DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.03.032

的载体原料，其优点在于[6]：①ε-氨基数量多载药量大，在用药部位较易达到有效浓度；②来源广泛，PLL可以大批量化学生产；③偶联物分子大小可以控制，PLL的聚合程度由人工控制；④偶联物可通过肌注方式给药；⑤生物可降解，在肝溶酶体内被蛋白水解酶迅速降解产生释药作用；⑥长期使用无免疫原性等。有研究发现肝ASGPR对分子量大于30×10^3的配体才有较好的识别和结合特性，考虑到可溶性及肾清除率等因素，本研究选用平均分子量为40×10^3的多聚赖氨酸，经乳糖分子部分修饰后获得了良好的肝靶向性。

偶联物的载药量与稳定性是衡量药物载体的重要指标。文献报道ACV制剂的定量分析多采用吸收系数法，本研究采用此法测定偶联物中ACV的含量。测得药物/载体的摩尔比约为28，载药量高于国内报道的其它类型载体[7]。HPLC法证明偶联物在人血浆中相当稳定，37 ℃保温1 h后，游离药物的浓度仅占阿昔洛韦总量的3%，而体内分布实验表明偶联物iv给药45 min后即有超过60%的药物蓄积在肝组织，说明偶联物内化进入肝细胞时绝大部分药物仍与载体相连，从而保证了肝靶向的效果。

总之，本研究所获得Lac-PLL-ACV的各种特性支持乳糖化多聚赖氨酸作为肝靶向药物研究的载体，进一步的工作将阐明偶联物在肝内的释药过程及药效作用。

参考文献：

[1] Nashikwa M, Hirabawashi H, Takakura Y, *et al*. Design for cell-specific targeting of proteins utilizing sugar-recognition machanism[J]. Pharm Res, 1995, 12(2): 209-212.
[2] Collard W T, Yang Y S, Kwok K Y, *et al*. Biodistribution, metabolism and in vivo gene expression of low molecular weight glycopeptide polyethylene glycol peptide DNA co-condensates[J]. J Pharm Sci, 2000, 89(4): 499-512.
[3] Di stefano G, Busi C, Mattiolo A, *et al*. Selective Delivery to the liver of antiviral nucleoside analogs coupled to a high molecular mass lactosaminated poly-L-lysine and administered to mice by intramuscular route[J]. Biol Phar, 1995, 49(12): 1 769-1 775.
[4] Hashida M, Nishidawa M, Tadakura Y. Hepatic targeting of drugs and proteins by chemical modification[J]. J Controlled Release, 1995, 36(1): 99-103.
[5] Fiume L, Di stefano G, Busi A, *et al*. Inhibition of woodchuck hepatitis virus replication by adenine arabino monophosphate coupled to lactosaminated poly-L-lysine and administerd by intramuscular route[J]. Hepatology, 1995, 22(8): 1 072-1 077.
[6] Di Stefano G, Busi C, Derenzini M, *et al*. Conjugation of 5-fluoro-2'-deoxyuridine with lactosaminated poly-L-lysine to reduce extrahepatic toxicity in the treatment of hepatocarcinomas[J]. Ital J Gastroenterol Hepatol, 1998, 30(2): 173-177.
[7] 李崇辉，温守明，池木根，等. 肝靶向配体半乳糖基白蛋白和多聚谷氨酸[J]. 生物化学与生物物理进展，1998，25(6)：532-535.

（编辑 潘式文）

文章编号：1000-5404(2002)03-0313-01

个案与短篇

充血性心力衰竭患者血浆内皮素和降钙素基因相关肽的水平

Plasma levels of endothelin and calcitonin gene-related peptide in patients with congestive heart failure

赵洪涛 （第四军医大学西京医院老年病科，西安 710032）

近年来发现内皮素（Endothelin，ET）和降钙素基因相关肽（Calcitonin gene-related peptide，CGRP）分别是体内最强的缩血管和舒血管生物活性多肽[1~3]，在体内它们广泛分布在于中枢、周围神经系统和心血管系统和某些器官组织；目前在充血性心力衰竭（Congestive heart failure，CHF）方面的大多数研究仅局限在ET和CGRP单一研究，对CHF患者体内ET和CGRP平衡状态研究报道不多，为此我们同期检测了60例CHF患者血浆ET和CGRP水平，以及ET/CGRP比值，报告如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象

1.1.1 对照组 随机选择60例通过体检及辅助检查排除器质性疾病的健康人，其中男27例，女33例，年龄45.8±8.2（26~65）岁。

1.1.2 CHF组 随机选择按NYHA心功能分级为Ⅲ~Ⅳ级的心内科住院的CHF患者60例其中风心病18例，高心病15例、冠心病15例、扩张性心肌病8例、肺源性心脏病4例。男36例、女24例，年龄55.6±9.2（28~72）岁。

1.2 方法

CHF组和对照组在清晨采血，分别将周围外周静脉血2.5 ml缓慢注入有10% EDTA-Na_2 30 μl和抑肽酶400 U的塑料管中，混均后全血离心（3 000 r/min －4 ℃，10 min）分离血浆。标本置－30 ℃冰箱保存备测。ET和CFRP放免药均由北京东亚免疫技术研究所提供，严格按说明书操作，批内差别分别为8.3%和7.2%，批间差异分别为11.4%和13.8%。测定仪器为西安262厂XH-6010型放射免疫测定仪，数据由PC机同步自动打印，同时测定ET、CGRP浓度，单位均以pg/ml表示，并求出ET/CGRP比值。

1.3 统计学方法

采用t检验，数据以$\bar{x}\pm s$表示。

（下转316页）

作者简介：赵洪涛（1961－），女，江苏省新沂市人，主治医师，主要从事老年病的防治与研究。电话：(029)4399791

收稿日期：2001-10-05；修回日期：2001-12-23

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.2 统计学分析结论

根据表 4 结果，因素 B、C、A×C、B×C 的 F 值都小于对应的临界值（$P<0.01$），所以因素 B、C、A×C、B×C 对试验指标 ALT 影响都非常显著。

3 讨论

目前临床上认为 ALT 值可以较好的反映肝细胞功能状况。对相同的缺血再灌注损伤，由于肝功 ALT 值越小越好，所以最优方案应取各因素 K 中的最小值所对应的水平。从表 3 看出，因素 A 应取第 1 个水平 A_1（K＝40.02），因素 B 应取第 1 个水平 B_1（K＝36.93），因素 C 应取第 3 个水平 C_3（K＝40.46）。交互作 A×C、B×C 也是非常显著，但是 A×C、B×C 都占两列，直观分析有些困难，因此把 A 和 C、B 和 C 的各种组合的试验结果对照起来分析，见表 5、表 6。

从表 5、表 6 看出，当 A 取第 1 个水平、C 取第 3 个水平，B 取第 1 个水平、C 取第 3 个水平时，试验结果为 5.97、8.85 是所有结果中的最小值，因此可取 A_1C_3、B_1C_3，这与单独考虑因素 A、B、C 时所得结论是一致的。于是最优方案为 $A_1B_1C_3$。结论：乙醇诱导肝脏自身保护效应充分表达的适当剂量为：酒精浓度 40%、喂饲剂量 5 g/kg、喂饲后距缺血手术时间 24 h。由表 3 还看出，对肝脏功能影响最大的是 A_3、B_2、C_2。

表 5 A×C 水平组合

Tab 5 A×C level combination

	A		
C	1	2	3
1	12.41	18.14	20.64
2	30.64	21.73	19.19
3	5.97	15.54	18.95

表 6 B×C 水平组合

Tab 6 B×C level combination

	B		
C	1	2	3
1	11.07	25.55	14.57
2	17.01	30.52	24.08
3	8.85	11.09	20.52

综上所述，应用正交试验设计安排多因素多水平进行方差分析，可大大减少实验动物数和实验次数，且能保证试验各因素各种水平搭配均衡。它是寻找最优试验条件的一种好方法。值得广泛推广与应用。

参考文献：

[1] 李 贤，刘桂芳，何大卫. 多因素重复测量设计裂区方差分析[J]. 中国卫生统计，2001，18(1)：22－23.
[2] 陈魁著. 试验设计与分析[M]. 北京：清华大学出版社，1996. 141－150.
[3] 栾军著. 试验设计的技术与方法[M]. 上海：上海交通大学出版社，1987，10.

（编辑 潘式文）

（上接 313 页）

2 结果

CHF 组、对照组各 60 例的 ET，CGRP 及 ET/CGRP 比值结果见表 1。

表 1 两组各 ET、CGRP、ET/CGRP 比值比较（pg/ml）

组别	例数	CHF 组	对照组	P 值
ET	60	70.45±17.23	57.92±14.11	＜0.05
CGRP	60	64.37±13.72	53.79±16.8	＜0.05
ET/CGRP		15.1±0.17	1.14±0.29	＜0.01

3 讨论

ET 是一种由内皮细胞分泌的由 21 个氨基酸组成血管活动性物质，具有强列的动、静脉血管收缩作用，参与血管张力的局部调节，在具有组织缺血、缺氧和血管内皮损伤的疾病中它起着重要的作用，对心肺功能有抑制作用[4,5]。本研究结果显示，CHF 患者血浆内皮素水平明显升高，与文献[4]报道一致。

CGRP 是从人和哺乳动物体内发现的一种神经肽，具有强大的扩张周围血管作用，对缺血心肌细胞有保护作用，对心脏有正性变力和变时效应[6,7]。说明 CGRP 增高对 CHF 患者有血液动力学效应；且心脏功能也能改善。近些年研究显示 CHF 患者血浆 CGRP 水平较正常人显著升高[6]。我们的研究结果与之相符，但其增高的详细机制目前还不大清楚，可能与 CHF 时肾脏功能不全引起 CGRP 排泄减少有关。

大多数研究表明 ET 和 CGRP 在体内心血管领域产生着互相拮抗的效应，所以它们在体内的平衡维持显得非常重要，本研究表明 ET 和 CGRP 水平在 CHF 的病理生理过程中有一种相互制约、相互影响、动态平衡的关系，CHF 患者血浆 ET/CGRP 这种平衡关系被破坏，这对 CHF 的发生、发展和预后起一定的作用；当然 ET/CGRP 的确切关系，尚有待进一步探讨研究。

依照上述的 ET/CGRP 平衡关系，提醒人们在预防、治疗 CHF 时尽量要恢复 ET/CGRP 的这种平衡；一方面可采取抑制 ET 的合成和释放或者阻断其与受体结合的措施；另一方面可促进 CGRP 采释放，并应用 CGRP 制剂以提高其体内浓度以拮抗 ET，纠正 CHF。随着 CGRP 药理机制和临床的深入研究以及拮抗 ET 效应药物的开发应用，对 CHF 的防治将产生重要的影响。

关键词：充血性心力衰竭；内皮素；降钙素；基因
中图法分类号：R541.610.2 文献标识码：B

参考文献：

[1] Yanagisawa M, Kurihara H, kimura S, *et al*. A novel potent vasoconstrictor peptide by vascular endothelial cell[J]. Nature, 1998, 334(3): 411.
[2] 王 宪. 韩启德. 降钙素基因相关肽(CGRP)：一种新发现的有强大心血管作用的神经肽[J]. 生理科学，1989，9(1)：1.
[3] 张云东，邹咏文，许民辉. 内皮素及其 A 受体在兔颅脑创伤后脑血液量变化中的作用及意义[J]. 第三军医大学学报，1999，21(5)：359－362.
[4] Haynes W G, Welb D J. The endothelin family of peptides: local hormones with diverse roles in health and disease[J]. Jin Sci, 1993, 84(5): 485.
[5] 唐朝柜，李兆萍，樊 贵，等. 内皮素对离体大鼠心肌细胞的影响[J]. 生理学报，1992，44(1)：15.
[6] Shekhar Y C, Anand I S, Sarma R, *et al*. Effects of prolonged infusion of human Alpha calcitonin gene-related peptide on hemodynamics, renal blood flow and hormone levels in congestive heart failure[J]. Am J Cardiol, 1991, 67(8): 732.
[7] Grossman D, McEwan T, Macdermot J, *et al*. Human calcitonin gene-related peptide activates adenyalte cyclase and releases prostacyclin from human umbilical vein endothelial cells[J]. Br J pharmacol, 1987, 92(4): 695.

（编辑 冷怀明）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net