

烟雾病患儿粒细胞集落刺激因子的变化

马明圣¹ 邹丽萍² 丁瑛雪¹ 金洪¹

(1. 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045; 2. 解放军总医院儿童医学中心, 北京 100852)

〔摘要〕 目的 探讨粒细胞集落刺激因子(G-CSF)在烟雾病发病机制中的作用。方法 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测20例有症状的烟雾病患儿及20例健康对照儿童的血清G-CSF浓度。结果 健康对照组的血清G-CSF浓度平均值为 23.5 ± 3.8 pg/mL, 烟雾病组平均值为 35.7 ± 10.3 pg/mL。烟雾病组的血清G-CSF平均浓度明显高于健康对照组, $P < 0.01$ 。结论 烟雾病组的血清G-CSF浓度比健康对照组明显升高, 提示G-CSF在烟雾病的发病机制中可能具有重要作用。 [中国当代儿科杂志, 2010, 12(2): 117-119]

〔关键词〕 烟雾病; 粒细胞集落刺激因子; 儿童
〔中图分类号〕 R743 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 1008-8830(2010)02-0117-03

Concentrations of granulocyte colony-stimulating factor in children with moyamoya disease

MA Ming-Sheng, ZOU Li-Ping, DING Ying-Xue, JIN Hong. Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China (Zou L-P, Email: zouliping21@hotmail.com)

Abstract: Objective To explore the roles of granulocyte colony-stimulating factor in the pathogenesis of moyamoya disease. **Methods** Serum G-CSF concentrations were measured using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in 20 children with moyamoya disease and 20 healthy children. **Results** Serum G-CSF concentration (35.7 ± 10.3 pg/mL) in children with moyamoya disease was significantly higher than that in healthy controls (23.5 ± 3.8 pg/mL) ($P < 0.01$). **Conclusions** The elevated serum G-CSF concentration in children with moyamoya disease suggests that G-CSF may play an important role in the pathogenesis of moyamoya disease. [Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12(2): 117-119]

Key words: Moyamoya disease; Granulocyte colony-stimulating factor; Child

烟雾病(moyamoya disease)是一种原因不明的慢性进行性脑血管闭塞性疾病,主要表现为颈内动脉(ICA)远端、大脑中动脉(MCA)和大脑前动脉(ACA)近端狭窄或闭塞伴脑底部异常血管网形成。该病病因及发病机制目前尚未明确,目前发现碱性成纤维细胞生长因子、转化生长因子、血管内皮生长因子、血小板衍生生长因子、肝细胞生长因子与该病有关^[1-2]。粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)是一种多肽生长因子,大小为19.6 KD,其编码基因位于17号染色体q11-222区域,长2.3 kb,含有5个外显子,可以刺激祖细胞向中性粒细胞发展,调节中性粒细胞的作用及在体内的分布,因此用于各种原因引起的粒细胞减少症^[3]。近年来的研究表明脑内存在血清G-CSF及其受体的表达,G-CSF可以通过抗凋亡、抗炎、促进血管生成及促进神经祖细胞分化等多种途径发挥保护

脑的作用^[4]。烟雾病临床主要以脑缺血或脑出血症状为主要表现,儿童时期患者多以脑缺血表现为主,并已成为儿童缺血性卒中最常见的原因之一。本研究旨在通过检测有缺血症状的烟雾病患者血清中的G-CSF浓度,以进一步探讨G-CSF在烟雾病发病机制中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

我院2005年7月1日至2008年7月31日确诊的临床有缺血症状的烟雾病患儿20例,男12例,女8例,年龄2岁11个月至12岁,平均7.2岁。对照组设20例与研究组年龄、性别相匹配的健康人对照,男12例,女8例;年龄2岁11个月至12岁,平均7.2岁。均经过家长知情同意。

[收稿日期]2009-07-16; [修回日期]2009-10-08
[基金项目]首都医学发展基金(2005-1012)。
[作者简介]马明圣,男,硕士。
[通讯作者]邹丽萍,教授。

1.2 诊断标准

临床上反复有暂时性脑缺血发作(TIA)、运动感觉障碍、头痛、癫痫发作的患儿,行头颅磁共振及磁共振血管成像或脑动脉造影检查,符合以下标准^[5]的作为研究对象。脑动脉造影可作为独立的诊断标准,至少应符合:①颈内动脉终末段(TICA)和(或)大脑前动脉(ACA)起始段和(或)大脑中动脉(MCA)起始段严重狭窄或闭塞;②动脉期在闭塞动脉周围有异常血管网;③上述病变应该是双侧的。如果磁共振血管成像(MRA)和MRI清晰地显示以下改变,无需做数字减影血管造影(DSA)检查也可以诊断:①TICA、ACA起始段和MCA起始段严重狭窄或闭塞;②脑基底部分异常血管网,如果在MRI上看到2个以上明显的血管流空影,也可以认为有异常血管网;③上述改变为双侧。并且排除动脉粥样硬化、自身免疫性疾病、各种颅内感染、脑肿瘤、唐氏综合症、神经纤维瘤病、颅脑外伤、放射线头部照射及其他原因所致的脑血管病。

1.3 血清 G-CSF 浓度的检测

采集清晨空腹静脉血 2 mL,收集血清分装后置-20℃冰箱贮存,应用人血清 G-CSF ELISA 试剂盒(R&D Systems, Inc. MN USA.)测定血清 G-CSF 浓度。检测方法按照试剂盒说明书操作。

1.4 统计学方法

数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,应用 SPSS 12.0 for Windows 统计软件进行统计学分析,两组间比较采用 *t* 检验。*P* < 0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

健康对照组的血清 G-CSF 浓度平均值为 23.5 ± 3.8 pg/mL,烟雾病组为 35.7 ± 10.3 pg/mL,烟雾病组血清 G-CSF 平均浓度明显高于健康对照组(*t* = 4.97, *P* < 0.01)。烟雾病组男性血清 G-CSF 浓度为 36.1 ± 10.8 pg/mL,女性为 35.1 ± 10.0 pg/mL,性别间差异无统计学意义(*t* = 0.211, *P* > 0.05)。

3 讨论

正常人血清 G-CSF 水平相对较低,Kawakami 等^[6]测定 32 名正常老年人血清 G-CSF 为 25.3 ± 19.7 pg/mL;Watari 等^[7]测定 56 名 60 岁以下正常人,88% 的受试者血清 G-CSF 均 < 30 pg/mL,可见 G-CSF 与年龄无关。同时 G-CSF 的产生无昼夜节律性,一天中无明显变化,正常人 G-CSF 与外周白细

胞总数无关。本研究中健康对照组的平均值为 23.5 ± 3.8 pg/mL,但是有症状的烟雾病患者血清 G-CSF 浓度明显升高。

越来越多的动物实验及临床研究证明 G-CSF 具有脑保护作用,可以减轻脑组织水肿、减少脑梗死面积、降低脑梗死死亡率^[4]。用 I¹³¹ 标记的 G-CSF 给正常大鼠静脉注射后,发现有较高的脑和血浆 I¹³¹ G-CSF 的比值,说明外周的 G-CSF 可以通过正常的血脑屏障^[8]。Kleinschnitz 等^[9]研究发现持续的大脑中动脉闭塞 4 h, G-CSF mRNA 水平比正常皮层明显升高。进一步研究发现在局部脑缺血模型中 G-CSF mRNA 水平不仅在缺血损伤区表达,在非缺血的额皮质也有表达。另一项研究发现急性脑梗死后脑内 G-CSF 水平升高,血清浓度也会升高^[10]。烟雾病是一种慢性闭塞性脑血管病,必然导致局部脑组织的缺血缺氧。本研究烟雾病组的患儿临床均有脑缺血表现,且影像学检查提示存在缺血病灶,我们推测 G-CSF 在中枢神经系统的表达也会升高。本研究烟雾病患者血清中 G-CSF 的含量升高证实了我们的推测。

烟雾病不仅血管闭塞引起脑缺血,另一主要特点是烟雾状异常血管网的形成。有研究发现 G-CSF 在中枢神经系统能够刺激星形胶质细胞分泌血管内皮生长因子(VEGF),促进血管再生。G-CSF 在增加血液中性粒细胞的同时,还可以通过中性粒细胞增加血浆中的 VEGF。封闭 VEGF 途径 G-CSF 诱导的血管再生也会被中断,说明 G-CSF 诱导的血管再生是依赖 VEGF^[11]。一项研究发现烟雾病的血管内皮细胞和平滑肌细胞中均有 VEGF 的染色,而且可能是促使血管新生过程启动的始发因素。因此烟雾病形成过程中极有可能存在 VEGF 激发表达的因素^[12]。在对 7 名烟雾病患者的硬脑膜经免疫组化染色发现 VEGF 比正常对照明显升高^[13]。因此我们推测烟雾病患者 G-CSF 升高,可能与促进 VEGF 分泌,刺激血管再生形成异常血管网有关。本研究提示 G-CSF 在烟雾病的发病机制中可能具有脑保护及刺激血管再生的作用。

[参 考 文 献]

[1] 张正善,段炼,杨伟中,关良. 烟雾病的病因研究[J]. 中国卒中杂志, 2008, 3(7):488-492.
[2] 金洪,邹丽萍,段炼,周春菊,齐翔,方方,等. 肝细胞生长因子在烟雾病发病机制中的作用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2007, 24(2):150-153.
[3] Demetri GD, Griffin JD. Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor[J]. Blood, 1991, 78(11):2791-2808.

[4] Xiao BG, Lu CZ, Link H. Cell biology and clinical promise of G-CSF: immunomodulation and neuroprotection[J]. Cell Mol Med, 2007, 11(6):1272-1290.

[5] 高山. 烟雾病诊断标准[J]. 中国卒中杂志, 2008, 3(7):500-501.

[6] Kawakami M, Tsutsumi H, Kumakawa T, Abe H, Hirai M, Kurosawa S, et al. Levels of serum granulocyte colony-stimulating factor in patients with infections[J]. Blood, 1990, 76(10):1962-1964.

[7] Watari K, Asano S, Shirafuji N, Kodo H, Ozawa K, Takaku F, et al. Serum granulocyte colony-stimulating factor levels in healthy volunteers and patients with various disorders as estimated by enzyme immunoassay[J]. Blood, 1989, 73(1):117-122.

[8] Schneider A, Kruger C, Steigleder T, Weber D, Pitzer C, Laage R, et al. The hematopoietic factor G-CSF is a neuronal ligand that counteracts programmed cell death and drives neurogenesis[J]. J Clin Invest, 2005, 115(8):2083-2098.

[9] Kleinschnitz C, Schroeter M, Jander S, Stoll G. Induction of granulocyte colony-stimulating factor mRNA by focal cerebral ischemia and cortical spreading depression[J]. Brain Res Mol Brain Res, 2004, 131(1-2):73-78.

[10] 陈小江, 许志恩, 陈倍楚. 急性脑梗死后内源性 G-CSF 和 CD34⁺ 细胞动员关系的研究[J]. 中国老年学杂志, 2008, 5(28):966-969.

[11] Ohki Y, Heissig B, Sato Y, Akiyama H, Zhu Z, Hicklin DJ, et al. Granulocyte colony-stimulating factor promotes neovascularization by releasing vascular endothelial growth factor from neutrophils[J]. FASEB J, 2005, 19(14):2005-2007.

[12] 李骁雄. 中枢神经系统血管畸形性疾病中 VEGF 的表达[J]. 国外医学神经病学神经外科学分册, 2001, 28(6):451-453.

[13] Sakamoto S, Kiura Y, Yamasaki F, Shibukawa M, Ohba S, Shrestha P, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in dura mater of patients with moyamoya disease[J]. Neurosurg Rev, 2008, 31(1):77-81.

(本文编辑:黄 榕)

· 病例报告 ·

以难治性腹泻为主要表现的新生儿
多发消化道畸形 1 例

冯永格 刘树刚 国献素 王红艳

(解放军第 260 医院儿科, 河北 石家庄 050041)

[中图分类号] R726.2 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2010)02-0119-01

患儿,男,15 d。因腹泻 15 d,不吃奶、反应差 1 d 入院。系孕 33⁺2 周早产儿,因羊膜早破、胎动减少行剖宫产出生,Apgar 评分 1 min 和 5 min 均为 10 分,出生体重 1 800 g。生后即出现腹泻,10 余次/d,为黄色稀便,含黏液,无脓血。曾以“早产儿、新生儿肠炎”在多家医院治疗,腹泻无好转而自动出院。1 d 前出现精神萎靡,反应差,不吃,张口呼吸,双眼不能闭合,尿少。查体:T 36.0℃,体重 1 300 g,呼吸深慢,早产儿外貌,全身皮肤苍灰,四肢末梢发绀,皮肤干燥,弹性差,前囟、眼窝凹陷,瞳孔对光反射稍弱,口周稍发绀,心音低钝,双肺呼吸音清,舟状腹,可见肠型,肝脾不大,肠鸣音活跃。四肢活动少,肌张力低下。握持反射、觅食反射、吸吮反射未引出。大便常规:黄色黏液便,白细胞、脓细胞平布视野/HP,红细胞 0~3 个/HP。血、尿常规、血钙、血糖及 C-反应蛋白均正常,血钾 10.3 mmol/L,血钠 121.7 mmol/L,血氯 86.7 mmol/L。诊断:新生儿腹泻、脱水、酸中毒、电解质紊乱、营养不良、早产儿。给予抗感染、静脉营养等支持治疗,效果仍不理想,家长放弃治疗后患儿死亡。住院期间曾做 4 次以上大便培

养均为阴性。尸解:胆囊发育畸形,升结肠重复畸形,小肠憩室。

讨论:消化道重复畸形是指紧密附着于消化道一侧呈球形或管状空腔结构,具有和消化道相应部位相同黏膜并多数共用血管供应的先天性畸形,比较少见。可发生于消化道任何部位。根据其外观形态可分为:①球形或椭圆形;②管型;③憩室型;④胸内食道重复^[1]。新生儿期发病的以小肠重复多见,常表现为腹部包块、肠梗阻、便血、肠扭转等消化道急症。以新生儿迁延性难治性腹泻为主要症状者很少见,同时伴有多发畸形者更少见。该患儿可能与年龄小,体重低,消化道畸形使其胃肠功能失调、肠道菌群紊乱及喂养不耐受有关,虽缺乏病原学证据,但不除外潜在感染病灶的可能性。

[参 考 文 献]

[1] 胡亚美,江载芳.实用儿科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2005:1331-1332.

(本文编辑:王庆红)

[收稿日期]2009-07-28;[修回日期]2009-10-13
[作者简介]冯永格,女,大学本科,主治医师。