

# 支气管哮喘患儿血浆肾上腺髓质素、 肿瘤坏死因子 - 水平的变化

饶兴愉,刘跃梅

(赣南医学院第一附属医院儿科,江西 赣州 341000)

**摘 要:**目的:观察支气管哮喘(简称哮喘)患儿血浆肾上腺髓质素(AM)、肿瘤坏死因子-(TNF-)水平的变化以及气道阻力值(R<sub>int</sub>)、外周血氧分压(PaO<sub>2</sub>)的关系。方法:采用放射免疫分析法,检测 30 例哮喘急性发作期患儿和 30 例缓解期患儿血浆的 AM、TNF- 水平,并与 R<sub>int</sub>及 PaO<sub>2</sub> 进行相关分析。30 例健康儿童为对照组。结果:哮喘急性发作期组血浆的 AM、TNF- 分别为 (31.45 ± 6.51) ng/L、(1.73 ± 0.49) ng/L,明显高于缓解组的 (13.26 ± 4.12) ng/L、(1.45 ± 0.43) ng/L ( $P$  均  $< 0.01$ ) 及对照组的 (11.43 ± 3.52) ng/L、(1.21 ± 0.41) ng/L ( $P$  均  $< 0.01$ )。哮喘急性发作期组血浆的 AM 水平与 TNF- 水平及 R<sub>int</sub> 呈正相关 ( $r=0.58, P<0.01$ )、( $r=0.73, P<0.01$ ),与 PaO<sub>2</sub> 呈负相关 ( $r=-0.55, P<0.01$ )。结论:AM 在支气管哮喘的急性发作中起着重要的作用。

**关键词:**支气管哮喘;肾上腺髓质素;肿瘤坏死因子-

**中图分类号:** R562.2<sup>+</sup>5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5779(2009)01-0016-03

肾上腺髓质素(AM)是日本学者 Kitamura 等<sup>[1]</sup>于 1993 年从手术切除的人嗜铬细胞瘤组织中分离出的一种血管活性多肽。它不仅具有舒张血管、降低血压、排钠利尿及抑制血管平滑肌细胞(VSMC)增殖和迁移等多种生物学作用,而且还具有舒张支气管和一定程度的抗炎作用。有报道哮喘患者急性发作时其血浆 AM 水平明显升高,具体机制不清,本研究拟通过观察哮喘急性发作期患儿血浆 AM 水平的变化,探讨其升高的可能机制及临床意义。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

1.1.1 研究组 所收病例均为 2007 年 9 月至 2007 年 11 月于江西省儿童医院呼吸科住院及门诊患儿,哮喘急性发作期组 30 例,男 21 例,女 9 例,年龄 1~4.1 岁,平均 2.05 ± 0.97 岁。缓解组 30 例,男 23 例,女 7 例,年龄 1.6~4 岁,平均 2.10 ± 0.54 岁,诊断均符合 2004 年“儿童支气管哮喘防治常规”的标准<sup>[2]</sup>。所有患儿抽血前 1 个月内未用过糖皮质激素,72h 内未用过茶碱类或受体激动剂等,并排除其它心、肺、脑、肝、肾和内分泌疾患。

1.1.2 对照组 30 例,男 20 例,女 10 例,年龄 1.1~3.5 岁,平均 2.04 ± 0.61 岁。为无变态反应性疾病、无发热、无呼吸道感染、未使用过糖皮质激素的儿童。

### 1.2 方法

1.2.1 哮喘患儿于急性发作时抽外周静脉血 2ml,缓慢注入含 10% 乙二胺四乙酸钠 20μl 和抑肽酶 20μl 的试管中,立即混匀,30min 内于 4℃ 离心 (3000r/min 离心) 10min 后,取血浆置 Eppendorf 管中, -70℃ 保存待检;缓解组和对照组儿童于清晨空腹采血,处理同前,三组均常规进行气道阻力测定。哮喘组患儿采血的同时取动脉血 0.2ml 测 PaO<sub>2</sub>。

1.2.2 血浆中 AM 和 TNF- 含量测定 采用放射免疫分析法测定血浆的 AM 和 TNF- 水平(严格按照试剂盒内说明书进行)。肾上腺髓质素放射免疫分析试剂盒购于北京普尔伟业生物科技有限公司,肿瘤坏死因子放射免疫分析试剂盒购于北京福瑞生物工程公司。

1.2.3 统计学处理 各指标结果均用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,均数间比较应用  $t$  检验或方差分析,两个变量间的关系采用直线相关分析。

## 2 结 果

2.1 血浆的 AM、TNF- 水平测定及 R<sub>int</sub> 的变化 哮喘急性发作期组血浆的 AM、TNF- 明显高于缓解组和对照组,差异有显著性 ( $P<0.01$ ),缓解组血浆的 AM 和 TNF- 高于对照组,但差异无显著性 ( $P>0.05$ );哮喘急性发作期组 R<sub>int</sub> 明显高于缓解组和对照组,差异有显著性 ( $P<0.01$ ),缓解期组 R<sub>int</sub> 高于对照组,但差异无显著性 ( $P>0.05$ ) (见表 1)。

2 2 哮喘急性发作期组血浆的 AM 水平与 TNF- 水平、PaO<sub>2</sub> 及 R<sub>int</sub>的关系 哮喘急性发作期组血浆的 AM 水平与 TNF- 水平及 R<sub>int</sub>呈正相关 (r=0.58, P<0.01)、(r=0.73, P<0.01),与 PaO<sub>2</sub>呈负相关 (r=-0.55, P<0.01)。

表 1 血浆中 AM、TNF- 水平及 R<sub>int</sub>的变化 (  $\bar{x} \pm s$  )

组别	例数	AM (ng/L)	TNF- (ng/L)	R <sub>int</sub>
哮喘组	30	31.45 $\pm$ 6.51 <sup>*</sup>	1.73 $\pm$ 0.49 <sup>*</sup>	0.67 $\pm$ 0.24 <sup>*</sup>
缓解组	30	13.26 $\pm$ 4.12	1.45 $\pm$ 0.43	0.41 $\pm$ 0.20
对照组	30	11.43 $\pm$ 3.52	1.21 $\pm$ 0.41	0.26 $\pm$ 0.18

注:与缓解组比较 \* P<0.01;与对照组比较, P<0.01

3 讨论

AM是一种由 52个氨基酸组成的多肽,与具有扩血管作用的降钙素基因相关肽 (CGRP)和胰淀粉样肽 (Amylin)具有同源性,属 CGRP超家族<sup>[3]</sup>。研究表明在肺气道柱状上皮、气道平滑肌细胞、某些腺体的浆细胞、自主神经系统、肺内血管内皮细胞、某些软骨细胞、肺泡巨噬细胞均有 AM的表达<sup>[4]</sup>,提示生理状态下 AM在维持气道的基础压力过程中起着重要的作用。Kohno等<sup>[5]</sup>认为 AM水平增高是机体的代偿反应,在哮喘的气道高反应性、气道炎症、气道结构重塑等方面也发挥着极其重要的作用。Ohbayashi等<sup>[6]</sup>发现豚鼠静脉输注或吸入 AM可呈剂量依赖性地抑制血清卵蛋白 (OVA)诱导的支气管收缩。Kamoi等<sup>[7]</sup>研究显示 10<sup>-6</sup> ~ 10<sup>-10</sup> mol/L 的 AM对大鼠肺泡巨噬细胞分泌的细胞因子诱导的中性粒细胞化学趋化因子 (Cytokine-induced neutrophil chemattractant, CINC)-L-8 家族成员,具有剂量依赖性的抑制作用,并同时引起肺泡巨噬细胞内 cAMP水平升高,提示 AM可能通过 cAMP途径在气道炎症的调节中起着重要作用。吴秀明等<sup>[8]</sup>研究发现气道上皮细胞 (ASMC)及气道内皮细胞 (AEC)上有大量的 AM/AMR表达,哮喘豚鼠静脉注入 3 × 10<sup>-8</sup> ~ 3 × 10<sup>-6</sup> mol AM后,其 ASMC及 AEC的增殖细胞核抗原 (PCNA)表达明显降低,提示一定剂量的 AM可抑制 ASMC及 AEC的增生。

实验中我们发现哮喘急性发作期组血浆的 AM水平明显高于缓解组和对照组 (P<0.01),缓解组血浆的 AM水平高于对照组,但差异无显著性 (P>0.05)。这表明哮喘患儿血浆的 AM水平与哮喘的病情、病期有一定的相关性。动态监测哮喘患儿血浆的 AM水平,对哮喘急性发作的早期诊断具有一

定的价值,提示 AM可望成为哮喘急性发作早期诊断的一个指标。

血浆的 AM水平升高的确切机制尚不十分清楚,已知缺氧具有刺激 AM合成和分泌的作用<sup>[9]</sup>,哮喘急性发作期患儿因气道高反应性、气道炎症和气道重塑的综合作用引起气道管腔狭窄导致气流受阻,往往伴有缺氧,本研究也证实哮喘急性发作期 PaO<sub>2</sub>降低,且 AM和 PaO<sub>2</sub>呈显著负相关,提示缺氧可能是哮喘急性发作患儿血浆的 AM水平升高的原因之一。

哮喘的本质是多种细胞和细胞组分参与的慢性气道炎症,多种细胞因子参与其发病过程, TNF- 便是其中之一,且和病情相一致<sup>[10]</sup>。本研究发现哮喘急性发作期患儿血浆的 TNF- 水平明显增加,这和文献报道一致<sup>[5,10]</sup>。体外研究发现 TNF- 可刺激血管平滑肌细胞和内皮细胞产生 AM,而 AM却相反抑制 TNF- 分泌<sup>[11-12]</sup>。本研究发现哮喘急性发作期患儿血浆中的 TNF- 水平和 AM水平呈显著正相关,我们推测可能是 TNF- 刺激 AM的合成 (或)释放增加所致,是机体自身的一种免疫调节,这也可能是血浆的 AM水平升高的机制之一。

哮喘的气道高反应性、气道炎症、气道结构重塑使患者的肺功能发生不同程度的改变。由于本实验的实验对象均为 5岁以下的儿童,故对其进行常规气道阻力测定,发现哮喘急性发作期患者血浆 AM水平与 R<sub>int</sub>呈正相关,其相关系数为 0.73 (P<0.01)。哮喘急性发作期患儿血浆 AM水平与 R<sub>int</sub>呈正相关,提示其对于哮喘急性发作期患儿病情的评定可能具有一定的价值,对于哮喘患儿进行血浆 AM水平监测可能对于了解病情具有一定的价值,可能有助于评估哮喘病情严重程度,对临床指导治疗具有一定的作用。

哮喘急性发作期组血浆的 TNF- 水平明显高于缓解组和对照组,提示 TNF- 水平升高在哮喘发病机理中起着重要的促发或加剧作用,检测其水平对于判断哮喘病期、严重度、预后和防治都有一定指导意义。采用 TNF- 拮抗剂,以特异性阻断 TNF- 的作用,抑制气道收缩和炎症,可望为哮喘防治提供新的途径,而 AM在哮喘的发病中起着一定的代偿作用,是否能通过阻断 TNF- 的作用而成为治疗哮喘的一种新方法还有待于进一步研究。

参考文献:

[1] Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al Ad-



- renomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma [J]. *Biophys Res Commun*, 1993, 192(2): 553 - 560.
- [2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘防治常规(试用) [J]. *中华儿科杂志*, 2004, 42(2): 100 - 106.
- [3] Nag K, Kato A, Nakada T, et al. Molecular and functional characterization of adrenomedullin receptors in pufferfish [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 290: 467 - 478.
- [4] Cuesta N, Martinez A, Cuttitta F, et al. Identification of adrenomedullin in avian type pneumocytes: increased expression after exposure to air pollutants [J]. *J Histochem Cytochem*, 2005, 53(6): 773 - 780.
- [5] Kohno M, Hanchira T, Hirata K, et al. An accelerated increase of plasma adrenomedullin in acute asthma [J]. *Metabolism*, 1996, 45(11): 1323 - 1325.
- [6] Ohbayashi H, Suito H, Yoshida N, et al. Adrenomedullin inhibits ovalbumin-induced bronchoconstriction and airway microvascular leakage in guinea-pigs [J]. *Eur Respir J*, 1999, 14: 1076 - 1081.
- [7] Kanoi H, Kanazawa H, Hirata K, et al. Adrenomedullin inhibits the secretion of cytokine-induced neutrophil chemoattractant, a member of the interleukin-8 family, from rat alveolar macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 211(3): 1031 - 1035.
- [8] 吴秀明, 戴爱国, 李继红. 肾上腺髓质素及其受体在支气管哮喘发病中对增殖及凋亡的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2005, 15(8): 1271 - 1274.
- [9] Hofbauer KH, Jensen BL, Krutz A, et al. Tissue hypoxia activates the adrenomedullin system in vivo [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000, 278(2): R513.
- [10] 林挺岩, 刘青, 李玉珠, 等. 支气管哮喘患者血浆内皮素-1和肿瘤坏死因子含量及临床意义 [J]. *中华内科杂志*, 1998, 37(3): 199.
- [11] Kohno M, Kano H, Horio T, et al. Inhibition of endothelin production by adrenomedullin in vascular smooth muscle cells [J]. *Hypertension*, 1995, 25(6): 1185 - 1189.
- [12] Sugo S, Minamino N, Shoji H, et al. Effects of vasoactive substances and cAMP related compounds on adrenomedullin production in cultured vascular smooth muscle cells [J]. *FEBS Lett*, 1995, 369: 311 - 314.

(收稿日期: 2008 - 07 - 21)

## 影响急性外伤性颅内血肿疗效的因素分析 (附 256例报告)

曾瑞亮<sup>1</sup>, 刘仰斌<sup>2</sup>

(1. 瑞金市人民医院外二科, 江西 瑞金 342500; 2. 赣南医学院, 江西 赣州 341000)

中图分类号: R651.1<sup>+</sup>5 文献标识码: B 文章编号: 1001 - 5779(2009)01 - 0018 - 02

急性外伤性颅内血肿是急性颅脑损伤中的常见病, 病情复杂严重, 如延误治疗或处理不当可导致不良后果。笔者分析了本院 2001 ~ 2007 年经 CT 和手术证实的 256 例急性颅内血肿的临床资料, 着重分析影响其预后的因素, 现报告如下。

### 1 临床资料

1.1 一般资料 本组 256 例中, 男 153 例, 女 103 例; 年龄 1 ~ 82 岁, 平均 40 岁。致伤原因: 车祸 162 例, 坠落伤 57 例, 打击伤及砸伤 24 例, 锐器伤 7 例, 其它 6 例。血肿类型与部位: 所有病例均经头颅 CT 扫描与手术而作出诊断。血肿性质: 硬膜外血肿

96 例, 硬膜下血肿 83 例, 脑内血肿 49 例, 多发血肿 28 例, 占 10%。血肿部位以额颞部最多见。合并伤: 包括多部位骨折、胸部损伤及内脏损伤等, 以骨折多见。

1.2 治疗方法及结果 保守治疗 107 例, 死亡 15 例, 病死率 14.0%; 手术治疗 149 例, 死亡 29 例, 手术病死率 19.4%。其结果按 GCS 标准评定, 良好 154 例 (60.2%), 中残 51 例 (19.9%), 重残 7 例 (2.7%), 死亡 44 例 (17.2%)。

### 2 讨论

急性外伤性颅内血肿的预后取决于很多因素,