



石湘芸 姚松朝 杨晔 主编

血管活性物质与临床

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

R331.3
SXY

血管活性物质与临床

石湘芸 姚松朝 杨 晔 主编

4X401.13

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

2709

(京) 新登字147号

责任编辑 庄鸿娟
王述姮

血管活性物质与临床

石湘芸 姚松朝 杨 晔 主编

• • •

北京医科大学

联合出版社出版

中国协和医科大学

(社址: 北京医科大学院内)

新华书店总店科技发行所发行 各地新华书店经销

怀柔燕东印刷厂印刷

• • •

开本: 850×1168 1/32 印张: 11 字数: 286千字

1993年2月第1版 1993年2月第1次印刷 印数: 1—4000册

ISBN7-81034-183-9/R·183

定价: 8.60元

主要编写人员

石湘芸	姚松朝	杨 晔	赵云涛
张昭馥	李忠孝	汤 健	唐朝枢
郑 辉	叶剑雄	刘志发	李庆棣
高连如	川 玲	丁殿勋	费宇行
贾 群	贝亚军	凌 云	杨 军
张连元	于 严	杨和平	张 力
谭敦勇			

序

近年来的研究证明,心血管系统不仅是一个血液循环的系统,而且亦具有重要的内分泌功能。心肌、血管平滑肌细胞、内皮细胞和支配心血管的神经末梢,可以产生多种生物活性物质,在体内起着自分泌、旁分泌、胞内分泌、循环分泌和神经分泌的作用,它们不仅在心血管活动的调节中起着十分重要的作用,而且在一些心血管疾病的发病和治疗上亦有重要的意义。因此,心血管系统的生物活性物质是近十年世界各国研究的一个热点,具有重要理论意义和实际应用的价值。

海军总医院石湘芸、姚松朝、杨晔等教授近年来一直从事心血管活性物质的临床研究,将基础理论与临床实际紧密结合起来,使心血管活性物质的研究不仅服务于科研,而且应用于临床,对内皮素、降钙素基因相关肽,前列腺素、心钠素与脑钠素、内源性类洋地黄物质等做了一系列的研究工作,取得了许多有价值的资料和成果,使心血管活性多肽的研究更具有生命力。这本书是他们辛勤劳动的结果和工作的总结,对于心血管活性物质的临床研究和应用具有重要的参考价值,同时亦将促进心血管活性物质的基础研究。愿将此书推荐于世,期望有更多临床和基础专家,关心、支持心血管生物活性物质的研究,基础与临床相结合,共同努力为发展我国的心血管事业、为人类健康贡献我们的力量。

汤 健

1992年3月18日于北京医科大学

前 言

自从1984年发现心钠素以来,心脏内分泌功能的研究得到了飞速的发展。现已证明,不仅心脏,而且血管平滑肌细胞、内皮细胞,甚至血管周围的细胞都具有内分泌功能,它们和心血管系统的神经递质、体液因素一起组成了较为完整的心血管内分泌系统。这个系统包括几十种生物活性物质和神经介质,具有调节心血管、呼吸、肾脏、消化和水盐代谢等多种功能,在心血管及其他系统疾病的发病中具有十分重要意义。

我们从1984年开始,对多种生物活性物质进行了深入研究,特别是结合临床实际,对心、肺、肾和消化系统疾病,对体外循环心脏直视手术期间这些活性物质的动态变化进行了测定和分析研究,取得了一些有价值的成果,在基础研究和临床实际的结合上作了有益的尝试。

本研究的最终目的在于以研究成果指导临床实践,不断提高对心血管疾病及其他一些疾病的认识和诊治水平,达到造福于人类健康的目的。希望本书能对从事血管活性物质基础研究和临床研究的同行们有所裨益。由于我们的水平有限,这本书肯定会有许多不足和错误之处,恳切希望读者给予批评指正。

石湘芸 姚松朝 杨 晔

1992年4月于海军总医院

目 录

第一部分 内皮素.....(1)

1. 内皮素及其临床意义(1)
2. 内皮素放射免疫测定(10)
3. 原发性高血压与血浆内皮素关系的临床初步研究(12)
4. 急性心肌梗塞患者血浆内皮素变化及其与病情的
关系.....(17)
5. 心力衰竭患者血浆内皮素水平测定结果分析(22)
6. 肾脏病患者血浆内皮素测定的临床意义(25)
7. 肝硬化及肝癌患者血浆内皮素含量变化的初步观察(29)
8. 十二指肠溃疡患者血浆内皮素含量变化的初步观察(32)
9. 内皮素抗血清在实验性心血管疾病中的治疗作用(34)
10. 内皮素与脂质过氧化的关系.....(37)
11. 血管内皮素和血管紧张素Ⅱ释放的相互关系.....(42)
12. 金属硫蛋白的抗损伤作用及其与内皮素的关系.....(46)
13. 影响离体灌流大鼠主动脉释放内皮素的因素探讨.....(52)
14. 血管活性物质对离体大鼠主动脉内皮素释放的影响.....(56)
15. BQ123对内皮素-1的拮抗效应.....(58)
16. 降钙素基因相关肽拮抗内皮素生物效应的研究.....(66)

第二部分 降钙素基因相关肽.....(79)

1. 降钙素基因相关肽的作用及临床意义(79)
2. 降钙素基因相关肽放射免疫测定(86)
3. 原发性高血压患者血浆降钙素基因相关肽水平的临床
观察.....(89)
4. 急性心肌梗塞患者血浆降钙素基因相关肽水平的临床

研究	(93)
5. 冠状动脉造影对血浆降钙素基因相关肽、血栓素 B_2 及 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ 水平的影响	(98)
6. 心血管造影对血浆降钙素基因相关肽水平及超氧化物 歧化酶活性的影响	(102)
7. 心力衰竭患者血浆降钙素基因相关肽变化的临床 意义	(105)
8. 降钙素基因相关肽抗哇巴因诱发的心律失常作用 ...	(109)
9. 某些消化系统疾病患者血浆中降钙素基因相关肽水平变 化的初步观察	(112)
第三部分 前列腺素	(123)
1. 前列腺素概述	(123)
2. 血栓素 B_2 (TXB_2) 和6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto- PGF $_{1\alpha}$) 放射免疫测定	(134)
3. 正常人血浆血栓素 B_2 、6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ 测定结果分 析	(137)
4. 原发性高血压患者血浆 TXB_2 测定结果分析	(141)
5. 急性心肌梗塞患者血浆血栓素 B_2 及6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ 的变化	(144)
6. 尿血栓素 B_2 、6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ 浓度变化在急性心肌 梗塞患者的临床意义	(147)
7. 先天性心脏病患者血浆 TXB_2 测定结果的初步分 析	(151)
8. 肺癌患者血浆血栓素 B_2 及6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ 的 变化	(154)
9. 62列肾脏病患者血浆 TXB_2 与6-酮-PGF $_{1\alpha}$ 的变化 ...	(158)
10. 肾功能不全患者的血浆 TXB_2 测定结果的初步分 析	(162)

第四部分 心钠素与脑钠素	(168)
1. 心钠素的概述	(168)
2. 脑钠素的概述	(176)
3. 心钠素放射免疫测定	(180)
4. 原发性高血压病患者血浆心钠素水平变化的临床意义	(182)
5. 原发性高血压患者速尿激发前后血浆肾素系统、心钠素、前列腺素系统的动态变化	(186)
6. 急性心肌梗塞患者血浆心钠素, 血清锌、铜含量变化的临床观察	(189)
7. 心房调搏前、中、后的血浆心钠素水平的动态观察	(193)
8. 慢性肾功能不全患者血浆心钠素变化的研究	(196)
9. 肾功能不全患者和血液透析对血浆心钠素的影响	(201)
10. 原发性高血压患者血浆脑钠素水平变化的临床意义	(205)
第五部分 内源性类洋地黄物质	(213)
1. 内源性类洋地黄物质的概述	(213)
2. 内源性类洋地黄物质放射免疫测定	(219)
3. 原发性高血压病患者血清内源性类洋地黄物质的变化	(221)
4. 风心病慢性充血性心力衰竭患者血清内源性类洋地黄物质水平初步测定	(224)
5. 52例肾脏病患者内源性类洋地黄物质的测定	(226)
6. 肝硬变患者血清内源性类洋地黄物质测定的临床意义	(229)
第六部分 血管活性物质与体外循环心内直视手术	(234)
1. 前列环素与体外循环	(234)

2. 体外循环心内直视手术期间TXB ₂ 和6酮-PGF _{1α} 变化的观察·····	(240)
3. 体外循环期间血浆心钠素含量变化的动态观察·····	(244)
4. 体外循环心内直视手术期间体内内源性类洋地黄物质变化的临床研究·····	(248)
5. 体外循环心内直视手术期间血管紧张素转换酶变化的观察·····	(252)
6. 体外循环期间肾素-血管紧张素-醛固酮系统改变的临床研究·····	(255)
7. 体外循环期间激肽释放酶-激肽系统改变及与肾素-血管紧张素系统变化的关系·····	(262)
8. 体外循环期间胰岛素、C肽和胰高血糖素变化的临床研究·····	(266)
9. 体外循环心内直视手术期间甲状腺功能的观察·····	(269)
10. P物质在体外循环心内直视手术期间的变化·····	(274)
11. 骨钙素在体外循环心内直视手术期间测定结果的初步研究·····	(276)
第七部分 其他的几种血管活性物质·····	(286)
1. 胃动素及其临床意义·····	(286)
2. 胃、十二指肠疾病血浆胃动素测定的价值·····	(293)
3. 癌与非癌性胃、结肠、直肠组织中胃动素含量的测定·····	(295)
4. 386例上部胃肠道疾病血清胃泌素测定及其临床应用·····	(298)
5. 强噪声对大白鼠血液胃动素、胃泌素和胃窦部粘膜胃动素水平的影响·····	(302)
6. 65例原发性高血压肾素-血管紧张素临床分型·····	(306)
7. 肝病患者血浆P物质测定的临床意义·····	(314)
8. 癌与非癌性胃、结肠、直肠组织中P物质含量测定及其	

意义.....	(317)
9. 血清HCG对肺癌诊断价值的探讨.....	(319)
10. 正常人及某些胃肠疾病时血清和组织中神经降压素水平变化.....	(324)
11. 某些胃部疾患病人的血浆、胃粘膜生长抑素水平观察和D细胞功能初步探讨	(329)

第一部分 内皮素

1. 内皮素及其临床意义

石湘芸 凌 云 唐朝枢

内皮细胞 (Endothelium) 是覆盖于血管壁的一层细胞, 它有物质交换和维持血液流动状态的功能。随着心钠素作为心脏内分泌功能的确立和生化分离技术的提高, 发现内皮细胞亦具有重要的内分泌功能。1980年Fnrchgott发现内皮细胞可分泌舒张因子 (Endothelium-Derived Relaxing Factor, EDRF), 亦分泌5-羟色胺、前列环素、白细胞介素1和纤溶酶原激活剂等多种物质。1988年日本学者从猪的主动脉内皮细胞分离纯化一种由21个氨基酸组成的、具有强烈的缩血管作用的活性多肽物质, 称为内皮素 (Endothelin, ET)。内皮素具有广泛的生物学效应, 是一种多功能生理调节肽。

内皮素的结构特征

内皮素包括ET-1、ET-2、ET-3和 β -ET四种异形肽 (Isop-peptide), β -ET又称血管活性收缩因子 (Vasoactive Intestinal Contractor, VIC), 它们都是由21个氨基酸组成具有两对二硫键, 氨基酸组成也基本相同。生物活性以ET-1最强, ET-3最弱。ET通过Cys-1、Cys-15和Cys-3、Cys-11的二硫键形成发

夹突环结构 (Hairpin loop), 许多结构活性关系表明发夹突环结构和C末端对维持其活性是十分重要的。实验证明, 这些结构特征使ET与其受体结合更稳定。

ET与蝎毒蛋白 (Sarafotoxin, S6b) 在结构和活性上相似, 高度的同源性表明ET与蛇毒肽有共同的祖先, 提示 ET基因的进化有相当大的保守性。

内皮素的合成与分泌

ET-1、ET-2和ET-3分别来自三个不同的基因, 分别定位于第 6、10和20号染色体上。ET-1、ET-2和ET-3 的cDNA 结构亦相似, 除编码ET与ET相关肽的序列外, 其他序列无同源性, 指示三个ET有不同的基因表达调控机制。ET-1的基因约6.8kb, 含有 5 个外显子和 4 个内含子。外显子 (Exon) 参与表达, 而内含子 (Intron)参与表达的调控。编码ET的序列位于第一个外显子内, ET相关肽编码序列位于第 3 个外显子。cDNA 转录为成熟的ET-1 mRNA, mRNA由细胞核进入细胞质, 在内质网上翻译为ET-1前体原 (PreproET-1)。VIC的基因只在肠中表达, 不在内皮细胞中表达。

目前已克隆出ET的前体原, PreproET-1 由203个氨基酸组成, PreproET-2和PreproET-3的氨基酸残基数为178和238, 不同种属之间略有差异。PreproET-1被一丝氨酸蛋白酶分别在53 位和92位, 将Lys-Arg和Arg-Arg裂解为ET-1原 (ProET-1) 即big-ET, 它由38个氨基酸组成。该bigET再经内皮素转换酶 (ET converting enzyme) 切开Trp²¹-Val²²间的肽键, 形成活性的ET-1和ET相关肽22-28, 血浆中不仅有活性的ET, 也有bigET存在, 其血浓度分别为 $13.3 \pm 1.0 \text{ pg/ml}$ 和 $6.6 \pm 0.4 \text{ pg/ml}$ 。但bigET生物活性仅为ET的1/100。因此, BigET只有转变为ET才有生物效应。BigET在细胞内或体液中均可转变为 ET, 目前对ET

转换酶的性质尚不了解。

血浆ET的清除降解途径一是在肺部，二是平滑肌细胞，三是经肾脏排泄。ET在体内降解比心钠素慢得多，半衰期约在1小时以上。正常人血浆浓度较低，主要是ET-1，ET-3只存在神经细胞，提示ET是内皮细胞分泌的一种旁分泌和自分泌的激素。在某些情况下，ET可作为一种循环激素。

ET合成和释放受多种因素的调控。 β -转化生长因子、凝血酶、 Ca^{2+} 载体、血小板、血管紧张素、去甲肾上腺素、缺血、缺氧、高 Ca^{2+} 及高血糖等条件下均可促进ET的表达和释放，而心钠素、脑钠素、CGRP和EDRF等均可抑制ET的表达和释放。在某些病理条件下，不仅ET大量释放，而机体对ET反应性增加，促进该病理过程的恶性循环。

ET的受体和作用机制

体内许多器官组织都含有ET受体。在心血管系统，ET受体分布于冠状动脉、肺动脉、胸、腹动脉等，结合位点位于内皮细胞和血管平滑肌细胞上，心房、心室肌亦有广泛的ET受体；中枢神经系统中，ET受体主要分布在丘脑、下丘脑、侧脑室周围和基底神经节等植物神经内；气管、支气管粘膜和肺泡上皮均有ET受体；肾小球、肾髓质和肾血管、胃、小肠和大肠的粘膜、肝细胞与门静脉系统、生殖系统亦有ET受体分布。ET与质膜上的特异性受体结合而发挥其生理作用，与受体结合的 $[\text{}^{125}\text{I}]\text{ET}$ 不能被 Ca^{2+} 通道拮抗剂、多肽毒素、 α 或 β 受体激动剂和其他调节肽所取代，提示体内有特异性的ET受体。现已证实ET与靶细胞膜上的受体结合后，激活鸟苷酸环化酶、磷酸肌醇系统和 Ca^{2+} 通道，引起 Ca^{2+} 的内流，增加了细胞内 Ca^{2+} 的浓度， Ca^{2+} 参与肌肉收缩、神经传导、细胞分泌和增殖等多种生理功能的调节。

内皮素的生物学效应

ET具有多种生物学效应,可概括为心血管、肾脏、生殖、消化、呼吸、神经、内分泌系统和促细胞分裂作用等。

一、心血管系统

ET是迄今为止发现的最强的缩血管物质。静脉注射ET,首先是一个短暂的降压相,这是ET刺激了内皮细胞的EDRF的释放,然后是强的和长时间的升压相,持续时间1~3小时。ET对心脏具有很强、剂量依赖的正性肌力作用, α 、 β 、5-羟色胺和组胺的受体阻断剂、前列腺素的合成抑制剂均不能取消ET的正性肌力作用,ET通过心肌细胞膜上的ET受体直接作用于心脏,并通过升高细胞内 Ca^{2+} 而起作用的。ET对心脏还具有正性变时作用,其机制尚不清楚。ET对冠状动脉有强大的收缩作用,当静脉注射ET时,冠状动脉强烈痉挛,严重时可致心肌梗塞,ET还参与心脏缺血的再灌注损伤和心肌肥厚,ET对动脉的强大收缩作用,与去甲肾上腺素和血管紧张素Ⅱ比较,起效较慢,但作用强、时间长、亦不能被其他缩血管物质受体阻断剂拮抗。ET的缩血管效应可部分被心钠素、异搏定和CGRP所拮抗。ET还可抑制心肌摄取乳酸,影响心肌能量代谢。

二、泌尿、生殖系统

ET是一个强的肾脏作用肽,其受体广泛分布于肾小球、肾髓质、肾小管,调节肾血流量(RBF)、肾小球滤过率(GFR)和尿量,增加肾小球通透性,促进远曲小管对 Na^+ 和水的重吸收。膀胱、尿道的粘膜和平滑肌、输尿管和阴茎亦有ET受体,可影响排尿,参与了男性生殖作用。ET作为性激素调节肽,不仅调节下丘脑-垂体-卵巢轴激素分泌,还可能参与月经的调节。

胎盘与滋养细胞亦有ET受体分布,ET在妊娠时调节胎儿胎盘循环稳态有重要的生理作用,子宫内膜及羊水中亦含有大量ET

和ET受体, ET能诱发子宫自律性与持续性收缩, 参与了发动分娩的始动。近年来发现脐带血中ET水平高于母血4~5倍, 在闭锁脐带和新生儿过渡循环状态起主要作用。初乳内的ET显著高于血浆中, ET可能促进新生儿胃肠蠕动和消化功能。

三、呼吸、消化系统

肺不仅是ET的代谢器官, 肺泡上皮、支气管粘膜亦合成ET, 对肺血管和呼吸道有强烈收缩, ET还增加粘膜纤毛运动, 增加粘膜的排泄动能。ET还可调节胃肠蠕动和消化功能, 胃动脉灌注ET可诱发胃粘膜出血和坏死, ET强烈收缩门静脉, 促进肝糖元分解, 增加肝氧耗量。

四、神经系统

ET作为神经肽和神经递质调节神经系统。ET介导神经末梢和肾上腺髓质的嗜铬细胞释放儿茶酚胺, 还可刺激促性激素的分泌。血浆中的ET因血脑屏障不能进入中枢, 下丘脑和侧脑室的神经元均有ET基因表达, 中枢神经系统有合成和分泌ET的能力。ET可能由下丘脑合成, 然后运输到垂体后叶作为一种神经肽, 参与体内的生理调节。ET对脑血管亦有收缩作用, 小脑或延髓内注入ET使基底动脉收缩, 提示ET可引起脑血管痉挛。

五、内分泌系统

ET与其他活性物质的关系比较复杂。ET影响下丘脑-垂体轴, 促进垂体细胞增加TSH、LH、FSH和ACTH等的分泌, 抑制催乳素的分泌, 刺激卵巢释放雌激素、孕激素和睾酮, 还以旁分泌、自分泌方式, 刺激甲状腺素、醛固酮、心钠素的分泌, 抑制甲状旁腺素的释放, ET还可刺激血管内皮和血管平滑肌细胞释放EDRF、 PGI_2 和 AII 。

六、促细胞分裂作用

ET有很强的促细胞分裂作用。ET增加纤维母细胞VL-30 mRNA的表达, 促进血管平滑肌细胞、心肌细胞c-fos和c-myc原癌基因表达, 促进DNA合成和有丝分裂作用。ET通过磷酸肌

醇系统增加细胞 Ca^{2+} 内流, Ca^{2+} 升高又可激活 Cl^- 通道, 促进 Cl^- 外流, 降低膜电位, 进而激活电压依赖的 Ca^{2+} 通道, 使 Ca^{2+} 进一步内流, 产生ET的持续效应, 而 Ca^{2+} 是细胞分裂增长的刺激剂。

内皮素的临床意义

ET作用极其广泛, 有多种生物学效应。在许多病理情况下, ET可以作为一种致病因子参与疾病的发病过程, 具有普遍的病理生理意义。

一、ET与休克

ET的C末端肽段与蛇毒和蝎毒蛋白结构相似, 有60%~80%的氨基酸是同源的, 这些毒素和ET的作用亦相似, 都可引起冠状动脉痉挛、心功能损伤甚至死亡。结扎大鼠盲肠后致穿孔引起腹膜炎, 2小时后血压降至 $12.2 \pm 0.8 \text{ kPa}$, 血浆ET增加2.1倍, 小剂量ET可以促使休克恶化, 用ET抗血清可以防治休克。休克病人血浆ET水平大大高于正常人, 因此ET是休克发病的主要体液因素之一。

二、ET与冠心病

ET具有强大的冠状动脉收缩作用。它可促进心肌细胞原癌基因的表达, 可能是诱发冠状动脉粥样硬化的一个重要因素。给大鼠冠脉注射ET, 可使心外膜下冠脉弥漫性狭窄, 动脉主干闭塞。结扎大鼠冠状动脉左前降支, 二日后梗塞面积达 $43.6 \pm 2.8\%$, 血浆ET增加2.6倍, 梗塞面积与血浆ET水平呈正相关。若结扎冠状动脉同时给予抗ET血清, 其梗塞面积仅 $22.4 \pm 2.4\%$ 。我组心绞痛患者在心绞痛发作时即刻血浆ET水平明显升高。急性心肌梗塞病人在整个急性期血浆ET水平可高于对照组2-6倍, 因此, ET在调节冠状动脉血流、促进冠状动脉痉挛和早期损伤及血栓形成可能起重要作用, 是冠心病、心绞痛、心肌梗塞的重要发病因子。