

·综述·

川崎病冠状动脉病变与内皮功能障碍

解玉 综述,王秀英 审校

(中南大学湘雅二医院儿科,湖南 长沙 410011)

[中图分类号] R593.2 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2003)02-0177-03

川崎病(Kawasaki disease, KD)由日本川崎富作医师于1961年首次发现,随后在许多国家都有病例报导。起初认为本病是一种自限性的出疹性热病,随着临床研究的深入,许多研究者认为:KD是一种微生物毒素以超抗原介导机制所引起的免疫性血管炎综合征,幼儿高发。KD的主要危险是其心脏并发症。KD目前已取代风湿热,成为儿童后天性心脏病的主要病因。

近年来通过静脉注射大剂量丙种球蛋白及口服阿司匹林,KD患者急性期冠状动脉损伤的发生率明显下降,但是仍有约13%的患者会发生冠状动脉瘤(coronary artery aneurysm, CAA),并且可能在疾病的恢复期发生心肌缺血^[1]。KD冠状动脉损伤所遗留的CAA或冠状动脉瘢痕性狭窄是导致青壮年心源性猝死的重要原因。研究表明KD血管免疫损伤所致的血管内皮功能障碍在病后数年仍持续存在,冠状动脉内皮功能障碍提示KD患者在青少年至成人阶段提早发生冠状动脉粥样硬化(coronary arteriosclerosis, CAS)的危险性明显增加,大约4%的KD患儿最终会发展成为缺血性心脏病^[2]。因此对KD患者冠状动脉病变与内皮细胞功能障碍的研究已引起众多学者的兴趣与重视。

1 血管内皮的生物学特点与内皮细胞功能

内皮细胞覆盖于血管内膜的表面,在血液与组织之间形成一个天然的机械屏障。在正常状态下,它提供抗血栓形成及抗白细胞粘附的表面,从而防止血小板的粘附和血栓的形成。内皮细胞还是人体

最大的内分泌器官,它通过合成和分泌多种生物活性物质发挥重要的生理功能。内皮细胞释放的主要血管活性物质包括:①舒张因子:一氧化氮(NO),缓激肽(BK),前列环素(PGI₂)和内皮衍生超极化因子(EDHF);②收缩因子:血管紧张素Ⅱ(Ang-Ⅱ),内皮素(ET),血栓素A₂(TXA₂)和超氧阴离子。

正常的内皮能维持两种对立情况下的均衡,如NO,EDHF,PGI₂和C型利钠肽(CNP)使血管舒张,而ET,Ang-Ⅱ,TXA₂和前列环素H₂(PGH₂)使血管收缩;NO,BK,EDHF,PGI₂和CNP等具有生长抑制作用,ET,Ang-Ⅱ,TXA₂和PGH₂则具有生长促进作用;组织型纤维溶酶原(t-PA)抑制血栓形成,纤维溶酶原抑制物-I(pAI-I)促进血栓形成;NO抑制炎症,超氧基和α-肿瘤坏死因子促进炎症形成等。内皮功能正常时,抑制因子的作用明显超过促进因子,内皮功能紊乱时则促进因子的作用超过抑制因子^[3]。

目前对血管内皮功能的评估主要是通过化学药物(如乙酰胆碱、硝酸甘油)或物理因素(如血流切应力或脉压的变化)的刺激,利用血管造影或多普勒超声技术检测血管的舒缩反应。内皮功能可因缺血、免疫反应、脂类物质沉着以及机械损伤而受损。大量的研究表明内皮功能障碍主要表现为内皮依赖性舒张功能障碍^[4~7],其机制尚未明确,可能与NO活性降低有关。NO即内皮衍生舒张因子(EDRF),它是一种很重要的血管活性物质,它不但能舒张血管同时还能抑制血小板的粘附与聚集、平滑肌的增生以及内皮细胞与白细胞之间的相互作用。体内产生的许多物质,如乙酰胆碱(Ach)、5-羟色胺(5-HT)、

[收稿日期] 2002-03-30; [修回日期] 2002-08-02
[作者简介] 解玉(1975-),女,硕士研究生。

组胺以及生理因素(血流切应力或脉压的变化)都能刺激 NO 通过激活内皮表面受体和/或离子通道而释放。在 Ach 或反应性充血作用下内皮细胞释放 NO,引起血管扩张,此血管舒张功能依赖内皮的结构完整和功能正常,故称为血管的内皮依赖性舒张功能。Ach 同时还能直接刺激血管平滑肌引起血管收缩,故血管对 Ach 的反应是这两种相反反应的平衡结果。而硝酸钠、硝酸甘油(NTG)等药物可不依赖血管内皮而通过这些物质的自身代谢直接释放 NO 引起血管的舒张,故称为血管的非内皮依赖性舒张功能。

2 川崎病的冠状动脉病变与内皮细胞功能障碍

KD 的主要危险是其心脏并发症,国内资料其 CAA 发生率约为 20%~30%。小的 CAA 和轻度冠状动脉扩张(内径<4 mm)多在发病后 3~6 月消退,但巨大的 CAA(内径>8 mm)多不能自行恢复,且易导致冠状动脉血栓形成和心肌梗死发生^[2]。基于 KD 患者冠状动脉的不同转归,研究人员分别对急性期无病变的冠状动脉、形成 CAA 而后逐渐消退的冠状动脉以及持续存在的 CAA 进行内皮功能的评估,从而分析冠状动脉病变与内皮功能障碍之间的关系。

对于在急性期无冠状动脉损伤,血管造影一直正常的 KD 患者,Iemura 等^[4]于这些患者恢复期向其冠状动脉内分别灌注 Ach 及硝酸异山梨醇酯,通过冠状动脉造影发现,病例组冠状动脉变化与对照组无明显差别,说明内皮功能正常。Yamakawa 等^[5]的研究结果也证明造影正常的冠状动脉的内皮功能正常,他们的观点是 KD 患者的冠状动脉不一定都有内皮功能障碍。与这些观点相反的是 Mitani 等^[6],他们向冠状动脉内灌注 Ach 及 NTG,发现造影正常的冠状动脉对 Ach 表现为明显的收缩反应,而对 NTG 的扩张反应正常,表明这些冠状动脉存在内皮依赖性舒张功能障碍,而非内皮依赖性舒张功能保留。

对于 KD 患者恢复期持续存在或造影证明已消退的 CAA,Mitani 及 Sugimura 等^[6,7]的实验均证明其内皮依赖性舒张功能障碍。Iemura 等^[4]研究证明恢复期大的 CAA(内径>4 mm)已消退的部位对 Ach 产生明显的收缩反应,小的 CAA(内径<4 mm)已消退的部位对 Ach 为中等或稍弱的收缩反应,而对硝酸异山梨醇酯的扩张反应均减弱,证明内皮依赖性舒张功能障碍,可能还伴有血管平滑肌功能障

碍。Yamakawa 等^[5]更进一步证明了内皮依赖性舒张功能在已消退的或持续存在的 CAA 处的损伤,但在未受累的节段是正常的。长期的冠状动脉病变,不仅在持续存在的 CAA 甚至在已消退的 CAA 都会伴有持续的内皮功能障碍,不但表现为内皮依赖性舒张功能障碍,而且同时还可能伴有冠状动脉平滑肌功能障碍,血管硬度增加。

冠状动脉造影是有创的内皮功能检测法,可全面了解冠状动脉及其远端的病变,可明确显示 CAA 及狭窄的位置、形状、数目和病变程度,但它有一定创伤性且技术要求高,可能因为导管堵塞血管腔而发生一过性心肌缺血、心室颤动,因此应用受到限制。现在研究认为外周血管内皮依赖性舒张功能可间接反映冠状动脉的内皮功能,通过超声技术检测上肢肱动脉对反应性充血的舒张反应可间接评估冠状动脉的内皮依赖性舒张功能,舌下含服 NTG 后的上肢肱动脉直径变化代表非内皮依赖性舒张功能。这种无创性超声检查方便易行。Dhillon 等^[8]利用高分辨多普勒超声就发现恢复期的 KD 患者存在上肢动脉流量介导的血管舒张功能障碍,而舌下含服 NTG 后的肱动脉舒张反应与对照组无差异。而 Silva 等^[9]对 24 例 KD 患者于恢复期进行无创性冠状动脉内皮功能检查,结果显示病例组较对照组的内皮功能受损严重。由于这方面的研究目前还较少,故上述结果的不一致还有待今后大样本 meta 分析后定论。不过 KD 致冠状动脉病变与内皮功能障碍的机制已引起了儿科临床广泛关注。

KD 后长期的冠状动脉病变致内皮功能障碍,这种内皮功能障碍将持续多久?是否能逐渐恢复?目前尚未有研究得以证明,但可以推测内皮功能障碍将持续很长时间,也许会导致早期动脉硬化的发生。

3 内皮功能障碍与冠状动脉硬化

冠状动脉内皮功能障碍提示了 KD 患者早期冠状动脉硬化(CAS)发生的可能。大量的病理状态,如动脉硬化、高脂血症、高血压和缺血性心脏病都与内皮功能障碍有关。Vita 等^[10]通过进行冠状动脉对 Ach 的舒缩反应与血脂水平、性别、心血管家族史、年龄等的多因素逐步回归分析,认为冠状动脉危险性与内皮舒张功能受损有关,而内皮功能障碍更易提前发生 CAS。

正常情况下,内皮对白细胞形成一个天然屏障,然而损伤的内皮在捕获白细胞及帮助它们进入血管

壁中起了重要作用。损伤内皮上的粘附分子如 P-选择素表达增多,介导单核细胞与内皮的粘附并进入内皮下间隙,摄取脂质,成为含有大量脂质的巨噬细胞,即泡沫细胞,这是 CAS 形成的重要因素。KD 患者的内皮损伤促进了 CAS 的形成,而 CAS 又加重了内皮损伤。

KD 患者成年后较正常人更具有不利的心血管危险倾向。Silva 等^[9]对 24 例 KD 患者于各自发病 (11.3±1.8)年后进行了心血管危险因素病例对照研究,发现 KD 组体重、禁食后的甘油三酯(TG)水平以及静息时的平均血压均较对照组高,因此指出 KD 患者在朝一种不利的代谢综合征发展,而这种代谢综合征又与成年后提早发生的 CAS 密切相关。KD 脂质代谢方面的异常也有报道。Newburger 等^[11]对 105 例 KD 患者进行了 3 年前瞻性脂质参数的研究,结果显示急性期总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)下降,而 TG 升高,虽然恢复期有所改善,但 HDL 降低仍是唯一的异常,且伴有持续冠状动脉病变者的平均 HDL 水平低于不伴有冠状动脉病变者。Salo 等^[12]的研究与其基本一致。我国^[13]也发现 KD 患者的 HDL/TC 于病后平均 6.25 年仍低,血脂代谢紊乱同 CAS 之间有明显的相关。多数学者认为 TG、LDL 同冠心病正相关,而 HDL 与冠心病负相关。KD 病人所具有的不利心血管危险因素使其发生 CAS 的危险性大大增加。

Iemura 等^[4]的血管内超声就发现在 CAA 已消退部位有内膜增厚,提示为 KD 急性期后的平滑肌细胞浸润的修复过程,这种超声表现与动脉硬化的表现类似,而急性期无心脏受累的 KD 的冠状动脉内膜表现正常。Noto 等^[14]也发现超声测定 KD 患者颈动脉扩张性较对照组下降而其颈动脉内皮厚度却明显增加。Takahashi 等^[15]的病理解剖报告更进一步证实冠状动脉患者的冠状动脉均有不同程度的内膜增厚,而且在一名 39 岁患者的冠状动脉中就已发现有 CAS 改变。

KD 血管内皮功能障碍长期存在,残存的 CAA 以及血管壁纤维组织增生,使冠状动脉僵硬增加,这些病理改变均认为是青少年至成人阶段发生 CAS 新的危险因素和成人缺血性心脏病发生的基础,大约 4% 的 KD 患儿最终将发展成为缺血性心脏病^[4]。

4 总结与展望

KD 患者的冠状动脉病变及内皮功能损伤将长

期存在,因此对每个 KD 患者特别是伴有冠状动脉病变者进行长时间的随访很有必要。随访的研究重点在于 KD 患者成年后是否会发生 CAS 及缺血性心脏病的可能性^[7]。随访期间应进行必要的检查,其中包括定期超声心动图检查,有症状的病人及 CA 严重受累者作冠状动脉造影检查,冠状动脉内皮功能检查也是必要的。内皮功能障碍与 CAS 发生发展有密切关系,故应该指导患者养成良好的生活饮食方式如适当的体育锻炼、低脂饮食等,从而改善内皮功能、减少不利的心血管危险因素的形成。

未来的临床与基础研究方向在于阐述内皮功能障碍的原因及治疗的药理机制,随着对 KD 的冠状动脉病变与内皮功能障碍的研究深入,改善内皮功能的药物及方法将减少 KD 患者心血管事件的发生,提高他们的生活质量,使之受益。

【参考文献】

- [1] Mori M, Imagawa T, Yasui K, et al. Predictors of coronary artery lesions after intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease [J]. J Pediatr, 2000, 137(2): 177-180.
- [2] 王宏伟. 川崎病流行病学回顾 [J]. 实用儿科临床杂志, 2001, 16(5): 334-335.
- [3] Luscher TF, Barton M. Biology of the endothelium [J]. Clin cardi, 1997, 20(11 Suppl 2): II-3-10.
- [4] Iemura M, Ishii M, Sugimura T, et al. Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease: vascular wall morphology and function [J]. Heart, 2000, 83(3): 307-311.
- [5] Yamakawa R, Ishii M, Sugimura T, et al. Coronary endothelial dysfunction after Kawasaki disease: evaluation by intracoronary injection of acetylcholine [J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 31(5): 1074-1080.
- [6] Mitani Y, Okuda Y, Shimpo H, et al. Impaired endothelial function in epicardial coronary arteries after Kawasaki disease [J]. Circulation, 1997, 96(2): 454-461.
- [7] Sugimura T, Kato H, Inoue O, et al. Vasodilatory response of the coronary arteries after Kawasaki disease: evaluation by intracoronary injection of isoborbide dinitrate [J]. J Pediatr, 1992, 121(5 Pt 1): 684-688.
- [8] Dhillon R, Clarkson P, Donald AE, et al. Endothelial dysfunction late after Kawasaki disease [J]. Circulation, 1996, 94(9): 2103-2106.
- [9] Silva AA, Maeno Y, Hashmi A, et al. Cardiovascular risk factors after Kawasaki disease: A case-control study [J]. J Pediatr, 2001, 138(3): 400-405.
- [10] Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease [J]. Circulation, 1990, 81(2): 491-497.

(下转第 183 页)

- Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(16): 1043-1049.
- [12] Woo P, Southwood TR, Frieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(8): 1849-1857.
- [13] Wallace CA. The use of methotrexate in childhood rheumatoid diseases [J]. *Arthritis Rheum*, 1998, 41(3): 381-389.
- [14] Breit W, Frosch M, Meyer U. A subgroup-specific evaluation of the efficacy of intraarticular triamcinolone hexacetonide in JCA [J]. *J Rheumatol*, 2000, 27(11): 2696-2702.
- [15] Wallace CA, Sherry DD. Trial of intravenous puls cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(10): 1852-1853.
- [16] Reiff A, Rawlings DJ, Shaham B, et al. Preliminary evidence for cyclosporin A as an alternative in the treatment of recalcitrant juvenile rheumatoid arthritis and juvenile dermatomyositis [J]. *J Rheumatol*, 1997, 24(12): 2436-2443.
- [17] Coto C, Varela G, Hernandez V, et al. Use of recombinant interferon gamma in pediatric patients with advanced juvenile chronic arthritis [J]. *Biotherapy*, 1998, 11(1): 15-20.
- [18] Londino AV, Rothman D, Robbins PD, et al. Gene therapy for juvenile rheumatoid arthritis [J]? *J Rheumatol*, 2000, 27(suppl): 53-55.
- (本文编辑:俞燕)

(上接第179页)

- [11] Newberger JW, Burns JC, Beiser AS, et al. Altered lipid profile after Kawasaki syndrome [J]. *Circulation*, 1991, 84(2): 625-631.
- [12] Salo E, Pesonen E, Viikari J. Serum cholesterol levels during and after Kawasaki disease [J]. *J Pediatr*, 1991, 119(4): 557-561.
- [13] 马廉, 冉隆瑞, 周太光, 等. 川崎病与血脂代谢 [J]. *实用儿科临床杂志*, 1994, 9(3): 173-175.
- [14] Noto N, Okada T, Yamasuge M, et al. Noninvasive assessment of the early progression of atherosclerosis in adolescents with Kawasaki disease and coronary artery lesions [J]. *Pediatrics*, 2001, 107(5): 1095-1099.
- [15] Takahashi K, Oharaseki T, Naoe S. Pathological study of post-coronary arteritis in adolescents and young adults: with reference to the relationship between sequelae of Kawasaki disease and atherosclerosis [J]. *Pediatr Cardiol*, 2001, 22(2): 138-142.
- (本文编辑:俞燕)