

- study [J]. Clin Exp Immunol Actions, 2020, 201(1): 58~75.
- [6] Hila Hochler, Tamar Wainstock, Michal Lipschuetz, et al. Grandmultiparity, maternal age, and the risk for uterine rupture—a multicenter cohort study [J]. Acta Obstet Gynecol Scand Actions, 2020, 99(2): 267~273.
- [7] Gil, Shechter=Maor, Dana, et al. Does parity affect pregnancy outcomes in the elderly gravida [J]. Archives of gynecology and obstetrics, 2020, 301(1): 85~91.
- [8] Hong-Xia Zhang, Yang-Yu Zhao, Yong-Qing Wang. Analysis of the characteristics of pregnancy and delivery before and after implementation of the two-child policy [J]. Chin Med (Engl), 2018, 131(1): 37~42.
- [9] Mihret - Ab, Mehari, Hayat, et al. Advanced maternal age pregnancy and its adverse obstetrical and perinatal outcomes in ayder comprehensive specialized hospital, northern ethiopia, 2017: a comparative cross-sectional study [J]. BMC pregnancy and childbirth, 2020, 20(1): 60.
- [10] Natalie V, Scime, Katie H, et al. Pregnancy complications and risk of preterm birth according to maternal age: a population-based study of delivery hospitalizations in Alberta [J]. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2020, 99(4): 459~468.
- [11] Ibrahim Abdelazim, Ahmed Alanwar, Svetlana Shikanova, et al. Complications associated with higher order compared to lower order cesarean sections [J]. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the International Society of Perinatal Obstetricians, 2020, 33(14): 2395~2402.
- [12] Samuel A, Oppong, Magdalene, et al. Risk factors and pregnancy outcome in women aged over 40 years at korle-bu teaching hospital in accra, ghana [J]. International journal of gynaecology and obstetrics, 2020, 149(1): 56~60.
- [13] Wasim Khasawneh, Nail Obeidat, Dawood Yusef, et al. The impact of cesarean section on neonatal outcomes at a university-based tertiary hospital in Jordan [J]. BMC pregnancy and childbirth, 2020, 20(1): 335.

【文章编号】1006-6233(2020)11-1923-05

小儿先天性心脏病血清 TGF-β1/CTGF 与心肌重塑的关系

左 茜¹, 魏东明¹, 苏 征², 程润润¹, 彭岚刚¹

(1. 空军军医大学第一附属医院/西京医院心血管外科, 陕西 西安 710032

2. 空军军医大学第二附属医院/唐都医院检验科, 陕西 西安 710038)

【摘要】目的:分析小儿先天性心脏病(CHD)血清转化生长因子-β1(TGF-β1)、结缔组织生长因子(CTGF)与心肌重塑的关系。**方法:**回顾性分析我院2017年5月至2019年12月186例CHD患儿临床资料,根据其心力衰竭(简称心衰)发生情况分为CHD心衰组及CHD无心衰组,比较两组血清TGF-β1、CTGF水平;并根据纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级将CHD心衰组分为NYHA II组、NYHA III组、NYHA VI组,比较三组心肌重塑指标[LADI、LVEDDI、LVEDVI、LVMI]及血清TGF-β1、CTGF水平差异,并使用Pearson相关分析评估血清TGF-β1、CTGF水平与心肌重塑的相关性。**结果:**186例CHD患儿伴心衰129例,纳入CHD心衰组;无心衰57例,纳入CHD无心衰组;两组性别、年龄、病因等基线资料比较,差异无统计学意义(P>0.05);CHD心衰组血清TGF-β1、CTGF水平明显高于CHD无心衰组(P<0.05)。129例CHD患儿伴心衰患儿中,NYHA II 39例,纳入NYHA II组;NYHA III 56例,纳入NYHA III组;NYHA VI 34例,纳入NYHA VI组;三组LADI、LVEDDI、LVEDVI、LVMI及血清TGF-β1、CTGF水平比较,均为NYHA II组<NYHA III组<NYHA VI组(P<0.05);经Pearson相关分析,发现血清TGF-β1、CTGF水平与LADI、LVEDDI、LVEDVI、LVMI呈正相关(P<0.05)。**结论:**血清TGF-β1、CTGF与小儿CHD心肌重塑程度具有相关性,在评估患儿心肌重塑状况中有一定应用价值。

【关键词】 先天性心脏病; 心肌重塑; TGF-β1; CTGF; 心衰

【文献标识码】 A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2020.11.037

Correlation Between Serum TGF-β1 and CTGF and Myocardial Remodeling in Children with Congenital Heart Disease

【基金项目】陕西省人才创新推进计划项目,(编号:2017KJXX-07)

【通讯作者】彭岚刚

ZUO Qian, WEI Dongming, et al

(The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University /
Xijing Hospital, Shanxi Xi'an 710032, China)

[Abstract] Objective: To analyze the correlation between serum transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and connective tissue growth factor (CTGF) and myocardial remodeling in children with congenital heart disease (CHD). **Methods:** The clinical data of 186 children patients with CHD from May 2017 to December 2019 in our hospital were analyzed retrospectively. The children patients were divided into CHD heart failure group and CHD non-heart failure group according to the occurrence of heart failure. Serum TGF- β 1 and CTGF levels were compared between the two groups. According to the New York Heart Disease Association (NYHA) heart function grading, the children patients in CHD heart failure group were divided into NYHA II group, NYHA III group and NYHA VI group, and the myocardial remodeling indexes [LADI, LVEDDI, LVEDVI, LVMI] and levels of serum TGF- β 1 and CTGF were compared among the three groups, and Pearson correlation analysis was used to evaluate the correlation between serum TGF- β 1 and CTGF levels and myocardial remodeling. **Results:** Among 186 children patients with CHD, 129 cases with heart failure were included in CHD heart failure group, and 57 cases without heart failure were included in CHD non-heart failure group. There were no statistically significant differences between the two groups in the baseline data such as gender, age and etiology ($P>0.05$). Serum TGF- β 1 and CTGF levels in CHD heart failure group were significantly higher than those in CHD non-heart failure group ($P<0.05$). Among 129 children patients with CHD and heart failure, 39 cases with NYHA grade II were included in NYHA II group, and 56 case with NYHA grade III were included in NYHA III group, and 34 cases with NYHA grade VI were included in NYHA VI group. Comparison of LADI, LVEDDI, LVEDVI, LVMI and serum TGF- β 1 and CTGF levels showed that NYHA II group $P<$ NYHA III group $P<$ NYHA VI group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis found that serum TGF- β 1 and CTGF levels were positively correlated with LADI, LVEDDI, LVEDVI and LVMI ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum TGF- β 1 and CTGF are closely related to the myocardial remodeling in children with CHD, and they have certain application value in evaluating the status of myocardial remodeling in children patients.

[Key words] Congenital heart disease; Myocardial remodeling; TGF- β 1; CTGF; Heart failure

先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 是胚胎发育时期心脏及大血管的形成障碍或发育异常而引起的解剖结构畸形,或者是出生后应闭合的通道未及时闭合所引起的疾病或功能障碍,手术矫正是 CHD 的主要治疗方法^[1]。但 CHD 患儿在心脏超负荷、缺血缺氧等因素影响下,可出现不同程度心肌重塑,不仅导致血液动力学异常,还能引起术后低心排量综合征,直接影响手术成功率^[2]。因此,有必要及时评估 CHD 患儿心肌重塑情况,并分析其发生机制。心肌重塑在心力衰竭(简称心衰)发病机制中至关重要,随着心衰病情加重,心肌重塑也呈进行性发展^[3]。转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β , TGF- β 1)、结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 为临床常见纤维化指标,均参与心肌纤维化过程,是评估心肌纤维化状况的重要指标。基于此,本研究回顾性分析我院 186 例 CHD 患儿临床资料,并对合并心衰患者血清 TGF- β 1、CTGF 水平及心肌重塑指标行相关

分析,以评估血清 TGF- β 1、CTGF 与 CHD 患儿心肌重塑的关系,如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 回顾性分析我院 2017 年 5 月至 2019 年 12 月 186 例 CHD 患儿临床资料。纳入标准:经心脏听诊、超声心动图检查确诊为 CHD;年龄为 1~12 岁;临床资料完整。排除标准:①肺部感染等感染性疾病;②肝肾功能不全;③甲状腺疾病、自身免疫性疾病;④其他遗传代谢病或器官畸形。186 例 CHD 患儿男性 99 例,女性 87 例;年龄 1~9(2.97 \pm 0.89) 岁。

1.2 方法: 收集患儿入院次日清晨空腹外周静脉血,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(试剂盒由美国贝克曼库尔特公司生产)检测血清 TGF- β 1、CTGF 水平;并使用超声心动图(荷兰飞利浦公司生产,型号:iE33)检测患儿左房内径(left atrial diameter, LAD)、左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左室舒张末期容积(left ventricular end-dias-

tolic volume, LVEDV)、左室质量(left ventricular mass, LVM)、并经患儿体表面积校正得出左房内径指数(left atrial diameter index, LADI)、左室舒张末期期内径指数(left ventricular end-diastolic diameter index, LVEDDI)、左室舒张末期容积指数(left ventricular end-diastolic volume index, LVEDVI)、左室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)。根据 CHD 患儿心衰发生情况分为 CHD 心衰组及 CHD 无心衰组,其中心衰的判断依据《小儿心力衰竭诊断与治疗建议》^[4]中推荐的改良 Rose 分级评分 ≥ 3 分为心衰诊断标准。心功能分级则以纽约心脏病协会(New York Heart Disease Association, NYHA) 分级^[5]为标准,将 CHD 心衰组进一步细分为 NYHA II 组、NYHA III 组、NYHA VI 组。

1.3 统计学方法:采用 EpiData3.0 建立数据库, SPSS22.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以平均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以例或百分比 n (%)形式表示;统计学方法包括 t 检验、 χ^2 检验、单因素方差分析(两两比较采用独立样本 t 检验)、Pearson 相关分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 CHD 心衰组及 CHD 无心衰组基线资料、血清 TGF- β 1、CTGF 水平比较:186 例 CHD 患儿伴心衰 129 例,纳入 CHD 心衰组;无心衰 57 例,纳入 CHD 无心衰组;两组性别、年龄、病因等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$);CHD 心衰组血清 TGF- β 1、CTGF 水平明显高于 CHD 无心衰组($P<0.05$);见表 1。

表 1 两组基线资料血清 TGF- β 1 CTGF 水平比较 [$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

组别	n	男/女	年龄 (岁)	病因					TGF- β 1 (ng/mL)	CTGF (ng/mL)
				室缺	房缺	室缺伴房缺	动脉导管未闭	法洛四联症		
CHD 心衰组	129	71/58(55.04/44.96)	2.94 \pm 0.86	33(25.58)	46(35.66)	19(14.73)	22(17.05)	9(6.98)	45.45 \pm 9.83	6.72 \pm 1.84
CHD 无心衰组	57	28/29(49.12/50.88)	3.11 \pm 0.79	18(31.58)	17(29.82)	9(15.79)	7(12.28)	6(10.53)	34.69 \pm 6.96	2.59 \pm 0.71
χ^2/t		0.556	1.274			2.141			7.473	16.395
P		0.456	0.204			0.710			<0.001	<0.001

2.2 NYHA II 组、NYHA III 组、NYHA VI 组心肌重塑指标比较:129 例 CHD 患儿伴心衰患儿中, NYHA II 39 例,纳入 NYHA II 组; NYHA III 56 例,纳入 NYHA III 组;

NYHA VI 34 例,纳入 NYHA VI 组;三组 LADI、LVEDDI、LVEDVI、LVMI 比较,均为 NYHA II 组 < NYHA III 组 < NYHA VI 组 ($P<0.05$),见表 2。

表 2 三组 LADI LVEDDI LVEDVI LVMI 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LADI(mm/m ²)	LVEDDI(mm/m ²)	LVEDVI(mL/m ²)	LVMI(g/m ²)
NYHA II 组	39	48.21 \pm 10.94	82.44 \pm 15.33	37.05 \pm 10.28	2.98 \pm 0.92
NYHA III 组	56	55.65 \pm 12.45 ^a	91.25 \pm 16.89 ^a	45.92 \pm 11.21 ^a	4.19 \pm 1.05 ^a
NYHA VI 组	34	61.21 \pm 8.25 ^{ab}	99.15 \pm 14.28 ^{ab}	51.09 \pm 9.45 ^{ab}	4.97 \pm 0.85 ^{ab}
F		9.824	8.269	10.447	12.546
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 NYHA II 组比较, a $P<0.05$;与 NYHA III 组比较, b $P<0.05$

2.3 NYHA II 组、NYHA III 组、NYHA VI 组血清 TGF- β 1、CTGF 水平比较:三组血清 TGF- β 1、CTGF 水平比较,均为 NYHA II 组 < NYHA III 组 < NYHA VI 组 ($P<0.05$),见表 3。

2.4 血清 TGF- β 1、CTGF 水平与心肌重塑的相关性分析:经 Pearson 相关分析,发现血清 TGF- β 1、CTGF 水平与 LADI、LVEDDI、LVEDVI、LVMI 呈正相关 ($P<0.05$),见表 4。

表3 三组血清 TGF-β1 CTGF 水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	n	TGF-β1	CTGF
NYHA II 组	39	38.69±7.15	4.59±0.92
NYHA III 组	56	44.28±8.34 ^a	6.32±1.41 ^a
NYHA VI 组	34	51.45±7.05 ^{ab}	8.12±1.18 ^{ab}
F		11.247	17.456
P		<0.001	<0.001

注:与 NYHA II 组比较, aP<0.05; 与 NYHA III 组比较, bP<0.05

表4 血清 TGF-β1 CTGF 水平与心肌重塑的相关性分析(r)

指标	LADI	LVEDDI	LVEDVI	LVMI
TGF-β1	0.381*	0.365*	0.408*	0.432*
CTGF	0.438*	0.411*	0.471*	0.509*

注: * P<0.05

3 讨论

心肌重塑包括心肌细胞增厚、心肌外基质增多、胶原数量及形态改变、微血管密度增加等一系列变化^[6]。在心肌负荷过重或功能降低时,机体交感神经及肾素血管紧张素醛固酮系统(RAAS)可代偿重要器官血供,但长期神经激素系统激活易造成心肌及心室重塑,诱发心衰,并呈进行性加重。临床研究发现,心肌重塑可分为心肌细胞重塑及间质重塑,间质重塑包括成纤维细胞增殖迁移、胶原蛋白过度沉积、新细胞外基质合成及原细胞外基质降解破坏等过程,这一系列病理过程又称心肌纤维化,是引起心肌功能障碍的关键因素之一^[7]。TGF-β1 是体内致纤维化的主要生长因子之一,具有促肌性成纤维细胞转化、促胶原基因表达及细胞外基质合成及沉淀的作用,在心肌细胞纤维化的发生发展中占据重要地位^[8]。CTGF 则能介导 TGF-β1 促细胞基质积聚过程,并协同增强 TGF-β1 的促纤维化作用,也参与心肌细胞纤维化过程。因此,检测血清 TGF-β1、CTGF 水平变化情况,可辅助评估机体心肌重塑情况。本研究也就血清 TGF-β1、CTGF 水平与 CHD 患儿心肌重塑的关系展开分析,以分析 TGF-β1、CTGF 是否可用于评估 CHD 患儿心肌重塑状况。

近年,临床对 TGF-β1、CTGF 与心血管疾病的关

值。本研究结果显示,CHD 心衰组血清 TGF-β1、CTGF 水平明显高于 CHD 无心衰组。提示,TGF-β1、CTGF 在 CHD 中也发挥促心肌纤维化作用,参与心肌重塑过程,而影响患儿心衰发生情况。分析 2 种因子作用机制可能为:①TGF-β1 作为成纤维细胞趋化因子,可诱导成纤维细胞分化心肌成纤维细胞,并抑制胶原酶、弹性蛋白酶分泌,刺激蛋白酶抑制剂,使 I 型胶原等细胞外间质成分降解,促进心肌纤维化^[10];②CTGF 具有趋化细胞、促细胞增生、诱导黏附及细胞外基质合成等生物学作用,也是 TGF-β1 发挥生物学效应的下游因子,亦参与心肌纤维化过程^[11]。

另外,本研究也对 CHD 患儿超声相关心肌重塑指标进行分析,发现 CHD 患儿 LADI、LVEDDI、LVEDVI、LVMI 均随心功能分级的升高而增加。其中 LADI、LVEDDI、LVEDVI、LVMI 均经患儿体表面积校正,能更为准确评估患儿心室、心房形态改变情况及舒张能力变化状况,而在观察心肌重塑方面具有一定客观性^[12]。则上述结果也说明,心功能受损越严重的 CHD 患儿心肌重塑状况也越严重,与李海嵘^[13]等学者研究结果一致。且 CHD 患儿血清 TGF-β1、CTGF 水平也随心功能分级的严重程度而升高。因此,心功能损伤越严重的 CHD 患儿心肌纤维化程度越重,且与国内部分学者研究结果相近^[14]。考虑该结果与血清 TGF-β1、CTGF 表达增多,使心肌纤维化增强,心肌纤维化是患儿心肌舒缩功能受限的重要影响因素,而导致患儿心功能损伤程度加重有关。

不仅如此,经 Pearson 相关分析,发现 CHD 患儿血清 TGF-β1、CTGF 水平与 LADI、LVEDDI、LVEDVI、LVMI 呈正相关。也表明,CHD 患儿血清 TGF-β1、CTGF 表达情况与心肌重塑状况呈正相关。因此,临床可增加对 CHD 患儿血清 TGF-β1、CTGF 的检测项目,以辅助评估心肌重塑情况,为 CHD 病情进展提供更为客观的评估指标。

综上所述,血清 TGF-β1、CTGF 在 CHD 心衰中表达水平显著升高,且随心功能分级的升高而表达增加,与 CHD 患儿心肌重塑情况呈正相关,对评估 CHD 患儿病情进展有积极的临床意义。

【参考文献】

- [1] 宋航,李青,郭士勇.高流量吸氧与 CPAP 在儿童先心病术后严重 I 型呼吸衰竭中支持作用的比较[J].河北医学,2019,25(7):1158~1161.
- [2] 梁延霄,王文生,李东玉,等.促红细胞生成素对婴幼儿先天性心脏病围术期心肌保护的作用及机制[J].中国小儿急救医学,2018,25(1):37~42.
- [3] 邓洁,倪晶宇,黄钰婷,等.心力衰竭与心肌能量代谢关系

的研究进展[J].中国临床药理学杂志,2019,35(11):1213~1216.

[4] 张瑞萍,刘福奎.上调Klotho基因表达对心肌梗死大鼠心功能及心肌纤维化的影响[J].安徽医药,2018,22(9):1665~1669.

[5] 韩芬,杨晓,王运登,等.加味温胆汤辅助治疗高血压疗效及对VEGF、Hcy、心肌重构的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(8):1963~1965.

[6] 魏玲,李慧萍,魏伟,等.慢性心衰大鼠心肌细胞凋亡、心肌纤维化及其相关性研究[J].西南国防医药,2018,28(1):35~38.

[7] 王芳,徐承义,刘心甜,等.左西孟旦在急性前壁心肌梗死合并心力衰竭患者中的应用[J].中国心血管杂志,2019,24(3):245~249.

[8] 池洪杰,尚香玉,焦洁,等.舒张性心力衰竭患者外周血转化生长因子 $\beta 1$ 与脑钠肽的表达及与舒张功能的相关性研究[J].中华地方病学杂志,2019,38(4):282~287.

[9] Bernard K, Logsdon NJ, Benavides GA, et al. Glutaminolysis is required for transforming growth factor- $\beta 1$ -induced myofibroblast differentiation and activation[J]. Journal of Biolog-

ical Chemistry, 2018, 293(4): 1218~1228.

[10] Chen JT, Wang CY, Chen MH. Curcumin inhibits TGF- $\beta 1$ -induced connective tissue growth factor expression through the interruption of smad2 signaling in human gingival fibroblasts[J]. Journal of the Formosan Medical Association, 2018, 117(12): 1115~1123.

[11] Jiang Z, Zhou C, Cheng L, et al. Inhibiting YAP expression suppresses pancreatic cancer progression by disrupting tumor-stromal interactions[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research Cr, 2018, 37(1): 69~71.

[12] 王萌,邢淑华,常亚彬,等.动脉导管未闭患儿介入封堵术前后血清醛固酮变化与心肌重塑的关系[J].中国介入心脏病学杂志,2018,26(6):336~340.

[13] 李海嵘,陈关良,方小丽,等.西地那非与波生坦治疗先天性心脏病介入术后合并中重度肺动脉高压的疗效比较[J].山东医药,2019,59(23):47~49.

[14] 欧丽黎,李吉华.小儿先天性心脏病介入治疗前后心律失常及心率变异性变化与术后心功能相关性分析[J].蚌埠医学院学报,2018,43(5):617~620.

中医中药

【文章编号】1006-6233(2020)11-1927-06

电针对肘关节僵硬松解术后患者 Mayo 功能评分和血清炎性因子的影响

朱 轶¹, 欧阳元明¹, 陆平辰¹, 蒋静涵¹, 口锁堂¹, 吴耀持²

(1.上海健康医学院附属第六人民医院东院针推伤科, 上海 201306

2.上海交通大学附属第六人民医院针推伤科, 上海 200233)

【摘要】目的:探讨电针对肘关节僵硬松解术后患者 Mayo 肘关节功能评分和血清炎性因子的影响。**方法:**对上海健康医学院附属第六人民医院东院 2018 年 1 月至 2019 年 10 月收治的 300 例肘关节僵硬松解术后患者进行康复,遵循随机数字表法分为对照组与观察组,各 150 例,对照组给予常规康复训练,观察组在常规康复训练的基础上给予电针治疗。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测治疗前后炎性因子指标[白细胞介素-6(IL-6)及白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平的变化情况,采用 Mayo 肘关节功能评分,分析其临床疗效及不良反应情况。**结果:**观察组治疗有效率高于对照组(100.00%vs96.00%, $\chi^2=6.122$, $P=0.013$);治疗前两组患者肘关节疼痛、活动范围、稳定性、活动能力及 Mayo 总分比较,差异无统计学意义(22.47 \pm 4.28 vs 22.53 \pm 4.31, $t=0.121$, $P=0.904$)、(8.96 \pm 2.15 vs 9.03 \pm 2.17, $t=0.281$, $P=0.779$)、(5.14 \pm 1.08 vs 5.09 \pm 1.01, $t=0.414$, $P=0.679$)、(17.69 \pm 4.25 vs 17.71 \pm 4.26, $t=0.041$, $P=0.968$)、(54.26 \pm 8.32 vs 54.36 \pm 8.37, $t=0.104$, $P=0.917$),治疗后,与对照组比较,观察组治疗后肘关节疼痛、活动范围、活动能力及 Mayo 总分等评分均高于对照组(39.96 \pm 7.28 vs 34.31 \pm 6.95, $t=6.875$, $P<0.001$)、(17.98 \pm 4.03 vs 13.86 \pm 3.52, $t=9.430$, $P<0.001$)、(25.63 \pm 4.52 vs 22.03 \pm 4.31, $t=7.$

【基金项目】上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划(2018年至2020年)项目,(编号:ZY(2018-2020)-FWTX-8009)

【通讯作者】吴耀持