

抗磷脂综合征合并食管胃底静脉曲张破裂出血 1 例

A case report of antiphospholipid syndrome combined with esophageal and gastric variceal bleeding

杨昊霖(Yang Haolin)¹, 贾新颖(Jia Xinying)¹, 胡珉(Hu Min)^{1*}, 王玲(Wang Ling)¹, 吴东方(Wu Dongfang)^{1,2}

1. 河北燕达医院消化内科, 廊坊 065201;

2. 首都医科大学附属北京朝阳医院消化内科, 北京 100020;

1. Hebei Yanda Hospital, Langfang 065201;

2. Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020;

摘要: 为提高对抗磷脂综合征相关性上消化道出血的诊疗认识, 对首都医科大学附属北京朝阳医院合作单位-河北燕达医院收治的 1 例抗磷脂综合征合并门静脉血栓、食管胃底静脉曲张破裂出血的患者进行报道, 并对此患者抗凝时机及内镜下治疗的选择进行探讨, 拟为临床诊治此类疾病提供更多的经验参考。

关键词: 抗磷脂综合征; 门静脉血栓; 食管胃底静脉曲张破裂出血; 抗凝

[中图分类号] R593.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1009-6213(2024)01-0028-05

DOI:10.3969/j.issn.1009-6213.2024.01.006

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是一种以反复发生血栓事件、复发性自然流产、血小板减少等为主要临床表现, 伴有抗磷脂抗体谱(antiphospholipid antibodies, aPLs)持续中、高滴度阳性的自身免疫性疾病^[1]。全球 APS 的年发病率约为 1~2/10 万人, 患病率约为 17~50/10 万人^[2]。门静脉系统血栓(portal venous system thrombosis, PVT)是 APS 的一种较为严重的临床表型, 有国内报道称其发病率占原发性 APS 的 13%^[3], 包括门静脉主干、肠系膜上静脉/脾静脉或肠系膜下静脉的血栓形成, 根据自然病程可将 PVT 分为急性、慢性和门脉海绵样变性^[4]。APS 合并门静脉血栓形成后造成门静脉高压, 引起食管、胃底静脉回流障碍、曲张破裂, 可导致致命性的上消化道大出血, 这也是消化内科相对罕见的上消化道出血原因之一。欧洲一项抗磷脂综合征 10 年发病率和死亡率的多中心前瞻性研究显示 10.7% 的 APS 患者死亡原因是大出血^[5]。2023 年 3 月我院收治了 1 例抗磷脂综合征合并食管、胃底静脉曲张破裂出血患者, 现将该患者的诊治经过报道如下。

1 病例报告

1.1 现病史

患者王某, 男, 21 岁, 主因“反复血栓、出血 10 余年, 排暗红色便、呕血 4 小时”于 2023 年 03 月 06 日入院。

患者 10 余年前因“颅内静脉窦血栓形成”于宣武医院行“颅内静脉窦血栓碎栓抽吸术”, 2013 年 08 月于北京协和医院诊断为“门静脉血栓、肠系膜上静脉血栓”, 并建议口服华法林(间断用药, 自入院前已自行停药半年余)抗凝治疗。后因“急性弥漫性腹膜炎、小肠穿孔”于该院行剖腹探查、粘连松解、小肠部分切除+小肠侧侧吻合术, 住院期间化验示抗磷脂抗体 IgM 阳性, 结合患者反复血栓病史, 考虑诊断为“易栓症”。2017 年 12 月 21 日患者首次因“呕血、黑便”就诊我院, 查急诊胃镜示: 食道静脉曲张伴活动性出血, 门脉高压性胃病, 并予内镜下行食管静脉曲张套扎术止血治疗。后复查提示食管静脉曲张较前明显减轻, 套扎处血管坏死脱落, 好转出院。此后患者反复因“食管、胃底静脉曲张破裂出血”就诊我院, 完善血液科、风湿免疫科会诊后

* 通讯作者: 胡珉, Email: 26646868@qq.com

考虑“原发性抗磷脂综合征?”建议患者继续服用华法林抗凝治疗(家属因消化道出血风险拒绝)。2022年复查上腹部增强CT示(图1):考虑门静脉海绵样变性。4h前患者无明显诱因出现排暗红色便,自发病至入院前共排2~3次,每次量约150 mL,混合血凝块,呕血1次,呈鲜红色,混合食物残渣(具体量不详),伴头晕、心悸、大汗、有一过性黑朦,否认晕厥、意识障碍,未诉喘憋,遂就诊我院急诊,查血常规示:白细胞 $3.32 \times 10^9/L$ 、血红蛋白56 g/L、血小板 $57 \times 10^9/L$,余阴性;生化示:白蛋白32.40 g/L、钾3.40 mmol/L,余阴性;凝血六项:凝血酶原时间20.7 s、PT活动度38.7%、国际标准化比值1.81、D二聚体测定522.08 ng/mL;大便常规:便隐血(+)、便白细胞3~5个、便红细胞15~30个;腹部CT示:“脾脏明显增大,肝门区至脾门区多发异常改变;肠壁术后;腹水”;胸CT:“心包少量积液;双侧胸腔少量积液”。急诊以“上消化道出血”收入我科。



注:脾静脉,肠系膜上静脉、门静脉主干及肝内分支显示不佳,肝门周围见团状血管影。血管增强检查提示肠系膜下动脉分支(盆腔左侧)局限性增粗,呈梭形改变,径线为 $6.5 \text{ mm} \times 14 \text{ mm}$ 。门静脉周围见多发迂曲血管样改变,考虑门静脉海绵样变性。

图1 腹部增强CT

1.2 既往病史

2013年行阑尾切除术。

否认家族遗传病史;未婚未育,否认其他疾病史。

1.3 诊疗经过

入院后查体:体温 37.3°C ,心率99次/分,呼吸24次/分,血压103/48 mmHg,身高170 cm,体重60 kg, BMI 20.76 kg/m^2 。心肺查体无特殊,专科查体:贫血貌,腹部可见陈旧瘢痕,腹软,上腹压痛,无反跳痛,肝未触及,脾肋下可触及,肠鸣音活跃,移动性浊音(-),双下肢无水肿。结合患者临床症状

及既往诊治史,考虑食道胃底静脉曲张破裂出血、抗磷脂抗体综合征。完善胃镜检查提示(图2):食管静脉曲张由上段延续至下段,呈串珠状,青蓝色,红色征阳性;贲门部胃底静脉曲张;门脉高压性胃病;胃窦溃疡(A2期)。

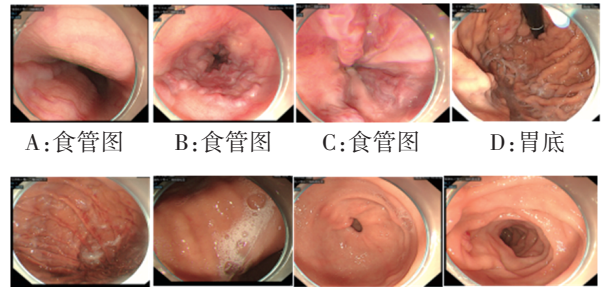


图2 胃镜检查

注:食管(图A~C):距门齿20厘米见直线形蓝色曲张静脉,距门齿30 cm处可见数条迂曲蓝色曲张静脉,红色征阳性,局部见瘢痕,未见活动性出血。贲门:开闭好,E~G线欠规整。胃底(图D):黏液湖清亮,可见食管曲张静脉延伸至胃底大弯侧,直径约1.5 cm,无活动性出血。胃体(图E):黏膜弥漫性充血发红,马赛克征阳性,皱襞排列规整。胃角(图F):弧形,黏膜光滑。胃窦(图G):黏膜光滑,色泽正常,大弯后壁侧见片状黏膜凹陷,约 $0.2 \times 0.4 \text{ cm}$,表面附着白苔。幽门:圆,开闭好,未见胆汁返流。球部:球形形态正常,黏膜未见异常。降部(图H):黏膜正常。诊断:食管静脉曲张(Ls-i, F2, Cb, RC+);胃底静脉曲张(Lg-c);门脉高压性胃病;胃窦溃疡(A2期)注:Ls-i:食管静脉曲张由上段延续至下段;F2:曲张静脉呈串珠状;Cb:静脉瘤呈青蓝色;RC(+)曲张的静脉红色征阳性,表现为血管局限性发红;Lg-c:贲门部胃底静脉曲张,为延续静脉。

图2 胃镜检查

初步诊断:急性上消化道出血;食管静脉曲张破裂出血;重度贫血;食管静脉曲张;胃底静脉曲张;门脉高压性胃病;脾大;脾功能亢进;低蛋白血症;电解质紊乱;易栓症;抗磷脂综合征;门静脉海绵样变性;门静脉血栓形成;阑尾术后。

入院后禁食水,行心电监护,给予“注射用奥美拉唑钠”、“注射用生长抑素”持续静脉泵入,患者血红蛋白指标逐渐平稳,开放饮食后未再次出血,复查患者大便常规提示:便潜血(-)。

2 讨论

APS属于获得性易栓疾病的一种^[6],其临床表现复杂多样,最突出的表现为血栓形成,病理特点为非炎性、节段性、阻塞性血管病变。根据2022年

中华医学会颁发《抗磷脂综合征诊疗规范》^[1]中诊断标准,该患者血清抗心磷脂 IgM 抗体阳性,结合既往肠系膜上静脉血栓、颅内静脉窦血栓形成等病史,诊断抗磷脂综合征已明确,虽多次血栓事件发生,但患者华法林服用依从性差,反复追问病史均无法给出华法林具体用量、持续时间、INR 监测周期及指标,家属代诉“期间也曾加服阿司匹林抗凝治疗,后因消化道出血风险停用”。目前暂不予诊断难治性抗磷脂综合征^[7]。PTV 所致门脉高压是此次食管静脉曲张破裂出血的首要原因,虽经药物保守治疗后患者大便潜血阴性,但自 2017 年起,患者反复出现消化道出血,血小板 $57 \times 10^9/L$,这对恢复针对 APS 进行抗凝治疗的时机提出了巨大的挑战,因此制定合理的抗凝方案已迫在眉睫。患者多次内镜下检查示胃底见曲张静脉团,局部红色征,有再破裂出血风险,目前能否行镜下组织胶栓塞预防治疗也是本次诊疗的难点所在。

2.1 血栓合并出血,抗凝治疗的可行性

一项回顾性研究对美国 48 个州的 60505 例肝硬化门静脉血栓患者抗凝治疗的安全性及预后结果进行多因素回归分析显示:抗凝治疗组出血几率比未抗凝治疗组低 29% (AOR 0.71, 95%CI 0.53 ~ 0.96, $P=0.03$),死亡率 2.12%,低于未抗凝治疗组 9.72%^[8]。此报告说明,PVT 合并晚期肝病患者使用抗凝治疗是安全的,且预后更佳。一项 Meta 分析共纳入 6 项肝硬化门静脉血栓行抗凝治疗的有效性及相关研究,共涉及 473 例 PTV 患者,结果显示抗凝治疗的患者静脉曲张出血风险低于未抗凝患者(5.8% 与 12.2%);同时抗凝组与对照组之间在静脉曲张出血($P=0.86$)、任何部位出血($P=0.96$)方面均无统计学意义^[9]。该结果提示肝硬化合并 PTV 患者抗凝治疗不会增加出血风险。值得注意的是,一项 2013 年的报道显示,1 例灾难性抗磷脂综合征(catastrophic antiphospholipid syndrome, CAPS)患者因弥漫性肺泡出血并发急性肾功能衰竭而出现呼吸衰竭,考虑其出血风险高而未进行抗凝治疗^[10]。根据 2022 年中华医学会风湿病学分会在 APS 诊治指南中推荐,长期充分抗凝是治疗血栓性 APS 的关键^[1]。尤含笑等^[3]对抗磷脂综合征相关门静脉系统血栓 28 例临床特征及危险因素分析发现,APS 患者可表现为血小板减少,但这并不代表血液低凝倾

向。相反,血小板减低可能与高血栓风险有关。其机制可能是 aPL 与血小板磷脂直接结合、免疫介导、血小板活化^[11]和/或损伤^[12]。此外,血栓形成过程中对血小板的大量消耗、脾脏内滞留破坏增加、抗凝药物(比如肝素)的使用可能也参与了血小板减少的过程。APS 患者血小板明显减低亦是死亡的高危因素^[13],故血小板减低对血栓形成并无抑制/预防作用,这意味着在该类患者身上,可同时存在血栓与出血、高凝与低凝两重危险。结合患者既往病史及目前检查结果而言,患者现不符合 CAPS 诊断,且生命体征平稳,无新发消化道出血表现,虽有门脉系统血栓及血小板减低,但抗凝治疗势在必行。

2.2 抗凝的时机把控及方案选择

目前国内外指南对 APS 出血或出血与血栓并发的抗凝时机并未做出明确规定^[14],且文献报道较少,这也是目前临床治疗的棘手难题。我国 1 例 CAPS 合并颅内出血的患者,在颅内出血已经超过 2 周,血肿基本稳定的情况下,加用低分子肝素,同时根据凝血结果调整药量,随后在凝血结果达到稳态之后序贯口服华法林,将 INR 控制在抗凝目标的低限,通过随访患者发现该治疗达到了有效抗凝和血栓预防,且未见新发脑出血^[15]。一位临床药师对肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血伴门静脉血栓形成的患者的抗凝治疗选择在预防出血措施后第 7 d 开始,经华法林抗凝治疗 3 个月后,未再发生出血,门静脉血栓情况较前略有缩小^[16]。综合相关文献及朝阳医院远程会诊意见考虑,患者目前大便潜血阴性,开放饮食后无新发出血,考虑现消化道出血病情已平稳,给予低分子肝素抗凝 3 d 后恢复华法林口服。而关于 APS 患者中维生素 K 拮抗剂治疗的强度一直存在争论。一项随机双盲试验将 114 名 APS 患者分为接受维生素 K 拮抗剂中等强度组(INR 指标控制范围 2.0~3.0)及高强度组(INR 指标控制范围 3.1~4.0),结果表明高强度组维生素 K 拮抗剂在二级血栓预防方面并不优于中等强度组^[17]。Raghu 等人^[18]的一项病例报道中描述,一位 APS 合并下肢静脉血栓的 65 岁老年女性,因左胸壁、左上臂外伤、左乳肿痛就诊,给予华法林 5 mg 二级预防血栓治疗,复查 INR 指标为 4.2,由于超高强度华法林治疗,该患者随后出现了危及生命的左乳血肿创伤性出血。另 1 例 APS 伴克罗恩病并发下肢深静脉血栓

的患者,因大便潜血阳性,采用华法林单药抗栓治疗,控制INR在2~3之间,此外在停止溶栓治疗后加用阿司匹林联合抗栓治疗,随访后未见消化道出血情况^[19]。综上考虑,我科将华法林起始剂量定为2.5 mg/d,监测INR指标(控制范围2.0~3.0),初始监测频率为3 d、7 d,随后根据结果门诊调整用药。因患者反复消化道出血,此次内镜下可见一A2期胃窦溃疡,暂不予联合低剂量阿司匹林抗凝,加服胃黏膜保护剂,减少出血风险。对患者及家属进行疾病宣教,提高用药依从性。

2.3 内镜下栓塞治疗的必要性

内镜下止血治疗可用于PTV所致的食管胃底静脉曲张破裂出血的急诊或预防性治疗^[20],主要包括内镜下硬化剂注射、组织胶注射和套扎治疗^[21]。当门静脉发生海绵样变性时,内脏静脉血由于循环阻力升高,可经大量侧支静脉流向低压的肝窦^[22],此时硬化剂注射有导致内脏静脉血栓形成的风险。而患者目前内镜下未见活动性出血,说明当前药物保守止血治疗有效,加之患者血小板明显降低,且既往反复多次行内镜下治疗,也增加了血栓形成风险及镜下操作再出血风险。综合多方因素考虑,暂不予行内镜下组织胶栓塞、套扎治疗,3月后门诊随访。

综上,我院对1例抗磷脂综合征合并食管胃底静脉曲张破裂出血患者的诊疗经过的病例分享,旨在提醒消化科临床医师对于不明原因的食管、胃底静脉曲张破裂出血患者,需详细询问既往病史,明确是否同时合并反复血栓、栓塞病史,及时完善抗核抗体/抗磷脂抗体等检验,提高APS合并消化道出血的警惕性。另外,在抗凝方案的选择和时机把握上,在无明显活动性出血的前提下,无论是否存在血小板降低,均需尽早恢复APS的抗凝治疗,建议INR目标值为2.0~3.0。本例患者此次虽未予镜下止血,但若指征明确,充分向患者及家属交代风险后,仍需紧急给予镜下止血治疗。截至2023年下半年,电话随访患者家属,该患者目前病情平稳,于专科门诊监测INR,调整华法林剂量,无呕血及黑便。至此,本文通过本病例报道,以期临床此类病例提供更多经验参考。

作者贡献声明 杨昊霖、贾新颖负责患者诊治、病历资料收集及文章撰写;王玲协助收集整理相关文

献资料;吴东方负责指导制定诊疗方案,组织远程会诊;胡珉指导完成病例诊治及文章写作

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 赵久良,沈海丽,柴克霞,等.抗磷脂综合征诊疗规范[J].中华内科杂志,2022,61(9):1000-1007.
- [2] Erkan D, Sciascia S, Bertolaccini ML, et al. Antiphospholipid syndrome alliance for clinical trials and international networking (APS ACTION): 10-year update[J]. Curr Rheumatol Rep, 2021, 23(6):45.
- [3] 尤含笑,赵久良,王强,等.抗磷脂综合征相关门静脉系统血栓28例临床特征及危险因素分析[J].中华内科杂志,2019,58(12):5.
- [4] Ju C, Li X, Gadani S, et al. Portal vein thrombosis: diagnosis and endovascular management[J]. RoFo, 2022, 194(2): 169-180.
- [5] Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(6): 1011-1018.
- [6] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组.易栓症诊断与防治中国指南(2021年版)[J].中华血液学杂志, 2021,42(11):881-888.
- [7] 赵久良,李梦涛,田新平,等.血栓性抗磷脂综合征的十个常见问题[J].中华内科杂志,2020,59(10):4.
- [8] Tarar ZI, Farooq U, Kamal F, et al. Safety of anticoagulation use for treatment of portal vein thrombosis in liver cirrhosis and its effect on hospital-based outcomes: an insight from a US nationwide database[J]. Postgrad Med J, 2022: pmj-2022-141915.
- [9] 樊江浩,王嘉,万杰,等.肝硬化门静脉血栓抗凝治疗有效性及安全性Meta分析[J].陕西医学杂志,2023,52(4):487-491.
- [10] Rangel ML, Alghamdi I, Contreras G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome with concurrent thrombotic and hemorrhagic manifestations[J]. Lupus, 2013, 22(8): 855-864.
- [11] Huang S, Ninivaggi M, Chayoua W, et al. VWF, Platelets and the antiphospholipid syndrome[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8):4200.
- [12] Uthman I, Godeau B, Taher A, et al. The hematologic manifestations of the antiphospholipid syndrome[J]. Blood Rev, 2008, 22(4):187-194.
- [13] 赵久良,孙伊多,张遥,等.原发性抗磷脂综合征107例临床特点及血栓事件危险因素分析[J].中华内科杂

- 志, 2016, (5): 6.
- [14] Xourgia E, Tektonidou MG. An update on antiphospholipid syndrome[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2022, 23(12): 84.
- [15] 杨娇, 李茹, 周南, 等. 灾难性抗磷脂综合征合并颅内出血 1 例[J]. *西藏科技*, 2020, (1): 2.
- [16] 张静雯, 刘巾玮, 王东娜, 等. 临床药师在乙型肝炎肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血伴门静脉血栓患者的抗凝治疗中的作用[J]. *中国处方药*, 2022, 20(8): 50-52.
- [17] Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(12): 1133-1138.
- [18] Tiperneni R, Tayyeb M, Fichadiya H, et al. When blood is being difficult: clotting and bleeding in a patient with antiphospholipid antibody syndrome and supratherapeutic international normalized ratio[J]. *Cureus*, 2022, 14(6): e25659.
- [19] 李洁, 徐航, 王宝彦. 一例抗磷脂综合征伴克罗恩病并发下肢深静脉血栓患者抗栓治疗分析[J]. *药学服务与研究*, 2022, 22(1): 66-68.
- [20] 徐小元, 丁惠国, 令狐恩强, 等. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(03): 527-538.
- [21] Kawai T, Yashima Y, Sugimoto T, et al. Emergency endoscopic variceal ligation following variceal rupture in patients with advanced hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombosis: a retrospective study[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14: 52.
- [22] 李昊, 孙培鸣, 孙宏伟, 等. 门静脉海绵样变性的临床诊疗进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2021, 29(12): 662-669.

(收稿日期: 2023-08-23)

(本文编辑: 钱婷婷; 本文审校: 叶絮)