

· 综合病例研究 ·

以 AMI 为首发表现的原发性抗磷脂综合征一例

陈泽锋 税星 陈璘

【摘要】 抗磷脂综合征 (APS) 是一种自身免疫性疾病, 其特征表现是抗磷脂抗体持续存在且合并血管血栓形成。该文报道一例以急性血栓形成致 AMI 为首发表现的 APS 患者的诊疗过程及随访情况。该患者无明显冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 危险因素, 因发热查因入院, 期间突发 AMI, 冠状动脉造影示右冠状动脉血栓形成, 血栓抽吸后未植入支架。予抗凝抗血小板及抗风湿等治疗, 10 d 后复查冠状动脉造影未见明显异常。随访半年期间未再发血栓栓塞事件。该病例提示, 对于冠状动脉造影以冠状动脉血栓形成为主且无明显冠心病危险因素的 AMI 患者, 建议行 APS 筛查, 以助于明确诊断及指导治疗。

【关键词】 抗磷脂综合征; 冠状动脉血栓栓塞; 急性心肌梗死

Antiphospholipid syndrome presented as acute myocardial infarction: a case report Chen Zefeng, Shui Xing, Chen Lin. Department of Cardiology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author, Chen Lin, E-mail: cl1833@21cn.com

【Abstract】 Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune syndrome characterized by persistent presence of antiphospholipid antibodies complicated with vascular thrombosis. In this article, we reported the diagnosis, treatment and follow-up of one case of APS presenting with acute myocardial infarction (AMI). The patient did not have significant risk factors of coronary heart disease and was admitted to our hospital because of fever of unknown origin. During hospitalization, the patient suddenly developed AMI. Coronary angiography revealed thrombosis in the right coronary artery, and no coronary stent was implanted after thrombus aspiration. After antithrombotic and antirheumatic therapy for 10 days, coronary angiography revealed no thrombosis or stenosis in the right coronary artery. No arterial or venous thrombosis events were found during the follow-up period. This case suggests that screening of APS is recommended for AMI patients presenting with coronary arterial thrombosis while without significant risk factors of coronary heart disease, which contributes to confirming the diagnosis and offering guidance on treatment.

【Key words】 Antiphospholipid syndrome; Coronary artery thrombosis; Acute myocardial infarction

抗磷脂综合征 (APS) 是一种自身免疫性疾病, 其特征表现是抗磷脂抗体持续存在且合并动静脉血栓形成。APS 常继发于 SLE 等全身性自身免疫性疾病, 也可为原发性^[1]。原发性 APS 动脉血栓形成相比静脉血栓形成少见, 其动脉血栓最常发生于脑血管, 冠状动脉受累相对少见。国内协和医院 107 例原发性 APS 患者的数据显示, 67.3% 的患者发生静脉血栓事件, 27.1% 的患者发生动

脉血栓事件, 3.7% 的患者发生心肌梗死^[2]。因此, 并发 AMI 的 APS 患者临床上容易漏诊病因。现将我科近期收治的一例以 AMI 为首发表现的原发性 APS 患者诊治过程及随访情况总结报告如下。

病例资料

一、主诉、病史及体格检查

患者男, 49 岁, 因反复发热 20 d 于 2019 年 8

月 23 日入我院感染科。患者反复发热伴畏寒、寒战, 最高体温 40℃, 偶伴咳嗽、少量白色痰, 无胸闷、胸痛、气促, 以“发热查因”收入院。入院后先后予头孢哌酮舒巴坦钠、美罗培南、阿奇霉素、利福平、多西环素抗感染治疗, 后患者热峰较前明显下降, 2019 年 8 月 30 日开始无发热。2019 年 9 月 1 日凌晨患者开始出现上腹部痛, 进行性加重, 伴有出汗。查床边心电图示 II、III、aVF 导联 ST 段抬高, 考虑“急性下壁心肌梗死”转入心血管科 CCU。无高血压病、糖尿病、高脂血症、吸烟、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)家族史。

入院体格检查: 体温 36.5℃, 脉搏 95 次/分, 呼吸 18 次/分, 血压 106/69 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。神志清, 对答切题。皮肤巩膜无黄染, 颈静脉无怒张, 心率 95 次/分, 心律齐, 未闻及病理性杂音。双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音。腹平软, 无压痛, 无反跳痛。肝脾肋下未触及, 移动性浊音(-), 肠鸣音 4 次/分。双下肢无水肿。

二、实验室检查及辅助检查

2019 年 8 月 23 日感染科查尿常规、粪便常规、甲状腺功能、登革热病毒抗体抗原、肥达氏反应、外斐氏反应、血液疟原虫检查、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗核抗体未见明显异常。血常规: 白细胞 $8.49 \times 10^9/L$, 红细胞 $3.80 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 116.00 g/L, 血小板 $153 \times 10^9/L$ (血小板已复查, 镜下发现血小板聚集)。CRP 186.6 mg/L、降钙素原 0.294 ng/ml、ESR 75.00 mm/h。血脂: LDL-C 3.27 mmol/L、HDL-C 0.47 mmol/L。血浆凝血酶原时间 15.4 s, 活化的部分凝血活酶时间 56 s。心电图示窦性心动过速。心脏彩色多普勒超声(彩超): 未见明显心脏形态学改变, 左心室收缩功能正常, 左心室舒张功能减退。2019 年 8 月 29 日胸部 CT: 双肺下叶支气管轻度扩张并感染。正电子发射计算机断层显像/CT: 双肺多发炎症, 余未见明显异常。

三、诊治过程

转入我科后行急诊冠状动脉造影示冠状动脉为右冠优势型, 左主干未见狭窄, 前降支未见明显狭窄; 回旋支未见明显狭窄; 右冠状动脉近段可见明显血栓影, 中远段未见明显狭窄, 见图 1A。使用血栓抽吸导管反复抽吸后复查造影显示血栓明显减少, 近段残余狭窄约 50%, 远端血流 TIMI 3 级, 遂未植入支架, 见图 1B。术后症状缓解返 CCU 监护治疗, 继续予美罗培南 + 多西环素 + 利

福平抗感染, 低分子肝素抗凝、阿司匹林 + 替格瑞洛 + 替罗非班抗板及阿托伐他汀调脂等处理, 后加用比索洛尔及培哌普利改善心室重构, 患者无再胸闷、胸痛、发热。考虑患者无高血压病、糖尿病、高脂血症、吸烟等危险因素, 且冠状动脉以血栓形成为主, 2019 年 9 月 1 日查 APS 三项: 狼疮抗凝物 IgG 27 U/ml, 狼疮抗凝物 IgM 47 U/ml, 抗 β 2-糖蛋白 1 抗体 65 U/ml (参考值均为 <18 U/ml), 抗心磷脂抗体阴性, 蛋白 S 22.5% (参考范围 75% ~ 130%), 蛋白 C 88.2% (参考范围 70% ~ 140%)。2019 年 9 月 2 日查 CK-MB 7.70 ng/ml, 肌红蛋白 13.08 ng/ml, 肌钙蛋白 I 33.72 ng/ml。风湿科会诊诊断原发性 APS, 建议羟氯喹及抗凝治疗, 必要时丙种球蛋白调节免疫。2019 年 9 月 7 日至 9 日予丙种球蛋白 10 g 冲击并加用羟氯喹 0.2 g 每日 2 次调节免疫。2019 年 9 月 10 日复查冠状动脉造影未见明显异常, 见图 1C。2019 年 9 月 12 日复查 APS 三项: 狼疮抗凝物 IgG 14 U/ml, 狼疮抗凝物 IgM 17 U/ml, 抗 β 2-糖蛋白 1 抗体 50 U/ml。予氯吡格雷抗血小板聚集及华法林抗凝及阿托伐他汀调脂、培哌普利及比索洛尔改善心肌梗死预后及羟氯喹抗风湿带药出院。后续规律门诊随访继续以上药物治疗(期间因监测不方便, 华法林更换为利伐沙班), 患者未再发血栓栓塞事件。2020 年 3 月 25 日门诊复查 APS 三项均阳性: 狼疮抗凝物 IgG 95 U/ml, 狼疮抗凝物 IgM 45 U/ml, 抗 β 2-糖蛋白 1 抗体 22 U/ml。血浆凝血酶原时间 13.0 s, 活化的部分凝血活酶时间 34.3 s。

讨 论

APS 诊断目前采用修订的 Sapporo 标准, 即需要同时满足 1 项临床标准(明确的血管栓塞事件或病理性妊娠)及 1 项实验室检查标准(2 次及以上相隔 12 周以上的 1 种或多种抗磷脂抗体阳性)^[1]。本例患者首次造影示血栓形成为主, 血栓抽吸后未植入支架, 10 d 后复查冠状动脉造影未见明显狭窄, 考虑为冠状动脉血栓栓塞导致 AMI。抗磷脂抗体包括狼疮抗凝物、抗 β 2-糖蛋白 1 抗体以及抗心磷脂抗体, 本例患者狼疮抗凝物、抗 β 2-糖蛋白 1 抗体阳性。该患者急性冠状动脉血栓形成合并多次抗磷脂抗体阳性(>2 次, 间隔 12 周以上), 诊断 APS 明确, 无 SLE 等继发性因素, 考虑原发性 APS。本例患者因发热查因入院, 住院期间突发 AMI 而后确诊 APS。其它风湿免疫相关指

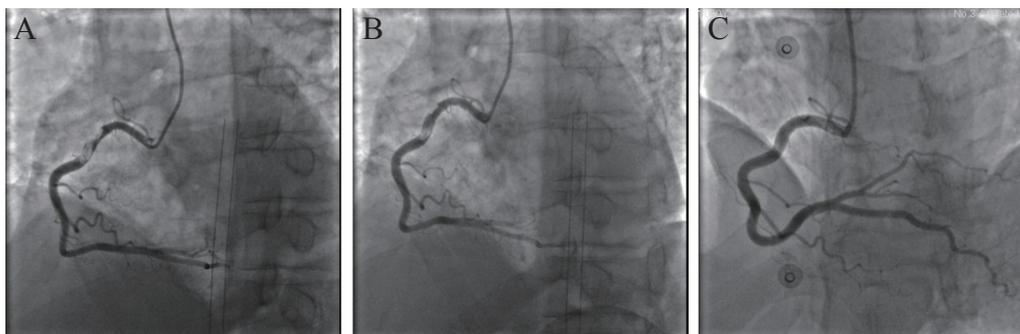


图 1 A: 右冠状动脉近段可见明显血栓影, 中段未见明显狭窄; B: 血栓抽吸后造影显示右冠状动脉血栓明显减少, 近段残余狭窄约 50%; C: 10 d 后复查造影右冠状动脉未见明显血栓及狭窄

图 1 一例原发性 APS 并发急性下壁心肌梗死血栓抽吸前后造影结果

标阴性, 抗磷脂抗体可能是由于该患者暴露于感染因子后出现^[3]。抗磷脂抗体导致血栓栓塞事件的机制尚未完全明确, 最可能的原因是抗磷脂抗体对正常抗凝系统以及纤溶系统的抑制作用。抗磷脂抗体可以抑制蛋白 C 和蛋白 Z, 降低蛋白 S 水平, 干扰外源性凝血途径, 抑制纤溶系统, 增强内皮细胞、单核细胞以及血小板促凝活性, 导致膜结合微粒释放^[4]。本例患者多次查血常规时镜下均发现血小板聚集, 蛋白 S 水平明显下降, 考虑由于抗磷脂抗体所致。虽然既往有 APS 合并 AMI 相关病例报道, 但鲜有提供治疗后短期复查冠状动脉造影结果及后续随访情况。

抗栓方面, 第 13 届抗磷脂抗体国际会议发布的指南推荐有动脉血栓形成的 APS 患者接受华法林治疗 (INR>3.0), 或接受低剂量阿司匹林 + 标准强度华法林 (INR 2.0~3.0)^[5]。本例患者采用标准强度华法林 + 氯吡格雷进行心肌梗死的二级预防。后续因华法林需经常监测使用不便与患者沟通后更换为利伐沙班。但有证据表明, 新型口服抗凝药如利伐沙班用于 APS 患者预防血栓效果不如华法林, 因而不推荐其作为 APS 患者进行血栓形成例如心肌梗死二级预防的首选方案^[6-8]。但因其不需实验室监测且出血风险可能更低, 是否运用于 APS 患者心肌梗死一级预防抗凝治疗还需要更多证据。

抗风湿治疗方面, 本例患者风湿科会诊建议使用羟氯喹抗风湿治疗。相关文献提示, SLE 继发 APS 的患者, 羟氯喹可能降低血栓形成风险, 然而尚不清楚这是治疗 SLE 还是治疗 APS 的结果^[9]。

调脂治疗方面, APS 患者使用他汀类药物可能减少促血栓性标志物, 因而可能有益^[10-11]。并发心

肌梗死的 APS 患者若造影提示动脉粥样硬化斑块形成或合并高脂血症, 使用他汀类药物应无异议。对于本例因急性血栓形成而无明显动脉粥样硬化斑块患者, 是否使用及是否长期使用他汀目前似乎并无明确推荐, 需要进一步证据支持。

有研究提示, 早发冠心病与免疫系统相关指标异常有关, 对于早发冠心病患者需注意有无免疫系统疾病^[12]。尽管 APS 并发 AMI 相对少见, 临床上并不会常规对 AMI 患者进行 APS 相关检查。但对于造影以冠状动脉血栓形成为主且无高血压病、糖尿病、高脂血症、吸烟、冠心病家族史等冠心病危险因素 AMI 患者, 可能需要行 APS 筛查, 以助于明确诊断及指导治疗。

参 考 文 献

- [1] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, A Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 2006, 4 (2): 295-306.
- [2] 赵久良, 孙伊多, 张遥, 王迁, 李梦涛, 曾小峰. 原发性抗磷脂综合征 107 例临床特点及血栓事件危险因素分析. *中华内科杂志*, 2016, 55 (5): 386-391.
- [3] Erkan D, Lockshin MD. What is antiphospholipid syndrome? *Curr Rheumatol Rep*, 2004, 6 (6): 451-457.
- [4] Amengual O, Atsumi T, Koike T. Pathophysiology of thrombosis and potential targeted therapies in antiphospholipid syndrome. *Curr Vasc Pharmacol*, 2011, 9 (5): 606-618.
- [5] Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, Erkan D, Krilis S, Machin S, Pengo V, Pierangeli S, Tektonidou M, Khamashta M. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients:

- report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*, 2011, 20 (2): 206-218.
- [6] Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, Arachchillage DR, Mackie IJ, Clawson S, Sylvestre Y, Machin SJ, Bertolaccini ML, Ruiz-Castellano M, Muirhead N, Doré CJ, Khamashta M, Isenberg DA, RAPS trial investigators. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*, 2016, 3 (9): e426-e436.
- [7] Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, Castro-Salomó A, Cuquet-Pedragosa J, Ortiz-Santamaria V, Mauri-Plana M, Solé C, Cortés-Hernández J. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med*, 2019. doi: 10.7326/M19-0291. [Epub ahead of print]
- [8] Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan XX, Salta S, Gerotziafas G, Jin ZC, Elalamy I, Wahl D, Zuily S. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev*, 2018, 17 (10): 1011-1021.
- [9] Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, 41 (8): 924-929.
- [10] Lopez-Pedraza C, Ruiz-Limon P, Aguirre MA, Rodriguez-Ariza A, Cuadrado MJ. Potential use of statins in the treatment of antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*, 2012, 14 (1): 87-94.
- [11] Erkan D, Willis R, Murthy VL, Basra G, Vega J, Ruiz-Limón P, Carrera AL, Papalardo E, Martínez-Martínez LA, González EB, Pierangeli SS. A prospective open-label pilot study of fluvastatin on proinflammatory and prothrombotic biomarkers in antiphospholipid antibody positive patients. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73 (6): 1176-1180.
- [12] 林瑞挺, 蔡诗云, 潘志琼, 陈浩然, 陈聪, 张海峰. 早发冠心病患者血清补体 C3、C4 水平与 LDL-C 的相关性分析. *中山大学学报 (医学科学版)*, 2019, 40 (4): 554-559.

(收稿日期: 2020-02-18)

(本文编辑: 杨江瑜)

