

类风湿关节炎药物治疗对心血管系统影响的研究进展

谢敏 周雯怡 杭明辉 刘爽 叶秀兰 梁倩倩

摘要 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)常合并有内脏并发症,其中心血管系统的合并症与RA患者的病死率密切相关。导致心血管系统并发症的原因较多,本文主要总结了RA的常用药物对心血管系统的影响,以期对RA患者心血管系统疾病的风险管理提供有益参考。

关键词 药物治疗 类风湿关节炎 心血管系统

中图分类号 R593

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.10.005

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性、侵蚀性关节炎及系统损害为主要临床表现的自身免疫性疾病,全球发生率为0.5%~1.0%,中国大陆地区的发生率为0.42%,女性多于男性^[1,2]。除典型的关节炎表现外,RA患者常合并有心脏、肺、肝脏、肾脏等器官的损害,其中以心血管系统的并发症较为常见。有研究表明,RA患者心血管疾病的发病率约为普通人群的2倍,比普通人群增加了约48%的心血管风险,并最终导致RA患者的病死率是普通人群的1.5~1.6倍^[3-5]。

然而,传统的危险因素如饮酒、高血压、高血脂等,尚不足以解释RA患者较高的心血管事件发生率(如动脉粥样硬化性心血管疾病、脑卒中、心力衰竭和心房颤动)。主要认为RA患者中还存在其他的病理生理机制,其中最主要的机制是全身的炎性状态与内皮功能紊乱,炎症被认为是自身免疫性疾病与心血管疾病之间的桥梁^[6]。炎性介质如TNF- α 、IL-17、IL-1等的存在会诱导内皮细胞凋亡,消除内皮细胞的抗血栓作用,同时炎症环境的存在易导致动脉粥样

硬化的斑块破裂,从而导致心血管事件的发生^[7]。

除此之外,RA的治疗用药对心血管疾病的发生也有着不同程度的影响,它们可以通过增加血管壁抗炎的作用、改变脂质谱等机制增加或减少RA患者心血管疾病的风险,因此本文将围绕这一特点,探究常用类风湿关节炎的药物对RA患者心血管系统的影响,为RA患者的心血管疾病风险管理提供参考药物方面的考量。

一、非甾体类抗炎药

非甾体类抗炎药主要可分为非选择性非甾体类抗炎药(non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs, nsNSAIDs)和环氧酶-2选择性抑制剂(cyclooxygenase-2 selective inhibitors, COXIBs)。该类药物是控制RA患者疼痛和炎症的主要药物,但一项关于236525例类风湿关节炎患者药物相关的心血管事件影响的系统回顾和Meta分析显示,在患有RA的人群中,非甾体类抗炎药的使用会增加18%的心血管风险^[8]。其次,Nissen等^[9]通过一项随机、双盲、非劣效性的试验比较了nsNSAIDs与COXIBs(塞来昔布、布洛芬和萘普生)的心血管风险的差异。结果显示,塞来昔布的心血管风险不劣于布洛芬,即两种类型的非甾体类抗炎药心血管风险大致相当。类似的,Cannon等^[10]进行的3项临床随机双盲对照试验比较了患有骨关节炎和类风湿关节炎的患者服用依托考昔和双氯芬酸后心血管事件发生的情况,结果显示,依托考昔和双氯芬酸的复合心血管事件发生率相当。因此可推断,无论是选择性还是非选择性非甾体类抗炎药,均对心血管系统产生了负面影响,而且影响程度大致相当。

二、改善病情抗风湿药

由于改善病情抗风湿药(disease-modifying an-

基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFC1704300);国家自然科学基金优秀青年科学基金资助项目(81822050);国家自然科学基金重点国际合作与交流项目(81920108032);上海市医学领军人才项目(2019LJ02);上海市曙光计划项目(19SG39);教育部创新团队发展计划项目(IRT1270);科技部重点领域创新团队计划项目(2015RA4002);上海市“重中之重”临床医学中心资助项目(2017ZZ01010)

作者单位:200032 上海中医药大学附属龙华医院(谢敏、周雯怡、杭明辉、刘爽、叶秀兰、梁倩倩);200032 上海中医药大学脊柱病研究所、教育部筋骨理论与治法重点实验室、石岐山伤科学术研究中心(谢敏、杭明辉、刘爽、叶秀兰、梁倩倩);200032 上海,施杞名中医工作室(叶秀兰、梁倩倩)

通信作者:叶秀兰,主任医师,电子信箱:13818824983@163.com;梁倩倩,研究员,电子信箱:liangqianqiantcm@126.com

tirheumatic drug, DMARDs) 的种类和数量不断增多, 2014年美国提出了新的 DMARDs 分类, 分为传统合成 DMARDs (conventional synthetic DMARDs, csDMARDs)、靶向合成 DMARDs (targeted synthetic DMARDs, tsDMARDs) 和生物制剂 DMARDs (biological DMARDs, bDMARDs)^[11]。

1. 传统合成 DMARDs: 传统合成 DMARDs 是 RA 患者治疗的基石, 一经确诊, 应尽早开始使用, 主要包括有甲氨蝶呤、羟氯喹、来氟米特和柳氮磺吡啶等。

(1) 甲氨蝶呤: 甲氨蝶呤 (methotreate, MTX) 是治疗 RA 的锚定药物, 服用率居于其他传统合成 DMARDs 之首^[12]。炎症被认为是自身免疫性疾病与心血管疾病之间的联系, 炎症环境下可加速 RA 患者血管的老化, 导致血管弹性减退, 从而增加心血管疾病的发生率与病死率^[6]。MTX 可以抑制二氢叶酸还原酶和引起腺苷细胞外积聚来抑制炎症反应, 同时 MTX 还可清除损害血管内皮的自由基, 诱导线粒体抗氧化酶的产生, 从而对血管内皮产生有益作用^[13]。Kai 等^[14]通过 Meta 分析研究发现, 以 MTX 为主要干预手段的 RA 患者 3 个月后心血管疾病的发生率是未使用 MTX 患者的 79.8% (RR = 0.798, 95% CI: 0.726 ~ 0.876), 该分析共纳入了 10 项研究, 95416 例 RA 患者, 提示 MTX 的使用可以预防 RA 患者 CVD 的发生。因此 2016 年欧洲风湿病防治联合会在对 RA 患者心血管疾病风险的管理建议中提到, 建议使用可降低 RA 患者炎症反应的相关药物, 如 csDMARDs, 尤其是 MTX^[15]。

(2) 来氟米特: 来氟米特也是常用的传统合成 DMARDs 中的一种, 尤其当患者对 MTX 不耐受, 或单用 MTX 效果欠佳需联合使用时, 常会选择来氟米特。关于来氟米特对于心血管系统的影响, 目前尚存在争议。Solomon 等^[16]研究发现, 单独或联合使用来氟米特治疗的患者, 比使用 MTX 治疗的患者发生急性心肌梗死和脑血管意外的风险更大。然而, 部分研究却认为来氟米特可以通过抑制内皮细胞中与促炎症和促动脉粥样硬化表型相关的核因子 κ B 信号的转导, 以及减少外周血单核细胞的内皮下迁移的途径来改善血管功能, 从而降低心血管风险^[17]。正如 Suissa 等^[18]研究显示, 来氟米特显著降低了急性心肌梗死的发生率。

2. 靶向合成 DMARDs: tsDMARDs 目前仅指 JAK 抑制剂 (Janus kinase inhibitors), 主要代表药物是托法替尼和巴瑞克替尼。虽然 tsDMARDs 是一类新药,

但已有临床研究证实, 服用 tsDMARDs 的 RA 患者心血管事件发生率较低^[19]。托法替尼在临床的常用剂量是 2mg 和 4mg, 短期的使用均不会增加 RA 患者的心血管风险, 但使用 2mg 剂量的患者总体心血管风险较 4mg 剂量的患者低^[20]。与此同时, 在使用 JAK 抑制剂后, 美国 FDA 曾观察到血栓栓塞事件 (深静脉血栓和肺栓塞), 这使得美国 FDA 目前仅批准托法替尼的使用剂量为 2mg^[21]。但由于目前 JAK 制剂在 RA 患者中使用尚少, 针对心血管风险的临床研究较为有限, 所以这一结论仍需进一步认证。

3. 生物制剂 DMARDs: 生物制剂 DMARDs 主要有两大类: 肿瘤坏死因子抑制剂 (tumor necrosis factor inhibitor, TNFi) 和非肿瘤坏死因子类 (non - tumor necrosis factor, non - TNF) 生物制剂, 如 IL - 6 抑制剂和 T 淋巴细胞抑制剂等。

(1) 肿瘤坏死因子抑制剂: 肿瘤坏死因子是一种促炎性细胞因子, 在 RA 的发生、发展中起着关键作用。有研究指出, RA 患者心血管疾病风险的增加与炎症反应相关, 高炎症负荷导致内皮细胞的自身抗体产生以及凋亡, 从而导致血管损伤和血栓形成^[6, 22]。使用 TNFi 可以通过减轻炎症反应来降低心血管疾病的风险。一项关于评估 TNFi 对 RA 患者内皮功能影响的系统回顾提示, TNFi 的治疗可能会改善 RA 患者的血管内皮的功能^[23]。但也有研究报道, 长期使用该类药物可降低疾病活性、延迟甚至逆转内皮功能障碍和动脉粥样硬化的进展^[24]。

(2) 非肿瘤坏死因子生物制剂 DMARDs: 非肿瘤坏死因子类生物制剂作用的靶向细胞主要是促炎性细胞因子, 如 IL - 6 受体、IL - 1 受体和人体的免疫细胞, 尽管它们有着不同的炎症介质过程, 但均通过抑制炎症反应来达到减轻 RA 患者症状的目的, 炎症负荷减轻可降低 RA 患者的心血管风险。目前在临床上广泛使用的有托珠单抗和阿巴西普。在美国的一项评估 RA 患者使用阿巴西普和 TNFi 后的心血管风险的队列研究中指出, 与 TNFi 比较, 阿巴西普的心血管风险降低了 20%^[25]。因此在心血管风险较高的 RA 患者中, 可考虑该类药物的使用。

三、糖皮质激素

糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 是一种强有力的抗炎剂与免疫抑制剂, 主要用于中/高疾病活动期的 RA 患者, 它能快速有效地抑制 RA 的炎症, 但药物使用的同时也增加了 RA 患者的心血管风险。GCs 对 RA 患者心血管系统的具体影响尚未完全清楚, 但

GCs 的药物不良反应如体重增加、胰岛素抵抗、血脂异常等均是心血管疾病发生的危险因素^[26]。一项系统回顾性研究中也提到,使用 GCs 的 RA 患者所有心血管事件的风险增加了 47%^[8]。但这种风险与剂量和暴露时间(累计剂量)相关,德国的一项研究显示,RA 患者每天使用 GCs 7.5mg/d,或累积剂量 < 40g (7.5mg/d,持续近 15 年)剂量范围内的患者与未使用 GCs 患者的心血管风险及病死率没有差异^[27]。但当激素超过 8mg/d 这个安全的剂量阈值时,心血管系统疾病的风险与病死率和剂量呈正相关^[28]。因此 2016 年的欧洲风湿病防治联合会关于 RA 心血管疾病风险的管理建议中提到,为降低风险,在治疗活动性 RA 时,应在尽可能短的时间内开出最低有效剂量的 GCs,如长期使用,GCs 的剂量应保持在最低限度,并定期复查,评估是否还应继续使用 GCs^[15]。

四、中医药治疗

中医药在 RA 治疗的过程中也显示出了特有的优势与地位。中药具有疗效显著、不良反应小等优点,且多项研究显示,中药复方能发挥类似生物制剂的作用,并多靶点、多途径的调控细胞因子与免疫细胞^[29,30]。RA 在祖国医学中属“痹病”的范畴。中医认为 RA 主要是因感受风寒湿之邪,经络痹阻,气血运行不畅而引起的以肢体关节疼痛、肿胀以及活动不利为主症的病证。痹症的病位初在肌表经络,若日久不愈,可深入筋骨,内舍脏腑,出现脏腑痹的一系列证候,如以心悸心慌、气喘等为主要表现的心痹。正如《素问·痹论》曰:“五脏皆有所合,久而不去者,内舍于其合也。脉痹不已,复感于邪,内舍于心”。针对痹症的传变,中医药也发挥了其独特的优势。在一项观察 RA 患者并行使用中药和常规药物冠心病风险的回顾性队列研究中提到,经 1:1 配对后,使用中药组($n = 4899$)与未使用中药组($n = 4899$)比较,冠心病风险显著降低($HR = 0.59, 95\% CI: 0.50 \sim 0.71$),且使用中药 > 180 天的人群比使用中药 < 30 天的人群患冠心病的风险更低^[31]。因此,中医药的参与治疗在 RA 患者中值得推广使用。

五、展望

综上所述,当前用于治疗 RA 的药物种类繁多,且不同类型的抗风湿药物对于 RA 患者心血管系统有着不同的影响,非甾体类抗炎药、糖皮质激素与 CVD 的风险呈正相关,改善病情抗风湿药、中药与 CVD 的风险呈负相关,这种影响不仅仅取决于药物种类,还与剂量和暴露时间有关。由于 RA 自身便是

心血管疾病的危险因素,所以在 RA 长期治疗的过程中,临床医师在控制 RA 疾病活动的同时,既要注意疾病本身潜在的损害,也要注意药物的选择对心血管系统的影响,并尽量避免使用对心血管系统影响较大的药物。但是部分药物对心血管系统影响的机制尚未阐明,期待未来开展更多的研究来对其进行探索与发现,提供更加精准的 RA 患者心血管风险管理的建议。

参考文献

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10055): 2023–2038
- 曾小峰, 朱松林, 谭爱春, 等. 我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(3): 300–307
- Meune C, Touzé E, Trinquart L, *et al.* Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and Meta-analysis of cohort studies[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48(10): 1309–1313
- 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
- Wang L, Zhang Y, Zhang SY. Immunotherapy for the rheumatoid arthritis-associated coronary artery disease: promise and future[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(24): 2972–2983
- Santos-moreno P, Burgos-angulo G, Martinez-ceballos MA, *et al.* Inflammaging as a link between autoimmunity and cardiovascular disease: the case of rheumatoid arthritis[J]. *RMD Open*, 2021, 7(1): e001470
- Zhu F, Wang Q, Guo C, *et al.* IL-17 induces apoptosis of vascular endothelial cells: a potential mechanism for human acute coronary syndrome[J]. *Clin Immunol*, 2011, 141(2): 152–160
- Arts EE, Fransen J, Den Broeder AA, *et al.* The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(6): 998–1003
- Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, *et al.* Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(26): 2519–2529
- Cannon CP, Curtis SP, Fitzgerald GA, *et al.* Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the multinational etoricoxib and diclofenac arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison[J]. *Lancet*, 2006, 368(9549): 1771–1781
- Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, *et al.* Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(1): 3–5
- Pincus T, Gibson KA, Castrejón I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis[J]. *Bull Hosp Jt Dis* (2013), 2013, 71 Suppl 1: S9–19
- Brown PM, Pratt AG, Isaacs JD. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(12): 731–742
- Sun KJ, Liu LL, Hu JH, *et al.* Methotrexate can prevent cardiovascu-

lar events in patients with rheumatoid arthritis: an updated Meta - analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(7): e24579

15 Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, *et al.* EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(1): 17 - 28

16 Solomon DH, Avorn J, Katz JN, *et al.* Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(12): 3790 - 3798

17 Rozman B, Praprotnik S, Logar D, *et al.* Leflunomide and hypertension[J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(6): 567 - 569

18 Suissa S, Bernatsky S, Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 55(4): 531 - 536

19 Charles - schoeman C, Wicker P, Gonzalez - gay MA, *et al.* Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 46(3): 261 - 271

20 Xie W, Huang Y, Xiao S, *et al.* Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and Meta - analysis of randomised controlled trials[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(8): 1048 - 1054

21 Vallejo - yagüe E, Weiler S, Micheroli R, *et al.* Thromboembolic safety reporting of tofacitinib and baricitinib: an analysis of the WHO Vigibase[J]. *Drug Saf*, 2020, 43(9): 881 - 891

22 Ferraccioli G, Gremese E. Thrombogenicity of TNF alpha in rheumatoid arthritis defined through biological probes: TNF alpha blockers [J]. *Autoimmun Rev*, 2004, 3(4): 261 - 266

23 Ursini F, Leporini C, Bene F, *et al.* Anti - TNF - alpha agents and endothelial function in rheumatoid arthritis: a systematic review and

Meta - analysis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5346

24 Turiel M, Tomasoni L, Sitia S, *et al.* Effects of long - term disease - modifying antirheumatic drugs on endothelial function in patients with early rheumatoid arthritis [J]. *Cardiovasc Ther*, 2010, 28(5): e53 - 64

25 Jin Y, Kang EH, Brill G, *et al.* Cardiovascular (CV) risk after initiation of abatacept versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis patients with and without baseline CV disease [J]. *J Rheumatol*, 2018, 45(9): 1240 - 1248

26 Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, *et al.* How early is the atherosclerotic risk in rheumatoid arthritis? [J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(10): 701 - 707

27 W. J. Bijlsma J, Buttgerief F. Adverse events of glucocorticoids during treatment of rheumatoid arthritis: lessons from cohort and registry studies[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(suppl 2): ii3 - ii5

28 Del Rincón I, Battafarano DF, Restrepo JF, *et al.* Glucocorticoid dose thresholds associated with all - cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(2): 264 - 272

29 赵美, 范福玲, 杨丹丹. 化痰通痹方对活动期类风湿关节炎疗效及血清内 TNF - α 、IL - 1 β 、CRP 变化的研究[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(3): 104 - 107

30 朱兴旺. 三水白虎汤对类风湿关节炎 TNF - α 转基因小鼠模型的作用研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(4): 480 - 484

31 Yu HH, Hsiung NH, Chiang JH, *et al.* The risk of coronary artery disease in patients with rheumatoid arthritis using Chinese herbal products and conventional medicine in parallel: a population - based cohort study [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 100
(收稿日期: 2022 - 02 - 03)
(修回日期: 2022 - 03 - 11)

(上接第 15 页)

8 Mai L, Asaduzzaman A, Noamani B. The baseline interferon signature predicts disease severity over the subsequent 5 years in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 29

9 Peschke K, Achleitner M, Frenzel K. Loss of trex1 in dendritic cells is sufficient to trigger systemic autoimmunity[J]. *J Immunol*, 2016, 197(6): 2157 - 2166

10 Torre D, Lachmann A, Ma'ayan A. BioJupies: automated generation of interactive notebooks for RNA - Seq data analysis in the cloud[J]. *Cell Syst*, 2018, 7(5): 556 - 561

11 Bai Y, Tong Y, Liu Y, *et al.* Self - dsDNA in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 191(1): 1 - 10

12 Mellor - pita S, Tutor - ureta P, Rosado S. Calcium and vitamin D supplement intake may increase arterial stiffness in systemic lupus erythematosus patients [J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(4): 1177 - 1186

13 Al - kushi AG, Azzeh FS, Header EA. Effect of Vitamin D and calcium supplementation in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Saudi J Med Med Sci*, 2018, 6(3): 137 - 142

14 Wang J, Dai M, Cui Y. Association of abnormal elevations in IFIT3 With overactive cyclic GMP - AMP synthase/stimulator of interferon genes signaling in human systemic lupus erythematosus monocytes [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(12): 2036 - 2045

15 Kato Y, Park J, Takamatsu H. Apoptosis - derived membrane vesi-

cles drive the cGAS - STING pathway and enhance type I IFN production in systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(10): 1507 - 1515

16 Wang T, Mei Y, Li Z. Research progress on regulatory B Cells in systemic lupus erythematosus [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 5(22): 7948687

17 Xu Z, Liu L, Cui Z. The unique inhibitory IgG receptor——Fc γ RIIb [J]. *Protein Pept Lett*, 2018, 25(11): 966 - 972

18 Karimifar M, Akbari K, Arefnezhad R, *et al.* Impacts of Fc γ RIIb and Fc γ RIIIa gene polymorphisms on systemic lupus erythematosus disease activity index[J]. *BMC Res Notes*, 2021, 14(1): 455

19 李雪, 曾琴, 王双, 等. 狼疮肾炎 DN2 细胞的 CRAC 和病情活动相关性分析 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2021, 42(6): 824 - 830

20 Otomo K, Koga T, Mizui M. Cutting edge: nanogel - based delivery of an inhibitor of CaMK4 to CD4⁺ T cells suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis and lupus - like disease in mice[J]. *J Immunol*, 2015, 195(12): 5533 - 5537

21 Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, *et al.* Update on lupus nephritis: core curriculum 2020[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(2): 265 - 281

22 Delporto F, Proietta M, Koverech A, *et al.* Hypercalcaemia in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2011, 20(7): 758 - 762
(收稿日期: 2022 - 03 - 13)
(修回日期: 2022 - 03 - 22)