DOI:10.16016/j.1000-5404.1995.04.024

锌对呼吸道内皮素的影响

吴嘉惠 徐有奇* 白家驹 徐迪雄 (第三军医大学附属西南医院儿科) 重庆,630038

提 要 通过缺锌(ZD)、过量锌(ZE)动物模型观察锌对大鼠呼吸道灌洗液中及血浆内皮素(ET)含量的影响。结果表明:(1)ZD组大鼠支气管肺泡灌洗液中的ET、肿瘤坏死因子(TNF)、一氧化氮(NO)和肺巨噬细胞杀菌力(BA)均低于自由喂养(AL)组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。ZE组的NO和BA也低于AL组($P<0.01$)。(2)ZD组大鼠血浆ET、TNF、NO均低于AL组($P<0.01$)。ZE组血浆TNF和NO也低于AL组($P<0.01$ 或 $P<0.05$)提示缺锌可致支气管肺泡和血浆TNF、NO减少,肺巨噬细胞杀菌活力减弱。

关键词 锌;内皮素;肿瘤坏死因子;一氧化氮;肺泡灌洗液;巨噬细胞

中图法分类号 R151.3

内皮素(ET)不仅在血管内皮细胞合成和锌放,许多组织均能合成ETs。巨噬细胞可合成ET-1、ET-3。ET-1的结合位点尽限在肺、肾、中桓神经系统和胎盘。ET和ET受体广泛分布于组织液中。本文探讨缺锌、过量锌对抗体支气管肺及血浆ET含量和肺巨噬细胞杀细胞杀菌活性的影响。

1 材料和方法

1.1 动物、饲料及喂养方法

1.1.1 断奶1～3 d雄性Wistar大鼠30只。体重50～60 g,随机分成 (1)缺锌(ZD)组10只:自由良用缺锌饲料(Marray[1]配方,含锌量<2 x);(2)过量锌(ZE)组10只:自由食用高锌饲料(在缺锌饲料中加硫酸锌,使含锌量为1000×10^{-6} x);(3)自由喂养(AL)组10只:自由食用含锌100×10^{-6} x的饲料。上述三组喂养,食具为玻璃器皿。室温24℃左右。日照和夜里人工控制各12 h。饮用去离子水,含锌量低于1 μg/L。

1.2 检测指标及方法

1.2.1 微量元素测定 采用美国IL－AA951型原子吸收分光光度度检测饲料锌、血清锌。

1.2.2 支气管肺泡灌洗液的制备 摘取大鼠肺脏行支气管肺泡灌洗,由气管缓慢注入2 ml生理盐水、保留30 s后抽出、重复4次,每例收集BALF约6～7 ml经4℃离心后,取上清液分别测定ET-1水平。

1.2.3 内皮素测定 内皮素放免药盒由北京解放军总医院提供。按说明书操作。灌洗涣先做加样曲线,确定加样量,加样量为200 pg/ml,ET值经pg/ml表示。

1.2.4 TNF测定 TEN放免药盒由北京解放军总医院提供,亚硝酸/亚硝酸根离子(NO_2/NO_3)已被证实为NO产生水平的良好指标。采用镉还原检层折和比色法测定[2]。

1.2.5 肺巨噬细胞化学发光值测试 采用Easmon[3]的化学发光法,测定细胞的杀菌活性。用正常大鼠血清调理酵母多糖(Sigma)。

2 结果

2.1 饲料锌对大鼠血清锌的影响

血清锌以ZD组最低(16.1±2.9 μmol/L),ZE组最高(74.6±5.6 μmol/L),与AL组(36.3±4.2 μmol/L)比较均$P<0.01$。

2.2 饲料锌对支气管肺BALF中ET等细胞因子的影响

ZD组BALF中的ET、TNF、NO水平及BALP均低于AL组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。ZE组的NO和BALP低于AL组($P<0.01$)(表1)。

表1 锌对支气管肺泡灌洗液中内皮素的影响

Tab 1 The effects of zinc on the ET in BALF★($\bar{x}\pm s$)

Group	n	ET(pg/ml)	TNF(pg/ml)	NO(μmol/L)	BA※
ZD	8	7.70± 1.69☆☆	0.23±0.09☆	4.37±0.19☆☆	1856.3±86.70☆☆
ZE	8	21.05±10.29	0.35±0.12	4.16±0.26☆☆	3209.8±295.32☆☆
AL	8	26.08± 9.72	0.37±0.07	5.82±0.03	8560.1±407.48

★: bronchoalveolar lavage fluid; ※: bacteriocidal activity; ☆: $P<0.05$, ☆☆: $P<0.01$ *vs* AL

* 第三军医大学大坪医院核医学科

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

2.3 饲料锌对血浆ET等细胞因子的影响

ZD组血浆ET、TNF、NO水平均低于AL组（$P<0.01$）ZE组血浆TNF和NO水平低于AL组（$P<0.01$和$P<0.05$）（表2）。

表2 锌对血浆内皮素的影响

Tab 2 The effects of zinc on the plasma EF ($\bar{x}\pm s$)

Group	n	ET (pg/ml)	TNF (pg/ml)	NO (μmol/L)
ZD	8	873.45±208.67☆☆	80.00±25.30☆☆	13.42±5.10☆☆
ZE	8	1229.37± 67.08	106.67±32.66☆☆	36.68±7.54☆
AL	8	1253.39± 89.97	213.33±32.66	27.43±7.81

☆：$P<0.05$，☆☆：$P<0.01$ *vs* AL

3 讨论

内皮素是1988年日本学者从猪的主动脉内皮细胞分离纯化的一种生物活性多肽，由21个氨基酸组成，Mr为2492[4]。现已证明。它不仅存在于内皮细胞，而且气管、支气管粘膜和平滑肌，肺血管和肺泡上皮也含有ET。ET是体内最强烈、持久的缩血管活性物质，而且是强烈的支气管收缩剂[5]。

ET的合成主要在血管内皮细胞，其次在羊膜细胞、神经胶质细胞、多形核白细胞、上皮细胞。在血管内的ET可调节全身血压和局部血流，其与内皮细胞产生的舒张因子共同调节血管的局部张力[4]。本组血浆ET的含量为灌洗液的5～10倍，结果与之相符。

ET有三种异形体（ET-1、ET-2、ET-3）。ET-1、ET-2具有强大的缩血管作用，ET-3的主要作用是抗血小板凝聚。近年来研究发现，肺组织是ET的主要代谢器官之一。肺血管内皮细胞和呼吸道上皮细胞可表达前内皮素原mRNA和ET。ET-1在肺内含量最高，肺脏是ET-1分泌和作用的主要器官[7]。本文ZD组支气管肺泡灌洗液中的ET、TNF和NO水平均显著低于AL组，提示肺巨噬细胞的杀菌力与肺灌洗液中的ET水平有密切关系，与文献报导相似[7]。

锌是促进细胞增殖分化的物质，是DNA、RNA聚合酶及胸腺核苷酸激酶等多神酶的辅助因子。锌具有调节腺苷酸环化酶、细胞DNA合成及细胞分裂的作用[8]。

有关锌影响肺巨噬细胞功能及细胞因子ET、TNF和NO的机理可能是巨噬细胞膜上有锌离子的受体，缺锌或高锌时，改变了吞噬细胞膜的结构，影响基吞噬和膜渗透摄入抗原。同时，缺锌或高锌时，胸腺素水平下降，也可影响吞噬细胞对抗原的摄取、加工处理和提呈作用。

单核－巨噬细胞可分泌细胞因子TNF、NO和ET，缺锌或高锌时，肺巨噬细胞、肺血管内皮细胞和呼吸道上皮细胞增殖受抑，加之肺巨噬细胞杀菌活性下降，均可导致上述细胞因子分泌减少。

缺锌时，肺灌洗液及血浆内的ET均显著地低于正常。高锌时，ET减少不如缺锌明显，与此同时，肺巨噬细胞杀菌活性减低，肺泡灌洗液及血浆中的TNF及NO也有显著下降。提示，适量锌有维持机体适量ET、TNF和NO水平及肺巨淆细胞杀菌活性的作用，缺锌或高锌则反之。

参考文献

1 Murray EJ, Messer HH. Turnover of bone zinc during normal and accelerated bone lose in rat. J Nutr, 1981; 111: 1641

2 Hegesh E, Shiloah J. Blood nitrates and in fantile methemoglobinemia. Clin Chem Acta, 1982; 125: 107

3 Easmon CS, Cole PJ, Williams AJ. The measurement of opsonic and phagocytic function by luminol－dependent chemiluminescence Immunol, 1980; 41: 67～74

4 Leppaluoto J, Ruskoaho H. Endothelin peptides: biological activities, celluar signalling and clinical significance. Ann Med, 1982; 24: 153

5 Yanagiswa M, Kurihara H, Kimura S et al. A novel potent vasocon－strictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988; 332: 411

6 Wallnofer A, Weir S, Ruegg U et al. The mechanism of action of endothelin－1 as compared with other agoniss in vascular smooth muscal smooth muscle. J Cardiovasc Pharmacol, 1989; 13(suppl 5): 23

7 Chao H, Piosner A, Handwerger S et al. Endothelins stimulate the synthesis and release of protein from human decidual cells. J Clin Endocrinol Metab, 1993; 76: 615

8 Henkin RL. Zinc in taste function. Biological Trace Element Research, 1984; 6(3): 263

（收稿：1995-01-03；修回：1995-05-19）

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

Effects of zinc on endothelin of respiratory tract in rats

Wu Jiahui, Xu Youqi, Bai Jiashi, Xu Dixiong (Department of Pediatrics, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 630038)

Abstract The effects of zinc on the endothelin level of the respiratory organs were observed in zinc deficient (ZD), zinc excessive (ZE) and adequate libitum (AL) groups of rats. The findings were as follow:

(1)The level of endothelin (ET), tumor necrosis factor (TNF) and nitrogen monoxide (NO) and the bacteriocidal capacity of the phygocytes in the broncholaveolar lavage fluid (BALF) were lower in ZD group than in AL group ($P<0.05$ or $P<0.01$). The NO level and bacteriocidal capacity of the phagocytes in BALF were also lower in ZE group than in AL group ($P<0.01$).

(2)The plasma level of ET, TNF and NO was lower in ZD group than in AL group ($P<0.01$). The plasma level of TNF and NO was lower in ZE group than in AL group.

These findings indicate that adequate amount of zinc in the diet contributes greatly to the bacteriocidal capacity of the phygocytes and synthesis of ET, TNF and NO in the respiratory organs. Consequently plasma and BALF levels of ET and BALF levels of TNF and NO are decreased and the bacteriocidal capacity of pulmonary phagocytes is suppressed in ZD and ZE rats.

Key words enthothelin; tumor necrosis factor; nitrogen monoxide; phagocyte; bronchoalveolar lavage fluid

****

(上接 321 页)

减外，余无明亮肝的表现。(3)血管纹理不清，变细。(4)门静脉1.3～1.5 cm 10例，伴腹水6例。(5)脾脏增大4.3～6.0 cm 9例。提示：肝硬化。

1.3.2 CT(Somaton DR_3 Siemens)检查 AC 8例 均示肝硬化图像。

1.4 肝活检

AF 9例以肝细胞肿胀及脂肪变为主，3例伴有中性粒细胞浸润，2例有透明小体。AC 13例以假小叶及明显纤维组织增生为主，1例伴有轻度肝细胞脂肪变。

2 讨论

ALD 包括 AF，酒精性肝炎(AH)，AC，其发生与饮酒量，饮酒时间及营养状况有关[1]。

ALD 早期多为脂肪肝，主要是甘油三酯沉着于肝细胞内[2]。脂肪对超声有吸收等作用，使其后方声能衰减，成像不清。此为诊断 AF 的理论基础，故其 US 有特征性改变，表现为肝大，近场回声密集，远声衰减。但临床上除 AF 外，尚有其它发生肝脂肪变的原因如营养不良，药物性、糖尿病内分泌引起的脂肪肝等。超声对脂肪肝的病因不能判断，但结合饮酒史及 GGT 增高综合分析，除外其它原因，不难明确诊断。本组9例 AF，病理诊断除脂肪变外有的并发有透明小体。

AC 的 US 检查与其它肝硬化相同。13例中除1例病理证实的早期肝硬化伴有脂肪肝，肝大外，余均为肝硬化图像表现。

AF 及 AC 的 US 检查国内尚少报道。我国肝硬化以病毒性肝炎后肝硬化为主。随着生活水平的提高，酒精量消耗增多，ALD 有增高。AF 表现有肝大，肝区痛，GGT 增高，少数有黄疸，因过去我国少见，易误诊为肝癌、肝脓肿、肝炎胆汁性肝硬化等。本组5例临床初诊为这些疾病。因此提出：(1)遇有嗜酒、肝大者应考虑到本病。(2)GGT 明显升高有助于 AF 的诊断。(3)结合临床 US 有助于 AF 及 AC 诊断。(4)戒酒后可恢复或好转并作随访观察[3]。

US 无创、简便、价廉，是初筛及随访有价值的方法，结合饮酒，病史及 GGT 检查有助于 AF 及 AC 的诊断。

关键词 B超诊断，脂肪肝，酒精性，肝硬变，酒精性

中图法分类号 R575.2

参考文献

1 李佑成. 酒精性肝病. 国外医学：内科学分册，1985；12(8)：365

2 李敏源，刘 强，毛棣华等. 酒精性肝病——附临床病理报道与发病机理的探讨. 临床与实验病理学杂志，1987；3(4)：231

3 江正辉. 酒精性肝病治疗进展. 国外医学：消化学分册，1991；11(2)：90

(收稿：1994-12-09；修回：1995-06-23)

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