

认识 Kounis 综合征

王 萍 王宇朋 陈 晖 吴永全 李虹伟

摘 要 Kounis 综合征是各种过敏介质介导引起过敏反应,激活肥大细胞和嗜酸性粒细胞,释放组胺,诱发冠脉痉挛、粥样硬化斑块破裂和血栓,从而造成急性冠脉综合征。Kounis 综合征的治疗包括组胺受体拮抗剂、糖皮质激素结合常规的冠心病治疗方法。

关键词 Kounis 综合征 过敏反应 急性冠脉综合征

中图分类号 R5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.08.002

一、Kounis 综合征定义

Kounis 等^[1]最初在 1991 年将 Kounis 综合征描述为过敏性心绞痛综合征,其主要临床表现是患者对一些物质过敏伴随出现心绞痛的症状及心肌缺血相应的心电图和血清酶学的改变。目前,Kounis 综合征的定义是,在过敏反应及高反应状态下,被激活的肥大细胞与炎性细胞相互作用及相互激活,因此而发生的急性冠脉综合征。世界各地均有 Kounis 综合征的病例报道,涉及各年龄段及人种。由于 Kounis 综合征表现多种多样,临床医生对其认识不足,导致很多病例漏诊和误诊。土耳其的 Kosuyolu 心脏中心进行的一项研究显示,3876 例怀疑心肌梗死的患者在 2006~2009 年进行急诊冠状动脉(以下简称冠脉)造影,其中 8 例被诊断为 Kounis 综合征^[2]。国内也有 Kounis 综合征病例报道^[3]。

二、Kounis 综合征临床表现和分型

Kounis 综合征是在出现过敏反应的各种表现(皮肤瘙痒、荨麻疹、恶心、呕吐、吞咽困难、呼吸困难、低血压等)的同时或者之后出现急性冠状动脉综合征的临床表现。根据急性冠状动脉综合征的病理生理机制,Kounis 综合征分 3 型^[4]:1 型:患者冠状动脉正常,过敏反应引起内皮功能及微血管功能异常引发冠脉痉挛,这种冠脉痉挛可能造成心肌梗死也可能心肌酶学正常;2 型:既往存在动脉粥样硬化斑块,在急性过敏反应过程中冠脉痉挛、斑块受损、破裂,引发急性冠脉综合征;3 型:有些学者将支架内血栓看作

为第三型 Kounis 综合征^[5]。在对支架内血栓进行免疫组化分析发现,支架内血栓存在肥大细胞和嗜酸粒细胞浸润,提示支架内血栓形成可能与过敏反应相关。

三、引发 Kounis 综合征的过敏介质

目前报道的引发 Kounis 综合征的主要过敏介质包括药物和环境因素。具体如下:①抗生素:青霉素类、头孢类、西诺沙星、克拉霉素^[6]、林可霉素、万古霉素、甲氧苄啶、磺胺甲基异恶唑;②造影剂:泛影葡胺、优维显^[7];③糖皮质激素:倍他米松、氢化可的松;④抗肿瘤药:5-氟尿嘧啶、卡培他滨、卡铂、干扰素、紫杉醇、长春花生物碱;⑤麻醉药:依托咪酯、罗库溴铵、琥珀胆碱;止痛药:安乃近、吗啡^[8];⑥非甾体抗炎药物:双氯芬酸^[10]、萘普生;⑦皮肤消毒剂:洗必泰、碘伏;⑧抗血小板、抗凝剂、溶栓剂:氯吡格雷^[11]、肝素^[12]、来匹卢定^[13]、链激酶、尿激酶;⑨质子泵抑制剂:兰索拉唑;⑩其他:别嘌呤醇、依那普利、艾司洛尔、右旋糖酐、安非他酮、果糖、胰岛素、碘、鱼精蛋白、破伤风抗毒素、美沙拉嗪等;⑪环境因素:蚂蚁、蜜蜂、马蜂、水母蜇,乳胶接触,进食小米、贝类引起的食物过敏,蝥蛇毒液^[14]。

四、Kounis 综合征可能的病理生理机制

肥大细胞和嗜酸性粒细胞是晚期相变态反应的重要效应细胞,他们与过敏的发病病理生理机制相关^[15,16]。肥大细胞和嗜酸性粒细胞与冠心病也存在一定的关系。冠状动脉内膜层和动脉粥样硬化斑块中存在肥大细胞。越来越多的证据表明,肥大细胞可能在动脉粥样硬化的形成中发挥作用。Kovanen 等^[17]发现,随着动脉粥样硬化病变的发展,肥大细胞的密度在病变的中心减小,在动脉粥样硬化的肩部增加;肥大细胞在死于急性心肌梗死的患者的粥样硬化

基金项目:首都科技发展专项基金资助项目(2014-4-2024)

作者单位:100068 首都医科大学附属北京友谊医院心脏中心(王萍、陈晖、吴永全、李虹伟),医疗保健中心(王宇朋)

通讯作者:李虹伟,博士生导师,主任医师,电子信箱:wangpingyupeng@126.com

破裂部位数量显著增加,动脉粥样硬化部位肥大细胞脱颗粒显著高于正常内膜。肥大细胞也被发现广泛存在于血栓内和血栓周围,肥大细胞通过影响诱导纤维蛋白原降解的肝素和类胰蛋白酶的作用影响血栓的形成。肥大细胞的数量增加可能与冠状动脉痉挛相关。临床报告显示,冠心病患者外周血嗜酸性粒细胞绝对计数和嗜酸性粒细胞/白细胞比率显著升高。急性冠脉综合征患者冠脉内抽吸出的红血栓存在大量的嗜酸粒细胞浸润,提示嗜酸粒细胞在血栓的形成和延展过程中发挥重要作用。嗜酸性粒细胞计数可以预测血管痉挛性心绞痛的严重程度。

有研究表明,冠状动脉痉挛相关伴嗜酸性粒细胞增多的患者对传统的血管扩张剂治疗反应不佳,而且这些患者容易再发冠脉事件,这样的患者对皮质类固醇治疗的反应较好^[18]。反复发生冠脉痉挛伴随嗜酸性粒细胞升高的患者经皮质类固醇治疗的患者,再次冠脉痉挛的次数明显减少,同时外周血嗜酸性粒细胞计数减少。在过敏反应过程中,嗜酸性粒细胞和肥大细胞介导组胺释放。组胺释放一方面导致各种过敏反应的表现,另一方面引起 Kounis 综合征的相关表现。肥大细胞的介质(如组胺和类胰蛋白酶)被认为有助于脂肪纹的形成和促进不稳定斑块破裂^[17]。Kalsner 和 Richards 发现:与对照组比较,冠心病的患者冠脉内组胺浓度明显升高。存在于肥大细胞内的组胺、前列腺素 D₂、血清素和白三烯可能有助于异常血管反应。嗜酸性粒细胞通常位于组织并且表达组胺 H4 受体^[19]。嗜酸性粒细胞 H4 受体介导组胺改变细胞形态,上调细胞黏附分子和趋化作用。综上所述,肥大细胞和嗜酸性粒细胞的功能可能参与冠状动脉粥样硬化斑块的形成、破裂,冠脉痉挛及血栓形成,而肥大细胞和嗜酸性粒细胞又在过敏反应过程中被激活。因此,肥大细胞和嗜酸性粒细胞的激活及其介导的组胺释放可能参与 Kounis 综合征病理生理过程。

五、Kounis 综合征的诊断

病史中存在过敏介质的接触史;出现过敏反应的相关临床表现,伴随心肌缺血的临床表现;冠脉造影结果:1 型正常,2 型冠脉存在斑块,3 型存在支架内血栓;实验室检查中血清组胺、嗜酸性粒细胞、IgE 抗体增加^[20]。

六、Kounis 综合征的鉴别诊断

1. 高敏性心肌炎和 Kounis 综合征鉴别:高敏性心肌炎也是过敏介质引起的炎性反应影响心肌组织和心脏传导系统。高敏性心肌炎和 Kounis 综合征存

在共同的病因,病理生理发病的机制和临床表现。两者的辅助检查结果常常相同。两者可以存在心肌酶学的升高、心电图的变化。高敏性心肌炎和 1 型 Kounis 综合征的冠脉造影结果都表现为阴性。因此,临床上鉴别高敏性心肌炎和 Kounis 综合征很难。根据心肌活检结果可以鉴别高敏性心肌炎和 Kounis 综合征。高敏性心肌炎心肌组织存在嗜酸性粒细胞、不典型的淋巴细胞浸润,而 Kounis 综合征心肌活检正常^[21]。

2. Kounis 综合征 3 型支架过敏引起支架血栓与其他原因引起的支架内血栓鉴别:支架内血栓形成涉及的原因错综复杂。糖尿病、肾功能不全、心功能不全是支架内血栓的危险因素。支架内血栓形成与支架扩张或贴壁不良、支架术后残余狭窄、支架边缘血管夹层等手术操作因素,以及抗血小板药物抵抗、过早停药等药物因素,药物涂层支架血管内皮修复不良等相关。目前,临床上已认识到,支架内血栓形成与患者对造影剂及支架所包含的各成分过敏相关,也就是 3 型 Kounis 综合征。但是,根据目前的临床检查手段,很难确定哪种因素主要引起支架内血栓的形成。如果患者反复出现支架内血栓,同时伴有外周血嗜酸性粒细胞升高或者 IgE 抗体升高,应该考虑 3 型 Kounis 综合征,并且进行相应的皮肤过敏试验确定过敏介质^[15]。

七、Kounis 综合征的治疗

按照急性冠脉综合征的处理流程和原则治疗。启动直接 PCI 程序,确定冠脉的病理生理状态。具有抗过敏作用的组胺受体拮抗剂和糖皮质激素对各型 Kounis 综合征均有效。如果在使用常规冠心病的治疗方法,患者仍出现冠脉痉挛,或者反复出现冠脉内血栓、心脏事件,应该考虑使用组胺受体拮抗剂和糖皮质激素。1 型 Kounis 综合征治疗可加用抗血管痉挛(硝酸酯类药和钙离子拮抗剂)。但是 1 型冠脉痉挛常发生在右冠,引起下壁心肌缺血,又同时伴随过敏反应,因此,患者常出现低血压,影响抗血管痉挛药物的使用。2 型 Kounis 综合征治疗与冠心病的二级预防治疗相同。3 型 Kounis 综合征患者可能反复发生冠脉内血栓,每一次发生冠脉内血栓对患者都可能造成毁灭性的打击。因此,对于 3 型 Kounis 综合征,重在预防。如果患者是高敏体质,或者合并哮喘等与过敏相关的疾病,在行冠脉造影前应该进行包括造影剂、抗血小板药等长期服用的冠心病二级预防用药、支架金属、载体、涂层等在内的过敏试验。

(下转第 78 页)

综上所述,血清白蛋白水平与社区获得性肺炎患者的严重程度及预后密切相关。CAP 患者合并低蛋白血症时发生重症及死亡风险增加。通过纠正低蛋白血症、加强患者的营养支持是否可以改善 CAP 患者的预后,降低死亡风险,仍需进一步开展前瞻性研究。

参考文献

- 1 丁国锋,顾振鹏,张清潭,等.老年人社区获得性肺炎感染状况[J].中国老年学杂志,2013,33(20):5143-5144
- 2 李玉函,曹钰.肺炎在急诊的诊断和管理[J].中国急救医学,2012,32(3):193-195
- 3 Ginsberg MD, Palech YY, Hill MD, *et al.* High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS), Part2: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(11):1049-1058
- 4 张良峰,孟庆利.血清白蛋白水平与冠心病严重程度的关系[J].心血管康复医学杂志,2012,21(5):466-469
- 5 潘宏飞,瞿锋.血清白蛋白水平对脑出血患者预后的影响[J].临床荟萃,2012,25(23):2061-2062
- 6 Patel A, Laffan MA, Waheed U, *et al.* Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality[J]. BMJ, 2014,

22(349):g4561

- 7 中华医学会呼吸病学分会.社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J].中国实用乡村医生杂志,2013,20(2):11-15
- 8 Fine MJ, Smith MA, Carson CA, *et al.* Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis[J]. JAMA, 1996, 275(2):134-141
- 9 张帅,韩芳,林蕊艳,等.CRP及PSI评分在社区获得性肺炎中的应用价值[J].临床肺科杂志,2011,16(6):821-822
- 10 Caironi P, Tognoni G, Gattinoni L. Albumin replacement in severe sepsis or septic shock[J]. N Engl J, 2014, 371(1):84
- 11 杜友谊.血清白蛋白表达与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后的关系研究[J].医学研究杂志,2014,43(8):136-139
- 12 Jiang L, Jiang S, Zhang Z, *et al.* Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(12):e114666
- 13 孙漓,彭强,冯冬梅.脓毒血症预后的影响因素分析[J].现代医学,2011,39(4):465-467
- 14 刘旭,沈湘波,李小玲.PSI评分与CURB评分在社区获得性肺炎严重程度评价中的比较[J].中国医学创新,2011,8(18):181-182

(收稿日期:2014-12-30)

(修回日期:2015-01-07)

(上接第5页)

参考文献

- 1 Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina[J]. Br J Clin Pract, 1991, 45(2):121-128
- 2 Biteker M. Current understanding of Kounis syndrome[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2010, 6(5):777-788
- 3 田明坤,刘相飞. Kounis 综合征 1 例[J]. 滨州医学院学报, 2011, 34(5):356
- 4 Kounis NG, Mazarakis A, Tsigkas G, *et al.* Kounis syndrome: a new twist on an old disease[J]. Future Cardiol, 2011, 7(6):805-824
- 5 Kounis NG, Kouni SA, Kouni SN, *et al.* Kounis hypersensitivity coronary syndrome is associated with presence of older thrombus in patients with late and very late drug-eluting stent thrombosis[J]. J Cardiol, 2012, 60(4):338
- 6 Bilgin M, Akyel A, Doğan M, *et al.* Acute coronary syndrome secondary to clarithromycin: the first case and review of the literature[J]. Turk Kardiyol Dern Ars., 2014, 42(5):461-463
- 7 Kocabay G, Karabay CY, Kounis NG. Myocardial infarction secondary to contrast agent. Contrast effect or type II Kounis syndrome. [J] Am J Emerg Med, 2012, 30(1):255, e1-e2
- 8 Yurtdaş M, Aydın MK. A case of coronary spasm with resultant acute myocardial infarction: likely the result of an allergic reaction[J]. Intern Med, 2012, 51(16):2161-2164
- 9 Uluçay A, Aksoy MF. A case of Kounis syndrome aggravated by administration of morphine[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2012, 12(2):190-191
- 10 Rodrigues MC, Coelho D, Granja C. Drugs that may provoke Kounis syndrome[J]. Braz J Anesthesiol, 2013, 63(5):426-428
- 11 Karabay CY, Can MM, Tanboga IH, *et al.* Recurrent acute stent

thrombosis due to allergic reaction secondary to clopidogrel therapy [J]. Am J Ther, 2011, 18(4):e119-e122

- 12 Kounis NG, Soufras GD, Almpanis G, *et al.* Acute stent thrombosis and heparin induced thrombocytopenia: another manifestation of kounis syndrome. [J] Korean Circ J, 2013, 43(4):221-222
- 13 Kounis NG, Kounis GN, Kouni SN, *et al.* Allergy to heparins, thrombosis, thrombocytopenia and kounis syndrome: a clinical paradox [J]. Heart Lung Circ, 2014, 23(2):103-104
- 14 Davidovic G, Iric-Cupic V, Zdravkovic V, *et al.* Kounis syndrome, two case reports from Kragujevac, Serbia[J]. Am J Cardiovasc Dis, 2014, 4(1):20-25
- 15 González-de-Olano D, Matito A, Sánchez-López P, *et al.* Mast cell-related disorders presenting with Kounis syndrome [J]. Int J Cardiol, 2012, 161(1):56-58
- 16 Kounis NG. Eosinophils and Kounis hypersensitivity associated syndrome as contributors to very late coronary stent thrombosis[J]. J Forensic Nurs, 2012, 8(4):195-196
- 17 Kovanen PT. Mast cells in atherogenesis: actions and reactions[J]. Curr Atheroscler Rep, 2009, 11(3):214-219
- 18 Wong CW, Luis S, Zeng I, Stewart RA. Eosinophilia and coronary artery vasospasm[J]. Heart Lung Circ, 2008, 17(6):488-496
- 19 Kounis GN, Kounis SA, Hahalis G, *et al.* Coronary artery spasm associated with eosinophilia: another manifestation of Kounis syndrome, [J] Heart Lung Circ, 2009, 18(2):163-164
- 20 Soufras GD, Kounis GN, Kounis NG. Serum IgE antibody concentrations and the risk of Kounis syndrome[J]. Virchows Arch, 2013, 462(6):687-688
- 21 Cardillo MT, Della Bona R, Basile E, *et al.* Hypersensitivity myocarditis or Kounis syndrome, [J] Intern Emerg Med, 2014, 9(2):247-248

(收稿日期:2014-12-12)

(修回日期:2015-01-06)