

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.09.014

文章编号: 1005-8982(2020)09-0075-05

原发性血小板增多症合并冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的临床特征分析*

张金¹, 郭荣², 李晓红¹, 吴晓丹¹, 徐智滔¹, 何飞¹

(郑州大学第一附属医院 1. 心内科, 2. 血液内科 河南 郑州 450052)

摘要: **目的** 分析原发性血小板增多症合并冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)患者的临床特征。**方法** 收集2014年1月—2018年6月于郑州大学第一附属医院住院治疗的21例原发性血小板增多症合并冠心病患者的临床资料,分析其临床特征。**结果** 21例患者中,男性6例,女性15例,平均年龄(60.8±10.7)岁;合并心血管危险因素者17例;JAK2V617F基因突变阳性者16例;既往有血栓病史者6例;入院平均血小板计数为(880±360)×10⁹/L;急性心肌梗死起病者7例,不稳定性心绞痛者9例,稳定型冠心病者5例;病变累及左前降支者17例;9例患者行支架置入治疗,共置入支架12枚;16例患者接受了阿司匹林联合氯吡格雷或替格瑞洛的双联抗血小板治疗,5例患者接受阿司匹林单抗治疗;20例患者院外长期口服羟苯磺酸治疗,1例患者行干扰素治疗;平均随访时间(27±17)个月,随访期间平均血小板计数(395±116)×10⁹/L,较入院时下降(P<0.05)。1例患者于治疗后发生急性心力衰竭,1例患者发生消化道出血及脑梗死,1例患者发生消化道出血及脑出血,1例患者发生脑梗死,1例患者发生肺栓塞。**结论** 原发性血小板增多症合并冠心病患者最常累及冠状动脉的左前降支,且起病表现以急性冠状动脉综合征者多见,心血管危险因素及JAK2V617F基因突变与其发病相关,临床上需注意预防脑血管并发症及出血事件。

关键词: 血小板增多;冠状动脉粥样硬化性心脏病;临床特征

中图分类号: R558.3

文献标识码: A

Analysis of clinical features of patients with essential thrombocythemia complicated with coronary heart disease*

Jin Zhang¹, Rong Guo², Xiao-hong Li¹, Xiao-dan Wu¹, Zhi-tao Xu¹, Fei He¹

(1. Department of Cardiology, 2. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

Abstract: Objective To analyze the clinical features of patients with essential thrombocytosis (ET) complicated with coronary heart disease (CHD). **Methods** Twenty-one patients with ET complicated with CHD who were treated in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2014 to June 2018 were retrospectively studied. The basic clinical information was recorded in all patients. **Results** There were 6 male patients and 15 female patients and their mean age was (60.8 ± 10.7) years. There were 17 patients with cardiovascular risk factors, 16 patients with positive JAK2V617F gene mutation and 6 patients with previous history of thrombosis. The average platelet count for admission was (880 ± 360) × 10⁹/L. The 21 patients included 7 cases of acute myocardial infarction, 9 cases of unstable angina pectoris and 5 cases of stable coronary heart disease.

收稿日期: 2019-10-14

* 基金项目: 河南省科技攻关计划项目(No: 182102310160); 河南省医学科技攻关计划省部共建备选项目(No: 2018010001); 河南省高等学校重点科研项目计划(No: 18A320050)

[通信作者] 何飞, E-mail: fcchef2@zzu.edu.cn

Seventeen patients had left anterior descending artery involved. Nine patients underwent percutaneous coronary intervention operation and 12 stents were placed. Sixteen patients received double anti-platelet therapy with aspirin combined with clopidogrel or ticagrelor, and 5 patients only received aspirin. Twenty patients had received long-term treatment with hydroxyurea, and one patient received interferon therapy. The average follow-up time was (27 ± 17) months. The mean platelet count $(395 \pm 116) \times 10^9/L$ during the follow-up period was lower than that at admission $(880 \pm 360) \times 10^9/L$ ($P < 0.05$). In all of the patients, one patient developed acute heart failure after therapy, one patient suffered with gastrointestinal bleeding and cerebral infarction, one case of them had gastrointestinal bleeding and cerebral hemorrhage, while cerebral infarction occurred in one patient and one patient developed pulmonary embolism. **Conclusion** Left anterior descending artery is the most frequently involved coronary artery in ET patients with CHD, and acute coronary syndrome is the most common type of onset. Cardiovascular risk factors and *JAK2V617F* gene mutation are associated with this disease. The prevention of cerebrovascular complications and bleeding events should be emphasized.

Keywords: thrombocytosis; coronary disease; clinical features

原发性血小板增多症 (essential thrombocythemia, ET) 是一组以血小板及骨髓巨核细胞增多为特征的骨髓干细胞恶性克隆性增殖性疾病,其特征在于巨核细胞的异常增殖,并且引起包括冠状动脉在内的全身动脉中的血栓形成。血栓和血管并发症是导致患者死亡的主要原因^[1]。有研究^[2]表明,ET 患者的血栓事件中,脑血栓发生率最高,其次是冠状动脉血栓。目前国内外对 ET 合并冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)的研究较少,国内相关研究^[3-4]分析 ET 合并冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的临床特点及预后情况,但上述研究病例数偏少,且仅关注传统危险因素。国外相关研究^[5]证实 *JAK2V617F* 基因突变是 ET 患者心脑血管血栓事件的重要危险因素。国内尚无该基因与 ET 合并冠心病患者的相关性研究。本研究回顾性分析 21 例 ET 合并冠心病患者的起病特点及冠状动脉病变特点,并研究 *JAK2V617F* 基因突变与该疾病的关系,从而为早期识别具有高冠心病风险的 ET 患者提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究,选取 2014 年 1 月—2018 年 6 月郑州大学第一附属医院收治的 ET 合并冠心病患者 21 例作为研究对象。纳入标准:既往或本次入院诊断为 ET,且于本次入院中确诊为冠心病的患者。ET 的诊断由本院血液内科医生完成,诊断标准符合 2016 年 WHO 诊断标准^[6]。冠心病的诊断参照第 8 版内科学诊断标准^[7],由本院心血管内科医生完成,行冠状动脉 CT 血管造影(CTA)检查或冠状动脉造影检查证实,左冠状动脉主干(LM)、左前降支(LAD)、

左回旋支(LCX)或右冠状动脉(RCA)中任意 1 支或其分支狭窄 $>50\%$ 诊断为冠心病,并根据冠状动脉累计数量分为单支、双支、3 支病变。排除标准:①既往确诊为冠心病而后确诊为 ET 的患者;②无冠状动脉造影或冠状动脉 CTA 结果的患者;③合并严重肝肾功能障碍的其他恶性肿瘤的患者;④继发性血小板增多症的患者:缺铁、感染、炎症、结缔组织病、肿瘤转移、淋巴增殖性疾病、手术后(脾切除及其他外科手术)急性失血,药物反应(长春新碱,肾上腺素)。

1.2 资料收集

①一般资料:包括性别、年龄、入院主诉、是否合并心血管危险因素(糖尿病、高血压、高脂血症、吸烟)、既往血栓史(四肢动静脉血栓和发生于脑、肺、心脏、肝、脾、肠系膜或肾脏血管的血栓);②辅助检查:包括外周血血小板计数、生化水平、心肌酶、肌钙蛋白、N 末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)、心电图、心脏超声;③冠状动脉造影及冠状动脉 CTA 结果、是否行介入治疗及其术中情况;④骨髓液涂片及病理诊断结果、*JAK2V617F* 基因突变结果,其中 *JAK2V617F* 基因的检测由骨髓液提取骨髓细胞基因组 DNA,采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 *JAK2V617F* 基因突变;⑤药物治疗:包括抗血小板药物及降血小板药物使用情况;⑥电话随访出院至 2018 年 11 月的预后情况并记录随访期间血小板情况。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 *t* 检验;计数资料用例(%)表示,比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及发病特点

21 例患者中女性 15 例, 男性 6 例, 平均年龄 (60.8 ± 10.7) 岁; 合并心血管危险因素者 17 例, 其中合并吸烟者 2 例, 合并高血压病者 14 例, 合并糖尿病患者 3 例, 合并高脂血症者 5 例 (有患者同时含 2 种或 2 种以上疾病); *JAK2V617F* 基因突变阳性者 16 例; 既往有血栓病史者 6 例, 既往无血栓病史者 15 例; 入院平均血小板计数为 $(880 \pm 360) \times 10^9/L$; 急性心肌梗死起病者 7 例, 其中 1 例为冠状动脉痉挛引起的心肌梗死, 不稳定性心绞痛者 9 例, 其中 1 例为高危不稳定性心绞痛, 心电图表现为典型的 Wellens 综合征, 稳定型冠心病者 5 例; 16 例急性冠状动脉综合征

患者中 *JAK2V617F* 基因突变阳性者有 12 例 (75.0%)。见表 1。

2.2 冠状动脉病变特点

所有患者均行冠状动脉造影或冠状动脉 CTA 检查, 病变累及左前降支者 17 例, 其中 7 例急性心肌梗死起病患者累及前降支者 5 例 (71.4%); 单支病变者 13 例, 双支及 3 支病变者分别为 4 例和 3 例, 1 例经冠状动脉造影检查冠状动脉无明显病变, 最终诊断为冠状动脉痉挛。9 例 (42.9%) 患者行支架置入治疗, 共置入支架 12 枚。ET 合并冠心病患者的性别、心血管危险因素、*JAK2V617F* 基因突变、血栓史、左前降支是否受累、病变支数差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 ET 合并冠心病患者的临床资料

指标	例 (%)	χ^2 值	P 值	指标	例 (%)	χ^2 值	P 值
性别				起病方式			
男	6 (28.6)	7.714	0.005	急性心肌梗死	7 (33.3)	1.714	0.424
女	15 (71.4)			不稳定性心绞痛	9 (42.9)		
心血管危险因素				稳定型冠心病	5 (23.8)		
吸烟	2 (9.5)	21.000	0.000	左前降支是否受累		16.095	0.000
高血压病	14 (66.7)			是	17 (81.0)		
糖尿病	3 (14.3)			否	4 (19.0)		
高脂血症	5 (23.8)			病变支数			
<i>JAK2V617F</i> 基因突变				单支	13 (61.9)	21.524	0.000
(+)	16 (76.2)			双支	4 (19.0)		
(-)	5 (23.8)			3 支	3 (14.3)		
血栓史				无病变	1 (4.8)		
有	6 (28.6)	7.714	0.005				
无	15 (71.4)						

2.3 治疗及随访情况

所有患者中, 16 例患者接受阿司匹林联合氯吡格雷或替格瑞洛的双联抗血小板治疗, 5 例患者接受阿司匹林单抗治疗; 20 例患者院外长期口服羟基脲降血小板治疗, 1 例患者行干扰素治疗。随访期间 2 例患者因出血事件暂停抗血小板治疗, 口服羟基脲患者均遵医嘱并根据血常规水平调整羟基脲用量。平均随访时间 (27 ± 17) 个月, 随访期间平均血小板计数为 $(395 \pm 116) \times 10^9/L$, 与入院时 $(880 \pm 360) \times 10^9/L$ 比较, 差异有统计学意义 ($t=5.801, P=0.000$)。随访

期间平均血小板计数下降。随访期间患者发生急性心力衰竭 1 例, 消化道出血及脑梗死 1 例, 消化道出血及脑出血 1 例, 发生脑梗死 1 例, 再发心绞痛 1 例, 肺栓塞 1 例, 其中血栓事件的发生率为 14.3% (3 例), 出血事件的发生率为 9.5% (2 例)。随访期间无死亡病例。

3 讨论

ET 是一种费城染色体阴性的骨髓增生性肿瘤^[8]。ET 患者容易发生血栓事件, 其中脑血栓发生率最高,

其次是冠状动脉血栓^[9]。ET 引起的冠状动脉受累并不常见,对 ET 合并冠心病患者,临床病例和证据较少,目前尚无大规模的临床研究。国内相关研究^[3-4]分析 ET 合并冠心病患者 PCI 的临床特点及预后情况,但上述研究病例数偏少,且仅关注传统危险因素。既往血栓事件及传统的心血管危险因素是该类患者血栓形成的危险因素^[10-11]。付荣凤等^[12]对 604 例低危 ET 患者的回顾性分析中发现,心血管危险因素是中国 ET 患者血栓事件的独立危险因素。而对冠状动脉血栓来说,ET 合并心血管危险因素可能进一步增加这一概率。本研究中 81.0% 的 ET 患者合并心血管危险因素,提示其参与冠状动脉疾病的发生、发展。1 例以急性心肌梗死起病的患者,既往有下肢动脉闭塞、脾梗塞病史,给予正规治疗 2 年后又发生脑梗死。另有 2 例以急性心肌梗死起病的患者分别在前、后发生急性脑梗死。以上患者均合并心血管危险因素,提示该类患者的既往血栓事件及心血管危险因素可能是其之后发生心、脑血管血栓事件的重要危险因素。

有报道^[13-14]指出,ET 患者 *JAK2V617F* 基因突变与否可作为预测血栓事件的重要指标,是 ET 患者血栓形成的独立危险因素。POSFAI 等^[5]对 263 例诊断为 ET 或真性红细胞增多症的患者(155/108)进行回顾性分析,发现 *JAK2V617F* 基因突变阳性是该类患者发生急性心、脑血管血栓事件的危险因素。*JAK2V617F* 基因突变对血小板的影响不仅表现在使其数量增多,还表现在对血小板功能的影响^[15]。而国内尚无此基因与 ET 患者冠心病相关性的研究。本研究中,*JAK2V617F* 基因突变阳性者所占比例较高,为 76.2%,而 75.0% 的急性冠脉综合征患者 *JAK2V617F* 基因突变阳性,并发脑梗死患者 2 例及并发肺栓塞患者 1 例 *JAK2V617F* 基因突变均为阳性,提示 *JAK2V617F* 基因突变阳性可作为 ET 患者预测动脉血栓事件的指标,尤其是心血管血栓事件。5 例 *JAK2V617F* 基因突变阴性且表现为急性冠状动脉综合征的患者均合并心血管危险因素,说明 ET 患者急性冠状动脉事件的发生可能是心血管危险因素与 *JAK2V617F* 基因突变共同作用的结果。ALVAREZ-LARRAN 等^[16]的研究发现, *JAK2V617F* 基因突变和心血管危险因素的共存增加血栓形成的风险,本研究结果与之一致。

对 ET 合并冠心病患者的冠状动脉病变特点这一方面,国内外均鲜有研究。本研究发现 ET 合并冠心

病患者最常累及的冠状动脉为左前降支,所占比例为 81.0%,且 71.4% 的急性心肌梗死患者累及左前降支,提示该类患者中左前降支最易受累。在起病形式上,本研究发现以急性冠状动脉综合征起病的患者所占比例较高,为 76.2%,提示急性冠状动脉综合征可能是 ET 合并冠心病患者的主要发病形式。

ET 患者的治疗分为抗血小板治疗(如阿司匹林)和降细胞治疗(羟基脲、干扰素等)^[17]。但对 ET 合并冠心病的综合治疗,国内外尚无相关的指南或方案^[5]。有研究^[18-19]发现,ET 患者即使给予抗血小板治疗及降细胞治疗,仍存在较大的血栓事件风险。本研究中 1 例既往患有脑梗塞的患者,在确诊为 ET 后长期口服羟基脲降血小板,2 年后仍出现急性心肌梗死,并于行冠脉介入治疗术后 1 月又并发急性心力衰竭,考虑该患者有心血管危险因素,同时既往有血栓病史,且 *JAK2V617F* 基因突变阳性,因此即使长期口服羟基脲治疗,仍不能避免急性冠脉血栓事件的发生。本研究中行支架置入的 9 例患者均接受双联抗血小板治疗及降血小板治疗,其中 1 例患者 3 年后再发心绞痛,且之后又发生肺栓塞,考虑与该患者心血管危险因素未得到合理控制以及 *JAK2V617F* 基因突变阳性有关。余患者术后无明显心血管事件,但有 1 例患者于 2 月后发生消化道出血及脑出血,另 1 例患者于半年后发生消化道出血及脑梗死,提示临床对该类患者即使给予抗血小板治疗及降细胞治疗,仍然要警惕其日后发生血栓事件的风险,尤其是脑血栓事件,同时还要警惕相关出血事件。

综上所述,ET 合并冠心病患者最常累及冠状动脉为左前降支,且起病以急性冠脉综合征者多见,国内相关研究仅关注于传统心血管危险因素,本研究发现心血管危险因素及 *JAK2V617F* 基因突变与其发病相关,临床上需注意预防脑血管并发症及出血事件。由于本研究样本较少,今后仍需要进一步深入研究。

参 考 文 献:

- [1] CAMPBELL P J, MACLEAN C, BEER P A, et al. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 cohort[J]. *Blood*, 2012, 120(7): 1409-1411.
- [2] BARBUI T, FALANGA A. Molecular biomarkers of thrombosis in myeloproliferative neoplasms[J]. *Thromb Res*, 2016, 140(Suppl 1): S71-S75.
- [3] 韩业晨, 谢洪智, 张抒扬. 原发性血小板增多症患者经皮冠状动脉介入治疗随访结果分析 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2018,

- 26(4): 209-212.
- [4] 包哈申, 乌云高娃, 赵晓桃, 等. 原发性血小板增多症合并急性心肌梗死患者的临床特征 [J]. 世界最新医学信息文摘: 电子版, 2013(24): 21.
- [5] POSFAI E, MARTON I, BORBENYI Z, et al. Myocardial infarction as a thrombotic complication of essential thrombocythemia and polycythemia vera[J]. *Anatol J Cardiol*, 2016, 16(6): 397-402.
- [6] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2391-2405.
- [7] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 220-256.
- [8] 黄美娟, 何志鹏, 田辉云, 等. 259 例慢性骨髓增殖性肿瘤患者的临床特征及静脉血栓危险因素 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(7): 623-625.
- [9] SCHOLZEL B E, ENDEMAN H, DEWILDE W, et al. Cardiac surgery in a patient with essential thrombocythemia: a case report[J]. *Neth Heart J*, 2010, 18(7/8): 378-380.
- [10] FALCHI L, KANTARJIAN H M, VERSTOVSEK S. Assessing the thrombotic risk of patients with essential thrombocythemia in the genomic era[J]. *Leukemia*, 2017, 31(9): 1845-1854.
- [11] CHISTOLINI A, MAZZUCCONI M G, FERRARI A, et al. Essential thrombocythemia: a retrospective study on the clinical course of 100 patients[J]. *Haematologica*, 1990, 75(6): 537-540.
- [12] 付荣凤, 宣旻, 张丽艳, 等. 604 例低危原发性血小板增多症患者的临床特征及血栓危险因素分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(9): 785-790.
- [13] TEFFERI A, VANNUCCHI A M, BARBUI T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018[J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(1): 2.
- [14] BAXTER E J, SCOTT L M, CAMPBELL P J, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders[J]. *Lancet*, 2005, 365(9464): 1054-1061.
- [15] HOBBS C M, MANNING H, BENNETT C, et al. JAK2V617F leads to intrinsic changes in platelet formation and reactivity in a knock-in mouse model of essential thrombocythemia[J]. *Blood*, 2013, 122(23): 3787-3797.
- [16] ALVAREZ-LARRAN A, PEREIRA A, GUGLIELMELLI P, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation[J]. *Haematologica*, 2016, 101(8): 926-931.
- [17] BLEEKER J S, HOGAN W J. Thrombocytosis: diagnostic evaluation, thrombotic risk stratification, and risk-based management strategies[J]. *Thrombosis*, 2011, 2011: 536062.
- [18] Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years[J]. *Ann Intern Med*, 1995, 123(9): 656-664.
- [19] WOLANSKYJ A P, SCHWAGER S M, MCCLURE R F, et al. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors[J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81(2): 159-166.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 张金, 郭荣, 李晓红, 等. 原发性血小板增多症合并冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的临床特征分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(9): 75-79.