

## 高原地区慢性肺心病患者血浆肾上腺髓质素和脑钠素变化的研究

杨生岳 冯恩志 沈君礼 徐军 赵丽红 吴雪梅

**【摘要】目的** 探讨高原地区慢性肺心病患者血浆肾上腺髓质素(ADM)和脑钠素(BNP)的变化及其临床意义。**方法** 用放射免疫分析法测定 44 例高原肺心病患者急性发作期和缓解期血浆 ADM 和 BNP 水平,与内皮素-1(ET-1)、动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)、右室射血前期时间与肺动脉血流加速时间比值(RVPEP/AT)进行相关分析,并与 20 例当地健康人作对照。**结果** 肺心病组急性发作期和缓解期血浆 ADM〔分别为(38.8±7.2)ng/L、(26.2±5.3)ng/L〕和 BNP 水平〔(81.4±13.8)ng/L、(58.9±9.3)ng/L〕均显著高于健康对照组〔分别为(15.0±3.2)ng/L、(38.6±3.4)ng/L,  $P$  均<0.01〕,急性发作期均高于缓解期( $P$  均<0.01)。肺心病组急性发作期和缓解期血浆 ADM 与 PaO<sub>2</sub> 呈显著负相关( $r_{急}=-0.826, P<0.01$ ;  $r_{缓}=-0.783, P<0.01$ ),与 ET-1( $r_{急}=0.755, P<0.01$ ;  $r_{缓}=0.668, P<0.01$ )及 RVPEP/AT( $r_{急}=0.788, P<0.01$ ;  $r_{缓}=0.734, P<0.01$ )呈显著正相关;血浆 BNP 也与 PaO<sub>2</sub> 呈显著负相关( $r_{急}=-0.787, P<0.01$ ;  $r_{缓}=-0.554, P<0.01$ ),与 ET-1( $r_{急}=0.725, P<0.01$ ;  $r_{缓}=0.679, P<0.01$ )及 RVPEP/AT( $r_{急}=0.771, P<0.01$ ;  $r_{缓}=0.722, P<0.01$ )呈显著正相关。**结论** ADM 和 BNP 可能参与了高原肺心病的病理生理过程,并在其中具有代偿作用。

**【关键词】** 肺心病; 肾上腺髓质素; 脑钠素; 高原

**Study on the clinical significance of plasma adrenomedullin and brain natriuretic polypeptide in the patients with chronic cor pulmonale on highland** YANG Sheng-yue, FENG En-zhi, SHEN Jun-li, XU Jun, ZHAO Li-hong, WU Xue-mei. The Fourth Hospital of PLA, Xining 810014, Qinghai, China

**【Abstract】Objective** To study the clinical significance of plasma adrenomedullin (ADM) and brain natriuretic polypeptide (BNP) in the patients with chronic cor pulmonale on highland (HACCP). **Methods** The levels of ADM and BNP in plasma of 44 patients with HACCP in the acute and in the remission stages were determined with radioimmunoassay. Their correlations with partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO<sub>2</sub>), endothelin-1 (ET-1), and the ratio of right ventricular pre-ejection time to the pulmonary flow acceleration time (RVPEP/AT), which reflected the degree of pulmonary hypertension, were investigated. Twenty healthy subjects served as a normal control group. **Results** The levels of ADM [(38.8±7.2)ng/L and (26.2±5.3)ng/L] and BNP [(81.4±13.8)ng/L and (58.9±9.3)ng/L] in the acute and remission stages of cor pulmonale groups were both significantly higher than those in the normal control group [(15.0±3.2)ng/L, (38.6±3.4)ng/L, respectively, all  $P<0.01$ ]. The levels of ADM and BNP in acute stage were both significantly higher than those in remission stage (both  $P<0.01$ ). In the acute and in the remission stages, the levels of ADM in plasma were negatively correlated with PaO<sub>2</sub> ( $r_a=-0.826, P<0.01$ ;  $r_r=-0.783, P<0.01$ ), positively correlated with ET-1 ( $r_a=0.755, P<0.01$ ;  $r_r=0.668, P<0.01$ ) and RVPEP/AT ratio ( $r_a=0.788, P<0.01$ ;  $r_r=0.734, P<0.01$ ). In the acute and in the remission stages, the levels of BNP in plasma were negatively correlated with PaO<sub>2</sub> ( $r_a=-0.787, P<0.01$ ;  $r_r=-0.554, P<0.01$ ), positively correlated with ET-1 ( $r_a=0.725, P<0.01$ ;  $r_r=0.679, P<0.01$ ) and RVPEP/AT ratio ( $r_a=0.771, P<0.01$ ;  $r_r=0.722, P<0.01$ ). **Conclusion** The study suggests that ADM and BNP are involved in the pathophysiological process of HACCP in the patients and may play a compensatory role in the disease.

**【Key words】** chronic cor pulmonale; adrenomedullin; brain natriuretic polypeptide; high altitude

肾上腺髓质素(ADM)和脑钠素(BNP)是两种具有舒张血管、降低血压、排钠利尿等多种生物学作用的血管活性多肽,两者均参与了肺循环系统生理和病理生理过程的调节。但 ADM 和 BNP 与高原地

区慢性肺源性心脏病(肺心病)的关系未见报道。我们观察了高原地区(海拔 2 260~3 300 m)慢性肺心病患者在急性发作期和缓解期血浆 ADM 和 BNP 水平的变化,并与当地健康人比较,旨在探讨血浆 ADM 和 BNP 与慢性肺心病的关系及其临床意义。

### 1 资料与方法

**1.1 对象:**肺心病组:均为本院住院急性发作期患者,44 例中男 28 例,女 16 例;年龄 48~78 岁,平均

基金项目:全军医学科研“十五”基金资助项目(01MB014)

作者单位:810014 青海 西宁,解放军第四医院兰州军区呼吸内科中心

作者简介:杨生岳(1948-),男(汉族),宁夏彭阳人,主任医师。

(58.6±7.8)岁;经治疗后,除 4 例死亡患者外,余 40 例病情缓解 2 周后作为缓解期对象;诊断均符合全国肺心病会议(1980 年,黄山)制定的标准,其基础疾病均为慢性阻塞性肺疾病。健康对照组:为 20 例当地健康人,其中男 13 例,女 7 例;年龄 50~76 岁,平均(57.9±7.6)岁;经查体排除心、脑、肝、肾、内分泌等疾病。两组的年龄及性别差异均无显著性,有可比性。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 标本采集和处理:**取受试者静脉血 6 ml,将其中 4 ml 注入含质量分数为 10%的乙二胺四乙酸二钠(EDTA·Na<sub>2</sub>)100 μl 和抑肽酶 2 000 U 的试管中,用于测定 ADM 和 BNP;另外 2 ml 注入含 10% EDTA·Na<sub>2</sub> 30 μl 和抑肽酶 800 U 的试管中,用于测定内皮素-1(ET-1)。轻轻混匀后立即以 3 000 r/min 离心 15 min,分离血浆,置于-87℃冰箱冻存。肺心病组同时取动脉血 1 ml,用血气分析仪(AVL-940)测动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)。用放射免疫分析法测血浆 ADM、BNP 及 ET-1,ADM 和 BNP 试剂盒购自美国 Phoenix 公司,ET-1 试剂盒购自北京东亚免疫技术研究所,严格按照试剂盒说明进行操作。

**1.2.2 右室射血前期时间与肺动脉血流加速时间比值(RVPEP/AT):**采用彩色多普勒超声心动仪检查,RVPEP 是指从心电图 Q 波起点到肺动脉收缩期血流频谱起点的时间,AT 指从肺动脉收缩期血流频谱起点到达峰值速度的时间。RVPEP/AT 的平原正常参考值为 0.6~1.0,>1.0 提示肺动脉高压<sup>[1]</sup>。

**1.3 统计学处理:**采用 SPSS 统计学软件处理。数据用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组间比较采用方差分析和 *q* 检验,两组间比较采用 *t* 检验,两个变量间的关系采用直线相关分析。

## 2 结果

**2.1 肺心病患者与健康对照组血浆 ADM、BNP、ET-1、PaO<sub>2</sub> 及 RVPEP/AT 比较(表 1):**肺心病组急性发作期和缓解期血浆 ADM、BNP、ET-1 水平

表 1 肺心病患者与健康对照组血浆 ADM、BNP、ET-1、PaO<sub>2</sub> 及 RVPEP/AT 水平的比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of ADM, BNP, ET-1, PaO<sub>2</sub> and RVPEP/AT between cor pulmonale patients and normal controls( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数(例)	ADM(ng/L)	BNP(ng/L)	ET-1(ng/L)	PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	RVPEP/AT
肺心病组 急性期	44	38.8±7.2*△	81.4±13.8*△	85.1±16.0*△	38.5±5.3*△	2.8±0.4*△
肺心病组 缓解期	40	26.2±5.3*	58.9±9.3*	61.1±10.7	50.5±4.8	2.0±0.3
健康对照组	20	15.0±3.2	38.6±3.4	32.5±6.3	66.8±3.2	1.1±0.2

注:与健康对照组比较:\**P*<0.01;与肺心病缓解期组比较,△*P*<0.01;1 mm Hg=0.133 kPa

和 RVPEP/AT 均显著高于健康对照组,急性发作期显著高于缓解期,差异均有显著性(*P*均<0.01)。肺心病组急性发作期 PaO<sub>2</sub> 显著低于缓解期,差异有显著性(*P*<0.01)。4 例死亡者血浆 BNP 均超过 100 ng/L,平均为(122.6±22.3)ng/L。

**2.2 肺心病血浆 ADM、BNP 水平与 ET-1、PaO<sub>2</sub> 和 RVPEP/AT 的关系(表 2):**直线相关分析显示,肺心病组急性发作期和缓解期血浆 ADM 均与 PaO<sub>2</sub> 呈显著负相关,与 ET-1 和 RVPEP/AT 呈显著正相关。肺心病组急性发作期和缓解期血浆 BNP 也与 PaO<sub>2</sub> 呈显著负相关,与 ET-1 和 RVPEP/AT 呈显著正相关。

表 2 肺心病 ADM、BNP 与 ET-1、PaO<sub>2</sub> 和 RVPEP/AT 的相关性分析

Table 2 Analysis on relationship between ADM, BNP and ET-1, PaO<sub>2</sub>, RVPEP/AT

指标	ET-1		PaO <sub>2</sub>		RVPEP/AT	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
ADM 急性期	0.755	<0.01	-0.826	<0.01	0.788	<0.01
ADM 缓解期	0.668	<0.01	-0.783	<0.01	0.734	<0.01
BNP 急性期	0.725	<0.01	-0.787	<0.01	0.771	<0.01
BNP 缓解期	0.679	<0.01	-0.554	<0.01	0.722	<0.01

## 3 讨论

ADM 是一种血管活性多肽,在正常肾上腺髓质及源于肾上腺髓质的嗜铬细胞瘤中含量最为丰富。本研究结果显示,高原肺心病患者急性发作期和缓解期血浆 ADM 水平均显著高于健康对照组,并与 PaO<sub>2</sub> 呈显著负相关,与 RVPEP/AT 呈显著正相关,表明 ADM 参与了高原肺心病的病理生理过程。

高原肺心病患者血浆 ADM 水平升高的机制可能有以下几个方面。①缺氧:有研究表明,低氧可促使大鼠血浆 ADM 水平升高 2 倍,肺组织中 ADM mRNA 的表达较常氧时增加 15 倍<sup>[2]</sup>。本研究结果表明,高原肺心病患者均存在严重的低氧血症,且血浆 ADM 与 PaO<sub>2</sub> 呈显著负相关,提示缺氧可能是血浆 ADM 升高的重要原因。②感染:脓毒血症患者血浆 ADM 水平较正常对照组升高 12 倍,提示感染对 ADM 的合成和分泌具有促进作用<sup>[3]</sup>。本组高原肺

心病患者急性发作期均有明显的呼吸道感染,提示呼吸道感染是 ADM 升高的另一重要原因。③其他血管活性物质的作用:ET-1 和血管紧张素-Ⅰ(Ang-Ⅰ)等缩血管物质能刺激培养的血管平滑肌细胞(VSMC)合成和分泌 ADM<sup>[4]</sup>。慢性肺心病时存在 ET-1 和 Ang-Ⅰ 的活性增强,可能对 ADM 的合成和分泌具有促进作用。④ADM 灭活减少:肺心病患者肺毛细血管网严重受损,使 ADM 在肺循环中的灭活减少。实验显示,肺动脉高压鼠的 ADM 呈剂量依赖方式降低肺动脉压,长期注射能够减轻肺动脉中膜增厚的程度,降低右心室收缩压及右心室重量与体重的比值<sup>[5]</sup>。⑤心功能减低:有报道,血浆 ADM 和 BNP 水平与心功能呈负相关<sup>[6,7]</sup>。本组肺心病急性发作期均有不同程度的心功能不全,所以 ADM 和 BNP 分泌、释放增加。ADM 对人肺动脉平滑肌细胞的增殖和 ET-1 的释放具有抑制作用,可能作为一种旁分泌因子在肺循环局部发挥抑制肺血管改建的作用<sup>[8]</sup>。以上研究表明,ADM 在肺动脉高压的发生、发展过程中具有保护作用。

BNP 是一种血管活性多肽,它在体内主要分布于心脏、肺、脑、脊髓、垂体、血浆和脑脊液等部位,其心脏含量最高。本研究结果显示,高原肺心病组血浆 BNP 水平急性发作期显著高于缓解期,缓解期显著高于健康对照组,其中 4 例死亡者的血浆 BNP 值均超过 100 ng/L,平均为(122.6±22.3)ng/L,提示 BNP 不仅参与了高原肺心病的病理生理过程,而且还可作为判断病情严重程度和预后的一项指标。关于血浆 BNP 水平升高的原因不完全清楚。有研究报道,大鼠慢性缺氧时血浆 BNP 水平升高 70%,右心室 BNP 浓度及其 mRNA 含量升高 3~4 倍<sup>[9]</sup>,表明慢性缺氧能够促使 BNP 的合成和分泌。本组高原肺心病患者均有严重缺氧,急性发作期和缓解期血浆 BNP 与 PaO<sub>2</sub> 呈显著负相关,提示缺氧能导致血浆 BNP 升高。人的 BNP 主要由心室合成和分泌,其血浆浓度与心室功能密切相关。肺心病时血容量增多、肺动脉高压、右心室肥厚和扩大等因素均能促进心室 BNP 合成和分泌增加。此外,肺循环 BNP 代谢减少也可能是高原肺心病患者血浆 BNP 升高的原因之一。健康人注射 BNP 可缓解急性缺氧所致的高肺血管阻力;肺心病患者注射 BNP 可呈剂量依赖方式降低平均肺动脉压和肺血管阻力,同时抑制醛固酮的释放<sup>[10]</sup>。以上研究提示,BNP 在肺动脉高压的病理生理过程中发挥着代偿作用。

有研究显示,血浆 BNP 水平除反映右心室负荷过重外,还可作为慢性呼吸系统疾病患者死亡的一个单独预测因子<sup>[11]</sup>。根据本研究的结果,我们认为,动态监测高原肺心病患者血浆 BNP 水平对其预后的判断有一定临床价值。本研究结果还显示,高原肺心病患者血浆 ADM 和 BNP 均与 ET-1 呈正相关,提示二者可能与 ET-1 构成一个平衡系统,共同在高原肺心病的病理生理过程中发挥重要作用。在高原慢性肺心病和肺动脉高压的防治中,若能促进内源性 ADM 和 BNP 的释放和(或)补充外源性 ADM 和 BNP,以及应用 ET-1 受体拮抗剂等干预,以维持其平衡关系,有可能成为治疗肺心病的一种新方法。

#### 参考文献:

- 程显声,主编.肺血管病学[M].北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1992.110-117.
- Hofbauer K H, Jensen B L, Kurtz A, et al. Tissue poxygengnation activates the adrenomedullin insystem in vivol[J]. Am J Physiol Regu Integr Comp Physiol, 2000, 278: R513-519.
- Ehlenz K, Koch B, Preuss P, et al. High levels of circulating adrenomedullin in severe illness; correlation with C reactive protein and evidence against the adrenomedulla as site of origin [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1997, 105: 156-162.
- Sugos S, Minamino N, Shoji H, et al. Effects of vasoactive substance and CAMP related compounds on adrenomedullin production in cultured vascular smooth muscle cells [J]. FEBS Lett, 1995, 369: 311-314.
- Yoshihara F, Nishikimi K, Horio T, et al. Chronic infusion of adrenomedullin reduces pulmonary hypertention and lessens right ventricular hypertrophy in rats administered monocrotaline [J]. Eur J Pharmacol, 1998, 355: 33-39.
- 王宇航, 黄彦生, 杨志新. 急性心肌梗死患者血浆肾上腺髓质素浓度变化[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 181.
- 黄彦生, 魏经汉, 魏太星, 等. 脑钠素和 N-心钠素在无症性心力衰竭中的诊断价值[J]. 中国危重病急救医学, 1998, 10: 39-42.
- Upton P D, Wharton J, Coppock H, et al. adrenomedullin expression and growth inhibitory effects in distinct pulmonary artery smooth muscle cell subpopulations [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2001, 24: 170-178.
- Hill N S, Klinger J R, Warburton R R, et al. Brain natriuretic peptide; possible role in the modulation of hypoxic pulmonary hypertension [J]. Am J Physiol, 1994, 266: L308-315.
- Cargill R I, Lipworth B J. Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in cor pulmonale; hemodynamic and endocrine effects [J]. Chest, 1996, 110: 1220-1225.
- Ishii J, Nomura M, Ito M, et al. Plasma concentration of brain natriuretic peptide as a biochemical marker for the evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease [J]. Clin Chim Acta, 2000, 301: 19-30.

(收稿日期:2004-10-13 修回日期:2005-05-17)

(本文编辑:李银平)