

• 病例报告 •

冠心病伴抗着丝点抗体强阳性一例报道

孙兆庆¹, 闫波²

【摘要】 近年研究表明, 自身免疫疾病在冠心病的发生发展过程中具有一定作用, 但冠心病合并自身免疫疾病的病例报告非常少见。本文报道了 1 例冠心病伴抗着丝点抗体强阳性患者, 提示临床医生接诊常见冠心病危险因素不典型但冠状动脉狭窄程度却呈进行性加重的患者时应警惕自身免疫疾病的存在, 应注意结合患者临床表现及病史完善自身抗体检查, 尽早明确诊断并指导临床制定合理的治疗方案, 以改善患者预后。

【关键词】 冠心病; 动脉粥样硬化; 自身免疫疾病; 抗着丝点抗体; 病例报告

【中图分类号】 R 541.4 R 593.2 【文献标识码】 D DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.03.024

孙兆庆, 闫波. 冠心病伴抗着丝点抗体强阳性一例报道 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (3): 115-117, 120. [www.syxnf.net]

SUN Z Q, YAN B. Coronary heart disease accompanied with strongly positive anti-centromere antibody: a case report [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (3): 115-117, 120.

Coronary Heart Disease Accompanied with Strongly Positive Anti-centromere Antibody: a Case Report SUN Zhaoqing¹, YAN Bo²

1. Qilu Medical College of Shandong University, Jinan 250012, China

2. The Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining 272029, China

Corresponding author: YAN Bo, E-mail: yanbo@mail.jnmc.edu.cn

【Abstract】 Recent studies showed that, autoimmune disease play a role in the occurrence and development of coronary heart disease, but case reports about coronary heart disease merged with autoimmune disease is relatively rare. This paper reported a coronary heart disease patient accompanied with strongly positive anti-centromere antibody, reminding that clinicians should be aware of autoimmune disease when found progressive aggravation of coronary artery stenosis without atypical common risk factors of coronary heart disease, which need perfect the autoantibody test according to the clinical manifestation and medical history, to clarify the diagnosis as early as possible, thus to guide the clinical reasonable treatment plan and improve the prognosis.

【Key words】 Coronary disease; Atherosclerosis; Autoimmune diseases; Anti-centromere antibody; Case reports

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是临床上最为常见的心血管疾病, 主要与冠状动脉粥样硬化、遗传与环境因素共同作用有关, 其本质上是一种慢性炎症性疾病。年龄增大、血脂代谢异常、高血压、吸烟、糖尿病、代谢综合征、高同型半胱氨酸血症、C 反应蛋白升高等是冠心病的常见危险因素^[1], 近年来随着对冠心病发病机制研究的深入, 免疫因素开始受到研究者重视^[2]。目前, 国内鲜有冠心病合并自身免疫疾病的病例报告, 本文报道了 1 例冠心病伴抗着丝点抗体 (anti-centromere antibody, ACA) 强阳性患者, 以期临床有效诊治冠心病提供新思路, 现报道如下。

1 病例简介

患者, 男, 65 岁, 因“发作性胸痛 9 年”于 2018-02-02 就诊于济宁医学院附属医院。患者既往有高血压病史 6 年, 紫癜病史 3 年余, 吸烟史 40 年 (60 支/d), 少量饮酒史, 现

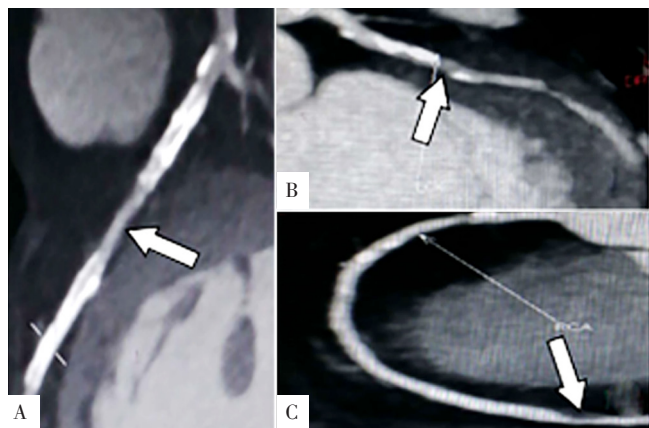
已戒烟、戒酒; 患者姐妹 4 人均有冠心病病史, 但无其他家族性遗传病; 患者近几年血脂指标控制可, 血压控制欠佳、空腹血糖基本正常 (见表 1)。入院后系统查体未见明显异常, 生命体征平稳。患者于 2009 年开始出现胸前区疼痛并于当地医院先后两次行冠状动脉支架植入术, 其中左前降支近段以对接方式植入 2 枚支架 (未保存影像学资料)。患者曾于 2013 年入住济宁医学院附属医院, 行冠状动脉双源 CT (DSCT) 检查发现左前降支近段支架前管壁增厚, 邻近管腔狭窄率约为 40%; 第一对角支近段、左回旋支中段、右冠状动脉发现少量混合斑块形成。患者于 2014 年在济宁医学院附属医院行冠状动脉 CT 血管成像 (CTA) 检查发现左冠状动脉主干混合斑块形成, 管腔狭窄率约为 30%; 第一对角支近段、左回旋支中段多发混合斑块且管壁增厚, 邻近管腔狭窄率为 30%~40%; 右冠状动脉管壁增厚、多发混合斑块, 狭窄率为 60%~70%; 后降支通畅。患者于 2016 年 5 月在济宁医学院附属医院再次行 CTA 检查发现冠状动脉内弥漫性混合斑块且管腔不同程度狭窄, 其中左冠状动脉主干、左前降支管

1. 250012 山东省济南市, 山东大学齐鲁医学院

2. 272029 山东省济宁市, 济宁医学院附属医院

通信作者: 闫波, E-mail: yanbo@mail.jnmc.edu.cn

腔狭窄率约为 40% (见图 1A)、左回旋支近中段管腔狭窄率约为 40% (见图 1B)、右冠状动脉近中段狭窄率约为 80% (见图 1C)、后降支狭窄率约为 50%, 因患者存在紫癜、出血风险性大, 因此建议其转院治疗, 后患者在他院于右冠状动脉植入支架 3 枚、左回旋支植入支架 1 枚。本次患者因胸痛不适再次入住济宁医学院附属医院, 行冠状动脉 CTA 检查示左前降支近中段管壁增厚, 混合斑块形成, 管腔狭窄率约为 50%; 对角支近段混合斑块形成, 管腔狭窄率约为 45%; 右冠状动脉中段混合斑块形成, 管腔狭窄率约为 30%; 后降支中段混合斑块形成, 管腔狭窄率约为 30% (见图 2)。住院期间患者诉偶感手指关节、双膝关节疼痛并有皮肤硬化, 遂行抗核抗体谱检查, 结果示 ACA 强阳性 (+++), 其他抗体均为阴性, 拟诊为冠心病伴 ACA 强阳性, 并给予改善循环、抗血小板聚集、调脂、稳定斑块、改善心肌代谢、抑酸保护胃黏膜、控制心率等对症治疗, 后患者病情稳定、好转出院。2018 年 8 月, 患者于济宁医学院附属医院行双下肢动脉 DSCT



注: A 示左冠状动脉主干、左前降支混合斑块形成, 管腔狭窄率约为 40% (箭头所指处); B 示左回旋支近中段混合斑块形成, 管腔狭窄率约为 40% (箭头所指处); C 示右冠状动脉管壁增厚, 多发混合斑块形成, 狭窄率约为 80% (箭头所指处)

图 1 患者 2016 年 5 月冠状动脉 CTA 检查结果

Figure 1 Coronary CTA examination results in May 2016

血管成像检查, 结果示双下肢动脉硬化性改变, 以双侧胫前动脉局部及右侧股深动脉起始段病变最为严重 (见图 3)。

2 讨论

2.1 ACA 概述 ACA 的靶抗原为着丝粒的着丝点蛋白 B^[3], 因此而得名。1980 年, TAN 等^[4]首次发现 ACA 并认为其是系统性硬化症 (SSc) 的特异性抗体, 对诊断 SSc 的 CREST 亚型具有重要作用, 但后续研究在系统性红斑狼疮 (SLE)、干燥综合征 (SS)、类风湿关节炎 (RA) 等自身免疫疾病及 Grave's 病、原发性胆汁性肝硬化患者甚至正常人中均检查出该抗体阳性结果^[5], 因此 ACA 并非 SSc 的 CREST 亚型的特异性抗体。有研究表明, SSc 患者冠心病发生率为 6%~15%^[6], 因此推测 SSc 可能通过慢性炎症的持续作用、脂代谢的过氧化作用、内皮细胞功能障碍及自身抗体等免疫机制而导致冠状动脉进行性狭窄、病变程度加重等^[7]。

本例患者冠心病病史近 10 年且有一定冠心病家族聚集性, 在院外规律服药并较好地控制血脂指标、空腹血糖、吸烟等冠心病常见危险因素情况下冠状动脉狭窄程度却呈进行性加重, 后因手指关节、双膝关节疼痛并出现皮肤硬化而行抗核抗体谱检查, 最终发现 ACA 强阳性 (+++), 考虑为冠心病伴 ACA 强阳性。有研究结果显示, SSc 患者大血管病变发生率为 50%~60%^[8]; 本例患者行双下肢动脉 DSCT 血管成像检查发现双下肢动脉硬化性改变, 以双侧胫前动脉局部及右侧股深动脉起始段病变最为严重, 分析其原因与 ACA 导致大血管阻塞及血管壁炎症而引发组织损伤有关。

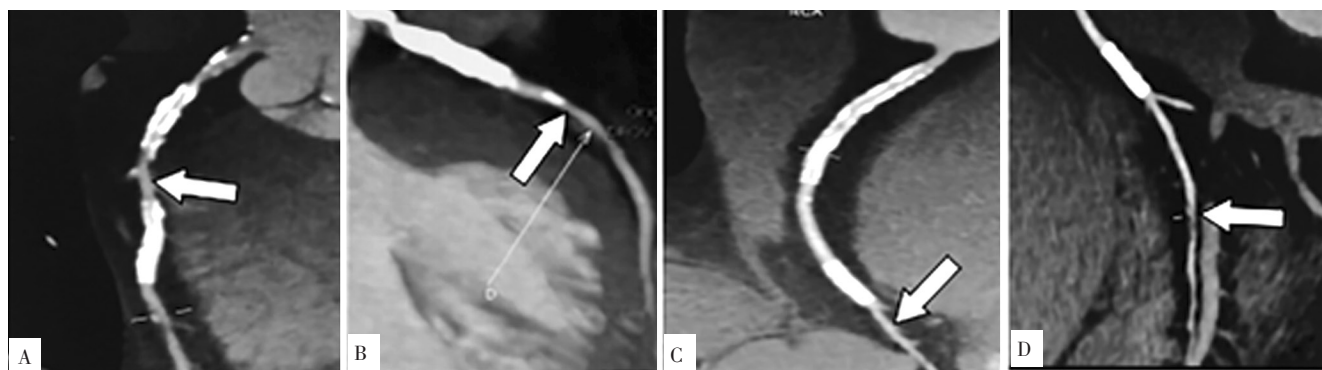
2.2 ACA 与冠心病的关系 有研究表明, 无自身免疫疾病的胸痛患者中经冠状动脉造影检查证实存在三支病变者 ANA 滴度高于冠状动脉造影检查结果为阴性者^[9], 且不论胸痛患者是否患有 SLE, 抗核抗体 (ANA) 水平升高者急性心肌梗死发生风险均升高^[10]。近年研究发现, 自身抗体阳性并非自身免疫疾病患者所特有, 无自身免疫疾病临床表现的人群也可以检测到自身阳性抗体, 如正常人检测出抗磷脂抗体 (anti-phospholipid antibody, APA) 阳性等, 因此自身抗体阳性的正常人也称为亚临床型自身免疫疾病患者。研究证实, 自身抗体水平升高及体液免疫、细胞免疫均与冠心病的发生发展有

表 1 患者近几年血脂指标、血压、空腹血糖变化

Table 1 Changes of blood lipid index, blood pressure and fasting blood glucose in recent years

检查时间	高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	脂蛋白 (a) (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	血压 (mm Hg)	空腹血糖 (mmol/L)
2013 年 6 月	0.99	1.77	237	1.74	3.23	112/72	4.2
2013 年 12 月	1.06	2.24	110	0.94	3.53	128/84	4.0
2014 年 10 月	0.96	2.41	179	1.16	3.06	160/80	4.5
2015 年 5 月	0.99	1.73	192	1.85	3.45	142/68	4.5
2016 年 5 月	0.89	2.08	316	1.09	3.73	147/63	4.2
2016 年 7 月	0.70	1.95	176	2.33	3.67	118/63	4.4
2018 年 2 月	1.32	2.28	147	1.13	4.12	150/64	5.3
2018 年 8 月	0.85	1.81	170	1.31	3.09	130/56	4.1

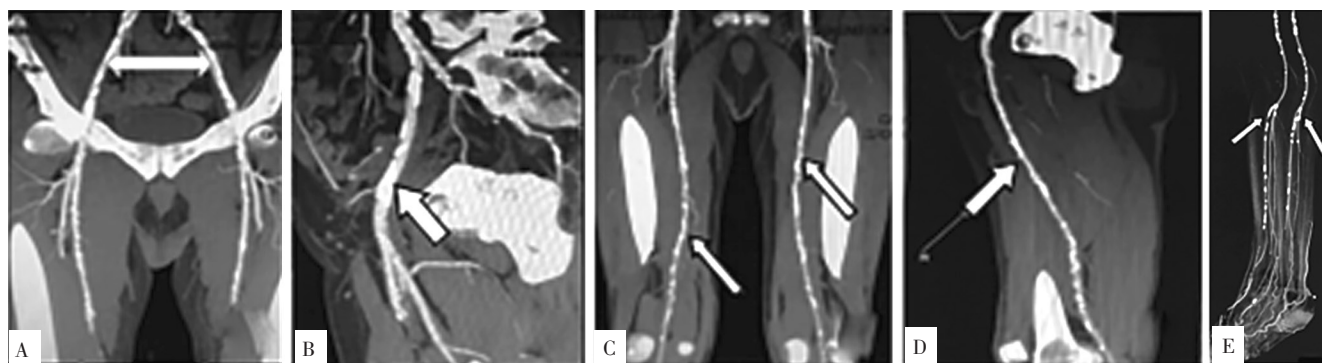
注: 高密度脂蛋白胆固醇参考范围为 0.80~2.00 mmol/L, 低密度脂蛋白胆固醇参考范围为 2.00~3.36 mmol/L, 脂蛋白 (a) 参考范围为 0~300 mmol/L, 三酰甘油参考范围为 0.56~1.70 mmol/L, 总胆固醇参考范围为 2.80~5.85 mmol/L, 血压正常值为 <140/90 mm Hg, 空腹血糖参考范围为 3.6~6.1 mmol/L; 1 mm Hg=0.133 kPa



注: A 示左前降支近中段管壁增厚, 混合斑块形成, 管腔狭窄率约为 50% (箭头所指处); B 示对角支近段混合斑块形成, 管腔狭窄率约为 45% (箭头所指处); C 示右冠状动脉中段混合斑块形成, 管腔狭窄率约为 30% (箭头所指处); D 示后降支中段混合斑块形成, 管腔狭窄率约为 30% (箭头所指处)

图 2 患者 2018 年 2 月冠状动脉 CTA 检查结果

Figure 2 Coronary CTA examination results in February 2018



注: A 示双侧髂总动脉、髂内外动脉管壁增厚, 混合斑块形成 (箭头所指处); B 示右侧股深动脉起始段管腔重度狭窄 (箭头所指处); C 示股动脉管壁增厚, 混合斑块形成 (箭头所指处); D 示股深动脉管壁增厚, 混合斑块形成 (箭头所指处); E 示腘动脉、胫前后动脉管壁增厚, 混合斑块形成, 双侧胫前局部管腔近乎闭塞 (箭头所指处)

图 3 患者 2018 年 8 月双下肢动脉 DSCT 成像检查结果

Figure 3 DSCT angiography examination results of bilateral lower extremity arteries in August 2016

关^[11-13], 但目前关于冠心病合并自身免疫疾病的病例报道非常少见, 而自身免疫疾病是否会导致冠状动脉进行性狭窄等值得思考和进一步研究证实。

2.3 冠心病伴 ACA 强阳性的治疗 对于冠心病伴 ACA 强阳性患者, 临床治疗主要包括以下 3 个方面: (1) 采用药物治疗基础疾病以缓解患者临床症状、延缓冠状动脉粥样硬化进程、减少心绞痛发作、降低心肌梗死发生风险及死亡风险, 包括采用硝酸酯类药物缓解心绞痛, 采用抗栓/抗凝药物进行抗血小板/抗凝治疗, 采用 β -受体阻滞剂减轻心肌氧耗及预防心律失常, 采用他汀类调脂药物稳定动脉粥样硬化斑块, 急性心肌梗死使用纤溶药物及改善心肌代谢能力的药物等; 伴有高血压、糖尿病者合理使用降压、降糖药物及明确诊断自身免疫疾病后使用免疫药物治疗等。(2) 加强患者健康教育以促进健康生活习惯的形成, 如戒烟限酒、低脂低盐饮食、避免重体力劳动及情绪剧烈变化、适度锻炼及控制体重质量等。(3) 病情危重或药物治疗效果不佳时进行血运重建治疗, 包括介入治疗(血管内球囊扩张成形术及支架植入术)及冠状动脉旁路移植术。需要注意的是, 药物治疗是冠心病伴 ACA 强阳性患者的治疗基础, 且介入治疗或冠状动脉旁路

移植术后仍需长期坚持标准药物治疗。目前, 本例患者尚处于随访中, 后续是否需增强免疫治疗及其治疗效果等仍需进一步观察。

综上所述, 冠心病伴 ACA 强阳性患者在临床较为罕见, 临床医生接诊常见冠心病危险因素不典型但冠状动脉狭窄程度却呈进行性加重的患者时应警惕自身免疫疾病的存在, 应注意结合患者临床表现及病史完善自身抗体检查, 尽早明确诊断并指导临床制定合理的治疗方案, 以改善患者预后。

参考文献

- [1] XING Z, PEI J, TANG L, et al. Traditional cardiovascular risk factors and coronary collateral circulation: protocol for a systematic review and meta-analysis of case-control studies [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (17): E0417. DOI: 10.1097/MD.00000000000010417.
- [2] DAI X, ZHANG D, WANG C, et al. The pivotal role of thymus in atherosclerosis mediated by immune and inflammatory response [J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15 (13): 1555-1563. DOI: 10.7150/ijms.27238. eCollection 2018.

轻免疫反应并改善肺功能；此外，伊曲康唑还可有效减少糖皮质激素在肝脏的代谢并增强糖皮质激素作用，有利于减少糖皮质激素用量，对有效防控 ABPA 具有重要作用。本例患者采用甲泼尼龙、布地奈德福莫特罗粉吸入剂、伊曲康唑治疗后病情得到有效控制并逐渐好转，治疗效果较理想。

综上所述，ABPA 在临床上较为少见，由于缺乏特异性临床表现、临床医生对该病认识不足等而易误诊、漏诊，因此临床医生接诊抗感染治疗效果不理想的慢性呼吸道疾病患者时应注意排除肺曲霉菌感染，早期诊断 ABPA 以提高患者治疗效果，改善患者预后。

参考文献

- [1] 向礼芳. 变应性支气管肺曲霉病误诊为肺结核临床效果分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(59): 80-81. DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2017.59.042.
 - [2] 高红, 杨瑞, 刘继伟. 变应性支气管肺曲霉病的影像表现及误诊分析[J]. 航空航天医学杂志, 2017, 28(8): 901-903. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1434.2017.08.001.
 - [3] NATH A, KHAN A, HASHIM Z, et al. Prevalence of *Aspergillus* hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma at a tertiary care center in North India [J]. *Lung India*, 2017, 34(2): 150-154. DOI: 10.4103/0970-2113.201300.
 - [4] 张明强, 高金明. 北京协和医院 77 例变应性支气管肺曲霉病住院患者临床特征分析[J]. 中国医学科学院学报, 2017, 39(3): 352-357. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2017.03.009.
 - [5] REDDY A, GREENBERGER P A. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(3): 866-867. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.08.019.
 - [6] 朱业飞, 林玲, 冯加喜, 等. 8 例变态反应性支气管肺曲霉病临床特点分析[J]. 中国现代医生, 2017, 55(20): 82-85.
 - [7] 张旭东, 李论, 高金明. 变态反应性支气管肺曲霉病 34 例临床分析[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(22): 1735-1739. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.22.012.
 - [8] DOURNES G, BERGER P, REFAIT J, et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis: MR Imaging of Airway Mucus Contrasts as a Tool for Diagnosis [J]. *Radiology*, 2017, 285(1): 261-269. DOI: 10.1148/radiol.2017162350.
 - [9] 赵学娟, 金英, 靳建军, 等. 1 例支气管肺曲霉病的临床诊治[J]. 黑龙江医学, 2016, 40(2): 163-164. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2016.02.036.
 - [10] 雒志明, 张霖, 聂秀红, 等. 肺曲霉病 31 例临床特点与诊治分析[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(4): 421-423.
 - [11] 彭娟, 韩锋, 孙晋渊, 等. 变应性支气管肺曲霉病一例误诊剖析[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(9): 8-10. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2017.09.004.
 - [12] 夏敬文, 董樑. 气管支气管曲霉病多次误诊一例纠治体会[J]. 临床误诊误治, 2016, 29(4): 42-45. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2016.04.016.
- (收稿日期: 2018-12-07; 修回日期: 2019-03-17)
(本文编辑: 鹿飞飞)
-
- (上接第 117 页)
- [3] LIASKOS C, MAROU E, SIMOPOULOU T, et al. Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis [J]. *Autoimmunity*, 2017, 50(7): 414-421. DOI: 10.1080/08916934.2017.1357699.
 - [4] TAN E M, RODNAN G P, GARCIA I, et al. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. Anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome [J]. *Arthritis Rheum*, 1980, 23(6): 617-625.
 - [5] ARAKAWA Y, AMAKI S, MIYAKAWA H, et al. PBC-AIH overlap syndrome with concomitant ITP and Hashimoto's disease with positivity for anti-centromere antibody [J]. *J Gastroenterol*, 2004, 39(5): 490-495. DOI: 10.1007/s00535-003-1322-5.
 - [6] CERINIC M M, VALENTINI G, SORANO G G, et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2003, 32(5): 285-295. DOI: 10.1053/sarh.2002.50011.
 - [7] SORIANO A, AFELTRA A, SHOENFELD Y. Is atherosclerosis accelerated in systemic sclerosis? Novel insights [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2014, 26(6): 653-657. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000115.
 - [8] BELCH J J, MCSWIGGAN S, LAU C. Macrovascular disease in systemic sclerosis: the tip of an iceberg? [J]. *Rheumatology* (Oxford), 2008, 47(Suppl 5): v16-17. DOI: 10.1093/rheumatology/ken280.
 - [9] GRAINGER D J, BETHELL H W. High titres of serum antinuclear antibodies, mostly directed against nucleolar antigens, are associated with the presence of coronary atherosclerosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(2): 110-114.
 - [10] LIANG K P, KREMERS H M, CROWSON C S, et al. Autoantibodies and the risk of cardiovascular events [J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(11): 2462-2469. DOI: 10.3899/jrheum.090188.
 - [11] MAJKA D S, CHANG R W. Is preclinical autoimmunity benign? The case of cardiovascular disease [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2014, 40(4): 659-668. DOI: 10.1016/j.rdc.2014.07.006.
 - [12] PADJAS A, PLAZAK W, CELINSKA-LOWENHOFF M, et al. Myocardial ischaemia, coronary atherosclerosis and pulmonary pressure elevation in antiphospholipid syndrome patients [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2016, 25(6): 1199-1205. DOI: 10.17219/acem/63753.
 - [13] 毕嘉琛, 刘志刚, 刘晓程. 冠状动脉粥样硬化性心脏病的自身免疫机制[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(5): 448-451. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20170080.
- (收稿日期: 2018-12-03; 修回日期: 2019-03-17)
(本文编辑: 鹿飞飞)