

## 川崎病冠脉瘤患儿远期血管内皮功能的研究

段超 杜忠东 王玉 贾立群

(首都医科大学附属北京儿童医院心内科,北京 100045)

**[摘要]** 目的 评估川崎病(KD)冠脉瘤患儿远期血管内皮功能。方法 选择病程大于1年的合并中型以上冠脉瘤的川崎病患儿31例为研究对象,采用高分辨率超声仪进行肱动脉内皮依赖性和非依赖性舒张功能(FMD)、颈动脉僵硬指数(SI)和颈动脉内中膜厚度(IMT)的检测。选择年龄相近的正常儿童21例作为对照。结果 31例KD冠脉瘤患儿中,中型冠脉瘤9例,冠脉巨大瘤22例,其中12例有心肌缺血。与对照组比较,KD冠脉瘤组患儿肱动脉血管内皮依赖性FMD减低( $P < 0.05$ ),颈动脉SI增加( $P < 0.05$ ),颈动脉IMT增厚( $P < 0.05$ )。与无心肌缺血患儿相比,有心肌缺血患儿血管内皮依赖性FMD显著降低( $P < 0.05$ )。结论 KD冠脉瘤患儿远期存在血管内皮功能障碍,且合并心肌缺血患儿的血管内皮功能障碍尤为显著。

[中国当代儿科杂志,2011,13(5):373-376]

**[关键词]** 川崎病;冠脉瘤;血管内皮依赖性舒张功能;儿童

**[中图分类号]** R725 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)05-0373-04

### Late endothelial function in children with coronary aneurysm due to Kawasaki disease

DUAN Chao, DU Zhong-Dong, WANG Yu, JIA Li-Qun. Department of Cardiology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China (Du Z-D, Email: duzhongdong@126.com)

**Abstract: Objective** To evaluate the late endothelial function in children with coronary aneurysm due to Kawasaki disease (KD). **Methods** Thirty-one children with coronary aneurysms due to KD who had the disease course for more than 1 year and twenty-one age-matched healthy children were enrolled. Brachial artery endothelium-dependent and -independent flow-mediated dilation (FMD), carotid arterial stiffness index (SI) and intima-media thickness (IMT) were measured by high-frequency ultrasound. **Results** There were 9 cases of medium and 22 cases of giant coronary aneurysms in the KD group. Twelve KD patients had evidence of myocardial ischemia. Compared to the normal controls, the endothelium-dependent FMD decreased ( $P < 0.05$ ), the carotid arterial SI increased ( $P < 0.05$ ), and the carotid arterial intima-media thickness increased significantly ( $P < 0.05$ ) in children with coronary aneurysms due to KD. The endothelium-dependent FMD decreased more significantly in 12 KD patients with myocardial ischemia than in those without any evidence of myocardial ischemia ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Late endothelial dysfunction exists in children with coronary aneurysms due to KD, especially in those with myocardial ischemia. [Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (5):373-376]

**Key words:** Kawasaki disease; Coronary aneurysm; Endothelium-dependent flow-mediated dilation; Child

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种主要发生在儿童的急性发热出疹性疾病,其发病率逐年增高,如北京<5岁儿童中该病的发生率由1995年的18/10万升高到2004年的55/10万<sup>[1]</sup>。KD的主要危害是冠状动脉并发症,急性期发生率达20%~25%,中型以上冠脉瘤由于血管内皮破坏及血流动力学异常导致冠脉狭窄、闭塞,远期预后不佳<sup>[2]</sup>,已取代风湿热成为儿科最常见的后天性心脏病<sup>[1]</sup>。

本课题组前期研究也发现KD合并冠状动脉瘤患儿发病1年后血清高敏C-反应蛋白仍然增高,提示KD合并冠状动脉瘤患儿可能是成年后早发动脉粥样硬化的高危人群<sup>[3]</sup>。血管内皮功能障碍是动脉粥样硬化的早期表现和中心环节,目前对存在血脂代谢紊乱、肥胖等冠脉粥样硬化危险因素的研究均发现血管内皮功能障碍的存在,主要表现为血管内皮依赖性舒张功能(flow-mediated dilation,

[收稿日期]2010-09-21;[修回日期]2010-10-26

[基金项目]北京“首都医学发展科研基金”重点项目资助(2007-2063);国家自然科学基金面上项目(30973238);北京自然科学基金面上项目(7092032);北京自然科学基金B类/北京教育委员会重大科研项目(KZ201010025024)。

[作者简介]段超,女,硕士,住院医师。

[通信作者]杜忠东,主任医师,教授。

FMD)降低、颈动脉僵硬度(stiffness index, SI)增加及颈动脉内中膜厚度(intima-media thickness, IMT)增加<sup>[4-5]</sup>。因此, KD 冠脉瘤患儿在恢复期血管内皮功能是否受损有一定的研究价值。

本研究以病程大于1年的合并中型以上冠脉瘤的KD患儿为研究对象,对其FMD、非血管内皮依赖性舒张功能(NMD)、颈动脉SI、颈动脉IMT等指标进行测定,以评估KD冠脉瘤患儿远期血管内皮功能及其影响因素,为临床改善其远期预后提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

以2008年6月至2009年6月于本院就诊的病程大于1年的KD合并中型以及巨大冠脉瘤的患儿31例作为研究对象。KD的诊断标准采用第七次世界小儿KD研讨会(日本 Hakone, 2002)修订的KD诊断标准<sup>[6]</sup>,即6项主要临床表现:发热持续5 d以上;双侧眼结膜充血;口唇潮红,皲裂出血,杨梅舌;多型性红斑、皮疹;急性期手足硬肿,恢复期指趾端膜状脱皮;颈部非化脓性淋巴结肿大。具备以上至少5项为临床诊断;如不满足5项,但超声心动或心血管造影检查证实有冠脉瘤或冠脉扩张,在除外其他疾病的基础上也可以诊断为不完全KD。冠脉瘤的判定标准参照美国心脏病协会制定的指南<sup>[7]</sup>:冠脉扩张段内径与相邻段内径比值大于1.5,动脉瘤内径<5 mm为小型冠脉瘤,5~8 mm为中型冠脉瘤,>8 mm为巨大冠脉瘤。本研究将KD冠脉瘤组患儿按冠脉瘤大小分为合并中型冠脉瘤组及合并巨大冠脉瘤组;按是否存在心肌缺血分为有心肌缺血组与无心肌缺血组。同时选择我院体检的健康儿童21例作为对照组。该研究获得我院医学伦理委员会批准及家长书面知情同意。

### 1.2 检测方法

1.2.1 肱动脉FMD检测 使用GE logic Q9彩色多普勒超声仪血管内皮功能各参数的检测,按照Celermajer等<sup>[8]</sup>的方法检测患儿的血管内皮功能。应用7.0 MHz高分辨率超声线阵探头,选定肘关节上2~15 cm范围内的肱动脉为靶动脉,取其纵切面。在血管舒张末期(即同步ECG显示R波时)测量肱动脉前后膜之间的距离(肱动脉内径基础值D0),每次分别测3个心动周期,取其平均值。

将血压计加压至200 mmHg,用止血钳夹住血压计的进气管维持压力5 min,放气后60~90 s内测肱动脉反应性充血后内径值D1。测3个心动周

期,取平均值。休息15 min后,舌下含服硝酸甘油0.25 mg,3~4 min时再记录肱动脉内径D2。测3个心动周期,取平均值。FMD的计算按照公式: $FMD = (D1 - D0)/D0$ ;NMD的计算按照公式: $NMD = (D2 - D0)/D0$ 。

1.2.2 颈动脉SI测定 受试者仰卧位,选用15~16 L线阵探头,取接近颈动脉分叉1 cm处的右颈动脉,以右颈动脉前后壁内膜间的距离为管腔直径,最大直径在收缩期,最小直径在舒张期。分别测量3个心动周期,取平均值。

血管僵硬度的计算公式依据: $SI = \ln(\text{收缩压}/\text{舒张压})/[(Ds - Dd)/Dd]$ 。其中Ds为心脏收缩期颈动脉最大直径,Dd为心脏舒张期颈动脉最小直径。

1.2.3 颈动脉IMT测定 受试者仰卧位,充分暴露颈部,探头置于颈部下颌角后方,取颈动脉长轴切面,7.0 MHz线阵探头,纵向探查右颈总动脉,在左室舒张末期固定颈动脉窦以下10 cm处的图像,测3个心动周期,颈总动脉后壁表现为由相对较低回声分隔的两条亮线,取其间垂直距离,即颈动脉IMT厚度。

### 1.3 统计学分析

用SPSS 12.0软件进行统计学分析。对符合正态分布的计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,均值比较采用两个独立样本t检验;计数资料用Pearson卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

31例KD冠脉瘤患儿中,年龄1.7~13岁,平均 $6.2 \pm 3.4$ 岁,其中男22例,女9例;其病程1~12.5年,病程中位数2.53年。9例合并中型冠脉瘤,冠脉瘤内径5.0~7.9 mm,平均 $6.3 \pm 1.8$  mm;22例合并巨大冠脉瘤,冠脉瘤内径8.0~13.5 mm,平均 $10.1 \pm 2.7$  mm。12例患儿存在心肌缺血表现,其中1例为心绞痛,1例为心力衰竭,10例患儿出现心肌缺血相关性心电图改变(包括异常Q波7例,ST-T改变3例),余19例患儿均无心肌缺血的临床表现及任何心肌缺血的辅助检查证据。

对照组21例中,男14例,女7例,年龄3~11岁,平均 $5.7 \pm 2.5$ 岁。两组比较,年龄及性别比例差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.2 血管内皮功能

KD冠脉瘤组患儿FMD明显低于对照组,SI

和IMT则明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组NMD比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

表1 两组血管内皮功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	FMD(%)	NMD(%)	SI	IMT(cm)
对照组	21	12 ± 8	29 ± 12	2.8 ± 0.6	0.044 ± 0.004
KD冠脉瘤组	31	4 ± 8	23 ± 10	3.6 ± 0.8	0.049 ± 0.007
<i>t</i> 值		-3.734	-1.822	3.671	2.32
<i>P</i> 值		0.001	0.075	0.001	0.025

中型冠脉瘤组与巨大冠脉瘤组之间血管内皮功能各项指标比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。合并心肌缺血患儿血管FMD明显低于无心肌缺血患儿( $P < 0.05$ ),两组NMD、SI及IMT比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

表2 心肌缺血组与无心肌缺血组血管内皮功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	FMD(%)	NMD(%)	SI	IMT(cm)
心肌缺血组	12	1 ± 7	19 ± 9	3.8 ± 0.6	0.050 ± 0.009
无心肌缺血组	19	7 ± 6	26 ± 10	3.4 ± 0.9	0.047 ± 0.005
<i>t</i> 值		-2.097	-1.814	1.305	1.254
<i>P</i> 值		0.045	0.081	0.202	0.220

### 3 讨论

KD所致的冠脉损害已成为我国儿童最常见的后天性心脏病。随着诊疗水平的不断提高,临床对大多数KD患儿可以做到早期诊断、及时治疗,静脉注射丙种球蛋白的应用也使得KD冠脉损害的总体发生率有所下降,但本课题组前期研究发现北京近10年的KD冠脉瘤的发生率并无显著降低<sup>[1]</sup>。因此关于KD冠脉瘤患儿的远期预后问题应得到关注。

目前国内外文献报道KD患儿存在血管内皮功能的损害<sup>[9-15]</sup>。本研究结果表明KD冠脉瘤患儿在病程远期存在血管内皮功能的障碍,包括肱动脉FMD降低,颈动脉SI增加,同时存在颈动脉IMT的增厚。在动脉粥样硬化的发生和发展过程中,动脉内膜是最早累及的部位,尤其是大中型动脉的内膜。外周血管壁IMT增厚是动脉粥样硬化的早期征象,反映内膜的损害和中膜的肥厚。已有研究表明,IMT与冠脉粥样硬化程度相关,是冠脉狭窄的独立危险因素<sup>[16]</sup>。SI增加的确切机制目前尚不完全明

确,但有报道提示该指标也是和KD动脉病变的严重程度密切相关的<sup>[17]</sup>。KD冠脉瘤患儿恢复期IMT及SI的改变,进一步预示其在远期动脉粥样硬化的风险增加。

美国心脏病协会2004年制定的KD诊疗指南中,根据KD患儿心肌缺血的相对危险度进行了危险分层,该危险分层主要以超声心动图及冠脉造影检测的冠脉形态学改变为依据,针对不同危险等级予相应的随诊方案<sup>[7]</sup>。本研究发现KD冠脉瘤患儿FMD较健康儿童减低,且合并心肌缺血患儿降低更显著,而FMD与冠脉瘤形态上的大小无关。因此,对早期出现心电图缺血表现的患儿可以给予相对个体化的抗凝治疗方案、临床监测以及生活管理。

硝酸甘油是一种外源性扩张血管的物质,可以通过释放外源性一氧化氮松弛血管平滑肌,其作用机制与内源性血管内皮舒张因子相同而又不依赖于血管内皮细胞,因此在内皮有病变的血管仍可发挥作用。本研究中,两组在服用硝酸甘油后血管内径的变化,即NMD之间比较差异无统计学意义,提示导致KD冠脉瘤患儿的血管舒张功能障碍的原因主要是由于血管内皮受损导致内源性血管内皮舒张因子释放减少所致。

综上所述,动脉粥样硬化的发生机制复杂,影响因素较多,但血管内皮功能的受损是动脉粥样硬化的早期表现和中心环节,因此KD患儿恢复期血管内皮功能的评估可以作为其远期动脉粥样硬化的客观的预测指标,对其远期管理有一定的指导价值。

### [参 考 文 献]

- [1] Du ZD, Zhao D, Du J, Zhang YL, Lin Y, Liu C, et al. Epidemiologic study on Kawasaki disease in Beijing from 2000 through 2004[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26(5): 449-451.
- [2] 段超,杜忠东. 63例川崎病合并冠状动脉瘤的中远期随访[J]. *中国实用儿科杂志*, 2008, 24(1): 37-40.
- [3] 段超,杜忠东,张桂荣,万岁桂,孙雪静. 川崎病冠脉瘤远期血管改变与冠脉粥样硬化关系研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2010, 25(10): 759-762.
- [4] Stroes ES, Koomans HA, de Bruin TW, Rabelink TJ. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication[J]. *Lancet*, 1995, 346(8973): 467-471.
- [5] 李宏亮,余叶蓉,蒲素,喻红玲,王椿,张祥讯. 单纯性肥胖患者氧化应激与内皮依赖性血管舒张功能的关系[J]. *中国糖尿病杂志*, 2008, 16(2): 97-100.
- [6] Japanese Circulation Society Joint Research Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease[J]. *Pediatr Int*, 2005, 47(6): 711-732.
- [7] Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the

- Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association [J]. *Pediatrics*, 2004, 114(6): 1708-1733.
- [8] Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [J]. *Lancet*, 1992, 340(8828): 1111-1115.
- [9] Ikemoto Y, Ogino H, Teraguchi M, Kobayashi Y. Evaluation of preclinical atherosclerosis by flow-mediated dilatation of the brachial artery and carotid artery analysis in patients with a history of Kawasaki disease [J]. *Pediatr Cardiol*, 2005, 26(6): 782-786.
- [10] Kadono T, Sugiyama H, Hoshiai M, Osada M, Tan T, Naitoh A, et al. Endothelial function evaluated by flow-mediated dilatation in pediatric vascular disease [J]. *Pediatr Cardiol*, 2005, 26(4): 385-390.
- [11] Silva AA, Maeno Y, Hashmi A, Smallhorn JF, Silverman ED, McCrindle BW. Cardiovascular risk factors after Kawasaki disease: a case-control study [J]. *J Pediatr*, 2001, 138(3): 400-405.
- [12] McCrindle BW, McIntyre S, Kim C, Lin T, Adeli K. Are patients after Kawasaki disease at increased risk for accelerated atherosclerosis? [J]. *J Pediatr*, 2007, 151(3): 244-248.
- [13] Niboshi A, Hamaoka K, Sakata K, Yamaguchi N. Endothelial dysfunction in adult patients with a history of Kawasaki disease [J]. *Eur J Pediatr*, 2008, 167(2): 189-196.
- [14] Dhillon R, Clarkson P, Donald AE, Powe AJ, Nash M, Novelli V, et al. Endothelial dysfunction late after Kawasaki disease [J]. *Circulation*, 1996, 94(9): 2103-2106.
- [15] 解玉, 王秀英. 川崎病冠状动脉病变与内皮功能障碍 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2003, 5(1): 177-179.
- [16] Belhassen L, Carville C, Pelle G, Monin JL, Teiger E, Duval-Moulin AM, et al. Evaluation of carotid artery and aortic intima-media thickness measurements for exclusion of significant coronary atherosclerosis in patients scheduled for heart valve surgery [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(7): 1139-1144.
- [17] Cheung YF, Ho MH, Tam SC, Yung TC. Increased high sensitivity C-reactive protein concentrations and increased arterial stiffness in children with a history of Kawasaki disease [J]. *Heart*, 2004, 90(11): 1281-1285.

(本文编辑:王庆红)

· 消息 ·

## 全国胎儿、婴幼儿发育新进展与早期干预学习班报名通知

为适应儿童保健发展的新趋势——由既往的预防接种、合理营养的“保”健型,进展到强体健身益智的全面型而举办该学习班。中南大学湘雅二医院儿科学研究所是湖南省重点学科、博士点,并利用大型综合医院多学科之优势,集胎儿、婴幼儿保健,心理卫生,高危儿监测及早期干预于一体,具有系统性;且注重理论联系实际、可操作性与实用性,安排了婴儿52项神经运动检查、婴幼儿智测、婴儿神经发育疗法等操作示范、见习、实习及综合医院儿童保健康复运作模式探讨等。授I类学分和《智测证》。该学习班将于2011年7月13~18日在长沙市举办,面向全国从事儿科、儿童保健、妇幼保健工作的中高级医护人员。并于2011年7月19~21日举办新生儿行为神经测定(NBNA)学习班,发两证。通信地址:湖南省长沙市人民中路86号,湘雅二医院15号信箱,邮编410011,联系人:刘继红、李介民。电子邮箱:min127910@sina.com;联系电话:0731-85295026(办);手机13875991997;13974877513。

中南大学湘雅二医院儿科学研究所