

降钙素基因相关肽在原发性高血压病情监测中的作用

何清¹, 曾群英², 麦炜颐², 王礼春², 李玉杰¹, 廖晓星¹

(中山医科大学附属第一医院 1. 急诊科, 2. 心内科, 广东 广州 510080)

摘要: 【目的】探讨降钙素基因相关肽(CGRP)在原发性高血压(EH)病情监测中的作用。【方法】对65例EH病人在降压治疗前后测定血浆CGRP和内皮素(ET)水平,并与对照组相比较。【结果】EH组患者血浆CGRP水平明显低于对照组($P < 0.001$),且高血压程度越严重,血浆CGRP降低越明显,同时,血浆CGRP与ET水平呈负相关($r = -0.991$, $P < 0.001$)。经降压治疗后,EH组患者血浆CGRP水平升高($P < 0.001$),但与对照组相比仍较低($P < 0.01$)。【结论】循环血中CGRP含量不足可能是EH发病的重要原因之一,测定血浆CGRP的浓度有利于EH的病情监测。

关键词: 降钙素基因相关肽; 高血压

中图分类号: R544.1 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2001)04-0280-03

Effect of Calcitonin Gene Related Peptide on the Monitoring of Essential Hypertension

HE Qing¹, ZENG Qun-ying², MAI Wei-yi², WANG Li-chun², LI Yu-jie¹, LIAO Xiao-xing¹

(1. Department of Emergency, 2. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】To probe into the effect of calcitonin gene related peptide (CGRP) on the pathogenesis and monitoring of essential hypertension (EH). 【Methods】Plasma levels of CGRP and Endothelin (ET) were determined before and after antihypertensive treatment in 65 cases with EH. The results were compared with those of the control group. 【Results】The CGRP level of the cases was significantly lower than that of the control group. The higher the blood pressure, the lower the CGRP level. Moreover, the levels of CGRP and ET of the cases were in the relationship of negative linear correlation ($r = -0.991$, $P < 0.001$). After antihypertensive therapy, the CGRP level of the cases rose ($P < 0.001$), but was still lower than that of the control group ($P < 0.01$). 【Conclusion】The deficiency of CGRP in the circulation might be involved in the pathogenesis of EH, determination of its plasma concentration can help to monitor the condition of EH.

Key words: calcitonin gene related peptide; hypertension

降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)是1983年由Rosenfeld等^[1]发现的一种生物活性多肽,主要分布于心血管系统和中枢神经系统,具有强大的舒张血管、降低血压的作用,是迄今发现的人体内最强的舒张血管活性多肽。近年来,国内、外学者应用放射免疫测定技术,研究了CGRP在自发性高血压大鼠和正常血压大鼠的体内含量,发现前者血浆中CGRP水平降低^[3]。最近,

我们测定了健康成人和原发性高血压(EH)患者血浆CGRP的水平,并观察其在降压治疗后的变化,以探讨CGRP在EH患者发病及病情监测中的作用。

1 资料和方法

1.1 对象

EH患者65例,为我院1999年4月至2000年4月心内科住院病人,均符合WHO/ISH 1999年高血压诊断标准^[2],并排除以下情况:①继发性高血压;②不能短期停药降压药者;③有明显的心力衰竭及不稳定型心绞痛;④近一年内有心肌梗塞或脑卒中病史;⑤患有严重疾病,如恶性肿瘤等;⑥严重肝、肾功能不全;⑦妊娠或哺乳妇女。男45例,女20例,年龄36~72(58.9±7.2)岁,病程0.5~16.5(4.3±4.2)年,其中轻度35例,中度22例,重度8例。另设对照组共42例,其中男30例,女12例,年龄33~68(57.4±8.4)岁,来源于健康体检者及志愿者。两组间的性别构成、年龄分布无显著性差异。

1.2 方法

EH组中的轻、中度高血压患者口服血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂缬沙坦80 mg,每天1次,重度者加服双氢克尿噻12.5 mg,每天两次治疗,总疗程6周,于治疗前后检测血浆CGRP与内皮素(ET)水平,并与对照组进行比较。血浆CGRP与ET均采用特异性放射免疫分析法测定(由解放军总医院科技开发中心放免所提供放免药盒),两者的批内和批间变异系数分别小于7.0%和12.0%。治疗前后检测血、尿常规、生化、肝、肾功能、血糖、血脂、眼底、动态血压等。

1.3 数据处理

用SPSS统计软件,采用以下检验方法:①成组设计的两样本均数比较的 t 检验;②配对设计的差值均数与总体均数比较的 t 检验;③两样本率比较的 χ^2 检验;④相关系数的 t 检验;⑤方差分析,结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, P 值 <0.05 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 EH患者的血浆CGRP水平

65例EH患者的血浆CGRP水平为(20.4±8.3) ng/L,与对照组(36.0±6.2) ng/L比较有显著性差异($P < 0.001$)。另外, EH组中轻、中、重度高血压患者血浆CGRP水平分别为(23.7±6.5), (18.1±3.7), (10.1±2.6) ng/L,三者间经方差分析均有显著性差异($F = 30.5, P < 0.001$)。

2.2 EH患者血浆CGRP与ET水平间的关系

同时测定EH患者血浆ET为(90.7±15.3) ng/L,对照组为(71.9±13.4) ng/L,与CGRP水平呈负

相关($y = -0.54x + 69.35, r = -0.991, P < 0.001$)。

2.3 治疗后血浆CGRP水平的变化

6周后EH组患者动态血压下降值为(18.3±6.1)/(15.9±4.8) mmHg,复查血浆CGRP水平为(28.5±9.6) ng/L,与治疗前相比有显著性升高($P < 0.001$),但仍明显低于对照组($P < 0.01$)。

3 讨论

EH的发病机制比较复杂,至今仍不十分清楚。目前认为,某些生物活性多肽在EH的发病中具有十分重要的作用,如肾素血管紧张素系统(RAS)、前列腺素、ET等。由于CGRP广泛分布于心血管系统内,又具有强大的舒张血管降低血压的作用,故对维持血压的动态平衡有重要意义。文献报道自发性高血压大鼠(SHR)血浆CGRP水平明显低于正常对照大鼠^[3],本研究中EH患者血浆CGRP水平亦明显低于对照组($P < 0.001$),且高血压越严重,血浆CGRP水平降低越明显,因此,循环中CGRP含量不足,可能是EH发病的重要原因之一。CGRP舒张血管、降低血压的作用不依赖血管内皮的完整性,而是直接抑制血管 Ca^{2+} 内流,从而降低细胞内 Ca^{2+} 浓度,导致血管平滑肌舒张^[4]。另外,CGRP可抑制醛固酮的分泌,尤其对Ang II引起的醛固酮分泌增加有抑制作用;CGRP还可促进血管平滑肌细胞的一氧化氮合酶(NOS)活性增强和一氧化氮(NO)的生成,其舒张血管机制中有NO的参与^[5]。EH患者血浆CGRP分泌不足,从而导致NOS活性降低和NO含量减少,血压升高。

实验与临床资料表明,高血压时血浆ET水平明显升高^[6,7]。本研究更进一步证实了EH患者血浆ET水平明显高于对照组($P < 0.001$),并与CGRP水平呈负相关($r = -0.991, P < 0.001$)。人体在正常生理状态下,血浆中CGRP与ET水平保持相对稳定,二者互相拮抗保持机体内环境的相对平衡,使血管保持一定的舒缩状态。在高血压的病理状态下,CGRP与ET的比例关系失调,CGRP下降,ET上升,成为负相关,两者的相互作用加速病情的发展。

尽管CGRP的调控机制仍未明确,然而本研究发现,治疗后患者血浆CGRP水平明显升高,与治疗前相比有显著性差异($P < 0.001$),但与对照组

相比仍较低 ($P < 0.01$), 表明随着病人血压的下降, 血浆 CGRP 水平逐渐升高, 但是否降压以后下丘脑释放 CGRP 增多, 仍有待探讨。另外, 可能由于高血压的病因在短期内难以消除, 故治疗后患者的血浆 CGRP 水平与对照组相比仍较低。目前, 对已达到目标血压的 EH 患者血浆 CGRP 的远期监测仍在进行中。本研究表明, EH 患者血浆 CGRP 水平明显降低, 且高血压病情越严重, 血浆 CGRP 降低越明显; 治疗后 CGRP 水平升高, 故测定血浆 CGRP 浓度有利于 EH 的病情监测。

参考文献:

- [1] Rosenfeld M G, Memrod J J, Amara S G, *et al.* Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue specific RNA processing [J]. *Nature*, 1983, 304(5922): 129.
- [2] Chalmers J, Mac Mahon S, Mancina G, *et al.* 1999 World

Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee [J]. *J Hypertens*, 1999, 17(2): 151.

- [3] Lappe R W. Regional vasodilator actions of calcitonin gene-related peptide in conscious SHR [J]. *Peptides*, 1987, 8(4): 747.
- [4] Tomobe Y I, Ishikawa T, Goto K, *et al.* Enhanced endothelium-independent vasodilator response to calcitonin gene-related peptide in hypertensive rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 1998, 351(3): 351.
- [5] Ichiki T, Usui M, Kato M, *et al.* Down regulation of angiotensin II type 1 receptor gene transcription by nitric oxide [J]. *Hypertension*, 1998, 31(1 pt 2): 342.
- [6] Kohno M, Yasunari K, Murakawa K, *et al.* Plasma immunoreactive endothelin in the essential hypertension [J]. *Am J Med*, 1990, 88(6): 614.
- [7] Shichini M, Hirata Y, Ando K, *et al.* Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure [J]. *Hypertension*, 1990, 15(5): 493.

(编辑 刘清海)

(上接第 263 页)

抑制剂也无法控制这种高敏群体^[9]。其主要是由体液免疫介导的。由于循环抗体与移植物细胞表面 HLA 抗原相结合并激活补体系统, 从而释放出多种生物活性物质, 以至引起局部组织的炎症性改变、血管内皮细胞的损害、血栓形成等使移植物发生严重的不可逆性损伤^[7]。即使术前配型合适依然可以出现此种情况, 可能是血管内皮抗原或由于输血、妊娠, 将抗体带到人身产生, 惟一能处理的是再次进行心脏移植, 即使再次移植也会再次发生超急性排斥, 再次移植死亡率可达 54%^[8]。在预防上避免术前输血。本例在等待供心过程中病情变差, 供受体均经输血, 加上肺部一度感染等可能是造成超急性排斥的原因。

参考文献:

- [1] Bailey L L, Nehlsen-Cannarella S L, Doroshow R W, *et al.* Cardiac allotransplantation in newborns as therapy for hypoplastic left heart syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1986, 315(13): 949.

- [2] 孙培吾. 小儿心脏原位移植(O.C.T)现状 [J]. *当代医学*, 2000, 6(6): 32.
- [3] Kaye M P. Pediatric thoracic transplantation; the world experience [J]. *J Heart Lung Transplant*, 1993, 12(6 Pt 2): S 344.
- [4] Emery J, Johnston J, Murph J, *et al.* Session III: initiating the pediatric heart transplanting process [J]. *J Heart Lung Transplant*, 1991, 10(5 Pt 2): 802.
- [5] Balzer D T, Moorhead S, Saffitz J E, *et al.* Utility of surveillance biopsies in infant heart transplant recipients [J]. *J Heart Lung Transplant*, 1995, 14(6 Pt 1): 1095.
- [6] Walley V M, Master R G, Boone S A, *et al.* Analysis of Deaths after heart transplantation; The University of Ottawa Heart Institute Experience [J]. *J Heart Lung Transplant*, 1993, 12(5): 790.
- [7] 陈光义, 吴振铎. 心脏排异反应的病理学. 见: 夏求明主编. 现代心脏移植 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 46~52.
- [8] Livi U, Caforio A L, Gambino A, *et al.* Cyclosporine-based steroid-free therapy in pediatric heart transplantation; long-term results [J]. *Transplant Proc*, 1998, 30(5): 975.

(编辑 刘清海)