

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.09.003

论著·临床研究

新生儿持续肺动脉高压患儿血浆心房利钠肽、 内皮素-1及血管性假血友病因子的变化

姚爱敏¹ 郝亚平¹ 张洁¹ 孙学江² 王红英³ 李斌¹ 李建玲¹

(1. 保定市妇幼保健院新生儿科; 2. 河北大学附属医院心内科;
3. 保定市妇幼保健院妇产科, 河北 保定 071000)

[摘要] 目的 探讨血浆心房利钠肽(ANP)、内皮素-1(ET-1)、血管性假血友病因子(vWF)水平在新生儿持续肺动脉高压(PPHN)中的变化及意义。方法 PPHN组患儿66例(轻度26例,中度21例,重度19例),对照组为非PPHN同期住院新生儿40例。对照组患儿入院时即行心脏超声检查,PPHN组患儿均于临床出现不易纠正的低氧血症(治疗前)及治疗后7d行心脏超声检查测定肺动脉平均压(PASP),ELISA方法测定血浆ANP、ET-1、vWF的水平。结果 治疗前PPHN组患儿血浆ANP、ET-1、vWF水平较对照组明显升高($P<0.05$),并随PASP增加而递增。治疗7d后轻度及中度PPHN组患儿肺动脉压力恢复正常,血浆ANP、ET-1、vWF水平与对照组比较差异无统计学意义;重度组各指标较治疗前明显下降但仍高于对照组。治疗前后三指标水平均与PASP呈明显正相关($P<0.01$)。结论 ANP、ET-1、vWF在PPHN治疗前后呈动态变化,且可反映肺动脉压力程度,动态监测有助于判断病情指导治疗。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(9): 718-722]

[关键词] 持续肺动脉高压; 心房利钠肽; 内皮素-1; 血管性假血友病因子; 新生儿

Changes in plasma levels of atrial natriuretic peptide, endothelin-1 and von Willebrand factor among newborns with persistent pulmonary hypertension

YAO Ai-Min, HAO Ya-Ping, ZHANG Jie, SUN Xue-Jiang, WANG Hong-Ying, LI Bin, LI Jian-Ling. Department of Neonatology, Maternal and Child Health Care Hospital of Baoding, Baoding 071000, China (Email: aimin5019081@126.com)

Abstract: Objective To investigate the changes in plasma levels of atrial natriuretic peptide (ANP), endothelin-1 (ET-1) and von Willebrand factor (vWF), and their significance among newborns with persistent pulmonary hypertension (PPH). **Methods** Sixty-six newborns with PPH (case group) (mild: 26 cases; moderate: 21 cases; severe: 19 cases), as well as 40 newborns without PPH (control group) who were hospitalized in the same period, were enrolled. The control group underwent echocardiography on admission. The case group underwent echocardiography before treatment (with refractory hypoxemia) and after 7 days of treatment for measurement of pulmonary artery systolic pressure (PASP). Meanwhile, plasma levels of ANP, ET-1 and vWF were measured using ELISA. **Results** Before treatment, the case group had significantly higher plasma levels of ANP, ET-1 and vWF than the control group ($P<0.05$), and these indices increased as PASP rose. After 7 days of treatment, the children with mild or moderate PPH showed normal PASP, and their plasma levels of ANP, ET-1 and vWF were not significantly different from those of control group. The children with severe PPH had significant decreases in all indices, but they were significantly higher than those of the control group. Plasma levels of ANP, ET-1 and vWF were significantly positively correlated with PASP before and after treatment ($P<0.01$). **Conclusions** Changes in plasma levels of ANP, ET-1 and vWF can reflect PASP in newborns with PPH during treatment. Dynamic monitoring of these indices can help to judge the severity of PPH and guide treatment.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(9): 718-722]

Key words: Persistent pulmonary hypertension; Atrial natriuretic peptide; Endothelin-1; von Willebrand factor; Newborn

[收稿日期] 2013-01-29; [修回日期] 2013-02-25

[基金项目] 省科技成果推广课题(编号: 20120191)。

[作者简介] 姚爱敏, 女, 大学, 主任医师。

新生儿持续肺动脉高压 (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN) 是指出生后由于一种或多种原因导致肺血管压力的持续增高, 肺血管压力超过体循环压力, 使胎儿循环不能正常过渡到新生儿循环, 进而大量未氧合的血液经动脉导管和 (或) 卵圆孔水平右向左分流, 临床上引起新生儿低氧血症、青紫、较高浓度吸氧紫绀不能缓解, 又称持续胎儿循环, 是威胁新生儿生命健康的常见危重疾病之一。而 PPHN 的缺氧症状恢复速度较肺动脉高压快^[1], 因此临床上不能仅依据缺氧改善而停止降肺动脉压的相应治疗, 且血气氧合指标受患儿哭闹、标本采集技术等因素影响较大, 因此寻找敏感反映肺动脉压力变化的客观实验室指标指导治疗十分重要。心房利钠肽 (ANP)、内皮素 (ET-1) 和血管性假血友病因子 (vWF) 均被认为可以间接反映机体心血管系统压力高低水平和内皮受损程度的指标, 在动物实验已得到证实^[2-4]。目前, 在新生儿领域国内外还未见 ANP、ET-1 和 vWF 联合检测与 PPHN 关系的研究报道。本研究通过测定 PPHN 时血浆 ANP、ET-1、vWF 的水平变化以及其和 PPHN 程度的关系, 旨在深入了解其变化规律, 进一步为肺动脉高压药物治疗效果提供评价指标, 指导治疗。

1 资料与方法

1.1 研究对象

所有研究对象均来源于 2011 年 10 月至 2012 年 8 月在我院新生儿科住院的患儿, 选择胎龄 34~40 周, 入院日龄 <3 d, 体重 2000~3500 g 之间的新生儿。排除先天性心脏病、膈疝、先天性肺发育畸形等疾病。根据彩色多普勒超声检查确定是否存在 PPHN, 分为 PPHN 组 (66 例) 与对照组 (40 例)。其中 PPHN 组原发病包括肺透明膜病 22 例, 肺出血 6 例, 重症肺炎 13 例, 窒息 14 例, 胎粪吸入 11 例。对照组为同期在我科住院的无缺氧表现及心肺疾病的非 PPHN 新生儿。对照组与 PPHN 组的分娩方式、胎龄、体重、性别比差异无统计学意义, 具有可比性 (表 1)。根据中华医学会儿科分会新生儿学组 2002 年编写的 PPHN 诊疗常规, 根据肺动脉收缩压 (PASP) 对 PPHN 进行分度: 轻度 40~49 mm Hg; 中度 50~69 mm Hg; 重度 ≥ 70 mm Hg^[5]。PPHN 患儿均予呼吸机联合一氧化氮或西地那非治疗, 治疗后肺动脉压力下降, 缺氧症状改善。所有入选患儿家长均知情同意, 治疗方案经保定市妇幼保健院医学伦理委员会批准。

表 1 各组入选病例临床资料比较

组别	例数	剖宫产 / 顺产 (例)	胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	男 / 女 (例)	体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)
对照组	40	19/21	35.0 $\pm$ 1.1	22/18	2.6 $\pm$ 0.5
轻度 PPHN	26	12/14	36.0 $\pm$ 0.9	14/12	2.7 $\pm$ 0.3
中度 PPHN	21	11/10	36.0 $\pm$ 0.9	11/10	2.6 $\pm$ 0.4
重度 PPHN	19	9/10	36.0 $\pm$ 0.9	11/8	2.6 $\pm$ 0.3
$F(\chi^2)$ 值		(0.3)	0.0	(0.4)	0.0
P 值		0.8	0.8	0.8	0.8

1.2 研究方法

1.2.1 ANP、ET-1 和 vWF 的测定 所有患儿均在治疗前、治疗后 7 d 采集静脉血 2 mL, 将血液注入含有枸橼酸钠的抗凝管内, 3000 转 /min, 4℃ 下离心 10 min, 分离血浆, 置于 -80℃ 的低温冰箱内保存待测。用酶联免疫吸附法检测 ANP、ET-1 和 vWF 的水平变化。

1.2.2 PASP 测定 采用彩色多普勒超声测定 PASP。出现较高浓度吸氧仍不易纠正的低氧血症时行心脏超声检查, 经呼吸机联合一氧化氮或西地那非治疗肺动脉高压 7 d 后复查心脏超声。通过测量三尖瓣返流峰值速度 (V_m), 根据简化 Bernoulli 方程计算出 PASP, 均连续测量 3 个心动周期, 取其平均值。

1.3 试剂盒与仪器

ELISA 试剂盒均由美国 Rapidbio(RB) 公司生产, 实验仪器均由河北大学附属医院实验室提供。

1.4 统计学分析

用 SPSS 13.0 软件进行统计分析, 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组均数比较采用 t 检验, 多组均数比较采用单因素方差分析, 组间多重比较采用 SNK- q 检验法; 指标的相关性分析采用直线相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组治疗前后血浆 ANP、ET-1 及 vWF 的水平比较

对照组治疗前后 ANP、ET-1 及 vWF 的水平无明显变化 ($P > 0.05$)。而 PPHN 组新生儿治疗前 ANP、ET-1 及 vWF 的水平均较对照组明显增加 ($P < 0.05$), 且 PPHN 程度越重, ANP、ET-1 及 vWF 水平越高, 治疗 7 d 后轻度及中度组新生儿 ANP、ET-1 及 vWF 基本恢复至对照组水平 ($P > 0.05$), 而重度组治疗 7 d 后较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 但仍未完全恢复正常。见表 2、表 3、表 4。

表 2 各组治疗前后血浆 ANP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	40	64 ± 8	63 ± 7	0.68	0.821
轻度 PPHN 组	26	134 ± 16 ^a	69 ± 6	3.52	0.001
中度 PPHN 组	21	262 ± 22 ^{a,b}	69 ± 7	2.67	0.016
重度 PPHN 组	19	305 ± 29 ^{a,b,c}	107 ± 17 ^{a,b,c}	3.19	0.005
F 值		11.273	23.312		
P 值		0.015	<0.001		

a: 与对照组相比, $P < 0.05$; b: 与轻度组相比, $P < 0.05$;
c: 与中度组相比, $P < 0.05$

表 3 各组治疗前后血浆 ET-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	40	43 ± 9	44 ± 7	0.61	0.815
轻度 PPHN 组	26	87 ± 18 ^a	44 ± 6	3.73	<0.001
中度 PPHN 组	21	212 ± 30 ^{a,b}	45 ± 8	3.76	0.001
重度 PPHN 组	19	375 ± 39 ^{a,b,c}	76 ± 14 ^{a,b,c}	3.87	0.001
F 值		17.012	16.643		
P 值		0.001	<0.001		

a: 与对照组相比, $P < 0.05$; b: 与轻度组相比, $P < 0.05$;
c: 与中度组相比, $P < 0.05$

表 4 各组治疗前后血浆 vWF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

分组	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	40	96 ± 19	94 ± 18	0.736	0.878
轻度 PPHN 组	26	127 ± 12 ^a	94 ± 18	3.81	0.001
中度 PPHN 组	21	142 ± 20 ^{a,b}	95 ± 18	3.90	0.001
重度 PPHN 组	19	185 ± 22 ^{a,b,c}	120 ± 14 ^{a,b,c}	4.26	<0.001
F 值		22.230	21.423		
P 值		0.001	0.012		

a: 与对照组相比, $P < 0.05$; b: 与轻度组相比, $P < 0.05$;
c: 与中度组相比, $P < 0.05$

2.2 各组治疗前后 PASP 水平的比较

对照组治疗前后 PASP 的水平无明显变化 ($P > 0.05$)。各个不同程度 PPHN 组患儿治疗前 PASP 的水平均较对照组明显增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且随 PPHN 程度增高而增高。治疗 7 d 后轻度及中度 PPHN 组新生儿 PASP 基本恢复至对照组水平 ($P > 0.05$), 而重度组治疗 7 d 后 PASP 较治疗前明显降低, 但仍显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 各组治疗前后 PASP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

分组	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	25 ± 6	23 ± 7	0.712	0.864
轻度 PPHN 组	47 ± 7 ^a	25 ± 4	4.13	<0.001
中度 PPHN 组	61 ± 8 ^{a,b}	26 ± 5	4.27	0.001
重度 PPHN 组	81 ± 13 ^{a,b,c}	43 ± 8 ^{a,b,c}	3.50	0.003
F 值	21.020	20.231		
P 值	<0.001	<0.001		

a: 与对照组相比, $P < 0.05$; b: 与轻度组相比, $P < 0.05$;
c: 与中度组相比, $P < 0.05$ 。

2.3 血浆 ANP、ET-1 和 vWF 与 PASP 的相关性

PPHN 患儿治疗前 PASP 水平与血浆 ANP、ET-1 和 vWF 水平呈正相关, 相关系数分别为 0.764、0.774、0.771 ($P < 0.05$) ; 治疗后 PPHN 患儿 PASP 水平与血浆 ANP、ET-1 和 vWF 水平亦呈正相关, 相关系数分别为 0.803、0.785、0.796 ($P < 0.05$) 。

3 讨论

PPHN 可分为原发性及继发性, 原发性可由于宫内慢性缺氧 (血管发育不良)、胎盘功能不全、母长期摄入水杨酸或消炎痛引起动脉导管收缩; 继发性包括严重低氧血症、酸中毒、膈疝、先天性肺发育不良、心肌损害、心功能不全及红细胞增多症等^[6]。PPHN 时心血管改变包括肺血管内皮障碍及心脏各腔室压力改变, 其中肺血管内皮障碍主要表现在: 内皮源性血管舒缩因子的异常和循环凝血功能异常、肺内皮细胞受损和 (或) 激活、内皮屏障功能受损、内皮细胞表型变化、循环内皮细胞异常; 心脏各腔室压力改变表现在右房右室压力增高, 房室扩张, 射血时间延长, 射血分数降低等^[7]。

ANP 是由 28 个氨基酸构成的多肽类激素, 右心房是血浆 ANP 的主要来源, 同时研究证实, 器官缺血缺氧亦是导致血浆 ANP 大量产生与释放的主要原因^[8]; 临床及动物实验提示 ANP 水平升高可在有效降低高血压、纠正心衰等治疗病例中被观察到, 且可抵抗缺血再灌注损伤^[9-11]。

本研究发现, 治疗前 PPHN 组新生儿 ANP 水平较对照组明显增加, 且 PPHN 程度越重, ANP 越高, 伴随低氧状况的改善, 肺小动脉痉挛缓解, PASP 水平较前下降, 轻度及中度组新生儿治疗 7 d 后 ANP、PASP 均基本恢复至正常水平, 而重度组缺氧损伤较重, 持续时间长; 且相关分析表明 ANP 与 PASP 显著正相关; 提示 ANP 参与了 PPHN 的病理生理过程, 且伴随肺动脉压力的升高而升高。分析 ANP 变化的原因为: 当肺动脉压力升高时, 患儿存在着心内左向右分流, 右心房内压力升高, 右房受牵张成为 ANP 释放的主要刺激因子, 心房受牵拉伸展 ANP 分泌增加; 此外, 肺动脉高压时缺氧因素亦诱发其分泌增加; ANP 增高可通过排钠利尿、扩血管的作用有利于 PPHN 的改善, 进而改善组织、细胞的缺血再灌注损伤。

国内外大量研究已证实 ET-1 作为目前发现的最强的内源性血管收缩因子, 主要由血管内皮细胞合成分泌, 尤其在肺血管收缩、重构及原位血

栓形成过程中发挥作用(即内皮素通路)^[12]。研究表明在大鼠肺动脉高压、先天性心脏病肺动脉高压患者的肺组织中其存在过度表达^[13],王学英等^[14]研究发现慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺动脉高压患者血清中ET-1水平明显高于无肺动脉高压的COPD患者;提示ET-1在COPD继发性肺动脉高压形成机制中起重要作用。因此血浆ET-1的水平可能与肺动脉高压的严重程度及预后密切相关。

本研究结果显示,治疗前PPHN组新生儿ET-1水平较对照组明显增加,且ET-1水平随PPHN程度加重而增加,伴随肺动脉压力的下降内皮细胞功能障碍随之修复,轻度及中度组新生儿治疗7d后ET-1基本恢复至正常水平,而重度组缺氧损伤较重,持续时间长,内皮细胞功能障碍修复慢;相关分析表明ET-1与PASP显著正相关;与周英等^[15]研究结论一致。PPHN时ET-1水平升高考虑与以下原因有关:(1)在切变应力的作用下血管内皮细胞的ET-1 mRNA表达增强,ET-1分泌增加^[16];(2)低氧时内皮素转化酶-1(ECE-1)表达水平增加,而ECE-1是ET-1生物合成过程中的关键限速酶^[17];(3)肺清除ET-1的能力下降:肺是ET-1代谢的重要器官,ETBR对清除循环中的ET-1起着重要作用,研究证实缺氧状态下ETBR表达减弱,进而肺清除ET-1能力下降。

已有研究显示肺血管内皮细胞(endothelial cell, EC)在PH的发生和发展过程中起重要的作用,而vWF是血管EC受损的重要指标^[18],它是血管内皮细胞和巨噬细胞合成的一种糖蛋白,庄梅等^[19]研究发现左向右分流型先天性心脏病患者的术前外周静脉血浆vWF表达与肺动脉收缩压呈正相关关系,且在肺循环的表达明显高于体循环;Lopes等^[20]亦提出vWF可做为一个独立的因子来预测先天性心脏病合并肺动脉高血压患者的生存率。

本研究显示,治疗前PPHN组新生儿vWF水平较对照组明显增加,且随PASP程度加重而升高,治疗后伴随低氧状况的改善,肺小动脉痉挛缓解,轻度及中度组新生儿治疗7d后vWF基本恢复至对照组水平,而重度组内皮细胞功能障碍修复慢,治疗7d后仍未完全恢复正常;相关分析表明vWF与PASP亦呈显著正相关;提示伴随缺氧程度加重内皮受损程度随之加重,内皮细胞表达和释放vWF增加。Alian等^[21]研究发现在疾病早期出现血管病变前即可出现vWF的升高,且与血管病变受损程度正相关;Vischer等^[22]提出vWF可做为内皮损伤及血小板活化的指标。vWF主要存在于内皮细胞,在缺氧时内皮细胞受到刺激,

引起vWF分泌到血浆,引起血小板活化,增加血液黏度,并释放多种凝血物质,使凝血活性增高,形成高凝状态,导致肺血管阻力增加,加重肺动脉高压。PASP程度越重内皮受损即越严重,引起vWF分泌增加,同时vWF分泌增加又会加重肺动脉高压,形成恶性循环。本研究结果显示vWF与PASP显著正相关,说明vWF可以作为敏感反映肺动脉压力变化的生化学指标,与相关动物模型及临床研究提出肺高压患者及动物血浆vWF表达与肺动脉压力呈正相关结论一致^[19,23]。

综上,ET-1增高可以强烈收缩肺动脉,造成肺血管阻力的增加,ANP的升高做为机体的一种防御性反应,可对维持肺循环稳定,减缓肺动脉高压的发展有积极作用。vWF增加血液黏度,加大肺血管阻力,进而使肺动脉压升高。因此PPHN的形成是一个多病因、多因子参与的复杂过程,ANP、ET-1、vWF在PPHN治疗前后呈动态变化,且可反映肺动脉压力程度,动态监测有助于判断预后指导治疗,在未来的临床工作中可用来评价肺动脉高压药物的治疗效果。

[参 考 文 献]

- [1] 王莉,朱艳萍,李明霞. HIF-1、ET-1、iNOS在新生儿缺氧性肺动脉高压发病中的作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(1): 8-11.
- [2] 葛毅萍,廉哲勋,刘芳,谭凯. NECA对兔急性心肌缺血再灌注后vWF水平的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2008, 16(1): 1-4.
- [3] 孙景辉,孙华,刘延波,刘桂英,翟淑波,李秋菊. 人类心房利钠肽基因在自发性高血压大鼠体内的表达及其影响[J]. 临床儿科杂志, 2007, 25(10): 857-860.
- [4] Helset E, Kjaeve J, Bjertnaes L. Acute alveolar hypoxia increases endothelin-1 release but decreases release of calcitonin gene-related peptide in isolated perfused rat lungs[J]. Scand J Clin Lab Invest, 1995, 55: 369-376.
- [5] 杜立中,魏克伦,孙眉月. 新生儿持续肺动脉高压的诊断常规[J]. 中华儿科杂志, 2002, 40(7): 438-439.
- [6] Abman SH. Recent advances in the pathogenesis and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn [J]. Neonatology, 2007, 91(4): 283-290.
- [7] 王红,张永红,李明霞. 缺氧性肺动脉高压发病机制研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(3): 227-230.
- [8] Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide(alpha-hANP)[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1984, 118(1): 131.
- [9] Vaz Perez A, Doehner W, Von Haehling S. The relationship between tumor necrosis factor- α , brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure[J]. Int J Cardiol, 2010, 141 (1): 39-43.
- [10] Gerczuk PZ, Kloner RA. An update on cardioprotection a review of the latest adjunctive therapies to limit myocardial infarction

- size in clinical trials[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59 (11) : 970-978.
- [11] Koga H, Hagiwara S, Kusaka J, Matsumoto S, Nishida T, Yokoi I, et al. Human atrial natriuretic peptide attenuates renal ischemia-reperfusion injury[J]. J Surg Res, 2012, 173(2): 348-353.
- [12] Krishnan U. Management of Pulmonary Arterial Hypertension in the Neonatal Unit[J]. Cardiol Rev, 2010, 18(2): 73-75.
- [13] 窦常胜, 叶彩宏, 张士发, 唯燕, 周名雄, 刘永芳, 等. 先天性心脏病合并肺动脉高压患儿血浆内皮素、降钙素基因相关肽的临床研究 [J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(7): 621-623.
- [14] 王学英, 王胜昱. 慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压患者血清中 C 反应蛋白和内皮素 -1 的表达及研究 [J]. 山西医科大学学报, 2012, 43(6): 444-446.
- [15] 周英, 王乐, 李明霞. 缺氧性肺动脉高压新生儿血清 HIF-1 α 、ET-1 及 Ca²⁺ 变化及意义 [J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(3): 181-184.
- [16] Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension[J]. N Engl J Med, 1993, 328(24): 1732-1739.
- [17] 王亚洲, 黄丽萍, 黄萍, 陈玉君. 低氧新生鼠肺组织中内皮素转化酶 -1 的表达 [J]. 中国新生儿科杂志, 2012, 27(2): 128-129.
- [18] Blann AD, T abemer DA. A reliable marker of endothelial cell dysfunction: Does it exist?[J]. Br J Haematol, 1995, 90(2): 244-248.
- [19] 庄梅, 韩国栋, 罗红鹤, 魏民新, 伍联近, 孙培吾, 等. 先天性心脏病合并肺高压患者血循环中 vWF 相关抗原的表达 [J]. 中山医科大学学报, 2002, 23(6): 455-457.
- [20] Lopes AA, Barreto AC, Maeda NY, Cicero C, Soares RPS, Bydlowski SP, et al. Plasma von Willebrand factor as a predictor of survival in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease [J]. Brazil J Med Biol Res, 2011, 44(12): 1269-1275.
- [21] Alian Z, Hashemipour M, Dehkordi EH, Hovsepian S, Amini M, Moadab MH, et al. The effects of folic acid on markers of endothelial function in patients with type1 diabetes mellitus[J]. MED ARH, 2012, 66(2): 12-15.
- [22] Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease[J]. Thromb Haemost, 2006, 4(11): 86-93.
- [23] 洪欣, 李凤芝, 尹昭云, 颜培华, 何一心. 不同应激损伤所致血管内皮细胞中 vWF 的变化 [J]. 中国应用生理学杂志, 2000, 16(4): 31.
- (本文编辑: 王庆红)

· 消息 ·

2014 年《中国当代儿科杂志》征订征稿启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库(CSCD)收录期刊, 北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)和荷兰《医学文摘》(EM)收录期刊。同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊, 并被《中国期刊网》《中国学术期刊(光盘版)》全文收录, 最近本刊又通过了世界卫生组织西太平洋地区索引评审委员会的评审, 顺利进入了西太平洋地区索引(WPRIM)数据库。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重, 反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国外儿科研究、论著(临床研究、实验研究、儿童保健、疑难病研究)、临床经验、病例讨论、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊, 每月 15 日出版, 向国内外公开发行人。从 2014 年开始本刊将全新改版, 版面编排、设计更加美观, 且全本杂志改为彩色印刷, 欢迎全国各高等医学院校, 各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位, 各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价 20 元, 全年 240 元。邮发代号: 国内 42-188; 国外 3856 (BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件远程处理系统, 免收审稿费。审稿周期 4~6 周。欲浏览本刊或投稿, 请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

为更好地与读者、作者进行沟通互动, 我刊于 2012 年 2 月入驻国内著名医学媒体丁香园博客, 网址: <http://i.dxy.cn/cjcp>。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国当代儿科杂志》编辑部, 邮编: 410008

电话: 0731-84327402 传真: 0731-84327922 Email: ddek7402@163.com 网址: <http://www.cjcp.org>

中国当代儿科杂志编辑部

2013 年 8 月 26 日