

非细菌性血栓性心内膜炎与卒中

■ 唐煜, 黄光

【摘要】 非细菌性血栓性心内膜炎 (nonbacterial thromboendocarditis, NBTE) 是一种异质性疾病, 以心脏瓣膜赘生物形成为特征。NBTE与恶性肿瘤及其他原因所致的高凝状态有关, 是引起隐匿性卒中的原因之一。经食道超声心动图和头颅MRI是诊断NBTE相关卒中的重要方法。合并恶性肿瘤的NBTE患者发生卒中的风险较正常人群高, 短期内卒中的复发率高、预后差。因此, 早期识别NBTE相关性卒中, 并开展相应的治疗和二级预防是值得临床关注的问题。目前对NBTE的治疗包括原发肿瘤的治疗和抗凝治疗两部分。

【关键词】 非细菌性心内膜炎; 赘生物; 栓塞; 卒中; 肿瘤

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.05.011

作者单位

100038 北京
首都医科大学附属复兴
医院神经内科

通信作者

黄光
hsmmt@sina.com

Nonbacterial Thromboendocarditis and Stroke

TANG Yu, HUANG Guang. Department of Neurology, Fuxing Hospital, The Eighth Clinical Medical College, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Corresponding Author: HUANG Guang, E-mail: hsmmt@sina.com

【Abstract】 Nonbacterial thromboendocarditis (NBTE) is a heterogeneous disease characterized by the formation of valve vegetations. NBTE is associated with malignancy and hypercoagulability caused by various causes, and is one of the causes of cryptogenic stroke. Transesophageal echocardiography and MRI are important examination methods to diagnose NBTE-related stroke. NBTE patients with malignant tumor have a higher risk of stroke than general population, and the recurrence rate of stroke in the short term is high and the prognosis is poor. Therefore, early identification of NBTE-related stroke, timely secondary prevention and treatment are necessary and important. Treatment of NBTE includes tumor therapy and anticoagulation therapy.

【Key Words】 Nonbacterial thrombotic endocarditis; Vegetations; Embolism; Stroke; Tumor

非细菌性血栓性心内膜炎 (nonbacterial thromboendocarditis, NBTE) 是一种少见的临床疾病, 以心脏瓣膜上的赘生物形成为特征。赘生物由纤维蛋白和血小板聚集物组成, 无炎症和细菌, 常与恶性肿瘤和高凝状态有关, 还与多种全身性疾病有关, 如弥散性血管内凝血、风湿免疫性疾病等。目前的研究显示NBTE患者卒中风险升高, 通过对卒中病因的筛查, 早期诊断NBTE和潜在的肿瘤非常重要。本文对NBTE相关卒中的研究现状及进展进行综述。

1 非细菌性血栓性心内膜炎相关卒中的临床特点

NBTE的发生率为0.3%~9.3%^[1]。Kizuku Kuramoto等^[2]认为既往研究中NBTE的发生率较低, 可能由于标本病理评价不足而低估了患病率。NBTE患者心脏瓣膜的赘生物大小不一, 瓣膜根部几乎没有炎症反应, 赘生物脆, 容易脱落引起多器官栓塞。所有年龄段人群均有罹患NBTE的可能, 特别是40~80岁人群, 男女性患病率没有差异^[1-5]。NBTE的栓塞频率可达

50%~76%，栓塞的主要部位是中枢神经系统，但脾脏、肾脏、冠状动脉也常受累^[6-7]。有研究表明，与感染性心内膜炎 (infective endocarditis, IE) 患者的卒中发生率 (19%) 相比，NBTE患者卒中的发生率更高 (33%)^[8]。

NBTE缺乏特有的症状和体征，它的赘生物不会改变心脏瓣膜的形态，因此不会导致血流动力学障碍或出现心脏杂音。对于不影响血流动力学的瓣膜病，且无感染证据的栓塞性卒中患者，如超声心动图显示有心脏赘生物，应怀疑NBTE。与IE相比，由于没有潜在的炎症，NBTE的心脏瓣膜赘生物非常脆弱易碎，导致栓塞发生率高，并可引起广泛的梗死^[9]。NBTE最常见的表现为全身多脏器和血管的栓塞，多为隐匿无症状的，约1/3的患者可发生脑栓塞，出现突发局灶或弥漫性神经功能缺损，约8%发生冠状动脉栓塞，脑栓塞伴冠状动脉栓塞是NBTE的典型症状^[10]。

NBTE患者左心室瓣膜比右心室瓣膜更易受累，还能累及人工瓣膜。最常见的是主动脉瓣 (46.1%) 赘生物，其次是二尖瓣 (40.6%)，累及右侧瓣膜较为少见^[2, 6, 10-11]。在一项研究中，95%的NBTE患者左侧心脏瓣膜受累，仅有极少数患者左右两侧瓣膜都受到影响^[2]。

2 非细菌性血栓性心内膜炎临床检查特点

2.1 经食道超声心动图 NBTE的赘生物通常较小，直径<1 cm，宽基底，形状不规则。经食道超声心动图 (transesophageal echocardiography, TEE) 诊断NBTE的敏感性较高 (90%)，尤其对直径<5 mm的赘生物有较高的敏感性。如临床怀疑NBTE，应首选TEE检查^[9]。

2.2 实验室检查 NBTE患者的血常规和凝血功能检查可能是正常的，但如果在恶性肿瘤的背景下，血常规和凝血功能异常则提示NBTE可能。此外，还需要进行血液细菌培养以排除感染原因。虽然抗生素治疗或特殊微生物感染

的IE患者血细菌培养也可以出现阴性结果，但聚合酶链反应可以快速、准确地检测出血液和组织培养阴性的IE，与NBTE相区分^[12-14]。

2.3 磁共振成像 目前，心脏MRI诊断心内膜炎的研究较少，已经发表报道多用于评估NBTE患者心功能、瓣膜功能和形态特点。MRI上主动脉瓣和二尖瓣上的赘生物表现为低信号，与明亮、流动的血液形成对比^[15]。以二尖瓣为例，真实稳态进动快速成像 (true fast imaging with steadystate precession, TrueFISP) 序列可以显示二尖瓣前后瓣叶的赘生物，适合对心脏细小结构进行形态学检查^[16]。如心脏超声提示瓣膜正常，但临床又高度怀疑瓣膜异常可使用TrueFISP序列检查，也可用于NBTE疑似病例的诊断。

MRI DWI成像可以在卒中症状出现后几分钟内显示出缺血病灶，可以鉴别NBTE和IE引起的心源性卒中^[17]。在一项对35例患者 (27例IE，9例NBTE) 的研究中，DWI检查显示NBTE与IE在卒中模式上存在明显差异。DWI上显示的以下4个病灶特点：单个梗死；同一动脉区域内多发性梗死；多发性小梗死，累及多个动脉区域；多发性大小不等的播散性梗死。NBTE患者的梗死更易为多发性大小不等的播散性梗死；而IE患者这4种类型的梗死均可出现。由于卒中模式的这种异质性，DWI成像可用于NBTE和IE相关性卒中的鉴别，这些差异可能是由于NBTE栓子中缺乏细胞成分，易碎而引起多种病变。

2.4 组织学 NBTE的瓣膜赘生物质地较脆，易碎，呈白色或褐色的团块，通常位于瓣膜闭合处，从微小的病变到巨大的肿块都有，体积差异较大。病理检查显示，NBTE由退化的血小板和纤维蛋白交织而成，形成一个嗜酸性团块，含少许白细胞。在3项大样本尸检中发现，NBTE患者中直径<3 mm的赘生物约占75%，多疣状赘生物约占70%^[3, 18-19]。

既往NBTE的病理研究多是基于心脏瓣膜

解剖的尸检研究, NBTE颅内动脉血栓的组织学特征尚不清楚。Kyoungsub Kim等^[20]报道一例以卒中起病后确诊为NBTE的患者, 患者出现卒中复发后行CTA检查, 显示右侧大脑中动脉近端闭塞, 血管内血栓切除术后取出的血栓呈白色橡胶状(图1)。组织学检查显示, 整个血栓区由细纤维蛋白丝交织的血小板组成, 纤维蛋白沿血栓边缘排列, 中性粒细胞和红细胞数量很少。这是首次报道NBTE颅内血栓的组织病理学特征, 血栓与既往报道的NBTE心脏瓣膜赘生物相似, 提示其源自二尖瓣或主动脉瓣赘生物。

2.5 其他检查 近年来, 氟代脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT在鉴别NBTE和IE方面逐渐得到应用^[21]。炎症细胞在IE发病过程中起重要作用, 瓣膜小叶上的炎症细胞对FDG的摄取增加提示IE可能。由于FDG PET/CT具有较高的敏感性和特异性, 有研究者建议将异常的FDG摄取纳入诊断IE的主要标准^[22]。FDG PET/CT除了可鉴别NBTE和IE的瓣膜不同赘生物外, 还可以发现潜在的恶性肿瘤。

3 非细菌性血栓性心内膜炎相关卒中的鉴别

由于NBTE缺乏血液的标记物, 其赘生物较小, 质脆易碎, 常常发生栓塞后在瓣膜上仅留有较难识别的小赘生物。另外, NBTE的赘生物不会导致血流动力学障碍, 常缺乏IE特征性心脏杂音, 超声心动图对NBTE的识别不如对IE敏感, 因此NBTE的诊断比IE更困难。NBTE和IE相关性卒中治疗完全不同, 与NBTE相关的卒中一线治疗是抗凝治疗, 而由于可能导致出血转化, IE相关性卒中应避免抗凝治疗。鉴于治疗策略和结果的不同, 区分NBTE和IE栓塞引起的卒中有重要的意义。

如上所述, 影像学检查可以区分NBTE和IE相关卒中的不同: NBTE多表现为病灶多发、分布广泛、大小不等; IE病灶中单一、局限的病

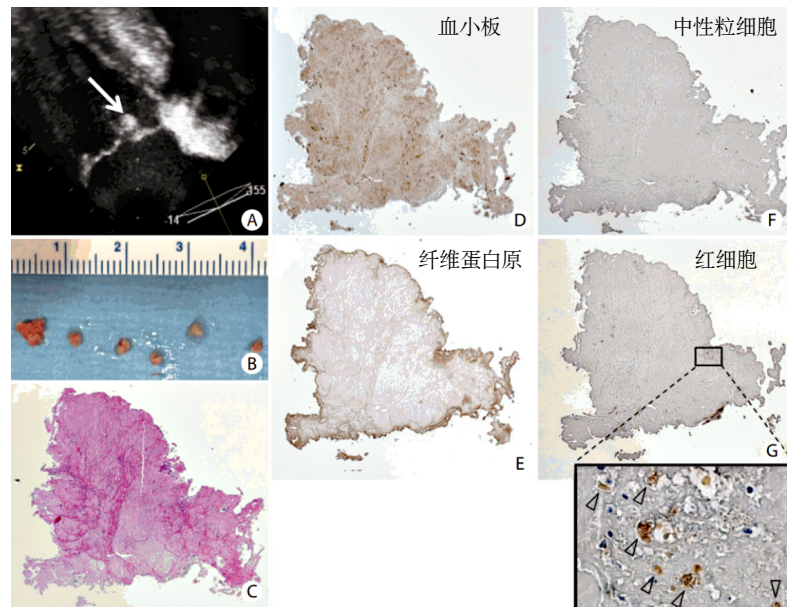


图1 非细菌性血栓性心内膜炎的超声和病理学表现

注: A: 经食道超声心动图显示二尖瓣前内侧小叶(箭头)有0.6 cm×0.5 cm回声肿块; B: 回收血栓; C: 血栓进行苏木精-伊红染色; D-G: 用CD42b抗体、纤维蛋白原、髓过氧化物酶和糖蛋白A抗体进行免疫组化分析, 分别观察血小板、纤维蛋白原/纤维蛋白原、中性粒细胞和红细胞, 棕色为阳性信号; D: 整个血栓中可见大量血小板; E: 纤维蛋白原/纤维蛋白原出现在血栓边缘或呈细链; F: 中性粒细胞几乎不可见; G: 箭头所指是红细胞, 数量很少。图片来源: <https://doi.org/10.5853/jos.2017.00696>

灶和多发、分布广泛的病灶均可以出现。

NBTE患者的主动脉瓣和二尖瓣最易受累, 赘生物常见于二尖瓣和三尖瓣的心房面及主动脉瓣和肺动脉瓣的心室面, 多无瓣膜功能受损, 赘生物通常较小, 这些特点都可作为超声心动图鉴别两者的依据, 但临床上, 超声心动图鉴别NBTE和IE比较困难。

另外, FDG PET/CT和病理学、细菌学检查等也可辅助区分NBTE和IE。

4 非细菌性血栓性心内膜炎相关卒中的治疗

目前, NBTE的治疗比较困难, 其中治疗原发病尤为为重要。对于合并晚期肿瘤的患者, 手术通常不能改善预后, 也不能预防卒中复发。对于早期的肿瘤患者, 要纠正凝血功能障碍。如无禁忌, 需要使用肝素抗凝, 尽管目前尚无前瞻性随机研究支持这一策略^[24]。目前还不清楚新型抗凝剂如Xa因子抑制剂、直接凝血酶抑制剂等新型抗凝剂是否有效。尚无对这类患

者进行血栓预防的风险及获益比进行大规模的随机对照研究。预防的开始时机、最佳剂量、疗程和适宜的肿瘤类型仍需进一步明确。

对于NBTE相关卒中患者,建议给予充分剂量静脉普通肝素或皮下低分子量肝素治疗。目前,其他药物治疗的依据不足,研究显示,单独使用华法林的患者复发性血栓形成事件风险较高,恶性肿瘤相关NBTE患者使用维生素K拮抗剂进行单药治疗的方法由于证据不足也未获推荐^[24]。

手术治疗需要根据患者的临床表现进行个体化选择。目前还没有针对NBTE患者的手术干预指南。由于NBTE复发率高,除非患者有严重的瓣膜功能障碍、失代偿性心力衰竭、复发性栓塞事件或抗凝治疗禁忌证,否则瓣膜手术是不必要的^[25-27]。对于血流动力学稳定的患者,应尽可能避免手术干预。

总之,NBTE相关卒中多表现为大小不等弥漫性分布的脑梗死,在这种情况下,应该系统地对患者进行NBTE的检查,TEE是检测NBTE有效的诊断工具。一旦诊断出NBTE,就要进行潜在的恶性肿瘤的筛查。早期识别、诊断和治疗,有助于降低发病率和死亡率。治疗包括治疗基础疾病和抗凝治疗。抗凝治疗对于避免进一步栓塞和永久性神经功能障碍至关重要。手术仅限于高选择性病例。今后还需要更多中心、更大规模的研究对NBTE进行临床、放射学和生物学评估,识别出NBTE的高危患者,筛选出特定的生物标志物及确定最佳的治疗方法。

参考文献

- [1] LOPEZ J A, ROSS R S, FISHBEIN M C, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review[J]. *Am Heart J*, 1987, 113 (3) : 773-784.
- [2] KURAMOTO K, MATSUSHITA S, YAMANOUCI H. Nonbacterial thrombotic endocarditis as a cause of cerebral and myocardial infarction[J]. *Jpn Circ J*, 1984, 48 (9) : 1000-1006.
- [3] MACDONALD R A, ROBBINS S L. The significance of nonbacterial thrombotic endocarditis: an autopsy and clinical study of 78 cases[J]. *Am Intern Med*, 1957, 46 (2) : 255-273.
- [4] ANGRIST A, MARQUISS J. The changing morphologic picture of endocarditis since the advent of chemotherapy and antibiotic agents[J]. *Am J Pathol*, 1954, 30 (1) : 39-63.
- [5] ALLEN A C, SIROTA J H. The morphogenesis and significance of degenerative verrucal endocardiosis (terminal endocarditis, endocarditis simplex, nonbacterial thrombotic endocarditis) [J]. *Am J Pathol*, 1944, 20 (6) : 1025-1055.
- [6] SACK G H, LEVIN J, BELL W R. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features[J]. *Medicine (Baltimore)*, 1977, 56 (1) : 1-37.
- [7] TIONG I S, WILLIAMS M J, PEREZ D J. Nonbacterial thrombotic endocarditis with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary aspiration thrombectomy[J]. *Heart Lung Circ*, 2013, 22 (5) : 386-389.
- [8] ASOPA S, PATEL A, KHAN O A, et al. Non-bacterial thrombotic endocarditis[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007, 32 (5) : 696-701.
- [9] EL-SHAMI K, GRIFFITHS E, STREIFF M. Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer patients: pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *Oncologist*, 2007, 12 (5) : 518-523.
- [10] BILLER J, CHALLA V R, TOOLE J F, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis. A neurologic perspective of clinicopathologic correlations of 99 patients[J]. *Arch Neurol*, 1982, 39 (2) : 95-98.
- [11] YASUTAKE H, SUGANO Y, IKEDA Y, et al. First case report of the antemortem diagnosis of nonbacterial thrombotic endocarditis of a mechanical prosthetic valve[J]. *Intern Med*, 2016, 55 (3) : 255-257.
- [12] PRENDERGAST B D. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis[J]. *Heart*, 2004, 90 (6) : 611-613.
- [13] LISBY G, GUTSCHIK E, DURACK D T. Molecular methods for diagnosis of infective endocarditis[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2002, 16 (2) : 393-412.
- [14] MILLAR B, MOORE J, MALLON P, et al. Molecular diagnosis of infective endocarditis--a new Duke's criterion[J]. *Scand J Infect Dis*, 2001, 33 (9) : 673-680.
- [15] CADUFF J H, HERNANDEZ R J, LUDOMIRSKY A. MR visualization of aortic valve vegetations[J]. *J*

- Comput Assist Tomogr, 1996, 20 (4) : 613-615.
- [16] Sievers B, Brandts B, Franken U, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging demonstrates mitral valve endocarditis[J]. Am J Med, 2003, 115 (8) : 681-682.
- [17] SINGHAL A B, TOPCUOGLU M A, BUONANNO F S. Acute ischemic stroke patterns in infective and nonbacterial thrombotic endocarditis. A diffusion weighted magnetic resonance imaging study[J]. Stroke, 2002, 33 (5) : 1267-1273.
- [18] ROHNER R F, PRIOR J T, SIPPLE J H. Mucinous malignancies, venous thrombosis and terminal endocarditis with emboli: a syndrome[J]. Cancer, 1966, 19 (12) : 1805-1812.
- [19] ELIAKIM M, PINCHAS S. Degenerative verrucous endocardiosis. A clinical-pathological study of 45 cases with reference to a protracted form of the disease[J]. Isr J Med Sci, 1966, 2 (1) : 42-51.
- [20] KIM K, KIM J, AHN S H, et al. Histopathological findings of intracranial thrombi in nonbacterial thrombotic endocarditis[J]. J Stroke, 2017, 19 (3) : 367-369.
- [21] SANCHEZ-ENRIQUE C, VILACOSTA I, MORENO H G, et al. Infected marantic endocarditis with leukemoid reaction[J]. Cic J, 2014, 78 (9) : 2325-2327.
- [22] SABY L, LAAS O, HABIB G, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61 (23) : 2374-2382.
- [23] SALEM D N, STEIN P D, AL-AHMAD A, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease--native and prosthetic; the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy[J/OL]. Chest, 2004, 126 (3 Suppl) : 457S-482S. https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.457S.
- [25] ARYANA A, ESTERBROOKS D J, MORRIS P C. Nonbacterial thrombotic endocarditis with recurrent embolic events as manifestation of ovarian neoplasm[J/OL]. J Gen Intern Med, 2006, 21 (12) : C12-C15. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2006.00614.x>.
- [26] BATHINA J D, DAHER I N, PLANA J C, et al. Acute myocardial infarction associated with hbacterial thrombotic endocarditis[J]. Tex Heart Inst J, 2010, 37 (2) : 208-212.
- [27] MOUSTAFA S, PATTON D I, BALON Y, et al. Mitral valve surgery for marantic endocarditis and multiple cerebral embolization[J]. Heart Lung Circ, 2013, 22 (7) : 545-547.

(收稿日期: 2019-02-22)



【点睛】细菌性血栓性心内膜炎虽然发病率很低,但其卒中风险较高,且可能导致全身多器官栓塞,本文对其相关性卒中的临床特点和治疗进行了总结。