

噪声对不同反应类型大鼠血压及某些神经递质的效应

赵宗群 叶康平 能 强 李东民 范 迅

摘 要 目的 寻找简便方法来观察动物接噪的个体差异, 并研究其生物学基础。方法 按大鼠接噪〔100dB (A)〕0.5h 血压和心率的变化, 将大鼠分为 A、B 两类, 再观察接噪〔105dB (A)〕15W, 各类大鼠血压动态变化, 并分析各类大鼠脑各区及血浆去甲肾上腺素 (NE)、神经肽 Y (NPY) 及降钙素基因相关肽 (CGRP) 与血压的关系。结果 A 类反应大鼠接噪 8W 后, 血压明显升高, 下丘脑 NE 暴露 4W 后明显增加, 8W 后血浆 NE 明显增加、CGRP 明显降低; 暴露 1W 下丘脑 CGRP 便明显下降, 而下丘脑 NPY 15W 方开始增加。结论 噪声作用下血压升高, NE 参与调节起主导作用, CGRP、NPY 均参与调节。

关键词 噪声 个体差异 血压 神经递质

Effects of Noise on Blood Pressure and Some Neurotransmitters in Rats with Different Reaction Types

Zhao Zongqun, Ye Kangping, Nai Qiang, et al. Department of Occupational Health, Beijing Medical University, Beijing 100083

Abstract Objective To search a simple way for observing difference in individual effect of exposure to noise and to study its biological mechanisms. **Methods** Dynamic changes in blood pressure and heart rate in rats exposed to noise of 100dB (A) for 30 minutes and 105 dB (A) for 15 weeks were observed. The relationship between plasma levels of norepinephrine (NE), neuropeptide Y (NPY) as well as calcitonin gene-related peptide (CGRP) and blood pressure was analyzed. **Results** In rats with type A reaction, their blood pressure increased significantly after exposure to noise for eight weeks, NE in the hypothalamus increased significantly after exposure for four weeks and plasma NE increased and CGRP reduced after exposure for eight weeks. CGRP level in the hypothalamus of rats reduced significantly after exposure for only one week and NPY in it began to reduce only after exposure for 15 weeks. **Conclusion** Increase in blood pressure after exposure to noise in rats was regulated mainly by NE and involved with CGRP and NPY.

Key words Noise, Individual difference, Blood pressure, Neurotransmitters

以往本室曾以大鼠接噪后心电图 ST 段及心率的改变来观察不同反应类型大鼠在噪声作用下血压收缩压的动态变化, 观察到敏感的 A 类大鼠血压明显升高, 不敏感的 B 类大鼠血压无明显变化^[1, 2]。该方法因观察心电图 ST 段改变, 需做手术安放电极尚需放大器及计算机等设备且操作复杂不易掌握。为简化操作方法, 本研究参考前人结果, 用大鼠血压及心率来研究噪声作用下的个体差异。

为探讨存在不同反应类型大鼠的生物学原因, 我们又研究了去甲肾上腺素 (NE)、其辅递质神经肽 Y (NPY) 及与之收缩血管相反作用的扩血管物质降钙素基因相关肽 (CGRP) 在噪声作用下对血压的共同调节作用。

1 材料与方法

选用成年、健康的雄性 Wistar 大鼠, 由北京医科

大学动物科学部提供。分型后体重 (305±50) g。

采用 RBP-1 型大鼠血压、心率测定仪, 做大鼠分型及暴露前、后血压和心率的测定。

采用 HY5846 收放音扩大机, 将调频段噪声放大输入七个一组的音箱组。用经中国计量科学研究所校正的 B&K 2230 型精密数字式声级计和 1625 型滤波器测定鼠笼处噪声为 (105±1) dB (A)。

将经过 1W 观察, 确认为健康的大鼠, 先测定安静状态下大鼠血压、心率, 然后将其暴露于 100dB (A) 噪声下, 准确控制时间, 快速、连续测定暴露 3、10、30min 后大鼠血压、心率。根据大鼠血压、心率对噪声的反应, 将其分为 A、B 两类。将第一次分型所得 A、B 两类大鼠重复以上步骤后, 将有典型反应的大鼠留待实验用。

将已分型的大鼠分为 1、4、8、12、15W 组, 每组均有 A、B 两类。A、B 两类大鼠又随机分为暴露组 6 只, 对照组 6 只 (1 及 4W 共用一个 4W 对照组)。

在本底噪声强度低于 30dB (A) 的隔声室内, 将大鼠暴露于 (105±1) dB (A) 中高频连续稳态噪

国家自然科学基金资助, 项目号 39470607

作者单位: 100083 北京医科大学 (能强: 预防医学系 97 届硕士生; 李东民: 预防医学系 97 届本科毕业生; 范迅: 预防医学系 96 届本科毕业生)

声, 每天 4h, 每周 6d。室温为 $(22 \pm 1)^\circ\text{C}$ 。对照组置于噪声强度低于 30dB (A) 的另一室内。

测定大鼠血压、心率的时间, 均在每一暴露时期停后一天进行。每只大鼠连测两次, 要求两次读数之差 $\leq 0.533\text{kPa}$ ($\leq 4\text{mmHg}$) (如超过则需加测), 取其算术平均值。

血浆去甲肾上腺素活性用高效液相色谱仪电化学检测法 (Water 460 型电化学检测器)。脑各部位去甲肾上腺素活性用荧光分光光度法。

按东亚免疫技术研究所提供的 NPY、CGRP 放免试剂盒说明书收集样品及分别测定脑区 NPY、血浆及脑区 CGRP。

2 结果

2.1 短期噪声暴露后动物分型结果

A 类大鼠噪声暴露 3 ~ 15min, 血压上升 ($\geq 1.33\text{kPa}$)、心率下降 (≥ 20 次/分); B 类大鼠暴露噪声后 3 ~ 15min 血压下降 ($> 0.53\text{kPa}$), 30min 时回升, 心率无变化或升高。A 类反应大鼠平均阳性率 31%, 平均重现率 80.7%; B 类大鼠平均阳性率 28%, 平均重现率 79.8%。

2.2 噪声暴露下不同反应大鼠血压的变化

结果显示, 噪声暴露前和暴露第 1、4W, 各组大鼠血压无明显差异。暴露 8W 后, A 类反应大鼠暴露组血压明显高于 B 类反应大鼠暴露组, 暴露 12、15W 后, A 类反应大鼠暴露组血压明显高于对照组和 B 类反应大鼠暴露组。并且发现 A 类反应大鼠血压变化率明显高于 B 类反应大鼠。在观察期间, B 类反应大鼠血压无明显变化。

2.3 噪声作用下大鼠 NE 活性变化

噪声暴露 1、4W 后, A 类、B 类反应大鼠血浆 NE 未见明显变化。暴露 8W 后, A 类反应大鼠暴露组血浆 NE 含量 $[(1.201 \pm 0.332)\text{ng/ml}]$ 明显高于 B 类反应大鼠暴露组 $[(0.823 \pm 0.180)\text{ng/ml}]$ ($P < 0.05$)。

噪声暴露 4W 后, A 类反应大鼠暴露组下丘脑 NE 含量 $[(1.459.4 \pm 248.9)\text{ng/g}]$ 明显高于其相应对照组 $[(1.068.5 \pm 341.6)\text{ng/g}]$ ($P < 0.05$); 8W 后 A 类反应大鼠暴露组下丘脑 NE 含量 $[(1.784.4 \pm 206.9)\text{ng/g}]$ 分别高于其对照组 $[(1.159.0 \pm 310.4)\text{ng/g}]$ 及 B 类反应大鼠暴露组 $[(1.352.9 \pm 236.3)\text{ng/g}]$ (P 均 < 0.01)。暴露的 A 类反应大鼠皮层及脑干 NE 含量虽升高, 但与其他组比较, 差异无显著意义。

2.4 噪声对脑区 NPY 的效应

噪声暴露 8W 后脑干、下丘脑与皮层部位 NPY 无

明显变化。

噪声暴露 15W 后下丘脑 NPY 含量 $[(96.61 \pm 21.55)\text{ng/g}]$ 明显高于其相应对照组 (CA) $[(64.14 \pm 12.51)\text{ng/g}]$ ($P < 0.01$)。

下丘脑 NE/NPY 比值, 8W 后 A 类反应暴露组 (EA) 大鼠 NE/NPY 比值明显升高 ($P < 0.01$)。

暴露 8W 后 EA 组大鼠血压与 B 类反应大鼠暴露组 (EB) 相比, 血压上升, 差异具有显著意义 [即 EA 组为 $(17.00 \pm 1.04)\text{kPa}$, EB 组为 $(15.32 \pm 0.76)\text{kPa}$, $P < 0.01$]。此与 EA 组下丘脑 NE 含量增长一致, 但与下丘脑 NPY 含量无明确关系。若以 EA 组大鼠各自的 kPa 与 NE/NPY 的比值作相关分析, 斜率 b 为 0.1780, r 为 -0.8857 , $P < 0.05$, 表明 EA 组大鼠血压增加与 NE/NPY 比值为负相关, 回归公式为 $Y = 20.3 - 0.1780X$, 此处 X 为 NE/NPY, Y 为血压 (kPa)。

2.5 噪声对 CGRP 的效应

暴露噪声一周, EA 组大鼠下丘脑的 CGRP 含量即明显低于 CA 组, 且暴露 4 与 8W 仍维持相近似的 CGRP 低水平。EB 组大鼠下丘脑 CGRP 虽也有降低趋向, 但仅暴露 8W 后方显现有统计学意义的降低。大脑皮层中 CGRP 含量, EA 与 EB 组均于暴露 4W 后显示明显降低, 且 8W 后更为明显 ($P < 0.01$)。血浆中 CGRP 含量降低, 仅见于 EA 组 8W 后。

暴露噪声 8W 后, 血浆中 NE/CGRP 比值于 EA 组明显升高, 但下丘脑 NE/CGRP 比值, EA/CA 与 EB/CB 之间无明显差异, 而 NPY/CGRP 则 EA/CA 低于 EB/CB。

3 讨论

用本方法选出敏感的 A 类大鼠, 暴露于噪声 8 周后血压升高, 且下丘脑及血浆中 NE 活性增加与血压改变一致。不敏感的 B 类大鼠在实验期间血压及 NE 均无改变, 此结果与高弘^[3]的敏感的 A 类大鼠暴露于噪声后血压改变、NE 也改变的结果相似, 说明本方法是可靠的, 原方法应用心电图观察 ST 段及心率改变, 需向大鼠体内安放电极, 且因观察大鼠心电图 ST 段改变, 需设放大设备及计算机处理以解决 ST 段信号的叠加问题, 因此原方法所需设备多, 操作复杂, 难以掌握。本方法只用血压及心率两个指标, 不但简便易行, 更适于现场筛选敏感工人。

正常血压的稳态与应激变化是受多种神经内分泌递质调控的, 其中 NPY 和 NE 与维持血压的调节关系密切。强大的缩血管物质 NPY 被认为是 NE 的辅递质, 它在与心血管活动有关的中枢部位有密集的 NPY

胞体和纤维^[4]。有作者报道^[5]，在大鼠及人的脑中均证实有 NPY 存在，其中下丘脑 NPY 神经末梢丰富。在自发性高血压大鼠，下丘脑和脑干 NPY 含量明显高于正常对照组大鼠。由此可见，我们重点观察大鼠下丘脑 NPY 是合适的。在高血压时，交感神经系统活动增加，伴随着 NE 释放的增加，NPY 的释放也增加^[5]。本实验未做成血浆 NPY 分析。仅发现 EA 组暴露 8W 后血压升高，下丘脑 NE 含量增加，而下丘脑 NPY 在暴露 15W 后才增加，因此，个体差异的分型基础，从神经递质角度来分析，NE 比 NPY 更重要。

据文献报道，含 CGRP 的神经可阻断肾上腺素能神经的缩血管作用，这是通过直接舒张血管平滑肌实现的，而肾上腺素能神经则抑制 CGRP 的释放^[6]。CGRP 是强大的扩张血管肽。自接噪 1W 后，EA 组大鼠下丘脑 CGRP 含量下降，4W 后皮层含量下降，8W 后血浆 CGRP 含量下降，说明在噪声作用下 CGRP 参与对血压的调节。本文所见 EA 组大鼠下丘脑 CGRP 改变虽早于血压升高，但关键还是 8W 时下丘脑 NE 含量增加起到主导作用，此时血浆 NE 增加，CGRP 降低是血压升高的直接原因。

4 结论

由本实验筛选出 A（敏感）、B（不敏感）两类大鼠，发现不敏感的 B 类大鼠，在短期暴露于噪声时血压先下降，然后恢复到暴露前水平，这进一步证实了我们原来实验^[7]所见，成年大鼠短期接触噪声血压下降实为不敏感型的表现，也可解释有些作者发现噪

声致工人血压升高，有些调研结果则未发现血压改变^[8]，除与低强度噪声〔75~80dB(A)〕致血压下降，高强度噪声〔87~119dB(A)〕致血压升高有关外^[9]，也可能与调查对象中敏感人群（血压升高）和不敏感人群（血压无改变）的构成比有关。血压改变是个复杂现象，影响因素很多，如年龄、接噪工龄、遗传因素等均不容忽视。

本实验得出，噪声致血压改变的个体差异之生物学基础与 NE 有关，而 CGRP 及 NPY 均参与调节。

5 参考文献

- 1 赵一鸣，刘世杰，张书珍. 稳态噪声短期暴露对雄性大鼠心率和心电 ST 段的影响. 中国药理毒理学杂志, 1990, 4 (1): 26~30
- 2 高弘，张书珍. 噪声对不同反应类型大鼠血压的影响. 中华预防医学杂志, 1992, 26 (5): 275~277
- 3 高弘，张书珍. 噪声对交感神经活性的影响及其与血压的关系. 中华劳动卫生职业病杂志, 1992, 10 (5): 282~284
- 4 杨绍年，王绍. 神经肽 Y 的心血管中枢效应. 国外医学·生理病理科学与临床分册, 1990, 10 (3): 113~116
- 5 汤健，魏英杰. 心血管活性物质与心血管疾病. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1997. 254, 257, 263~264
- 6 Kawasaki H, Takasaki K. Calcitonin gene-related peptide and neural control of vascular tone. Nippon Yakuniku Zasshi, 1993, 101 (1): 1~15
- 7 赵宗群，张书珍. 短期接触强噪声对老龄大鼠血压的效应. 中华预防医学杂志, 1990, 24 (4): 241
- 8 尹嘉才. 噪声. 见: 刘文魁，蔡荣泰，主编. 物理因素职业卫生. 北京: 科学出版社, 1995. 56
- 9 赵宗群，李方，贺维，等. 风洞噪声接触者心血管系统研究. 中华预防医学杂志, 1991, 25 (5): 259~261

(收稿: 1998-11-08)

· 病例报告 ·

防腐剂致化学性灼伤 2 例报告

鲍艳 苑家富

【例 1】刘某，男，30 岁，某外企皮革染色工人。1996 年 6 月 27 日，在搬运原料过程中，不慎将防腐剂（OLC）溅洒到左前臂。当时无特殊不适感，即刻用清水冲洗 2~3 分钟后，未特殊处置。两日后该处皮肤出现红肿烧灼感，继之出现水疱，疼痛加剧，来院就诊。

入院查体：T 36.8℃，P 88 次/分，R 20 次/分，BP 16/10kPa，急症病容，咽无充血，心肺腹无异常。左前臂屈侧可见一 13.6cm×22cm 的大面积红斑，红斑上可见散在的针尖至米粒大小的水疱，少部分融合成大疱。实验室检查：Hb120g/L，WBC9.8×10⁹/L，嗜酸细胞 0.01×10⁹/L，尿常规正常。诊断：化学性灼伤。住院期间，给予局部外用药物及全身脱敏疗法。经十余天的治疗，患者的水疱干涸、结痂、脱屑、皮色正常。

治愈出院。但出院后至今上述皮损处，夏季经常复发，精神紧张时，也偶有复发，临床表现、病情经过与初发时相同。

【例 2】张某，男，32 岁，与例 1 从事同样工作。1996 年 9 月 4 日，在加料过程中，不慎将防腐剂（OLC）溅到前胸处，症状及处置与例 1 相同。入院查体：前胸处可见一 17cm×6cm 皮损处，治疗与例 1 相同，皮肤也反复发生红斑、水疱、干涸、结痂，至皮色正常。

讨论 防腐剂（OLC）在生产过程中起促使皮毛脱落、毛孔收缩的作用。本组两患者对其危害性认识不足，个人防护意识差，加之厂方教育不够，才发生上述事故。

致本组患者发生化学灼伤的防腐剂由外企提供，因该外企不愿告知防腐剂化学成分，所以具体病因有待进一步了解，同时，病症复发的机理也尚待探讨。