

文章编号:1003-2754(2019)01-0068-02

中图分类号:R743

伴多发性骨髓瘤的急性脑梗死溶栓治疗 1 例报告及文献复习

李海霞, 程竹钰, 靳航, 孙欣, 吴江

关键词: 多发性骨髓瘤; 脑梗死; 溶栓

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)为浆细胞恶性增殖性疾病,系骨髓中克隆性浆细胞异常增生并分泌单克隆免疫球蛋白或其片段,导致相关器官或组织损伤^[1]。MM 发病率约为 1/10 万,发病年龄 50~60 岁多见,男性比率高于女性^[2]。其并发症主要包括:贫血、感染、肾功能受损、骨病综合征、出血及血栓形成^[3],伴 MM 的急性脑梗死溶栓治疗是否有效目前暂无报道。现将我科收治的 1 例多发性骨髓瘤患者突发急性脑梗死后及时给予静脉溶栓的治疗经过及预后报道如下,并结合文献复习。

1 临床资料

患者,男,66 岁,工程师,已婚。该患者 2017 年 2 月 24 日诊断为多发性骨髓瘤-IgG k 轻链型,DS 分期 II 期 A/ISS 分期 2 期,一直在我院肿瘤科行系统化疗。于 2017 年 3 月 6 日住院化疗期间突发右侧肢体活动不灵伴言语笨拙。急请神经内科会诊。既往:2 y 前因冠状动脉粥样硬化性心脏病行 PCI 术,植入支架 1 枚,服用拜阿司匹林 1 y 后停药,一直坚持服用阿托伐他汀。否认高血压、糖尿病病史,无烟酒嗜好。查体:血压 120/70 mmHg,心率 78 次/min。神志清楚,完全运动性失语,双眼向左共同偏视,双侧瞳孔等大等圆,右侧鼻唇沟浅,伸舌右偏,右侧上下肢肌力 0 级,右侧偏身痛觉减退,右侧 Babinski 征阳性,无项强,kernig 征阴性。NHSS 评分 17 分。心电图可见 V2~V5 导联 T 波倒置。颅脑 CT 排除脑出血。此时发病 2 h。考虑急性脑梗死诊断明确,且在静脉溶栓时间窗内,行静脉溶栓前评估,虽患者有多发骨髓瘤病史,但血小板 $265 \times 10^9/L$,凝血常规:纤维蛋白原 4.71 g/L \uparrow ,余指标无异常。提示患者无出血倾向。结合阿替普酶适应症及禁忌症,考虑患者无明显静脉溶栓禁忌,于发病 2 h 25 min 在心电、血氧、血压、呼吸监护下行阿替普酶静脉溶栓治疗,基线 NHSS 评分:17 分。因考虑患者有多发骨髓瘤,为降低溶栓后出血风险,按 0.6 mg/kg 体重给药,患者体重为 67.5 kg,给予总药量为 40 mg,4 mg 于 1 min 内静推,余阿替普酶 36 mg 于 60 min 内静脉持续泵入。溶栓过程中患者无头痛、呕吐,生命体征平稳,溶栓给药 1 h 结束即刻查体:血压:121/75,心率 75 次/min,呼吸 18 次/min,体温 36.5℃。神志清楚,命名性失语,双眼球活动自如,右侧鼻唇沟略浅,伸舌居中,右侧上下肢肌力 3 级,右侧痛觉减退,右侧 Babinski 阳性。NHSS 评分:7 分。给药结束 3h 后查体:命名性失语, NHSS 评分:1 分。24 h 查体:患者除遗留命名性失语外,无神经系统阳性体征。NHSS 评分:1 分。复查头部 CT 未见异常密度。48 h 后神经内科查体:神清语明,无神经系统阳性体征。NHSS 评分:0 分。患者症状已完全缓解。24 h 复查

凝血常规:凝血酶时间(TT):20.5 s(\uparrow)(11.0~17.8),活化部分凝血活酶时间(APTT):34.2 s(20.0~40.0),凝血酶原时间(PT):16.5 s(\uparrow)(9.0~13.0),国际标准化比值(INR):1.42(\uparrow)(0.80~1.20),凝血酶原时间比值 PTR):1.41(\uparrow)(0.80~1.20),凝血酶原活动度(PTA):58%(\downarrow)(80~120),纤维蛋白原(FBG):2.24 g/L(2.00~4.00)。48h 后复查凝血常规:凝血酶时间(TT):18.5 s(\uparrow),活化部分凝血活酶时间(APTT):35.2 s,凝血酶原时间(PT):15.0 s(\uparrow),国际标准化比值(INR):1.29(\uparrow),凝血酶原时间比值 PTR):1.28(\uparrow),凝血酶原活动度(PTA):67%,纤维蛋白原(FBG):4.02 g/L(\uparrow)。1 w 后复查凝血常规:凝血酶原时间(PT):13.6 s(\uparrow)(9.00~13.00),凝血酶原活动度(PTA):78%(\downarrow)(80~120),纤维蛋白原(FBG):4.82 g/L(\uparrow)(2.00~4.00)。D-二聚体(DD):1111.00 $\mu\text{g/L}$ (\uparrow)(0~232 $\mu\text{g/L}$)。磁共振头部平扫:左侧颞叶、基底节区、放射冠在 DWI 序列呈高信号,在 ADC 序列呈低信号(见图 1、图 2)。颈部动脉超声影像诊断:左侧颈动脉内中膜不均匀增厚,右侧颈部动脉斑块形成(单发)(非病灶侧),左侧椎动脉椎间隙段呈相对低流速高阻力血流信号改变,考虑颅内段或入颅段闭塞或重度狭窄可能性大。心脏彩超:左房增大,左室壁增厚,室壁节段性运动异常,左室舒张功能减低,二尖瓣、主动脉瓣轻度返流,心包腔少量积液。因患者溶栓后凝血常规短期内未恢复正常,暂未给予抗凝、抗血小板聚集药物,9 d 后复查凝血常规已恢复正常,口服利伐沙班每天 15 mg,半年后停药。1 年半后随访未再发生脑卒中不良事件,也未见身体有出血倾向。

2 讨论

该患为中年男性,无高血压、糖尿病病史,无吸烟、饮酒嗜好。在肿瘤科诊断为多发性骨髓瘤-IgG k 轻链型,DS 分期 2 期 A/ISS 分期 2 期,进行系统化学治疗,在肿瘤科住院化疗期间,突发急性脑梗死,考虑患者急性脑卒中病因与 MM 密切相关。主要有两方面原因:(1)抗纤溶>纤溶:有文献指出 MM 可导致机体高凝状态,认为是促凝活性增加与纤溶活性减低二者共同作用的结果^[3]。其中,与促凝活性有关的物质为纤维蛋白溶酶原激活抑制剂 PAI-I,与纤溶活性有关的物质为组织型纤维蛋白溶酶原激活剂 tPA。tPA 纤溶机制为

收稿日期:2018-11-01;修订日期:2018-12-26

作者单位:(吉林大学白求恩第一医院神经内科和神经科学中心,吉林长春 130021)

通讯作者:吴江, E-mail:doctorwujiang@sina.cn

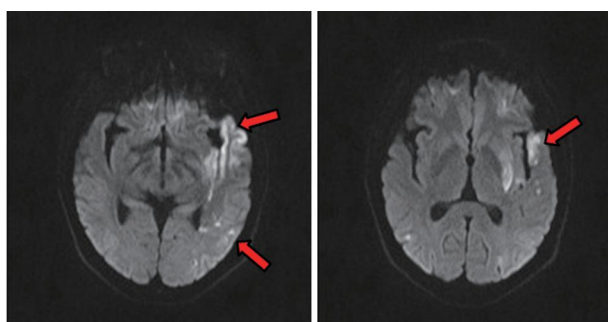


图1 溶栓后行头部核磁检查可见左侧颞叶、基底节、放射冠在DWI序列呈高信号

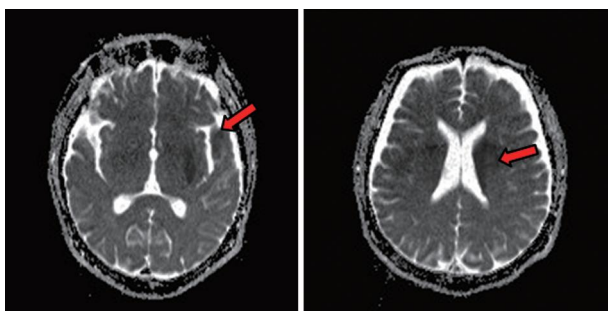


图2 溶栓后行头部核磁检查可见左侧颞叶、基底节、放射冠在ADC序列呈低信号

tPA 能促使血纤维蛋白溶酶原转变为血纤维蛋白溶酶,纤维蛋白溶酶与纤维蛋白结合,并使其降解,从而使血栓溶解^[4]。而 PAI-I 为 tPA 的抑制剂。换言之,tPA 与 PAI-I 是纤维系统的主要成分与关键性调节物质,当机体中 PAI-I 增高,而 tPA 减低时,机体血液将会呈现高凝状态。有文献报道,血管内皮细胞(VEC)为 PAI-I 与 tPA 主要来源^[5],而多发性骨髓瘤患者纤溶活性降低,主要是由于 VEC 对 tPA 及 PAI-I 分泌影响所致。并且以分泌 PAI-I 水平升高为主,PAI-I 水平升高可抑制 tPA 分泌,从而影响纤溶系统功能,导致血液高凝状态,从而引发血栓形成^[3]。而阿替普酶为重组组织型纤溶酶原激活剂,其是唯一被多中心证实的治疗超早期急性脑梗死的最有效药物,从机制上分析,它相当于增加患者血液中数量不足的 tPA,从而使纤维蛋白降解,达到溶栓作用。(2)易栓 > 抗栓:该患者为多发性骨髓瘤-IgG k 轻链型,DS 分期 2 期 A/ISS 分期 2 期,该患者免疫球蛋白类型为 IgG 型。对于 MM 患者,当其血液黏度增加及 IgG 增多时,IgG 与 IgA 易形成多聚体,该蛋白分子质量大,形状不对称。同时该蛋白能包裹红细胞降低红细胞表面负电荷之间的排斥力而导致红细胞发生聚集。最终使患者血粘度增加,造成微循环障碍,易引发高黏滞综合征^[6]。而高黏滞综合征常常诱发心绞痛、心肌梗死和脑血栓形成^[7]。且现有最新研究表明 MM 患者存在凝血异常,IgG、IgA 型 MM 更易于影响凝血系统,轻链型 MM 更倾向形成血栓,且 MM 的 PT、APTT 异常与血清球蛋白水平正向相关^[8]。且该患者溶栓前凝血常规指标中纤维蛋

白原(FBG:4.71 g/L)和 D-二聚体(DD:1111.00 μg/L)均高于正常值,综上考虑该患者易栓状态高于抗栓状态。

由此可推断该患者为 MM 所致高凝状态导致急性脑血栓形成。首先,从该患者起初判断是否该进行溶栓治疗角度分析,根据国内及国际最新急性缺血性脑卒中静脉溶栓指南规范条例,暂未给予指示及规定多发性骨髓瘤患者为溶栓禁忌。其次,MM 患者临床表现虽可有出血倾向,但其辅助检查应有所提示,例如:血小板减少,凝血功能障碍,高免疫球蛋白血症和淀粉样变性损伤血管。而该患者静脉溶栓前血小板和凝血常规均无禁忌,及时给予静脉溶栓治疗后,患者恢复明显,并大大提高了未来生活质量。另外,需要关注的是大多数患者在静脉溶栓 24 h 后凝血常规基本恢复正常,也因此在 24 h 后若无明显禁忌,常规启动抗栓药物治疗。该患者溶栓治疗效果虽显著,但凝血常规在溶栓后变化较大,直到 9 d 后凝血指标数值才恢复正常,开始启动抗凝治疗。由此,提示对于伴有 MM 的急性脑梗死患者静脉溶栓治疗后,应多次检测凝血常规,从而进一步决定启动抗栓治疗的时间。

综上所述,多发性骨髓瘤患者若突发急性脑梗死,且在静脉溶栓时间窗内,无明显溶栓禁忌,可积极行静脉溶栓治疗,且 MM 患者因高凝状态形成的血栓对阿替普酶较为敏感,可被其有效溶解。对改善患者神经功能缺失症状甚甚至挽救患者生命及改善其预后,提高生活质量具有重要意义。需注意的是,患者溶栓后凝血常规恢复较慢,需动态观察凝血指标,由此决定抗栓治疗的时间。从发病机制可推测,MM 脑卒中后,对于预防脑梗再发的抗栓药物选择上,抗凝药物似乎比抗血小板聚集药物更有优势。

[参考文献]

[1] 王晓雪,张贺洋,潘登,等. 初诊多发性骨髓瘤患者凝血指标的变化及意义[J]. 中国全科医学,2014,17(15):1773-1775.
 [2] 郝玉书. 白细胞疾病基础理论与临床[M]. 上海:上海科学技术出版社,2006. 789-812.
 [3] 周丽,卢瑞南,陆化. 多发性骨髓瘤通过影响血管内皮细胞功能导致凝血异常作用的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志,2014,37(2):138-141.
 [4] 林艳. 阿替普酶对急性脑梗死大鼠超时间窗静脉溶栓的疗效评价[D]. 山东大学,2014.
 [5] Teng H,Chopp M,Hozeska-Solgot A, et al. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1 contribute to sonic hedgehog-induced in vitro cerebral angiogenesis[J]. PLoS One,2012,7(3):e334444.
 [6] 李文永. 应用血浆置换和化疗改善多发性骨髓瘤高黏滞综合征的临床观察[J]. 中国社区医师(医学专业),2011,13(24):30.
 [7] 杨柳,胡均培. 高黏滞血症的治疗进展[J]. 中国现代医学杂志,2000,10(10):36-37.
 [8] 张荣娟,韩凝,王丽红,等. 不同类型多发性骨髓瘤患者的凝血异常分析及其与血清球蛋白的相关性[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(21):58-62.