

· 指南解读 ·

风湿热预防及急性链球菌咽炎诊治的专家共识*

宗文纳 杨晓慧 综述 卢新政 审校

(南京医科大学第一附属医院心内科, 江苏 南京 210029)

2009 年 1 月, 美国心脏病协会 (AHA) 与风湿热、心内膜炎及川崎病委员会发表了对风湿热预防及急性链球菌咽炎诊疗的专家共识。该共识在 1995 年版基础上作了更新, 主要内容包括: A 组 β -溶血性链球菌 (GAS) 咽炎的诊疗新方法、风湿热二级预防新建议及证据等级水平。现对其做简要解读。

1 流行病学

GAS 咽炎是引起风湿热的主要病因, 3% 急性链球菌感染后咽喉疼痛未处理者可继发风湿热, 多数患者及时应用足量抗生素后可降低风湿热发病率。但在感染流行区, 约 1/3 急性风湿热者呈隐性感染, 难以预防。发展中国家的急性风湿热及风湿性心脏病患者约 200 万人, 是 50 岁之前死于心血管疾病的首要病因。发达国家发病率较低, 但仍有少量爆发的报道。因此, 风湿热的预防不容忽视。

2 诊断

2.1 临床表现

GAS 咽炎首次发作多见于 5~15 岁, 冬季和初春好发, 学龄前儿童感染 GAS 者较少。美国 3 岁以下者几乎未见 GAS 感染。成人首次出现风湿热也很少, 但常复发。临床判断急性咽炎是 GAS 或病毒感染的参考标准如下: (1) 支持急性咽炎是由 GAS 引起的证据, 包括好发于 5~15 岁, 冬季初春多见, 近期接触史, 突发咽喉疼痛、吞咽困难、发热 (体温一般在 101~104°F)、头痛、恶心、呕吐、腹痛, 检查提示扁桃体红肿、有渗出液, 软腭瘀点、瘀斑 (环状损害), 悬雍垂肿胀、发红、质硬, 颈前淋巴结肿大、触痛。 (2) 支持急性咽炎是由病毒引起的证据, 如结膜炎、卡他性鼻炎、声嘶、咳嗽、腹泻、特异性皮疹、特异性黏膜疹。因上述表现及其他上呼吸道感染性疾病中也可出现, 不具有诊断特异性。

2.2 实验室检查

仅凭病史、临床表现很难区分 GAS 咽炎与其他病原体引起的咽炎, 须采用微生物学检查如咽培养、快速抗原测定实验 (RADT) 诊断链球菌咽炎 (I 类, B 级)。可根据上述参考诊断标准, 决定是否行微生物学检查 (I 类, B 级)。如临床表现支持 GAS 咽炎, 可行咽培

养或 RADT 以进一步确诊。如倾向于病毒感染, 则不必行咽培养或 RADT (II b 类, B 级)。成人急性 GAS 咽炎的发病率明显低于儿童, 即使未确诊及未治疗的成人 GAS 咽炎患者, 继发急性风湿热的风险也极低。因此一些研究认为, 诊断成人 (儿童除外) GAS 咽炎可仅凭临床表现而无需微生物学检查, 但这可能导致许多成人非链球菌咽炎患者不合理应用抗生素, 目前尚不推荐 (III 类, B 级)。

2.2.1 咽培养: 咽培养是确诊 GAS 咽炎的传统方法。未处理的 GAS 咽炎患者行咽培养结果几乎均为阳性, 但慢性 GAS 携带者也可呈阳性, 咽定量培养亦不能区分。多数咽痛而咽培养阴性者, 可不必用大量抗生素。

2.2.2 抗原测定: 临床抗原测定的特异性很高, 故 RADT 阳性的急性咽炎患者均应给予治疗 (I 类, B 级)。RADT 阴性者, 也不能排除 GAS 感染, 需进一步行咽拭子培养 (I 类, B 级)。血琼脂平皿培养或 RADT 虽不能准确区分真正 GAS 咽炎患者与并发症毒性咽炎的 GAS 携带 (咽培养阳性但无 GAS 免疫反应表现) 者, 但可避免对大部分咽培养或 RADT 阴性的咽喉疼痛者滥用抗生素。在成人急性咽炎中, GAS 感染率及急性风湿热风险性极低, 因此可仅凭 RADT 结果诊断 GAS 咽炎, 且可作为替代咽拭子的一种诊断方法 (II a 类, C 级)。

2.2.3 链球菌抗体测定: 抗链球菌抗体滴度升高提示近期曾患 GAS 感染。抗链球菌溶血素 O (抗“O”) 及抗脱氧核糖核酸酶 B (抗“B”) 是最常用的检查指标, 对拟诊非化脓性 GAS 感染并发症者 (如急性风湿热或急性肾小球肾炎) 有诊断价值。一般先行抗“O”测定, 如抗“O”滴度不高, 可再检测抗“B”。抗“O”滴度约在感染 1 周后开始升高, 3~6 周达高峰。抗“B”滴度通常 1~2 周内升高, 6~8 周达高峰。GAS 感染后, 即使无并发症, 抗体滴度升高也可能持续数月。

3 治疗

急性风湿热的一级预防取决于早期诊断及足量抗生素治疗 GAS 咽炎。推荐应用的抗生素包括肌注苄星青霉素 G 及口服青霉素 V, 青霉素过敏者除外 (I 类, B 级)。目前认为, 有效预防急性风湿热的方法是

* 通讯作者: 卢新政 E-mail: xzlu@sohu.com

肌注青霉素。青霉素对急性发病 9 d 后的患者仍有预防作用,因此,24~48 h 内行咽拭子培养后再用抗生素治疗并不增加患风湿热的风险。正规治疗结束后 2~7 d 仍有症状、症状复发或继发风湿热且有复发高危因素的 GAS 咽炎患者,需再行咽拭子培养(I类,C 级)。经合理治疗后仍携带 GAS 的无症状患者,不建议重复使用抗生素(IIb 类,C 级)。一个疗程结束后仍有症状的 GAS 携带者,可采用相同方案再次治疗,也可考虑其他口服制剂或肌注苄星青霉素 G(尤其是不能坚持口服治疗者),但应采用何种治疗方案目前尚有分歧(II类,C 级)。

3.1 口服青霉素

可供选择的口服青霉素有青霉素 V 及阿莫西林,其用法、用量及疗程见表 1,患者应正规治疗 10 d,即使无临床症状仍需坚持服用(I类,A 级)。阿莫西林已被美国食品药品管理局(FDA)批准用于治疗 12 岁以上 GAS 感染者。一天一次给药可提高患者的依从性,且价格低廉、停药方便。

3.2 肌注苄星青霉素 G

不能坚持口服、有风湿热、风湿性心脏病史或家族史、处于风湿热高危环境(如居住条件拥挤或低社会收入人群)的患者,均应考虑肌注苄星青霉素 G(IIa 类,B 级),其用法与用量见表 1。更小的婴幼儿,900 000 U 青霉素 G 与 300 000 U 普鲁卡因青霉素 G 联用是较理想的治疗方案,但对青少年或成人患者的疗效尚待研究。少部分患者可能出现过敏反应(如荨麻疹及血管神经性水肿),成人多于儿童,对此类患者应详细了解其过敏史。血清病学样反应如发热、关节疼痛可能会被误认为急性风湿热,需注意鉴别。

3.3 口服头孢菌素

对青霉素过敏者可口服窄谱头孢菌素 10 d 治疗 GAS 咽炎(I类,B 级)。有报道,与口服 10 d 青霉素相比,口服头孢菌素 10 d 可更有效。另有报道,口服广谱头孢菌素 5 d 与口服青霉素 10 d 的疗效相当。窄谱头孢菌素类制剂如头孢羟氨苄、头孢氨苄的疗效优于广谱的头孢克洛、头孢呋辛、头孢克肟、头孢地尼及头孢泊肟。

3.4 大环内酯类

对青霉素过敏者,口服大环内酯类(红霉素、克拉霉素)或氮杂内酯类(阿奇霉素)是较理想的选择(IIa 类,B 级),用法与用量见表 2。大环内酯类(红霉素、克拉霉素)可引起剂量依赖性 QT 间期延长,氮杂内酯类也可引起类似效应,但程度较轻。大环内酯类主要经细胞色素 P450 3A 途径代谢,应避免与细胞色素 P450 3A 抑制剂如唑类抗真菌剂、HIV 蛋白酶抑制剂

及某些抗抑郁药如选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂联用。

表 1 风湿热一级预防(治疗链球菌咽炎)

药物	剂量	用法	疗程	等级
青霉素制剂:				
青霉素 V(苯氧甲基青霉素)	儿童体重≤27 kg:每次 250 mg 每日 2~3 次;体重>27 kg、青少年及成人:每次 500 mg 每日 2~3 次。	口服	10 d	IB
阿莫西林	50 mg/kg,每日 1 次(最大剂量 1 g)	口服	10 d	IB
苄星青霉素 G	体重≤27 kg 者 600 000 U, >27 kg 者 1 200 000 U	肌注	一次	IB
青霉素过敏者:				
窄谱头孢菌素(头孢氨苄、头孢羟氨苄)	随时调整	口服	10 d	IB
克林霉素	每天 20 mg/kg 分 3 次给药(最大剂量 1.8 g/d)	口服	10 d	IB
阿奇霉素	12 mg/kg,每日 1 次(最大剂量 500 mg)	口服	5 d	IB
克拉霉素	每天 15 mg/kg 分 2 次给药(最大剂量 250 mg,每日 2 次)	口服	10 d	IB

4 预防

有风湿热病史者再次感染 GAS 的风险性较高,故需持续抗菌数年以预防其复发(二级预防),预防期间主要取决于以下因素:曾被感染次数、最近两次感染间隔时间、GAS 感染风险性高低、患者年龄及有无心脏受累。青霉素仍是二级预防的主要药物,对青霉素过敏者可用磺胺嘧啶、大环内酯类或氮杂内酯类替代(见表 2)。

4.1 一般建议

预防 GAS 咽炎复发可有效预防严重风湿性心脏病,有症状的 GAS 感染不一定立即引起风湿热复发,经治疗后亦可能复发。因此,预防风湿热复发(二级预防)需持续抗菌治疗,而非仅限于治疗急性咽炎发作。对有明确风湿热或风湿性心脏病史患者,建议其持续抗菌预防(I类,A 级)。一旦确诊为急性风湿热或急性风湿性心脏病后,应立即开始预防其复发。

根据心脏受累情况,末次感染后预防持续时间如下:(1)风湿热伴心脏炎及心脏病后遗症(持久瓣膜病)者,应持续预防 10 年或直至 40 岁后(取时间较长者)(I类,C 级)。(2)风湿热伴心脏炎但无心脏病后遗症(无瓣膜病)者,应持续预防 10 年或直至 21 岁后(取时间较长者)(I类,C 级)。(3)风湿热无心脏炎者,应持续预防 5 年或直至 21 岁后(取时间较长者)(I类,C 级)。

4.2 预防风湿热再复发

4.2.1 肌注苄星青霉素 G:风湿热高危人群,每 4 周

文 摘

018 中心动脉压而非肱动脉压可有效预测老年人心血管事件罹发风险 [Pini R, Cavallini C, Palmieri V, et al. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(25):2432-2439(英文)]

在发达国家随着人均寿命的不断延长,其罹患心血管(CV)疾病已成为主要的致残致死病因,尤其是在老年人群中。且对伴随高血压,尤其是单纯收缩期高血压老人的日渐增多,其增大的脉压已被公认为可有效地预测其罹发 CV 事件,然而关于血压对罹发 CV 事件风险的预测价值,特别是中心动脉压与肱动脉压在预测老年人罹发 CV 事件风险上何者更优还不清楚,现就此进行分析。

受试对象为 398 例老人,基线年龄均 ≥ 65 岁,其中血压正常者 173 例,舒张期高血压 95 例[无论收缩压如何,只要舒张压 ≥ 90 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)],单纯收缩期高血压 130 例。研究中均接受颈动脉和肱动脉血压检测,包括收缩压、舒张压及脉压等组份,用以分别代表中心动脉压和肱动脉压;同时分别接受基线心电图、超声心电图、颈动脉超声、颈动脉僵硬度测定等检查。人均随访 8 年,观察分析中心动脉压和肱动脉压及其收缩压、舒张压及脉压各组份在预测老年人罹发 CV 事件(包括心脑血管事件)风险大小间差异。

结果显示,随访期内共有 106 例老人不幸死亡,其中 45 例属 CV 死亡;共有 122 例罹发 CV 事件,后者中 80 例属心脏事件,42 例为脑血管事件。比较分析表明,罹发 CV 事件者较素未发生 CV 事件者,年龄更大、男性居多,收缩压、脉压及血肌酐均较高或大,较多伴有 CV 疾病,左房左室较大且重量较重,而颈动脉压亦较大,其僵硬度亦增加。单因素分析发现,无论高龄、男性、血压增高(包括中心动脉压、肱动脉压,尤其是收缩压

注射一次苄星青霉素 G,其血药浓度难以达到最低治疗浓度,建议每 3 周注射 1 次(I 类, A 级)。急性风湿热复发者,需 3 周注射 1 次青霉素 G(I 类, C 级)。有风湿热复发高危因素,尤其是复发致风湿性心脏病恶化者,应使用长效青霉素。

表 2 风湿热二级预防(预防复发)

制剂	用量	用法	证据等级
苄星青霉素 G	体重 ≤ 27 kg 600 000 U, > 27 kg 1 200 000 U, 每 4 周 1 次	肌注	I A
青霉素 V	250 mg, 每日 2 次	口服	I B
磺胺嘧啶	体重 ≤ 27 kg 者 0.5 g, 每日 1 次; > 27 kg 者 1.0 g, 每日 1 次	口服	I B
青霉素及磺胺嘧啶过敏者 大环内酯类或氮杂内酯类	随时调整	口服	I C

4.2.2 口服制剂:口服预防疗效主要取决于患者的治疗依从性。依从性差常致预防失败,应向患者强调其

与脉压)、血肌酐较高、伴有 CV 疾病及左室和颈动脉结构异常等,皆为继发 CV 事件的各独立预测指标(P 皆 < 0.005)。但多变量分析却表明,在校正年龄、性别等混杂影响因素后,唯有颈动脉收缩压和脉压升高或增大(每增加 10 mm Hg 的 HR 分别为 1.19 与 1.23, P 皆 < 0.0001)可有效独立预测继后 CV 事件(非肱动脉收缩压和脉压);同样,亦唯有颈动脉收缩压增高(每增加 10 mm Hg 的 HR 为 1.37, $P < 0.0001$)可有效独立预测继后 CV 死亡风险。

以上结果表明,至少在老年人群中,中心动脉压较肱动脉压能提供更可靠而又有效的关系预后信息。

四川省第五人民医院 袁志敏译

成都市第三人民医院 刘运德校

收稿日期:2008-12-24

019 激素替代治疗对脂蛋白(a)水平的影响及其与继后心血管事件风险间关系 [Danik JS, Rifai N, Buring JE, et al. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(2):124-131(英文)]

曾报道,接受激素替代治疗(HT)将降低血浆脂蛋白(a) [$Lp(a)$] 水平,而由此所致 $Lp(a)$ 水平的降低及其与继发心血管事件风险间关系尚罕有深入报道。现就接受 HT 是否将影响继后 $Lp(a)$ 水平及其与罹发心血管事件风险间关系进行评价。

本研究为妇女健康研究(WHS)后续研究,共纳入 27 736 例健康女性,年龄均 ≥ 45 岁。研究中分为随机双盲接受 HT 的治疗组 12 075 例,和仅服用安慰剂的对照组 15 661 例。均于基线及继后不定期采血检测两组各自血浆 $Lp(a)$ 水平,同时检测诸生化指标,人均随访长达 10 年。最后旨在观察分析与基

重要性。口服预防的疗效比肌注预防差,故前者适用于风湿热复发风险性较低的患者。已进入青春后期或成年后且至少 5 年内未患风湿热者,可由肌注改为口服预防(II b 类, C 级)。

4.3 预防细菌性心内膜炎

AHA 最近更新了感染性心内膜炎的预防建议。其预防指征包括:人工心脏瓣膜者、有心内膜炎史者、心脏移植后发生心瓣膜病者及特殊先天性心脏病者。这些患者均是心内膜炎预后不良的高危因素,需积极预防。目前 AHA 不再建议对风湿性心脏病患者进行心内膜炎的预防。对已用青霉素预防的风湿热患者,因其口腔内 α -溶血性链球菌有可能对青霉素产生耐药性,推荐应用青霉素以外的制剂预防感染性心内膜炎。

收稿日期:2009-05-15