维普资讯 http://www.cqvip.com

Studies on nitric oxide synthase gene expression in acute experimental pancreatitis in rats

Feng Li, et al
Department of gastroenterology, college of clinical medicine

The study was undertaken for the purpose of investigating the relationship between acute pancreatitis (AP) and nitris oxied(NO). The anirnals of AP were killed at the period of 24, 36, 48 hours after induction of AP. Non-operated onrmal rats(n=12) were served as control.The degree of serum amyase levels and histopathologic alterations were investigated. At the same time the levels of nitric oxide synthase (NOS) mRNA in pancreatic tissues were measured by the method of reverse transcription polymerase chain reaction(RT-PCR), in order to reflect NOS gene expression levels. Primers were designed referring to brain NOS CDNA sequence of rats regions which were highly kindred to human endothelial derived NOS CDNA were seleced, β-actin as on inner reference. Restits:Hemorrhagic necrotizing AP was induced by the time of 24h after operation, which was similar to that found in man. As compared with control group, serum amylase level was markedly increased at 24h($P<0.01$), whereas NOS mRNA level was markedly increased to 1.2 or 1.5 times the level of control group ($P<0.01$), forming a peak of NOS gene expression level, then was decreased at 48h. Our preliminary results suggest that NO may have a role in the pathogenesis of AP.

KEY WORDS Gene expression; Nitric oxide synthase; Pancreatitis; Polymerase chain reaction

高血压病患者血浆内皮素-1、一氧化氮水平与血压的关系

第二临床学院内科 邓建川* 罗开良 曾晓华 董 军 薛 宁 钱元菊

提 要 本研究测定了53例中老年高血压病患者和22例正常对照者血浆ET-1、NO的变化,并探讨其与偶测血压和动态血压的关系。高血压病患者血浆ET-1显著高于对照组($P<0.01$),而NO显著低于对照组($P<0.01$);二期患者血浆ET-1明显高于一期患者,而NO显著低于一期患者;中重度患者血浆ET-1与轻度患者无统计学意义,而NO显著低于轻度患者。高血压病患者血浆ET-1与偶测血压无明显相关性,但与动态血压参数呈显著正相关;而NO与偶测血压和动态血压参数呈显著负相关。提示高血压病患者存在内皮功能异常,二者异常与高血压病靶器官损害及高血压程度有密切关系。

关键词 高血压病; 内皮素-1; 一氧化氮; 血压
中图分类号 R544.1

近年来,众多学者从神经、遗传、内分泌、代谢等多方面探讨了高血压病的发病机理,但仍未完全阐明。内皮功能异常为目前高血压病研究的热门话题,一些学者认为高血压病存在内皮功能异常,而内皮功能异常又加重高血压病的发展进程[1,2]。本研究通过测定高血压病患者血浆ET-1、NO和血压的变化,探讨了血浆ET-1、NO

* 男,1970-11出生,主治医师

维普资讯 http://www.cqvip.com

与血压的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 高血压病组 选择1996年12月～1997年10月本院门诊和住院高血压病患者共53例,所有患者均符合1993年WHO/ISH高血压病诊断标准,平均年龄55.1±10.3岁,男25例,女28例。其中按靶器官损害程度分类一期患者25例,二期患者28例;按血压程度分类轻度患者35例,中重度患者18例。排除继发性高血压、高血压合并冠心病、糖尿病、周围血管疾病等。

1.1.2 正常对照组 22例健康体检者,无高血压史,血压低于18.7/12kPa,平均年龄56.9±8.3岁,其中男10例,女12例。

1.2 实验方法

1.2.1 血浆NO测定 采用许宏岳等介绍的比色测定法[1],单位μmol/L。

1.2.2 血浆ET－1测定 采用均相竞争法直接测定血浆中ET－1含量,放射免疫药盒购自解放军总医院东亚免疫技术研究所。单位pg/ml。

1.2.3 偶测血压记录:用水银柱式血压计所测的血压值,每次测血压前安静休息至少15分钟,测坐位或半卧位右上臂血压。

1.2.4 动态血压记录:采用美国TM2420携带式动态血压自动记录仪记录,将记录结果输入微机,经动态血压处理软件进行数据处理,计算24h、白昼(6:00～22:00)、夜间(22:00～6:00)三个时相的血压均值,其测定参数:SBP24(24h收缩压均值)、DBP24(24h舒张压均值)、SBPd(白昼收缩压均值)、DBPd(白昼舒张压均值)、SBPn(夜间收缩压均值)、DBPn(夜间舒张压均值)。

1.3 统计学处理 所测数据均用均数±标准差表示,采用STATISTICS7.0软件包中的单因素方差分析、相关分析等程序处理数据。$P<0.05$为相差显著。

2 结果

2.1 高血压病组收缩压(SBP)、舒张压(DBP)显著高于对照组($P<0.01$);高血压病组血浆ET－1、NO分别为70.31±16.35pg/ml、35.70±14.04μmol/L,前者高于对照组的53.52±14.50pg/ml($P<0.01$)、而后者显著低于对照组的58.84±14.48($P<0.01$)。见表1

2.2 高血压病一期、二期患者组血浆ET－1均显著高于对照组($P<0.01$),而且二期患者显著高于一期患者组($P<0.01$)。一期患者组血浆NO显著

表1 高血压病患者偶测血压及血浆ET－1、NO的变化

分组	例数	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	ET－1(pg/ml)	NO(μmol/l)
对照组	22	119.4±9.1	78.7±5.4	53.52±14.50	58.84±14.48
高血压病组	53	158.1±14.2*	100.4±8.9*	70.31±16.35*	35.70±4.04*

注:与对照组比较:* $P<0.01$

1mmHg=0.133kPa,下同

表2 各期高血压病患者偶测血压及血浆ET－1、NO的变化

分组	例数	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	ET－1(pg/ml)	NO(μmol/L)
对照组	22	119.5±9.1	78.7±5.4	53.52±14.50	58.84±14.48
一期患者组	25	151.7±10.6*	99.5±7.5*	63.63±15.83@	42.60±13.98*
二期患者组	28	163.8±14.7*#	101.1±10.1*	76.26±14.64*#	30.47±12.60*#

注:与对照组比较:* $P<0.01$、@$P<0.05$;与一期患者组比较:#$P<0.01$

表3 不同程度高血压病患者偶测血压及血浆ET－1、NO的变化

分组	例数	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	ET－1(pg/ml)	NO(μmol/L)
对照组	22	119.5±9.1	78.7±5.4	53.52±14.50	58.84±14.48
轻度患者组	35	154.4±12.4*	96.0±5.3*	67.73±15.39*	40.07±13.34*
中重度患者组	18	165.2±15.1*#	108.8±8.6*	75.32±17.45*	26.62±11.58*#

注:与对照组比较:* $P<0.01$;与轻度患者组比较:#$P<0.01$

维普资讯 http://www.cqvip.com

高于二期患者组，但二者均显著低于对照组($P<0.01$)。对照组、一期患者组和二期患者组的SBP、DBP均依次增高，各组间SBP的差别有显著意义($P<0.01$)，但DBP在一期组与二期组之间的差别无统计学意义。见表2

2.3 轻度患者组、中重度患者组SBP、DBP及血浆ET－1均显著高于对照组($P<0.01$)，而NO显著低于对照组($P<0.01$)；中重度患者组血浆NO明显低于轻度患者组($P<0.01$)，而血浆ET－1在二者之间无统计学意义($P>0.05$)。见表3

2.4 血浆ET－1与偶测血压无明显相关性($P>0.05$)，与动态血压参数呈正相关，其中血浆ET－1与各时相收缩压均值的相关强度大于与舒张压参数的相关强度；血浆NO与偶测血压和动态血压参数均呈负相关，且与动态血压各时相收缩压参数的相关强度最好($P<0.01$)。见表4

表4 高血压病患者血浆ET－1、NO与血压参数的相关性

	ET－1(pg/ml)		NO(μmol/l)	
	r	P	r	P
SBP(mmHg)	0.2515	>0.05	－0.4931	<0.01
DBP(mmHg)	0.2227	>0.05	－0.4125	<0.01
SBP24(mmHg)	0.5702	<0.01	－0.6020	<0.01
DBP24(mmHg)	0.3777	<0.01	－0.3747	<0.01
SBPd(mmHg)	0.5960	<0.01	－0.6503	<0.01
DBPd(mmHg)	0.3649	<0.01	－0.3634	<0.01
SBPn(mmHg)	0.3556	<0.01	－0.5691	<0.01
DBPn(mmHg)	0.3092	<0.05	－0.3458	<0.05

3 讨论

近年的研究表明[4]，内皮细胞在参与血管平滑肌功能及血管张力的调节中起重要作用，内皮细胞分泌ET－1、NO，二者参与了高血压的发生发展。本研究结果表明，中老年高血压病患者血浆ET－1显著高于对照组，而NO显著低于对照组。这与Shichiri[6]，胡春松[8]等报道相似。ET－1是体内作用最强大的血管收缩物质，通过直接收缩血管及刺激肾素轴系统、儿茶酚胺、精氨酸加压素等物质升高血压。NO与内皮素作用性质相反，是一种强大的内皮源性血管扩张因子。Kumar等[7]研究表明高血压病患者NO产生减少，同时自由基产生增加，认为自由基增加可使前列腺素和NO失活，减少半衰期，导致NO减少，引起外周血管阻力增加和高血压。

高血压病患者按靶器官损害程度分期，一期、二期患者血浆ET－1显著高于对照组，NO显著低于对照组，且二期患者ET－1明显高于一期，而NO显著低于一期。说明ET－1增加、NO减少对高血压病靶器官的损害也有重要作用。以往研究表明[8]，ET－1是一种强大的促肌细胞有丝分裂剂，能引起平滑肌细胞显著增殖，使血管壁重构，导致包括肾、脑等重要脏器的损害。同时，ET－1可直接引起心肌细胞钙超负荷，原癌基因表达增强，加速蛋白质合成，加重心肌肥厚。生理情况下，NO作为一种保护因子，可抑制血管平滑肌细胞的增殖与移行，有利于改善血管重构，并能抗血小板聚集和粘附，阻止白细胞粘附，防止动脉粥样硬化形成，因此，发生高血压病时NO产生不足，将减弱对靶器官的保护作用。

作为与血压调节有关的血管内皮细胞活性因子，我们进一步探讨了ET－1和NO的血浆水平与血压的关系。我们发现，轻度和中重度患者ET－1、NO与对照组相比均有显著性差异，且中重度患者血浆NO显著低于轻度患者，但ET－1在二者之间无显著性差异。据此提示，NO与ET－1相比较，NO与高血压的发生发展的关系更密切。ET－1水平在轻度和中重度高血压患者间无统计学显著差异，其原因可能与我们选择的中重度高血压患者例数相对较少有关。

我们分析了高血压病患者血浆ET－1、NO与偶测血压、动态血压参数的相关性。其中ET－1与动态血压参数呈正相关，但与偶测血压无明显相关性，这与Fogari等[9]的报道近似。ET－1与偶测血压、动态血压的相关性有差异，这可能与动态血压较偶测血压更能客观准确反映血压水平有关。血浆NO与血压参数的关系，目前尚无文献报道，本研究表明NO与偶测血压、动态血压参数均呈负相关。因此，ET－1、NO与动态血压均值显著相关性进一步说明血管内皮细胞活性因子对动脉血压的调节有重要作用。高血压病患者ET－1释

维普资讯 http://www.cqvip.com

放增加,使血管保持较高的张力,同时,NO释放减少,降低血管的舒张功能,减低了对ET－1的拮抗作用,二者促使动脉血压长期保持较高水平。本研究还发现,NO、ET－1与各时相动态血压收缩压均值的相关性强于与舒张压均值的相关性,提示NO、ET－1对高血压病患者收缩压的影响超过舒张压。目前认识到在心血管危险因素中,收缩压可能比舒张压更重要[10],故在新高血压诊断标准中强调了收缩压增高的意义。NO、ET－1与动态收缩压的相关强度更好,进一步说明这些血管内皮细胞活性因子对高血压病的发生发展有密切关系。

参 考 文 献

1.Panza JA, et al. N Engl Med. 1990; 323:22
2.Shepherd J.T, et al. Hypertens. 1991; 18(suppl 3):76
3.许宏岳,等. 临床检验杂志,1996; 14(1):28
4.Lowenstein CJ,et al. Am J Physiol. 1992; 70(5,6):705
5.Schichiri M, et al. Hypertens. 1990; 15:493
6.胡春松,等. 高血压杂志,1997; 5(2)116
7.Kumar KV, et al. Free－Radic－Res－Commun. 1993; 19(1):59
8.Saito,et al. N Engl J Med. 1990; 322:205
9.Fogari R,et al. J－Hum－Hypertens. 1994; 8(10):761
10.龚兰生,等. 中华内科杂志,1994; 33(5):351

(收稿日期 1998－11－12)

Plasma levels of nitric oxide and endothelin－1 and their correlations with blood pressure in patients with essential hypertension

Deng jianchuan, et al
Departmennt of internal medicine , the second college of clinical medicine

Plasma levels of endothelin－1(ET－1) and nitric oxide(NO)were studied in 53 essential hypertensive patients and 22 healthy controls. Besides , the relationships between plasma levels of ET－1 , NO and blood pressure values were also analysed. Compared with healthy controls, plasma levels of ET－1 were markedly increased while NO plasma levels obviously decreased($P<0.01$).Casual blood pressure values significantly correlated with plasma levels of NO, but not with plasma levels of ET－1. Both ET－1 and NO had fine correlations with ambulatory blood pressure paramaters.NO and ET－1 play important roles in initiation and progression of essential hypertension.

KEY WORDS Essential Hypertension; Endothelin－1; Nitric oxide; Blood pressure