

川崎病致肾动脉损害的探讨

王志坚¹ 朱美华¹ 张丽² 陈军初³ 朱莉玲⁴ 梁敏¹ 彭云¹

(1. 广州医科大学附属第二医院儿科, 广东 广州 510260;
2. 广州市妇女儿童医疗中心心内科, 广东 广州 510120;
3. 广州医科大学附属第二医院超声科, 广东 广州 510260;
4. 广州市妇女儿童医疗中心超声科, 广东 广州 510120)

[摘要] **目的** 探讨川崎病(KD)对肾动脉造成的损害。**方法** 43例KD患儿纳入研究, 根据其急性期血压分为血压正常和血压升高两个亚组; 18例急性上呼吸道感染发热患儿作为对照(简称上感组)。比较组间肾动脉主干起始部内径、肾动脉和叶间动脉血流动力学参数及肾素活性、血管紧张素Ⅱ和醛固酮水平。**结果** 急性期KD两个亚组肾动脉主干起始部内径小于上感组, 肾动脉阻力指数(RI)大于上感组, 舒张末期最低流速(EDV)小于上感组($P<0.05$); 血压升高亚组肾叶间动脉EDV小于血压正常亚组, RI大于血压正常亚组和上感组, 其肾素活性、血管紧张素Ⅱ及醛固酮水平均较血压正常亚组高($P<0.05$)。亚急性期血压升高亚组肾叶间动脉EDV高于急性期, RI值低于急性期($P<0.05$)。**结论** KD可导致肾动脉损伤及早期血流动力学改变, 并使部分病例出现暂时性血压升高现象。[中国当代儿科杂志, 2016, 18(1): 29-33]

[关键词] 川崎病; 肾动脉; 血压; 肾素-血管紧张素-醛固酮系统; 儿童

Renal artery injury caused by Kawasaki disease

WANG Zhi-Jian, ZHU Mei-Hua, ZHANG Li, CHEN Jun-Chu, ZHU Li-Ling, LIANG Min, PENG Yun. Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China (Zhu M-H, Email: zmh1962cn@163.com)

Abstract: Objective To investigate renal artery injury caused by Kawasaki disease (KD). **Methods** Forty-three children with KD were enrolled in the study. According to the blood pressure in the acute stage, these children were classified into normal blood pressure subgroup and increased blood pressure subgroup. Eighteen children with fever caused by acute upper respiratory tract infection were enrolled as the control group. The diameter of the origin of the main renal artery, hemodynamic parameters of the main renal artery and the renal interlobar artery, rennin activity, and levels of angiotensin II and aldosterone were compared between groups. **Results** During the acute stage of KD, both subgroups had a significantly smaller diameter of the origin of the main renal artery, a significantly higher resistance index (RI) of the main renal artery, and a significantly lower end-diastolic velocity (EDV) than the control group ($P<0.05$). The increased blood pressure subgroup had a significantly lower EDV of the interlobar artery than the normal blood pressure subgroup, a significantly higher RI than the normal blood pressure subgroup and the control group, as well as a significantly higher rennin activity and significantly higher levels of angiotensin II and aldosterone than the normal blood pressure subgroup ($P<0.05$). A significantly increased EDV and a significantly reduced RI of the renal interlobar artery were observed in the increased blood pressure subgroup in the subacute stage compared with the acute stage ($P<0.05$). **Conclusions** KD may cause renal artery injury and early hemodynamic changes, resulting in a transient increase in blood pressure in some patients. [Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(1): 29-33]

Key words: Kawasaki disease; Renal artery; Blood pressure; Renin-angiotensin-aldosterone system; Child

[收稿日期] 2015-10-10; [接受日期] 2015-11-26

[基金项目] 广东省医学科研基金立项课题(A2014308)。

[作者简介] 王志坚, 男, 硕士研究生, 副主任医师。

[通信作者] 朱美华, 女, 教授, 主任医师。

川崎病 (Kawasaki disease, KD) 是一种以全身性血管炎为主要病变的儿童急性发热出疹性疾病。其临床表现多样, 心血管病变是最常见也是最严重的表现, 包括冠状动脉损害、冠状动脉瘤, 同时伴有易被忽视的心血管外器官损害, 如肾脏、脑、肝脏、胃肠道、肺等, 其严重的并发症还包括 KD 休克综合征、巨噬细胞活化综合征, 甚至体循环动脉瘤及狭窄^[1]。目前 KD 的病因和发病机制尚未明了, 本课题组临床工作中发现部分 KD 患儿合并有血压升高现象, 国外也有报道 KD 发病后出现肾血管性高血压的病例^[2]。本研究采用超声多普勒技术, 通过测量肾动脉主干起始部内径及肾动脉的血流动力学参数, 探讨 KD 患儿肾动脉受累情况, 结合肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 活性水平的检测, 分析肾动脉损伤对血压的影响, 为 KD 的早期诊断提供更多的临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

选择 2014 年 6 月至 2015 年 11 月广州医科大学附属第二医院和广州市妇女儿童医疗中心心内科住院及门诊随访的 3 个月至 3 岁 KD 患儿 43 例作为研究对象, 所有病例符合日本川崎病研究委员会修订的第 5 版诊断标准^[3], 并进行肾功能、补体 C3 和胱抑素 C 等检查后排除肾小球肾炎、近期使用肾毒性药物及肾先天发育异常等病例。

测量 KD 患儿急性期使用丙种球蛋白 (IVIG) 和阿司匹林 (APC) 治疗前的血压, 按文献儿童高血压诊断标准^[4], 分为血压升高和血压正常两个亚组, 其中血压升高亚组 21 例, 血压正常亚组 22 例。按《诸福棠实用儿科学》第 8 版进行病程的临床分期: 病程第 1 期为急性发热期, 一般病程为第 1~11 天, 主要症状于发热后出现; 第 2 期为亚急性期, 一般为病程的第 11~21 天, 多数体温恢复, 症状缓解, 指趾端出现膜状脱皮及血小板增多。大多数患者在第 4 周进入第 3 期即恢复期, 一般为病程的第 21~60 天, 临床症状消退, 如无明显冠状动脉病变即逐渐恢复; 有冠状动脉瘤则仍可持续发展^[5]。根据国内外文献^[6-7], 3 岁内婴幼儿肾动脉主干起始部内径正常值及肾动脉血流动力学方面的差异较少, 为方便各组的比较故选择 3

岁内 KD 患儿作为研究对象。

随机选取 18 例 3 岁内急性上呼吸道感染发热患儿作为对照 (简称上感组), 分为发热期和热退期。上感组及 KD 的两个亚组间年龄及性别构成差异无统计学意义 (表 1)。

表 1 各组一般资料比较

组别	例数	<1 岁 [n(%)]	1~3 岁 [n(%)]	男/女 (例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 月)
上感组	18	10(56)	8(44)	13/5	15 $\pm$ 5
KD 血压正常组	22	12(55)	10(45)	16/6	14 $\pm$ 7
KD 血压升高组	21	13(62)	8(38)	14/7	14 $\pm$ 7
$F(\chi^2)$ 值		(0.273)	(0.226)		0.079
P 值		0.873	0.89		0.925

1.2 治疗方法

KD 明确诊断后, 予静脉注射 IVIG, 剂量为 1~2 g/kg, 于 8~12 h 静脉缓慢输入; 同时合并应用 APC, 每日 30~50 mg/kg, 分 2~3 次服用, 热退 3 d 后逐渐减量, 两周左右减至每日 3~5 mg/kg, 维持 6~8 周。

1.3 血压监测

分别于疾病急性期和亚急性期测量安静状态时患儿双侧上肢血压, 早中晚各 1 次, 取其平均值。<1 岁婴儿收缩压 (SBP)=[68+(月龄 $\times$ 2)] mm Hg; $\geq$ 1 岁小儿 SBP=[80+(年龄 $\times$ 2)] mm Hg; 各年龄组舒张压 (DBP)=SBP $\times$ 2/3 mm Hg。高于以上相同年龄段 SBP 或 DBP 20 mm Hg 或婴幼儿 >100/60 mm Hg, 诊断为高血压^[4]。

1.4 超声多普勒检查

采用日立公司二郎神彩色多普勒超声诊断仪 HI VISION Avius 进行超声多普勒检查, 凸阵探头, 频率为 3.5~5.0 MHz。频谱多普勒超声取样容积 1~3 mm, 血流与声速夹角小于 60 度。超声检查由固定的人员进行, KD 患儿在住院期间的急性期和出院后的亚急性期进行, 上感组患儿于发热期和热退后 3 d 的热退期进行。取左、右侧卧位或平卧位, 充分暴露检查部位, 剔除含副肾动脉、肾脏先天发育畸形等病例。显示肾脏各级动脉血流充盈情况; 在彩色血流信号引导下, 了解动脉管壁的完整性及有无肾动脉瘤。找到左右肾动脉

主干起始部,测量其内径,取平均值作统计。声速与血流基本平行后取频谱,测出肾主动脉及叶间动脉收缩期峰值流速(PSV)、舒张末期最低流速(EDV),由公式算出阻力指数 $RI=(PSV-EDV)/PSV$ 。上述参数均测量3次,取左右两侧参数的平均值。常规测量左右冠状动脉内径。

1.5 肾素、血管紧张素Ⅱ、醛固酮水平的检测

抽取急性期KD患儿卧位清晨静脉血3 mL。先将含2 μ L EDTA的采血管在冰水浴中预冷,采血3 mL后摇匀,至标本于低温(4℃)下保存。标本上注明采血时间及姿势(卧位),送核医学科,应用放射免疫分析药盒(北京北方生物技术研究所)和SN-6105 γ 放射免疫计数器(上海核所日环光电仪器有限公司),以放射免疫分析法检测肾素活性、血管紧张素Ⅱ和醛固酮水平。

1.6 统计学分析

采用SPSS 20.0统计软件进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组均数比较采用独立样本 t 检验或配对 t 检验;多组均数比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血压监测结果

43例KD患儿在急性期使用IVIG及APC治疗前,血压升高者21例(49%),以收缩压升高为主,1岁以内者13例(62%,13/21),血压最高者为一个8月龄男婴(122/78 mm Hg)。在使用IVIG及APC治疗后的亚急性期,血压升高组有16例(76%,16/21)血压降至正常,血压仍升高者5例(24%,5/21)。随访半年后仍有1例是高血压,其余恢复正常。上感组患儿在发热期和热退期的

血压均在正常范围。

2.2 各组肾动脉主干起始部内径的比较

KD两个亚组血压升高组和血压正常组急性期肾动脉主干起始部内径均小于上感组,差异有统计学意义($P<0.05$),但两个亚组的肾动脉主干起始部内径的差异无统计学意义($P>0.05$)。亚急性期KD组肾动脉主干起始部内径均同样小于上感组,差异有统计学意义($P<0.05$),但两个亚组的肾动脉主干起始部内径的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

KD两个亚组在急性期和亚急性期的肾动脉主干起始部内径差异无统计学意义;上感组在发热期和热退期的差异也无统计学意义(表2)。

表2 不同病程各组肾动脉主干起始部内径比较

($\bar{x}\pm s$, mm)

组别	例数	急性期	亚急性期	t 值	P 值
上感组	18	3.2 $\pm$ 0.9	3.2 $\pm$ 0.8	1.299	0.211
KD 血压正常组	22	2.4 $\pm$ 0.9 ^a	2.5 $\pm$ 0.8 ^a	0.146	0.886
KD 血压升高组	21	2.3 $\pm$ 0.7 ^a	2.4 $\pm$ 0.7 ^a	0.741	0.466
F 值		7.525	6.982		
P 值		0.001	0.002		

注:急性期和亚急性期对应的上感组数据分别为其发热期及热退3 d后的数据。a示与上感组比较, $P<0.05$ 。

2.3 各组肾动脉血流动力学参数的比较

急性期KD两个亚组血压升高组和血压正常组肾主动脉的PSV和RI均大于上感组,EDV小于上感组($P<0.05$),但两个亚组之间差异无统计学意义。血压升高亚组肾叶间动脉EDV小于血压正常亚组和上感组发热期,RI大于血压正常亚组和上感组,差异有统计学意义($P<0.05$);血压正常亚组肾叶间动脉PSV、EDV及RI与上感组发热期的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 急性期各组肾动脉血流动力学参数的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	肾主动脉			叶间动脉		
		PSV(m/s)	EDV(m/s)	RI	PSV(m/s)	EDV(m/s)	RI
上感组	18	1.02 $\pm$ 0.11	0.35 $\pm$ 0.06	0.66 $\pm$ 0.06	0.28 $\pm$ 0.06	0.12 $\pm$ 0.03	0.56 $\pm$ 0.08
KD 血压正常组	22	1.17 $\pm$ 0.14 ^a	0.26 $\pm$ 0.05 ^a	0.78 $\pm$ 0.03 ^a	0.28 $\pm$ 0.06	0.11 $\pm$ 0.03	0.61 $\pm$ 0.05
KD 血压升高组	21	1.25 $\pm$ 0.14 ^a	0.26 $\pm$ 0.04 ^a	0.79 $\pm$ 0.05 ^a	0.25 $\pm$ 0.06	0.08 $\pm$ 0.02 ^{a,b}	0.67 $\pm$ 0.06 ^{a,b}
F 值		14.815	20.289	43.324	2.476	14.058	14.491
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.093	<0.001	<0.001

注:[PSV]收缩期峰值流速;[EDV]舒张末期最低流速;[RI]阻力指数。a示与上感组比较, $P<0.05$;b示与KD血压正常组比较, $P<0.05$ 。

亚急性期 KD 两个亚组肾主动脉搏 PSV 和 RI 均大于上感组, EDV 小于上感组 ($P<0.05$), 但两个亚组之间差异无统计学意义。血压升高亚组

肾叶间动脉 RI 大于上感组 ($P<0.05$); 两个亚组之间差异无统计学意义; 3 组叶间动脉的 PSV 和 EDV 对比差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

表 4 亚急性期各组肾动脉血流动力学参数的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	肾主动脉			叶间动脉		
		PSV(m/s)	EDV(m/s)	RI	PSV(m/s)	EDV(m/s)	RI
上感组	18	1.04 ± 0.12	0.33 ± 0.05	0.69 ± 0.06	0.28 ± 0.06	0.12 ± 0.03	0.57 ± 0.05
KD 血压正常组	22	1.13 ± 0.12 ^a	0.28 ± 0.05 ^a	0.75 ± 0.04 ^a	0.28 ± 0.06	0.11 ± 0.03	0.60 ± 0.06
KD 血压升高组	21	1.19 ± 0.13 ^a	0.28 ± 0.04 ^a	0.76 ± 0.03 ^a	0.27 ± 0.07	0.10 ± 0.03	0.62 ± 0.05 ^a
<i>F</i> 值		5.946	6.801	20.693	0.178	2.024	4.439
<i>P</i> 值		0.005	0.003	<0.001	0.838	0.144	0.017

注: [PSV] 收缩期峰值流速; [EDV] 舒张末期最低流速; [RI] 阻力指数。a 示与上感组比较, $P<0.05$ 。

KD 两个亚组肾主动脉搏血流动力学参数在急性期和亚急性期的差异无统计学意义。亚急性期血压升高组肾叶间动脉 EDV 高于急性期 ($t=-2.85$, $P<0.05$), RI 值低于急性期 ($t=2.54$, $P<0.05$), 差异有统计学意义; 血压正常亚组和上感组各参数在不同病程的差异无统计学意义。

2.4 KD 组急性期肾素活性、血管紧张素 II 和醛固酮水平的比较

在急性期, 血压升高组卧位的肾素活性、血管紧张素 II 及醛固酮的含量均较血压正常组高, 差异有统计学意义 ($P<0.01$), 见表 5。

表 5 KD 组急性期肾素活性、血管紧张素 II 和醛固酮水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	肾素活性 [μg/(L·h)]	血管紧张素 II (ng/L)	醛固酮 (μg/L)
血压正常组	22	3.8 ± 2.4	74 ± 29	0.13 ± 0.08
血压升高组	21	10.5 ± 8.8	99 ± 22	0.34 ± 0.29
<i>t</i> 值		3.311	3.141	3.020
<i>P</i> 值		0.002	0.003	0.004

注: 儿童卧位肾素活性、血管紧张素 II 及醛固酮的参考值分别为 0.05~2.33 μg/(L·h)、16~96 ng/L 及 0.06~0.18 μg/L。

3 讨论

近年来, KD 对多器官、系统的损害逐渐被医务人员重视。在泌尿系统方面, 已有 KD 致尿常规异常以及肾功能异常的报道^[8-10]。本课题组在临床工作中发现多例 KD 合并血压升高的病例, 其肾素活性、血管紧张素 II 及醛固酮水平也升高, 提示

KD 同样对肾动脉有影响。

超声多普勒技术具有安全、无创、价廉、可重复测量等优点, 婴幼儿的透声窗适合显示动脉系统, 尤其适用于动态观察动脉的血流动力学改变, 在肾功能改变的前期就可以提供准确的血流动力学参数, 通过肾内动脉的血流波形, 可直接测出 PSV、EDV 等参数, 并推算出阻力指数 RI。PSV 主要反映收缩期肾血管充盈程度, EDV 主要反映舒张期肾脏的血流灌注量, RI 与血管弹性有关, 反映肾血管床的阻力状态最有价值^[11]。在台湾, 有学者研究了从新生儿到 13 岁的 252 例儿童的 RI 值, 建立了正常儿童各年龄组的数据^[7]。在中国大陆有学者通过测量 284 例儿童正常肾动脉 CT 图像, 得到不同年龄段儿童肾动脉内径正常值^[6], 但鲜见采用超声测定 KD 患儿肾动脉管腔内径变化的研究报道。

本研究发现: KD 患儿急性期未使用 IVIG 和 APC 治疗前, 肾动脉主干起始部内径小于上感组, RI 大于上感组, EDV 小于上感组, 但 KD 两亚组间所有参数的比较差异均无统计学意义。而血压升高组叶间动脉的 EDV 小于血压正常组, RI 大于血压正常组, 提示血压升高组叶间动脉血管阻力增大。使用 IVIG 和 APC 治疗后的亚急性期, KD 患儿的肾动脉主干起始部内径与急性期差异无统计学意义。KD 患儿肾主动脉搏血流动力学参数在急性期和亚急性期的差异均无统计学意义。血压正常亚组叶间动脉血流动力学各参数在不同病程无显著性差异; 亚急性期血压升高亚组叶间动脉 EDV 高于急性期、RI 值低于急性期, 提示血压升

高亚组患儿叶间动脉的血管阻力在治疗后下降。KD急性期首先出现动脉及其周围的炎症,淋巴细胞和其他白细胞浸润及局部水肿。冠状动脉靠近主动脉开口,血压及血流的波动大,KD急性期冠状动脉容易出现扩张现象。而肾脏相对远离心脏,肾主动脉与腹主动脉的连接接近直角,血压的波动较冠状动脉小,血管壁炎症使动脉的内径变小,同时导致肾血管的阻力增高,而阻力异常首先出现在末端较细的靠近入球小动脉的叶间动脉,而不是较粗的肾主动脉,与多数学者的研究结果一致^[12-13]。另外,肾动脉舒张期血流速度比收缩期血流速度更容易受肾血管阻力的影响,肾脏血管阻力的增加,可使EDV降低,RI值升高。

本研究显示在KD急性期,血压升高亚组的肾素活性、血管紧张素Ⅱ及醛固酮的含量均较血压正常亚组高。而临床上对急性期血压升高的患儿并不需要使用降压药物,经正规的治疗后,亚急性期大部分血压升高患儿获得缓解。肾叶间动脉阻力升高会导致肾血流灌注减少,引起肾素的分泌增多,从而启动肾素-血管紧张素-醛固酮系统。肾素由肾脏入球小动脉的近球细胞合成,它作为酶直接作用于血管紧张素原,使血管紧张素原转变成血管紧张素Ⅰ,在血管紧张素转换酶的作用下,形成血管紧张素Ⅱ。血管紧张素Ⅱ具有强烈的收缩血管作用,促使醛固酮分泌,引起水钠潴留,增加去甲肾上腺素分泌以及提高交感神经节特异性受体的活性等,最终使血压升高^[14]。予IVIG及APC治疗后,血管炎症受到一定的控制,血管阻力下降,肾小球的灌注增多,肾素-血管紧张素-醛固酮系统作用减弱,血压升高现象减少。但本研究发现,随访半年时,仍有1例患儿高血压未缓解,B超提示有肾动脉缩窄现象,提示对血压升高的患儿需坚持随访观察。

KD的病理变化为全身血管炎,其中Ⅰ期为小动脉、小静脉和微血管及其周围的炎症。肾叶间动脉属于小动脉,超声所能探测的动脉分支越细,越容易发现血流动力学改变。KD可导致肾动脉损伤及早期血流动力学改变,在血压升高者中这种

现象更为显著,因此,早期获得EDV和RI等血流动力学参数和肾动脉主干起始部内径等数据有助于对肾动脉受损进行评估,有利于KD的早期诊断。对KD肾动脉损害进行研究,从整体角度上重新认识KD,突破KD只限于心血管危害的认识,有利于进一步阐明KD的发病机制,完善KD的诊疗体系。

[参 考 文 献]

- [1] 师依洋,杜忠东.川崎病少见非冠状动脉并发症[J].中国临床医生杂志,2014,42(10):1-3.
- [2] Falcini F, Calabri GB, Simonini G, et al. Bilateral renal artery stenosis in Kawasaki disease: a report of two cases[J]. Clin Exp Rheumatol, 2006, 24(6): 719-721.
- [3] Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition)[J]. Pediatr Int, 2005, 47(2): 232-234.
- [4] 蒋小云,容丽萍.儿童高血压的诊断与治疗研究进展[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(13):1037-1040.
- [5] 江载芳,申昆玲,沈颖.诸福棠实用儿科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2015:1517-1518.
- [6] 陶然,孙雪峰,袁新宇,等.国人儿童正常肾动脉的多排螺旋CT测量[J].中国介入影像与治疗学,2011,8(4):319-322.
- [7] Lin GJ, Cher TW. Renal vascular resistance in normal children-a color Doppler study[J]. Pediatr Nephrol, 1997, 11(2): 182-185.
- [8] 张仁英.川崎病的泌尿系统表现[J].中华临床医师杂志(电子版),2015,9(7):1205-1207.
- [9] Watanabe T, Abe Y, Sato S, et al. Sterile pyuria in patients with Kawasaki disease originates from both the urethra and the kidney[J]. Pediatr Nephrol, 2007, 22(7): 987-991.
- [10] Motoyama O, Tarui H, Ishihara C, et al. Kawasaki disease presenting with macroscopic hematuria [J]. Pediatr Int, 2008, 50(2): 260-261.
- [11] 周德江,郑伯花,刘艳,等.彩色多普勒能量图在小儿肾脏疾病中的应用研究[J].中国当代儿科杂志,2003,5(5):471-472.
- [12] 金壮,曹军英,张筠,等.运动过程中人肾脏血流动力学超声特点[J].医学影像学杂志,2014,24(11):1962-1965.
- [13] 李丽平,元燕,于朋飞,等.增强型能量多普勒技术检测系统性红斑狼疮患者肾动脉血流动力学指数[J].中华医学超声杂志(电子版),2014,11(5):423-428.
- [14] Navar LG. Intrarenal renin-angiotensin system in regulation of glomerular function[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2014, 23(1): 38-45.

(本文编辑:邓芳明)