

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.00301

· 研究快报 ·

## 巨大房间隔缺损合并重度肺动脉高压患儿血浆偶联因子6含量升高

闫芳<sup>1</sup>, 刘艳兵<sup>2</sup>, 王军<sup>1\*</sup>, 张会军<sup>1</sup>, 吕琰<sup>1</sup>, 董彦博<sup>1</sup>, 李小兵<sup>1</sup>

1. 河北医科大学第一医院心脏外科, 石家庄 050031

2. 石家庄市第三医院脊柱外科, 石家庄 050000

**[摘要]** **目的** 探讨偶联因子6(CF6)在先天性心脏病巨大房间隔缺损合并不同程度肺动脉高压中的变化。**方法** 收集2010年1月至2012年8月160例巨大房间隔缺损患儿资料, 患儿4~16(9.7±2.1)个月, 体质量3.5~8.3(6.9±2.1) kg。根据合并肺动脉高压情况将160例患儿分为3组: 房间隔缺损未合并肺动脉高压组41例为对照组, 房间隔缺损合并肺动脉高压但未达到重度肺动脉高压组76例为A组, 房间隔缺损合并重度肺动脉高压组43例为B组。应用放射免疫分析法检测不同组别患儿血浆中CF6的含量, 比较组间差异, 并对CF6含量与肺动脉高压程度的相关性进行分析。**结果** 对照组、A组和B组CF6含量分别为(198.5±43.7)、(167.7±89.8)、(304.4±80.7) pg/mL, 其中B组CF6含量较对照组和A组升高, 差异有统计学意义( $P<0.01$ ), 而对照组与A组之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。重度肺动脉高压患儿肺动脉收缩压/血压收缩压比与血浆中CF6的含量呈正相关( $r=0.781$ ,  $P<0.01$ )。**结论** 巨大房间隔缺损合并重度肺动脉高压患儿血浆CF6含量升高, 提示其可能是重度肺动脉高压形成的重要因素之一。

**[关键词]** 房间隔缺损; 偶联因子6; 肺动脉高压**[中图分类号]** R 725.411.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)03-0301-04

### Plasma coupling factor 6 is increased in children with large atrial septal defect and severe pulmonary hypertension

YAN Fang<sup>1</sup>, LIU Yan-bing<sup>2</sup>, WANG Jun<sup>1\*</sup>, ZHANG Hui-jun<sup>1</sup>, LÜ Ying<sup>1</sup>, DONG Yan-bo<sup>1</sup>, LI Xiao-bing<sup>1</sup>

1. Department of Cardiac Surgery, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei, China

2. Department of Spinal Surgery, the Third Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, Hebei, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the changes of plasma coupling factor 6 (CF6) in children with large atrial septal defect and different degrees of pulmonary hypertension. **Methods** A total of 160 patients with large atrial septal defect and different degrees of pulmonary hypertension from January 2010 to August 2012 were retrospectively analyzed. The age of the patients ranged from 4 to 16 (mean 9.7±2.1) months old, and the weight ranged from 3.5 to 8.3 (mean 6.9±2.1) kg. The participants were divided into three groups: atrial septal defect without pulmonary artery hypertension (control group,  $n=41$ ); atrial septal defect with pulmonary artery hypertension, but not to a severe degree (A group,  $n=76$ ); and atrial septal defect with severe pulmonary artery hypertension (B group,  $n=43$ ). The plasma CF6 levels were determined and compared by radioimmunoassay between different groups; the relation of CF6 levels with degree of pulmonary artery hypertension was analyzed. **Results** The plasma CF6 level was (198.5±43.7) pg/mL in the control group, (167.7±89.8) pg/mL in A group, and (304.4±80.7) pg/mL in B group, showing no significant difference between control group and A group ( $P>0.05$ ), but with that in B group being significantly higher than those of control group and A group ( $P<0.01$ ). We also found that the ratio of systolic pulmonary artery pressure to systolic blood pressure was positively correlated with plasma level of CF6 in atrial septal defect children with severe pulmonary artery hypertension ( $r=0.781$ ,  $P<0.01$ ). **Conclusion** The plasma CF6 level is obviously increased in children with large atrial septal defect and severe pulmonary artery hypertension. CF6 may be one of the reasons for severe pulmonary artery hypertension.

**[Key words]** atrial heart septal defects; coupling factor 6; pulmonary hypertension

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(3):301-304]

[收稿日期] 2013-07-14

[接受日期] 2013-09-25

[作者简介] 闫芳, 硕士生, 主治医师. E-mail: fangfangy83@sina.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0311-85917193, E-mail: wangjunyisheng@sina.com

偶联因子 6(CF6)是三磷酸腺苷(ATP)合成酶的一个亚单位,是线粒体内重要的能量传导物质<sup>[1]</sup>。CF6 除存在于各种细胞的线粒体中外,还可通过血管内皮细胞(vascular endothelial cell,VEC)分泌,是目前发现的唯一内源性抑制前列环素合成的物质,具有升高血压的作用<sup>[2]</sup>。本研究通过检测巨大房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)合并不同程度肺动脉高压患儿血浆中 CF6 水平,探讨 CF6 在巨大 ASD 合并重度肺动脉高压形成过程中的变化趋势及可能的病理生理意义。

### 1 资料和方法

1.1 临床资料 选取 2010 年 1 月至 2012 年 8 月于我院住院确诊并符合纳入标准的巨大 ASD 患儿 160 例,其中男性 72 例、女性 88 例,月龄 4~16 个月,平均(9.7±2.1)个月;体质量 3.5~8.3 kg,平均(6.9±2.1) kg;ASD 大小(胸骨旁四腔示缺损直径)16.4~32.1 mm,平均(28.1±4.9) mm。纳入标准:(1)年龄<18 个月;(2)体质量<10 kg;(3)超声心动图检查为巨大 ASD;(4)窦性心律,以左向右分流为主,无并发右室流出道狭窄及肺动脉瓣狭窄;(4)排除其他先天性心脏病。所有患儿术前均行超声心动图检查、心电图、胸部 X 线检查,并于体外循环前直接测量肺动脉收缩压。肺动脉高压的诊断依据 2007 年《肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识》<sup>[3]</sup>,即经胸心脏彩超提示肺动脉收缩压 > 30 mmHg (1 mmHg= 0.133 kPa) 和 (或) 肺平均动脉压 > 25 mmHg。根据心脏超声及体外循环前直接测压结果,肺动脉收缩压/血压收缩压比 > 0.75 为重度肺动脉高压<sup>[4]</sup>。将 160 例患儿根据合并肺动脉高压

情况分为 3 组: ASD 未合并肺动脉高压者 41 例为对照组, ASD 合并肺动脉高压但未达到重度肺动脉高压者 76 例为 A 组, ASD 合并重度肺动脉高压者 43 例为 B 组。所有患者术前未出现口唇发绀,但是常合并术前肺部感染,其中 18 例(对照组 2 例, A 组 6 例, B 组 10 例)因肺部感染较重入住我科重症监护室(ICU),经治疗好转再行手术治疗。

1.2 血浆 CF16 含量测定 术前空腹采股静脉血 2 mL 置于加入含抑肽酶(500 IU/mL)的 EDTA-K<sub>2</sub> (1 mg/mL)溶液的试管中混匀,4℃ 3 000 r/min(离心半径为 15 cm)离心 10 min,分离血浆,于-80℃保存待检。待测样本经酸化后,用放射免疫法测定 CF16 含量,具体步骤按试剂盒说明书操作。人 CF6 放射免疫试剂盒由美国 Phoenix Pharmaceuti Cals Inc. 提供,IC<sub>50</sub>为 8 pg/管,敏感区为 10~100 pg/管,最低可测浓度 1 pg/管,批间变异系数<5%,批内变异系数<4%。CF6 多克隆抗体与人 CF6 交叉反应分别为 1%和 2%,与人内皮素 1、血管紧张素 II、C 型钠尿酸 22 等均无交叉反应。用 Wallac1470 型 γ 计数器测定放射性计数,根据试剂盒说明计算 CF16 含量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验,双变量相关性分析采用 Pearson 等级相关法。检验水准(α)为 0.05。

### 2 结果

2.1 患儿基本资料 如表 1 所示,3 组患儿在年龄、性别、体质量和 ASD 大小方面差异无统计学意义(*P*>0.05)。

表 1 三组 ASD 患儿各项指标比较

Tab 1 Comparison of data among the three groups of ASD children

Group	N	Male/female n/n	Age t/month, $\bar{x} \pm s$	Weight m/kg, $\bar{x} \pm s$	Atrial septal defect size l/mm, $\bar{x} \pm s$	CF6 $\rho_B / (\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}),$ $\bar{x} \pm s$
Control	41	19/22	9.7±4.1	6.8±2.5	28.0±5.12	198.5±43.7
Group A	76	40/36	9.7±1.3	6.9±1.1	28.1±4.07	167.7±89.8
Group B	43	13/30	9.6±2.7	6.7±3.3	28.1±4.02	304.4±80.7*

ASD: Atrial septal defect; CF6: Coupling factor 6. Control: Atrial septal defect without pulmonary artery hypertension; Group A: Atrial septal defect with pulmonary artery hypertension, but not to a severe degree; Group B: Atrial septal defect with severe pulmonary artery hypertension. \* *P*<0.05 vs control group

2.2 CF6 测定结果 如表1所示,对照组血浆中CF6含量为(198.5±43.7) pg/mL, A组CF6的含量为(167.7±89.9) pg/mL, B组CF6含量为(304.4±80.7) pg/mL。对照组与A组之间差异无统计学意义( $P>0.05$ ), B组CF6含量较对照组和A组升高,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

2.3 ASD合并重度肺动脉高压与血浆中CF6含量的关系 如图1所示,重度肺动脉高压患儿肺动脉收缩压/血压收缩压比与血浆中CF6的含量呈正相关关系( $r=0.781$ ,  $P<0.01$ )。

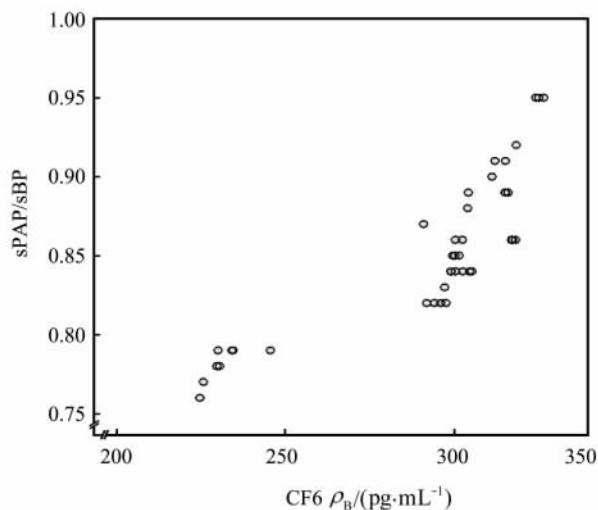


图1 ASD合并重度肺动脉高压患儿肺动脉收缩压/血压收缩压比与血浆中CF6含量的相关性

Fig 1 Association of sPAP/sBP ratio with plasma CF6 level in ASD children with severe pulmonary artery hypertension

sPAP: Systolic pulmonary artery pressure; sBP: Systolic blood pressure; CF6: Coupling factor 6

### 3 讨论

先天性心脏病巨大ASD常合并肺动脉高压,其贯穿先天性心脏病发展的各个阶段<sup>[5]</sup>,但合并重度肺动脉高压的巨大ASD是手术相对禁忌证,应及早治疗。为使先天性心脏病患者早期争取到矫治手术机会,又不增加手术病死率,应积极探索先天性心脏病巨大ASD合并肺动脉高压的发病机制,以保证手术的安全,改善患者近期及远期预后。小儿巨大ASD是指按体质量计算,17 kg者缺损直径大于28 mm,12 kg者缺损直径大于24 mm<sup>[6-7]</sup>。本组病例

患儿平均体质量为(6.9±2.1) kg,而缺损直径为(28.1±4.9) mm,均符合巨大ASD。

CF6是由Osanai等<sup>[2]</sup>首次从原发性高血压小鼠心、肝、肾等组织中提取的一种能抑制前列环素2(prostacyclin 2,PGI<sub>2</sub>)合成的活性物质,具有强烈的收缩血管的效应。CF6由76个氨基酸组成,是线粒体ATP合成酶的一个基因,当其由VEC释放入血时与VEC胞膜的ATP合成酶β亚基连接,导致胞内酸化,从而引起VEC受损。有研究报道CF6以循环激素样方式产生血管张力调节等广泛的生物学效应,通过抑制血浆PGI<sub>2</sub>及其前体物质花生四烯酸的生成,参与VEC功能紊乱为中心的多种病理生理过程<sup>[8]</sup>。经研究高血压时血浆中存在的唯一内源性PGI<sub>2</sub>生成抑制物就是CF6<sup>[9]</sup>。CF6释放入血液循环后抑制磷脂酶A<sub>2</sub>的活性,减少质膜花生四烯酸的释放,从而影响PGI<sub>2</sub>的合成,具有强烈的血管收缩效应<sup>[2]</sup>。Osanai等<sup>[10]</sup>报道CF6是6-酮-前列腺素F<sub>1α</sub>(6-ketoprostaglandin F<sub>1α</sub>,6-keto-PGF<sub>1α</sub>)唯一的内源性抑制因子,可能参与了肺动脉高压的形成过程。本实验结果发现,ASD未合并肺动脉高压患儿与ASD合并肺动脉高压但未达到重度肺动脉高压患儿血浆中CF6的含量差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而ASD合并重度肺动脉高压患儿血浆中CF6含量明显增加( $P<0.01$ )。另外Tanaka等<sup>[11]</sup>发现,CF6通过改变基因表达方式导致细胞内内源性一氧化氮合酶(NOS)抑制剂生成增多,降解减少,在细胞内堆积,进而抑制内皮细胞一氧化氮(NO)合成。国内最近有研究报道血小板活化因子NOS与肺动脉高压的形成呈负相关关系<sup>[12]</sup>。本研究发现ASD合并重度肺动脉高压组患儿血浆中CF6的含量与不同程度肺动脉高压之间呈正相关关系( $r=0.781$ ),提示CF6可能也是肺动脉高压形成的重要因素之一。

### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

### [参考文献]

[1] Vapaatalo H, Mervaala E. Clinically important factors

- influencing endothelial function[J]. *Med Sci Monit*, 2001,7:1075-1085.
- [2] Osanai T, Okada S, Sirato K, Nakano T, Saitoh M, Maqota K, et al. Mitochondrial coupling factor 6 is present on the surface of human vascular endothelial cells and is released by shear stress[J]. *Circulation*, 2001,104:3132-3136.
- [3] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2007,35:979-987.
- [4] 杨盛春,李维光,刘威,夏圆生,张国强,陶建平. 婴儿先天性心脏病合并肺动脉高压围手术期处理[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2003,19:304-305.
- [5] 胡盛寿,朱晓东,郭加强,吴学军,薛淦兴. 先天性心脏病合并重度肺动脉高压的临床分级再讨论——314例远期疗效的随访研究[J]. *中国循环杂志*, 1995,10:151-154.
- [6] Fischer G, Kramer H H, Stieh J, Harding P, Jung O. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects with the new selfcentering amplatzer septal occluder [J]. *Eur Heart J*, 1999,20:541-549.
- [7] Berger F, Ewert P, Abdul-khaliq H, Nürnberg J H, Lange P E. Percutaneous closure of large atrial septal defects with the amplatzer septal occluder: technical overviewkill or recommendable treatment? [J]. *Interv Cardiol*, 2001,14:63-67.
- [8] Osanai T, Nakamura M, Sasaki S, Tomita H, Saitoh M, Osawa H, et al. Plasma concentration of coupling factor 6 and cardiovascular events in patients with end-stage renal disease[J]. *Kidney Int*, 2003,64:2291-2297.
- [9] Higuti T, Osaka F, Yoshihara Y, Tsurumi C, Kawamura Y, Tani I, et al. cDNA cloning and sequencing for the import precursor of coupling factor 6 in H(+)-ATP synthase from rat liver mitochondria[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1990,171:1079-1086.
- [10] Osanai T, Magota K, Tanaka M, Shimada M, Murakami R, Sasaki S, et al. Intracellular signaling for vasoconstrictor coupling factor 6: novel function of beta-subunit of ATP synthase as receptor[J]. *Hypertension*, 2005,46:1140-1146.
- [11] Tanaka M, Osanai T, Murakami R, Sasaki S, Tomita H, Maeda N, et al. Effect of vasoconstrictor coupling factor 6 on gene expression profile in human vascular endothelial cells: enhanced release of asymmetric dimethylarginine[J]. *J Hypertens*, 2006,24:489-497.
- [12] 林祥晓,张成. 血小板活化因子一氧化氮合酶与肺动脉高压的发生关系[J]. *黑龙江医学*, 2012,36:85-87.

[本文编辑] 周燕娟,孙岩

## · 更正启事 ·

### 关于《内分泌激素与妊娠期高血压疾病》一文的更正

本刊2013年34卷第12期第1371-1375页刊登的梁燕、郝璠等撰写的《内分泌激素与妊娠期高血压疾病》一文因工作疏漏,遗漏了基金资助信息,特此向作者及广大读者致歉。现更正如下:

[基金项目] 国家自然科学基金(81170586),上海市科委创新项目(12zz080)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81170586) and Innovative Program of Shanghai Science and Technology Committee (12zz080)。

(本刊编辑部)