

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.11.016

肝硬化门静脉高压症患者血浆中 ET-1、CGRP 与腹水及肝功能的相关性

冯春红, 贺 凯, 张孟瑜, 苏 松, 李 波, 夏先明
(泸州医学院附属医院肝胆外科, 泸州 646000)

【摘 要】目的:探讨肝硬化门静脉高压症患者门静脉血及外周静脉血中内皮素-1(Endothelin, ET-1)及降钙素基因相关肽(Calcitonin gene-related peptide, CGRP)与腹水及肝功能的相关性。方法:检测 78 例肝硬化门静脉高压症患者门静脉血及外周静脉血中 ET-1 及 CGRP 的浓度。78 例肝硬化门静脉高压症患者中,有腹水 42 例,无腹水 36 例;child-pugh 肝功能分级, A 级 35 例, B 级 26 例, C 级 17 例。对照组 20 例。结果:门静脉高压症患者无腹水组门静脉血和外周静脉血中 ET-1 浓度与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),有腹水组门静脉血和外周静脉血中 ET-1 浓度与无腹水组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。在有腹水组,门静脉血 ET-1 浓度与外周静脉血 ET-1 浓度比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。有腹水组门静脉血及外周静脉血中 CGRP 浓度与无腹水组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。B 级肝功能组门静脉血和外周静脉血中 ET-1、CGRP 浓度与 A 级肝功能组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),C 级肝功能组门静脉血中 ET-1 浓度与外周静脉血中 ET-1 浓度比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。C 级肝功能门静脉血和外周静脉血中 CGRP 浓度与 B 级肝功能组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。肝功能状态与门静脉血及外周静脉血中 ET-1 浓度均呈显著负相关($r_s=-0.783, P<0.05; r_s=-0.695, P<0.05$);与门静脉血及外周静脉血中 CGRP 浓度也呈显著负相关($r_s=-0.642, P<0.01; r_s=-0.671, P<0.05$)。结论:肝硬化门静脉高压症患者,门静脉血及外周静脉血中 ET-1 和 CGRP 升高与腹水形成有关,肝功能状态与门静脉血及外周静脉血中 ET-1 和 CGRP 具有相关性,血浆中 ET-1、CGRP 浓度可以作为反映患者肝功能状态的指标。

【关键词】内皮素;降钙素基因相关肽;腹水;肝功能

【中国图书分类法分类号】R446.112

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-08-10

Correlations of plasma levels of ET-1 and CGRP with ascites and liver function in cirrhosis patients with portal hypertension

FENG Chunhong, HE Kai, ZHANG Mengyu, SU Song, LI Bo, XIA Xianming

(Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital, Luzhou Medical College)

【Abstract】Objective: To analyze the correlations of plasma levels of endothelin-1 (ET-1) and calcitonin gene-related peptide (CGRP) with ascites and liver function in cirrhosis patients with portal hypertension. **Methods:** Seventy eight cirrhosis patients with portal hypertension were enrolled in this study and the plasma levels of ET-1 and CGRP in the peripheral venous blood and portal venous blood of all patients were detected. Among the 78 patients, 42 with ascites and 36 without ascites. Based on child-pugh classification, 35 cases were in class A, 26 cases were in class B and 17 cases were in class C. **Results:** There were significant differences in venous blood ET-1 levels between portal hypertension patients without ascites and the control patients ($P<0.05$). Significant differences in venous blood ET-1 levels between patients with ascites and patients without ascites were observed ($P<0.05$). In patients with ascites, there were significant differences in ET-1 levels between portal vein blood and peripheral venous blood ($P<0.05$). Significant differences in venous blood levels of CGRP between patients with ascites and patients without ascites were observed ($P<0.05$). There were statistical differences in levels of ET-1 and CGRP in the peripheral venous blood and portal venous blood between class A patients and class B patients ($P<0.05$). There were statistical differences between levels of ET-1 in portal venous blood and levels of ET-1 in peripheral venous blood in class C patients ($P<0.05$). There were statistical differences between levels of CGRP in peripheral venous blood and levels of CGRP in portal venous blood in class C patients ($P<0.05$). Furthermore, the liver function was negatively correlated with level of ET-1 and CGRP in the peripheral venous blood and portal venous blood ($r_s=-0.783, P<0.05; r_s=-0.695, P<0.05$) ($r_s=-0.642, P<0.05, r_s=-0.671, P<0.05$). **Conclusions:** The high level of venous blood ET-1 and CGRP is correlated with ascites formation in cirrhosis patients with portal hypertension. Moreover, the liver function is also correlated with venous blood

levels of ET-1 and CGRP, which indicates that venous blood levels of ET-1 and CGRP might be potent hypertensive indicators of liver function in cirrhosis patients.

【Key words】 endothelin; calcitonin gene related peptide; ascites; liver function

作者介绍:冯春红(1977-),女,主治医师,硕士,
研究方向:肝胆胰临床及基础。

通信作者:夏先明,男,教授,Email:xxm6206@126.com。

基金项目:泸州市科技局资助项目(编号:200912-15)。

肝硬化门静脉高压症是临床常见疾病,病情的发展与多种因素有关。近年来,血管活性物质与门静脉高压症的关系,已受到广泛的关注。本研究通过同时检测门静脉血及外周静脉血中的内皮素(Endothelin,ET-1)及降钙素基因相关肽(Calcitonin gene-related peptide,CGRP)的含量,探讨肝硬化门静脉高压症患者门静脉血及外周静脉血中 ET-1 及 CGRP 与腹水及肝功能的相关性。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选择 2007 年 1 月至 2009 年 12 月在泸州医学院附属医院肝胆外科行手术治疗的肝硬化门静脉高压症患者 78 例作为研究对象。年龄 21~66 岁,平均 41.7 岁,男 47 例,女 31 例。乙型肝炎性肝硬化 73 例,酒精性肝硬化 2 例,其它类型肝炎引起的肝硬化 3 例。入院时肝功能分级 child-pugh 分级 A 级 35 例,B 级 26 例,C 级 17 例。对入院时肝功能 C 级的病例,入院后经护肝利尿等治疗达到肝功能 B 级以上才手术,但仍将这部分病例划为“C”级肝功作为研究对象。在 78 例肝硬化门静脉高压症病例中,在术中发现无腹水 36 例,有腹水 42 例,腹水量在 150~300 ml。对照组 20 例,男 8 例,女 12 例,年龄 23~41 岁,平均 36.3 岁,为同期住院行胃肠疾病手术的病例。其中胆囊结石伴萎缩性胆囊炎 7 例,胃溃疡 4 例,胃平滑肌瘤 3 例,胃间质瘤 1 例,结肠腺瘤 2 例,结肠息肉 2 例,小肠憩室 1 例。全部对照组病例术前肝功能检查及术中探查肝脏均未发现异常,胃肠手术病例术后均有病理报告。全部病例均排除高血压病、糖尿病等内分泌系统疾病及其它炎症性疾病。肝硬化门静脉高压症患者及对照组病例在手术中同时采集门静脉血及外周静脉血用于 ET-1 和 CGRP 的检测。

1.2 标本采集和检测方法

对照组和肝硬化门静脉高压症患者均在手术中同时抽取门静脉血和外周静脉血各 3 ml,注入装有 10%EDTA-Na 230 μ mol 和抑肽酶 40 μ mol 的试管中混匀,置于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱内保存待检。门静脉血和外周静脉血中 ET-1 和 CGRP 的检测采用放射免疫分析法。ET-1 和 CGRP 放射免疫分析试剂盒由解放军总医院东亚免疫技术研究所提供。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件进行数据处理,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,

多组组间比较采用方差分析进而进行 *Dunnnett-t* 检验,配对设计两组间比较采用配对 *t* 检验,相关性检验采用 *Spearman* 等级相关进行分析。以 $\alpha=0.05$ 作为检验水准。

2 结果

2.1 肝硬化门静脉高压症患者腹水与门静脉血及外周静脉血 ET-1、CGRP 浓度的关系

采用方差分析对表 1 中 3 组间门静脉血 ET-1、外周静脉血 ET-1、门静脉血 CGRP 和外周静脉血 CGRP 4 项指标进行比较,结果显示无腹水组、有腹水组和对照组 3 组之间各项指标的差异均有统计学意义($P<0.05$),进而通过 *Dunnnett-t* 检验进行两两比较,结果显示每两组之间各项指标差异有统计学意义($P<0.05$)。

采用配对 *t* 检验对每组内 ET-1 和 CGRP 两指标在门静脉血和外周静脉血之间进行比较,结果显示:门静脉高压症患者无腹水组,门静脉血和外周静脉血中 ET-1 浓度比较差异有统计学意义($t=3.687, P<0.05$);在有腹水组,门静脉血和外周静脉血中 ET-1 浓度差异有统计学意义($t=20.307, P<0.05$);CGRP 浓度差异有统计学意义($t=10.924, P<0.05$)。

2.2 肝硬化门静脉高压症患者肝功能状态与门静脉血及外周静脉血中 ET-1、CGRP 的关系

将肝功能状态进行了 A、B 和 C 分级,由此将病人分为 A 级组、B 级组和 C 级组,采用方差分析对 A、B 和 C 3 个等级间门静脉血 ET-1、外周静脉血 ET-1、门静脉血 CGRP 和外周静脉血 CGRP 4 项指标进行比较,结果显示 3 组之间各项指标的差异均有统计学意义($P<0.05$),进而通过 *Dunnnett-t* 检验进行两两比较,结果显示每两组之间各项指标差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

采用配对设计 *t* 检验对 C 级内 ET-1 和 CGRP 两指标在门静脉血和外周静脉血之间进行比较,结果显示门静脉血与外周静脉血中 ET-1 浓度比较,差异有统计学意义($t=16.976, P<0.05$);门静脉血与外周静脉血中 ET-1 浓度比较,差异有统计学意义($t=2.272, P<0.05$),见表 2。

2.3 肝硬化门静脉高压症患者肝功能状态与门静脉血及外周静脉血中 ET-1、CGRP 的相关性

经 *Spearman* 等级相关分析显示:肝硬化门静脉高压症患者肝功能有状态分级与门静脉及外周静脉血中 ET-1 浓度均呈显著负相关($r_s=-0.795, P<0.05$; $r_s=-0.644, P<0.05$);与门静脉血及外周静脉血中 CGRP 浓度也呈显著负相关($r_s=-0.598, P<0.05$; $r_s=-0.648, P<0.05$)。

表 1 对照组和门静脉高压症患者门静脉血和外周静脉血 ET-1、CGRP 浓度 (pg/ml)

Tab.1 Level of ET-1 and CGRP in peripheral vein and portal vein in different groups (pg/ml)

组别	例数 (n)	门静脉血 ET-1	外周静脉血 ET-1	门静脉血 CGRP	外周静脉血 CGRP
对照组	20	43.5 $\pm$ 5.2	42.0 $\pm$ 7.1	53.3 $\pm$ 9.5	51.3 $\pm$ 7.9
无腹水组	36	54.3 $\pm$ 7.2	52.9 $\pm$ 5.3	71.0 $\pm$ 16.0	72.0 $\pm$ 9.2
有腹水组	42	95.2 $\pm$ 21.0	76.2 $\pm$ 16.9	106.6 $\pm$ 22.0	97.9 $\pm$ 23.2
F 值*		115.253	67.063	71.715	58.193
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:*,采用方差分析对 3 组间各指标进行分析,差异有统计学意义后进而通过 *Dunnnett-t* 检验进行两两比较

表 2 肝功能状态与门静脉血及外周静脉血中 ET-1、CGRP 浓度的关系 (pg/ml)

Tab.2 Relationship between liver function and level of ET-1 and CGRP in peripheral vein and portal vein (pg/ml)

Child-pugh 分级	例数 (n)	门静脉血 ET	外周静脉血 ET	门静脉血 CGRP	外周静脉血 CGRP
A 级	35	52.0 ± 10.1	54.5 ± 10.3	74.6 ± 13.8	72.6 ± 11.2
B 级	26	68.2 ± 11.5	66.4 ± 11.3	87.4 ± 12.8	85.7 ± 14.1
C 级	17	93.6 ± 12.5	78.5 ± 11.0	105.8 ± 21.6	102.7 ± 18.9
F 值 *		80.682	29.265	23.375	26.422
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:*,采用方差分析对 3 组间各指标进行分析,差异有统计学意义后进而通过 Dunnett-t 检验进行两两比较

3 讨 论

ET 是一种首先从猪的血管内皮细胞分离纯化出的 21 个氨基酸残基组成的活性多肽,具有强烈的收缩血管的作用。人的 ET 有 ET-1、ET-2、ET-3 3 种基因表达,其中 ET-1 活性最强。在正常肝脏,ET-1 主要由肝窦内皮细胞产生。肝脏及门静脉系统有丰富的 ET 受体,广泛分布于肝细胞、窦内皮细胞、门静脉、中央静脉及贮脂细胞上,因而 ET 对肝脏及门静脉系统的血液动力学有重要的调节作用。CGRP 是利用基因工程方法发现的一种生物活性多肽,由 37 个氨基酸残基组成,具有强烈的舒血管作用,广泛分布于中枢和外周神经系统以及心血管和肺等组织中。目前已知 CGRP 是一种舒血管活性多肽,对外周血管有强烈的扩张作用。

肝硬化门静脉高压症患者腹水的形成与 ET 和 (或)CGRP 的关系国内外时有报道。国内姜虹等^[1]报道肝硬化患者有腹水组血浆中 ET 浓度明显高于无腹水组。许崇恩等^[2]研究发现有腹水的肝硬化肝脏组织中的 ET-1 水平明显高于无腹水的肝硬化病人,中到大量腹水肝硬化肝脏组织中的 ET-1 水平是对照组的近 4 倍,且 ET-1 的增高程度与肝硬化的级别有一定的相关性,提示腹水的出现与 ET 有一定的内在联系。在人体,除肝细胞产生 ET 外,有研究发现,在脾脏的生发中心和周边带的静脉窦内皮细胞和淋巴细胞能分泌大量的内皮素^[3]。Moller 等^[4]研究发现肝硬化患者 CGRP 升高可以引起外周血管扩张和血容量异常分布,导致水钠潴留。同时检测肝硬化门静脉高压症患者门静脉血及外周静脉血中 ET-1 的浓度发现,有腹水组门静脉血中及外周静脉血中 ET-1 的浓度显著高于无腹水组 ($P < 0.05$),并且发现有腹水组门静脉血中 ET-1 的浓度显著高于外周静脉血中 ET-1 的浓度 ($P < 0.05$)。结果提示,肝硬化门静脉高压症患者腹水的形成,与血浆中 ET-1 升高有关,与相关报道相符。而门静脉血中 ET-1 的显著升高,对腹水的形成是否具有更为

重要的意义,有待进一步研究。通过检测肝硬化门静脉高压症患者门静脉血及外周静脉血中 CGRP 的浓度发现,有腹水组门静脉血及外周静脉血中 CGRP 的浓度显著高于无腹水组 ($P < 0.05$),但有腹水组和无腹水组门静脉血和外周静脉血中 CGRP 的浓度差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结果提示,肝硬化门静脉高压症患者血浆中 CGRP 浓度升高与腹水形成有关。

肝硬化患者血浆中 ET-1 水平升高,国内外均有报道^[5,6]。ET-1 可以加重肝细胞缺氧损伤,通过强烈收缩肝微循环,使肝细胞缺氧,同时还可以促进缺氧肝细胞脂质氮化,水肿加重,故 ET-1 对肝细胞有直接损伤作用;而肝组织局部缺血、缺氧又可刺激 ET-1 合成和释放,造成恶性循环^[7]。赵海峰等^[8]检测了肝硬化患者血浆中 CGRP 的水平,发现肝硬化患者血浆中 CGRP 的水平显著高于对照组,并且血浆中 CGRP 的水平与患者的肝功能损害程度具有相关性。对不同肝功能状态的肝硬化门静脉高压症患者门静脉血及外周静脉血中 ET-1 浓度进行了检测,发现不同肝功能状态之间门静脉血及外周静脉血中 ET-1 的浓度差异有统计学意义 ($P < 0.05$),门静脉血及外周静脉血中 ET-1 的浓度呈现 child-pugh C > child-pugh B > child-pugh A。在 child-pugh C 级肝功患者门静脉血中 ET-1 的浓度显著高于外周静脉血中 ET-1 的浓度 ($P < 0.05$)。相关性分析发现,肝功能状态与门静脉血及外周静脉血中 ET-1 的浓度呈显著负相关 ($P < 0.05$)。本研究结果表明,肝硬化门静脉高压症患者门静脉血及外周静脉血中 ET-1 的浓度与其肝功能状态具有相关性,ET-1 的水平可以作为反映患者的肝功能状态的一个指标。对不同肝功能状态肝硬化门静脉高压症患者门静脉血及外周静脉血中 CGRP 的浓度检测发现,不同肝功能状态之间门静脉血及外周静脉血中 CGRP 的浓度差异有统计学意义 ($P < 0.05$);门静脉血及外周静脉血中 CGRP 的浓度也呈现 child-pugh C > child-pugh B > child-pugh A。相关性分析显示肝功能状态与门静

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.11.017

强迫症患者反应控制能力研究

王 东, 周 曙

(南方医科大学南方医院神经内科, 广州 510515)

【摘要】目的:探讨强迫症(Obsessive-compulsive disorder, OCD)患者反应控制障碍。方法:运用停止信号任务,比较 21 例 OCD 患者与 23 例年龄匹配健康者的停止信号反应时(Stop signal reaction time, SSRT)和非停止信号反应时(No-signal reaction time, NSRT)等。结果:患者的 SSRT 和 NSRT $[(376.20 \pm 71.92) \text{ ms}; (804.33 \pm 107.82) \text{ ms}]$ 均分别较健康对照 $[(304.13 \pm 76.73) \text{ ms}; (714.98 \pm 97.01) \text{ ms}]$ 显著延长: $t=3.206, P=0.003; t=2.894, P=0.006$ 。运用协方差分析去除 NSRT 影响,两组间 SSRT 差异仍显著: $F=22.518, P=0.000$ 。分别对两组 SSRT 与停止信号任务的其余指标以及 Y-BOCS 分数进行了逐步线性回归分析。结论:OCD 病人反应抑制和反应执行能力均明显下降。

【关键词】强迫症;停止信号任务;反应抑制;执行功能

【中国图书分类法分类号】R749.99

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-05-28

Research on response control ability of patients with obsessive compulsive disorder

WANG Dong, ZHOU Shu

(Department of Neurology, Nanfang Hospital, Nanfang Medical University)

【Abstract】Objective: To evaluate the response control function of patients suffering from obsessive compulsive disorder(OCD). Meth-

作者介绍:王 东(1970-),男,副主任医师,硕士,

研究方向:神经病学。

通信作者:周 曙,男,研究员, Email: zhous2004@126.com。

ods: Twenty-one OCD patients and 23 healthy controls were enrolled. All patients and healthy controls performed the stop-signal task which provides the indications reflecting the ability

脉血及外周静脉血中 CGRP 的浓度也呈显著负相关($P<0.05$)。结果表明,肝硬化门静脉高压症患者门静脉及外周静脉血中 CGRP 的浓度与其肝功能状态也具有相关性, CGRP 的水平可以作为反映患者肝功能状态的一个指标。

参 考 文 献

- [1] 姜 虹, 刘丽娜, 谷 玲, 等. 一氧化氮、内皮素和内毒素与肝硬化腹水及肝功能[J]. 医师进修杂志, 2003, 26(4): 26-27.
- Jiang H, Liu L N, Gu L, et al. Relationship between NO, endothelin and endotoxins with liver functions in patients with cirrhotic ascites[J]. Journal of Postgraduates of Medicine, 2003, 26(4): 26-27.
- [2] 许崇恩, 张曙光, 于振海, 等. 肝硬化病人肝功能分级、腹水严重程度与肝组织内皮素(ET-1)水平相关性的研究[J]. 中华肝胆外科杂志, 2006, 12(4): 284-285.
- Xu C E, Zhang S G, Yu Z H, et al. The correlation between the level of ET-1 and liver function classification or ascite degree in cirrhosis patient[J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2006, 12(4): 284-285.
- [3] Nagasue N, Dhar D K, Yamanai A, et al. Production and release of endothelin-1 from the gut and spleen in portal hypertension due to cir-

rhosis[J]. Hepatology, 2000, 31(5): 1107-1114.

- [4] Moller S, Bendtsen F, Schifter S, et al. Relation of calcitonin gene-related peptide to systemic vasodilation and central hypovolemia in cirrhosis[J]. Scand J Gastroenterol, 1996, 31(9): 928-933.
- [5] Bruno C M, Neri S, Sciacca C, et al. Plasma endothelin-1 levels in liver cirrhosis[J]. Int J Clin Lab Res, 2000, 30(4): 169-172.
- [6] 徐 成, 李 群, 李喜栋. ET-1 与肝纤维化和肝硬化门脉高压的关系[J]. 山东医药, 2009, 49(9): 73-74.
- Xu C, Li Q, Li X D. The relationship between the ET-1, hepatic fibrosis and portal hypertension in cirrhotic patients[J]. Shandong Medical Journal, 2009, 49(9): 73-74.
- [7] 郭继忠, 占 强, 唐建英, 等. 肝硬化患者血浆内皮素-1 水平的变化[J]. 中国血液流变学杂志, 2002, 12(3): 242-243.
- Guo J Z, Zhan Q, Tang J Y, et al. Changes of Plasma ET-1 in hepato-cirrhosis patients[J]. Chinese Journal of Hemorheology, 2002, 12(3): 242-243.
- [8] 赵海峰, 闻勤生, 黄裕新, 等. 肝硬化患者血浆中降钙素基因相关肽水平的变化及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2003, 13(2): 16-18.
- Zhao H F, Wen Q S, Huang Y X, et al. The clinical value of the serum level of calcitonin gene-related peptide in cirrhotic patients[J]. China Journal of Modern Medicine, 2003, 13(2): 16-18.

(责任编辑:唐秋媚)