

基于大鼠模型研究降钙素基因相关肽 α 水平与椎管内麻醉剖宫产孕妇低血压对去氧肾上腺素应答不良的相关性

任 侠,高玉华,陈 易,郭 燕

(宁夏医科大学总医院麻醉与围术期医学科,银川 750000)

摘要 **目的** 探讨降钙素基因相关肽(CGRP) α 水平与椎管内麻醉剖宫产低血压孕妇对去氧肾上腺素(Phe)升压治疗应答不良的相关性。**方法** 招募择期行椎管内麻醉剖宫产手术的孕妇87例,根据麻醉后是否出现低血压,以及对麻黄碱和Phe的应答情况进行分组,为:①麻醉0组,孕妇无低血压反应,35例,占40.2%;②麻醉1组,孕妇有低血压反应,对麻黄碱应答良好,12例,占13.8%;③麻醉2组,孕妇有低血压反应,对麻黄碱应答不良,6例,占6.9%;④麻醉3组,孕妇有低血压反应,对Phe应答良好,8例,占9.2%;⑤麻醉4组,孕妇有低血压反应,对Phe应答不良,26例,占29.9%。ELISA法测定孕妇外周血清和胎盘组织匀浆中CGRP α 水平。大鼠正常妊娠,利血平灌胃法诱导建立低血压大鼠模型。50只大鼠随机分为对照组、模型组、妊娠组、模型+妊娠组、模型+妊娠+Phe组,每组10只。第2~6周利血平灌胃连续诱导,连续监控大鼠体质量;诱导第6周末,检测大鼠收缩压,并采集大鼠眼眶静脉丛外周血清和胎盘组织样本,测定CGRP α 的水平。**结果** 孕妇外周血清和胎盘组织CGRP α 水平检测显示,与麻醉0组相比,麻醉1~4组血清CGRP α 水平升高($P<0.05$);与麻醉3组相比,麻醉4组血清CGRP α 水平升高($P<0.05$);与麻醉2组相比,麻醉4组血清CGRP α 水平升高($P<0.05$)。与麻醉0组相比,麻醉4组胎盘组织CGRP α 水平升高($P<0.05$);与麻醉3组相比,麻醉4组胎盘组织CGRP α 水平升高($P<0.05$);与麻醉2组相比,麻醉4组胎盘组织CGRP α 水平升高($P<0.05$)。大鼠在体实验,从低血压建模第2~6周,与妊娠组相比,模型+妊娠组和模型+妊娠+Phe组体质量降低($P<0.05$)。基线值各分组大鼠收缩压差异无统计学意义($P>0.05$)。低血压建模第6周末,与妊娠组相比,模型+妊娠组和模型+妊娠+Phe组收缩压降低($P<0.05$);血清和胎盘组织匀浆中CGRP α 水平升高($P<0.05$)。与模型+妊娠组相比,模型+妊娠+Phe组收缩压上升($P<0.05$)。**结论** 椎管内麻醉剖宫产低血压孕妇对Phe升压治疗应答不良可能与胎盘和外周血清中CGRP α 水平升高相关。

关键词 剖宫产手术;椎管内麻醉;麻黄碱;去氧肾上腺素;低血压;降钙素基因相关肽 α

中图分类号 R 614

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)06-1074-07

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.06.014

择期剖宫产时脊髓麻醉和脊髓-硬膜外联合麻醉可能引发低血压,发生率约在29%~80%^[1]。根据2018年的国际共识,最常用的产科麻醉时的低血压定义为“血压<基线值的80%”^[1]。这种麻醉后低血压是一种正常生理反应,但严重时将引起恶心、呕吐,甚至循环崩溃等不良妊娠结局^[2]。低血压还可能引起胎盘灌注受损,导致胎儿低氧和神经系统损伤^[3]。因此,必须有效预防剖宫产时孕妇脊髓性低血压。目前,去氧肾上腺素(phenylephrine, Phe)、去甲肾上腺素(norepinephrine)和麻黄碱(ephedrine)是椎管内麻醉下剖宫产术中常用的3种血管

加压药,其中首选Phe^[4]。但是,使用Phe进行预防性血管加压和治疗低血压的母体应答率分别为26%和23%,母体反应性很低,其具体机制未明^[1]。

降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP) α 是一种降压肽,可降低啮齿类动物和人类怀孕期间血管收缩,促进心血管适应和调节子宫胎盘功能,以协助个体成功、健康怀孕^[5]。CGRP是迄今为止被认为最有效的血管舒张剂^[6]。临床发现在复杂妊娠,如子痫前期(preeclampsia)和自然流产的妇女血清中,CGRP α 的水平出现上调^[7-8]。本次研究首先对椎管内麻醉下择期剖宫产时出现低血压的孕产妇外周血清和胎盘组织中CGRP α 的水平进行了检测。随后建立低血压大鼠模型,使其受孕并给予/不给予Phe治疗,测定其收缩压、外周血清和胎盘组织中CGRP α 的水平,以期探讨CGRP α 水平与孕产妇对Phe升血压敏感性的影响。

2025-05-08 接收

基金项目:宁夏自然科学基金(编号:2022AAC03591)

作者简介:任 侠,女,硕士,主治医师;

高玉华,男,博士研究生,主任医师,通信作者, E-mail:

gaoyuhua01@126.com

1 材料与方法

1.1 实验动物 50 只 10 ~ 12 周龄雌性 Wistar 大鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司。大鼠饲养于恒温($22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$)、恒湿(50% ~ 70%)、配备 12 h/12 h 光照/黑暗循环的标准 SPF 级鼠房。大鼠可以自由采食和饮水。对大鼠实施造模给药之前,先适应性饲养 1 周。

1.2 仪器与试剂 大鼠 CGRP ELISA 测定试剂盒(货号:EE205)购自上海广锐生物有限公司。尾部体积描记仪(型号:CODA Monitor)购自澳大利亚艾德仪器公司。

1.3 临床研究对象 随机选取 2022 年 6 月—2023 年 7 月来宁夏医科大学总医院麻醉科择期进行椎管内麻醉的剖宫产孕妇 90 名,其中 3 例患者因麻醉平面过低,神经阻滞不全而改行全身麻醉被剔除。本研究遵照《赫尔辛基宣言原则》进行,已获宁夏医科大学临床伦理委员会批准,伦理编号:KYLL-2021-1058。所有纳入研究的个体均书面签署了知情同意书,同意采集其血液和胎盘组织样本。

1.3.1 纳入标准 ① 年龄 > 18 岁;② 择期行椎管内麻醉剖宫产手术的孕妇;③ 孕妇按照美国麻醉医师学会分级为 I ~ II 级;④ 单胎妊娠;⑤ 胎儿健康,无先天畸形、无先天性遗传病、未发生胎儿宫内窘迫。

1.3.2 排除标准 ① 高血压、舒张压 > 13.3 kPa 或器质性心脏病等;② 重度先兆子痫、妊娠糖尿病、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退;③ 合并术前肾功能损害,如肝炎、肝硬化、肝癌、肾炎、急慢性肾衰竭等;④ 完全前置胎盘、胎盘早剥等;⑤ 拒绝签署知情同意书者。

1.3.3 剔除标准 ① 术中发生严重低血压、大出血 > 400 ml 等危急情况需要胶体扩容、输血者;② 麻醉平面过高(超过第四胸椎水平)或过低(在第十胸椎水平以下);③ 因麻醉平面过低,神经阻滞不全而改行全身麻醉;④ 对麻醉药和术中用药出现严重过敏;⑤ 术中出现肺水肿、急性左心衰等情况。

1.4 麻醉方法 手术室室温保持在 $22\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 24\text{ }^{\circ}\text{C}$,相对湿度保持在 50% ~ 60%。孕妇进入手术室,平卧位于手术床上,当孕妇呼吸平稳后给予面罩吸氧,氧流量 $3\text{ L}/\text{min}$ 。连接心电血氧监护,监测孕妇心率、血压、氧饱和度等各项指标。血压和心率基础值以每 2 min 测量 1 次,连续测量 3 次获得的血压和心率结果取均值获得。孕妇仰卧位,给予静脉补液,静

脉管路使用 0.9% 氯化钠注射液进行预充。随后麻醉医师根据手术需要和个人熟练程度选择椎管内麻醉方式。所有纳入组内的孕妇的麻醉,均随机由本院麻醉科具有丰富临床麻醉经验的麻醉医师完成。孕妇取右侧卧位,根据需求取 L_{1-2} 或 L_{2-3} 或 L_{3-4} 间隙行连续硬膜外腔穿刺麻醉或蛛网膜下腔穿刺麻醉,蛛网膜下腔麻醉药物注入时间 $\geq 20\text{ s}$ 。待注入局麻药物,麻醉操作完成后将孕妇翻身平卧,每 3 min 测量血压和心率 1 次,30 min 后改为每 5 min 测量 1 次。椎管内注药 10 min 后用乙醇测定孕妇温度觉消失的最高感觉阻滞平面,至感觉平面到 T_6 平面以上。

1.5 诊断标准和临床分组

1.5.1 诊断标准 从椎管内穿刺成功后局麻药物注射完毕至胎儿娩出分离切断脐带这一时间段,低血压定义为在一个大气压下,孕妇袖带无创血压出现收缩压 < 11.97 kPa,或者平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)比基础值下降 $\geq 20\%$ 。对于发生低血压者,可给予麻黄碱 5 ~ 10 mg 或 Phe 100 ~ 200 μg 静脉注射,心率低于 50 次/min 给予 0.5 mg 阿托品静脉注射。

1.5.2 临床分组 选取的 87 例孕妇中,根据在椎管内麻醉后是否出现低血压,以及对麻黄碱和 Phe 的应答情况进行分组,为:① 麻醉 0 组,孕妇无低血压反应,35 例,占 40.2%;② 麻醉 1 组,孕妇有低血压反应,对麻黄碱应答良好,12 例,占 13.8%;③ 麻醉 2 组,孕妇有低血压反应,对麻黄碱应答不良,6 例,占 6.9%;④ 麻醉 3 组,孕妇有低血压反应,对 Phe 应答良好,8 例,占 9.2%;⑤ 麻醉 4 组,孕妇有低血压反应,对 Phe 应答不良,26 例,占 29.9%。

1.6 孕妇外周血和胎盘组织样本采集 在接受椎管内麻醉下剖宫产术中,待胎儿娩出后,立即采集产妇外周血和胎盘组织样本。外周血采集至 EDTA 抗凝管中,颠倒混匀数次,立即在 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下转运至本院附属分子生物学实验室,冻存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱备用。采集的新鲜胎盘组织样本,用无菌剪刀大致剪成 5 cm^3 小块,立即加入动物组织样本保存液,在 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下转运至本院附属分子生物学实验室,冻存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱备用。

1.7 酶联免疫吸附分析 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 使用人 CGRP α ELISA 测定试剂盒对人血清样品和胎盘组织匀浆中 CGRP α 的水平进行测定,具体实验测定操作方法按照试剂盒说明书进行。

1.8 低血压大鼠模型建立 将复方利血平片研磨成细粉末状,并溶解于 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液中,使利血平的药物浓度为 0.1 mg/ml。50 只大鼠随机分为 5 组,每组 10 只。对照组,大鼠灌胃 0.5% 羧甲基纤维素钠 10 ml/kg;模型组,大鼠灌胃 0.032 mg/kg 利血平 10 ml;妊娠组,大鼠正常受孕并确定大鼠成功受孕 1 周后,给大鼠灌胃 0.5% 羧甲基纤维素钠 10 ml/kg;模型 + 妊娠组,大鼠正常受孕并确定大鼠成功受孕 1 周后,给大鼠灌胃 0.032 mg/kg 利血平 10 ml;模型 + 妊娠 + Phe 组,大鼠正常受孕并确定大鼠成功受孕 1 周后,给大鼠灌胃 0.032 mg/kg 利血平 10 ml。5 个分组大鼠每日 9:00 a. m. 和晚 6:00 p. m. 各灌胃 1 次,连续给药 6 周。模型 + 妊娠 + Phe 组连续给药的第 6 周第 1 天开始每日早 9:00 a. m. 静脉注射 20 μl 50 μg/ml Phe,连续注射 1 周。在第 1 次给大鼠实施处理前,使其处于静息状态,测定各分组大鼠基线收缩压;然后按照各分组实验要求给大鼠进行处理,连续 6 周期间每周末测定大鼠体质量、收缩压 1 次^[9]。第 6 周末,处死妊娠组、模型 + 妊娠组、模型 + 妊娠 + Phe 组大鼠,采集其眼眶静脉丛外周血和胎盘组织样本,测定 CGRPα 的水平。

1.9 统计学处理 使用 GraphPad Prism v8 软件进行统计学处理。数据以均值 ± 标准差的形式($\bar{x} \pm s$)表示。两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA),两两比较采用事后 Tukey's 法校正。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 孕妇一般情况 招募的择期进行椎管内麻醉的剖宫产孕妇 90 名,其中 3 例患者因麻醉平面过低,神经阻滞不全而改行全身麻醉被剔除,其余 87 名孕妇一般情况见表 1。

2.2 CGRPα 在剖宫产术中孕产妇体内水平检测结果 ELISA 测定孕妇外周血清 CGRPα 的水平(表 2),与麻醉 0 组相比,麻醉 1~4 组血清 CGRPα 水平均升高(*P* < 0.05);与麻醉 3 组相比,麻醉 4 组血清 CGRPα 水平升高(*P* < 0.05);与麻醉 2 组相比,麻醉 4 组血清 CGRPα 水平升高(*P* < 0.05)。ELISA 测定孕妇胎盘组织 CGRPα 的水平,与麻醉 0 组相比,麻醉 4 组胎盘组织 CGRPα 水平升高(*P* < 0.05);与麻醉 3 组相比,麻醉 4 组胎盘组织 CGRPα 水平升高(*P* < 0.05);与麻醉 2 组相比,麻醉 4 组胎

表 1 孕妇一般情况

Tab.1 General characteristics of pregnant women

Indicators	Values
Age (years)	
<40	71
≥40	16
Gestational age (weeks)	
≥37	68
<37	19
Parity	
First delivery	61
Not a first delivery	26
Fundal height (cm, $\bar{x} \pm s$)	32.79 ± 3.10
Abdomen circumference (cm, $\bar{x} \pm s$)	96.62 ± 8.74
Basal heart rate (beats/minute, $\bar{x} \pm s$)	96.12 ± 15.70
Basal systolic blood pressure (kPa, $\bar{x} \pm s$)	16.47 ± 1.51
Position of fetus	
Left	79
Right	8
Fetal systolic blood pressure (kPa, $\bar{x} \pm s$)	0.924 ± 0.038
Fetal femur length (mm, $\bar{x} \pm s$)	72.57 ± 4.71
Fetal macrosomia	
Yes	77
No	10
Anesthesia methods	
Epidural anesthesia	23
Spinal anesthesia	64
Anesthesia puncture space	
1	12
2	21
3	54
Anemia	
Yes	49
No	38
Hypoproteinemia	
Yes	46
No	41
Electrolyte disturbance	
Yes	42
No	45

表 2 孕妇外周血及胎盘组织 CGRP α 水平测定结果表 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Determination of CGRP α levels in peripheral serum and placental tissue of pregnant women ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Pregnant women serum CGRPα (pg/ml)	Placenta tissue CGRPα (pg/mg)
Anesthesia - 0 (n = 35)	33.51 ± 3.27	31.33 ± 3.15
Anesthesia - 1 (n = 12)	42.84 ± 2.05 *	32.57 ± 3.29
Anesthesia - 2 (n = 6)	42.23 ± 2.88 *	33.73 ± 2.20
Anesthesia - 3 (n = 8)	41.60 ± 2.57 *	34.65 ± 3.51
Anesthesia - 4 (n = 26)	57.17 ± 3.18 *#△	79.64 ± 6.91 *#△
F value	229.2	477.9
P value	<0.001	<0.001

* *P* < 0.05 vs Anesthesia - 0 group; # *P* < 0.05 vs Anesthesia - 3 group; △ *P* < 0.05 vs Anesthesia - 2 group.

表3 各组大鼠体重测量结果($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab.3 Body weight measurement results of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Groups	Rats body weight (g)						
	Baseline	First week	Second week	Third week	Fourth week	Fifth week	Sixth week
Control	220 ± 24	227 ± 23	238 ± 21	247 ± 15	261 ± 17	277 ± 12	296 ± 18
Model	219 ± 22	219 ± 17	216 ± 18	209 ± 9	197 ± 13	172 ± 20	166 ± 12
Pregnancy	224 ± 18	232 ± 21	252 ± 14	274 ± 19	295 ± 18	314 ± 14	335 ± 17
Model + Pregnancy	236 ± 17	241 ± 13	222 ± 16 *	206 ± 11 *	185 ± 16 *	174 ± 17 *	155 ± 21 *
Model + Pregnancy + Phe	238 ± 20	238 ± 24	219 ± 17 *	208 ± 17 *	191 ± 14 *	181 ± 18 *	168 ± 15 *
F value	1.949	1.929	7.696	43.160	98.590	165.900	252.700
P value	0.118 7	0.122 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

* $P < 0.05$ vs pregnancy group.

盘组织 CGRPα 水平升高 ($P < 0.05$)。

2.3 各分组大鼠体质量测定结果 由(表3)测定大鼠体质量数据结果可知,从低血压建模第2~6周,与妊娠组相比,模型+妊娠组和模型+妊娠+Phe组体质量均降低($P < 0.05$)。

2.4 各分组大鼠收缩压测定结果 测定大鼠收缩压,各分组间大鼠收缩压基线值差异无统计学意义,见表4。低血压建模第6周末,与妊娠组相比,模型+妊娠组和模型+妊娠+Phe组收缩压均降低($P < 0.05$);与模型+妊娠组相比,模型+妊娠+Phe组收缩压上升($P < 0.05$)。

表4 各组大鼠收缩压测量结果表(kPa, $\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab.4 Measurement results of systolic blood pressure and heart rate in each group of rats (kPa, $\bar{x} \pm s, n = 10$)

Groups	Systolic pressure	
	Baseline	Sixth week
Control	16.23 ± 0.53	16.23 ± 0.53
Model	16.09 ± 0.67	12.24 ± 0.40
Pregnancy	16.49 ± 0.27	15.96 ± 0.80
Model + Pregnancy	15.96 ± 0.80	30.03 ± 0.67 *
Model + Pregnancy + Phe	40.26 ± 0.40	15.03 ± 0.53 **
F Value	1.222	111.400
P Value	0.314 8	<0.000 1

* $P < 0.05$ vs Pregnancy group; # $P < 0.05$ vs Model + Pregnancy group.

2.5 各分组大鼠血清和胎盘组织匀浆 CGRPα 水平测定结果 测定大鼠血清和胎盘组织匀浆中 CGRPα 的水平结果显示,低血压建模第6周末,与妊娠组相比,模型+妊娠组和模型+妊娠+Phe组血清和胎盘组织匀浆中 CGRPα 水平升高 ($P < 0.05$)。见表5。

3 讨论

椎管内麻醉是择期剖宫产手术中最常用的麻醉

表5 各组大鼠血清及胎盘组织匀浆中 CGRP α 水平变化测量结果表($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab.5 Levels of CGRP α in serum and placental tissue homogenate of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Groups	Serum CGRPα	Placental tissue homogenate
	(pg/ml)	CGRPα (pg/mg tissue)
Control	21.4 ± 2.7	38.2 ± 3.3
Model	44.6 ± 4.4	66.7 ± 2.8
Pregnancy	18.2 ± 3.5	40.3 ± 3.1
Model + Pregnancy	37.3 ± 2.9 *	65.4 ± 4.7 *
Model + Pregnancy + Phe	39.2 ± 4.6 *	63.8 ± 3.8 *
F value	98.84	158.2
P value	<0.000 1	<0.000 1

* $P < 0.05$ vs Pregnancy group.

方法,约占手术总数的78%^[1]。最小化神经轴阻滞的副作用可能在一定程度上具有挑战性。而这种医源性交感神经阻滞会引起动脉和静脉血管扩张,导致全身血管阻力降低和低血压^[1]。由于血管自身调节缺失,母体低血压促进子宫胎盘血流量减少,如果持续时间过长或较为严重,将导致胎儿低氧、酸中毒和低APGAR评分^[3]。

CGRP 是一种神经肽,由37个氨基酸组成,是一种高效血管扩张剂和降压剂^[10]。CGRP有两个结构相似的亚型,即α-型和β-型。CGRPα主要参与中枢和周围神经系统调节,也是在心血管研究中更广泛研究的亚型^[11]。CGRPα的受体为RAMP-1和RAMP-3形成的异二聚体复合物,表达于平滑肌细胞和内皮细胞的质膜。CGRPα诱导的血管舒张可以通过两种不同但相关的机制发挥作用。CGRPα可以直接与血管平滑肌细胞中的受体复合物结合诱导蛋白激酶A介导的平滑肌松弛^[11];同时,也可以通过一氧化氮信号与其内皮细胞中的受体复合物相互作用诱导内皮依赖性松弛^[11]。在周围神经系统中,它存在于身体所有器官的血管附近的C型和Aδ型感觉神经纤维中,作为传入(伤害性)和传出感觉介质和血压调节因子^[12]。CGRP是

迄今为止报道的最有效的血管舒张剂^[13]。离体人冠状动脉中存在多种 CGRP 受体,并参与 CGRP 介导的血管松弛^[13]。近年来研究^[14]表明 CGRP 与疼痛受体 TRPV1 协同调节温度和触觉感受,以及对这种感受进行响应,包括细胞迁移、干细胞分化、神经元应答和血压调节。本研究调查接受椎管内麻醉下剖宫产术中出现的低血压的孕产妇外周血清中 CGRP α 的水平,结果显示,与孕妇麻醉时无低血压反应组(麻醉 0 组)相比,孕妇麻醉时有低血压反应组(麻醉 1~4 组)的水平升高;与孕妇麻醉时有低血压反应,对 Phe 应答良好组(麻醉 3 组)相比,孕妇麻醉时有低血压反应,对 Phe 应答不良组(麻醉 4 组)水平升高。这与之前研究^[8]结果一致。

目前治疗椎管内麻醉引起的孕产妇低血压,主要用药是麻黄碱、Phe 和去甲肾上腺素^[4]。动物研究中发现麻黄碱引起的子宫胎盘血管收缩较少;且它比 Phe 向胎盘转移的量更大;麻黄碱给药 5 min 后 APGAR 评分没有明显差异^[15]。Phe 是目前首选的血管加压剂。Phe 的主要缺点是它偶尔可能引起心动过缓,需要用第二种血管加压剂或抗胆碱能药物,如甘吡咯酸盐或阿托品治疗^[2]。且许多母体对 Phe 表现出治疗反应低下的现象,但其分子机制不明^[9-10]。已有研究^[16]报道 CGRP α 可拮抗去甲肾上腺素的升压作用。在高血压大鼠模型中 CGRP α 的表达被抑制^[16]。然而血管紧张素的持续作用可增强 CGRP α 受体,即受体活性修饰蛋白 1 的表达^[17]。CGRP α 还可调节交感神经系统功能,参与血压调节,具有降压活性^[17]。在本次研究中,低血压大鼠建模第 6 周末,与妊娠组相比,模型+妊娠组和模型+妊娠+Phe 组收缩压降低,说明低血压孕鼠建模成功。与模型+妊娠组相比,模型+妊娠+Phe 组收缩压上升。上述两方面的结果表明给予模型+妊娠大鼠 Phe 治疗并未完全恢复大鼠收缩压。与此同时,测定大鼠血清和胎盘组织匀浆中 CGRP α 的水平,低血压大鼠建模第 6 周末,与妊娠组相比,模型+妊娠组和模型+妊娠+Phe 组血清和胎盘组织匀浆中 CGRP α 的水平均升高。这解释了为什么一些孕妇在接受椎管内麻醉择期剖宫产时对 Phe 反应不敏感的现象,可能是在此期间 CGRP α 的水平上调引起的。

总之,该研究发现椎管内麻醉剖宫产低血压孕妇对 Phe 升压治疗应答不良可能与胎盘和外周血清中 CGRP α 水平升高相关。提示临床上可以辅助测定孕妇外周血清中 CGRP α 的水平,预测其在择期

行椎管内麻醉剖宫产手术中出现低血压的风险。虽然,在该研究中未深入探讨 CGRP α 水平升高与行椎管内麻醉剖宫产手术中出现低血压的具体风险值,但可以肯定的是,血清/胎盘组织 CGRP α 水平升高与孕妇椎管内麻醉剖宫产手术中出现低血压相关。辅助测定孕妇外周血清中 CGRP α 的水平或许可以预测其在术中出现低血压的风险。

参考文献

- [1] Kinsella S M, Carvalho B, Dyer R A, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during Caesarean section under spinal anaesthesia[J]. *Anaesthesia*, 2018, 73(1): 71-92. doi:10.1111/anae.14080.
- [2] Massoth C, Töpel L, Wenk M. Hypotension after spinal anesthesia for cesarean section: how to approach the iatrogenic sympathectomy[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2020, 33(3): 291-8. doi:10.1097/aco.0000000000000848.
- [3] Lato K, Bekes I, Widschwendter P, et al. Hypotension due to spinal anesthesia influences fetal circulation in primary Caesarean sections[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(3): 667-74. doi:10.1007/s00404-017-4641-0.
- [4] 马 啸, 赵 旭. 去甲肾上腺素和麻黄碱对脊椎麻醉下剖宫产术产妇及新生儿影响的 Meta 分析[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2021, 47(2): 15-21. doi:10.13885/j.issn.1000-2812.2021.02.003.
- [4] Ma X, Zhao X. Meta-analysis of the effects of norepinephrine and ephedrine on puerperas and newborns undergoing cesarean section under spinal anesthesia[J]. *J Lanzhou Univ Med Sci*, 2021, 47(2): 15-21. doi:10.13885/j.issn.1000-2812.2021.02.003.
- [5] Chauhan M, Betancourt A, Balakrishnan M, et al. Calcitonin gene related peptide, adrenomedullin, and adrenomedullin 2 function in uterine artery during human pregnancy[J]. *Endocrinology*, 2022, 163(1): bqab204. doi:10.1210/endo/bqab204.
- [6] Wattiez A S, Sowers L P, Russo A F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(2): 91-100. doi:10.1080/14728222.2020.1724285.
- [7] Nakayama T, Nakazato T, Naruse H, et al. Haplotype-based, case-control study of the receptor (calcitonin) activity-modifying protein (RAMP) 1 gene in essential hypertension[J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31(5): 361-5. doi:10.1038/jhh.2016.96.
- [8] Koşar Can Ö, Cabuş ü, Kabukcu C, et al. Changes in serum levels of calcitonin gene-related peptide, adiponectin, and ghrelin in pregnant women with gestational diabetes mellitus[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(12): 4171-9. doi:10.1111/jog.15016.
- [9] 张 璇, 王 慈, 张泽宇, 等. 利血平灌胃诱导大鼠低血压模型的构建[J]. *中国医学科学院学报*, 2023, 45(4): 533-40. doi:10.3881/j.issn.1000-503X.15376.
- [9] Zhang X, Wang C, Zhang Z Y, et al. Establishment of a rat model of hypotension induced by reserpine[J]. *Acta Acad Med Sin*,

- 2023, 45 (4): 533 – 40. doi:10.3881/j.issn.1000 – 503X.15376.
- [10] Tolochko Z S, Spiridonov V K. Effect of cholecystokinin-8 (CCK-8) on blood pressure and blood content of calcitonin-gene-related peptide (CGRP) in rats with hypertension caused by fructose or inhibition of nitric oxide synthesis[J]. Bull Exp Biol Med, 2021, 171(5): 633 – 7. doi:10.1007/s10517 – 021 – 05284 – 3.
- [11] 王芳, 李汉青, 何家才. CGRP 对人牙周膜干细胞成骨分化和成血管能力影响的体外研究[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(3): 356 – 62. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000 – 1492.2020.03.007.
- [11] Wang F, Li H Q, He J C. Effects of calcitonin gene – related peptide on osteogenic differentiation and angiogenesis of human periodontal ligament stem cells *in vitro* [J]. Acta Univ Med Anhui, 2020, 55(3): 356 – 62. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000 – 1492.2020.03.007.
- [12] Bonura A, Brunelli N, Marcosano M, et al. Calcitonin gene-related peptide systemic effects: embracing the complexity of its biological roles-a narrative review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(18): 13979. doi:10.3390/ijms241813979.
- [13] González-Hernández A, Marichal-Cancino B A, Lozano-Cuenca J, et al. Heteroreceptors modulating CGRP release at neurovascular junction: potential therapeutic implications on some vascular-related diseases[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 2056786. doi: 10.1155/2016/2056786.
- [14] Lv X, Chen Q, Zhang S, et al. CGRP: a new endogenous cell stemness maintenance molecule [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 4107433. doi:10.1155/2022/4107433.
- [15] Fichter J L, Nelson K E. Optimal management of hypotension during cesarean delivery under spinal anesthesia[J]. Adv Anesth, 2019, 37: 207 – 28. doi:10.1016/j.aan.2019.08.008.
- [16] Sun T, Guo Z, Liu C J, et al. Preservation of CGRP in myocardium attenuates development of cardiac dysfunction in diabetic rats [J]. Int J Cardiol, 2016, 220: 226 – 34. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.092.
- [17] Ma J, Chen L, Fan J, et al. Dual-targeting Rutaecarpine-NO donor hybrids as novel anti-hypertensive agents by promoting release of CGRP[J]. Eur J Med Chem, 2019, 168: 146 – 53. doi:10.1016/j.ejmech.2019.02.037.

The study on the correlation between calcitonin gene-related peptide α levels and poor response to deoxyadrenaline in pregnant women with hypotension during caesarean section under intraspinal anesthesia based on rat model

Ren Xia, Gao Yuhua, Chen Yi, Guo Yan

(Dept of Anesthesiology and Perioperative Medicine,

General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750000)

Abstract Objective To investigate the correlation between the levels of calcitonin gene-related peptide α (CGRP α) and the poor responses to the treatment of phenylephrine in pregnant women with hypotension during caesarean section under intraspinal anesthesia. **Methods** A total of 87 pregnant women who underwent intraspinal anesthesia cesarean section were recruited. They were grouped according to the presence or absence of hypotension after anesthesia and the response to ephedrine and Phe. As to Anesthesia-0 group, pregnant women had no hypotension, 35 cases (40.2%); Anesthesia-1 group, pregnant women had hypotension and good response to ephedrine treatment, 12 cases (13.8%); Anesthesia-2 group, pregnant women had hypotension and had poor response to ephedrine treatment, 6 cases (6.9%); Anesthesia-3 group, pregnant women had hypotension and good response to Phe treatment, 8 cases (9.2%); Anesthesia-4 group, pregnant women had hypotension and no response to Phe treatment, 26 cases (29.9%). The levels of CGRP α in serum and placental tissues of pregnant women were determined by ELISA. The rats pregnant normally. A hypotension rat model was established by intragastric administration of riserpine. 50 rats were randomly divided into control group, model group, pregnancy group, model + pregnancy group, model + pregnancy + phenylephrine group, with 10 rats in each group. Body weight of the rats was continuously monitored during the 2nd to 6th week of riserpine administration. Systolic blood pressure was measured at the end of the 6th induction week. And the peripheral blood sample and placental tissues were collected and the levels of CGRP α were determined. **Results** The detection of CGRP α levels in the pregnant women serum and placental tissues showed that compared with Anesthesia-0 group, CGRP α levels in Anesthesia-1-4 groups serum

宫颈组织和细胞中 BRD4 在 HPV16 病毒复制中的作用

王 乐,李伟欣,董杨柳,赵 先,朱鑫丽,张雪晨,者湘漪,潘泽民
(石河子大学医学院新疆地方与民族高发病教育部重点实验室,石河子 832002)

摘要 **目的** 探讨宫颈鳞状细胞癌和宫颈上皮内瘤变 I 级 (CINI) 组织中复制相关溴结构域蛋白 4 (BRD4) 与人乳头瘤病毒 (HPV) 16 型 (HPV16) 病毒载量的关系,确定 BRD4 降解剂 MZ1 对宫颈癌细胞病毒载量的影响。**方法** 收集 HPV16 阳性的宫颈癌标本 30 例和非宫颈癌标本 30 例,通过实时荧光定量 PCR 检测标本病毒载量,免疫组织化学和 Western blot 分析 BRD4 的表达情况。**结果** 宫颈癌标本组病毒载量明显高于非宫颈癌标本组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。免疫组织化学结果显示,BRD4 在宫颈癌标本中的表达水平高于非癌标本,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。BRD4 的表达与病毒载量高低呈正相关,差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。**结论** BRD4 可能参与了 HPV16 病毒的复制,BRD4 降解剂 MZ1 可以抑制 HPV16 病毒的复制。

关键词 宫颈癌;溴结构域蛋白 4;人乳头瘤病毒 16 型;病毒载量;MZ1

中图分类号 R 373.9

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)06-1080-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.06.015

2025-05-09 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82060518、U1503125);新疆生产建设兵团科技发展专项(编号:2019BC007);石河子大学自主资助支持校级科研项目(编号:ZZZC202134)

作者简介:王 乐,女,硕士研究生;

潘泽民,男,教授,博士生导师,通信作者, E-mail: panteacher89@sina.com

宫颈癌是女性恶性肿瘤中最常见的癌症之一,其发病率在全球女性癌症中排名第四^[1]。有研究^[2]报道,新疆地区妇女宫颈癌发生率和病死率均处于高位且多为人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV) 52、HPV53、HPV16 和 HPV18 感染^[3]。高危型 HPV 的长期持续感染是宫颈癌发生的主要原因。控制 HPV16 病毒基因组复制可以消退宫颈病

were higher ($P < 0.05$). Compared with Anesthesia-3 group, serum CGRP α levels in Anesthesia-4 group were higher ($P < 0.05$). Compared with Anesthesia-2 group, CGRP α levels in Anesthesia-4 group serum were higher ($P < 0.05$). Compared with Anesthesia-0 group, tissues CGRP α levels in Anesthesia-4 group were higher ($P < 0.05$). Compared with Anesthesia-3 group, CGRP α levels in Anesthesia-4 group tissues were higher ($P < 0.05$). Compared with Anesthesia-2 group, CGRP α levels in Anesthesia-4 group tissues were higher ($P < 0.05$). From the 2nd to 6th week of hypotension modeling induction, compared with pregnancy group, body weight decreased in the model + pregnancy group and the model + pregnancy + phenylephrine group ($P < 0.05$). There was no significant difference in baseline systolic blood pressure among all groups ($P > 0.05$). At the end of the 6th week, compared with pregnancy group, systolic blood pressure decreased in model + pregnancy group and model + pregnancy + phenylephrine group ($P < 0.05$); the levels of CGRP α in serum and placental tissues increased ($P < 0.05$). Compared with model + pregnancy group, systolic blood pressure increased in model + pregnancy + phenylephrine group ($P < 0.05$). **Conclusion** The poor response of pregnant women with hypotension during caesarean section under intraspinal anesthesia to the treatment of phenylephrine may be related to the increased levels of CGRP α in placenta and peripheral blood.

Key words caesarean section; intraspinal anesthesia; ephedrine; phenylephrine; hypotension; calcitonin gene-related peptide α

Found program Natural Science Foundation of Ningxia (No. 2022AAC03591)

Corresponding author Gao Yuhua, E-mail: gaoyuhua01@126.com