

发育期心脏心房钠尿肽表达水平的测定

罗红梅, 汪翼¹, 贺丽萍

(衡阳医学院组织胚胎学教研室, 湖南省衡阳市 421001; 1. 衡阳市中心医院外科)

[主题词] 心房钠尿肽; 胚胎; 放射免疫

[摘要] 为了研究胚胎期心脏心房钠尿肽的发生及变化规律, 收集因孕妇自愿流产或引产的胚胎 65 例(经临床证实孕妇无心血管疾病), 用放射免疫法同步测定胚胎心脏各部位心房钠尿肽的含量。结果发现于第 6 周心房内心房钠尿肽开始出现, 但其含量甚微, 尔后其含量随胎龄的增长而增加; 而心室内的心房钠尿肽含量在第 6 周时较高, 且其含量随胎龄的增长而减少, 至足月时几乎消失。同一胎龄心房钠尿肽以右心耳含量最高, 右心房含量高于左心房, 左心室含量高于右心室。这一结果表明人胚胎心房钠尿肽于第 6 周出现, 且随胎龄的增长而增加; 心室及室间隔内也含心房钠尿肽, 其含量随胎龄的增长而减少。

[中图分类号] R321

[文献标识码] A

Atrial Natriuretic Factor Level of the Developing Human Heart By Radioimmunoassay

LUO Hong- Mei, WANG Yi , and HE Li- Ping

(Department of Histology and Embryology, Hengyang Medical College, Hengyang 421001, China; Department of Surgery, the Central Hospital of Hengyang)

MeSH Atrial Natriuretic Factor; Embryo; Radioimmunoassay

ABSTRACT **Aim** Study on the occurrence and regular patterns of atrial natriuretic factor (ANF) in the human heart before birth. **Methods** Collection of 65 embryo cases from accidental abortions or miscarriages or induced labour of the pregnant women with no cardiovascular disease in clinical diagnosis, measurement of the amount of ANF in different locations of the embryonic heart means of radioimmunoassay. **Results** ANF in the atria appeared in the sixth week, but in a minute amount, increasing with the growth of the embryo, while the amount of ANF in the ventricles reached a rather higher level in the sixth week, decreasing with the growth of the embryo and then nearly disappeared after a full term. In the right auricle of the embryos at the same age ANF reached the maximum, with the amount in the right atrium over that in the left, and the amount in the left ventricle over that in the right. **Conclusions** ANF in the human embryonic atria appeared in the sixth week, increasing with the growth of the embryo while ANF was also found in the ventricles and the interventricular septa, decreasing with the growth of the embryo.

心房钠尿肽(atrial natriuretic factor, ANF)又名心房利钠多肽或心耳素,它是一种具有强大利钠、利尿、扩张血管和降血压作用的肽类激素^[1,2]。近年来,对 ANF 的胚胎发生国内外有较多的报道^[3,4],但是大部分仅限于对动物的观察,对人体心脏内 ANF 的发生尚缺乏系统的研究。本研究通过采用放射免疫方法对 ANF 在人胚胎心脏各部位的含量进行测定,以探讨 ANF 在人胚胎发生发展过程中的变化规律,为研究 ANF 在人体发生过程中的可能作用提供实验依据。

[基金项目] 省教委资助课题

[作者简介] 罗红梅,女,1971 年出生,湖南省茶陵县人,从事组织胚胎学研究。贺丽萍,女,1964 年出生,湖南双峰人,硕士研究生,从事组织胚胎学和男性生殖学研究。

1 材料与方法

1.1 标本及处理

收集因孕妇自愿流产或引产的胚胎 65 例(经临床证实孕妇无心血管疾病),按胎龄分为 7 组,胎龄由孕妇提供并参考《人体胚胎学》的胎龄计算方法,即测量坐高和顶臀长加以核实。胎龄 6~12 周 35 例,每周 5 例;13~16 周 5 例;17~20 周 5 例;21~24 周 8 例;22~28 周 6 例;29~32 周 4 例;33~38 周 2 例。

收集胚胎后,迅速取出心脏,在体视显微镜下观察心脏外形,以排除先天性心脏病,将 6~12 周胚胎心脏分为心房及心室两部分,13~38 周胚胎心脏分为左右心耳、左右心房、左右心室及室间隔七个部分,放入-80℃冰箱中保存。

将保存的心脏组织进行匀浆,置于含 10% EDTA - 2Na 的试管中,4℃ 3 500 rpm 离心 15 min,取出上清液,放入- 80℃冰箱中保存待用。

1.2 心房钠尿肽测定

用放射免疫分析法测定 ANF,药盒由北京 301 解放军总医院提供,测定程序按说明书进行。

1.3 统计学处理

各组数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,配对与成组比较用 t 检验,组间比较用方差分析,各变量间关系用等级相关分析, $P < 0.05$ 为相差显著。

2 结果

2.1 6~ 12 周胚胎心房与心室心房钠尿肽含量的变化

由表 1(Table 1) 可见,人胚胎第 6 周时,心房内 ANF 含量甚微 $2.4 \pm 0.6 \mu\text{g/g}$,而心室含量较高 $15.4 \pm 1.9 \mu\text{g/g}$,随着胎龄的增长,心房内 ANF 含量逐渐增加,至第 12 周时已达 $42.1 \pm 2.3 \mu\text{g/g}$,而心室内 ANF 含量呈下降趋势,至第 12 周时仅 $8.6 \pm 2.2 \mu\text{g/g}$ 。统计学处理结果表明:心房内 ANF 含量变化与胎龄变化呈正相关 ($P < 0.05$),心室内 ANF 含量变化与胎龄变化呈负相关 ($P < 0.05$);同一胎龄心房内 ANF 含量高于心室,但是第 6 周人胚胎却相反 ($P < 0.05$)。

2.2 13~ 38 周胚胎心脏各部位心房钠尿肽含量的变化

由表 2(Table 2) 可见,13~ 38 周胚胎心房内 ANF 含量继续呈上升趋势,右心房 ANF 的含量由第 13~ 16 周时的 $32.0 \pm 4.1 \mu\text{g/g}$ 增加至 33~ 38 周时

表 1 6~ 12 周人胚胎心脏内心房钠尿肽含量 ($\mu\text{g/g}$, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 The amount of ANF of the embryocac heart in the 6~ 12 week ($\mu\text{g/g}$)

Gestational age	Atria	Ventricles
6	2.4 ± 0.6	15.4 ± 1.9
7	21.1 ± 2.0	12.9 ± 1.7
8	23.4 ± 4.3	11.5 ± 1.8
9	27.4 ± 5.1	12.3 ± 1.6
10	39.2 ± 6.3	10.1 ± 2.3
11	38.3 ± 4.1	9.8 ± 1.1
12	42.1 ± 2.3^a	8.6 ± 2.2^a

a: $P < 0.05$, compared with gestational age.

的 $76.6 \pm 5.1 \mu\text{g/g}$,左心房 ANF 的含量则由 $23.8 \pm 2.9 \mu\text{g/g}$ 增加至 $75.1 \pm 3.0 \mu\text{g/g}$,两者皆与胎龄呈正相关 ($P < 0.05$)。左、右心耳 ANF 的含量变化也与胎龄变化呈正相关 ($P < 0.05$);而左右心室 ANF 的含量继续呈下降趋势,至 33~ 38 周时,右心室 ANF 含量仅为 $0.8 \pm 0.1 \mu\text{g/g}$,左心室含量仅为 $0.5 \pm 0.1 \mu\text{g/g}$,与胎龄的变化呈负相关 ($P < 0.05$)。室间隔 ANF 的含量至第 13~ 16 周时为 $6.0 \pm 0.9 \mu\text{g/g}$,至第 25~ 28 周时则为 $1.1 \pm 0.6 \mu\text{g/g}$,随后则变化不大,经统计学处理表明室间隔 ANF 的含量与胎龄变化没有相关性 ($P > 0.05$)。

同一胎龄心耳 ANF 的含量高于心房,而右心耳 ANF 的含量高于左心耳 ($P < 0.05$),右心房 ANF 含量高于左心房 ($P < 0.05$),左心室高于右心室 ($P < 0.05$),心房与心耳 ANF 的含量均高于心室及室间隔 ($P < 0.05$)。

表 2 13~ 38 周胚胎心脏各部位心房钠尿肽含量 ($\mu\text{g/g}$ 组织, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 The amount of ANF of the embryocac heart in the 13~ 38 week ($\mu\text{g/g}$)

Gestational age	Right auricula	Left auricula	Right artia	Left artia	Right ventricles	Left ventricles	Interventricular
13~ 16	42.0 ± 5.1	29.7 ± 4.3	32.0 ± 4.1	23.8 ± 2.9	4.5 ± 1.0	5.9 ± 1.0	6.0 ± 0.9
17~ 20	45.1 ± 2.6	37.5 ± 1.9	39.1 ± 3.1	18.7 ± 1.5	4.8 ± 1.1	5.3 ± 1.0	3.5 ± 1.1
21~ 24	51.1 ± 3.3	42.1 ± 4.5	47.9 ± 7.6	28.0 ± 3.0	2.7 ± 1.3	3.9 ± 1.1	3.6 ± 1.0
25~ 28	78.7 ± 5.3	63.3 ± 6.2	67.5 ± 4.8	54.3 ± 3.6	1.2 ± 0.3	4.0 ± 1.0	1.1 ± 0.6
29~ 32	80.5 ± 4.7	82.1 ± 3.2	78.0 ± 5.1	72.5 ± 6.1	1.1 ± 0.4	2.8 ± 0.6	1.0 ± 0.3
33~ 38	80.7 ± 4.0^a	80.2 ± 3.0^a	76.6 ± 5.1^a	75.1 ± 3.0^a	0.8 ± 0.1^a	0.5 ± 0.1^a	1.4 ± 0.6^b

a: $P < 0.05$, b: $P > 0.05$, compared with gestational age.

3 讨论

由于取材受限,而未能取到第 5 周及其以前的胚胎标本,故本研究不能阐明心房钠尿肽在人胚胎

出现的最早时间,但有研究表明,鼠胚心房钠尿肽最早出现在第 11~ 14 天鼠胚心房,这相当于人胚的第 5 周。本研究表明,不同胎龄胚胎心脏各部位心房

钠尿肽的含量与胎龄的变化具有密切关系,其中心房和心耳的含量随胎龄的增长而增加,而心室则反之。心脏内这种心房钠尿肽含量的变化规律与心肌细胞的分化具有密切关系。已有研究发现,在鼠胚和人胚的心房肌及心室肌细胞中含有一种高电子密度的特殊颗粒^[3],细胞免疫化学方法证实此颗粒内含有心房钠尿肽^[5],而且当心房内含此颗粒的细胞分裂时,颗粒并不消失,且随胎龄的增长此颗粒的数量也逐渐增加^[6];而心室内的颗粒则随胎龄的增长而减少^[7]。本研究结果证实了其他有关胚胎心脏心房钠尿肽变化的细胞学研究结果。

本研究尚发现,同一胎龄心耳的心房钠尿肽含量高于心房。从心脏发生的角度分析,心耳的发生早于心房,即原始左右心房演变为左右心耳,而后再由肺静脉的根部和右静脉窦的根部分别演变为左右心房,因此,心房钠尿肽在心耳内的发生更早于心房。至于右心房和右心耳心房钠尿肽的含量高于左心房和左心耳,以及左心室心房钠尿肽的含量高于右心室,则与血流动力学有关。有研究表明,当心脏负荷加重,心血压升高的情况下,血浆心房钠尿肽的含量明显的增高^[8,9]。另有研究表明左向右分流型的先天性心脏病患者的心房钠尿肽含量显著增高,且与肺动脉高压有关^[1],尤其是严重室间隔缺损(VSD)患者由于肺循环回流到左心房的流量大大增加,而导致左心房容量负荷过重,心房钠尿肽的分泌也随之增多^[2]。动物实验结果也表明增加容量负荷即可导致心房钠尿肽的分泌增加^[4]。在胚胎发育期由于卵圆孔的存在而存在着右向左分流,即右心房的血液流入左心房,右心房压力高于左心房,因此,

右心房的心房钠尿肽含量高于左心房。同时由于来自上腔静脉和下腔静脉的血液绝大部分由右心房流入左心房,导致流入右心室的血流较少,右心室压力低于左心室,因此,左心室心房钠尿肽的含量高于右心室。由于室间隔在结构上位于左、右心室之间,所以其心房钠尿肽含量与左右心室比较无明显区别。

参考文献

- [1] 王太森,钟盛林,崔伟历. 先心病血浆心钠素、环核苷酸与肺血流动力参数关系及术后变化[J]. 实用儿科临床杂志, 1996, 11(6): 321
- [2] 刘雅丽,刘钟,史政革,等. 先天性心脏病血浆心钠素的测定[J]. 新疆医学院学报, 1997, 20(4): 239
- [3] 纪中生,李肇特. 大鼠胚心房肌细胞分化发育的超微结构研究[J]. 解剖学报, 1988, 19(1): 59
- [4] Lattin AL. Myocardial rarruitment during ANF mRNA increase with volume overload in the rat [J]. *Am J Physiol*, 1986, 25: 890
- [5] Chapeu G. Localization of immunoreactive synthetic atrial natriuretic factor (ANF) in heart of various animal species [J]. *J Histo Cyto*, 1985, 33: 541
- [6] 贺丽萍. 人胚胎心房肌细胞心钠素的免疫细胞化学研究与体视学分析[J]. 衡阳医学院学报, 1997, 25(1): 9
- [7] 贺丽萍. 人胚胎和新生儿心室肌心钠素发生的电镜免疫细胞化学研究[J]. 衡阳医学院学报, 1997, 25(2): 134
- [8] Knight EL, Fish LC, Kiely DK, et al. Atrial natriuretic peptide and the development of congestive heart failure in the oldest old: a seven-year prospective study [J]. *J AM Geriatr Soc*, 1999, 47(4): 407
- [9] Klinge R, Hystad M, Kjekshus J, et al. An experimental study of cardiac peptides as markers of development of congestive heart failure [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 1998, 58(8): 683

(此文 2000- 01- 21 收到, 2000- 09- 08 修回)

(此文编辑 朱雯霞)