

• 短篇及病例报道 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.04.030

不稳定性心绞痛合并干燥综合征及肺淋巴管肌瘤病 1 例并文献复习^{*}

姜永浩¹, 张 蕾², 张嘉铖^{1△}

(1. 山东中医药大学附属医院心内科, 济南 250011; 2. 山东大学第二医院中医科, 济南 250000)

[关键词] 心绞痛; 干燥综合征; 肺淋巴管肌瘤

[中图分类号] R734

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2023)04-0638-03

不稳定性心绞痛是临床上常见的心血管系统疾病, 由冠状动脉严重狭窄或易损斑块破裂所致, 会引起冠状动脉血流减低和心肌缺血。不稳定性心绞痛的临床主要症状为胸痛、胸闷等, 主要的危险因素为吸烟、高血压、糖尿病、血脂异常等。作者报道了 1 例诊断为不稳定性心绞痛合并干燥综合征及肺淋巴管肌瘤病患者, 以期为临床相关疾病的诊治提供参考。

1 临床资料

患者, 女, 67 岁, 主诉“阵发性胸闷胸痛 1 年, 加重 2 个月”, 于 2021 年 3 月 8 日入院。患者 1 年前出现心前区疼痛, 在活动后明显加重, 休息后有所缓解。患者于平卧位时无明显症状, 在侧卧位时有胸闷症状。患者于当地医院就诊, 行冠状动脉强化计算机断层扫描(CT)检查示: 左前降支多处狭窄, 40%~70% 不等, 回旋支开口起始部 90% 狭窄; 胸部 CT 提示: 弥漫囊样改变。当地医院诊断“不稳定性心绞痛, 肺淋巴管肌瘤病”, 未进行进一步诊治后转入本院。既往冠心病病史 1 年, 服用他汀类药物降脂, 否认糖尿病、高血压、传染病病史, 否认药物过敏和麻醉毒品成瘾史。入院后体格检查: 体温 36.5℃, 心率 85 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 124/68 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 神志清楚, 消瘦, 心肺查体未见异常。血常规: 白细胞计数 $2.82 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $1.28 \times 10^9/L$ 。生化检查: 总蛋白 92.3 g/L, 球蛋白 48.2 g/L, 腺苷脱氢酶 38.5 U/L (参考区间 0~25 U/L), 甘油三酯 1.79 mmol/L。甲状腺功能 7 项: 促甲状腺激素 6.13 mU/L, 其余结果如心肌酶谱、肌钙蛋白 I、D-二聚体、感染系列、大小便常规、低密度脂蛋白等均未见异常。心电图: V1~V3 导联 t 波倒置。入院胸部 CT 检查报告: 双肺多发囊泡影, 双肺实性微小结节灶(图 1), 冠状动脉钙化, 双腋窝多发肿大淋巴结。入院诊断考虑: 不稳定性心绞痛, 肺淋巴管肌

瘤病。

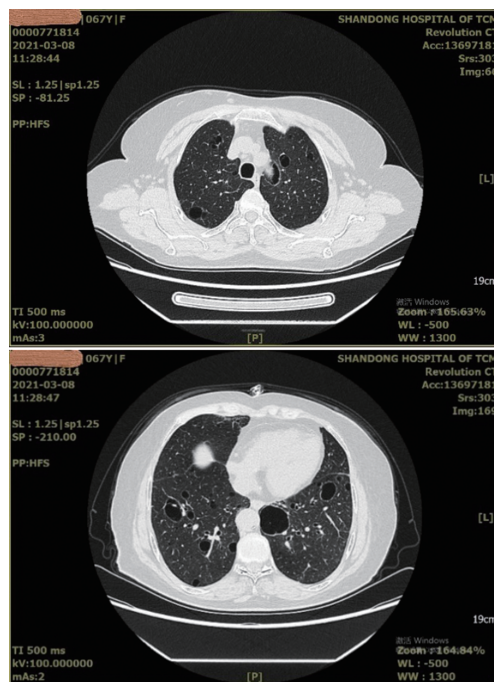


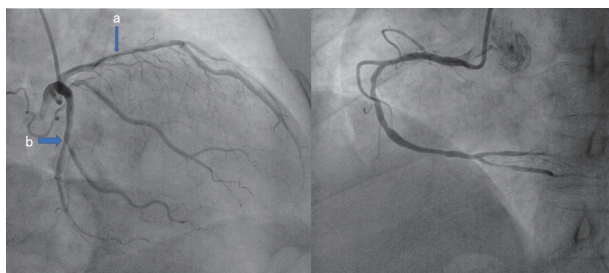
图 1 患者入院胸部 CT 检查图像

患者主诉为胸闷胸痛, 结合心电图存在前壁导联 t 波倒置的情况。行冠状动脉造影检查, 发现冠状动脉供血呈均衡型分布, 左主干未见狭窄, 左前降支近中段弥漫性狭窄, 狭窄程度达 80% 左右, 左回旋支的钝缘支 2 开口可见 95% 左右节段性狭窄, 右冠状动脉自第一转折处以远弥漫性狭窄, 狭窄程度为 30%~85%。见图 2。行冠状动脉血管内超声(IVUS)检查, 发现左前降支近中段弥漫性斑块, 最小有效管腔面积 $<4 \text{ mm}^2$ 。见图 3。

根据造影结果, 在回旋支病变处植入支架 1 枚, 前降支病变处串联植入支架 2 枚, 术后症状明显好转。患者实验室检查发现白细胞计数减低, 促甲状腺激素升高; CT 提示双腋窝多发肿大淋巴结。为进一

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金项目(82104797); 山东省中医药科技项目(2020Q010)。 作者简介: 姜永浩(1992—), 主治医师, 硕士, 主要从事中医药治疗心系病研究。 △ 通信作者, E-mail: zhangjiacheng540@163.com。

步查找原因,围绕感染、血液系统疾病、自身免疫性疾病等进行检查,结果显示,抗干燥综合征 A 抗体 3+,抗干燥综合征 B 抗体 1+,抗 rober52 抗体 3+,红细胞沉降率 63 mm/h(↑),免疫球蛋白 G 为 23.1 g/L(↑),免疫球蛋白 M 为 0.481 g/L(↓),血红蛋白、血小板计数、类风湿因子、C-反应蛋白(CRP)、补体 3(C3)、补体 4(C4)等未见异常。腮腺彩色多普勒超声提示:双侧腮腺弥漫性病变。追问患者病史,自述口干、眼干多年,进食需用水送服,既往多次腮腺肿大。根据干燥综合征诊断标准^[1],支持诊断干燥综合征。请风湿免疫科会诊,结合病情,给予帕夫林和羟氯喹治疗。患者病情好转后出院,随访 1 个月,未再发作胸痛、胸闷,胸部 CT 较此前无变化。参考《西罗莫司治疗淋巴管肌瘤病专家共识》中对肺淋巴管肌瘤病治疗的推荐,建议患者在原治疗方案的基础上加用西罗莫司,长期使用以延缓肺功能下降^[2]。



a:前降支中段弥漫狭窄;b:钝缘支 2 开口处狭窄。

图 2 左右冠状动脉造影图像

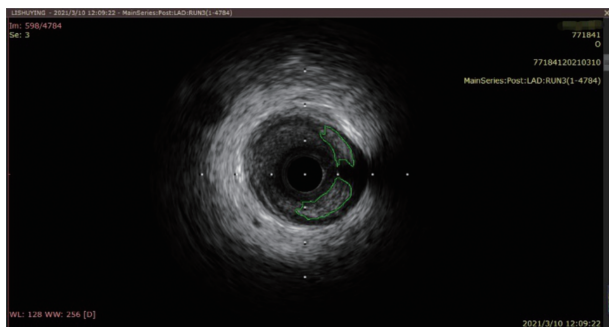


图 3 IVUS 图像

2 讨论

干燥综合征是临床上常见的慢性免疫系统疾病,主要累及外分泌腺体的分泌功能,肺也是易累及器官,常以间质性肺炎和支气管炎为主要表现,其他肺部表现还有肺淀粉样变、肺淋巴瘤、肺栓塞等^[3-6]。肺淋巴管肌瘤病是一种罕见且病因未明、不断进展的弥漫性肺部疾病,其组织学特征是平滑肌样细胞异常增殖,并通过淋巴系统扩散,而肺脏是主要靶器官^[2]。干燥综合征和肺淋巴管肌瘤病形态特点及病理生理学机制存在明显不同。干燥综合征囊性改变主要分布在肺野中下部区域,大多囊壁不规则,直径为 5~60

mm,但淋巴管肌瘤病囊样改变主要于双肺野中均匀分布^[7]。两种疾病之间是否存在联系尚无定论。本例患者以阵发性胸痛入院,胸痛特点与典型心绞痛相似,诊断为不稳定性心绞痛。此后行冠状动脉造影和 IVUS 检查,发现多处血管存在重度狭窄;该患者没有冠心病高危因素,怀疑冠状动脉粥样硬化发生和进展,可能与干燥综合征或肺淋巴管肌瘤病有关。

一项干燥综合征与心血管疾病的 meta 分析显示,干燥综合征患者发生冠心病的风险更高^[8],但其加速动脉粥样硬化的发病机制仍不清楚^[9]。有报道称,该机制可能与自身免疫和炎症反应相关^[10],在干燥综合征中内皮细胞的损伤和黏附分子的过度表达都增强了单核细胞和淋巴细胞的迁移及低密度脂蛋白胆固醇的摄取,加速了纤维性动脉粥样硬化斑块的形成。有关干燥综合征和淋巴管肌瘤病的相关性研究报道指出,在肺淋巴管肌瘤细胞中广泛检测到 TSC1 和 TSC2 的功能丧失突变,并激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR),而在各种结缔组织病中 mTOR 的活性均有增加^[11],mTOR 的激活可能是干燥综合征发病的关键机制。近年来,研究报道 mTOR 抑制剂治疗干燥综合征取得了较好的疗效^[12-14],同时发现干扰素- α (IFN- α)、B 细胞激活因子(BAFF)和毒蕈碱乙酰胆碱受体抗体的激活与干燥综合征的发生有关,mTOR 抑制剂可以抑制 BAFF 刺激的细胞增殖^[15]。有关 mTOR 与动脉粥样硬化的关系,近年来多篇文章报道,mTOR 是抑制自噬的主要信号酶,抑制自噬又与内皮衰老和动脉粥样硬化进展发生密切相关^[16-17]。笔者推断,mTOR 的激活可能是引起 3 种疾病发生和进展的关键因素。

本例患者除常规抗栓降脂治疗外,还加用了帕夫林(白芍总苷胶囊)和羟氯喹。有研究指出,帕夫林和羟氯喹均可以降低干燥综合征患者的心血管风险^[8,18]。根据淋巴管肌瘤病指南,加用 mTOR 抑制剂西罗莫司,可抑制淋巴管肌瘤细胞增殖^[19]。西罗莫司同时也是常见的药物支架涂层材料,其可抑制动脉硬化进展和炎症发生,有利于控制患者动脉粥样硬化的进展^[11-12]。遗憾的是,西罗莫司在我国并没有获批治疗淋巴管肌瘤病或者动脉粥样硬化疾病的适应证。

综上所述,作者检索文献未找到有关 3 种疾病合并发生的相关病例报道,3 种疾病是否存在某种关联目前尚不得而知。作者推断 mTOR 的激活可能是引起 3 种疾病发生和进展的关键因素,未来可以针对 3 种疾病的细胞学特性进行相关性研究。

参考文献

[1] 中华医学会风湿病学分会. 干燥综合征诊断及治

- 疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(11): 766-768.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组, 淋巴管肌瘤病共识专家组, 中国医学科学院罕见病研究中心, 等. 西罗莫司治疗淋巴管肌瘤病专家共识(2018)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(2): 92-97.
- [3] FLAMENT T, BIGOT A, CHAIGNE B, et al. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome[J]. Eur Respir Rev, 2016, 25: 110-123.
- [4] YAZISIZ V, ARSLAN G, OZBUDAK I H, et al. Lung involvement in patients with primary Sjogren's syndrome: what are the predictors? [J]. Rheumatol Int, 2010, 30(10): 1317-1324.
- [5] RAJAGOPALA S, SINGH N, GUPTA K, et al. Pulmonary amyloidosis in Sjogren's syndrome: a case report and systematic review of the literature [J]. Respirology, 2010, 15(5): 860-866.
- [6] HANSEN L A, PRAKASH U B, COLBY T V. Pulmonary lymphoma in Sjogren's syndrome [J]. Mayo Clin Proc, 1989, 64(8): 920-931.
- [7] JOHNSON S R, CORDIER J F, LAZOR R, et al. European respiratory society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis[J]. Eur Respir J, 2010, 35(1): 14-26.
- [8] YANG D H, WANG Y H, PAN L F, et al. Cardiovascular protection of hydroxychloroquine in patients with Sjogren's syndrome [J]. J Clin Med, 2020, 9(11): 3469.
- [9] LIU D, LI X, ZHANG Y, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine are associated with reduced cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 1685-1695.
- [10] MELISSAROPOULOS K, BOGDANOS D, DI MITROULAS T, et al. Primary Sjogren's syndrome and cardiovascular disease [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2020, 18(5): 447-454.
- [11] FERNANDEZ D, PERL A. mTOR signaling: a central pathway to pathogenesis in systemic lupus erythematosus? [J]. Discov Med, 2010, 9(46): 173-178.
- [12] LIU Y, YANG F, ZOU S, et al. Rapamycin: a bacteria-derived immunosuppressant that has anti-atherosclerotic effects and its clinical application[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1520.
- [13] SOYPACACL Z, GUMUS ZZ, CAKALOGLU F, et al. Role of the mTOR pathway in minor salivary gland changes in Sjogren's syndrome and systemic sclerosis[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 170.
- [14] WYMAN B, PERL A. Metabolic pathways mediate pathogenesis and offer targets for treatment in rheumatic diseases [J]. Curr Opin Rheumatol, 2020, 32(2): 184-191.
- [15] ZENG Q, ZHANG H, QIN J, et al. Rapamycin inhibits BAFF-stimulated cell proliferation and survival by suppressing mTOR-mediated PP2A-Erk1/2 signaling pathway in normal and neoplastic B-lymphoid cells [J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(24): 4867-4884.
- [16] XIONG Y, YEPURI G, FORBITEH M, et al. ARG2 impairs endothelial autophagy through regulation of MTOR and PRKAA/AMPK signaling in advanced atherosclerosis[J]. Autophagy, 2014, 10(12): 2223-2238.
- [17] GUO FX, WU Q, LI P, et al. The role of the LncRNA-FA2H-2-MLKL pathway in atherosclerosis by regulation of autophagy flux and inflammation through mTOR-dependent signaling[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(9): 1670-1687.
- [18] MCCORMACK F X, GUPTA N, FINLAY G R, et al. Official American thoracic society/ Japanese respiratory society clinical practice guidelines: lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(6): 748-761.
- [19] KURDI A, MARTINET W, MEYER G. mTOR inhibition and cardiovascular diseases: dyslipidemia and atherosclerosis[J]. Transplantation, 2018, 102(Suppl 1): S44-46.