

类风湿关节炎合并冠心病的相关探讨

宋怡静, 李 健*

济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月16日; 发布日期: 2023年3月22日

摘要

类风湿关节炎是一种常见的慢性自身免疫性疾病, 其合并发生心血管疾病的概率较普通人群显著增高, 其中冠心病占比较大, 导致类风湿关节炎合并冠心病发作的传统危险因素多种多样, 许多新型危险因素如炎症反应、内皮损伤等也在发病机制中起到重要作用, 早期发现危险因素和了解相应治疗措施对降低疾病风险有着积极作用, 现对其研究进展进行系统综述。

关键词

类风湿关节炎, 心血管疾病, 冠心病

The Correlation of Rheumatoid Arthritis with Coronary Heart Disease

Yijing Song, Jian Li*

School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Feb. 21st, 2023; accepted: Mar. 16th, 2023; published: Mar. 22nd, 2023

Abstract

Rheumatoid arthritis is a common chronic autoimmune disease, compared with the general population, the probability of cardiovascular disease is significantly increased, and coronary heart disease accounts for a large proportion, traditional risk factors leading to the onset of rheumatoid arthritis with coronary heart disease are diverse, many new risk factors such as inflammation, endothelial injury and so on also play an important role in the pathogenesis, early detection of risk factors and understanding of corresponding treatment measures play a positive role in reducing the risk of disease. This paper systematically reviews the research progress of it.

*通讯作者。

Keywords

Rheumatoid Arthritis, Cardiovascular Diseases, Coronary Heart Disease

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. 概述

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见的全身性自身免疫性疾病,临床表现为慢性、全身性、对称性的炎性关节损伤,由小关节病变逐渐累及到心、肺、肾、眼、皮肤等多个系统,基本病理改变为滑膜炎,最终造成骨和软骨破坏、肌腱和韧带损伤[1]甚至关节畸形,给患者带来巨大的痛苦。

RA 在世界各地的患病率总和约为 0.4%~1.3%,在 Rochester [2]的研究队列中显示,女性的终生患病风险高于男性,各个年龄段的人群均有发病的可能,60 岁为 RA 的高发年龄,女性患病率约为男性的 2~3 倍[3]。

在 RA 患者中,将近 50%的死亡是由心血管疾病(cardiovascular, CV)造成的,且年轻的 RA 患者发生 CV 的概率更高,与对照组糖尿病患者相比,RA 群体患 CV 的风险是其两倍[4],研究资料显示 RA 患者相较于普通人群而言发生冠心病(coronary heart disease, CHD)的风险大大增加,已可作为评估 CV 的一项独立危险因素[5]。CHD 的发病机制为冠状动脉粥样硬化(coronary atherosclerosis, CAS),其特征为炎症发生、脂肪沉积和钙化斑块的形成[6]。观察性研究表明,与没有 CHD 的患者相比,患有 RA 的患者在冠状动脉介入治疗后发生住院和长期心血管事件的风险增加[7],另外,在护士健康研究报告里可发现,与非 RA 女性患者相比,患有 RA 的女性心血管死亡率增加 45% [8],与实验对照组相比,无症状 RA 患者中易损的非钙化冠状动脉斑块的患病率、程度和严重程度更高[9],在一项尸检研究中显示,RA 患者组发现了更多的易损斑块,且在无症状的 RA 患者中出现易损、非钙化冠状动脉斑块的概率更高,程度更严重[10]。

2. RA 合并 CHD 发生的危险因素

2.1. 传统危险因素

Dalbeni [11]等人在对患者进行研究评估时发现年龄、血压、血脂、糖尿病、吸烟等传统因素对 CHD 的进行性加重有显著影响,其中年龄是不可改变的一项危险因素,吸烟为一项占比较大的危险因素,但人们并没有在戒烟方面做出合理的控制,吸烟还与更严重的临床表现相关,表现为 RA 的残疾和影像学损伤增加[12],在 RA 患者中传统因素所导致的 CHD 患病率很高,其中血压和血脂异常占比达 50% [13],在一项包括 6000 名 RA 患者(平均随访 5.8 年)的合作研究中发现,吸烟与高血压、总胆固醇属最高的归因风险,DAS28 和血清阳性的归因风险在量级上与脂类相当[14]。因 RA 缺乏 CV 的特异标志物,现如今传统危险因素已经不能充分地对 RA 患者合并 CAS 的风险进行合理性评估,一些 RA 特异性因素,如疾病活动性和炎症标志物,也不能提供充分预测心血管风险的估计[15]。

2.2. 炎症反应和内皮损害

集体文献研究结果表明,传统心血管危险因素并不完全是心血管风险增加的原因[16] [17] [18],越来越多的证据表明炎症在 CHD 形成的发病机制中起着关键作用[19]。炎症反应被认为是导致 CHD 的一项

重要发病机制, 动脉粥样硬化斑块的形成始于内皮功能障碍, 由于内皮通透性的增加, 炎症细胞和 LDL 分子一起进入血管壁。LDL 被氧化并被巨噬细胞吸收, 巨噬细胞转变为泡沫细胞。随后平滑细胞增殖并生成新血管, 最终导致血管增厚和斑块形成。炎症也会影响 HDL-C 的抗氧化能力, 正常情况下 HDL-C 可抑制 LDL-C 氧化并阻止胆固醇从血管壁流出。在炎症状态下, HDL-C 发生改变, 失去了去除胆固醇的能力, 促进了 CAS 的形成[20], 炎症还可导致急性血管闭塞、急性心肌梗死和脑血管卒中等严重的心血管疾病, C-反应蛋白(CRP)和自身抗体的升高提示疾病早期的炎症症状, 炎症活性可通过 CRP 的值来反应, CRP 在 CAS 的早期阶段被发现, 是反应 CAS 的一项敏感指标, 可被看作 RA 合并 CV 的一项独立危险因素[21]。除外共同途径之外, 炎症也可通过某些与 CAS 无关的途径使 CV 风险增加, 内皮功能障碍和微血管疾病在 RA 合并 CHD 中起着关键作用[22], 内皮功能障碍的主要特征为促炎细胞因子以及细胞粘附分子的过度表达[23], 同时也与全身炎症反应密切相关, RA 合并 CV 的患者通常存在内皮祖细胞(EPCs)数量和功能受损[24], 导致患者内皮功能障碍更加明显, EPCs 是反应 CAS 严重程度以及疾病预后的关键[4]。

2.3. 脂质相关

导致 CAS 的脂质谱包含高总胆固醇(TC), 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C), 全身炎症反应可使非保护性 HDL 的水平增加, RA 患者通常有血脂异常, 在一项研究中显示 RA 患者体内类似于 LDL-C 的高水平脂蛋白(a)可导致 CAS, CRP 的高低可反应炎症水平, 也与脂质谱指标相关[4]。炎症可能会令某些传统危险因素发生改变, 如血脂, 研究数据表明 CRP 与 LDL-C 存在一定的关系, RA 患者在低活动度或者缓解期的状态时, 可以用血脂来评估心血管风险, 新的研究发现炎症也可改变除脂质外的其他传统危险因素, 监测 HDL 胆固醇外排能力, 发现其随着炎症反应的减轻而降低[22]。RA 患者血液高密度脂蛋白功能低下, 胆固醇外排蛋白的表达导致高密度脂蛋白(High density lipoprotein, HDL)功能降低, 削弱了其原本抑制低密度脂蛋白(Low density lipoprotein, LDL)促 CAS 的能力, 且经队列研究发现绝经后同时患有 RA 的妇女低密度脂蛋白与高密度脂蛋白的比值较对照组高, 此反应是不利的。已被证实的是在 RA 患者中脂蛋白浓度升高, 糖化脂蛋白可导致一氧化氮生成, 与内皮细胞的死亡也有一定联系, 引发 CAS 的生成[25]。

2.4. 细胞因子

体外研究已经开始阐明 RA 相关炎症驱动心血管疾病的细胞机制, 类风湿关节炎冠状动脉搭桥术患者主动脉外膜 TNF- α 和 IL-18 表达较对照组增加, 主动脉外膜血管内皮细胞 IL-33 和 IL-33 配体表达增加, 这些发现表明 RA 患者的体内有可以促进炎症发生的微环境, 在此种微环境下, IL-18 和 IL-33 大量表达, 通过先天和适应性免疫反应的联系促进动脉粥样硬化的形成[26], RA 滑膜中的促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 或 IL-6 受到刺激后大量分泌[27], 对 CHD 人群和健康人群进行血液采样分析发现 CHD 患者血液中的 IL-6 水平高于健康人, 在斑块破裂的病例中, IL-6 的水平显著升高。研究发现, IL-6 的遗传缺陷促进了饮食或病原体相关的 CAS 的形成, IL-6 可能是预测斑块易损性的潜在标志物[28], 同时与冠状动脉钙存在相关性, 是一项独立危险因素[29], 在活动性炎症通路中, IL-6 诱导 IL-1 β 发挥作用, IL-1 β 是一种可以促进增殖分化和凋亡的炎性细胞因子[23], 可加速斑块的破裂, 进而加速 CAS 的进程[24]。中性粒细胞、IL-8 和抗中性粒细胞细胞质抗体都在斑块形成中发挥作用, CV 和心脏性过早死亡与 IL-17 有关, IL-17 是一种作用于血管细胞和心肌细胞的细胞因子, 可增强炎症、凝血和血栓形成[30]。

2.5. 免疫因素

活化的 T 淋巴细胞存在于 RA 合并 CAS 患者的关节滑膜中, 它的两种亚型 TH1 和 TH2 细胞均存在

于 CAS 斑块中, 在免疫中发挥重要作用。CD4⁺和 CD28⁻细胞的大量出现诱使了巨噬细胞的激活, 巨噬细胞激活是动脉粥样硬化过程中的关键步骤, 因此 TH1 细胞分泌巨噬细胞激活细胞因子导致了动脉粥样硬化[31], RA 患者中大量的 CD4⁺和 CD28⁻细胞可以将免疫反应转向 TH1 细胞介导的巨噬细胞激活和动脉粥样硬化过程的进展[32], 巨噬细胞也可扩大炎症回路的作用从而导致 CAS 斑块的不稳定性增强, 加大了 CV 发生的风险[33]。CAS 的发生是一种炎性过程, 研究认为 CV 和 RA 的免疫机制有很多的相似之处, 免疫细胞紊乱引发的免疫功能障碍是 RA 发病的根源, 炎性 Th17 细胞可促进炎症的发生, Treg 细胞为 CD4⁺ T 细胞中的一个亚群, 可以抑制激活过度的效应 T 细胞, 在自身机体免疫中有着重要作用, Th17 和 Treg 之间存在一种平衡, Treg/Th17 失衡会诱发疾病, RA 患者的 Th17 细胞增加, Treg 细胞减少而引起二者比值失衡, 进而导致免疫紊乱[34]。RA 患者的 CD4⁺ T 细胞和缺失 CD28 的 CD4⁺ T 细胞 (CD28null T 细胞) 的数量较正常人群处于增加状态, 这两种细胞都可以促进炎症的发生, 在既往研究中显示二者与内膜 - 中膜厚度(IMT)的增加和 As 相关[35], IMT 可以预测健康个体的心血管事件, Tyrrell 等人在研究中发现 RA 患者的 IMT 增高, 进一步证实了这一结论[36]。抗瓜氨酸蛋白抗体(ACPA)是 RA 的诊断指标之一, Sokolove [37]及其同事观察到, 主动脉标本中动脉硬化斑块的蛋白质裂解物中瓜氨酸化纤维蛋白原含量丰富, 关于 ACPA 被用于 RA 的诊断方面, 最近的研究已经确定了与该疾病相关的几个表位靶点[38], 瓜氨酸化纤维蛋白原的 ACPAs 的一种特异性自身抗体已被证明为 RA 合并 CV 的潜在标记物[39]。除此之外, 补体也在 RA 合并 CHD 中起到一定的影响作用, 补体是一种反应 RA 病情的标志物, 可诱导炎症发生从而形成 CAS 斑块, RA 可引起补体活化增加从而加剧慢性炎症的发展, 参与 CHD 的形成[40]。

2.6. 肾素 - 血管紧张素系统

肾素 - 血管紧张素系统(RAS)在 RA 的关节炎模型中有着重要作用。RA 患者滑膜液中血管紧张素转换酶(ACE)的水平升高提示可能导致关节破坏, RA 合并 CV 的对照试验研究表明 RA 患者体内的 RAS 激活可提示与 CV 风险增加相关[41]。

2.7. 遗传与 miRNA

RA 合并 CV 的遗传研究还有待进一步探索, 其中已被证实的是人类白细胞抗原 HLA-DRB1*04 影响内皮功能障碍, 与 CV 的死亡率增加有一定相关性, 除 HLA 系统之外, 有报道显示亚甲基四氢叶酸还原酶存在的基因多态性也可导致 As 的风险增加[42]。血浆 miRNAs 在许多疾病中都是有益的生物标志物, 包括 RA 和 CV [43], 许多研究证明遗传调控机制在 RA 合并 CV 中起着重要作用, miRNA 的功能也逐渐被描述[44]。在体内研究中, miRNAs 作为评估治疗反应和疾病活动性的生物标志物, 具有潜在的预测和预后作用。miRNA 作为一种炎症调节因子, 通过表达来抑制 TNF- α 的增殖, 其转运体轴还可维持斑块的稳定性, 抑制 CAS 的进展[45], 循环 miRNA 还可在 RA 患者中作为生物标志物来预测 CV 的发生[46]。

3. RA 合并 CHD 的治疗

3.1. 非甾体类抗炎药

非甾体类抗炎药虽然可以降低炎症反应, 但在应用方面个体性较强, 例如罗非昔布在并发高血压或肾脏疾病的人群中应用需谨慎[42]。一项对 23,525 例 RA 合并 CV 的研究发现, 使用非甾体抗炎药会使 CV 风险增加 18%, 经过对比发现使用萘普生比使用罗非昔布和双氯芬酸发生 CV 的风险要低[26]。在临床试验中发现患者使用选择性环氧合酶-2 抑制剂治疗发生 CV 的风险较正常人群高, 流行病学调研也发现非甾体抗炎药在 CV 中的毒性较大, RA 合并 CV 为可归为该药物使用的高风险因素[47]。

3.2. 糖皮质激素

尽管有更先进的靶向疗法出现, 糖皮质激素(GC)仍然广泛应用于风湿性关节炎。观察性研究中 GC 的使用对 RA 合并 CV 患者有不利影响, 使用 GC 比使用甲氨蝶呤治疗更容易引起 RA 患者发生心血管事件[48], 还可增加高血压、高脂血症、糖尿病、充血性心力衰竭和肥胖的风险[19] [49] [50]。接受 GC 治疗的患者通常与某些 CV 危险因素的患者率增加有关。在 RA 中, 皮质类固醇可诱导高胆固醇血症, 但在疾病活动性高的患者中, 采用强的松龙联合治疗 RA 的积极治疗已被证明可迅速改善 TC/HDL-C [51]。

3.3. 改善病情的抗风湿药

甲氨蝶呤(MTX)是治疗 RA 的关键药物, 低剂量 MTX 的临床应用度很高, MTX 可抑制细胞因子、粘附分子和 T 淋巴细胞的增殖, 有利于调节性 T 细胞(Treg)的生发, 而 Treg 有抗 CAS 的作用[23], Choi 等人的研究也证实了 MTX 可降低 RA 患者中 CV 的死亡率[52], 在心血管炎症减少试验(CIRT)中亦可得出相同结论[22], 除降低炎症反应外, MTX 还可减少氧化应激, 改善传统危险因素对心血管的影响[53], MTX 在临床研究中显示可使 CV 发生率降低 34%~66%, 在脂质和内皮方面发挥保护心血管的作用, MTX 与羟氯喹和柳氮磺胺合并的三联治疗比单独用药更具有有效性, 如今羟氯喹对 RA 合并 CHD 的治疗效果也被证实, 可使患者的脂质水平达到良好指标, 降低 CV 事件发生率约 70% [26]。除此之外, 来氟米特也被证实有着与 MTX 相似的效果且见效较为迅速, 但存在可诱发高血压的不良反应, 在治疗时应注意监测血压变化[25]。

4. 生物制剂

4.1. IL-1 受体拮抗剂

IL-1 在 CAS 中有着重要作用, 与反应斑块的稳定性相关。Anakinra 是人体 IL-1 受体拮抗剂的一种重组形式, 可阻断炎症反应, 很好的改善 RA 合并 CHD 患者的左心室以及心血管功能[54]。

4.2. IL-6 受体拮抗剂

Tocilizumab 是一种人源化单克隆抗体, 可抑制 IL-6 受体及其介导的炎症信号通路。一项时间长度为半年实验研究发现托珠单抗治疗有利于内皮功能和主动脉僵硬的恢复, 采用托珠单抗治疗的患者心血管事件发生率降低[4]。

4.3. TNF- α 拮抗剂

前瞻性的研究实验显示采取 TNF- α 拮抗剂治疗的 RA 患者发生心肌梗死的风险相较对照组减少了 39%, 抑制 TNF- α 会影响炎症负担和斑块易损性, 积极的炎症管理可能导致 RA 患者心血管风险的显著降低[55], TNF- α 拮抗剂可增加 TC、HDL-C 以及降低脂蛋白(a)的水平[25], 从而发挥 HDL-C 的抗炎能力, 也可改善内皮功能障碍, 降低血管内斑块破裂的风险, 阻止血栓的形成, 如今 TNF- α 拮抗剂已成为使用 MTX 和生物制剂治疗无效患者的良好选择[56]。

4.4. JAK 抑制剂

JAK/STAT 通路在人体免疫中有着重要作用, JAK 抑制剂为一种新型的 RA 治疗药物, Tofacitinib 作为其中之一, 用于治疗中度至重度 RA [25]。在一项包括 4 个 II 期和 4 个 III 期临床试验数据的系统综述中, 批准剂量的托法替尼使用与 LDL 和 HDL 浓度的增加相关[57]。JAK 抑制剂同 IL-6 的有效抑制作用具有一定的相关性[58], 现阶段已有 2 种 JAK 抑制剂被批准可用于临床治疗, 但它们是否可导致 CHD 的

患病率增高仍在讨论中[40]。

4.5. 他汀类药物

他汀类药物是治疗心血管疾病的主要药物之一, 现已证明可以缓解炎症, 减少内皮氧化物、抑制白细胞-内皮细胞粘附[25], 调节 CV 患者的预后, 患者在用药之后循环内皮祖细胞(EPCs)开始增加, 可促进新生血管的生成[4], 在随机对照试验中发现他汀类药物可降低 RA 患者的 TC 和 LDL 水平[47], 另外, 一项对 30 名 RA 患者的为期 6 个月的试验结果显示, 在 MTX 和糖皮质激素的联合治疗方案中加入阿托伐他汀 40 mg 后患者的疾病活动度降低, 使用他汀类药物可使 RA 合并 CV 发病率降低约 30% [26]。

4.6. 监测自身抗体

类风湿因子(RF)和抗环瓜氨酸抗体(ACCP)是诊断 RA 的常用实验室指标, 二者数值在 RA 合并 CHD 中较对照组有明显的升高, 因此监测 RF 和 ACCP 在治疗中有重要意义, 炎症反应会使血浆纤维蛋白原(FIB)、D 二聚体的水平增高, 可针对患者的凝血和纤溶系统进行治疗[59]。

4.7. 其他方式

日常生活中加强体育锻炼, 改善生活方式, 如饮食调节、积极戒烟等干预措施可在控制疾病发展中取得合理的成效, 同时, 应积极治疗本身存在的类风湿关节炎、高血压、糖尿病、慢性肾病等疾病[26]。

5. 总结和展望

RA 患者合并 CDH 的患病机制目前依然尚未清楚, 除年龄、高血压、高血脂、糖尿病、吸烟等传统危险因素之外还与全身炎症反应有着很大的关系, 积极的抗炎治疗有助于减少 RA 中的 CHD 事件, 未来还需更多的临床研究对其进行更深入的探讨。

基金项目

白芍总苷治疗类风湿关节炎合并冠心病的疗效观察及作用机制研究(2022YXNS185)。

参考文献

- [1] Bullock, J., Rizvi, S., Saleh, A.M., *et al.* (2018) Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Medical Principles and Practice*, **27**, 501-507. <https://doi.org/10.1159/000493390>
- [2] Littlejohn, E.A. and Monrad, S.U. (2018) Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Primary Care*, **45**, 237-255. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.02.010>
- [3] Lin, Y.J., Anzaghe, M. and Schülke, S. (2020) Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*, **9**, 880. <https://doi.org/10.3390/cells9040880>
- [4] Blum, A. and Adawi, M. (2019) Rheumatoid Arthritis (RA) and Cardiovascular Disease. *Autoimmunity Reviews*, **18**, 679-690. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.05.005>
- [5] Semb, A.G., Ikdahl, E., Wibetoe, G., *et al.* (2020) Atherosclerotic Cardiovascular Disease Prevention in Rheumatoid Arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, **16**, 361-379. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0428-y>
- [6] Li, H., Sun, K., Zhao, R., *et al.* (2018) Inflammatory Biomarkers of Coronary Heart Disease. *Frontiers in Bioscience (Schol Ed)*, **10**, 185-196. <https://doi.org/10.2741/s508>
- [7] Løgstrup, B.B., Olesen, K., Masic, D., *et al.* (2020) Impact of Rheumatoid Arthritis on Major Cardiovascular Events in Patients with and without Coronary Artery Disease. *Annals of Rheumatic Diseases*, **79**, 1182-1188. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217154>
- [8] Aviña-Zubieta, J.A., Choi, H.K., Sadatsafavi, M., *et al.* (2008) Risk of Cardiovascular Mortality in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis & Rheumatology*, **59**, 1690-1697. <https://doi.org/10.1002/art.24092>
- [9] Humphreys, J.H., Warner, A., Chipping, J., *et al.* (2014) Mortality Trends in Patients with Early Rheumatoid Arthritis

- over 20 Years: Results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*, **66**, 1296-1301. <https://doi.org/10.1002/acr.22296>
- [10] Aubry, M.C., Maradit-Kremers, H., Reinalda, M.S., *et al.* (2007) Differences in Atherosclerotic Coronary Heart Disease between Subjects with and without Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*, **34**, 937-942.
- [11] Dalbeni, A., Giollo, A., Bevilacqua, M., *et al.* (2020) Traditional Cardiovascular Risk Factors and Residual Disease Activity Are Associated with Atherosclerosis Progression in Rheumatoid Arthritis Patients. *Hypertension Research*, **43**, 922-928. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0441-1>
- [12] Chung, C.P., Oeser, A., Raggi, P., *et al.* (2005) Increased Coronary-Artery Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis: Relationship to Disease Duration and Cardiovascular Risk Factors. *Arthritis & Rheumatology*, **52**, 3045-3053. <https://doi.org/10.1002/art.21288>
- [13] Quevedo-Abeledo, J.C., Rúa-Figueroa, Í., Sánchez-Pérez, H., *et al.* (2020) Comparable Effects of Traditional Cardiovascular Risk Factors on Subclinical Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **38**, 917-924.
- [14] Tektonidou, M.G., Kravvariti, E., Konstantonis, G., *et al.* (2017) Subclinical Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus: Comparable Risk with Diabetes Mellitus and Rheumatoid Arthritis. *Autoimmunity Reviews*, **16**, 308-312. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.01.009>
- [15] Crowson, C.S., Gabriel, S.E., Semb, A.G., *et al.* (2017) Rheumatoid Arthritis-Specific Cardiovascular Risk Scores Are Not Superior to General Risk Scores: A Validation Analysis of Patients from Seven Countries. *Rheumatology (Oxford)*, **56**, 1102-1110. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex038>
- [16] Kumar, N. and Armstrong, D.J. (2008) Cardiovascular Disease—The Silent Killer in Rheumatoid Arthritis. *Clinical Medicine (London)*, **8**, 384-387. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.8-4-384>
- [17] Wang, H., Li, X. and Gong, G. (2020) Cardiovascular Outcomes in Patients with Co-Existing Coronary Artery Disease and Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **99**, e19658. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019658>
- [18] Ridker, P.M., Rifai, N., Stampfer, M.J., *et al.* (2000) Plasma Concentration of Interleukin-6 and the Risk of Future Myocardial Infarction among Apparently Healthy Men. *Circulation*, **101**, 1767-1772. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.15.1767>
- [19] Guerra, J.D., De Santiago, A.B., Reed, S., *et al.* (2022) Cardiology Co-Management of Rheumatoid Arthritis Patients with Coronary Artery Disease as an Intervention Reduces Hospitalization Rates and Adverse Event Occurrence. *Clinical Rheumatology*, **41**, 3715-3724. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06335-4>
- [20] Jagpal, A. and Navarro-Millán, I. (2018) Cardiovascular Co-Morbidity in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review of Risk Factors, Cardiovascular Risk Assessment and Treatment. *BMC Rheumatology*, **2**, 10. <https://doi.org/10.1186/s41927-018-0014-y>
- [21] Hannawi, S., Hannawi, H. and Al, S.I. (2020) Cardiovascular Disease and Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Hypertension Research*, **43**, 982-984. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0483-4>
- [22] Liao, K.P. (2017) Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **27**, 136-140. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2016.07.006>
- [23] Reiss, A.B., Silverman, A., Khalfan, M., *et al.* (2019) Accelerated Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis: Mechanisms and Treatment. *Current Pharmaceutical Design*, **25**, 969-986. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190430113212>
- [24] Adawi, M., Firas, S. and Blum, A. (2019) Rheumatoid Arthritis and Atherosclerosis. *The Israel Medical Association Journal*, **21**, 460-463.
- [25] Halacoglu, J. and Shea, L.A. (2020) Cardiovascular Risk Assessment and Therapeutic Implications in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, **13**, 878-890. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-09964-9>
- [26] England, B.R., Thiele, G.M., Anderson, D.R., *et al.* (2018) Increased Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis: Mechanisms and Implications. *BMJ*, **361**, k1036. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1036>
- [27] Tanrikulu, O., Saryıldız, M.A., Batmaz, O., *et al.* (2017) Serum GDF-15 Level in Rheumatoid Arthritis: Relationship with Disease Activity and Subclinical Atherosclerosis. *Acta Reumatologica Portuguesa*, **42**, 66-72.
- [28] Jones, S.A. (2005) Directing Transition from Innate to Acquired Immunity: Defining a Role for IL-6. *The Journal of Immunology*, **175**, 3463-3468. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.6.3463>
- [29] Kahlenberg, J.M. and Kaplan, M.J. (2013) Mechanisms of Premature Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis and Lupus. *Annual Review of Medicine*, **64**, 249-263. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-060911-090007>
- [30] Striz, I. (2017) Cytokines of the IL-1 Family: Recognized Targets in Chronic Inflammation Underrated in Organ

- Transplantations. *Clinical Science (London)*, **131**, 2241-2256. <https://doi.org/10.1042/CS20170098>
- [31] Robertson, A.K. and Hansson, G.K. (2006) T Cells in Atherogenesis: For Better or for Worse? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **26**, 2421-2432. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000245830.29764.84>
- [32] Buono, C., Pang, H., Uchida, Y., *et al.* (2004) B7-1/B7-2 Costimulation Regulates Plaque Antigen-Specific T-Cell Responses and Atherogenesis in Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient Mice. *Circulation*, **109**, 2009-2015. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000127121.16815.F1>
- [33] Zeisbrich, M., Yanes, R.E., Zhang, H., *et al.* (2018) Hypermetabolic Macrophages in Rheumatoid Arthritis and Coronary Artery Disease Due to Glycogen Synthase Kinase 3b Inactivation. *Annals of Rheumatic Diseases*, **77**, 1053-1062. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212647>
- [34] 杨金娜, 刘晓光, 李覃, 等. Th17/Treg 平衡在类风湿关节炎中作用的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(8): 1045-1048.
- [35] Wahlin, B., Fasth, A., Karp, K., *et al.* (2021) Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis: Associations between Anti-Cytomegalovirus IgG Antibodies, CD4+CD28null T-Cells, CD8+CD28null T-Cells and Intima-Media Thickness. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **39**, 578-586. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/g3o43>
- [36] Kisiel, B., Kruszewski, R., Juskiewicz, A., *et al.* (2019) Common Atherosclerosis Genetic Risk Factors and Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis: The Relevance of Disease Duration. *Rheumatology International*, **39**, 327-336. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4186-y>
- [37] Sokolove, J., Brennan, M.J., Sharpe, O., *et al.* (2013) Brief Report: Citrullination within the Atherosclerotic Plaque: A Potential Target for the Anti-Citrullinated Protein Antibody Response in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **65**, 1719-1724. <https://doi.org/10.1002/art.37961>
- [38] Brink, M., Hansson, M., Mathsson-Alm, L., *et al.* (2016) Rheumatoid Factor Isotypes in Relation to Antibodies against Citrullinated Peptides and Carbamylated Proteins before the Onset of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, **18**, 43. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0940-2>
- [39] Hejblum, B.P., Cui, J., Lahey, L.J., *et al.* (2018) Association between Anti-Citrullinated Fibrinogen Antibodies and Coronary Artery Disease in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*, **70**, 1113-1117. <https://doi.org/10.1002/acr.23444>
- [40] 史俊, 季晨, 雷鑫, 等. 类风湿关节炎合并冠状动脉粥样硬化性心脏病的研究进展[J]. 新医学, 2020, 51(7): 506-511.
- [41] Braz, N., Pinto, M., Vieira, É., *et al.* (2021) Renin-Angiotensin System Molecules Are Associated with Subclinical Atherosclerosis and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Modern Rheumatology*, **31**, 119-126. <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1740418>
- [42] Fragoulis, G.E., Panayotidis, I. and Nikiphorou, E. (2020) Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis and Mechanistic Links: From Pathophysiology to Treatment. *Current Vascular Pharmacology*, **18**, 431-446. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190619143842>
- [43] Ormseth, M.J., Solus, J.F., Sheng, Q., *et al.* (2021) Plasma miRNAs Improve the Prediction of Coronary Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clinical Rheumatology*, **40**, 2211-2219. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05573-8>
- [44] Foinquinos, A., Batkai, S., Genschel, C., *et al.* (2020) Preclinical Development of a miR-132 Inhibitor for Heart Failure Treatment. *Nature Communications*, **11**, 633. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14349-2>
- [45] Tanase, D.M., Gosav, E.M., Petrov, D., *et al.* (2022) MicroRNAs (miRNAs) in Cardiovascular Complications of Rheumatoid Arthritis (RA): What Is New? *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, 5254. <https://doi.org/10.3390/ijms23095254>
- [46] Ormseth, M.J., Solus, J.F., Vickers, K.C., *et al.* (2015) Utility of Select Plasma MicroRNA for Disease and Cardiovascular Risk Assessment in Patients with Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*, **42**, 1746-1751. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150232>
- [47] Barbhayya, M. and Solomon, D.H. (2013) Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease: An Update on Treatment Issues. *Current Opinion in Rheumatology*, **25**, 317-324. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835fd7f8>
- [48] Giollo, A., Bissell, L.A. and Buch, M.H. (2018) Cardiovascular Outcomes of Patients with Rheumatoid Arthritis Prescribed Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs: A Review. *Expert Opinion on Drug Safety*, **17**, 697-708. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1483331>
- [49] Ocon, A.J., Reed, G., Pappas, D.A., *et al.* (2021) Short-Term Dose and Duration-Dependent Glucocorticoid Risk for Cardiovascular Events in Glucocorticoid-Naive Patients with Rheumatoid Arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases*, **80**, 1522-1529. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220577>
- [50] Wang, Y., Su, R., Li, B., *et al.* (2021) Reduction of Peripheral Regulatory T Cells in Active Rheumatoid Arthritis Pa-

- tients with Coronary Artery Disease. *BMC Immunology*, **22**, 76. <https://doi.org/10.1186/s12865-021-00466-0>
- [51] Boers, M., Nurmohamed, M.T., Doelman, C.J., *et al.* (2003) Influence of Glucocorticoids and Disease Activity on Total and High Density Lipoprotein Cholesterol in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases*, **62**, 842-845. <https://doi.org/10.1136/ard.62.9.842>
- [52] Kisiel, B., Kruszewski, R., Juszkiewicz, A., *et al.* (2015) Methotrexate, Cyclosporine A, and Biologics Protect against Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Immunology Research*, **2015**, Article ID: 759610. <https://doi.org/10.1155/2015/759610>
- [53] Verhoeven, F., Prati, C., Chouk, M., *et al.* (2021) Methotrexate and Cardiovascular Risk in Rheumatic Diseases: A Comprehensive Review. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, **14**, 1105-1112. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1932461>
- [54] Ikonomidis, I., Tzortzis, S., andreadou, I., *et al.* (2014) Increased Benefit of Interleukin-1 Inhibition on Vascular Function, Myocardial Deformation, and Twisting in Patients with Coronary Artery Disease and Coexisting Rheumatoid Arthritis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, **7**, 619-628. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001193>
- [55] Ljung, L., Askling, J., Rantapää-Dahlqvist, S., *et al.* (2014) The Risk of Acute Coronary Syndrome in Rheumatoid Arthritis in Relation to Tumour Necrosis Factor Inhibitors and the Risk in the General Population: A National Cohort Study. *Arthritis Research & Therapy*, **16**, R127. <https://doi.org/10.1186/ar4584>
- [56] Toussiro, É. (2015) Effects of TNF α Inhibitors on Adiposity and Other Cardiovascular Risk Factors: Implications for the Cardiovascular Prognosis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Expert Opinion on Drug Safety*, **14**, 525-532. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1007041>
- [57] Kaur, K., Kalra, S. and Kaushal, S. (2014) Systematic Review of Tofacitinib: A New Drug for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Clinical Therapeutics*, **36**, 1074-1086. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.06.018>
- [58] Kremer, J.M. (2021) Methotrexate and Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis: Insights and Novel Speculations. *The Journal of Rheumatology*, **48**, 793-795. <https://doi.org/10.3899/jrheum.201415>
- [59] 白景芝, 刘永杰. IL-6、RF、ACCP 及凝血指标在冠心病合并类风湿关节炎患者中的表达及意义[J]. *中国卫生工程学*, 2020, 19(3): 459-461.