

血浆内皮素及降钙素基因相关肽在颅脑手术患者中的检测分析

罗丹¹ 尹合坤¹ 李启祥¹ 邹益友² 阳惠湘²

(1 江门市中心医院消化内科 广东 江门 529000; 2 中南大学附属湘雅医院消化内科 湖南 长沙 410008)

摘要 目的: 观察颅脑手术患者血浆内皮素及降钙素基因相关肽在应激性胃黏膜损伤中的变化规律, 探讨在应激状态下胃黏膜损害的可能机制。方法: 监测 15 例颅脑手术患者的血浆内皮素及降钙素基因相关肽, 并应用放射免疫法分点测定术前及术后血浆内皮素及降钙素基因相关肽含量。结果: 15 例颅脑手术病人手术前后血浆内皮素及降钙素基因相关肽比较有显著差异性 ($P < 0.05$)。结论: 内源性内皮素及降钙素基因相关肽可能是应激性胃黏膜损伤的重要致病因子。

关键词 颅脑手术; 应激; 内皮素; 降钙素基因相关肽

中图分类号 R651.1 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2012) 26-5140-03

The Change Regularities of Plasma Endothelin and Calcitonin Gene-Related Peptide in Patients with Brain Surgery

LUO Dan¹, YIN He-kun¹, LI Qi-xiang¹, ZOU Yi-you², YANG Hui-xiang²

(1 Department of gastroenterology, Jiangmen Central Hospital, 529000, Jiangmen, China;

2 Department of gastroenterology, Affiliated Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, 410008, China)

ABSTRACT Objective: To observe the change regularities of endothelin and calcitonin gene-related peptide in development of Stress-induced gastric mucosal injury, to investigate the possible pathogenesis of gastric mucosal injury under stringent state. Methods: The levels of plasma endothelin and calcitonin gene-related peptide in 15 patients who received brain surgery were measured in different periods by radioimmunoassay. Results: In group of 15 patients who received brain surgery, the level of plasma endothelin increased and calcitonin gene-related peptide decreased in postoperative period. There are significant differences of them between preoperative period and postoperative period ($P < 0.05$). Conclusion: Endogenous ET and CGRP are important causative factors in development of stress ulcer.

Key words Brain surgery; Stress; Endotheline; Calcitonin gene-related peptide

Chinese Library Classification (CLC): R651.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2012) 26-5140-03

前言

应激性胃黏膜损伤是机体在应激状况下出现的以胃黏膜糜烂或浅表性溃疡为特征的急性胃黏膜病变, 通常发生在低血容量性休克、严重创伤、感染、烧伤和脑外伤等疾病的基础上。它是颅脑手术后常见的并发症。胃黏膜循环障碍被认为是应激性溃疡发生的主要病理生理过程, 血管活性物质在这一过程的调节中起着不可缺少的作用。胃黏膜微循环障碍是应激状态下, 微血管通透性增加, 缩血管因子与扩血管因子失衡, 胃黏膜血流量减少所致。近年来国内外有研究报道内皮素 (Endothelin ET)、降钙素基因相关肽 (CGRP) 与应激性胃黏膜损伤关系密切, 推测两者的比例失衡, 胃黏膜血流量减少, 导致应激性胃黏膜损伤的发生。本文通过动态监测颅脑手术患者手术前后血浆 ET 及 CGRP 含量变化, 从而明确血浆 ET 及 CGRP 在应激性胃黏膜损害发病机制的作用, 为临床防治提供指导作用。

1 资料与方法

作者简介 罗丹 (1976), 女, 主治医师, 主要研究方向 消化系统疾病诊断及消化内镜操作, 电话: 13822337320, E-mail: luodan19760212@163.com
(收稿日期: 2012-05-05 接受日期: 2012-05-30)

1.1 病例资料

选取在神经外科住院的颅脑手术病人 15 例, 术前无溃疡病史及胃手术史, 包括 (动脉瘤 3 例, 颅骨缺损 3 例, 动静脉畸形 2 例, 海绵状血管瘤 3 例, 脑血管母细胞瘤 1 例, 脑膜瘤 1 例, 脑积水 1 例, 脑囊肿 1 例), 男 10 例, 女 5 例, 年龄为 20-57 岁, 平均 40.8 ± 11.21 岁。所有患者开颅术后予以常规脱水、抗感染及止血等治疗。

1.2 方法

患者分别于手术前 8h、手术后 4h、24h、72h 取肘前静脉血 3mL, 置于含 10% EDTA- Na_2 30 μL 和抑肽酶 40 μL 的试管中, 立即混匀, 4 $^{\circ}\text{C}$ 3000r/min 离心 10 分钟, 留取血浆, 于 -40 $^{\circ}\text{C}$ 低温保存, 采用放射免疫分析法分别测定血浆 ET 及 CGRP 含量, 试剂盒购自中国人民解放军总医院科技开发中心, 按说明操作。结果计算以 B/B₀ 计算标准品及待测样品结合率, 计算机拟合标准曲线测得样品值。

1.3 统计学处理

数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 各指标手术前后比较用配对资料 t 检验, 各指标间相关性分析用 Spearman 相关分析。应用 SPSS11.0 统计软件进行统计学处理, 以双侧 $P < 0.05$ 判断为有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆内皮素的测定

在术前 8h、术后 4h、术后 24h 和 72h 分别测定 15 例颅脑手术患者的血浆内皮素水平。术前与术后内皮素比较,应激前血浆 ET 含量为 (46.45 ± 14.50) ng/mL,术后 4h、术后 24h 和 72h 分别为 (79.28 ± 7.85) ng/mL、 (69.58 ± 11.44) ng/mL 和 (57.46 ± 6.15) ng/mL,与术前 8h 比较有显著性差异 ($P < 0.01$),

(见表 1)。

2.2 血浆降钙素基因相关肽的测定

在术前 8h、术后 4h、术后 24h 和 72h 分别测定 15 例颅脑手术患者的血浆降钙素基因相关肽水平。术前与术后降钙素基因相关肽比较,应激前血浆 CGRP 含量为 (57.43 ± 14.93) ng/mL,术后 4h、术后 24h 和 72h CGRP 分别为 (41.67 ± 14.33) ng/mL、 (37.94 ± 13.72) ng/mL 和 (43.48 ± 10.57) ng/mL,与术前 8h 比较有显著性差异 ($P < 0.01$), (见表 1)。

表 1 两组患者手术前后血浆 ET 及 CGRP 含量比较 (pg/mL $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Plasma ET and CGRP levels in patients before and after operation (pg/mL $\bar{x} \pm s$)

	N	Preoperative 8h	Postoperative 4h	Postoperative 24h	Postoperative 72h
ET	15	46.45±14.50	79.28±7.85*	69.58±11.44*	57.46±6.15*
CGRP	15	57.43±14.93	41.67±14.33*	37.94±13.72*	43.48±10.57*

Note: * $P < 0.01$ Compared with the preoperative.

2.3 血浆 ET 及 CGRP 的相关性分析

血浆 ET 及 CGRP 呈直线相关关系,相关系数 $r = -0.34$ ($P < 0.05$)。

3 讨论

现有研究表明胃黏膜微循环障碍是应激性胃黏膜损伤的主要病理生理过程和应激性胃黏膜损伤发生的最终共同途径。近来有关胃黏膜损伤机制的许多研究表明,胃黏膜血流量的调节机制十分复杂,正常充足的胃黏膜血流量 (Gastric Mucosal Blood Flow, GMBF) 是黏膜发挥防御机制的基本条件和关键因素,对胃黏膜有保护作用,GMBF 减少可导致胃黏膜损伤的发生。局部血管活性物质的失衡和体液因子的释放均可使胃黏膜血流量减少发生微循环障碍,其中 ET 与 CGRP 间的平衡占有重要地位,两者间的平衡对维持胃肠黏膜血管舒缩和血流正常灌注具有重要作用。

3.1 ET 与应激性胃黏膜损伤的关系

内皮素是 1988 年日本学者 Yanagisawa 等从猪主动脉内皮细胞中分离纯化的一种多肽物质,是目前所知体内作用最强的缩血管活性多肽。全身多种组织器官都有 ET-1 的合成分泌和受体的分布。ET 由 21 个氨基酸残基组成,分子量约为 2500Da,4 个半胱氨酸构成的两个链内二硫键形成的双环结构。ET 前体原由 203 个残基经内肽酶和羧肽酶作用生成 39 个氨基酸残基的大内皮素,再由 ET 转换酶将大内皮素水解成 ET。内皮素可引起胃黏膜血流量减少,胃微循环障碍,导致胃黏膜损伤甚至胃溃疡的发生,是胃循环的局部调节介质。许多研究^[1,2,3]已证明内皮素是一种具有强大缩血管作用的内源性生物活性多肽,在生理条件下,它在血管张力和局部组织微循环灌注中起着非常重要的作用。而在许多病理情况下,多种应激因素如乙醇、非甾体类抗炎药 (NSAID)、缺血-再灌注损伤、出血性休克及水浸束缚应激 (WIRS) 等,可刺激机体大量合成释放 ET,导致血浆或黏膜内皮素增加,这些均提示内源性 ET 与应激性胃黏膜损伤关系密切,可能参与应激性胃黏膜损伤的病理生理过程。我们的结果证实颅脑手术术后病人中,血浆内皮

素术后持续升高,与术前比较有显著性差异 ($P < 0.01$),这也与以前的研究中证实的血浆中内皮素在各种应激状态下升高^[4,6]的结果相一致。Masuda^[7]报道血浆 ET-1 与溃疡的大小及严重程度密切相关,血浆 ET-1 在溃疡活动期及治愈期明显高于对照组。内皮素的作用机制可能与手术应激致机体合成血浆 ET,升高的 ET 致氧自由基增加^[8]及促进胃平滑肌收缩^[9,10],引起血管收缩及充血,GMBF 减少,造成胃黏膜的广泛糜烂,导致胃黏膜损伤。我们的结果也显示随着手术时间的变化,血浆内皮素水平也逐渐升高,并持续至术后 72h。由此可见,颅脑手术患者在手术应激状态下引起血浆内皮素合成增多,内皮素在多重因素的作用下引起 GMBF 减少,导致胃黏膜损伤甚至胃溃疡的发生。因此术后内皮素的合成、释放增加在应激性胃黏膜损伤的发生中起重要作用。有文献报道应用特异性内皮素受体拮抗剂 BQ-123 (ETA 受体拮抗剂^[11]) 或 Bosentan^[12]可剂量依赖性减少应激引起的胃黏膜损害的深度及长度,可能对应激性溃疡有治疗作用。这对指导临床上应用内皮素受体拮抗剂预防和治疗应激性溃疡提供了理论依据。对于急性胃黏膜病变患者,动态监测血浆内皮素水平,对于判定病情及预后有积极意义,寻找有效内皮素拮抗剂或 CGRP 类似物有可能成为新一类抗胃黏膜损伤的保护药。

3.2 CGRP 与应激性胃黏膜损伤的关系

1983 年由 Rosenfeld 等在人和哺乳动物体内发现的一种生物多肽,是体内最强的舒血管活性多肽。CGRP 广泛分布于中枢和外周神经系统,尤其是感觉神经元的末梢和胃肠道的壁内神经丛。分布在整个消化道黏膜层、黏膜下和肌间神经丛、小血管周围和胰腺以胃黏膜层内的密度最高^[13]。Tani 等^[14]研究胃溃疡中的 CGRP 免疫反应情况,发现取自胃溃疡区 18 例标本中有 12 例,取自胃溃疡正常胃窦区 7 例标本中的 6 例,取自胃溃疡正常胃体区 7 例标本中的 3 例,均见 CGRP 免疫染色阳性,但溃疡区标本免疫阳性比正常部位更明显,因此认为人胃黏膜可见大量 CGRP 免疫阳性,推测 CGRP 参与胃溃疡黏膜修复。

实验证明 80% 胃脊髓传入神经元含有 CGRP,且肌层明显

高于粘膜层。对胃肠道的作用主要有抑制胃酸分泌、减缓胃肠的蠕动、增加胃肠粘膜的血流量和刺激生长抑素的释放。目前认 CGRP 通过一氧化氮(NO) 和前列腺素(PG) 的介导,发挥出强大的黏膜血管扩张及黏膜保护作用,同时对胃酸及胃肠激素的释放有调节作用。本研究结果显示,颅脑手术后病人血浆降钙素基因相关肽降低,在术后 3 天仍低于术前,术前与术后相比其值有显著差异性($P<0.01$),有研究结果^[15,16]表明在多种应激情况下均可出现胃黏膜及血浆 CGRP 减少。CGRP 可通过刺激生长抑素释放^[17],减少胃酸分泌^[18],抑制胃排空^[19],抑制胃肠运动^[20]来增加胃肠道黏膜血流量。从应激性溃疡的预防角度来看,预先给予或就激早期给予外源性 CGRP 可能减轻黏膜的损害。

3.3 血浆内皮素与降钙素基因相关肽的相互作用

在动物模型中,局部灌注 CGRP 可改变邻近胃左动脉内灌注 ET-1 引起的微血管渗透性及胃粘膜组织损伤,预先给予 α -CGRP 可抑制放射标记的白蛋白渗漏,减少出血性坏死。这种保护作用可被 CGRP 受体拮抗 CGRP-(8-37)抑制。与此相比,在应用内皮素后立即局部给予 CGRP 不起任何保护作用,而且在较大剂量时可明显增加微血管渗出及组织损伤。这提示 CGRP 在胃微循环中同时起致炎及抗炎作用^[21]。我们的研究证实血浆 ET 及 CGRP 具有相关性,相关系数为 -0.34,提示血浆 ET 及 CGRP 具有相互拮抗作用,共同参与了应激性胃黏膜损伤的发生机制。原位杂交技术和免疫染色技术证明 ET-1 与 CGRP 共同存在于感觉神经内,这些发现提示 ET-1 和 CGRP 共同参与了感觉神经功能的调节。亦有研究发现局部给予低剂量的 ET-1,可诱发胃粘膜的扩血管反应,但仍可引起胃粘膜损伤,这种充血反应可能是内皮素引起损伤后的结果,因为 CGRP 可抑制胃粘膜损伤,ET 所引起的粘膜充血亦随之消失^[22]。因此 ET-1 和 CGRP 在调节粘膜微循环中的作用并不是简单的相反血管活性特征。

我们的研究显示颅脑手术患者术后血浆 ET 升高,CGRP 降低,因此我们推测,内源性 ET 和 CGRP 可能是颅脑手术后应激性胃黏膜损伤的重要致病因子。CGRP 与 ET 相互拮抗效应,势必血管舒缩机制失衡,导致急性胃微循环障碍的病理效应;因此寻求如何阻断 CGRP 与 ET 的相互调控失衡的手段,改善胃黏膜微循环,将是胃黏膜微循环障碍、胃血管舒缩功能紊乱研究的重要课题之一,有待深层次追踪性研究。

参考文献(References)

- [1] Masuda E, Kawano S. Role of endogenous endothelin in pathogenesis of ethanol-induced gastric mucosal injury in rats [J]. Am J Physiol, 1993, 265(28):G474-G481
- [2] Slomiany BL, Slomiany AL. Role of endothelin-converting enzyme in the suppression of constitutive nitric oxide synthase in rat gastric mucosal injury by indomethacin [J]. Scand J Gastroenterol, 2000, 35(11): 1131-1136
- [3] Mahmudul hassan, Hiromasa Kashimura, et al. Phosphoramidon, an endothelin converting enzyme inhibitor attenuate local gastric ischemia-reperfusion injury in rat[J]. Life Sci, 1997, 61(10): 141-147
- [4] Shehta A Said, Abdalla M. Role of endogenous endothelin-1 in stress-induced gastric mucosal damage and acid secretion in rats[J]. Regulatory Peptides, 1998, 73:43-50
- [5] Spyridon Lazarators, Akira Nakahara. Bosentan antagonizes the effects of endothelin-1 on rat gastric blood flow and mucosal integrity [J]. Life Sci, 1995, 56(9): 195-200
- [6] Krejci V, Hildebrand LB. Endothelin receptor antagonist bosentan improves microcirculatory blood flow in splanchnic organs in septic shock[J]. Crit Care Med, 2003, 31(3):203-210
- [7] Masuda E, Kawano S. Plasma and gastric mucosal endothelin-1 concentrations in patients with peptic ulcer [J]. Dig Dis Sci, 1997, 42(2): 314-318
- [8] Tomoki Michida, Sunao Kawano. Role of endothelin 1 in hemorrhagic shock-induced gastric mucosal injury in rats [J]. Gastroenterol, 1994, 106:988-993
- [9] Allcock GH, Battistini B. Characterization of endothelin receptors mediating mechanical responses to the endothelins in the isolated stomach strip of the rat[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1995, 275(1):120-126
- [10] Chijiwa Y, Okabe H. Functional endothelin A receptor on gastric smooth muscle cells[J]. Digestion, 1995, 56(2):171-174
- [11] Tomoki Michida, Sunao Kawano. Role of endothelin 1 in hemorrhagic shock-induced gastric mucosal injury in rats[J]. Gastroenterol, 1994, 106:988-993
- [12] Spyridon Lazarators, Akira Nakahara. Bosentan antagonizes the effects of endothelin-1 on rat gastric blood flow and mucosal integrity[J]. Life Sci, 1995, 56(9): 195-200
- [13] Miller CA, Nakashima M, Gittes GK. Calcitonin gene-related peptide upregulates the restitution of rat gastric mucosa in vitro [J]. J Surg Res, 1995, 58(4):421-424
- [14] Tani N, Miyazawa M. Immunohistochemical localization of calcitonin gene-related peptide in the human gastric mucosa [J]. Digestion, 1999, 60(4): 338-343
- [15] Ren J, Gao J. Involvement of capsaicin-sensitive sensory neurons in stress-induced gastroduodenal mucosal injury in rats[J]. Dig Dis Sci, 2000, 45(4):830-836
- [16] Evangelist S, Renzi D. A protective role for calcitonin gene-related peptide in water-immersion stress induced gastric ulcers in rats [J]. J Pharmacol Res, 1997, 35(4):347-350
- [17] Kousaku kawashima, Shunji Ishihama. Localization of calcitonin gene-related peptide receptors in rat gastric mucosa[J]. Peptide, 2002, 23, 955-966
- [18] Ren J, Dunn ST. Effects of calcitonin gene-related peptide on somatostatin and gastrin gene expression in rat antrum [J]. Regul Pept, 1998, 73(2):75-82
- [19] Forster ER, Dickey GJ. Immunoneutralization suggests that calcitonin gene related peptide regulates gastric emptying in the rat [J]. Neurosci Lett, 1991, 131(1):5-7
- [20] Plourde V, St-Pierre S. CGRP 8-37 [correction of 8-27] blocks the inhibition of gastric emptying induced by intravenous injection of alpha-CGRP in rats[J]. Life Sci, 1993, 52(10):857-862

(下转第 5146 页)

- nt with Intra-aortic Balloon Pump[J]. Arch Iran Med, 2012, 15(6):387-388
- [12] Antonio Miceli, Brenno Fiorani, Tommaso Hinna Danesi, et al. Propylactic intra-aortic balloon pump in high-risk patients undergoing coronary artery bypass grafting: a propensity score analysis[J]. Interact CardioVasc Thorac Surg, 2009, 9:291-294
- [13] Sirbu H, Busch T, Aleksic I, et al. Ischaemic complications with intra-aortic balloon counterpulsation: incidence and management[J]. Cardiovasc, 2000, 8: 66-71
- [14] Diaz CL, Arroyo L, Blanco BB. Pacientes con balón de contrapulsación intraaórtico. Cuidados de Enfermería[J]. Rev Rol Enfermería, 2000, 23:331-333
- [15] Onorati F, Santini F, Rubino AS. Effects of intra-aortic balloon pump on coronary artery bypass grafts blood flow: differences by graft type and coronary target[J]. Artif Organs, 2011;35(9):849-856
- [16] Hashemzadeh K, Hashemzadeh S. Early outcomes of intra-aortic balloon pump in cardiac surgery[J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2012, 28
- [17] 林丽霞. 主动脉内球囊反搏术的护理 - 附 8 例报告[J]. 岭南心血管杂志, 1998, 4(4):274-275
- Lin-Lixia. The nursing care of intra-aortic balloon pump [J]. Cardiovasc Journal of Linlan, 1998, 4(4):274-275
- [18] De Waha S, Desch S, Eitel I, et al. What is the evidence for IABP in STEMI with and without cardiogenic shock? [J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2012, 6(3):123-132
- [19] Serraino GF, Marsico R, Musolino G, et al. Pulsatile cardiopulmonary bypass with intra-aortic balloon pump improves organ function and reduces endothelial activation[J]. Circ J, 2012, 76(5):1121-1129
- [20] Shahabuddin S, Ansari JA, Siddiqui FJ, et al. Redo coronary artery surgery; early and intermediate outcomes from a tertiary care hospital in a developing country[J]. J Pak Med Assoc, 2011, 61(1):31-35
- [21] Bouki KP, Pavlakis G, Papasteriadis E. Management of cardiogenic shock due to acute coronary syndromes [J]. Angiology, 2005, 56: 123-130
- [22] Ferrari M, Figulla HR. Circulatory assist devices in cardiology[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2005, 130:652-656

(上接第 5142 页)

- [21] Juan Lopez-Belmonte, Brendan J. Calcitonin-gene related peptide can augment or prevent endothelin-1 induced gastric microvascular leakage[J]. Eur J pharmacol, 1994, 271:15-17
- [22] Lopez-Belmonte J, Whittle BJ. The paradoxical vascular interactions between endothelin-1 and calcitonin gene-related peptide in the rat gastric mucosal microcirculation [J]. Br J Pharmacol, 1993, 110 (1): 496-500