

Echocardiographic assessment of coronary artery Z scores in children with Kawasaki disease after 7—14 years

ZHENG Jingjing^{1,2}, XIA Bei^{2*}, CHEN Weiling², YU Hongkui², LIN Zhou²

(1. Department of Diagnostic Medical Sonography, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China; 2. Department of Diagnostic Medical Sonography, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China)

[Abstract] **Objective** To assess long-term outcomes of coronary artery (CA) Z scores in children with Kawasaki disease (KD) with echocardiography. **Methods** Echocardiographic data of 100 KD children during 7—14 years interval follow-up were analyzed retrospectively. The children were divided into dilatation group ($n=54$, CA dilated) and non-dilatation group ($n=46$, CA not dilated) at the acute phase. Fifty-one children were selected simultaneously as the controls (control group). Diameters and Z scores of left main coronary artery (LMCA), left anterior descending (LAD) and proximal right coronary artery (pRCA) were compared, and factors affecting CA diameter during the recovery phase were analyzed. **Results** CA diameters in dilatation group were larger than those in non-dilatation group and control group (all $P<0.05$), whereas no statistical difference of CA diameter was found between non-dilatation group and control group (all $P>0.05$). In dilatation group, Z score of LMCA, LAD and pRCA was 0.569 ± 1.061 , $0.420 (-0.029, 1.078)$ and $0.640 (0.283, 1.250)$, while in non-dilatation group, Z score of LMCA, LAD and pRCA was -0.031 ± 0.846 , -0.066 ± 0.661 and 0.188 ± 0.593 , respectively. In control group, Z score of LMCA, LAD and pRCA was -0.124 ± 1.016 , -0.255 ± 1.084 and 0.194 ± 0.610 , respectively. Z scores in dilatation group were larger than those in non-dilatation group and control group (all $P<0.05$), while no statistical differences of Z scores was found between non-dilatation group and control group (all $P>0.05$). Dilation degree of CA at the acute phase was the factor affecting long-term CA dilation (odds ratio = 39.146, $P<0.001$). **Conclusion** During 7—14 years of follow-up, CA diameters and Z scores kept to increase in KD children with CA dilatation at the acute phase. The dilation degree of CA at the acute phase in KD children affects the long-term CA dilation.

[Key words] Mucocutaneous lymph node syndrome; Echocardiography; Z-score; Child

DOI: 10.13929/j.1003-3289.201705071

超声心动图定量评价川崎病患儿 7~14 年 冠状动脉 Z 值变化

郑晶晶^{1,2}, 夏培^{2*}, 陈伟玲², 于红奎², 林洲²

(1. 华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院超声影像科, 湖北 武汉 430014;
2. 深圳市儿童医院超声影像科, 广东 深圳 518038)

[摘要] **目的** 应用超声心动图 Z 值评价川崎病(KD)患儿 7~14 年后冠状动脉(简称冠脉)Z 值变化。**方法** 回顾性分析 100 例 7~14 年恢复期 KD 患儿的超声心动图, 包括急性期呈冠脉扩张 54 例(扩张组)、无扩张 46 例(无扩张组), 另

[第一作者] 郑晶晶(1990—), 女, 湖北荆门人, 硕士, 医师。研究方向: 超声诊断。E-mail: 1172576361@qq.com

[通信作者] 夏培, 深圳市儿童医院超声影像科, 518038。E-mail: xiabeimd@qq.com

[收稿日期] 2017-05-20 [修回日期] 2017-12-24

取同期健康儿童 51 名作为对照组,比较左冠脉主干(LMCA)、左前降支(LAD)和右冠脉近段(pRCA)内径及其 Z 值变化,分析恢复期冠脉内径变化的影响因素。**结果** 扩张组冠脉内径大于无扩张组和对照组(P 均 <0.05),而后二者冠脉内径差异无统计学意义(P 均 >0.05)。扩张组 LMCA、LAD 和 pRCA 的 Z 值分别为 0.569 ± 1.061 、 $0.420 (-0.029, 1.078)$ 和 $0.640 (0.283, 1.250)$,无扩张组 LMCA、LAD 和 pRCA 的 Z 值分别为 -0.0313 ± 0.8467 、 -0.0662 ± 0.6612 和 0.1887 ± 0.5935 ,对照组 LMCA、LAD 和 pRCA 的 Z 值分别为 -0.1246 ± 1.0167 、 -0.2558 ± 1.0848 和 0.1943 ± 0.6101 ,扩张组冠脉 Z 值大于无扩张组和对照组(P 均 <0.05),后二者 Z 值差异无统计学意义($P > 0.05$)。急性期冠脉扩张程度是 KD 冠脉持续扩张的影响因子(诊断优势比=39.146, $P < 0.001$)。**结论** 恢复期 7~14 年, KD 急性期冠脉扩张患者冠脉内径及 Z 值仍增大。KD 急性期冠脉损伤程度是远期冠脉变化的影响因素。

[关键词] 黏膜皮肤淋巴结综合征;超声心动描记术;Z 值;儿童

[中图分类号] R445.1; R543 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2018)04-0538-05

川崎病(Kawasaki disease, KD)是以全身性血管炎为主要病变的急性血管炎综合征,特异性累及冠状动脉(简称冠脉),导致冠脉扩张、冠脉瘤等冠脉病变(coronary artery lesion, CAL),是影响 KD 预后最重要的因素^[1]。经静脉注射丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)后,KD 急性期患儿临床症状和体征迅速缓解,但 CAL 仍处于恢复过程,治疗过程中仍需超声心动图监测。本研究应用超声心动图 Z 值定量评价 KD 患儿 7~14 年后冠脉内径变化,探讨超声心动图标准化定量评价远期冠脉内径的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 1998 年 4 月—2008 年 12 月于深圳市儿童医院诊治且随访资料完整的 KD 患儿 100 例,男 70 例,女 30 例,年龄 7.8~17.9 岁,平均(11.8 ± 2.2)岁;随访 7~14 年,平均(9.78 ± 1.61)年;急性期均符合 KD 临床诊断标准^[2]。按急性期 CAL^[3]程度,将 KD 患儿分为扩张组($n=54$; <3 岁,冠脉内径(d) ≥ 2.5 mm;3~9 岁, $d \geq 3.0$ mm; >9 岁, $d \geq 3.5$ mm;图 1])、无扩张组($n=46$; <3 岁, $d < 2.5$ mm;3~9 岁, $d < 3.0$ mm; >9 岁, $d < 3.5$ mm)。扩张组包括冠脉小瘤($d \leq 4$ mm)43 例、中瘤($4 < d \leq 8$ mm)5 例和巨大冠脉瘤($d > 8$ mm)6 例^[1-2](图 2)。以同期性别、年龄、体表面积(body surface area, BSA)相匹配^[4]的 51 名健康儿童作为对照组。

1.2 仪器与方法

1.2.1 仪器 采用 GE Vivid E9 Dimension 型彩色多普勒超声仪,M5S 探头(频率 2.0~4.5 MHz),12S 探头(频率 4.5~12.0 MHz),4V 探头(频率 2.5~3.6 MHz)。按照美国超声心动图协会小儿超声心动图指南^[5]行超声心动图检查,同步记录心电图并存储动态图像,进行回放测量。

1.2.2 测量与计算 经胸超声心动图测量冠脉左主

干(left main coronary artery, LMCA)、左前降支(left anterior descending, LAD)及右冠脉近段(proximal right coronary artery, pRCA)内径。采用文献[4]正常参考值预测平均值(y)及均方差(MSE)。 $Z = [M - y]/MSE$, M 为各项实测值,分别获得相应 Z 值。Z 值计算公式:

$$Z_{LMCA} = [LMCA - (-0.368 + 4.898 \times \sqrt{BSA} - 1.761 \times BSA)]/0.324$$

$$Z_{LAD} = [LAD - (-0.383 + 4.226 \times \sqrt{BSA} - 1.571 \times BSA)]/0.289$$

$$Z_{pRCA} = [pRCA - (-0.577 + 5.032 \times \sqrt{BSA} - 2.189 \times BSA)]/0.332$$

以双平面 Simpson 法测量左心室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV),计算左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF): $LVEF = [(LVEDV - 左心室收缩末期容积)/LVEDV] \times 100\%$ 。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 16.0 统计分析软件。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。非正态分布资料以中位数(上下四分位数)表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,组间两两比较采用 Mann-Whitney 检验;采用二分类 Logistic 回归模型,分析远期冠脉扩张的影响因子; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。每组随机抽取 10 人,测量冠脉内径。采用 Pearson 相关分析和 Bland-Altman 分析法进行可重复性检验。

2 结果

3 组间一般资料差异均无统计学意义(P 均 >0.05);扩张组与无扩张组间急性期 IVIG 时间和临床表现典型/非典型差异均无统计学意义(P 均 >0.05)见表 1。

表1 3组一般资料比较结果

组别	男/女(例/名)	年龄(月)	病程(月)	身高(cm)	体质量(kg)	体质量指数(kg/m ²)	BSA(m ²)
扩张组(n=54)	41/13	139.4±25.3	116.8±18.0	152.44±13.13	44.75±12.78	18.97±3.72	1.35±0.23
无扩张组(n=46)	29/17	144.4±27.0	118.0±20.9	155.29±11.77	47.75±12.62	19.48±3.30	1.41±0.22
对照组(n=51)	34/17	138.9±24.5	—	153.94±13.33	43.29±12.12	17.98±3.26	1.34±0.23
F/ χ^2 /t值	2.098*	0.677**	-0.299**	0.596**	1.581**	2.409**	1.146**
P值	0.350	0.510	0.765	0.552	0.209	0.093	0.321

组别	心率(次/分)	收缩压(kpa)	舒张压(kpa)	LVEDV(ml)	LVEF(%)	急性期IVIG时间(天)	临床表现
扩张组(n=54)	78.83±10.60	14.42±1.84	8.94±1.40	67.66±15.93	65.71±5.11	10.36±4.76	18/36
无扩张组(n=46)	75.57±10.64	14.87±1.72	9.21±1.10	68.08±15.40	65.66±4.15	8.53±3.35	21/25
对照组(n=51)	73.88±14.46	14.68±1.67	9.09±1.00	67.97±19.32	65.21±5.04	—	—
F/ χ^2 /t值	2.296**	1.036**	0.811**	0.008**	0.154**	1.478**	1.585*
P值	0.104	0.357	0.447	0.992	0.858	0.145	0.208

注: * :采用 χ^2 检验; ** :采用独立样本 t 检验

表2 3组冠脉内径比较

组别	LMCA(mm)	LAD(mm)	pRCA(mm)
扩张组(n=54)	3.128 3±0.401 4	2.500(2.400,2.700)	2.500(2.400,2.725)
无扩张组(n=46)	2.934 8±0.303 5	2.381 7±0.211 2	2.359 9±0.199 2
对照组(n=51)	2.882 4±0.352 5	2.313 1±0.330 1	2.287 5±0.209 1
F/Z值	6.902	8.216	12.036
P值	0.001	<0.001	<0.001

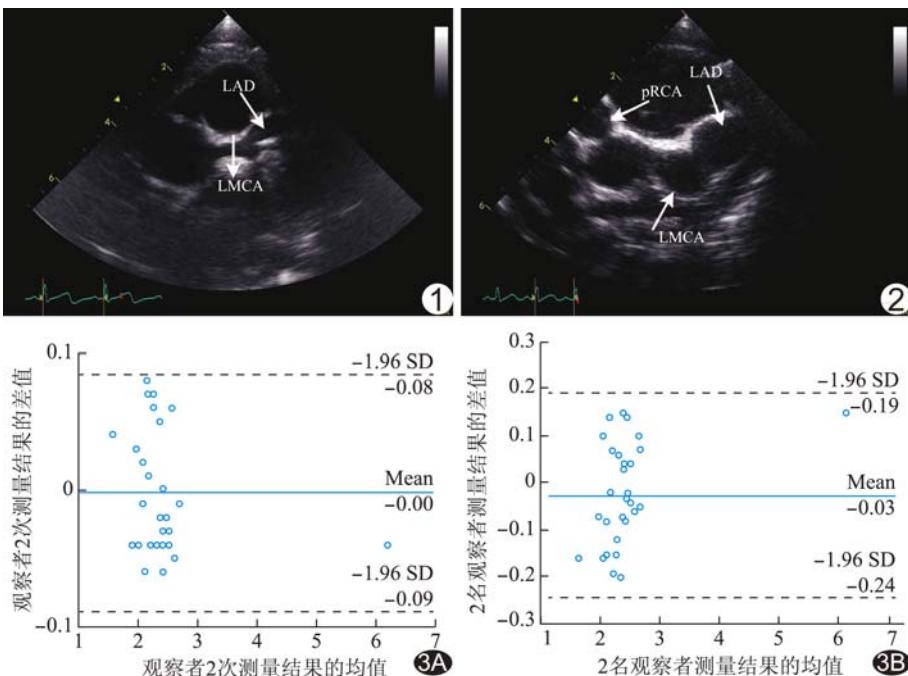


图1 患儿男,2岁,KD病急性期,左冠脉扩张(LAD:左冠脉前降支;LMCA:左冠脉主干)

图2 患儿男,1岁,KD病急性期,左、右冠状动脉巨大瘤样扩张(LMCA:左冠脉主干;LAD:左前降支;pRCA:右冠脉近段)

图3 测量LAD的Bland-Altman分析图 A. 观察者内; B. 观察者间

2.1 各组冠脉内径及比较

扩张组冠脉内径大于无扩张组和对照组(P 均<0.05),无扩张组冠脉内径与

对照组比较差异无统计学意义($t_{LMCA}=0.781$ 、 $t_{LAD}=1.204$ 、 $t_{pRCA}=1.743$, P 均>0.05),见表2。

2.2 各组冠脉内径Z值比较

7~14年后,仍有10例KD患儿冠脉扩张,表现为冠脉Z值>2.5。3组冠脉Z值及比较见表3。扩张组冠脉Z值大于无扩张组和对照组(P 均<0.05);无扩张组与对照组间Z值差异无统计学意义($t_{LMCA}=0.488$ 、 $t_{LAD}=1.026$ 、 $t_{pRCA}=-0.045$, P 均>0.05)。

2.3 恢复期冠脉扩张的影响因子 KD患儿7~14年冠脉扩张的影响因子分析结果见表4。急性期冠脉扩张程度(小瘤或中大瘤)的诊断优势比(odds ratio, OR)有统计学意义($P<0.001$),而临床表现是否典型、发病年龄、IVIG时间等差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

2.4 可重复性检验 测量LAD的一致性分析:观察者组内及组间测量LAD具有良好相关性($r=0.982$ 、 0.886 , P 均<0.01),观察者组内及组间重复性良好(图3),测量差值分别为

0.002 00±0.044 37,(0.027 00±0.100 10),测量的95%

表 3 3 组冠脉内径 Z 值及比较

组别	Z _{L.MCA}	Z _{LAD}	Z _{pRCA}
扩张组(n=54)	0.569 5±1.061 6	0.420(-0.029,1.078)	0.640(0.283,1.250)
无扩张组(n=46)	-0.031 3±0.846 7	-0.066 2±0.661 2	0.188 7±0.593 5
对照组(n=51)	-0.124 6±1.016 7	-0.255 8±1.084 8	0.194 3±0.610 1
F/Z 值	7.571	8.725	10.138
P 值	0.001	<0.001	<0.001

表 4 KD 患儿 7~14 年冠脉扩张的影响
因子分析结果

参数	OR	P 值
急性期冠脉扩张程度	39.146	<0.001
急性期临床表现是否典型	2.844	0.347
发病年龄	3.042	0.530
IVIG 时间(天)	1.164	0.097

置信区间分别为(-0.018 57, 0.014 57)、(-0.064 39, 0.010 39)。

3 讨论

KD 血管炎可导致中小血管扩张、血管瘤形成,以冠脉最为常见。部分患儿冠脉在急性期呈一过性扩张^[6],而冠脉扩张及冠脉瘤血管内膜增厚与回缩呈慢性过程^[7]。冠脉瘤回缩使管腔内径正常化,同时伴有关节内皮细胞增生、迁移和平滑肌细胞扩散浸润^[1],回缩处血管内皮功能障碍及血管壁形态异常仍持续存在,可进行性发展为冠脉狭窄与闭塞^[8]。因此,长期随访患儿对于评估心血管不良事件危险因素具有重要意义。

国内外有多种方法界定 KD 冠脉扩张。既往认为冠脉内径与年龄呈正相关:3岁以下冠脉内径<2.5 mm,3~9岁冠脉内径<3.0 mm,9岁以上冠脉内径<3.5 mm^[3]。1984年日本卫生部颁布的冠脉扩张标准为5岁以下冠脉内径>3 mm,或5岁以上冠脉内径>4 mm^[1]。2004年,美国心脏病协会(American Heart Association, AHA)将冠脉瘤分为小瘤(内径<5 mm)、中瘤(内径5~8 mm)和巨大瘤(内径>8 mm)^[2]。根据日本卫生部标准,在冠脉内径“正常”患儿中,27%冠脉经 BSA 校正后仍高于正常儿童的2倍标准差,即存在低估^[9]。AHA 指出,传统方法界定为无冠脉扩张患儿仍有冠脉 Z 值≥2.5 的可能,因此建议将 KD 冠脉扩张界定为经 BSA 校正的、超过正常参考值均数的 2.5 个标准差,即 Z 值>2.5^[2]。而在 Manlhiot 等^[10]提出的 KD 冠脉 Z 值分类系统中,以冠脉内径 2.5≤Z 值<5 为小瘤、5≤Z 值<10 为大瘤、Z

值≥10 为巨大瘤。2017 年,AHA 再次对 KD 冠脉病变的界定标准进行修改,强调 KD 冠脉病变内径变化,采用经 BSA 标准化的 Z 值定量:①冠脉始终无扩张者内径 Z 值<2.0;②仅扩张时,Z 值 2.0~2.5,或首次 Z 值<2.0,随访复查时 Z 值缩小超过 1;③小瘤 2.5<Z 值<5;④中瘤 5≤Z 值<10,且内径绝对值<8 mm;⑤大或巨大瘤 Z 值≥10,或内径绝对值>8 mm。目前采用超声心动图获取冠脉 Z 值已成为 KD 患儿的主要随访方法^[11]。

Z 值是标准差的倍数,是将个体测量结果与相同 BSA 健康人群进行比较所得的位置变量,消除了 BSA 等因素的影响,提升了个体生长过程中纵向比较的可比性和可靠性。Z 值不仅可应用于 KD 冠脉病变,也可用于评价小儿先天性心脏病术前诊断和术后变化^[12~15]。分析美国和日本 1 082 例 KD 患者的冠脉,发现使用相同方法计算 Z 值时^[16],美国及日本受试者出现不同人数范围的 Z 值≥2.5(26% vs 39%、30% vs 44%),提示在确定和比较冠脉异常时需考虑到种族因素。本研究中 Z 值是依据大样本中国健康儿童的正常参考值所得结果^[4,12],采用中国人自身的参考值,消除因人种不同造成的偏倚^[17],应用超声心动图 Z 值定量评价 KD 患儿远期冠脉变化,比传统内径绝对值更为可靠。

本研究发现,KD 急性期冠脉扩张患儿在病程远期冠脉内径仍增大,表现为 Z 值正值增大,急性期冠脉损伤程度对远期冠脉扩张具有明显影响,提示冠脉血管损伤具有持久性。采用血管内超声检测 KD 病程 10 年以上的冠脉,发现冠脉造影显示为正常者冠脉内-中膜厚度有明显增厚,同时冠脉瘤回缩的内-中膜比冠脉瘤未回缩者增厚更显著^[18]。本研究采用经胸超声心动图冠脉 Z 值分析,提示 KD 冠脉异常持续存在,与国外研究^[18]结果一致。KD 心血管病变是发达国家儿童最常见的获得性心脏病原因^[2],也是我国儿童最常见的后天性心脏病变。应用 Z 值无创定量评价冠脉变化,更有助长期随访 KD 患儿。

本研究局限性:对于急性期资料完整患儿的长期随访不足,需积累样本进一步观察;对恢复期冠脉扩张患儿,缺乏冠脉造影或冠脉 CT 成像等影像学比较结果。

[参考文献]

- [1] JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013). Digest version. Circ J, 2014, 78(10):2521-2562.
- [2] Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, 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. Circulation, 2004, 110(17):2747-2747.
- [3] 杜忠东.川崎病.北京:科学技术文献出版社,2009:133-134.
- [4] 夏培.小儿超声心动图.2版.北京:人民卫生出版社,2013:206-207.
- [5] Lai WW, Geva T, Shirali GS, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: A report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr, 2006, 19 (12): 1413-1430.
- [6] Dallaire F, Fournier A, Breton J, et al. Marked variations in serial coronary artery diameter measures in Kawasaki disease: A new indicator of coronary involvement. J Am Soc Echocardiogr, 2012, 25(8):859-865.
- [7] Holve TJ, Patel A, Chau Q, et al. Long-term cardiovascular outcomes in survivors of Kawasaki disease. Pediatrics, 2014, 133 (2):e305-e311.
- [8] Samada K, Shiraishi H, Sato A, et al. Grow-up Kawasaki disease patients who have giant coronary aneurysms. World J Pediatr, 2010, 6(1):38-42.
- [9] Kurotobi S, Nagai T, Kawakami N, et al. Coronary diameter in normal infants, children and patients with Kawasaki disease. Pediatr Int, 2002, 44(1):1-4.
- [10] Manlhiot C, Millar K, Golding F, et al. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. Pediatr Cardiol, 2010, 31 (2): 242-249.
- [11] McCrindle, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. Circulation, 2017, 135(17):e927-e999.
- [12] 夏培,许娜,何学智,等.儿童超声心动图冠状动脉正常参考值及临床意义.中华医学超声杂志,2013,10(1):42-51.
- [13] 郑淋,杜忠东,金兰中,等.超声心动图评价儿童冠状动脉内径正常参考值范围及其临床意义.中华儿科杂志,2013,51(5):371-376.
- [14] 陈伟玲,夏培,于红奎,等.法洛四联症患儿手术前超声心动图Z值研究.中华医学超声杂志,2015,12(7):545-550.
- [15] 范舒曼,夏培,陈伟玲,等.川崎病患儿超声心动图冠状动脉内径Z值分析.中华医学超声杂志,2014,11(7):531-536.
- [16] Ogata S, Tremoulet AH, Sato Y, et al. Coronary artery outcomes among children with Kawasaki disease in the United States and Japan. Int J Cardiol, 2013, 168(4):3825-3828.
- [17] 刘晓,夏培,陈伟玲,等.两种方法计算超声心动图Z值定量儿童主动脉根部内径的比较.中华医学超声杂志,2014,11(6):37-41.
- [18] Iemura M, Ishii M, Sugimura T, et al. Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease: Vascular wall morphology and function. Heart, 2000, 83 (3): 307-311.

本刊可以直接使用的英文缩略语(一)

正电子发射型计算机断层扫描(positron emission computed tomography, PET)

单光子发射型计算机断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT)

发射型计算机断层扫描(emission computed tomography, ECT)

氟脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)

亚甲基二磷酸盐(MDP)