

以单侧胸腔积液为主要表现的大动脉炎1例并文献复习

梁艳¹,左强²,王彤^{1*}

¹南京医科大学第一附属医院全科医学科;²骨科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:通过分析1例以单侧胸腔积液为主要表现的大动脉炎(Takayasu arteritis,TA)患者的临床资料并复习相关文献,提高对该疾病的认识。方法:根据该患者的诊治经过,72岁男性患者,因“反复咳嗽咳痰伴胸闷气喘2年,加重1月余”入院,胸部CT提示左侧胸腔积液,查体示左侧肱动脉搏动稍弱,双上肢收缩压差>10 mmHg,影像学提示肺动脉、肾动脉、颈动脉、锁骨下动脉等管腔狭窄,诊断TA。经激素等治疗后胸腔积液逐渐吸收,呼吸衰竭得以纠正。结果:本例患者主要以单侧渗出性胸腔积液为首发,予激素等治疗后症状缓解。结论:以单侧胸腔积液为首发表现的TA易误诊为感染、肿瘤等肺部疾病,积极完善相关检查明确诊断并治疗可改善预后。

[关键词] 单侧胸腔积液;大动脉炎

[中图分类号] R543.11

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2018)02-266-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20180228

大动脉炎(Takayasu arteritis,TA)是一种累及大中弹性动脉的慢性非特异性炎症,主要累及主动脉及其分支,也可累及肺动脉及分支等,以受累血管狭窄、闭塞为特征,常表现为受累器官的缺血、功能损害,可出现发热、乏力、无脉、晕厥、高血压、肾功能衰竭、脑梗死等。该疾病少见,多在50岁以前发病,男女患病率约1:4。

TA累及肺动脉导致肺动脉高压,目前报道该疾病以肺动脉受累者占14%~86%,而单独累及肺动脉者仅为4%^[1]。大部分患者肺动脉压力升高导致右心衰竭,临床表现为胸闷、心悸、呼吸困难、双侧漏出性胸腔积液,而以单侧渗出性胸腔积液为主要临床表现的病例罕见。近期我院收治1例老年男性患者,以单侧渗出性胸腔积液为主要表现,现报道如下。

1 病例资料

患者,男,72岁,因“反复咳嗽咳痰伴胸闷气喘2年,加重1月余”于2017年4月17日入院。患者2年前无明显诱因下出现咳嗽咳痰,伴胸闷气喘,胸部CT提示左侧胸腔积液,双肺感染性病变。拟诊“胸腔积液原因待查”,反复于外院就诊,病因未明确。

近1个月,患者咳嗽,咳白黏痰,量较多,胸闷气喘症状加重,不能平卧。2017年4月10日至本院门诊,查血常规:白细胞 $6.20 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比80.40%。结核感染T细胞检测阳性。结核抗体测定及 γ -干扰素阴性。胸部CT:左肺上叶、右肺中叶、两肺下叶支气管不均匀狭窄,部分远端管腔内粘液栓形成,炎性可能;左侧胸腔积液伴左下肺膨胀不全;左肺及右下肺多发炎症;心包少量积液(图1A)。病程中,患者无发热,无皮疹、关节痛,无口腔溃疡,睡眠、食欲欠佳,大小便正常,体重无明显改变。患者2004年行“前列腺增生切除术”;否认“高血压、糖尿病、冠心病”病史,否认烟酒等不良嗜好。

入院查体:体温:36.5℃;心率:78/min;呼吸:18次/min;Bp:108/78 mmHg(左上肢)120/86 mmHg(右上肢),神志清,精神一般。浅表淋巴结未及肿大。左侧肱动脉搏动较右侧稍弱。口唇无发绀,口腔无溃疡及出血。颈静脉无怒张。左下肺呼吸运动减弱,左肺呼吸音低,叩诊浊音,右肺呼吸音粗。心率78次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音、心包摩擦音。全腹软,未扪及肿块,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未及,肾动脉听诊区可闻及血管杂音。双下肢无水肿。

入院后完善相关检查,血气分析:pH7.41,PCO₂39.2 mmHg,PO₂54 mmHg,SO₂88%(未吸氧)。血常规:白细胞 $3.78 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比79.60%,血红蛋白124.00 g/L;降钙素原0.10 ng/mL;C反应

[基金项目] 江苏省科技厅基础研究计划(自然科学基金)(BK20161069)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:wt1046@163.com

蛋白 8.68 mg/L;血沉 23 mm/h;肿瘤标志物:细胞角蛋白 19 片段 6.56 ng/mL(< 3.3 ng/mL);凝血功能:D-二聚体 3.07 mg/L,凝血酶原时间、PT 国际化标准化比值、部分凝血活酶活化时间均未见异常;B 型利钠肽前体 131.1 pg/mL(0~125 pg/mL);抗 PM-Scl 抗体弱阳性,余抗核抗体、抗 ENA 抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、免疫五项未见异常。痰涂片、培养及脱落细胞均为阴性。2017 年 4 月 19 日行胸腔穿刺引流,共引流胸水约 1 500 mL,胸水常规:透明度微混,细胞计数 1 463 个/ μ L,分类(单核) 90.0%,分类(多核) 10.0%,李凡他试验阳性;胸水生化:乳酸脱氢酶 189 U/L,腺苷脱氨酶 7.9 U/L,总蛋白质 38.5 g/L。胸水肿瘤标志物:糖类抗原 125:538.4 U/mL,细胞角蛋白 19 片段 31.69 ng/mL。胸水找结核菌、培养及脱落细胞学均为阴性。超声心动图:肺动脉压约 55 mmHg,中度肺动脉高压,肺动脉内径增宽,轻-中度三尖瓣关闭不全,少量心包积液。肺动脉多层螺旋 CT 血管造影(multislice spiral CT angiography, CTA)(图 1B,C):肺动脉上、中段近端,左肺动脉上、下段近端局部管腔狭窄(肺动脉炎?);左肺上叶、右

肺中叶、两肺下叶支气管不均匀狭窄,部分远端腔内黏液栓形成,炎性可能;胸腔积液较前减少;心包少量积液;左肺及右下肺多发炎症。肾动脉 B 超:双侧各级肾动脉收缩期波峰尖锐,提示前方阻力增高。双下肢动静脉 B 超:双下肢动脉内膜粗糙伴散在点状强回声,流速未见明显异常;双下肢深静脉未见明显血栓形成。双侧颈动脉 B 超:双侧颈动脉管壁呈弥漫性、均匀性增厚;双侧锁骨下动脉 B 超:左侧锁骨下动脉中远端管壁明显增厚,右侧起始段管壁增厚。

根据美国风湿病学会制订的诊断标准,患者左侧肱动脉搏动稍弱,双上肢收缩压差 > 10 mmHg,影像学提示肺动脉、肾动脉、颈动脉、锁骨下动脉等管腔狭窄,诊断考虑大动脉炎,予甲强龙 40 mg qd $\times 7$ d,静脉滴注,逐渐减量为醋酸泼尼松片 30 mg/d 口服,硫酸羟氯喹 0.2 g bid,同时予利尿,抗感染,化痰,平喘,护胃,补钙,补钾,调节免疫等治疗。患者气喘症状改善,约 10 d 后复查血气:pH 7.43,PCO₂ 38 mmHg,PO₂ 77 mmHg(未吸氧)。1 个月后复查胸部 CT 提示左侧胸腔积液基本吸收(图 1D)。



A: 胸部 CT 示左侧胸腔积液;B: 肺动脉 CTA 重建示左肺动脉分支管腔中度狭窄,远端管腔扩张;C: 肺动脉 CTA 横断位示左肺动脉上支起始部管腔重度狭窄;D: 1 月余后复查胸部 CT 示左侧胸腔积液基本吸收。

图 1 患者治疗前后的胸部 CT 及治疗前肺动脉 CTA 图像

2 讨论

TA 是一种主要累及主动脉及其分支的慢性非特异性炎症性血管疾病。TA 的病因尚未完全清楚,遗传、感染、细胞及体液免疫等因素与疾病有相关性。近年来,研究表明金属蛋白酶(metalloprotease, MMP)-9、外周血白细胞介素(interleukin, IL)及穿透素 3(pentraxin3, PTX3)在 TA 的发病过程中具有重要作用^[2,3]。CD4⁺和 CD8⁺的 T 细胞介导免疫细胞可能发挥关键作用,这些细胞导致肉芽肿的形成和潜在各种蛋白酶的激活,如 MMP 以及其他细胞促进慢性炎症和纤维化的形成。

TA 的病理机制主要是细胞介导的大血管炎。动脉壁是免疫反应的靶点,主要病理表现为受累动脉的全层慢性炎症及中内膜弹力纤维和平滑肌的广泛破坏,动脉管壁继之出现广泛的不规则纤维化或继发血栓形成。

血管受累是 TA 的主要临床特征,其活动的金标准应为受累血管活检病理有活动性炎症,但这在临床上几乎很难做到。目前临床上常用的 TA 活动指标:①血管缺血或炎症的症状和体征:如间歇性跛行、脉搏减弱或无脉、血管杂音、血压不对称等;②血沉增快;③血管造影异常;④全身症状:发热、骨骼、肌肉等表现,不能用其他原因解释。0 或 1 分

为不活动,2~4分为活动性。另外,C反应蛋白和血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A,SSA)也是反映TA活动的指标,指标升高提示疾病活动,降低或正常提示疾病缓解^[4]。临床症状及血清学指标特异度较低,影像学判断局部血管受累情况为重要手段。

血管造影能准确反映血管的狭窄、闭塞或扩张,但因其有创性、肾毒性等,临床上可用肺动脉CTA、磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)或正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)取代。TA患者的肺动脉CTA表现主要以肺动脉狭窄、闭塞为主,少部分活动期可见肺动脉壁增厚。此外,超声因其安全、成本低等优点,可对体表动脉的结构、血管阻力及速度等进行检查。结合本例患者血沉、C反应蛋白升高,肺动脉、肾动脉、颈动脉、锁骨下动脉管腔狭窄等,应为活动性TA。

TA的治疗包括药物、介入及手术,根据患者血管狭窄所致的缺血程度及病情严重性决定治疗方案。糖皮质激素、免疫抑制剂是常用的两类药物,它们能阻止炎性病变的进展。糖皮质激素是治疗TA的基石,标准剂量是1 mg/(kg·d),维持3~4周后逐渐减量,随后规律减量至停药。常用的免疫抑制剂为环磷酰胺、甲氨蝶呤和硫唑嘌呤等。若激素治疗效果欠佳可考虑上述两种药物联合使用,早期联合免疫抑制剂,不仅可以减低激素的不良反应,而且有利于控制病情,大部分患者联合用药后病情可得到缓解。

对于血管严重狭窄、闭塞或动脉瘤形成的患者,可考虑介入或手术治疗,解除脏器缺血及减轻症状。据报道早期发现病变血管,预防性干预,防止血管完全闭塞具有重要意义,首选经皮血管腔内成形术。开放手术是治疗重症TA病变的最重要技术,难度高、并发症多,故应注重选择手术时机。大动脉炎处于活动期将会影响手术效果,术前服用糖皮质激素,能将有效控制病情,提高症状缓解比例,降低围手术期并发症,故TA处于稳定期为手术的最佳时机^[5]。

近年来,生物制剂是研究的热点,包括IL-6受体拮抗剂和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α ^[6]。IL-6/IL-6R通过JAK2/STAT3和JAK2/Akt途径诱导主动脉外膜成纤维细胞的纤维生成,这为IL-6作为治疗TA提供了理论依据^[7]。通过研究IL-6在TA发病机制的作用,IL-6受体拮抗剂逐渐用于治疗TA。使用托珠单抗治疗TA,可使患者的

临床症状及实验室检查都得到显著改善,且没有严重不良反应,对于复发、难治性TA患者均有效。另外,相关研究表明IL-12单抗及CD20单抗也可用于治疗TA^[8]。TNF- α 拮抗剂可使大部分TA患者病情缓解^[9]。但是,生物制剂尚未在临床大规模应用,仍需要进一步研究。

TA常见于年轻女性,病变若累积肺动脉可导致肺动脉高压,进而引起心功能不全,双侧胸腔积液。而本例患者为老年男性,以咳嗽、咳痰、伴胸闷气喘为首发症状,缺乏特异性,影像学及胸水检查提示左侧渗出性胸腔积液,易被误诊为肺结核、肺部感染、恶性肿瘤等常见疾病;通过B超及CTA等检查提示肺动脉、肾动脉、颈动脉、锁骨下动脉等多个动脉狭窄,提示患者存在血管病变,结合患者临床症状、血沉及C反应蛋白等血液学指标,用一元论解释,诊断TA。本病例属少见病,目前,仅报道过5例合并单侧渗出性胸腔积液的TA。考虑该疾病早期临床症状复杂且不典型,未引起患者重视,随着病情进展,广泛影响动脉,致多器官、组织缺血及功能障碍时才就诊,故往往易被误诊或漏诊。本例患者予激素治疗后咳嗽、咳痰、胸闷气喘等症状减轻,胸腔积液逐渐减少,血气分析提示呼吸衰竭得到纠正,说明治疗有效。

因此,在临床工作中应仔细查体,如测量双上肢血压进行对比,听诊颈、胸、肾、腹主动脉等血管杂音。TA缺乏特异性血清标志物,活动期时血沉及C反应蛋白可明显升高,稳定期时这些指标正常易忽视本病。合并胸腔积液时,首先要明确积液的性质,排除感染、肿瘤等相关疾病,完善超声、肺动脉CTA、MRA或PET-CT等相关检查明确诊断。临床中若是肺部感染导致的单侧胸腔积液,炎症指标升高,但不会出现多个动脉狭窄;而若是结核导致的单侧胸腔积液,一般结核菌素试验或结核感染T细胞斑点试验等结核相关指标阳性;肿瘤也是导致单侧渗出性胸腔积液的重要原因,一般肿瘤指标会升高,或通过CT等影像学检查可找到原发灶。TA累及肺动脉的早期治疗可明显改善预后,延误诊治会使肺动脉压升高,错过最佳治疗时机。

因TA为少见病,早期无特异性症状,不易引起临床医师重视,而往往被漏诊、误诊,未得到及时有效治疗,预后差,严重影响患者生活质量,故应引起重视。认真查体,完善检查,早期诊治,对延缓病情的进展、改善患者预后具有重要意义。TA病变易反复

(下转第271页)

- proach to metastatic renal cell carcinoma [J]. *Harefuah*, 2015, 154(8):535-539
- [3] Akaza H, Oya M, Iijima M, et al. A large-scale prospective registration study of the safety and efficacy of sorafenib tosylate in unresectable or metastatic renal cell carcinoma in Japan: results of over 3200 consecutive cases in post-marketing all-patient surveillance [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2015, 45(10):953-962
- [4] Pirola GM, Martorana E, Fidanza FA, et al. Rare metastatic sites of renal cell carcinoma: urethra and spermatic cord [J]. *Urologia*, 2016, 83(4):214-217
- [5] Fernández-Rueda P, Ruiz-López P, Ramirez-Neguin MA, et al. Cutaneous metastasis of renal cell carcinoma: A case report and review of the literature [J]. *Gac Med Mex*, 2015, 151(4):533-537
- [6] Kurlekar UA, Rayate AS. Synchronous primary malignancies in breast and kidney: a rare case report [J]. *Indian J Surg*, 2015, 77(Suppl 1):6-9
- [7] Sella A, Ro JY. Renal cell cancer: best recipient of tumor-to-tumor metastasis [J]. *Urology*, 1987, 30(1):35-38
- [8] Nguyen TK, Louie AV. Synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer and isolated renal cell carcinoma: a case report and literature review [J]. *Cureus*, 2015, 7(10):e366
- [9] Irimie A, Achimas-Cadariu P, Burz C, et al. Multiple primary malignancies -- epidemiological analysis at a single tertiary institution [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2010, 19(1):69-73
- [10] Suzuki T, Takahashi H, Yao K, et al. Multiple primary malignancies in the head and neck: a clinical review of 121 patients [J]. *Acta Otolaryngol Suppl*, 2002, 547(1):88-92
- [11] Campbell LV Jr, Gilbert E, Chamberlain CR Jr, et al. Metastases of cancer to cancer [J]. *Cancer*, 1968, 22(3):635-643
- [12] Velez-Cubian FO, Gabordi RC, Smith PV, et al. Tumor-to-tumor metastasis: an unusual case of breast cancer metastatic to a solitary fibrous tumor [J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(6):E374-378
- [13] Petraki C, Vaslamatzis M, Argyrakos T, et al. Tumor to tumor metastasis: report of two cases and review of the literature [J]. *Int J Surg Pathol*, 2003, 11(2):127-135
- [14] Chen HW, Dry SM, Seeger LL. Primary lung carcinoma metastatic to a solitary fibrous tumor [J]. *Skeletal Radiol*, 2004, 33(4):226-229
- [15] Kragel C, Wei S. Renal cell carcinoma metastasizing to solitary fibrous tumor of the pleura: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2011, 29(5):248
- [收稿日期] 2017-03-23

(上接第268页)

活动、持续进展,因此须在活动期积极治疗,阻止病情进展、恶化,故正确评估病情亦十分重要。

[参考文献]

- [1] Fujita K, Nakashima K, Kanai H, et al. A successful surgical repair of pulmonary stenosis caused by isolated pulmonary Takayasu's arteritis [J]. *Heart Vessels*, 2013, 28(2):264-267
- [2] Ishihara T, Haraguchi G, Tezuka D, et al. Diagnosis and assessment of Takayasu arteritis by multiple biomarkers [J]. *Circ J*, 2013, 77(2):477-483
- [3] Sun Y, Ma L, Yan F, et al. MMP-9 and IL-6 are potential biomarkers for disease activity in Takayasu's arteritis [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 156(2):236-238
- [4] Nair AM, Goel R, Hindhumati M, et al. Serum amyloid A as a marker of disease activity and treatment response in Takayasu arteritis [J]. *Rheumatol Int*, 2017, 37(10):1643-1649
- [5] Kaku Y, Aomi S, Tomioka H, et al. Surgery for aortic regurgitation and aortic root dilatation in Takayasu arteritis [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2015, 23(8):901-906
- [6] Keser G, Aksu K. What is new in management of Takayasu arteritis [J]. *Presse Med*, 2017, 46(7):229-235
- [7] Kong X, Ma L, Ji Z, et al. Pro-fibrotic effect of IL-6 via aortic adventitial fibroblasts indicates IL-6 as a treatment target in Takayasu arteritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36(1):62-72
- [8] Terao C, Yoshifuji H, Nakajima T, et al. Ustekinumab as a therapeutic option for Takayasu arteritis: from genetic findings to clinical application [J]. *Scand J Rheumatol*, 2015, 8(27):1-3
- [9] Clifford A, Hoffman GS. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: an update on use of biologic therapies [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2014, 26(1):7-15
- [收稿日期] 2017-11-18