

• 病例报告 •

Kounis 综合征 1 例

彭雯丽¹ 刘奇志¹

[关键词] Kounis 综合征; 急性冠状动脉综合征; 过敏反应; 文献复习

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.04.028

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] D

One case of Kounis syndrome

PENG Wenli LIU Qizhi

(Department of Cardiology, The Second Hospital Affiliated to Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, 116027, China)

Corresponding author: LIU Qizhi, E-mail: lqz6316@sina.cn

Summary One case of Kounis syndrome was retrospectively analyzed, and the literatures related to this disease were searched to summarize and analyze the clinical manifestation diagnosis and treatment of this disease. Kounis syndrome is acute coronary syndrome associated with anaphylaxis, it is caused by inflammatory mediators (histamine etc.) released through master cell-degranulation, which lead to coronary artery spasm, plaque disruption and thrombus formation. The treatment of Kounis syndrome should include two parts, which are anaphylaxis and ACS.

Key words Kounis syndrome; acute coronary syndrome; anaphylaxis; literature review

1 病例资料

患者,男,64岁。因“发作性胸闷、心悸1个月,再发加重半小时”入院。患者近1个月反复出现胸闷、心悸,持续约数分钟,自行服用速效救心丸后缓解,半小时前夜间睡眠时突发胸闷、心悸,伴大汗、恶心、头晕,自测脉搏32次/min,多次服用速效救心丸后可略缓解,共持续半个小时,急诊科行心肌标志物、心电图检查无异常。有高血压病病史,未规律口服降压药物。有支气管哮喘合并慢性阻塞性肺疾病10年余,对阿司匹林、头孢类、青霉素等药物过敏,规律吸入沙美特罗替卡松粉吸入剂及噻托溴铵粉吸入剂,近期过敏性鼻炎发作频繁,间断胸闷、喘息。血脂、血糖均正常。有吸烟史40年,已戒烟,无饮酒史。家族无类似病史及遗传病史。入院后复查心电图无异常,心肌标志物肌钙蛋白I 0.39 μg/L,肌酸激酶同工酶(CK-MB)正常,免疫球蛋白E(IgE)906 IU/ml,风湿免疫相关抗体、甲状腺功能未见异常,予以氯吡格雷、J瑞舒伐他汀钙片、单硝酸异山梨酯胶囊、伊诺肝素钠,入院第2日复查心电图、心肌标志物无异常,入院第3日完善冠脉造影显示左主干正常,左前降支10~20%狭窄,血流TIMI 3级,左回旋支无明显狭窄,血流正常,

中间支20%狭窄,血流正常,右冠状动脉粗大,1段中50%狭窄,3段初70%偏心狭窄,血流TIMI 3级,考虑存在冠状动脉痉挛所致心肌损伤,术后第1天上午休息时突发胸闷、胸骨后疼痛,伴有烦躁不安、大汗,血压116/67 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),心率62次/min,律齐,心电图示V₁-V₃导联ST段较入院时明显抬高,给予硝酸甘油含服,10 min后症状缓解复查心电图ST段回落正常,心肌标志物无异常,予以盐酸地尔硫䓬缓释片抗冠脉痉挛,术后第4晚休息时突发心前区剧烈疼痛、大汗,立即含服硝酸甘油,心率36次/min,血压85/55 mmHg,期间多次做心电图示II、III、aVF导联ST段抬高,高度房室传导阻滞,立即予以阿托品1 mg静脉注射、多巴胺静脉滴注后心率达80次/min,血压147/96 mmHg,结合前次造影结果右冠状动脉狭窄70%,提示此次急性下壁心肌梗死可能性大,急诊造影显示右冠状动脉1段、2段、3段均有20%~50%狭窄,冠脉内注入0.2 mg硝酸甘油后造影示冠脉扩张,狭窄处完全消失,血流TIMI 3级,生命体征平稳,复查心电图大致正常,加用尼可地尔片5 mg每日3次口服,后患者仍间断胸闷,调整用药氯吡格雷75 mg/d,瑞舒伐他汀10 mg/晚,单硝酸异山梨酯胶囊50 mg/d、地尔硫䓬缓释片90 mg每日2次,尼可地尔5 mg每日4次,以及针对支气管哮

¹大连医科大学第二附属医院心内2科(辽宁大连 116027)
通信作者:刘奇志, E-mail: lqz6316@sina.cn

喘治疗规律吸入沙美特罗替卡松粉吸入剂、噻托溴铵吸入剂以及口服酮替芬片、孟鲁司特钠片,检测血压波动于 100~110/60~70 mmHg,平均心率为 64 次/min,其后随访患者无胸闷、胸痛及心悸发作。

2 讨论

Kounis 综合征自 1991 年由 Kounis 等学者总结提出,描述一种由过敏反应导致冠状动脉痉挛、急性心肌梗死的概念^[1],亦称过敏反应相关的急性冠状动脉综合征。此种病例现象近来已陆续报道,最初在 1950 年时 Pfiste 等^[2]曾报道使用青霉素过敏导致急性心肌梗死。Nikolaidis 等^[3]则报道由支气管哮喘发作所致急性冠状动脉综合征。

Kounis 综合征实质是过敏反应致肥大细胞激活脱颗粒,产生一系列炎症因子而引起冠脉痉挛、斑块破裂等病理生理变化,最终导致急性冠状动脉综合征^[4]。过敏体质患者在发生过敏及超敏反应中,肥大细胞通过以下途径激活:① IgE 与高亲和力 Fcε 受体结合^[4];② 邻近组织巨噬细胞及 T 淋巴细胞分泌促组胺释放因子^[4];③ 水杨酸等激活的补体系统成分 C3a、C5a^[4]。肥大细胞通过快速释放胞内颗粒(脱颗粒途径)^[5]及非脱颗粒途径(由白细胞介素-1 介导激活使用 40~80 nm 大小囊泡释放内容物)^[4]产生效应。胞内内容物包括组胺、中性蛋白酶(胃促胰酶、类胰蛋白酶)、血小板活化因子以及花生四烯酸产物等^[6],这些递质在许多临床及实验中被证明能导致冠状动脉痉挛甚至急性心肌梗死。组胺不但能收缩血管,致敏自主神经末梢,使外膜的肥大细胞都聚集在动脉粥样斑块中,还能促进肾上腺素、5-HT、凝血酶的生物作用,调节其他炎症细胞活动,如中性粒细胞、嗜酸粒细胞、单核细胞^[6]。除此之外,组胺还能诱导组织因子的表达,组织因子是凝血过程的关键酶^[7]。与此同时,类胰蛋白酶、胃促胰酶激活金属蛋白酶,从而引起粥样斑块侵蚀、破裂^[8]。有趣的是,近来一些研究显示在非过敏相关急性冠状动脉综合征中存在某些共同通路,具体机制尚待进一步深究^[4]。

Kounis 综合征分 3 种类型。Ⅰ类为在无冠脉疾病高危因素冠脉结构正常患者中发生冠脉痉挛导致不稳定型心绞痛或急性心肌梗死,这可能是内皮功能障碍或微血管性心绞痛的一种体现。Ⅱ类为在已有冠状动脉粥样硬化的患者中出现斑块破裂致急性心肌梗死^[3]。Ⅲ类为过敏反应介导的冠状动脉支架内血栓形成^[9]。

我们在临床工作中,当遇到急性冠状动脉综合征病例时,需注意询问过敏史及过敏现象;当遇到急性过敏病例时需考虑有无心肌缺血表现。对于具有胸痛、心律失常、低血压等心脏症状合并过敏现象(荨麻疹、哮喘、昆虫叮咬等)时需警惕 Kounis 综合征,运用心电图、心肌标志物、冠脉造影来评估冠状动脉情况,检测血清组胺、类胰蛋白酶、IgE、补体 C4 等过敏递质,这些指标对机体是否处于过敏反应具有很强的特异性,但这些分子的半衰期均较短(组胺小于 10 min,类胰蛋白酶小于 90 min),同时皮肤过敏试验筛查也是必要的^[10]。过敏体质患者(支气管哮喘、肥大细胞增多症、过敏性鼻炎等)在接触过敏原及易致过敏药物时(昆虫叮咬、阿司匹林、肝素、青霉素、头孢类、抗肿瘤药物、碘造影剂、奥美拉唑等)出现急性心肌缺血症状时拟诊 Kounis 综合征^[11]。

Kounis 综合征的治疗需针对急性心肌缺血及急性过敏反应两方面,虽各自均有相关指南应用,但至今尚缺乏共存病的循证治疗证据。急性心肌缺血时可针对不同类型 Kounis 综合征予以阿司匹林、肝素、硝酸酯类、非二氢吡啶类钙离子通道阻滞剂(地尔硫卓)、吗啡、β 受体阻滞剂及支架植入。但需注意以上药物致过敏作用以及加重过敏反应,如阿司匹林、肝素为常见过敏药物;吗啡诱发肥大细胞脱颗粒以及释放组胺;β 受体阻滞剂则抵消肾上腺素抗过敏作用;尤其是药物洗脱支架可导致过敏反应发生支架内血栓形成^[11],因而针对该患者应避免使用药物洗脱支架,研发新型药物洗脱支架(可降解涂层支架或生物可吸收支架)^[12],对过敏体质患者在冠脉造影前可进行包括冠心病二级预防药物、造影剂、支架、金属以及涂层等在内物质的过敏试验。急性过敏反应需去除过敏原、稳定血流动力学和使用 H 受体拮抗剂(氯雷他定、苯海拉明、异丙嗪、西替利嗪等)、肾上腺皮质激素(地塞米松)、肾上腺素、肥大细胞膜稳定剂(酮替芬、色甘酸钠)、白三烯拮抗剂(孟鲁司特钠)等药物^[13]。近来抗过敏治疗有了新进展。海藻多糖、麦冬多糖等功能性多糖、黄酮类化合物、多酚类化合物、皂苷等天然活性成分以抑制免疫球蛋白 IgE 抗体产生、抗过敏递质、稳定靶细胞膜以及免疫调节等作用机制来抗过敏^[14]。依巴斯汀被国外学者归类为第 3 代抗组胺药物,长效抗组胺药物,抗过敏作用持续时间长以及抗炎活性广泛,目前发现其在自身免疫病方面有显著疗效^[15]。在针对 Kounis 综合征中抗过敏治疗

需注意以下几点:①糖皮质激素的应用有导致室壁瘤破裂的风险;②大量补液可诱发急性心力衰竭;③肾上腺素的使用可加重心脏负荷以及加重冠脉痉挛^[16]。Kounis 综合征治疗目前尚无较好的循证医学证据,只能靠个例报道去积累、摸索。

针对本病例,结合患者有支气管哮喘病史、过敏体质、近期过敏性鼻炎发作频繁、近期可疑药物、食物服用史(莫西沙星、奥美拉唑、大量樱桃)、IgE 滴度增高以及冠状动脉痉挛所致高度房室传导阻滞、低血压状态,冠状动脉造影结果正常,考虑诊断 I 型 Kounis 综合征,患者对阿司匹林过敏,予以氯吡格雷抗血小板聚集,地尔硫卓、尼可地尔及单硝酸异山梨酯胶囊扩冠、抗冠脉痉挛,酮替芬稳定肥大细胞膜以及孟鲁司特钠抗白三稀等治疗,患者无明显胸痛发作。

Kounis 综合征是一个伟大的大自然实验,对我们今后预防急性心脑血管事件发生提供新的思路——抑制肥大细胞脱颗粒。

参考文献

[1] KOUNIS N G, ZAVRAS G M. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina [J]. Br J Clin Pract, 1991, 45:121-128.

[2] PFISTER C W, PLICE S G. Acute myocardial infarction during a prolonged allergic reaction to penicillin [J]. Am Heart J, 1950, 40:945-947.

[3] NIKOLAIDIS L A, KOUNIS N G, GRADMAN A H. Allergic angina and allergic myocardial infarction: a new twist on an old syndrome[J]. Can J Cardiol, 2002, 18:508-511.

[4] KOUNIS N G. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm [J]. Int J Cardiol, 2006, 110:7-14.

[5] LINDSTEDT K A, KOVANEN P T. Mast cells in vulnerable coronary plaques: potential mechanisms

linking mast cell activation to plaque erosion and rupture[J]. Curr Opin Lipidol, 2004, 15:567-573.

[6] 任雅琦,王宁夫. Kounis 综合征的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2013,41(6):527-529.

[7] STEFFEL J, AKHMEDOV A, GREUTERT H, et al. Histamine induces tissue factor expression: implications for acute coronary syndromes [J]. Circulation, 2005,112(3):341-349.

[8] JOHNSON J L, JACKSON C L, ANGELINI G D, et al. Activation of matrix-degrading metalloproteinases by mast cell proteases in atherosclerotic plaques[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998, 18:1707-1715.

[9] BITEKER M. A new classification of Kounis syndrome[J]. Int J Cardiol, 2010, 145:553-555.

[10] DOGAN V, MERT G O, BITEKER F S, et al. Treatment of Kounis syndrome[J]. Int J Cardiol, 2015, 181:133-134.

[11] 鲁端. 过敏性心肌缺血综合征的现代认识[J]. 心电与循环, 2013, 11(4):253-256,259.

[12] NG KOUNIS S G, TSIGKAS G G. Eosinophilic responses to stent implantation and the risk of Kounis hypersensitivity associated coronary syndrome[J]. Int J Cardiol, 2012, 181:133-134.

[13] GOMEZ C M S, CASTRO O M J, RODRIGUEZ F F J, et al. Treatment of Kounis syndrome[J]. Med Intensiva, 2011, 35(8):519-520.

[14] 范金波,陈历水,冯叙桥. 抗过敏功能活性成分研究进展[J]. 食品工业科技, 2013, 20(21):361-365.

[15] 李福高,徐承智,虞英民. 依巴斯汀临床研究进展[J]. 中国医药导刊, 2015,10(4):371-374.

[16] 曾汇庆,刘品明. 过敏反应相关的急性冠状动脉综合征[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(5):111-115.

(收稿日期:2015-10-11)