中老年人群类风湿关节炎合并心血管疾病的相关因素分析

张春来, 尚小明, 纪征, 卢峰, 孙淑娴, 姜玉凤, 张琦, 刘长青

(唐山市工人医院心内科, 河北省唐山市 063000)

[关键词] 心血管疾病; 类风湿关节炎; 危险因素; 血脂水平

[摘要] **目的** 探讨类风湿关节炎患者合并心血管疾病可能的危险因素。**方法** 回顾性分析唐山市工人医院 179 例均符合美国风湿学会标准的类风湿关节炎患者的患病情况和心血管疾病危险因素, 探讨类风湿关节炎合并心血管疾病的危险因素。**结果** 单因素分析提示类风湿关节炎合并心血管疾病发生的风险与年龄、类风湿关节炎病程、内膜中膜厚度、DAS28 评分、关节外脏器受累数、类风湿因子、血小板计数、C 反应蛋白和总胆固醇水平有关 ($P < 0.05$); 多因素分析提示类风湿关节炎合并心血管疾病发生的风险与 DAS28 病情活动性评分 (OR = 2.403)、关节外脏器受累数 (OR = 1.197)、类风湿因子 (OR = 2.510)、血小板计数 (OR = 1.166)、C 反应蛋白 (OR = 1.700) 和总胆固醇 (OR = 1.351) 有关, 与其他传统心血管疾病危险因素无关。**结论** 类风湿关节炎增加了心血管疾病发生的风险, 为治疗和预防心血管疾病方面提供部分依据。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Risk Factors Assessment of Cardiovascular Disease in Old Patients with Rheumatoid Arthritis

ZHANG Chun-Lai, SHANG Xiao-Ming, JI Zheng, LU Feng, SUN Shu-Xian, JIANG Yu-Feng, ZHANG Qi, and LIU Chang-Qing

(Department of Cardiology, Hospital of Workers, Tangshan, Hebei 063000, China)

[KEY WORDS] Cardiovascular Disease; Rheumatoid Arthritis; Risk Factor; Total Cholesterol

[ABSTRACT] **Aim** To assess the risk factors of cardiovascular disease (CVD) in the patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** We analysed the prevalence of 179 patients with RA who met the revised American College of Rheumatology (ACR) criteria and evaluated the risk factors of CVD patients with RA. **Results** One-factor analysis shows the risk in CVD of RA was associated with age, process of RA, intima-media thickness (IMT), DAS28 disease activity score, number of involved extra-articular organs, rheumatoid factor (RF), platelet count, C-reactive protein (CRP) and total cholesterol (TC) level ($P < 0.05$). Multi-factor analysis indicates the risk in CVD of RA was associated with DAS28 disease activity score (OR = 2.403), number of involved extra-articular organs (OR = 1.197), RF (OR = 2.510), platelet count (OR = 1.166), CRP (OR = 1.700) and TC (OR = 1.351), and was not associated with other traditional CVD risk factors. **Conclusion** Our data suggest a higher risk of cardiovascular events patients with RA, providing the basis of treatment and prevention of CVD.

心血管疾病 (CVD) 已经成为危害全人类健康的常见病和多发病, 发病率呈上升趋势。现有的研究一致认为冠心病的形成是多种危险因素共同作用的结果。CVD 的危险因素错综复杂, 危险因素的控制对 CVD 的防治起到决定性的作用。已提出的 CVD 危险因素多达 200 多种^[1]。现已知的传统危险因素如吸烟、高血压、糖尿病、胰岛素抵抗、肥胖、

血脂异常等在临床研究已被重视并被积极进行干预治疗。类风湿关节炎 (RA) 是以慢性、进展性滑膜炎、血管炎为主要病理改变的多系统受累的自身免疫性疾病。前瞻性研究表明 RA 患者发生心肌梗死等心血管事件死亡相对危险是正常人群 1.4 ~ 3.9 倍^[2,3]。文献报道 RA 患者心血管事件发生率 34% ~ 50%, 已经成为 RA 首位死亡原因, 但传统的

[收稿日期] 2011-11-11

[作者简介] 张春来, 硕士研究生, 副主任医师, 从事心血管疾病的诊疗及病因研究, E-mail 为 lxy_hb007@126.com。通讯作者尚小明, 硕士研究生, 主任医师, 从事心血管疾病的诊疗及病因研究, E-mail 为 120zcl@sina.com。

心血管危险因素并不能完全解释这一现象^[4,5]。RA患者合并CVD的危险因素成为临床研究的新热点。

1 对象与方法

1.1 研究对象

唐山市工人医院2009~2011年间入院的RA患者179例,均符合2010年美国风湿病协会(AcR)RA分类诊断标准,排除合并有其他弥漫性结缔组织病^[6]。

1.2 一般资料收集

记录患者的一般情况,包括年龄、性别、病程、身高、体重及RA发病时的疾病活动性评分(DAS28评分)^[7],记录类风湿因子(RF),实验室检查包括非特异性炎症指标、自身抗体和遗传学指标。记录RA患病情况及可能相关危险因素如高血脂、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒、肥胖、高尿酸血症、早发冠心病家族史等。

1.3 内皮功能的评估

颈总动脉的评估采用带有电动线性传感器(中频,7.5 MHz)的B超(飞利浦,德国)。颈动脉内膜中膜厚度(IMT)是在颈动脉分叉近端的同一动脉壁1 cm处测量^[8],IMT < 0.9 mm为正常,IMT > 0.9 mm为IMT加厚,IMT > 1.3 mm为动脉粥样斑块的指征^[9]。

1.4 危险因素确定

(1)原发性高血压诊断采用中国高血压防治指南(2005年修订版)标准^[10],为连续2次在静息状态下收缩压 ≥ 140 mmHg和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg或有明确高血压病史。(2)2型糖尿病诊断采用2007年中国2型糖尿病防治指南标准^[11],为餐后8 h空腹静脉血糖 ≥ 7.0 mmol/L和(或)葡萄糖负荷后2 h静脉血糖或随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L或有明确2型糖尿病史。(3)吸烟定义为每天吸烟 ≥ 1 支,连续吸烟1年以上。(4)血脂异常采用2007年中国成人血脂异常防治指南标准^[12]:总胆固醇(TC) ≥ 5.18 mmol/L为增高,低密度脂蛋白胆固醇(LD-LC) ≥ 3.37 mmol/L为增高,高密度脂蛋白胆固醇(HDLC) < 1.04 mmol/L为降低,甘油三酯(TG) ≥ 1.7 mmol/L为增高。

1.5 统计学处理

连续性变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类变量以频数(频率)形式表示。针对连续性变量,应用t检验进行两组间比较;针对分类变量,通过 χ^2 检验或精确概率法来验证其关联性。采用Logistic回归模型验证

RA合并CVD的影响因素。所有数据运用SPSS14.0进行分析,分析为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基本情况

共分析资料较完整的患者179例,年龄33~79岁,其中合并CVD共53例,占总人群的29.6%。所患有的心血管疾病主要包括冠状动脉粥样硬化性心脏病38例,占CVD的71.7%,其中稳定型心绞痛16例、急性冠状动脉综合征(ACS)6例和陈旧性心肌梗死6例,心律失常8例(包括慢性持续性心房颤动4例、反复发作的阵发性室上性心动过速2例、II度II型房室传导阻滞2例),心力衰竭2例(均有典型临床表现、心电图、心肌酶检查和/或冠状动脉造影证据,符合相应诊断标准);高血压性心脏病13例,占CVD的24.5%;慢性肺心病2例,占0.04%。患者发生RA的年限不等,从8个月到25年均有,平均病程 14.8 ± 7.5 年(表1)。

表1. RA患者的基本情况

Table 1. The baseline of RA

基本情况	合并CVD (53例)	未合并CVD (126例)	P值
年龄(岁)	61.3 ± 12.0	54.0 ± 14.1	<0.05
男/女(例)	13/40	35/91	>0.05
BMI(kg/m ²)	25.4 ± 2.4	24.9 ± 2.6	>0.05
IMT(mm)	1.4 ± 0.6	1.0 ± 0.4	<0.05
病程(年)	15.1 ± 7.2	12.5 ± 6.7	<0.05

注:合并CVD和未合并CVD患者进行IMT检测人数分别为39例和86例。

2.2 两组RA相关危险因素和CVD传统危险因素比较分析

单因素分析中,RA合并CVD患者与未合并CVD患者在一般资料、IMT、RA相关影响因素、CVD传统危险因素方面的组间比较提示,年龄、病程、IMT、DAS28评分、关节外脏器受累数、CRP、血小板计数(PLT)、RF、TC差异有显著性($P < 0.05$)。而性别、BMI、自身抗体、遗传因素和其他传统CVD危险因素差异无显著性(表1和表2)。

2.3 RA患者合并心血管疾病的危险因素 Logistic多元回归分析

多因素Logistic回归分析RA合并CVD危险因

素时,因变量为二分变量(合并 CVD 与未合并 CVD),选用全分析模型应用逐步回归原则,调整年龄、性别、BMI 和 RA 病程后将单因素分析的所有相关影响因素带入方程进行多元回归分析(进入标准为 0.1,剔除标准为 0.05)。自变量赋值说明如下: DAS28 评分($\leq 3.2 = 1$, $> 3.2 = 2$),晨僵时间、关节外脏器受累数、CRP、ESR、PLT、补体 C3、TG、TC、LDLC、HDLc、ApoA1、ApoB 和尿酸为连续性指标,RF、APF、AKA、HLA-DR4、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒、冠心病家族史为二分类变量。多因素分析结果提示 DAS28 评分、RF、PLT、关节外脏器受累数、CRP 和 TC 水平升高时 RA 患者发生 CVD 的风险均会提高。RF 阳性患者合并 CVD 的风险是 RF 阴性患者的 2.5 倍。关节外脏器受累数每增加 1 个,RA 合并 CVD 的风险也会提高近 20% (表 3)。

表 2. RA 合并 CVD 相关危险因素分析

Table 2. Risk factors of RA with CVD

危险因素	合并 CVD (53 例)	未合并 CVD (126 例)	P 值
晨僵时间(min)	72.6 ± 43	71.8 ± 42	>0.05
DAS28 评分	6.9 ± 1.7	4.6 ± 1.6	<0.05
关节外脏器受累数	1.5 ± 1.1	0.9 ± 1.0	<0.05
CRP(mg/L)	9.2 ± 6.4	6.8 ± 5.6	<0.05
ESR(mm/h)	93.0 ± 30.0	90.3 ± 33.0	>0.05
PLT($10^9/L$)	345 ± 113	276 ± 98	<0.05
IgG(g/L)	17.1 ± 6.1	17.2 ± 6.0	>0.05
补体 C3(mg/L)	1100 ± 418	1116 ± 414	>0.05
RF 阳性(例)	43(81.1%)	79(62.7%)	<0.05
APF 阳性(例)	24(45.3%)	58(46.0%)	>0.05
AKA 阳性(例)	27(50.9%)	59(46.8%)	>0.05
HLA-DR4 阳性(例)	17(32.1%)	39(31.0%)	>0.05
TG(mmol/L)	1.6 ± 0.8	1.4 ± 0.8	>0.05
TC(mmol/L)	5.5 ± 1.5	5.0 ± 1.4	<0.05
LDLC(mmol/L)	3.4 ± 1.4	3.3 ± 1.4	>0.05
HDLc(mmol/L)	1.4 ± 0.7	1.4 ± 0.8	>0.05
ApoA1(g/L)	1.1 ± 0.4	1.2 ± 0.4	>0.05
ApoB(g/L)	0.87 ± 0.17	0.88 ± 0.17	>0.05
高血压(例)	37(69.8%)	69(54.8%)	>0.05
糖尿病(例)	10(18.9%)	15(11.9%)	>0.05
尿酸(mmol/L)	278 ± 189	332 ± 124	>0.05
吸烟(例)	6(11.3%)	21(16.7%)	>0.05
饮酒(例)	7(13.2%)	29(23.0%)	>0.05
冠心病家族史(例)	2(3.8%)	11(8.7%)	>0.05

表 3. RA 发生 CVD 风险的 Logistic 多元回归分析

Table 3. Logistic regressive analysis of cardiovascular risk in RA

影响因素	回归系数	OR 值	95% CI	P 值
DAS28 评分	0.8766	2.403	2.066 ~ 2.795	<0.0001
RF	0.924	2.510	2.249 ~ 2.802	<0.0001
PLT	0.1533	1.166	1.071 ~ 1.269	0.0004
关节外脏器受累数	0.1795	1.197	1.141 ~ 1.255	<0.0001
CRP	0.5304	1.700	1.303 ~ 2.217	<0.0001
TC	0.3011	1.351	1.322 ~ 1.382	<0.0001

3 讨论

在心血管事件的发生中,传统的危险因素包括老年、男性、高血压、高胆固醇血症、吸烟和糖尿病,将 RA 相关危险因素和 CVD 传统危险因素做比较,发现其影响 CVD 的发生。近年来 Turiel 等^[13]研究发现 RA 是 CVD 的独立危险因素,增加了动脉粥样硬化疾病的发生率。

本研究中 Logistic 回归分析提示 DAS28 病情活动性评分、PLT 计数、RF、CRP、TC 水平和关节外脏器受累数目是 RA 合并 CVD 的危险因素。这提示病情活动和非特异性炎症反应,这恰恰与 RA 合并高 CVD 发生率可能机制相一致。CRP 作为炎症标志物,是最可靠、最特异的血管疾病危险评价因子,CRP 浓度升高预示着高的血管疾病危险。目前已将 RA 的一些炎症指标如 CRP 当做是预测 CVD 致病率的有效指标^[14]。Dessein 等^[15]研究表明,在患者中,其 CRP、ESR、IL-6、VCAM-1 等炎症标志物与动脉粥样硬化的发生率密切相关。在相关研究中被证实血栓形成、高凝状态与 RA 合并冠心病的发生密切相关。公认的高胆固醇血症、小颗粒致密低密度脂蛋白水平升高均有导致动脉粥样硬化的作用。胡兵等^[16]的研究表明 RA 患者 TG、TC、LDLC 和 HDLC 这些传统的 CVD 相关指标有升高趋势,在 CVD 过程中起重要作用。在高脂血症情况下,胆固醇升高可对血管内膜造成功能性损伤,使内皮细胞和白细胞(单核细胞和淋巴细胞)发生变化,黏附因子表达增加,促使脂肪条纹发展为斑块。在我们的研究结果中也发现胆固醇升高,CVD 的发生风险也提高。

目前认为动脉粥样硬化的发生发展也是炎症伴随的自然过程。RA 最基本的病理改变为关节滑膜组织的炎症,一些炎症因子如肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素 1(IL-1)、IL-6 等可由关节滑膜组织释放进入全身血液循环,使循环血液中炎症因子的

水平明显升高,这些炎症因子具有多效性,不但可调节机体免疫反应,而且能够作用于外周组织如脂肪组织、骨骼肌、肝脏、血管内皮等组织导致一系列致动脉粥样硬化的代谢功能改变,如脂代谢紊乱、胰岛素抵抗、氧化应激、高凝活性、内皮功能障碍等。这些代谢紊乱与功能障碍之间相互作用最终促使 RA 患者动脉粥样硬化加速进展。Kassem 等^[17]、Naveed 等^[18]进行研究均认为 RA 全身炎症反应的程度与以上致动脉粥样硬化代谢紊乱和功能障碍的程度密切相关,说明炎症在 RA 动脉粥样硬化发生、发展机制中具有重要地位。

血管内皮功能障碍是动脉粥样硬化的重要早期发病机制之一,研究表明 IMT 与高胆固醇水平、血小板活动性和血栓形成密切相关,与 RA 患者心血管疾病的发生密切相关,它们都被认为是动脉硬化的危险因素,与 CVD 的发生有显著关系^[17]。在 Dessein 等^[15]的研究表明,VCAM-1 与颈动脉内膜厚度和斑块密切相关。Alsalawy 等^[19]的研究表明 RA 患者 IMT 的增厚可加速动脉粥样硬化的发生,IMT 可作为动脉粥样硬化的标志。在我们的研究中,同样发现 RA 合并 CVD 患者的 IMT 厚度高于未合并 CVD 患者,并且差异有显著性。

据国外文献报道,CVD 目前已成为 RA 患者的首要死亡原因^[4]。我们的研究提示 RA 相关的危险因素在 CVD 的发生是独立于传统危险因素的,可增加心血管事件的发生。由于病例数有限,有待继续进一步追踪及调查,使我们的结论更有可信度。在 RA 患者中 CVD 的预防和治疗是必需的,不仅仅是减少死亡率,而且能够减少疾病的经济负担。这为我们针对 RA 患者在 CVD 预防及治疗方面提出了更高的要求。

[参考文献]

- [1] Roos M, von Eynatten M, Heemann U, et al. Serum fetuin-A, cardiovascular risk factors, and six-year follow-up outcome in patients with coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(12): 1 666-672.
- [2] Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48: 54-58.
- [3] Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2003, 30: 36-40.
- [4] Truesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a

- community based study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63: 952-955.
- [5] Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis [J]. *Circulation*, 2003, 107: 1 303-307.
- [6] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 1 580-588.
- [7] Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38: 44-48.
- [8] Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging [J]. *Circulation*, 1986, 74: 1 399-406.
- [9] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *J Hypertens*, 2007, 25: 1 105-187.
- [10] 中华人民共和国卫生部高血压联盟. 高血压防治指南(2005年修订版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006; 4.
- [11] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(12): 1 462-536.
- [12] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5): 390-409.
- [13] Turiel M, Sitia S, Atzeni F, et al. The heart in rheumatoid arthritis [J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(6): 414-418.
- [14] Goodson NJ, Symmons DP, Scott DJ, et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten year follow up study of a primary care-based inception cohort [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 2 293-299.
- [15] Dessein PH, Joffe BI, Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7(3): 634-643.
- [16] 胡兵, 汪俊军, 张春妮, 等. 类风湿关节炎患者丙二醛修饰型低密度脂蛋白及低密度脂蛋白循环免疫复合物水平分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16(4): 296-298.
- [17] Kassem E, Ghonimy R, Adel M, et al. Nontraditional risk factors of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. *Egypt Rheumatol*, 2011, (33): 113-119.
- [18] Naveed S, David WM, Hilary C, et al. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis [J]. *Circulation*, 2003, 108: 2 957-963.
- [19] Alsalawy AM, Fathi AI, Kamel RA, et al. Correlation between serum osteoprotegerin and atherosclerotic vascular disorders in rheumatoid arthritis patients [J]. *Egypt Rheumatol*, 2011, (34): 35-42.

(此文编辑 许雪梅)