

川崎病后无创检查评估血管内皮功能的研究进展

杨再英^{1,2} 王钰²

(1. 昆明医科大学, 云南 昆明 650500; 2. 昆明医科大学第一附属医院心血管内科, 云南 昆明 650032)

【摘要】川崎病血管病变主要累及中小动脉, 以冠状动脉损害为主。内皮功能损伤是川崎病血管病变的主要原因。近年涌现了有关川崎病血管内皮功能检查的大量研究并取得了进展, 因川崎病主要危害小儿, 故大多研究以无创检查为主, 如血流介导的血管内皮舒张功能、外周动脉张力测试、颈动脉内中膜厚度、脉搏波传导速度、冷加压试验。现对川崎病后血管内皮功能障碍方面的无创检查研究进展予以综述。

【关键词】川崎病; 内皮功能; 血管病变

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.06.025

Non-invasive Assessment of Vascular Endothelial Function after Kawasaki Disease

YANG Zaiying^{1,2}, WANG Yu²

(1. Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan, China)

【Abstract】Vascular lesions of Kawasaki disease(KD) mainly involves small and medium arteries, especially coronary artery. Endothelial dysfunction is the main cause of vasculopathy in KD. In recent years, a large number of studies on the vascular endothelial function test of KD have emerged. KD mainly harms children, thus most of the studies are non-invasive tests including flow-mediated dilatation, peripheral arterial tonometry, carotid intima-media thickness, pulse wave velocity, and cold pressor test. This paper reviews the progress of non-invasive examination of vascular endothelial function in KD.

【Key words】Kawasaki disease; Endothelial function; Vascular health

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种不明原因的急性系统血管炎性疾病, 血管病理改变大致可分四期^[1]: I期 小血管动脉炎、急性动脉内膜炎、冠状动脉炎及中大血管炎; II期 小动脉炎减轻, 中动脉炎为主, 该期为冠状动脉病变高危期, 内膜增生、冠状动脉瘤样改变和栓塞, 大动脉血管瘤等; III期 微小血管炎逐渐消退, 中动脉肉芽肿病变, 冠状动脉内膜粗糙、增厚; IV期 血管炎基本消失, 内膜粗糙增厚, 血管呈钙化、狭窄、瘢痕, 动脉瘤可消退或持续多年。相关学者研究认为 KD 伴血管病变并发症的患者起病后不仅冠状动脉存在持续内皮功能障碍、动脉硬化等慢性不典型后遗症, 外周血管也存在以上内皮功能障碍, 内皮功能障碍对未来心血管疾病的发生发展至关重要^[2]。还有研究认为, KD 患者即使未伴冠状动脉

损伤(coronary artery lesions, CALs), 远期也可能存在血管内皮功能障碍, 为心血管疾病的高风险人群^[3]。临床上用经血管内注射血管扩张药物^[4]或血管内超声^[5]了解动脉的形态及功能, 但均为有创检查, 不适用于低年龄患者及早期血管病变。因此目前无创检查评价外周血管内皮功能成为 KD 后研究血管内皮损伤的参考手段, 不仅对 KD 未来的心血管及全身血管健康有重要意义, 还能为远期预后提供重要依据。现就国内外关于 KD 后血管内皮功能的无创研究做一总结, 为 KD 患者的临床随访及预后提供参考依据。

1 血流介导的血管内皮舒张功能

血流介导的血管内皮舒张功能(flow-mediated dilatation, FMD)是通过超声评价肱动脉的内皮功能, 现已成为评估内皮功能最广泛的检测手段, 也可

基金项目: 昆明医科大学研究生创新研究基金(2018S104)

通讯作者: 王钰, E-mail: 1388990026@163.com

用于 KD 后血管病变研究。FMD 的原理是血管局部血流增加使血管壁的剪切力升高, 导致血管扩张、内径增大。FMD 具体检测方式为在平静状态下, 患者仰卧位、右臂适当外展, 将超声探头置于右臂肱动脉最佳测量处重复测量肱动脉内径 3 次后取平均值作为基础内径 (D_0), 再以同样的方式测量右臂经血压计袖带充气高于基础血压 50 mm Hg (1 mm Hg=0.133 3 kPa) 阻断肱动脉 5 min 后肱动脉平均内径 (D_1), $FMD(\%) = (D_1 - D_0) / D_0 \times 100\%$ 。FMD 值降低, 表示血管内皮细胞功能受损, 是心血管事件预测手段之一^[6]。

近年来, 有关 KD 患者 FMD 相关研究多显示 KD 患者存在内皮功能损伤, 如 Ishikawa^[7] 研究诊断 KD 后 1.1~3.9 年的 CALs 组 (10 例)、诊断 KD 后 4.0~4.9 年的冠状动脉正常组 (15 例) 及匹配的正常对照组 (25 例) 发现, 无论 KD 后患者伴或不伴 CALs, FMD 值均显著低于正常对照组 (分别为 $P < 0.001$, $P = 0.026$), KD 亚组间结果显示即使无统计学差异 ($P = 0.082$), CALs 患者 FMD 值低于未伴损伤组 [$(6.0\% \pm 1.5\%)$ vs $(9.2\% \pm 2.9\%)$], 认为 KD 伴或不伴 CALs 均存在内皮功能损伤。也有类似研究发现, KD 组患者 FMD 较正常对照组明显降低, 认为 KD 患者是否伴有 CALs, 均存在内皮功能障碍^[8]。另外, Dhillon 等^[9] 研究了 KD 发病 5 年以上, 急性期伴或不伴冠状动脉瘤或冠状动脉扩张, 并排除其他内皮损害危险因素, 结果发现 KD 组 FMD 较正常对照组明显减低, 认为 KD 远期内皮功能与急性病变的特点不相关, KD 急性期末伴冠状动脉损伤患者也存在内皮功能异常, 远期血管内皮功能障碍可能是全身炎症的结果。但也有研究显示未发现异常结果。Parihar 等^[10] 研究诊断 KD 后 14~81 个月的病例组 (20 例) 与正常对照组 (20 例) FMD 后未发现统计学差异 [$(12.86\% \pm 7.09\%)$ vs $(13.31\% \pm 10.41\%)$, $P > 0.05$]。有学者对近年来相关研究行 meta 综合分析认为, KD 患者存在内皮功能障碍可能, FMD 能为 KD 患者内皮功能评估提供参考^[11]。

2 外周动脉张力测试

外周动脉张力测试(peripheral arterial tonometry, PAT) 是另外一种检测内皮功能的无创检查方式, 检测方法是安静状态下, 将 Endo-PAT 传感器放置于患者双手食指后持续检测指尖动脉搏动, 搏动容积变化信号经传导并显示, 获取 5 min 基础数据后, 通过袖带充气使一侧肱动脉阻塞 5 min, 放气后检测对侧上肢同步测量值, Endo-PAT 通过计算机反映内皮功能的反应性充血指数 (reactive hyperemia index, RHI)。RHI 越大,

提示内皮功能越好, RHI 越低, 表明内皮功能越差, 心血管事件风险越高^[12]。作为检测内皮功能的新型无创检查, PAT 检测微循环小血管内皮功能。随访研究发现 PAT 比传统预测心血管事件的 Framingham 危险评分更有价值, 表明内皮功能的测定对伴有心血管事件高风险的人群具有重要意义^[13]。

Bonetti 等^[14] 报道, RHI 上限值为 1.67, 若低于 1.67 则表示存在内皮功能障碍。顾青等^[15] 研究 KD 恢复期的 26 例患者 RHI 为 (1.24 ± 0.4) , 存在内皮功能障碍。另外, Pinto 等^[16] 研究 KD 患者未伴冠状动脉并发症后 5 年 RHI 为 (1.68 ± 0.49) , 显著低于正常对照组 $(2.32 \pm 0.53, P = 0.001)$, 认为内皮功能障碍可能是 KD 患者起病后的长期并发症。但有关有 KD 病史的成年患者 PAT 研究显示, 有 KD 病史的成年患者病例组 (31.5 ± 5.5) 岁 14 例, 与正常对照组 (32.6 ± 5.3) 岁 41 例之间不存在统计学差异 [RHI 分别为 (2.10 ± 0.43) vs (1.84 ± 0.49) , $P = 0.19$], 但该学者分析病例组 RHI 与急性期相关指标后推测, 有 KD 病史的患者内皮功能受急性期发热的影响, 抗血小板药物可改善内皮功能^[17]。总之, PAT 仍是研究 KD 后患者内皮功能的推荐手段之一。

3 颈动脉内中膜厚度

无创性高分辨力超声可测量外周血管内中膜复合体厚度, 是一项高特异度和敏感度的无创血管评估方式, 能了解动脉壁弹性及评价血管内皮功能。动脉管壁颈动脉内中膜厚度 (carotid intima-media thickness, cIMT) 增厚、斑块形成和斑块致血管狭窄或闭塞是动脉粥样硬化的超声直接表现, 也是心脑血管病变因素之一。目前, 临床上常用超声检测 cIMT 来评估动脉粥样硬化。cIMT 是超声医师通过检查仰卧位患者充分暴露的颈部血管, 将超声探头置于检查侧颈总动脉窦下端 12 mm 左右, 并重复测量左右侧动脉前壁、后壁内膜与外层交接间的厚度, 测定 2~3 次取平均值作为最终 cIMT。

近年来, 随着 KD 报道至今已半个世纪, 越来越多有关 KD 患者的血管功能研究显示, KD 患者 cIMT 异于正常同等年龄段人群。Pauciullo 等^[18] 表明 (6 ± 3) 岁正常健康儿童 cIMT 平均值为 (0.39 ± 0.03) mm。Ishizu 等^[19] 报道研究适龄健康儿童 (27 例男性, 33 例女性, 年龄范围 5~14 岁) cIMT 均值为 (0.44 ± 0.05) mm, 统计分析后发现儿童平均 cIMT 以线性方式增加, [以毫米为单位的 $cIMT = (0.009 \times \text{年龄}) + 0.35$ ($r = 0.39$, $P = 0.002$)]。在 Meena 等^[20] 的研究中, 采用不同时间段测量病例组与对照组 cIMT, KD 起病至少一年后

进行 cIMT 测量, 并选择年龄和性别匹配的正常对照组, 3 个月后再重复测量, 病例组和对照组重复测量值均上升, 但病例组 cIMT 增值高于正常对照组, 两组初始和重复测量均值分别为 (0.493 ± 0.071) mm- (0.507 ± 0.072) mm 和 (0.413 ± 0.067) mm- (0.421 ± 0.067) mm, 病例组和对照组 cIMT 均值比较具有统计学意义 [(0.500 ± 0.071) mm vs (0.417 ± 0.065) mm, $P < 0.001$], 认为 KD 起病后可能存在长期结构性改变, 并且为不可逆病变。Dietz 等^[21]在 2015 年一项大量本 KD 研究中(病例组 168 例), 病例组 cIMT 值均高于正常对照组 [(0.378 ± 0.030) mm vs (0.360 ± 0.027) mm, $P < 0.001$], 认为 KD 患者血管壁损害持续存在。随后 Dietz 等^[22]对 KD 患者 cIMT 更大样本(病例组 319 例)、更长时间(15 年以上)的随访研究发现, KD 伴冠状动脉瘤的 cIMT 值最高, 消除年龄等因素后, 未伴冠状动脉瘤者 cIMT 在随访中逐渐趋于正常值, 但伴冠状动脉瘤患者的 cIMT 呈上升趋势。

4 脉搏波传导速度

动脉脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV)是一项无创且操作简便的动脉硬化检测手段。临床上常用方式有颈-股 PWV(carotid-femoral PWV, cfPWV)和臂-踝 PWV(brachial-ankle PWV, baPWV)。cfPWV 主要反映主动脉僵硬度, 临床相关性较好, 并且较常用。baPWV 检测中央弹性动脉僵硬度, 包括周围动脉, 为次选。cfPWV 操作方式是患者仰卧位后, 测量单侧颈动脉和腹股沟股动脉搏动最明显处之间的距离(D/m), 并将压力传感器分别置于动脉搏动最明显处, 仪器测量颈-股脉搏波传导时间(T/s), $PWV = D/T$, 连续测量多次(一般 10 次)后取平均值。动脉硬化时血管弹性下降, 血管僵硬度上升, 最终影响血管功能, 增加左室后负荷^[23], 降低动脉血流灌注^[24]。

随着对 KD 患者血管内皮功能的研究, 不少学者将 PWV 研究应用于 KD 病史患者。Nakagawa 等^[25]的大样本(KD 组未伴 CALs 201 例, 对照组 129 例)、长时间 [(7.0 ± 3.9) 年] 的随访观察显示: KD 患者冠状动脉正常组 baPWV 值与正常对照组存在统计学差异 [(9.13 ± 1.21) m/s vs (8.86 ± 1.35) m/s, $P = 0.04$], 认为 KD 急性期末伴 CALs 的患者数年后全身动脉功能损伤, 动脉僵硬度增加。另一日本学者^[26]对 KD 的大样本对照研究(KD 组 90 例, 对照组 129 例)显示, KD 组发病后 1 月~19 年的 baPWV 均值高于对照组, 但无统计学差异, 该学者仍认为 KD 后存在动脉硬化的风险。Shah 等^[27]研究诊断 KD 后平均间隔 8.3 年($1.0 \sim 30.7$ 年)的患者与正常对照组 cfPWV 也未发现统计学意义 [5.40

(4.00, 8.40) vs 5.40 (3.80, 9.00)]。Iwazu 等^[28]将 KD 有关 PWV 研究行 meta 分析后认为, 无论 baPWV 还是 cfPWV, 具有 KD 病史的患者相对于正常对照组均高, KD 患者存在动脉功能损伤, PWV 检查可用于评估 KD 患者的动脉功能。

5 冷加压试验

冷加压试验(cold pressor test, CPT)超声心动图评估冠状动脉内皮功能检查是一项交感神经激发试验, 操作方法是受试者取坐位或侧卧位后将手臂(双侧或单侧)置于 $0 \sim 4^\circ\text{C}$ 冰水中, 水深没腕 1~5 min, 根据测试目的及安全性停止 CPT 时间后检测受试者相应评估指标。CPT 原理为通过肢体受寒冷刺激后反射性引起血管壁 α 受体兴奋, α 受体与交感介质结合可引起周围血管收缩和冠状动脉痉挛, 受试者心率增快、血压升高、心肌需氧量及耗氧量增加, 心肌代谢增加从而血管扩张^[29]。CPT 时血管内径的变化取决于 α 受体介导的血管收缩的血管内皮功能, 正常血管内皮功能正常受试者冠状动脉扩张, 但内皮功能障碍患者则表现为冠状动脉收缩或无明显扩张^[30-31]。向慧娟等^[32]对 KD 患者的多年随访研究发现, KD 患者 CPT 前后经二维超声心动图检测冠状动脉左主干内径表现为扩张程度减低、不扩张甚至收缩, CPT 诱导的冠状动脉内径百分变化率在有 KD 病史者较健康儿童减低, 认为 KD 后存在着冠状动脉内皮功能的异常。Laurito 等^[33]采用 CPT 手段研究 KD 未伴冠状动脉损伤起病后 (76 ± 58) 个月冠状动脉血流反应的研究中, 采用频谱多普勒测量 CPT 后左主干 3 个流速峰值的平均值比 CPT 前冠状动脉流速的基础比率来反映血管内皮功能, 研究发现, KD 组(14 例)患者较正常对照组(14 例)未见统计学差异, 分别为 (1.61 ± 0.5) 、 (1.70 ± 0.2) , $P = 0.5$, 但 KD 患者冠状动脉血流反应较健康对照组儿童减低, 认为 KD 后患者存在内皮功能损伤可能。

6 结语

综上所述, KD 患者存在不同程度内皮功能障碍, 对心血管健康有重要影响, 早期准确地评价血管内皮功能及受损程度对疾病的治疗和预后具有重要价值。因此, FMD、PAT、cIMT、PWV 及 CPT 检查对评估 KD 患者是否存在心血管事件高风险起到了重要的预警作用。综合以上无创检查对血管内皮功能的检查, 评估 KD 患者远期预后, 建立长期随访数据库, 为 KD 患者未来心血管疾病的预防提供可靠和有效信息。但因目前相关研究及病例数有限, 且大多以横断面研究为主, 缺乏大规模、多中心和前瞻性研究, 如何更好地全面评估 KD 患者血管内皮功能及如何评价以上

无创检查手段对 KD 后患者内皮功能的预测作用,从而早期采取哪些干预措施,以减少 KD 患者未来心血管事件的发生发展,都有待今后进一步的研究结果。

参考文献

- [1] 蔡铁勇,许平东,林梦日,等.以心血管为主要病理变化的疾病——川崎病[J].国外医学(心血管病分册),1983,11(3):165-168.
- [2] Selamet Tierney ES, Gal D, Gauvreau K, et al. Vascular health in Kawasaki disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(12):1114-1121.
- [3] Chen KY, Curtis N, Dahdah N, et al. Kawasaki disease and cardiovascular risk: a comprehensive review of subclinical vascular changes in the longer term[J]. *Acta Paediatr*, 2016, 105(7):752-761.
- [4] Kawano H. Endothelial function and coronary spastic angina[J]. *Intern Med(Tokyo, Japan)*, 2005, 44(2):91-99.
- [5] Shin DH, Hong SJ, Mintz GS, et al. Effects of intravascular ultrasound-guided versus angiography-guided new-generation drug-eluting stent implantation: meta-analysis with individual patient-level data from 2,345 randomized patients[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(21):2232-2239.
- [6] Rodriguez-Miguel P, Seigler N. Ultrasound assessment of endothelial function: a technical guideline of the flow-mediated dilation test[J]. *J Vis Exp*, 2016, Apr 27, (110). DOI:10.3791/54011.
- [7] Ishikawa T. The association between oxidative stress and endothelial dysfunction in early childhood patients with Kawasaki disease[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18(1):30.
- [8] Mori Y, Katayama H, Kishi K, et al. Persistent high fever for more than 10 days during acute phase is a risk factor for endothelial dysfunction in children with a history of Kawasaki disease[J]. *J Cardiol*, 2016, 68(1):71-75.
- [9] Dhillon R, Clarkson P, Donald AE, et al. Endothelial dysfunction late after Kawasaki disease[J]. *Circulation*, 1996, 94(9):2103-2106.
- [10] Parihar M, Singh S, Vignesh P, et al. Mid-term risk for subclinical atherosclerosis and chronic myocarditis in children with Kawasaki disease and transient coronary abnormalities[J]. *Pediatr Cardiol*, 2017, 38(6):1123-1132.
- [11] Zhang H, Xu MG, Xie LJ, et al. Meta-analysis of risk factors associated with atherosclerosis in patients with Kawasaki disease[J]. *World J Pediatr*, 2016, 12(3):308-313.
- [12] Dietz SM, Tacke CE, Hutten BA. Peripheral endothelial (Dys) function, arterial stiffness and carotid intima-media thickness in patients after Kawasaki disease: a systematic review and meta-analyses[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0130913.
- [13] Leung DY, Leung M. Non-invasive/invasive imaging: significance and assessment of coronary microvascular dysfunction [J]. *Heart*, 2011, 97(7):587-595.
- [14] Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(11):2137-2141.
- [15] 顾青, 张羿, 程毅, 等. 川崎病患者恢复期血管内皮功能与急性期 C-反应蛋白关系 [J]. 中国循证儿科杂志, 2014, 9(2):132-135.
- [16] Pinto FF, Laranjo S, Paramés F, et al. Long-term evaluation of endothelial function in Kawasaki disease patients [J]. *Cardiol Young*, 2013, 23(4):517-522.
- [17] Tobayama H, Takahashi K, Fukunaga H, et al. Analysis of arterial function in adults with a history of Kawasaki disease[J]. *J Cardiol*, 2013, 61(5):330-335.
- [18] Paucillo P, Iannuzzi A, Sartorio R, et al. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children[J]. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14(7):1075-1079.
- [19] Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood [J]. *Heart Vessels*, 2004, 19(4):189-195.
- [20] Meena RS, Rohit M, Gupta A, et al. Carotid intima-media thickness in children with Kawasaki disease[J]. *Rheumatol Int*, 2014, 34(8):1117-1121.
- [21] Dietz SM, Tacke CE, Gort J, et al. Carotid intima-media thickness in patients with a history of Kawasaki disease [J]. *Circ J*, 2015, 79(12):2682-2687.
- [22] Dietz SM, Tacke CE, de Groot E, et al. Extracardiac vasculopathy after Kawasaki disease: a long-term follow-up study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(7): e003414.
- [23] Iida M, Yamamoto M, Ishiguro Y, et al. Association of left atrial phase volumes with systemic arterial stiffness and ankle-brachial index in hypertensive patients[J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31(4):270-277.
- [24] Torjesen A, Cooper LL, Rong J, et al. Relations of arterial stiffness with postural change in mean arterial pressure in middle-aged adults: the Framingham Heart Study[J]. *Hypertension*, 2017, 69(4):685-690.
- [25] Nakagawa R, Kuwata S, Kurishima C, et al. Arterial stiffness in patients after Kawasaki disease without coronary artery involvement: assessment by performing brachial ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index[J]. *J Cardiol*, 2015, 66(2):130-134.
- [26] Ooyanagi R, Fuse S, Tomita H, et al. Pulse wave velocity and ankle brachial index in patients with Kawasaki disease[J]. *Pediatr Int*, 2004, 46(4):398-402.
- [27] Shah V, Christov G, Mukasa T, et al. Cardiovascular status after Kawasaki disease in the UK[J]. *Heart*, 2015, 101(20):1646-1655.
- [28] Iwazu Y, Minami T. Pulse wave velocity in Kawasaki disease[J]. *Angiology*, 2016, 56(6):1-7.
- [29] Brainin P, Frestad D. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 254(1):1-9.
- [30] Deng YB, Wang XF, Li CL. A new noninvasive method for evaluation of coronary endothelial function in hypertensive patients based on change in diameter of the left main coronary artery induced by cold pressor test using echocardiography[J]. *Clin Cardiol*, 2001, 24(4):291-296.
- [31] 邓又斌, 汪道文, 马春桃, 等. 高血压患者冠状动脉内皮功能的超声心动图研究 [J]. 中国医学影像技术, 2001, 17(9):860-862.
- [32] 向慧娟, 邓又斌, 常青, 等. 超声评价川崎病后冠状动脉内皮功能改变及静脉输注维生素 C 的疗效 [J]. 中国超声医学杂志, 2003, 19(12):34-37.
- [33] Laurito M, Stazi A, Delogu AB, et al. Endothelial and platelet function in children with previous Kawasaki disease[J]. *Angiology*, 2014, 65(8):716-722.

收稿日期: 2018-12-19