DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.02.010
第23卷第2期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 2
2001年2月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Feb. 2001

文章编号:1000-5404(2001)02-0143-03

论著

缺氧性肺动脉高压大鼠血浆3种血管舒张肽的实验研究

于中和[1],孔 筠[2],钱桂生[1],李继成[2],刘晓联[2] ([1]第三军医大学附属新桥医院全军呼吸内科研究所,重庆 400037;[2]北京军区总医院呼吸内科,北京 100700)

提 要:目的 探讨缺氧对肾上腺髓质素(AM)、降钙基因相关肽(CGRP)和C-型利钠肽(CNP)合成分泌的影响及它们的相互关系。方法 制备大鼠缺氧性肺动脉高压模型,分为缺氧10、20、30 d组和平原对照组,分别测量肺动脉压力和右心室收缩最大上升速率。应用放射免疫法检测血浆中AM、CGRP和CNP含量的动态变化。结果 缺氧促进实验大鼠肺动脉压和右心室最大上升速率升高;促进血浆AM、CNP升高和CGRP下降,AM与CNP呈正相关;与CGRP呈负相关。结论 缺氧导致肺动脉高压形成;右心功能随肺动脉高压的变化出现代偿反应;AM、CGRP和CNP参与缺氧性肺动脉高压的病理生理过程;AM、CGRP和CNP的动态变化可作为判断病情的指标。

关键词:肾上腺髓质素;降钙基因相关肽;C-型利钠肽;缺氧;肺动脉高压
中图法分类号:R341.43;R544.02 文献标识码:A

Plasma adenomedullin, calcitonin gene-related peptide and c-type natriuretic peptide in rats with hypoxic pulmonary hypertension

YU Zhong-he, KONG Jun, QIAN Gui-sheng, LI Ji-cheng, LIU Xiao-lian (Institute of Respiratory Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To explore the effects of hypoxia on the syntheses and secretion of adrenomedullin (AM), calcitonin gene related peptide (CGRP) and c-type natriuretic peptide (CNP) and the relationship between these peptides. Methods Rat models were established with hypoxia for 10, 20 and 30 d respectively and rats under normal altitude were served as control. Pulmonary artery pressure and the maximum increasing speed of right ventricle ($RVdp/dt_{max}$) were measured in every group. The dynamic changes of AM, CGRP and CNP concentrations in plasma were studied with radioimmunoassay. Results During hypoxia, pulmonary artery pressure and $RVdp/dt_{max}$ were enhanced. Plasma AM and CNP concentrations were increased while CGRP was decreased significantly. The plasma level of AM had positive correlation with that of CNP, but negatively correlated with that of CGRP. Conclusion Results indicate that hypoxia may cause pulmonary artery pressure change and right ventricle has compensatory reaction to hypoxic pulmonary hypertension. Dynamic changes of plasma AM, CGRP and CNP concentrations can be regarded as indexes for condition of illness.

Key words: adrenomedullin; calcitonin gene related peptide; c-type natriuretic peptide; hypoxia; pulmonary hypertension

日本学者Kitamura等[1]从手术切除的分泌去甲肾上腺素为主的嗜铬细胞瘤提取液中,发现了一种新的血管活性多肽——肾上腺髓质素(Adrenomedullin, AM)。初步研究证明它具有强大的扩张血管,降压、利尿,抗平滑肌细胞增殖,参与炎症和上皮修复等多种功能。降钙基因相关肽(Calcitonin gene-related peptide, CGRP)广泛分布于神经系统和心血管组织,是迄今为止体内最强的血管扩张神经肽。C-型利钠肽(C-type natriuretic peptide, CNP)是新发现的心房利钠利尿肽(ANP)家族中的新成员,亦具有降压作用[2]。本实验复制大鼠慢性缺氧性肺动脉高压模型[3],检测血浆中AM、CGRP、CNP这3种血管舒张肽的动态变化,并分析这些变化与肺动脉高压的关系,探讨缺氧对3种血管舒张肽合成分泌的影响及它们的相互关系,为防治缺氧性肺动脉高压提供新依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物及模型复制

雄性Wistar大鼠24只,体重200~250 g,随机分为平原对照组,缺氧10、20、30 d组;每组6只动物,置于低氧舱内,模拟5 000 m高度连续缺氧,每24 h开舱0.5 h,加食,加水,清理卫生。按时间点取出,乌拉坦1.2 g/kg腹腔麻醉,借助右心导管术与日本RM-6000型多道生理仪分别检测肺动脉压(PAP)、右心室收缩最大上升速率$RVdp/dt_{max}$,详细方法见文献[3]。

实验大鼠颈动脉插管,取血6 ml,每2 ml注入含有EDTA和抑肽酶的冷凝管中,摇匀后4℃,3 000 r/min离心10 min,取出血浆后,用0.1% TFA酸化处理,再次3 000 r/min,离心20 min取出上清液,采用Vep-Pakc18层吸柱法提取并收集,将收集液吹干,-20℃保存,用于检测3种血管舒张肽。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39770342)
作者简介:于中和(1956-),女,北京市人,博士,副主任医师,主要从事缺氧性肺动脉高压方面的研究,发表论文40余篇,现在北京军区总医院呼吸内科。电话:(010)66721629-8044
收稿日期:2000-05-13;修回日期:2000-07-23

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

1.2 血浆 AM、CGRP、CNP 含量测定

AM 含量测定按照美国凤凰公司血浆 AM 放射免疫分析测定药盒说明书的步骤进行。CGRP、CNP 含量测定按照解放军总医院科技开发中心放免所(原北京东亚免疫技术研究所)放射免疫分析药盒说明书的步骤进行。

1.3 统计学处理

采用多因素方差分析和线性相关分析。

2 结果

2.1 慢性缺氧大鼠肺动脉压和右心室收缩最大上升速率的动态变化

缺氧大鼠从整体中测得的 PAP 随缺氧时间延长而逐渐升高,而缺氧 20 d 升到最高,缺氧 30 d 时已明显回降,但仍明显高于平原对照水平($P<0.01$)。反映右心室收缩功能的 $RVdp/dt_{max}$ 变化趋势与此基本相同,见表 1。

表 1 慢性缺氧大鼠肺动脉压和右心室收缩最大上升速率变化结果($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 PAP and $RVdp/dt_{max}$ in rats with hypoxic pulmonary hypertension($\bar{x}\pm s$)

Parameter	Control (n=6)	Hypoxia 10 d (n=6)	Hypoxia 20 d (n=6)	Hypoxia 30 d (n=6)
PAP(p/ mmHg)	28.889±0.484	63.889±4.547 **	75.000±7.999 **	45.000±1.783 **
$RVdp/dt_{max}$	1047±55	1672±392 **	2207±389 **	1233±254 *

1 mmHg= 0.133 kPa; *: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* control

2.2 慢性缺氧大鼠血浆 AM、CGRP 和 CNP 含量的动态变化及 AM 与 PAP、CGRP、CNP 的相关性

AM、CGRP、CNP 含量的变化见表 2。血浆 AM 浓度与 PAP 呈正相关($r=0.97$, $P<0.05$),与 CGRP 浓度呈负相关($r=0.40$, $P<0.05$),与 CNP 浓度呈正相关($r=0.61$, $P<0.05$)。

表 2 慢性缺氧大鼠血浆 AM、CGRP、CNP 含量的变化(ρ_B/ pg·ml^{-1}, $\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Changs of AM, CGRP and CNP in plasma of rats(ρ_B/ pg·ml^{-1}, $\bar{x}\pm s$)

Group	n	AM	CGRP	CNP
Control	6	8.674±0.678	82.353±4.233	4.483±0.194
Hypoxia 10 d	6	14.103±0.780 **	54.643±2.749 **	6.820±0.113 **
20 d	6	16.209±0.764 **	51.583±3.493 **	7.739±0.415 **
30 d	6	15.088±1.311 **	94.050±2.547 **	4.568±0.139

**: $P<0.01$ *vs* control

3 讨论

我们的实验发现伴随缺氧出现了肺动脉压的升高,其幅度随缺氧时间的延长而增高,20 d 时达高峰,30 d 时虽呈下降趋势,但仍高于对照组,提示缺氧可使肺血管反应性收缩增强,肺血管平滑肌张力增高,从而导致肺动脉高压。早期肺血管收缩为调整缺氧所致通气血流比率失调的代偿性反应,后期为病理性异常升高;我们也观察到反映右心室收缩功能的右心室收缩最大上升速度亦明显增强,其变化规律同 PAP,提示早期随 PAP 升高伴有心功能代偿性增加,具有代偿缺氧的积极意义,缺氧持续一段时间后,PAP 的持续升高超出心脏的代偿能力,则表现为右心室收缩最大上升速度的下降。提示保持较高的心功能代偿能力可以推迟 PAP 的发展进程。实验结果与 Lippton 等[4]报道相同。

Kakishita 等[5]报道应用心导管技术采集样本,研究不同病因引起的严重肺动脉高压患者 33 例,12 例为原发性肺动脉高压,21 例为慢性血栓栓塞性肺动脉高压,肺动脉压力在(50±15)mmHg[(6.65±2.00)kPa],发现肺动脉高压病人与对照组相比血浆 AM 水平显著增高[(10.1±8.7)pmol/L 比(4.9±1.1)pmol/L],AM 的血浆水平同它们的表达水平一样高。我们实验发现随实验大鼠肺动脉压的增高,各缺氧不同时间组血浆 AM 含量均较对照组明显升高,20 d 可达高峰,并与肺动脉压增高相平行。提示缺氧可以促进实验大鼠 AM 的合成和分泌增加。血浆 AM 水平增高的程度反映了肺动脉高压的程度,可以作为判断病情的指标之一。

AM 与 CGRP 在结构上有 46% 的同源性,同属 Anlnsulin superfamliy[6]。新近美国学者发现在细胞膜上有 7 个螺旋的跨膜区称为:降钙素受体样受体(CRLR),CRLR 必须依赖细胞膜上存在的受体活性修饰蛋白(RAMPs)来表达有功能的 AM 受体或 CGRP 受体。PAMP 又分为 $PAMP_1$ 和 $PAMP_2$。$RAMP_1$ 与 CRLR 结合后表达 CGRP 受体。$RAMP_2$ 与 CRLR 结合表达 AM 受体[7]。$CGRP_{8-37}$ 是 AM 的受体拮抗剂[8]。我们的实验发现当 AM 随肺动脉高压不断增高的同时,CGRP 则表现为下降,提示血浆 CGRP 浓度下降是否因其受体受 AM 的拮抗所致值得进一步研究。

近年来研究表明,缺氧性肺血管收缩不但作为一种有效的刺激,诱发肺动脉高压而增加右心负荷,持久以后可作为缺氧性肺血管构建的一种启动因子,促进肺血管平滑肌细胞增殖,细胞外基质分泌增加,血管壁增厚、硬化、肺血管构建,形成慢性肺动脉高压,导致肺心病。日本学者伊藤裕[9]新近的研究发现 CNP 分泌受各种增殖因子和细胞分裂素等因子的调节,特别是转化生长因子-β 可使 CNP 的分泌量增加 100 倍以上,内毒素和脂多糖亦可使 CNP 分泌量增加 25 倍,提示 CNP 作为新的血管机能调节的局部因子,在血管增生方面有重要病理生理意义。王晓红等[10]加入外源性 CNP 于气囊导管造成血管壁损伤后的新生内膜增殖性病变,发现可明显抑制新生的内膜增殖。我们的实验发现,缺氧促进 CNP 的增加可能作为内源性抗肺动脉高压因素之一。CNP 的增加可能有延缓和/或减轻肺血管平滑肌细胞增殖和肺血管构建的代偿作用。随着对上述 3 种血管舒张肽的进一步研究,可望为防治肺心病开拓新途径。

参考文献:

[1] Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, *et al*. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma[J]. Biochem

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

Biophys Res Commun, 1993, 192(1): 553—558.
[2] Klinger J R, Siddiq F M, Swift R A, *et al*. C-type natriuretic peptide expression and pulmonary vasodilation in hypoxia-adapted rats[J]. Am J Physiol, 1998, 275(4 Pt 1): L645—652.
[3] 赵 岚, 邓希贤, 周晓梅等. 连续缺氧大鼠肺动脉高压的发展与恢复规律初探[J]. 生理科学, 1988, 8(5): 369—370.
[4] Lippton H, Chang J K, Hao Q, *et al*. Adrenomedullin dilates the pulmonary vascular bed *in vivo*[J]. J Appl Physiol, 1994, 76(5): 2 154—2 156.
[5] Kakishita M, Nishikimi T, Okao Y *et al*. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension[J]. Clin Sci Colch, 1999, 96(1): 33—39.
[6] Wimalawansa S J. Amylin, calcitonin gene-related peptide, calcitonin, and adrenomedullin: a peptide superfamily[J]. Crit Rev Neurobiol, 1997, 11(2—3): 167—239.
[7] Mclatchie L M, Fraser N J, Main M J, *et al*. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor[J]. Nature, 1998, 393(6 683): 333—339.
[8] Murabe H, Mukoyama M, Tanaka I. Adenomedullin receptors[J]. Nippon Rinsho, 1998, 56(17): 1 919—1 924.
[9] 伊藤裕. 血管壁利钠利尿多肽-CNP 的临床意义[J]. 医学のぁゆみ, 1995, 172(8): 586.
[10] 王晓红, 林桂亭, 李叔莲, 等. C-型利钠利尿肽在球囊血管损伤中的作用[J]. 北京医科大学学报, 1999, 31(6): 543—546.

(编辑 陈聪连)

文章编号: 1000-5404(2001)02-0145-01

经验与短篇

合并糖尿病老年口腔癌的外科治疗分析

Analysis on the Surgery treatment of oral carcinoma in aged patients complicated with diabetes

杨 军, 李慧增, 孙 远, 史文进, 张从纪 (第三军医大学附属西南医院口腔科, 重庆 400038)

我科近几年手术治疗合并糖尿病的老年口腔癌 20 例, 现将临床经验介绍如下。

1 临床资料

20 例中男性 7 例, 女性 13 例, 年龄 62~74 岁。并存的糖尿病均为Ⅱ型糖尿病。糖尿病诊断按 1980 年 WHO 制定的糖尿病诊断标准: ①有症状, 空腹血糖≥7.8 mmol/L(如无症状, 则需两次达该标准)。②任意时间血糖值≥11.1 mmol/L。③除外其它原因引起的继发性血糖增高。

20 例中有明确糖尿病史 8 例, 术前血糖为 15~18 mmol/L, 尿糖(+~++), 无酸中毒症状。术前检查时发现 12 例, 血糖为 11~14 mmol/L, 尿糖(—~+), 无明显临床症状。

术前检查心肺、肝肾功能基本正常, 部份病人有低蛋白血症, 部分病人眼底动脉检查有动脉粥样硬化变。术前给予胰岛素, 控制饮食, 纠正低蛋白血症, 待血糖控制在 7~8mmol/L, 尿糖(—~+)时进行手术。16 例作口腔癌切除并行单侧或双侧舌骨上淋巴清扫或颈淋巴清扫术, 部份作下颌骨切除; 4 例作口腔癌及部分下颌骨切除及颈淋巴清扫, 并同时用左桡侧前臂游离皮瓣吻合血管修复缺损组织。术中、术后进行严密的血糖、尿糖及心电、呼吸的监护, 及时调整胰岛素用量。加强抗生素的应用及口腔上呼吸道的护理和管理, 防止感染和前臂游离皮瓣修复后血管危象的发生。术后 20 例患者伤口愈合, 无感染, 4 例前臂桡侧游离皮瓣修复者皮瓣全存活。

2 讨论

患有糖尿病的老年人全身情况一般较差, 术后容易发生伤口感染、代谢紊乱及其它并发症, 手术及其麻醉处理不当可引发酮症酸中毒或引起高渗性昏迷, 增加病人的危险性[1]。因此术前我们积极治疗糖尿病, 使血糖稳定接近正常水平(7~8 mmol/L), 尿糖(—), 并纠正低蛋白血症和术中严密监测血糖, 调整胰岛素用量, 以提高手术耐受性和减少术后并发症的发生。顾章愉[2]提出对老年性患者作同期修复术因术后并发症发生率较高而应慎重。本组 4 例病人在经过充分准备的情况下, 肿瘤切除同期对缺损组织进行了吻合血管前臂桡侧皮瓣的修复术, 都获得了成功。只要掌握好适应证, 作好术前准备, 加强术中术后的血糖、尿糖及心电、呼吸的监护, 合理应用胰岛素, 加强术后抗感染治疗和营养支持治疗, 术中尽量减少不必要的损伤及尽可能的缩短手术时间, 合并糖尿病的老年口腔癌是可以手术治疗及同期行修复治疗。

关键词: 老年; 糖尿病; 口腔癌; 手术
中图法分类号: R739.850.6 文献标识码: B

参考文献:

[1] 孙建华, 鲁纯智. 235 次 80 岁以上老年人外科手术评价[J]. 中华老年医学杂志, 1992, 11(5): 170—171.
[2] 顾章愉, 邱蔚六, 徐 兵. 607 例老年口腔颌面外科手术分析[J]. 口腔颌面外科杂志, 1996, 6(3): 160—163.

(编辑 薛国文)

作者简介: 杨 军(1963—), 男, 江苏省淮安市人, 硕士, 副主任医师, 副教授, 主要从事口腔颌面外科方面的研究, 发表论文 10 篇。电话: (023)68754000-73143

收稿日期: 2000-03-05; 修回日期: 2000-11-10

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