

低蛋白 C 和蛋白 S 新生儿脑梗死 1 例报道

王子威 崔红

(首都医科大学附属北京友谊医院儿科,北京 100050)

[中图分类号] R722.1 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2012)10-0798-02

患儿,男,62 d,因间断抽搐 55 d 入院。系第 1 胎第 1 产,孕 38⁺₂周,顺产娩出,羊水Ⅲ°,出生体重 2900 g,生后 Apgar 评分不详。生后 50 h 出现嗜睡、反应差,生后 68 h 左右出现持续性口周青紫、呼吸浅,生后第 7 天开始出现反复抽搐,表现为双眼上翻,伴口周发绀,四肢节律性抖动,每日 1 到 10 余次,持续时间约 10 s,并逐渐加重。生后 7 d 头颅 CT 示双侧额、颞叶、左侧顶叶可见片样低密度影,右侧颞、顶枕叶见大片样低密度影,后纵裂见线样高密度影。考虑为脑梗死。生后 48 d 头颅 CT 示双侧额叶及右侧顶枕叶低密度影,考虑脑软化灶、脑萎缩。

入院体查:体重 4550 g,身长 53 cm,头围 53 cm,胸围 35 cm。前囟 2 cm×2 cm,张力不高。眼神欠灵活,四肢活动尚对称,肌张力增高,无肌萎缩。脑电图检测示异常脑电图。左右半球轻度不对称,右侧波幅低,纺锤波少。睡眠期多灶性棘波、尖波发放,左侧著。诱发电位检查示闪光刺激(VEP):右耳听通路外周段轻度传导延迟。左耳听阈值为 45 dB,右耳听阈值为 70 dB(正常阈值 30 dB)。头颅超声检查示右侧顶、枕叶异常回声,液化灶形成,伴有局部瘢痕萎缩,脑梗死可能性大,双侧额叶皮层下脑实质液化灶,双侧额叶脑回缩小,双侧脑室前角增宽,考虑脑损伤后继发性改变。头颅 MRI 平扫示右侧顶枕叶脑软化灶;双侧脑室前角旁异常信号,疑脑软化灶、脑白质发育落后。头部磁共振血管造影(MRA)示右侧大脑后动脉闭塞可能性大。患儿及其父母凝血筛查结果见表 1,示患儿蛋白 S 和蛋白 C 水平均降低,父母蛋白 S 水平降低。

入院后根据病史、临床表现及辅助检查,考虑诊断为:(1)癫痫部分发作样泛化;(2)右侧大脑后动脉梗死恢复期。患儿入院后给予苯巴比妥负荷量 15 mg/kg 肌注,维持量每天 5 mg/kg,分 2 次口服。

4 d 后患儿无抽搐发作。

表 1 凝血筛查结果 (%)

	FⅡ:C (79~131)	FⅤ:C (70~130)	FⅧ:C (78~128)	蛋白 C (70~130)	蛋白 S (77~143)
患儿	76.34	120.73	127.08	25	21
父亲	100.55	110.94	166.21	77	27
母亲	96.62	98.53	120.04	107	61

注:括号中数值为正常参考范围。

讨论:新生儿脑梗死也称脑卒中,指发生于孕 28 周至生后 28 d 内的新生儿脑动脉一个或多个分支因各种原因发生梗塞,导致脑组织相应供血区域缺血坏死。新生儿脑梗死缺乏特异的临床症状和体征,惊厥是本病的惟一表现^[1],通常在生后数小时至 72 h 内发生^[2]。

新生儿脑梗死的病因及发病机制尚不明确,常常是多因素共同的结果,国内李丽华等^[3]认为血液高凝状态和血管内皮细胞损伤,以及血流动力学改变是新生儿脑梗死发生的机制。国外研究认为脑梗死患儿常同时存在凝血或抗凝血机制的遗传缺陷^[4]。

近年来研究发现 V 因子 Leiden 突变、Ⅱ因子 G20210A 突变和脂蛋白 a 升高、抗凝血酶Ⅲ缺乏、蛋白 C、蛋白 S 缺陷、亚甲基四氢叶酸酯还原酶 C677T 多态现象等是常见的导致血栓形成,从而引起新生儿脑梗死的遗传性因素^[5-9]。本例患儿生后 7 d 头颅 CT 发现脑梗死,头颅 MRA 提示右侧大脑后动脉闭塞,均支持脑梗死诊断。患儿发病早,脑梗死可能在宫内即已发生,结合患儿蛋白 C、蛋白 S 明显降低,及患儿父母蛋白 S 降低,考虑存在先天性蛋白 C、蛋白 S 缺陷。由先天性抗凝血机制障碍引起新生儿脑梗死的病例,虽然在国外有文献报道^[10],但在国内少见。

[收稿日期]2012-04-12;[修回日期]2012-05-09
[作者简介]王子威,男,硕士,住院医师。

蛋白 C 是在肝内合成的、依赖维生素 K 的丝氨酸蛋白酶原,相对分子质量为 62 kD,与凝血酶调节蛋白(TM)、蛋白 S 和活化蛋白 C 抑制物(A 蛋白 CI)共同组成蛋白 C 系统,在生理性抗凝过程中起重要作用。

蛋白 S 是一种维生素 K 依赖的单链血浆糖蛋白,它是蛋白 C 灭活 Va 与 VIIIa 的关键辅助因子。蛋白 C 在磷脂膜表面被凝血酶和凝血酶调节蛋白(thrombomodulin)的复合物激活成活化的蛋白 C(A 蛋白 C),蛋白 S 通过与 A 蛋白 C 在磷脂囊泡表面形成 1:1 等分子复合物后,可使 A 蛋白 C 与磷脂颗粒表面结合的亲和力增大 10 倍,从而使 A 蛋白 C 对 FVa、FVIIIa 的灭活速率增大,起到抗凝作用。

Koppelman 等^[11]认为,蛋白 C 量或质的缺陷(包括先天性和获得性)将导致机体抗凝功能的减退或丧失,与血栓形成密切相关。本例患儿凝血因子 V 和因子 VIII 均正常,但蛋白 C、蛋白 S 水平均明显降低,一方面蛋白 C 数量减少导致高凝状态,另一方面由于蛋白 S 水平的降低导致了蛋白 C 功能的降低,引起蛋白 C 质量下降,进一步加重血液高凝状态,导致血栓的形成。

遗传性蛋白 C 和蛋白 S 缺乏症均为常染色体显性遗传性疾病,本病例血液中蛋白 C 和蛋白 S 均明显降低,其父母血液中蛋白 C 含量正常,蛋白 S 均降低,本患儿是否为遗传性蛋白 C 及蛋白 S 缺乏症,尚需对患儿及其父母行基因检查以进一步明确。

[参 考 文 献]

[1] 汤泽中,周丛乐,姜毅,侯新琳. 新生儿脑梗死的临床特征及其

与预后关系的研究[J]. 中华儿科杂志,2004,42(6):429-432.

[2] 富建华,毛健,薛辛东,由凯. 磁共振弥散加权成像在新生儿脑梗死早诊断中的意义及其变化规律[J]. 中华儿科杂志,2007,45(5):360-364.

[3] 李丽华,母得志,屈艺. 新生儿卒中的发病机制研究进展[J]. 国际儿科学杂志,2006,33(4):225-227

[4] Guther G, Junker R, Strater R, Schobess R, Kurnik K, Heller C, et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates: role of acquired and genetic prothrombotic risk factors[J]. Stroke, 2000, 31(10): 2437-2441.

[5] Simchen MJ, Goldstein G, Lubetsky A, Strauss T, Schiff E, Kenet G. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke[J]. Stroke, 2009, 40(1): 65-70.

[6] Kirtan A, deVeber G. Advances in perinatal ischemic stroke[J]. Pediatr Neurol, 2009, 40(3): 205-214.

[7] Lee J, Croen LA, Backstrand KH, Yoshida CK, Henning LH, Lindan C, et al. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant[J]. JAMA, 2005, 293(6): 723-729.

[8] Grabowski EF, Buonanno FS, Krishnamoorthy K. Prothrombotic risk factors in the evaluation and management of perinatal stroke[J]. Semin Perinatol, 2007, 31(4): 243-249.

[9] Benders MJ, Groenendaal F, Uiterwaal CS, de Vries LS. Perinatal arterial stroke in the preterm infant[J]. Semin Perinatol, 2008, 32(5): 344-349.

[10] Kurnik K, Kosch A, Strater R, Schobess R, Heller C, Nowak-Gottl U. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study[J]. Stroke, 2003, 34(12): 2887-2892.

[11] Koppelman SJ, Van't Veer C, Sixma JJ, Bouma BN. Synergistic inhibition of the intrinsic factor X activation by protein S and C4b-binding protein[J]. Blood, 1995, 86(7): 2653-2660.

(本文编辑:邓芳明)