



关节肿痛，活动后气短、咯血

王 孜¹, 赵冰彬², 赵久良³, 陈 华³, 马国涛⁴, 刘剑州⁴, 陈文倩⁵, 邵 池⁶,
赖晋智⁷, 程 卫⁸, 苗 齐⁴, 曾小峰³, 张奉春³, 刘金晶³

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 ¹血液内科 ³风湿免疫科 ⁴心外科 ⁶呼吸与危重症医学科
⁷心内科 ⁸重症医学科, 北京 100730

²中国医学科学院 北京协和医学院临床医学院, 北京 100005

⁵国家心血管病中心 中国医学科学院 北京协和医学院 阜外医院心力衰竭中心, 北京 100037

通信作者: 刘金晶 电话: 010-69155004, E-mail: wingsforjane@163.com

【摘要】 心腔内血栓形成是系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 继发抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 的罕见并发症, 治疗难度极大。本文报道 1 例 SLE 合并心内血栓、肺栓塞病例, 病情复杂, 猝死风险高, 血栓和出血状态下的抗凝选择、感染状态下的原发病评估和治疗均较为棘手。经过多学科诊疗, 在内科积极治疗的基础上, 创造手术条件并选择恰当时机完成手术治疗, 病情得到有效控制。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 抗磷脂综合征; 心内血栓; 肺栓塞

【中图分类号】 R593.24

【文献标志码】 A

【文章编号】 1674-9081(2020)03-0347-07



DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20190181

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

Arthritis, Dyspnea and Hemoptysis on Exertion

WANG Zi¹, ZHAO Bing-bin², ZHAO Jiu-liang³, CHEN Hua³, MA Guo-tao⁴, LIU Jian-zhou⁴,
CHEN Wen-qian⁵, SHAO Chi⁶, LAI Jin-zhi⁷, CHENG Wei⁸, MIAO Qi⁴, ZENG Xiao-feng³,
ZHANG Feng-chun³, LIU Jin-jing³

¹Department of Hematology, ³Department of Rheumatology and Clinical Immunology, ⁴Department of Cardiac Surgery,

⁶Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, ⁷Department of Cardiology,

⁸Department of Critical Care Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

²Clinical Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100005, China

⁵Department of Heart Failure, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, National Center for Cardiovascular Diseases, Beijing 100037, China

Corresponding author: LIU Jin-jing Tel: 86-10-69155004, E-mail: wingsforjane@163.com

【Abstract】 Intracardiac thrombus is a rare complication of Antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus (SLE). Its treatment is extremely tough and requires a multidisciplinary approach. We reported a case of SLE with intracardiac thrombus and pulmonary embolism. The patient was complicated with hemoptysis and kidney injury, and had a high risk of sudden death from incidental thrombus shedding off. In the state of thrombosis and hemorrhage, the management of anticoagulation and the evaluation and treatment of the primary disease complicated with infection are challenging. The multidisciplinary collaboration helped

us to create a more favorable surgical condition while controlling SLE aggressively. After surgical treatment at the proper time, the outcome of the patient was satisfying.

[Key words] systemic lupus erythematosus; antiphospholipid syndrome; intracardiac thrombus; pulmonary embolism

Med J PUMCH, 2020,11(3):347-353

1 病历简介

患者女性, 30岁, 主诉“关节痛8年余, 间断胸痛、憋气2年余, 咯血2周”, 于2018年1月11日收住北京协和医院风湿免疫科。

1.1 现病史

患者2009年出现多关节肿痛, 伴口腔溃疡、光过敏, 我院抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)检测为高滴度阳性, 抗双链DNA(double-stranded DNA, dsDNA)抗体、抗Sm抗体、抗 β 2糖蛋白I(β 2 glycoprotein I, β 2GPI)抗体、狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LA)阳性。诊断为系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE), 予泼尼松、甲氨蝶呤、羟氯喹治疗, 关节疼痛减轻。2013年起监测抗dsDNA抗体持续大于800 U/ml, 血清补体C3持续偏低, 逐渐出现尿蛋白(24 h尿蛋白0.83 g, 无低白蛋白血症)。2014年1月起加用他克莫司1 mg \times 3次/d, 关节肿痛等症状好转, 但狼疮活动性指标改善不明显。2015年4月患者出现胸痛, 伴活动后憋气, 外院行心脏超声估测肺动脉收缩压60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 提示肺动脉高压、二尖瓣中度反流、Libman-sacks心内膜炎, 予糖皮质激素静脉输液共10 d(具体用量不详), 序贯甲泼尼龙8 mg \times 1次/d, 加用利尿、强心治疗, 症状好转。2017年患者妊娠3个月时再次出现胸痛、活动后憋气, 予利尿、强心治疗, 维持甲泼尼龙8 mg \times 1次/d, 他克莫司1 mg \times 3次/d。2017年8月行心脏超声估测肺动脉收缩压102 mmHg, 加用他达拉非10 mg \times 3次/d。同期(即孕34⁺3周)行剖宫产娩一男婴, 过程顺利, 患者术后加用波生坦62.5 mg \times 2次/d, 活动耐量正常。产后甲泼尼龙加量至20 mg \times 1次/d, 每月减量2 mg至12 mg \times 1次/d维持。2017年9月于我院行右心漂浮导管检查: 反复尝试肺动脉楔压嵌顿失败, 肺动脉压61/27(41) mmHg, 中心静脉压5 mmHg, 心输出量4.1 L/min, 心脏指数2.53 L/(min \cdot m²), 系统血管阻力1463 DS/cm⁵, 肺血管阻力605 DS/cm⁵。2017年11月29日于首都医科大学附属北京安贞医院复查心脏超声: 左心房、右心室增大, 二尖瓣瓣叶及

瓣环钙化并中度狭窄、中度关闭不全, 三尖瓣中度关闭不全, 估测肺动脉收缩压47 mmHg, 上腔静脉及右心房血栓, 左心室射血分数70%, 加用华法林抗凝。患者服用华法林期间监测国际标准化比值(international normalized ratio, INR)持续<2, 未调整剂量。同期他克莫司加量至2 mg \times 2次/d, 静脉加用环磷酰胺0.4 g \times 1次/周(累积1.6 g)。

2017年12月29日患者突发右侧胸痛、活动后憋气, 伴咯血、寒战、高热, 外院查血红蛋白99 g/L、肌酐129 μ mol/L, 予莫西沙星、阿奇霉素抗感染治疗, 体温恢复正常。但血红蛋白持续下降至75 g/L, INR 4.62, 立即停用华法林, 转至我院, 查血红蛋白72 g/L, 肌酐229 μ mol/L; 胸部CT提示右肺下叶实变(图1)。为进一步治疗收住风湿免疫科。



图1 2018年1月10日肺部CT可见右肺下叶实变

1.2 既往史

2017年8月行剖宫产术, 阿莫西林过敏。

1.3 婚育史

适龄婚育, 孕2产1, 2015年意外妊娠, 因不知情输注环磷酰胺后行药物流产。2017年剖宫产娩1子, 体健。

1.4 家族史

姑姑确诊SLE, 目前病情控制稳定。

1.5 入院查体

体温36.5 $^{\circ}$ C, 呼吸30次/min, 脉搏110次/min, 血压93/53 mmHg, 血氧饱和度93%; 贫血貌, 右肺呼吸音低, 左肺呼吸音清, 未闻及干湿啰音及胸膜摩擦音, 二尖瓣区可闻及Ⅲ级收缩期杂音, 肺动脉瓣区P2>A2, 腹软, 肝脾肋下未及, 双下肢无水肿。

1.6 辅助检查

入院完善血常规: 白细胞 $17.97 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 92.5%, 血红蛋白 60 g/L, 平均红细胞体积 82.3 fL, 血小板 $233 \times 10^9/L$; 尿常规: 蛋白微量; 便潜血阴性; 血生化: 白蛋白 28 g/L, 尿素氮 24.53 mmol/L, 肌酐 232 $\mu\text{mol/L}$, 血钾 5.2 mmol/L; 心肌酶阴性; B 型钠尿肽 297 ng/L; 超敏 C 反应蛋白 140.8 mg/L, 红细胞沉降率 >140 mm/h; 血清补体 C3 0.685 g/L, 抗 dsDNA 抗体 609 U/ml; 凝血: 凝血酶原时间 30.7 s, INR 2.51, 活化部分凝血活酶时间 45.6 s, 纤维蛋白原 7.12 g/L, D-二聚体 6.27 mg/L; 血气分析 (未吸氧): pH 7.439, 氧分压 65 mm Hg, 二氧化碳分压 31.4 mm Hg, 碳酸氢根 20.9 mmol/L。胸部 X 线提示右侧大量胸腔积液, 纵隔左偏。胸水化验提示为渗出液, 单核细胞为主, 病原学检查阴性。心脏超声: 右心房条状血栓, 44 mm \times 14 mm, 附着于上腔静脉, 延伸至三尖瓣, 部分舒张期通过三尖瓣口, 左室短轴“D”字型; 估测肺动脉收缩压 53 mm Hg; 三尖瓣中度关闭不全, 二尖瓣中度狭窄伴中度关闭不全。

2 第一次多学科讨论

2.1 风湿免疫科

患者为青年女性, 病史 8 年, 病程分为两个阶段, 第一阶段临床表现有关节炎、光过敏、口腔溃疡、蛋白尿, 免疫学特征包括低补体血症、ANA、抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 β 2GPI 抗体、LA 阳性, 符合 2012 国际狼疮研究临床协作组 SLE 分类标准, 诊断 SLE、狼疮性肾炎明确, 应用小剂量激素维持联合他克莫司免疫抑制治疗, 但病情活动度客观指标提示 SLE 控制不佳。第二阶段出现胸痛气短, 检查证实 Libman-sacks 心内膜炎、肺动脉高压, 可用 SLE 脏器损伤解释。加强原发病免疫抑制治疗, 近半年加用肺动脉高压靶向治疗, 虽活动耐量正常, 但病情进展, 于半月前出现心功能恶化, 咯血、高热, 发现心内血栓、肾损伤并进行性加重。

本例目前主要问题为心血管系统和肾脏损伤。心血管受累主要表现为二尖瓣病变、肺动脉高压及 1 个月前发现右心房血栓, 近 2 周病情变化 (胸痛、咯血、贫血、肺实变) 高度怀疑肺栓塞, 肺梗死后继发出血。结合病史中抗磷脂抗体阳性, Libman-sacks 心内膜炎、APS 明确, 提示 SLE 活动。肾脏方面表现为蛋白尿, 近期肾功能恶化需考虑发热、出血等肾前性因素, 不

除外药物性肾损伤, 结合其抗 dsDNA 抗体高滴度阳性、血清补体 C3 减低, 持续蛋白尿, 需考虑狼疮性肾炎活动。此外新发胸腔积液为渗出液, 与肺梗死同侧, 需鉴别肺炎旁胸腔积液和狼疮性胸膜炎。

综上, 虽不能除外感染, 但狼疮活动明确, 应在有效抗感染条件下加强原发病治疗。当前上腔静脉和右心房血栓、肺栓塞和出血是并发症处理的焦点, APS 重要脏器血栓是抗凝的绝对指征, 本例血栓猝死风险极高, 尽管肺出血、肾功能不全为足量抗凝相对禁忌, 仍需在密切监测下进行抗凝。巨大血栓恐难通过短期抗凝消除, 积极控制原发病和感染后, 需寻求心外科帮助。

2.2 心内科

该患者 SLE 诊断明确, 存在瓣膜受累、肺动脉高压、心脏结构改变, 既往抗凝治疗不规范导致上腔静脉及右心房血栓形成, 继发肺栓塞可能性大, 目前抗凝指征明确, 应继续抗凝治疗, 建议停用华法林, 应用普通肝素或低分子肝素抗凝。患者纽约心脏协会心功能分级 3 级, 需动态监测心房血栓大小变化, 请心外科评估手术指征及时机。

2.3 呼吸与危重症医学科

患者本次急性病程, 出现胸痛、咯血、呼吸困难三联征, 存在肺动脉高压、右心房血栓等危险因素, 临床高度怀疑肺栓塞, 应尽快完善 CT 肺动脉造影予以明确, 但患者存在肾功能不全, 造影剂可加剧肾功能恶化, 需充分权衡利弊。患者持续咯血、高热, CT 表现为右下肺实变, 血色素持续下降, 华法林过量, 应警惕肺梗死继发肺出血, 抗凝期间需严密监测血色素变化; 同时应考虑肺部感染, 加用经验性抗感染治疗。患者呼吸困难亦与胸水压迫相关, 需考虑肺炎旁胸腔积液与狼疮性胸膜炎两方面因素, 积极引流以缓解症状。

2.4 肾内科

患者存在 SLE 肾脏受累基础, 前期主要表现为蛋白尿。近期病程中监测肌酐进行性升高, 考虑急性肾损伤。肾前性病因: 追问病史得知患者近期持续高热, 入量不足, 存在灌注不足因素; 肾性病因: 近期他克莫司加量, 不排除药物相关肾功能恶化。此外, 患者心房血栓、肺栓塞可疑, 亦需警惕肾血管血栓。治疗方面, 纠正容量不足等可逆因素, 完善肾血管超声, 停用他克莫司等肾毒性药物。

2.5 血液内科

患者存在心房血栓, 肺栓塞高度可疑, 抗凝指征明确, 因肾功能不佳, 且近期血色素持续下降, 大出

血风险高，可予以普通肝素抗凝，期间密切监测血色素变化。

2.6 心外科

患者SLE病史8年，慢性二尖瓣中度狭窄合并关闭不全，中度三尖瓣关闭不全，右心房及上腔静脉血栓形成，手术指征明确。但患者一般情况较差，狼疮活动且多系统受累，长期激素、免疫抑制剂治疗，目前合并感染，围手术期风险极高。因此心房血栓首先建议药物保守治疗，若效果不佳，必要时可行手术取栓。此外，积极完善CT肺动脉造影、肺功能检查等术前准备。

3 第一次讨论后处理

完善下肢深静脉、上肢深静脉、肾静脉超声，均未见血栓。肾动脉超声：肾内段血流稍稀疏。CT肺动脉造影：右下叶肺动脉栓塞，双侧肺动脉分支多发栓塞（图2）。



图2 2018年1月24日CT肺动脉造影表现

A. 横断面示右心房内充盈缺损（箭头）；B. 冠状面示肺动脉多发充盈缺损（箭头）

抗凝方面，低分子肝素更换为普通肝素持续静脉泵入，目标活化部分凝血活酶时间50~70 s。抗感染方面，予以厄他培南+莫西沙星经验性抗感染治疗。行胸腔穿刺置管引流黄色浑浊胸水3000 ml，病原学检查均为阴性。

针对原发病，2018年1月24日激素加量，静脉输注甲泼尼龙40 mg×1次/d，继续波生坦及他达拉非治疗肺动脉高压，停用他克莫司、环磷酰胺，保证入量，监测肾功能持续好转（肌酐：230 μmol/L→106 μmol/L）。患者卧床休息，持续氧疗，体温恢复正常，憋气较前略好转，仍有咯血，3~5次/d，予以输血支持，监测血红蛋白稳定于75 g/L左右。2018年1月30日复查心脏超声：右心房条状占位，32 mm×18 mm，另可见多个中强回声，活动度大，13 mm×

16 mm；估测肺动脉收缩压66 mm Hg；二尖瓣重度狭窄伴重度关闭不全；重度三尖瓣关闭不全；少量心包积液，脏壁层心包略有黏连。复查胸部CT：少量胸腔积液，右下肺实变较前略吸收。

综上，患者双肺多发肺栓塞明确，右心房内占位经积极抗凝治疗后无缩小，多发血栓，极不稳定，血栓脱落再发肺栓塞、猝死风险极高，单纯依靠内科治疗手段无法解决问题，故再次提请相关科室共同商讨手术时机。

4 第二次多学科讨论

4.1 心外科

患者右心房血栓、肺栓塞诊断明确，猝死风险高，且瓣膜病变亦存在确切手术指征。经过内科治疗后，患者一般状况较前改善，可考虑开胸手术取栓及治疗瓣膜病变，手术风险高，围手术期激素治疗需调整，且需多学科紧密协作支持。术中因体外循环时应用深低温停循环，计划予甲泼尼龙2 g保护重要脏器。

4.2 呼吸与危重症医学科

患者基础肺功能尚可，肺动脉高压本身靶向治疗效果可，虽存在多发肺动脉栓塞，但血栓尚未阻塞肺动脉主干及左右分支，无绝对手术禁忌，需警惕围手术期肺部感染等问题。

4.3 重症医学科

患者SLE，右心房血栓、肺栓塞诊断明确，全身多系统受累，围手术期风险高，术后积极提供重症监护相关支持，警惕血栓脱落、合并感染、心功能不全等并发症。

4.4 风湿免疫科

目前抗感染治疗有效，肾功能好转，胸腔积液未再发，其他脏器损伤无加重，狼疮活动得到控制，已初步具备手术条件，多学科讨论决定尽快行心外科开胸手术取栓及治疗瓣膜病变。手术应激可能诱发狼疮活动，围手术期维持静脉输注甲泼尼龙40 mg×1次/d，密切监测狼疮活动性指标。继续胸水引流缓解喘憋症状，预防性抗感染。术后患者仍为高凝状态，且手术创伤是APS血栓形成危险因素，应持续抗凝治疗，权衡抗凝增加术后出血风险，同时向患者及家属充分交代手术风险及利弊。

5 第二次多学科讨论后处理

患者及家属手术意愿强烈，于2018年2月2日

转入心外科, 2月6日于全麻低温体外循环下行“二尖瓣置换术+三尖瓣成形术+上腔静脉右心房及肺动脉血栓取出术”, 术中予甲泼尼龙 2 g 行器官保护, 手术过程顺利。病理回报: 心肌、二尖瓣及血管纤维组织显慢性炎, 可见钙化。术后予肝素序贯华法林抗凝 (INR 目标值 2.5~3.0), 先后给予头孢哌酮舒巴坦、头孢美唑抗感染治疗, 且甲泼尼龙 40 mg×1 次/d 治疗原发病。患者恢复良好, 可逐步下床活动, 呼吸困难较前好转。贫血纠正, 肾功能正常, 抗 dsDNA 抗体下降, 炎症指标明显下降 (红细胞沉降率 30 mm/h、C 反应蛋白 4.33 mg/L), 补体较前升高 (C3 0.664 g/L, C4 0.140 g/L), 复查心脏超声: 左心室射血分数 64%, 二尖瓣人工机械瓣置换术后, 三尖瓣成形术后, 轻度三尖瓣关闭不全, 左心房增大。遂维持波生坦治疗, 停用他达拉非, 激素规律减量, 加用环磷酰胺。患者无不适, 恢复良好, 顺利出院。

6 最终诊断

SLE, APS (右心房血栓、肺栓塞、右下肺梗死、肺部感染), Libman-sacks 心内膜炎, 狼疮性肾炎, 右侧胸腔积液。

7 术后随访

出院后规律随访, 无新发不适。原发病治疗方面, 环磷酰胺维持用药 1 年后因停药停用, 服用甲泼尼龙 8 mg×1 次/d, 吗替麦考酚酯 0.5 g×2 次/d, 西罗莫司 1 mg×1 次/d, 半年前停用波生坦, 维持华法林 3 mg×1 次/d 抗凝, INR 2.5~3.0。监测 LA 间断阳性, 无新发血栓事件。抗 dsDNA 抗体阳性, 血清补体正常, 肌酐 94 μmol/L。24 h 尿蛋白 1.0 g。活动耐量正常, 纽约心脏协会心功能分级 1 级, B 型钠尿肽 20 ng/L, 2019 年 10 月复查心脏超声: 各房室内径正常, 二尖瓣人工机械瓣功能正常, 轻度三尖瓣关闭不全。

8 讨论

本例青年女性患者为 SLE、继发 APS, 病程中出现胸痛、活动后憋气, 依据体表心脏超声诊断肺高血压^[1], 本次以心房血栓、肺栓塞起病, 同时合并肺部出血、感染, 华法林抗凝剂量调整困难, 在内科加

强原发病治疗的基础上, 外科行血栓清除及瓣膜置换术, 继续原发病、抗凝、抗感染治疗。患者病情危重复杂, 诊治过程中并发症频发, 治疗方案矛盾重重, 经过多学科讨论协作, 最终患者转危为安。

SLE 是继发性 APS 最常见的原因, 约 50% 的 SLE 患者可出现抗磷脂抗体^[2], 此类患者相对于无抗磷脂抗体患者有更高的血栓、瓣膜病变风险^[3], 此外, SLE 本身的慢性炎症状态等也增加了血栓风险。一项全国范围的队列研究表明, SLE 患者发生肺栓塞事件风险是同年龄、同性别健康人群的 19.7 倍^[4]。SLE 患者出现血栓事件需引起临床医生的高度重视: 一方面血栓及相关并发症多致命且严重影响患者生活质量, 另一方面治疗多面临较大的困难和挑战, 往往需要多学科共同合作。本例青年女性患者原发病为 SLE, 病初表现为多关节肿痛、口腔溃疡、光过敏、尿蛋白(++), ANA、抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体等多个自身抗体高滴度阳性, 病程中出现右心房血栓、肺栓塞, 追溯病史长期存在 LA 阳性, 可确诊 SLE 继发 APS, Libman-sacks 心内膜炎、瓣膜病变亦与 APS 相关^[5]。

本例患者的血栓事件为肺栓塞、右心房血栓形成。急性肺栓塞是 APS 中最常见的肺部表现, 约 9% 的 APS 患者以急性肺栓塞为首发症状, 而近 14%~39% 的 APS 患者在病程中出现急性肺栓塞事件。此类患者均需考虑继发于深静脉血栓可能, 因高达 50% 的 APS 患者可存在深静脉血栓^[6]。继发于 APS 的急性肺栓塞患者, 治疗原则大致同其他急性肺栓塞患者, 需启动普通肝素或低分子肝素抗凝, 抑或溶栓治疗。但鉴于 APS 患者血栓复发风险高, 欧洲抗风湿病联盟成人 APS 治疗指南^[5]推荐长期抗凝治疗, 而下腔静脉滤网在 APS 患者中的治疗效果尚缺乏系统性研究^[7-8]。心腔内血栓形成是 APS 中的罕见并发症, 其背后的病理生理机制尚不明确, 心内膜表面与循环抗磷脂抗体的相互作用可能扰乱血栓形成与纤溶之间的平衡, 特别是在血流不稳定或瓣膜功能障碍时, 可导致心腔内血栓形成^[9]。一项病例报告总结截至 2016 年发表的关于 APS 继发心腔内血栓病例共 28 例, 其中 4 例为继发性 APS, 结果显示心腔内血栓可见于任何一个心腔, 最常见于右心房, 而发生肺栓塞者多合并右心系统血栓形成^[10], 与本例患者临床特点一致。既往报道心腔内血栓治疗方法包括延长肝素抗凝、溶栓、高强度华法林抗凝、手术取栓等, 但最佳治疗手段尚不清楚。通常认为, 当心腔内血栓大、形状不规则易脱落时, 再发肺栓塞风险极高, 且伴有

钙化的机化血栓部分脱落后,可形成后续血栓沉积的核心,导致血栓复发,此时更倾向于手术切除^[10-13]。此外,联合大剂量激素、抗凝治疗对提高生存有意义^[14]。本例患者予以全身、足量抗凝后临床症状缓解不佳、右心房血栓无缩小,且合并亟待处理的严重瓣膜病变,故选择开胸手术取栓+二尖瓣置换+三尖瓣成形。在抗凝药物选择上,从APS的角度,须长期抗凝预防血栓再发。新型口服抗凝药虽然服用更为便捷,但在APS中的有效性和安全性研究证据极为有限^[15]。鉴于该患者为人工瓣膜置换术后,综合考虑依然选择华法林作为长期口服抗凝药物。

本例患者另一大威胁生命的并发症为肺高压。文献报道SLE患者肺高压的患病率为0.5%~17.5%不等,在结缔组织病中发病率仅次于多发性硬化^[16]。内皮素-1和血栓素A2等血管活性调节因子的失衡导致缺氧、血管重建、胶原沉积,进而特异性出现肺动脉高压^[17]。结合心脏超声估测肺动脉收缩压与右心漂浮导管测定平均肺动脉压数据,本例患者肺高血压诊断明确,虽无肺毛细血管楔压数据,仍首先考虑为结缔组织病相关肺动脉高压(I型肺高血压),并加用肺动脉高压靶向治疗。为规避妊娠期激素变化及血容量增加致肺动脉高压加重的风险,国际肺血管病研究中心指南建议肺动脉高压患者应严格避孕^[18],本例患者仍坚持冒险妊娠,并在孕期出现了病情加重。患者幸运生产后病情一度好转,但近期再次加重。结合炎症指标升高、浆膜炎、血管炎证据,考虑肺动脉高压加重与SLE活动相关。部分观察性队列研究提示加强免疫抑制治疗对肺动脉高压有益^[19-21]。本例患者临床予以糖皮质激素加量治疗原发病。肺栓塞亦加剧PH,且患者同时合并心房内血栓,可能随时脱落,需尽快稳定血栓,故尽早加用全身抗凝治疗。本例患者同时存在肾功能不全和肺出血,治疗上存在矛盾,抗凝方案的制定非常棘手。综合权衡后选择普通肝素,具体考虑如下:(1)普通肝素可通过监测活化部分凝血活酶时间确保抗凝充分且适当,而低分子肝素无法即刻监测抗凝效力,且在体内存在药物浓度波动;(2)肾功能不全会影响低分子肝素的代谢,导致抗凝过度,增加出血事件,肌酐清除率低于30 ml/min时不建议用低分子肝素;(3)尽管普通肝素和低分子肝素均可通过鱼精蛋白拮抗,但普通肝素半衰期较短,出血时逆转可更为及时。

原发病控制、脏器功能稳定即为良好手术时机,术中大剂量激素目的为体外循环条件下的器官保护,但也在一定程度上进一步控制了原发病。通过多学科

密切协作,本例患者在恰当时机完成了手术,且肺高血压得以治愈。术中所见及病理表现证实了前期推测,即SLE,APS相关心脏瓣膜、心内膜受累,血栓形成。鉴于第十五届抗磷脂抗体国际大会提出哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂在抗磷脂抗体阳性伴微血栓形成的患者治疗中有意义^[5],本例患者术后选择长期服用西罗莫司治疗。

9 专家点评

北京协和医院风湿免疫科 陈华副教授

这是一例SLE合并严重肺栓塞及心内血栓的患者,病程早期出现胸痛憋气症状,心脏超声迅速发现肺动脉高压,并据此加强SLE治疗。但对于新发SLE的肺动脉高压,除血管炎性改变,还需考虑血栓性病变。对于抗磷脂抗体阳性SLE患者,尤其需要警惕血栓性病变。该患者有多种血栓高危因素,包括抗磷脂抗体阳性,心内膜赘生物等,在肺动脉高压发病之初很可能有肺栓塞。血栓性病变的特殊之处在于对激素等抗炎免疫抑制治疗效果较差,而主要依赖抗凝溶栓治疗。该例患者如早期发现血栓和规律抗凝治疗,有望避免后期严重血栓并发症。因此,对于有血栓高危因素的SLE患者,应重视筛查血栓,及时抗血栓治疗。本例病情复杂,猝死风险高,入院初期血栓和出血条件下的抗凝选择,感染状态下的原发病评估和治疗均较为棘手,经过多学科会诊,针对血栓这一主要矛盾,通过积极内科治疗创造手术条件,在恰当时机完成手术,病情方得到控制,整个治疗过程充分体现了多学科协作的重要性。

参 考 文 献

- [1] 徐希奇,荆志成.第六届世界肺高血压会议:聚焦肺高血压定义与诊断分类更新[J].协和医学杂志,2018,9:197-201.
- [2] Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74: 1011-1018.
- [3] Ünlü O, Zülyü S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus [J]. *Eur J Rheumatol*, 2016, 3: 75-84.
- [4] Chung WS, Lin CL, Chang SN, et al. Systemic lupus erythematosus increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a nationwide cohort study [J]. *J*

- Thromb Haemost, 2014, 12: 452-458.
- [5] Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78: 1296-1304.
- [6] Kanakis MA, Kapsimali V, Vaiopoulos AG, et al. The lung in the spectrum of antiphospholipid syndrome [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31: 452-457.
- [7] Prashanth P, Mukhaini MK. Primary antiphospholipid syndrome with recurrent coronary thrombosis, acute pulmonary thromboembolism and intracerebral hematoma [J]. *J Invasive Cardiol*, 2009, 21: E254-E258.
- [8] Zifman E, Rotman-Pikielny P, Berlin T, et al. Insertion of inferior vena cava filters in patients with the antiphospholipid syndrome [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2009, 38: 472-477.
- [9] Kaplan SD, Chartash EK, Pizzarello RA, et al. Cardiac manifestations of the antiphospholipid syndrome [J]. *Am Heart J*, 1992, 124: 1331-1338.
- [10] Dhibar DP, Sahu KK, Varma SC, et al. Intra-cardiac thrombus in antiphospholipid antibody syndrome: An unusual cause of fever of unknown origin with review of literature [J]. *J Cardiol Cases*, 2016, 14: 153-156.
- [11] Cianciulli TF, Saccheri MC, Redruello HJ, et al. Right atrial thrombus mimicking myxoma with pulmonary embolism in a patient with systemic lupus erythematosus and secondary antiphospholipid syndrome [J]. *Tex Heart Inst J*, 2008, 35: 454-457.
- [12] Khalid U, Hirudayaraj P, Lakkis N, et al. Left atrial thrombus mimicking a myxoma in a patient with systemic lupus erythematosus [J]. *Hellenic J Cardiol*, 2014, 55: 167-170.
- [13] Willens HJ, Lowery MH, Lopez E, et al. Rapid resolution of left ventricular thrombus in antiphospholipid syndrome [J]. *Echocardiography*, 2003, 20: 67-70.
- [14] Zahid H, Hassan S, Gul S, et al. Co-existing Bilateral Pulmonary Embolism and Intra-cardiac Mass: A Case of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome-like Disease [J]. *Cureus*, 2018, 10: e3438.
- [15] Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78: 1296-1304.
- [16] Tselios K, Gladman DD, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus and pulmonary arterial hypertension: links, risks, and management strategies [J]. *Open Access Rheumatol*, 2016, 9: 1-9.
- [17] Lai YC, Potoka KC, Champion HC, et al. Pulmonary arterial hypertension; the clinical syndrome [J]. *Circ Res*, 2014, 115: 115-130.
- [18] Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute [J]. *Pulm Circ*, 2015, 5: 435-465.
- [19] Tanaka E, Harigai M, Tanaka M, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment [J]. *J Rheumatol*, 2002, 29: 282-287.
- [20] Gonzalez-Lopez L, Cardona-Muñoz EG, Celis A, et al. Therapy with intermittent pulse cyclophosphamide for pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2004, 13: 105-112.
- [21] Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, et al. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension [J]. *Chest*, 2006, 130: 182-189.

(收稿日期: 2019-08-22)