

抗磷脂综合征与心血管病

顾菲菲 综述, 邹阳春 审校

(煤炭总医院心脏中心, 北京市 100028)

[关键词] 内科学; 抗磷脂综合征; 心血管疾病; 动脉粥样硬化; 瓣膜疾病; 血栓形成

[摘要] 抗磷脂综合征是一种累及多器官的系统性自身免疫性疾病, 与反复发生动静脉血栓栓塞及反复妊娠失败相关, 心脏是抗磷脂综合征的重要靶器官之一, 本文对抗磷脂综合征患者的心血管表现, 加速的动脉粥样硬化、瓣膜性心脏病、心肌疾病、心腔内血栓及肺动脉高压等及推荐治疗方案作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 是一种系统性自身免疫性疾病, 病理特征是血循环中出现抗磷脂抗体 (antiphospholipid antibodies, aPL), 以反复发生动脉或静脉血栓栓塞、反复妊娠失败 (流产、早产、死胎) 及血小板减少为主要表现的一组临床综合征。aPL 是一系列可以识别各种磷脂或磷脂结合蛋白的自身抗体, 最常见的是狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体 (anticardiolipin antibodies, aCL) 及抗 β_2 糖蛋白 I (anti- β_2 -GPI) 抗体。虽然许多 APS 发生在系统性红斑狼疮患者, 但是大约 50% APS 患者无潜在的系统性疾病, 为原发性 APS。APS 的治疗主要是对症治疗, 防治血栓和减少流产、先兆子痫、胎盘功能不全及早产的发生, 从而改善预后。心脏是 APS 的重要靶器官之一, APS 患者心脏病变的异质性与 aPL 作用于内皮细胞产生不同效应及内皮细胞在不同解剖部位的功能不同有关^[1]。APS 的主要心血管表现包括: 加速的动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As)、瓣膜性心脏病、心肌疾病、心腔内血栓及肺动脉高压等五方面。本文对 APS 患者的心血管表现及推荐治疗方案^[2]作一综述。

1 抗磷脂综合征与冠状动脉疾病

1.1 抗磷脂抗体与动脉粥样硬化的关系

抗磷脂抗体 (aPL) 与 As 之间存在直接联系。Vaara 等^[3]于 1993 年报道 aPL 可能参与 As。aCL 和抗 β_2 糖蛋白 I 抗体水平与急性冠状动脉综合征、脑卒中的发生及严重程度相关。Medina 等^[4]对 28 例原发性 APS 患者研究发现, 颈动脉内膜中层厚度与对照组比较显著增加, IgG aCL 滴度可以独立预测颈动脉粥样硬化程度, 而且 IgG aCL 滴度是反复发生心脏事件的独立危险因素^[5]。

1.2 抗磷脂抗体致动脉粥样硬化的机制

在传统心血管危险因素方面, APS 患者与一般人群之间

差异无显著性^[6]。因此 APS 相关的 As 更可能通过 aPL 参与的炎症和免疫病理反应发生。研究显示, aPL 一方面通过其促炎症反应及促凝血效应直接作用于内皮细胞, 另一方面, 自身抗体介导的血栓形成中免疫-炎症机制发挥间接致 As 作用。内皮损伤是 As 形成的关键环节, 从而导致内皮功能不良及连续的炎症反应^[7]。

1.3 心肌梗死与抗磷脂抗体

抗磷脂综合征 (APS) 与急性心肌梗死发生率升高存在相关性, 但目前仍存在争议。马金栋等^[8]测定 106 例缺血性心脏病患者抗心磷脂抗体水平, 其阳性率冠心病组为 42.0%, 急性心肌梗死组为 83.9%, 健康对照组为 1.8%。Davies 等^[9]对于 5 例年龄在 23~48 岁心肌梗死且冠状动脉造影正常的患者测定 aPL 均为阳性, 并符合 APS 诊断标准。但是也有研究发现 aPL 滴度升高与梗死后合并症之间无明确的相关性。

1.4 旁路移植血管闭塞及支架血栓形成

抗磷脂抗体 (aPL) 不仅与自体冠状动脉粥样硬化和血栓形成相关, 也参与冠状动脉旁路移植术的静脉血管早期再狭窄过程。Morton 等^[10]测定 83 例接受冠状动脉旁路移植术患者 aCL 滴度, 发现术前抗体水平与术后晚期 (12 月) 血管闭塞存在直接相关。在导致冠状动脉支架内血栓形成的因素方面, 除与支架本身及释放时的某些技术环节有关外, 还发现在一部分患者既往存在未被认识的促血栓形成疾病, 因此建议必要时对患者行 aPL 及其它促血栓形成疾病方面的筛查。

1.5 推荐治疗方案^[2]

抗磷脂综合征 (APS) 患者应针对冠状动脉疾病的各种传统危险因素进行筛查, 如高血压、高血脂、肥胖、糖尿病及吸烟等, 并进行生活方式调整及针对各种危险因素给予积极药物治疗^[7]。他汀治疗能够显著降低心血管疾病的风险, 可以逆转 As 斑块, 不论治疗前胆固醇水平如何, 他汀均能够减少心血管事件的发生, 提示他汀对于动脉粥样硬化疾病的非低密度脂蛋白效应, 其可能机制是他汀参与内皮抗 β_2 糖蛋白 I 诱导的促粘附及促炎症反应, 保护内皮细胞功能^[11]。血浆同型半胱氨酸升高参与 APS 相关的动脉血栓形成, 提

[收稿日期] 2008-06-20 [修回日期] 2008-10-15

[作者简介] 顾菲菲, 硕士, 副主任医师, 研究方向为动脉粥样硬化及血栓疾病, 联系电话为 13611308624 E-mail 为 guffid@Yahoo.com.cn 通讯作者邹阳春, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管疾病与动脉粥样硬化, 联系电话为 010-64667755 转 2348 E-mail 为 springzou99@126.com.

示 APS 患者应补充叶酸及维生素 B 以降低同型半胱氨酸水平^[12]。抗疟药羟氯喹具有心血管保护效应,可能与抑制系统性红斑狼疮的活动、降低 aPL 滴度、抗血小板聚集及降脂等多方面作用相关^[2]。如无禁忌,对于 aPL 阳性者应给予阿司匹林,在低滴度 aPL 的老年人群中阿司匹林与低剂量华法林能一样能有效预防卒中复发。应用华法林患者加用阿司匹林未显示额外获益,因此对于应用华法林治疗的患者不必加用阿司匹林^[13]。专家推荐对于动脉血栓形成而又无 AS 疾病的患者,应用华法林延长抗凝治疗,目标 INR 3.5^[14],但国人应根据患者具体情况进行相应调整。

2 抗磷脂综合征与心脏瓣膜病

2.1 流行病学及病理改变

瓣膜病是最早报道、也是最常见的 APS 心脏表现。几项经胸及经食道超声心动图研究显示,APS 患者瓣膜病变的发生率为 30%~82%^[15]。左心瓣膜最常受累,二尖瓣比主动脉瓣更多见。大多数患者无症状,仅通过心脏听诊、超声心动图或尸检发现,但可导致显著的二尖瓣或主动脉瓣反流,发生率分别为 22% 和 6%^[16]。超声心动图瓣膜病变表现为瓣膜增厚、结节及赘生物,多见于瓣尖^[17],自体 and 假体心脏瓣膜血栓形成也有报道。瓣膜病变组织学表现为瓣膜内毛细血管血栓形成、局灶水肿、出血坏死、表面片状或疣状血栓形成,以及血管增生、纤维化和钙化^[16]。病变瓣膜处可见补体成分及包括抗心磷脂抗体的免疫球蛋白沉积,提示 aPL 与瓣膜表面的抗原相互作用,引起内皮激活及瓣膜损伤,导致表面血栓形成及心内膜下炎症反应。

2.2 抗磷脂综合征相关瓣膜病的心栓栓塞事件

存在瓣膜病变的 APS 患者比瓣膜正常者更易发生动脉血栓栓塞。aCL 滴度 > 40 GPL 是发生血栓栓塞的危险因子,见于 25% 的 APS 患者^[15]。Bulckaen 等^[18]对 89 例患有严重瓣膜病变的 APS 患者的前瞻性研究显示,19 例患者 aPL 滴度升高,在随访的 59 个月中,7 例 (37%) 发生血栓栓塞事件,70 例 aPL 阴性的患者中,8 例 (11%) 发生血栓栓塞事件,提示在严重瓣膜病的患者, aPL 滴度升高预示发生血栓栓塞事件风险增加。

2.3 推荐治疗方案^[2]

口服抗血小板和/或抗凝治疗不能减少原发性 APS 患者非感染性瓣膜病变^[19]。由于瓣膜赘生物及瓣膜增厚能够增加全身栓塞的风险,推荐对于有瓣膜病变的 APS 患者如有任何血栓栓塞疾病证据则应用华法林或肝素抗凝;对于无症状的患者预防性应用抗血小板治疗。一些研究者认为皮质类固醇不仅无效,甚至可能加重瓣膜损害。委员会不建议使用皮质类固醇或其它抗炎药物治疗瓣膜病,虽然对于急性瓣膜炎可能有效,但应区分为可逆性的瓣膜病变还是不可逆性的瘢痕瓣膜病变或赘生物^[2]。仅有 4%~6% aPL 阳性患者发生严重瓣膜病变,其中一半患者需要外科手术^[20]。APS 患者在围术期并发症的发生率及死亡率升高,多是继发于血栓、出血、急性围术期双心室衰竭及发生恶性 APS^[21]。因此需要强调,接受心脏手术的 APS 患者属于高

危亚组,围术期的处理具有挑战性,需要血液科的密切配合,并尽可能缩短停用抗凝治疗的时间。

3 抗磷脂综合征对心肌的影响

3.1 弥漫性心肌病及心脏舒张功能不全

在不具备影响心肌功能的其他疾病(如高血压、缺血性心脏病、瓣膜性心脏病、糖尿病和肾功能衰竭等)的患者, aPL 在心肌病的形成中起作用。aPL 相关的血栓形成扩展至心脏的小动脉,在受累小动脉周围存在微梗死区域,引起广泛的心肌坏死,导致弥漫性心肌病。组织学缺乏血管炎性改变,支持 aPL 直接致血栓效应,而不是血管壁本身缺陷造成^[22]。aPL 还参与原发性心脏舒张功能不全的发生与发展。多普勒超声心动图是诊断舒张功能不全的理想手段,几项评估左室充盈形式的参数可用来提示心室舒张功能受损。在一项包括 18 例无显著心脏表现的原发性 APS 患者研究显示,与健康对照组比较,APS 患者表现为等容舒张时间延长、异常左室早期充盈波、心肌伸长率下降,APS 与舒张功能不全存在显著相关性,而左室收缩功能正常^[23]。aPL 引起舒张功能不全的机制尚不清楚,但可以肯定,APS 患者出现异常左室充盈波形可能是心肌受累的早期表现。

3.2 推荐治疗方案^[2]

关于 APS 致心肌损害的治疗方面尚缺少有效手段,抗血小板、抗凝或其它治疗在预防其进展为弥漫性心肌病及舒张功能不全方面是否有效也不十分明确。对患者的心脏收缩或舒张功能衰竭的标准治疗应根据目前的指南进行。

4 抗磷脂综合征与心腔内血栓

4.1 发病特点

心内膜表面血栓形成在 APS 患者很少见,但有潜在致命性。原发性心腔内壁血栓形成在四个心腔都有报道,更多发生在右侧心腔。心腔内血栓可造成肺栓塞和全身动脉栓塞。经胸超声心动图对心腔内血栓的检出能力有限,尤其在慢性阻塞性肺疾病和肥胖患者,可采用经食道超声心动图,特别是对于右心房耳部血栓导致肺栓塞的 APS 患者。心腔内血栓与粘液瘤有时很难鉴别,虽然心脏 MRI 可能有助于区分,但常在术后通过病理检查才能确定诊断^[23]。

4.2 推荐治疗方案^[2]

不论病因如何,所有发生心腔内血栓的 APS 患者都需要强化全身抗凝和/或外科治疗。委员会推荐对于 APS 患者筛查是否发生心腔内血栓,发现血栓后给予华法林强化抗凝治疗,必要时请心外科医师会诊。考虑到外科手术风险高,强力推荐起始给予非外科治疗,停用华法林后有复发血栓风险者应终生抗凝治疗^[24]。

5 抗磷脂综合征与肺动脉高压

5.1 流行病学

肺动脉高压是 APS 的致命性合并症之一,发生率为 1.8%~3.5%,在系统性红斑狼疮患者发生显著肺动脉高压

占 1% ~ 14%。目前认为反复肺动脉栓塞是导致 APS 患者肺动脉高压的主要病因。慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者 aPL 阳性率为 10% ~ 50%^[2]。aPL 在肺动脉高压发生中的可能作用机制包括: 激活血小板; aPL 与肺血管系统内皮细胞相互作用, 导致血管重构; 内皮素 1 引起血管收缩、刺激血管平滑肌细胞增生^[25]。

对于慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者应常规筛查促血栓形成的相关因子, 如 aPL 滴度、高同型半胱氨酸血症、蛋白 C/蛋白 S 缺乏、抗凝血酶 Ⅲ缺乏等。临床医师在评估 APS 患者出现呼吸困难、发热、胸片渗出时, 应仔细考虑 aPL 相关的各种类型血管损伤^[25]。

5.2 推荐治疗方案^[2]

反复肺动脉栓塞是 APS 患者发生肺动脉高压的可能原因, 因此治疗应针对静脉血栓栓塞的防治。急性肺动脉栓塞应首先给予肝素并随后应用华法林抗凝, 反复发生肺栓塞者需要长期应用华法林。如果肺动脉高压继发于反复下肢静脉血栓栓塞, 可以考虑放置下腔静脉滤器^[26]。肺动脉高压的其它治疗包括钙通道阻滞剂、口服非选择性内皮素受体拮抗剂——波生坦、环磷酰胺、静脉输注前列环素或依前列醇^[22-27], 但这些治疗措施对 APS 相关的肺动脉高压患者的疗效尚未得到系统研究的肯定。

[参考文献]

- [1] Mackworth-Young CG. Antiphospholipid syndrome: multiple mechanisms [J]. *Clin Exp Immunol* 2004; **136** (3): 393-401.
- [2] Lockshin M, Tenedios F, Petri M, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment [J]. *Committee Consensus Report [J]*. *Lupus* 2003; **12** (7): 518-523.
- [3] Vaarala G, Alfthan G, Jauhainen M, et al. Cross reaction between antibodies to oxidized low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus [J]. *Lancet* 1993; **341** (8850): 923-925.
- [4] Medina G, Casao D, Jara L J, et al. Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome [J]. *Ann Rheum Dis* 2003; **62** (7): 607-610.
- [5] Turiel M, Sarzi-Putini 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.
- [6] Jara L J, Medina G, Vera-Lastra O, et al. Atherosclerosis and antiphospholipid syndrome [J]. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; **25** (1): 79-87.
- [7] Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases [J]. *Circulation* 2005; **112** (21): 3337-347.
- [8] 马金栋, 张言镇, 李世荣, 等. 抗心磷脂抗体与急性心肌梗死相关性研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2003; **12** (2): 114-115.
- [9] Davies JO, Hunt BJ. Myocardial infarction in young patients without coronary atherosclerosis: assume primary antiphospholipid syndrome until proved otherwise [J]. *Int J Clin Pract* 2007; **61** (3): 379-384.
- [10] Long BR, Leya F. The role of antiphospholipid syndrome in cardiovascular disease [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2008; **22** (1): 79-94.
- [11] Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial [J]. *Lancet* 2002; **360** (9326): 7-22.
- [12] 景冬樱, 吴越芳, 王树人. 叶酸对同型半胱氨酸损伤内皮细胞的保护作用及可能机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003; **11** (6): 529-532.
- [13] Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, et al. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus proposed guidelines for risk factor management [J]. *Rheum*, 2004; **43** (1): 7-12.
- [14] Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hunt BJ, et al. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5 [J]. *Arch Int Med*, 2002; **162** (10): 1164-1169.
- [15] Turiel M, Muzzupappa S, Gottardi B, et al. Evaluation of cardiac abnormalities and embolic sources in primary antiphospholipid syndrome by transesophageal echocardiography [J]. *Lupus* 2000; **9** (6): 406-412.
- [16] Cervera R. Recent advances in antiphospholipid antibody-related valvulopathies [J]. *J Auto Immun*, 2000; **15** (2): 123-125.
- [17] Qaddoura F, Connolly H, Grogan M, et al. Valve morphology in antiphospholipid antibody syndrome: echocardiographic features [J]. *Echocardiography*, 2005; **22** (3): 255-259.
- [18] Bulckaen HG, Puisieux FL, Bulckaen ED, et al. Antiphospholipid antibodies and the risk of thromboembolic events in valvular heart disease [J]. *Mayo Clin Proc*, 2003; **78** (3): 294-298.
- [19] Espinola-Zavala N, Vargas-Barron J, Colmenares-Galvis T, et al. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome [J]. *Am Heart J*, 1999; **137** (5): 973-978.
- [20] Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome [J]. *Lupus* 2005; **14** (9): 691-696.
- [21] Berkun Y, Elami A, Meir K, et al. Increased morbidity and mortality in patients with antiphospholipid syndrome undergoing valve replacement surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004; **127** (2): 414-420.
- [22] Long BR, Leya F. The role of antiphospholipid syndrome in cardiovascular disease [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2008; **22** (1): 79-94.
- [23] Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac manifestations in the antiphospholipid syndrome [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2006; **32** (3): 491-507.
- [24] Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2002; **346** (10): 752-763.
- [25] Espinola G, Cervera R, Font J, et al. The lung in the antiphospholipid syndrome [J]. *Ann Rheum Dis* 2002; **61** (3): 195-198.
- [26] 董勇, 刘勤发. 经颈静脉下腔静脉滤器置入术预防肺血栓栓塞症 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003; **11** (2): 165-166.
- [27] McLaughlin VV, Gentner DE, Panella MM, et al. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series [J]. *Ann Int Med*, 1999; **130** (9): 740-743.

(此文编辑 李玲玲)