临床研究　文章编号：0253-3626(2010)02-0234-04

肝硬化食管静脉曲张套扎术前后降钙素基因相关肽及内皮素水平的观察

薛林云，何　松，梅浙川

（重庆医科大学附属第二医院消化内科，重庆　400010）

【摘　要】目的：研究肝硬化合并食管静脉曲张患者套扎前后血浆降钙素基因相关肽（Calcitonin gene related peptide，CGRP）及内皮素（Endothelin-1，ET-1）水平的变化，寻找判断食管静脉曲张套扎术后疗效的简易指标。方法：采用酶联免疫分析法测定 40 例肝硬化（Liver cirrhosis，LC）合并食管静脉曲张（Esophageal varices，EV）患者行食管静脉曲张套扎术（Endoscopic variceal ligation，EVL）前后空腹血浆 CGRP 及 ET-1 水平。结果：食管静脉曲张套扎前后 CGRP 及 ET-1 水平均明显高于正常值，具有显著性意义（$P<0.01$）。套扎术后 CGRP 水平显著高于套扎前，具有显著性意义（$P<0.05$）。部分病例行两次套扎，再次套扎前 CGRP 水平较上次套扎前后均明显降低，差异有显著性意义（$P<0.05$）。套扎后 ET-1 水平较套扎前有所降低，但差异无显著意义。结论：CGRP 及 ET-1 升高在肝硬化门脉高压中起重要作用。套扎后 CGRP 水平变化情况与临床上套扎后发生上消化道出血的危险性变化相一致，因此 CGRP 水平可能与出血危险性有相关性。食管静脉曲张套扎术可降低侧枝循环压力，减轻食管静脉曲张程度，改善高动力循环状态。

【关键词】降钙素基因相关肽；内皮素；肝硬化；门静脉高压；食管静脉曲张套扎；酶联法

【中国图书分类法分类号】R571+.3　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2008-11-20

作者介绍：薛林云（1982-），女，硕士，

研究方向：门脉高压的临床治疗。

通讯作者：何　松，男，教授，E-mail：hedoctor65@sina.com。

的比势，来进一步分析 Th1/Th2 的平衡对前列腺炎的影响，结果显示，在 CAP 模型组 Th1/Th2 明显高于治疗组，说明 Th1/Th2 平衡的失调与慢性前列腺炎的发生有一定关系。经过白芍总苷治疗后，发现其有效降低 IFN-γ、TNF-α 和 IL-10 的过高表达，同时 IFN-γ、TNF-α 与 IL-10 的比值也有明显的降低，间接发现 Th1/Th2 比势的下调（$P<0.01$），Th1/Th2 的平衡得到有效调节。

综上所述，病理组织学证实治疗组 CAP 大鼠前列腺炎性损伤得到缓解，IFN-γ、TNF-α 与 IL-10 的过高表达得到下调，说明白芍总苷对 CAP 大鼠有明显的治疗作用。TGP 对 CAP 大鼠的治疗作用，可能与其调节机体异常增强的免疫功能、平衡 Th1 细胞与 Th2 细胞比值、调控细胞因子的产生及作用有关，为白芍总苷的临床治疗或辅助治疗 CAP 提供了新的实验理论依据。

参　考　文　献

[1] 朱　蕾，魏　伟. 白芍总苷对大鼠胶原性关节炎及其免疫功能的影响[J].中国药学杂志，2007，20(42)：1547-1550.

[2] 张鸿炼，吴文蔚.白芍总甙的药理作用与临床应用[J].中国医院药学杂志，1995，15(8)：371.

[3] 魏武然，张唯力，戴君勇.大鼠慢性非细菌性前列腺炎模型的建立[J].中国男科学杂志，2006，20(1)：22-24.

[4] 郭应禄，李宏军.前列腺炎[M].北京：人民军医出版社，2006. 204-205.

[5] Dimitrakov J D，Dikov D Y，Lagny-sur-marine C.Mycophenolate mofetil in the treatment of CPPS.Adouble-blind placebo-controlled study [J].J Urol，2003，(s1)：112-115.

[6] 杨镒缸，张唯力，欧阳洁.雷公藤多甙对慢性非细菌性前列腺炎大鼠 ICAM-1、TNF-a 表达的影响[J]. Chinese Journal of Andrology，2007，21(4)：24-27.

[7] 赵福涛，丁元晶.白芍总苷在风湿免疫性疾病中的应用进展[J].中国医院药学杂志，2006，26(12)：1546-1548.

[8] 王　斌，陈敏珠，徐叔云.TGP 对佐剂性关节炎大鼠滑膜细胞功能和脾细胞增殖反应的影响[J].中国药理学与毒理学杂志，1994，8(2)：129-131.

[9] 王兴旺，陈敏珠，徐叔云.白芍总甙对 T 淋巴细胞亚群的作用[J].中国药理学通报，1992，8(5)：340.

[10] 王　斌，陈敏珠，徐叔云.白芍总甙对大鼠腹腔巨噬细胞产生肿瘤坏死因子的影响[J].中国药理学通报，1997，13(3)：255-257.

[11] Makarov S S.NF-κB in rheumatoid arthritis：a pivotal reS，1ator of inflammation，hyperplasia，and tissue destruction[J].Arthritis Res，2001，3(4)：200.

[12] 陈　刚，邓小红，郭莉霞，等.白芍总苷对巨噬细胞核转录因子-κB 活化的影响及其机制研究[J]. 中国中药杂志，2008，6(33)：669-672.

（责任编辑：冉明会）

Experimental study on CGRP and ET-1 before and after endoscopic variceal ligation in liver cirrhosis

XUE Lin-yun, et al

(*Department of Gastroenterology, the Second Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the alteration of the level of plasma calcitonin gene related peptide(CGRP)and endothelin-1(ET-1) in liver cirrhosis with esophageal varices (EV) after endoscopic variceal ligation (EVL), searching for some facility indexes for the judgement of the effect of EVL. *Methods*: CGRP and ET-1 were measured in plasma sample collected from 40 liver cirrhosis patients with EV before and after EVL by ELISA. *Results*: Plasma CGRP and ET-1 level were significantly higher than normal, no matter before or after EVL. Plasma CGRP level after EVL was significantly higher than that before EVL ($P<0.05$). The plasma CGRP level before second EVL of some patients accepted twice EVL was significantly lower than that before or after first EVL. Plasma ET-1 level after EVL was not significantly lower than that before EVL. *Conclusion*: The increasing of CGRP and ET-1 played an important role in portal hypertension caused by liver cirrhosis. The variation of the level of CGRP corresponded to the risk of upper gastrointestinal bleeding after EVL, so the level of CGRP could be related to the risk of upper gastrointestinal bleeding .The results showed that EVL could cut down the pressure of collateral circulation, and lessen the degree of EV.

【Key words】CGRP; ET-1; Liver cirrhosis; Portal hypertension; Varices; Endoscopic variceal ligation; ELISA

近年来研究发现，在肝硬化患者降钙素基因相关肽(Calcitonin gene-related peptide, CGRP)及内皮素(Endothelin, ET)浓度尤其是 ET-1 浓度随肝功能损害程度逐渐升高，有统计学意义，且在肝硬化门脉高压的形成中具有重要意义。食管静脉曲张破裂出血(Esophageal varices bleeding, EVB)是肝硬化门脉高压最常见、最严重的并发症之一，是急性上消化道出血治疗中最棘手、最不易止血的一种出血。食管静脉曲张套扎术(Endoscopic variceal ligation, EVL)是目前治疗和预防食管静脉曲张破裂出血最主要的方法。本实验收集 40 例肝硬化合并食管静脉曲张并行食管静脉曲张套扎术患者，比较套扎前后 CGRP 及 ET-1 水平的变化，寻找预测 EVB 发生的无创性敏感指标，判断套扎治疗的疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象

40 例确诊为肝硬化的患者，胃镜下示食管静脉曲张中到重度，其中男性病例 33 例，女 7 例，年龄 28～76 岁，平均年龄 49.5 岁。40 例中乙肝后肝硬化患者 26 例，酒精性肝硬化患者 4 例，特发性肝硬化患者 10 例。其中有 9 例病例重复，行 2 次 EVL 术，再次 EVL 术于上次 EVL 术后 3 周进行。肝功能 Child pugh 分级：A 级 24 例，B 级 13 例，C 级 3 例，其中 25 例曾有上消化道出血病史。所有病例均无原发性心、肺、肾疾病及高血压病。

1.2 方法

肝硬化合并食管静脉曲张并行 EVL 术患者在术前停用利尿剂和其他血管活性药物，分别于手术前 1 d 及术后第 2 d 清晨空腹床旁抽取静脉血 3 ml，注入抗凝管中，4℃ 3 000 r/min 离心 10 min，分离血浆，-30℃ 保存待测。CGRP 及ET-1 酶联试剂盒由美国 ADL 公司提供，严格按说明书操作规程操作。

1.3 统计学方法

采用 STATA 医学、生物专用统计分析软件，数组间差异性分析根据是否正态分布分别采取 t 检验与非参数检验，$P<0.05$ 认为差异显著有统计学意义。

2 结 果

2.1 肝硬化食管静脉曲张套扎前后降钙素基因相关肽水平的变化

肝硬化合并 EV 患者无论 EVL 术前还是术后 CGRP 水平均显著高于正常值，具有统计学意义($P<0.01$)。术后短时间内 CGRP 水平较术前明显升高，两者间比较具有显著差异($P<0.05$)。Ⅱ次 EVL 术前 CGRP 水平较Ⅰ次 EVL 术前术后血浆 CGRP 水平均明显降低，差异有显著意义($P<0.05$)。2 次 EVL 术后 CGRP 水平均较术前显著升高($P<0.05$)。Ⅱ次 EVL 术后与Ⅰ次 EVL 术后 CGRP 水平比较无显著差异。

2.2 肝硬化食管静脉曲张套扎前后内皮素水平的变化

肝硬化合并 EV 患者无论 EVL 术前还是术后 ET-1 水平均显著高于正常值，具有统计学意义($P<0.01$)。EVL 术后较术前 ET-1 水平有所降低，但两者间比较无显著差异($P>0.05$)。Ⅰ次 EVL 术后 ET-1 水平较术前显著降低。Ⅱ次 EVL 术前 ET-1 水平较Ⅰ次 EVL 术前降低但差异无显著意义。Ⅱ次 EVL 术后 ET-1 水平较Ⅱ次 EVL 术前水平有所降低但差异无显著意义。

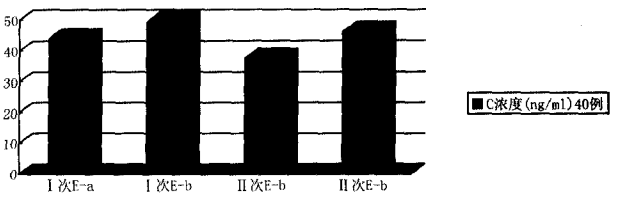
3 讨 论

CGRP 是体内重要的血管活性物质。它广泛分布于中枢、



E-a. EVL 术前 E-b. EVL 术后 N. 正常值 <15 ng/ml C.CGRP

图 1 食管静脉曲张套扎术前后 CGRP 水平(ng/ml,$\bar{x}\pm s$)



Ⅰ E-a. 第一次 EVL 术前 Ⅰ E-b. 第一次 EVL 术后

Ⅱ E-a. 第二次 EVL 术前 Ⅱ E-b. 第二次 EVL 术后

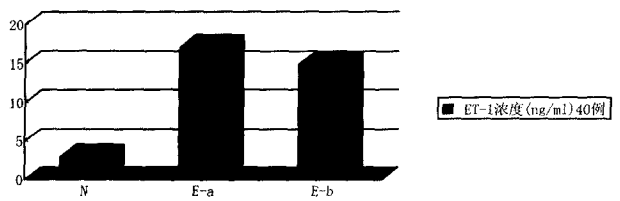
图 2 行 2 次 EVL 术前后 CGRP 水平(ng/ml,$\bar{x}\pm s$)

表 1 食管静脉曲张套扎术前后 CGRP 水平(ng/ml,$\bar{x}\pm s$)

CGRP	EVL 术前	EVL 术后
浓度	42.05 ± 12.15	48.31 ± 12.03
例数	40	40

表 2 行两次 EVL 术前后 CGRP 水平(ng/ml,$\bar{x}\pm s$)

CGRP	Ⅰ次 EVL 术前	Ⅰ次 EVL 术后	Ⅱ次 EVL 术前	Ⅱ次 EVL 术后
浓度	43.83 ± 10.14	49.55 ± 11.77	37.65 ± 13.13	46.26 ± 14.35
例数	9	9	9	9



E-a. EVL 术前 E-b. EVL 术后 N. 正常值 <3 ng/ml

图 3 食管静脉曲张套扎术前后 ET-1 水平(ng/ml,$\bar{x}\pm s$)



Ⅰ E-a. 第一次 EVL 术前 Ⅰ E-b. 第一次 EVL 术后

Ⅱ E-a. 第二次 EVL 术前 Ⅱ E-b. 第二次 EVL 术后

图 4 行 2 次 EVL 术前后 ET-1 水平(ng/ml,$\bar{x}\pm s$)

表 3 食管静脉曲张套扎术前后 ET-1 水平(ng/ml,$\bar{x}\pm s$)

ET-1	EVL 术前	EVL 术后
浓度	17 ± 7.39	14.83 ± 6.57
例数	40	40

表 4 行两次 EVL 术前后 ET-1 水平(ng/ml,$\bar{x}\pm s$)

ET-1	Ⅰ次 EVL 术前	Ⅰ次 EVL 术后	Ⅱ次 EVL 术前	Ⅱ次 EVL 术后
浓度	17.71 ± 8.22	13.49 ± 5.52	15.5 ± 4.77	14.76 ± 6.43
例数	9	9	9	9

周围神经系统和心血管系统及某些器官组织，对血循环起着重要的作用。研究[1]证实肝硬化患者 CGRP 浓度随肝功能损害程度逐渐升高，有统计学意义，且在肝硬化门脉高压的形成中具有重要意义。CGRP 升高可以引起外周血管扩张和血容量分布异常，导致门静脉压力上升，易引起水钠潴留和食管胃底静脉曲张。另一方面，CGRP 通过扩张肝脏血管，改善肝脏的血液循环，从而在整体上预防缺血再灌注造成的肝脏损伤，减轻肝脏脂质过氧化反应。CGRP 的升高可能造成循环高动力状况，使内脏血流量增多，门静脉压力上升[2]，进而导致腹水形成及门静脉侧支循环开放，食管静脉曲张形成[3]，且 CGRP 水平与静脉曲张程度有关[4]。

食管静脉曲张破裂出血是肝硬化门脉高压最常见、最严重的并发症之一，是急性上消化道出血治疗中最棘手、最不易止血的一种出血。目前国内外开展 EVL 术有效预防和控制了上消化道出血。EVL 术的机理为使用套扎器将曲张的粗大食管静脉通过胃镜吸引后，用特制的皮圈连续进行套扎。几天后，局部溃疡形成，被套扎住的静脉脱落，血管完全栓塞，曲张静脉变细或程度减轻。经过 1 次套扎后曲张静脉不会完全消失，需进行第 2 次甚至第 3 次 EVL 术，两次 EVL 术间隔时间多为 3 周。

本研究结果显示肝硬化合并 EV 患者行 EVL 术后短时间内血浆 CGRP 水平较术前显著升高，但与 3 周后再次行 EVL 术时术前 CGRP 水平较上次术前、术后水平均显著降低。研究[5]示 EVL 术后外周血管阻力指数即升高，提示外周

血管收缩，猜测 EVL 术后机体应激性释放扩血管因子扩张血管缓解血管压力，故术后 CGRP 水平显著升高，而当套扎的血管坏死脱落，曲张的静脉变细或程度减轻，血管弹性恢复，机体适应当前血管压力，CGRP 水平逐渐下降。临床资料显示套扎后 1 至 2 周内易发生上消化道出血，而 3 周后出血危险性明显降低。而本研究显示术后 CGRP 水平短期内显著升高，而再次行 EVL 术前则显著降低，这与套扎术后上消化道出血危险性变化情况相一致，因此 CGRP 水平是否与出血危险性有相关性，需进一步实验证明。CGRP 水平的变化反映血流动力学的变化[6]。术后 CGRP 水平降低说明 EVL 术能缓解循环高动力状况，降低侧枝循环压力，减轻食管静脉曲张程度。

ET 是目前已知的体内最强的缩血管物质，具有强烈、持久的缩血管作用和促血管平滑肌细胞增殖的作用。研究[7]证实肝硬化患者 ET-1 浓度随肝功能损害程度逐渐升高，有统计学意义，且在肝硬化门脉高压的形成中具有重要意义。ET-1 主要作用于门静脉，ET 能诱导激活的 HSC 产生收缩反应，使肝血窦直径缩小，导致肝微循环障碍，使肝脏发生缺血缺氧损害，同时增加肝内血流阻力，造成门脉高压。动物研究发现 ET-1 可以增加侧枝循环的灌注压[8]。近年研究示 ET 对肝脏及门脉系统有重要的生物学效应，应用 ET 受体拮抗剂可降低门脉压力[9]。ET-1 升高不仅使得肝内血流阻力上升，而且造成循环高动力状况使门静脉血流量增多，引起门脉压力迅速上升，进而导致腹水形成及门静脉侧支循环开放，食管静脉曲张形成。

本研究示 EVL 术后 ET-1 水平较术前虽有所降低，但两者间比较无显著差异，这可能与 EVL 术的治疗机制有关。解剖研究发现门静脉高压症时门奇静脉侧支通道通常包括四组静脉，即食管胃黏膜下静脉曲张、食管周围静脉、食管旁静脉和穿静脉。套扎产生缺血性坏死、急性无菌性炎症、浅溃疡及纤维化造成曲张静脉闭塞的部位仅限于食管黏膜与黏膜下，而固有肌层及其以外的食管部位不发生类似的改变，故门脉系统变化较小[10]。ET-1 主要体现门脉压力变化，门脉压力变化小则 ET-1 水平变化不显著。若在行 EVL 术同时合并内镜硬化疗法治疗食管周围静脉、食管旁静脉和穿静脉则也许效果显著，可进一步研究证实。其次套扎术后初期由于套扎处局部发生缺氧、缺血性坏死，也可促进 ET-1 合成即释放，故 ET-1 下降不明显[11]。另外 ET-1 在血管紧张度的调节中起重要的作用，故套扎后虽然高动力循环状况得到缓解但由于套扎使血管紧张度升高故 ET-1 水平下降不明显[12]。本研究显示两次 EVL 术后 ET-1 水平仍是呈下行趋势，因此亦有可能是病例数不够或实验误差致统计学差异不显著，可多次试验证实。

食管静脉曲张程度与 EVB 的发生危险程度呈正相关，食管静脉曲张程度减轻则 EVB 发生的危险程度降低，而 CGRP 水平与静脉曲张程度有关。食管静脉曲张的发生主要是由于高动力循环状况的产生，而研究示 CGRP、ET-1 水平的升高与高动力循环状况的发生有关。本实验示术后 CGRP 及 ET-1 的水平均降低说明 EVL 术能改善肝硬化食管静脉曲张患者的高动力循环状态，降低食管静脉曲张破裂出血的危险。同时 EVL 术对门脉血流影响不大，不会加重门脉压力。EVB 是肝硬化最常见、最严重的并发症之一，而现临床上只能通过内镜检查了解食管静脉曲张的程度及套扎术后食管静脉曲张改善程度，判断 EVB 的危险程度，但内镜检查有一定的禁忌症及并发症，因此寻找相关的无创性临床指标是很有意义的。本实验示 EVL 术后 CGRP 水平变化与临床上套扎术后出血危险性变化一致，说明 CGRP 水平可能与食管静脉曲张破裂出血的危险程度有关，需进一步试验证实。

参 考 文 献

[1] 胡国信，郑 洁，朱剑芳，等. 肝硬化患者血浆内皮素 -1 和降钙素基因相关肽水平变化及意义[J]. 广东医学，2007，28(10)：1665-1667.

[2] 孙 斌，钟敏章，郭传勇，等. 肝硬化患者血浆降钙素基因相关肽及肿瘤坏死因子 -α 改变及其意义[J]. 同济大学学报，2003，24(2)：133-137.

[3] 韦光龙，李 龙. 肝硬化患者血浆降钙素基因相关肽和内皮素水平的观察 [J]. 临床荟萃，2005，20(4)：200-201.

[4] 郭继忠，占 强，唐建英，等. 肝硬化及食管静脉曲张与降钙素基因相关肽的关系[J]. 中华消化内镜杂志，2002，19(3)：139-141.

[5] 李瑞珍，罗卓琼，周 平，等. 彩色多普勒超声对肝硬化体循环血流动力学变化的评价[J]. 中国超声医学杂志，2002，18(4)：246-248.

[6]Strauss G I Edvinsson L Larsen F S，et al. Circulating levels of neuropeptides (CGRP，VIP，NPY) in patients with fulminant hepatic failure [J]. Neuopeptides，2001，35(3-4)：174-180.

[7] Curgunlu A，Vural P，Canbaz M，et al. Tascioglu C，Plasma nitrate/nitrite and endothelin-1 in patients with liver cirrhosis[J]. J clinlab Anal，2005，19(5)：177-181.

[8] Chan C C，Wang S S，Lee F Y，et al. Endothelin-1 induces vasoconstriction onportal-systsmiccollaterals of portal hypertensiverats [J]. Hepatology，2001，33(4)：816-820.

[9] Kojima H，Sakurai S，Kuriyama S，et al. Endothelin-1 plays a major role in portal hypertension of biliary cirrhostic rats through endothelin receptor subtype B together with Subtype A in vivo[J]. J Hepatol，2001，34(6)：805-811.

[10] Polski J M，Brunt E M，Saeed Z A. Chronology of histological changes after band ligation of esophageal varices in humans[J]. Endoscopy，2001，33(5)：443-447.

[11] 周翔宇，何延政，袁 平，等. 静脉曲张疾病患者血浆内皮素及降钙素基因相关肽水平的变化[J]. 四川医学，2005，26(2)：178-179.

[12] Chi-Chang Juan，Tung-Yueh Chuang，Chih-Chen Lien，et al. Leptin increases endothelin type A receptor levels in vascular smooth muscle cells[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab，2008，294(3)：481-487.

（责任编辑：关蕴良）