

川崎病抗血栓治疗研究进展

郇 振 泮思林 王本臻

【摘要】 川崎病(Kawasaki disease)易并发冠状动脉损害,根据冠状动脉损害程度不同,选择相应抗血栓药物治疗。目前,川崎病抗血栓治疗的用药时机、用药种类及用药时间意见不一,该文简介相关研究进展。

【关键词】 川崎病;冠状动脉损害;抗血小板;抗凝

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.01.008

川崎病(Kawasaki disease)是一种以冠状动脉(冠脉)损害为主的急性全身性血管炎性疾病,已取代风湿热成为儿童获得性心脏病的首要原因^[1]。川崎病治疗包括静脉注射丙种球蛋白和应用抗血栓药物,但目前抗血栓治疗方案尚存争议。

1 血管损害及血栓形成机制

在川崎病急性期,免疫活化细胞激活,引发特定基因表达,启动细胞因子瀑布式反应,导致血管内皮细胞损伤^[2]。内皮损伤后形成初始血小板栓子,并导致高凝状态,冠脉供血不足,引起内皮细胞进一步损害,形成恶性循环,加重冠脉损害^[3]。

急性期后,损伤的冠脉重建,血管内膜增生,可导致冠脉狭窄。血流通过狭窄的冠脉时剪切应力增加,血小板发生聚集和活化导致血栓形成、冠脉闭塞。

2 抗血栓治疗的必要性

在未经治疗的川崎病患儿中,冠脉损害发生率高达 25%,经大剂量静脉注射丙种球蛋白及阿司匹林治疗后其发生率仍可达 5%~6%^[4]。川崎病患儿冠脉内皮细胞功能异常、血小板激活、纤维蛋白溶解、异常血流动力学等会导致冠脉内血栓形成和心肌梗死,这使得抗血栓治疗成为川崎病急性期及长期管理中非常重要的部分^[5]。因此,川崎病的治疗原则是预防和抑制血栓形成,增加冠脉血流,预防或解除冠脉痉挛,降低心脏工作负担^[6]。

3 抗血栓治疗的药物选择及用药时间

根据血栓形成机制,抗血栓治疗可分为抗血小板治疗和抗凝治疗。

3.1 抗血小板药物

阿司匹林的药理作用与剂量相关,大剂量 80~100 mg/(kg·d)时表现为抗炎,但增加血栓形成风险;小剂量 3~5 mg/(kg·d)时表现为抗血小板聚集^[7]。美国心脏病协会提出,大剂量阿司匹林分 4 次口服至第 14 天,然后小剂量维持。在 1 项随机对照临床研究中,102 例川崎病急性期患儿在静脉注射丙种球蛋白同时,随机应用阿司匹林,结果表明急性期应用阿司匹林不能降低冠脉损害发生率^[8]。还有有研究报道。在川崎病急性期(无论在起病 5 d 内或 5 d 后),应用大剂量阿司匹林仅可缩短退热时间,并不能提高患儿对静脉注射丙种球蛋白的敏感性^[9]。然而,应用阿司匹林 >40 mg/(kg·d)时会发生肝功能异常、消化道出血等不良反应,剂量达 80~100 mg/(kg·d)时不良反应明显增多。因此,亚洲地区建议使用中等剂量阿司匹林 30~50 mg/(kg·d),分 3 次服用,急性期后改为小剂量维持 3~5 mg/(kg·d)顿服^[10]。

既往无冠脉扩张或仅轻度扩张患儿阿司匹林持续应用 6~8 周。研究表明,恢复期血小板高聚集状态至少持续 3 个月,偶尔持续 1 年,故建议至少应用 3 个月^[6]。小到中型冠脉瘤患儿,小剂量阿司匹林应持续用至冠脉瘤消失。巨大冠脉瘤(内径 > 8 mm)的患儿,除抗血小板治疗外还需加用抗凝药物治疗。停药指征为血沉、C 反应蛋白和血小板计数恢复正常,超声心动图检查提示无冠脉异常。在有流感症状、注射水痘疫苗后 6 周内或有严重阿司匹林肝毒性患儿需谨慎应用或改用其他药物,如双嘧达莫、氯吡格雷、氟比洛芬等。

双嘧达莫具有扩血管和抗血小板作用,在日本已应用于川崎病合并冠脉损害患儿的长期治疗。

基金项目:国家自然科学基金(81200117);青岛市医疗卫生优秀人才-优秀青年医学人才(RC2014-003)

作者单位:266000 青岛市妇女儿童医院心脏中心

通信作者:泮思林,Email:silinpan@126.com

因双嘧达莫具有扩血管作用,理论上可引起未受累冠脉扩张,使动脉瘤远端血流灌注减少,有发生“窃血现象”的风险。通常仅用于有水杨酸禁忌证需暂停阿司匹林治疗的患儿,剂量为2~5 mg/(kg·d),分3次服用^[6]。

氯吡格雷为血小板二磷酸腺苷受体阻滞剂,在儿童川崎病治疗中尚无最佳用药剂量,根据成人用药剂量推算出的应用剂量为1 mg/(kg·d),主要不良反应为出血,儿童用药的安全性及有效性尚不清楚^[11]。

3.2 抗凝药物治疗

目前尚缺少大样本临床实验验证的抗血小板和抗凝药联用方案^[12]。我国《川崎病冠脉病变的临床处理建议》指出,出现以下情况之一者即联用抗凝药物:有巨大冠脉瘤形成、有急性心肌梗死病史或冠脉急剧扩张并血栓样回声者。对冠脉瘤内有血栓的患儿建议应用华法林或肝素治疗,对巨大冠脉瘤患儿建议联合应用抗血小板药物和抗凝药物预防血栓形成。

常用抗凝药物有华法林和肝素,华法林应用剂量为0.05~0.12 mg/(kg·d),每日1次,3~7 d起效,不良反应为出血,剂量调整期间每周2次监测国际标准化比率(INR),调整 INR 至 2.0~3.0,稳定后每4~6周复查^[13]。

低分子肝素主要用于住院患儿,长期预防血栓形成,需停药前3 d口服华法林。皮下注射低分子肝素,1岁以内治疗剂量为3 mg/(kg·d),预防剂量为

1.5 mg/(kg·d),分2次注射;1岁以上患儿治疗剂量为2 mg/(kg·d),预防剂量为1 mg/(kg·d),分2次注射。用药初期需每日监测抗凝血因子Xa水平,直到调整至0.5~1.0 U/mL,之后每4~6周监测抗凝血因子Xa水平^[14]。

一项回顾性研究表明,华法林与低分子肝素对预防冠脉血栓形成的效果无明显差别,均有出血风险,但华法林易发生严重出血。低分子肝素较华法林的药物相互作用少,且易达到稳定的血药浓度。该研究推荐川崎病合并严重冠脉事件的患儿,尤其是婴幼儿,首选低分子肝素抗凝治疗^[14]。华法林为口服用药,但低分子肝素需皮下注射,依从性较差是低分子肝素应用的重要限制。

3.3 用药时机及用药选择

用药时机及用药种类选择因冠脉病变程度不同而异。判断冠脉损害程度最准确的方法是冠脉造影,其次是血管内超声,但二者皆为有创检查,不适于长期随访。经胸超声心动图在川崎病冠脉损伤探查及随访中有重要作用,可对冠脉损害严重程度分级,并指导抗血栓治疗,见表1^[5-6]。

儿童与成人纤维蛋白溶解活性不同,对治疗儿童心肌梗死的经验有限,目前尚无标准的溶栓用药剂量,故溶栓需谨慎。常用的药物有尿激酶、链激酶及组织纤溶酶原激活物等^[15]。此外,阿昔单抗可用于川崎病急性期患儿,可使巨大冠脉瘤回缩,瘤内血栓溶解。

表 1 冠脉病变分级及药物治疗

冠脉损害分级	分级标准	药物治疗
I 级	任何时期冠脉均无扩张	病程 3 个月 after 停用阿司匹林
II 级	急性期冠脉有轻度扩张,在病程 30 d 内恢复正常	同 I 级
III 级	出现冠脉单个小至中型冠脉瘤	小剂量阿司匹林至少持续到动脉瘤消退;中型动脉瘤需加用另一种抗血小板药物
IV 级	出现巨大冠脉瘤,或 1 支冠脉内多个动脉瘤,但无狭窄	长期服用小剂量阿司匹林联合华法林或低分子肝素
V 级	冠脉造影显示有狭窄或闭塞	
V a	不伴心肌缺血	小剂量阿司匹林联合华法林或低分子肝素;为预防缺血性发作或心功能不全,可同时应用 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂等
V b	伴心肌缺血	药物治疗同 V a;根据治疗指征选择旁路移植或介入治疗等

4 介入及外科治疗

冠脉造影检查为冠脉损害诊断金标准,对于有心肌缺血症状或严重狭窄病变患儿,可考虑行经皮冠脉介入术,如经皮腔内冠脉旋磨术等^[16-18]。对巨大冠脉瘤破裂或长期心肌缺血的患儿,可行冠脉搭桥术;对有严重心肌梗死而导致心功能不全的患儿,可考虑心脏移植^[19]。

综上所述,急性期无冠脉损害的川崎病患儿可使用阿司匹林治疗 3 个月;小到中型冠脉扩张的川崎病患儿需应用阿司匹林至冠脉扩张消失;冠脉瘤样扩张患儿需阿司匹林联合抗凝药物治疗。如出现冠脉栓塞或狭窄等病变时,可行药物溶栓、介入或外科手术等治疗。规范合理地选择抗血栓药物及用药时间,对改善川崎病患儿预后具有重要意义。

参 考 文 献

[1] Mandal S, Pande A, Mandal D, et al. Various coronary artery complications of Kawasaki disease; series of 5 cases and review of literature[J]. J Cardiovasc Dis Res, 2012, 3(3): 231-235.

[2] Xu MG, Men LN, Zhao CY, et al. The number and function of circulating endothelial progenitor cells in patients with Kawasaki disease[J]. Eur J Pediatr, 2010, 169(3): 289-296.

[3] Yahata T, Suzuki C, Yoshioka A, et al. Platelet activation dynamics evaluated using platelet-derived microparticles in Kawasaki disease[J]. Circ J, 2014, 78(1): 188-193.

[4] Ritei Uehara, Ermias D. Belay. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States [J]. J Epidemiol, 2012, 22(2): 79-85.

[5] JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2013)[J]. Circ J, 2014, 78(10): 2521-2562.

[6] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华医学会儿科学分会免疫学组. 川崎病冠状动脉病变的临床处理建议[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(10): 746-749.

[7] Krasemann T. Aspirin dose for treatment of Kawasaki disease[J]. Arch Dis Child, 2015, 100(3): 300.

[8] Baumer JH, Love SJ, Gupta A, et al. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006 Oct 18, (4): CD004175.

[9] Hsieh KS, Weng KP, Lin CC, et al. Treatment of acute Kawasaki disease; aspirin's role in the febrile stage revisited [J]. Pediatrics, 2004, 114(6): e689-693.

[10] Rahbarimanes A, Taghavi-Goodarzi M, Mohammadinejad P, et al. Comparison of high-dose versus low-dose aspirin in the management of Kawasaki disease [J]. Indian J Pediatr, 2014, 81(12): 1403.

[11] Gentilomo C, Huang YS, Raffini L. Significant increase in clopidogrel use across U. S. children's hospitals [J]. Pediatr Cardiol, 2011, 32(2): 167-175.

[12] Suda K. Thromboprophylaxis in patients with coronary aneurysms caused by Kawasaki disease [J]. Nihon Rinsho, 2014, 72(9): 1659-1663.

[13] Nguyen N, Anley P, Yu MY, et al. Genetic and clinical determinants influencing warfarin dosing in children with heart disease [J]. Pediatr Cardiol, 2013, 34(4): 984-990.

[14] Inamo Y, Saito K, Hasegawa M, et al. Effect of dalteparin, a low-molecular-weight heparin, as adjunctive therapy in patients with Kawasaki disease; a retrospective study [J]. BMC Pediatr, 2014, 14(27): 1-7.

[15] Tsuda E, Hirata T, Matsuo O, et al. The 30-year outcome for patients after myocardial infarction due to coronary artery lesions caused by Kawasaki disease [J]. Pediatr Cardiol, 2011, 32(2): 176-182.

[16] 刘芳. 川崎病冠状动脉病变的心导管检查及冠状动脉造影 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(13): 968-970.

[17] Akagi T. Catheter interventions for Kawasaki disease; current concepts and future directions [J]. Korean Circ J, 2011, 41(2): 53-57.

[18] 汤佳旋, 刘学波. 旋磨术的临床应用现状 [J]. 国际心血管病杂志, 2015, 42(2): 82-84.

[19] Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology, Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease; report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version) [J]. Pediatr Int, 2014, 56(2): 135-158.

(收稿: 2015-06-23 修回: 2015-08-26)

(本文编辑: 丁媛媛)