

myocardial dysfunction after thoracic radiotherapy: a systematic review [J]. Can J Cardiol, 2016, 32(7): 908-920.

[15] 巩敏杰, 安佳琪, 吴峰, 等. 褪黑素通过 Nr2/HO-1 信号通路减轻大鼠脑缺血再灌注损伤[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019, 40(6): 857-863, 876.

[16] Yahyapour R, Amini P, Saffar H, et al. Metformin protects against radiation-induced heart injury and attenuates the up regulation of dual oxidase genes following rat's chest irradiation[J]. Int J Mol Cell Med, 2018, 7(3): 193-202.

[17] Zhang L, Huang B, Tang H, et al. Amifostine inhibited the differentiation of RAW264. 7 cells into osteoclasts by reducing the production of ROS under 2Gy radiation[J]. Cell Biochem, 2020, 121(1): 497-507.

[18] Yang Y, Li N, Chen T, et al. Trimetazidine ameliorates sunitinib induced cardiotoxicity in mice via the AMPK/mTOR/autophagy pathway[J]. Pharm Biol, 2019, 57(1): 625-631.

[19] Liu Z, Chen JM, Huang H, et al. The protective effect of trimetazidine on myocardial ischemia/reperfusion injury through activating AMPK and ERK signaling pathway[J]. Metabolism, 2016, 65(3): 122-130.

[20] Wu Q, Qi B, Liu Y, et al. Mechanisms underlying protective effects of trimetazidine on endothelial progenitor cells biological functions against H2O2-induced injury: involvement of antioxidation and Akt/eNOS signaling pathways[J]. Eur J Pharmacol, 2013, 707(1-3): 87-94.

[21] 曾伟玲, 郑建清, 李阳, 等. 辅酶 Q10 联合阿托伐他汀改善急性左心功能衰竭患者预后的临床价值[J]. 当代医学, 2019, 25(13): 44-46.

[22] 梁国君, 廖桂华. 美托洛尔联合曲美他嗪对老年高血压合并慢性心力衰竭患者的疗效[J]. 中国医药, 2019, 14(2): 179-182.

[23] Molinari F, Pin F, Gorini S, et al. The mitochondrial metabolic reprogramming agent trimetazidine as an 'exercise mimetic' in cachectic C26-bearing mice[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2017, 8(6): 954-973.

[24] Sulji ć U, Prnjavorac B, Bego T, et al. The role of metabolic therapy with trimetazidine in effort tolerance in patients with ischemic heart disease [J]. Med Glas(Zenica), 2018, 15(2): 109-114.

[25] Liu Y, Li I, Su Q, et al. Trimetazidine pretreatment inhibits myocardial apoptosis and improves cardiac function in a swine model of coronary microembolization[J]. Cardiology, 2015, 130(2): 130-136.

[26] Ciavolella M, Greco C, Tavolario R, et al. Acute oral trimetazidine administration increases resting technetium 99Tm sestamibi uptake in hibernating myocardium[J]. J Nucl Cardiol, 1998, 5(2): 128-133.

[27] Wu S, Chang G, Gao L, et al. Trimetazidine protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting excessive autophagy[J]. Mol Med(Berl), 2018, 96(8): 791-806.

[28] Botelho AFM, Lempek MR, Branco SEMT, et al. Coenzyme Q10 cardioprotective effects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in wistar rat[J]. Cardiovasc Toxicol, 2020, 20(3): 222-234.

[29] Jafari M, Mousavi SM, Asgharzadeh A, et al. Coenzyme Q10 in the treatment of heart failure: A systematic review of systematic reviews[J]. Indian Heart J, 2018, 70 Suppl 1(Suppl 1): S111-S117.

[30] Sharma A, Fonarow GC, Butler J, et al. Coenzyme Q10 and Heart Failure: A State-of-the-Art review[J]. Circ Heart Fail, 2016, 9(4): 557-572.

[31] Zhao L. Protective effects of trimetazidine and coenzyme Q10 on cisplatin induced cardiotoxicity by alleviating oxidative stress and mitochondrial dysfunction[J]. Anatol J Cardiol, 2019, 22(5): 232-239.

(收稿日期: 2020-03-23)

(本文编辑: 周三凤)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.024

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.024

• 病例报告 •

蓝色橡皮疱痣综合征一例

王晓月 林军

[关键词] 血管瘤; 蓝色橡皮疱痣综合征; 不明原因消化道出血; 胶囊内镜; 血管畸形

[中图分类号] R732.2 [文献标识码] B

患者,男,28岁,因“间断黑便10余年,再发1周”于2018年8月入院。10年前患者出现黑便,自觉面色苍白、乏力,未行诊治,于2011年病情加重并予以第一次输血治疗后好转。此后黑便间断出现,2012年于外院行全面检查但未明确出血原因(胃镜、结肠镜检查未见明显异常,未行骨髓穿刺及小肠镜或胶囊内镜检查)。此后间断因“黑便、贫血”住院治疗。入院前1周患者再次出现黑便,伴头晕、乏力不适,2018年8月6日于外院血液科住院治疗,予以补充造血原料、止血、输血及支持治疗,患者情况无明显改善,为明确诊断转入我院。既往史:患者自诉不足2岁发现背部肉瘤样病变,稍突起于皮肤,质软,正常肤色,无不适,于外院行手术治疗后病理诊断为“海绵状血管瘤”;术后病灶附近再发,全身可见多处紫色、正常肤色血管瘤样病变;1998年患者腹部、下肢关节等多处行手术治疗,2000年行局部硬化治疗,治疗后仍有复发。余既往史、个人史、家族史无特殊。体格检查:T 36.6℃,P 90次/分,R 22次/分,Bp 125/70 mmHg;心、

肺、腹体格检查未见明显异常。背部可见一长12cm的手术疤痕,右肋缘下方可见一长3cm的手术疤痕,右手大拇指及左手无名指关节处可见血管瘤,双侧膝关节处分别可见长约3cm的手术疤痕,全身皮肤可见多发紫色体表血管瘤。辅助检查:2017年6月于外院行肝胆脾胰超声检查示:脾脏轻度增大;肠镜检查示:多发血管瘤。入院查血常规示:红细胞计数 $4.15 \times 10^{12}/L$ ($4.30 \sim 5.80 \times 10^{12}/L$,括号内为正常参考值范围,以下相同),血红蛋白79.4 g/L(130.0~175.0 g/L),平均红细胞体积65.1 fL(82.0~100.0 fL),平均血红蛋白含量19.2 pg(27.0~34.0 pg),平均血红蛋白浓度294.3 g/L(316.0~354.0 g/L);粪便潜血试验(+);凝血酶原时间12.8 s(9.4~12.5 s),凝血酶时间17.6 s(10.3~16.6 s),纤维蛋白原138 ml/dl(238~498 ml/dl),D-二聚体稀释后定量为7 953 ng/ml(0~500 ng/ml);肝肾功能正常。心电图检查:窦性心律,不完全性右束支传导阻滞。胶囊内镜检查:全小肠多发大小不等蓝色结节,部分表面糜烂,未见明显活动性出血。初步诊断:疑似蓝色橡皮疱痣综合征(BEANS);中度贫血(小细胞低色素性贫血)。患者遂行小肠镜治疗:于空肠下段见两处蓝色隆起性病变,予以注射聚桂醇硬

作者单位:430071 武汉,武汉大学中南医院消化内科

通讯作者:林军, E-mail: linjun64@126.com

化治疗 + 氩离子凝固术 (APC) 灼除。结合患者既往病史, 最终确诊为 BEANS。对患者行内镜下治疗并对症支持治疗后, 患者贫血较前改善 (血红蛋白 87.4 g/L)。出院后患者仍间断出现黑便、贫血, 于 2019 年 1 月再次行内镜下治疗。近半年来患者诉黑便发作较前频繁, 间断予以输血及对症治疗, 拟近期再次复查, 必要时行手术治疗。

讨 论

本病例是以多发皮肤血管瘤及小肠血管瘤为主要表现的 BRBNS, 较为罕见, 男女均可发病, 男性多于女性^[1,2], 且多发于青少年。本病多发于皮肤和消化道等内脏器官, 胃肠道受累中以小肠多见, 亦可累及肌肉、关节、中枢神经系统、肾脏和肺脏等^[2,6]。本例患者有累及关节病史, 多次发生消化道出血, 经对症治疗后好转, 于 2012 年完善包括胃镜、结肠镜在内的检查后均未能明确病因, 因患者未合并中枢神经系统、眼、肺、肾脏等部位病变, 且因技术或个人原因未行胶囊内镜/小肠镜、骨髓穿刺等检查, 未能早期确诊。BRBNS 的发生机制尚不明确, 有文献报道可能与 9 号染色体上短臂基因的突变、c-kit 的显著表达、TEK (编码 TIE2 基因) 的突变有关^[5,7-8]。

皮肤和消化道病变是该病的主要临床表现。皮肤病变表现为大小不等的蓝紫色结节, 发病较早, 随年龄增大可进一步进展。从口至肛门的消化道均可受累, 以胃及小肠多见, 表现为黑便和不同程度的贫血, 偶可见严重贫血, 需临床输血治疗。此外, 肠道血管瘤可引起肠套叠、穿孔、肠扭转、肠梗死等严重病变^[1-2,6]。该病累及肌肉、关节、中枢神经系统、眼、脊柱、肾脏、肺等部位时, 表现为肌肉关节疼痛、偏瘫、硬膜下出血、视力下降、脊髓压迫、囊性肾、慢性咳嗽等^[2]。

内镜及病理检查是本病诊断的主要方式, 影像学检查 [如 CT、MRI、数字减影血管造影 (DSA) 等] 对中枢神经系统、脊柱、肾脏、肺等部位诊断价值较高。Isoldi 等^[2]认为, 小肠是整个消化道中最常累及的部位, 因此, 对反复不明原因消化道出血合并皮肤血管瘤病变的患者行胃镜、结肠镜检查正常时, 应进一步完善小肠镜/胶囊内镜的检查, 以免延误诊治。

BEANS 的鉴别诊断主要包括其他先天性血管畸形综合征, 如弥漫性新生儿血管瘤病、Von Hippel-Lindau (VHL) 病、Klippel-Trenaunay-Weber 综合征 (KTWS)、Maffucci 综合征等。弥漫性新生儿血管瘤病是一种罕见的儿科疾病, 其特征亦表现为多发性血管瘤, 多发于皮肤和内部器官, 但该病多在新生儿时期出现, 可合并出血 (如胃肠道出血)、弥散性血管内凝血和肝衰竭等严重并发症^[9]。VHL 病是常染色体显性遗传癌症综合征, 主要表现为脑和视网膜血管母细胞瘤、脊柱血管母细胞瘤、肾癌、胰腺癌和嗜铬细胞瘤^[10]。KTWS 多表现为肢体的皮肤血管瘤、静脉曲张和骨软组织肥大三联征^[11]。Maffucci 综合征是一种罕见的遗传性疾病, 其特征是血管异常和内生软骨瘤。纺锤状细胞血管瘤是 Maffucci 综合征的常见血管肿瘤, 表现为外生性蓝色血管结节, 病理表现为梭形细胞增殖^[12]。

BEANS 的治疗主要取决于受累部位和病情严重程度。累及皮肤者一般无需治疗。累及肌肉、关节可引起肢体疼痛、活动障碍甚至关节畸形, 严重时需行手术治疗。消化道受累者根据病情严重程度可选择保守治疗、内镜治疗或手术治疗。由于

该病弥漫分布且易复发, 因此保守治疗以减少内镜或手术等侵入性治疗较为重要。多种抗血管生成药物如类固醇、干扰素 α、普萘洛尔和沙利度胺已被用于减少出血事件的发生, 但均以失败告终。西罗莫司 (又称雷帕霉素) 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 抑制剂, 具有免疫抑制、抗血管内皮细胞增殖及强有力的抗血管生成作用。近年来已有多项研究报道西罗莫司对 BRBNS 的治疗效果较好, 不仅能显著减少消化道血液丢失、改善贫血, 还能减少和缩小血管瘤病变^[2,13-14]。因该病发病率低, 其确切疗效还有待进一步观察。本例患者消化道受累严重, 多次行内镜治疗效果欠佳, 仍需间断输血治疗, 可考虑给予西罗莫司治疗, 但由于西罗莫司为免疫抑制剂, 不良反应较大, 而本例患者较年轻, 通过内镜治疗如后期恢复尚可, 则可避免使用此类免疫抑制剂; 此外, 由于此类病例较少, 西罗莫司对该病的疗效仍需进一步评估。

由于 BEANS 病例较为罕见, 临床医生经验不足, 易误诊和漏诊, 对于消化道出血, 尤其是反复不明原因出血合并皮肤血管瘤的患者应考虑本病。本病治疗方案的选择需依据患者的临床表现和病情严重程度。西罗莫司在 BEANS 的治疗中发挥着越来越重要的作用, 但其效果还有待进一步研究观察。

参 考 文 献

- [1] Aravindan U, Ganesan R, Thamarai Kannan M. Surgery for Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome—a Case Report [J]. Indian J Surg, 2018, 80 (3): 272-274.
- [2] Isoldi S, Belsha D, Yeop I, et al. Diagnosis and management of children with Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: A multi-center case series [J]. Dig Liver Dis, 2019, 51 (11): 1537-1546.
- [3] 慕宁霞, 叶建军, 张强, 等. 蓝色橡皮疱痣综合征例 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2018, 29 (11): 836.
- [4] Kamat AS, Aliashkevich AF. Spinal cord compression in a patient with blue rubber bleb nevus syndrome [J]. J Clin Neurosci, 2013, 20 (3): 467-469.
- [5] Choi KK, Kim JY, Kim MJ, et al. Radical resection of intestinal blue rubber bleb nevus syndrome [J]. J Korean Surg Soc, 2012, 83 (5): 316-320.
- [6] Chen SM, Tsao TF, Lee HL. A Rare Cause of Chronic Anemia and Recurrent Bowel Obstruction [J]. Gastroenterology, 2018, 154 (3): e4-e7.
- [7] Soblet J, Kangas J, Natynki M, et al. Blue Rubber Bleb Nevus (BRBN) Syndrome Is Caused by Somatic TEK (TIE2) Mutations [J]. J Invest Dermatol, 2017, 137 (1): 207-216.
- [8] Mogler C, Beck C, Kulozik A, et al. Elevated expression of c-kit in small venous malformations of blue rubber bleb nevus syndrome [J]. Rare Tumors, 2010, 2 (2): 99-100.
- [9] Schwickert A, Seeger KH, Rebecca RC, et al. Prenatally detected umbilical cord tumor as a sign of diffuse neonatal hemangiomatosis [J]. J Clin Ultrasound, 2019, 47 (6): 366-368.
- [10] Wu X, Chen L, Zhang Y, et al. A novel mutation in the VHL gene in a Chinese family with von Hippel-Lindau disease [J]. BMC Med Genet, 2018, 19 (1): 204.
- [11] Ishikawa K, Yamamoto Y, Funayama E, et al. Wound-Healing Problems Associated with Combined Vascular Malformations in Klippel-Trenaunay Syndrome [J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2019, 8 (6): 246-255.
- [12] Lekwuttikarn R, Chang J, Teng JMC. Successful treatment of spindle cell hemangiomas in a patient with Maffucci syndrome and review of literatures [J]. Dermatol Ther, 2019, 32 (3): e12919.
- [13] Yuksekkaya H, Ozbek O, Keser M, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome: successful treatment with sirolimus [J]. Pediatrics, 2012, 129 (4): e1080-1084.
- [14] Fernandez Gil M, Lopez Serrano P, Garcia Garcia E. Successful management of anemia with sirolimus in blue rubber bleb nevus syndrome: case report and update [J]. Rev Esp Enferm Dig, 2019, 111 (8): 643-647.

(收稿日期: 2019-11-22)

(本文编辑: 张一冰)