

系统性红斑狼疮合并冠心病的临床特点及治疗现状

郑顺文¹ 仇兴标¹

[摘要] 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)是一种累及多脏器的自身免疫性炎症性结缔组织病。近20年来,SLE全因病死率在不断下降,心血管疾病已成为SLE患者死亡最主要的原因。SLE合并冠心病(coronary heart disease,CHD)是心血管事件主要表现形式,往往起病早、病变重、病死率高。积极控制危险因素、药物治疗和血运重建是降低其病死率的有效措施。

[关键词] 红斑狼疮,系统性;动脉粥样硬化;冠心病

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.05.019

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Clinical features and treatment status of systemic lupus erythematosus complicate with coronary heart disease

ZHENG Shunwen QIU Xingbiao

(Department of Cardiology, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200030, China)

Corresponding author: QIU Xingbiao, E-mail: qiuxingbiao@hotmail.com

Summary Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune inflammatory connective tissue disease involving multiple organs. In the past 20 years, the all-cause mortality of SLE has been decreasing continuously and cardiovascular diseases have become the most important cause of death. Among that, SLE complicate with coronary heart diseases (CHD) is a major form with an earlier onset, more severe coronary lesions, and high mortality rate. Active control of risk factors, drug therapy, and revascularization are effective treatments to reduce the mortality rate.

Key words lupus erythematosus, systemic; atherosclerosis; coronary heart disease

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)是一种发病率较高的自身免疫疾病,女性常见,常合并肾脏疾病、高血压、血脂异常、冠状动脉(冠脉)疾病等。随着医学的发展,SLE全因病死率已呈现下降趋势,但由于心血管事件导致的死亡风险却并未降低,SLE合并冠心病(coronary heart disease,CHD)是最常见的临床表现,也是导致死亡的重要原因。本文综合国内外近年来的文献,对SLE合并CHD患者的发病情况、临床特点及治疗现状作一综述。

1 SLE合并CHD的临床特点

SLE是心血管疾病已知的最强危险因素之一,SLE涉及的心血管疾病范围很广,包括动脉粥样硬化、血管炎症/血管炎、雷诺现象、内皮功能障碍以及与抗磷脂抗体存在相关的促凝倾向。一项对全球最近5年SLE病死率和合并症的研究发现,SLE患者死亡风险是普通人群的2~5倍,导致SLE患者死亡最常见的原因是心血管疾病,其次是感染和严重的疾病活动,后者常用疾病活动系数增高来定义,通常包括狼疮性肾炎和进展性肾功能衰竭^[1]。

既往研究已经证实,与Framingham对照组相比,Hopkins狼疮组的心血管疾病风险显著增加,即使考虑到心血管传统危险因素(包括性别、年龄和血脂),SLE患者的急慢性冠脉疾病(包括急性心肌梗死、慢性心绞痛、慢性心功能不全)发生率较健康对照组也显著增加,尤其是年轻的SLE女性患者。此外,SLE患者亚临床动脉粥样硬化的患病率也相当高,其动脉粥样硬化斑块的患病率明显高于健康对照组。同时SLE患者也有更大的卒中风险,整体患病率可以达到20%,并且复发率和病死率均高于对照组^[2]。

一项纳入我国393例女性CHD患者的研究中,女性合并风湿免疫性疾病较男性患者多($P < 0.05$),也说明了风湿免疫性疾病可能是女性CHD患者高发的危险因素^[3]。在另一项纳入我国340例CHD患者的研究中,根据冠脉病变程度分组,分析脑梗死及非脑梗死患者颈动脉硬化等级积分、斑块数、斑块积分、脑梗死发生情况,结果显示左主干病变组、3支病变组颈动脉硬化等级积分、斑块数、斑块积分及脑梗死发生情况显著高于1支病变组和2支病变组($P < 0.05$)。这和SLE-CHD患者的临床特征也基本相符,因其常累及多支冠脉血管

¹上海交通大学附属胸科医院心内科(上海,200030)
通信作者,仇兴标,E-mail:qiuxingbiao@hotmail.com

病变^[4]。

2 SLE 合并 CHD 的发病机制

快速进展的动脉粥样硬化是 SLE 合并心血管疾病最重要的并发症之一,同时也是 SLE 早发 CHD 的主要病理机制和导致 SLE 早期死亡最主要的原因^[5]。SLE 患者在明确诊断后 1 年及 2 年之内发生心肌梗死的风险增加 5 倍^[6-7]。Framingham 风险评估并不能完全解释 SLE 人群心血管疾病增加的风险,相反往往低估了 SLE 真实的心血管风险,SLE-CHD 不仅有传统心血管危险因素的作用(如高血压、糖尿病、吸烟、血脂异常等),还有 SLE 相关的特殊因素,如免疫功能的紊乱从而导致一系列的变化,包括细胞因子的变化、自身抗体、固有免疫、功能失调的脂质和氧化应激都可能增加动脉粥样硬化风险,是目前认为导致 SLE-CHD 发病率和病死率升高的重要因素^[8]。此外,SLE 治疗似乎对动脉粥样硬化的发生和发展具有双重影响,大剂量口服糖皮质激素治疗患者的感染、器官损伤(包括心血管损伤)和死亡风险增加,而抗疟药的使用却起到保护作用。

3 SLE 合并 CHD 治疗现状

3.1 积极控制心血管病危险因素

心血管疾病的传统危险因素包括高龄、男性、吸烟、高总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平、高收缩压、糖尿病和左心室肥厚等。SLE 患者高血压、糖尿病、胰岛素抵抗、肥胖、久坐不动的生活方式发生率往往比普通人群高。因此临床医生需重视 SLE 患者传统心血管危险因素的管理。

3.2 药物治疗

3.2.1 糖皮质激素和抗疟药的使用 糖皮质激素和抗疟药物是 SLE 治疗的基础。大剂量口服糖皮质激素治疗患者的感染、器官损伤(包括心血管损伤)和死亡风险增加^[9]。感染是大剂量口服糖皮质激素治疗 SLE 患者并发症和死亡的主要原因之一,糖皮质激素对 SLE 器官损伤的影响也呈剂量相关性。泼尼松剂量 ≥ 7.5 mg/d 组与 < 7.5 mg/d 组间的器官损伤有显著差异^[10-11]。一项包括 803 例患者的队列研究中,平均随访 10 年,发现在至少 4 周内泼尼松超过 $0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,与倾向性评分调整后的全因死亡风险升高 14 倍有关^[12]。值得注意的是,甲泼尼龙静脉冲击累积剂量与糖皮质激素相关损伤无关^[11]。观察性研究显示,联合不同的治疗方案(频繁甲泼尼龙脉冲、早期使用免疫抑制剂以及联合抗疟药)或许可以减少口服泼尼松剂量,从而减少糖皮质激素相关的器官损害和改善心血管疾病预后,且不会增加 SLE 引起的损害^[13]。抗疟药,特别是羟氯喹,已经在 SLE 患者中显示出广泛的有益作用。长期使用羟氯喹可减少 SLE 患

者的器官损伤并提高其生存率,且具有良好的安全性,适合各个种族的人群^[9,14]。英国风湿病学会 SLE 治疗指南建议所有的 SLE 患者均使用羟氯喹,无论是疾病进展期、缓解期还是稳定期。

3.2.2 他汀的使用 SLE 患者血脂异常是非常普遍的,可由细胞因子的变化、自身抗体、固有免疫、治疗相关(类固醇长期使用会导致 LDL-C、HDL-C 和 TG 水平升高,相反羟氯喹起到保护作用)等多种因素造成^[15]。他汀药物除了可以降低 TC 与 HDL-C 水平,还具有免疫调节作用,这使得他汀在自身免疫性疾病患者预防 CHD 中的作用尤为重要^[16]。在调整心血管疾病风险的相关因素后,他汀药物可以降低自身免疫性疾病患者的总体病死率^[17]。虽然随机对照试验显示,他汀药物对动脉粥样硬化进展的延迟作用存在争议,但其可通过调节翻译后蛋白丙基化和降低狼疮活性来抑制动脉壁的免疫激活^[15]。在 SLE 合并抗心凝脂抗体阳性的患者中,他汀药物治疗是血栓形成的保护性因素^[18]。Yousef Yengej 等^[19]建议,在等待进一步循证依据的同时,可根据目前风湿性关节炎心血管风险管理的建议,在 SLE 患者中使用他汀类药物。此外,他汀类药物也可用于无血脂异常但超敏 C 反应蛋白水平升高的 SLE 患者。

3.2.3 阿司匹林的使用 小剂量阿司匹林口服治疗相对安全,可能有助于预防 SLE 患者的 CHD,但需要更多的前瞻性研究,以更好地定义其在这些患者中的作用^[20]。也有文献指出,长期使用羟氯喹和小剂量阿司匹林对 SLE 有血栓保护作用^[21]。小剂量阿司匹林治疗成本效益比合理,除非有禁忌证,建议 SLE 患者合并以下情况时接受小剂量阿司匹林治疗:既往心血管事件,抗凝脂抗体阳性(尤其是狼疮抗体),高血压,糖尿病,血脂异常,吸烟^[22]。

3.3 血运重建治疗

血运重建是 CHD 最有效的治疗方法。考虑到 SLE 患者往往全身多系统受累,一般情况较差,手术风险高,冠脉介入治疗是目前最常用于 SLE 合并严重 CHD 患者的治疗选择,但术后主要不良心脏事件尤其是再次冠脉介入治疗发生率较高^[23-24]。SLE 合并严重 CHD 患者由于常合并肾功能不全,难以耐受体外循环,同时常不同程度地接受各种免疫抑制剂及糖皮质激素治疗,导致术中、术后并发感染以及其他并发症的概率明显增加,从而限制了冠脉旁路移植术的运用。一项为期 11 年的队列研究表明,SLE 是冠脉旁路移植术病死率的独立预测因素,同时也是随访期间总病死率的显著独立预测因子^[25]。

4 结语

CHD 已经成为 SLE 患者死亡的主要因素,目前数据显示,SLE 患者冠脉介入治疗效果不佳,术

后主要心脏不良事件及再狭窄发生率高。同时,由于多种原因,SLE患者冠脉旁路移植术应用常受限制且手术风险较大,预后较差。积极控制危险因素和规范药物治疗可能是减少SLE-CHD发病率和病死率的有效手段。

参考文献

- [1] Fors Nieves CE, Izmirly PM. Mortality in systemic lupus erythematosus: an updated review[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2016, 18(4): 21.
- [2] Croca S, Rahman A. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2017, 31(3): 364-372.
- [3] 蔡莉娜, 杨文博, 强红丽, 等. 393例女性冠心病患者的临床特征及预后探讨[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(9): 876-879.
- [4] 孟树萍, 胡延磊, 丁付燕, 等. 冠状动脉病变与颈动脉粥样硬化及脑梗死的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(10): 987-989.
- [5] Tselios K, Urowitz MB. Cardiovascular and pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus[J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2017, 13(3): 206-218.
- [6] Bartels CM, Buhr KA, Goldberg JW, et al. Mortality and cardiovascular burden of systemic lupus erythematosus in a US population-based cohort[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(4): 680-687.
- [7] Avina-Zubieta JA, To F, Vostretsova K, et al. Risk of myocardial infarction and stroke in newly diagnosed systemic lupus erythematosus: A general population-based study[J]. *Arthritis Care Res*, 2017, 69(6): 849-856.
- [8] Wigren M, Nilsson J, Kaplan M J. Pathogenic immunity in systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: common mechanisms and possible targets for intervention[J]. *J Int Med*, 2015, 278(5): 494-506.
- [9] Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(5): 482-489.
- [10] Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus—the Hopkins Lupus Cohort[J]. *Lupus Sci Med*, 2015, 2(1): e000066.
- [11] Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I, et al. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatology*, 2014, 53(8): 1470-1476.
- [12] Mok CC, Tse SM, Chan KL, et al. Effect of immunosuppressive therapies on survival of systemic lupus erythematosus: a propensity score analysis of a longitudinal cohort[J]. *Lupus*, 2018, 27(5): 722-727.
- [13] Ruiz-Arruza I, Lozano J, Cabezas-Rodriguez I, et al. Restrictive use of oral glucocorticoids in systemic lupus erythematosus and prevention of damage without worsening long-term disease control: An observational study[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(4): 582-591.
- [14] Spinelli FR, Moscarelli E, Ceccarelli F, et al. Treating lupus patients with antimalarials: analysis of safety profile in a single-center cohort[J]. *Lupus*, 2018, 27(10): 1616-1623.
- [15] Szabo MZ, Szodoray P, Kiss E. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus[J]. *Immunol Res*, 2017, 65(2): 543-550.
- [16] Ulivieri C, Baldari CT. Statins: from cholesterol-lowering drugs to novel immunomodulators for the treatment of Th17-mediated autoimmune diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2014, 88: 41-52.
- [17] Jorge AM, Lu N, Keller SF, et al. The effect of statin use on mortality in systemic autoimmune rheumatic diseases[J]. *J Rheumatol*, 2018, 45(12): 1689-1695.
- [18] Watanabe T, Oku K, Amengual O, et al. Effects of statins on thrombosis development in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies[J]. *Lupus*, 2018, 27(2): 225-234.
- [19] Yousef Yengej FA, Limper M, Leavis HL. Statins for prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus[J]. *Neth J Med*, 2017, 75(3): 99-105.
- [20] Iudici M, Fasano S, Gabriele Falcone L, et al. Low-dose aspirin as primary prophylaxis for cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a long-term retrospective cohort study[J]. *Rheumatology*, 2016, 55(9): 1623-1630.
- [21] Fasano S, Pierro L, Pantano I, et al. Longterm hydroxychloroquine therapy and low-dose aspirin may have an additive effectiveness in the primary prevention of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(7): 1032-1038.
- [22] Benvenuti F, Gatto M, Larosa M, et al. Cardiovascular risk factors, burden of disease and preventive strategies in patients with systemic lupus erythematosus: a literature review[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, 14(9): 1373-1385.
- [23] Bundhun PK, Boodhoo KD, Long MY, et al. Impact of antiphospholipid syndrome and/or systemic lupus erythematosus on the long-term adverse cardiovascular outcomes in patients after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(12): e3200.
- [24] Lai CH, Lai WW, Chiou MJ, et al. Outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: an 11-year nationwide cohort study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(7): 1350-1356.
- [25] Lai CH, Lai WW, Chiou MJ, et al. Outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with inflammatory rheumatic diseases: an 11-year nationwide cohort study [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149(3): 859-866.

(收稿日期: 2018-10-21; 修回日期: 2019-01-02)