

肝硬化患者血中一氧化氮及降钙素基因相关肽改变的初步研究

王颖,周卓,王学清

王颖,周卓,王学清,中国医科大学第二临床学院消化内科
辽宁省沈阳市 110004
项目负责人:王颖,110004,辽宁省沈阳市三好街36号,中国医科大学第二临床
学院消化内科. wangyingx@163.com
电话:024-83956986
收稿日期:2002-10-18 接受日期:2002-11-18

摘要

目的:探讨肝硬化患者血清一氧化氮(NO)和血浆降钙素基因相关肽(CGRP)水平的变化及其相互关系。

方法:采用比色镉还原法和放免法分别检测40例肝硬化和15例正常人血清NO和血浆CGRP水平。

结果:肝硬化组血清 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 数值明显高于正常组($P < 0.05$),肝硬化组血浆CGRP数值明显高于正常组($P < 0.01$)。肝硬化组血清 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 和血浆CGRP呈显著正相关($r = 0.453$, $P < 0.01$)。

结论:肝硬化时,血中一氧化氮(NO)和降钙素基因相关肽(CGRP)水平均升高,提示二者可能是肝硬化门脉高压血液动力学异常的重要因素。

王颖,周卓,王学清. 肝硬化患者血中一氧化氮及降钙素基因相关肽改变的初步研究. 世界华人消化杂志 2003;11(3):358-359
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/358.htm>

0 引言

内源性一氧化氮(NO)是新型的细胞内信使和神经递质,亦是强烈的血管舒张因子,他是左旋精氨酸(L-Arg)通过NO合酶(NOS)的催化而成,通过第二信使(cGMP)发挥舒张血管作用.NO半衰期甚短,仅数秒钟,迅速代谢转变为 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 失活, $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 浓度反映NO水平.降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)是广泛分布于神经系统和心血管组织的调节肽,是迄今所知体内最强的扩血管物质.肝硬化门脉高压患者存在高动力血液循环,目前认为这与血管活性物质异常有关,即体内扩血管物质增多及血管对内源性缩血管物质敏感性下降^[1].NO和CGRP作为其中重要的扩血管物质越来越受到重视,我们试图对此做一些初步研究。

1 材料和方法

1.1 材料 40例肝硬化患者,男25例,女15例,年

龄为32-72岁,平均45岁.对照组为健康志愿者15名,男10名,女5名,年龄27-40岁,平均35岁.二组均无原发性心、脑、肺、肾疾病及高血压病。

1.2 方法 受检者禁食12h,早晨6-8时,于平卧位自肘静脉采血4mL.2mL装入含有10% EDTA Na_2 和抑肽酶的塑料试管中,2mL装入无抗凝剂试管中,混匀,离心后,分别分离血浆和血清, -30℃以下保存待测,血浆用于CGRP,血清用于NO.CGRP和NO分析试剂盒由北京东亚免疫技术研究所提供,操作方法参照说明书完成.CGRP放免测定采用北京核仪器厂生产的¹²⁵I-FT163自动放免测量仪.血清NO水平用 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 水平来代表,测定采用比色镉还原法,设备为上海分析仪器厂生产的751G型紫外分光光度仪。

统计学处理 所有数据资料均数以 $\bar{x} \pm s$ 表示.二样本均数比较采用t检验.采用直线相关分析探讨两指标之间有无关系。

2 结果

2.1 血浆CGRP检测结果 肝硬化组血浆CGRP的浓度为 81.75 ± 41.02 pg/mL,对照组为 41.30 ± 27.89 pg/mL,肝硬化组显著高于对照组($P < 0.01$)。

2.2 血清 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 检测结果 肝硬化组血清 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 浓度为 29.92 ± 14.03 $\mu\text{mol/L}$,对照组为 16.16 ± 12.53 $\mu\text{mol/L}$,肝硬化组显著高于对照组($P < 0.05$)。

2.3 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 和CGRP的关系 肝硬化患者血清 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 和血浆CGRP呈显著正相关($r = 0.453$, $P < 0.01$)。

3 讨论

肝硬化门脉高压患者几乎都伴有高心输出量,高动脉血流灌注,外周和内脏血管扩张,周围血管阻力下降等血液动力学改变.这种异常主要源于周围动脉血管扩张,而后者有赖于体内扩血管物质增多及血管对内源性缩血管物质敏感性下降.这些血管活性物质可能介导或参与了肝硬化门脉高压血液动力学异常^[1].作为重要的扩血管活性物质NO和CGRP,其在当中所起的作用,国内报道不多,我们试图做一些初步研究。

肝硬化门脉高压患者一般都有内毒素血症,这通常与肠道菌群失调、肠道淤血水肿、门体分流、肝脏kupffer细胞活性减弱及全身免疫力下降等有关.内毒素和细胞因子激活诱导剂-一氧化氮合成酶(iNOS)催化

L-精氨酸生成大量NO,使肝硬化患者血中 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 水平升高.肝硬化患者血中 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 水平升高,且与内毒素水平呈正相关^[1-4].作为扩血管物质,NO释放增多引起全身血管扩张,导致低血压,周围血管阻力下降,心率增快,有效血容量不足等高排低阻的高动力学改变.同时其还引起外周血管对血管收缩因子的低反应性^[1,5,6].

CGRP是一种舒血管活性肽,对外周血管有强烈的扩张作用.因此,在肝硬化中,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^[7-9].CGRP的升高还可以引起外周血管扩张和血容量分布异常,最终引起钠水潴留,产生腹水^[10,11].

本文实验结果:肝硬化患者血清 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 水平明显高于对照组($P < 0.05$),血浆CGRP水平明显高于对照组($P < 0.01$).这与国内外的实验研究结果相符^[2,7,8,11-14],表明在肝硬化门脉高压过程中,可能由于NO和CGRP水平的升高,导致外周血管阻力下降,血管扩张,内脏血流增多,门脉压力升高,从而形成高动力血液循环状态.

NO和CGRP二者有无关系,目前所知甚少,文章少见.有材料显示^[15]内毒素休克大鼠血浆CGRP含量显著增高,作用机制中部分是通过一氧化氮引起细胞内cGMP升高而介导的.作为细胞内信使和神经递质,NO是否介导了肝硬化时血浆CGRP的升高、扩张周围血管尚不清楚.本文结果显示二者呈正相关,提示二者关系密切.

总之,NO和CGRP是肝硬化门脉高压血液动力学异常中的二个重要血管活性物质,其是始动因素还是最

终结果,二者关系如何,还有待于进一步探讨和研究.

4 参考文献

- 1 黄颖秋.血管活性物质与肝硬化血液动力学改变.国外医学内科分册 1997;24:55-58
- 2 张丕利,梁扩寰,尹朝礼,唐望先,王天才,田德安,杜荔菁.肝硬化患者血中一氧化氮水平及其产生机制研究.中华内科杂志 1997;36:25-27
- 3 王宜萍.内源性一氧化氮与肝硬化的研究进展.国外医学.生理、病理科学与临床分册 2000;20:114-116
- 4 张海婴,吴志勇,陈治平.一氧化氮合酶与门脉高压高动力循环.中华实验外科杂志 1999;16:284-285
- 5 Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator hemodynamic abnormalities sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998;339:533-541
- 6 张喆颖,任锡玲.内皮素-一氧化氮与肝硬化.新消化病学杂志 1996;4:40-41
- 7 Bendtsen F, Schifter S, Henriksen JH. Increased circulating calcitonin gene-related peptide(CGRP) in cirrhosis. *J Hepatol* 1991;12:118-123
- 8 Hori N, Okanoue T, Sawa Y, Kashima K. Role of calcitonin gene-related peptide in the vascular system on the development of the hyperdynamic circulation in conscious cirrhotic rats. *J Hepatol* 1997;26:1111-1119
- 9 Moll-Kaufmann C, Sumanovski LT, Sieber CC. Neurally-mediated vasodilatation in normal and portal hypertensive rats: role of nitric oxide and calcitonin gene-related peptide. *J Hepatol* 1998;28:1031-1036
- 10 Moller S, Bendtsen F, Schifter S, Henriksen JH. Relation of calcitonin gene-related peptide to systemic vasodilatation and central hypovolemia in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:928-933
- 11 占强,郭继忠,康健英,邵力正.肝硬化患者血浆降钙素基因相关肽及内皮素-1水平的变化.中华内科杂志 1999;38:91-93
- 12 黄勇辉,周力,张晓蕾,芦源,陈晓琴.肝硬化患者血浆一氧化氮及内皮素改变的初步研究.中华内科杂志 1996;35:479
- 13 张晓岚,姜慧卿,赵瑞刚.肝硬化患者血浆降钙素基因相关肽水平的检测及其临床意义.新医学 2001;32:203-204
- 14 顾国妹,杨栓平,邱夏地,陶立忠,李华.肝硬化患者血中降钙素基因相关肽水平观察.山西医科大学学报 1999;30:4-5
- 15 王宪,吴中欣,唐跃明,韩启得.一氧化氮和前列腺素在内毒素引起降钙素基因相关肽释放中的作用.生理学报 1996;48:217-221