

升趋势,后接受 BTZ 治疗,PLT 计数回升。国外有使用 BTZ 治疗复发/难治性 TTP 的散在报道,国内鲜见报道。Yates 等^[2]报道了 1 例复发 8 次的 TTP 患者,在出现 RTX 耐药性后应用 BTZ 治疗,ADAMTS13 活性持续上升且未检测到抑制物。Eskazan^[3]发现 12 例患者应用 BTZ 前均接受过 RTX 治疗,其中 6 例应用 BTZ 同时继续接受 RTX 治疗,11 例在急性发作期存活并保持缓解状态,证明 BTZ 在复发/难治性 TTP 患者中有一定疗效。复发/难治性 TTP 患者应用利妥昔单抗缓解主要考虑为 RTX 与 CD20⁺ B 淋巴细胞结合直接破坏 B 淋巴细胞,但对浆细胞无用,以致其继续产生抗体,延缓 ADAMTS13 活性的恢复。

BTZ 是第一个被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市的蛋白酶体抑制剂,目前只正式批准用于多发性骨髓瘤及复发/难治性套细胞淋巴瘤,近年也被应用于治疗 TTP。BTZ 一方面通过细胞周期阻滞和凋亡消除自身反应性 B 淋巴细胞和浆细胞,降低抗体水平,提高 ADAMTS13 活性;另一方面通过抑制自身抗原呈递的树突状细胞的激活,进而减少活化 CD4⁺ T 淋巴细胞的生成,减轻自身免疫作用^[5]。BTZ 在治疗 TTP 中获得了一定疗效,但并不能将全部获益归于它,不能排除 RTX 联合 BTZ 的共同疗效,但可确定 BTZ 可能缩短 PLT 反应时间并增加 ADAMTS13 活性,具体机制还需更多的数据进一步研究。

除本例患者应用的治疗方法外,近些年随着对 TTP 机制的进一步研究,用于治疗 TTP 的药物越来越多。这些药物包括:(1)N-乙酰半胱氨酸:能够降解超大血管性血友病因子(vWF)多聚体并抑制 vWF 依赖 PLT 活化,对于治疗 TTP 有一定获益^[5];(2)重组 ADAMTS13:中和内源性 ADAMTS13 抑制物,恢复自身 ADAMTS13 活性^[6];(3)Caplacizumab:是首个由 FDA 在 2019 年批准上市的纳米抗体药物,能够靶向作用于 VWF 的 A1 结构域

并阻断 VWF 多聚体与 PLT 的相互作用,从而降低 vWF 介导的 PLT 黏附和 PLT 消耗,有效抑制血栓形成^[7];(4)安非博肽:是一种 PLT 血小板膜糖蛋白(GP)Ib 受体拮抗剂,通过抑制 PLT-vWF 聚合形成,抑制血栓形成,但在人体的有效性需进一步研究^[8]。

综上所述,BTZ 治疗本例复发/难治性 TTP 患者是获益的,尤其是应用激素、TPE、RTX 治疗效果不佳时。但因 TTP 发病率低,复发/难治性 TTP 病例数量更少,小型案例分析居多,需更多样本数据进一步总结研究。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国专家共识(2012 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11): 983-984.
- [2] Yates S, Matevosyan K, Rutherford C, et al. Bortezomib for chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report[J]. Transfusion, 2014, 54(8): 2064-2067.
- [3] Eskazan AE. Bortezomib therapy in patients with relapsed/refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Ann Hematol, 2016, 95(11): 1751-1756.
- [4] 王科, 苏梅芳, 王萌, 等. 硼替佐米不同给药途径治疗多发性骨髓瘤的疗效及其与周围神经病变的相关分析[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(12): 846-847.
- [5] 高丽丽, 黄美娟, 邓金牛, 等. N-乙酰半胱氨酸治疗血栓性血小板减少性紫癜一例[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(9): 716-718.
- [6] Roose E, Joly BS. Current and Future Perspectives on ADAMTS13 and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura[J]. Hamostaseologie, 2020, 40(3): 322-336.
- [7] 李蓉蓉, 白秋江. 首个治疗成年获得性血栓性血小板减少性紫癜的纳米抗体药物 caplacizumab[J]. 中国药师, 2020, 23(3): 520-523.
- [8] Dane K, Chaturvedi S. Beyond plasma exchange: novel therapies for thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 18(1): 539-547.

(收稿日期:2021-10-11)

(本文编辑:余晓曼)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.019

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.019

• 病例报告 •

急性肺栓塞合并卵圆孔未闭并发脑梗死一例

余丽娟 程愿玲 雷雨蒙 金志刚

[关键词] 急性肺栓塞; 溶栓; 卵圆孔未闭; 脑梗死

[中图分类号] R563.5; R743.3 [文献标识码] B

患者,女,77岁,因“呼吸困难3小时”于2020年9月29日10点5分由120救护车送至我院急诊科就诊。患者3小时前无诱因出现呼吸困难,伴胸闷、心慌、气促,活动后加重。急查心电图提示心房颤动,为进一步诊治收入我科。既往史:高血压病1级2年余;持续性心房颤动1年余,未规范服药。体格检

查:T 36.5℃,P 98次/分,R 20次/分,Bp 130/82 mmHg,脉搏氧饱和度(SpO₂) 85%。神志清楚,唇稍绀,双肺呼吸音粗,未闻及啰音,HR 114次/分,律不齐,双下肢水肿且右下肢明显,余无异常。入院后辅助检查:血气分析:pH 7.50(7.35~7.45,括号内为正常参考值范围,以下相同),动脉血二氧化碳分压 30 mmHg(35~48 mmHg),动脉血氧分压 37.0 mmHg(83.0~108.0 mmHg),乳酸 2.3 mmol/L(0.5~2.2 mmol/L),动脉血氧饱和度 77.0%(95.0%~98.0%);D-二聚体 3.97 mg/L(0~0.55 mg/L),活化部分凝血活酶时间 18.1 s(21.0~36.5 s);N末端B型利钠肽原 7190 pg/ml(<500 pg/ml);高敏肌钙蛋白 I、肌红蛋白、肌酸

基金项目:湖北省卫生和计划生育委员会联合基金资助项目(WJ2018H0036);武汉市卫生健康委员会科研项目(WG19C01)

作者单位:430065 武汉,武汉科技大学附属华润武钢总医院(余丽娟、程愿玲、雷雨蒙、金志刚);武汉科技大学医学院(余丽娟)

通讯作者:金志刚, E-mail: jinzhigang@crmedical.hk

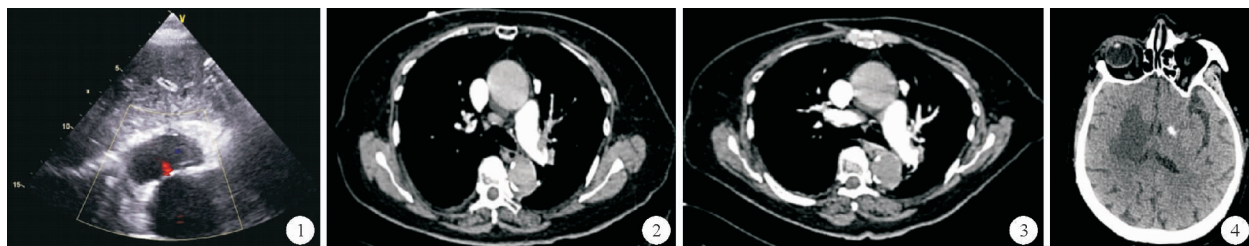


图1 2020年9月29日患者心脏彩超结果:房间隔中部见左右斜行过隔血流信号 图2 2020年9月29日患者肺动脉CTA检查结果(治疗前) 图3 2020年9月30日患者肺动脉CTA检查结果(治疗后) 图4 2020年10月5日患者颅脑CT检查结果

激酶同工酶均正常。双下肢血管彩超示右侧腔后静脉及肌间静脉内血栓形成。心脏彩超示左房及右心增大,三尖瓣中度关闭不全,轻-中度肺动脉高压,卵圆孔未闭(PFO, 2 mm),心律失常(图1)。急诊行CT肺动脉血管造影检查示左、右肺动脉主干及分支内散在充盈缺损,诊断肺栓塞(图2)。结合患者病史、体格检查及辅助检查结果,诊断为:1. 急性肺栓塞;2. 心房颤动。予低分子肝素钠每次4 000 U,每日1次,皮下注射抗凝治疗后,患者低氧血症持续不缓解,行溶栓治疗(半量溶栓剂阿替普酶60 mg静脉注射)。溶栓结束85 min后,患者出现呼之不应,气促等不适。体格检查:SpO₂ 95%, Bp 150/70 mmHg, 浅昏迷,双侧瞳孔等大等圆,对光反射存在,颈软,口角向右侧歪斜,左侧鼻唇沟浅,左侧病理征(+). 2020年9月30日11点30分复查肺动脉CTA示右肺动脉主干、左肺动脉主干及分支较前明显充盈,肺栓塞较前好转(图3),颅脑CT未见脑出血。1天后患者神志转清醒,左侧偏瘫,左侧肢体肌力0级,患者家属要求转上级医院继续治疗。2020年10月5日上级医院复查颅脑CT示右侧大面积脑梗死(图4),于同济医院ICU治疗1周后病情平稳出院。1年后随访,患者言语不清、左侧偏瘫(左上肢0级,左下肢1级),规律使用艾多沙班(每次30 mg、每日1次)口服抗凝治疗,未再次发生栓塞或出血等事件。

讨论

急性肺栓塞是静脉血栓栓塞症最严重的表现形式,在心血管死亡原因中位列第3,仅次于冠心病和脑卒中^[1]。肺栓塞发病具有多样性,且病情危重,因此肺栓塞的诊断、危险分层及治疗对改善预后具有重要意义^[2-4]。对于非低危组肺栓塞患者,溶栓是主要治疗方案,肺栓塞溶栓治疗的并发症主要为出血性疾病^[5],出现急性脑卒中临床上较为少见,易被误诊和漏诊,急诊颅脑CT可鉴别脑出血。

PFO在成人中发病率为25%^[6],是人群中最常见的先天性心脏结构异常,经食管超声心动图(TEE)结合右心声学造影是诊断PFO的金标准^[7-8]。PFO一般不开放,右心房压力增加时PFO会有一过性由右向左分流。PFO最常见的并发症是脑梗死,为PFO开放时随右向左的一过性血流,静脉系统的栓子通过PFO进入动脉系统后堵塞脑血管。这种栓塞也称反常栓塞,多发生于咳嗽、做Valsalva动作等增加腹压等动作时。同时有研究显示,PFO引起的反常栓塞是急性肺栓塞患者脑梗死风险增加的潜在机制^[9]。本例患者经胸彩超发现PFO,可见右向左分流。患者于肺栓塞溶栓后出现意识障碍,经颅脑CT明确为脑梗死,结合患者有肺栓塞及下肢深静脉血栓形成,考虑为溶栓后下肢静脉血栓部分溶解脱落,推测是急性肺栓塞时肺循环阻力增加,肺动脉压升高,右心压力持续升高,下肢静脉系统脱落的栓子由右向左分流

进入左心系统,导致的反常栓塞。患者肺动脉CTA可排除肺动脉瘘、肺动静脉畸形等心外分流^[10]。心房颤动是脑梗死的独立危险因素,未行抗凝治疗的房颤患者有左心耳血栓的可能^[11]。因本例患者未行TEE,无法明确是否存在心房附壁血栓及溶栓后左心房血栓脱落导致脑梗死的可能;同时患者血流动力学较稳定,暂不考虑低血压引起的脑灌注不足及脑动脉狭窄等。

综上,本例患者临床证据更支持反常栓塞所致的脑梗死。急性肺栓塞患者病情多变,致残率和死亡率高,合并PFO患者需警惕反常栓塞的发生。脑梗死的病因部位及范围对患者预后,尤其是生活质量方面有重要影响。急性脑梗死患者推荐溶栓、抗凝治疗或手术取栓,本例患者此前已行肺栓塞溶栓治疗,遂继续抗凝治疗。患者有PFO合并心房颤动,家属拒绝后续行卵圆孔封堵术等,长期抗凝是减少再发脑卒中的有效治疗方案^[12]。目前国内外关于肺栓塞患者溶栓后发生脑梗死的案例较少见,也暂无统一长期抗凝方案,需要进行更多的研究探讨。

参考文献

- [1] Panahi L, Udeani G, Horseman M, et al. Review of Medical Therapies for the Management of Pulmonary Embolism [J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(2):110-130.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(14):1060-1087.
- [3] 邱家勇, 朱迎伟, 郝迎迎, 等. 血清直接胆红素对急性肺栓塞患者30天病死率的预测价值[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(5):310-313.
- [4] 荣玮, 马珂, 于海旭, 等. 基于机器学习的血流动力学稳定的急性肺栓塞患者远期预后模型研究[J]. 中国医药, 2021, 16(5):705-709.
- [5] Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism [J]. Eur Heart J, 2019, 40(42):3453-3455.
- [6] Kavinsky CJ, Szerlip M, Goldsweig AM, et al. SCAI Guidelines for the Management of Patent Foramen Ovale [J]. JSCAI, 2022, 1(4):100039.
- [7] Vindiš D, Hutrya M, Šaňák D, et al. Patent foramen ovale and the risk of cerebral infarcts in acute pulmonary embolism-A prospective observational study [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(2):357-364.
- [8] 李甜甜, 胡培, 张永超, 等. 非全身麻醉镇静下经食道超声心动图在卵圆孔未闭诊断中的应用价值研究[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(11):749-752.
- [9] Le Moigne E, Timsit S, Ben SD, et al. Patent foramen ovale and ischemic stroke in patients with pulmonary embolism; a prospective cohort study [J]. Ann Intern Med, 2019, 170(11):756-763.
- [10] Giordano M, Santoro G, Palladino MT, et al. Arterial duct and pulmonary arteriovenous malformations; A shunt masking a shunt [J]. Ann Pediatr Cardiol, 2018, 11(1):89-91.
- [11] 罗翀, 边龙茸, 武忠. 《2022ESC/EHRA/AACA/APHRS 意见书:评估与减轻心房颤动和静脉血栓栓塞出血风险》要点解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2022, 29(7):812-819.
- [12] 杨波. 心房颤动抗凝治疗的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(12):823-826.

(收稿日期:2022-11-02)

(本文编辑:高婷)