

冠状动脉瘤样扩张伴狭窄闭塞、抗磷脂抗体综合征、肾病综合征、多囊肾一例

王宇鑫¹, 郭潇潇², 杨德彦², 赵久良³, 蒋颖³, 胡蓉蓉⁴, 沈东超⁵,
毛玥莹⁶, 王琳⁷, 严晓伟²

中国医学科学院北京协和医院 ¹呼吸与危重症医学科 ²心内科 ³风湿免疫科

⁴肾内科 ⁵神经科 ⁶血液内科 ⁷儿科, 北京 100730

通信作者: 郭潇潇, E-mail: xiaoxiaoguopumch@163.com

【摘要】患者青年男性, 早发心肌梗死, 合并多囊肾, 存在肾病综合征及抗磷脂抗体综合征, 冠状动脉造影示多支冠状动脉瘤样扩张伴狭窄闭塞, 植入支架后出现支架内反复再狭窄。抗磷脂抗体综合征为反复冠状动脉血栓形成的危险因素, 且可累及肾脏并导致肾病综合征, 而遗传性多囊肾可有肾病综合征临床表现且可因基因异常合并动脉瘤样病变。遗传因素、免疫因素、代谢因素等均参与其中, 经多学科讨论并结合随诊结果, 考虑患者为结缔组织病继发抗磷脂抗体综合征、肾病综合征和冠状动脉病变, 针对原发病治疗后患者症状及指标均好转。本例患者的诊治拓宽了临床医师对年轻患者冠状动脉疾病背后病因的认识, 也体现了多学科诊疗临床思维的重要性。

【关键词】心肌梗死; 冠状动脉瘤; 多囊肾; 肾病综合征; 抗磷脂抗体综合征

【中图分类号】R593; R692; R543.3+2 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-9081(2022)06-1069-05

DOI: 10.12290/xhyxzz.2021-0678

Coronary Aneurysm-like Dilation with Stenosis, Anti-phospholipid Antibody Syndrome, Nephrotic Syndrome, and Polycystic Kidney: A Case Report

WANG Yuxin¹, GUO Xiaoxiao², YANG Deyan², ZHAO Jiuliang³, JIANG Ying³, HU Rongrong⁴,
SHEN Dongchao⁵, MAO Yueying⁶, WANG Lin⁷, YAN Xiaowei²

¹Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, ²Department of Cardiology,

³Department of Rheumatology and Clinical Immunology, ⁴Department of Nephrology, ⁵Department of Neurology,

⁶Department of Hematopathology, ⁷Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital,
Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: GUO Xiaoxiao, E-mail: xiaoxiaoguopumch@163.com

【Abstract】Here we report a case that a young man had early onset myocardial infarction. Coronary angiography showed coronary aneurysm-like dilation and thromboembolism. After stents were implanted, his condition was complicated with repeated stent restenosis. Polycystic kidney, nephrotic syndrome and antiphospholipid antibody syndrome were also present. Antiphospholipid antibody syndrome, a risk factor for recurrent

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费 (2022-PUMCH-A-182)

引用本文: 王宇鑫, 郭潇潇, 杨德彦, 等. 冠状动脉瘤样扩张伴狭窄闭塞、抗磷脂抗体综合征、肾病综合征、多囊肾一例 [J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (6): 1069-1073. doi: 10.12290/xhyxzz.2021-0678.

coronary thrombosis, can lead to nephrotic syndrome. Polycystic kidney can be characterized by nephrotic syndrome and may be combined with aneurysmal lesions due to genetic abnormalities. According to the multidisciplinary discussion and follow-up results, the patient was diagnosed as connective tissue diseases and secondary anti-phospholipid antibody syndrome, nephrotic syndrome, and coronary artery lesions. The patient's symptoms improved after treatment for the original disease. The management of this patient broadened our understanding of the etiology of coronary artery disease in young patients and demonstrated the importance of multidisciplinary clinical thinking.

【Key words】 myocardial infarction; coronary aneurysm; polycystic kidney; nephrotic syndrome; anti-phospholipid syndrome

Funding: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-A-182)

Med J PUMCH, 2022, 13(6):1069–1073

患者男性，27岁，因“间断胸痛2年”于2021年6月28日收住北京协和医院心内科。

2019年9月8日，患者休息时突发胸骨后压榨性疼痛，向后背部放射，持续4~5 h不缓解，伴呼吸困难和濒死感。当地医院查心电图示T波异常；心肌酶不详；超声心动图示左心室扩大，收缩功能减低，左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)为49%，左心室下壁、后壁室壁运动减低。急诊冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)示冠状动脉左主干(left main coronary artery, LM)远段瘤样扩张，左前降支(left anterior descending artery, LAD)近-中段瘤样扩张，左回旋支(left circumflex artery, LCX)近段100%闭塞，右冠状动脉(right coronary artery, RCA)全程示瘤样扩张，远段90%狭窄，可见血栓影，后降支(posterior descending artery, PDA)近段血栓影，左心室后支(posterior branches of left ventricular, PL)近段可见血栓影，近段以远闭塞。于LCX行经皮冠状动脉腔内球囊血管成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)，PL开通未成功。术后予阿司匹林100 mg(每天1次)、替格瑞洛90 mg(每天2次)、酒石酸美托洛尔缓释片47.5 mg(每天1次)、瑞舒伐他汀20 mg(每晚1次)、坎地沙坦8 mg(每天1次)治疗。2019年10月15日，为进一步处理病变血管再次行CAG检查，可见LCX近段再次100%闭塞，于LCX内植入3枚支架，出院后规律进行冠心病二级预防，胸痛未再复发。

2020年11月10日，复查CAG示LCX支架内75%狭窄(图1)，再次行PTCA，术后予阿司匹林100 mg(每天1次)、替格瑞洛90 mg(每天2次)、酒石酸美托洛尔缓释片47.5 mg(每天1次)、瑞舒伐他汀20 mg(每晚1次)、依洛尤单抗140 mg(皮

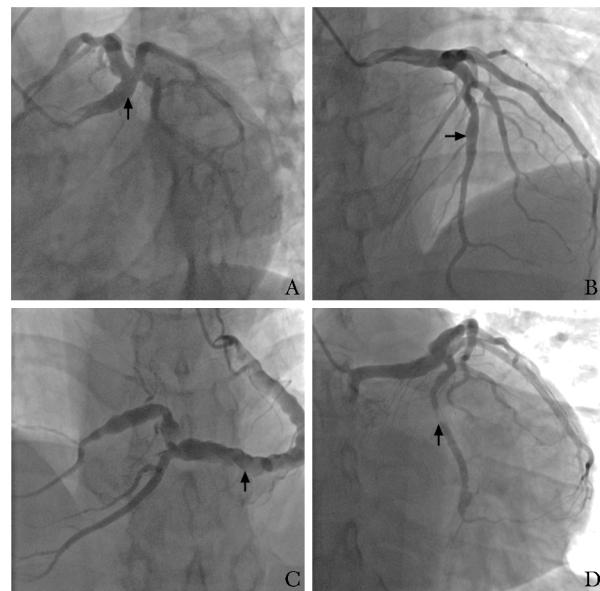


图1 患者冠状动脉造影图像(2020-11-10)

- A. 左主干远段瘤样扩张(箭头); B. 前降支近-中段瘤样扩张(箭头); C. 右冠状动脉全程瘤样扩张;
- D. 回旋支支架内再狭窄(箭头)

下注射，每2周1次)、沙库巴曲缬沙坦50 mg(每天2次)。用药期间查红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)为101 mm/h，患者规律服用上述药物，胸痛未再复发。

2021年6月23日，患者情绪激动后再次出现心前区疼痛，无放射，不伴大汗、恶心、黑矇，持续1~2 h缓解，遂就诊于我院急诊科。查心电图示窦性心律，Ⅱ、Ⅲ、aVF、V7、V8、V9导联可见病理性Q波，ST-T段无异常，未见动态改变；2次查心肌酶谱均正常。予患者静脉输注硝酸异山梨酯后胸痛缓解，为行进一步诊治收入我院心内科病房。

患者一般情况良好，否认曾有光过敏、皮疹、脱

发、口干、眼干、关节肿痛、雷诺现象等异常。既往史：双侧多囊肾 5 年，高血压 3 年，最高血压 180/100 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)，慢性肾功能不全 2 年、高脂血症 2 年，规律降脂治疗，低密度脂蛋白胆固醇控制在 0.3~1.3 mmol/L。过敏史：磺胺、酒精过敏。个人史：否认川崎病等幼年时期出疹、发热类疾病病史；吸烟 5 年，每天 10~20 支；不饮酒。家族史：父亲 43 岁诊断为多囊肾，余亲属均否认多囊肾；否认早发心脑血管疾病家族史。

入院查体：体温 36.2°C，脉搏 84 次/min，血压 135/85 mm Hg，体质质量指数 (body mass index, BMI) 30.2 kg/m²。右眼外斜视伴眼睑略下垂，睑结膜苍白；心尖位于第 5 肋间左锁骨中线外 0.5 cm，各瓣膜区未闻及异常心音或杂音，肺部、腹部查体未见异常，四肢无水肿。

患者青年男性，早发心肌梗死，CAG 示多支冠状动脉瘤样扩张伴狭窄、闭塞改变，冠状动脉内多发血栓，介入治疗后反复冠状动脉再狭窄。对于年轻患者的冠状动脉疾病，应从冠状动脉病、冠状动脉炎和易栓症导致的冠状动脉血栓栓塞等方面鉴别潜在原因。冠状动脉病较常见的原因为动脉粥样硬化和肌纤维发育不良；冠状动脉炎常见于自身免疫病或血管炎。该患者虽有动脉粥样硬化性心血管疾病的危险因素（如吸烟、高血压、血脂异常），但程度均不严重，且无早发心脑血管病家族史，不能解释其如此年轻即出现广泛的冠状动脉扩张、狭窄闭塞和血栓栓塞。对上述危险因素规范控制后，仍出现介入后冠状动脉再狭窄，结合患者炎症指标明显升高，需筛查有无冠状动脉炎的可能。患者既往合并有多囊肾，已引起肾功能不全，亦需充分评估其肾脏病变情况。

入室完善相关检查：(1) 血常规：白细胞 4.86×10⁹/L，中性粒细胞 3.22×10⁹/L，血小板 156×10⁹/L，血红蛋白 76 g/L；生化：白蛋白 27 g/L，肌酐 225 μmol/L，尿素 10.47 mmol/L，低密度脂蛋白胆固醇 2.01 mmol/L，同型半胱氨酸 15.8 μmol/L；凝血功能：D-二聚体 0.83 mg/L FEU。(2) 尿常规及沉渣：尿蛋白 ≥ 3.0 g/L，尿潜血 (+)，尿红细胞 15.4 cells/μL，异形红细胞 90%。(3) 心血管：心电图示窦性心律，Ⅱ、Ⅲ、aVF、V7、V8、V9 导联可见病理性 Q 波；超敏肌钙蛋白 I 0.038 μg/L (↑)，N 末端前体脑利钠肽 3131 ng/L (↑)；超声心动图示左心增大，左心室舒张末期内径 79 mm，左心室收缩功能减低，LVEF 为 35%，左心室下后壁变薄、无运动；血管超声示右颈动脉、右锁骨下

动脉斑块形成；主动脉 CTA 未见异常，扫描范围未见占位性病变。(4) 炎症免疫方面：ESR 108 mm/h，超敏 C 反应蛋白 2.63 mg/L，白细胞介素 (interleukin, IL)-6 6.2 ng/L (↑)，IL-8 57 ng/L，IL-10 5.0 ng/L；IgG 3.37 g/L (↓)，IgA 0.78 g/L，IgM 0.56 g/L；补体 C3 1.094 g/L，C4 0.137 g/L；抗核抗体 (-)，抗中性粒细胞胞浆抗体 (-)，狼疮抗凝物 1.77 (↑)，抗磷脂抗体 β2 糖蛋白 (glyco-protein, GP) 1-IgG 1305 AU/mL (+)，β2 GP1-IgA 67.7 AU/mL (+)，β2 GP1-IgM 89.5 AU/mL (+)，抗心磷脂抗体 (anti-cardiolipin antibody, ACA)-IgG 283 GPLU/mL (+)，ACA-IgA 30.5 APLU/mL (+)，ACA-IgM (-)；直接抗球蛋白试验 (+)；(5) 肾脏：24 h 尿蛋白定量 13.30 g；抗磷脂酶 A2 受体抗体 (-)，腹部超声示多囊肾。(6) 血液系统：网织红细胞占比 2.91%，网织红细胞计数 72.70×10⁹/L (RPI=0.7%)；铁四项、叶酸、维生素 B12 无异常；促红细胞生成素 22.49 IU/L；易栓症筛查 (-)；尿含铁血黄素试验、酸溶血+糖水试验、血浆游离血红蛋白均 (-)。(7) 眼耳鼻喉：眼底无明确血管炎证据，双耳中度感应神经性听力下降。(8) 神经系统：经颅多普勒超声检查示左右大脑中动脉、左侧大脑前动脉血流增快。

对易栓症进行筛查，发现患者狼疮抗凝物、抗 β2GP1 和抗心磷脂抗体均呈阳性。该患者发生血管内血栓形成事件，且上述三种抗体均为阳性，滴度较高，根据 2006 年修订的抗磷脂抗体综合征 (antiphospholipid antibody syndrome, APS) Sapporo 标准^[1]，考虑 APS 诊断明确。同时，患者存在蛋白尿和明显的低白蛋白血症，肾病综合征诊断明确。但冠状动脉瘤样扩张及肾病综合征均非原发性 APS 的常见表现，尽管目前患者结缔组织病 [如系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)] 或系统性血管炎等相关自身抗体均为阴性，且无浅表血管病变的证据及活检机会，但仍应警惕潜在的系统性结缔组织病继发 APS 和肾病综合征的可能。其他病因如病毒感染和恶性肿瘤等也可能继发 APS 和肾病综合征，但目前均无相关证据。

经风湿免疫科会诊及内科大查房，考虑患者为结缔组织病继发 APS 的可能性大，予口服泼尼松 30 mg (每天 1 次)、羟氯喹 0.2 g (每天 2 次)、环磷酰胺 100 mg (隔日 1 次) 治疗；关于冠状动脉疾病的治疗，继续口服阿司匹林 0.1 g (每天 1 次)、氯吡格雷 75 mg (每天 1 次) 及华法林抗栓治疗，琥珀酸美托

洛尔缓释片 47.5 mg (每天 1 次)、依姆多 60 mg (每天 1 次)、尼可地尔 5 mg (每天 3 次)、瑞舒伐他汀 20 mg (每晚 1 次)、依折麦布 10 mg (每天 1 次)、皮下注射依洛尤单抗 140 mg (每 2 周 1 次)；关于心力衰竭的治疗，予口服沙库巴曲缬沙坦 100 mg (每天 2 次)、达格列净 10 mg (每天 1 次)、螺内酯 20 mg (每天 1 次)；并予慢性肾脏病非透析一体化管理。3 个月后泼尼松开始规律减量，每 2 周减 5 mg，环磷酰胺累积剂量 4.5 g，监测患者 ESR 降至 21 mm/h，C 反应蛋白降至 0.2 g/L，ACA-IgG 滴度降至 13.4 GPLU/mL，24 h 尿蛋白定量降至 12 g，白蛋白回升至 38 g/L，血肌酐降至 150 μmol/L，血红蛋白恢复正常。

患者青年男性，慢性病程，以急性冠状动脉综合征起病，检查发现冠状动脉广泛瘤样扩张伴狭窄闭塞、血栓栓塞，介入治疗后反复管腔再狭窄；进一步检查发现合并 APS、肾病综合征和多囊肾，且炎症指标明显升高。患者病程中极为突出的冠状动脉病变不能用单纯的动脉粥样硬化解释，是否合并 APS 或多囊肾，对此笔者进行了相关文献复习。

有研究认为冠状动脉瘤的发生可能与抗磷脂抗体作用于内皮细胞、单核巨噬细胞进而影响血管舒缩物质的释放^[2]，或与抗磷脂抗体通过影响基质金属蛋白酶 9 的活性进而影响血管壁弹性纤维的降解等有关^[3]。临幊上 APS 合并动脉瘤的报道十分罕见，de Carvalho 等^[4]检索了 1966—2020 年发表的关于原发性 APS 合并动脉瘤的研究，仅 14 例患者在 APS 的基础上合并动脉瘤，而冠状动脉瘤仅 2 例。

APS 合并肾病综合征方面，尽管 APS 可通过肾动脉血栓形成、狭窄或阻塞，肾静脉血栓形成，肾内血管病变（包括肾脏微血管病变、肾小球病变、肾皮质缺血等）导致蛋白尿，但一般少见肾病综合征范围的蛋白尿^[5-6]。1999 年，Nochy 等^[7]报道了 16 例肾脏受累表现的原发性 APS 患者，其中仅 1 例患者 24 h 尿蛋白定量达到 7 g（病理类型不详）。因此，本例患者出现 APS 合并冠状动脉瘤样扩张和肾病综合征，临幊非常少见。

从多囊肾角度出发，此病部分患者携带动脉平滑肌细胞 PKD1、PKD2 基因突变，突变可导致动脉中膜的局灶缺损，使动脉瘤形成^[8]。Neves 等^[9]的一项系统综述纳入了 17 篇（23 例）关于多囊肾研究的文献，仅 23 例患者合并冠状动脉疾病，其中 16 例患者患有冠状动脉瘤。在多囊肾的基础上，尽管合并其他原发性肾小球病变并不罕见，但需进行病理诊断。

Visciano 等^[10]分析 1972—2012 年多囊肾合并肾病综合征患者的病例资料，其中 29 例具有肾脏病理诊断，病理诊断包括局灶性节段性肾小球硬化、微小病变、膜性肾病等多种原发性肾小球疾病。但多囊肾并不能解释本例患者炎症指标的明显升高，且患者冠状动脉病变情况不稳定，短期内不能停用抗栓治疗，因此暂无肾穿刺活检的机会。

由此可见，APS 或多囊肾的基础疾病难以同时解释该患者的冠状动脉瘤样扩张及肾病综合征。患者病程中存在明显的炎症指标升高，考虑患者可能存在血管炎或其他结缔组织病如 SLE 可能。尽管根据 2019 年欧洲风湿病防治联盟及美国风湿病学会联合发表的 SLE 分类标准^[11]，该患者抗核抗体谱阴性，不符合 SLE 分类标准，但继发 APS、肾病综合征和直接抗球蛋白试验（+）在 SLE 患者中并不少见，SLE 患者合并冠状动脉病变也偶有报道，因此仍需警惕青年男性患者的不典型狼疮表现。此外，对于一些自身抗体阴性的患者，也应高度警惕系统性血管炎的可能，本例患者的冠状动脉表现、继发 APS 和肾病综合征在系统性血管炎中也可见到。该患者经泼尼松、环磷酰胺治疗后，随诊期间炎症指标进一步减低，白蛋白明显回升，抗磷脂抗体滴度显著下降，血红蛋白恢复正常，肌酐有所改善，冠状动脉病变相对稳定，更支持其为结缔组织病继发 APS、肾病综合征以及冠状动脉病变，同时合并遗传性多囊肾的诊断。患者临床情况复杂，不能采用一元论完全解释，但结缔组织病可解释其大部分临床表现。

后续笔者将对该患者进行长期随访，观察其在激素、免疫抑制剂、抗栓治疗情况下全身器官的变化，尤以炎症指标、心功能、尿蛋白、肾功能为主要观测指标。此例患者的诊疗过程提醒临幊医师面对复杂的临幊情况时，应深入思考，总结临幊综合征以及突出的病变特点，建立多个临幊表现之间的潜在联系，寻找疾病背后可能的原发病因，在治疗上既有对症支持，又兼顾原发病的治疗，最大程度改善患者预后。此外，长期随访、做好疾病管理对这类复杂患者也尤为重要。

综上，早发心肌梗死及冠状动脉介入治疗后血管反复狭窄往往提示非传统意义上的冠心病危险因素存在，如血管炎或易栓症等。对于此类患者，临幊医生需充分筛查可能存在的病因并针对病因进行治疗，以期患者获得更好的预后。此外，当患者同时存在多个临幊综合征表现时，应充分评估各综合征之间的相互

联系，将有助于对原发病的诊断。

作者贡献：王宇鑫、郭潇潇负责撰写论文；王宇鑫、杨德彦负责收集资料；郭潇潇、杨德彦、赵久良、蒋颖、胡蓉蓉、沈东超、毛玥莹、王琳参与疾病诊治；郭潇潇、严晓伟指导论文修订。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) [J]. J Thromb Haemost, 2006, 4: 295-306.
- [2] Meroni PL, Raschi E, Testoni C, et al. Antiphospholipid antibodies and the endothelium [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2001, 27: 587-602.
- [3] Pyo R, Lee JK, Shipley JM, et al. Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms [J]. J Clin Invest, 2000, 105: 1641-1649.
- [4] de Carvalho JF, Shoenfeld Y. Aneurysms in primary antiphospholipid syndrome: a case-based review [J]. Clin Rheumatol, 2021, 40: 3001-3006.
- [5] Gracia-Tello B, Isenberg D. Kidney disease in primary anti-phospholipid antibody syndrome [J]. Rheumatology, 2017, 56: 1069-1080.
- [6] Bienaimé F, Legendre C, Terzi F, et al. Antiphospholipid syndrome and kidney disease [J]. Kidney Int, 2017, 91: 34-44.
- [7] Nochy D, Daugas E, Droz D, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome [J]. J Am Soc Nephrol, 1999, 10: 507-518.
- [8] Ohara K, Kimura T, Karasawa T, et al. A large coronary aneurysm and its probable precursor lesions in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease: an implication for the process of aneurysmogenesis [J]. Pathol Int, 2012, 62: 758-762.
- [9] Neves JB, Rodrigues FB, Lopes JA. Autosomal dominant polycystic kidney disease and coronary artery dissection or aneurysm: a systematic review [J]. Ren Fail, 2016, 38: 493-502.
- [10] Visciano B, Di Pietro RA, Rossano R, et al. Nephrotic syndrome and autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. Clin Kidney J, 2012, 5: 508-511.
- [11] Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus [J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71: 1400-1412.

(收稿：2021-10-03 录用：2021-11-26 在线：2022-07-29)

(本文编辑：李玉乐)