



· 临床研究 ·

血管活性物质在野百合碱诱导肺动脉高压形成中的变化及意义

廖发荣, 杨锡恒, 钱宗杰, 戴日新, 曾志羽 (桂林医学院附属医院, 541000)

摘要:目的 探讨降钙素基因相关肽(CGRP)、环磷酸鸟苷(cGMP)和内皮素-1(ET-1)在野百合碱(MCT)诱导肺动脉高压形成中的变化及意义。方法 雄性Wistar大鼠20只,随机分为肺动脉高压模型组(以下简称模型组)和对照组,每组10只。给予野百合碱(60mg/kg)复制肺动脉高压大鼠模型,对照组按3ml/kg体重注射生理盐水,然后给予常规饲养,4周后达到实验终点,测定平均肺动脉压(mPAP)和静脉血浆中的CGRP、cGMP和ET-1的含量。结果 模型组mPAP 34.31±2.21、对照组mPAP 15.23±2.01 mmHg,两组比较差异有统计学意义(P<0.01),模型组血浆中ET-1增加,两组比较差异有统计学意义(P<0.05),而模型组血浆中CGRP、cGMP均减少,模型组和对照组比较,差异有统计学意义(P<0.05)。结论 血浆CGRP和ET-1与特发性肺动脉高压的形成有关,CGRP和cGMP能降低肺动脉高压,ET-1使肺动脉压升高。

关键词:降钙素基因相关肽 环磷酸鸟苷 内皮素-1 肺动脉高压

中图分类号:R965 **文献标识码:**A **文章编号:**1009-5187(2016)06-064-01

肺动脉高压是以肺小动脉内膜增生和重构为特征,以肺血管阻力增高为特点,最终因右心衰竭而死亡。由于肺动脉高压的发病机理不明,肺动脉高压形成和发展受多重因素的影响,本实验应用MCT诱导肺动脉高压动物模型,探讨血浆中血管活性物质与肺高压形成和发展的关系。

1 材料与方 法

1.1 分组:20只成年雄性Wistar大鼠,体重(230-270)g,随机化分为C组10只,H组10只,2组均用标准饲料在同等条件下饲养。

1.2 动物模型的建立与干预:将MCT用生理盐水配成2%的溶液,H组每只大鼠按60mg/kg体重在背部皮下一次性注射MCT造模,C组按3ml/kg体重注射生理盐水,共4周。

1.3 检测实验指标:大鼠称重后,用1%戊巴比妥钠(33mg/kg)经麻醉和气管插管,连接呼吸机,然后检测指标:

1.3.1 检测平均肺动脉压(mPAP):于右侧第3-4肋间开胸,用18号静脉留置针从右心室进入肺动脉主干,用BL多导生理记录mPAP。用18号静脉留置针插入右颈动脉,用BL多导生理记录mAP。

1.3.2 肺血管形态学:取大鼠左下肺组织进行HE染色,弹力纤维染色和VG染色。用DMR+Q550型病理图像测量肺小动脉直径、肺小动脉平均血管总面积(TA)和血管腔面积(VA)。计算肺小动脉平均血

管壁面积与血管总面积的百分比(WA)% $[WA=(TA-VA)/TA]$ 和血管腔面积与血管总面积的百分比VA% $[VA=VA/TA]$,测定结果反映肺小动脉血管变化。

1.3.3 血浆中CGRP、cGMP和ET-1浓度测定:各取血2mL,注入含10%EDTA-Na₂30ul和抑肽酶40ul试管中混匀,3000r/min离心15min,分离血浆于-20℃存放,按ELISA试剂盒说明操作,测定血浆中CGRP、cGMP和ET-1浓度。

2 统计学处理

用SPSS13.0软件处理,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。成组设计资料采用单因素方差分析,组间比较采用q检验。P<0.05为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 C组、H组mPAP的变化(表1):H组mPAP比C组显著升高降低(P<0.01),有统计学意义。

3.2 C组、H组肺血管(表1):H组与C组比较,WA%显著增高(P<0.05),VA%显著降低(P<0.05),均有统计学意义。

3.3 C组、H组血浆CGRP、cGMP和ET-1浓度的变化(表1):C组血浆中CGRP、cGMP浓度显著高于H组;(P<0.01),有统计学意义,C组血浆中ET-1浓度显著低于H组;(P<0.01)。

表1:C组、H组的mPAP、肺小动脉结构及血浆CGRP、cGMP和ET-1浓度的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	mPAP(mmHg)	WA (%)	VA (%)	cGMP(pmol/ml)	CGRP(pg/ml)	ET-1(pg/ml)
C组	10	15.23±2.01	42.58±4.98	56.31±5.47	16.3±2.12	238.25±22.56	79.18±3.58
H组	10	34.31±2.21	52.94±5.32	42.21±5.86	12.12±1.53*	85.94±20.10	13.26±3.08
P		<0.01	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01

4 讨论

肺动脉高压病理生理特点为致病因素造成肺血管内皮功能障碍,引起内源性血管扩张因素和血管收缩因素失衡,导致血管腔狭窄、血管内膜及中膜层增生,使肺动脉压升高。本实验结果也显示H组肺小动脉管壁增厚,管腔变小、肺动脉压升高等病理改变。

本实验结果发现,血浆中cGMP增高,使肺动脉压降低,此结果与有关文献报道相同^[1]。Kelly RA^[2]等学者研究发现NO降低肺动脉高压的主要机理是NO通过激活肺动脉平滑肌细胞的可溶性鸟苷酸环化酶(GTP),催化三磷酸鸟苷生成环磷酸鸟苷(cGMP)(cGMP是NO调节肺血管的第二信使),环磷酸鸟苷使肺血管平滑肌细胞中cGMP增加,使肺血管扩张。

本实验结果发现,ET-1浓度升高,与肺动脉高压正相关,与有关报道一致,ET-1具有强烈收缩血管效应的生物活性肽,引起血管内皮细胞、平滑肌细胞及成纤维细胞增殖和收缩^[3],促进平滑肌细胞收缩及增生,使肺动脉升高。

CGRP是体内最强的舒血管活性肽,能促进血管内皮细胞增殖,抑制内皮细胞凋亡。本实验发现,PAH患者血浆CGRP水平呈负相关。提示CGRP降低可以促进肺动脉高压形成。与有关文献报道一致。Chattergoon NN等^[4]研究发现,CGRP有调节肺血管的作用,且CGRP可抑制肺动脉平滑肌增生;CGRP降低引起肺血管收缩,导致肺动脉压力升高。

随着肺动脉高压机制研究的日益深入,有关血管舒缩因子在肺动脉高压发生、发展中所起的作用越来越受重视和关注。本实验表明影响ET-1与CGRP等之间的平衡关系会导致肺动脉高压的形成。因此临床在治疗特发性肺动脉高压中,对ET-1、cGMP和CGRP的生成、释放及其活性进行适当干预,可能成为治疗特发性肺动脉高压的新途径。

参考文献

- [1] Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. N Engl J Med, 2009, 361(20): 2093-2103.
- [2] Kelly RA, Balligand J, Smith TV. Nitric oxide and cardiac function. Circ Res, 1996, 79:363-380.
- [3] Van Hung T, Emoto N, Vignon-Zellweger N, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor receptor under hypoxia causes severe, human-like pulmonary arterial hypertension in mice: Potential roles of interleukin-6 and endothelin[J]. Life Sci, 2014, 118(2):313.
- [4] Chattergoon NN, DSouza FM, Deng W, et al. Antiproliferative effects of calcitonin-related peptide in aortic and pulmonary artery smooth muscle cells[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2005, 288(1): 202-211.