



(OSID码)

· 病例报告 ·

非梗阻性肥厚型心肌病并持续性心房颤动患者规范口服抗凝药物治疗出现多系统栓塞一例报道

李晓霞¹, 宋康兴²

【摘要】 肥厚型心肌病患者心房颤动发生率较高, 而并发心房颤动的肥厚型心肌病患者卒中及系统性栓塞发生风险明显升高。本文报道了1例在规范口服抗凝药物(包括达比加群、华法林、利伐沙班)基础上仍先后出现脑、肠系膜上动脉、肾动脉、右冠状动脉栓塞的非梗阻性肥厚型心肌病并持续性心房颤动患者, 以期提高临床医生对该类患者栓塞风险及左心耳血栓形成的认识。

【关键词】 心肌病, 肥厚性; 心房颤动; 栓塞; 病例报告

【中图分类号】 R 542.2 R 541.75 R 543 **【文献标识码】** D DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.11.023

李晓霞, 宋康兴. 非梗阻性肥厚型心肌病并持续性心房颤动患者规范口服抗凝药物治疗出现多系统栓塞一例报道[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(11): 111-114. [www.syxnf.net]

LI X X, SONG K X. Multisystem embolism in spite of treatment of standardized oral anticoagulants in a non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy patient complicated with persistent atrial fibrillation [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(11): 111-114.

Multisystem Embolism in Spite of Treatment of Standardized Oral Anticoagulants in a Non-obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Patient Complicated with Persistent Atrial Fibrillation LI Xiaoxia¹, SONG Kangxing²

1. Department of Cardiovascular Medicine, Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China

2. Department of Cardiovascular Medicine, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: LI Xiaoxia, E-mail: xiaoxialix@163.com

【Abstract】 Incidence of atrial fibrillation is relatively high in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM), moreover risk of stroke and systemic embolism significantly increase in HCM patients complicated with atrial fibrillation. This paper reported a non-obstructive HCM patient complicated with persistent atrial fibrillation, who occurred cerebral embolism, superior mesenteric artery embolism, renal artery embolism and right coronary artery embolism in spite of treatment of standardized oral anticoagulants (including dabigatran, warfarin and rivaroxaban), in order to improve the understanding of risk of thrombosis and left auricle thrombosis on clinic.

【Key words】 Cardiomyopathy, hypertrophic; Atrial fibrillation; Embolism; Case reports

心房颤动是肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)患者常见心律失常类型之一, 据统计, HCM患者心房颤动发生率是健康人群的4~6倍^[1], 且并发心房颤动的HCM患者血栓栓塞发生率明显升高、预后较差^[2]。本文报道了1例非梗阻性HCM并持续性心房颤动患者, 其在规范口服抗凝药物基础上仍先后出现脑、肠系膜上动脉、肾动脉及右冠状动脉栓塞, 现报道如下。

1 病例简介

1.1 现病史 患者, 男, 67岁, 主因“间断气促20余年, 加重半个月并伴轻度胸闷、气促、左下肢水肿”而于2019-06-24入住解放军总医院。患者于1995年出现活动后气促, 经心脏超声检查诊断为非梗阻性HCM并采用药物治疗(具

体药物、剂量不详); 2010年出现心房颤动并开始采用达比加群(150 mg/次, 2次/d)治疗; 2012年因小脑梗死而改用华法林治疗, 并将国际标准化比值(INR)维持在1.9~2.8; 2013年12月因脑梗死而就诊于他院, 采用低分子肝素钙皮下注射1周后出现大面积脑梗死且经尿激酶溶栓治疗失败, 遂给予华法林3 mg并将INR维持在3.0~3.1。

2015年10月、2017年4月、2017年5月, 患者先后3次因夜间不能平卧、胸闷、气促而入住解放军总医院, 经药物治疗好转; 2017年6月, 患者因INR持续偏高而改用利伐沙班(15 mg/次, 1次/d); 2018-03-02, 患者由于血压升高而再次入住解放军总医院, 继续采用利伐沙班(15 mg/次, 1次/d)治疗, 住院期间(2018-03-14)出现肠系膜上动脉及左肾动脉栓塞, 经禁食、抗生药、床旁血液滤过、抗凝(停利伐沙班, 那屈肝素桥接后改为华法林)等治疗后好转、出院, 并继续口服华法林; 2018年9月患者因胸闷、气促而入住解

1.046000 山西省长治市, 长治医学院附属和平医院心血管内科

2.100853 北京市, 解放军总医院第一医学中心心血管内科

通信作者: 李晓霞, E-mail: xiaoxialix@163.com

放军总医院,经药物治疗后好转并继续采用华法林进行抗凝。

1.2 既往史 高血压病史 21 年,曾口服苯磺酸氨氯地平、缬沙坦、美托洛尔进行降压治疗但效果不佳;糖尿病病史 10 年,现口服阿卡波糖控制血糖且血糖控制效果尚可;慢性肾功能不全病史 4 年;痛风病史 12 年。

1.3 入院查体 体温 36.3℃,脉搏 53 次/min,呼吸频率 18 次/min,血压 130/70 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),意识清,双肺呼吸音清且未闻及干、湿啰音,心率 81 次/min、律不齐,心脏各瓣膜听诊区未闻及杂音,腹平坦、无压痛及反跳痛,肝脾未触及,左下肢轻度水肿,左侧肢体偏瘫、肌力 0 级。

1.4 实验室检查结果 尿素升高 (17.9 mmol/L, 参考范围: 1.8~7.5 mmol/L), 肌酐升高 (216.8 μ mol/L, 参考范围: 30~110 μ mol/L), 二氧化碳结合力降低 (19.7 mmol/L, 参考范围: 20.2~30.0 mmol/L), 肌红蛋白升高 (140.9 μ g/L, 参考范围: 0~75 μ g/L), N 末端脑钠肽前体升高 (4 453.0 ng/L, 参考范围: 0~150 ng/L); 血气分析指标: pH 值为 7.24, 动脉血二氧化碳分压 (PaCO_2) 为 26 mm Hg, 动脉血氧分压 (PaO_2) 为 90 mm Hg, K^+ 为 5.6 mmol/L, HCO_3^- 为 11.1 mmol/L、碱剩余 (BE) 为 16.3 mmol/L, 动脉血氧饱和度 (SaO_2) 为 95%; 凝血功能指标: INR 为 2.83, 血浆 D-二聚体水平为 0.15 mg/L; 血小板聚集功能指标: 二磷酸腺苷 (ADP) 诱导的血小板聚集抑制率为 80.5%, 花生四烯酸 (AA) 诱导的血小板聚集抑制率为 33.1%; 自身抗体谱检测结果为阴性; 抗磷脂抗体筛查结果正常; 易栓因素基本正常; 华法林基因型: CYP2C9*3 (I359L, A \rightarrow C) AA (*1/*1)、VKORC1 (G-1639A) AA, 未见异常。

1.5 辅助检查结果 心电图检查结果示心房颤动、左心室肥厚; 胸部 CT 检查结果示左肺下叶纤维灶、心包少量积液、左心增大、冠状动脉钙化; 心脏超声检查结果示非梗阻性 HCM, 室间隔最厚处约为 22 mm、位于中段, 主动脉瓣瓣口最大流速 (V_{max}) 为 1.4 m/s, 左心室流出道流速为 0.6 m/s, 左心房扩大, 主动脉瓣、右房室瓣、肺动脉瓣轻度反流, 左心室舒张功能轻度减低、射血分数 (EF) 为 53%; 动态心电图检查结果示心房颤动、室性期前收缩, ST-T 改变, R-R 间期 >2.0 s 共 50 次、最长为 2.6 s; 双下肢静脉超声检查结果未见明显异常; 双下肢动脉超声检查结果示双下肢动脉粥样硬化、右下肢动脉频谱异常, 考虑近心端 (髂动脉水平) 重度狭窄可能性大。

1.6 诊断 (1) 非梗阻性 HCM, 纽约心脏病协会 (NYHA) 分级 IV 级, 持续性心房颤动; (2) 代谢性酸中毒; (3) 高血压 3 级 (很高危); (4) 高脂血症; (5) 2 型糖尿病; (6) 慢性肾功能不全; (7) 痛风; (8) 陈旧性脑梗死; (9) 肠系膜上动脉栓塞 (陈旧); (10) 左肾动脉栓塞 (陈旧)。

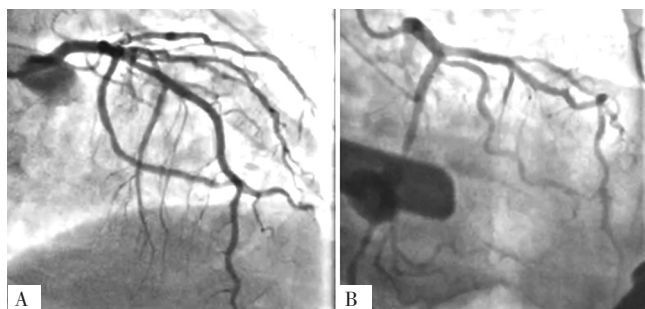
1.7 病情变化及治疗 患者本次入院后给予华法林抗凝 (INR 维持在 2.1~2.8)、纠正酸中毒、护肾、利尿、降压、降糖、调脂等治疗, 经治疗患者胸闷、气促症状缓解, 下肢水肿减轻, 酸中毒纠正。2019-07-08 8:17 患者突发恶心并伴有冷汗, 检测血压为 74/45 mm Hg, 心率 36 次/min, 急查心电图发现心房颤动伴三度房室传导阻滞、下壁导联 ST 段抬高 0.05~0.20

mV, 采用异丙肾上腺素、多巴胺、阿托品等进行抢救, 并在征得患者家属同意后行急诊冠状动脉造影, 结果示左冠状动脉未见明显狭窄 (见图 1A、B), 右冠状动脉近端局限性狭窄、血栓影 50% (见图 2A、B); 行右冠状动脉光学相干断层成像 (OCT) 检查见多处钙化斑块、多个钙化小结 (最小面积为 5.44 mm^2), 考虑患者为突发右冠状动脉栓塞所致心肌梗死, 继续给予华法林抗凝治疗并将 INR 维持在 2.5~3.0。2019-08-01, 患者行左心耳封堵术, 术中见左心耳为菜花形、多分叶 (见图 3A), 左心耳开口处直径约为 29 mm, 遂置入 33 mm Watchman 封堵器 (下叶) 及 30 mm Watchman 封堵器 (上叶) (见图 3B), 手术成功 (见图 3C)。术后患者病情稳定, 继续服用华法林抗凝治疗并于 2019-08-24 出院。

2 讨论

研究表明, HCM 患者心房颤动发生率较高, 而并发心房颤动的 HCM 患者卒中及系统性栓塞发生风险明显升高^[3-5]; ROWIN 等^[6]研究结果显示, 未接受抗凝治疗的 HCM 并心房颤动患者血栓栓塞事件发生率为 14%。现行指南推荐 HCM 并心房颤动患者终身口服抗凝药物且无需采用 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 评分评估卒中/栓塞发生风险^[7-10], 华法林是 HCM 并心房颤动患者抗凝治疗的首选药物, 而新型口服抗凝药 (NOAC) 可作为华法林的替代药物^[8]。

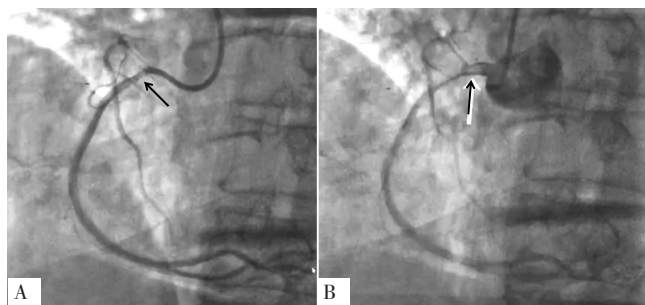
本例患者最终确诊为非梗阻性 HCM 并持续性心房颤动, 而其虽经规范口服抗凝药物 (包括达比加群、华法林、利伐沙班) 治疗, 但仍先后出现脑、肠系膜上动脉、肾动脉、右



注: A 为头位左冠状动脉造影, B 为肝位左冠状动脉造影, 均未见左冠状动脉明显狭窄

图 1 左冠状动脉造影结果

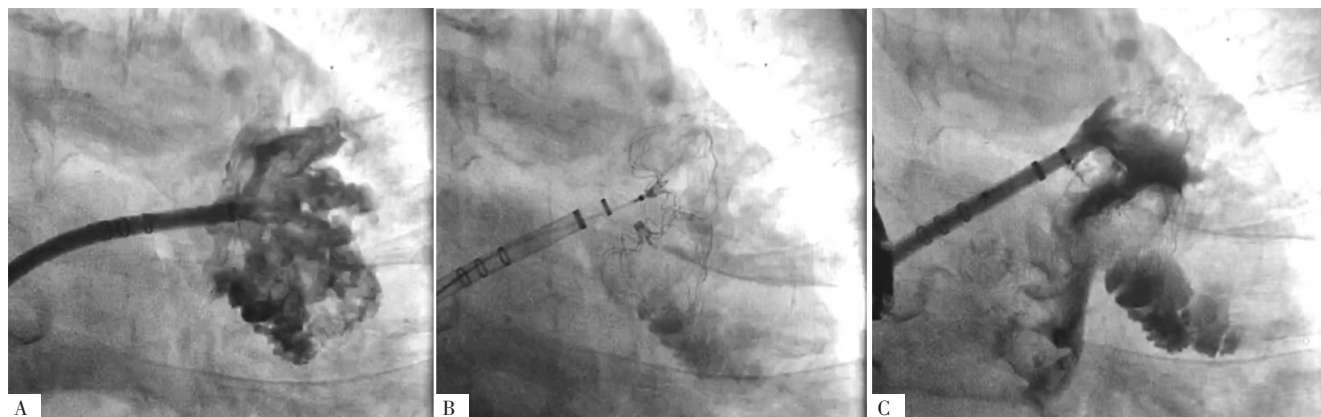
Figure 1 Left coronary artery angiography results



注: A 示右冠状动脉近端局限性狭窄 (箭头所指处), B 示右冠状动脉近端血栓影 (箭头所指处)

图 2 右冠状动脉造影结果

Figure 2 Right coronary artery angiography results



注: A 示左心耳呈菜花形、多分叶, B 示左心耳下叶、上叶各置入 1 枚封堵器, C 示左心耳封堵术成功

图 3 左心耳造影结果及封堵术

Figure 3 Angiography results and transcatheter closure of left auricle

冠状动脉栓塞:患者服用达比加群(150 mg/次, 2次/d)两年后出现小脑梗死,服用华法林(INR维持在1.9~2.8)1年后出现大面积脑梗塞,服用利伐沙班(15 mg/次, 1次/d)9个月后于住院期间出现肠系膜上动脉及左肾动脉栓塞,再次服用华法林(INR维持在2.1~2.8)15个月后于住院期间出现右冠状动脉栓塞。需要注意的是,本例患者肠系膜上动脉及左肾动脉栓塞、右冠状动脉栓塞均出现在住院期间,即在密切监测患者凝血功能且患者服药依从性较好的情况下仍不可避免地出现了多系统栓塞。

本例患者易栓因素(包括血浆蛋白S、血浆蛋白C、狼疮抗凝因子、血浆游离蛋白S、狼疮抗凝物)、自身抗体谱、抗磷脂抗体均未见明显异常,华法林基因型为CYP2C9*3(I359L, A→C)AA(*1/*1)、VKORC1(G-1639A)AA,亦属正常,那么本例患者先后多次出现栓塞事件的原因是什么?易栓体质、华法林基因突变、NOAC剂量不足或抗凝强度不够?《利伐沙班应用中国专家建议》推荐利伐沙班15 mg/次、1次/d用于肌酐清除率(C_{cr})为30~49 ml/min的患者^[11],查本例患者C_{cr}为48.3 ml/min,因此其利伐沙班用量(15 mg/次, 1次/d)是合理、恰当的,并无利伐沙班用量不足的问题。关于NOAC的抗凝强度,由于目前临床上尚无较实用的凝血酶活性及Xa因子活性抑制强度的定量分析方法^[12],因此《利伐沙班应用中国专家建议》指出,活化部分凝血活酶时间(APTT)延长可定性反映血中达比加群的存在,凝血酶原时间(PT)延长可定性反映血中利伐沙班或其他Xa因子抑制剂的存在^[11]。本例患者服用利伐沙班期间测定的血浆抗Xa因子活性为26.92 μg/L,提示利伐沙班是有效的。此外,由于本例患者并非易栓体质,因此华法林及NOAC能起到抗凝作用。

左心耳内部具有发达的梳状肌和肌小梁结构,心房颤动发作时血流易停滞于其中并形成血栓;有研究表明,心房颤动患者90%的血栓栓子来源于左心耳^[13-14]。本例患者左心耳造影结果发现左心耳呈菜花形、多分叶且开口处直径达29 mm,后行左心耳封堵术并分别于下叶、上叶各置入1枚封堵器方达到理想的封堵效果,鉴于本例患者在抗凝药物起效情

况下仍反复出现栓塞事件,因此综合考虑其原因可能与患者左心耳血栓形成有关,遂建议患者术后继续服用华法林进行抗凝治疗,目前本例患者尚在随访中,长期预后有待进一步观察。

参考文献

- [1] KUBO T, KITAOKA H, OKAWA M, et al. Clinical impact of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Results from Kochi RYOMA study [J]. *Circ J*, 2009, 73 (9): 1599-1605. DOI: 10.1253/circj.cj-09-0140
- [2] LEE S E, PARK J K, UHM J S, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of apical hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Heart*, 2017, 103 (19): 1496-1501. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310720.
- [3] OLIVOTTO I, CECCHI F, CASEY S A, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2001, 104 (21): 2517-2524. DOI: 10.1161/hc4601.097997.
- [4] 柯旭, 王帅, 康琪, 等. 肥厚型心肌病并心房颤动未进行规范化抗凝治疗致血栓栓塞一例报道 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27 (9): 118-120.
- [5] 肖敏. 心尖肥厚型心肌病与冠心病的心电图对比分析 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2013, 21 (5): 88-89. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2013.05.043.
- [6] ROWIN E J, HAUSVATER A, LIKIN M S, et al. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2017, 136 (25): 2420-2436. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029267.
- [7] KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTTECHA D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (38): 2893-2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- [8] ELLIOTT P M, ANASTASAKIS A, BORGER M A, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management



(OSID 码)

· 病例报告 ·

单核细胞增生李斯特菌脑膜炎两例报道并文献复习

魏冕, 程丽妞, 张亚恒

【摘要】 单核细胞增生李斯特菌脑膜炎是由单核细胞增生李斯特菌 (LM) 感染引起的一种细菌性脑膜炎, 具有低发病率、高致死率的特点, 常发生于免疫功能缺陷患者。LM 脑膜炎临床表现缺乏特异性, 易误诊为结核性脑膜炎而延误治疗。本文报道了两例 LM 脑膜炎患者, 其中第 1 例患者确诊为 LM 脑膜炎合并结核性脑膜炎, 可能为首例 LM 脑膜炎合并结核性脑膜炎患者; 并通过文献复习总结了 LM 脑膜炎的临床特点, 以期为提高临床对 LM 脑膜炎的认识提供参考。

【关键词】 脑膜炎, 利斯特菌性; 单核细胞增生利斯特菌; 结核, 脑膜; 病例报告; 历史文献

【中图分类号】 R 515.2 **【文献标识码】** D DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.11.y04

魏冕, 程丽妞, 张亚恒. 单核细胞增生李斯特菌脑膜炎两例报道并文献复习 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (11): 114-117. [www.syxnf.net]

WEI M, CHENG L N, ZHANG Y H. Listeria monocytogenes meningitis: two case reports and literature review [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (11): 114-117.

Listeria Monocytogenes Meningitis: Two Case Reports and Literature Review WEI Mian, CHENG Liniu, ZHANG Yaheng

The First Affiliated Hospital & College of Clinical Medical of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

Corresponding author: CHENG Liniu, E-mail: 19555937@qq.com

【Abstract】 Listeria monocytogenes meningitis, as one kind of bacterial meningeal inflammation caused by Listeria monocytogenes infection, is characterized by low morbidity and high mortality, which usually occurs in patients with impaired immune function. Clinical manifestations of listeria monocytogenes meningitis is not specific, thus it is often misdiagnosed as tubercular meningitis that may lead to delayed treatment. This paper reported two patients with Listeria monocytogenes meningitis (including one patient merged with tubercular meningitis who being suspected as the first case) and reviewed relevant

471003 河南省洛阳市, 河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院

通信作者: 程丽妞, E-mail: 19555937@qq.com

of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2014, 35 (39): 2733-2779. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284.

[9] JANUARY C T, WANN L S, ALPERT J S, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64 (21): 2305-2307. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.

[10] NOSEWORTHY P A, YAO X, SHAH N D, et al. Stroke and bleeding risks in NOAC-and warfarin-treated patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67 (25): 3020-3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.04.026.

[11] 利伐沙班临床应用中国专家组. 利伐沙班应用中国专家建议—

非瓣膜病心房颤动卒中预防分册 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52 (10): 897-902. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.10.031.

[12] 中华医学会心血管病学分会, 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会. 非瓣膜病心房颤动患者新型口服抗凝药的应用中国专家共识 [J]. 中华心律失常学杂志, 2014, 18 (5): 321-329. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-6638.2014.05.001.

[13] 王涛, 赵焱, 惠杰. 左心耳封堵术—预防心房颤动血栓形成新手段 [J]. 浙江医学, 2019, 41 (9): 963-966. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.9.2017-2865.

[14] 罗伟生, 郭盛, 林明宽. 持续性心房颤动对肺静脉结构重构的影响及 CT 的评估价值研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23 (3): 77-79. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2015.03.025.

(收稿日期: 2019-09-10; 修回日期: 2019-11-20)

(本文编辑: 鹿飞飞)