管病变

##### 1.1 流行病学

AAV主要引起小血管病变<sup>[3]</sup>,常见的心脏病变包括心包炎、心肌炎、传导阻滞、缺血性心脏病以及瓣膜病;AAV对大血管受累的情况相对比较罕见,主要表现为血管狭窄、动脉瘤、主动脉夹层、主动脉破裂、主动脉反流。3种类型AAV的心脏病变发生率不尽相同,其中MPA的心脏受累发生率最低(7.7%~10.0%)<sup>[2,4]</sup>。有研究报道,心脏病变发生率相对较高的类型为EGPA(48%),GPA的心脏发病率波动较大(6%~86%),凡是具有心脏受累证据[心电图、超声心动图、心脏磁共振

\*基金项目:南方医科大学科研启动计划(No: PY2016N007);南方医院院长基金(No:2015C021)

<sup>1</sup>南方医科大学南方医院风湿免疫科(广州,510515)

<sup>△</sup>审校者

通信作者:任昊, E-mail: renhao67@aliyun.com

(CMR)、冠状动脉造影、心内膜心肌活检术]的AAV患者比心脏未受累患者病死率明显增高<sup>[5]</sup>。

## 1.2 发病机制

造成 AAV 心脏受损的机制目前尚未清楚。Wilde 等<sup>[6]</sup>认为, AAV 使内皮祖细胞分化过程受损,引起血管修复不完全,这可能是导致疾病复发以及增加心血管系统受损发病率的一个主要原因。EGPA 引起的心脏损伤普遍认为是嗜酸性红细胞组织浸润及细胞内酶释放损伤组织。其他治疗血管炎的药物(如长期服用糖皮质激素)间接增加动脉粥样硬化的形成而造成心脏病变<sup>[7]</sup>。

## 2 AAV 心脏损害的临床表现

### 2.1 MPA 的心脏损害

MPA 心脏损害的发生率在 3 种 AAV 中最低。Shuai 等<sup>[8]</sup>研究发现,约 1/5 患者可能出现心脏受累,包括心包积液、心肌受累、主动脉关闭不全、心律失常等;有研究显示 1/6 的 MPA 患者在病程期间出现心力衰竭(心衰),1/10 患者出现心包积液, Mavrogeni 的研究团队通过 CMR 发现 1/8 的 MPA 患者存在亚临床心脏损害情况;亦有报道称 MPA 可引起冠状动脉扩张性疾病及心肌梗死(心梗)。MPA 的心脏损害通常认为是 ANCA 直接累及心血管系统造成,也可能是累及肺和肾脏之后造成继发心脏损害,尚需更多大样本的前瞻性研究探讨 MPA 对心血管的致病作用。

### 2.2 GPA 的心脏损害

Hazebroek 等<sup>[5]</sup>研究发现约 61% 的 GPA 患者出现心脏受累情况。但是另一随访长达 8 年的研究发现,517 例 GPA 患者中产生心脏病变的仅 3.3%,表明心脏受累的罕见性<sup>[9]</sup>。尽管在临床上统计 GPA 心脏受损的发病率波动较大,但在尸检中发现 50% 的 GPA 存在冠状动脉血管炎,且血管处于急性缺血坏死与不断修复的不同阶段,这些患者绝大多数在生前未出现过心绞痛、心梗等临床症状<sup>[10]</sup>,其缺血发病机制与 GPA 的关系仍在不断研究中。医学新技术的发展大大提高了 GPA 患者心脏病变的诊出率, Jamka 等<sup>[11]</sup>利用二维斑点追踪超声心动图(2D-STE)检测 22 个临床上心脏功能正常的 GPA 患者,其中 73% 的患者出现心脏异常收缩,而传统的经胸壁超声心动图检测仅 32% 患者具有节段性室壁运动异常,2D-STE 结果异常患者较正常者疾病的严重度和损伤度更大。另有研究显示,11 例给予免疫抑制剂治疗 6 个月后仍未缓解但血管造影提示冠状动脉正常的 GPA 患者中,8 例 CMR 检查出现心包增厚或心包积液等心包受累情况,6 例患者提示有心肌炎。由此可见,能真实反映 GPA 患者的心脏受损情况的临床证据很少,但亚临床心脏受累情况可能十分普遍。

Lacoste 等<sup>[12]</sup>的统计分析发现 AAV 的心脏瓣

膜受累大部分见于 GPA,最常见的是主动脉关闭不全(12/20),其次是二尖瓣关闭不全(7/20)以及主动脉狭窄(1/20),其中 12 例的患者瓣膜病变因为病情严重在发病数月后即需行瓣膜置换术。尽管多数患者都是在发病初期即出现瓣膜受损症状(16/20),但仍有 20% 的患者在诊断 1 年以后才开始出现临床症状,且瓣膜受损一般是单独存在,提示即使 AAV 确诊时未发现心脏瓣膜病变,仍需提高警惕。Parry 等<sup>[13]</sup>描述了 AAV 对心内膜、心肌层及心外膜层的影响:当血管炎损害到心内膜及瓣膜时,可出现炎症、纤维素样坏死和二尖瓣、三尖瓣的肉芽肿形成;心肌层受累时还可以表现为血管周围炎症及坏死性小动脉炎;若累及到心外膜层,则可见肉芽肿性炎症病灶。ANCA 抗体的存在可能会引起心内膜炎的发生,这些患者的心内膜累及症状类似于感染性心内膜炎<sup>[14]</sup>,所以临床医师需要仔细鉴别 GPA 患者的心内膜病变是与原发病相关还是纯粹的感染性心内膜炎。Vincent 等<sup>[15]</sup>研究了 50 例感染性心内膜炎(IE)患者,发现其中 ANCA 阳性者比阴性者更易出现以下情况:从 IE 的发病到诊断时间更长、体重减轻、肾脏损害、低 CRP 值、低白蛋白、大动脉和二尖瓣受累、更长平均住院日及多瓣膜病变<sup>[15]</sup>。但也有研究发现,亚急性感染性心内膜炎可能引起的血清中 ANCA 抗体假阳性,产生类似 AAV 的临床表现,易被误诊为 AAV,若使用大剂量免疫抑制剂治疗,可导致感染灶的播散造成严重后果<sup>[16]</sup>。因此,对于 AAV 与感染性心内膜炎的相互作用及其鉴别诊断仍需更多研究。

### 2.3 EGPA 的心脏损害

EGPA 是 AAV 心脏损害最为常见的类型,约 50% 的儿童患者及大部分的成人 EGPA 患者存在心脏受累情况,表现为心包积液、心肌病、心内膜心肌纤维化、小血管病变引起的冠状动脉缺血(冠状动脉造影正常)、瓣膜缺损(二尖瓣为主)或传导系统受损而引起的心律失常<sup>[17]</sup>。其中,心包炎是最常见的心脏损害,典型表现为轻微的心包积液,大量心包积液的情况十分罕见。Dennert 等<sup>[18]</sup>统计 EGPA 的心脏受累占 13%~55%,其中充血性心衰占据了 15%~30%。近期研究表明,绝大多数具有心脏临床症状的 EGPA 患者都存在心肌炎和心内膜炎,且这些改变与心功能受损及预后不良息息相关。

心脏影像学的进展可以发现更多的心脏受累病例,60% 的 EGPA 患者出现心脏 MRI 异常,包括不同程度的瓣膜不全、室壁运动异常、瓣膜反流或心包积液。尽管具有临床症状的患者多达 1/4,但更多的表现为出现亚临床心脏受损,需引起重视。对于处于临床缓解的 EGPA 患者,经心电图、胸壁超声心动图及 CMR 的综合分析发现 90% 处于临

床缓解期的 EGPA 存在亚临床心脏损害。70% 的患者氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描 (PET-CT) 检查发现异常<sup>[19]</sup>。另外, Szczeklik 等<sup>[20]</sup>发现, EGPA 患者的心电图 QT 间期离散度较正常人增加, 极易发生室性心律失常, 包括节段收缩期心肌劳损异常也极为常见。研究表明, 尽管临床上已控制 EGPA 疾病活动, 但其引起的亚临床心肌损害仍然十分顽固。因此, 不管疾病缓解活动与否, 都应重视其心脏受累情况。

另有学者发现 EGPA 的累及症状与 ANCA 的存在相关。ANCA 阳性的患者更容易出现明显的紫癜, 多发性单神经炎、新月体肾小球肾炎以及肺泡出血; 而 ANCA 阴性 EGPA 者则更容易出现心肌病或心肌炎, 胸腔或心包积液以及鼻息肉<sup>[21]</sup>。因此推测 ANCA 似乎是心脏的一个保护性因素。

### 3 AAV 治疗药物与心脏损害

糖皮质激素和非激素性免疫抑制剂是 AAV 治疗的基础, 通过遏制炎症发展, 防治组织损伤, 大大提高生存率, 降低复发率<sup>[22]</sup>。AAV 的治疗药物包括诱导期常用的药物糖皮质激素、环磷酰胺、甲氨蝶呤或利妥昔单抗, 较少使用抗肿瘤坏死因子药物、阿贝西普或妥珠单抗等; 维持期药物主要是硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯或甲氨蝶呤等。Miszalski 等<sup>[23]</sup>认为, 缺乏足量的非激素性免疫抑制剂是心脏受累的独立因素, 且心脏损伤程度与其缺乏程度有关。但是这些药物对有心脏受累 AAV 患者的作用以及能否预防心脏损伤仍有争论。

#### 3.1 糖皮质激素

虽然 Wallace 等<sup>[22]</sup>认为激素提高了 GPA 的生存率, 但也有研究发现, 当关节炎患者泼尼松龙治疗剂量  $\geq 7.5$  mg/d 时, 患者心血管事件发生率增加了 2~5 倍, 若高于 10 mg/d, 更易发生心梗。对于曾接受过糖皮质激素治疗 [尤其是高剂量 ( $\geq 30$  mg/d)], 其心衰、缺血性心脏病等心血管事件更易发生。而 Terrier 等<sup>[24]</sup>却认为糖皮质激素的使用并不会增加 AAV 心血管事件的发生率。因此, 糖皮质激素对 AAV 心血管事件的发生影响尚未明确, 需对使用糖皮质激素药物的患者心血管事件风险因素进行筛查, 并积极管理和预防不良事件。

#### 3.2 非激素性免疫抑制剂

一些研究认为环磷酰胺治疗可能会引起严重的心肌病以及传导阻滞, 但也有学者认为这种副作用极为罕见, 且其长期使用安全性在骨髓瘤合并心衰患者中已得到证实<sup>[25]</sup>。然而, 关于环磷酰胺在 AAV 患者中长期疗效和安全性仍需更多的临床数据支持。而对于甲氨蝶呤, 多数研究支持其对心血管事件的积极作用。Bulgarelli 等<sup>[26]</sup>通过将甲氨蝶呤纳米乳作用于 20 个动脉粥样硬化动物模型的特定粥样硬化点后, 发现甲氨蝶呤能有效减少动脉粥

样硬化斑块数量和大小, 减少血管损伤面积, 同时能减少 67% 的内膜巨噬细胞和 88% 的凋亡细胞, 抑制 TLR-2、CXCL2 等促炎因子的产生。另有多个研究表明, 甲氨蝶呤能减少关节炎患者发生心血管事件的风险, 有良好的安全性<sup>[27]</sup>。

利妥昔单抗作为一种抗 CD20 单克隆抗体, 目前在各种风湿病尤其是 AAV 的治疗过程中逐渐发挥重要作用, 逐渐成为一线用药, 然而, 利妥昔单抗对心血管的影响褒贬不一。有学者研究认为利妥昔单抗在系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎治疗中的使用能降低亚临床动脉粥样硬化, 减少心血管事件风险<sup>[28]</sup>, 但 van Sijl 等<sup>[29]</sup>在对类风湿性关节炎的病例分析后得出利妥昔单抗可能会引起冠状动脉缺血事件和心律失常的结论。

肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 拮抗剂作为一种新型治疗 AAV 药物, 其对于心血管的作用尚未明确。一些临床前期研究发现 TNF- $\alpha$  水平在心衰的发生和发展中都起到重要作用, 抑制 TNF- $\alpha$  可以有效抑制心衰的进展, 然而 Roubille 等<sup>[30]</sup>对 150 例心衰患者进行随机双盲对照研究中发现, 使用 TNF- $\alpha$  拮抗剂后短期内患者的心衰情况不但没有缓解, 反而在高剂量使用下患者的心衰程度会明显加重。不过, 在之后多项研究却得出截然不同的研究结果。2015 年的一篇系统评价认为, 这些 TNF- $\alpha$  拮抗剂不仅在类风湿性关节炎并发心衰的治疗过程中安全有效, 而且能明显降低此类患者的心血管事件发生率。因此对于 TNF- $\alpha$  拮抗剂对心血管的影响仍需更多大样本、前瞻性研究。

AAV 维持期治疗的常用药物硫唑嘌呤和霉酚酸酯对心血管事件的发生也有研究报道。近期 Zanolli 等<sup>[31]</sup>在对炎症性肠病的研究中发现, 硫唑嘌呤通过增加动脉硬化程度, 从而增加了心血管事件风险。Spagnoletti 等<sup>[32]</sup>对 60 例肾移植术后的患者进行研究, 认为他克莫司和霉酚酸酯的治疗方案比他克莫司联合低剂量环孢霉素的方案能更好地控制血脂, 降低心血管事件的发生。另外 Cuervas-Mons 等<sup>[33]</sup>也发现, 这个方案在肝移植术后患者中同样能降低心血管事件风险评分。这些研究证明了霉酚酸酯对于心血管的积极作用。

总之, 目前多数学者认为在 AAV 治疗常用药中, 糖皮质激素一方面能降低心血管损害, 提高生存率; 另一方面, 大剂量激素的使用又会增加心血管事件发生的风险。对于非激素类免疫抑制剂, 目前大多数研究认为甲氨蝶呤及霉酚酸酯对心脏有好处, 而对环磷酰胺及咪唑硫嘌呤则存在不同的观点。另外, 对于新型药物 TNF- $\alpha$  拮抗剂和利妥昔单抗对心血管事件发生的影响争议较大, 还需要大量权威、科学的研究探索其理论机制和作用。

#### 4 AAV 心血管损害的治疗

如前所述,当 AAV 累及到心血管系统时,其治疗策略的改变仍在争议中。但值得注意的是,以心脏受损(如心梗)为首发症状者,若仅将治疗重点放在心脏症状上而忽略对其原发疾病的治疗,效果往往不理想。曾有 1 例反复出现心梗的患者,多次行介入治疗疗效不佳,后明确诊断为 EGPA,给予针对性药物激素和免疫抑制剂治疗后,其心梗症状少有发生。而一些 AAV 患者用激素加免疫抑制剂治疗后复查冠状动脉造影也显示原有的病变明显好转。AAV 累及心脏的表现多种多样,缺乏特异性,临床上应提高警惕,必要时应行心肌活检以做到早期诊断。治疗上应以控制原发疾病为主,使用激素和免疫抑制剂,避免仅治疗心脏病变而遗漏了全身性疾病。对于有心脏受累的 AAV 患者,应积极治疗原发病,以改善其预后。

#### 参考文献

- [1] JENETTE J C, FALK R J, BACON P A, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of vasculitis[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65: 1—11.
- [2] SADA K E, YAMAMURA M, HARIGAI M, et al. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16: R101—111.
- [3] MAHR A, KATSAHIAN S, VARET H, et al. French Vasculitis Study, the European Vasculitis, Revisiting the classification of clinical phenotypes of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a cluster analysis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72: 1003—1010.
- [4] VILLIGER P M, GUILLEVIN L. Microscopic polyangiitis: clinical presentation [J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9: 812—819.
- [5] HAZEBROEK M R, KEMNA M J, SCHALLA S, et al. Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis; Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 199: 170—179.
- [6] WILDE B, MERTENS A, ARENDS S J, et al. Endothelial progenitor cells are differentially impaired in ANCA-associated vasculitis compared to healthy controls [J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18: 1—7.
- [7] MCKINNEY E F, WILLCOCKS L C, BROECKER V, et al. The immunopathology of ANCA-associated vasculitis [J]. *Semin Immunopathol*, 2014, 36: 461—478.
- [8] SHUAI Z W, LV Y F, ZHANG M M, et al. Clinical analysis of patients with myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14: 5296—5303.
- [9] MCGEOCH L, CARETTE S, CUTHBERTSON D, et al. Cardiac involvement in granulomatosis with polyangiitis [J]. *J Rheumatol*, 2015, 42: 1209—1212.
- [10] SALAZAR-EXAIRE D, RAMOS-GORDILLO M, VELA-OJEDA J, et al. Silent Ischemic Heart Disease in a Patient with Necrotizing Glomerulonephritis due to Wegener's Granulomatosis [J]. *Cardiorenal Med*, 2012, 2: 218—224.
- [11] MISZALSKI-JAMKA T, SZCZEKLIK W, NYCZ K, et al. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography reveals systolic abnormalities in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) [J]. *Echocardiography*, 2012, 29: 803—809.
- [12] LACOSTE C, MANSENCAL N, BEN M'RAD M, et al. Valvular involvement in ANCA-associated systemic vasculitis: a case report and literature review [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2011, 12: 50.
- [13] PARRY S D, CLARK D M, CAMPBELL J. Coronary arteritis in Wegener's granulomatosis causing fatal myocardial infarction [J]. *Hosp Med*, 2000, 61: 284—285.
- [14] MISRA D P, CHOWDURY A C, EDAVALATH S, et al. Endocarditis: the great mimic of rheumatic diseases [J]. *Tropical Doctor*, 2016, 46: 180—186.
- [15] LANGLOIS V, LESOURD A, GIRSZYN N, et al. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Associated With Infective Endocarditis [J]. *Medicine*, 2016, 95: e2564.
- [16] REZA ARDALAN M, TRILLINI M. Infective endocarditis mimics ANCA associated glomerulonephritis [J]. *Caspian J Intern Med*, 2012, 3: 496—499.
- [17] GENDELMAN S, ZEFT A, SPALDING S J. Childhood-onset eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss syndrome): a contemporary single-center cohort [J]. *J Rheumatol*, 2013, 40: 929—935.
- [18] Dennert R M, van Paassen P, Schalla S, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62: 627—634.
- [19] MARMURSZTEJN J, GUILLEVIN L, TREBOSEN R, et al. Churg-Strauss syndrome cardiac involvement evaluated by cardiac magnetic resonance imaging and positron-emission tomography: a prospective study on 20 patients [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52: 642—650.
- [20] SZCZEKLIK W, SOKOŁOWSKA B M, MASTALERZ L, et al. QT dispersion in patients with Churg—Strauss syndrome [J]. *Kardiol Pol*, 2011, 69: 1143—1149.
- [21] MCKINNEY EF, WILLCOCKS LC, BROECKER V, et al. The immunopathology of ANCA-associated vasculitis [J]. *Semin Immunopathol*, 2014, 36: 461—478.
- [22] WALLACE Z S, LU N, UNIZONY S, et al. Improved survival in granulomatosis with polyangiitis: A general population-based study [J]. *Semin Arthritis*

- Rheum, 2015, 45: 483—489.
- [23] MISZALSKI-JAMKA T, SZCZEKLIK W, SOKOŁOWSKA B, et al. Noncorticosteroid immunosuppression limits myocardial damage and contractile dysfunction in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 103—105.
- [24] TERRIER B, CHIRONI G, PAGNOUX C, et al. Factors associated with major cardiovascular events in patients with systemic necrotizing vasculitides: results of a longterm followup study[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41: 723—729.
- [25] ZHOU F, LING C, GUO L, et al. Continuous low-dose cyclophosphamide and prednisone in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma with severe heart failure[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55: 2271—2276.
- [26] BULGARELLI A, LEITE A C JR, DIAS A A, et al. Anti-atherogenic effects of methotrexate carried by a lipid nanoemulsion that binds to LDL receptors in cholesterol-fed rabbits [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013, 27: 531—539.
- [27] AHLEHOFF O, SKOV L, GISLASON G, et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29: 1128—1134.
- [28] FERNÁNDEZ-NEBRO A, MARENCO J L, LÓPEZ-LONGO F, et al. The effects of rituximab on the lipid profile of patients with active systemic lupus erythematosus: Results from a nationwide cohort in Spain (LESIMAB)[J]. *Lupus*, 2014, 23: 1014—1022.
- [29] VAN SIJL A M, VAN DER WEELE W, NURMOHAMED M T. Myocardial infarction after rituximab treatment for rheumatoid arthritis: Is there a link? [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20: 496—499.
- [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: 480—489.
- [31] ZANOLI L, RASTELLI S, INSERRA G, et al. Increased arterial stiffness in inflammatory bowel diseases is dependent upon inflammation and reduced by immunomodulatory drugs [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234: 346—351.
- [32] SPAGNOLETTI G, CITTERIO F, FAVI E, et al. Cardiovascular risk profile in kidney transplant recipients treated with two immunosuppressive regimens: tacrolimus and mycophenolate mofetil versus everolimus and low-dose cyclosporine[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41: 1175—1177.
- [33] CUERVAS-MONS V, HERRERO J I, GOMEZ M A, et al. Impact of tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen vs. a conventional therapy with steroids on cardiovascular risk in liver transplant patients[J]. *Clin Transplant* 2015, 29: 667—677.

(收稿日期: 2017-01-21)