

Turner 综合征并发急性心肌梗死 1 例

王震^{1,2}, 颜凤¹, 宗孟至^{1,2}, 徐峰¹, 陈玉国¹, 李传保¹

(1.山东大学齐鲁医院急诊科 胸痛中心, 山东 济南 250012;2.山东大学齐鲁医学院, 山东 济南 250012)

关键词:Turner 综合征;急性心肌梗死;雌激素;年轻女性

中图分类号:R714.252 文献标志码:B

Turner 综合征 (Turner syndrome, TS) 属于性发育异常疾病中的性染色体异常疾病,发病机制为一条 X 染色体完全或部分丢失,患病率在活产女婴中约为 1/4 000~1/2 500^[1]。心血管系统最易受累,约占 25%~50% 的病例,也是 Turner 综合征患者最常见的死亡原因^[2]。以主动脉缩窄、主动脉夹层、二尖瓣及主动脉瓣畸形较为常见,ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 罕见报道。本文将对近期救治的 1 例并发于 TS 的 STEMI 患者进行报道,并对 TS 所致心血管病变相关文献进行回顾,旨在提高临床医生对该病的认识。

1 病例资料

患者,女,31 岁,已婚未育,活动后胸痛半小时于当地医院就诊。主要检查结果如下:肌钙蛋白 0.1 ng/mL;心电图显示窦性心动过速,II、III、aVF、V5~V9、V3R、V4R、V5R 导联 ST 段抬高,怀疑急性下壁、后壁心肌梗死。受限于当地医疗水平,抗板药物紧急处理后转入山东大学齐鲁医院急诊科。

入院后体格检查:心率 83 次/min,血压 146/103 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),身高 148 cm (靶身高 159.2 cm,其父亲身高 165 cm,母亲身高 167 cm),体质量 59 kg,体质量指数 (body mass index, BMI) 26.9。脸型圆,额头高凸,发际线较低,颈部粗短,肘部略有外翻,双下肢无水肿。听诊:双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音。心律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。心电图示窦性心律,II、III、aVF、V5~V6 导联明显病理性 Q 波。

术前实验室检查结果如表 1 所示。超声心动图提示:左房 33 mm,左室 46 mm,右房 37 mm×34 mm,右室 23 mm,室间隔 8 mm,左室后壁 8 mm,升主动脉 27 mm,主肺动脉 24 mm;左室射血分数 0.6;左室下、后壁回声增强,动度减低,余室壁动度正常;无房室间隔缺损及瓣膜结构异常。入院以来给予患者抗血小板聚集 (阿司匹林肠溶片,氯吡格雷)、降脂 (瑞舒伐他汀钙,依折麦布,阿利西尤单抗)、控制心室率 (琥珀酸美托洛尔缓释片,伊伐布雷定) 等药物治疗及对症支持治疗。经术前讨论决定排除禁忌后择期对患者行冠状动脉内超声 (intra-vascular ultrasound, IVUS) 联合经皮冠状动脉腔内血管成形术 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)。术中冠状动脉造影显示左回旋支中段几乎完全闭塞, TIMI 0 级;左前降支近端狭窄度 60%,中段狭窄度 85%,狭窄远侧可见肌桥,收缩期狭窄 40%,中远段 60%, TIMI 3 级;右冠状动脉中段有中重度狭窄,最窄部分可达 90%, TIMI 3 级;左心室后支近端狭窄 80%,后降动脉近端狭窄 90% (图 1)。与患者家属沟通病情后,在左回旋支闭塞处行球囊扩张再通。IVUS 显示斑块负荷重,明显动脉斑块形成。随即先后释放 2.0 mm×30 mm、2.5 mm×20 mm 药物球囊各持续 60 s。再次造影未见明显狭窄。术后患者恢复良好。

表 1 入院后实验室检查结果

检查项目	检查结果	参考范围
N 端脑钠肽前体/(pg/mL)	2 638	—
肌酸激酶/(U/L)	1 521	26~140
肌酸激酶同工酶/(ng/mL)	73.90	0.3~4.0
高敏肌钙蛋白 I/(ng/L)	>26 224	<17.5

续表

检查项目	检查结果	参考范围
谷丙转氨酶/(U/L)	46	7~40
谷草转氨酶/(U/L)	168	13~35
总胆红素/($\mu\text{mol/L}$)	27.10	5.0~21.0
低密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L)	2.58	1.00~3.37
甘油三酯/(mmol/L)	1.16	0.30~1.70
血尿素氮/(mmol/L)	3.50	2.30~7.80
血肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	48	53~97
糖化血红蛋白/%	5.60	4.0~6.0
游离三碘甲状腺原氨酸/(pmol/L)	4.07	3.10~6.80
游离甲状腺素/(pmol/L)	17.6	12.00~22.00
促甲状腺激素/($\mu\text{IU/mL}$)	5.54	0.270~4.200
凝血酶原时间/s	11.9	8.80~13.80
活化部分凝血活酶时间/s	52.9	26.00~42.00
红细胞计数/($10^{12}/\text{L}$)	4.01	3.8~5.1
血红蛋白/(g/L)	120.0	115~150
血小板计数/($10^9/\text{L}$)	374	125~350
血沉/(mm/h)	84	0~18
超敏C反应蛋白/(mg/L)	88.4	0~10
尿常规	正常	—
风湿系列	正常	—

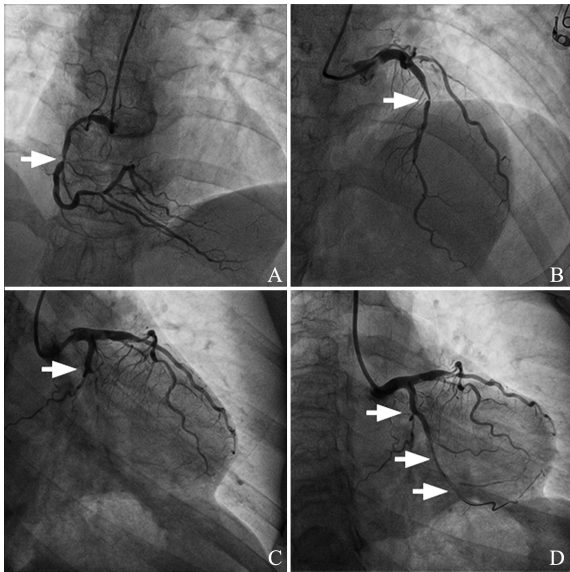


图1 患者冠状动脉再通术中图像

A:右冠状动脉; B:左前降支; C:左回旋支; D:再通后的左回旋支。

鉴于患者无冠心病常见危险因素,冠脉病变程度与年龄不符,进一步回顾其既往病史。患者自诉成年后因无月经初潮,曾至医院就诊,服药后月经出现(具体药物不详),规律服用1年停药,后无月经来潮。行妇科查体:双侧乳房发育不良,外阴呈幼稚型,阴毛稀疏,双侧附件未触及。超声检查显示子宫后位,约 $4.4\text{ cm}\times 2.4\text{ cm}\times 1.3\text{ cm}$,呈条状,宫壁回声尚均质,体颈比约1:1,内膜呈线状,双侧卵巢显示不清(图2)。结合性激素实验室检查(表2,雌激素、抗缪勒氏管激素水平低下)、影像学资料(子宫

较小,卵巢探测不清)及特殊体征,初步考虑TS的可能。为明确最终诊断,行外周血染色体分析。染色体核型分析结果为: $46, X, i(X)(q10)$ (图3)。综上,TS诊断成立。进一步全外显子基因检测提示该患者存在TBX5基因突变(常染色体显性遗传)。尽管致病性未明确,但早有研究证实该基因对决定心脏的形态发生和发育起关键作用。TBX5基因突变会增加心肌梗死的风险,是一种罕见的危险因素^[3]。患者好转出院,持续口服阿司匹林肠溶片 100 mg/d ,氯吡格雷 75 mg/d ,琥珀酸美托洛尔缓释片 47.5 mg/d ,瑞舒伐他汀钙片 10 mg/d 。目前患者心脏功能稳定,于我科门诊定期复查、调整用药方案。

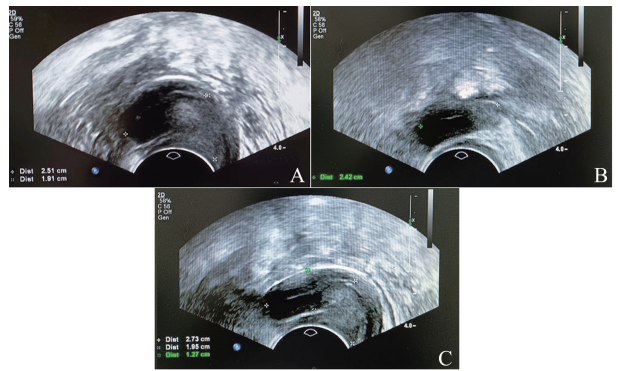


图2 患者子宫超声图像

A:纵径约4.4 cm; B:宽径约2.4 cm; C:前后径约1.3 cm。

表2 性激素实验室检查结果

检查项目	检查结果	参考范围
泌乳素/($\mu\text{IU/mL}$)	265.60	102.00~496.00
促卵泡生成素/(mIU/mL)	22.78	卵泡期:3.50~12.50
促黄体生成素/(mIU/mL)	10.92	卵泡期:2.40~12.60
孕酮/(nmol/L)	0.74	卵泡期:0.181~2.840
雌二醇/(pmol/L)	<18.35	卵泡期:45.40~854.00
抗缪勒氏管激素/(ng/mL)	<0.01	0.576~8.13

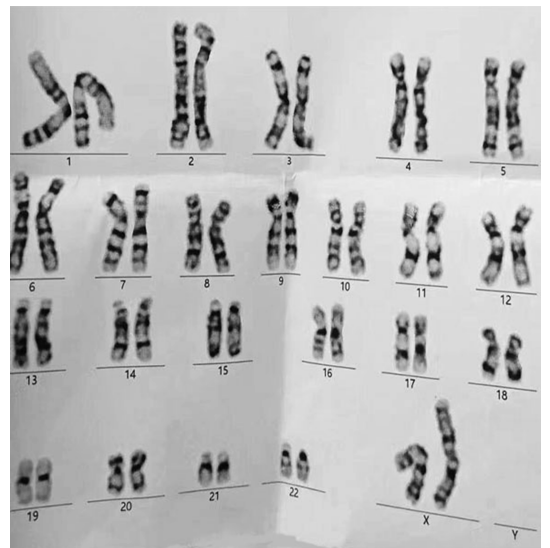


图3 患者染色体核型分析结果

2 讨论

高血压、糖尿病、吸烟、肥胖、早发冠心病家族史等是青年冠心病患者的重要危险因素^[4-5]。此外,研究还发现一些女性特有的危险因素包括妊娠糖尿病、多囊卵巢综合征、先兆子痫和乳腺癌治疗(蒽环类药物或放疗)可增加女性患心血管疾病的风险^[6]。

TS 是人类唯一能存活的染色体单体综合征,于 1938 年首次被 Henry 医生发现,这类患者主要有身材矮小、性幼稚、蹼颈和肘外翻等表现。外周血染色体核型分析是诊断 TS 的金标准,通常需行 30 个标准细胞的核型分析^[7]。随着研究的深入以及临床诊断技术的进步,TS 的确诊时间逐步提前,但大部分 TS 患者通常因身材矮小及青春期延迟在儿童期或青少年期才被确诊,诊断的中位年龄约为 15.1 岁,另有约 30% 的 TS 女性从未得到正确诊断^[8-9]。观察到以下情况时需要考虑 TS。① 女性新生儿:四肢水肿、主动脉缩窄或二叶式主动脉瓣;② 女婴或儿童:身材矮小(身高 ≤ -2 SD)、主动脉缩窄或二叶式主动脉瓣病史;③ 青少年女性:身材矮小(身高 ≤ -2 SD)、青春期延迟开始,13 岁后无乳房发育、原发性或继发性闭经伴高促性腺激素;④ 成人:身材矮小、原发性或继发性闭经伴高促性腺激素、不育^[10]。

研究表明,TS 患者的死亡率是普通人群的 3 倍^[2]。一项 68 年的随访研究发现,TS 患者的死亡率为 14%,心血管疾病是最常见的死亡原因^[11]。先天性与后天性心血管病变分别导致 TS 患者约 8% 和 41% 的全因死亡率^[12]。约 50% 的 TS 患者存在先天性心血管缺陷,主要为左心阻塞性病变,包括二叶式主动脉瓣(20%~30%)、主动脉缩窄(4%~12%)以及左心发育不全综合征、冠状动脉旁路狭窄等;后天性心血管病变主要包括主动脉夹层或破裂^[13]。相较于一般人群,TS 患者(尤其是>50 岁中老年人)罹患急性心血管事件的概率显著增加。既往推测心肌梗死的原因可能包括血管内皮早期功能障碍、动脉粥样硬化、心内血栓栓塞或主动脉夹层中的冠状动脉受累。后续临床观察发现,心肌梗死的危险因素广泛存在于 TS 人群,包括高血压、胰岛素抵抗和糖尿病、血脂异常、肥胖、雌激素缺乏以及血液高凝状态等。考虑 TS 患者复杂的代谢情况及全身组织结构、功能异常,冠脉病变的发生更倾向于多种机制共同参与所致。

本例 TS 患者既往无高血压、糖尿病、肥胖、服用避孕药、血液高凝状态、冠心病家族史等高危因

素,无肿瘤病史、梅毒、药物滥用史,初步排除了自身免疫性疾病。并且既往无胸痛、胸闷等不适,无吸烟、熬夜等不良生活习惯。因此,雌激素严重缺乏对 TS 患者的心血管损害在此得以一定程度的体现。

内源性雌激素对维持心血管结构及功能稳定性的作用已被证实。研究发现雌激素可以改善线粒体功能,增加心肌能量供应;调控细胞信号转导,减少活性氧(ROS)的产生,抑制心肌细胞凋亡;激活内皮型一氧化氮合酶,促进一氧化氮(NO)合成,改善血管舒张。内源性雌激素还可调节凝血因子和脂蛋白在肝脏中的合成,升高血浆 HDL-C,降低 LDL-C,调节脂质代谢并增加组织细胞的胰岛素敏感性^[14]。此外,雌激素还可抑制 TNF、IL-6、VACM1 等炎症因子和黏附分子生成,减轻心肌细胞和血管内皮的炎症损伤或功能障碍,并与肾素-血管紧张素-醛固酮系统相互拮抗^[15]。1 项评估雌激素替代疗法(estrogen replacement therapy, ERT)对 TS 患者心血管和骨骼长期影响的 Meta 分析证实 HRT 对提高骨密度和高密度脂蛋白胆固醇水平有积极作用^[16]。后续丹麦研究指出,ERT 能改善 TS 患者的内分泌状况、稳定血压和减少卒中风险^[17]。此外,HRT 还可降低主动脉僵硬、减少内膜中层厚度并改善内皮功能^[18]。因此,HRT 显示出心脏保护特性,然而,这需要与潜在的促血栓形成作用相平衡。目前 ERT 对 TS 患者急性心血管事件的发生、预后改善效果尚不明确,缺乏大规模临床研究的支持。结合国内外指南,尚无 46,X,i(X)(q10)染色体核型的针对治疗。因此,考虑到该患者术后恢复良好、家庭经济水平较差,我们并未推荐出院后长期激素替代治疗,而是定期复查心血管结构及功能,期望及时干预。

综上所述,早期识别、全面评估与治疗、系统性监测和密切随访可降低 TS 患者心血管疾病的发病率和死亡率,明显改善预后。获得性心脏病作为威胁 TS 患者生存的主要原因,应当在个体层面的不同生命阶段进行危险因素的精准确控。这往往需要妇产科、儿科、内分泌科、心血管科等多学科共同参与。

利益冲突声明:所有作者均声明本研究不存在利益冲突

参考文献:

- [1] Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 177(3): G1-G70.
- [2] Silberbach M, Roos-Hesselink JW, Andersen NH, et al.

- Cardiovascular health in Turner syndrome: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2018, 11(10): e000048. doi: 10.1161/HCG.0000000000000048.
- [3] Wang S, Zhang J, He X, et al. Identification and functional analysis of genetic variants in TBX5 gene promoter in patients with acute myocardial infarction[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1): 265. doi: 10.1186/s12872-019-1237-6.
- [4] Zheng R, Liu Y, Hao Z, et al. Clinical characteristics and prognosis of young patients with coronary heart disease[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e922957. doi:10.12659/MSM.922957.
- [5] 莫健姣, 黄显南, 刘燕, 等. 青年急性心肌梗死发病危险因素 Meta 分析[J]. *中国医学创新*, 2023, 20(7): 162-167.
MO Jianjiao, HUANG Xiannan, Liu Yan, et al. Meta-analysis of risk factors for acute myocardial infarction in young adults[J]. *Medical Innovation of China*, 2023, 20(7): 162-167.
- [6] 刘春萍, 徐静, 杜晓玲, 等. 女性急性冠脉综合征临床研究进展[J]. *四川医学*, 2023, 44(8): 865-869.
- [7] 秦爽, 罗颂平, 鞠蕊. 特纳综合征中国专家共识(2022年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(4): 424-433.
QIN Shuang, LUO Songping, JU Rui. Chinese expert consensus on Turner syndrome (2022 edition)[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2022, 38(4): 424-433.
- [8] Berglund A, Viuff MH, Skakkebaek A, et al. Changes in the cohort composition of turner syndrome and severe non-diagnosis of Klinefelter, 47,XXX and 47, XYY syndrome; a nationwide cohort study[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 16. doi: 10.1186/s13023-018-0976-2.
- [9] Stochholm K, Juul S, Juel K, et al. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(10): 3897-3902.
- [10] Fiot E, Alauze B, Donadille B, et al. Turner syndrome: French national diagnosis and care protocol[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(Suppl 1): 261. doi: 10.1186/s13023-022-02423-5.
- [11] Fuchs MM, Attenhofer Jost C, Babovic-Vuksanovic D, et al. Long-term outcomes in patients with Turner syndrome: a 68-year follow-up[J]. *J Am Heart Assoc*. 2019, 8(11): e011501. doi:10.1161/JAHA.118.011501.
- [12] Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, et al. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(12): 4735-4742.
- [13] McCarrison S, Carr A, Wong SC, et al. The prevalence of hypertension in paediatric Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Hum Hypertens*, 2023, 37(8): 675-688.
- [14] Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, et al. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: insights from basic science and clinical studies[J]. *Endocr Rev*, 2006, 27(6):575-605.
- [15] Komukai K, Mochizuki S, Yoshimura M. Gender and the renin-angiotensin-aldosterone system [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2010, 24(6): 687-698.
- [16] Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, et al. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with turner syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Endocrine*, 2017, 55(2): 366-375.
- [17] Viuff MH, Berglund A, Juul S, et al. Sex hormone replacement therapy in Turner syndrome: impact on morbidity and mortality[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(2): dgz039. doi: 10.1210/clinem/dgz039.
- [18] Stefil M, Kotalczyk A, Blair JC, et al. Cardiovascular considerations in management of patients with Turner syndrome[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2023, 33(3): 150-158.

(编辑:刘霞)