

# Kounis综合征的临床特征及发病机制的再认识

王方方<sup>1</sup> 曹源<sup>2</sup> 王学文<sup>2</sup> 李飞雪<sup>2</sup> 张子钊<sup>2</sup> 徐延敏<sup>2\*</sup>

1. 天津市泰达医院急诊科 天津 120000

2. 天津人天津医科大学第二医院CCU科 天津 300211

**摘要:** Kounis综合征是一种由于接触药物, 食物, 环境因素等诱因引起的具有一组特征性临床表现的过敏性急性冠脉综合征, 临床分为血管痉挛性急性冠脉综合征, 过敏性血栓性心肌梗死和支架内血栓形成。机制为过敏反应导致肥大细胞和其他炎症细胞释放大量组织胺, 中性蛋白酶, 花生四烯酸产物, 血小板活化因子 (PAF) 以及多种细胞因子和趋化因子。该疾病的总体预后较好, 严重的并发症罕见, 是临床诊断不足和极易漏诊的一种疾病。

**关键词:** Kounis综合征; 流行病学; 临床表现; 鉴别诊断; 治疗; 预后

Kounis综合征是一种由于接触药物, 食物, 环境因素等诱因引起的过敏性急性冠状动脉疾病。最早由Kounis和Zavras于1991年提出<sup>[1]</sup>, 是具有一组特征性临床表现的过敏性急性冠脉综合征, 临床分为血管痉挛性急性冠脉综合征, 过敏性血栓性心肌梗死和支架内血栓形成。该病可发生在任何年龄, 性别和种族。该疾病在临床上并非少见病, 极易误诊和漏诊<sup>[2]</sup>, 在感染科, 肿瘤科, 急症科, 心内科, 呼吸科, 皮肤科和放射科均有个案报道, 很可能是临床诊断不足和漏诊的一种疾病。为了更好地识别和适当管理这些患者, 本文对其临床特征和发病机制综述如下。

## 1 Kounis 综合征的流行病学特征

Kounis综合征多数为个案报道和小样本的临床研

**作者简介:** 王方方 1980出生, 女性 满族 天津人 天津市泰达医院急诊科 主治医师 医学硕士 研究方向为心血管重症方面。120000

**\*通讯作者:** 徐延敏 1966年出生 男性 汉族 天津人 天津医科大学第二医院CCU科 教授 主任医师 医学博士 研究方向为冠心病的介入治疗 起搏与电生理的基础与临床研究 邮编 300211 [xuyanminphdmd@sina.com](mailto:xuyanminphdmd@sina.com)

曹源 1990年出生 女性 汉族 河南人 天津人 天津医科大学第二医院CCU科 住院医师 硕士研究生 300211

王学文 1982年出生 男性 汉族 山东人 天津人 天津医科大学第二医院CCU科 副主任医师 医学博士 300211

李飞雪 1972年出生 女性 汉族 天津人 天津人 天津医科大学第二医院CCU科 副教授 医学博士 300211

张子钊 1998年出生 男性 汉族 河北人 天津人 天津医科大学第二医院CCU科 住院医师 医学硕士 300211

**基金项目:** 北京合众关爱心脏健康基金会项目 (2018019)

究<sup>[3,4,5]</sup>, 缺乏大样本研究和流行病学调查, 该病可发生在任何年龄, 以40-70岁为最容易发病, 女性更易多发, 任何种族均有发病报道。美国统计显示具有心血管特征的过敏反应的发生率为8/10万人, 手术室中发生率更为常见<sup>[6,7]</sup>, 主要与使用肌肉松弛剂和乳胶有关。一项对3-14岁儿童的队列调查中伴有心血管症状包括低血压, 心动过速和心脏骤停的过敏反应的发生率达到惊人20.5%<sup>[8]</sup>。其危险因素包括既往有过敏史, 高血压, 吸烟, 糖尿病和高脂血症史, 首次接触触发因素致病的患者也屡见报道。目前人们已经发现多种触发KS的原因, 其中使用抗生素最为常见, 占27.4%, 其次是翅目类昆虫叮咬, 占23.4%<sup>[9]</sup>, 但是新的诱发Kounis综合征的致病原因越来越多。最近报道中药鹿瓜双肽可诱发Kounis综合征<sup>[10]</sup>。单纯异吸虫<sup>[11]</sup>是一种常见的鱼类寄生虫, 可使人类过敏, 并诱发异吸虫病和Kounis综合征。组胺鱼中毒<sup>[12]</sup>是鱼肉中的组胺酸被含有组氨酸脱羧酶的革兰氏阴性菌感染时, 将组胺酸转化为组胺, 诱发Kounis综合征。目前在我国因为冠状动脉狭窄植入金属支架的患者逐年增加, 冠脉支架的金属平台多含有镍, 铬, 钛, 锰, 钼等材料, 金属平台被浸渍抗增殖药物的聚合物涂层覆盖, 这些成分组成一种抗原复合物, 这种抗原的持续存在会对动脉内膜产生长期的, 反复的, 持续的慢性炎症刺激, 当患者因某种原因意外在人体其他部位产生过敏反应时, 容易发生支架内血栓形成, 最终导致过敏性休克及Kounis综合征<sup>[13, 14]</sup>。有报道在常规尿路造影时静脉注射非阴离子造影剂碘丙胺, 非甾体类抗炎药阿西咪唑, 甚至预防支架内血栓形成的抗血小板药物氯吡格雷过敏致支架内血栓形成<sup>[15]</sup>。有报道冠脉造影使用三代非离子型造影剂而致心肌梗死和恶性心律失常的病例。疫苗能够控制和预防传染病的传播, 降低感染率和死亡率, 是公共卫生事件中

最有效的药物，但在疫苗接种期间也会发生过敏反应，虽然大多数反应不频繁也不严重，但极少数是潜在的危及生命的过敏反应。在目前的临床实践中，Kounis综合征不仅出现在Covid-19病例中，而且也出现在接种疫苗预防Covid-19疾病的病例中<sup>[16]</sup>，值得我们深入关注。

## 2 Kounis 综合征的临床表现及分型

Kounis综合征的临床特征是同时出现过敏反应，类过敏反应的表现和急性心肌缺血的表现。I型过敏反应发生于数分钟至数小时内，IV型过敏反应则发生于24~48小时，72~96小时达到峰值。急性过敏反应的表现常见有荨麻疹，风团，周身不适，感觉异常，血管神经性水肿，呕吐，腹泻，腹痛，气促喘息，大汗淋漓，低血压，休克等。急性心肌缺血的表现常见的有胸闷，胸痛，心悸，烦躁不安，呼吸困难，晕厥，心房颤动，恶性室性心律失常，双肺哮鸣音，干湿啰音，低血压，甚至休克，心跳骤停。多部位动脉或静脉血栓形成，多腔隙积液可能与过敏反应相关血栓综合征和HIT样血栓形成有关，HIT是Kounis综合征的一种新表现<sup>[17, 18]</sup>。辅助检查显示心电图ST段弓背型抬高，以II III aVF多见，类似于急性下壁心梗，也可表现广泛导联ST段水平或下斜型压低，T波倒置或低平，QRS时程增宽和Q-T间期延长，窦性心动过速，间或窦性心动过缓，房室交接区心律，各种传导阻滞，心房纤颤，室性心律失常，甚至室颤。超声心动图提示左室节段性室壁运动异常，以下壁隔面多见，若无并发症者，常在几天甚至几周内恢复正常。同位素<sup>99m</sup>Tc心肌显像（SPECT）也提示心肌节段性充盈缺损<sup>[19]</sup>。实验室检查提示血常规白细胞总数增加，嗜酸性粒细胞增多，嗜酸性粒细胞/中性粒细胞比值增加，C反应蛋白，降钙素原，免疫球蛋白E（IgE），补体C3，血清心肌酶，肿瘤坏死因子，干扰素（LNF），白介素-6（IL-6）等增高20。有时尚可检测到血清组织胺，糜蛋白酶，类胰蛋白酶，花生四烯酸代谢产物（白三烯，前列腺素类）增高<sup>[20]</sup>。

Kounis综合征根据冠脉造影结果分为3种类型：I型为冠脉造影正常者，为最为常见的类型，占72.6%，无冠心病危险因素，但可见冠脉痉挛或乙酰胆碱，麦角新碱诱发的痉挛，为炎症介质诱发微血管内皮功能障碍或微血管病变引起。

II型为合并冠状动脉粥样硬化型，占22.3%，为炎症介质释放诱发冠脉痉挛，斑块侵蚀，糜烂，破溃，常伴有血栓形成。III型为冠状动脉内支架血栓形成型，该型最少见，约占5.1%，常见支架节段内血栓形成，血栓病理切片可见大量炎症细胞，嗜酸性粒细胞，肥大细胞浸

润，特别是苏木精染色和吉姆沙染色后。

## 3 Kounis 综合征发生的病理生理机制

过敏反应导致大量炎症介质释放，比如：组织胺，中性蛋白酶，花生四烯酸产物，血小板活化因子（PAF）以及多种细胞因子和趋化因子。这些物质通过肥大细胞上FceR1交联，肥大细胞激活和IgE抗原脱颗粒，进一步激活补体系统<sup>[21]</sup>。另外NRGPRX2激活，刺激T细胞，单核/巨噬细胞释放细胞因子<sup>[22]</sup>。研究还显示，当同时暴露于几种过敏原时，具有产生大量抗体的特异性个体可能较单个抗原的个体有更多的症状。此外，具有不同特异性的IgE抗体可能具有叠加效应，即小的，甚至阈值以下的IgE数量可以诱发炎症细胞释放其介质，诱导过敏反应。这些因子引起全身血管包括冠状动脉收缩，此外还导致心输出量下降，左室舒张末压增高，导致严重急性呼吸道阻力增加，伴肺间质水肿，最终导致多个内脏，大脑和心肌血流灌注减少。

肥大细胞和其它炎症细胞可以释放类似于细胞风暴分子的过敏反应相关介质<sup>[23]</sup>，这些介质包括组胺，肥大细胞胰蛋白酶，糜酶，组织蛋白酶-D，新合成的细胞因子，趋化因子，如肿瘤坏死因子 $\alpha$ -(TNF- $\alpha$ )，IL-1,IL-4,IL-5,IL-6,IL-8,IL-9,IL-13,C-1a，补体分解产物，接触系统激活产物，脂质衍生物介质C，血小板活化因子，前列腺素D2，白三烯LTC4,半胱氨酸白三烯LTC4,LTD4,LTE4，以及来自嗜酸性粒细胞激活的各种促炎产物<sup>[24, 25]</sup>。肥大细胞和其它炎症细胞可以经多向信号传导而相互激活，参与炎症的恶性循环。比如，肥大细胞可以诱导巨噬细胞激活，增强T细胞激活，而肥大细胞可能被诱导的巨噬细胞蛋白1 $\alpha$ 激活。此外，CD169-巨噬细胞可诱导CD8t细胞激活，进而导致肥大细胞活化和增殖，调节巨噬细胞活性<sup>[26]</sup>。

单核细胞趋化蛋白3是一种最有效的嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞激活的趋化因子。单核细胞启动自身免疫反应并刺激T细胞，从而产生巨噬细胞激活。淋巴细胞，单核细胞，巨噬细胞和肥大细胞之间的相互作用通过释放TNF，IL-1,IL-6,IL-8,巨噬细胞迁移抑制因子，CCL2（单核细胞趋化蛋白-1），高迁移基因-1，基质金属蛋白酶，增加血管通透性，后者可通过激活其酶原形成间质胶原酸，明胶酶，间质胶溶蛋白，促进斑块的破裂。此外，血小板还通过血栓素，组胺和血小板活化因子激活其相应的受体参与这一级联反应。血小板还表达高亲和力IgE和低亲和力为IgE(FceR II/CD32)受体，这些受体构成了许多抗原的潜在靶点。

过去认为过敏反应导致心肌损伤和心室功能不全是

由于全身血管舒张,血管通透性增加,静脉血回流减少,血浆漏出容量减少导致冠脉灌注不足,而导致心排出量下降。研究显示<sup>[27]</sup>在过敏性休克期间,由于血管内液体转移到血管外间隙,循环血容量可在10min内减少35%,但是这种液体容积的有效变化被代偿性血管升压机制造所抵消,比如肾上腺素和去甲肾上腺素的释放,以及肾素-血管紧张素系统的激活<sup>[28]</sup>。随后内源性儿茶酚胺的增加会产生不良的结局,一部分患者发生严重周围血管收缩,血管阻力增加,而对心肌产生不良影响,比如缺血性心力衰竭和缺血性心电图变化。此外,这部分患者的血小板对内源性血清肾上腺素水平敏感性增加,血小板被激活,聚集,释放,诱发血栓的形成。另一部分患者则全身血管阻力降低,心排血量降低,血压降低,这也解释了过敏反应部分患者对肾上腺素反应不佳。采用卵清蛋白致过敏性休克豚鼠研究显示<sup>[29]</sup>,左室舒张末压升高,心输出量下降90%,说明过敏性心肌损伤不是由于外周血管扩张引起,脑血流减少也不仅仅是严重动脉低血压,而更多是炎症介质对脑血管的直接作用<sup>[30]</sup>。此外,对气道-肺力学研究显示早期呼吸阻力增加,随后呼吸阻力减少,这与最初的急性支气管收缩而随后肺毛细血管渗漏到肺泡中相一致。最近一项过敏性休克大鼠实验研究<sup>[31]</sup>显示门静脉阻力显著增加,肺动脉和内脏血管阻力最初短暂下降,早期内脏血管阻力没有显著增加,这与我们过去认为的过敏性休克是血管阻力减弱导致血管舒张的液体外渗的结果相反。门静脉阻力增加是由于过敏反应释放的介质导致离体灌注大鼠肝脏门静脉收缩。另外一项卵清蛋白致敏大鼠观察心脏左室压力,冠脉压力和血流量的实验中,在不改变前负荷的情况下,冠状动脉血管收缩诱发心脏缺血而导致心室功能障碍,结果还显示给药后早期心电图出现急性心肌缺血,心排血量降低90%,左室舒张末压升高,泵功能下降,动脉血压升高,4min后,血压开始稳步下降。该结论显示血管通透性增加和静脉回流减少而导致血容量不足,不是心排血量下降的主要原因,而是左室舒张末压的快速升高<sup>[32]</sup>。另一项兔抗白蛋白血清致敏豚鼠研究显示<sup>[33]</sup>,心率和左室舒张末压显著升高,冠脉血流,主动脉血流,左室dp/dtmax显著下降。当给予特异性血小板活化因子(PAF)激动剂时,心率,左室舒张末压升高,冠脉血流减少,左室dp/dtmax呈剂量依赖性下降。PAF是过敏反应中肥大细胞脱颗粒产生的介质,其拮抗剂可抑制上述变化性的发生。因此,过敏性心肌损伤是由于最初原发性的心肌内释放引起的心脏反应和随后继发于全身介质释放的心血管反应。戴维森研究<sup>[34]</sup>显示脑血流发生严重

的伤害不能仅用动脉性低血压来解释,肥大细胞介质如组胺,糜酶和白三烯引起脑血管痉挛,PAF减少脑血流,最终导致缺血后低灌注,说明脑缺血后和脑损伤是由于过敏性介质对脑动脉系统的直接作用,而不仅仅是低血压。

Covid-19疫苗接种引起的过敏反应备受人们关注,虽然发生率低,但有时可导致严重的并发症<sup>[35]</sup>。该过敏反应针对特定疫苗的免疫球蛋白E(IgE)抗体之间相互作用是通过Fc $\epsilon$ 受体-1激活肥大细胞。I型过敏反应在数分钟到数小时内发生,IV过敏反应在48小时发生,72-96小时达到峰值。非IgE介导的肥大细胞脱颗粒通过激活补体系统和激活MAX相关的G蛋白偶联受体X而发生<sup>[36]</sup>。该反应通常由被添加到疫苗中提高稳定性和透明性,增加溶解度的惰性物质,而不是活性疫苗本身。聚乙二醇赋形剂,被应用辉瑞生物技术生产的疫苗和美国Moderna covid-19 mRNA疫苗,以稳定含有mRNA的脂质纳米颗粒。英国阿斯利康疫苗和美国强生公司covid-19疫苗,含有赋形剂聚山梨酯80,即Tween80,而不含有聚乙二醇(PEG),这两种物质结构相似,具有临床类似反应性<sup>[37, 38]</sup>。几乎所有的疫苗成分都可以是潜在的过敏反应的触发因子,包括灭活或被杀死的病毒,偶联剂,防腐剂,稳定剂,抗菌剂等。在美国,2020年12月14日-23日对使用1893360剂辉瑞BioNTech-19疫苗不良事件发生率为4393(0.2%)例,其中125例确定为严重过敏反应,其中4例(19%)入院治疗,3名入院重症监护室治疗,17例(81%)在急诊科接受治疗,没有导致死亡病例。21例过敏反应中,17例(81%)对药物,药品,食品和昆虫有过敏反应等<sup>[39, 40]</sup>。研究显示<sup>[41]</sup>Covid-19疫苗诱导血栓形成事件,可能与免疫性血小板减少和无血栓形成出血。特别多见于60岁以下女性,类似于自身免疫性肝素诱导的血小板减少和血栓形成(HITT),特别是严重的脑动脉和静脉血栓形成(CVST)<sup>[42]</sup>,这些患者均被检测到血小板因子4(PF4)的高水平抗体。血小板被激活后,血小板分泌促血栓形成,粘附和趋化介质,从而产生,放大和维持血栓形成过程。由于广泛的血栓形成,血小板消耗导致血小板减少症,进而产生出血。PF4-肝素-IgE抗体复合物可以与单核细胞上的Fc $\gamma$ RII受体结合,诱导内皮损伤,导致组织因子的释放,凝血酶的产生和扩散。凝血酶的产生和CVST和血栓形成中起主要作用,构成Kounis过敏反应相关血栓综合征和HIT样血栓形成,HIT是Kounis综合征的一种新表现<sup>[43]</sup>。

#### 4 Kounis 综合征诊断

该病虽然少见但并非罕见病,其发生率较单纯由冠状动脉粥样硬化引起的急性冠脉综合征为低,但常以急

性冠脉综合征为主要表现就诊于胸痛中心而收入院，常常诊断不足和漏诊。建议在同时出现以下情况时应拟诊为Kounis综合征<sup>[44]</sup>。

① 具有Kounis综合征相关的病因和诱因，包括患者因素，环境因素和药物因素。

② 同时出现急性过敏反应和急性心肌缺血的症状，体征和辅助检查（包括冠脉造影，冠脉CTA，心肌核素，心肌核磁），相应的实验室检查。但是组胺的半衰期较短，仅为8min，因此阴性水平并不排除KS的诊断。IgG水平诊断KS尚不清楚，IgE抗体缺乏并不排除诊断。

③ 排除单纯由冠状动脉粥样硬化的急性冠脉综合征和其他病因引起的急性冠脉综合征，如易栓症，SLE,红细胞增多症，先天性异常纤维蛋白原血症等引起冠脉血栓形成或栓塞。

### 5 Kounis 综合征的鉴别诊断

主要鉴别诊断是Takotsubo综合征或应激性心肌病，这两种病的临床表现，辅助检查，临床转归，发病机制相类似，甚至报道这两种病可以共存<sup>[45]</sup>。其次是过敏性或嗜酸性粒细胞性心肌炎，两者鉴别有一定难度，心肌活检显示心肌组织存在嗜酸性粒细胞，不典型淋巴细胞浸润，而Kounis综合征心肌活检正常。再次是支架内血栓形成与3型Kounis综合征<sup>[46]</sup>，支架内血栓形成原因错综复杂，机制复杂，受患者因素，病变因素，手术操作因素，支架材料，服用药物因素影响，两者鉴别困难，如果患者伴有外周血嗜酸性粒细胞增高或IgE抗体升高，特别是血栓标本中嗜酸性粒细胞增高，则应考虑为3型Kounis综合征。最后是MINOCA疾病，该疾病是多种病因引起一系列以心肌损伤为主要表现的非冠脉阻塞性疾病，详细的病史采集及实验室检查有助于鉴别。

### 6 Kounis 综合征的治疗

目前尚缺乏治疗Kounis综合征的指南和专家共识。因为它需要同时治疗急性缺血和急性过敏反应，因此Kounis综合征要遵循ACS治疗指南和急性过敏反应的治疗指南，同时治疗中要避免相互干扰和影响，从而导致过敏反应和急性缺血的加重，诱发更严重的并发症和恶性结果<sup>[47]</sup>。

I型Kounis综合征的治疗得益于过敏反应的治疗，因此去除过敏原，积极补液，维持血流动力学稳定，吸氧，抗过敏药物，密切观察生命体征。H1和H2抗组胺药，比如苯海拉明，雷尼替丁（1mg/kg）可以缓解痉挛，荨麻疹和血管性水肿，可作为支持性治疗。肾上腺皮质激素如氢化可的松1-2mg/kg/天，可以抑制血管的高反应性，减轻炎症反应，尤其适用于重症I型和II型患者<sup>[48]</sup>。肾上腺素为严重过敏反应治疗的一线用药，Kounis

综合征时要谨慎使用，因为它可以增加心肌耗氧，诱发缺血，冠脉痉挛，心律失常，尤其是静脉弹丸式注射，要权衡利弊，适用于上述治疗无效伴低血压，心率缓慢者。血管扩张剂如硝酸酯类，钙通道拮抗剂可缓解超敏反应引起的冠脉血管痉挛，推荐用于血压尚可无禁忌症者。II型患者取决于最初的临床表现，建议治疗遵守常规的ACS治疗，包括抗血小板，抗凝，改善心肌重构，减少并发症的发生，应重视血运重建，血栓抽吸和抗栓治疗。肾上腺素受体激动剂有诱发冠脉痉挛，建议慎重使用。III型患者应遵循最新的ACS治疗指南，对于血栓负荷较重的患者进行血栓抽吸，减轻局部炎症反应，改善慢血流和无复流的发生，同时抽吸物质的组织学检查对诊断和后期治疗具有独特的重要性<sup>[49, 50]</sup>。

### 7 Kounis 综合征预后

影响Kounis综合征的预后包括临床类型，是否存在并发症，过敏原的情况等众多因素。相对来说I型预后最好，经适当治疗，大多数患者完全恢复。III型预后较差，存在心肌梗死并发症患者预后差。对过敏原接触时间越长，越多，越密切越容易发病，越不容易祛除者预后差。Kounis综合征的总体预后较好，可能与I型患者占比的比例最多有关，严重的并发症罕见，研究显示心源性休克的发生率为2.3%，心肌骤停6.3%，死亡率2.9%<sup>[51]</sup>。

### 8 结束语

KS是一种诊断严重不足的疾病，漏诊，误诊率高。目前对KS的认识仅来源于个案报道和回顾性分析，缺乏大样本前瞻性对照研究。对该疾病的全面详细了解有助于更好的识别和恰当的管理这些患者。目前缺乏统一的诊断和治疗指南和共识，有必要将KS作为一个独立的章节写入ACS管理指南中。

### 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]Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management[J]. Clin Chem Lab Med, 2016, 54(10):1545-1559.
- [3]Gazquez V ,Dalmau G ,Gaig p ,et al. kounis syndrome: report of 5 cases. J Investing Allergal Clin Immunol.2010,20(2):162-165.
- [4]Lameires C , Real AC ,Orfao A ,et al. Metamizole induced type I kounis syndrome. Easopean Journal of case report in internal medicine,2021;8:2249-2252.

- [5]Clemen B ,Nwosu I ,chukwuka N ,et al. Recognizing kounis syndrome :A report of type 2 kounis syndrome and a brief review of management .Cureus, 2021,1 3(11):19712-19717.
- [6]Helbling A, Hurni J, Plueller UR ,et al. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: A study over 3 year period comprising 940000 inhabitants of Swiss Canton Bern. Clin. Exp.Allergy. 2004,34:285-90.
- [7]Yocum MW , Butterfield JH ,klein JS ,et al. Epidemiology of anaphylaxis in olmsted country:A population-based study. J Allergy Clin Immunot,1999,104:452-456.
- [8]Serbes M, Can D, Atlihan F, et al.Common features of anaphylaxis in children. Allergol Immuno Pathoe,2007,41:255-260.
- [9]KounisN G, Mazarakis A, Tsigkas G, et al. Kounis syndrome: a new twist on an old disease. Future Cardiol,2011,7 ( 6 ) : 805-824.
- [10]王心慧, 王明媚, 卫晋菲等. 鹿瓜多肽致kounis综合征一例. 天津医药, 2018,46 ( 9 ) : 999-1001
- [11]Escudero BJ ,Rodriguez RM ,Gonzalezing, et, al . A new etiological,agent of kounis syndrome. Int J Cardiol 2013,167:187-189.
- [12]Coppola G ,Caccamo G ,Bacarella D ,et al. Vasospastic angina and scombroid syndrome:a case report .Acta Clin Belg.2012,67:222-225.
- [13]Greifmpohl T ,Oversohl N ,et al. Acute stent thrombosis in a sirolimus eluting stent after wasp sting causing acute myocardial infarction:A case report.Case J ,2009,2:7800
- [14]Akyel A, Murat SN ,Cay S ,et al.late drugs eluting thrombosis due to acemetacine:Type III kounis syndrome:kouins syndrome due to acemetacine. Int J Cardiol,2002:155:461-462.
- [15]Kovrabay Cl, Can MM, Janboga IH, et al.Recurrent acute stent thrombosis due to allergic reaction secondary to clopidogrel therapy. Am J Ther,2011,18:119-122.
- [16]Kounis NG, Koniari I ,Gregorio C ,et al. Allergic reactions to current available COVID-19 vaccinations:Vaccines.2021,9:221-240.
- [17]Cine DB, Bussel . SARS-COV-2 Vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia.N Engl J Med.2021,384:2254-2256.
- [18]Kounis NG ,Koniari T,Gregorio C ,et al.COVID-19 Disease, Women's predominant and non-heparin vaccine induced thrombotic thrombocytopenia and kounis syndrome:a passepartout cytokine storm interplay. Biomedicines.2021,9:959-986.
- [19]Kounis NG, Mazarakis A, Bardousis C,et al.The heart and coronary ateries as primary target in severe allergic reaction:cardiac troponins and kounis hypersensitivity associated acute coronary syndrome, Int J Cardiol, 2015,195:83-84.
- [20]Goto K ,Kasamas S, Sato M ,et al.Myocardial scitigraphit evidence of kounis syndrome:what is the aetiology of acute coronary syndrome?Eur Heart J,2016,37(14):1157.
- [21]Abdelghary M, Subedi R, Shah S, et al. kounis syndrome: A review article on epidemiology ,diagnostic findings,management and complications of allergic acute coronary syndrome.Int J Cadiol.2017,232:1-4.
- [22]Kounis NG ,Giannopols S ,Soufras GD ,et al. Foods Drugs,and environmental factors:novel kounis syndrome offenders.Internal Medicine.2015,54(13):1577-1582.
- [23]Kounis NG,Soufras GD ,Hahalis G.Anaphylactic shock:kounis hypersensibivity associated syndrome seems to be the primary cause .North American J of Medical sciences 2013,11:631-634.
- [24]StoneSF, Cotterell C, Isbister GK, et al. Emergency department anaphylaxiu investigators.Elevated serum cytokines during human anaphylaxis:identification of potential mediators of acute allergic reactions:J Allergy Clin Immunol .2009,124:786-792.
- [25]Ogawa Y ,Grewt JA .Mediators of anaphylaxis . Immunol Allergy Clin. 2007,27:249-260.
- [26]Salari H ,Chan-yeung M .Mast cell mediators stimulate synthesis of aracchidonic acid meta bolites in macrophages. J Immund,1989,142:2821-2827.
- [27]Fisher MM .Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic casdiovascular collapse. Anaesth Intensive Care.1986,14:17-21.
- [28]Schummer W, Schummer C, Wipperman J, et al. Anaphylactic shock:Is vasopressin the drug of choice?Anesth esiology.2004,101:101501027.
- [29]Felix SB, Baumann G, Bercler WE.Systemic anaphylaxis separation of cardiac reactions from respiratory

and peripheral vascular events. *Res Med.* 1990, 190:239-252.

[30] Davidson J, Zheng F, Tajima K, et al. Anaphylactic shock decreases cerebral blood flow more than what would be expected from severe arterial hypotension. *Shock.* 2012, 38:429-435.

[31] Zhang W, Shibamoto T, Tanida M, et al. Rat hepatic and splanchnic vascular responses to anaphylactic shock, compared with hemorrhagic or vasodilator-induced shock. *In Vivo.* 2013, 27:485-93.

[32] Kuda Y, Kurata Y, Wang M, et al. Major contribution of vasospasm induce coronary blood flow reduction to anaphylactic ventricular dysfunction assessed in isolated blood. Perfused rat heart. *Cardiol.* 2013. 115-121.

[33] Tosaki A, Koltai M, Braquet P. Involvement of platelet activating factor in anaphylaxis of passively sensitized, isolated guinea pig heart. *Cardiovasc Res.* 1989, 23:715-722.

[34] Davidson J, Zhenf F, Tajima K, et al. Anaphylactic shock decreases cerebral blood flow more than would be expected from severe arterial hypotension. *Shock.* 2012;38:429-435.

[35] Fritsche PJ, Helbling A, Weber BK, et al. Vaccine hypersensitivity-update and overview. *Swiss Med.* 2010, 140:238-246.

[36] Khan S. Mast cell tryptase level should be checked in all patients with suspected kounis syndrome. *Eur Heart J.* 2020, 41:3018.

[37] Hawe A, Flipe V, Jiskoot W. Fluorescent molecular rotors as dyes to characterize polysorbate containing IgG formulations. *Pharm Res.* 2010, 17:314-326.

[38] Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, et al. EAACI statement on diagnosis, management and prevention of severe allergic reaction to COVID-19 vaccines. *Allergy.* 2021, 2:1315-1323.

[39] Dooling K, Marin H, Wallace M, et al. The advisory committee on immunization practices update interim recommendation for allocation of COVID-19 vaccine. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2021. 69:1657-1660.

[40] Kleine J, Klimek L, Hamelmann E, et al. Severe

allergic reaction to the COVID-19 vaccine- statement and practical consequences. *Allergol Sel.* 2021, 5:26-28.

[41] Dai J, Madeeva D, Hayes V, et al. Dynamic intercellular redistribution of HIT antigen modulates heparin induced thrombocytopenia. *Blood.* 2018, 132:727-773.

[42] Mehta PR, Apapmangion S, Bengler M, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination- a report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021, 95:514-517.

[43] Kounis NG, Soufras GD, Lianos D, et al. Heparin induced thrombocytopenia, allergy to heparins, heart failure, thrombi and kounis syndrome. *Int J Cardiol.* 2016, 214:505-509.

[44] Kounis NG, Koniari I, Soufras GD, et al. Kounis syndrome: A review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome: mastocytosis and post-mortem diagnosis. *Int J Cardiol.* 2017, 1:242-248.

[45] Abdelghany M, Shah S, Subedi R, et al. New classification of kounis syndrome. *Int J Cardiol.* 2017, 15:247-264.

[46] Raschi E, Fertoni AL, Antonazzo IC, et al. Drug induced kounis syndrome: a matter of pharmaceutical vigilance. *Int J Cardiol.* 2019, 274:381-394.

[47] Takagi S, Goto Y, Hirose E, et al. Successful treatment of refractory vasospastic angina with corticosteroids: coronary arterial hyperactivity caused by local inflammation. *Circulation.* 2004, 68:17-22.

[48] Fassio F, Losappio L, Amerigo D, et al. Kounis syndrome: a concise review with focus on management. *Eur J Intern Med.* 2016, 30:7-10.

[49] Sor J, Guideline development group. Emergency treatment of anaphylaxis in adults: concise guidance. *Clin Med.* 2009, 9:181-185.

[50] Cevik C, Nugent K, Shome GP, et al. Treatment of kounis syndrome. *Int J Cardiol.* 2010, 143:223-226.

[51] Ioannidis TL, Mazarakis A, Notaras SP, et al. Hymenoptera sting-induced kounis syndrome: effects of aspirin and beta-blocker administration. *Int J Cardiol.* 2007; 121:105-108.