

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.04.002

· 论 著 ·

新疆维吾尔族、汉族抗结核药物性肝损伤患者 NO 及 NOS 表达水平的研究

刘成刚¹, 谢 恬¹, 张坤江², 陈卫军³, 张义军³, 李国昌³

(1 石河子市疾病预防控制中心, 新疆 石河子 832000; 2 石河子市人民医院, 新疆 石河子 832000; 3 石河子大学医学院第一附属医院, 新疆 石河子 832008)

[摘要] **目的** 探讨汉族、维吾尔族人群抗结核药物性肝损伤(ATDLI)患者血清 NO 及 NOS 的表达水平。**方法** 选取新疆维吾尔自治区胸科医院、石河子大学医学院第一附属医院 2015 年 1 月—2016 年 5 月确诊的 ATDLI 患者,按民族分为汉族组和维吾尔族组。通过检测 ATDLI 患者血清中 NO 及 NOS 的表达水平,比较不同性别、身体质量指数(BMI)、肝功能损伤程度 ATDLI 患者的 NO 及 NOS 表达水平。**结果** 共收集 ATDLI 汉族组患者 100 例,维吾尔族组患者 135 例。NO、TNOS 的表达水平汉族组患者分别为 $(134.24 \pm 27.60) \mu\text{mol/L}$ 、 $(33.01 \pm 4.23) \text{U/mL}$,维吾尔族组患者分别为 $(97.10 \pm 17.41) \mu\text{mol/L}$ 、 $(27.41 \pm 3.95) \text{U/mL}$,汉族组患者血清 NO、TNOS、iNOS、eNOS 含量均高于维吾尔族组患者,差异有统计学意义($P < 0.01$)。ATDLI 汉族组患者血清 NO、TNOS 含量男性高于女性($P < 0.05$);维吾尔族组患者血清 NO、TNOS、iNOS 含量男性高于女性($P < 0.01$)。血清 NO、TNOS、iNOS 表达量同性别相比汉族组均高于维吾尔族组患者($P < 0.001$)。汉族组、维吾尔族组不同 BMI 组间患者 NO、TNOS 含量比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$);两民族中偏胖组患者 NO、TNOS 含量均高于偏瘦组和正常组($P < 0.05$)。相关性分析表明,汉族组、维吾尔族组 NO 含量均与 BMI 值呈正相关(r 值分别为 0.444、0.677, $P < 0.01$)。汉族组、维吾尔族组不同肝损伤程度患者血清 NO、NOS 含量比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两民族中轻度肝损伤组患者均低于中度与重度肝损伤组($P < 0.001$)。**结论** ATDLI 汉族组与维吾尔族组患者血清 NO 及 NOS 含量在两民族之间存在差异,血清 NO 含量与 BMI 相关,且可随着肝损伤严重程度的增加而升高。

[关键词] 维吾尔族; 汉族; 抗结核药物性肝损伤; 一氧化氮; 一氧化氮合酶; 身体质量指数

[中图分类号] R96 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)04-0283-06

Expression levels of serum nitric oxide and nitric oxide synthase in the Uyghur and Han nationality patients with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Xinjiang

LIU Cheng-gang¹, XIE Tian¹, ZHANG Kun-jiang², CHEN Wei-jun³, ZHANG Yi-jun³, LI Guo-chang³ (1 Center for Disease Control and Prevention of Shihezi, Shihezi 832000, China; 2 People's Hospital of Shihezi, Shihezi 832000, China; 3 The First Affiliated Hospital of the Medical College of Shihezi University, Shihezi 832008, China)

[Abstract] **Objective** To explore the expression levels of serum nitric oxide (NO) and nitric oxide synthase (NOS) between Han and Uyghur nationality patients with anti-tuberculosis drug-induced liver injury (ATDLI). **Methods** Patients with confirmed ATDLI in Chest Hospital of Xinjiang Uyghur Autonomous Region and First Affiliated Hospital of the Medical College of Shihezi University between January 2015 and May 2016 were chosen and divided into

[收稿日期] 2017-06-06

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81260079)

[作者简介] 刘成刚(1965-),男(汉族),河南省项城市人,副主任药师,主要从事感染性疾病的防治研究。

[通信作者] 李国昌 E-mail: liguochang2005@126.com

Han group and Uyghur group. By detecting the expression levels of NO and NOS in serum of ATDLI patients, expression levels of serum NO and NOS in ATDLI patients of different gender, body mass index (BMI), and liver function injury were compared. **Results** 100 ATDLI patients in Han group and 135 in Uyghur group were recruited in study. Expression levels of NO and TNOS in Han group were $(134.24 \pm 27.60) \mu\text{mol/L}$ and $(33.01 \pm 4.23) \text{U/mL}$ respectively, in Uyghur groups were $(97.10 \pm 17.41) \mu\text{mol/L}$ and $(27.41 \pm 3.95) \text{U/mL}$ respectively, serum levels of NO, TNOS, iNOS, and eNOS in Han patients were all higher than Uyghur patients, difference was statistically significant ($P < 0.01$). In Han ATDLI group, serum levels of NO and TNOS in male patients were both higher than female patients ($P < 0.05$); in Uyghur ATDLI group, serum levels of NO, TNOS, and iNOS in male patients were all higher than female patients ($P < 0.01$). The expression levels of serum NO, TNOS, and iNOS of Han group were all higher than the same gender in Uyghur group ($P < 0.001$), difference in levels of NO and TNOS among different body mass index (BMI) groups in Han and Uyghur patients were both statistically significant ($P < 0.01$). In both group, levels of NO and TNOS in obese patients were both higher than lean patients and normal weight patients ($P < 0.05$). The correlation analysis showed that NO levels of Han and Uyghur groups were both positively correlated with BMI ($r = 0.444, 0.677$, respectively, $P < 0.01$). There were significant differences in serum NO and NOS levels between Han and Uyghur patients with different degrees of liver injury ($P < 0.05$); NO and NOS levels in both groups with mild liver injury were both lower than those with moderate and severe injury ($P < 0.001$). **Conclusion** Serum NO and NOS levels between ATDLI Han group and Uyghur group are different, serum NO level is related to BMI, and it can increase with the degree of liver injury.

[Key words] Uyghur nationality; Han nationality; anti-tuberculosis drug-induced liver injury; nitric oxide; nitric oxide synthase; body mass index

[Chin J Infect Control, 2018, 17(4): 283 - 288]

抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATDLI)的发病机制尚未完全清楚。目前 ATDLI 的发生率在药物性肝损伤中占有很大的比例,各国家、各地区发生率均不相同(1.3%~32.7%)^[1]。一氧化氮(NO)在体内是一种重要的生理功能调节物质,对呼吸系统、泌尿系统及神经系统均有重要作用,主要以硝酸根和亚硝酸根的形式存在于细胞内、外液中,由一氧化氮合酶(NOS)催化 L-精氨酸转化为 NO 和 L-瓜氨酸。NOS 共有三种类型,分别为神经元型一氧化氮合酶(nNOS)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)。nNOS 主要存在于神经元和脑组织中,只在短时间内释放少量 NO;eNOS 主要存在于血管内皮等细胞中,为 Ca^{2+} 依赖性激活,产生较低浓度的 NO;iNOS 属非 Ca^{2+} 依赖型,主要分布在白细胞等细胞中,产生较高浓度的 NO。血清总一氧化氮合酶(total nitric oxide synthase, TNOS)主要由 iNOS 和 eNOS 组成。体内 NO 水平的变化与糖尿病、肝病等疾病的发病有密切关系^[2-3]。

本文通过检测新疆境内维吾尔族与汉族人群 ATDLI 患者血清中 NO 及 NOS 水平,同时与服用抗结核药物而未导致肝损伤的肺结核(tuberculosis, TB)患者血清 NO 及 NOS 表达量比较,统计分析维吾尔族和汉族患者由于病变而导致的含量变化

以及两个民族人群间的差异,并分析 ATDLI 患者性别及身体质量指数(BMI)与 NO 的关联,为进一步研究 NO、NOS 的相关机制奠定基础。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取新疆维吾尔自治区胸科医院、石河子大学医学院第一附属医院 2015 年 1 月—2016 年 5 月确诊的 ATDLI 患者,按民族分为汉族组和维吾尔族组。本研究经石河子大学医学院第一附属医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 诊断标准

1.2.1 肺结核诊断标准^[4] 根据中华医学会结核病分会制定的《肺结核诊断和治疗指南》的标准确诊患者:(1)两次痰标本涂片镜检抗酸杆菌阳性或分离培养分枝杆菌阳性;(2)胸片或肺部 X 线扫描检查有结核病灶者;(3)持续午后低热、咳嗽、咳痰、盗汗;(4)结核菌素(PPD)阳性或血结核抗体(T-spot, TB)阳性。

1.2.2 药物性肝损伤诊断^[5]及分级标准 诊断标准:(1)发生时间:初次服用抗结核药物后,多数肝损伤发生在 5 d 至 2 个月内,有特异质反应者可发生在 5 d 以内。(2)临床过程:停药后异常肝脏生化指

标迅速恢复,肝细胞损伤型患者血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)峰值水平在 8 d 内下降 $>50\%$ 为高度提示,在 30 d 内下降 $\geq 50\%$ 为重要提示;胆汁淤积型患者血清碱性磷酸酶(AKP)或总胆红素(TBIL)峰值水平在 180 d 内下降 $\geq 50\%$ 为重要提示。(3)必须排除其他病因或疾病所致的肝损伤。(4)再次用药反应阳性。有再次用药后肝损伤复发史,肝酶活性水平升高 ≥ 2 倍正常上限(ULN)。符合上述诊断标准中(1)、(2)和(3)项,或前 3 项中有 2 项符合,加上第(4)项,均可确诊为药物性肝损伤。分级标准:依据《抗结核药物肝损害的诊断标准》分为(1)轻度肝损伤:2 倍 ULN $<$ ALT $<$ 3 倍 ULN,和/或 2 倍 ULN $<$ TBIL $<$ 3 倍 ULN,患者无症状或有轻微症状;(2)中度肝损伤:单项 ALT 达 3~5 倍 ULN,或 ALT 与 TBIL 均达 3~5 倍 ULN,或患者伴有肝损伤症状;(3)重度肝损伤:ALT $>$ 5 倍 ULN 以上,和/或 TBIL $>$ 5 倍 ULN 者,患者出现明显肝损伤症状。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准:(1)已确诊的肺结核患者在抗结核药物治疗前临床生化检验指标正常,包括血清 ALT、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、AKP 和 TBIL 均属于正常范围内(ALT、AST 均 $<$ 40 U/L, AKP $<$ 150 U/L, TBIL $<$ 23.1 $\mu\text{mol/L}$);(2)经抗结核药物治疗且在治疗过程中出现肝损伤,并在此过程中未合并服用其他对肝脏损伤的药物;(3)维吾尔族组 ATDLI 患者应为新疆境内原居住者,双亲无异族通婚史。排除标准:(1)抗结核药物治疗前 ALT、AST 或 TBIL 检测结果超过正常范围者;(2)合并自身免疫性肝炎、人类免疫缺陷病毒感染、慢性嗜肝病毒感染的肝炎、酒精性肝病、肿瘤、糖尿病、心脑血管疾病及其他感染性疾病;(3)由其他药物导致肝功能受损的患者。

1.4 实验室检测

1.4.1 试剂及仪器 人血清一氧化氮测定试剂盒,人血清一氧化氮合酶(分型)试剂盒,批号:20150529,南京建成生物工程研究所生产。Thermo Varioskan Flash 酶标仪,美国 Thermo Scientific 公司产品;2401 紫外分光光度计,日本岛津公司产品;TGL-16B 型离心机,上海安亭科学仪器厂产品;恒温水浴锅,江苏金坛市医疗仪器厂产品。

1.4.2 检测方法 清晨空腹抽取患者静脉血 2 mL,4 000 r/min 离心 5 min,分离吸取上层血清,置于 -20°C 保存待测。血清 NO 浓度的测定均采用硝酸盐还原酶法测定(一氧化氮测定试剂盒),操作按照试剂盒说明书进行;采用化学比色法测定 NOS 浓度,包括 TNOS、iNOS 及 eNOS 浓度[一氧化氮合酶(分型)试剂盒],操作按照试剂盒说明书进行。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;两个均数比较采用独立样本 t 检验,偏态分布的使用非参数检验(秩和检验);多个均数比较采用方差分析,组间比较采用 LSD- t 检验;相关分析采用直线回归; $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本次共收集 ATDLI 汉族组患者 100 例,维吾尔族组患者 135 例,抗结核治疗方案为 H(异烟肼)R(利福平)Z(吡嗪酰胺)E(乙胺丁醇)/HRZ/HRE。两组患者在性别构成间存在差异($P < 0.05$);年龄、体重、身高方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者一般资料及肝损伤程度见表 1。

表 1 ATDLI 汉族、维吾尔族两组患者一般资料及肝损伤程度

Table 1 General data and degree of liver injury in Han and Uyghur ATDLI patients

类别	汉族组($n=100$)	维吾尔族组($n=135$)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	38.02 \pm 15.77	40.53 \pm 16.44	1.177	0.241
性别(例,男/女)	67/33	73/62	3.985	0.046
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	59.35 \pm 10.23	58.39 \pm 12.97	0.759	0.449
身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	168.30 \pm 7.98	166.02 \pm 7.83	1.732	0.082
ALT[U/L, M(Min, Max)]	127.3(80,394)	113.2(80,450)	-1.107	0.268
AST[U/L, M(Min, Max)]	156.5(40,360)	135.7(40,432)	-1.609	0.108

2.2 不同民族患者血清 NO、TNOS、iNOS、eNOS 的表达水平 NO、TNOS 的表达水平汉族组患者分别为(134.24 \pm 27.60) $\mu\text{mol/L}$ 、(33.01 \pm 4.23) U/mL,维吾尔族组患者分别为(97.10 \pm 17.41)

$\mu\text{mol/L}$ 、(27.41 \pm 3.95) U/mL,汉族组患者血清 NO、TNOS、iNOS、eNOS 含量均高于维吾尔族组患者,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 ATDLI 汉族、维吾尔族组患者血清 NO、TNOS、iNOS、eNOS 的表达水平($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Expression levels of serum NO, TNOS, iNOS, and eNOS in Han and Uyghur ATDLI patients($\bar{x} \pm s$)

组别	NO ($\mu\text{mol/L}$)	TNOS (U/mL)	iNOS (U/mL)	eNOS (U/mL)
汉族组 ($n=100$)	134.24 \pm 27.60	33.01 \pm 4.23	25.63 \pm 4.77	8.49 \pm 3.19
维吾尔族组 ($n=135$)	97.10 \pm 17.41	27.41 \pm 3.95	20.95 \pm 4.56	7.31 \pm 3.01
<i>t</i>	12.610	10.430	7.630	2.896
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 3 ATDLI 汉族组与维吾尔族组不同性别患者血清 NO、TNOS、iNOS、eNOS 的表达水平($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Expression levels of serum NO, TNOS, iNOS, and eNOS in Han and Uyghur ATDLI patients of different genders ($\bar{x} \pm s$)

组别	NO($\mu\text{mol/L}$)		<i>t</i>	<i>P</i>	TNOS(U/mL)		<i>t</i>	<i>P</i>
	男	女			男	女		
汉族组	138.29 \pm 30.13	126.29 \pm 19.96	2.072	<0.05	33.88 \pm 4.02	31.28 \pm 4.16	3.007	<0.05
维吾尔族组	102.98 \pm 14.91	91.71 \pm 17.88	3.994	<0.01	28.33 \pm 3.71	26.57 \pm 4.00	2.650	<0.01
<i>t</i>	8.898	8.618			3.754	5.389		
<i>P</i>	<0.001	<0.001			<0.001	<0.001		

组别	iNOS(U/mL)		<i>t</i>	<i>P</i>	eNOS(U/mL)		<i>t</i>	<i>P</i>
	男	女			男	女		
汉族组	25.87 \pm 3.84	25.17 \pm 6.26	0.690	>0.05	8.42 \pm 2.80	8.61 \pm 3.91	0.279	>0.05
维吾尔族组	22.71 \pm 4.18	19.34 \pm 4.32	4.597	<0.01	7.53 \pm 2.88	7.11 \pm 3.14	0.810	>0.05
<i>t</i>	4.215	5.334			1.851	1.593		
<i>P</i>	<0.001	<0.001			>0.05	>0.05		

2.4 不同 BMI 值的汉族、维吾尔族患者血清 NO 和 TNOS 表达水平 根据 BMI 将患者分为三组： ≤ 18.5 (偏瘦组)， $18.5 \sim$ (正常组)， ≥ 24 (偏胖组)。偏瘦组中汉族 23 例，维吾尔族 34 例；正常组中汉族组 63 例，维吾尔族组 70 例；偏胖组中汉族组 14 例，维吾尔族组 31 例。汉族组不同 BMI 组间患者 NO、TNOS 含量比较，差异均有统计学意义($P < 0.01$)；偏胖组患者 NO、TNOS 含量均高于偏瘦组和正常

2.3 汉族、维吾尔族不同性别患者血清 NO、TNOS、iNOS、eNOS 的表达水平 ATDLI 汉族组患者血清 NO、TNOS 含量男性高于女性($P < 0.05$)，但 iNOS 与 eNOS 含量在性别间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)；维吾尔族组患者血清 NO、TNOS、iNOS 含量男性高于女性($P < 0.01$)，而 eNOS 表达量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。血清 NO、TNOS、iNOS 表达量同性别相比汉族组均高于维吾尔族组患者($P < 0.001$)。见表 3。

组($P < 0.05$)；正常组高于偏瘦组($P < 0.05$)。维吾尔族组不同 BMI 组间患者 NO、TNOS 含量比较，差异均有统计学意义($P < 0.001$)；偏胖组患者 NO、TNOS 含量均高于偏瘦组和正常组($P < 0.05$)；正常组高于偏瘦组($P < 0.05$)。见表 4。对 ATDLI 两组患者 BMI 值与血清 NO、TNOS 含量进行相关性分析，汉族组、维吾尔族组 NO 含量均与 BMI 值呈正相关(r 值分别为 0.444、0.677， $P < 0.01$)。

表 4 不同 BMI 值 ATDLI 汉族组与维吾尔族组患者血清 NO 和 TNOS 的表达水平($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Expression levels of serum NO and TNOS in Han and Uyghur ATDLI patients with different BMI ($\bar{x} \pm s$)

组别	NO($\mu\text{mol/L}$)			<i>F</i>	<i>P</i>	TNOS(U/mL)			<i>F</i>	<i>P</i>
	≤ 18.5	18.5~	≥ 24			≤ 18.5	18.5~	≥ 24		
汉族组	117.47 \pm 26.83	133.51 \pm 25.53	149.08 \pm 21.46	7.079	<0.01	29.82 \pm 4.14	33.10 \pm 3.61	36.27 \pm 4.11	13.070	<0.001
维吾尔族组	83.07 \pm 16.99	98.60 \pm 10.43	114.71 \pm 13.12	48.290	<0.001	25.01 \pm 3.72	27.82 \pm 3.40	29.88 \pm 4.18	14.570	<0.001

2.5 汉族、维吾尔族不同肝损伤程度患者血清 NO、NOS 的表达水平 汉族组轻度肝损伤 72 例，中度肝损伤 18 例，重度肝损伤 10 例；维吾尔族组轻度肝损伤 83 例，中度肝损伤 30 例，重度肝损伤 22 例。汉族组不同肝损伤程度患者血清 NO、NOS 含量比较，差异均有统计学意义($P < 0.05$)；轻度肝损

伤组患者均低于中度与重度肝损伤组($P < 0.001$)。维吾尔族组不同肝损伤程度患者血清 NO、NOS 含量比较，差异均有统计学意义($P < 0.001$)；轻度肝损伤组患者均低于中度与重度肝损伤组($P < 0.001$)。见表 5。

表 5 汉族、维吾尔族不同肝损伤程度的 ATDLI 患者血清 NO 及 NOS 表达水平($\bar{x} \pm s$)Table 5 Expression levels of serum NO and NOS in Han and Uyghur ATDLI patients with different degree of liver injury($\bar{x} \pm s$)

组别	NO($\mu\text{mol/L}$)			F	P	NOS(U/mL)			F	P
	轻度	中度	重度			轻度	中度	重度		
汉族组	124.31 ± 25.62	140.07 ± 27.51	142.36 ± 26.70	4.103	<0.05	30.12 ± 3.60	35.48 ± 3.57	36.85 ± 4.12	26.390	<0.001
维吾尔族组	85.27 ± 17.44	102.73 ± 18.10	103.21 ± 16.89	16.290	<0.001	24.59 ± 3.52	29.35 ± 3.64	30.02 ± 4.27	30.310	<0.001

3 讨论

研究证实,NO 参与各种原因导致的肝损伤,致使肝细胞、库普弗细胞在体内合成的 NO 含量增加,过多的 NO 会导致体内免疫紊乱、神经性疾病、冠心病、肝脏炎症及恶性肿瘤等^[6-8]。有研究^[9]报道肝硬化出现并发症时,血清中 NO 及 NOS 表达水平高于无并发症的肝硬化患者,与肝脏库普弗细胞活性减弱、全身免疫力下降及一些重要并发症的发生等因素导致血中内毒素升高有关。周天彤等^[10]的研究显示,中度慢性乙型肝炎、肝硬化及两种肝病重叠的感染者体内,NO 和 ALT、TBIL 同趋势改变。因此,提示当患者伴随有肝功能指标升高时,体内 NO 表达水平升高。本研究结果也表明汉族组、维吾尔族组 ATDLI 患者血清 NO 及 NOS 含量轻度肝损伤组均低于中度与重度肝损伤组($P < 0.001$),提示 NO、NOS 的表达量与肝损伤的轻重程度有关,可随着损害程度的增加而升高。

研究^[11-12]显示不同种族人群血清 NO 分泌水平有较大不同,云南汉族人为(89.08 ± 20.54) $\mu\text{mol/L}$,高加索人为(33 ± 10) $\mu\text{mol/L}$ 。新疆地处边陲,与多个国家相邻,维吾尔族因迁徙、通婚等原因而融合有 30%左右的高加索人血缘^[13]。与汉族人群在体质和遗传基因上有明显的不同^[14-15]。本文结果显示汉族组患者血清 NO 及 NOS 含量高于维吾尔族组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。这种人群间的差异可能是由于遗传距离所导致^[16]。

体内 NO 含量在男女间差异的问题一直存在争议。Ghasemi 等^[17]研究显示健康青年人群 NO 含量男性高于女性,且肥胖男性血清 NO 含量高于肥胖女性。另有文献^[18]研究了 246 名男性和 448 名女性血清 NO 含量,结果为男性血清 NO 含量高于女性。Ahmed 等^[19]研究不同性别对肾脏内 NO 含量的影响,表明男性肾血管 NO 水平高于女性,认为男性肾血管对 NO 的依赖性要强于女性,且高水平 NO 会诱导肾脏疾病,病情程度男性大于女性。Hi-

gashino 等^[20]研究 80 名健康人(男性 39 名,女性 41 名)血清 NO 水平,男性($63.9 + 6.2$) $\mu\text{mol/L}$ 高于女性($53.0 + 3.2$) $\mu\text{mol/L}$ 。认为该差异由男性和女性体内激素不同所导致,女性雌激素会抑制 iNOS 和 eNOS 产生 NO。本研究显示汉族组 ATDLI 患者血清 NO、TNOS 含量男性高于女性($P < 0.05$),但 iNOS 与 eNOS 含量在性别间的差异无统计学意义($P > 0.05$);维吾尔族组 ATDLI 患者血清 NO、TNOS、iNOS 含量男性高于女性($P < 0.001$),而 eNOS 表达量男女间的差异无统计学意义($P > 0.05$),与上述文献结果基本一致。

BMI 值与血清 NOS 水平存在一定的相关性,但其机制还未完全阐明。本研究结果显示汉族组、维吾尔族组 ATDLI 患者血清 NO 和 TNOS 含量肥胖组均高于偏瘦组和正常组($P < 0.05$),正常组均高于偏瘦组($P < 0.05$)。提示:ATDLI 患者血清 NO、TNOS 含量与 BMI 关联且可随着 BMI 值的增加而升高。研究^[21]表明 BMI 值与体内 NO 水平呈正相关,认为 NO 会随循环系统到达组织或器官,保护其免受缺血性损伤,推测肥胖人群体内高水平的 NO 可能有抗肥胖的作用。研究^[22-23]显示,eNOS 和 iNOS 在脂肪细胞中有表达,肥胖人群的 NOS 活性增加,认为在脂肪组织可能是体内 NO 产生的潜在来源。有学者^[24]认为 NO 和 NOS 蛋白也在人体皮下脂肪组织表达,NOS 活性被抑制会导致脂肪分解的增加。肥胖人群患高血脂和高血压的风险比正常人群更高,而 NO 和 NOS 分泌水平影响高血脂症等疾病的发病,因此,血清 NO 和 NOS 分泌水平差异可能是导致不同人群相关疾病发生的影响因素之一。

NO 作为机体的免疫、传导及调节因子,了解其生物特性以及在病程中的变化,掌握 NO、NOS 的作用机制及在疾病的治疗中的调节方式尤显重要。本文对汉族和维吾尔族患者 ATDLI 与血清 NO、NOS 表达水平的关联进行研究,有助于了解药物性肝损伤的病情程度,为疾病的预防及治疗提供新的思路和方法。

[参 考 文 献]

- [1] Abdullaev RIu, Kaminskaia GO, Komissarova OG, et al. Serum nitric oxide level in the assessment of systemic inflammation in patients with drug resistant pulmonary tuberculosis[J]. Probl Tuberk Bolezn Legk, 2009, (5): 40 - 43.
- [2] Ghosh A, Sherpa ML, Bhutia Y, et al. Serum nitric oxide status in patients with type 2 diabetes mellitus in Sikkim[J]. Int J Appl Basic Med Res, 2011, 1(1): 31 - 35.
- [3] 郑艳丽, 谢杏榕, 谭华炳, 等. 硫化氢及一氧化氮在非酒精性脂肪性肝病患者血浆中的变化[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3(4): 1 - 4.
- [4] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2): 70 - 74.
- [5] 中华医学会结核病学分会. 抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10): 732 - 736.
- [6] 李玉平, 李国昌, 张永军. 新疆维吾尔族和汉族肺结核患者一氧化氮及一氧化氮合酶表达水平的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(10): 867 - 870.
- [7] Levinsson A, Olin AC, Björck L, et al. Nitric oxide synthase (NOS) single nucleotide polymorphisms are associated with coronary heart disease and hypertension in the INTERGENE study[J]. Nitric oxide, 2014, 39: 1 - 7.
- [8] Tang Y, Forsyth CB, Farhadi A, et al. Nitric oxide-mediated intestinal injury is required for alcohol-induced gut leakiness and liver damage[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2009, 33(7): 1220 - 1230.
- [9] 张燕, 王晓玲, 印建. 血清一氧化氮及一氧化氮合酶水平与病毒性肝炎的关系[J]. 医学临床研究, 2004, 21(10): 1108 - 1110.
- [10] 周天彤, 何生松. 肝炎患者血清一氧化氮和一氧化氮合酶水平变化及其临床意义[J]. 临床内科杂志, 2007, 24(5): 313 - 315.
- [11] 钟瑞红, 牛华, 赵崇吉, 等. 健康人血清 NO 和 NOS 的测定[J]. 云南医药, 1999, 20(2): 92 - 93.
- [12] Ghasemi A, Hedayati M, Biabani H. Protein precipitation methods evaluated for determination of serum nitric oxide end products by the griess assay[J]. J Med Sci Res, 2007, 2: 29 - 32.
- [13] 杜若甫. 我国的人类群体遗传学研究[J]. 生物学通报, 1997, 32(7): 9 - 12.
- [14] 艾琼华, 肖辉, 赵建新, 等. 维吾尔族的体质特征研究[J]. 人类学学报, 1993, 12(4): 357 - 365.
- [15] 袁义达, 杜若甫. 中国十七个民族间的遗传距离的初步研究[J]. 遗传学报, 1983, 10(5): 398 - 405.
- [16] Li R, Lyn D, Lapu-Bula R, et al. Relation of endothelial nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide level, endothelial function, and blood pressure in African Americans[J]. Am J Hypertens, 2004, 17(7): 560 - 567.
- [17] Ghasemi A, Zahedi Asl S, Mehrabi Y, et al. Serum nitric oxide metabolite levels in a general healthy population: relation to sex and age[J]. Life Sci, 2008, 83(9 - 10): 326 - 331.
- [18] Ghasemi A, Zahediasl S, Azizi F. Reference values for serum nitric oxide metabolites in an adult population[J]. Clin Biochem, 2010, 43(1 - 2): 89 - 94.
- [19] Ahmed SB, Fisher ND, Hollenberg NK, et al. Gender and the renal nitric oxide synthase system in healthy humans[J]. Clin J AM Soc Nephrol, 2007, 2(5): 926 - 931.
- [20] Higashino H, Miya H, Mukai H, et al. Serum nitric oxide metabolite (NO(x)) levels in hypertensive patients at rest: a comparison of age, gender, blood pressure and complications using normotensive controls[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2007, 34(8): 725 - 731.
- [21] Ghasemi A, Zahediasl S, Azizi F. Elevated nitric oxide metabolites are associated with obesity in women[J]. Arch Iran Med, 2013, 16(9): 521 - 525.
- [22] Choi JW, Pai SH, Kim SK, et al. Increase in nitric oxide concentrations correlate strongly with body fat in obese humans[J]. Clin Chem, 2001, 47(6): 1106 - 1109.
- [23] Olszanecka-Glinianowicz M, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, et al. Serum concentrations of nitric oxide, tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF soluble receptors in women with overweight and obesity[J]. Metabolism, 2004, 53(10): 1268 - 1273.
- [24] Elizalde M, Rydén M, van Harmelen V, et al. Expression of nitric oxide synthases in subcutaneous adipose tissue of non-obese and obese humans[J]. J Lipid Res, 2000, 41(8): 1244 - 1251.

(本文编辑:文细毛、陈玉华)