

妊娠高血压综合征红细胞膜 ATP 酶活性的变化

张凌云¹,何援利¹,张为远²,陈炜¹,杨芳¹,杨建萍³(¹第一军医大学珠江医院妇产科,广东广州 510282;²白求恩医科大学第二临床医院妇产科,吉林长春 130021;³广东省大埔县人民医院妇产科,广东大埔 514200)

摘要:目的 探讨妊娠高血压综合征(妊高征)患者红细胞膜 ATP 酶活性的变化。方法 采用生化方法测定 25 例妊高征患者和 27 例正常孕晚期妇女红细胞膜 ATP 酶活性以及膜胆固醇和甘油三酯的含量。结果 妊高征患者产前 Na⁺, K⁺-ATP 酶和 Ca²⁺-ATP 酶活性显著低于对照组,胆固醇含量明显高于对照组,而甘油三酯的含量两组间未见明显差异。妊高征患者产前红细胞膜胆固醇含量与膜 Na⁺, K⁺-ATP 酶和 Ca²⁺-ATP 酶活性呈明显的负相关。结论 妊高征患者 ATP 酶活性降低是其依赖的脂质微环境发生改变的结果。

关键词:高血压;妊娠并发症;腺苷三磷酸酶;胆固醇;甘油三脂类

中图分类号:R714.252; R331.141 文献标识码:A 文章编号:1000-2588(2001)10-0763-03

Changes of erythrocyte membrane ATPase activity in patients with pregnancy-induced hypertension

ZHANG Ling-yun¹, HE Yuan-li¹, ZHANG Wei-yuan², CHEN Wei¹, YANG Fang¹, YANG Jian-ping³

(¹Department of Obstetrics and Gynecology, Zhujiang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510282, China; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Second Affiliated Hospital, Bethune Medical University, Changchun 130021, China; ³Department of Obstetrics and Gynecology, People's Hospital of Dabu Country, Dabu 514200, China)

Abstract Objective To evaluate the changes of ATPase activity on the erythrocyte membrane in patients with pregnancy-induced hypertension (PIH). Methods Twenty-five patients with PIH and 27 healthy women in their late pregnancy were included in this study. Erythrocyte membrane ATPase activity was measured by biochemical method, and cholesterol and triglyceride content by cholesterol oxidase method and glycerol phosphoric acid oxidase method, respectively. The correlation of the cholesterol content to ATPase activity was observed. Result The activity of Na⁺, K⁺-ATPase and Ca²⁺-ATPase was significantly lower, while cholesterol content significantly higher in PIH patients than in the healthy pregnant women. Triglyceride contents showed no difference between PIH and control groups. Negative correlation of cholesterol to Na⁺, K⁺-ATPase and Ca²⁺-ATPase activity was observed. Conclusion The decrease of ATPase activity was primarily due to the alteration of lipid component in the cell membrane.

Key words hypertension; pregnancy complication; adenosine triphosphatase; cholesterol; triglycerides

妊娠高血压综合征(以下简称妊高征)的主要症状是血压升高,早在 20 世纪 80 年代就已证实血管平滑肌膜钠钙离子转运障碍是导致外周血管平滑肌张力增加的主要原因。ATP 酶(ATPase)是镶嵌于脂质双分子层的活性蛋白质。本文从膜脂质代谢的角度探讨妊高征患者 ATP 酶活性变化。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象为 1998 年 10 月~1999 年 3 月间在白求恩医科大学第二临床医院产科、长春市妇产医院产科、长春市解放军 461 医院妇产科住院孕产妇。妊高征的诊断和分类标准按文献 [1],共 25 例,且均为重度妊高征,年龄为 (26.1±3.4)岁,孕周 (37.4±3.9)周,

无高血压、慢性肾炎及其他心肾疾病病史。采血前未服用影响钙、镁代谢的药物。妊高征组均以剖宫产手术结束分娩。同时随机抽取正常孕晚期孕妇 27 例作为正常对照组,年龄为 (27.8±3.3)岁,孕周为 (39.8±1.3)周。对照组均为单胎孕足月初产妇,无妊娠合并症及并发症,均以择期剖宫产手术结束分娩,其剖宫产指征主要是头盆不称和社会因素。

1.2 实验方法

1.2.1 标本的采集与处理 妊高征组和对照组均于用药前静脉采血,并于采血时由专人用标准台式水银柱血压计在休息 30min 后测量坐位右侧肱动脉血压,连续测量 3 次取平均值,收缩压和舒张压分别以柯氏第 1 和第 5 音为准。妊高征组于产后 72h 再次采静脉血、测量血压作为妊高征患者产后组。采集的静脉血 1ml 置肝素抗凝瓶中,3000r/min 离心 20min 后,弃血浆和上层白细胞,将红细胞用 10 倍体积的 Tris-HCl(pH7.6)缓冲液于 4℃ 下反复洗 3 遍。每次

收稿日期:2001-03-12

作者简介:张凌云(1972-),女,吉林人,1999年毕业于白求恩医科大学,硕士,医师,电话:020-85143691

洗涤后均以 2700r/min 离心 5min,弃上清。吸洗过的红细胞 0.1ml 加入 0.9ml 20mmol/L Tris-HCL 缓冲液和 1% 皂素 0.01ml, 摇匀后室温下静置 15min, 使其充分溶血,并置于 -30 冰箱中,待集中测定。

1.2.2 仪器与试剂 7170A 全自动生化分析仪 (日本产);MEPOMC CA470 电子血球计数仪 (瑞士产);ATP 购自美国 Sigma 公司;乌苯苷及皂素购自德国 Amersham 公司;L 组氨酸购自上海生物制品研究所;胆固醇和甘油三酯试剂盒均购自上海长征医学科学有限公司。

1.2.3 ATP 酶活性测定方法

1.2.3.1 ATP 酶反应液成分 (mmol/L) 反应液 A: MgCl₂ 3.6, NaCl 180, KCl 133, L 组氨酸 80, EDTA 0.5, 乌苯苷 0.9, ATP 2.5 (反应前加入); 反应液 B: 用 CaCl₂ 0.05 取代 EDTA, 余与反应液 A 相同; 反应液 C: 反应液 A 中除去乌苯苷。

1.2.3.2 ATP 酶测定步骤 0.1ml 红细胞的溶血液中分别加入 0.9ml 反应液 A、B、C, 混匀后置 37 恒温水浴中反应 2h, 然后以冷的 20% 三氯乙酸 0.2ml 终止反应。离心后吸上清液, 用 7170A 全自动生化分析仪测定释放的 Pi 量, 利用 MEPOMCCA470 电子血球计数仪测定血红蛋白量。酶活性单位以 μmolPi/g Hb.2h 表示。B 管与 A 管之差值为 Ca²⁺-ATP 酶活性, C 管与 A 管的差值为 Na⁺, K⁺-ATP 酶活性。具体测定方法参照沈茂星 [2] 的同步测定法并稍作变动。

1.2.4 胆固醇测定方法 采用胆固醇氧化酶法。

1.2.5 甘油三酯测定方法 采用甘油磷酸氧化酶法。

因红细胞溶血液在进行处理时曾稀释 10 倍, 所以上述结果均扩大 10 倍。

1.3 统计学处理

显著性差异采用两个样本均数的 t 检验, 采用直线相关分析检测相关性。

2 结果

2.1 红细胞膜 ATP 酶活性 (表 1)

妊高征患者产前组红细胞膜的 Na⁺, K⁺-ATP 酶、Ca²⁺-ATP 酶活性与对照组比较明显降低 (P<0.001); 分娩后妊高征孕妇红细胞膜上述酶活性得到部分恢复, 接近于对照组水平。妊高征患者分娩前后比较, 上述酶活性差异显著 (P<0.001)。而红细胞膜上 Mg²⁺-ATP 酶活性在对照组和妊高征患者产前、产后均未见明显改变 (P>0.05)。

2.2 红细胞膜胆固醇及甘油三酯的含量 (表 2)

妊高征患者产前红细胞膜胆固醇的含量显著高于对照组 (P<0.05); 产后胆固醇的含量明显降低, 与产前相比差异显著 (P<0.05)。妊高征患者产前红细胞膜甘油三酯的含量较对照组略高, 但二者无显著性差

异 (P>0.05), 虽妊高征患者产后膜甘油三酯的含量有所改变, 但无显著意义 (P>0.05)。

表 1 妊高征患者红细胞膜 ATP 酶活性 (μmolPi/gHb.2h, $\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Activity of ATPase on the erythrocyte membrane in patients with pregnancy-induced hypertension (μmol Pi/gHb.2h, Mean±SD)

Group	n	Ca ²⁺ -ATPase	Na ⁺ , K ⁺ -ATPase	Mg ²⁺ -ATPase
Control	27	39.44±6.65	3.740±0.532	34.15±8.14
PIH				
Antenatal	25	29.68±5.61*	2.942±0.320*	31.10±8.32
Postnatal	25	38.71±6.37	3.806±0.929	28.44±5.99

PIH: Pregnancy-induced hypertension; *P<0.001 vs control group; P<0.001 vs antenatal PIH group

表 2 妊高征患者红细胞膜胆固醇及甘油三酯的含量 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Content of cholesterol and triglyceride on the erythrocyte membrane in patients with PIH (mmol/L, Mean±SD)

Group	n	Cholesterol	Triglyceride
Control	27	6.72±1.89	1.94±0.40
PIH			
Antenatal	25	8.04±1.54*	2.14±0.34
Postnatal	25	6.58±1.22	1.98±0.35

*P<0.05 vs control group; P<0.05 vs antenatal PIH group

2.3 相关性分析

本研究对 25 例妊高征患者的红细胞膜胆固醇含量与 ATP 酶进行了相关性分析, 结果表明红细胞膜胆固醇含量与膜上 Ca²⁺-ATP 酶的相关系数为 -0.4467, 直线回归方程为 y=20.470-0.4189x, 二者呈明显的负相关 (P<0.05)。红细胞膜胆固醇含量与膜上 Na⁺, K⁺-ATP 酶的相关系数为 -0.4063, 直线回归方程为 y=1.373-0.1929x, 二者亦具有显著的相关性 (P<0.05)。

3 讨论

3.1 ATP 酶活性变化的机制

本研究表明妊高征患者细胞膜胆固醇含量增高, 使磷脂双分子层上的胆固醇与磷脂物质的量之比升高, 从而引起膜的组成发生变化。膜的胆固醇含量升高, 降低了磷脂链间的相互协同作用。妊高征患者细胞膜胆固醇与磷脂的物质的量之比升高, 使膜磷脂浓度相对下降, 膜表面的负电荷密度相对下降, 静电排斥作用减弱, 不利于膜的伸展, 导致钠泵活性降低。国外资料 [4] 证实了 Na⁺, K⁺-ATP 酶的脂质环面有不同的排列; 也有资料 [5] 显示人体内存在的钠泵抑制因子会竞争 Na⁺, K⁺-ATP 酶上的乌苯苷结合部位, 引起结合部位的改变或活性分子数目的降低, 导致 Na⁺, K⁺-ATP 酶活性降低。可见, 细胞膜脂质成分改变, 降低了膜的流动性, 引起 Na⁺, K⁺-ATP 酶催化亚单位的改变, 最终导致 ATP 酶活性的降低。

3.2 ATP酶活性降低在妊高征病理生理机制中的意义

本研究结果显示妊高征患者膜胆固醇含量增加,磷脂含量相对下降,即膜的流动性降低,脆性增加,细胞的变形能力减弱,增加了微循环的阻力,因而需要提高灌注压以克服外周阻力的增加,结果使血压升高。这一点与 Isao 等^[6]提出的 Na^+,K^+ -ATP酶活性下降与血压水平的严重程度直接相关的结论相符。肾小球毛细血管内的红细胞由于变形能力降低,增加了循环阻力,使肾小球的滤过压增高,长时间作用可导致肾小球毛细血管的通透性增加,使原本不能滤过的蛋白质得以滤出,形成蛋白尿。临床上妊高征患者低脂饮食的目的在于降低胆固醇含量,增加膜的流动性,改善微循环,降低外周阻力。

Goto 等^[5]证实胎盘 Na^+,K^+ -ATP酶活性降低可致细胞变形能力减弱,从而增加外周阻力而使灌注压力升高,导致胎盘血管痉挛,血流减少。胎盘的 Na^+ 转运与氨基酸转运相协同, Na^+,K^+ -ATP酶活性降低必

然造成氨基酸转运障碍,使得胎儿营养供应不足,所以,妊高征患者胎儿宫内发育迟缓的发生率较高。

参考文献:

- [1] 乐杰. 妇产科学 [M]. 第4版, 北京: 人民卫生出版社, 1996. 113-6.
- [2] 沈茂星, 沈惟堂, 林慈, 等. 红细胞 ($\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}$)-ATP酶和 ($\text{Na}^+\text{-K}^+$)-ATP酶活性同步测定法 [J]. 上海医学检验杂志, 1990, 5(4): 211-4.
- [3] Skou JC, Esmann M. The Na^+,K^+ -ATPase [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 1992, 24(3): 249-61.
- [4] Rabini RA, Zolese G, Staffolani R, et al. Na^+,K^+ -ATPase of human placenta during gestational hypertension: a biochemical-biophysical study [J]. *Clin Sci Colch*, 1996, 91(6): 719-23.
- [5] Goto A, Yamada K. Ouabain-like factor [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1998, 7(2): 189-96.
- [6] Fuchi I, Higashino H, Noda K, et al. Placental Na^+,K^+ activated ATPase activity in SHRSP in connection with pregnancy-induced hypertension and intra-uterine growth retardation [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*, 1995, 1: S283-5.

(责任编辑: 宋建武)

高频透热联合化疗治疗晚期原发性肝癌临床报告

戴辉, 侯友贤, 闫业勇 (广州军区广州总医院放射肿瘤中心, 广东广州 510010)

摘要:目的 比较高频透热联合化疗与单纯化疗治疗原发性肝癌的近期疗效和副作用。方法 74例原发性肝癌 - 期患者分为观察组 (43例) 和对照组 (31例), 分别以高频透热联合 FAM (5-氟尿嘧啶 + 阿霉素 + 丝裂霉素) 方案化疗及单纯 FAM 方案化疗, 比较两组客观疗效及副反应差异。结果 观察组与对照组肿瘤客观疗效分别为 25.58% 及 6.45% ($P < 0.05$); 副反应中肝功下降分别为 34.88%、12.90% ($P < 0.05$), 发热分别为 53.49%、12.90% ($P < 0.05$), 对症处理可缓解。结论 高频透热联合化疗可提高单纯化疗治疗原发性肝癌的近期疗效。

关键词: 热 / 治疗应用; 肝肿瘤; 氟尿嘧啶; 阿霉素; 丝裂霉素

中图分类号: R735.7; R318.03 文献标识码: B 文章编号: 1000-2588(2001)10-0765-02

原发性肝癌 (PHC) 起病隐匿, 90% 发现时已属晚期^[1]。多数伴有不同程度的肝硬化及肝功能失代偿, 大面积高剂量放疗难以实施, 肝脏肿瘤大部分动静脉供血且对药物不敏感, 单纯动、静脉化疗效果不佳^[2]。我院自 1999 年 6 月 ~ 2000 年 2 月间采用高频透热联合化疗治疗 43 例晚期 PHC 患者, 同期单纯化疗治疗 31 例晚期 PHC 患者, 现将两组近期疗效和副作用比较如下。

1 病人与方法

1.1 病例选择

全部患者根据全国肝病会议制定的 PHC 诊断标准确诊。按国际 TNM 分期为 - 期, 初诊体力状况 Karnofsky 评分在 50 分以上, 预计生存期大于 1 个月。74 例患者中, 男 59 例、女

15 例, 年龄 20~64 岁。临床主要症状为乏力、纳差、腹胀、黄疸、肝区疼痛等。分为观察组 (43 例) 和对照组 (31 例) 两组, 两组患者治疗前在分期与临床症状上无差异。

1.2 治疗方法

观察组以高频透热治疗 (深圳先科 SR-1000 肿瘤射频热疗机) 配合 5-氟尿嘧啶 + 阿霉素 + 丝裂霉素 (FAM 方案) 化疗方案。对照组采用 FAM 方案化疗, 剂量为: 5-氟尿嘧啶 0.5g + 生理盐水 500ml, 静脉滴注, 连续 5d; 阿霉素 50mg + 生理盐水 20ml, 第一天静脉注射; 丝裂霉素 10mg + 生理盐水 20ml, 第一天静脉注射。观察组每周 FAM 化疗配合热疗 4 次, 分别于第 1、4、8、11 天。第一天, 热疗前以丝裂霉素 10mg + 生理盐水 20ml, 静脉注射, 加热 30min 后, 以阿霉素 50mg + 生理盐水 20ml 静脉注射 (阿霉素具有温度依赖性), 冲管后以 5-氟尿嘧啶 0.5g + 生理盐水 500ml 静脉滴注, 继续加热 30min。第 4 天, 热疗同时以 5-氟尿嘧啶 0.5g + 生理盐水 500ml 静脉滴注, 第 8、11 天, 各行热疗 1 次。热疗 60min/次, 入射功率为

收稿日期: 2000-11-18

作者简介: 戴辉 (1973-), 浙江临海人, 1997 年毕业于白求恩医科大学, 现从事肿瘤放疗、化疗、热疗工作, 电话: 020-86662205-53478