

# 大动脉炎患者的心血管危险因素分析

崔明丽, 李洋, 刁树玲, 张贝, 丁法明, 徐会圃, 程艳丽\*

滨州医学院附属医院, 山东 滨州

收稿日期: 2022年12月28日; 录用日期: 2023年1月21日; 发布日期: 2023年1月30日

## 摘要

大动脉炎(Takayasu's Arteritis, TA)是一种主要累及大动脉及其主要分支的慢性系统性血管炎, 主要表现为血管的狭窄和炎性闭塞, 也可因炎症侵及血管壁中层导致血管扩张或动脉瘤。其中有不在少数的TA患者以冠状动脉受累导致心肌缺血, 完善影像学检查发现冠状动脉开口和近端节段血管最常受累, 此类患者易发生猝死或广泛心肌梗死。因此, 研究TA患者相关的心血管危险因素, 对于该疾病的预防和治疗有重要的意义。

## 关键词

大动脉炎, 血管狭窄或闭塞, 冠状动脉, 心血管危险因素

# Cardiovascular Risk Factors in Patients with Takayasu Arteritis

Mingli Cui, Yang Li, Shuling Diao, Bei Zhang, Faming Ding, Huipu Xu, Yanli Cheng\*

Binzhou Medical University Hospital, Binzhou Shandong

Received: Dec. 28<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jan. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Jan. 30<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Takayasu's Arteritis (TA) is a chronic systemic vasculitis mainly involving large arteries and their main branches. It is mainly manifested by vascular stenosis and inflammatory occlusion, and can also lead to vascular dilatation or aneurysm due to inflammation invading the middle layer of the vascular wall. Coronary artery involvement leads to myocardial ischemia in more than a small number of TA patients. Imaging findings show that coronary artery openings and proximal segment are most frequently involved, which are prone to sudden death or extensive myocardial in-

\*通讯作者。

文章引用: 崔明丽, 李洋, 刁树玲, 张贝, 丁法明, 徐会圃, 程艳丽. 大动脉炎患者的心血管危险因素分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(1): 765-771. DOI: 10.12677/acm.2023.131111

farction. Therefore, the study of cardiovascular risk factors in patients with TA is of great significance for the prevention and treatment of this disease.

## Keywords

Takayasu's Arteritis, Vascular Stenosis and Inflammatory Occlusion, Coronary Artery, Cardiovascular Risk Factors

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

大动脉炎(Takayasu's Arteritis, TA)是一种主要累及大动脉及其主要分支的慢性系统性血管炎性病变,病理表现为慢性进行性肉芽肿性病变,可引起血管内皮细胞及平滑肌细胞生理特性改变进而导致血管重构,主要表现为血管的狭窄和炎性闭塞,也可因炎症侵及血管壁中层导致血管扩张或动脉瘤[1] [2]。大动脉炎发病以青年女性多见,亚洲女性发病率高,其发病机制复杂,目前研究发现多与感染、易感基因、免疫及细胞信号通路异常相关,其结局主要为血管病变引发其靶器官功能改变为主的临床表现。其中TA患者冠状动脉受累并不罕见,大量研究报道,TA患者心血管疾病的发生率及死亡率显著高于同期非TA患者[3] [4]。大约10%~30%的TA病例中发现冠状动脉受累[5]。一项为期10年随访研究显示,在130名日本TA患者中,31例患者冠状动脉受累,其中24例患者有显著的冠状动脉疾病,包括左主干病变[6]。Teng Sun等[7]对在1998年至2011年在阜外心血管医院住院的587例TA患者中,评估了45例通过血管造影确定的冠状动脉受累的患者(7.7%, 45/587),包括40例典型心绞痛,15例心肌梗死,发现冠状动脉开口(37.4%)和近端节段(33.3%)最常受累。此类患者易发生猝死或广泛心肌梗死,有部分TA患者以急性心肌梗死为首发症状就诊[8] [9] [10]。因此,研究TA患者相关的心血管危险因素,对于该疾病的预防和治疗有重要的意义。本文对大动脉炎患者的心血管危险因素予以综述,提高临床医师对这类患者的管理和预防。

## 2. 脂质代谢异常

低高密度脂蛋白水平(HDL-c)是动脉粥样硬化的独立危险因素[11]。Jozélio Freire de Carvalho等[12]纳入25例女性TA患者和30名健康对照组人群,两组人群在年龄、性别和体重指数无明显差异,测定总胆固醇(TC)、LDL-c、HDL-c和甘油三酯,随访6.6年。结果发现,TA患者与对照组相比,表现出更高的脂质风险,高总胆固醇水平(48% vs. 20%,  $p = 0.04$ ),低HDL-c水平(20% vs. 0%,  $p = 0.015$ )和高甘油三酯水平(36% vs. 10%,  $p = 0.026$ )。两组间的低密度脂蛋白(LDL-c)水平无显著差异(40% vs. 20%,  $p = 0.14$ )。值得注意的是,60%的TA患者至少有一项脂质代谢异常。同时,该研究发现,在临床活动期和非活动期患者之间脂质的无显著差异;但是,实验室活动期患者较非活动期患者的HDL-c水平较低( $1.37 \pm 0.42$  vs.  $2.00 \pm 0.63$  mmol/L,  $p = 0.012$ ),并且HDL-c水平与CRP呈负相关。该研究是首次发现TA患者中具有致动脉粥样硬化的脂质谱,主要特征是疾病活动期间的低高密度脂蛋白水平(低HDL-c)。TA患者表现出的低水平HDL-c与CRP呈负相关,也强化了炎症和疾病活动在TA患者动脉粥样硬化过程中的作用,X Wang等[13]的研究也支持该观点。Si Chen等[14]研究纳入190名TA患者和154名年龄和性别匹配的健康对照

者,测定总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)。结果发现,TA患者的TC、TG、HDL-C和LDL-C水平显著升高;LDL-C/HDL-C、TC/HDL-C和TG/HDL-C比值也是升高的;血浆动脉粥样硬化指数(Atherogenic Index of Plasma, AIP,基于TG/HDL-C)高于健康对照组( $p < 0.05$ )。TA疾病活动期患者的血清HDL-C水平( $p < 0.0001$ )显著低于非活动期TA患者。该研究显示,TG水平以及TG/HDL-C比值是TA患者冠状动脉受累的独立危险因素。X. Wang等[15]纳入132名绝经前女性TA患者和100名性别、年龄和体重指数匹配的健康对照组。与非活动期TA患者相比,TA活动期患者的载脂蛋白A1(ApoA1)水平( $1.47 \pm 0.30$  vs.  $1.99 \pm 0.33$  mmol/L,  $p < 0.001$ )和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平明显较低( $1.23 \pm 0.33$  vs.  $1.68 \pm 0.38$  mmol/L,  $p < 0.001$ )。TA活动期患者的载脂蛋白B(ApoB)/ApoA1的比值更高( $0.74 \pm 0.27$  vs.  $0.48 \pm 0.14$ ,  $p < 0.001$ )。多元线性回归分析显示,ApoB/ApoA1比值与TA活动性独立相关( $\beta = 0.38$ ,  $p = 0.04$ )。此外,多变量逐步正向回归分析显示,ApoB/ApoA1比值是高敏感性c反应蛋白的主要决定因素。研究结果表明,TA活动期的患者具有致动脉粥样硬化的脂质谱。此外,ApoB与ApoA1的比值可作为监测和靶向TA患者的标志物。综上,我们总结,TA患者活动期出现明显脂质代谢异常,进一步加速动脉粥样硬化的发展。

### 3. 高血压

众所周知,高血压是心血管的重要的危险因素。多项研究及病例报道证实,高血压是TA患者首次入院时最常见的表现,而且高血压的发病年龄非常年轻(约有三分之一的患者在20岁之前出现高血压),血压往往难以控制。José Antonio Vargas-Hitos等[16]报道病例,一位32岁年轻女性,既往有难以控制的高血压病史,住院后诊断为TA,但不是疾病活动期,考虑TA导致肾动脉狭窄进而引起血压难以控制,最终导致左心室肥厚及心功能下降。Bhupeshwari Patel等[17]报道了一个9岁小男孩患有恶性高血压,行磁共振造影提示左侧锁骨下动脉、腋动脉和肱动脉官腔狭窄并节段性闭塞,左颈总动脉管腔中度狭窄,右肾动脉管腔完全闭塞。DMSA扫描显示右肾无功能,但左肾功能正常。给予多种药物治疗后血压仍难以控制,最终行右肾切除术,术后血压控制良好。Yu Qi等[18]对381例TA高血压患者进行回顾分析,发现肾动脉狭窄是TA高血压最常见的原因(264例,69.3%),其次是胸降主动脉狭窄(98例,25.7%)、腹主动脉狭窄(78例,20.5%)和严重的主动脉反流(45例,11.8%)。高血压的平均发病年龄为 $25.0 \pm 14.3$ 岁。无双侧锁骨下动脉狭窄患者(84.3%)上肢平均血压为 $176.0 \pm 29.4$  mmHg/ $97.2 \pm 23.0$  mmHg,而双侧锁骨下动脉狭窄患者(15.7%)上肢平均中央血压为 $192.7 \pm 30.8$  mmHg/ $102.4 \pm 121.1$  mmHg。高血压是TA进展过程中最常见的结果,超过三分之二的患者表现为高血压,超过一半的高血压患者为严重的高血压。因此,免疫抑制治疗和识别高血压的发病机制对TA患者具有重要意义。TA中恶性高血压的治疗包括早期识别和手术切除主要病变。针对TA高血压患者需要干预的情况有因肾动脉狭窄导致的不受控制的高血压、严重症状的冠状动脉或脑血管疾病、严重的主动脉反流或缩窄、导致严重肢体缺血的狭窄或闭塞性病变,以及有破裂风险的动脉瘤。

### 4. 糖尿病

糖尿病是心血管疾病的独立危险因素,因此对于心血管疾病的患者来说,严格控制血糖,对于预防疾病的发生、发展有着重大的作用。研究发现TA患者较对照组发生包括糖尿病在内的代谢综合征的比例是增加的,且平均血管炎损伤指数显著高于非TA患者,进而加速动脉粥样硬化的进展,造成严重的心血管事件[15][19]。TA是一种自身自身免疫性疾病,主要与HLA复合体相关,在中国人群中,HLA-B/MICA中的某些多态性(rs12524487和rs9366782)与TA相关,而1型糖尿病亦为自身免疫性疾病,两者之间是否存在关联,目前尚无明确的机制研究。但D Mauricio等[20]及Josko Bulum等[21]均报道过TA患者同时合并有1型糖尿病的病例。因此,TA患者可以从以上两方面影响血糖,对TA患者血糖进

行早监测、早诊断、早干预可最大程度减少血糖对心血管的损害。

## 5. 病程

María Elena Soto, MSSC, 等[22]分析了 80 名 TA 中 18 例有呼吸困难和/或心绞痛(典型和非典型)患者的冠脉 CT 影像,发现其中有 8 例患者冠状动脉受累,几乎所有冠状动脉病变(95%)均位于开口或近端,并且冠状动脉受累患者的病程比未受累的患者要长。Juan Du, BS 等[23]研究发现,病程每增加 1 年,TA 患者发生动脉粥样硬化的风险增加 9.2% ( $p = 0.005$ , OR 1.092, 95% CI: 1.027~1.162)。Yang Wang 等[24]纳入 442 例 TA 患者,分为两组,其中 A 组患者的年龄明显大于 B 组患者( $52.54 \pm 11.17$  vs.  $37.73 \pm 12.72$ ,  $p < 0.001$ ),且 A 组患者的发病年龄明显大于 B 组患者( $42.21 \pm 11.46$  vs.  $32.74 \pm 13.13$ ,  $p < 0.001$ );与 B 组相比, A 组患者的病程( $p < 0.001$ )更长。结果发现,与 B 患者相比, A 组患者的体重指数( $p = 0.002$ )和合并有吸烟、饮酒、糖尿病、血脂异常( $p < 0.05$ )的危险因素的比例更高。因此,我们得出结论,TA 患者发病年龄越晚,发病时间越长,与动脉粥样硬化相关的传统危险因素越多,患者冠状动脉更容易受累。

## 6. 维生素 D 缺乏

维生素 D 不仅仅是维生素,而是一种类固醇激素,在人类生物学中具有比钙、骨骼和矿物质代谢有更广泛的作用。Bikle [25]于 2007 年首次提出维生素 D 的免疫作用。免疫调节是通过维生素 D 受体(VDR)介导的,VDR 是转录因子核受体家族的一个成员,几乎存在于所有类型的细胞中,包括巨噬细胞、树突状细胞、B 和 T 淋巴细胞和中性粒细胞[26]。免疫细胞中 VDR 的激活导致基因产物的转录,从而启动一系列的抗增殖、促分化和免疫调节过程。一些免疫细胞(如单核细胞、巨噬细胞)也表达 1 $\alpha$  羟化酶,允许局部合成 1,25(OH) $_2$ D,具有自分泌和旁分泌免疫调节作用[27]。在血管内皮细胞和心肌细胞上检测到了维生素 D 受体(VDR),表明维生素 D 直接参与了心血管疾病的发展和进展[28] [29] [30]。并有众多研究发现,维生素 D 缺乏与急性心肌梗死的发生及短期和长期预后均有关系[31]。抗中性粒细胞抗体相关的血管炎已被检测为纬度梯度和与环境 UVR 水平的关系[32]。肉芽肿性多血管炎和较小程度上的嗜酸性肉芽肿性多血管炎在高纬度地区(环境中紫外线辐射减少)更为常见。因而我们推论,高纬度地区血管炎患者因接受的环境中紫外线辐射减少,维生素 D 合成减少,导致体内维生素 D 水平低,进而易发生心血管事件。也有理论认为,全身炎症可能会降低维生素 D 水平,从而增加心血管风险[33]。TA 患者中维生素 D 更深层次的机制有待进一步的研究。

## 7. 动脉硬度

动脉硬度没有精确的定义,是由主动脉搏搏波速决定的,是心血管疾病风险的最佳预测因素之一。动脉硬度增加的病理机制尚不清楚,可能不能单纯用动脉粥样硬化斑块的存在来解释。血管炎症可能在其发展中起着重要作用,炎症可能通过多种不同的机制使动脉硬化,如通过平滑肌细胞增殖改变动脉壁结构和增加胶原蛋白的合成。主动脉介质内的白细胞浸润可能通过改变基质的数量和性质、对弹性纤维的不可逆损伤和平滑肌张力的改变而导致动脉硬化。此外,白细胞释放的基质金属蛋白酶(MMP)可以降解培养基中的弹性蛋白,从而导致动脉硬化。炎症也可通过引起内皮功能障碍间接导致动脉硬化[34]。这一理论与抗炎药物,如 TNF- $\alpha$  阻滞剂和他汀类药物,可迅速逆转增加的血管僵硬度的观察结果相一致[35]。因此,我们推论,TA 患者体内持续性炎症反应,可通过增加动脉硬度加速动脉粥样硬化的进展,最终发展为严重的心血管事件。

## 8. 吸烟

吸烟与其他组织的炎症有关,如在呼吸系统和类风湿性关节炎患者的关节中。也有研究发生,吸烟

与血管炎症有关, 包括 Buerger's 病和炎性主动脉瘤[31]。Ivana Hollan 等认为[36]吸烟是慢性内外膜浸润的独立预测因子。浸润可能代表了促进动脉粥样硬化和动脉瘤形成的炎症过程。由此我们推论, 吸烟对血管的促炎作用在促动脉粥样硬化过程中发挥重要的作用。但在 TA 患者中的作用有待更多的临床试验来证实。

## 9. 其他

其他几个因素可能在心血管疾病中的发生发展中发挥一定作用, 包括高尿酸血症、甲状腺功能减退和内皮祖细胞数量的减少和功能的减退。TA 患者中的以上因素的影响有待后续的研究总结。

## 10. 小结

虽然风湿免疫性疾病的高心血管疾病风险早已已知, 但许多风湿免疫性疾病患者仍未得到适当的预防和治疗。可能是由于许多风湿病学家传统上关注于肌肉骨骼症状或其他疾病特异性并发症的治疗, 而不是心血管疾病的预防。此外, 人们对风湿免疫性疾病患者的心血管疾病风险的普遍认识明显有限。TA 是一种主要累及人体内大血管及其主要分支的自身免疫性疾病, 其中冠状动脉受累是导致 TA 患者死亡的主要原因之一, 因此认识并加以控制 TA 患者的心血管相关危险因素, 对于疾病的预防、治疗及预后意义重大。临床上对于 TA 导致的冠状动脉粥样硬化还是其他传统危险因素导致的区分不是特别明确, 此类患者易漏诊、误诊。对此类患者的病例研究, 可以为非风湿性人群动脉粥样硬化性心血管疾病的病理生理学提供新窗口。因此, 早期识别和管理传统的心血管危险因素是必要的, 同时提高炎症和免疫在动脉粥样硬化中的认识也是十分重要的, 积极使用疾病修饰剂及抗炎治疗, 可改善这些患者的长期预后。

## 参考文献

- [1] Kerr, G.S, Hallahan, C.W., Giordano, J., *et al.* (1994) Takayasu Arteritis. *Annals of Internal Medicine*, **120**, 919-929. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004>
- [2] Subramanyan, R., Joy, J. and Balakrishnan, K.G. (1989) Natural History of Aortoarteritis (Takayasu's Disease). *Circulation*, **80**, 429-437. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.80.3.429>
- [3] Alibaz-Oner, F., Koster, M.J., Unal, A.U., *et al.* (2017) Assessment of the Frequency of Cardiovascular Risk Factors in Patients with Takayasu's Arteritis. *Rheumatology (Oxford)*, **56**, 1939-1944. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex300>
- [4] Egebjerg, K., Baslund, B., Obel, N. and Faurschou, M. (2020) Mortality and Cardiovascular Morbidity among Patients Diagnosed with Takayasu's Arteritis: A Danish Nationwide Cohort Study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **124**, 91-94.
- [5] Rav-Acha, M., Plot, L., Peled, N., *et al.* (2007) Coronary Involvement in Takayasu's Arteritis. *Autoimmunity Reviews*, **6**, 566-571. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2007.04.001>
- [6] Endo, M., Tomizawa, Y., Nishida, H., *et al.* (2003) Angiographic Findings and Surgical Treatments of Coronary Artery Involvement in Takayasu Arteritis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **125**, 570-577. <https://doi.org/10.1067/mtc.2003.39>
- [7] Sun, T., Zhang, H., Ma, W., *et al.* (2013) Coronary Artery Involvement in Takayasu Arteritis in 45 Chinese Patients. *The Journal of Rheumatology*, **40**, 493-497. <https://doi.org/10.3899/jrheum.120813>
- [8] Zhou, S., Gao, C. and Li, F. (2021) Acute Myocardial Infarction with Left Main Coronary Artery Ostial Negative Remodelling as the First Manifestation of Takayasu Arteritis: A Case Report. *BMC Cardiovascular Disorders*, **21**, Article 560. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02376-w>
- [9] Zhang, T., Peng, B., Tu, X., *et al.* (2019) Acute Myocardial Infarction as the First Manifestation of Takayasu Arteritis: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e15143. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015143>
- [10] Mihailovici, A.R., Donoiu, I., Istratoaie, O., *et al.* (2018) A Case of Severe Advanced Takayasu Arteritis with Acute Myocardial Infarction as First Manifestation. *Current Health Sciences Journal*, **44**, 80-84.
- [11] Downs, J.R., Clearfield, M., Weis, S., *et al.* (1998) Primary Prevention of Acute Coronary Events with Lovastatin in Men and Women with Average Cholesterol Levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Athe-*

- rosclerosis Prevention Study. *JAMA*, **279**, 1615-1622. <https://doi.org/10.1001/jama.279.20.1615>
- [12] De Carvalho, J.F., Bonfa, E., Bezerra, M.C., *et al.* (2009) High Frequency of Lipoprotein Risk Levels for Cardiovascular Disease in Takayasu Arteritis. *Clinical Rheumatology*, **28**, 801-805. <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1153-8>
- [13] Wang, X., Chen, B., Lv, N., *et al.* (2015) Association of Abnormal Lipid Spectrum with the Disease Activity of Takayasu Arteritis. *Clinical Rheumatology*, **34**, 1243-1248. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2819-4>
- [14] Chen, S., Luan, H., He, J., *et al.* (2020) The Relationships of Serum Homocysteine Levels and Traditional Lipid Indicators with Disease Activity and Coronary Artery Involvement in Takayasu Arteritis. *Immunologic Research*, **68**, 405-413. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09157-1>
- [15] Da Silva, T.F., Levy-Neto, M., Bonfa, E., *et al.* (2013) High Prevalence of Metabolic Syndrome in Takayasu Arteritis: Increased Cardiovascular Risk and Lower Adiponectin Serum Levels. *The Journal of Rheumatology*, **40**, 1897-1904. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130162>
- [16] Vargas-Hitos, J.A., Jimenez-Jaimez, J., Molina Navarro, E., *et al.* (2019) Takayasu Arteritis, Malignant Hypertension and Severe Left Ventricular Hypertrophy. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **22**, 951-955. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13541>
- [17] Patel, B., Tiwari, A., Dubey, S.R., *et al.* (2017) Takayasu Arteritis Presenting with Malignant Hypertension; A Rare Manifestation of a Rare Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Tropical Doctor*, **47**, 60-63. <https://doi.org/10.1177/0049475516648062>
- [18] Qi, Y., Yang, L., Zhang, H., *et al.* (2018) The Presentation and Management of Hypertension in a Large Cohort of Takayasu Arteritis. *Clinical Rheumatology*, **37**, 2781-2788. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3947-4>
- [19] Saglam, B., Kaymaz-Tahra, S., Kenar, G., *et al.* (2022) Metabolic Syndrome Is Associated with Increased Cardiovascular Risk and Disease Damage in Patients with Takayasu Arteritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **25**, 775-780. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14335>
- [20] Mauricio, D., Corcoy, R., Morales, J., *et al.* (2000) Association of Takayasu's Disease and Autoimmune Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine Journal*, **47**, 203-204. <https://doi.org/10.1507/endocrj.47.203>
- [21] Bulum, J., Car, N., Smircic-Duvnjak, L., *et al.* (2005) Takayasu's Arteritis and Chronic Autoimmune Thyroiditis in a Patient with Type 1 Diabetes Mellitus. *Clinical Rheumatology*, **24**, 169-171. <https://doi.org/10.1007/s10067-004-1016-2>
- [22] Soto, M.E., Melendez-Ramirez, G., Kimura-Hayama, E., *et al.* (2011) Coronary CT Angiography in Takayasu Arteritis. *JACC Cardiovasc Imaging*, **4**, 958-966. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.04.019>
- [23] Du, J., Ren, Y., Liu, J., *et al.* (2022) Association of Prolonged Disease Duration and TG/HDL-C Ratio in Accelerating Atherosclerosis in Patients with Takayasu's Arteritis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **28**, Article ID: 10760296221121297. <https://doi.org/10.1177/10760296221121297>
- [24] Wang, Y., Jia, S.J., Zhou, Y., *et al.* (2020) A Study on the Risk Factors of Coronary Artery Disease in Patients with Takayasu Arteritis. *Journal of Thoracic Disease*, **12**, 2031-2038. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-267>
- [25] Bikle, D.D. (2007) What Is New in Vitamin D: 2006-2007. *Current Opinion in Rheumatology*, **19**, 383-388. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32818e9d58>
- [26] Sassi, F., Tamone, C. and D'Amelio, P. (2018) Vitamin, D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*, **10**, Article 1656. <https://doi.org/10.3390/nu10111656>
- [27] Hewison, M. (2012) Vitamin D and Immune Function: Autocrine, Paracrine or Endocrine? *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **243**, 92-102.
- [28] Pike, J.W. and Meyer, M.B. (2010) The Vitamin D Receptor: New Paradigms for the Regulation of Gene Expression by 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **39**, 255-269. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.007>
- [29] Ellison, T.I., Dowd, D.R. and Macdonald, P.N. (2005) Calmodulin-Dependent Kinase IV Stimulates Vitamin D Receptor-Mediated Transcription. *Molecular Endocrinology*, **19**, 2309-2319. <https://doi.org/10.1210/me.2004-0382>
- [30] Chen, S., Law, C.S., Grigsby, C.L., *et al.* (2011) Cardiomyocyte-Specific Deletion of the Vitamin D Receptor Gene Results in Cardiac Hypertrophy. *Circulation*, **124**, 1838-1847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032680>
- [31] Hellmann, D.B., Grand, D.J. and Freischlag, J.A. (2007) Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm. *JAMA*, **297**, 395-400. <https://doi.org/10.1001/jama.297.4.395>
- [32] Gatenby, P.A., Lucas, R.M., Engelsen, O., *et al.* (2009) Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides: Could Geographic Patterns Be Explained by Ambient Ultraviolet Radiation? *Arthritis and Rheumatism*, **61**, 1417-1424. <https://doi.org/10.1002/art.24790>

- 
- [33] Welsh, P., Peters, M.J., McInnes, I.B., *et al.* (2011) Vitamin D Deficiency Is Common in Patients with RA and Linked to Disease Activity, but Circulating Levels Are Unaffected by TNFalpha Blockade: Results from a Prospective Cohort Study. *Annals of Rheumatic Diseases*, **70**, 1165-1167. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.137265>
- [34] Mceniery, C.M. and Wilkinson, I.B. (2005) Large Artery Stiffness and Inflammation. *Journal of Human Hypertension*, **19**, 507-509. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001814>
- [35] Maki-Petaja, K.M. and Wilkinson, I.B. (2009) Anti-Inflammatory Drugs and Statins for Arterial Stiffness Reduction. *Current Pharmaceutical Design*, **15**, 290-303. <https://doi.org/10.2174/138161209787354221>
- [36] Hollan, I., Meroni, P.L., Ahearn, J.M., *et al.* (2013) Cardiovascular Disease in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Autoimmunity Reviews*, **12**, 1004-1015. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.03.013>