

溴吡斯的明引起重症肌无力患者心肌梗死的 1例报告并文献复习

周丽枝, 胡云, 周礼鑫, 童理, 杨剑文

摘要: 重症肌无力是一种自身免疫性疾病,通常由针对神经肌肉接头处的乙酰胆碱受体的抗体介导,其常见的治疗有胆碱酯酶抑制剂,例如溴吡斯的明。该药物在治疗过程中出现心血管事件较少见,但在临床中早期识别病情变化并警惕重症肌无力患者可能出现的心血管事件非常重要。因此,我们报道重症肌无力老年女性患者继发于抗胆碱酯酶治疗导致急性心肌梗死并发心源性猝死的病例,并基于此病例对发生心血管不良事件的可能原因进行讨论。

关键词: 重症肌无力; 急性心肌梗死; 溴吡斯的明; 胆碱酯酶抑制剂

中图分类号: R741

文献标识码: A

Pyridostigmine bromide causes myocardial infarction in myasthenia gravis: a case report and literature review

ZHOU Lizhi, HU Yun, ZHOU Lixin, et al. (The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410005, China)

Abstract: Myasthenia gravis is an autoimmune disease, which is usually mediated by antibodies to acetylcholine receptors at the neuromuscular junction. It is commonly treated with cholinesterase inhibitors such as pyridostigmine bromide. Although cardiovascular events with the drug are rare, it is very important to early recognize disease changes and be alert to potential cardiovascular events in patients with myasthenia gravis. Therefore, we report a case of an elderly female patient with myasthenia gravis developing acute myocardial infarction and then sudden cardiac death following anticholinesterase therapy, and discuss the possible causes of adverse cardiovascular events based on this case.

Key words: Myasthenia gravis; Myocardial infarction; Pyridostigmine bromide; Cholinesterase inhibitor

重症肌无力(myasthenia, MG)是一种自身免疫性疾病,通常由针对神经肌肉接头处的乙酰胆碱受体的抗体介导,其特征临床表现为骨骼肌无力和易疲劳^[1]。重症肌无力主要的治疗有胆碱酯酶抑制剂、免疫抑制剂等,其中乙酰胆碱酯酶抑制剂通过增加突触间隙的乙酰胆碱起作用。根据相关研究,该药物常引起毒蕈碱副作用,如腹泻、流涎等表现,对于心血管副作用十分罕见^[2,3]。我们报道1例重症肌无力老年女性患者继发于抗胆碱酯酶治疗导致急性心肌梗死并发心源性猝死的病例。

1 病例资料

患者,女,79岁,眼睑下垂10余年,2月前行外科手术后逐渐出现全身乏力,1周前患者出现吞咽困难并且近2 d症状明显加重。既往有阿尔茨海默病史,无心脑血管疾病病史,无高血压、糖尿病病史,无吸烟、酗酒史。

入院查体:脉搏 82次/min,心率 20次/min,血压 104/60 mmHg,血氧饱和度 99%,营养状态及精神差,心脏及腹部无特殊,有肺部感染,专科查体示神清,双侧眼睑下垂,吞咽困难,四肢肌力下降,肌张力正常,双巴氏征阴性。肌钙蛋白、心肌酶、心电图(见图1A)均未提示心肌缺血。我们完善重复电刺激示低频递减(见图2),新斯的明试验及血清学检验(见表

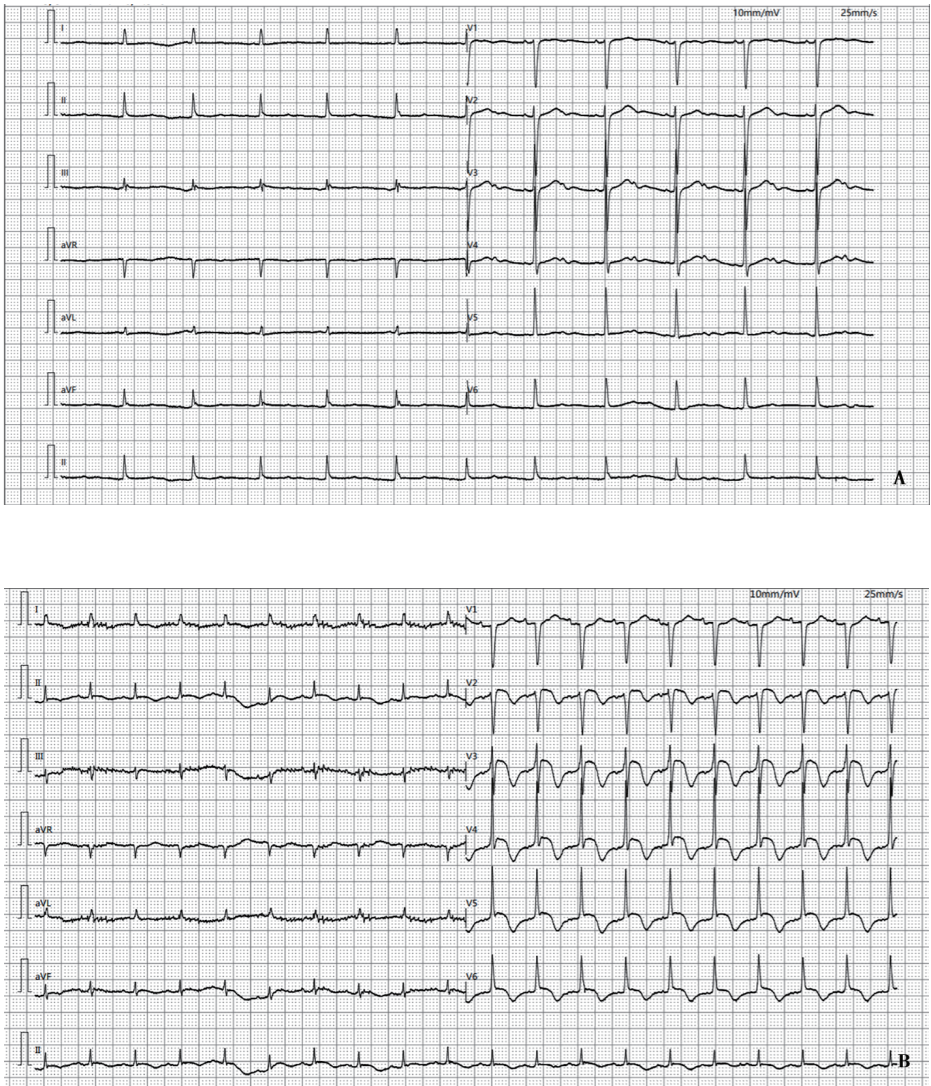
1)均为阳性结果,并且胸部CT排除胸腺瘤,于是该患者诊断为重症肌无力,予以溴吡斯的明治疗(剂量 60 mg Tid)。

治疗第3天患者肢体乏力症状较前改善,但出现抗胆碱酯酶药物毒蕈碱副作用,有腹泻,流涎表现。当天17点左右患者突发躁动不安,因患者有阿尔茨海默病史,病情询问及查体欠配合,立即完善心电图(见图1B)显示V2~V6导联ST段升高及T波异常,查肌钙蛋白 0.910 (ng/ml),B型脑利钠肽前体 5 487.40 (pg/ml)。患者D-二聚体示正常,血气分析未显示低碳酸血症及低氧血症,因此不考虑肺栓塞,立即邀心内科会诊后我们考虑急性心肌梗死,但患者家属签字拒绝急诊行冠脉造影检查,于是我们停服溴吡斯的明,患者转入重症监护室,同时予以阿司匹林、氯吡格雷、阿托伐他汀、低分子肝素等治疗。完善床旁心脏超声提示左心功能减退(EF:45%)。遗憾的是,患者在次日突发心源性猝死,经积极抢救无效死亡。

收稿日期:2022-01-20;修订日期:2022-06-11

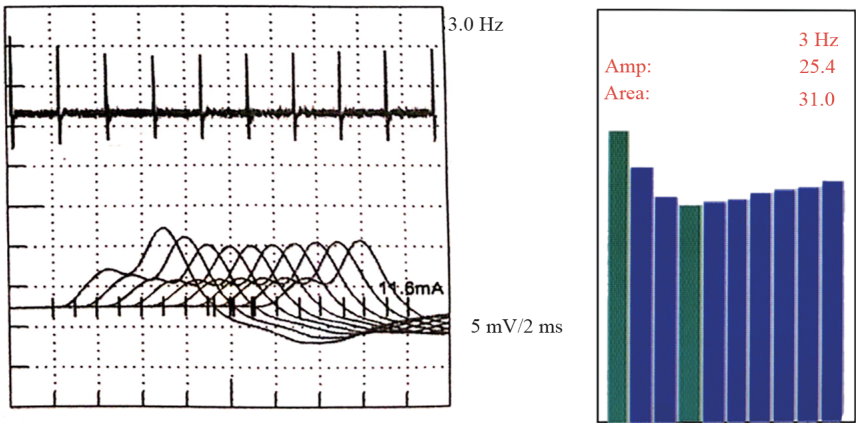
作者单位:[湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院),湖南长沙 410005]

通信作者:杨剑文, E-mail: yangjw941168@sina.com



A:患者入院时的基线心电图(EKG);B:患者躁动不安时心电图(EKG)显示V2-V6 ST段弓背上抬,T波倒置。

图1 患者心电图



由第1次到第4次刺激可见波幅递减,且低频波幅递减>15%;第4个波的波幅最低,整个波幅改变成V字形。

图2 电刺激低频递减图

表1 血清抗AChR抗体、抗Titin抗体升高,结果支持重症肌无力诊断

项目	结果	参考值	单位
抗AChR抗体(放免发)	13.251	<0.5	nmol/L
抗MuSK抗体(放免发)	0.002	<0.05	nmol/L
抗Titin抗体(ELISA)	2.596	<1	
抗VGCC抗体(放免发)	<0.001	≤30	pmol/L

2 讨论

重症肌无力主要的治疗有胆碱酯酶抑制剂、免疫抑制剂等,其中乙酰胆碱酯酶抑制剂通过增加突触间隙的乙酰胆碱起作用,该药物常见的毒蕈碱副作用包括腹泻、流涎、腹痛、恶心等。然而,MG治疗中的心血管不良事件非常罕见,据统计有5例抗胆碱酯酶药物引起重症肌无力患者心血管副作用的报道。1990年Yamabe等人^[4]首次提出抗胆碱酯酶药诱发冠状动脉痉挛性心绞痛。2000年Suzuki等人^[5]报道氯化氨苯溴铵诱发冠状动脉痉挛性心绞痛。2005年Comerci等人^[6]报道吡啶斯的明诱发医源性高胆碱能危象导致血管痉挛性急性心肌梗死。2013年Zis等人^[7]报道溴吡啶斯的明初始治疗期间发生非冠状动脉心肌梗死的病例,并对重症肌无力背景下心肌不良事件的可能原因进行讨论分析。2020年Niazi等人^[8]报道吡啶斯的明致副肿瘤性重症肌无力患者出现医源性心肌梗死。

冠状动脉血管痉挛(CVS)是心肌缺血的重要机制,可引起无症状心肌缺血、心肌梗死或心源性猝死等情况^[9]。内皮功能障碍是冠状动脉痉挛的重要机制,其中乙酰胆碱可通过内皮细胞释放一氧化氮(NO)引起血管扩张,但是根据相关报道,冠状动脉痉挛型心绞痛患者在冠状动脉内注射乙酰胆碱时,由于其血管收缩效应高度敏感可导致冠脉痉挛^[10,11]。于是我们推测,由于溴吡斯的明抑制突触间隙中的乙酰胆碱酯酶,从而减慢了乙酰胆碱的水解并增加乙酰胆碱与有限乙酰胆碱受体的结合,这可能增加了冠状动脉对乙酰胆碱的暴露导致血管痉挛,从而引起心肌梗死、心源性猝死等情况。

总结,我们报道1例重症肌无力老年女性患者继发于抗胆碱酯酶治疗导致急性心肌梗死并发心源性猝死的病例。根据患者发病后的病史资料对于急性心肌梗死的诊断明确,结合该患者既往并无胸痛、胸闷等不适发作,也无脑血管病史,也无高血压、高血糖、吸烟等心血管疾病的高危险因素,并且排除其他药物的不良反应,我们认为是溴吡斯的明所诱发的医源性心肌梗死,其中冠状动脉痉挛是重要的发病机制。较为遗憾的是该患者并未完善冠状动脉造影检

查以及尸体解剖。事实上,这个临床案例强调临床医生对使用抗胆碱酯酶药物的MG患者应警惕潜在的心血管事件,尤其是对于沟通困难的老年痴呆患者,早期识别临床体征和实验室结果对于管理这种医疗紧急情况以及预防未来的心血管事件至关重要。

伦理学声明: 本研究患者已签署知情同意书。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 周丽枝、胡云负责设计论文框架、起草论文;童理、周礼鑫负责资料收集、绘制图表;周丽枝负责论文修改;杨剑文负责拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Dresser L, Wlodarski R, Rezaei K, et al. Myasthenia gravis: epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations [J]. J Clin Med, 2021, 10(11): 2235.
- [2] Zimmerman LI, Liberman A, Castro RRT, et al. Acute electrophysiologic consequences of pyridostigmine inhibition of cholinesterase in humans [J]. Braz J Med Biol Res, 2010, 43(2): 211-216.
- [3] Punga AR, Sawada M, Stålberg EV. Electrophysiological signs and the prevalence of adverse effects of acetylcholinesterase inhibitors in patients with myasthenia gravis [J]. Muscle Nerve, 2008, 37(3): 300-307.
- [4] Yamabe H, Yasue H, Okumura K, et al. Coronary spastic angina precipitated by the administration of an anticholinesterase drug (disigmine bromide) [J]. Am Heart J, 1990, 120(1): 211-213.
- [5] Suzuki M, Yoshii T, Ohtsuka T, et al. Coronary spastic angina induced by anticholinesterase medication for myasthenia gravis: a case report [J]. Angiology, 2000, 51(12): 1031-1034.
- [6] Comerci G, Buffon A, Biondi-Zoccai GGL, et al. Coronary vasospasm secondary to hypercholinergic crisis: an iatrogenic cause of acute myocardial infarction in myasthenia gravis [J]. Int J Cardiol, 2005, 103(3): 335-337.
- [7] Zis P, Dimopoulos S, Markaki V, et al. Non-coronary myocardial infarction in myasthenia gravis: case report and review of the literature [J]. World J Cardiol, 2013, 5(7): 265-269.
- [8] Niazi M, Iqbal QZ, Zia Z, et al. Rare case of iatrogenic myocardial infarction induced by use of pyridostigmine [J]. Cureus, 2020, 12(8): e9849.
- [9] Song JK. Coronary artery vasospasm [J]. Korean Circ J, 2018, 48(9): 767-777.
- [10] Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, et al. Diffuse disorder of coronary artery vasomotility in patients with coronary spastic angina [J]. J Am Coll Cardiol, 1996, 27(1): 45-52.
- [11] Yasue H, Mizuno Y, Harada E. Coronary artery spasm - Clinical features, pathogenesis and treatment [J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2019, 95(2): 53-66.

引证本文:周丽枝,胡云,周礼鑫,等. 溴吡斯的明引起重症肌无力患者心肌梗死的1例报告及文献复习[J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(11): 1048-1050.