

# 结缔组织疾病心脏损害的研究进展

Research advances on cardiac impairment in connective tissue disease

颜蔚峰, 杨志刚, 李媛, 蒋宇, 王进<sup>△</sup>

YAN Wei-feng, YANG Zhi-gang, LI Yuan, JIANG Yu, WANG Jin

四川大学华西医院放射科, 四川 成都 610041

**【摘要】** 结缔组织疾病(connective tissue disease, CTD)是一组累及全身多个系统的慢性炎症性自身免疫性疾病。心脏是CTD常累及的靶器官之一,也是导致患者死亡的主要原因。CTD亚临床心脏损害多见,其发病机制较复杂,并可累及心脏各种结构,包括心肌、瓣膜、心包、传导系统。正确、及时地诊断和治疗CTD患者心脏损害,对改善患者长期预后尤为重要。本文对CTD患者心脏损害的病理生理机制、临床表现、影像学检查、诊断及治疗的研究进展予以综述。

**【关键词】** 结缔组织疾病;心脏;诊断;治疗;磁共振成像

**【中图分类号】** R541.9

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-6170(2025)06-0190-05

结缔组织疾病(connective tissue disease, CTD)是一组累及全身多个系统、器官的慢性炎症性自身免疫性疾病,包括系统性硬化病(systemic sclerosis, SSc)、干燥综合征(sjögren syndrome, SS)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathy, IIM)等,各病之间可相互并存、转变或重叠<sup>[1~3]</sup>。新型治疗方案,尤其是靶向治疗在CTD中的应用,显著改善了疾病相关结局<sup>[4]</sup>。然而,患者的预期寿命仍低于普通人群,主要归因于本病心血管疾病风险过高<sup>[4,5]</sup>。心脏是CTD常累及的靶器官之一,也是导致患者死亡的主要原因<sup>[1,5]</sup>。多种心脏结构,包括心肌、心瓣膜等均可受到不同病理生理机制的影响,且临床起病隐匿,病程逐渐进展,一旦发展至心力衰竭,患者往往预后不良或发生心源性死亡<sup>[5,6]</sup>。因此,提升对CTD相关心脏损害的认识,早期识别患者的亚临床心脏病变,并及时给予适当的药物治疗,对于预防心力衰竭及心源性死亡、改善患者预后至关重要。

## 1 流行病学

CTD任何年龄均可发病,且女性多见,不同疾病类型发病率各有差异。研究报道,SLE好发于15~40岁的育龄期女性,男女发病率之比为1:(6~10)<sup>[7]</sup>。IIM的好发年龄常呈双峰分布,主要集中在10~15岁的儿童和45~60岁的成年人,不同人群中,IIM的总发病率为(2~10)/100万<sup>[7]</sup>。SSc多在30~50岁发病,患病率约26/10万,男女发病率之比约1:7<sup>[7]</sup>。SS的发病高峰在40~50岁,女性多见,男女发病比例约1:9<sup>[7]</sup>。

CTD相关心脏受累的数据显示:SLE患者心脏疾病的发生率约正常人群的7倍,其中心肌炎的发生率为3%~15%,且常常合并心包炎<sup>[8]</sup>。IIM患者心脏疾病的发生率为6%~75%,可在疾病刚确诊或开始治疗后,部分患者甚至在疾病缓解期出现心脏受累症状<sup>[9]</sup>。此外,尸检资料显示,高达80%的SSc患者出现弥漫性心肌纤维化<sup>[10]</sup>。相比之下,SS导致的心脏损害较CTD的其它疾病亚型少见。

## 2 CTD心脏损害的病理生理机制

CTD心脏损害反映了多种病理生理机制,包括系统性炎症和(或)血管炎症、动脉粥样硬化加速、微血管或大血管循环障碍导致心肌缺血、异常的心血管反应、心肌纤维化、心脏毒性治疗以及心脏淀粉样蛋白沉积等<sup>[11,12]</sup>。

**2.1 心肌损伤机制** 多数学者认为慢性炎症及自身免疫机制失调与CTD心肌损伤有关<sup>[5,13]</sup>。慢性炎症可能影响自主神经系统,从而升高心率,缩短舒张充盈时间并增加心脏负荷,进一步导致CTD患者心肌灌注受损<sup>[13]</sup>。此外,实验模型揭示,自身免疫性心肌炎中针对自身心肌蛋白的免疫反应在心肌炎症和损伤中发挥核心作用,被认为是其主要驱动因素<sup>[14]</sup>。心肌蛋白(如肌红蛋白)的暴露触发了抗原提呈反应,导致免疫复合物在心肌微循环及血管周围组织中沉积并引发心肌损伤<sup>[15]</sup>。随后,针对内源性心肌结构蛋白、肌浆蛋白或肌膜蛋白的自身抗体形成,进一步介导并加剧了心肌炎症和损伤<sup>[14]</sup>。心肌炎症的组织学特征包括间质水肿、胶原纤维的纤维样变性,以及心肌间质内浆细胞、单核细胞、淋巴细胞和少量中性粒细胞的局灶性聚集<sup>[15]</sup>。与病毒性心肌炎相似,坏死的心肌病灶在愈合过程中通常形成纤维化或瘢痕,而其他部位的慢性炎症则加速间质纤维化,推动扩张型心肌病和心力衰竭的进展<sup>[16]</sup>。

**【基金项目】** 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(编号:82402231)

△通讯作者

**2.2 动脉粥样硬化加速机制** 导致动脉粥样硬化加速的机制尚不明确,但慢性炎症被认为是动脉粥样硬化发展的一个促发因素。慢性炎症可导致血液中单核细胞聚集,也可以促进细胞间粘附分子上调、促炎细胞因子的释放和基质降解酶的产生,进而导致血管内皮功能障碍,并早期启动动脉粥样硬化进程<sup>[17]</sup>。促炎细胞因子的释放,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-alpha, TNF- $\alpha$ )和白细胞介素(interleukin, IL)-6,主要通过核转录因子 $\kappa$ -B(nuclear factor  $\kappa$ -B, NF $\kappa$ -B)途径导致内皮功能障碍,激活这条途径需要强化表达化学引诱物、粘附分子如血管细胞粘附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和促炎细胞因子,上述过程可在CTD患者自身免疫失调情况下进一步增强<sup>[17, 18]</sup>。研究表明,VCAM-1与CTD多种疾病亚型(包括RA、SLE等)有关<sup>[17, 18]</sup>。除了RA和SLE,SSc患者还可能增加继发于血管壁改变的动脉粥样硬化风险,其潜在机制包括内皮损伤和组织氧运输减低<sup>[19]</sup>。

### 3 CTD心脏损害的基本病理及临床表现

**3.1 心肌病变** CTD可以直接影响心肌,表现为心肌炎或继发于多种炎症和自身免疫机制的心肌功能不全。并非所有CTD的心肌表现都具有临床意义,但心肌受累可能导致显著的发病率和死亡率<sup>[1, 6]</sup>。心肌缺血、炎症及纤维化是CTD患者心肌受累的标志,病理表现为斑片状心肌纤维化和灶状变性、坏死。心肌炎可表现出不同的临床症状,严重程度可从亚临床起病到严重的血流动力学衰竭不等,并可能导致扩张性心肌病<sup>[1]</sup>。RA患者较少发生心肌炎,一旦发生常与恶性心律失常和继发性心肌病有关,最终可导致心力衰竭<sup>[1, 20]</sup>。IIM患者发生心肌炎时可导致左心室舒张功能异常和限制性心肌病<sup>[21]</sup>。SSc患者出现心肌异常发生在无冠状动脉疾病的情况下,包括心室节段壁运动异常和冠状动脉血流储备受损。此外,心肌纤维化是SSc患者重要的心脏表现,既可引起冠状动脉痉挛,也可引起左心室收缩和舒张功能障碍<sup>[22]</sup>。

**3.2 心内膜炎及瓣膜病变** 心内膜炎是SLE的常见并发症,最早于1924年被Libman和Sacks首次描述,表现为无菌性疣状心内膜炎(Libman-Sacks心内膜炎),通常无临床症状,仅在尸检中检出<sup>[23]</sup>。瓣膜病变在CTD患者中较为常见,尤其是在RA、SLE患者中。超声心动图或尸检数据显示,约30%的RA患者存在瓣膜病变,但通常无临床症状。研究报道,SLE出现的瓣膜赘生物最常见于二尖瓣,多个瓣膜可同时累及,出现乳头肌功能不全或断裂者较

罕见<sup>[17, 23]</sup>。此外,RA和SLE患者更容易出现瓣膜钙化,患病率可高达80%<sup>[17, 24]</sup>。SSc出现瓣膜病变者相对少见,其中以二尖瓣腱索粘连缩短,瓣叶增厚及脱垂所致的二尖瓣狭窄及返流常见,也可见主动脉瓣返流<sup>[25]</sup>。

**3.3 心包病变** CTD患者心包受累的病理改变为心包纤维素样渗出、心包粘连。心包炎是SLE、RA患者常见的心脏表现。RA患者的心包液中可检测到免疫复合物和类风湿因子,特征性表现为中性粒细胞浸润、补体水平低、高蛋白及低糖<sup>[20]</sup>。RA患者也可以出现缩窄性心包炎,但无明显临床症状。SLE患者心包液为渗出性液体,以中性粒细胞为主,蛋白水平升高,而葡萄糖水平较低或正常。临幊上SLE患者常表现为胸痛,但心包积液通常较轻,大多数情况下不会导致心脏压塞和血流动力学损害<sup>[2]</sup>。SSc累及心包时常表现为心包积液,临幊常无症状,病理检查却可见与之不平衡的纤维素性心包炎、心包粘连、心包积液<sup>[10, 26]</sup>。

**3.4 心脏传导系统病变** CTD患者心脏传导系统病变是由心肌缺血或传导系统的纤维化引起,临幊表现为不同程度的传导阻滞和心律失常。SLE患者最常见的心律失常是窦性心动过速,多与患者出现心包炎、心肌炎、发热、贫血等有关<sup>[17, 23]</sup>。室上性心律失常通常与SLE恶化有关或由心肌炎引起<sup>[17, 23]</sup>。SSc患者可出现各种心律失常,常常表现为因心动过速或过缓所致的心悸,也可仅表现为偶发早搏<sup>[25]</sup>。IIM患者心电图异常包括束支传导阻滞、A-V传导阻滞、室性早搏、非特异性ST-T波改变等<sup>[9]</sup>。

### 4 危险因素

传统的心血管危险因素,如糖尿病、高血压、肥胖、脂代谢异常在CTD患者中更为普遍,但并不足以解释CTD患者心血管疾病风险的增加<sup>[27]</sup>。与疾病相关的因素(如疾病是否处于活动期)、特殊的治疗方法被证明是CTD患者心血管疾病和亚临床动脉粥样的独立预测因素。研究发现,风湿因子阳性的RA患者罹患心肌梗死、心力衰竭和/或瓣膜病变的风险较高<sup>[20]</sup>。此外,特殊的治疗方式,如类固醇累积剂量过高时可预测CTD患者粥样硬化斑块的形成及心血管事件<sup>[27]</sup>。

### 5 影像学检查

临幊上,血清学检查、心电图可用于检测CTD患者心脏损害,但上述方法均具有一定的局限性。尽管,心内膜活检是诊断CTD患者心肌损伤的金标准,但由于其有创性而受到限制<sup>[3]</sup>。近年来,多种影像学检查手段已被作为无创性评价CTD患者心脏损害的有用工具,如放射性核素心肌显像、超声

心动图及心脏磁共振 (cardiac magnetic resonance, CMR) 等。超声心动图可评价肺动脉压力、心脏收缩和舒张功能等, 但其诊断结果受限于声窗并依赖于操作者经验水平<sup>[20,28,29]</sup>。放射性核素心肌显像可在超声参数显示正常的情况下发现心肌缺血的早期改变, 然而该检查空间分辨率低、耗时长、费用高昂, 且存在辐射<sup>[20,28]</sup>。临幊上, CMR 凭借无创、无辐射、组织分辨率及空间分辨率高、可重复性强等优点逐渐被用于“一站式”评价 CTD 患者的心脏形态、结构、功能、组织特征及心肌微循环灌注等<sup>[5,20,22]</sup>, 并在亚临床心脏病变的早期检测、疾病急慢性评估、风险分层以及风湿病治疗对心脏的影响等方面发挥着至关重要的作用<sup>[5,30]</sup>。

CMR 评价 CTD 患者的基本脉冲序列包括梯度回波、T1 加权自旋回波、T2 加权自旋回波及注入造影剂后不同时间扫描的首过灌注及延迟增强序列。通过对心脏组织特征显示, CMR 可早期诊断和更好地解释 CTD 心脏受累的病理生理机制<sup>[6,31]</sup>。Wang 等<sup>[32]</sup>通过 CMR 特征追踪技术定量评价 CTD 患者左心室心肌应力, 发现 CMR 心肌应变可先于左心室射血分数早期检测到 CTD 患者的亚临床心脏损伤。Sandhu 等<sup>[33]</sup>采用 CMR 负荷灌注可以定量评价 SLE 患者的心肌微循环功能, 并发现 SLE 心肌微循环功能受损是该疾病发病和死亡的病因之一。Huber 等<sup>[34]</sup>运用 CMR 多参数成像评价 CTD 患者心脏损害情况, 发现 CTD 患者存在心肌延迟强化及左心室应力损伤。Mavrogeni 等<sup>[30]</sup>研究报道, 心脏磁共振 LGE 序列联合 T2 加权成像可评价 CTD 患者的急慢性心肌损伤以及药物疗效。传统的 LGE 成像可能会遗漏弥漫性心肌纤维化。Yu 等<sup>[35]</sup>采用 T1 mapping 技术对 25 例无临床症状的 IIM 患者进行扫描, 发现 IIM 患者 Native T1 值及 ECV 值较健康对照者增高, 提示 T1 mapping 技术可早期检测 IIM 亚临床心肌纤维化。

尽管 CMR 有助于早期检测 CTD 患者心脏损伤, 目前针对该人群心脏远期终点事件及长期结局的大样本、多中心、前瞻性 CMR 研究数据却有限。未来潜在的研究方向包括: ①采用 CMR 表征 CTD 患者多种心肌组织特征, 包括水肿、心肌纤维化等, 将其与传统及新型心血管危险因素、临床表现相联系, 并探索 CTD 患者心脏损伤的长期结局; ② CTD 常常与多种心血管疾病并存, 采用 CMR 评价并存心血管疾病对 CTD 患者心肌损伤的影响, 可能为多种疾病共病临床管理及危险分层提供重要价值; ③随着纳米技术和分子生物学领域的飞速发展, 分子影像技术开辟了临床诊断和治疗的新途径。未来的

研究可致力于 MRI 诊疗一体化分子成像评价 CTD 心肌损伤发病机制及药物干预前后的疗效评价。

## 6 诊断

CTD 患者因疾病自身的隐匿性和多种临床症状的重叠使得本病并发心脏疾病未得到充分地诊断和治疗。风湿病学中 CMR 的国际共识小组建议将 CMR 作为一种潜在可行的 CTD 诊断评估工具<sup>[5]</sup>。临幊上, 心包炎、心肌炎、主动脉瓣关闭不全或心肌梗死等心脏病变的病因诊断往往很模糊。因此, 结合本病患者的病史、体格检查、临床实验室以及影像学检查(尤其是 CMR), 可能为判断本病相关心脏损伤提供具体诊断依据。

## 7 治疗及预后

临幊上, 规范长期使用免疫抑制剂和糖皮质激素, 积极有效地控制 CTD 患者的疾病活动, 是治疗 CTD 心脏损害的关键措施<sup>[36]</sup>。大多数 CTD 患者伴发心肌炎时可随着病情控制进一步得到缓解, 通常无需特殊处理, 一旦患者出现重症心肌炎则不可避免行大剂量糖皮质激素冲击治疗, 部分患者甚至需要免疫抑制剂联合治疗<sup>[36]</sup>。疾病缓解性抗风湿药物可以缓解 RA 患者动脉粥样硬化进展; 抗 TNF 疗法也可减轻促动脉粥样硬化的全身性炎症<sup>[17]</sup>, 而在心功能Ⅲ~Ⅳ 级的心力衰竭患者中应避免使用抗 TNF 生物治疗。

CTD 患者预后与本病早诊断、早治疗密切相关, 其病死率因疾病种类不同而存在差异。伴发心肌受累时往往提示预后不良, 尸检发现, 5%~20% 的 CTD 年轻患者死于心肌炎<sup>[1]</sup>。SSc 患者死亡直接归因于心脏疾病者约 15%, 主要由心肌炎症、纤维化引起, 也可以继发于肺动脉高压<sup>[10]</sup>。此外, 一旦 CTD 患者出现终末期心肌病并伴发顽固性心力衰竭时病死率极高<sup>[6]</sup>。

## 8 小结

CTD 是一大类可累及全身多系统、多器官的慢性炎症性自身免疫性疾病, 心脏受累常因起病隐匿而被忽视。心脏各种结构, 包括心肌、心瓣膜、心包等在多种病理生理机制作用下均可受累, 且可从亚临床心脏损伤逐渐进展至心力衰竭, 一旦患者伴发心力衰竭, 往往提示预后不良。多种影像学检查方法可用于评估 CTD 患者的心脏损伤, 其中 CMR 凭借其独特的优势, 在 CTD 心脏损伤的早期诊断、风险分层以及疗效评估中发挥着重要价值。尽管 CTD 的治疗已取得较大进展, 但其心血管疾病相关的死亡率仍高于普通人群。及早识别、积极预防并适当干预心脏损伤有望改善患者的长期预后。

## 【参考文献】

- [1] Azzam M, Awad A, Abugharbyeh A, et al. Myocarditis in connective tissue diseases: an often-overlooked clinical manifestation [J]. *Rheumatol Int*, 2023, 43(11): 1983-1992.
- [2] Rose J. Autoimmune connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2023, 43(3): 613-625.
- [3] 王进, 杨志刚, 郭应坤, 等. 结缔组织疾病心脏损害的磁共振诊断价值及研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2021, 37(3): 275-278.
- [4] Cha JH, Jang SY, song J, et al. A single center experience of pulmonary arterial hypertension management in korea: a 25-year comparative analysis following the introduction of targeted therapy[J]. *Korean Circ J*, 2024, 54(10): 636-650.
- [5] Asenjo-Lobos C, González L, Bulnes JF, et al. Cardiovascular events risk in patients with systemic autoimmune diseases: a prognostic systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Res Cardiol*, 2024, 113(2): 246-259.
- [6] Mavrogeni SI, Kitas GD, Dimitroulas T, et al. Cardiovascular magnetic resonance in rheumatology: current status and recommendations for use[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 217:135-148.
- [7] Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders[J]. *Rheumatology*, 2006, 45(Suppl 3): 3-4.
- [8] Zagouras AA, Tang WHW. Myocardial involvement in systemic autoimmune rheumatic diseases[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2023, 49(1): 45-66.
- [9] Cavazzana I, Fredi M, Selmi C, et al. The clinical and histological spectrum of Idiopathic inflammatory myopathies[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 52: 88-98.
- [10] Nadel A, Nadel M, Taborska N, et al. Heart involvement in patients with systemic sclerosis-what have we learned about it in the last 5 years[J]. *Rheumatol Int*, 2024, 44(10): 1823-1836.
- [11] Mavrogeni S, Dimitroulas T, Buccarelli-Ducci C, et al. Rheumatoid arthritis: an autoimmune disease with female preponderance and cardiovascular risk equivalent to diabetes mellitus: role of cardiovascular magnetic resonance[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2014, 13(2): 81-93.
- [12] De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 and systemic sclerosis: getting to the heart of cardiac involvement[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 653950.
- [13] Sandoo A, Protoporou AD, Hodson J, et al. The role of inflammation, the autonomic nervous system and classical cardiovascular disease risk factors on subendocardial viability ratio in patients with RA: a cross-sectional and longitudinal study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(6): R258.
- [14] Cruz-Adalia A, Jiménez-Borreguero LJ, Ramírez-Huesca M, et al. CD69 limits the severity of cardiomyopathy after autoimmune myocarditis[J]. *Circulation*, 2010, 122(14): 1396-1404.
- [15] Gerster M, Peker E, Nagel E, et al. Deciphering cardiac involvement in systemic inflammatory diseases: noninvasive tissue characterisation using cardiac magnetic resonance is key to improved patients' care[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14(11): 1283-1295.
- [16] Yang MX, Luo HB, Liu JK, et al. Prognostic value of non-contrast myocardial T1 mapping in cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(5): 1899-1909.
- [17] Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12: 168-176.
- [18] da Rosa Franchi Santos LF, Costa NT, Maes M, et al. Influence of treatments on cell adhesion molecules in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a review[J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(2): 363-384.
- [19] Vona R, Giovannetti A, Gambardella L, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of systemic scleroderma: An overview[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(7): 3308-3314.
- [20] Mavrogeni S, Dimitroulas T, Sfikakis PP, et al. Heart involvement in rheumatoid arthritis: multimodality imaging and the emerging role of cardiac magnetic resonance[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2013, 43: 314-324.
- [21] Jayakumar D, Zhang R, Wasserman A, et al. Cardiac manifestations in idiopathic inflammatory myopathies: an overview[J]. *Cardiol Rev*, 2019, 27: 131-137.
- [22] Rodriguez-Reyna TS, Rosales-Uvera SG, Kimura-Hayama E, et al. Myocardial fibrosis detected by magnetic resonance imaging, elevated U-CRP and higher mRSS are predictors of cardiovascular complications in systemic sclerosis (SSc) patients[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 49(2): 273-278.
- [23] Nor MA, Ogedegbe OJ, Barbarawi A, et al. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular diseases: a systematic review[J]. *Cureus*, 2023, 15(5): e39284.
- [24] Yiu KH, Wang S, Mok MY, et al. Relationship between cardiac valvular and arterial calcification in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38: 621-627.
- [25] Nadel A, Nadel M, Taborska N, et al. Heart involvement in patients with systemic sclerosis-what have we learned about it in the last 5 years[J]. *Rheumatol Int*, 2024, 44(10): 1823-1836.
- [26] Basyal B, Ullah W, Derk CT. Pericardial effusions and cardiac tamponade in hospitalized systemic sclerosis patients: analysis of the national inpatient sample[J]. *BMC Rheumatol*, 2023, 7(1): 34.
- [27] O'Sullivan M, Bruce IN, Symmons DP. Cardiovascular risk and its modification in patients with connective tissue diseases[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2016, 30: 81-94.
- [28] Mavrogeni SI, Sfikakis PP, Koutsogeorgopoulou L, et al. Cardiac tissue characterization and imaging in autoimmune rheumatic diseases[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10: 1387-1396.
- [29] 杜虹佳, 李爽, 胡家锐, 等. 左心室质量指数在类风湿关节炎患者中的影响因素分析[J]. 实用医院临床杂志, 2023, 20(5): 55-59.
- [30] Mavrogeni S, Markousis-Mavrogenis G, Koutsogeorgopoulou L, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging pattern at the time of diagnosis of treatment naïve patients with connective tissue diseases[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 236: 151-156.
- [31] Federico JA, Syväntä SA, Tuohinen SS, et al. Myocardial T1 mapping by cardiac magnetic resonance imaging shows early myocardial changes in treatment-naïve patients with active rheumatoid arthritis and positive autoantibodies[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2024,

# 程序性死亡受体及其配体调控蜕膜巨噬细胞 对子痫前期发病机制的研究进展

The research progress on the mechanisms of preeclampsia pathogenesis mediated by pd-1/pd-l1 regulation of decidual macrophages

税国鑫<sup>1</sup>, 岳军<sup>2△</sup>

SHUI Guo-xin, YUE Jun

1. 电子科技大学医学院,四川 成都 610002;2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)妇产科,四川 成都 610072

**【摘要】** 子痫前期(PE)作为妊娠期特有的高血压疾病,其发病机制较为复杂,目前主流的观点认为胎盘因素是核心。随着生殖免疫学的研究发现,母胎界面免疫紊乱是PE 的发病的核心原因。蜕膜巨噬细胞(DM)作为母胎界面含量第二的蜕膜免疫细胞,起着建立母胎免疫耐受、促进滋养细胞入侵、参与子宫螺旋动脉的重塑等作用,其功能和极化异常是导致PE 的关键因素之一;程序性死亡受体及其配体(PD-1/PD-L1)是一对免疫调节分子,可通过调节DM 的极化和数量等方式促进妊娠,其表达减少可增加PE 的发病概率。目前PD-1/PD-L1信号轴抑制剂在抗肿瘤治疗中已取得巨大成就,在妊娠相关并发症中的应用较少。本文以PD-1/PD-L1信号轴调节DM对PE的形成的机制进行综述,为PE的防治提供新思路。

**【关键词】** 子痫前期;蜕膜巨噬细胞;PD-1/PD-L1;母胎界面

**【中图分类号】** R714.24

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-6170(2025)06-0194-05

妊娠期高血压疾病(hypertension disorder of pregnancy, HDP)是产科的常见疾病,HDP可以是在怀孕期间发生,也可以是怀孕前原有高血压疾病的进一步发展。目前我国将HDP分为五大类<sup>[1]</sup>,子痫前期(preeclampsia, PE)作为一种孕产妇特有的高血压疾病,在国内孕妇中的发病率为3%~8%,在我国青海、西藏、四川等高原地区的孕妇中PE的发病率更高,本病可引起严重的母体及胎儿相关并发症,如重度高血压、心、肝、肾功能衰竭、弥散性血管内凝血、胎儿宫内窘迫、胎儿宫内生长受限等,是导致孕产妇死亡的第三大原因<sup>[2]</sup>。

许多学者认为<sup>[3]</sup>,PE的发病机制由两个重要的阶段构成:第一阶段是由于胎盘滋养层细胞发育缺陷、母胎界面功能异常,导致子宫螺旋动脉重塑障碍,进而出现胎盘供血不足;第二阶段是由于胎盘组织血流供应受限导致的胎盘缺血缺氧,随后生成许多有毒、促炎的分子,这些物质进入母体血液

循环从而造成母体全身血管内皮功能障碍、毛细血管痉挛及系统性高血压等,最终导致PE的发生。

目前HDP治疗主要采用降压、镇静、促胎儿成熟等方法<sup>[1]</sup>。然而,由于治疗HDP的降压药主要用于改善患者自身的高血压,却忽视了胎盘的潜在病理生理机制,进一步减少了本已灌注不足的胎盘血供,增加胎儿在母体内缺血缺氧的风险。且目前的治疗方法不可从根本上改善PE的进展。现虽有一些生物标志物可以一定程度上预测PE的发生<sup>[3,4]</sup>,但其主要围绕着疾病已进入第二阶段的胎盘循环不足导致的炎症因子入母体血后的相关检测,此时妊娠已进入中、晚期阶段,难以对疾病的进展进行有效的干预。目前PE唯一有效的治疗方式是适时终止妊娠,但随之带来的早产等并发症对新生儿的影响巨大。若能从PE发病的第一阶段改善子宫螺旋动脉的重塑不足的过程,有望从源头上改善PE的发生与进展<sup>[1,5]</sup>。

42(7): 1368-1376.

- [32] Wang J, Shi K, Xu H-y, et al. Left ventricular deformation in patients with connective tissue disease: evaluated by 3.0T cardiac magnetic resonance tissue tracking[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 17913.
- [33] Sandhu VK, Wei J, Thomson LEJ, et al. Five-year follow-up of coronary microvascular dysfunction and coronary artery disease in systemic lupus erythematosus: results from a community-based lupus cohort[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2020, 72(7): 882-887.
- [34] Huber AT, Bravetti M, Lamy J, et al. Non-invasive differentiation of idiopathic inflammatory myopathy with cardiac involvement from

acute viral myocarditis using cardiovascular magnetic resonance imaging T1 and T2 mapping[J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2018, 20: 11.

[35] Yu L, Sun J, Sun J, et al. Early detection of myocardial involvement by T1 mapping of cardiac MRI in idiopathic inflammatory myopathy[J]. J MagnReson Imaging, 2018, 48(2): 415-422.

[36] Caporali R, Germinario S, Kacsandi D, et al. Start RA treatment-Biologics or JAK-inhibitors[J]. Autoimmun Rev, 2024, 23(1): 103429.

(收稿日期:2024-10-10;修回日期:2024-12-20)

(本文编辑:林 赞)