

- hypertension of very preterm infants [J]. Arch Pediatr, 2013, 20(1): 44-53.
- [3] Park HS, Park JW, Kim HJ, et al. Sildenafil alleviates bronchopulmonary dysplasia in neonatal rats by activating the hypoxia-inducible factor signaling pathway [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 48(1): 105-113.
- [4] 郇银芳, 于莹. 川芎嗪对高氧致新生大鼠支气管肺发育不良的影响[J]. 中国儿童保健杂志, 2009, 17(2): 176-178.
- [5] Maniscalco WM, Watkins RH, Pryhuber GS, et al. Angiogenic factors and alveolar vasculature: Development and alterations by injury in very premature baboons [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2002, 282(4): L811-823.
- [6] Garber SJ, Zhang H, Foley JP, et al. Hormonal regulation of alveolarization: structure-function correlation [J]. Respir Res, 2006, 7: 47.
- [7] Reszec J, Zalewska R, Bernaczyk P. HIF-1 expression in retinal ganglion cells and optic nerve axons in glaucoma [J]. Folia Histochem Cytobiol, 2012, 50(3): 456-459.
- [8] 刘丽愉, 杨力芳, 曹亚. 低氧诱导因子信号通路的研究新进展[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2011, 31(3): 218-222.
- [9] Shibata T, Yamagata H, Uchida S, et al. The alteration of hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) and its target genes in mood disorder patients [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 43: 222-229.
- [10] Oladipupo S, Hu S, Kovalski J, et al. VEGF is essential for hypoxia-inducible factor-mediated neovascularization but dispensable for endothelial sprouting [J]. Proc Natl Acad Sci, 2011, 10(8): 13264-13269.
- [11] Almarino B, Wu S, Peng J, et al. Pentoxifylline and prevention of hyperoxia-induced lung-injury in Neonatal rats [J]. Pediatr Res, 2012, 71(5): 583-589
- [12] Sun H, Choo wing R, Fan J, et al. Small molecular modulation of macrophage migration inhibitory factor in the hyperoxia-induced mouse model of bronchopulmonary dysplasia [J]. Respir Res, 2013, 14(1): 27.
- [13] 郑思道, 吴红金. 川芎嗪保护血管内皮机制的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(7): 1004-1008.
- [14] 王金香, 邓爱军. 川芎嗪对缺氧时视网膜血管内皮细胞 HIF-1 α 、VEGF 表达及细胞增殖的影响[J]. 中国当代医药, 2012, 19(32): 5-6.
- [15] 刘丹, 孙汉英, 刘文励, 等. 川芎嗪对同基因骨髓移植小鼠骨髓细胞 PEACM-1/CD 31 分子表达与造血重建的作用[J]. 中国实验血液学杂志, 2004, 12(4): 489-493.

(编辑: 曾敏莉)

(收稿日期: 2013-06-26 修回日期: 2013-09-16)

• 论著 •

左卡尼汀对儿童病毒性心肌炎白介素-18 及诱导型一氧化氮合酶的影响

顾 坚, 鲍 琼, 张仕超, 雷尚兵(湖北医药学院附属太和医院 湖北十堰 442000)

[摘要]目的: 探讨左卡尼汀对病毒性心肌炎(VMC)患儿白介素-18(IL-18)及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的影响。方法: 将 60 例病毒性心肌炎患儿随机分为两组各 30 例, 治疗组给予左卡尼汀 100 mg/(kg·d) 静脉滴注, 对照组给予辅酶 A 100 U/d 和 ATP 40 mg/d 静脉滴注, 疗程均为 14 d。采用酶联免疫吸附法检测患儿治疗前后血清 IL-18 水平, 比色法检测患儿治疗前后血清 iNOS 水平。结果: 对照组治疗前后 IL-18、iNOS 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗组治疗后血清 IL-18、iNOS 水平显著下降, 与治疗前比较差异有统计学意义 [(133.66±44.82) vs (271.43±87.50), (8.31±2.19) vs (17.75±4.32), $P<0.01$], 与对照组比较差异亦有统计学意义 [(133.66±44.82) vs (243.29±80.93), (8.31±2.19) vs (14.18±3.94), $P<0.01$]。结论: 左卡尼汀可降低 VMC 患儿血清 IL-18 及 iNOS 水平, 对 VMC 有良好的治疗作用。

[关键词]左卡尼汀; 病毒; 心肌炎; 白介素-18; 诱导型一氧化氮合酶

[中图分类号]R722.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2014)02-0005-03

Effects of Levocarnitine on Serum Levels of IL-18 and iNOS in Children with Viral Myocarditis

Gu Jian, Bao Qiong, Zhang Shichao, Lei Shangbing (Taihe Hospital Affiliated to Hubei Medical University, Hubei Shiyan 442000, China)

[Abstract] Objective: To study the effects of Levocarnitine on serum levels of IL-18 and iNOS in children with viral myocarditis. **Methods:** Sixty children with viral myocarditis were randomized into two groups. Levocarnitine injection 100 mg/(kg·d) was injected to the therapy

作者简介: 顾 坚(1975.04~), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事心血管疾病研究, E-mail: dr-gujian@126.com。

group (n=30) for fourteen days ,while the control group (n=30) was injected with CoA 100 U/d+ATP 40 mg/d for fourteen days. The serum levels of IL-18 were detected by ELISA ,and iNOS were detected by colorimetry in all patients before and after fourteen days' treatment.

Results: The serum levels of IL-18 and iNOS in the control group before and after the treatment were no significant difference (P>0.05) . After the treatment ,the serum levels of IL-18 and iNOS were significantly decreased in the therapy group; there was a significant difference compared with those before treatment [133.66±44.82 vs (271.43±87.50) , (8.31±2.19) vs (17.75±4.32) ,P<0.01] compared with the control group ,there was a significant difference [133.66±44.82 vs (243.29±80.93) , (8.31±2.19) vs (14.18±3.94) ,P<0.01]. **Conclusions:** Levocarnitine can reduce the serum levels of IL-18 and iNOS ,and has a good therapeutic effect to viral myocarditis.

[Key words] Levocarnitine; Viral; Myocarditis; IL-18; iNOS

病毒性心肌炎(VMC)是由多种病毒侵犯心肌引起局灶性弥漫性心肌间质炎性渗出和心肌纤维变性、坏死或溶解的疾病,是临床常见的心血管疾病,近年来发病呈上升趋势,其发生、发展与多种因素导致的心肌损伤有关。左卡尼汀作为一种有效的氧自由基清除剂,能明显提高心肌细胞抗氧化能力,减轻心肌细胞的免疫损伤及自由基氧化损伤。笔者在本试验中探讨用左卡尼汀治疗儿童病毒性心肌炎,并检测治疗前后白介素-18(IL-18)及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)水平的变化,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

依据 2000 年中华医学会儿科学分会心血管学组制定的 VMC 诊断标准^[1]。收集 2009 年 6 月至 2012 年 12 月在我院儿科住院的 VMC 患儿 60 例,采用随机数字表法分成治疗组和对照组各 30 例。治疗组男 13 例,女 17 例;年龄<6 岁 19 例,6~13 岁 11 例;心电图异常者 13 例(窦性心动过速 4 例、心电图 ST-T 改变 7 例、室性早搏 2 例);对照组男 16 例,女 14 例;年龄<6 岁 20 例,6~13 岁 10 例;心电图异常者 11 例(窦性心动过速 5 例、心电图 ST-T 改变 5 例、室性早搏 1 例)。两组患儿性别、年龄比较差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2 方法

治疗组给予左卡尼汀注射液(哈尔滨松鹤制药有限公司)100 mg/kg 加入 5%葡萄糖注射液 250 mL 静脉滴注,每天 1 次;对照组给予辅酶 A 100 U+ATP 40 mg 加入 5%葡萄糖注射液 250 mL 静脉滴注,每天 1 次。疗程均为 14 d。

1.3 标本采集及检测

两组治疗前后分别于清晨采肘静脉血 5 mL,立即送至检验科分离血清,-80℃冰箱保存备用。采用酶联免疫吸附法检测血清中 IL-18 水平,试剂盒由深圳晶美生物技术有限公司提供;比色法检测血清中 iNOS 水平,NOS 分型检测试剂盒由南京建成生物工程研究所提供,严格按照试剂盒说明书操作。

1.4 疗效评判标准^[2]

显效:临床症状及体征消失,心肌酶谱、心电图 ST-T 完全恢复正常,心律失常恢复正常;有效:临床症状及体

征明显好转,心肌酶谱好转,心电图 ST-T 改善,心律失常出现明显改善;无效:临床症状及体征无好转,心肌酶谱无好转,心电图 ST-T 未有变化,心律失常无明显改变。总有效率为显效率及有效率之和。

1.5 统计学方法

应用 SPSS13.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用成组资料的 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较

结果见表 1。对照组总有效率 73.3%,治疗组总有效率 96.7%,两组总有效率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 11.26, P < 0.01$)。

表 1 两组患儿临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	30	22(73.3)	7(23.3)	1(3.3)	96.7
对照组	30	10(33.3)	12(40.0)	8(26.7)	73.3

2.2 两组患儿治疗前后 IL-18、iNOS 水平比较

结果见表 2。对照组治疗前后 IL-18、iNOS 水平比较差异无统计学意义(P>0.05);治疗组治疗后血清 IL-18、iNOS 水平显著下降,与治疗前比较差异有统计学意义(P<0.01),与对照组比较差异亦有统计学意义(P<0.01)。

3 讨论

VMC 是儿科常见的心血管疾病,其发病机制目前尚不完全清楚。近年的研究已证实其损害心脏的主要机制包括病毒感染引起的心肌炎症的直接作用、免疫反应损伤心肌、自由基氧化损伤作用等方面^[3]。发病初期病毒直接侵入心肌细胞,并在心肌细胞内复制,导致心肌细胞发生代谢紊乱及营养障碍,引起心肌细胞的水肿、溶解、坏死。病情进展过程中病毒诱发体液及细胞介导免疫损伤,同时释放大量氧自由基,氧自由基作用于生物膜中不饱和脂肪酸,生成过氧化脂质,破坏细胞膜完整性,引起细胞致死性损伤,导致心肌坏死、纤维组织增生及瘢痕形成。

表 2 两组患儿治疗前后 IL-18、iNOS 水平比较

组别	例数	IL-18(ng/L)				iNOS (U/mL)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
治疗组	30	271.43±87.50	133.66±44.82	5.43	<0.01	17.75±4.32	8.31±2.19	10.68	<0.01
对照组	30	266.14±86.76	243.29±80.93	1.05	>0.05	16.97±4.25	14.18±3.94	1.69	>0.05
t		0.24	6.49			0.70	7.13		
P		>0.05	<0.01			>0.05	<0.01		

IL-18 是近年发现的、具有广泛生物学活性的细胞因子,主要由单核巨噬细胞、T 淋巴细胞、NK 细胞等产生。IL-18 通过激发 γ 干扰素 (IFN- γ) 的分泌,促进 Th1 细胞增殖,进一步诱导肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-8 (IL-8) 等细胞因子,是 Th1 型免疫反应的中枢性介质,具有免疫调节、抗感染、致炎的作用,在清除病原体的同时引起机体的免疫性损害^[4]。在 VMC 中,单核巨噬细胞、T 淋巴细胞向炎症部位聚集并激活,产生大量 IL-18,参与病毒性心肌炎发病的免疫过程,同时 IL-18 又能刺激 TNF- α 等多种细胞因子释放,进一步加重心肌炎症^[5]。

诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 是一氧化氮合酶 (NOS) 家族中的一员, iNOS 可在任何细胞中表达,在心血管系统中主要表达于血管内皮、心内膜、心肌和血管平滑肌细胞^[6]。VMC 发生后,由于产生大量的 TNF- α 、IL-1 等细胞因子,诱导 iNOS 的生成,进而产生大量的一氧化氮 (NO),后者是强氧化剂,可造成细胞脂质过氧化引起心肌细胞损伤、坏死^[7]。而国外很多研究证实抑制 iNOS 的活性可明显减轻心肌组织的炎症损伤^[8]。

左卡尼汀对体内脂肪酸代谢起着重要的作用,能促进脂肪酸的氧化分解,为心肌细胞供能,修复受损细胞。它能维持膜的稳定,具有抗氧化、清除体内自由基作用^[9]。游离左卡尼汀可使因缺血缺氧而堆积的脂酰辅酶 A 进入线粒体,提高组织供能,增加冠状动脉血流,改善心肌缺血及心功能,增强心肌对缺血、缺氧的耐受性,减轻心肌再灌注损伤,保护心肌细胞^[10]。左卡尼汀通过防止铁螯合物形成捕捉自由基,并能促进失去酰基的膜磷脂重酰化,有利于生物膜的及时修复,起到抗氧化屏障的作用,使心肌细胞抗氧化能力提高^[11]。

本研究结果表明,左卡尼汀可使 VMC 患儿血清 IL-18、iNOS 水平明显下降,减轻机体炎症反应^[12],具有较好的促进损伤心肌恢复和改善心功能作用。本文临床结果亦显示,对照组总有效率 73.3%,治疗组总有效率 96.7%,治疗组总有效率明显高于对照组 ($P < 0.01$)。说明左卡尼汀通过下调血清 IL-18、iNOS 水平保护 VMC

患儿的心脏功能,是临床上治疗 VMC 的有效药物。

参考文献:

[1] 中华医学会儿科学分会心血管学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 病毒性心肌炎诊断标准(修订草案) [J]. 中华儿科杂志, 2000, 38(2): 75-76.

[2] 中华心血管病杂志编辑委员会心肌炎心肌病对策专题组. 关于成人急性病毒性心肌炎诊断参考标准和采纳世界卫生组织及国际心脏病学会联合会工作组关于心肌病定义和分类的意见 [J]. 中华心血管病杂志, 1999, 27(6): 405-407.

[3] 焦俊香. 葛根素葡萄糖注射液联合果糖佐治急性病毒性心肌炎 120 例疗效观察 [J]. 临床合理用药, 2010, 3(10): 61-62.

[4] 张武英,冯冰,龙列明. 流行性乙型脑炎患儿 IL-18 的检测及意义 [J]. 医学检验, 2010, 7(34): 71-72.

[5] 陈四毛. 病毒性心肌炎患者血清 IL-18、TNF- α 水平的变化研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(6): 930-931.

[6] 杨彦鹏,罗素新,夏勇. 诱导型一氧化氮合酶在心肌缺血/再灌注损伤中的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2012, 33(2): 278-281.

[7] 张弛,黄靓,屈顺林,等. 槲皮素抑制诱导型一氧化氮合酶减轻脓毒症大鼠的心肌损伤 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(11): 1586-1589.

[8] Hunter JD, Doddi M. Sepsis and the heart [J]. Br J Anaesth, 2011, 4(1): 3-11.

[9] 谭小华,崔其亮,李颖,等. 不同方法补充左卡尼汀对新生儿血浆肉碱水平的影响及临床意义 [J]. 儿科药理学杂志, 2012, 18(4): 4-7.

[10] 戴红良,王洪新,吴国强,等. 左卡尼汀对心肌细胞 H2O2 损伤的保护作用 [J]. 辽宁医学院学报, 2009, 30(1): 67-68.

[11] 马超,邓旭康,朱海清,等. 左卡尼汀联合黄芪注射液治疗急性病毒性心肌炎的疗效观察 [J]. 中国当代医药, 2011, 6(18): 27-29.

[12] 喻业安,夏璠瑜,尹青桥,等. 左卡尼汀对维持性血液透析患者微炎症状态及相关炎症因子的影响 [J]. 医药导报, 2011, 30(1): 55-58.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2013-06-24 修回日期:2013-08-03)

《儿科药理学杂志》投稿网址: <http://www.ekyxzz.com>