

# 超声技术评价川崎病血管内皮功能的方法学探讨

翟秀全综述 计晓娟 余更生审校

**【摘要】** 超声心动图是川崎病的常规检查之一。随着超声技术的发展,特别是心肌声学造影技术以及血管回声追踪技术的发展,应用超声评价血管内皮功能成为了热点。文章系统阐述了近年来国内外研究者们应用各种超声方法评价川崎病血管内皮功能的研究进展,着重讨论了各评价方法的优缺点,以期有助于血管内皮功能评价方法的合理选择和良好应用。

**【关键词】** 川崎病;血管内皮功能;超声;方法学

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.01.009

川崎病(kawasaki disease, KD)又名皮肤黏膜淋巴结综合征,是一种急性发热出疹性疾病,常见于 5 岁以内儿童,已经成为全球绝大多数国家儿童最常见的后天获得性心脏病<sup>[1]</sup>。本病主要病理变化为全身性系统性脉管炎,尤以冠状动脉为主,急性心肌梗死和冠状动脉瘤是其最主要的并发症<sup>[2,3]</sup>。

血管内皮细胞不但可感受血流压力变化、炎症信号及循环中激素水平,还可释放生物活性物质如一氧化氮(NO)、前列腺素、内皮素、血管紧张素 II 等,通过这些活性因子调节血管张力、防止血细胞黏附聚集、抑制血管平滑肌增殖等作用<sup>[4]</sup>。KD 患者发生血管炎时,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<sup>[5]</sup>。因此早期发现以及随访 KD 患者的血管内皮功能异常对预防后遗症至关重要。

冠状动脉造影法是评价 KD 患者冠状动脉内皮功能的金标准<sup>[6]</sup>,但是由于其操作有创、昂贵且应用限制在导管室,需要有经验的专家操作,所以只适用于有适应证进行心导管检查的患者,而不适合于 KD 患者血管内皮功能的常规检测。本文就近年来应用超声技术评价 KD 患者血管内皮功能的的研究展开讨论。

## 1 经胸二维超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE)

TTE 是检测 KD 患者冠状动脉损伤的常规方法之一。TTE 可清楚地观察冠状动脉主干内径大小以及血流速度。应用 M 型二维超声心动图和冠状动脉造影法分别测量硝酸甘油诱导的左冠状动脉主干内径变化率,显示 2 种方法测量的结果相似。

TTE 结合冷加压试验是目前超声方法检测 KD 患者冠脉内皮功能常见方法之一。Zeiher 等<sup>[7]</sup>发现,冷加压试验与冠状动脉内注射乙酰胆碱的血管舒缩反应 2 种方法相关良好。该试验原理是寒冷刺激引起交感神经兴奋,引起神经末梢去甲肾上腺素释放,导致血流介导的冠状动脉扩张(内皮依赖性血管扩张)。内皮功能正常的健康人表现为冠脉扩张,不正常者则表现为冠脉扩张不明显甚至收缩。向慧娟等<sup>[8]</sup>应用 TTE 研究发现冷加压试验诱导的左冠状动脉主干内径变化率在有 KD 病史者较健康儿童减低,提示 KD 后存在冠状动脉内皮功能的异常。

TTE 简单,易操作,但由于其角度局限性及其利用冠状动脉管壁高回声来测量主干内径,低回声的冠状动脉远端微血管则难以检测。

## 2 高分辨力超声

1992 年, Celermajer 等<sup>[9]</sup>首先报道用高分辨力超声检测肱动脉内皮功能。高分辨力超声可清晰地显示肱动脉前后壁血管内膜,其检测肱动脉内皮功能是通过测量反应性充血前后的肱动脉内径变

化来实现的。7.5 MHz 的超声探头轴向分辨力为 0.1 mm,可精确测量肱动脉内径的微小变化。

高分辨力超声测量肱动脉血管内皮功能多结合袖带充气法, Dhillon 等<sup>[10]</sup>应用高分辨力超声结合袖带充气法发现有 KD 病史的患者血流介导的肱动脉血管舒张受损,提示在远离冠脉循环的血管也存在内皮功能异常。但 Mitani 等<sup>[11]</sup>则发现反应性充血诱导的肱动脉内径百分变化率在有 KD 病史者与健康者间无显著性差异,提示有该病病史患者周围血管内皮功能并未受损。但他们是在放松袖带后相对短的时间内(45 s)测量血管内径。而以往的研究表明,加压 5 min 后放松袖带肱动脉内径变化率不断增加,1 min 时方达最高值。

近年来有不少学者高度评价了这种方法,认为其在比较不同人群的内皮功能差异和疗效评估等方面具有极大的价值。但由于该方法是间接反映内皮功能,涉及一系列血管内径和血流的超声测量技术,不可避免的存在误差,因此操作者在检查过程中应消除受检者的紧张情绪、将袖带及探头置于正确的位置,严格按照要求进行检测以减少误差,获得真实的检查结果。

### 3 血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)

IVUS 是近年来发展起来的一种新型的超声显像技术,是超声技术和心导管技术相结合的诊断技术,其方法是将高频超声探头置于心导管顶端进入冠状动脉内,可直接观察管腔和管壁的形态学改变,它不仅可以对病变进行定性分析,还可以进行精确的定量分析,被认为是评价 KD 患者冠状动脉病变新的“金标准”<sup>[12,13]</sup>。

Mitani 等<sup>[14]</sup>应用 IVUS 对 13 例发病 14 年以上的 KD 患者的冠状动脉的 80 个节段检查发现,正常节段没有或者只有轻微的点状 IVUS 回声,而在冠状动脉功能受损的节段则有不规则形状的回声。

与血管造影比较,IVUS 的突出优点为可对 KD 炎性反应引起的动脉粥样斑块进行定性分析,可同时显示管壁和管腔的变化,血管造影仅可显示管腔的变化。IVUS 亦弥补了常规超声心动图难以显示冠状动脉中远端及其分支的不足,可对冠状动脉的形态和功能作出准确评价,并可指导介入术的实施。IVUS 虽然有着明显的实用价值,但它毕竟是

一种有创的检查技术,而且价格昂贵、操作复杂,使其在临床上的广泛应用受到限制。

### 4 血管回声追踪技术(echo tracking, E-tracking)

E-tracking 技术是一项检测血管内皮功能及早期血管病变的新技术,它通过采集管壁运动回声所产生的射频信号,利用相位跟踪方法实时显示管径变化曲线,自动计算分析各项血管弹性和相应参数,从而直观地评价动脉管壁内皮功能<sup>[15]</sup>。

在评价全身血管内皮功能时,E-tracking 技术主要被用于测量如肱动脉、颈动脉等体表大血管的血管内皮功能相关测值,自动分析并计算得出血管内皮功能参数。其中相关测值包括受试者收缩压及舒张压、收缩期内径及舒张期内径、血液密度、反射波引起的管径扩张;血管内皮功能参数包括血管内皮顺应性指标动脉顺应性、血管内皮弹性指标硬化度、反射波增强指数、弹性系数以及单点脉搏波传导速度。

E-tracking 技术简单、无创、可重复性好,与其他超声评价方法相比,其优势在于能对血管内皮功能做出较为直观、快速、精确度高的评价,目前已经用于检测多种疾病引起的血管内皮功能异常及早期动脉硬化,但应用此技术对 KD 患者血管内皮功能检测国内外尚未见报道。

### 5 心肌声学造影(myocardial contrast echocardiography, MCE)

MCE 原理是将含有微泡的造影剂直接经冠状动脉注入抵达冠状动脉微循环,或由周围静脉注入经肺循环后抵达,在正常情况,微泡能顺利通过冠状动脉微循环,而在内皮功能受损的病理状态下,即使局部血流正常,微泡也会在微循环内滞留,表现为局部心肌持续的高亮度。因此,可用心肌声学造影评价冠状动脉微循环。

杨欣等<sup>[16]</sup>应用 MCE 在高胆固醇兔模型中研究冠状动脉微血管内皮功能,注射乙酰胆碱后 0 周心肌密度时间-强度曲线参数峰值声强度及曲线下面积不同程度增高。4 周增高程度明显下降( $P < 0.01$ ),而 8 周及 12 周均较注射前减低( $P < 0.01$ )。注射硝酸甘油后各时间段参数峰值声强度及曲线下面积均增高,提示应用 MCE 技术可以定量分析动脉粥样硬化心肌微血管内皮依赖性舒张功能改变。

Keller 等<sup>[17]</sup>在注射了可导致内皮细胞破损的

心脏停跳液的犬心肌声学造影模型上观察到,无论以何种速率注射心脏停跳液,造影剂微泡通过心肌的时间均延长,提示微泡通过速率的降低与内皮损伤有关。Lindner<sup>[18]</sup>等将含有全氟丁烷的脂质微泡与抗-细胞间黏附分子的单克隆抗体共价结合,以其悬浮液在低剪切应力条件下( $100\text{ s}^{-1}$ )灌注经白细胞介素- $1\beta$ 激活的人冠状动脉内皮细胞,然后用荧光显微镜和流式细胞仪检查,发现激活的内皮细胞表面附着的含抗-细胞间黏附分子的微泡数量是普通微泡的 40 倍。Lindner 等<sup>[19]</sup>用在体显微镜观察到小鼠提睾肌微循环炎症模型中,脂质微泡与小静脉中白细胞的黏附数目较普通脂质微泡高 2 倍( $20 \pm 4$  对  $10 \pm 3$ ,  $P < 0.05$ ),说明脂质微泡可滞留在内皮功能受损的微循环,增强超声显像,敏感地发现内皮损伤。之后的大量实验也证实了, MCE 可应用于早期检测冠状动脉微血管内皮功能障碍。

## 6 结语

综上所述, KD 血管炎的发生、发展与血管内皮功能障碍密切相关,早期预测患儿血管内皮功能受损程度对于早期预防及延缓血管并发症的发生具有重要的临床意义,而超声作为一种新的检测方法,已应用于临床,成为检测血管内皮功能的必要手段。随着超声技术的不断提高,尤其是声学造影剂和血管回声追踪的发展,血管内皮功能的检测势必得到更进一步的完善。

## 参考文献

- [1] Goo HW, Park IS, Ko JK, et al. Coronary CT angiography and MR angiography of Kawasaki disease [J]. *Pediatr Radiol*, 2006, 36(7): 697-705.
- [2] Pahlavan PS, Niroomand F. Coronary artery aneurysm: a review[J]. *Clin Cardiol*, 2006, 29(10): 439-43.
- [3] Mavrogeni S, Papadopoulos G, Karanasios E, et al. How to image Kawasaki disease: a validation of different imaging techniques[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 124(1): 27-31.
- [4] Barron KS. Kawasaki disease: etiology, pathogenesis, and treatment[J]. *Cleve Clin J Med*, 2002, 69(2): 69-78.
- [5] Iemura M, Ishii M, Sugirnura 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.
- [6] Gong F, Shiraishi H, Momoi MY, et al. Follow-up of coronary artery lesions caused by Kawasaki disease and the value of coronary angiography[J]. *Chin Med J*, 2002, 115(5): 681-684.
- [7] Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, et al. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1989, 14(5): 1181-1190.
- [8] 向慧娟, 邓又斌. 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): 910-913.
- [9] Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [J]. *Lancet*, 1992, 340(11): 1111-1115.
- [10] Dhillon R, Clarkson P, Donald AE, et al. Endothelial dysfunction late after Kawasaki disease [J]. *Circulation*, 1996, 94(9): 2103-2106.
- [11] 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.
- [12] Lavi S, Bae JH, Rihal CS, et al. Segmental coronary endothelial dysfunction in patients with minimal atherosclerosis is associated with necrotic core plaques[J]. *Heart*, 2009, 95(18): 1525-1530.
- [13] Lüscher TF, Pieper M, Tendera M, et al. A randomized placebo-controlled study on the effect of nifedipine on coronary endothelial function and plaque formation in patients with coronary artery disease: the ENCORE II study[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(1): 1590-1597.
- [14] Mitani Y, Ohashi H, Sawada H, et al. In vivo plaque composition and morphology in coronary artery lesions in adolescents and young adults long after kawasaki disease[J]. *Circulation*, 2009, 119(21): 2829-2836.
- [15] Niki K, Sugawara M, Chang D, et al. A new noninvasive measurement system for wave intensity: evaluation of carotid arterial wave intensity and reproducibility[J]. *Heart Vessels*, 2002, 17(1): 12-21.
- [16] 杨欣, 任卫东. 应用心肌声学造影评价动脉粥样硬化心肌微血管内皮功能的实验研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2006, 22(9): 650-652.
- [17] Keller MW, Spotnitz WD, Matthew TL, et al. Intraoperative assessment of regional myocardial perfusion using quantitative myocardial contrast echocardiography: an experimental evaluation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1990, 16(5): 1267-1279.
- [18] Lindner JR, Coggins MP, Kaul RS, et al. Microbubble persistence in the microcirculation during ischemia/reperfusion and inflammation is caused by integrin- and complement-mediated adherence to activated leukocytes[J]. *Circulation*, 2000, 101(6): 668-675.
- [19] Lindner JR, Song Ji, Klibanov AL, et al. Noninvasive ultrasound imaging of inflammation using microbubbles targeted to activated leukocytes [J]. *Circulation*, 2000, 102(22): 2745-2750.

(收稿: 2009-09-15 修回: 2009-12-21)

(本文编辑 金谷英)