

## 内皮素-1 对蛋鸡股动脉压和肺动脉压的影响

杨鹰 乔健 孙茂红 张建军 董世山 武振龙

(中国农业大学 动物医学院, 北京 100094)

**摘要** 为探讨不同剂量 EF-1 对蛋鸡血流动力学的影响,本试验从翼静脉注入内皮素-1 (EF-1),采用右心导管法通过生理多导仪直接测定股动脉压和肺动脉压。结果表明:高剂量 ( $2.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 的 EF-1 能使蛋鸡股动脉收缩压和舒张压分别升高 11.1% 和 16.2% ( $P < 0.01$ ),使肺动脉收缩压和舒张压分别升高 10.8% 和 35.9% ( $P < 0.01$ );而低剂量 ( $1.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 的 EF-1 使股动脉收缩压和舒张压分别升高 8.5% 和 12.1% ( $P < 0.01$ ),使肺动脉收缩压和舒张压分别升高 8.6% 和 18.8% ( $P < 0.01$ )。初步认为 EF-1 对蛋鸡肺动脉压和股动脉压的影响具有剂量依赖性;注射 EF-1 后,股动脉压和肺动脉压变化曲线随时间具有双向性和双相性。

**关键词** 内皮素-1; 蛋鸡; 血流动力学; 股动脉压; 肺动脉压

**中图分类号** S 851.33; S 852.3

**文章编号** 1007-4333(2003)01-0103-03

**文献标识码** A

### Effects of endothelin-1 on femoral artery pressure and pulmonary artery pressure of laying-egg chickens

Yang Ying, Qiao Jian, Sun Maohong, Zhang Jianjun, Dong Shishan, Wu Zhenlong

(College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100094, China)

**Abstract** This investigation was made to observe the responses of the femoral artery pressure (FAP) and the pulmonary artery pressure (PAP) to EF-1 in laying-egg chickens. Catheter was induced into the left femoral artery and the pulmonary artery of fifty-day-old laying-egg chickens, and the pressure was measured with 360-polygraph. The results showed: 1.0 and 2.0  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  EF-1 increased FAP and PAP, but the degrees were different with the various doses of EF-1. The FACP and FASP increased by 11.1% and 16.2% ( $P < 0.01$ ), and the PACP and PASP increased by 10.8% and 35.9% ( $P < 0.01$ ), respectively, in response to 2.0  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  EF-1; Whereas FACP and FASP, PACP and PASP increased by 8.5% and 12.1% ( $P < 0.01$ ), 8.6% and 18.8% ( $P < 0.01$ ), respectively, in response to 1.0  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  EF-1. It appeared that EF-1 initiated the concentration-dependent increases in FAP and PAP. The administration of EF-1 elicited transient vasodilation followed by vasoconstriction, which was similar to that in the mammals.

**Key words** endothelin-1; laying-egg chickens; hemodynamics; femoral artery pressure; pulmonary artery pressure

内皮素 (endothelin, ET) 是 1988 年日本 Yanagisawa 等从培养的猪主动脉内皮细胞中分离纯化的一种强力缩血管活性多肽<sup>[1,2]</sup>,是迄今发现的内源性血管收缩因子之一。ET 主要存在于心血管系统的内皮细胞,近年的研究证明,还广泛分布在脑、肺、肾、肝、脾、胃肠道、神经、生殖系统等组织。ET 除了有血管收缩作用外,还具有其他广泛的生物活性,如促进细胞增殖、调节体液等。ET 由 21 个氨基酸残基构成,有 3 种异构体:EF-1、EF-2、EF-3。ET 通过与靶细胞膜上的受体 (ETR) 结合,能启动一系列细胞内传递过程。其受体分为 ETA、ETB、ETC 三种。近

几年对内皮素的研究表明,ET-1 对哺乳动物肺血管张力的维持及肺动脉高压、肺血管壁重建和气管、支气管平滑肌过度增殖的发病机制中起重要介导作用<sup>[3,4]</sup>; ET 还参与心衰、心肌肥厚、肾功能不全和脑卒中等这些常见的高血压并发症<sup>[4]</sup>。

目前,有关 ET 与禽类生理、病理变化的研究较少。国外见有鸡的 ET 及其受体基因表达、鸡心脏 ET 受体的种类<sup>[6]</sup>等的研究,但没有关于 ET 对禽类血液循环系统、内分泌系统的整体影响。本试验观察 EF-1 对蛋鸡血流动力学的影响,探讨 ET 与心血管系统疾病之间的关系。

收稿日期: 2002-09-03

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(30070567)

作者简介:杨鹰,博士研究生,主要从事家禽血液病生理研究,E-mail:cavet@sina.com

## 1 材料和方法

### 1.1 试剂和仪器

ET-1 (endothelin-1, human sequence) 购自中国福瑞生物制剂公司;360型生理多导仪由日本三荣公司生产;聚乙烯动脉插管购于中国医学科学院基础所生理室;常规外科手术器械1套。

### 1.2 试验动物及分组

试验用蛋鸡和饲料,中国农业科学院畜牧研究所提供;试验动物进行常规免疫后随机分为:对照(生理盐水组,  $n=5$ );处理1(ET-1  $1.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,  $n=6$ );处理2(ET-1  $2.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,  $n=6$ )。

### 1.3 试验步骤

将50日龄蛋鸡试验前禁食过夜,自由饮水,称重后仰卧保定于实验台上,用颈静脉插管法和左侧股动脉插针法,通过生理多导仪测定肺动脉和股动脉收缩压和舒张压,稳定10 min后,由右侧翼静脉分别注射生理盐水和不同剂量ET-1,注射容量均为  $0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,测定肺动脉压和股动脉压随时间的变化。

### 1.4 数据处理

用EXCEL和SPASS10.0统计软件对数据进行成对样本的t检验,并用平均数制作曲线。

## 2 结果

### 2.1 ET-1对蛋鸡股动脉收缩压、舒张压的影响(图1)

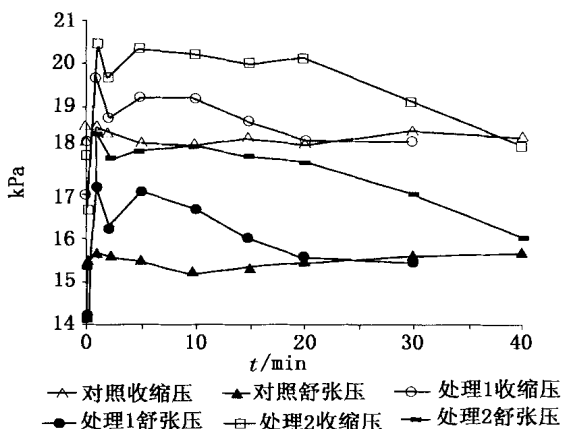


图1 不同剂量ET-1对蛋鸡股动脉压的影响

Fig. 1 The effect of ET-1 with different doses on the FAP in laying egg chickens

分别注射2种剂量的ET-1后,股动脉收缩压、舒张压都在5 s降到最低值,然后在1 min内上升到峰值,处理1的收缩压上升( $1.44 \pm 0.27$ ) kPa、舒张压上升( $1.89 \pm 0.5$ ) kPa;处理2的收缩压上升( $2.55$

$\pm 0.27$ ) kPa、舒张压上升( $3.00 \pm 0.56$ ) kPa。从表中2个剂量的对比可以看出ET-1对股动脉压的影响是呈剂量依赖性和时间依赖性的,即随着时间的变化,压力变化的总趋势是升高;高浓度对压力的影响比低浓度大,处理1的压力在20 min左右就恢复正常,处理2的压力在30 min左右恢复正常。另外还可以看出压力曲线是双向的,即注药后迅速下降,然后又迅速上升。

### 2.2 不同剂量ET对蛋鸡肺动脉收缩压、舒张压的影响(图2)

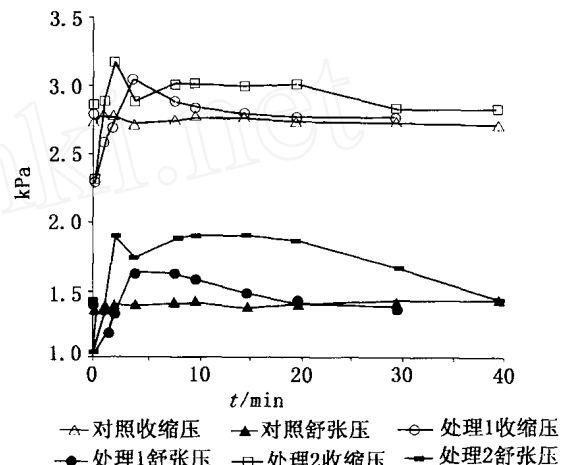


图2 不同剂量ET-1对蛋鸡肺动脉压的影响

Fig. 2 The effect of ET-1 with different doses on the PAP in laying egg chickens

分别注射2种剂量的ET-1后,肺动脉收缩压、舒张压都在10 s降到最低值,与注药前相比差异显著( $P < 0.01$ ),比股动脉压降到最低点的时间长,处理1的收缩压在4 min内上升( $0.24 \pm 0.17$ ) kPa、舒张压上升( $0.24 \pm 0.18$ ) kPa;处理2的收缩压在2 min内上升( $0.31 \pm 0.07$ ) kPa、舒张压上升( $0.51 \pm 0.13$ ) kPa。处理1的肺动脉压力在20 min左右恢复正常,处理2的收缩压在30 min左右恢复正常,舒张压的恢复需要40 min。肺动脉收缩压和舒张压都表现为ET-1特有的双向曲线;另外ET-1对肺动脉压的影响也呈剂量依赖性和时间依赖性的。

## 3 讨论

### 3.1 压力曲线的双向性和双相性

ET-1是血管内皮细胞分泌的一种强有力血管收缩肽,能广泛作用于哺乳动物的各类血管平滑肌细胞和血管内皮细胞,使其张力增加,血管收缩,血压升高<sup>[7]</sup>。给大鼠静注  $1 \text{ nmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,平均动脉压可增加  $8.0 \text{ kPa}$ <sup>[8]</sup>。本研究结果表明,由翼静脉注射2

种剂量的 ET-1 引起双向性的血压升高,即瞬时下降并马上回升到最大值,这种双向变化与哺乳动物的情况相同<sup>[9]</sup>。对这一现象的解释是 ET 的血管扩张相机制是由于 ET-1 的刺激,使血管扩张物质 NO 的产生增加<sup>[10]</sup>。

压力曲线的双相性表现于当注射  $2.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  ET-1 后,压力并不是直线上升方式,而是迅速升到最大压力值后又略有下降,之后股动脉压和肺动脉压又分别在 3 和 4 min 内再回升,并维持在一个较稳定的水平,股动脉收缩压和舒张压的这一稳定阶段是在注药后约 5~15 min,肺动脉的收缩压和舒张压是约在 10~20 min,随后股动脉压和肺动脉压分别缓慢下降,直到恢复到原来的压力值。 $1.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  浓度下,股动脉压在 5~10 min 时也有此稳定期,但肺动脉收缩压和舒张压在达到最高值后就逐渐下降,没有明显的双相性。这种双相变化也是外源性 ET-1 特有的,给麻醉大鼠静注 ET-1  $1 \text{ nmol} \cdot \text{kg}^{-1}$  也可以引起血压的双向变化和双相变化<sup>[11]</sup>,目前对于这种双相性还没有确切的解释。

### 3.2 ET-1 对股动脉压和肺动脉压作用的差异性

在对哺乳动物的研究中,有学者发现 ET-1 对体循环和肺循环的作用有所不同。给大鼠静注 ET-1 ( $100 \sim 1\,000 \text{ PM}$ ),可引起体循环血液动力学变化,使血压升高,而肺动脉压变化并不明显,高浓度时方可引起肺血管阻力升高<sup>[12]</sup>。肺脏与 ET 有着十分密切的关系,因为肺脏是 ET-1 的重要清除器官,亦是重要的合成部位和靶器官,体内有 40% 以上的 ET 是由肺脏清除代谢的<sup>[11]</sup>。肺动脉、静脉平滑肌细胞等都有 ET-1 受体,可以强烈的收缩肺动脉,使肺动脉压升高。

本试验还发现,相同剂量 ET-1 对股动脉压和肺动脉压的作用有所不同,股动脉压先达到最低和最高压力值(5 s),肺动脉压稍后(10 s)才达到,而且股动脉压的变化幅度比肺动脉压的大,但肺动脉压力持续的时间较长。

本试验结果还表明 ET-1 对股动脉和肺动脉舒张压的影响大于对收缩压的影响,这方面的结果未见报道,这种差异可能与舒张压受心脏影响有关。另外,与以往的试验结果相比,相同剂量条件下,蛋鸡比大鼠和兔子对 ET-1 的耐受力强<sup>[8]</sup>,给大鼠静注

$1 \text{ nmol} \cdot \text{kg}^{-1}$  (相当于  $2.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),平均动脉压可增加 8.0 kPa,蛋鸡在 ET-1 浓度为  $2.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  时比相近浓度 ET-1 使大鼠血压升高的程度小,这可能与不同动物体内的内皮素受体种类和数目有关。

通过本试验,初步证明 ET-1 对家禽体循环和肺循环也有明显的作用,对于作用方式还需要做大量试验来证明。

## 参 考 文 献

- [1] Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent constrictor peptide produced by endothelial cells [J]. Nature, 1988, 332:411~415
- [2] Battistini B, Botting R, Wanner T D. Endothelin: A knockout in Landon [J]. Trends Pharmacol Sci, 1996, 16(7): 217~221
- [3] Fontana F, Bernardi P, Tartuferi L, et al. Mechanisms of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure [J]. Am J Med, 2000, 109(8): 621~627
- [4] 钟小宁,梁国容,何志义,等. 血管内皮生长因子和内皮素在低氧性肺血管重建中的作用 [J]. 中华内科杂志, 2001, 40(8): 525~529
- [5] 杨雷,袁涛. 高血压病患者肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、一氧化氮与内皮素的变化及意义 [J]. 华中医学杂志, 2001, 25(1): 51
- [6] Lee M E, Temizer D H, Clifford J A, et al. Cloning of the GATA-binding protein that regulates endothelin-1 gene expression in endothelial cells [J]. J Biol Chem, 1991, 266(24): 16188~16192
- [7] 杨小东,陈文彬,陈俊杰. 内皮素在低氧性肺动脉高压大鼠肺内表达和水平变化的研究 [J]. 中华内科杂志, 1996, 35(11): 734~737
- [8] Zoccali C, Leonardis D, Parkongo S, et al. Urinary and plasma endothelin-1 in essential hypertension and in hypertension secondary to renoparenchyma disease [J]. Nephrol Dial Transplant, 1995, 10(8): 1320
- [9] 唐轶,崔志澄. 内皮素与血管内皮舒张因子的相互调节和作用关系 [J]. 北京医学, 1998, 20(1): 35~37
- [10] Markewitz B A, Donald E, Kohan E, et al. Hypoxia decrease endothelin-1 synthesis by rat lung endothelial cells [J]. Am J Physio, 1995, 269: 215
- [11] 汤健,唐朝枢,杨军,等. 内皮素 [M]. 北京:北京医科大学-中国协和医科大学联合出版社, 1994. 163~164, 224
- [12] Kiuchi H, David M, Rodman C. Endothelin-1 causes pulmonary vasodilation in rats [J]. Am Physio Soci, 1990, 72: 48~54