

# 新生儿 HIE 血中 ET 和 NO 水平的变化及临床意义<sup>①</sup>

苏浩彬<sup>1</sup> 郑念时<sup>1</sup> 李文益<sup>1</sup> 杨惠玲<sup>2</sup>

(中山医科大学 1 孙逸仙纪念医院儿科; 广州, 510120 2 病理生理学教研室)

**摘要** 目的: 探讨缺氧缺血性脑病(HIE)新生儿血中内皮素(ET)和一氧化氮(NO)的变化及意义。方法: 采用放射免疫分析法和硝酸还原酶法测定 20 例 HIE 新生儿和 20 例正常新生儿血浆 ET 与血清 NO 水平。结果: 新生儿 HIE 急性期血浆 ET 水平明显高于恢复期及对照组( $P$  均 $<0.01$ ); HIE 急性期血清 NO 水平明显低于恢复期及对照组( $P$  均 $<0.01$ )。结论: ET、NO 参与新生儿 HIE 的病理生理过程。

**主题词** 缺氧缺血性脑病; 内皮缩血管肽类; 一氧化氮

**中图分类号** R 722.1

## The Changes and Clinical Significance of Serum ET and NO Levels in Hypoxic Ischemic Encephalopathy of the Newborn

Su Haobin Zheng Nianshi Li Wenyi Yang Huiling

(Department of Pediatrics, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510120)

**Abstract Objective:** To probe into the changes and significance of serum endothelin (ET) and nitric oxide (NO) levels in hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) of the newborn. **Methods:** Plasma ET levels were determined by using a radioimmunoassay kit, serum NO levels were determined by using a nitrate reductase method in 20 newborn with HIE and 20 normal newborn. **Results:** Plasma ET levels in acute period of the disease were significantly higher than those in recovery period and in control group ( $P < 0.01$ ). Serum NO levels in acute period of the disease were significantly lower than those in recovery period and in control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** ET and NO participates in the pathophysiology process of hypoxic ischemic encephalopathy of the newborn.

**Subject headings** hypoxic ischemic encephalopathy; endothelin; nitric oxide

内皮素(endothelin, ET)是近年来发现的一种很强的缩血管活性物质,其生物学效应广泛。一氧化氮(NO)是由内皮细胞释放的一种舒血管因子,是重要的抑制性神经递质和调节介质之一。ET 和 NO 的合成和释放异常可导致血管舒缩功能失调。迄今国内有关 ET 和 NO 在缺氧缺血性脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)中的作用的研究尚少。本文旨在通过观察新生儿 HIE 血中 ET 和 NO 的水平,以探讨它们在新生儿 HIE 中的变化及临床意义。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

1.1.1 观察组 新生儿缺氧缺血性脑病共 20 例。其中男 12 例,女 8 例;足月儿 18 例,早产儿 2 例;入院日龄 $\leq 2$  d。轻度 HIE 7 例,中度 9 例,重度 4 例。诊断标准参照 1996 年 10 月全国第四届新生儿学学术会(杭州)修订的新生儿缺氧缺血性脑病临床诊断依据及分度标准。

<sup>①</sup> 中山医科大学孙逸仙纪念医院科研基金资助课题

1.1.2 对照组 正常足月新生儿, 无宫内窘迫及出生时窒息, Apgar 评分 1 min 及 5 min  $\geq 8$  分, 共 20 例。其中男 11 例, 女 9 例, 平均年龄  $(3.5 \pm 1.7)$  d。

## 1.2 方法

1.2.1 标本采集 观察组分别在疾病急性期和恢复期于股静脉采血 3 mL, 正常对照组只采血 1 次 3 mL。其中 2 mL 置于含 10% EDTA 二钠 30  $\mu$ L 和抑肽酶 40  $\mu$ L 的试管中, 混匀, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆, 放  $-20^{\circ}\text{C}$  冰箱内保存待测, 另 1 mL 离心后(3 000 r/min 离心 10 min)取血清, 放  $-20^{\circ}\text{C}$  冰箱内保存待测。

1.2.2 血浆 ET 浓度测定 采用放射免疫分析法, 药盒由北京东亚免疫技术研究所提供, 按说明书操作。

1.2.3 血清 NO 浓度测定 采用硝酸还原酶法, 药盒由南京建成生物工程研究所提供, 按说明书操作。

## 1.3 统计分析处理

数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析及 Newman-Keuls  $q$  检验进行两两比较, 两组间比较采用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 HIE 不同病期血浆 ET 和血清 NO 水平的变化

HIE 新生儿血浆 ET 水平急性期明显高于恢复期及正常新生儿, 急性期组与恢复期组及正常对照组比较均有显著性差异 ( $P < 0.01$ )。恢复期组与正常对照组比较无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

HIE 新生儿急性期血清 NO 含量降低, 恢复期升高, 两组比较有显著性差异 ( $P < 0.01$ ); 急性期组与正常对照组比较有显著性差异 ( $P < 0.01$ )。恢复期血清 NO 水平高于正常对照组, 两组比较有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 HIE 不同病期血浆 ET 和血清 NO 水平的变化

Table 1 The changes of plasma ET and serum NO levels in different disease period of HIE ( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	<i>n</i>	Plasma ET (ng/L)	Serum NO ( $\mu$ mol/L)
Acute period	20	86.74 $\pm$ 20.82 <sup>1)</sup>	38.04 $\pm$ 14.21 <sup>1)</sup>
Recovery period	20	64.69 $\pm$ 13.59	119.30 $\pm$ 37.34 <sup>2)</sup>
Normal newborn	20	54.34 $\pm$ 8.15	83.09 $\pm$ 24.97

1) Compared with recovery period,  $P < 0.01$ ; compared with normal newborn,  $P < 0.01$ ; 2) compared with normal newborn,  $P < 0.05$

### 2.2 不同程度 HIE 急性期血浆 ET 和血清 NO 水平的变化

从正常组、轻度组、中度组到重度组, 血浆 ET 水平依次明显递增。中度组与正常组比较有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 轻度组与中度组比较有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 重度组分别与正常组、轻度组及中度组比较有显著性差异 ( $P$  均  $< 0.05$ )。HIE 轻度组血浆 ET 水平虽高于正常组, 但两组比较无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

HIE 急性期血清 NO 水平正常组与中度组、重度组比较均有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 轻度组血清 NO 水平低于正常组, 但两组比较无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。从轻度组、中度组到重度组, 血清 NO 水平依次减低, 但三组之间比较无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

表 2 不同程度 HIE 急性期血浆 ET 和血清 NO 水平的变化

Table 2 The changes of plasma ET and serum NO levels in different degree of HIE ( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	<i>n</i>	Plasma ET (ng/L)	Serum NO ( $\mu$ mol/L)
Normal newborn	20	54.34 $\pm$ 8.15	83.09 $\pm$ 24.97
Mild degree	7	67.51 $\pm$ 8.43	61.90 $\pm$ 40.17
Middle degree	9	90.01 $\pm$ 15.58 <sup>1), 2)</sup>	42.47 $\pm$ 24.15 <sup>1)</sup>
Severe degree	4	113.03 $\pm$ 11.77 <sup>1), 2), 3)</sup>	38.33 $\pm$ 8.58 <sup>1)</sup>

1) Compared with normal newborn,  $P < 0.05$ ; 2) compared with mild degree,  $P < 0.05$ ; 3) compared with middle degree,  $P < 0.05$

## 3 讨论

### 3.1 HIE 新生儿血浆 ET 水平的变化及意义

本文对 20 例缺氧缺血性脑病新生儿血浆 ET 水平变化的观察结果显示, HIE 新生儿血浆 ET 水平在疾病急性期明显增高, 且随疾病的严重程度依次增加, 提示 ET 与新生儿 HIE 的病程、病情明显有关。

实验研究发现脑动脉与脑静脉对 ET 均非常敏感, ET 在脑血管痉挛及其脑缺血的发生过程中起重要作用<sup>[1, 2]</sup>。动物实验研究表明, 缺氧缺血刺激血管内皮释放 ET, 促使脑血管痉挛和神经细胞内的钙聚集, 导致脑组织损伤<sup>[3]</sup>; ET-1 抗血清对脑缺血再灌注损伤有明显保护作用<sup>[4]</sup>。新生儿 HIE 实质是脑缺血再灌注损伤所致, 缺血再灌注可导致血浆及组织 ET 水平的明显升高。本研究结

果显示 HIE 新生儿急性期血浆 ET 水平明显高于恢复期, 两组比较有显著性差异, 恢复期血浆 ET 水平虽高于对照组, 但两组比较无显著性差异。提示 ET 参与新生儿 HIE 的病理生理过程, 与 HIE 的发病机制有关。血浆 ET 水平从轻度、中度到重度 HIE 依次升高结果提示血浆 ET 水平的高低可作为判断新生儿 HIE 病情轻重的参考指标。

### 3.2 HIE 新生儿血清 NO 水平的变化及意义

本文结果显示, 新生儿 HIE 急性期血清 NO 水平明显减低, 恢复期明显增高, 提示 NO 参与 HIE 的病理生理过程。NO 的生成受 NO 合成酶(NOS)所控制, HIE 急性期血清 NO 水平下降的原因, 可能与缺氧时 NOS 的活性受到抑制有关。恢复期血清 NO 水平的增加, 可能与内皮细胞和神经细胞在病理刺激下产生诱导型 NOS 有关。本文结果显示血清 NO 水平随着 HIE 病情的严重程度而降低, 但轻度组、中度组与重度组之间比较在统计学上无显著性差异, 可能与病例较少有关, 尚需进一步研究。

### 3.3 ET 与 NO 对 HIE 的共同影响

血管内皮细胞通过释放 ET 收缩血管和促使内皮细胞增殖, 同时释放 NO 松弛血管平滑肌和抑制内皮细胞增殖, 在正常情况下, 这一机制对维持血管外周阻力和局部血管舒缩状态起着重要作用。在病理情况下, NO 释放减少和 ET 释放增加, 可导致血管舒缩功能失调, 血管痉挛, 加重组织缺血。动物试验证实, 长期使用 NO 合成拮抗剂能引起血

管舒张功能障碍, 导致高血压和肾小球损伤<sup>[5]</sup>。

本文研究表明, 新生儿 HIE 急性期血中 ET 水平明显升高, NO 水平明显下降, 结果更易引起血管收缩和组织器官灌注减少, 加重脑的缺血缺氧性损害。HIE 恢复期血中 ET 水平逐渐下降, NO 水平逐渐增高, 恢复血管的舒缩功能, 使组织器官的缺血缺氧得到改善。因此, ET 与 NO 可共同对 HIE 的病理过程产生影响。

### 参 考 文 献

- 1 Zv I, Fleming G, Dialectti R, *et al*. Increased plasma endothelin-1 in acute ischemic stroke. *Stroke*, 1992, 23(7): 1014
- 2 Suzuki H, Sato S, Suzuki Y, *et al*. Increased endothelin concentration in the CSF of patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Scand*. 1990, 81(6): 553
- 3 Supattapone S, Simpson A W M, Ashley C C. Free calcium rise and mitogenesis in glial cells caused by endothelin. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, 165(3): 1115
- 4 宋良文, 张 宁, 董淑云, 等. 内皮素抗血清对大鼠脑缺血一再灌注损伤的保护作用. *北京医科大学学报*, 1993, 25(2): 87
- 5 Baylis C, Mitruka B, Deng A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. *J Clin Invest*. 1992, 90(1): 278

(1999-06-25 收稿 1999-07-20 修回)

## · 简 讯 ·

### 刘焯霖教授捐资设立神经病学奖学金

中山医科大学附属第一医院神经科刘焯霖教授在医学教育中辛勤耕耘 50 年, 对我校神经病学的发展作出了很大的贡献。为进一步培养和造就更多的新世纪医学人才, 刘教授慷慨解囊, 捐资人民币 10 万元设立奖学金基金。为弘扬这种振兴我国医学科学事业的奉献精神, 捐款所设立的奖学基金命名为“刘焯霖教授神经病学奖学金”。

本奖学金奖励名额为 3 名, 研究生 1 名, 本科生 2 名。具体要求是在中山医附属一院攻读神经病学学科的研究生和五年级的本科毕业生, 综合素质好、神经病学学科成绩前二名者。

自 1999 年 7 月开始, 刘焯霖教授捐资的 10 万元奖励基金, 每年提取基金的增值(利息)部分作为奖学金。奖励金额按每年基金的增值部分进行分配, 原则上研究生不超过 1500 元, 本科生不超过 600 元。根据基金的增值情况, 获奖人数每年将进行适当调整。

(吴金泉)