

- perspectives[J]. Curr Diabetes Rev, 2013, 9: 382-386.
- [20] Zhang H. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 6075-6081.
- [21] Paz-Ares LG, Biesma B, Heigener D, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gemcitabine/cisplatin alone or with sorafenib for the first-line treatment of advanced, nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30: 3084-3092.
- [22] Lin Y, Wang K, Hu C, et al. Elemene injection induced autophagy protects human hepatoma cancer cells from starvation and undergoing apoptosis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 637528.
- [23] 姜增凯, 叶晓歌, 陈琴华. 阿帕替尼对肝癌细胞增殖和迁移能力的影响研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32: 1422-1424.
- [24] Peng H, Zhang Q, Li J, et al. Apatinib inhibits VEGF signaling and promotes apoptosis in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7: 17220-17229.
- (收稿日期: 2019-05-24)
(本文编辑: 边 皓)

· 病例报告 Case report ·

急诊介入治疗原发性抗磷脂综合征并急性大面积肺栓塞 1 例

夏凤飞, 张成德, 杨 芳, 张泽栋, 闫磊磊, 李洪福

【关键词】 原发性抗磷脂综合征; 肺栓塞; 介入治疗; 急诊

中图分类号: R563.6 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2020)-03-0259-03

Emergency interventional treatment of primary antiphospholipid syndrome associated with acute massive pulmonary embolism: report of one case XIA Fengfei, ZHANG Chengde, YANG Fang, ZHANG Zedong, YAN Leilei, LI Hongfu. Department of Interventional and Vascular Surgery, Binzhou Municipal People's Hospital, Binzhou, Shandong Province 256610, China (J Intervent Radiol, 2020, 29: 259-261)

Corresponding author: XIA Fengfei, E-mail: xff510@163.com

【Key words】 primary antiphospholipid syndrome; pulmonary embolism; interventional treatment; emergency

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是一种非炎症性自身免疫性疾病,临床上以动脉、静脉血栓形成、血小板减少等症状为主要表现。现报告 1 例 31 岁男性抗磷脂综合征患者,因伴有重度血小板减少并大面积肺栓塞的介入治疗过程。

临床资料

患者,男,31 岁。因“胸闷、憋喘 4 d,加重 6 h”于 2018 年 8 月 19 日入院。4 d 前患者爬楼时突然出现胸闷、憋喘,休息后喘憋略好转。无咳痰、咯血,无昏厥、胸痛、发热。6 h 前患者上述症状加重并出现晕厥 1 次。就诊当地医院查外

周血白细胞 $11.2 \times 10^9/L$,血小板 $50 \times 10^9/L$,中性粒细胞占比正常。CT 肺动脉成像提示双肺动脉栓塞。为进一步治疗遂转诊至我院。既往体健。发病前 3 d 内有长距离驾车史。体检:体温 $36.6^\circ C$,心率 118 次/min,血压 128/93 mmHg ($1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$)。双肺叩诊呈清音,双肺呼吸音稍粗,双肺底可闻及细湿性啰音,无哮鸣音,无胸膜摩擦音。各瓣膜听诊区均未闻及病理性杂音。双下肢未见肿胀。辅助检查:白细胞 $14.66 \times 10^9/L$,中性粒细胞占比 0.826,淋巴细胞占比 0.128%,红细胞 $6.07 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 158 g/L,血小板 $36 \times 10^9/L$,D-二聚体 8.13 mg/L。生化及血清肿瘤标志物未见异常。动脉血气分析(鼻导管吸氧 $2 \sim 3 \text{ L/min}$): PO_2

DOI: 10.3969/j.issn. 1008-794X. 2020.03.008

作者单位: 256610 山东 滨州市人民医院介入血管外科(夏凤飞、张成德、张泽栋、闫磊磊、李洪福)滨州医学院附属医院感染性疾病科(杨 芳)

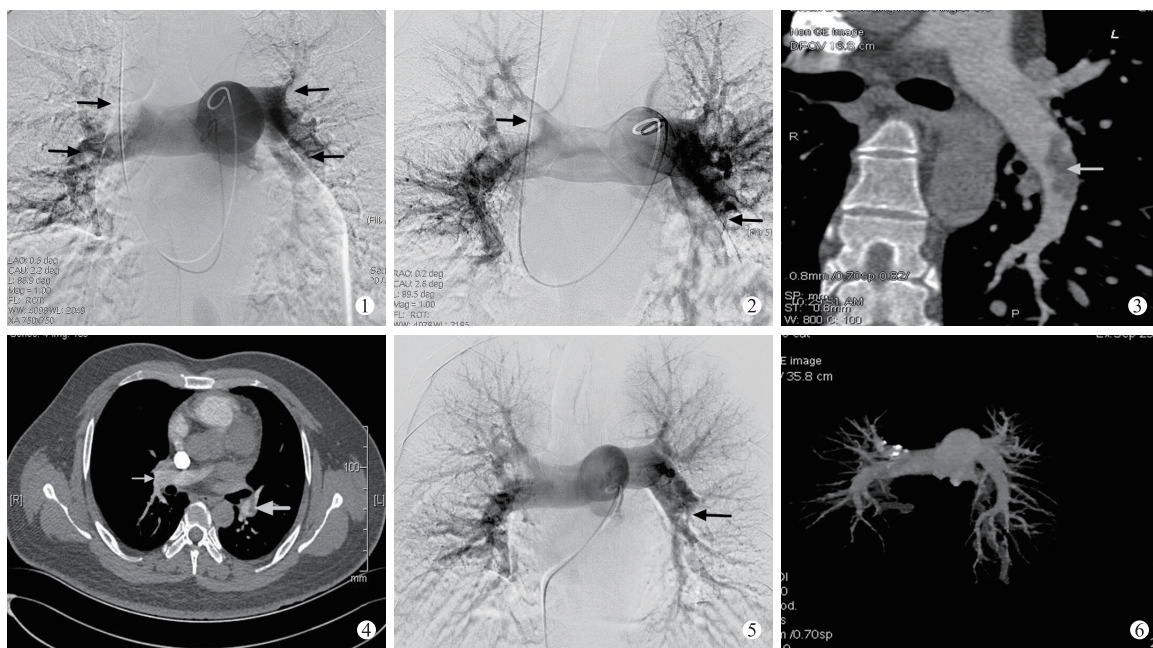
通信作者: 夏凤飞 E-mail: xff510@163.com

66 mmHg, PCO₂ 28 mmHg, pH 7.47, HCO₃⁻ 计算值 29 mmol/L, SaO₂ 90. BNP 101 pg/mL。心电图示窦性心律, S₁ Q₃ T₃, V1~V4 T 波倒置。心脏超声提示右室增大, 肺动脉平均压 55 mmHg。下肢静脉彩超提示左侧腘静脉内可见低回声填充, 呈漂浮状, 周边可见少量血流信号。入院诊断: 急性大面积肺栓塞(高危)、低氧血症、左下肢深静脉血栓形成、血小板减少症。立即给予低分子肝素钙 4 100 U/皮下注射, 每 12 小时 1 次, 抗凝及对症处理。急诊行下腔静脉滤器置入、肺动脉造影及导管接触性溶栓术。

治疗经过: 常规备皮, 局麻后采用改良 Seldinger 技术穿刺右侧颈内静脉, 置入 6 F 血管鞘。应用 5 F 猪尾巴造影导管造影见肺动脉主干血流通畅, 左右肺动脉及其分支内大量充盈缺损影, 分支末梢显影较差, 局部管径变细, 血流灌注明显降低(图 1 ①)。立即更换腔静脉滤器输送系统, 顺利置入下腔静脉滤器(Aegisy™, XJLX3260, 深圳先健公司)。后再次更换猪尾巴造影导管, 导管末端保留于肺动脉主干处, 经导管脉冲式快速推注尿激酶 50 万 U, 肝素水冲导管及鞘后固定, 每日经留置导管脉冲式推注尿激酶 20 万 U/次, 经左侧足背静脉留置针泵入尿激酶 10 万 U/次, 均为每 8 小时 1 次, 尿激酶总量 90 万 U/d。

术后第 1 天患者诉胸闷憋喘症状明显缓解。复查血常规: 血小板 34×10⁹/L, 白细胞、中性粒细胞占比无异常。凝血指标: D-二聚体 22.13 mg/L、活化部分凝血酶原时间 54 s。术后第 3 天患者诉胸闷憋喘症状消失, 下床活动后无不适。复查血常规: 血小板 31×10⁹/L, 白细胞、中性粒细胞占比无异常。凝血指标: D-二聚体 18.21 mg/L、活化部分凝血酶原

时间 47 s。患者血小板进行性下降, 考虑存在出血风险, 遂停用尿激酶并拔除留置导管, 拔管前肺动脉造影见: 肺动脉干、左右肺动脉显影可, 分支末梢显影、血流灌注较前明显改善, 右肺上叶与左肺下叶肺动脉分支内仍可见少量充盈缺损影(图 1 ②)。追问患者病史: 既往无血栓病史、近期无口服药物史、入院前无肝素类药物使用, 行如下相关检查: 抗磷脂抗体 146.1 U/mL (阳性值>24.0 U/mL)、β₂ 糖蛋白-I-抗体 119.6 U/mL (阳性值>24.0 U/mL), 抗核抗体谱、ANCA、风湿三项、免疫球蛋白、补体 C3C4、肿瘤标志物全套、免疫常规无异常。根据检查结果补充临床诊断: 原发性抗磷脂综合征。后给予甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg/d 静脉滴注, 逐渐减量至口服醋酸泼尼松 40 mg/d。口服华法林桥接治疗 4 d 后停用低分子肝素钙, 根据凝血酶原时间国际正常化比值(INR)调整华法林剂量, 维持 INR 在 2.0~3.0。术后第 7 天复查血常规: 血小板 114×10⁹/L, 白细胞 19.74×10⁹/L、中性粒细胞占比 0.778。凝血指标: D-二聚体 1.17 μg/L、INR 2.2。下肢静脉彩超示双下肢静脉血流通畅, 未见异常。肺动脉 CTA: 肺动脉干及左右肺动脉内无异常, 左肺下叶动脉内见低密度影填充(图 1 ③④)。术后第 9 天行下腔静脉滤器取出术, 术中行肺动脉造影见肺动脉干及左右肺动脉血流通畅, 左肺下叶一肺动脉支内见少许充盈缺损。余各分支显影良好(图 1 ⑤)。与术前肺动脉 CTA 相符。术后第 10d 患者出院, 无不适症状及阳性体征, 复查血小板 134×10⁹/L, INR 2.5、D-二聚体 0.92 mg/L。嘱终身口服华法林抗凝治疗, 醋酸泼尼松逐渐缓慢减量至停药。出院 4 周, 复查肺动脉 CTA 未见异常, 左肺下叶肺栓塞消失(图 1 ⑥)。出院 14 周, 复查血小



① 肺动脉造影见肺动脉主干血流通畅, 左右肺动脉及其分支内大量充盈缺损影(箭头), 分支末梢显影较差, 局部管径变细, 血流灌注明显降低; ② 术后第 3 天造影见肺动脉干、左右肺动脉显影可, 分支末梢显影、血流灌注较前明显改善, 右肺上叶与左肺下叶肺动脉分支内仍见少量充盈缺损影(箭头); ③④ 肺动脉 CTA 肺动脉干及左右肺动脉内无异常, 左肺下叶动脉内见低密度影填充(粗箭头), 右肺上叶动脉栓塞消失(细箭头); ⑤ 术后第 9 天肺动脉造影见肺动脉干及左右肺动脉血流通畅, 左肺下叶一肺动脉支内见少许充盈缺损(箭头)。余各分支显影良好; ⑥ 复查肺动脉 CTA 未见异常, 左肺下叶肺栓塞消失

图 1 患者诊治过程

板 $121 \times 10^9/L$, INR 2.1、D-二聚体 0.47 mg/L , 抗心磷脂抗体 16.7 U/mL 、 β_2 糖蛋白 -I- 抗体 39.6 U/mL (图 2)。患者无出血、血栓复发, 日常工作生活中无不适。

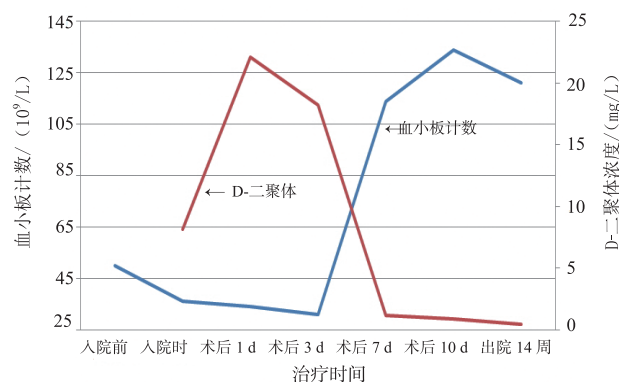


图 2 血小板计数、D-二聚体浓度治疗期间变化

讨论

原发性 APS 病因尚未明确, 可能与感染、遗传等因素有关, 多见于年轻人, 男女发病比率 1 : 9^[1]。血栓形成是 APS 患者的主要临床表现, 研究显示, APS 患者中总的血栓事件发生率为 87.9%, 静脉血栓发生率为 52.3%, 肺栓塞发生率 9%^[2]。另有报道, 男性 APS 患者以静脉血栓最为常见, 血栓事件的发生率及严重程度均高于女性^[3]。因此, 对于发生肺栓塞的青少年患者, 临床医师在查找病因时既要注重常见病, 也应注意有无其他罕见的并存因素, 以免漏诊或误治而导致严重并发症的发生。本例患者青年男性, 发病前 3 d 有长距离驾车史, 既往无血栓病史、血小板减少史、药物服用史, 入院前无肝素类药物应用, 排除特发免疫性血小板减少症 (ITP) 及肝素诱导的血小板减少症 (HIT)。结合肺栓塞、下肢静脉血栓、血小板减少、抗心磷脂抗体与 β_2 糖蛋白 -I- 抗体阳性, 符合原发性 APS。后经激素治疗有效, 复查抗心磷脂抗体与 β_2 糖蛋白 -I- 抗体结果阳性, 证实诊断成立。

APS 伴有血小板减少发生率为 20%~50%, 可能与自身抗体导致血管内皮损伤而引起血小板消耗增多有关^[1]。李茹等^[2]研究认为血小板减少可能是静脉血栓形成的保护性因素。目前尚无针对 APS 伴血小板减少的详实治疗策略, 治疗方法大都效仿于原发免疫性血小板减少症, 且文献报道多为个案。对于 APS 伴血栓形成、血小板减少患者, 抗凝治疗过程中是否增加出血风险, 尚缺乏相关的临床研究。文献报

道对血小板 $< 100 \times 10^9/L$ 的 APS 并血栓形成患者要谨慎抗凝治疗, 血小板 $< 5 \times 10^9/L$ 禁止抗凝。当血小板 $< 50 \times 10^9/L$ 时, 需应用糖皮质激素药物, 促进血小板回升^[4]。对于此类患者, 有关溶栓药物应用的相关文献报道不多, 溶栓治疗仍存争议。Camara-Lemarroy 等^[5]报道经系统溶栓成功治疗 1 例 APS 伴急性缺血性脑卒中、严重血小板减少患者。刘金等^[6]报道经颈静脉置管溶栓联合全身抗凝治疗 APS 合并下肢深静脉血栓形成疗效明显, 并且安全、省时, 而单纯抗凝治疗疗效有限。本例患者急性发病, 入院后急诊行腔静脉滤器置入, 避免肺栓塞进一步加重。后于肺动脉内留置导管行接触溶栓, 及时清除血栓、开通阻塞血管, 保障血流灌注。经左侧足背静脉泵入尿激酶治疗腘静脉内血栓。溶栓抗凝期间未发生出血事件, 因术后第 3 天血小板较低而停止溶栓, 但拔管前的肺动脉复查造影结果及症状改善情况, 令人满意。

总之, APS 伴血栓形成、血小板减少患者, 需权衡风险获益, 制订合理的抗凝和(或)溶栓治疗方案, 积极治疗, 提高救治率, 避免灾难性 APS 的发生。此外, 长期抗凝治疗仍然是降低 APS 血栓事件的主要手段, 部分患者需要考虑终生抗凝治疗。

[参考文献]

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 抗磷脂综合征诊断和治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15: 407-410.
- [2] 李茹, 周云杉, 贾园, 等. 抗磷脂综合征患者血栓事件的危险因素分析[J]. 北京大学学报·医学版, 2012, 44: 788-791.
- [3] 李春, 徐悦萌, 李妍, 等. 男性抗磷脂综合征临床及实验室特点的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20: 229-234.
- [4] Artim-Esen B, Diz-Kucukkaya R, Inanc M, et al. The significance and management of thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome[J]. Curr Rheumatol Rep, 2015, 17: 14.
- [5] Camara-Lemarroy CR, Infante-Valenzuela A, Andrade-Vazquez CJ, et al. Successful intravenous thrombolysis in a patient with antiphospholipid syndrome, acute ischemic stroke and severe thrombocytopenia[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2016, 27: 354-356.
- [6] 刘金, 魏宁, 徐浩, 等. 抗磷脂综合征合并下肢深静脉血栓的综合介入治疗[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 874-877.

(收稿日期: 2019-04-03)

(本文编辑: 俞瑞纲)