

技术·思维

川崎病的诊断和治疗

□崔君浩 宋春兰

川崎病(KD),即黏膜皮肤淋巴结综合征,是原因不明的急性自限性发热性疾病,目前病因不明,普遍认为是由感染因素触发的急性全身免疫性血管炎,可并发冠状动脉病变(CAL)。川崎病CAL包括冠状动脉扩张、冠状动脉瘤(CAA)形成、冠状动脉狭窄和闭塞等。

川崎病导致的CAL,已经成为部分国家和地区常见的后天性心脏病之一。川崎病好发于5岁以下儿童,全年均可发病,男女发病比例为1.7:1,东亚地区显著高发,发病率呈不断升高趋势。在我国,北京和上海近年来的资料显示,每年,每10万名4岁以下儿童中,就有超过100例新发川崎病病例。

川崎病的病理特点

川崎病在急性发热期的病理特征是累及全身中等大小的动脉和多个器官组织的全身性炎症,并且特异性累及冠状动脉,形成儿童特有的川崎病CAL。

川崎病存在3种相互关联的血管病变过程:急性自限性坏死性动脉炎(NA)、亚急性或慢性(SA/C)血管炎和管腔肌成纤维细胞增生(LMP)。

NA是与川崎病发病同步的血管内皮的中性粒细胞炎症,病程呈自限性,开始并结束于发热的2周内。NA开始于内皮,依次破坏内膜、内弹力层、中膜、外弹力层和外膜,形成囊状动脉瘤,可导致动脉瘤破裂或血栓形成,是川崎病患者早期死亡的主要原因。NA主要累及冠状动脉,以及中等大小、具有肌层和弹力纤维的非冠状动脉(腋窝、肋间或髂骨、肠系膜动脉等)。

SA/C血管炎与川崎病发病同步,是一种以小淋巴细胞为主的炎症过程,可以在发病的2周内开始并持续数月至数年,并与LMP病变密切相关。SA/C血管炎自血管外膜或血管周围组织开始,并在进展到管腔的过程中不同程度地损伤血管壁,可呈轻微扩张的梭形状态(梭形动脉瘤),或进行性扩张形成囊状动脉瘤,并可形成血栓。

LMP是来源于内膜平滑肌细胞的病理性肌成纤维细胞的增生过程,肌成纤维细胞在血管炎症细胞背景下产生细胞外介质并参与病变(SA/C LMP),呈环形和对称性,导致不同程度的管腔狭窄。病变不是肉芽组织或瘢痕组织,不发生机化、钙化或再通。

CAL的结果取决于动脉炎病理损伤的程度,动脉炎和轻度扩张可能恢复正常。血管中层结构完整的梭形动脉瘤,可以并发血栓形成,或因LMP出现进行性管腔狭窄,严重时可发生闭塞。发生巨大动脉瘤时,几乎全部内膜和中层受损,仅剩一层外膜,可能出现破裂或血栓形成,然后出现血栓机化、再通和钙化的连续性病理变化,而机化和钙化的陈旧性

血栓继续有新的血栓堆积,最终可能导致血管完全闭塞。心肌梗死可能发生在川崎病的急性期,或冠状动脉进行性血栓形成期,或由LMP引起的管腔狭窄或闭塞导致,这是川崎病患者的主要死亡原因。

川崎病的诊断

川崎病为一种临床综合征,主要依靠临床特征并结合全身多系统血管炎的表现及实验室检查结果进行临床诊断,并排除其他疾病。

川崎病包括完全性川崎病(CKD)和不完全性川崎病(IKD)两种类型。

完全性川崎病:发热,并具有以下5项中至少4项主要临床特征:1.双侧球结膜充血;2.口唇及口腔的变化:口唇干红,草莓舌,口咽部黏膜弥漫性充血;3.皮疹,包括单独出现的卡疤红肿;4.四肢末梢改变:急性期手足发红、肿胀,恢复期甲周脱皮;5.非化脓性颈部淋巴结肿大。需要注意的是,5项指标并非同时出现,应动态观察,以协助诊断。

不完全性川崎病:发热≥5天,但主要临床特征不足4项的患儿,如存在2项-3项主要临床特征,或≤6月龄婴儿发热≥7天,无其他原因可解释,需要进行实验室检查。

比如,CRP(C-反应蛋白)≥30毫克/升或ESR(血细胞沉降率)≥40毫米/小时,超声心动图检查结果阳性,具备以下3项中的1项:

1.左前降支或右冠状动脉的Z值≥2.5。

2.任一冠状动脉有动脉瘤形成。

3.以下超声心动图表现≥3项:(1)左心室收缩功能降低。(2)二尖瓣反流。(3)心包积液。(4)任一冠状动脉的Z值为2.0~2.5。或者具备以下选项中的至少3项:(1)贫血。(2)发热7天后血小板计数≥450×10⁹/升。(3)血红蛋白≤30克/升。(4)血丙氨酸转氨酶升高。(5)血白细胞计数≥15.0×10⁹/升。(6)尿白细胞≥10个/高倍视野。

再如,CRP<30毫克/升或ESR<40毫米/小时,如果发热持续存在,重新进行评估;如果

出现典型的膜状脱皮,进行超声心动图检查。

川崎病的临床特征通常不会在同一时间点全部出现,极少会在发热3天内确诊;有些临床特征也会在数天内消退,详细询问病史、症状和仔细进行体格检查有助于确诊。

川崎病的治疗

川崎病的治疗主要包括急性期的治疗和川崎病CAL的治疗。

急性期治疗的目标是减轻并终止全身炎症反应、预防CAL发生和发展,并防止冠状动脉血栓形成。急性期治疗应一直持续到全身炎症消退以及冠状动脉内径稳定不再扩张。

常用药物有阿司匹林、静注免疫球蛋白、糖皮质激素、英夫利昔单抗及其他药物。

一、急性期的药物治疗

阿司匹林 大剂量阿司匹林具有抗炎作用,小剂量具有抗血小板活化作用,如果诊断为川崎病并且出现发热,就应该每天每千克体重口服阿司匹林30毫克~50毫克,分3次口服;退热后,阿司匹林降至每千克体重3毫克/5毫克,顿服。但应注意禁忌证及有无并发瑞氏综合征。

静注免疫球蛋白 大剂量静注免疫球蛋白,联合阿司匹林为川崎病的标准疗法。

标准初始治疗结束后36小时,体温仍高于38摄氏度,或用药后2周内(多发生在2天~7天)再次发热,并出现至少1项川崎病主要临床表现者,排除其他可能导致发热的原因后,称为静注免疫球蛋白无应答,再次重复应用静注免疫球蛋白。

需要注意的是,川崎病患儿使用大剂量静注免疫球蛋白后有发生溶血的风险,多发于非O型血患儿,尤其是多次大剂量静注免疫球蛋白者。为了避免干扰疫苗的免疫作用,建议大剂量静注免疫球蛋白应用9个月后再接种麻疹-流行性腮腺炎-风疹以及水痘疫苗,但对于接触麻疹的高风险患儿可提早接种,在应用静注免疫球蛋白9个月后需要再补种1次。

糖皮质激素 糖皮质激素,具有比IVIG更强的免疫抑

制作用,可强烈抑制前炎症细胞产生,阻断炎症反应,一般不作为首选药物,部分重症患儿可选择大剂量IVIG和激素联用。

英夫利昔单抗 为TNF-α拮抗剂,在儿童甚至婴幼儿中应用耐受性均较好,在川崎病患儿作为IVIG无应答的挽救治疗或重症川崎病IVIG联合用药时,可起到较好的退热抗炎作用。需要注意的是,存在川崎病并发巨噬细胞活化综合征、肝功能异常或骨髓抑制的患儿慎用。

对以上治疗反应均不佳或激素高度依赖的川崎病称为难治性川崎病,这类患者可选择其他免疫抑制剂:

环孢素A(CsA) CsA在川崎病患儿中的具体用法尚未明确,可借鉴CsA在儿童风湿免疫性疾病中的应用方法。

其他单克隆抗体或细胞毒性药物 如抗人IL-6受体单抗托珠单抗、IL-1受体拮抗剂阿那白滞素和环磷酰胺等,但应

用经验有限。

血浆置换 国内外均有关于血浆置换对难治性川崎病有效并能降低CAL发生率的报道,但鉴于其应用的风险和创伤,建议在药物治疗无效的情况下再选用。单纯血浆置换无法彻底终止炎症,仍需要应用免疫抑制剂。

二、川崎病CAL的治疗

川崎病CAL的治疗包括药物治疗(预防和治疗血栓形成,主要包括抗血小板治疗、抗凝治疗、溶栓治疗、胃黏膜保护措施、心肌保护性治疗)和非药物治疗。

药物治疗有以下几种:

抗血小板治疗 抗血小板治疗是川崎病患儿的基础性治疗,最常用的药物为阿司匹林,其他药物包括双嘧达莫和氯吡格雷。需要注意的是,氯吡格雷为成人常用药,我国尚无儿童用药说明。

抗凝治疗 最常用的是小剂量阿司匹林加华法林,维持国际标准化比值(INR)1.5~2.5;或小剂量阿司匹林加低分子肝素(LMWH)。LMWH起效快速,而且具有抗炎作用,因此在急性期优先选用。抗凝药物剂量需要参考是否有出血倾

向,并进行调整。儿童的个体差异很大,如果华法林剂量调整难以达到要求的INR,可参考华法林基因检测结果,并注意观察是否存在相关食物、药物(尤其是中药)的影响。用药期间,注意观察有无出血,避免碰撞运动、外伤等。

溶栓治疗 川崎病患儿发生急性冠状动脉阻塞可进行溶栓治疗,建议在急性心肌梗死发生后的12小时内尽早用药,超过12小时溶栓意义不大。

胃黏膜保护措施 常用药物为奥美拉唑、西咪替丁、硫糖铝、麦滋林等。对长期使用阿司匹林并有下列高危因素之一者,应该给予有效的胃黏膜保护剂。这些高危因素包括:有消化道溃疡或消化道出血病史;并发幽门螺杆菌感染;联用其他抗血小板药物或抗凝药物。

心肌保护性治疗 用于冠状动脉狭窄伴心肌缺血患儿的心肌保护。主要有β受体阻滞剂,通过减少心肌耗氧量,降低心肌梗死和死亡的风险。常用药物为美托洛尔、卡维地洛、比索洛尔等。血管紧张素转化酶抑制剂可降低心肌缺血等发生率,降低患儿病死率,儿科常用药物为依那普利。

三、川崎病CAL的定期随访和管理

对川崎病患儿应根据CAL的临床风险分级进行随访管理。对于CAA患儿,当冠状动脉管腔内径恢复正常时,应警惕血栓形成、狭窄和阻塞的风险。因此,建议定期进行诱导性心肌缺血监测,必要时进行冠状动脉造影,确定是否存在冠状动脉狭窄和闭塞。

医生要对随访的时间、需要完善的检查及患儿运动内容进行指导。家属可以通过记笔的形式,记录相关注意事项,配合医生随访,动态观察患儿的病情变化,积极改善患儿预后。

运动关系不大,发作时无意识丧失,无大汗等,反复进行卧位血压检查,结果正常,倾斜试验结果正常,排除体位性低血压及晕厥;患者无胸闷,无心悸,无冠心病,进行72小时心电监测后排除发作性心律失常及心肌缺血等。另外,医生还为患者排除了低血糖、颈椎病等。

疾病的诊断

患者青年时期就有间断性偏头痛及头晕,每年发作1次~3次,发作时怕光、怕吵,每次在家里睡一觉就会缓解。这期间她反复有欲倾倒感,持续数秒后缓解,每月会出现5次左右,未规范治疗,近3年经常摔倒。

医生为患者完善前庭功能检查及进行平衡仪监测,确诊患者为前庭性偏头痛、前庭性跌倒发作(VDA)。

诊断明确后,医生给予患者相应预防药物,患者服药后清楚,无明显肢体强直、抽搐等,脑电图检查结果正常,排除癫痫发作;疾病发作和体位变

相关链接

前庭性跌倒发作是什么

患者突然失去平衡,这称为前庭性跌倒发作。在轻度前庭性跌倒发作中,患者可以自己控制,防止摔倒;而严重前庭性跌倒发作患者会突然跌倒在地,这称为Tumarkin(耳石危象)。前庭性跌倒发作的特点:1.患者的意识始终清醒;2.毫无预警地突然跌倒发作;3.可以不伴眩晕或恶心;4.好像站着时突然被抽掉地板,或者好像被人猛推一把;5.多见于梅尼埃病中晚期,也可见于前庭性偏头痛患者。

发生机制是什么

人体的平衡是由平衡三联(前庭觉、视觉、本体觉)维持的。当前庭系统出现病变时,会导致前庭信号失衡,引起错误的腿部肌肉运动反射,进而导致中枢神经系统对地球重力方向判断错误,在其他感觉(视觉、本体觉)评估其准确性之前,重心偏移,由线性重力加速度把患者推倒在地上,所以患者常描述被抛在地上;而当中枢神经系统对错误的前庭信号重新进行调整后,患者能够马上站起来。

容易伴发哪些风险

前庭性跌倒发作最大的风险是摔伤,特别是脑挫裂伤或脑出血。老年患者常伴发骨质疏松症,跌倒还会导致腰椎压缩性骨折、股骨头骨折、肋骨骨折等。前庭性偏头痛伴前庭性跌倒发作患者,除了上述风险外,发生晕厥的概率增加,同时姿势稳定性下降,头部对运动的敏感性增强,反复出现眩晕,类似晕动病表现,严重影响患者的生活质量。

(作者供职于郑州大学第二附属医院)

临床笔记

静脉血栓栓塞症(VTE)是骨科手术常见的并发症,也是恶性肿瘤患者第二大死因,严重威胁着患者的健康和生命安全。因此,对具有静脉血栓栓塞症风险的患者进行早期识别,科学、规范地实施血栓预防措施,对骨科患者很重要。

什么是静脉血栓栓塞症

静脉血栓栓塞症是指血液在静脉内不正常凝固,使管腔部分或完全阻塞,其发病率随着患者年龄的增长而升高。恶性肿瘤患者并发静脉血栓栓塞症的发病率为4%~20%。在所有首次发生静脉血栓栓塞症的病例中,20%~30%和肿瘤相关;而肿瘤患者静脉血栓栓塞症的发生率比非肿瘤患者高4倍~7倍,且呈逐年上升趋势。静脉血栓栓塞症起病隐匿,大约80%的静脉血栓栓塞症患者无临床症状。因此,静脉血栓栓塞症又称“隐形的杀手”。

静脉血栓栓塞症的典型症状和危害有哪些

1.深静脉血栓形成 深静脉血栓常发生于下肢,主要表现为肢体突然肿胀、疼痛等,严重时可表现为极度肿胀、剧痛、皮肤发亮呈青紫色。如果不及时处理,患者可发生血栓或筋膜坏死。

2.肺血栓栓塞症

患者可出现呼吸困难、咳嗽、咯血、胸痛等。部分患者发生严重的低氧血症,进而造成呼吸衰竭,危及生命;慢性肺血栓栓塞症可导致慢性血栓栓塞症肺动脉高压,最终发展为慢性右心衰竭,具有很高的致残率和致死率。

静脉血栓栓塞症的危险因素有哪些

1.内在和环境因素 1.年龄。静脉血栓栓塞症的发生率随着年龄的增长而升高。

2.长期卧床。长期卧床或者手术制动的患者,由于血流缓慢,容易发生深静脉血栓栓塞症,瘫痪患者的发病率明显高于不瘫痪患者。

3.原发性高凝状态。由于基因突变引起的原发性高凝状态,包括一些凝血系统蛋白遗传性缺陷。

4.家族史。有静脉血栓形成阳性家族史的人,静脉血栓栓塞症的危险性是普通人的2.9倍。

5.肥胖。无论男性还是女性,肥胖都可增加其静脉血栓栓塞症的风险。

二、手术和创伤因素

手术后和创伤后静脉血栓栓塞症的发生率,与患者的年龄、手术类型、创伤部位、创伤程度、输血和制动时间等均有关。年龄大于40岁,下肢手术或骨折,以及大静脉损伤等都可能成为下肢深静脉血栓形成的诱因。

三、疾病因素

许多全身或局部疾病,均可影响机体正常的凝血功能等,成为下肢深静脉血栓形成的危险因素。

四、轻度损伤

轻度腓肠肌撕裂和足踝扭伤等轻度下肢损伤,与下肢深静脉血栓形成相关。

静脉血栓栓塞症的预防

虽然静脉血栓栓塞症具有致死率高、部分人群发生率高的特点,但是仍可以预防。临床研究结果显示,合理的预防措施可以使静脉血栓栓塞症的发生风险降低50%~60%,肺血栓栓塞症的发生风险降低近2/3。在临幊上,预防深静脉血栓形成的方法主要有基础预防、物理预防、药物治疗。

基础预防是其他预防措施的基础,包括:多喝水,增加水的摄入,但要注意避免水肿;要保持健康的生活习惯,戒烟限酒,低盐、低脂、低胆固醇、高维生素饮食等;在身体状况允许的情况下,应尽早下床活动,适当进行功能锻炼,要采取循序渐进的原则,逐渐增加活动;不能下床活动的患者,可进行床上肢体活动(如踝泵运动)。

物理预防是必不可少的措施之一,具有安全无创、简单可靠等特点。

物理预防的常用措施主要有以下3种:

GCS(梯度压力袜):建议尽可能全天穿着;IPC(间歇性充气加压装置);VFP(足底静脉泵):是一种模仿“生理性足泵”,能有效预防深静脉血栓形成的空气脉冲物理治疗仪。

药物治疗。应用抗凝药物目前已成为预防静脉血栓栓塞症的主要措施之一和基础治疗手段。但是,需要注意的是,在进行药物预防前要评估禁忌证,并遵医嘱选择恰当的药物种类、开始给药时间和预防时长。

目前,临幊上常用的抗凝药物主要有利伐沙班、依诺肝素钠注射液、那屈肝素钙注射液、磺达肝癸钠等。

正确评估、早期预防、规范治疗和护理,对预防静脉血栓栓塞症的发生及降低患者的死亡率至关重要。