

·论著·

## 内皮素-1在新生儿缺氧缺血性脑病中的变化及意义

张祥生,张敏

**[摘要]** 目的 探讨内皮素-1(ET-1)在新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)中的变化及意义。方法 采用放射免疫法测定20例正常小儿和52例HIE患儿的血清及脑脊液(CSF)中ET-1水平,并将HIE患儿分为轻、中、重度3组。结果 正常对照组血清ET-1为 $68.71 \pm 12.03$  ng/L。轻、中、重度HIE血清ET-1在急性期分别为 $98.38 \pm 12.82$  ng/L,  $107.21 \pm 18.56$  ng/L,  $119.56 \pm 14.69$  ng/L;恢复期分别为 $73.44 \pm 11.79$  ng/L,  $75.73 \pm 11.38$  ng/L,  $83.92 \pm 15.99$  ng/L。HIE患儿急性期血清ET-1水平显著高于恢复期及正常对照组,  $P < 0.01$ 。轻、中、重度HIE患儿急性期CSF中ET-1水平分别为 $43.79 \pm 7.14$  ng/L,  $51.07 \pm 11.19$  ng/L,  $61.86 \pm 13.55$  ng/L;恢复期CSF中ET-1水平分别为 $30.79 \pm 4.42$  ng/L,  $33.07 \pm 4.84$  ng/L,  $39.50 \pm 5.56$  ng/L。急性期CSF中ET-1水平显著高于恢复期,均  $P < 0.01$ ,且血清及CSF中ET-1水平与病情轻重密切相关。急性期HIE患儿血清和CSF中ET-1水平,重度组明显高于正常对照组  $P < 0.01$ 及  $P < 0.05$ ,尤以重度组升高显著;恢复期轻、中度组ET-1水平降至正常,而重度组仍维持在较高水平,且血清及CSF中ET-1水平与病情轻重密切相关。血清和CSF中ET-1水平与1分钟Apgar评分呈显著负相关。结论 ET-1在HIE的发病中可能发挥重要作用。

**[关键词]** 缺氧缺血性脑病;内皮素-1;新生儿

**[中图分类号]** R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2000)02-0076-03

## Endothelin-1 Concentrations in Neonates with Hypoxic-ischemic Encephalopathy

ZHANG Xiang-Sheng, ZHANG Min

Department of Pediatrics, Wuhu Women and Children's Hospital of Anhui Province,

Department of Pediatrics, Jiujiang Hospital, Wuhu 241000

**[Abstract]** **Objective** To investigate changes in endothelin-1 (ET-1) levels in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** Serum and CSF ET-1 levels in 20 normal neonates and 52 HIE neonates were assayed using radioimmunoassay and the 52 HIE neonates were divided into mild, moderate, and severe groups. **Results** Serum ET-1 levels were  $68.71 \pm 12.03$  ng/L in the normal control group. In the acute phase, serum ET-1 levels in infants with mild, moderate, and severe HIE were  $98.38 \pm 12.82$  ng/L,  $107.11 \pm 18.56$  ng/L,  $119.56 \pm 14.69$  ng/L, respectively; and in the remission stage they were  $73.44 \pm 11.79$  ng/L,  $75.73 \pm 11.38$  ng/L,  $83.92 \pm 15.99$  ng/L, respectively. Serum ET-1 levels were significantly increased in the acute phase compared to the remission stage and the controls ( $P < 0.01$ ). In the acute phase, CSF levels in infants with mild, moderate, and severe HIE were  $43.79 \pm 7.14$  ng/L,  $51.07 \pm 11.19$  ng/L,  $61.86 \pm 13.55$  ng/L, respectively; and in the remission stage they were  $30.79 \pm 4.42$  ng/L,  $33.07 \pm 4.84$  ng/L,  $39.50 \pm 5.56$  ng/L, respectively. In the acute phase, CSF ET-1 levels in infants with moderate and severe HIE were much higher than those in the controls ( $P < 0.01$  and  $P < 0.05$ ), although in the recovery phase, the ET-1 levels of the mild and moderate HIE groups decreased to normal. ET-1 levels in severe HIE infants remained at a high level. Serum and CSF ET-1 levels were significantly correlated with the severity of HIE and were negatively correlated with 1 minute Apgar score. **Conclusions** ET-1 may play an important role in the pathogenesis of HIE.

**[Key words]** Hypoxic-ischemic encephalopathy; Endothelin-1; Neonate

**[作者简介]** 张祥生,女,1963年出生,大学本科,主治医师。

**[作者单位]** 214000 安徽省芜湖市妇幼保健院儿科(张祥生);安徽芜湖市鸠江区医院儿科(张敏)

内皮素(ET)是迄今所发现的最强的缩血管多肽,主要来源于血管内皮细胞。ET 可促进炎症细胞的聚集及血小板活化因子、白细胞介素、组胺及氧自由基的产生和释放,在新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)发病机制中发挥重要作用。我们对 1998 年 10 月至 1999 年 7 月收治的 52 例 HIE 患儿检测了血清和脑脊液中 ET-1 的水平,旨在探讨 ET-1 在 HIE 时的变化,为 HIE 的诊治提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 对象

HIE 组患儿 52 例,男 30 例,女 22 例。轻度 HIE 24 例,中度 HIE 17 例,重度 HIE 11 例。临床诊断符合 1996 年杭州会议<sup>[1]</sup>修订的《新生儿缺氧缺血性脑病诊断依据和临床分度》。本组达到恢复期者 43 例,死亡 5 例,自动出院 4 例。

对照组共 20 例,男 12 例,女 8 例。出生时无窒息缺氧史,出生后一般情况佳,无神经、呼吸、循环、泌尿系统等疾病。

1.2 方法

所有患儿急性期(3 d 内)和恢复期(出生第 10 ~ 28 d)同时取股静脉血和脑脊液(CSF)各 1 次。急性期采血时间为应用药物治疗前,恢复期在停用脱水剂、利尿剂及血管活性药物 5 d 以上采血。对照组只采股静脉血。血清及 CSF 中 ET-1 测定采用放射免疫测定法,试剂盒购自解放军总医院东亚免疫研究所。

1.3 统计学处理

实验数据以均数 ±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验和相关分析进行统计学处理。

2 结果

2.1 HIE 各组间血清 ET-1 水平的变化

急性期各组 HIE 患儿血清 ET-1 水平均显著高于恢复期和正常对照组,且随着病情的加重,ET-1 水平亦随之升高,重度 HIE 血清 ET-1 显著高于轻度 HIE( $t = 4.35, P < 0.01$ )和中度 HIE( $t = 2.15, P < 0.05$ ),而轻度 HIE 与中度 HIE 之间无显著差异( $t = 1.58, P > 0.05$ );恢复期轻度 HIE 和中度 HIE 患儿血清 ET-1 降至正常水平,而重度 HIE 仍高于正常对照组。见表 1。

表 1 HIE 组急性期和恢复期血清 ET-1 水平比较( $\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$ )

Table 1. Serum ET-1 levels in acute phase of HIE compared with those in remission stage ( $\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$ )			
分组	例数	急性期	恢复期
对照组	20	68.71 ±12.03	
轻度 HIE	24	98.38 ±12.82 <sup>2)</sup>	73.44 ±11.79 <sup>1)</sup>
中度 HIE	17	107.11 ±18.56 <sup>2)</sup>	75.73 ±11.38 <sup>1)</sup>
重度 HIE	11	119.56 ±14.69 <sup>2)</sup>	83.92 ±15.99 <sup>1)</sup>

注:1)与急性期相比,  $P < 0.01$   
2)与对照组相比,  $P < 0.01$

2.2 CSF 中 ET-1 水平的变化

急性期各组 HIE 患儿 CSF 中 ET-1 水平均显著高于恢复期,随着病情的加重,CSF 中 ET-1 水平也随之增高,重度 HIE 显著高于中度 HIE 和轻度 HIE,而中度 HIE 亦显著高于轻度 HIE;恢复期重度 HIE 显著高于轻度 HIE 和中度 HIE,而轻度 HIE 和中度 HIE 之间无显著差异,见表 2。

表 2 HIE 组急性期和恢复期 CSF 中 ET-1 水平比较( $\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$ )

Table 2. CSF ET-1 levels in the acute phase of HIE compared with those in the remission stage ( $\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$ )			
	例数	急性期	恢复期
轻度 HIE	24	43.79 ±7.14	30.79 ±4.42 <sup>1)</sup>
中度 HIE	17	51.07 ±11.19 <sup>2)</sup>	33.07 ±4.84 <sup>2)</sup>
重度 HIE	11	61.86 ±13.55 <sup>2)3)</sup>	39.50 ±6.56 <sup>1)2)3)</sup>

注:1)与急性期相比,  $P < 0.01$   
2)与轻度 HIE 相比,  $P < 0.05$   
3)与中度 HIE 相比,  $P < 0.05$

3 讨论

ET-1 是目前已知体内作用最强和作用时间最持久的缩血管物质,它在全身血压和局部血流灌注调控中具有重要作用<sup>[2]</sup>。ET-1 不仅存在于中枢神经系统的血管内皮细胞中,也广泛分布于神经细胞内。且存在于人脑的多种功能区,特别是下丘脑都有 ET-1 基因表达<sup>[3]</sup>。本研究结果显示,急性期 HIE 新生儿血清及 CSF 中 ET-1 水平均较恢复期或正常对照组显著增高,且随疾病严重程度依次增加,尤以 CSF 中 ET-1 水平增加为著。重度 HIE 新生儿血清及 CSF 中 ET-1 水平均显著高于轻度 HIE 和中度 HIE。恢复期重度 HIE 血清及 CSF 中 ET-1 水平不能降至正常水平,表明 ET-1 参与了 HIE 的发病过程。整体及离体动物实验均证实,缺氧缺血可明显

促进内皮细胞 ET-1 的合成和分泌<sup>[4,5]</sup>。内皮细胞释放 ET-1 能够促进炎症细胞的聚集及血小板活化因子、白细胞介素、组胺及氧自由基的产生,从而加重 HIE。

HIE 的病理生理过程主要为脑缺氧缺血、水肿、坏死。本研究结果发现,血清和 CSF 中 ET-1 水平与缺氧密切相关,缺氧越严重,其水平越高。ET-1 具有强烈的缩血管作用,可导致脑血管痉挛,加重脑缺血、水肿和神经细胞的钙聚集,从而引起继发性脑组织损伤。Suxuki<sup>[6]</sup>等研究发现,蛛网膜下腔出血患者的 CSF 中的 ET 水平明显升高,提示 ET 在脑血管痉挛中发挥重要作用。而应用 ET-1 抗血清对鼠脑缺血再灌注损伤有明显的保护作用<sup>[7]</sup>。

总之,本研究结果证实,HIE 新生儿急性期血清及 CSF 中 ET-1 水平显著高于恢复期,且重度 HIE 显著高于轻度 HIE 和中度 HIE,表明 ET-1 的产生与病情的活动及轻重程度有关。因此,检测血清中 ET-1 的变化可以推断 HIE 的病情轻重以及作为判断病情恢复的指标之一。

#### [参 考 文 献]

- [1] 韩玉昆. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断依据和临床分度 [J]. 中华儿科杂志, 1997, 35(2): 99 ~ 100.
- [2] Yanagisawa M, Kurthara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vasoculal endothelial cell [J]. Nature, 1988, 332(5): 411 ~ 415.
- [3] 董宗祈. 内皮素的研究进展 [J]. 中国实用儿科杂志, 1998, 13(3): 237 ~ 238.
- [4] Wiebke JL, Montrose-Rafigadeh C, Zeitlin PL, et al. Effect of hypoxia on endothelin-1 production by pulmonary vascular endothelial cells [J]. Biochim Biophys Acta, 1992, 1134(2): 105 ~ 111.
- [5] 陈霞, 黄丽英, 李万镇, 等. 缺氧性肺动脉高压内皮素的变化 [J]. 中华医学杂志, 1993, 73(7): 400 ~ 401.
- [6] Suxuki H, Sato S, Suzuki Y, et al. Increased endothelin concentration in the CSF of patients with subarachnoid hemorrhage [J]. Acta Neurol Scand, 1990, 81: 553 ~ 555.
- [7] 宋良义, 张宁, 董淑云, 等. 内皮素抗血清对大鼠缺血的保护作用 [J]. 北京医科大学学报, 1993, 25(2): 87 ~ 89.

(收稿日期: 1999-08-03 修回日期: 2000-02-01)

(本文编辑: 吉耕中)

(上接第 75 页)

TNF- $\alpha$  单克隆抗体和 NO 抑制剂, 如糖皮质激素, L-单甲基精氨酸 (L-NMMA), N-硝基左旋精氨酸 (L-NNA) 等, 可抑制肝细胞和枯否氏细胞内 iNOS 活性, 使 TNF- $\alpha$  和 NO 合成减少<sup>[9,10]</sup>, 为 CMV 和 HCV 肝炎的治疗, 提供了一条新的思路。

#### [参 考 文 献]

- [1] Smart SJ, Casale TB. TNF- $\alpha$  induced transendothelial neutrophil migration is IL-8 dependent [J]. Am J Physiol, 1994, 266(3 pt1): L 238 ~ 245.
- [2] Van Zee KT, De Forge LE, Fischer E, et al. IL-8 in septic shock, endotoxemia and after IL-8 administration [J]. J Immunol, 1991, 146(10): 3478 ~ 3482.
- [3] 扬琨, 刘鉴. 慢性乙性病毒肝炎患者 IL-6、IL-8 和 sIL-2R 水平检测 [J]. 上海免疫学杂志, 1996, 16(2): 117 ~ 118.
- [4] Chouaib S. More insights into the complex physiology of TNF- $\alpha$  [J]. Immunol Today, 1991, 12(5): 141 ~ 142.

- [5] Sheron N, Williams R. IL-8 as a circulating cytokine: induction by recombinant tumor necrosis factor:  $\alpha$  [J]. Clin Exp Immunol, 1992, 89(1): 100 ~ 103.
- [6] Wu S, Boyer CM, Whitaker RS, et al. Tumor necrosis factor as autocrine and paracrine growth factor for ovarian cancer: monokine induction of tumor cell proliferation and tumor necrosis factor expression [J]. Cancer Res, 1993, 53(8): 1939 ~ 1944.
- [7] 张定风, 任红, 郭树华, 等. 肿瘤坏死因子在病毒性肝炎肝坏死中的作用及其保护 [J]. 中华医学杂志, 1990, 70(8): 438 ~ 441.
- [8] 韦丽华. 一氧化氮在儿科领域的研究现状 [J]. 中国实用儿科杂志, 1999, 14(6): 368 ~ 369.
- [9] Ceppi ED, Smith ES, Titheradge MA. Effect of multiple cytokines plus bacterial endotoxin on glucose and nitric oxide production by cultured hepatocytes [J]. Biochem J, 1996, 317(pt 2): 503 ~ 507.
- [10] 陈珊, 张洪, 陈达光, 等. 婴儿肝炎综合征血清一氧化氮的变化及其临床意义 [J]. 临床儿科杂志, 1999, 17(3): 153 ~ 154.

(收稿日期: 1999-09-03 修回日期: 2000-02-01)

(本文编辑: 黄志强)