

讨 论

上消化道出血是肝硬化患者最常见的并发症, EVB 具有发病迅速、病情凶险、死亡率高等特点^[6]。临床上常用的治疗方案包括药物、三腔二囊管压迫、外科手术、介入、内镜下治疗等^[7]。有研究表明, 食管曲张静脉出血可采用套扎联合硬化剂注射治疗, 对胃和食管同时存在静脉曲张的肝硬化患者则可在采用内镜治疗的同时加入组织胶治疗。内镜下对食管曲张静脉进行套扎治疗可明显提高止血率至 80% ~ 100%^[8]。经内镜食管曲张静脉套扎联合内镜组织胶注射同时进行治疗不仅可减少套扎次数和组织胶的使用量, 疗效也优于单一方法, 且并发症发生率和病死率也明显降低^[9]。经内镜注射组织胶是治疗胃静脉曲张的有效方法^[10], 合并分流道的胃静脉可行改良经静脉球囊封堵逆行栓塞术(BRTO), 该方法安全有效^[11]。本研究对单纯药物治疗与联合内镜下治疗的临床疗效进行比较, 发现联合治疗组总有效率明显优于对照组, 与文献报道相似。研究期间, 部分单纯药物治疗的患者若超过 48 h 仍有活动性出血, 在患者及家属同意的前提下可改用联合内镜介入治疗, 其疗效与联合治疗组类似。表明对 EVB 患者可根据病情变化选择进行内镜下介入治疗。

此外, 本研究还比较了两组患者治疗后 3 天内和 30 天内的再出血率, 发现联合治疗组均明显低于对照组, 提示单纯药物止血的短期疗效较差。两组治疗后出现恶心、发热患者比例无明显差异, 但联合治疗组腹胀、胸痛患者比例较对照组升高, 考虑原因可能为行内镜下治疗后, 侧支循环通路减少, 门静脉压力升高, 腹腔积液增多, 加重腹胀。食管曲张静脉行套扎术后, 部分患者可出现胸痛, 与套扎环牵拉周围组织有关, 经对症治疗后, 一般均较快改善。

综上所述, 内镜联合药物治疗对肝硬化 EVB 疗效确切, 效果优于单一药物治疗, 其 3 天内及 30 天内再出血率明显下降。

虽然部分并发症发生增多, 但均较轻微。总之, 内镜联合药物治疗具有很高的临床推广价值。

参 考 文 献

- [1] 叶营, 孙相钊, 蔡春调, 等. 内镜联合药物治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血的疗效及再出血危险因素研究[J]. 海南医学, 2017, 28(3): 374-377.
- [2] de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension[J]. J Hepatol, 2015, 63(3): 743-752.
- [3] Chang CJ, Hou MC, Liao WC, et al. Management of acute gastric varices bleeding[J]. J Chin Med Assoc, 2013, 76(10): 539-546.
- [4] 李文忠, 周清文, 张宏博, 等. 静脉麻醉下内镜套扎联合硬化剂注射治疗食管静脉曲张破裂出血的疗效观察分析[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(9): 635-636.
- [5] 肖俊, 邓光锐, 占学兵, 等. 内镜检查联合药物治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血的效果观察[J]. 中国基层医药, 2018, 25(15): 1934-1937.
- [6] 陈明锴, 郝虎. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识[J]. 临床内科杂志, 2014, 31(9): 647-648.
- [7] Sanchez E, Soriano G, Mirelis B, et al. Effect of long-term acid gastric inhibition on bacterial translocation in cirrhotic rats[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015, 27(5): 570-576.
- [8] 吴平, 谭小燕, 许超贵, 等. TIPS 与药物联合内镜套扎术预防门脉高压症食管胃底静脉曲张再出血的疗效对比[J]. 中国临床研究, 2017, 30(1): 93-96.
- [9] 陈传杰, 王艳巧, 游旭东. 胃镜下血管套扎联合生长抑素治疗肝硬化食管静脉曲张出血的临床观察[J]. 现代消化及介入诊疗, 2016, 21(3): 413-414.
- [10] Girotra M, Raghavapuram S, Abraham RR, et al. Management of gastric variceal bleeding: Role of endoscopy and endoscopic ultrasound[J]. World J Hepatol, 2014, 6(3): 130-136.
- [11] Ma LL, Luo TC, Tseng YJ, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of portovenous shunts during endoscopic therapy for the treatment of gastric varices[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2018, 28(6): e113-e116.

(收稿日期: 2019-06-06)

(本文编辑: 张一冰)

· 病例报告 ·

以脑梗死为首发表现的中年原发性血小板增多症一例

陈哲 莫莉

【关键词】 脑梗死; 原发性血小板增多症

患者, 男, 42 岁, 因“右侧肢体乏力伴麻木半月”于 2018 年 7 月 12 日入院。患者半个月前无明显诱因出现右侧肢体乏力, 表现为右上肢持物不稳、右下肢行走时拖地, 伴有右侧肢体麻木、头晕、言语含糊。于当地医院就诊, 血常规检查示 PLT 计数 $702 \times 10^9/L$ ($100 \sim 300 \times 10^9/L$, 括号内为正常值范围, 以下相同), 头部 MRI 检查结果显示左侧基底节区及左侧额颞顶枕叶斑

片状、结节状异常信号影, 考虑多发亚急性梗死灶可能性大。诊断为“脑梗死”后给予阿司匹林肠溶片抗血小板聚集及营养神经、改善循环等治疗(具体用药不详), 症状无明显改善, 遂来我院就诊。患者既往体健, 否认高血压、高血脂、糖尿病等病史, 无心脑血管疾病家族史。体格检查: T 36.3 °C, P 86 次/分, R 20 次/分, Bp 125/74 mmHg。神志清楚, 回答切题。双瞳孔等大等圆, 直径约 3 mm, 对光反射灵敏。鼻唇沟无变浅, 口角无歪斜, 伸舌居中。颈软无抵抗。双肺呼吸音清, 未闻及干湿啰音。心界不大, 心率 86 次/分, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹平软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未触及。右侧肢体肌

力 4 级,左侧肢体肌力及四肢肌张力正常。生理反射存在,病理反射未引出。实验室检查:PLT 计数 $591 \times 10^9/L$ 。肝肾功能、血糖、血脂、糖化血红蛋白、凝血常规、输血前全套(乙肝表面抗原、丙肝抗体、梅毒螺旋体抗体、人类免疫缺陷病毒抗体)、免疫球蛋白、血清蛋白电泳、尿轻链、免疫固定电泳、抗核抗体(ANA)、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)、抗可溶性抗原抗体(ENA)检查结果无明显异常。头部 MRI 血管成像检查结果显示左侧额顶叶、颞叶脑梗死可能性大,颅内大动脉未见明显异常。肺动脉 CT 血管成像未见明显异常。心脏超声检查示卵圆孔未闭,余心脏结构及血流未见明显异常。经食道超声心动图检查示卵圆孔未闭,左房及左心耳未见确切附壁血栓。颈动脉、椎动脉血管彩超检查示右侧椎动脉纤细,起始部显示不清,椎间段流速增快,阻力指数增高。动态心电图检查结果示窦性心律,平均心率 63 次/分;偶发房性早搏 7 个;偶发室性早搏 4 个。骨髓细胞学检查结果示骨髓增生活跃,粒系偏高占 67%,红系占 17%,成团成簇血小板易见,每团每簇血小板成百上千颗。JAK2 基因 V617F 突变定量检测结果为阳性。诊断为原发性血小板增多症,给予阿司匹林肠溶片 100 mg 每日 1 次和抗血小板聚集及阿托伐他汀片 20 mg 每晚 1 次稳定斑块、改善循环等治疗后患者症状好转出院。出院后嘱患者继续服用阿司匹林肠溶片 100 mg 每日 1 次,血液科门诊随访。患者于 1 年后复查血常规结果示 PLT 计数正常,未发生血栓相关合并症。

讨 论

脑梗死是由各种原因引起的脑局部血液供应障碍,使局部脑组织发生不可逆性损伤,导致脑组织缺血缺氧性坏死,好发于老年人群。其危险因素包括年龄、遗传、高血压、低血压、糖尿病、高脂血症、吸烟、饮酒、肥胖等。中青年人群尤其是无相关危险因素的患者,其病因往往更为复杂。随着临床诊断水平的不断提高,有些不明原因脑梗死的病因逐渐被发现。血液系统疾病如真性红细胞增多症、原发性血小板增多症(ET)、纤溶系统障碍等是中青年脑梗死中不容小觑的病因之一^[1],相关文献报道,在缺血性脑卒中的病因中,ET 约占 0.54%~0.1%^[2]。

本例患者为 42 岁中年人,在外院诊断为脑梗死,但患者不具备脑梗死的常见危险因素。住院期间血管超声检查未发现动脉狭窄和静脉血栓。心脏超声虽发现有卵圆孔未闭,但经食道超声心动图并未发现右向左分流和附壁血栓形成,长程动态心电图亦未发现心房颤,反常性栓塞的诊断依据不足。在寻找病因时发现,患者血常规检查结果中 PLT 计数一直偏高,波动于 $591 \sim 702 \times 10^9/L$,因此针对 PLT 增多的原因进行了进一步检查。骨髓细胞学检查结果示骨髓增生活跃,成团成簇血小板易见。JAK2 基因 V617F 突变定量检测结果为阳性。依据患者外周 PLT 计数、骨髓及 JAK2 基因检查结果可明确诊断为 ET。

ET 是一组以血小板及骨髓巨核细胞增多为特征的骨髓克隆性增殖性疾病,其发病率为 1~2.5/100 000,好发于 40 岁以上成人,女性多见^[3]。血栓形成和出血倾向等血管并发症是其常见临床表现^[4]。ET 导致脑梗死的机制可能与血小板增多引起血流粘滞度增高及血小板活性物质引起血管内皮损伤后导致动脉粥样硬化有关。根据 WHO 的诊断标准,符合 4 项主要标准或前 3 项主要标准和次要标准即可诊断为 ET^[5]。主要标

准:(1)PLT 计数 $\geq 450 \times 10^9/L$;(2)骨髓活检结果示巨核细胞高度增生,胞体大、核过分叶的成熟巨核细胞数量增多,粒系、红系无显著增生或左移,且网状纤维极少轻度(1 级)增多;(3)不能满足 BCR-ABL 阳性慢性髓性白血病、真性红细胞增多症(PV)、原发性骨髓纤维化(PMF)、骨髓增生异常综合征和其他髓系肿瘤的 WHO 诊断标准;(4)有 JAK2、CALR 或 MPL 基因突变。次要标准:有克隆性标志或无反应性血小板增多的证据。本例患者符合前 3 项主要标准和次要标准,因此其 ET 诊断明确。

相关研究报道,ET 患者栓塞(如脑栓塞、心肌梗死、肠系膜上动脉栓塞、肺栓塞等)、出血及 15 年内白血病转化事件的发生率分别为 10%~29%、0.3% 和 2%,总生存期为 14.7 年^[6],可见血栓是影响 ET 患者生存和预后的主要因素。ET 的治疗目标是预防和治疗血栓并发症,治疗方案的选择主要依据患者血栓风险分组来制定。对于 60 岁以下、无血栓病史、心血管危险因素或 JAK2V617F 突变的低危患者可随访观察,高危患者常需阿司匹林抗血小板聚集+降细胞治疗。羟基脲是降细胞治疗的一线药物,对羟基脲耐药或不耐受的患者可换用干扰素或白消安、阿拉格雷等二线药物。有研究证明 JAK2 抑制剂芦可替尼(ruxolitinib)可减轻患者症状,缩小脾脏体积,抑制 ET 患者骨髓增生^[7],但对于是否能预防血栓、影响疾病进展(向骨髓纤维化或白血病转化)等方面尚未明确。本例患者的 ET 血栓国际预后积分系统评分为 4 分(血栓病史、JAK2V617F 突变阳性),属高危组,其血栓发生率为 3.56%。在住院期间给予阿司匹林肠溶片 100 mg 每日 1 次抗血小板聚集治疗,出院后患者于血液科门诊随访,目前正在服用羟基脲 750 mg 每日 1 次治疗。

ET 引起的脑梗死多见于中青年患者,常反复发作,临床表现多样,早期易误诊、漏诊。临床工作中若遇到中青年脑梗死患者,除考虑常见危险因素外,还要注意观察 PLT 计数。若 PLT 计数异常增高,不能局限认为是反应性增高,而应多次复查血常规,必要时可行骨髓穿刺或相关基因检查排查 ET 所致脑梗死的可能,以做到早期诊断和及时治疗。

参 考 文 献

- [1] 陈烨,韩雪,白贝贝,等.骨髓增殖性肿瘤伴发血管性疾病的危险因素分析[J].中国医药,2015,10(3):376-380.
- [2] 郭章宝,关军,笱玉兰,等.以脑梗死为首发表现的原发性血小板增多症的治疗分析[J].神经损伤与功能重建,2016,11(4):348-350.
- [3] Kato Y, Hayashi T, Sehara Y, et al. Ischemic stroke with essential thrombocythemia: a case series[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(4):890-893.
- [4] 应秋燕,王京华.原发性血小板增多症发病机制及治疗研究进展[J].肿瘤研究与临床,2017,29(4):276-279.
- [5] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组.原发性血小板增多症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)[J].中华血液学杂志,2016,37(10):833-836.
- [6] 应秋燕,王京华.原发性血小板增多症发病机制及治疗研究进展[J].肿瘤研究与临床,2017,29(4):276-279.
- [7] Hasselbalch HC, Bjorn ME. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera[J]. N Engl J Med, 2015, 372(17):1670-1671.

(收稿日期:2019-03-11)

(本文编辑:余晓曼)