

系统性红斑狼疮患者超声心动图改变与抗心磷脂抗体的关系

张赛丹^{1*}, 吴森¹, 陈峰¹, 左晓霞², 张晶²

(中南大学湘雅医院 1. 心内科; 2. 风湿科, 长沙 410008)

[摘要] 目的:检测 SLE 患者抗心磷脂抗体(aCL)的阳性率,分析 SLE 患者超声心动图下心瓣膜损害与 aCL 的关系。方法:90 例 SLE 患者接受超声心动图检查,其中 43 例行 ELISA 法 aCL 的检测。根据有无心脏瓣膜损害将此 43 例患者分为有瓣膜损害组和无瓣膜损害组。统计分析两组间血清 aCL 差异。结果:90 例 SLE 患者超声心动图异常者占 53.33%,其中瓣膜病变和心包积液者最常见,分别占总数的 38.89% 和 34.44%。43 例 SLE 患者 aCL 的阳性率为 32.56%,有瓣膜损害组的 aCL 阳性率 52.94% 明显高于无瓣膜损害组(19.23%, $P < 0.05$)。结论:系统性红斑狼疮患者的超声心动图改变有较高的发生率,以瓣膜损害和心包积液为主;aCL 可能与系统性红斑狼疮患者心瓣膜损害有关。

[关键词] 系统性红斑狼疮; 抗心磷脂抗体; 超声心动图

[中图分类号] R593.24 [文献标识码] A [文章编号] 1672-7347(2006)05-0692-04

Echocardiographic changes and anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus

ZHANG Sai-dan^{1,*}, WU Miao¹, CHEN Feng¹, ZUO Xiao-xia², ZHANG Jing²

(1. Department of Cardiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008;

2. Department of Rheumatism, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract: **Objective** To analyze the echocardiographic abnormalities and the prevalence of anticardiolipin antibodies (aCL) in systemic lupus erythematosus (SLE) patients and to evaluate the relationship between aCL and cardiac valvular abnormalities in SLE patients. **Methods** Ninety SLE patients were performed M-mode, 2-dimensional and Doppler echocardiography and aCL IgG and IgM were measured by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). According to the abnormalities in the echocardiography, the patients were assigned into valvular abnormality group and non-valvular abnormality group. Chi-square method was used to compare the difference of aCL prevalence between the two groups. **Results** The prevalence of echocardiographic abnormalities was 53.33%, and valvular abnormality (38.89%) and pericardial effusion (34.44%) presented most frequently. The aCL prevalence was 32.56% in the 43 SLE patients. The prevalence of aCL in the valvular abnormality group was significantly higher than that in non-valvular abnormality group (52.94% vs 19.23%, $P < 0.05$). **Conclusion** The incidence of echocardiographic abnormalities is high in SLE patients, most often in valves and pericardium. The aCL is probably related to valvular damage in SLE patients.

Key words: systemic lupus erythematosus; anticardiolipin antibody; echocardiography

[J Cent South Univ (Med Sci), 2006, 31(5):0692-04]

对系统性红斑狼疮(SLE)患者尸检发现心脏受累占40%~70%;多数心脏损害因临床症状表现不明显而被忽视,延误了对病情的判断及治疗^[1]。抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody,aCL)是一组异质性抗体,与动静脉血栓、反复流产及血小板减少等密切相关^[2]。这些临床表现被称为抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome,APS)。研究显示,aCL可以预测SLE患者的早期器官损害^[3],如血栓性心内膜、瓣膜损害、肺动脉高压、心肌受损等^[2]。但亦有持否定态度者^[4]。国内此方面报道甚少。笔者对90例SLE患者行超声心动图及抗心磷脂抗体检测,旨在了解国人SLE患者心脏及心瓣膜损害与aCL阳性率之间的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2004年5月至2005年5月湘雅医院门诊和住院SLE患者,年龄<40岁,病程<5年,狼疮活跃者,共90例。根据美国风湿病学会1982年颁布的SLE分类诊断标准进行诊断。对所有纳入患者行常规病史询问,体格检查,ECG和心肌酶学检查,并接受超声心动图检测,分有瓣膜损害组和无瓣膜损害组。随机抽取其中43例患者进行aCL检测。排除下列患者:(1)合并冠心病、高血压、先天性心脏病、糖耐量异常、存在严重肺部、肝、肾、神经及血液系统疾病或精神病患者。(2)心律失常:房颤、房扑、完全性束支传导阻滞等影响超声心动图测量,以及超声心动图图像显示不清者。(3)不能配合研究者。(4)合并其它结缔组织疾病者。

1.2 方法

1.2.1 超声心动图测定 使用美国HP SONOS 5500型彩色多普勒超声诊断仪,2.5 MHz探头,可进行M超、B超、连续多普勒、脉冲多普勒及彩色多普勒测定。患者左侧卧位,接同步心电图。各心腔内径、室间隔厚度、左室后壁厚度测量均在舒张末期(QRS波群R波顶点处)。于左心长轴切面测量左室前后径(参考值<55 mm)、左房前后径(参考值<35 mm)、室间隔厚度(参考值<11 mm)、左室后壁厚度(参考值<11 mm),于心尖四腔心切面测量右室长轴径×左右径(参考值<78 mm×44 mm)、右房左右径×上下径(参考值<45 mm×50 mm)^[5]。

1.2.2 aCL的测定 应用酶联免疫法(ELISA)测定aCL-IgG和aCL-IgM,试剂盒由上海第二

医科大学科技中心实验室提供。置意大利产全自动酶标仪(AKZONobel),在492 nm波长下测定,结果以结合指数(BI)表示,IgG的正常值范围BI=110±0.139,IgM为BI=1102±0.133(由试剂盒提供),各组aCL的阳性病例以超过正常值上限者为阳性^[6]。aCL-IgM和IgG中任何一种抗体阳性,即认为患者aCL阳性。

1.3 统计学处理 所有数据均使用SPSS for Windows 13.0统计软件进行分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)两组均数比较采用t检验;计数资料用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLE患者的一般临床资料 90例SLE患者中,女85例,男5例,年龄14~40(29.98±7.35)岁,病程为1月~5年(29.70±20.63月)。一般临床资料见表1。

表1 90例SLE患者一般临床资料

临床资料	例数	百分比(%)
性别(女/男)	85/5	—
皮肤损害	33	36.67
光过敏	17	18.89
口腔溃疡	9	10.00
关节炎	46	51.11
浆膜炎	3	3.33
肾病变	25	27.78
神经系统损害	2	2.22
血液系统损害	9	10.00
心电图改变	19	21.11
心肌酶学异常	13	14.44

2.2 SLE患者超声心动图改变 对90例SLE患者行超声心动图检查,异常者48例,占53.33%。其中瓣膜损害及心包积液最常见,分别占总数的38.89%和34.44%(表2)。

2.3 有瓣膜损害组与无瓣膜损害组的比较

2.3.1 一般临床资料的比较 43例SLE患者行aCL检测,有瓣膜损害组与无瓣膜损害组年龄、病程、糖皮质激素使用疗程、激素使用剂量组间比较无统计学差异(表3)。两组间皮肤、肾脏及关节损害差异亦无显著性。

2.3.2 超声心动图下瓣膜损害与血清aCL的关系 43例患者行aCL检测,14例阳性,占32.56%。有瓣膜损害组17例,其中aCL阳性9例,阳性率为52.94%。无瓣膜损害组26例,其中aCL阳性5例,aCL阳性率为19.23%。两组aCL

阳性率有统计学意义($P < 0.05$) (表4)。

表2 SLE患者超声心动图结果($n=90$)

病变	例数	百分数 (%)	病变	例数	百分数 (%)
瓣膜损害	35	38.89	主动脉瓣		
二尖瓣			返流	25	27.78
返流	8	8.89	轻度	6	6.67
轻度	16	17.78	中度	1	1.11
中度	7	7.78	重度	1	1.11
重度	2	2.22	狭窄	0	0.00
增厚	4	4.44	赘生物	0	0.00
脱垂	10	11.11	增厚	0	0.00
狭窄	3	3.33	肺动脉瓣		
赘生物	0	0.00	返流	5	5.56
三尖瓣			轻度	5	5.56
返流	13	14.44	中度	0	0.00
轻度	10	11.11	重度	0	0.00
中度	2	2.22	赘生物	0	0.00
重度	1	1.11	增厚	0	0.00
增厚	0	0.00	心包积液	31	34.44
狭窄	0	0.00	少量	24	26.67
赘生物	0	0.00	中量	5	5.56
左房扩大	10	11.11	大量	2	2.22
左室扩大	8	8.89	室间隔增厚	4	4.44
右房扩大	6	6.67	左室后壁增厚	4	4.44
右室扩大	6	6.67	肺动脉高压	11	12.22
心功能减退	5	5.56			

表3 有瓣膜损害组与无瓣膜损害组临床资料对比($n=43$)

	无瓣膜损害组	有瓣膜损害组	P
性别(女/男)	26/0	16/1	
年龄(岁)	31.82 ± 7.59	29.88 ± 7.64	>0.05
病程(月)	30.53 ± 19.45	31.35 ± 29.48	>0.05
激素使用(月)	19.35 ± 16.16	25.19 ± 18.59	>0.05
激素剂量(mg)	21.18 ± 10.97	20.77 ± 11.29	>0.05

表4 有瓣膜损害组和无瓣膜损害组aCL阳性率的比较

组别	例数	aCL阳性	aCL阴性	阳性率(%)	P
有瓣膜损害组	17	9	8	52.94	<0.05
无瓣膜损害组	26	5	21	19.23	<0.05
合计	43	14	29	32.56	

3 讨论

心脏是系统性红斑狼疮累及的重要靶器官之一^[1]。可累及心脏的各个部分,如:心包、心肌、传导系统、瓣膜及肺动脉等,有时心脏损害因临床表现不明显而被忽视。超声心动图作为一项无创检查手段,可以准确地反映心内结构和血液动力学的变化,如:心包积液、瓣膜损害、肺动脉高压、心肌受累及心功能异常等,并可进行定量分析。本组SLE患者通过超声心动图检查发现心脏受累占53.33%,主要累及瓣膜与心包,瓣膜受累率为

38.89%,以瓣膜返流为主,与相关报道一致^[7]。本组心包受累率为34.44%,但文献报道尸检证实心包病变在SLE中高达100%^[8],这可能由于超声心动图反映心包积液虽较敏感,但难以反映心包膜其它病理变化有一定的关系。对SLE患者常规进行超声心动图的检查,可能早期发现心脏损害,有助于指导诊断和治疗。

aCL是诊断抗磷脂综合征的重要实验室指标。SLE患者aCL阳性率在30%~60%之间^[9]。本组患者的aCL阳性率为32.56%。造成这种阳性率变化范围如此之大的原因可能是aCL检测手段不够完善^[10]及可能存在人种间的差异。aCL检测技术仍有待标准化,比如微孔板,包被抗原,缓冲液,封闭液,外源添加物等,以使不同的研究结果之间具有更好的可比性。但对与人种间差异的研究,因找不到较合适的研究人群,尚无此类报道。

文献报道激素的使用对心脏瓣膜病变有影响,但本研究激素使用剂量及疗程在有及无瓣膜损害组间无显著性差异,而两组间aCL阳性率差异有统计学意义,提示aCL与SLE患者瓣膜损害的发生可能存在一定的关联。本组患者瓣膜受累以轻度返流为多,横断面研究尚不能断定其临床意义,但瓣膜病变与aCL的相关性提示:对于aCL呈阳性的SLE患者,应注意追踪复查心脏瓣膜情况,及时发现病变进展。Evangelopoulos等^[11]对87例SLE患者的研究显示二尖瓣脱垂发生率为21%,二尖瓣脱垂SLE患者的aCL阳性率显著高于无二尖瓣脱垂者。Piotr等^[12]通过对52名SLE患者研究发现瓣膜损害与aCL阳性率显著相关,但是否与acL-Ig-g或acL-Ig-M相关联尚不清楚。本文例数尚少,不便作进一步分析,有待扩大样本例数作深入探讨。目前,对于SLE患者心脏瓣膜损害与aCL关系的研究亦有阴性报道^[4]。

aCL与瓣膜损害相关的病理机制尚不清楚,有作者认为aCL可以直接识别、损伤或者激活内皮细胞,增加细胞黏附分子和组织因子的表达^[2]。体外和体内实验均表明,aCL也可使单核细胞的组织因子过度表达,可促进血栓和炎症反应的发生;另外,抗心磷脂抗体复合物沉积于心脏瓣膜,通过免疫机制造成心脏瓣膜的损害^[10]。也有人认为瓣膜损害是由狼疮本身介导的炎症反应引起,与aCL无关,aCL仅是伴随的标记物^[13]。上述观点均为理论推测,缺乏实验证据,尚待深入研究。

参考文献：

[1] Doherty N E , Feldman G , Maurer G , et al. Echocardiographic findings in systemic lupus erythematosus[J]. Am J Cardiol ,1988 ,61(13) :1144.

[2] Cuadrado M J , Lopez-Pedraza C. Antiphospholipid syndrome [J]. Clin Exp Med ,2003 ,3(3) :129 - 139.

[3] Ruiz-Irastorza G , Egurbide M V. Martinez-Berriotxo A , et al. Antiphospholipid antibodies predict early damage in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Lupus ,2004 ,13(12) :900-905.

[4] Matsuura E , Kobayashi K , Koike T , et al. Autoantibody-mediated atherosclerosis[J]. Autoimmun Rev ,2002 ,1(6) :348-353.

[5] 王新房. 超声心动图学[M]. 第3版. 北京 :人民卫生出版社 ,1999 :301-400.

[6] 梁日初. 抗心磷脂抗体检测及其临床应用[J]. 中国现代医学杂志 ,2000 ,10(2) :24-25.

[7] 刘宝林 , 柏桂莲 , 赵丽辉. 超声心动图对系统性红斑狼疮心脏病的探讨[J]. 医学影像学杂志 ,2004 ,14(4) :294-295.

[8] Doherty N E , Siegel R J. Cardiovascular manifestations of sys-

temic lupus erythematosus [J]. Am Heart J ,1985 ,110(6) :1257-1265.

[9] Lartigue A , Drouot L , Jouen F , et al. Association between anti-nucleophosmin and anti-calmodulin antibodies in (NZWxBXSB)F1 mice and human systemic lupus[J]. Arthritis Res Ther ,2005 ,7(6) :R1394-1403.

[10] De Groot P G , Derksen R H. Antiphospholipid antibodies : update on detection , pathophysiology , and treatment[J]. Curr Opin Hematol ,2004 ,11(3) :165-169.

[11] Evangelopoulos M E , Alevizaki M , Toumanidis S. Mitral valve prolapse in systemic lupus erythematosus patients[J]. Clin Immunol Aspects Lupus ,2003 ,12(4) :308-311.

[12] Leszczynski P , Straburzynska-Migaj E , Korcowska I , et al. Cardiac valvular disease in patients with systemic lupus erythematosus. Relationship with anticardiolipin antibodies[J]. Clin Rheumatol ,2003 ,22(6) :405-408.

[13] Fagan K A , Badesch D B. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease[J]. Prog Cardiovasc Dis ,2002 ,45(3) :225-234.

(本文编辑 陈丽文)

(上接第 686 页)

参考文献：

[1] 章灵华 , 尚培根 , 黄芝 , 等. 丹皮酚的药理与临床研究进展[J]. 中国中西医结合杂志 ,1996 ,16(3) :187-189.

[2] 刘长青 , 谭诗云 , 计春燕 , 等. 丹皮酚对人大肠癌 HT-29 细胞的增殖抑制作用及其机制的探讨[J]. 中国药理学通报 ,2005 ,21(10) :1251-1254.

[3] 孙国平 , 沈玉先 , 张玲玲 , 等. 丹皮酚对 Hepa 荷瘤小鼠免疫调节和抑瘤作用的研究[J]. 中国药理学通报 ,2003 ,19(2) :160-162.

[4] Herrmann M , Lorenz H M , Voll R , et al. A rapid and simple method for the isolation of apoptotic DNA fragments[J]. Nucleic Acids Res ,1994 ,22(24) :5506-5507.

[5] Zhu Z , Jia J , Lu R , et al. Expression of PTEN , p27 , P21 and AKT mRNA and protein in human Bel-7402 hepatocarcinoma cells in transplanted tumors of nude mice treated with the tripeptide tyroservatide (YSV) [J]. Int J Cancer ,2006 ,118(6) :1539-1544.

[6] 李钢琴 , 谭诗云 , 刘长青 , 等. Fas/FasL , bcl-2 , caspase-8 在丹皮酚诱导大肠癌细胞凋亡中的相互作用及机制[J]. 胃肠病学和肝病杂志 ,2006 ,15(2) :194-196.

[7] Rahman M A , Kyriazanos I D , Yamanoi A K , et al. Impact of PTEN expression on the outcome of hepatitis C virus-positive cirrhotic hepatocellular carcinoma patients : possible relationship with Cox II and inducible nitric oxide synthase[J]. Int J Cancer ,2002 ,100(2) :152-157.

[8] Waite K A , Eng C. Protein PTEN : Form and Function[J]. Am J Hum Genet ,2002 ,70(4) :829-844.

[9] Li Q , Zhu G D. Targeting serine/Threonine protein Kinase B/AKT and cell cycle checkpoint kinase for treating cancer[J]. Curr Top Med Chem ,2002 ,2(9) :939-971.

[10] Weng L P , Brow J L , Eng C , et al. PTEN coordinates G1 arrest by downregulating cyclin D1 via its protein phosphatase activity and upregulating p27 via its Lipid phosphatase activity [J]. Hum Mol Genet ,2001 ,10(6) :599-604.

(本文编辑 傅希文)