

## • 临床研究 •

冠心病患者血浆肾上腺髓质素前体 N 端 20 肽与  
缩血管活性物质关系的探讨辛苏宁<sup>1</sup>, 马 健<sup>1</sup>, 王惠敏<sup>1</sup>, 庞继恩<sup>1</sup>, 王 翼<sup>1</sup>, 唐朝枢<sup>2</sup>

(1. 解放军第 401 医院, 青岛 266071; 2. 北京大学医学部 100080)

**摘要:**目的 观察冠心病患者血浆肾上腺髓质素前体 N 端 20 肽(PAMP)与缩血管活性物质之间的关系并探讨其临床意义。方法 经冠状动脉造影确诊的冠心病患者 66 例被分为稳定性心绞痛组(SA)、不稳定性心绞痛组(UA)与急性心肌梗死组(AMI), 对照组为经冠状动脉造影证实无冠心病的患者, 所有研究对象用放射免疫分析法测定血浆 PAMP、血管紧张素 II (Ang II) 与内皮素(ET)含量。结果 对照组、SA 组、UA 组与 AMI 组 PAMP 血浆含量(ng/L)依次为  $5.55 \pm 0.97$ 、 $9.25 \pm 2.95$ 、 $13.07 \pm 1.29$ 、 $15.52 \pm 4.60$ , 冠心病患者 PAMP 血浆含量明显高于对照组( $P < 0.01$ ), Ang II 与 ET 在 UA 组与 AMI 组明显高于对照组( $P < 0.01$ )。UA 组与 AMI 组血浆 PAMP 水平与 Ang II、ET 呈显著正相关( $P < 0.01$ )。结论 冠心病患者血浆 PAMP 浓度增高, 并且和缩血管物质 Ang II、ET 明显相关, 可能与拮抗 Ang II、ET 的缩血管作用有关。

**关键词:**冠心病; 肾上腺髓质素前体 N 端 20 肽; 放射免疫分析

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)12-1564-02

Relationship of adrenomedullin N terminal 20 peptide and the other vasoconstrictive  
substance in patients with coronary artery diseaseXIN Su-ning<sup>1</sup>, MA Jian<sup>1</sup>, WANG Hui-min<sup>1</sup>, et al.

(1. 401 Hospital of PLA, Qingdao 266071, China; 2. Department of Medicine, Peking University, Peking 100080, China)

**Abstract:** Objective To study the relationship of adrenomedullin N terminal 20 peptide (PAMP) and the other vasoconstrictive substance in patients with coronary artery disease (CAD) and its clinical significance. **Methods** The 66 patients with CAD were divided into three groups: 21 patients were suffering from stable angina (SA), 29 patients unstable angina (UA) and 16 patients acute myocardial infarction (AMI). 23 patients excluding CAD were studied as control. Venous blood samples were collected and the plasma levels of PAMP, angiotensin II (Ang II), endothelin (ET) were measured by radioimmunoassay. **Results** The plasma levels of PAMP ng/L was  $5.55 \pm 0.97$  in control group, and  $9.25 \pm 2.95$ ,  $13.07 \pm 1.29$ ,  $15.52 \pm 4.60$  in SA group, UA group and AMI group respectively, which were significantly higher in CAD patients than that in control group ( $P < 0.01$ ). The levels of Ang II and ET in UA group and AMI group were higher than that in control group ( $P < 0.01$ ). There was a significantly positive correlation between plasma levels of PAMP and Ang II, ET ( $P < 0.01$ ) in UA group and AMI group. **Conclusion** The PAMP levels of plasma in CHD patients are elevated and significantly correlation between PAMP and Ang II, ET in patients with acute artery disease syndrome. It suggest that the elevation plasma level of PAMP may resist role of vasoconstrictive substance.

**Key words:** coronary artery disease; adrenomedullin N terminal 20 peptide; radioimmunoassay

肾上腺髓质素前体 N 端 20 肽(PAMP)是近年来发现的一种新型血管活性肽, 具有扩张血管、降低血压等多种作用, 国内外已有其对高血压与心力衰竭的基础与临床研究, 但对冠心病的研究报道较少。本文观察冠心病患者 PAMP 与缩血管活性物质之间的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选择本院住院资料完整并行冠状动脉造影证实的冠心病患者 66 例, 分为 3 组: 稳定性心绞痛组(SA)21 例, 男 15 例, 女 6 例, 平均年龄( $56.2 \pm 9.4$ )岁; 不稳定性心绞痛组(UA)29 例, 男 20 例, 女 9 例, 平均年龄( $53.0 \pm 10.5$ )岁; 急性心肌梗死组(AMI)16 例, 男 10 例, 女 6 例, 平均年龄( $54.9 \pm 14.9$ )岁。对照组为经冠状动脉造影证实无冠心病的患者 23 例, 男 16 例, 女 7 例, 平均年龄( $55.2 \pm 9.9$ )岁。4 组均除外了肝肾疾病与心力衰竭及其他心脏疾病。冠心病诊断标准: 冠状动脉造影证实至少有一支冠状动脉内径狭窄大于或等于 50%。

**1.2 标本收集与指标测定** 血浆标本制备: 所有受试者禁食 12 h 后抽取清晨空腹静脉血测定 PAMP、血管紧张素 II (Ang

II) 及内皮素(ET)含量, AMI 组采血时间均在发病 20 h 以内。采血后立即置于含有抑肽酶 50  $\mu$ L, 10% EDTA- $\text{Na}_2$  40  $\mu$ L 的预冷试管中, 于 4  $^{\circ}\text{C}$  以 3 000 r/min 离心 10 min, 吸取血浆置于 -70  $^{\circ}\text{C}$  冰箱中保存待测。用放射免疫方法测定 PAMP、Ang II、ET。PAMP 放射免疫测定按美国 Phoenix Pharmaceuticals 公司提供的放射免疫试剂盒要求进行, 所有标本一次完成检测。药盒灵敏度为 14.000 pg/tube, PAMP 标准曲线范围 1~128 pg/mL, 批内变异 CV: 小于 8.0%, 抗体总结合率为 72%。Ang II 标准曲线范围 25~600 pg/mL。ET 标准曲线范围 20~1 000 pg/mL。

**1.3 统计学方法** 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。多组间比较采用方差分析, 两组间比较用  $t$  检验, 相关分析采用直线回归与相关分析。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般临床资料比较** 方差分析结果显示: SA 组、UA 组、AMI 组与对照组间年龄、性别构成、高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟比例等差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 表明各组间

具有可比性,详见表 1。

表 1 4 组临床资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 项目      | 对照组      | SA 组     | UA 组      | AMI 组     |
|---------|----------|----------|-----------|-----------|
| 年龄(岁)   | 55.2±9.9 | 56.2±9.4 | 53.0±10.5 | 54.9±14.9 |
| 性别(男/女) | 16/7     | 15/6     | 20/9      | 10/6      |
| 高血压(%)  | 32.1     | 30.2     | 34.1      | 30.6      |
| 糖尿病(%)  | 20.4     | 21.2     | 30.6      | 26.7      |
| 血脂异常(%) | 12.6     | 11.3     | 13.0      | 12.3      |
| 吸烟(%)   | 7.6      | 6.4      | 7.8       | 6.9       |

2.2 冠心病各组 PAMP、Ang II、ET 浓度变化比较 SA 组、UA 组、AMI 组 PAMP 浓度显著高于对照组( $P$  均 $<0.01$ ), UA 组、AMI 组 PAMP 浓度显著高于 SA 组, ( $P$  均 $<0.01$ ), AMI 组 PAMP 浓度显著高于 UA 组( $P<0.05$ )。Ang II 与 ET 浓度在 UA 组和 AMI 组明显高于对照组( $P<0.01$ ), 详见表 2。

2.3 冠心病各组 PAMP 与 Ang II、ET 的相关性分析 如表 3 所示,UA 组与 AMI 组 PAMP 水平分别与 Ang II、ET 呈显著正相关。

表 2 冠心病各组及对照组 PAMP、Ang II、ET 浓度比较( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)

| 项目    | 对照组        | SA 组       | UA 组         | AMI 组           |
|-------|------------|------------|--------------|-----------------|
| PAMP  | 5.55±0.97  | 9.25±2.95▲ | 13.07±1.29▲★ | 15.52±4.60▲★◆   |
| AngII | 50.72±6.51 | 53.13±4.65 | 82.08±7.84▲★ | 113.83±13.80▲★◆ |
| ET    | 57.61±5.86 | 61.43±6.97 | 76.14±5.61▲★ | 97.30±7.30▲★◆   |

▲:与对照组比较, $P<0.01$ ;★:与 SA 组比较, $P<0.01$ ;◆:与 UA 组比较, $P<0.05$ 。

表 3 冠心病各组 PAMP 与 Ang II、ET 的相关性分析

| 组别    | Ang II | ET     |
|-------|--------|--------|
| SA 组  | 0.276  | 0.179  |
| UA 组  | 0.503◆ | 0.598◆ |
| AMI 组 | 0.721◆ | 0.717◆ |

表中数值为相关系数  $r$ ,◆: $P<0.01$ 。

3 讨 论

肾上腺髓质素(ADM)是近年来发现的一种血管活性肽,其前体由 164 个氨基酸组成,新近引起人们关注的 PAMP 是组成肾上腺髓质素前体的 4 个活性片段之一,与 ADM 具有同源性,广泛分布于许多器官和组织,血浆 PAMP 主要来自于血管平滑肌细胞和血管内皮细胞,具有独特的生物活性和作用机制。目前国内外对 PAMP 的研究报道多为高血压和心力衰竭领域,在冠心病的研究方面刚刚起步。本文重点观察了 PAMP 在冠心病各组(AMI 组、UA 组及 SA 组)中的血浆浓度变化及其与缩血管活性物质的关系。结果显示冠心病患者血浆中 PAMP 浓度有明显改变:SA 组、UA 组、AMI 组血浆 PAMP 浓度明显高于对照组,UA 组、AMI 组血浆 PAMP 浓度明显高于 SA 组,AMI 组血浆 PAMP 浓度明显高于 UAP 组,

提示 PAMP 可能是反映心肌缺血的指标。另外,急性冠脉综合征的患者血浆 Ang II 浓度增高,故此类患者常需用血管紧张素转换酶抑制剂治疗<sup>[1]</sup>,本文结果亦显示缩血管活性物质 Ang II 与 ET 浓度在 UA 组与 AMI 组明显高于对照组,并且,UA 组与 AMI 组血浆 PAMP 水平分别与 Ang II、ET 呈显著正相关,此与国内外的基础研究相吻合。Yoshimoto 等<sup>[2]</sup>通过大鼠主动脉内皮细胞实验得出肾上腺髓质素(ADM)与 PAMP 能够有力地抑制 Ang II 诱导的内皮细胞生成的活性氧簇的产生以及敏感的氧化还原基因表达,从而对抗氧化应激,起到血管保护的作用。马健等<sup>[3]</sup>采用离体大鼠主动脉条孵育的方法进行实验发现随着 Ang II 浓度的增高,主动脉条组织中的 PAMP、ADM 浓度以及主动脉条释放入孵育液中的 PAMP、ADM 浓度均增高,Ang II 可诱使主动脉条平滑肌和内皮细胞通过局部自分泌产生和释放 PAMP、ADM,以拮抗 Ang II 的缩血管作用。Tsuruda 等<sup>[4]</sup>通过将幼鼠的心肌细胞及成纤维细胞置于血清培养基中发现随时间的变化心肌细胞及成纤维细胞均释放出一定量的 PAMP 及肾上腺髓质素(ADM),将培养基中加入 Ang II 后可刺激 PAMP 及 ADM 加速分泌,且心肌细胞在缺血缺氧状态下分泌和释放 PAMP 及 ADM 明显增多。这也可能是冠心病患者随着病情程度的加重,血浆 PAMP 浓度明显升高的原因。Yang 等<sup>[5]</sup>通过大鼠离体心脏灌注实验发现 PAMP 及 ADM 均可增加冠状动脉的血流量,从而对心脏起到代偿性的保护作用。

综上所述,冠心病患者血浆 PAMP 水平增高,病情严重者,PAMP 升高更明显,并且和缩血管物质 Ang II、ET 明显相关,提示 PAMP 参与了冠心病的病理生理过程,可能与拮抗 Ang II、ET 的缩血管作用有关,冠心病患者 PAMP 水平的提高可能是机体对维持内环境稳态的一种自我保护机制。

参考文献:

[1] 王浩,何作云.急性冠脉综合征的药物研究进展[J].重庆医学,2006,35(5):465.  
[2] Yoshimoto T,Gochou N,Fukai N. Adrenomedullin inhibits angiotensin II-induced oxidative stress and gene expression in rat endothelial cells[J]. Hypertens Res,2005,28(2):165.  
[3] 马健,李载权,唐朝枢. PAMP、ADM 和血管紧张素 II 在血管组织释放的相互影响[J]. 中国病理生理杂志,2000,16(4):312.  
[4] Tsuruda T, Kato J, Hatakeyama K, et al. Antifibrotic effect of adrenomedullin on coronary adventitia in angiotensin II-induced hypertensive rats[J]. Cardiovasc Res, 2005,65(4):921.  
[5] Yang J,Li J,Geng B,et al. Effects of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide, alone or in combination,on the rat hearts in vitro[J]. Beijing Da Xue Xue Bao,2003,35(6):561.

(收稿日期:2009-09-13 修回日期:2009-11-17)