

网织红细胞膜剪切弹性模量和表面粘度的研究*

谢利德^{1,2)} 刘东海³⁾ 孙大公¹⁾ 姚伟娟¹⁾ 顾 黎¹⁾ 严宗毅²⁾ 文宗曜¹⁾**

(¹⁾北京大学基础医学院物理教研室, 北京 100083; ²⁾北京大学力学与工程科学系, 北京 100871;

³⁾承德医学院物理教研室, 承德 067000)

摘要 用苯肼使动物造成急性溶血性贫血的方法, 诱发动物体内同步生长的新生网织红细胞, 用一种测量红细胞膜剪切弹性模量及表面粘度的新方法——新型激光衍射法, 连续 72 h 监测经过不同发育阶段的网织红细胞的小变形指数 $(DI)_d$ 和变形恢复过程 (即松弛过程) 中变形恢复到最大值 $(DI)_{max}$ 一半的时间 $t_{0.5}$ (即变形恢复半时间), 将测得的结果分别代入红细胞膜的剪切弹性模量 (E) 公式和表面粘度 (μ_m) 公式, 计算出不同发育阶段的网织红细胞的膜剪切弹性模量和表面粘度, 发现网织红细胞在转变为成熟红细胞的过程中, 其膜剪切弹性模量和表面粘度有明显改变. 这对研究由于贫血等原因造成的网织红细胞增多情况下, 全血的微观流变学特性有重要的临床意义, 同时对新生网织红细胞在转化过程中膜的剪切弹性模量和表面粘度的变化规律加以系统研究, 填补了网织红细胞研究方面的空白, 具有重要的基础理论研究价值.

关键词 苯肼, 新型激光衍射法, 网织红细胞, 剪切弹性模量, 表面粘度

学科分类号 R318.01

网织红细胞是晚幼红细胞转变为成熟红细胞的过渡阶段, 正常情况下血液中约有 1% 左右的网织红细胞, 这对全血的微观流变学特性影响很小, 但在贫血等病理情况下网织红细胞会明显增多, 这时网织红细胞对全血流变特性的影响就不能忽略. 因此, 研究网织红细胞微观流变特性的变化规律, 及其对全血流变特性的影响具有重要的临床意义.

网织红细胞膜剪切弹性模量 (E) 和表面粘度 μ_m (通常用表面粘滞系数 μ_m 的大小来反映) 是其微观流变学特性的两项决定性参数, 因此研究 E 和 μ_m 变化规律的重要意义也就不言而喻. 目前对其测量的方法在国际上主要有 Evans^[1] 提出的微吸管法 (micropipette) 和 Chien^[2] 提到的流室技术 (flow channel), 此两种方法均是对单个细胞进行测量, 精度较高, 但操作难度大, 很难在临床上推广. 文宗曜等^[3~5] 推出一种新方法, 即新型激光衍射法, 是一种在低粘切变流场中能将红细胞变形指数 DI 分解为取向指数 $(DI)_{or}$ 和小变形指数 $(DI)_d$ 的新型激光衍射法, 测量红细胞的小变形 $(DI)_d$ 和松弛过程中红细胞恢复半时间 ($t_{0.5}$), 然后分别代入剪切弹性模量公式 (1) 和表面粘度公式 (2):

$$E = \frac{2\eta\gamma a_0}{(\lambda^2 - 1)/\lambda^2} \left| \frac{3\lambda^2 + 1}{2\lambda(\lambda^2 + 1)\sqrt{\lambda^4 + 1}} \times \ln(\lambda^2 + \sqrt{\lambda^2 - 1}) - \frac{\lambda(\lambda^2 - 1)}{2(\lambda^2 + 1)} \right| \quad (1)$$

$$\mu_m = t_c \cdot E = \frac{t_{0.5}}{\ln 2} \cdot E \quad (2)$$

公式 (1) 中 a_0 为红细胞未变形时的半径, η 为悬浮介质的粘度, γ 为切变率, $\lambda^2 = \frac{1 + (DI)_d}{1 - (DI)_d}$. 即可计算出网织红细胞膜的剪切弹性模量和表面粘度, 由于所测小变形指数 $(DI)_d$ 和恢复半时间 ($t_{0.5}$) 都是大量网织红细胞的统计平均值, 因此宏观准确性大, 减小了操作难度, 对临床推广很有意义. 目前, 对红细胞膜剪切弹性模量和表面粘度的影响因素方面的研究方兴未艾^[6,7], 但对于与红细胞整个生命周期相比, 网织红细胞从骨髓进入循环系统到幼稚红细胞短短数十小时突变过程的膜剪切弹性模量和表面粘度的研究尚未有所见. 本文对苯肼注入动物体内后, 生成大量同步生长的网织红细胞的剪切弹性模量和表面粘度进行了研究, 以求找出两者在由网织红细胞转变为成熟红细胞过程中的变化规律. 以填补此研究方面的空白.

1 材料与方法

1.1 材料

实验动物: 北京大白兔 9 只 (雄 5 只, 雌 4

* 国家自然科学基金重点课题 (39830110) 和博士点基金 (20010001082) 资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 010-62092419, E-mail: rheol@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2002-03-22, 接受日期: 2002-05-08

只), 体重 2.5~3 kg, 年龄 8 个月左右, 由北京大学医学部动物实验部提供。

试剂: 等渗 PBS 缓冲液 (磷酸二氢钾 0.5 mmol/L, 磷酸氢二钠 0.02 mmol/L, 氯化钠 0.13 mmol/L, pH=7.4, 渗透压=300 mOsm/kg); PVP 溶液 1 (分子质量=30 ku, pH=7.4, 渗透压=300 mOsm/kg, PVP 浓度=3%, 粘度=1.2cP, 含 0.004% 的牛血清白蛋白); PVP 溶液 2 (分子质量=30 ku, pH=7.4, 渗透压=300 mOsm/kg, PVP 浓度=15%, 粘度=8cP, 含 0.004% 的牛血清白蛋白); 肝素 (美国 Sigma 公司出品)。

仪器: 北京普利生仪器中心生产的 LBY-BX2 型激光衍射仪。

1.2 方法

取上述 9 只正常北京大白兔, 混合饲料喂养。参照文献 [8], 每只一次性耳缘静脉注射苯胍 0.1 ml, 注射后的第二天起, 每天每只耳缘静脉取血 1 ml (新鲜肝素抗凝), 用微压积管测定红细胞压积, 注意观察压积的变化情况, 从压积由最低点 (出现在注射苯胍后的第三天左右) 开始上升时起, 对所取血液进行染色 (染液为黄焦油蓝, 染色 15 min), 制成涂片后在光学显微镜下计数网织红细胞个数, 并计算出网织红细胞占全血中红细胞的百分比, 当网织红细胞百分比达到 20% 以上时, 每隔 6 h 取血一次 2.5 ml (新鲜肝素抗凝), 作以下测量。

1.2.1 取 0.5 ml 全血, 用于染色计数网织红细胞百分比。

1.2.2 用密度梯度离心法从余下的 2 ml 全血中分离出网织红细胞, 待做激光衍射仪的各种测量。

a. 网织红细胞直径的测量: 取离心法获得的网织红细胞 100 μ l, 用等渗 PBS 缓冲液稀释 100 倍制成网织红细胞悬液, 取此悬液一滴加在血球计数板上, 加盖玻片后, 放在显微镜下观察。每份悬液中随机选取 100 个网织红细胞作为测量对象, 取其平均直径, 作为网织红细胞的直径值。

b. 用 LBY-BX2 型激光衍射仪在切变率为 50~140 s^{-1} 范围内测量网织红细胞的小变形指数 (DI)_d (取 3 ml PVP 溶液 1 配成浓度为 2×10^7 /ml 的网织红细胞悬液), 每份血样测量 3 次, 取其平均值, 作为网织红细胞的小变形指数值。

c. 将 b. 中所得红细胞的小变形指数值代入公式 (1), 通过计算机程序自动计算出红细胞膜的剪切弹性模量 (E) 值。

d. 用 LBY-BX2 型激光衍射仪测量网织红细胞松弛过程的半时间 $t_{0.5}$ (取 3 ml PVP 溶液 2 配成浓度为 2×10^7 /ml 的网织红细胞悬液), 每份悬液测量 3 次, 取其平均值, 作为网织红细胞松弛半时间。

e. 将 c.、d. 所得的红细胞膜的剪切弹性模量 E 和松弛半时间 $t_{0.5}$ 分别代入公式 (2), 即可得出网织红细胞的表面粘度 μ_m 。

1.3 统计分析

所测的结果进行组间 t 检验。

2 结果

2.1 测得网织红细胞直径的平均值为从记时 0 时刻的 $8.25 \pm 0.05 \mu m$, 到转化为成熟红细胞时的 $6.15 \pm 0.05 \mu m$ 。各不同时期直径的变化情况如表 1 所示。

Table 1 The changes of the diameter of reticulocytes following with time going

t/h	0	12	24	36	48	60	72
$D(\text{diameter})/\mu m$	8.25 ± 0.07	8.01 ± 0.07	7.56 ± 0.06	7.05 ± 0.06	6.75 ± 0.07	6.48 ± 0.08	6.15 ± 0.05

2.2 从记时 0 时刻起随时间的不同, 所测得的网织红细胞的小变形指数 (DI)_d 和由此通过公式 (1) 计算得到的网织红细胞的膜剪切弹性模量值如表 2 所示, 其中 E 的变化趋势如图 1 所示。

2.3 从记时 0 时刻起随时间的不同, 所测得的松弛半时间 $t_{0.5}$, 及通过公式计算得到的网织红细胞膜表面粘度 μ_m 值如表 2 所示, 其中 μ_m 的变化趋势如图 2 所示。

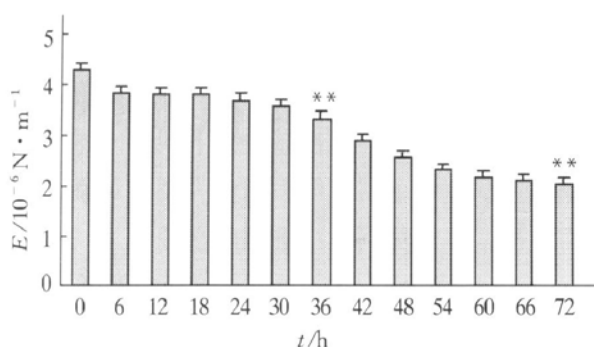


Fig. 1 The changes of the reticulocytes' elastic modulus E recorded from hour 0 to 72

** $P < 0.05$.

Table 2 The changes of the indexes of reticulocytes recorded from hour 0 to 72 ($\bar{x} \pm s$)

t/h	(DI) d/%	t_0 s/ms	$E/10^{-6} \text{N} \cdot \text{m}^{-1}$	$\mu_m/10^{-8} \text{N} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-1}$
0	1.62 ± 0.3	12.4	4.3 ± 0.021 (a)	2.37 ± 0.017
6	1.82 ± 0.6	13.1	3.85 ± 0.02	2.13 ± 0.015
12	1.84 ± 0.6	13.9	3.81 ± 0.018	2.11 ± 0.014
18	1.85 ± 0.5	14.3	3.80 ± 0.017	2.10 ± 0.013
24	1.91 ± 0.6	15.4	3.68 ± 0.015	2.04 ± 0.012
30	1.96 ± 0.45	16.6	3.60 ± 0.016	1.99 ± 0.014
36	2.13 ± 0.6	17.4	3.33 ± 0.013 (b)	1.85 ± 0.011
42	2.46 ± 0.3	18.3	2.91 ± 0.01	1.63 ± 0.012
48	2.81 ± 0.7	19.5	2.57 ± 0.012	1.45 ± 0.014
54	3.15 ± 0.6	20.2	2.32 ± 0.015	1.32 ± 0.013
60	3.37 ± 0.4	20.9	2.18 ± 0.013	1.24 ± 0.015
66	3.52 ± 0.4	21.3	2.10 ± 0.011	1.20 ± 0.014
72	3.63 ± 0.5	21.6	2.04 ± 0.012 (c)	1.17 ± 0.013

$F = 0.697 < 9.00$ showed that the variances of a, b and c were equal, and then the Student-test is performed between a and b, b and c respectively, all the testing results are $P < 0.05$.

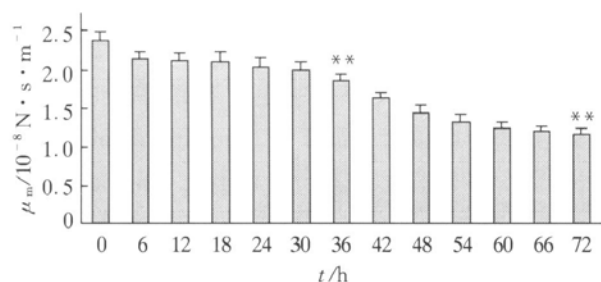


Fig. 2 The changes of the membrane viscosity of reticulocytes recorded from hour 0 to 72

** $P < 0.05$.

3 讨 论

对于发育阶段网织红细胞的流变特性我们已作过某些探讨^[9], 但对网织红细胞的剪切弹性模量表面粘度的变化规律还未见报道. 为此, 本文中我们以此为切入点, 对该问题进行了较为深入细致的

探讨. 我们知道, 网织红细胞膜剪切弹性模量的大小, 从一定意义上说它是细胞膜结构硬度的反映, 剪切弹性模量越大, 表明膜结构越硬, 而网织红细胞膜结构的硬度主要是由于覆盖在膜内表面的骨架蛋白所形成的网而决定的, 很多实验证明膜骨架还影响着膜内蛋白质及膜脂的分布^[10], 因此决定其剪切弹性模量大小的根本原因是其膜骨架蛋白的含量及分布情况. 但大量实验也发现, 膜骨架蛋白并不是其剪切弹性模量的唯一决定因素, 膜剪切弹性模量的大小还和膜表面的很多因素有关^[11], 当其膜表面组成成分发生改变时, 其剪切弹性模量也有相应改变, 与其有密切关系的、反映膜脂与膜蛋白流动性的表面粘度也必然地发生变化.

由图 1 可见, 在网织红细胞进入血液的最初时刻, 用新型激光衍射法测得的网织红细胞的小变形值最小, 说明其变形能力最差. 其主要原因有三: 第一, 最初进入循环系统的网织红细胞的形状接近于球形, 而不象成熟红细胞的双凹圆盘形, 因此它的表面积与体积比值没有成熟红细胞的大, 变形能力自然不如成熟红细胞的好, 表现为其小变形的值小. 第二, 网织红细胞阶段, 胞内还残存有大量的染色质颗粒, 而不是成熟红细胞中的血红蛋白, 这些染色质颗粒的存在使网织红细胞的变形能力下降. 第三, 网织红细胞膜的膜脂和膜蛋白的分布还不象成熟红细胞膜那样达到最佳状态, 其膜的流动性还不如新生的成熟红细胞好, 因此也使其小变形能力变弱. 在公式 (1) 中, 小变形的大小是决定其表面剪切弹性模量的主要参数, 二者成负相关关系, 将较小的小变形值代入公式 (1), 经计算机程序运算得到较大的剪切弹性模量值. 随着时间的延长, 网织红细胞逐渐向成熟红细胞转化, 其形状逐渐由球形趋向于双凹圆盘形, 胞内的染色质颗粒逐渐减少, 膜上的膜脂与蛋白质的分布逐渐变化, 因此测得的小变形值逐渐增大, 计算得到的网织红细胞膜的剪切弹性模量也就逐渐减小, 如图 1 可见. 36 h 后与 0 时刻的剪切弹性模量值有明显差异, 说明所选取的网织红细胞大部分 (基本同步进入循环系统的那些网织红细胞) 在 36 h 内基本转化为成熟红细胞. 由实验结果可见, 从网织红细胞到成熟红细胞的转化过程中, 其膜的剪切弹性模量值有阶跃性改变.

膜表面粘度与膜的流动性成负相关关系^[12]. 如图 2 可见, 最初进入循环系统的网织红细胞膜的表面粘度最大, 说明其膜的流动性较差, 随着时间

的延长表面粘度逐渐减小, 说明其膜的流动性逐渐增强. 是因为, 最初的网织红细胞的小变形能力弱, 变形后恢复原状所需的时间 (实验中所测的变形恢复半时间 $t_{0.5}$) 较长, 且此时的剪切弹性模量也较大, 因此代入公式 (2) 后所得的表面粘度也较大, 随着时间的延长网织红细胞逐渐向成熟红细胞转化, 其膜剪切弹性模量逐渐减小, 小变形能力逐渐增强, 变形后恢复能力也逐渐增强, 恢复原状所用的时间也相对减少, 代入公式 (2) 后所得的表面粘度也逐渐减小如图 2 所示. 36 h 后与 0 时刻的膜表面粘度值有明显差异, 说明网织红细胞大部分 (基本同步进入循环系统的那些网织红细胞) 在 36 h 内基本转化为成熟红细胞. 同样由实验结果可见, 从网织红细胞到成熟红细胞的转化过程中, 其膜的表面粘度值也有阶跃性改变.

关于网织红细胞流变特性^[9], 成熟红细胞在衰老过程中的流变学特性^[13~15]、膜剪切弹性模量和表面粘度的变化规律, 已经见过研究, 但关于网织红细胞膜表面弹性模量与表面粘度的专门研究尚未有所见, 本实验是通过苯肼诱导红细胞贫血, 由应激反应产生大量新生网织红细胞, 得到了在此非生理条件下, 新生网织红细胞由产生到转化为成熟红细胞过程中, 膜剪切弹性模量和表面粘度的变化规律. 为临床血液学提供了流变学方面的理论基础.

参 考 文 献

- 1 Evans E A. A new membrane concept applied to the analysis fluid shear and micropipette deformed red blood cells. *Biophys J*, 1973, **13** (8): 941~ 954
- 2 Chien S. Red cell membrane elasticity as determined by flow channel technique. *Biorheology*, 1992, **29** (5): 467~ 478
- 3 文宗曜, 严宗毅, 施 岩, 等. 测量红细胞膜剪切弹性模量及粘度的新方法——新型激光衍射法. 现代力学与科技进步. 北京: 清华大学出版社, 1997. 741~ 744
Wen Z Y, Yan Z Y, Shi Y, *et al.* *Modern Mechanics and Scientific Improvement*. Beijing: Tsinghua University Press,

1997. 741~ 744
- 4 施 岩, 孙大公, 文宗曜, 等. 用激光衍射法测量红细胞膜弹性模量和微粘度的方法. *中国生物医学工程学报*, 1997, **16** (2): 103~ 107
Shi Y, Sun D G, Wen Z Y, *et al.* *Chin J Biomed Engin*, 1997, **16** (2): 103~ 107
- 5 孙大公, 施 岩, 严宗毅, 等. 胰蛋白酶对红细胞生物物理特性的影响. *生物物理学报*, 1997, **16** (3): 574~ 578
Sun D G, Shi Y, Yan Z Y, *et al.* *Acta Biophysica Sinica*, 1997, **16** (3): 574~ 578
- 6 谢利德, 杨海杰, 姚伟娟, 等. 苯肼对红细胞膜剪切弹性模量和表面粘度的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2001, **23** (1): 43~ 45
Xie L D, Yang H J, Yao W J, *et al.* *Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2001, **23** (1): 43~ 45
- 7 陈 凯, 谢利德, 张 平, 等. ⁶⁰CO 辐射对红细胞膜剪切弹性模量和表面粘度的影响. *生物医学工程学报*, 2001, **18** (2): 206~ 209
Chen K, Xie L D, Zhang P, *et al.* *J Biomed Engin*, 2001, **18** (2): 206~ 209
- 8 Brugnara C, De F L. Effect of age and phenylhydrazine on the cation transport properties of rabbit erythrocytes. *J Cell Physiol*, 1993, **154** (3): 271~ 280
- 9 谢利德, 孙大公, 姚伟娟, 等. 在体网织红细胞微观流变学特性的研究. *中国科学 (C 辑)*, 2001, **31** (1): 78~ 83
Xie L D, Sun D G, Yao W J, *et al.* *Science in China (series c)*, 2001, **31** (1): 78~ 83
- 10 Diana M. The junctional complex of the membrane skeleton. *Seminars in Hematology*, 1993, **30** (1): 74
- 11 Anne M, Mortensen, Raymond F. Enhanced proteolysis and changes in membrane-associated calpain following phenylhydrazine insult to human red cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1991, **110** (5): 435~ 449
- 12 Caimi G, Lo Presti R, Canino B, *et al.* Hemorheologic profile of hyperlipidemic patients treated with gemfibrozil. *Current Therapeutic Research*, 1996, **57** (4): 327~ 335
- 13 Wen Z Y, Song L Ch, Yan Z Y, *et al.* An animal model to study erythrocyte senescence with a narrow time window of erythrocyte production: alterations in osmotic fragility and deformability of erythrocytes during their life span. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 1998, **19** (3): 299~ 306
- 14 Wen Z Y, Song L Ch, Yan Z Y, *et al.* A new animal model of erythrocyte senescence: the alteration of surface charge and the rheological properties of erythrocyte during its life span. *Chin J Biomed Engin*, 1998, **7** (2): 75~ 86
- 15 谢利德, 姚伟娟, 张秋实, 等. 苯肼对红细胞微观流变特性的影响. *生物物理学报*, 2001, **17** (1): 204~ 208
Xie L D, Yao W J, Zhang Q S, *et al.* *Acta Biophysica Sinica*, 2001, **17** (1): 204~ 208

Study on The Membrane Shear Elastic Modulus and Viscosity of Reticulocytes*

XIE Li-De^{1,2)}, LIU Dong-Hai³⁾, SUN Da-Gong¹⁾, YAO Wei-Juan¹⁾,
GU Li¹⁾, YAN Zong-Yi²⁾, WEN Zong-Yao^{1)**}

¹⁾ Department of Medical Physics, Medical College of Beijing University, Beijing 100083, China;

²⁾ Department of Mechanics and Engineering Science, Peking University, Beijing 100871, China;

³⁾ Department of Medical Physics, Chengde Medical College, Chengde 067000, China)

Abstract To study the regularities of reticulocyte's membrane shear elastic modulus and membrane viscosity, a model of anemia in rabbits induced by injection of phenylhydrazine was established. Using a new ektacytometry, the small deformation index $(DI)_d$ and the half-time $(t_{0.5})$ for deformation relaxation of the reticulocytes under the abnormal physiological conditions were measured. $(DI)_d$ and $t_{0.5}$ were respectively put into the reticulocytes

membrane shear elastic modulus (E) formula and the membrane viscosity (μ_m) formula. Through calculation, the value of E and μ_m in the process of reticulocytes changing into erythrocytes *in vivo* for 72 h were obtained. It was found that the membrane shear elastic modulus and membrane viscosity decreased in this process of changing. This finding had some basic theoretical and clinical significance.

Key words phenylhydrazines, new ektacytometry, reticulocytes, elastic modulus, viscosity

* This work was supported by grants from The National Natural Sciences Foundation of China (39830110) and The Doctoral Foundation (20010001082).

** Corresponding author. Tel: 86-10-62092419, E-mail: rheol@bjmu.edu.cn

Received: March 22, 2002 Accepted: May 8, 2002

利钠肽的结构、受体与生理作用*

徐丽 陈兰英**

(中国协和医科大学阜外心血管医院 生物化学研究室, 北京 100037)
(中国医学科学院阜外心血管研究所)

利钠肽 (natriuretic peptide, NP) 是近 20 年才发现的一类多肽。到目前为止, 人类共发现了 5 种利钠肽, 即心房利钠肽 (atrial natriuretic peptide, ANP)、脑利钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、C 型利钠肽 (C-type natriuretic peptide, CNP)、V 型利钠肽 (ventricle natriuretic peptide, VNP) 和 D 型利钠肽 (dendroaspis natriuretic peptide, DNP)。VNP 和 DNP 至今未在哺乳动物体内发现, 有关的研究报道较少。每一种 NP 都有相似的外显子和内含子, 这一点提示他们具有共同的祖先。成熟的 NP 含有两个半胱氨酸形成的二硫键, 并由此形成 17 个氨基酸组成的环形结构, 该结构是与受体的结合部位。但 ANP 和 BNP 的结构与 CNP 又稍有不同。在 ANP 和 BNP 结构的半胱氨酸后, 分别接有 5 个和 6 个氨基酸组成的羧基端尾, 而 CNP 终止密码子前的最后氨基酸是半胱氨酸, 没有羧基端尾。不同物种之间 ANP 和 CNP 非常保守, 而 BNP 结构变化则很大, 例如人与猪的成熟 ANP 和 CNP 均分别有结构相似的 22 个和 28 个氨基酸, 而人与猪的成熟 BNP 只有 50% 同源性, 分别为 32 个和 26 个氨基酸。

NP 通过他们的受体起作用。到目前为止, 在哺乳动物体内共发现三种 NP 受体 (natriuretic peptide receptor, NPR) 即 NPR-A、NPR-B 和 NPR-C, 它们均是一次跨膜, 以二聚体形式起作用。NPR-A 和 NPR-B 属于鸟嘌呤环化酶受体, 有三个结构域, 即细胞外结构域、激酶同源结构域和鸟嘌呤环化酶结构域。NPR-A 和 NPR-B 的细胞外结构域可与 NP 的环形结构结合。在细胞外结构域接受 NP 刺激后, 鸟嘌呤环化酶结构域被激活, 产生第二信使 cGMP。激酶同源结构域与其他激酶 (包括可溶性激酶和跨膜激酶) 仅有 30% 同源性, 但它具有 80% 的激酶保守氨基酸。激酶同源结构域具有调节细胞外结构域和激酶同源结构域活性的功能, 如果部分缺失该结构域, NPR 要么失去结合利钠

肽的活性, 要么失去环化酶活性; 如果完全缺失该结构域, NPR 具有组成性鸟嘌呤环化酶活性, 因而失去了对 NP 的依赖性; 该结构域还能与 ATP 结合, 增强受体的鸟嘌呤环化酶活性。NPR-C 只有两个结构域, 即细胞外结构域和细胞内结构域, 后者仅 37 个氨基酸。NPR-C 的结构特点使其能够接受 NP 刺激, 但不能激活 cGMP 途径。NPR-C 受 NP 浓度调节, 在利钠肽浓度过高时, NPR-C 可结合多余的利钠肽, 在机体需要时再慢慢释放。

NP 的功能在心血管系统中研究较多, 许多因子可以促进心房和心室 ANP 和 BNP 的 mRNA 以及蛋白质的表达, 如苯福林、肾上腺素、异丙肾上腺素、低压低氧等。BNP 通过打开 K^+ 和 Ca^{2+} 通道, 刺激 NO 和 cGMP 产生, 引起动脉血管舒张。CNP 作用于附近血管平滑肌细胞, 产生 cGMP, 再调节血管的扩张。NP 还通过与 NPR-C 的结合减少第二信使 cAMP 的产生, 最终使环加氧酶 2 表达减少, 降低 NO 的合成, 提高免疫力。类维生素 A 和二羟基维生素 D3 通过 ANP 和 CNP 调节 cGMP 促进骨的形成。CNP 还能促进 biglycan (一种小的蛋白聚糖) 表达, 使造骨细胞钙质化。NP 对细胞分裂的调节有双重作用, 低浓度 NP 通过 cGMP 途径促进细胞增殖, 高浓度 NP 通过非 cGMP 途径抑制细胞增殖。三种 NP 都能促进记忆。并且这种促进作用能被吡啶满二酮抑制。由于 NP 在利钠、扩张血管、提高免疫力、促进骨的发育以及神经调节等方面的重要作用, 目前许多国家都开展了对利钠肽的研究, 并已把它用于一些心血管疾病的临床诊断与治疗。

* 国家重点基础研究发展规划项目 (973) (G2000 056904) 和国家自然科学基金 (39670299, 30070311) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-68331762, E-mail: lanyingchen@hotmail.com