

瘦素和血管内皮生长因子在先天性心脏病患儿中的变化

张园海¹, 项如莲¹, 胡型锦², 温怀凯³, 褚茂平¹, 任跃¹, 吴蓉洲¹, 陈其¹

(温州医学院育英儿童医院 1. 心内科; 2. 胸外科; 3. 检验科, 浙江 温州 325027)

[摘要] 目的 探讨血清瘦素(LEP)和血管内皮生长因子(VEGF)在先天性心脏病(CHD)患儿中的变化与作用。**方法** 左向右分流型先心病组(非发绀组)48例(心衰组20例,无心衰组28例),右向左分流型先心病组(发绀组)20例,正常对照组20例。分别测定以上各组儿童血清LEP,VEGF和总蛋白、白蛋白浓度及体重指数(BMI)。**结果** 先心病患儿各组与对照组之间血清总蛋白、白蛋白浓度差异无显著性($P>0.05$),BMI差异有显著性($P<0.01$)。发绀组、心衰组、无心衰组及对照组间血清LEP,LEP/BMI及VEGF浓度有明显差异($P<0.01$)。与无心衰组比较,发绀组、心衰组LEP,LEP/BMI及VEGF浓度明显升高($P<0.01$)。在非发绀组患儿中,心衰组和无心衰组血清LEP与BMI均呈正相关($P<0.01$)。在发绀组患儿中,血清LEP与VEGF水平呈正相关($P<0.01$);血红蛋白含量与VEGF水平呈明显的正相关($P<0.01$);动脉血氧饱和度与血清VEGF及LEP水平呈明显的负相关($P<0.01$)。**结论** LEP和VEGF参与CHD的病理生理过程。LEP和VEGF与非发绀型CHD的心衰发生有关。
[中国当代儿科杂志,2009,11(10):802-805]

[关键词] 先天性心脏病;瘦素;血管内皮生长因子;儿童
[中图分类号] R541.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2009)10-0802-04

Changes of serum leptin and vascular endothelial growth factor in children with congenital heart disease

ZHANG Yuan-Hai, XIANG Ru-Lian, HU Xing-Ti, WEN Huai-Kai, ZHU Mao-Ping, REN Yue, WU Rong-Zhou, CHEN Qi. Department of Pediatrics, Yuying Children's Hospital Affiliated to Wenzhou Medical College, Wenzhou, Zhejiang 325027, China (Email:zyh265@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To study the changes of serum leptin (LEP) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in children with congenital heart disease (CHD) and their roles in CHD. **Methods** Forty-eight children with acyanotic CHD (ACHD group), 20 age-matched children with cyanotic CHD (CCHD group) and 20 healthy children (control group) were enrolled. The ACHD group was subdivided into two groups with ($n=20$) or without concurrent heart failure ($n=28$). Serum LEP, VEGF, total protein and albumin levels and body mass index (BMI) were measured. **Results** Serum total protein and albumin levels were not apparently different in all CHD children from healthy controls, but there was a significant difference in the BMI between them ($P<0.01$). Serum LEP and VEGF levels and the ratio of LEP/BMI in all CHD children were significantly higher than those in healthy controls ($P<0.01$). Compared with the ACHD group without heart failure, the serum LEP and VEGF levels and the ratio of LEP/BMI in the CCHD and the ACHD with heart failure groups increased significantly ($P<0.01$). In the ACHD group, serum LEP level was positively correlated with BMI ($P<0.01$). In the CCHD group, there were positive correlations between serum LEP level and serum VEGF level ($P<0.01$) and between hemoglobin concentration and serum VEGF level ($P<0.01$). Arterial oxygen saturation was negatively correlated with serum VEGF ($P<0.01$) and LEP levels ($P<0.01$) in the CCHD group. **Conclusions** Both VEGF and LEP play roles in the pathophysiological process of CHD. VEGF and LEP are associated with the development of heart failure in children with ACHD.
[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (10):802-805]

Key words: Congenital heart disease; Leptin; Vascular endothelial growth factor; Child

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)患儿常有生长发育及营养障碍,导致生长发育迟缓及营养不良的确切机制目前尚不清楚。瘦素(leptin, LEP)是由肥胖基因(位于人类染色体7q31.3)所编码的一种由167个氨基酸组成的分泌型蛋白

质,参与机体摄食、能量消耗、体脂平衡的调节,能够抑制摄食和促进能量消耗^[1~4]。LEP还能直接或通过血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)介导促使新生血管形成。VEGF是一种强烈的、特异作用于血管内皮细胞的促有丝分裂

[收稿日期]2008-12-03;[修回日期]2009-01-19
[作者简介]张园海,男,硕士,副主任医师。主攻方向:儿童心血管疾病。

和血管生成的生长因子,缺血和缺氧能强烈诱导其产生^[5]。已有研究证实 VEGF 不仅参与非发绀型 CHD 的病理生理过程,而且与发绀型 CHD 的新生血管形成有关^[6]。本研究通过检测 CHD 患儿血中 LEP 和 VEGF 的变化,探讨 CHD 中两者的变化与病情及生长发育障碍的关系。

1 材料和方法

1.1 研究对象

左向右分流型 CHD 患儿 48 例(非发绀组),其中男 27 例,女 21 例;年龄 6 个月至 9 岁,平均为 4.6 ± 1.9 岁;其中室间隔缺损(VSD)22 例,房间隔缺损(ASD)10 例,动脉导管未闭(PDA)10 例,VSD 伴 ASD 3 例,PDA 伴 ASD 3 例。右向左分流型 CHD 患儿 20 例(发绀组),其中男 13 例,女 7 例;年龄 11 个月至 7 岁,平均 4.9 ± 2.1 岁;其中法洛四联症 12 例,右室双出口 2 例,完全性肺静脉异位引流 3 例,三尖瓣闭锁合并其他畸形 1 例,大动脉转位并 VSD 2 例。正常对照组 20 例,其中男 12 例,女 8 例;年龄 1~10 岁,平均 5.1 ± 2.4 岁,均为门诊体检的健康儿童,与 CHD 各组比较性别及年龄差异无显著性。非发绀组按有无心功能不全分为心力衰竭组(心衰组)和无心力衰竭组(无心衰组)2 个亚组;其中无心衰组 28 例,男 16 例,女 12 例,年龄 6 个月至 8 岁;心衰组 20 例,男 11 例,女 9 例,年龄 8 个月至 9 岁。心力衰竭诊断标准按 1985 年全国小儿心力衰竭专题座谈会诊断标准,婴儿心功能分级用婴儿心力衰竭分级评分表^[7]。

1.2 方法

均于清晨空腹行肘静脉穿刺采血 2 mL,注入干燥试管中,离心 5 min(3 000 r/min),抽取血清,保存于 -20℃ 冰箱中待测。血清 VEGF 浓度测定用酶联免疫吸附(ELISA)方法,试剂盒由上海森雄科技实业有限公司提供。操作根据药盒说明书进行。血清 LEP 水平的测定采用进口人类 Leptin 放免检测试剂盒(Human Leptin RIA Kit,Linco Research 公司)。所有对象测量体重、身高后计算体重指数(BMI),计算公式为 $BMI = \text{体重} / \text{身高}^2$,单位为 kg / m^2 。

1.3 统计学处理

实验数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较及两组间比较分别采用方差分析和 q 检验,参数间采用直线相关分析,以 $P < 0.05$ 定为差异有显著性。

2 结果

2.1 血清总蛋白、白蛋白及 BMI 检测结果

CHD 患儿各组及对照组之间血清总蛋白、白蛋白浓度差异无显著性($P > 0.05$);CHD 患儿各组及对照组之间 BMI 差异有非常显著性($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 CHD 患儿及对照组间 BMI 和血清蛋白比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	例数	BMI(kg / m^2)	总蛋白(g / L)	白蛋白(g / L)
对照组	20	15.6 ± 1.19	64.01 ± 2.12	39.27 ± 1.78
非发绀组				
无心衰组	28	14.7 ± 0.96	62.23 ± 2.66	38.75 ± 1.58
心衰组	20	14.1 ± 0.87	62.55 ± 2.78	38.46 ± 2.26
发绀组	20	14.3 ± 0.75	63.42 ± 2.58	39.18 ± 1.45
F 值		9.67	2.21	0.93
P 值		< 0.01	> 0.05	> 0.05

2.2 血清 LEP 和 VEGF 检测结果

发绀组、心衰组、无心衰组及对照组间血清 LEP,LEP/BMI 及 VEGF 浓度差异有显著性($F = 55.96, 93.01, 39.87$, 均 $P < 0.01$),以对照组最低。与无心衰组比较,发绀组、心衰组 LEP,LEP/BMI 及 VEGF 浓度明显升高(均 $P < 0.01$)。见表 2。

表 2 CHD 患儿及对照组间血清 LEP,VEGF,LEP/BMI 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	例数	LEP($\mu\text{g} / \text{L}$)	VEGF(pg / mL)	LEP/BMI
对照组	20	3.24 ± 0.94	33.2 ± 11.7	0.21 ± 0.05
非发绀组				
无心衰组	28	6.33 ± 1.46	68.7 ± 18.6	0.44 ± 0.08
心衰组	20	8.45 ± 1.73^a	125.9 ± 35.4^a	0.58 ± 0.11^a
发绀组	20	9.87 ± 2.51^a	171.7 ± 54.8^a	0.63 ± 0.10^a
F 值		55.96	39.87	93.01
P 值		< 0.01	< 0.01	< 0.01

a:与无心衰组比较, $P < 0.01$

2.3 CHD 患儿血清 LEP,VEGF,血红蛋白(Hb)与动脉血氧饱和度(SaO₂)之间的关系

在非发绀组患儿,心衰组和无心衰组血清 LEP 与 BMI 呈正相关($r = 0.645, 0.587, P < 0.01$),与 VEGF 无相关($r = 0.256, 0.294$, 均 $P > 0.05$)。在发绀组患儿,Hb 和 SaO₂ 水平分别为(150.1 ± 14.2)g/L 和(80.5 ± 2.9)%;血清 LEP 与 VEGF 呈正相关($r = 0.714, P < 0.01$),与 BMI 及 Hb 浓度无相关($r = 0.378, 0.397$, 均 $P > 0.05$);SaO₂ 与 VEGF 及 LEP 水平呈负相关($r = -0.652, -0.547$, 均 $P < 0.01$),Hb 与 VEGF 水平呈正相关($r = 0.758, P < 0.01$)。

3 讨论

CHD 患儿常有生长发育迟缓和活动耐力下降,

而其生长发育迟缓的确切机制目前尚不清楚。有研究表明,CHD 患儿的血中总蛋白及白蛋白浓度正常,并无低蛋白血症^[8],所以用蛋白-热能性营养不良不能完全解释其生长发育迟缓现象。本研究结果也证实,CHD 患儿血清总蛋白、白蛋白浓度与健康对照组差异无显著性。目前的研究表明,LEP 具有较广泛的生物学效应,其中较重要的是作用于下丘脑体重调节中枢引起食欲降低,减少能量的摄取,同时通过代谢率增加而增加能量的消耗及抑制脂肪的合成,减少脂肪的堆积而使体重减轻。进一步研究表明,LEP 与下丘脑的瘦素受体结合后在中枢水平与有刺激食欲作用的增食欲素、神经肽 Y 及黑皮质素等共同作用调节食欲及能量平衡。已有研究显示,在蛋白质能量营养不良患儿中 LEP 明显降低且 LEP 与 BMI 呈正相关,长期的营养不良、能量摄入减少和皮下脂肪消失均能抑制 LEP 的产生^[9]。先前的研究示人类血中的 LEP 与 BMI 呈正相关,本研究发现在非发绀组患儿,心衰组和无心衰组血清 LEP 与 BMI 均呈正相关,支持以上观点。本研究还发现发绀组、心衰组、无心衰组及对照组间 BMI 差异有显著性,以对照组最高,进一步证实 CHD 患儿确实存在体重不增。一些研究认为 LEP 浓度在心衰病人中明显升高^[9],本研究也发现心衰组患儿 LEP 浓度较无心衰组升高。

近年研究表明 LEP 作为一种饥饿信号,低水平刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴,高水平有负反馈作用^[9]。Larson 等^[10]发现血清 LEP 浓度与食物消耗呈负相关,Keim 等^[11]发现最大食欲与体内血清最大 LEP 下降浓度相关。另一些研究发现,在缺铁性贫血和神经性厌食病人中血清 LEP 浓度与食欲无关,此类病人存在下丘脑-垂体-肾上腺轴紊乱。本研究发现 CHD 患儿血清 LEP 明显升高,发绀组血清 LEP 浓度最高,并且发现在非发绀组患儿,心衰组和无心衰组血清 LEP 与 BMI 均呈正相关,发绀组血清 LEP 浓度与 BMI 无相关。提示发绀型 CHD 患儿血清 LEP 浓度升高不能用食欲及 BMI 来解释,由此认为发绀型 CHD 患儿反馈调节轴紊乱或另有其他一些因素导致血清 LEP 升高^[12]。

发绀型 CHD 患儿临床常见侧支循环的形成。侧支循环的形成可能与持续的体循环缺氧诱导血管生长因子产生有关^[6]。VEGF 是一种强烈的、特异作用于血管内皮细胞的促有丝分裂和血管生成因子,缺血和缺氧能强烈诱导其产生,VEGF 通过与 VEGF 受体结合而发挥生物学作用,VEGF 受体主要分布于血管内皮细胞上。体外细胞培养、动物实验及人类缺氧性疾病的研究均提示缺氧诱导 VEGF 的

产生^[5-6,8]。本研究显示发绀型 CHD 患儿血清 VEGF 浓度与 SaO_2 呈明显的负相关,与 Hb 浓度呈明显的正相关,提示 VEGF 与缺氧及发绀的严重程度有关。发绀型 CHD 患儿血清 LEP 升高首先被 Hallioglu 等^[9]报道,本研究与其报道一致。Park 等^[13]研究发现 LEP 增加内皮细胞 VEGF 表达并呈剂量依赖性。最近研究发现 LEP 是一种缺氧诱导基因,缺氧直接增加人类脂肪细胞 LEP 基因表达、LEP 启动子活性及 LEP 分泌,LEP 也可直接诱导或促进 VEGF 介导的新生血管生成^[4,12]。一些研究已证实缺氧通过缺氧诱导因子转录途径调节组织 LEP 和 VEGF 的表达^[4]。本研究发现发绀型 CHD 患儿血清 LEP 和 VEGF 浓度均明显升高,两者呈正相关,而且均与 SaO_2 呈负相关,进一步证实 LEP 和 VEGF 共同参与发绀型 CHD 患儿的病理生理过程,并且与缺氧有关。

[参 考 文 献]

- [1] 潘小梅,唐沂,李腾,刘晓红,文飞球. 新生儿血清瘦素水平与生长发育关系研究[J]. 中国当代儿科杂志,2003,5(1):29-30.
- [2] 黄永兰,魏超平,郑惠童,郭彩娇,刘运科. 脐血瘦素水平与婴幼儿体格发育指标的关系[J]. 中国当代儿科杂志,2004,6(3):223-224.
- [3] 张晓,夏光,罗劲松. 经济不发达地区 3~9 岁儿童血清瘦素水平的变化[J]. 中国当代儿科杂志,2005,7(3):240-242.
- [4] Oter M, Lago R, Gomez R, Dieguez C, Lago F, Gomez-Reino J. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin[J]. Rheumatology, 2006, 45(8):944-950.
- [5] Tammela T, Enholm B, Alitalo K, Paavonen K. The biology of vascular endothelial growth factors[J]. Cardiovasc Res, 2005, 65(3):550-563.
- [6] Ootaki Y, Yamaguchi M, Yoshimura N, Oka S, Yoshida M, Hasegawa T. Vascular endothelial growth factor in children with congenital heart disease[J]. Ann Thorac Surg, 2003, 75(5):1523-1526.
- [7] Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants[J]. Pediatr Cardiol, 1992, 13(2):72-75.
- [8] Tsai TP, Yu JM, Wu YL, Huang CY, Chen FL. Change of serum growth factors in infants with isolated ventricular defect undergoing surgical repair[J]. Ann Thorac Surg, 2002, 73(6):1765-1769.
- [9] Hallioglu O, Alehan D, Kandemir N. Plasma leptin levels in children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease and correlations with growth parameters[J]. Int J Cardiol, 2003, 92(1):93-97.
- [10] Larsson H, Elmstahl S, Berglund G, Ahren B. Evidence for leptin regulation of food intake in humans[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(12):4382-4385.
- [11] Keim NL, Stern JS, Havel PJ. Relation between circulating leptin concentrations and appetite during a prolonged, moderate energy deficit in women[J]. Am J Clin Nutr, 1998, 68(4):794-801.
- [12] Aydin HI, Yozgat Y, Demirkaya E, Olgun A, Okutan V, Lenk MK, et al. Correlation between vascular endothelial growth factor and leptin in children with cyanotic congenital heart disease[J]. Turk J Pediatr, 2007, 49(4):360-364.
- [13] Park HY, Kwon HM, Lim HJ, Hong BK, Lee JY, Park BE, et al. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro[J]. Exp Mol Med, 2001, 33(2):95-102.

(本文编辑:吉耕中)