

# 自身免疫性疾病伴发多种心肺疾病 1 例

虞宇楠 周琳 宋浩明

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.03.018

## 1 病例简介

患者女性,62岁,患类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)10余年,长期服用甲氨蝶呤。2010年因急性心肌梗死行急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI),置入支架。2015年3月在外院确诊右肺原位腺癌,行右下叶楔形切除术,术后出现气急、胸闷,肺动脉血管电子计算机断层扫描成像(CTPA)见两下肺动脉分支栓塞,予以抗凝治疗。2周后复查CTPA,双侧肺动脉未见明显充盈缺损。患者因胸闷气急于我院住院治疗,心超提示左室增大伴左室壁节段性收缩活动异常,左室收缩功能减退,肺动脉增宽为28 mm,伴轻微三尖瓣反流,肺动脉收缩压正常,射血分数47%,类风湿因子显著升高(1360 IU/mL),D-二聚体升高(18.4 mg/L),CD19明显下降(1.8%),整合素 $\beta 1$ (29%)、 $\beta 2$ (98.6%)明显升高,白细胞介素(IL)6(6.4 ng/L)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ , 12.8 ng/L)升高。肺通气灌注显像显示肺栓塞低度可能。予以吸氧、抗凝和抗栓(低分子肝素+氯吡格雷)、强心(地高辛)、抑制心室重构(美托洛尔缓释片)及对症支持等治疗后,患者症状好转,病情渐趋稳定。

## 2 讨论

RA是以累及周围关节为主的系统性炎症性自身免疫疾病。临床表现为受累关节疼痛、肿胀、功能下降,并可有关节外器官受累<sup>[1]</sup>。本例患者在罹患类风湿关节炎后,并发肺栓塞、冠状动脉粥样硬化性心脏病和肺癌。

许多自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、炎症性肠病、白塞病、RA等都会增加静脉血栓栓塞症(VTE)的风险。炎症反应是各种免疫疾病的共同特点,主要通过组织因子(tissue factor, TF)的表达、内皮功能紊

乱、蛋白C系统的抑制及纤溶抑制,达到血液高凝状态<sup>[2]</sup>。基因缺陷所致蛋白C系统缺陷是VTE最常见的遗传因素。蛋白C或S系统的完全缺陷在新生儿期就会造成致命的血栓事件。蛋白C被内皮上凝血酶-血栓调节素-内皮蛋白C受体(endothelial protein C receptor, ERCP)复合体激活。激活后的蛋白C(activated protein C, APC)参与灭活凝血因子VIIIa和Va,蛋白S、辅酶因子、凝血因子V也参与了这一过程。APC也有抗炎及抗细胞凋亡作用,因此,蛋白C系统缺陷常会加重炎症反应。炎症反应通过产生TNF- $\alpha$ 、中性粒细胞等炎症因子,下调ERCP和血栓调节素的活性<sup>[2-3]</sup>。动物研究发现,IL-6能抑制蛋白S的活性,进而对凝血功能产生影响<sup>[4-5]</sup>。目前,RA和VTE之间相关性尚不清楚。一项包括4 818 000例RA患者的研究中,发现79 000例VTE(1.64%),而未患RA的891 055 000例中诊断出7 681 000例VTE(0.86%),相对危险度为1.91,提示RA与VTE有中等联系强度<sup>[6]</sup>。

自身免疫性疾病患者体内免疫复合物和免疫细胞的存在会加速动脉粥样硬化的进程,特别是类风湿因子和抗环瓜氨酸抗体阳性的RA患者体内常具有抗氧化型低密度脂蛋白(oxLDL)抗体,同时CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>T细胞亚群数量增加<sup>[7-8]</sup>。一些炎症因子由关节滑膜组织释放进入全身血液循环,不但可调节机体免疫反应,而且能作用于外周组织如脂肪组织、骨骼肌、肝脏、血管内皮等,导致一系列致动脉粥样硬化的代谢改变<sup>[9-10]</sup>,如诱导脂质异常、增加氧化代谢、致内皮功能障碍及胰岛素抵抗<sup>[11-13]</sup>。

自身免疫性疾病患者因存在细胞及体液免疫功能紊乱,淋巴系统对肿瘤细胞的监视作用降低,因此,恶性肿瘤的发病率较健康人群明显升高。宿主的免疫功能是决定肿瘤发生和发展的重要因素,癌变细胞通过各种免疫逃避机制逃过免疫监视,导致肿瘤进展。另外,免疫抑制剂的应用也是自身免疫性疾病患者容易合并恶性肿瘤的原因<sup>[14-15]</sup>。

肿瘤会显著增加VTE的发生率。肿瘤可合成释放多种促凝血因子如TF、癌促凝物质、肿瘤黏蛋

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金(81400347);上海市科委重点项目(11411951400)

作者单位:200092 上海,同济大学医学院(虞宇楠);200065 上海,同济大学附属同济医院心内科(周琳, 宋浩明)

通信作者:宋浩明,Email:songhao-ming@163.com

白、V 因子受体等,并高表达纤溶酶原激活物抑制剂,导致血液高凝状态。肿瘤细胞的直接侵犯及黏附作用,会造成血管壁损伤。肿瘤患者活动量减少、局部肿块压迫等造成血液淤滞。另外,一些抗肿瘤治疗方法都会进一步增加患者 VTE 的风险。徐澄澄等<sup>[16]</sup>研究发现,早期肺癌行胸腔镜手术和常规开胸患者术后都处于高血凝状态,但开胸组患者术后早期更易出现血栓栓塞。

本病例由于免疫功能的紊乱,之后发生一系列的心肺疾病。本中心还曾报道过包括肺栓塞在内的 VTE 患者出现了不同程度的免疫功能的紊乱<sup>[17]</sup>。因此,未来对于包括肺栓塞在内的心肺疾病,免疫调节治疗可能将会成为一个方向。

### 参 考 文 献

[1] Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Care Research(Hoboken),2012,64(5): 625-639.

[2] Zöller B, Li X, Sundquist J, et al. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature[J]. Am J Cardiovasc Dis,2012,2(3):171-183.

[3] Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders[J]. Blood,2008,112(1): 19-27.

[4] Esmon CT. Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway[J]. Semin Thromb Hemost,2006, 32(Suppl 1):49-60.

[5] Esmon CT. Protein C anticoagulant system-anti-inflammatory effects[J]. Semin Immunopathol,2012, 34(1): 127-132.

[6] Matta F, Singala R, Yaekoub AY, et al. Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis[J]. Thromb Haemost,2009,101(1): 134-138.

[7] Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic disease[J]. Circulation,2005,112(21):3337-3347.

[8] Matsuura E, Lopez LR. Autoimmune-mediated atherothrombosis[J]. Lupus,2008,17(10):878-887.

[9] Sattar N, McCarey DW, Capell H, et al. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in the rheumatoid arthritis[J]. Circulation,2003,108(24): 2957-2963.

[10] 吴智鸿,赵水平. 类风湿关节炎与冠心病[J]. 中华风湿病学杂志,2004,11(8):688-690.

[11] 薛超,胡大一. 类风湿关节炎与动脉粥样硬化的关系[J]. 国际心血管病杂志,2011,38(2):82-85.

[12] 王金涛,彭瑜,白明,等. 冠状动脉钙化的研究进展[J]. 国际心血管病杂志,2014,41(5):288-290.

[13] 陈燕佳,徐敏,金玮. 动脉粥样硬化病变相关的内皮细胞衰老及抗衰老机制[J]. 国际心血管病杂志,2013,40(6): 334-336.

[14] Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-base study[J]. Lancet,2001,357(9250):96-100.

[15] 刘海燕. 自身免疫性疾病和恶性肿瘤[J]. 药品研究. 2012,9(36):47-48.

[16] 徐澄澄,付向宁. 不同手术方式对早期肺癌患者凝血功能的影响[J]. 医学与哲学:临床决策论坛版, 2010,31(4):21-23.

[17] Duan Q, Gong Z, Song H, et al. Symptomatic venous thromboembolism is a disease related to infection and immune dysfunction[J]. Int J Med Sci,2012,9(6): 453-461.

(收稿:2015-09-11 修回:2015-11-08)

(本文编辑:丁媛媛)

## 急性主动脉夹层伴下肢缺血横纹肌溶解 1 例

丛支磊 樊妮 邱志兵 戚玮琳

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.03.018

### 1 病例简介

患者,男性,58 岁,因胸闷、头晕伴左下肢乏力 1 d 至急诊室就诊,既往有高血压病史和颅脑外伤手术史。查体发现患者神志清,无气促,两肺呼吸音

粗,未闻及干湿啰音。心界无扩大,上肢血压为 230/138 mmHg,心率 110 次/min,心律齐,各瓣膜区未闻及明显杂音。腹软无压痛,神经系统病理征阴性。心电图提示窦性心律、室性早搏、T 波改变(I、AVL、V6 导联低平)。发病 24 h 之内血清肌酸激酶由 1 319 U/L 上升至 9 516 U/L,肌红蛋白由 1 000 ng/mL 上升至 1 736 ng/mL。D 二聚体水平最高达 40 mg/L。胸部计算机断层扫描(CT)示:双

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院急诊科(丛支磊);血液科(樊妮);消化科(邱志兵);心内科(戚玮琳)

通信作者:戚玮琳,Email:qiweilin@medmail.com.cn