

脂质谱异常对类风湿关节炎患者心血管健康的影响

平春玲^{1,2}, 铁宁¹, 李鸿斌^{1*}

(1. 内蒙古医科大学附属医院 风湿免疫科, 内蒙古 呼和浩特 010050;

2. 锡林郭勒盟中心医院 风湿免疫科, 内蒙古 锡林浩特 026000)

【摘要】 类风湿性关节炎是以滑膜细胞增殖和慢性炎症为临床表现的自身免疫性疾病, 能侵蚀关节和引起其他器官损伤, 导致心血管不良事件发生率较高。类风湿关节炎患者心血管疾病的高发病率和病死率不能完全用传统心血管风险因素解释。脂质悖论与类风湿关节炎患者的炎症负担有关, 类风湿关节炎作为心血管疾病高风险因素之一与其血脂谱异常有关。本文就类风湿关节炎患者低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇水平的变化以及脂质过氧化对心血管健康的影响进行综述, 为类风湿关节炎患者的健康治疗提供参考, 在发病机制及临床上分析类风湿关节炎药物治疗后对其血脂及心血管系统等指标的变化, 并通过评价及早发现心血管高风险并制订合理治疗方案。

【关键词】 类风湿关节炎; 心血管疾病; 脂质谱; DMARDs

中图分类号: R593.22

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2023)04-0426-06

CROSS-SECTIONAL STUDY ON THE PREDICTIVE VALUE OF OXIDIZED LOW-DENSITY LIPOPROTEIN FOR CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

PING Chunling^{1,2}, TIE Ning¹, LI Hongbin^{1*}

(1. Department of Rheumatism, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China;

2. Department of Rheumatism, Xilingol League Central Hospital, Xilinhot 026000, China)

【Abstract】 Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease characterized by synovial cell proliferation and chronic inflammation that can erode joints and damage other organs. People at high risk of major cardiovascular events. The high incidence and mortality of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis cannot be explained solely by traditional cardiovascular risk factors. The lipid paradox is associated with inflammatory burden in patients with rheumatoid arthritis, a risk factor for cardiovascular disease. The effects of LDL cholesterol, density lipoprotein cholesterol, total cholesterol and lipid peroxidation on cardiovascular health of RA patients were reviewed. Effect of drug therapy on blood lipid and cardiovascular system in RA patients from pathogenesis and clinical perspective. Develop appropriate treatment plans for early detection of patients with rheumatoid arthritis who are at high risk of cardiovascular disease.

【Keywords】 Rheumatoid arthritis; Cardiovascular disease; Lipid spectrum; DMARDs

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以多发性关节炎为主要临床表现,慢性、进展性关节滑膜炎、血管炎为主要病理改变的多系统自身免疫疾病,可伴有关节外其他器官的损害。RA发生心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的相对危险率

是正常人群的2~5倍^[1],且发病年龄比一般人群更早,CVD是RA主要的远期死亡原因,占RA病死率的50%左右。另一方面,RA是CVD的独立危险因素,合并CVD的RA患者疾病活动度更高且病程更长,高疾病活动度的RA患者发生CVD风险更高^[2]。

收稿日期: 2023-02-15;修回日期: 2023-05-19

第一作者:平春玲(1976—),女,本科,副主任医师,研究方向:风湿免疫。E-mail: 13664896069@163.com

*通信作者:李鸿斌,男,博士,教授,主任医师。研究方向:风湿免疫疾病。E-mail: lhbwb73@126.com

CVD传统的危险因素如吸烟、肥胖、高血压、高血脂、糖尿病等无法完全解释RA患者CVD的高风险,研究^[3]显示矫正年龄、性别及传统CVD风险因素后RA患者发生CVD风险仍然是增加的,2018年类风湿关节炎心血管联盟分析人群CVD归因风险:高达70%的心血管事件可归因于传统心血管危险因素(49%)和RA相关特征(30.3%)。RA持续的炎症反应、氧化应激和血脂谱异常被认为是RA患者CVD高发的原因^[4-6]。因RA疾病的特殊性,脂质谱在RA患者CVD中表现更为复杂。

1 RA与脂质悖论

RA的炎症指标与CVD风险相关,但与RA患者胆固醇水平不平行是相矛盾的。较低水平的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和总胆固醇(TC)的RA患者,却有着较高的疾病活动度和较高的CVD风险,即“脂质悖论”^[4,7]。相关研究发现,未经治疗或高疾病活动度的RA患者,其CRP与血清HDL-C、LDL-C、TC水平成负相关,高疾病活动度的RA患者更易出现冠状动脉粥样硬化、阻塞性斑块和更多的斑块节段数量^[8]。这说明RA患者脂质谱异常在RA炎症反应和CVD风险中是发挥作用的。一项纳入合并动脉粥样硬化546例RA患者与5279例非RA对照进行比较研究,显示冠状动脉钙评分(CAC)在RA患者中也呈U型曲线分布:过低或过高LDL-C水平(低于70 mg/dl或高于160 mg/dl)的RA患者,CAC评分更高^[4],呈现出CVD风险和脂质模式之间的U型关联。这些研究表明常规血脂评价体系对RA患者主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的影响是有偏差的。脂质悖论与RA炎症过程和脂质分解代谢增加有关^[6,7],可以用胆固醇逆转学说来解释。

2 RA与胆固醇逆转运(RChT)

HDL-C有抗动脉粥样硬化功能,可把外周组织中过多的胆固醇转运至肝脏通过胆汁和粪便排泄,降低循环中LDL-C的水平,防止胆固醇在细胞壁内沉积,阻止巨噬细胞黏附于血管内皮造成血管内皮损伤,减少血小板聚集和血栓形成,有抗动脉粥样硬化作用^[4-6]。研究^[5]表明活动期RA患者由于胆固醇分解代谢增加,HDL-C被消耗,LDL-C水平降低,

血清TC水平也下降。LDL-C <1.8 mmol/L时,较高的前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9(PCSK9)不仅抑制ATP结合盒转运体A1(Abca1)蛋白的表达,降低巨噬细胞的胆固醇外排^[4,9],还促进清除剂受体(SR-B1)^[10]的表达上调从而增加巨噬细胞对胆固醇摄取,促进动脉粥样硬化的发生和进展。

研究^[6,10]证实单一的分析RA患者的脂质水平不足以预测其CVD事件发生的风险。RA的脂蛋白功能似乎与CVD风险有更好的临床相关性,脂蛋白还可以发展出广泛的酶活性和氧化应激的特性^[10,11]。除了胆固醇逆转运外,脂蛋白相关酯酶和脂蛋白抗氧化在加速RA患者CVD进展中扮演关键角色^[10]。

3 RA与脂蛋白

3.1 HDL-C与血清对氧磷酶1(PON1)

HDL-C的抗动脉粥样硬化作用是通过促进一氧化氮(NO)的产生抑制炎症、凋亡和血栓形成,促进内皮修复来改善动脉粥样硬化中的内皮损伤。此外,HDL-C促进细胞胆固醇外排清除氧化脂质,防止动脉粥样硬化的发生和进展^[12]。RA的炎症反应使部分HDL-C的功能由抗动脉粥样硬化转变为促动脉粥样硬化(ipHDL),从而失去心脏保护能力。HDL-C功能障碍包括其抗炎/抗氧化特性的下降和胆固醇外排能力(CEC)的降低^[12]。血清对氧磷酶1(PON1)是HDL-C抗氧化能力的主要成分,PON1可水解致动脉粥样硬化的脂质过氧化物,发挥对动脉粥样硬化的保护作用^[10]。PAN1通过阻碍LDL-C氧化成为氧化低密度脂蛋白胆固醇(oxLDL)而抑制HDL氧化和内皮炎症,PAN1活性下降抗动脉粥样硬化作用会明显减弱^[3]。已经证明,在基因敲除小鼠炎性关节炎模型中^[13],PON1活性是缺失的,这与脂质氧化和炎症的增加有关^[6,14]。相关研究显示^[5],疾病活动度高的RA患者表现出更明显的HDL功能障碍,包括高CETP(血浆胆固醇酯转移蛋白,参与胆固醇逆转运)活性、低PON1活性^[3]。一项纳入了99例RA患者的研究,对他们的PON1活性进行检测,发现RA较高的炎症水平与较低的PON1活性相关,去除传统的心血管风险因素干扰,RA患者低PON1活性与颈动脉斑块形成是显著相关的^[10]。总之,HDL-C在RA患者中其抗氧化能力受影响,胆固醇逆转运功能受损及HDL-C相关蛋白改变特别是PAN1活性下降,加剧了CVD的风险。

3.2 LDL-C与血清氧化低密度脂蛋白(oxLDL)

正常情况下, LDL-C与载脂蛋白A-100(apoA-100)^[14]结合将胆固醇由肝脏转运到肝外组织中满足外周组织对胆固醇的需求。RA的炎症因子如IL-6和TNF- α 促使肝脏对LDL-C的摄取增加,胆道胆固醇分泌增多,导致循环中LDL-C水平降低。RA患者的炎症状态损伤血管内皮, LDL-C会沉积到受损的血管壁下层,吸引巨噬细胞分泌一些酶、氧自由基氧化LDL-C形成氧化型低密度脂蛋白胆固醇(oxLDL)^[4,7],导致RA炎症活动时的低LDL-C水平和高oxLDL水平。oxLDL具有抗炎作用,可以诱导内皮细胞功能障碍,内皮细胞通透性增加,血小板及白细胞在内皮损伤处黏附、聚集加重动脉粥样硬化^[10]; oxLDL还有细胞不良反应,被巨噬细胞吞噬释放出脂类物质形成泡沫细胞^[10],活化的巨噬细胞和泡沫细胞分泌TNF和IL-6,促进血管平滑肌细胞(VSMC)的增殖导致血管内-中膜增厚^[12]。同时ox-LDL对于内皮祖细胞的血管形成具有双向作用:低浓度促进血管形成,高浓度抑制血管形成^[4,9]。故血清ox-LDL水平可以作为评估RA患者活动度和预测RA患者发生动脉粥样硬化性心血管疾病风险的指标^[4,6]。

3.3 脂蛋白a[Lp(a)]与血清氧化磷脂(oxPL)

脂蛋白a具有较强的遗传成分,血浆中Lp(a)的水平在整个生命周期中是恒定的,故Lp(a)水平被认为是RA患者CVD的独立遗传风险标记^[15]。研究报告RA患者中>300 mg/L的Lp(a)比例高,并且高Lp(a)水平与高的颈动脉内膜-中膜厚度(carotid intima media thickness, cTIM)之间有相关性。这提示高Lp(a)水平与CVD风险增加相关^[16]。过量的Lp(a)结合促炎的血清氧化磷脂(oxPL)促进LDL-C沉积在血管壁的内膜中被巨噬细胞捕获转化为泡沫细胞,形成动脉粥样硬化的前体^[16]。Lp(a)可能竞争性地抑制纤溶酶原在凝血和纤溶级联反应中的某些生理作用,并发挥促凝作用^[17]。同样的研究^[16]结果显示甲氨蝶呤或甲氨蝶呤联合抗TNF或IL-6治疗似乎可显著降低RA中的Lp(a)水平,LP(a)升高可能是由于炎症。另一方面的研究^[17]显示许多脂质谱异常和未经治疗的RA患者经过抗风湿治疗(包括糖皮质激素和anti-TNF)后降低或者控制了RA的疾病活动度,但是他们的Lp(a)水平仍然持续升高,LP(a)的水平变化与疾病活动无相关性,这一发现证明了Lp(a)具有很强的遗传因素参与。研究结果相矛盾可能是因为我们对于Lp(a)和不同载脂蛋白

(a)亚型在这些患者动脉粥样硬化疾病中的作用机制尚不清楚。

4 炎症、氧化应激与脂质代谢

不仅是脂质代谢,氧化应激也参与了RA的发病和RA-CVD的进展^[8]。氧化应激是因炎症反应诱导氧化还原平衡向氧化反应转变,诱导的氧化应激也可能增强炎症,导致白细胞活性进一步增加产生大量的活性氧(ROS),ROS与脂质相互作用氧化修饰脂蛋白或载脂蛋白从而改变脂蛋白或载脂蛋白的功能,转变成促炎作用的氧化醛,从而触发泡沫细胞凋亡,导致脂质沉积和斑块不稳定^[18]。ROS还激活NF- κ B和Nrf2等转录因子,NF- κ B与TNF- α 、TGF- α 、IL-1等细胞因子相互激活并分泌促炎因子TNF- α 、IL-6,刺激血管平滑肌受体引起内皮细胞功能障碍,造成动脉内-中膜增厚^[18],加速RA的CVD事件进展。

5 RA治疗对脂质谱及CVD的影响

5.1 RA-CVD传统危险因素治疗

针对RA-CVD传统危险因素,建议RA患者通过戒烟、个体化的运动训练、低脂或者地中海饮食等生活方式的改善来降低CVD风险。推荐所有RA患者严格控制血压,并早期强化降脂治疗^[19]。

5.2 糖皮质激素和NSAIDs治疗

对于RA患者,激素可以快速缓解RA炎症,但是因为其类固醇的特性,长期、大剂量的应用糖皮质激素会影响葡萄糖稳态和胆固醇运输,降低一氧化氮(NO)的利用率,促进氧化应激加速动脉粥样硬化进展。低剂量、短期应用糖皮质类固醇主要只是提高HDL-C水平,EULAR建议短期、低剂量使用激素作为RA的桥梁治疗^[19]。NSAIDs被证实可能通过对血压、凝血及氧化应激的影响增加心血管事件和中风的风险^[20],除了萘普生外,对于CVD高风险患者慎用NSAIDs药物。

5.3 传统免疫抑制剂(csDMARDs)治疗

甲氨蝶呤(MTX)目前是治疗RA的首选药物,单独应用MTX治疗可以使HDL-C增加^[5]。Karpouzas等^[14]发现在早期类风湿关节炎患者中使用稳定剂量的MTX联合泼尼松龙治疗1年后,TC和HDL-C水平升高,TC/HDL-C比值下降,CRP和HDL-C水平之间呈很强的负相关。MTX还具有心脏保护作用

用。有荟萃分析显示^[4],应用甲氨喋呤治疗RA可减少21%的心血管事件和18%心肌梗塞的风险。然而,MTX应用可能增加同型半胱氨酸水平而对心血管疾病产生负面影响,这与氧化应激的增加有关,应用MTX同时补充叶酸一定程度上消除了这种影响。

羟氯喹(HCQ)用于治疗轻症的类风湿关节炎。一项纳入1 539例RA的回顾性分析^[4],HCQ治疗通过降低TC和LDL-C水平,提高HDL-C水平的作用来减少CVD事件。2017年荟萃分析^[21],羟氯喹治疗12周可降低血糖、TC、LDL水平和降低动脉粥样硬化指数。然而,羟氯喹是否对心血管疾病有直接保护作用尚不清楚。但已有大剂量长期应用羟氯喹导致心肌病变的相关报导。

环孢素是一种抑制T细胞增殖的免疫抑制剂,作为治疗严重RA的联合用药选择。相关研究表明^[20],环孢素的使用与动脉粥样硬化和高脂血症的发展有关,机制可能是环孢素增加氧化应激促进内皮功能障碍,造成微血管损伤血管收缩血压升高。因此,在开始环孢素治疗前应评估血压,尽可能初始最低剂量用药并监测心血管危险因素。

来氟米特是异恶唑衍生物,对类风湿关节炎治疗有效。有限的证据认为来氟米特具有抑制血管修复作用^[20],故不作为RA合并高血压患者或心血管疾病风险增加患者的首选DMARDs。同时来氟米特治疗引起高血压是需要关注的不良事件。

柳氮磺胺吡啶用于RA患者的治疗。一项涉及613例RA的病例对照研究^[20]发现柳氮磺胺吡啶治疗组的患者患CVD的风险低于未使用柳氮磺胺吡啶的RA患者,这表明该药物对心血管有保护作用。一些体外数据提示柳氮磺胺吡啶的抗炎作用和抑制花生四烯酸诱导的血小板聚集的能力可能是柳氮磺胺吡啶对RA对心血管保护作用的潜在机制。

5.4 生物制剂靶向治疗

抗TNF(肿瘤坏死因子) α 抑制剂是大规模用于治疗RA的生物制剂(biDMARDs)。28项研究^[20]观察各种药物治疗对心血管事件的影响,接受TNF α 抑制剂治疗的患者发生心血管事件是风险降低的。相关的临床实验^[11]显示抗TNF α 治疗可减少炎症、ESR和CRP水平的表达、提高TC、HDL-C水平,抗TNF α 治疗有助于改善脂质谱及内皮细胞功能,影响胰岛素抵抗,下调黏附分子和抵消炎症对凝血的影响从而降低心血管疾病风险。在动脉粥样硬化的动物模型中^[12],标记的阿达木单抗沉积在斑块

中减少了局部单核细胞招募进入血管壁,抑制了巨噬细胞及下游TNF的释放。英夫利昔单抗(IFX)在降低RA-CVD的作用方面表现不同的结果。有研究显示IFX阻断TNF α 6个月可增加RA患者的PON1活性和HDL-C的抗氧化能力,并与红细胞沉降率的降低相关^[7]。其他研究^[4]显示相比安慰剂IFX药物治疗RA显著增加了心力衰竭的风险,纽约心脏协会不推荐RA合并(NYHA)III级或IV级心力衰竭患者应用TNF α 抑制剂治疗。

白介素-6(IL-6)抑制剂是不同于TNF α 抑制剂作用位点的用于治疗RA的生物制剂。一项双盲阿达木单抗和托珠单抗单药治疗RA的实验中^[5]显示托珠单抗组有更多的患者LDL-C升高,并与CRP、血沉和DAS-28呈负相关。许多研究结果^[10,11,22]显示接受托珠单抗治疗24周的RA患者血清TG、TC和HDL-C水平升高的同时oxLD水平和Lp(a)水平下降^[11,22],抑制促炎因子IL-6等下调黏附分子和抵消炎症^[6],从而降低RA患者CVD风险。一项综述和荟萃分析表明托珠单抗组对比TNF α 抑制剂组更有效的增加血清脂蛋白水平,但各种致动脉粥样硬化指标(如TC/HDL和LDL/HDL)无变化,发生不良心血管事件(MACEs)风险也是降低的(OR 0.59),表明托珠单抗治疗比TNF α 抑制剂治疗更有效,不增加RA患者的心血管疾病风险^[20]。

JAK抑制剂是靶向合成的DMARDs,通过阻断JAK-STAT通路减少免疫反应使RA病情得到缓解,与IL-6对血脂的影响是类似的。这提示^[20]JAK抑制剂治疗不但通过胆固醇逆转运升高了胆固醇水平,还改变了这些脂质的组成和功能来抑制泡沫细胞的形成,不增加心血管疾病风险。ORAL项目II期和III期试验的汇总数据分析表明托法替尼最常见的严重不良心脏病是房颤、心肌梗塞和冠状动脉疾病,5 mg bid和10 mg bid托法替尼剂量的MACE率相似^[9]。欧洲药品管理局(EMA)药物警戒风险评估委员会建议在65岁以上的患者,当前或过去的吸烟者,存在心血管危险因素和恶性肿瘤危险因素,托法替尼只能在没有其他合适的治疗方案时可用^[20,23]。一项荟萃分析证实^[23],接受4 mg巴瑞替尼治疗的RA患者相比于2 mg巴瑞替尼的MACE发生率更高,对于有CVD危险因素和/或既往有CVD病史的患者,可以考虑将巴瑞替尼从4 mg/d剂量改为2 mg/d剂量。此外,JAK抑制剂可能导致促血栓形成和抗血栓信号传导失衡从而引发血栓。2019年Smolen指出:具备血栓事件危险因素(如老龄、高BMI、既往血栓栓

塞事件、使用激素替代治疗)的患者应慎用JKA抑制剂^[16]。

5.5 其他治疗

利妥昔单抗(RTX)已成功用于治疗RA,但禁用于IV级心力衰竭的RA患者。

相关研究表明,利妥昔单抗治疗与HDL-C、TC和甘油三酯(TG)的增加和apoB/apoA1比率的降低相关^[8],可改善脂质谱和动脉粥样硬化指数^[4,5]。相反,Sylvain等^[24]的一项研究,33例对抗TNF α 治疗无反应的RA患者应用利妥昔单抗治疗后动脉粥样硬化指数或LDL-C没有改善。因此,需要进一步的研究来评估利妥昔单抗对RA患者CVD风险的明确影响。

本篇综述通过探讨脂质谱异常与RA-CVD的关系,理解了脂质悖论、脂质过氧化与RA炎症之间的交互作用,了解了胆固醇、脂蛋白和非传统脂质标志物在RA患者CVD风险识别中的作用。EULAR对炎症性关节炎CV风险管理的共识鼓励使用总TC/HDL-C比值预测RA患者未来的CVD事件发生风险^[9]。可以考虑把血清PAN1活性和血清ox-LDL水平作为预测RA动脉粥样硬化发生的指标,把LDL-C<1.8 mmol/L、Lp(a)>300 mg/L作为RA-CVD风险筛查和治疗的标志,同时结合传统CVD风险因素评估识别RA-CVD高风险人群,制定合理的RA-CVD治疗方案。RA药物治疗是柄“双刃剑”,RA治疗决策不仅要考虑临床缓解的目标还需权衡药物对心血管的益处与风险,从而有效控制RA疾病活动度的同时降低RA-CVD风险。

参考文献

- [1]Liao KP. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis [J]. Trends Cardiovasc Med, 2017, 27(2): 136-140
- [2]Sylvain M, Bruno P, Anne T, et al. Cardiovascular effects of hydroxychloroquine: a systematic review and meta-analysis[J]. Annals of the rheumatic diseases, 2018, 77(11): e80
- [3]Garcia GC, Bianchi M, de la Fuente D, et al. Inflammation, lipid metabolism and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: A qualitative relationship[J]. World journal of orthopedics, 2014, 5(3): 304-311
- [4]Aliko IV, Eleftherios P, Paraskevi VV, et al. The lipid paradox in rheumatoid arthritis: the dark horse of the augmented cardiovascular risk[J]. Rheumatology international, 2020, 40(8): 1181-1191
- [5]Behl T, Kaur I, Sehgal A, et al. The lipid paradox as a metabolic checkpoint and its therapeutic significance in ameliorating the associated cardiovascular risks in rheumatoid arthritis patients[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(24): 9505
- [6]Fernandez OAM, Ortiz AM, Pérez S, et al. Effects of disease activity on lipoprotein levels in patients with early arthritis:

can oxidized LDL cholesterol explain the lipid paradox theory [J]. Arthritis Research & Therapy, 2020, 22(1): 213

- [7]Luo Y, Ren X, Weng S, et al. Improvements in high-density lipoprotein quantity and quality contribute to the cardiovascular benefits by anti-tumor necrosis factor therapies in rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis[J]. Frontiers in cardiovascular medicine, 2021, 8: 765749
- [8]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
- [9]Giles JT, Sattar N, Gabriel S, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial[J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(1): 31-40
- [10]Ryu H, Kim J, Kim D, et al. Cellular and molecular links between autoimmunity and lipid metabolism[J]. Mol Cells, 2019, 42(11): 747-754
- [11]Helena BF, Tnia M, Artur P, et al. Insights in the role of lipids, oxidative stress and inflammation in rheumatoid arthritis unveiled by new trends in lipidomic investigations[J]. Antioxidants, 2021, (10): 45
- [12]Atzeni F, Rodriguez CI, Popa CD, et al. Cardiovascular effects of approved drugs for rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2021, 17(5): 270-290
- [13]Charles SC, Burmester G, Nash P, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(7): 1293-1301
- [14]Karpouzias GA, Ormseth SR, Ronda N, et al. Lipoprotein oxidation may underlie the paradoxical association of low cholesterol with coronary atherosclerotic risk in rheumatoid arthritis[J]. Journal of autoimmunity, 2022, 129: 102815
- [15]Fabiola ACA, Calin DP, Valeria N, et al. Safety of JAK inhibitors: focus on cardiovascular and thromboembolic events[J]. Expert Review of Clinical Immunology, 2022, 18(3): 233-244
- [16]Bae SC, Lee YH. Associations between paraoxonase 1 (PON1) polymorphisms and susceptibility and PON1 activity in rheumatoid arthritis patients, and comparison of PON1 activity in patients and controls: a meta-analysis[J]. Clinical Rheumatology, 2019, 38(8): 2141-2149
- [17]Smolen JS, Landewé RB, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 79(6): 685-699
- [18]Gisette RS, Marit W. Beyond lipoprotein (a) plasma measurements: lipoprotein (a) and inflammation[J]. Pharmacological research, 2021, 169: 105689
- [19]Shiva GK, Saleem B, Ramesh V, et al. A comparative study on serum lipoprotein (a) and lipid profile between rheumatoid arthritis patients and normal subjects[J]. Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences, 2015, 7(S1): S22-S25

(下转第434页)

筛查和诊断,从而阻止疾病的发生和发展。尽管胃肠道是微生物群研究最多的部位,但有证据证明体内其他部位的微生物群如肺、肝脏和皮肤都参与胰腺癌的发生过程,并可以加强或削弱胰腺癌的疗效。近年来研究发现^[20],由于特定的口腔微生物的致病性和侵袭性,口腔健康状况不佳与胰腺癌发展之间也存在相关性。了解微生物群的紊乱对胰腺癌的影响作用可以促进胰腺癌的研究进展,并有望为患者提供早期发现、预防和替代治疗的策略。

参考文献

- [1]Ktourney S, Michl P, Roth L. Modeling obesity-driven pancreatic carcinogenesis—a review of current In vivo and in vitro models of obesity and pancreatic carcinogenesis[J]. *Cells*, 2022, **11**(19): 3170
- [2]Barucca V, Mancuso AP, Marco SD, et al. BRCA mutations and their clinical relevance in unselected pancreatic cancer population[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, **39**(15): 162
- [3]Mokhtari Y, Pourbagheri SA, Zafari P, et al. Toll-like receptors (TLRs): An old family of immune receptors with a new face in cancer pathogenesis[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, **25**(2): 639–651
- [4]Nayfach S, Paez ED, Call L, et al. Metagenomic compendium of 189,680 DNA viruses from the human gut microbiome[J]. *Nature Microbiology*, 2021, **6**(7): 960–970
- [5]Northridge ME, Kumar A, Kaur R. Disparities in access to oral health care[J]. *Annual Review of Public Health*, 2020, **41**(16): 513–535
- [6]Busse K, Liao W. Which psoriasis patients develop psoriatic arthritis[J]. *Psoriasis Forum*, 2010, **16**(4): 17–25
- [7]Omary MB, Lugea A, Lowe AW, et al. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases[J]. *J Clin Invest*, 2007, **117**(1): 50–59
- [8]Öhlund D, Handly SA, Biffi G, et al. Distinct populations of inflammatory fibroblasts and myofibroblasts in pancreatic cancer [J]. *J Exp Med*, 2017, **214**(3): 579–596
- [9]Tjomsland V, Bojmar L, Sandström P, et al. IL-1 α Expression in pancreatic ductal adenocarcinoma affects the tumor cell migration and is regulated by the p38MAPK signaling pathway [J]. *PLoS ONE*, 2013, **8**(8): e70874
- [10]Zambirinis CP, Pushalkar S, Saxena D, et al. Pancreatic cancer, inflammation, and microbiome[J]. *Cancer Journal*, 2014, **20**(3): 195–202
- [11]Evans A, Costello E. The role of inflammatory cells in fostering pancreatic cancer cell growth and invasion[J]. *Frontiers in Physiology*, 2012, **12**(3): 270
- [12]Basso D, Bozzato D, Padoan A, et al. Inflammation and pancreatic cancer: molecular and functional interactions between S100A8, S100A9, NT-S100A8 and TGF β 1[J]. *Cell Communication & Signaling*, 2014, **12**(1): 20
- [13]Hu J, Jo M, Eastman BM, et al. uPAR induces expression of transforming growth factor β and interleukin-4 in cancer cells to promote tumor-permissive conditioning of macrophages[J]. *American Journal of Pathology*, 2014, **184**(12): 3384–3393
- [14]Batsikh S, Morozov S, Dorofeev A, et al. Previous hepatitis B viral infection—an underestimated cause of pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, **28**(33): 4812–4822
- [15]Chung LM, Liang JA, Lin CL, et al. Cancer risk in patients with candidiasis: a nationwide population-based cohort study [J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(38): 63562–63573
- [16]Wei AL, Li M, Li GQ, et al. Oral microbiome and pancreatic cancer[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2020, **26**(48): 7679–7692
- [17]Herremans KM, Riner AN, Cameron ME, et al. The oral microbiome, pancreatic cancer and human diversity in the age of precision medicine[J]. *Microbiome*, 2022, **10**(1): 93
- [18]Jabbour JF, Sharara SL, Kanj SS. Treatment of multidrug-resistant Gram-negative skin and soft tissue infections[J]. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2020, **33**(2): 146–154
- [19]Bellotti R, Speth C, Adolph TE, et al. Micro- and mycobiota dysbiosis in pancreatic ductal adenocarcinoma development[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, **13**(14): 3431
- [20]Peng X, Cheng L, You Y, et al. Oral microbiota in human systematic diseases[J]. *Int J Oral Sci*, 2022, **14**(1): 14
- [20]Brittany W, Zeling H, Nicole Y, et al. Divergence of cardiovascular biomarkers of lipids and subclinical myocardial injury among rheumatoid arthritis patients with increased inflammation[J]. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 2021, **73**(6): 970–979
- [21]Helena BF, Tnia M, Artur P, et al. Insights in the role of lipids, oxidative stress and inflammation in rheumatoid arthritis unveiled by new trends in lipidomic investigations[J]. *Antioxidants*, 2021, **10**(1): 45
- [22]Karpouzias GA, Bui VL, Ronda N, et al. Biologics and atherosclerotic cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: a review of evidence and mechanistic insights[J]. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2021, **17**(4): 355–374
- [23]Piotr WJ, Agnieszka G, Neven A, et al. Oxidative stress and lipid mediators modulate immune cell functions in autoimmune diseases[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, **22**(2): 723
- [24]Sylvain M, Bruno P, Jean JD, et al. No significant change in arterial stiffness in RA after 6 months and 1 year of rituximab treatment[J]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2012, **51**(6): 1107–1111

(上接第 430 页)