

不同海拔地区部分正常人血管收缩及舒张物质的测定分析

陈文韩 谢蓉星 周白丽 于梅花

【摘要】目的 了解不同海拔地区部分正常人血浆内皮素(ET)、降钙素基因相关肽(CGRP)和肾上腺髓质素(ADM)浓度变化,探讨其在低氧状态下对正常人生理的影响。**方法** 不同海拔地区的正常人均抽空腹晨血注入到抗凝管内,分离血浆后采用放射免疫法分别测定 ET、CGRP 和 ADM 的水平。**结果** 中度海拔地区与低海拔地区正常人 ET 及 ADM 有显著性差异 ($q=3.60$, $q=5.89$, $P<0.01$), 而 CGRP 无显著性差异;高海拔地区与中度海拔及低海拔地区比较三项测定均有显著性差异。**结论** 高海拔地区正常人血浆 ET 和 CGRP 均与 ADM 呈负相关,提示二者可能与 ADM 构成一个平衡系统,它们共同在生理过程中发挥重要作用;高海拔地区 ADM 的增高也可能是机体的一种自我保护和自我平衡的反应。

【关键词】 内皮素; 降钙素基因相关肽; 肾上腺髓质素; 缺氧

The assay of angiotonin and angiodiactin by testing people in different altitudes

CHEN Wen-han¹, XIE Rong-xing¹, ZHOU Bai-li², YU Mei-hua³

(1.Department of Nuclear Medicine, Chaozhou Central Hospital, Guangdong, Chaozhou 521000, China;

2.Department of Cardiology; Qinghai Prouince People's Hospital, Xining 810000, China; 3.Department of Nuclear Medicne, Qinghai Prouince People's Hospital, Xining 810000, China)

【Abstract】 Objective The concentrations of endothelin (ET), Calcitonin generelated (CGRP) and adrenc medulla(ADM) in blood can be affected in different altitudes. The aim of this study was to find out these variations and how ET, CGRP and ADM to contribute the physiology of human in the hypoxia status.

Methods The samples which were stored in the special anticoagulation tubes were collected in different altitudes by phlebotomizing the health adult in the morning who were told to keep empty stomach. After separating the plasma, the ET, CGRP and ADM were measured by radioimmunity assay. **Results** The concentration of ADM and ET in the health adult had significant deviation statistically between the midrange altitude and low altitude area ($q=3.60$, $q=5.89$, $P<0.01$). Though the CGRP were not. There was significant deviation statistically in all three indices for the high altitude area when compared with the midrange and low altitude area. **Conclusions** In the high altitude area, the ET and CGRP level in health adult's blood all had the negative correlation with the ADM. It may indicate these three vasoactive substance coordinate with each other and play an important role in the hypoxia state. The level of ADM in blood increasing may be the reaction of the body protection and self-balance.

【Key words】 Endothelin; Calcitonin gene-related peptide; Adrenal medulla; Anoxia

内皮素(endothelin, ET)是由血管内皮细胞产生的一类含 21 个氨基酸残基的多肽,为强血管收缩剂,它与强血管舒张剂的降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)及肾上腺髓质素(adrenomedullin, ADM)相互拮抗,均为参与机

体的生理、生化代谢的活性物质。为了解 ET、CGRP 及 ADM 水平在不同海拔地区的变化,与高海拔地区的医院合作,选择部分低海拔(8 m)、中度海拔(2260 m)及高海拔(4710 m)地区正常人进行了 ET、CGRP 及 ADM 血浆水平测定,报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

低海拔对照组 40 例,均为广东省潮州市中心

作者单位: 1. 521000, 广东省潮州市中心医院核医学科(陈文韩、谢蓉星); 2. 810000 西宁, 青海省人民医院心内科(周白丽), 3. 核医学科(于梅花)

通讯作者: 谢蓉星(E-mail: zsyxrx@126.com)

血站体检及血液检查合格的正常献血者, 年龄为 28~45 岁, 女性 17 例、男性 23 例; 中度海拔组 40 例, 均为青海省西宁市体检健康的职工, 年龄为 26~43 岁, 男性 31 例、女性 9 例, 均为在当地居住 10 年以上; 高海拔组 40 例均为青海省海西地区男性健康职工, 年龄为 25~45 岁, 在当地居住 10 年以上。

1.2 方法

全部受检者均抽空腹晨血 3 ml, 注入含 40 U 抑肽酶和 10% 乙二胺四乙酸钠 30 μ l 的抗凝管内混匀, 用 1000 \times g 低温离心 10 min, 分离血浆后于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱保存待测, 两周内完成全部测定。ET、CGRP 和 ADM 的测定均采用放射免疫法, 其中 ET 试剂盒由天津九鼎生物制品研究所提供, CGRP 和 ADM 试剂盒由解放军总医院科技开发中心提供。全部操作均由专人完成, 测量仪器为上海原子核研究所日环光电仪器有限公司生产的 SN-695 型智能放免 γ 测量仪。统计分析组内比较采用 *F* 检验, 有差异后组间采用两两比较的 *q* 检验。

2 结果

不同海拔地区共 120 例正常人血浆 ET、CGRP 和 ADM 水平见表 1。

表 1 不同海拔地区部分正常人血浆 ET、CGRP 和 ADM 水平的分析 (ng/L)

	ET	CGRP	ADM
低海拔组 (40 例)	112.90 \pm 23.11	65.96 \pm 25.08	34.49 \pm 11.42
中度海拔组 (40 例)	120.41 \pm 27.50	69.59 \pm 30.14	48.05 \pm 20.44
高海拔组 (40 例)	84.86 \pm 16.15	39.98 \pm 13.95	57.05 \pm 36.93

表中, ET: 内皮肽; CGRP: 降钙素基因相关肽; ADM: 肾上腺髓质素。

经统计分析, 低海拔组 CGRP 水平与中度海拔组比较, $q=1.65$, 无显著性差异; 低海拔组与高海拔组比较, $q=11.84$, 中度海拔组与高海拔组比较 $q=13.49$, $P<0.01$, 均有显著性。ET 水平: 低海拔组与中度海拔组及高海拔组比较, q 值分别为 3.60、13.50, $P<0.01$, 中度海拔组与高海拔组比较 $q=17.10$, $P<0.01$, 均有显著性差异。ADM 水平: 低海拔组与其他组比较, q 值分别为 5.89 和 9.81, $P<0.01$, 均有显著性差异; 中度海拔组与高海拔组比较, $q=3.91$, $P<0.01$, 有显著性差异。

3 讨论

ET 是由 21 个氨基酸残基组成, 是目前体内收缩血管最强、作用时间最久的物质, 主要存在于中枢神经系统和心血管系统的血管内皮细胞, 在机体的生理调节中起到局部或循环激素样的作用, 调节机体的心血管功能。当血管内皮细胞损伤时, 可大量分泌 ET, 因此 ET 测定是目前研究血管内皮细胞损伤的重要手段之一。CGRP 是目前已知人体内最强作用的扩张血管物质, 尤其是对冠状动脉具有强大的舒张作用, 它是由 37 个氨基酸残基组成的多功能生物活性多肽, 是维持机体内环境稳态的重要神经肽之一, 在心血管系统中不仅可以改善血液动力学, 而且对血压、血流灌注等调控起到重要的作用。正常情况下, ET 和 CGRP 在血浆中的浓度是维持相对动态平衡的状态, 同时 CGRP 对 ET 具有生物拮抗作用^[1]。ADM 是由 52 个氨基酸残基组成, 与 CGRP 有轻度的同源性, 在体内的分布很广, 以肾上腺中的含量最高, 其次是肺和心脏。ADM 以自分泌和旁分泌方式参与机体的多种生理、病理调节, 它具有明显的降低血压和扩张血管作用。ADM 在正常情况下能与细胞膜上的特异性受体结合, 使细胞内的 cAMP 水平升高; 通过一氧化氮介导作用直接扩张血管; 并且能抑制醛固酮、胰岛素的分泌。

正常情况下, 人体血液中的 ET、CGRP 和 ADM 与其他的血管代谢物质一起维持一定的动态平衡, 保持正常的血管舒张和收缩功能, 维持和调控正常的血压稳定。我们测定了不同海拔地区部分正常人血浆 ET、CGRP 和 ADM 水平, 从表 1 中可以看出, 高海拔地区正常人血浆 ET、CGRP 和 ADM 水平与低海拔地区正常人有显著性差异, 而中度海拔地区与低海拔地区正常人血浆 CGRP 水平略有增高, 但无统计学差异, ET 和 ADM 水平则增高显著。有研究表明, 低氧可促使大鼠血浆 ADM 水平升高 2 倍, 肺组织中 ADM mRNA 的表达较常氧时增加 15 倍; 发现血浆 ET 增加与高原暴露有关, 低氧可造成内皮细胞的损伤, 在低氧时肺动脉内皮细胞分泌的血管活性因子发生了改变, 其中收缩血管的因子增加而舒张因子却减少, 但随着低氧习服后, 升高的幅度也呈下降的趋势^[2]。吕永达^[3]、王

旭萍^[4]也报道,在相同的海拔高度,移居者血管内皮生长因子低于初上高海拔者,世居者低于移居者;随着海拔高度的增加,缺氧状态下内皮细胞可大量分泌 ET,而 CGRP 虽应激性增加,但由于 ET 的异常改变已超过 CGRP 的调节能力,则 CGRP 不但未升高反而降低。也有作者报道,高海拔地区 ET 变化不明显^[5]。从我们测定的结果中可看到,在高海拔地区血浆 ET 及 CGRP 均低于其他两个海拔地区,但 ADM 却明显高于其他海拔地区,ADM 是随海拔高度的增加而增高,提示缺氧可能是血浆 ADM 升高的重要原因。ADM 对人肺动脉平滑肌细胞的增殖和 ET 的释放不仅具有抑制作用,还可能作为一种旁分泌因子在肺循环局部发挥抑制肺血管重建的作用。低氧使交感神经兴奋及 ET、血管紧张素 II 水平的增高,ADM 可代偿性地增高以降低和抑制 ET 等的合成和释放;导致肾小球过滤的下降和清除的减少,也可造成 ADM 在体内的蓄积,使血浆中的 ADM 含量增高。因此,高海拔地区正常人 ADM 的增高也可能是机体的一种自我保护和自我平衡的反应。机体为了适应高原低氧环境,需靠自身的生理调节能力,产生了一系列代偿性的改

变来达到新的生理内外环境的平衡,而高海拔地区正常人血浆 ET 和 CGRP 均与 ADM 呈负相关,提示 ET 和 CGRP 可能与 ADM 构成一个平衡系统,在生理过程中发挥重要作用。

由于高海拔地区女性较少,我们选择的检测对象为男性工人,因此无法统计和分析不同性别血管收缩及舒张物质的水平,有待于今后探讨。

参 考 文 献

- [1] Upton PD, Wharton J, Coppock H, et al. Adrenomedullin expression and growth inhibitory effects in distinct pulmonary artery smooth muscle cell subpopulations[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2001, 24(2): 170-178.
- [2] 杨生岳,冯恩志,沈君礼,等.高原地区慢性肺心病患者肾上腺髓质素和脑钠素变化的研究[J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(6): 361.
- [3] 吕永达,霍仲厚.特殊环境生理学[M].北京:军事医学科学出版社. 2003: 7.
- [4] 王旭萍.缺氧对世居藏族人脐静脉内皮细胞 ET 和一氧化氮水平的影响[J]. *高原医学杂志*, 2005, 15(3): 9.
- [5] 熊元治,马颖才,褚行琦,等.不同海拔地区正常男性成年人血浆前列环素、血栓素、降钙素和内皮素水平变化[J]. *高原医学杂志*, 2005, 15(2): 18.

(收稿日期: 2007-08-12)

(上接第 166 页)

研究的报道不多^[1,2]。乏氧显像与其他显像不同之处在于,它能特异性浓聚在乏氧状态下仍然存活的组织之中,可从缺血病变中区分存活和坏死的组织,这是其他显像方法难以做到的,可为临床确定治疗方案及判断疗效提供客观的诊断依据^[3,4]。

本研究的 17 例急性脑梗死患者中,^{99m}Tc-HL91 乏氧显像有 11 例,阳性率为 64.7%,较文献报道高,可能与本组患者脑梗死范围较大有关。在^{99m}Tc-HL91 显像阳性组患者中,有 2 例在治疗后分别相隔 9 d 和 12 d 再次进行脑乏氧显像,可见原有的乏氧组织面积缩小,但依然显示为阳性,提示^{99m}Tc-HL91 乏氧显像是否阳性与发病后进行显像的时间长短关系不大,关键是脑组织是否存在乏氧现象,这种现象有待今后临床应用中进一步证实。

在本组患者中,应用半定量指标对诊断进行评价,脑梗死组患侧/健侧比值为 1.54±0.55,明显高于对照组 0.98±0.04,两组比较有显著性差异,其中脑梗死组患侧/健侧比值最高为 3.08,最低为

1.14,其中 2 例治疗后再次进行乏氧显像患者,阳性病灶明显缩小,提示随着临床药物治疗的进行,脑组织供血改善,乏氧状态进一步好转,脑组织恢复正常功能。因此,乏氧显像对判断缺血性脑血管病预后及脑组织功能的恢复有一定临床指导意义。而患侧/健侧比值可为临床提供更为客观评价指标。

参 考 文 献

- [1] Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction[J]. *Lancet*, 1991, 337(8756): 1521-1526.
- [2] Heiss WD. Ischemic penumbra: evidence from functional imaging in man[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2000, 20(9): 1276-1293.
- [3] 刘生,王艺东,蒋宁一,等.^{99m}Tc-HL91 SPECT 显像检测急性脑梗死乏氧脑组织的研究[J]. *中华核医学杂志*, 2004, 24(4): 236-237.
- [4] 冯珏,冯亚青,边艳珠,等.新型乏氧显像剂^{99m}Tc-HL91 在缺血性脑血管病中的试验研究[J]. *中国医学影像技术*, 2003, 19(2): 164-166.

(收稿日期: 2007-12-08)