

## • 心血管疾病用药专栏 •

心力衰竭患儿血浆神经生长因子水平  
及卡托普利的干预研究

焦蓉 朱小燕

(湖北省襄阳市第一人民医院儿科 441001)

**[摘要]** 目的 探讨心力衰竭患儿血浆神经生长因子(nerve growth factor, NGF)水平变化及卡托普利对其影响。方法 将 25 例心力衰竭患儿随机分为常规组 12 例和卡托普利组 13 例,酶联免疫吸附试验检测血浆 NGF 水平变化,高效液相色谱-电化学法检测血浆去甲肾上腺素(norepinephrin, NE)水平,并以 20 例正常儿童作为对照组。常规组给予地高辛、利尿药及血管扩张药;卡托普利组在常规治疗的基础上加用卡托普利  $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , bid, 连续治疗 3 个月。结果 ①心力衰竭组血浆 NE 水平较正常对照组明显升高, NGF 水平明显降低, 均差异有统计学意义( $P < 0.01$ );两者水平与心功能相关;血浆 NGF 水平与 NE 水平呈负相关( $r = -0.771$ ,  $P < 0.01$ )。②与治疗前比较, 常规组血浆 NE 水平明显降低( $P < 0.01$ ), NGF 水平升高( $P < 0.05$ ), 射血分数(ejection fraction, EF)无明显变化( $P > 0.05$ );卡托普利组血浆 NE 水平明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), NGF、EF 水平明显升高, 均差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。卡托普利组与常规组治疗后比较, 均差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。③常规组与卡托普利组治疗 3 个月后, 心功能分级均有不同程度降低, 后者降低更明显, 两组差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。结论 NGF 参与了心力衰竭发病的病理生理机制, 卡托普利可能从根本上防止和逆转心力衰竭时的异常神经激素, 使患儿的心功能明显改善。

**[关键词]** 卡托普利; 心力衰竭; 神经生长因子; 去甲肾上腺素

**[中图分类号]** R972; R725

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2011)08-1013-03

The Plasma Levels of Nerve Growth Factor and Interference by Captopril in Children  
with Congestive Heart Failure

JIAO Rong, ZHU Xiao-yan (Department of Pediatrics, the First People's Hospital of Xiangyang City, Hubei Province, Xiangyang 441001, China)

**ABSTRACT Objective** To study the levels of plasma nerve growth factor(NGF) in children with congestive heart failure (CHF) and its changes after treatment of captopril. **Methods** 25 children with CHF were randomly divided into 2 groups: ordinary regimen group ( $n = 12$ ) and captopril treatment one ( $n = 13$ ). The plasma concentration of norepinephrin (NE) and nerve growth factor were measured by high performance liquid chromatography and a two-site enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), respectively. 20 healthy children were selected as controls. Digoxin, diuretics and the vasodilatation agent were given as conventional treatment. Catto Pulley was added besides the conventional treatment, to the young children  $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , bid for 3 months. **Results** ①Plasma concentrations of NE were markedly increased and NGF were decreased significantly in CHF group, compared with those in the normal control group; There was correlation between the levels of NE, NGF and cardiac function, and a negative correlation between NGF and NE( $r = -0.771$ ,  $P < 0.01$ ). ②3 months after therapy, the levels of NE in ordinary regimen group were significantly decreased ( $P < 0.01$ ), NGF were increased ( $P < 0.05$ ), there was no significant difference in ejection fraction(EF) levels compared with those before treatment ( $P > 0.05$ ); In captopril regimen group, the levels of NE were significantly decreased ( $P < 0.01$ ), NGF and EF were significantly increased ( $P < 0.01$ ); There were significant differences between two groups in the levels of NE, NGF and EF after treatment ( $P < 0.01$ ). ③The cardiac function was improved in both groups, especially in the captipril treated group after 3 months ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** NGF are involved in the process of CHF, captopril can prevent and reverse the neurohumoral disorders in CHF and improve the cardiac function of children with CHF.

**KEY WORDS** Captopril; Congestive heart failure; Nerve growth factor; Norepinephrin

神经生长因子(nerve growth factor, NGF)对中枢  
和外周神经系统及其他组织细胞具有广泛的生物学效

应,是维持外周感觉神经系统分布、存活、突触活动的重要因子。最近研究表明,NGF在调节心血管功能、维持循环系统的稳定性和心血管动态自身稳定方面发挥重要的作用,如急性冠状动脉综合征、动脉粥样硬化、缺血性心肌病等循环血液中 NGF 都有改变<sup>[1]</sup>。心力衰竭时存在交感神经活动过度,但心力衰竭患儿的

**[收稿日期]** 2010-08-30 **[修回日期]** 2010-12-29

**[作者简介]** 焦蓉(1977-),女,湖北襄阳人,主治医师,硕士,主要从事儿科心血管研究。电话:(0)13886236097, E-mail: jiaorong1125@163.com。

心脏交感神经密度降低,其原因一直缺乏合理解释。在小儿心力衰竭中 NGF 水平变化研究较少,笔者在本实验检测 25 例心力衰竭患儿血浆 NGF、去甲肾上腺素(norepinephrin, NE)水平变化,并用卡托普利干预研究其改善心功能的作用。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 2009 年 4 月~2010 年 5 月在本院住院及随诊的心力衰竭患儿 25 例,诊断依据为 1985 年全国小儿心血管专业学术会议制定的小儿心力衰竭诊断标准;心功能分级符合纽约心脏学会(Newyork Heart Association NYHA)标准及 Ross 婴儿心力衰竭标准。排除标准:所有入选患儿均排除恶性肿瘤、自身免疫性疾病、内分泌疾病、急慢性感染、入院前 1 个月未曾使用糖皮质激素。25 例患儿随机分为常规组 12 例和卡托普利组 13 例;两组患儿年龄、性别、心功能、病因分类等因素差异无统计学意义;将在我院门诊健康体检正常的儿童 20 例作为对照组。治疗前及治疗后 3 个月检测各指标;所有入选患儿均行心脏彩色 B 超检查。

**1.2 治疗方法** 常规组给予地高辛(第一天给予负剂量, $< 2$ 岁  $25 \sim 30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , $\geq 2$ 岁  $20 \sim 25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。初次给予 50% 负剂量,剩下分 2 次平均给药,间隔 6 h。此后 12 h 给予维持剂量,维持量为负剂量的 20%~25%,分 2 次服用,每 12 h 1 次。对有心肌病变的患儿,剂量可稍减)、利尿药(氢氯噻嗪:每次  $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , tid, po;螺内酯  $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , po)及血管扩张药(主要用于难治性心力衰竭,硝普钠:开始剂量  $0.5 \sim 1.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,静脉滴注,最高  $3 \sim 5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ),卡托普利组在常规治疗的基础上加用卡托普利(中美上海施贵宝制药公司生产,批准文号:国药准字 H31022986,规格:每片 12.5 mg), $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , bid,连用 3 个月。

**1.3 标本采集及检测方法** 所有入选患儿均在入院后 1~2 d,或门诊就诊时及治疗 3 个月在清晨空腹采静脉血 4 mL,置于抗凝管(含乙二胺四乙酸)中,正常儿童也在清晨空腹采血  $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ (离心半径 15 cm)离心 5 min,收集上清液,于  $-70^\circ\text{C}$  冰箱保存待检。用酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测血浆中 NGF 水平,试剂盒购于深圳即晶美生物试剂有限公司;用高效液相色谱-电化学法检测血浆 NE。

**1.4 统计学方法** 用 SPSS11.5 软件包处理结果,先做变量正态分布和方差齐行检验,再行  $t$  检验、方差分析、直线相关分析、Ridit 分析,数据采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。

## 2 结果

**2.1 心力衰竭组与正常对照组血浆 NGF、NE 水平比较** 结果见表 1。心力衰竭组血浆 NE 水平较正常对照组明显升高,心功能越差升高越明显,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );NGF 水平较正常对照组明显降低,心功能越差降低越明显,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );血浆 NGF 水平与 NE 水平呈负相关( $r = -0.771$ ,  $P < 0.01$ )。

**2.2 常规组与卡托普利组各项指标变化** 结果见表 2。与治疗前比较,常规组治疗 3 个月后,血浆 NE 水平明显降低( $P < 0.01$ ),NGF 水平升高( $P < 0.05$ ),射血分数(ejection fraction, EF)无明显变化( $P > 0.05$ );卡托普利组治疗前后血浆 NE 水平明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),NGF 水平明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),EF 明显升高( $P < 0.01$ )。两组治疗后比较,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。

**2.3 心功能改善情况** 常规组与卡托普利组治疗 3 个月后心功能分级有不同程度的降低,后者降低更明显,两组经 Ridit 分析差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

表 1 心力衰竭组患儿与健康儿童血浆 NGF 和 NE 水平比较

Tab. 1 Comparison of the plasma levels of NGF and NE between children with congestive heart failure and normal children

组别	例数	$\bar{x} \pm s$	
		NGF/ ( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	NE/ ( $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )
心力衰竭组	25	$27.8 \pm 8.1$	$723.9 \pm 112.7$
心功能 II 级	7	$34.7 \pm 6.8$	$618.1 \pm 55.7$
心功能 III 级	10	$25.4 \pm 6.8$	$752.8 \pm 65.0$
心功能 IV 级	8	$17.6 \pm 3.1$	$865.7 \pm 49.9$
正常对照组	20	$46.5 \pm 12.7$	$139.1 \pm 30.6$

## 3 讨论

NEMOTO 等<sup>[2]</sup>首先在大鼠主动脉平滑肌中检测到 NGF、脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、神经营养素-3(neurotrophin-3, NT-3)及其特异性受体高亲和力和酪氨酸激酶受体 A、B、C 的表达。其他学者也先后发现上述因子在鼠和鸡胚的心脏和大血管中的表达。有研究表明,血管内皮细胞可能也合成和分泌 BDNF。目前在成人心中也已发现 NGF 和 BDNF 的 mRNA 及其特异性受体的表达。NGF 是维持外周交感神经和感觉神经系统分布、存活、突触活动的重要因子,通过 NTs 低亲和力受体(p75NTR)和高亲和力酪氨酸激酶受体发挥作用。受神经支配的组织中交感神经的密度和 NGF 表达水平相关,敲除 NGF 基因小鼠生后 3 d 交感神经分布减少 80%<sup>[3]</sup>。

表 2 常规组与卡托普利组治疗前后 NGF、NE 水平和 EF 变化比较

Tab. 2 Comparison of the plasma levels of NGF and NE between ordinary regimen group and captopril regimen group before and after treatment

组别与时间	例数	NGF/ (pg · mL <sup>-1</sup> )	NE/ (ng · L <sup>-1</sup> )	EF/ %
卡托普利组	13			
治疗前		28.4±8.2	727.2±112.6	34.57±5.18
治疗后		34.5±6.9 <sup>*1*</sup>	334.0±64.3 <sup>*1*</sup>	47.46±6.03 <sup>*1*</sup>
常规组	12			
治疗前		27.1±8.1	720.6±115.4	38.45±4.11
治疗后		28.9±6.5 <sup>*3</sup>	604.7±103.1 <sup>*1</sup>	39.56±4.29

与本组治疗前比较,<sup>\*1</sup>*P*<0.01,<sup>\*3</sup>*P*<0.05;与常规组治疗后比较,<sup>\*2</sup>*P*<0.01

Compared with the before treatment,<sup>\*1</sup>*P*<0.01,<sup>\*3</sup>*P*<0.05; compared with the levels after treatment,<sup>\*2</sup>*P*<0.01

研究证实,心力衰竭时存在交感神经活动过度,但心力衰竭患儿的心脏交感神经密度减少,其原因一直未有合理解释。本实验研究发现心力衰竭患儿血浆 NE 水平明显升高,心功能越差 NE 水平越高,而 NGF 水平明显降低,与 NE 水平呈负相关。心力衰竭时常伴有血浆 NE 增高,而一定浓度的 NE 常会减少心肌细胞 NGFmRNA 蛋白的表达,从而减少心脏交感神经分布<sup>[4]</sup>;而 NGF 还可调节交感神经和心肌细胞之间的突触传递<sup>[5]</sup>。QIN 等<sup>[6]</sup>在狗心力衰竭模型也发现血浆 NE 增高,心肌 NGF、TrKA 蛋白及 mRNA 的含量降低,以及交感神经分布减少等相似的改变。这些研究结果提示,心力衰竭时交感神经过度活动而增加的血浆 NE 作用于心肌细胞,使血浆或心肌中的 NGF 和 TrKA 含量降低,进而减少心脏中的交感神经分布,这个与 NGF 相关的病理过程可能与心功能异常有密切关系。

心力衰竭时肾素-血管紧张肽-醛甾酮系统激活,血管紧张肽 II 生成增多,而血管紧张肽 II 可以增加 NE 的释放,减少 NE 的摄取,使血浆中 NE 的浓度增高。卡托普利可以通过抑制血管紧张肽 II 的生成而减少血浆中 NE 的浓度。本研究结果显示,卡托普利治疗组血浆 NE 水平明显降低,NGF 水平升高,心功能改善,与常规组比较差异有统计学意义。这一结果提示卡托普利可能通过升高血浆或心肌中 NGF 表达水平,从而增加心脏交感神经分布;心力衰竭时心脏交感神经末端功能紊乱对心肌 β 肾上腺素能受体下调起重要的作用<sup>[7]</sup>,卡托普利可能通过改善心脏交感神经的分布,改善心力衰竭患儿的心功能。

对 NGF 在心力衰竭中作用的进一步研究,有助于建立神经营养理论并延伸神经免疫框架至心力衰竭的

病理生理中。

[DOI] 10.3870/yydb.2011.08.014

[参考文献]

- [1] HILTUNEN J O, LAURIKAINEN A, VAKEVA A, et al. Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor mRNAs are regulated in distinct cell populations of rat heart after ischaemia and reperfusion [J]. *J Pathol*, 2001, 194 (2): 247-253.
- [2] NEMOTO K, FUKAMACHI K, NEMOTO F, et al. Gene expression of neurotrophins and their receptors in cultured rat vascular smooth muscle cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 245(1): 284-288.
- [3] SNIDER W D. Functions of the neurotrophins during nervous system development: what the knockouts are teaching us [J]. *Cell*, 1994, 77(5): 627-638.
- [4] KAYE D M, VADDADI G, GRUSKIN S L, et al. Reduced myocardial nerve growth factor expression in human and experimental heart failure [J]. *Circ Res*, 2000, 86(7): E80-E84.
- [5] LOCKHART S T, TURRIGIANO G G, BIRREN S J, et al. Nerve growth factor modulates synaptic transmission between sympathetic neurons and cardiac myocytes [J]. *J Neurosci*, 1997, 17(24): 9573-9582.
- [6] QIN F, VULAPALLI R S, STEVENS S Y, et al. Loss of cardiac sympathetic neurotransmitters in heart failure and NE infusion is associated with reduced NGF [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 282(1): 363-371.
- [7] HIROYA K, TAI-HWANG M F, ERDAN D, et al. ACE inhibition improves cardiac NE uptake and attenuates sympathetic nerve terminal abnormalities in heart failure [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1999, 277(4): 1609-1617.