

· 综述 ·

抗磷脂综合征的心血管系统表现

姚鸿梅, 黄 鹤

(四川大学华西医院心内科, 成都 610041)

【摘要】抗磷脂综合征(APS)是一种累及多器官的系统性自身免疫性疾病,临床以反复发作的动静脉血栓形成、自发性流产、血小板减少以及持续的血清抗磷脂抗体阳性为主要特征。心脏是APS的重要靶器官之一。本文从APS的心血管系统表现如心瓣膜病变、心肌梗死、心腔内血栓形成、冠状动脉微血管血栓形成及治疗策略方面作一综述。

【关键词】抗磷脂综合征; 抗磷脂抗体; 心血管表现

【中图分类号】 R593.2; R541.9

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00163

Cardiovascular manifestations in antiphospholipid syndrome

YAO Hongmei, HUANG He

(Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease involving multi-organs, characterized by recurrent arterial or venous thrombotic events, spontaneous abortion, thrombocytopenia and persistent positivity of antiphospholipid antibodies. The heart is one of the important target organs of APS. In this paper, we reviewed the cardiovascular manifestations of APS, such as valve disease, myocardial infarction, intracardiac thrombus, myocardial microthrombosis and therapeutic strategy.

【Key words】 antiphospholipid syndrome; antiphospholipid antibodies; cardiovascular manifestations

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是一种后天获得性高凝状态,临床以反复发作的动静脉血栓形成、自发性流产、血小板减少以及持续的血清抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, aPL)阳性为主要特征的自身免疫性疾病。APS可以在某些疾病(主要是自身免疫性疾病)的基础上产生,称为继发性APS;也可以在无任何明显诱因的基础上产生,称为原发性APS(primary antiphospholipid syndrome, PAPS)。血清aPL包括狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LA)和抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, aCL)及抗 $\beta 2$ 糖蛋白I抗体(anti- $\beta 2$ glycoprotein I, 抗 $\beta 2$ -GPI)。

临床上约40%的APS患者有心血管系统表现,但只有约4%~6%的患者有较严重的临床表现^[1]。APS相关的心血管系统表现主要包括:心瓣膜损害、心肌梗死、心腔内血栓形成及冠状动脉内微血管血栓形成^[2]。APS所致的心血管病变并非罕见,但目前临床上没有得到良好的认识,现对APS的心血管系统表现作一综述。

1 心血管系统表现

1.1 心瓣膜病变

APS相关的瓣膜损害易累及左心瓣膜,其中二尖瓣多于主动脉瓣,且主要表现为关闭不全,瓣膜狭窄相对少见。瓣膜病变多无临床症状,但约4%~6%患者因严重瓣膜畸形需行瓣膜置换术^[3]。与无瓣膜受累者相比,瓣膜受累者更易发生动脉血栓栓塞,尤其是脑卒中^[4]。Krause等^[5]对284例APS患者(其中159例PAPS)的心脏瓣膜病变和中枢神经系统病变的相互关系做了回顾性分析。他们发现,心脏疣状赘生物与癫痫有明显的联系($P < 0.02$),心脏瓣膜增厚或功能不全与偏头痛有明显联系($P = 0.002$);而瓣膜疣状赘生物与偏头痛仅有着临界的关系($P = 0.09$);APS患者的心脏瓣膜病变与中风或短暂性脑缺血发作有显著联系。亚组分析发现,PAPS患者的心脏瓣膜病变与所有的中枢神经系统病变有明显联系,而继发于系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的APS患者

没有这种联系。他们的研究表明, PAPS 与继发于 SLE 的 APS 生物学行为可能不同。心脏瓣膜病变的出现可能是 PAPS 患者众多中枢神经系统病变的一个危险因素。

Turiel 等^[6]开展了一项前瞻性研究, 对 56 位 PAPS 患者心脏瓣膜异常进行了 5 年的随访, 发现部分心瓣膜病变发生改变, 或出现新的瓣膜病变, 或原有瓣膜损害加重。

aPL 相关性瓣膜改变与风湿性瓣膜病变在超声心动图上的表现不同。aPL 相关性瓣膜增厚一般是弥漫性的, 局部病变则常累及瓣叶中部或基底部, 很少累及腱索。相反, 在风湿性瓣膜病变中, 典型的瓣膜增厚局限于瓣尖, 腱索增粗、融合、钙化等, 都是这类疾病的突出特征^[1]。APS 国际分类标准修订专家组曾提出 aPL 相关性瓣膜病的诊断标准^[7]: 有 APS 实验室诊断依据 (如 aPL), 同时超声心动图发现二尖瓣和 (或) 主动脉瓣病变和 (或) 反流 (中-重度) 和 (或) 狭窄, 或者以上病变的任意组合。具体内容包括: (1) 瓣膜病变, 如瓣膜厚度 > 3mm、局部增厚累及瓣叶近端或者中份、二尖瓣缘心房面和 (或) 主动脉瓣血管面不规则结节; (2) 瓣膜反流和 (或) 狭窄及其严重程度需通过多普勒超声心动图评估; (3) 由两位超声专业医师做出判断; (4) 根据修订的心力衰竭诊断的 NYHA 标准评估心功能状态; (5) 伴有 SLE 的患者, 如有 Libman-Sacks 心内膜炎的病理学证据, 也可被诊断为瓣膜疾病; (6) 诊断前, 应排除有风湿热和感染性心内膜炎病史的患者; (7) 排除满足修订后 APS 的诊断标准的患者; (8) 如果患者满足美国风湿病学会修订的 SLE 诊断标准, 研究者应加以说明。

1.2 心肌梗死

aPL 能与氧化型低密度脂蛋白胆固醇以及氧化型低密度脂蛋白胆固醇- β 2 糖蛋白 I 复合物的抗体位点相结合。这一过程促使巨噬细胞通过清道夫受体摄取氧化型低密度脂蛋白胆固醇增加, 促使巨噬细胞向泡沫细胞转化。内皮细胞的损伤导致内皮细胞功能紊乱以及持续的炎症反应应答, 导致了动脉粥样硬化发生。

一项多中心前瞻性队列研究^[8]纳入 1000 例 APS 患者, 入选患者在 APS 最初诊断时心肌梗死发生率为 2.8%, 在其后 (92 ± 75) 个月的疾病进程中这一比例增至 5.5%。国内外均有 APS 患者发生急性心肌梗死行经皮冠状动脉腔内成形术 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 失败或成

功的案例报道。

大部分学者认为 APS 患者发生急性心肌梗死多为冠状动脉内血栓形成所致。Korkmaz 等^[9]回顾了 1975~2006 年的英文文献, 有 50 例 35 岁以下的 SLE 患者合并急性心肌梗死 (女性 41 例)。根据冠状动脉病变的特点将这 50 例患者分为 3 组: 第 1 组为冠状动脉正常或冠状动脉血栓形成 ($n = 16$); 第 2 组为冠状动脉瘤或冠状动脉炎 ($n = 12$); 第 3 组为冠状动脉粥样硬化 ($n = 22$)。第 1 组中有 5 人冠状动脉正常, 11 人存在冠状动脉血栓形成; 第 1 组中有 93% 的患者血清 aPL 阳性, 而第 3 组中, 只有 1 人血清 aPL 阳性。因此, 认为在 SLE 合并心肌梗死患者中 (血清 aPL 阳性), 心肌梗死最主要的原因是冠状动脉内血栓形成, 而不是冠状动脉粥样硬化。而 Zhang 等^[10]报道了 1 例 SLE 合并心肌梗死患者, 冠状动脉造影发现冠状动脉内血栓并不严重, 冠状动脉不稳定斑块的破裂是心肌梗死最主要的原因。

心血管疾病传统的危险因素包括: 高脂血症、糖尿病、吸烟、肥胖、高血压、久坐的不良姿势, 评估 APS 患者的这些传统危险因素, 发现其与普通人群并无差别^[11]。Vaarala 等^[12]对 4081 例健康中年男性研究分析显示, 高 aCL 滴度为发生心肌梗死及心源性死亡的独立危险因素。急性冠状动脉综合征和卒中的发生率及严重程度与血浆 aPL、特别是抗 β 2-GPI 抗体的水平相关。心肌梗死患者 aPL 阳性率为 5%~15%, 而年龄 < 45 岁的心肌梗死患者 aPL 阳性率高达 21%^[13]。因此, 有必要对 < 45 岁发生冠心病而无其他危险因素者测定血浆或血清 aPL 滴度。急性冠脉综合征患者在表现出明显的临床症状前血浆 aPL 滴度已经升高。aPL 阳性的急性冠状动脉综合征患者更易出现冠状动脉再狭窄。

1.3 心腔内血栓形成

临床上 APS 相关的心腔内血栓形成较少见。Erdogan 等^[14]对 31 例 PAPS 患者进行了经食管超声心动图检查, 发现 5 例患者并发心腔内血栓形成。

Vaideeswar 等^[15]解剖了 11 724 名死亡患者心脏, 发现有 276 例 (2.4%) 患者有心腔内血栓形成, 其中有 0.4% 的患者心腔内血栓形成由心外疾病所致, 心外病因中 APS 占 2.2%, 且心腔内血栓多发生于右侧心腔。曾接受过瓣膜置换术以及瓣膜形态异常的 APS 患者, 更易发生心腔内血栓形成。对心腔内血栓形成的患者, 不管以前是否有血栓栓塞事件, 都应怀疑有 APS 可能, 因为心腔内血栓形成可能比 APS 的其他临床表现更早出现。没有心脏基础疾病

的年轻患者出现心腔内血栓, 应行 aPL 抗体的筛查。

APS 相关的心腔内血栓形成可引起多系统表现: 深静脉血栓形成、肺栓塞、卒中、充血性心力衰竭、周围动脉缺血现象、多动脉或静脉栓塞、持续发热、心脏收缩期杂音, 有些患者也可无任何临床症状^[16]。目前, APS 相关的血栓形成机制尚不清楚, 学者们认为 APS 可能通过影响血小板、内皮细胞、凝血酶原、蛋白 C、蛋白 S 系统的功能状态促使血栓形成。

1.4 冠状动脉微血管血栓形成

冠状动脉微血栓形成多发生于灾难性 APS 的患者, 主要表现为急性心肌梗死, 而冠状动脉造影正常。对 APS 患者的尸体解剖发现在心脏闭塞小动脉周围有许多小面积的梗死区域, 而这些闭塞的小动脉并不存在血管炎^[17]。Kattwinkel 等^[18]对 1 例并发心肌梗死的 PAPS 患者行皮肤及心肌组织活检, 该患者皮肤及心肌组织的病理切片检查示非炎症性血管病变, 病变血管以血栓形成、血管壁缺乏炎细胞浸润为特征。心肌组织的超微结构检查证实了冠状动脉内血栓形成以及内皮细胞的激活, 但基底膜没有沉积物。Kattwinkel 等认为心肌活检对提示潜在的心肌缺血是很重要的, 即使冠状动脉造影正常。慢性冠状动脉内微血管内血栓形成可导致心功能不全^[19]。Seo 等^[20]报道了 1 例 32 岁的女性患者在其妊娠 18 周时因为不明原因发热而被检测出 LA 阳性, 该患者在分娩之后第 6 天出现呼吸困难, 以心力衰竭收住院。入院后胸部 X 线片示重度肺水肿; 超声心动图示左心室扩张及左心室心肌整体搏幅减低。心内膜活检示心肌退化和心肌间质纤维化。aPL 阳性的患者, 冠状动脉微血栓形成可导致心力衰竭的产生, 提示这一病例可能也有这种机制参与。

2 治疗

由于瓣膜增厚和瓣膜赘生物形成是血栓形成的危险因素, 因此, 专家建议对 APS 致心瓣膜病变患者, 如存在任何血栓栓塞的证据, 应抗凝治疗^[21]。有学者认为, 如果没有禁忌证, 对 aPL 阳性的 SLE 患者应给予阿司匹林治疗, 但也有学者持相反的观点。在对 28 名 PAPS 患者使用抗凝剂 (华法林, 使 INR 维持在 2.0~2.5) 或抗血小板制剂 (阿司匹林, 100mg/d) 治疗 1 年后, Espinola-Zavaleta 等^[22]使用经食道心脏超声技术对治疗后的 13 人再次进行了瓣膜病变的评估, 发现 6 人 (46.2%) 的瓣膜病变没有改变, 其余 7 人 (53.8%) 出现了新的瓣膜病变。

他们认为, 抗凝或抗血小板治疗并不能减少非感染性瓣膜病变。Turiel 等^[6]对 54 位 PAPS 患者进行抗血小板或抗凝治疗, 有 47 人再次接受了经食管超声心动图检查, 30 人 (64%) 的心脏受累情况没有改变, 17 人 (36%) 心脏病变进展或者出现了新的病变。他们认为, 口服抗凝剂或抗血小板制剂对解决瓣膜病变无效, 同时, 他们也没有发现平均持续治疗时间与瓣膜病变加重或出现新的瓣膜病变的相关性。他们估计, 更加强化的抗凝治疗 (INR > 3) 可能降低新的瓣膜病变的发生率, 但是不足以使瓣膜病变完全消失。Nesher 等^[23]报道, 使用强的松 40~60mg/d 治疗后, 4 位有严重的 APS 相关瓣膜功能异常的患者临床症状得到了迅速改善, 瓣膜的反流面积也有所下降。几个星期内, 2 位患者不再需要降低后负荷的药物和利尿剂。强的松的剂量在几个月内逐渐减量, 症状没有恶化。瓣膜增厚也迅速得以缓解。

目前对 APS 所致心肌梗死行介入治疗是否获益报道不一。有学者认为血管内介入治疗可增加 aPL 阳性患者血栓形成风险, 应尽量减少这种治疗。在 PTCA 或冠状动脉旁路移植术后, APS 患者有更高的风险产生并发症, 如早期 PTCA 的失败等。但也有成功行 PTCA 的病例报道, 对这部分患者的随访并未发现近期再发心血管事件的风险增加。同普通人群一样, 对冠状动脉粥样硬化危险因素的干预治疗也很重要。华法林可用于 aPL 阳性的心肌梗死患者的二级预防。

心腔内血栓形成的 APS 患者, 可行抗凝和 (或) 手术切除治疗, 如果一个患者行了心腔内血栓切除术, 终生的抗凝治疗仍是必要的。

目前国内外对 APS 患者自然病程了解有限, APS 的治疗尚缺乏统一的实验室标准, 而且各种治疗方法的有效性尚缺乏前瞻性研究证实。可能在不久的将来, 抗炎及靶向免疫调节治疗可能在 aPL 阳性患者的治疗中起重要作用。

【参考文献】

- [1] Cervera R. Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies[J]. *Thromb Res*, 2004, 114(5-6): 501-507.
- [2] George D, Erkan D. Antiphospholipid syndrome[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2009, 52(2): 115-125.
- [3] Gurlek A, Ozdol C, Pamir G, *et al.* Association between anticardiolipin antibodies and recurrent cardiac events in patients with acute coronary syndrome[J]. *Int Heart J*, 2005,

- 46(4): 631-638.
- [4] Weiss S, Nyzio JB, Cines D, *et al.* Antiphospholipid syndrome: intraoperative and postoperative anticoagulation in cardiac surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2008, 22(5): 735-739.
- [5] Krause I, Lev S, Fraser A, *et al.* Close association between valvar heart disease and central nervous system manifestations in the antiphospholipid syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(10): 1490-1493.
- [6] Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, *et al.* Five-year follow-up by transesophageal echocardiographic studies in primary antiphospholipid syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(4): 574-579.
- [7] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome(APS)[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(2): 295-306.
- [8] Cervera R, Piette JC, Font J, *et al.* Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1 000 patients[J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(4): 1019-1027.
- [9] Korkmaz C, Cansu DU, Kaşifoğlu T. Myocardial infarction in young patients (< or = 35 years of age) with systemic lupus erythematosus: a case report and clinical analysis of the literature[J]. *Lupus*, 2007, 16(4): 289-297.
- [10] Zhang B, Jiang DM, Zhou XC, *et al.* Myocardial infarction in a patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome[J]. *Chin Med J*, 2011, 124(15): 2392-2395.
- [11] Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, *et al.* Atherosclerosis and antiphospholipid syndrome[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2003, 25(1): 79-87.
- [12] Vaarala O, Mänttari M, Manninen V, *et al.* Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men[J]. *Circulation*, 1995, 91(1): 23-27.
- [13] Vaarala O. Antiphospholipid antibodies and myocardial infarction[J]. *Lupus*, 1998, 7(Suppl 2): S132-S134.
- [14] Erdogan D, Goren MT, Diz-Kucukkaya R, *et al.* Assessment of cardiac structure and left atrial appendage functions in primary antiphospholipid syndrome: a transesophageal echocardiographic study[J]. *Stroke*, 2005, 36(3): 592-596.
- [15] Vaideeswar P, Divate S, Harke M. Intracardiac thrombi in extracardiac disorders: an autopsy study[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2012, 21(2): e1-9.
- [16] Bruce D, Bateman D, Thomas R. Left ventricular thrombi in a patient with the antiphospholipid syndrome[J]. *Br Heart J*, 1995, 74(2): 202-203.
- [17] Long BR, Leya F. The role of antiphospholipid syndrome in cardiovascular disease[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2008, 22(1): 79-94.
- [18] Kattwinkel N, Villanueva AG, Labib SB, *et al.* Myocardial infarction caused by cardiac microvasculopathy in a patient with the primary antiphospholipid syndrome[J]. *Ann Intern Med*, 1992, 116(12Pt1): 974-976.
- [19] Paran D, Caspi D, Levartovsky D, *et al.* Cardiac dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(4): 506-510.
- [20] Seo A, Sakamoto H, Tanaka Y, *et al.* Peripartum cardiomyopathy with antiphospholipid antibody: a case report[J]. *J Cardiol*, 2006, 47(5): 261-266.
- [21] Lockshin M, Tenedios F, Petri M, *et al.* Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report[J]. *Lupus*, 2003, 12(7): 518-523.
- [22] Espínola-Zavaleta N, Vargas-Barrón J, Colmenares-Galvis T, *et al.* Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome[J]. *Am Heart J*, 1999, 137(5): 974-979.
- [23] Neshet G, Hanv J, Rosenmann D, *et al.* Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features, and treatment[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1997, 27(1): 27-35.

(编辑: 王雪萍)