

• 临床医学 •

文章编号: 1002-0217(2015)01-0033-03

川崎病患儿血浆 ET、NO 水平变化的临床意义

王清华, 窦常胜, 顾勇, 金玉凤, 刘丽

(皖南医学院附属弋矶山医院 儿科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 通过观察不同组别川崎病(KD)患儿血浆内皮素(ET)、一氧化氮(NO)的水平变化, 探讨其临床价值以及与冠状动脉损伤(CALs)的关系。方法: 对住院KD患儿常规行心脏超声检查, 根据结果分为CALs组(30例)和无CALs组(50例), 另选取90例年龄、性别无明显统计差异的同期门诊体检健康儿童作为正常对照组, 同时选取同期住院的肺炎患儿40例作为病例对照组。分别采用放射性免疫方法、硝酸还原酶法测得各组血浆ET、NO水平。结果: KD患儿急性期血浆ET、NO均高于正常对照组和病例对照组, 差异有统计学意义, 治疗后则较正常组无明显统计学差异; CALs组血浆ET、NO均高于NCALs组, $P < 0.001$ 。结论: KD患儿ET、NO的水平明显增加, 且ET、NO的水平可能与冠脉损伤有关。

【关键词】川崎病; 血液内皮素; 一氧化氮; 冠状动脉损伤

【中图分类号】R 725.4 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2015.01.009

Significance of the plasma ET and NO level change in children with Kawasaki disease

WANG Qinghua, DOU Changsheng, GU Yong, JIN Yufeng, LIU Li

Department of Pediatrics, Yijishan Hospital, Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the level changes of plasmic endothelin(ET) and nitric oxide(NO) in children with Kawasaki disease(KD) for determination of the clinical values of the changes and coronary artery lesions(CALs). **Methods:** By the routine echocardiographic findings, the hospitalized KD children were allocated to group with CALs($n=30$) and without CALs($n=50$). Ninety healthy subjects (without significant difference in ages and genders) undergone physical examination on out-patient basis were included as healthy controls and another 40 inpatient children with pneumonia undergone treatment on hospital stay basis were recruited as case controls. Radioimmunoassay and nitrate reductase methods were used to measure the plasma ET and NO levels in each group described above. **Results:** Higher plasma levels of ET and NO were seen in KD children in their acute stage than the healthy controls and case controls, and the difference was significant, whereas the difference was not after treatment as compared with the healthy controls. Plasma ET and NO levels were higher in children with CALs than those without CALs($P < 0.001$). **Conclusion:** Plasma levels of ET and NO tend to significantly elevate in KD children, suggesting that changes of ET and NO levels may be associated with coronary artery lesion.

【Key words】 Kawasaki disease; plasma endothelin; nitric oxide; coronary artery lesion

川崎病是一种原因未明的以变态免疫反应为主要病理改变的疾病, 这种改变是心血管系统损伤的重要基础^[1], 其并发症冠状动脉性心脏病的发病率已成为小儿主要的后天性心脏病^[2]。川崎病的病理损害主要是对心血管尤其是冠状动脉损害, 造成冠状动脉的血管壁炎性反应、扩张、狭窄以及动脉瘤的形成。本文通过检测川崎病患儿血浆内皮素、一氧化氮等浓度的变化, 探讨川崎病患儿血浆ET、NO水平的临床价值以及与冠状动脉损伤的关系。现报道如下。

1 对象及方法

1.1 对象及分组 收集2012年9月~2014年2月皖南医学院附属弋矶山医院收治的80例川崎病患儿作为实验组, 其中有冠脉损伤(Coronary artery injury, CAL) 30例, 无冠脉损伤(NCAL) 50例, 男39例、女41例, 年龄1~6岁; 另选取同期本院健康体检儿童90例作为正常对照组, 女34例、男56例, 年龄1~8岁。两组性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。另选取同期住院并出现发热症状的1周

收稿日期: 2014-05-21

作者简介: 王清华(1988-), 女, 2012级硕士研究生, (电话) 15755393135, (电子信箱) wangqinghua083@163.com;

窦常胜, 男, 主任医师, 硕士生导师, (电子信箱) samwuhu@163.com, 通讯作者。

以内的支气管肺炎患儿 40 例作为病例对照组,其中男 16 例,女 24 例,年龄(4.6 ± 1.6)岁,见表 1。

表 1 不同组别一般资料(均数)

组别	男	女	体质量(kg)	年龄(岁)
正常组	56	34	15 ± 4.344	3.763 ± 1.518
病例对照组	16	24	17 ± 3.972	4.573 ± 1.569
KD 组	39	41	15 ± 4.171	3.549 ± 1.543

注:各组年龄差异无统计学意义, P > 0.05

川崎病患者住院期间均采用 IVIG 2 g/次治疗。入院后均进行心脏彩色多普勒超声检查,根据冠状动脉有无病变,将其分为有冠状动脉病变组与无冠状动脉病变组。冠状动脉损伤依据超声改变:①冠状动脉炎,即二维 B 超上可见冠状动脉壁辉度增加、扩张;②冠状动脉瘤;③冠状动脉血栓性闭塞;④冠状动脉狭窄。

1.2 方法 KD 组治疗前、病例对照组(入院 24 h 内)及正常对照组分别在清晨空腹状态下抽静脉血 4 mL,置于含有 1/10 体积 0.109 mol/L 枸橼酸钠抗凝液的试管中,立刻在 4 °C 下离心(3 000 r/min,离心半径 15 cm)10 min,分离血浆,置 -20 °C 冷冻待测,另 KD 组均在经丙种球蛋白静脉治疗 5 ~ 7 d 后次日清晨同等条件下采血。血浆 ET-1 含量测定采用放射性免疫方法,试剂盒由北方生物技术研究所提供,血浆 NO 水平采用硝酸还原酶法测定,试剂盒

表 3 CALs 组与 NCALs 组治疗前后血清 ET、NO 因子的水平变化($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	治疗前	治疗后	$\bar{d} \pm S_d$	配对 t 值	P 值
ET(ng/L)	CALs 组	247.75 ± 4.055	117.44 ± 5.553	130.31 ± 5.23	136.462	<0.001
	NCALs 组	161.88 ± 2.644	118.63 ± 5.831	43.25 ± 6.812	44.896	<0.001
NO(μmol/L)	CALs 组	200.19 ± 5.284	75.09 ± 4.172	125.10 ± 7.733	88.608	<0.001
	NCALs 组	140.36 ± 5.312	79.09 ± 5.657	61.27 ± 5.998	72.226	<0.001

3 讨论

川崎病,又称黏膜皮肤淋巴结综合征(kawasaki disease, KD),1967 年由日本儿科医生 Tomisaku Kawasaki 初次描述,常累及 5 岁及以下儿童。目前病因未明,多数学者认为由感染因素引起^[3],国外^[4]学者检测 60 例川崎病患者大便标本中链球菌外毒素,结果发现检出率为 70%,高于 62 例对照组儿童的检出率,初步证实了其发病与感染因素有关。另有研究表明 KD 患儿有明显的免疫紊乱发生,川崎病发病可能与细胞因子的变化及异常免疫反应密切相关^[5]。

川崎病的心脏损害主要包括心肌炎、心内膜炎

购自南京建成公司,严格按照说明书操作。

1.3 统计学处理 所有的统计学分析应用 SPSS 17.0 软件进行,各计量参数以均值 + 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两样本均数的配对 t 检验及单因素方差分析等统计方法, P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组治疗前血清 ET、NO 水平 KD 组治疗前血清 ET、NO 水平均明显高于正常对照组,差异有统计学意义(P < 0.001)。同时也高于病例对照组(P < 0.01),治疗后血清 ET、NO 水平较治疗前显著下降,差异有统计学意义(P < 0.05),与正常对照组比较差异无统计学意义(P > 0.05),见表 2。

2.2 冠脉损伤组与非损伤组治疗前后 ET、NO 水平 治疗前患儿伴冠状动脉损伤(CALs)组与无冠状动脉损伤(NcALs)组比较,CALs 组血浆 ET、NO 水平明显增高,差异有统计学意义(P < 0.001),见表 3。

表 2 KD 组与对照组 ET、NO 血清水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ET(ng/L)	NO(μmol/L)
正常对照组	90	87.45 ± 0.78	43.51 ± 0.98
KD 组治疗前	80	194.08 ± 41.96	162.80 ± 29.62
病例对照组	40	88.72 ± 4.36	43.52 ± 2.86
F		413.541	1 043.647
P		<0.01	<0.01

及冠状动脉损害,其中冠脉损害危害最大,是影响预后的主要因素^[6],在川崎病的发生发展中,其血浆中的一些炎症因子(如内皮素、一氧化氮、白细胞介素)表达增加,关于细胞因子在自身免疫性疾病发病中的作用,近年颇引人注目^[7],而这些因子在冠脉损伤炎症中又扮演着重要的角色。

KD 患儿急性期血清中 IL-8 的水平^[8]及血管内皮生长因子(VEGF)水平^[9]有明显升高,且与冠状动脉的炎症程度相关。由于 KD 无特异性临床症状,给早期诊治带来较大的困难^[10],增加了并发症的发生。进一步的研究发现,内皮细胞功能失调是 KD 血管损伤的重要特征^[11],内皮细胞合成与释放

的舒血管活性物质有一氧化氮等; 缩血管活性物质有内皮素-1(ET-1)、血栓素 A₂(TXA₂) 和超氧阴离子等^[12]。这两类血管活性物质构成一对既相互对立又相互联系的矛盾体, 共同维持血管及血液内环境的平衡。内皮素(ET) 是目前已知作用最强、效应最持久的内源性血管活性肽。内皮素分 ET-1、ET-2、ET-3 等 3 类, 均经由内皮素受体(ETR) 介导而发挥作用。现已发现的 ET 受体有 ETA、ETB、ETC 和 ETAX 等 4 类, 在哺乳类动物体内只发现 ETA 和 ETB 两类受体并经过克隆得到。冠状动脉对 ET 高度敏感, 唯 ETAR 参与了人冠状动脉的收缩作用^[13]; ET-1 是唯一由内皮细胞合成, 其生成受 ET-1 基因(EDN1) 的调控, 可诱导血小板聚集, 是反映血管内皮功能的有效指标^[14]。ET-1 水平的检测为本病的病理改变提供了新的理论依据。

一氧化氮(NO) 是 20 世纪 80 年代后期发现的一种新型生物信息分子, 也是内皮衍生舒张因子(EDRF) 的主要构成成分, 主要作用是舒张血管, 是内皮细胞功能的标志分子之一, 许多研究表明, 川崎病急性期存在 NO 的过度表达^[15]。NO 在心血管系统有非常重要的调节作用, 其功能的失调在许多心血管疾病中起重要作用。有实验发现, KD 的血管损害与血管内皮细胞诱导型一氧化合酶(iNOS) 表达增强, 持续释放大量的 NO 密切相关^[16], 其同时也是一种细胞毒性分子, 其与超氧根离子(O²⁻) 的反应产物过氧亚硝基是一种作用更广泛的化学物质, 可以导致细胞的损伤, 研究表明, 因 iNOS 的表达升高引起的 NO 生成过量可能参与损伤动脉壁及动脉壁的重构, 使动脉出现病理性扩张, 促进动脉瘤的产生^[17-18], 所以它的作用是矛盾存在, 具体的作用可能与其浓度、产生部位、作用的持续时间等因素有关^[19]。

本研究结果发现, 治疗前 KD 患儿的 ET-1 及 NO 水平明显高于治疗后及对照组, 且 CALs 组显著高于 NCALs 组($P < 0.01$), 提示: ET-1、NO 参与了 KD 的发生发展且可能与冠脉损伤有关。总之, 既然 ET-1、NO 参与了 KD 的发生发展与冠脉损伤有关, 是否把血浆 ET-1、NO 水平作为川崎病早期诊断潜在的实验室指标、预测冠脉损伤的指标? 以及应用 ET-1 及 NO 抑制剂能否减轻、减少心血管事件的发生, 有待进一步研究。

【参考文献】

[1] Beth F, Printz, Lynn A, et al. Noncoronary Cardiac Abnormalities Are Associated With Coronary Artery Dilatation and With Laboratory Inflammatory Markers in Acute Kawasaki Disease [J]. J Am Coll

Cardiol 2011 57(3): 86-92.

- [2] Wang Chiu-Lu, Wu Yu-Tsun, Liu Chieh-An, et al. Expression of CD4 T-cells and platelets correlated to the coronary artery lesion and disease progress in Kawasaki disease [J]. Psdiatrics 2003 111(2): 140-147.
- [3] Takahashi K, Ohamsek T, Yokouchi Y. Pathogenesis of Kawasaki disease [J]. Clin Exp Immunol 2011 164(1): 20-22.
- [4] Suzuki H, Suenaga T. Detection of multiple superantigen genes in stools of patients with kawasaki disease [J]. J Pediatr 2009 155(2): 266-270.
- [5] CHU Maoping, WANG Dan, ZHANG Yingying, et al. Pachyman treatment improves CD4 + CD25 + Treg counts and serum interleukin 4 mad interfer. on_Y levels in aTIOUSE modd of Kawasaki disease [J]. Mol Med Report 2012 5(5): 1237-1240.
- [6] 梁芳芳, 彭程, 孙景辉. 川崎病患儿血栓前状态分子标志物的变化 [J]. 临床儿科杂志 2009 27(6): 565-568.
- [7] 春岩, 王莉, 李亚蕊, 等. 川崎病冠状动脉损害的相关机制分析 [J]. 中国医药 2011 6(1): 126-128.
- [8] Weng Ken-Pen, Ho Tsyr-Yuh, Chiao Ya-Hui, et al. Cytokiae genetic polymov phisms and susceptibility to Kawasaki disease in Taiwanese children [J]. Circ J 2010 74(12): 2726-2733.
- [9] Ueno K, Nomura Y, Hashiguchi T, et al. Platelet vascular endothelial growth fact is a useful predictor for prognosis in Kawasaki syndr ome [J]. Br J Haematol 2010 148(2): 285-292.
- [10] 罗文燕, 何英. 60 例川崎病临床分析 [J]. 中国医师杂志 2010, 12(3): 378-383.
- [11] 张晓梅, 孙景辉. 川 I 崎病诊治进展 [J]. 实用儿科临床杂志, 2011 26(1): 52-55.
- [12] Fukazawa R, Ikegam E, Watanabe W, et al. Coronary artery aneurysm induced by kawasaki disease in children show features typical Senescence [J]. Cire J 2007 71(5): 709-715.
- [13] McDuffie JE, YU Xinwen, Sobocinski G, et al. Acute coronary artery injury in dogs following administration of CI-1034, an endothelin A receptor antagonist [J]. Cardiovasc Toxicol 2006 6(1): 25-38.
- [14] 梁芳芳, 彭程, 孙景辉, 等. 川崎病患儿血栓前状态分子标志物的变化 [J]. 临床儿科杂志 2009 27(6): 565-568.
- [15] Sato S, Tsukahara H, Ohta N, et al. Endothelial dysfunction in Kawasaki disease: focus on nitric oxide [J]. Pediatr Int 2004 46(1): 114.
- [16] Lau AC, Duong TT, Ito GJ, et al. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 activity improves coronary outcome in an animal model of Kawasaki disease [J]. Clinical and Experimental Immunology, 2009 157: 300-309.
- [17] 王大为, 赵乃争, 刘倩琦, 等. 基质金属蛋白酶-9 基因多态性与川崎病冠状动脉损害的关系 [C]. 江苏儿科心血管、内分泌学术会议, 心血管 2009: 80-82.
- [18] Lau AC, Rosenberg H, Duong TT, et al. Elastolytic matrix metalloproteinases and coronary outcome in children with Kawasaki disease [J]. Pediatr Res 2007 61(6): 710-715.
- [19] Yetik-AnacaK G, Catravas JD. Nitric oxide and the endo-thelium: history and impact on cardiovascular disease [J]. Vasual Pharmacol 2006 45(5): 268-276.