

伴心肌肌钙蛋白 I 持续升高和心绞痛症状的心肌淀粉样变性

华中科技大学同济医学院附属同济医院 秦瑾 汪小君 周娟 张舜 严江涛*, 武汉 430030

关键词 心肌淀粉样变性; 肌钙蛋白 I; 心绞痛; 冠脉微血管病变

中图分类号 R542.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190221

心肌肌钙蛋白(cTnI)被认为是心肌损伤的特异性标志物^[1]。临床上,cTnI 升高常见于急性心肌梗死,也可见于心肌炎、充血性心力衰竭、心律失常、肺栓塞、慢性肾功能不全/血透患者及重症感染等患者^[2]。淀粉样变性属于系统性疾病,相对少见,累及心脏时,可出现多种临床表现,极易造成误诊和漏诊。本文报道 1 例心肌淀粉样变性,伴持续性 cTnI 升高和反复发作心绞痛的病例。

病例资料

患者女,66 岁。因发现 cTnI 持续升高 1 年余入院。患者 1 年前无明显诱因突发心前区闷痛,不伴肩背部放射痛,亦无心悸、喘气症状,至当地医院行心电图检查未见明显异常,心肌酶谱升高,考虑“冠心病 急性非 ST 段抬高型心肌梗死”,行冠脉造影术,提示“左前降支近段狭窄约 50%,左前降支心肌桥,余冠脉血管未见异常”,后规律服用拜阿司匹林、氯吡格雷(术后半年停用)、瑞舒伐他汀、倍他乐克缓释片,仍有胸闷胸痛不适。之后数次外院门诊复查,肌钙蛋白 I 均高于正常值。医生曾多次建议住院,但患者本人拒绝。

9 个月前上述症状加重伴双下肢水肿,再次就诊于当地医院,行心脏彩超检查:左房扩大(3.7 cm)、右房扩大(4.9 cm),左室壁增厚,肺动脉高压(37 mmHg),左心功能 EF 值 47%。住院期间 24 h 心电图示:①窦性心律;②偶发房性早搏并见连跳,短阵房速;③偶发室性早搏,见连跳(仅 1 对);④心肌复极异常。查 cTnI 0.525 ng/mL(0~0.03 ng/mL),N 端脑钠肽(NT-proBNP) 1 1189.8 pg/mL,加用口服利尿剂,症状好转后出院。之后上述症状反复发作。1 个月前外院复查心脏彩超示:左室肥厚(室间隔增厚 1.2 cm,左室后壁增厚 1.2 cm),双房扩大(左房 4.2 cm,右房横径 4.8 cm),

E/E 比值增高,肺动脉压力增高(PG = 43 mmHg)。cTnI 3.7 mg/L(0.010~0.023 mg/L),NT-proBNP 9414 pg/mL。为求进一步诊治,患者转至我院。否认高血压、糖尿病病史,否认乙肝、结核等传染病病史。否认药物及食物过敏史。无吸烟、饮酒史。

入院时体格检查:BP 91/56 mmHg,神清,全身皮肤巩膜无黄染,颈静脉充盈,双肺底少许湿啰音,心界临界,心音低钝,HR 85 次/min,心律齐,各瓣膜听诊区未闻及明显病理性杂音,腹平软,剑突下压痛(+),无反跳痛,肝脾肋下未及,双肾区无叩痛,双下肢轻度凹陷性水肿。实验室检查 cTnI 仍升高,见表 1。

表 1 实验室检查

项目	结果	正常值
白细胞	5.09×10^9 g/L	$3.50 \sim 9.50 \times 10^9$ g/L
红细胞	3.69×10^9 g/L	$3.80 \sim 5.10 \times 10^9$ g/L
血红蛋白	116.0 g/L	115.0~150.0 g/L
血小板	220.0×10^9 g/L	$125.00 \sim 350.00 \times 10^9$ g/L
血尿素氮	5.90 mmol/L	3.1~8.8 mmol/L
肌酐	100 μ mol/L	45~84 μ mol/L
碱性磷酸酶	57 U/L	35~105 U/L
天门冬氨酸转氨酶	26 U/L	≤ 32 U/L
血糖	6.45 mmol/L	4.11~6.05 mmol/L
凝血常规	正常	正常
肌酸激酶	81 U/L	≤ 190 U/L
肌酸激酶 MB 型同工酶	3.3 ng/mL	≤ 7.2 ng/mL
cTnI	690.0 pg/mL	≤ 34.2 pg/mL
NT-proBNP	5566 pg/mL	<285 pg/mL
尿蛋白	++	阴性

入院时心电图显示:窦性心律,肢体导联低电压,下壁、前侧壁导联 T 波倒置。见图 1。之后 24 h 心电图检查,患者自觉胸闷胸痛时,无 ST-T 动态改变。复查心脏彩超示:双房增大(左房 4.3 cm,右房 4.4 cm $\times$ 5.1 cm),双室肥厚(左室后壁增厚 1.8 cm,室间隔增厚 1.8 cm,右室壁增厚 1.0 cm),三尖瓣中

* 通信作者:严江涛,E-mail:jtyan_tjh@163.com

度关闭不全,中度肺动脉高压($PG = 66 \text{ mmHg}$),心包积液,见图2A~2C。心脏彩超结果提示限制型心肌病改变。为明确心肌病变,随后行心脏MRI+灌注成像(PWI)+多方位延迟增强检查示“双房增大,左右室心肌增厚,运动减弱。心脏灌注显像示基底段至心尖段心内膜下见环形低信号充盈缺损,延迟强化左、右室心肌、房间隔及二、三尖瓣膜可见弥漫性异常强化”。考虑心肌淀粉样变(累及左、右室心肌、房间隔及二、三尖瓣膜),见图2D~F。

为明确心肌淀粉样变病因,进一步行单克隆免疫球蛋白试验:血清蛋白电泳: α_1 球蛋白% 3.6% (1.0%~3.2%),IgG 8.0g/L(7.51~15.6 g/L),IgA 0.73 g/L(0.82~4.53 g/L),IgM 0.70 g/L(0.46~3.04 g/L),血清总轻链 κ 1.89 g/L(1.7~3.7 g/L),血清总轻链 λ 1.15 g/L(0.90~2.10 g/L),血清游离轻链 κ 77.8 mg/L(3.30~19.40 mg/L),血清游离轻链 λ 194.1 mg/L(5.71~26.30 mg/L),尿蛋白定性(++) ,尿液总轻链 κ 35.90 mg/L(0.00~6.97 mg/L),

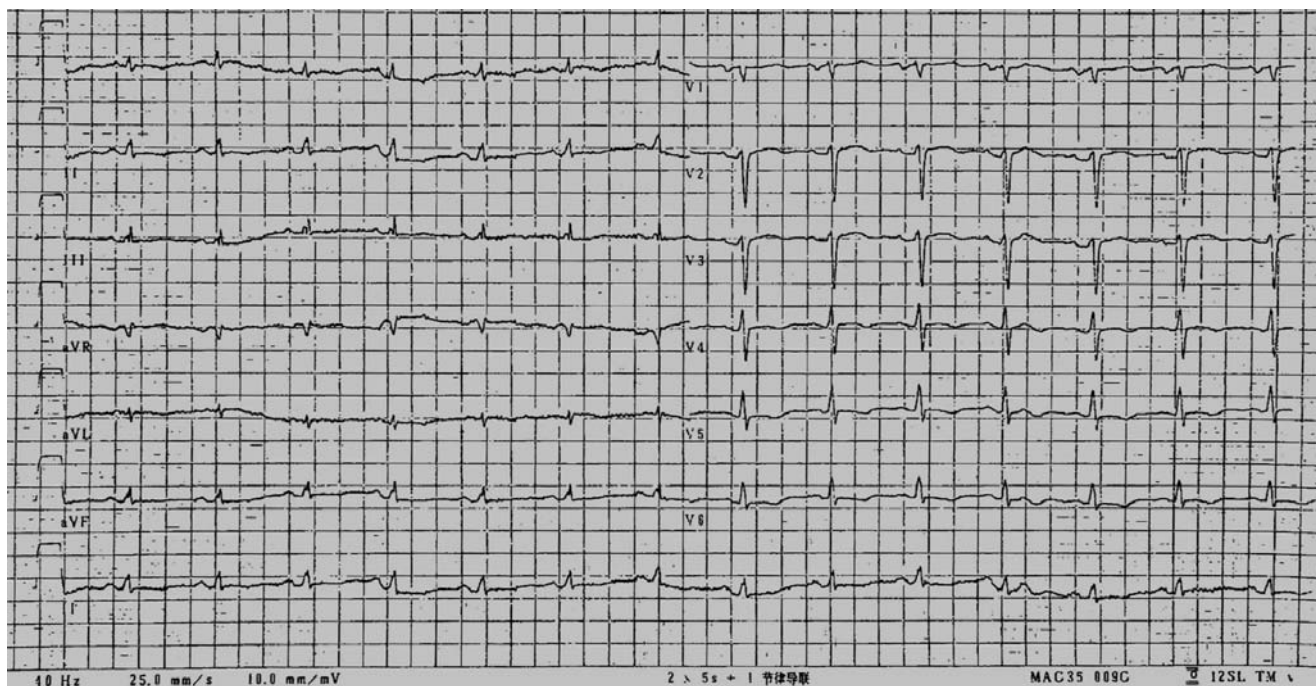


图1 入院时心电图

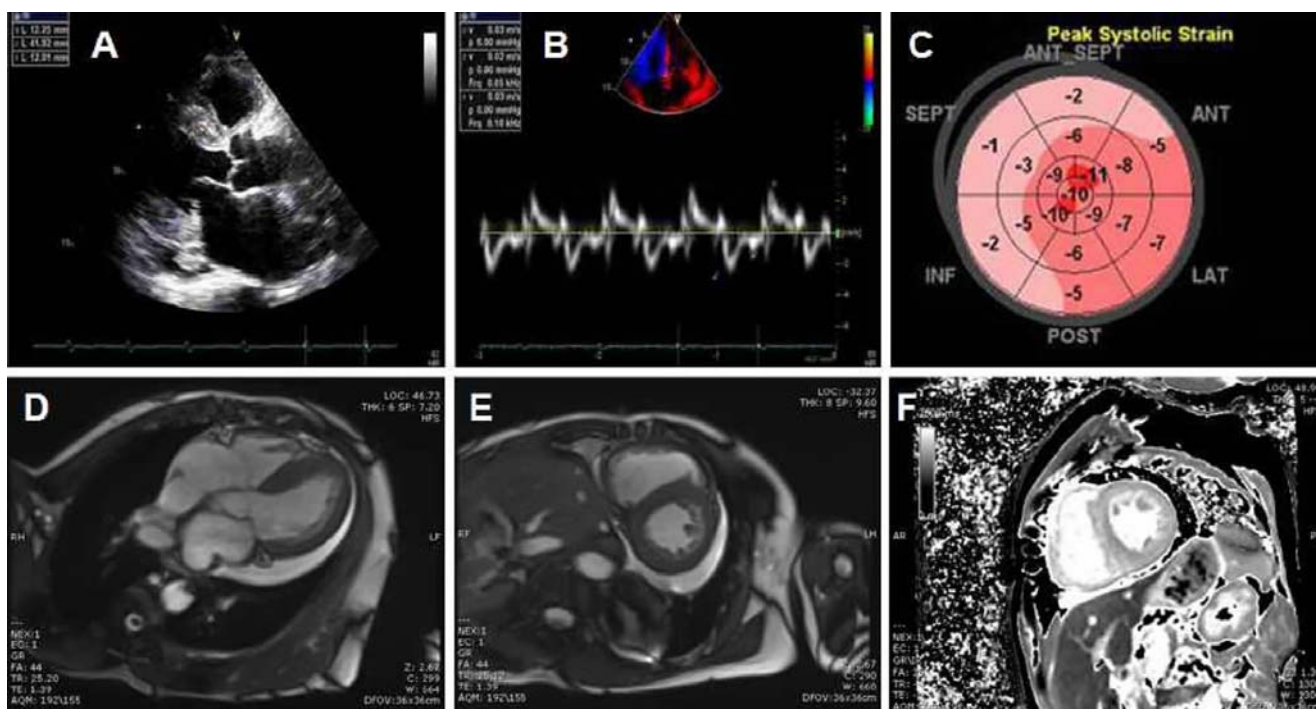


图2 心脏彩超和心脏MRI检查结果

尿液总轻链 λ 421.00 mg/L (0.00 ~ 3.69 mg/L), 尿液总轻链 κ 和 λ 比值 0.085, 血中有 M 蛋白分型尚不明确, 尿中有游离 λ 型 M 蛋白。骨髓细胞学检查示: 骨髓增生活跃, 粒: 红 = 2.29:1。粒系统比例大致正常, 占 56%, 中性粒细胞各阶段细胞比例正常或偏高, 形态无明显异常。红系统比例大致正常, 占 24.5%, 以中晚幼红细胞为主, 幼红细胞形态无明显异常, 成熟红细胞呈轻度缟钱状排列。淋巴细胞比例偏低, 占 8.50%, 形态无明显异常。血小板散在、小簇易见, 易找到巨核细胞。浆细胞异常增生, 占 10%, 分类中均为幼稚浆细胞, 见图 3A。骨髓活检示部分区域骨髓增生重度减低, 部分浆细胞形态偏幼稚, 见图 3B。尿常规: 尿蛋白 (++) , 余无异常。肾脏 B 超: 双肾切面形态、大小正常, 集合系统光点群不分离, 但肾功能下降 [肌酐 100 μ mol/L, eGFR 50.7 mL/(min $\cdot$ 1.73m²)] , 确定肾脏受累^[3]。结合患者病史、临床表现和实验室检查, 尚不足以诊断多发性骨髓瘤, 但考虑“浆细胞疾病: 系统性淀粉样变性”, 转入血液内科, 拟进一步完善多发性骨髓瘤相关检查 (如骨骼 ECT 等), 但患者拒绝, 要求出院。

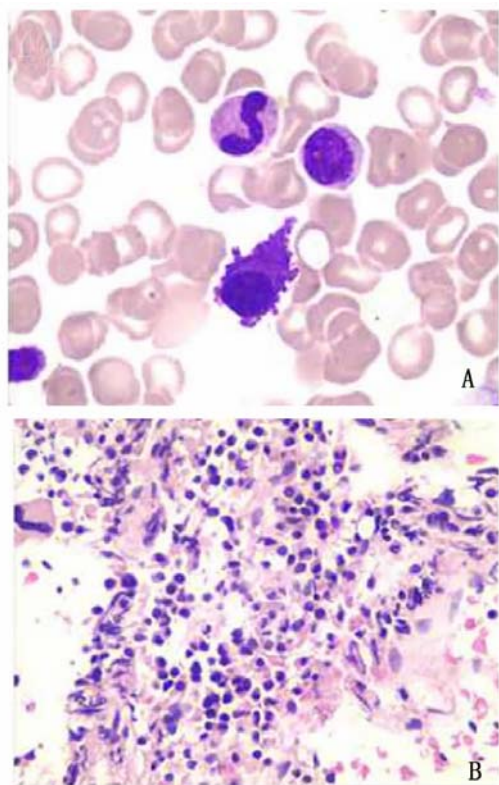


图3 骨髓细胞学及骨髓活检结果

讨论

根据临床表现和心肌酶学结果, 该患者首诊怀疑急性冠脉综合征, 从逻辑上不难理解。但外院冠脉造影结果仅见单支冠脉血管狭窄 50%。临床上,

当冠脉管腔狭窄在 50% ~ 75% 以上, 安静状态下患者无症状, 只有运动或情绪激动等造成心肌需氧量增加时, 引起心肌缺血缺氧, 才出现心绞痛症状^[4]。本例患者在后续治疗过程中, 规律用药情况下, 仍出现持续性 cTnI 升高和反复发作的心绞痛症状。入院后, 寻找 cTnI 升高的原因, 排除了肺栓塞 (肺血管 CTA 检查未见异常) 和结缔组织病无相关临床表现, 且风湿免疫学指标无明显异常。复查心脏彩超, 行心脏 MRI、检测到单克隆免疫球蛋白、骨髓细胞学和活检等, 考虑“系统性淀粉样变性 (心脏受累)”。

淀粉样变性是由于蛋白折叠异常引起病理性不溶性纤维性淀粉样物质沉积于细胞外, 导致多个组织器官 (心脏、肾脏、肝脏、胃肠道和自主神经系统) 功能障碍。系统性淀粉样变累及心脏时, 可出现多种临床表现: 当淀粉样物质沉积在心肌间质, 可使左右心室室壁增厚, 僵硬增加, 表现为典型的限制性心肌病的特点, 最终心功能进行性恶化, 出现心力衰竭; 淀粉样物质也可沉积于心脏传导系统, 导致多种心律失常和传导阻滞, 甚至发生心源性猝死; 若淀粉样物质沉积在心内膜下微小血管壁周围, 可引起心绞痛症状^[5]。有研究报道, 153 例心肌淀粉样变性患者, 有 5 例 (3%) 出现心绞痛症状, 其冠脉造影正常, 但冠脉微血管出现继发于淀粉样变的病理改变^[6]。系统性淀粉样变性可分为原发性、继发性、血透相关性、遗传性和老年系统性等类型。原发性淀粉样变性累及心脏往往预后极差, 预期中位生存期为 5 个月, 而老年系统性淀粉样变性预后相对较好。Cornwell 等^[7] 统计发现年龄超过 60 岁的老年人约有 50% 患有不同程度的老年心肌淀粉样变性。本例患者血中有 M 蛋白, 骨髓细胞学和活检提示浆细胞异常增生, 幼稚浆细胞多见, 属于原发性淀粉样变性, 预后欠佳。

少数心肌淀粉样变患者表现为典型的缺血型心脏病相关症状, 极易被误诊为冠心病。随着对淀粉样变的深入研究, 这种所谓“类似冠心病”的淀粉样变, 临床亦非罕见。这类患者因心外膜冠状动脉未受累, 所以冠脉造影往往正常, 为何会出现心绞痛症状, 尚无定论。Smith 等^[8] 分析了 108 名心肌淀粉样变患者尸检结果, 5 例 (4.6%) 证实有严重的淀粉样物质沉积导致心肌壁内小动脉闭塞。另一项研究报道, 70 例系统性淀粉样变性患者中, 6 例表现为心肌梗死样心电图改变, 但缺乏心肌梗死病理学依据^[9]。Nam 等^[10] 应用实时心肌声学造影评估了具有典型心绞痛症状, 冠脉造影正常的心肌淀粉样变

患者心肌血流储备,结果发现这类人群心肌血流储备明显降低。他们推测这与淀粉样物质沉积于心内膜下微小血管管壁和周围,导致氧弥散下降和心肌肥厚,引起冠脉微血管功能障碍相关,同时淀粉样物质浸润造成的机械效应和/或淀粉样蛋白造成的毒性效应亦可能引起心肌损伤。本例患者在病程中出现持续性的 cTnI 升高可能与此机制相关。

系统性淀粉样变起病隐匿,临床表现多样,诊断困难,易误诊和漏诊。因此,寻求精准的诊断检查手段和依据,显得尤为重要。确诊心肌淀粉样变的“金标准”是心内膜心肌活检,因取样的局限性和操作的有创性,限制了其临床应用。本例患者亦拒绝行心内膜心肌活检检查。超声心动图是诊断心肌淀粉样变性最常用的无创性检查方法。本例心脏彩超检查发现“双房增大、双室肥厚”等心肌淀粉样变性的典型表现^[11]。值得注意的是,本例心脏彩超并未发现心肌呈现特异性的小斑点或颗粒状星点样强回声改变。但进一步的心脏 MRI 检查,显示心肌肥厚、舒张功能不全、心肌弥漫性环形延迟强化等典型的心肌淀粉样变表现。这意味着,在超声心动图还没有发现心脏形态改变之前,心脏 MRI 能更早地发现患者心肌受累情况。特别是延迟增强 MRI 检查可进一步提高心肌淀粉样变诊断的敏感性和特异性^[12]。

本病例提示我们,应谨慎分析临床检验检查结果,对于射血分数保留的不能解释原因的心力衰竭、cTnI 升高、心脏影像学检查提示室壁增厚、心电图显示低电压、存在系统性疾病(如肾功能不良、蛋白尿、外周和自主神经病变、胃肠道功能异常等),均应警惕有无系统性淀粉样变可能。此外,当无法行

心内膜心肌活检时,综合无创、特别是心脏磁共振及灌注成像技术及检测血、尿中单克隆免疫球蛋白、骨髓中浆细胞,有助于心肌淀粉样变的诊断。

参考文献

- Adams JE 3rd, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury [J]. *Circulation*, 1993, 88(1): 101-106.
- Park KC, Gaze DC, Collinson PO, et al. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(14): 1708-1718.
- 刘志红. 系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(44): 3540-3548.
- 陈灏珠. 实用心脏病学 [M]. 第 4 版. 上海: 上海科学技术出版社. 2007. 856-858.
- Clemmensen TS, Molgaard H, Andersen NF, et al. A rare presentation of cardiac amyloid deposits isolated to intramural vessels [J]. *Echocardiography*, 2016, 33(11): 1777-1780.
- Suwaidi JA, Velianou JL, Gerta MA, et al. Systemic amyloidosis presenting with angina pectoris [J]. *Ann Intern Med*, 1999, 131(11): 838-841.
- Cornwell GG 3rd, Westermark P. Senile amyloidosis: a protean manifestation of the aging process [J]. *J Clin Pathol*, 1980, 33(12): 1146-1152.
- Smith RR, Hutchins GM. Ischemic heart disease secondary to amyloidosis of intramyocardial arteries [J]. *Am J Cardiol*, 1979, 44(3): 413-417.
- Wright JR, Calkins E. Amyloid in the aged heart: frequency and clinical significance [J]. *J Am Geriatr Soc*, 1975, 23(3): 97-103.
- Nam MC, Nel K, Senior R, et al. Abnormal myocardial blood flow reserve observed in cardiac amyloidosis [J]. *J Cardiovasc Ultrasound*, 2016, 24(1): 64-67.
- Baccouche H, Maunz M, Beck T, et al. Differentiating cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy by use of three-dimensional speckle tracking echocardiography [J]. *Echocardiography*, 2012, 29(6): 668-677.
- Fontana M, Banypersad SM, Treibel TA, et al. Differential myocyte responses in patients with cardiac transthyretin amyloidosis and light-chain amyloidosis: a cardiac MR imaging study [J]. *Radiology*, 2015, 277(2): 388-397.

(2018-08-23 收稿 2019-01-21 修回)

(上接第 122 页)

营养不良 低蛋白血症和贫血一直被认为是呼吸机依赖和拔管失败的重要原因^[10]。且较低的血白蛋白水平是拔管失败的独立危险因素^[6]。

参考文献

- 罗祖金, 詹庆元, 孙兵, 等. 自主呼吸试验的操作与临床应用 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2006, 5(1): 60-62.
- Saugel B, Rakette P, Hapfelmeier A, et al. Prediction of extubation failure in medical intensive care unit patients [J]. *J Crit Care*, 2012, 27(6): 571-577.
- Rothaar RC, Epstein SK. Extubation failure: magnitude of the problem, impact on outcomes, and prevention [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2003, 9(1): 59-66.
- Salam A, Tilluckdharry L, Amoateng-Adjepong Y, et al. Neurologic status, cough, secretions and extubation outcomes [J]. *Intensive Care*

- Med, 2004, 30(7): 1334-1339.
- Xiao M, Duan J. Weaning attempts, cough strength and albumin are independent risk factors of reintubation in medical patients [J]. *Clin Respir J*, 2017, 12(3): 1240-1246.
- Coplin WM, Pierson DJ, Cooley KD, et al. Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(5): 1530-1536.
- Mokhlesi B, Tulaimat A, Gluckman T J, et al. Predicting extubation failure after successful completion of a spontaneous breathing trial [J]. *Respir Care*, 2007, 52(12): 1710-1717.
- 中华医学会重症医学分会. 机械通气临床应用指南 (2006) [J]. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(2): 65-72.
- 乔智灏, 贾树宝, 董慧青. 老年 COPD 急性加重期患者自主呼吸试验通过后拔管失败原因分析 [J]. *中国全科医学*, 2015(17): 2074-2077.
- 马迎民, 潘亮, 刘又宁. 应用 T 型管和压力支持进行程序化拔除气管插管比较 [J]. *生物医学工程与临床*, 2005, 9(5): 277-280.

(2018-11-21 收稿 2019-02-25 修回)