

系统性红斑狼疮患者动脉粥样硬化的研究进展

王 晗, 李 慧, 李 晨 综述, 饶 莉 审校

(四川大学华西医院心内科, 四川省成都市 610041)

[关键词] 动脉粥样硬化; 系统性红斑狼疮; 危险因素

[摘 要] 目的 近年来很多研究证明系统性红斑狼疮患者的心血管疾病发生率及死亡率均高于普通人群。除传统因素外, 系统性红斑狼疮患者动脉粥样硬化的发生与血清自身抗体、炎症反应、氧化抗氧化失衡、药物等因素有密切关系。早期检测及干预对系统性红斑狼疮患者动脉粥样硬化的预后具有重要的临床意义。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Recent Progress of Atherosclerosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

WANG Han, LI Hui and LI Chen Reviewing, RAO Li Checking

(Department of Cardiology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis, Systemic Lupus Erythematosus, Risk Factors

[ABSTRACT] Recently many studies have strongly approved that the incidence and morbidity of cardiovascular diseases are much higher in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) than in general population. Beside the traditional risk factors, SLE related factors, such as autoantibodies, inflammatory response, oxidative imbalance and drugs might play a prior role. Early diagnosis and intervention of atherosclerosis for SLE patients have important significance in prognosis.

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种以免疫性炎症为突出表现的自身免疫性结缔组织病, 常累及全身多个系统。虽然医疗水平的发展已使 SLE 患者短期预后显著改善, 但随着生存期的延长, 动脉受累导致重要脏器损害对患者生存质量及远期预后的影响日益受到关注。本文就 SLE 患者动脉粥样硬化研究进展进行探讨。

1 系统性红斑狼疮并发动脉粥样硬化的流行病学

SLE 是一种累及多器官、多系统的小血管及结缔组织疾病, 好发于育龄期女性, 多见于 15~45 岁年龄段, 女: 男约为 7~9: 1, 该病发病率为 50~70/10 万^[1], 是危害人们健康的常见疾病, 而我国发病率偏高, 约为 0.07%。SLE 常累及心脑血管系统, 1976 年 Urowitz 等最早提出了 SLE 死亡率曲线呈“双峰”模式, 即早期多死于严重感染和狼疮活动, 晚期则主要是心脑血管病变。目前已经确定心脑血管疾病是 SLE 患者死亡率增加的重要因素。尸检发现 41%~53% 的 SLE 患者存在中到重度的主动脉、冠状动脉、脑和肾脏的动脉粥样硬化^[2]。Roman 等^[3]为期 3 年的追踪研究发现, 通过多项常规检查, 结合分析颈动脉斑块大小、主动脉硬度增加和内皮受损情况, 28% 的 SLE 患者动脉粥样硬化斑块面积扩大。近几年来不断有报道表明 SLE 患者合并动脉粥样硬化相关疾病的概率为正常人群的数倍, 常在青中年表现出重要

脏器血管动脉粥样硬化^[4]。Manzi 等^[5]报道 35~44 岁女性 SLE 患者心肌梗死发生率约比同年龄组正常女性高 50 倍。

2 系统性红斑狼疮并发动脉粥样硬化的机制研究

动脉粥样硬化是以血管内皮受损、功能障碍为起始的慢性进展的病理变化, 是心脑血管疾病的病理基础^[6]。存在高龄、绝经后、糖尿病、肥胖及吸烟、体力活动减少等动脉粥样硬化传统危险因素的 SLE 患者易并发动脉粥样硬化。长期随访证实了传统因素在 SLE 患者中不能完全解释心脑血管疾病发病率增加的原因, 在控制了传统危险因素后, 患者出现动脉粥样硬化相关心脑血管事件的相对危险率仍显著增高, 说明 SLE 患者发生动脉粥样硬化的机制远比普通人群复杂。

2.1 系统性红斑狼疮相关因素与动脉粥样硬化的关系

2.1.1 自身免疫反应 SLE 患者血中存在多种自身抗体和针对自身抗原的致敏淋巴细胞, 如抗核抗体、抗 ds-DNA、抗 SM、抗淋巴细胞、抗血小板相关抗体、抗 HSP60 抗体等, 均可与内皮细胞结合诱导其凋亡。此外, SLE 患者血清中不同大小及成分的循环免疫复合物 (CIC) 可与血管内皮细胞表面受体结合, 引起细胞因子等表达增加; 沉积于血管和组织的 CIC 可导致补体激活, 产生各种蛋白水解片段, 从而导致血管内皮损伤, 促进动脉粥样硬化的发生。

2.1.2 炎症反应 SLE 患者常存在慢性炎症反应, 其 C 反应蛋白 (CRP) 水平常显著高于正常人群, CRP 增高亦是 SLE 患者心血管事件的独立危险因素; Sullivan 等^[7]研究发现肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 在 SLE 患者血清中显著增高, 其

[收稿日期] 2009-12-17

[修回日期] 2010-04-05

[作者简介] 王晗, 博士研究生, E-mail 为 girlwh@163.com。通讯作者饶莉, 教授, 博士研究生导师, E-mail 为 lrlz1989@yahoo.com.cn。

参与 SLE 早发动脉粥样硬化的致病机制可能是通过刺激内皮细胞高表达 E 选择蛋白、血管细胞黏附分子,促进局部血管壁的炎症反应;此外,转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 具有潜在的免疫抑制作用,抑制平滑肌细胞和内皮细胞增殖。Jackson 等^[8]研究发现, SLE 患者 TGF- $\beta 1$ 活性下降,且与淋巴细胞凋亡增加、不可逆性器官损害、低密度脂蛋白 (LDL) 及高密度脂蛋白胆固醇 (HDL) 浓度升高、颈动脉内膜厚度增加和病程长短等相关,可见 TGF- $\beta 1$ 活性下降是 SLE 患者早发动脉粥样硬化的危险因素之一。另外,亦有报道称炎症因子如干扰素 1 (IFN-1) 可促进内皮细胞凋亡^[9]。

2.1.3 氧化与抗氧化失衡 同型半胱氨酸 (Hcy) 为蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的重要中间产物,是动脉粥样硬化及周围血管性疾病的一个重要的独立危险因素。研究表明 SLE 患者血清 Hcy 明显增高^[3],并可通过自身氧化产生一系列活性氧中间产物,抑制 NO 合成并促进其降解,引起血管内皮功能不全。此外, Hcy 还可引起 DNA 损伤并导致细胞凋亡,凋亡小体膜破裂,释放凋亡 DNA 片段,刺激机体产生更多的自身抗体,形成恶性循环加重血管内皮损害。

胆红素是一种较强的抗氧化剂,能够保护脂质和脂蛋白,并抑制脂蛋白氧化修饰,从而保护血管壁,缓解动脉粥样硬化的进展。有研究发现 SLE 患者活动期血清胆红素水平明显降低,低胆红素血症使体内脂蛋白处于过氧化状态,导致病理性自由基堆积,刺激动脉壁结缔组织增生形成粥样斑块,导致动脉粥样硬化^[10]。

2.1.4 肾脏损害及肾性高血压 50% ~ 70% 的 SLE 患者合并肾脏损害^[11],导致肾性高血压,引起高血压性动脉粥样硬化。肾功能损害导致肌酐、尿素氮、尿酸等增高,其中肌酐增高被认为是动脉内膜增厚的危险因素^[12],高尿酸可促进低密度脂蛋白胆固醇的氧化、脂质过氧化及血小板聚集,且易在血液中析出微结晶,直接损伤血管内膜,最终导致血管硬化。

2.1.5 血管内皮细胞修复功能下降 血管内皮通过细胞更替来维持其完整性,新生内皮细胞主要来源于局部细胞衍生和循环中骨髓衍生的内皮祖细胞 (EPC)。在高危人群中, EPC 数量减少可导致心血管疾病危险性升高。有研究表明 SLE 患者各阶段 (静止期、临床缓解期和活动期) EPC 均长期处于低水平,从而引起内皮修复功能下降,促进 SLE 患者动脉粥样硬化的早期发生^[13]。

2.1.6 内分泌代谢功能紊乱 血脂升高是动脉粥样硬化发生的一个重要影响因素,特别是胆固醇在血管壁的沉积会加速动脉粥样硬化的过程。苏建明等^[14]研究发现, 46 例 SLE 患者中 35 例血脂有不同程度异常,其中血甘油三酯 (TG) 较正常组明显增高, HDL、载脂蛋白 A_{iv} 则明显降低。同时血脂代谢障碍可导致具有免疫原性的氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 显著增加,引起机体免疫应答增强,产生针对不同抗原位点的高亲和性的自身抗体,刺激巨噬细胞摄取 ox-LDL,形成泡沫细胞,促进动脉粥样硬化的进展。

代谢综合征是一种以胰岛素抵抗为基础的,存在高血压、脂代谢紊乱、空腹血糖增高和向心性肥胖等表现的异常

状态,是心血管疾病好发因素的集合。最新研究表明 SLE 患者代谢综合征的发病率较健康人群增高,并已证明 SLE 患者的高代谢综合征发病率不仅与激素治疗有关,而且与患者本身的胰岛素抵抗有关,这些代谢异常使心脑血管疾病的发病率显著增加^[15]。Bruce 等^[16]研究发现 SLE 妇女的绝经年龄较健康女性明显提前,认为 SLE 妇女达到心血管事件高危状态的时间早于普通人群,提出 SLE 患者的内分泌紊乱可能也参与早发动脉粥样硬化的发病机制。

2.2 系统性红斑狼疮药物治疗对动脉粥样硬化的影响

目前 SLE 患者需长期服用糖皮质激素、非甾体类抗炎药、免疫抑制剂等治疗药物。2005 年欧洲风湿病防治联合会上 Salmon 等^[17]报告 SLE 患者长期应用激素治疗导致血脂增高是早发动脉粥样硬化的重要因素。有研究证实持续应用激素或激素累积量是发生心血管事件的危险因素,泼尼松的剂量增加与血压、胆固醇水平升高及体重增加密切相关^[18]。由于胆固醇是糖皮质激素的前体, SLE 患者应用大剂量糖皮质激素治疗可使胆固醇转化减少,故血中浓度相应增加;同时应用糖皮质激素增加胰岛素抵抗。高血脂、高血压、肥胖等均是动脉粥样硬化发生的危险因素。此外,有研究证实使用甲氨蝶呤治疗 SLE 可有效降低狼疮活动性^[19],但研究者认为低剂量的甲氨蝶呤可导致血清同型半胱氨酸水平的增高,进而促进动脉粥样硬化的形成和发展^[20]。关于免疫抑制剂及非甾体类抗炎药对 SLE 患者心血管系统的影响还有待进一步研究。

3 系统性红斑狼疮患者动脉粥样硬化的早期发现及干预

由于动脉粥样硬化作为心脑血管疾病发生的病理基础,其进行性发展可导致冠心病、血栓栓塞性疾病的发生,故早期检测、发现 SLE 患者动脉粥样硬化,早期干预具有重要临床意义。血浆胆固醇及细胞因子、CRP、纤维蛋白原、SAA 和血沉等可作为早期预测及反映动脉粥样硬化病情进展的指标。影像学技术如血管造影、血管内超声、多层螺旋 CT、核磁共振、血管腔仿真内窥镜可显示管壁内的硬化斑块、管壁增厚与狭窄,从而综合全面地评价血管硬化。彩色多普勒超声显像能清晰显示外周动脉血管壁、管腔狭窄情况及血流动力学,已有研究发现 SLE 患者动脉粥样硬化病变早期超声表现为内中膜复合体厚度增厚、最大剪切率减低、弹性减低^[21]。其中高频颈动脉二维超声检查是无创性检测颈动脉粥样硬化的可靠方法,其结果与冠状动脉粥样硬化的发病具有良好的相关性,对早期发现心脑血管疾病有重要价值^[22]。近年研究发现通过对亚临床动脉粥样硬化检测可以早期评估血管情况,其中动脉功能检测指标脉搏波传导速度及动脉结构检测指标踝臂指数受到越来越多的关注。

结合上述检查能早期发现 SLE 患者动脉粥样硬化亚临床情况,从而可通过戒烟、适当运动、抑制病情活动、积极降血脂、降血压、控制血糖等控制传统危险因素。同时合理且个体化应用激素治疗。血脂过高者可联合应用他汀类降脂药物。抗疟药能够降低血浆胆固醇水平、抑制胰岛素的降

解、抑制血小板的聚集和黏附,与糖皮质激素联用对控制SLE病情有协同效应,常与阿司匹林一起使用,可预防SLE合并心血管事件和减少激素的用量。

4 结论

系统性红斑狼疮患者发生动脉粥样硬化的发病率明显增高,这与动脉粥样硬化传统因素、自身免疫反应及炎症反应、内分泌代谢异常及药物治疗等因素相关,对SLE患者的预后存在着显著威胁。因此临床医生应重视SLE患者的动脉粥样硬化情况,积极进行早期检测、合理干预,控制动脉粥样硬化传统因素,减轻自身免疫及炎症反应,改善内分泌代谢情况,从而改善疾病预后,提高生活质量。

参考文献

- [1] Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, **56** (4): 1251-262.
- [2] Bessant R, Hingorani A, Patel L, et al. Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, **43** (7): 924-929.
- [3] Roman MJ, Crow MK, Lockshin MD, et al. Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, **56** (10): 3412-419.
- [4] Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus [J]. *Am J Med*, 2008, **121** (10 Suppl 1): S3-S8.
- [5] Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study [J]. *Am J Epidemiol*, 1997, **145**: 408-415.
- [6] 范乐明. 动脉粥样硬化炎症机制的再认识 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (3): 249-253.
- [7] Sullivan KE, Suriano A, Dietzmann K, et al. The TNF-alpha locus is altered in monocytes from patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Immunol*, 2007, **123** (1): 74-81.
- [8] Jackson M, Ahmad Y, Bruce N, et al. Activation of transforming growth factor-beta 1 and early atherosclerosis in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Res Ther*, 2006, **8** (3): R81.
- [9] Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2005, **17** (3): 286-292.
- [10] 罗春华, 李祖铭, 李国静, 等. 系统性红斑狼疮患者血清胆红素与血脂检测结果分析 [J]. *中国实验诊断学*, 2006, **10** (3): 271-273.
- [11] Frostegard J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease [J]. *Lupus*, 2008, **17** (5): 364-367.
- [12] Takamura N, Abe Y, Nakazato M, et al. Determinants of plasma homocysteine levels and carotid intima-media thickness in Japanese [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2007, **16** (4): 698-703.
- [13] Westervel PE, Luijten RK, Hoefler IE, et al. Haematopoietic and endothelial progenitor cells are deficient in quiescent systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, **66** (7): 865-870.
- [14] 苏建明, 纪伟, 陆双军. 系统性红斑狼疮与血脂关系的探讨 [J]. *医学临床研究*, 2002, **19** (6): 440-442.
- [15] Bultink E, Turkstra F, Diamant M, et al. Prevalence of and risk factors for the metabolic syndrome in women with systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, **26** (1): 32-38.
- [16] Bruce N, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**: 159-167.
- [17] Salmon JE, Lockshin MD, Paget SA, et al. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, **64** (3): 39.
- [18] 陈华, 张文. 糖皮质激素在系统性红斑狼疮治疗中的应用 [J]. *内科理论与实践*, 2008, **3** (3): 175-179.
- [19] Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, et al. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind randomized placebo-controlled trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, **59** (12): 1796-804.
- [20] Van Ede A, Hartman M, Severens JL, et al. Economic evaluation of folate supplementation during methotrexate treatment in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol*, 2004, **31** (5): 902-908.
- [21] 徐也鲁. 动脉粥样硬化——一种慢性炎症过程 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (2): 93-95.
- [22] Raffaele M, Mario S, Francesco N, et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients [J]. *AJH*, 2005, **18** (2): 308-318.

(此文编辑 文玉珊)