

炎症性肠病的心血管系统表现

朴希洋 田 山 董卫国

摘 要 炎症性肠病是一种病因尚不明确的慢性非特异性肠道炎症性疾病,包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。其病变主要累及肠道,但亦常合并多种肠外表现,某些肠外表现甚至比 IBD 本身更为严重。目前研究表明慢性炎症可加快心血管疾病的发生与发展,本文将从 IBD 与心律失常、缺血性心脏病、心力衰竭、静脉血栓栓塞症、心包炎、心肌炎之间的相关性以及诊断和治疗策略进行探讨。

关键词 炎症性肠病 心律失常 缺血性心脏病 心力衰竭 心包炎与心肌炎

中图分类号 R574

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.11.038

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是临床上常见的慢性非特异性肠道炎症性疾病,包含克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。该疾病的肠外表现具有多样性,包括结节性红斑、坏疽性脓皮病、强直性脊柱炎和复发性阿弗他溃疡等,其中一些肠外表现可先于肠道原发病出现,而一旦出现某一种肠外表现,患者发生其他肠外表现的风险亦随之升高^[1]。美国胃肠病学会最近关于预防保健的指南强调了管理肠外风险的重要性^[2]。慢性炎症与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)之间的关联已经确立,多项研究表明,炎症性疾病患者的炎症标志物升高可加快心血管疾病的发生与发展^[3,4]。目前关于炎症性肠病的心血管系统表现的报道较少。本文就炎症性肠病与心律失常、缺血性心脏病、心力衰竭、静脉血栓栓塞症、心包炎以及心肌炎的相关性进行综述,以提高广大临床医生对炎症性肠病的心血管系统表现的认识。

一、心律失常(arrhythmia)

越来越多的证据表明房性和室性心律失常与 IBD 有关。室性心律失常与 QT 间期延长和 QT 离散度(QTd)增大有关^[5,6]。Bharati 等^[7]研究发现 QT 间期延长与心室肌的慢性炎症有关。已知患有 IBD 的患者具有慢性炎症和炎症标志物的升高,例如 IL-6 和 CRP。这种炎症可能是导致心室异常复极/去极化的致病因素。一项单中心回顾性研究发现各年龄段 IBD 人群 QTc 间期延长(<30 岁,28.6%;30~60 岁,

44.6%;>60 岁,51.9%)明显高于此前研究中纳入的一般人群(>40 岁,6.3%;>55 岁,11.1%)^[5]。QT 离散度(QTd)反应不同部位心肌细胞复极过程的不一致性和区域复极差别,QTd 增大可导致严重的室性心律失常。一项观察性病例对照研究发现与对照组比较,12.2% UC 和 14.5% CD 患者 QTcd 延长($P < 0.05$)^[6]。

心房颤动(atrial fibrillation, AF, 简称房颤)是日常临床实践中最长遇到的心律失常,它增加了脑卒中的风险,从而增加了发生率和病死率。炎症已被证明在房颤的发展中发挥作用,炎性细胞和炎性介质具有调节心脏电生理学和结构的特性,心肌细胞中的钙稳态受肿瘤坏死因子,血小板衍生生长因子和白细胞介素-2 的调节,这与动作电位持续时间的增加和缩短有关。通过 TNF 的炎症使心房肌 Cx40 和 Cx43 表达下调。髓过氧化物酶、血小板衍生生长因子和肿瘤坏死因子激活成纤维细胞,其表达基质金属蛋白酶和转化生长因子 β ,导致胶原合成和心房纤维化增加。TNF 还增加心肌细胞凋亡和肌溶解。这些变化导致异质性心房传导并增加了对心房颤动的易感性^[8]。Pat-tanshetty 等^[9]研究发现,IBD 患者的 AF 患病率较普通人群显著升高(11.3% vs 0.9%, $P = 0.000$)。Kris-tensen 等^[10]比较了 24499 例 IBD 患者和 >235000 例对照者,并在 1996 年~2011 年间对 IBD 患者进行随访,发现 IBD 与心房颤动和脑卒中的发病风险增加有关,并且 IBD 发作间期(IRR=2.63)和持续性活动期(IRR=2.06)的 AF 发生率增加,而缓解期却没有(IRR=0.97;95%CI:0.88~1.08)。P 波离散度被认为是 AF 发展的危险因素,一项研究发现 IBD 患者的 P 波离散度显著高于对照组($P = 0.027$)^[11]。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81870392)

作者单位:430060 武汉大学人民医院消化内科

通讯作者:董卫国,教授,博士生导师,电子信箱:dwg@whu.edu.cn

Chao 等^[12]证明了心房电机械间期与心房重构有关,阵发性心房颤动患者心房电机械延迟 (atrial electro-mechanical delay, AEMD) 的持续时间显著增加。EfeTH 等^[11]研究发现无论是活动期还是缓解期 IBD 患者,与对照组比较 AEMD 明显延长。

建议在 IBD 患者中常规采用心电图进行多次评估,以明确 IBD 患者是否存在心律失常,并对患者进行密切随访,因为及时的干预可以降低因心律失常而引起的心血管事件的发生率和病死率。

二、缺血性心脏病 (ischemic heart disease, IHD)

慢性系统性炎症在动脉粥样硬化的发病机制中具有重要作用,升高的 C 反应蛋白 (CRP) 水平和循环促炎细胞因子 (包括 $\text{TNF} - \alpha$) 可能导致内皮细胞和血小板功能障碍,这是动脉粥样硬化的已知前体。IBD 患者上述炎性介质水平升高可能是 IHD [包括心肌梗死 (MI) 和心绞痛] 的高风险因素^[13]。IBD 与 IHD 之间的关系已在多个临床试验中进行了研究,并在 Meta 分析中进行了评估。研究结果与 Meta 分析是矛盾的,一些研究和 Meta 分析发现 IBD 患者罹患缺血性心脏病风险增加,而其他研究并未发现 IBD 会增加缺血性心脏病的发病风险。

1. 研究显示 IBD 和 IHD 之间有关联:一项大型丹麦队列研究发现在 IBD 诊断后的第 1 年内,IHD 风险显著增加 ($\text{IRR} = 2.13$, $95\% \text{ CI}: 1.91 \sim 2.38$)。在 IBD 诊断后 1 ~ 13 年的随访期间,IHD 的风险为 1.22 ($95\% \text{ CI}: 1.14 \sim 1.30$),有皮质类固醇使用史的患者发生 IHD 的风险高于从未使用皮质类固醇的患者 ($\text{IRR} = 1.37$, $\text{IRR} = 1.23$),同样,使用 5 - 氨基水杨酸的 IHD 风险 ($\text{IRR} = 1.16$, $95\% \text{ CI}: 1.06 \sim 1.26$) 低于非使用者 ($\text{IRR} = 1.36$, $95\% \text{ CI}: 1.22 \sim 1.51$),笔者还观察到使用硫唑嘌呤或 $\text{TNF} - \alpha$ 拮抗剂治疗的患者 IHD 风险降低。在同一研究中,IBD 患者女性的 IHD 风险 ($\text{IRR} = 1.33$, $95\% \text{ CI}: 1.21 \sim 1.46$) 高于男性 ($\text{IRR} = 1.14$, $95\% \text{ CI}: 1.04 \sim 1.26$), $P = 0.03$ 。在一项关于 IBD 患者心血管疾病发病风险的 Meta 分析中同样得出相似结论^[14,15]。

2. 研究显示 IBD 和 IHD 之间没有关联:两项采用英国医学研究数据库 (General Practice Research Database, GPRD) 进行的回顾性队列研究发现,关于早期心肌梗死的风险,UC 或 CD 患者的风险与普通患者比较没有增加,UC 患者的 HR 为 0.78 ($95\% \text{ CI}: 0.55 \sim 1.09$, $P = 0.15$) 和 CD 患者 HR 为 0.90 ($95\% \text{ CI}: 0.57 \sim 1.42$, $P = 0.64$)。在疾病持续时间和心肌

梗死风险方面,疾病持续时间较长的 UC 患者的 MI 风险并不高于疾病持续时间 ≤ 5 年的患者 (尽管 HRs 随时间显著增加),在 CD 患者中,MI 反而随着疾病持续时间的延长而降低,并且对于患有 > 20 年的 CD 患者,MI 显著降低^[16,17]。一项观察性研究的 Meta 分析发现 IBD 患者与对照组比较 IHD 的风险没有增加 ($\text{RR} = 1.23$, $95\% \text{ CI}: 0.94 \sim 1.62$, $I^2 = 98\%$, $P < 0.001$)^[18]。一项对 1965 ~ 2006 年间发表的 IBD 患者的心血管 (cardiovascular, CV) 病死率进行了系统评价,研究发现 CD 与 UC 的心血管标化死亡比 (standardized mortality ratio, SMR) 比较差异无统计学意义。相反,这两项研究表明 UC 的心血管 SMR 比较,差异有统计学意义,UC 的 Meta - SMR 为 0.9 ($95\% \text{ CI}: 0.8 \sim 1.0$),CD 的 Meta - SMR 为 1.0 ($95\% \text{ CI}: 0.8 \sim 1.1$)。

这种不一致的研究结论使得在指导临床实践中变得困难,但研究不能忽视在患有 IBD 的患者中 IHD 风险增加的情况。笔者发现阳性关联的研究中年轻患者、女性和疾病活动期的患者患心血管疾病的风险较高,因此笔者建议在初步诊断具有上述情况的 IBD 患者中提供适当的治疗以实现疾病的持续缓解并积极进行相关心血管疾病危险因素 (高血压、糖尿病、高胆固醇血症、吸烟状况、BMI 等) 的筛查与诊治。

三、心力衰竭 (heart failure, HF)

心力衰竭 (HF) 是各种心血管疾病的严重表现或终末阶段,是全球呈增长趋势的心脏疾病之一^[19]。研究表明肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, $\text{TNF} - \alpha$) 水平升高不仅与 HF 严重程度有关,而且可引起与 HF 相关的结构性心脏改变^[20]。 $\text{TNF} - \alpha$ 已被证实是参与炎症性肠病 (IBD) 发病机制的重要细胞因子,炎症性肠病中的肠道炎症,特别是在活动期间,细菌脂多糖 (一种 $\text{TNF} - \alpha$ 诱导剂) 可通过受损的肠道屏障易位到循环中而引起循环系统促炎介质水平的升高与心肌损伤^[21]。

一项大型的丹麦全国性队列研究发现,与对照组比较,IBD 患者的心力衰竭住院风险增加 37% ($\text{IRR} = 1.37$)。IBD 活动特异性分析显示,在发作期间与持续活动时心力衰竭发生住院治疗的风险显著增加 ($\text{IRR} = 2.54$, $\text{IRR} = 2.73$),IBD 缓解期间却没有 ($\text{IRR} = 1.04$)^[21]。目前, $\text{TNF} - \alpha$ 拮抗剂是治疗中重度炎症性肠病的主要手段,多项研究也评估了它是否可用于治疗心力衰竭。最初的小型随机、双盲、安慰剂对照研究表明,采用依那西普治疗 3 个月对于晚期

心力衰竭患者是安全且耐受良好的,并且可使左心室(LV)射血分数和 LV 重塑以及患者功能状态得到改善。然而,两项较大的随机对照试验(RCT)表明,不同剂量的依那西普对 RENAISSANCE($P = 0.17$)或 RECOVER($P = 0.34$)所研究的慢性心力衰竭患者(NYHA II ~ IV 级)的临床状态没有影响,较高剂量的依那西普对上述两项研究中慢性心力衰竭导致死亡或住院的综合结果(RENEWAL)没有影响。AT-TACH 试验是一项使用英夫利昔单抗的较小随机对照试验,同样没有表现出临床状态的显著变化,但接受非 FDA 批准的高剂量英夫利昔单抗(10mg/kg)治疗的患者死亡风险增加($HR = 2.84$, $95\% \text{ CI}: 1.01 \sim 7.97$)。Curtis 等^[22]研究发现,与非暴露组比较,所有暴露于 TNF- α 拮抗剂的 CD 患者新发心力衰竭的相对风险无显著增加($RR = 1.2$)。

总之,关于抗 TNF 拮抗剂治疗是否可引起的心功能不全目前尚无定论。一些 IBD 治疗指南已经指出抗 TNF- α 药物应谨慎在心功能不全患者中使用并且在 NYHA III ~ IV 级的 HF 患者中禁用^[23]。笔者建议有心功能不全病史的 IBD 患者在行 TNF- α 拮抗剂治疗之前应由心脏病专家进行评估,并密切监测心脏功能,如果患者在治疗期间出现新的或恶化的心力衰竭应立即停止治疗。

四、静脉血栓栓塞症(venous thrombosis embolism, VTE)

相关文献报道一致认为 IBD 与血栓栓塞性疾病密切相关。IBD 可通过诱导血小板增多,凝血因子 V、VII 和纤维蛋白原水平升高,抗凝血酶 III 缺乏,自身抗体破坏凝血级联,组织因子微粒的参与等途径促进血栓形成,IBD 患者中 TNF- α 和 IL-6 水平升高导致组织因子表达上调,从而促进内皮细胞进入促凝血状态^[24]。在 1137 例 IBD 患者和 71672 例匹配对照组中,IBD 患者血栓栓塞的总体风险显著增加($HR = 3.4$, $95\% \text{ CI}: 2.7 \sim 4.3$, $P = 0.000$),在 IBD 活动期间进一步恶化($HR = 8.4$, $95\% \text{ CI}: 5.5 \sim 12.8$, $P = 0.000$)。在 618 例患者的回顾性研究中,Michsler 等^[25]研究发现 IBD 患者静脉血栓栓塞的发生率(6.2%)与匹配对照组(1.6%)或类风湿性关节炎患者(2.1%)比较显著升高,当 IBD 患者处于临床缓解期时,发生 77% 的血栓事件。考虑到 IBD 患者 VTE 风险较高,加拿大胃肠病协会发布的 VTE 管理指南中建议对无活动性出血的中重度活动期 IBD 患者进行抗凝治疗以预防血栓形成。

五、心包炎与心肌炎(pericarditis and myocarditis)

研究估计,25% ~ 36% 的 IBD 患者至少会出现一种肠外表现,在其心脏并发症中,急性心包炎似乎是最常见的,占报告病例的 70%,心肌炎占 10%。心包炎与心肌炎的发生可能与疾病的活动无关,其可在 IBD 诊断之前、同时或之后出现。临床医生可能难以确定此类并发症是由于疾病本身引起还是药物的不良反应。

大多数合并 IBD 的心肌炎的报告涉及伴随氨基水杨酸盐的治疗,目前已经提出了几种用于美沙拉嗪诱导的心肌炎的机制:① IgE 介导的过敏反应;② 直接心脏毒性;③ 细胞介导的超敏反应;④ 体液免疫反应。涉及针对美沙拉嗪和心肌组织产生的抗体之间的交叉反应性的理论被认为是最可靠的。也有相关病例报告描述了 IBD 患者在开始使用英夫利昔单抗和硫唑嘌呤治疗后不久发生心肌炎或心包炎的情况^[26]。药物引起的心肌炎临床表现通常在 2 ~ 4 周内发生,但在停药和使用类固醇治疗后症状可消退。同样,IBD 相关药物引起的心包炎也在口服阿司匹林并停药后症状消失。

虽然 IBD 相关药物引起的心包炎与心肌炎发生率低且主要描述为孤立病例,但临床医生也不能忽视 IBD 患者在服用相关药物期间出现的发热、胸闷、胸痛等症状,必要时可行超声心动图、心脏磁共振、心内膜心肌活检等相关检查明确诊断,因为及时的诊断和治疗可以预防或减少心包炎与心肌炎引起的心血管不良事件的发生。

综上所述,IBD 患者的心血管系统表现多样,主要包括心律失常、缺血性心脏病、心力衰竭、静脉血栓栓塞症、心包炎以及心肌炎等,且往往缺乏特异性。笔者建议对具有心脏表现的 IBD 患者进行密切的监测与随访,以更深入的研究其发病机制,并采取多学科联合诊治的方式寻找有效的治疗或来预防心血管不良事件的发生,提高患者的生活质量。

参考文献

- 1 Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, *et al.* Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(8):1982-1992
- 2 Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, *et al.* ACG clinical guideline: preventive care in inflammatory bowel disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(2):241-258
- 3 Otto CM. Heartbeat: chronic inflammatory disorders and cardiovascular disease[J]. *Heart*, 2016, 102(24):1935-1936
- 4 Castaneda S, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA. Cardiovascular

- disease in inflammatory rheumatic diseases[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2016, 30(5): 851 – 869
- 5 Pattanshetty DJ, Gajulapalli RD, Anna K, *et al.* Prevalence of QT interval prolongation in inflammatory bowel disease[J]. Turk J Gastroenterol, 2016, 27(2): 136 – 142
 - 6 Yorulmaz E, Sezgin A, Yorulmaz H, *et al.* Prolonged QT dispersion in inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(1): 65 – 71
 - 7 Bharati S, Dreifus L, Bucheleres G, *et al.* The conduction system in patients with a prolonged QT interval[J]. J Am Coll Cardiol, 1985, 6(5): 1110 – 1119
 - 8 Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, *et al.* Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation[J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(4): 230 – 243
 - 9 Pattanshetty DJ, Anna K, Gajulapalli RD, *et al.* Inflammatory bowel "Cardiac" disease: point prevalence of atrial fibrillation in inflammatory bowel disease population[J]. Saudi J Gastroenterol, 2015, 21(5): 325 – 329
 - 10 Kristensen SL, Lindhardsen J, Ahlehoff O, *et al.* Increased risk of atrial fibrillation and stroke during active stages of inflammatory bowel disease: a nationwide study[J]. Europace, 2014, 16(4): 477 – 484
 - 11 Efe TH, Cimen T, Ertem AG, *et al.* Atrial electromechanical properties in inflammatory bowel disease[J]. Echocardiography, 2016, 33(9): 1309 – 1316
 - 12 Chao TF, Sung SH, Wang KL, *et al.* Associations between the atrial electromechanical interval, atrial remodelling and outcome of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation[J]. Heart, 2011, 97(3): 225 – 230
 - 13 Wu M, Li C, Hou M, *et al.* New insights into the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(10): 2034
 - 14 Rungoe C, Basit S, Ranthe MF, *et al.* Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study[J]. Gut, 2013, 62(5): 689 – 694
 - 15 Singh S, Singh H, Loftus EJ, *et al.* Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and Meta – analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(3): 382 – 393
 - 16 Osterman MT, Yang YX, Brensinger C, *et al.* No increased risk of myocardial infarction among patients with ulcerative colitis or Crohn's disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9(10): 875 – 880
 - 17 Barnes EL, Beery RM, Schulman AR, *et al.* Hospitalizations for acute myocardial infarction are decreased among patients with inflammatory bowel disease using a nationwide inpatient database[J]. Inflamm Bowel Dis, 2016, 22(9): 2229 – 2237
 - 18 Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, *et al.* Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a Meta – analysis of observational studies[J]. J Crohns Colitis, 2014, 8(6): 469 – 479
 - 19 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760 – 789
 - 20 Ehrenpreis ED, Zhou Y, Alexoff A, *et al.* Effect of the diagnosis of inflammatory bowel disease on risk – adjusted mortality in hospitalized patients with acute myocardial infarction, congestive heart failure and pneumonia[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e158926
 - 21 Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, *et al.* Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of hospitalization for heart failure: a Danish Nationwide Cohort study[J]. Circ Heart Fail, 2014, 7(5): 717 – 722
 - 22 Curtis JR, Kramer JM, Martin C, *et al.* Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF – alpha antagonists[J]. Rheumatology (Oxford), 2007, 46(11): 1688 – 1693
 - 23 Jiang Y, Lin O, Sinha SR. Use of tumor necrosis factor alpha inhibitors for inflammatory bowel disease patients with concurrent heart failure[J]. Digestive Diseases and Sciences, 2017, 62(6): 1597 – 1606
 - 24 Nevulis MG, Baker C, Lebovics E, *et al.* Overview of link between inflammatory bowel disease and cardiovascular disease[J]. Cardiol Rev, 2018, 26(6): 287 – 293
 - 25 Miehsler W, Reinisch W, Valic E, *et al.* Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? [J]. Gut, 2004, 53(4): 542 – 548
 - 26 Latushko A, Ghazi LJ. A case of thiopurine – induced acute myocarditis in a patient with ulcerative colitis[J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(12): 3633 – 3634

(收稿日期: 2019 – 01 – 22)

(修回日期: 2019 – 02 – 15)

(上接第 49 页)

- 11 Fu X, Sun F, Wang F, *et al.* Aloperine protects mice against DSS – induced colitis by PP2A – mediated PI₃K/Akt/mTOR signaling suppression[J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017: 5706152
- 12 Ren D, Ma W, Guo B, *et al.* Aloperine attenuates hydrogen peroxide – induced injury via anti – apoptotic activity and suppression of the nuclear factor – kappaB signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(1): 315 – 320
- 13 Yang C, Yu Y, Wu F, *et al.* Vasodilatory effects of aloperine in Rat aorta and its possible mechanisms[J]. Chin J Physiol, 2018, 61(5): 293 – 301
- 14 Song S, Chen Y, Han F, *et al.* Aloperine activates the Nrf2 – ARE pathway when ameliorating early brain injury in a subarachnoid hemorrhage model[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(4): 3847 – 3855
- 15 Wu F, Hao Y, Yang J, *et al.* Protective effects of aloperine on monocrotaline – induced pulmonary hypertension in rats[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 89: 632 – 641
- 16 郑婕, 戴贵东, 闫琳, 等. 苦豆碱通过抑制炎症反应保护异丙肾上腺素诱导心脏肥厚作用的研究[J]. 宁夏医学杂志, 2018, 40(1): 10 – 12
- 17 Yin W, Han J, Zhang Z, *et al.* Aloperine protects mice against bleomycin – induced pulmonary fibrosis by attenuating fibroblast proliferation and differentiation[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 6265

(收稿日期: 2019 – 02 – 11)

(修回日期: 2019 – 03 – 21)