

## 中介素对器官保护作用的研究进展

帅冰星 肖菲 韩莉 张巍 康焰

中介素 (IMD) 又称肾上腺髓质素 2 (ADM2), 是降钙素基因相关肽 (CGRP) 家族的新成员<sup>[1-2]</sup>。近年来研究发现, IMD 可以通过对抗长期氧化应激、抑制细胞凋亡等多种机制<sup>[3]</sup>, 减轻心、脑、肾等器官缺血/再灌注 (I/R) 损伤, 并具有稳定血管内皮屏障、减轻血管渗漏等活性<sup>[4]</sup>。上述发现为 I/R 损伤以及血管内皮损伤所致器官功能障碍的治疗提供了新的理论依据和方向。现从 IMD 的生物学特性、实验研究进展及潜在的临床应用前景等方面进行总结, 以期对关注器官保护的研究者及临床医生提供一定的帮助。

### 1 IMD 简介

CGRP 超家族包括降钙素 (CT)、降钙素原 (PCT)、胰淀粉酶 (Amylin)、CGRP 以及肾上腺髓质素 (ADM) 等, 是一类在体内广泛表达、具有多种生物学活性的内源性激素样肽。2004 年, Roh 等<sup>[1]</sup>在斑马鱼体内发现了一种新的 CGRP 家族肽, 该物质在垂体前叶的中间叶大量表达, 因此被命名为“中介素”。同年, Takei 等<sup>[2]</sup>在哺乳动物的 cDNA 基因克隆中也证实这一物质的存在。IMD 的前体肽编码 148 个氨基酸, 与人类其他已知蛋白无明确同源性, 其在循环中被剪切后的成熟肽与 ADM 的氨基酸序列具有 28% 的同源性, 但其第 10 位和第 15 位半胱氨酸之间形成的二硫键以及相应形成的  $\alpha$  螺旋在整个 CGRP 超家族中高度保守。IMD 与 ADM 在功能上相似, 因此 Takei 也将 IMD 命名为 ADM2。

IMD 前体有多个蛋白酶切位点, 在体内可降解为成熟肽, 包括 IMD 1-53、IMD 1-47 和 IMD 8-47 等 3 个生物活性片段。IMD 虽被命名为垂体中叶素, 但在心、脑、肺、肾及血管等全身重要器官和组织中广泛分布。IMD 与 CGRP 其他家族成员类似, 与细胞表面受体复合物 CRLR/RAMPx 结合后发挥其生物学活性。CRLR 是一类 G 蛋白耦联受体 (GPCR), 与受体活化修饰蛋白 (RAMP, 分为 3 种亚型) 结合形成受体复合物。Roh 等<sup>[1]</sup>认为, CGRP 与 CRLR/RAMP1 的亲合力最强, ADM 与 CRLR/RAMP2 或 CRLR/RAMP3 的亲合力最强, 而 IMD 与 3 种 CRLR/RAMP 亚型均具有中等亲合力。Hong 等<sup>[5]</sup>研究指出, IMD 可以优先与 CRLR/RAMP2 结合, 并且相对于 ADM 的结合更为紧密。Zhang 等<sup>[6]</sup>发现,

在血管内皮细胞中仅有 RAMP2, 因此 IMD 的血管保护活性有可能由 CRLR/RAMP2 介导。

### 2 IMD 的生理学作用

IMD 可以在一定程度产生与 ADM、CGRP 相似的生理作用, 如影响心排血量和组织灌注、降低总外周阻力。由于 CGRP 可选择性地活化 CRLR/RAMP1 复合体; ADM 可选择性地活化 CRLR/RAMP2 或 CRLR/RAMP3; IMD 则与 CGRP 和 ADM 不同, 可以非选择性地与 CRLR/RAMPx 任何一个复合体结合。因此, IMD 具有与家族其他成员不同的、独特的、综合的作用。

**2.1 促进血管生成作用:** Smith 等<sup>[7]</sup>在结扎大鼠股动脉诱导下肢动脉缺血的实验中发现, 注射含有 IMD 基因的腺病毒可以改善缺血区域的血液灌注, 故认为 IMD 是一种血管生成因子, 通过上调血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达, 增加 VEGF 受体 2 (VEGFR2) 的活性, 上调细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 及苏氨酸激酶 (Akt) 磷酸化水平等作用, 来促进血管生长。Zhang 等<sup>[6]</sup>发现, IMD 可以通过限制血管过度出芽、促进管腔形成等作用, 诱导形成具有等级结构的血管网络, 促进血管正常化; 给予小鼠 IMD 拮抗剂后, 可通过减少肿瘤血供而抑制肿瘤生长。

**2.2 外周舒张血管作用:** 无论是外周静脉或腹腔方式注射 IMD, 均能够扩张啮齿类、哺乳类动物的血管, 降低血压, 影响心肌收缩力<sup>[2,8]</sup>。有研究者认为, IMD 与不同的 RAMPs 结合后, 可呈浓度依赖性地增加细胞内 cAMP 产物, 从而激活位于整个脉管系统壁的 CRLR/RAMP 复合物, 导致血管舒张<sup>[9]</sup>。还有研究者认为, IMD 可以直接作用于内皮细胞或血管平滑肌细胞, 刺激一氧化氮 (NO)、前列腺素等舒血管因子释放; 如果经侧脑室给予 IMD 1-47, 却可导致中枢性血压升高、心率加快, 其机制可能与 IMD 在中枢增强交感神经兴奋性有关<sup>[10]</sup>。

**2.3 心脏作用:** 在离体大鼠心脏实验中发现, IMD 可增加冠状动脉 (冠脉) 血流、改善心肌灌注, 产生强烈的正性肌力效应<sup>[11]</sup>。但是其他实验却得出了相互矛盾的结论: 通过静脉注射 IMD 8-47 或 IMD 1-47 产生负性肌力效应, 主要表现在: 减轻左室充盈, 降低左室收缩期末压力、左室内压上升或下降最大速率 ( $\pm dp/dt \max$ ), 提高左室舒张期末压力<sup>[9]</sup>。Münzel 等<sup>[12]</sup>通过离体大鼠心脏灌注实验也观察到, IMD 1-47 可以减缓左心室上升压, 产生负性肌力效应, 甚至在心肌 I/R 损伤时也没有出现正性肌力效应。因此, 研究者们认为, 如果直接使用离体心房、乳头肌或心肌的细胞进行实验, 可能会得到更有说服力的证据。最近, 一项关于大鼠

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.03.020

基金项目: 国家自然科学基金青年基金 (81301623); 国家自然科学基金青年基金 (30801374); 国家自然科学基金面上项目 (81372144)

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院重症医学科 (帅冰星、韩莉、康焰), 分子医学研究中心 (张巍); 四川大学华西第二医院 (四川大学华西妇女儿童医院) 妇产科 ICU (肖菲)

通讯作者: 康焰, Email: kangyan\_hx@163.com

左心室乳头肌的研究也显示,IMD具有负性肌力效应<sup>[13]</sup>。目前关于IMD对变力效应的研究有矛盾之处,需要更多的研究证实。

**2.4 肾脏作用:**IMD除了可以扩张肾血管外,还具有促进尿钠排泄的作用<sup>[2]</sup>。有研究显示,IMD可以减少肾脏灌注,加强肾脏交感神经活性,增加肾脏局部血流,产生利尿和尿钠排泄作用;而且在小鼠肾小球滤过率没有提高时,IMD同样可以产生利尿和尿钠排泄作用,这提示IMD可能抑制肾小管钠的重吸收<sup>[14]</sup>。但是,经中枢途径给予大鼠IMD后发现,精氨酸加压素血浆浓度上升,促使远端肾小管和集合管水的重吸收增加<sup>[15]</sup>。因此,IMD可以对肾脏产生直接或间接的综合作用,调节肾血流动力学和影响尿液生成。但是现阶段IMD对于肾小管钠离子的作用及相关的受体信号机制仍不清楚,需要进一步研究证实。

### 3 IMD的器官保护作用

**3.1 IMD的抗氧化应激作用:**目前已有许多实验证实,IMD可以对抗氧化应激和炎症反应,缓解缺氧、过氧化物诱导的细胞凋亡,改善细胞活性,提供细胞保护作用<sup>[3,16]</sup>。Aslam等<sup>[17]</sup>发现,IMD可以稳定人脐静脉血管内皮细胞的屏障功能,证实IMD是内皮屏障稳定因子,并指出在炎症状态下IMD具有缓解血管渗出的作用。Zhang等<sup>[6]</sup>也证实,IMD可以降低细胞渗透性,维持细胞稳定。IMD通过一氧化氮合酶(NOS)/NO途径减少活性氧(ROS)产物生成,发挥抗氧化应激作用<sup>[18]</sup>。还有研究发现,在大脑内皮细胞,IMD可减少ROS生成,或增加F-肌动蛋白与周围结合,加强紧密连接,维持线粒体膜电位稳定,改善内皮细胞通透性,保护细胞增强其对抗氧化应激的反应<sup>[19]</sup>。对啮齿类动物星形胶质细胞的研究还证实,IMD可以稳定血脑屏障,减少氧化损害<sup>[3]</sup>。在油酸所致急性肺损伤(ALI)大鼠实验中证实,IMD可削弱急性炎症反应,抑制氧自由基生成和脂质过氧化作用,稳定肺泡毛细血管膜,改善气体交换<sup>[20]</sup>。机体在受到氧化应激时,体内产生大量的ROS。在自发性高血压大鼠受到长期压力负荷时,心肌细胞受氧化应激影响,IMD表达急剧上调;在NO缺失大鼠,待血压恢复正常后,IMD表达无影响;相对,在抗氧化治疗后IMD表达受到抑制。该实验说明,心肌细胞IMD表达增加是因为氧化应激而不是压力负荷导致<sup>[21]</sup>。但是其他研究发现,IMD能使丝氨酸/苏氨酸蛋白(RhoA/Rho)激酶失活,导致肌动蛋白细胞骨架错乱,诱导冠状血管内皮屏障功能受损,提示IMD的作用具有局限性<sup>[22]</sup>。

**3.2 IMD对心、肾I/R损伤的保护作用:**离体大鼠心肌缺血损伤后,早期会出现钙超负荷、大量氧自由基生成的病理特征<sup>[23]</sup>以及心动过缓、心脏收缩受损的表现;在后期灌注时,IMD的3个形式肽IMD 1-53、IMD 1-47、和IMD 8-47均可通过缓解乳酸脱氢酶渗出、减少总蛋白和肌红蛋白生成、抑制ROS脂质过氧化反应,从而产生相同的心脏保护作用,改善心肌功能。I/R损伤时,IMD心肌肌结合位点增加,细胞表面受体转运增加,与受体结合的亲和力提高;前体IMD浓度减少,大量前体IMD转化为活化形式而发挥作用。有研

究者认为,IMD的心脏保护作用可能与增加冠脉灌注有关。对猪的冠脉内皮细胞进行实验证实,IMD可以促进NO释放、增加冠脉灌注、改善心肌功能<sup>[24]</sup>。

高剂量异丙肾上腺素能诱导大鼠心肌I/R损伤,同样也提示IMD在大鼠适应缺血损伤时作为关键性的心脏保护活性肽<sup>[25]</sup>。Song等<sup>[18]</sup>通过冠脉结扎模拟大鼠心肌梗死发现,输注IMD 1-53可限制心肌梗死灶和细胞凋亡范围,抑制促凋亡因子天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶3(caspase-3)活性以及细胞色素C从线粒体迁徙到胞液。IMD的心脏保护作用与心肌内质网功能抑制、脂质过氧化受损、抗氧化剂酶活性以及抗氧化物歧化酶上调缺失有关<sup>[18]</sup>。在重症胰腺炎大鼠诱导心功能衰竭的实验中也证实,输注IMD可以延缓组织损伤,改善心功能,降低死亡率<sup>[26]</sup>。这些发现给重症急性胰腺炎患者的干预治疗提供了理论依据。

因为在人体不易开展心肌I/R损伤相关试验,因此通过培养人心肌细胞接受I/R损伤作为替代选择,也从另一层面证实IMD的保护功能。实验结果显示,IMD 1-47可保护人心脏微血管内皮细胞(HMVEC)和成纤维细胞免受I/R损伤,维持细胞活性,减少肌动蛋白细胞骨架破坏和膜蛋白的氧化功能。临床上,患者发生急性冠脉综合征(ACS)后,到接受治疗具有一定间隔时间。因此,在实验时也模拟同样情况,在缺血持续一段时间后再给予IMD 1-47也具有相同作用;在HMVEC缺血后4h内,IMD蛋白含量上升,优先于IMD mRNA表达增加,表明在急性氧化应激反应时,心脏可以快速动员内源性IMD分泌增加,提供保护功能。不仅如此,IMD还可以减少心肌梗死的面积<sup>[16]</sup>。

同样采用IMD预处理大鼠肾I/R模型后,肾组织总超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性显著增加,丙二醛生成显著减少,推测IMD可能通过清除自由基、减轻脂质过氧化而改善肾I/R损伤<sup>[19]</sup>。行5/6肾切除术大鼠肾功能受损,但残留肾仍然维持了IMD表达,且随着病情的发展,IMD表达增加,提示IMD对于肾脏疾病病理生理过程起直接作用<sup>[27]</sup>。也有研究显示,IMD在肾I/R损伤时具有保护作用,不是因为扩张血管、增加灌注,而是通过抑制核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)产生了抗肾脏炎症反应及抗纤维化的作用。这与心肌细胞IMD的表达增加变化主要受氧化应激影响相一致<sup>[21]</sup>。

**3.3 IMD在脓毒症发病过程中可能的保护作用:**IMD隶属的降钙素家族与脓毒症密切相关<sup>[28-30]</sup>。该家族成员PCT已是临床上脓毒症的重要血清学指标<sup>[31]</sup>,而另一成员ADM也被证实对脓毒症诊断有重要参考价值<sup>[32]</sup>。Chen和Li<sup>[4]</sup>检测了837例全身炎症反应综合征(SIRS)、脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克患者血浆中ADM水平,发现ADM与病情严重程度呈正相关,认为ADM在诊断脓毒性休克和判断预后方面优于PCT。最近一项研究也证实,ADM与脓毒症疾病严重程度、血管活性药物使用、28d病死率密切相关<sup>[33]</sup>。而外源性给予ADM则可提高实验动物存活率,其主要机制为通过减轻血管内皮损伤,降低血管渗漏,改善脓毒性休克

的微循环状态<sup>[34-35]</sup>。而IMD的氨基酸结构域和受体系统与ADM类似<sup>[1-2]</sup>,事实上,IMD在被发现时又被命名为ADM2。有研究发现,在脓毒性休克早期,血浆中IMD的浓度明显增高<sup>[36-37]</sup>,给予外源性IMD可以改善心功能和微循环状态,降低高乳酸血症的发生率<sup>[8]</sup>。同时,IMD也具有维持血管内皮屏障完整性的作用,可减轻由于机械通气和凝血酶造成的肺血管损伤<sup>[17,20]</sup>。这些研究提示,在脓毒症发病过程中,内源性IMD很可能通过稳定内皮屏障和减轻血管渗漏等作用对机体起到保护作用。

#### 4 总结和展望

IMD从发现至今仅10年,但现有研究已发现IMD对于机体主要器官具有显著的保护作用,对血管、心脏、肾脏等终末器官I/R损伤的发生发展和防治具有重要意义。IMD可能成为治疗缺血性疾病一个新靶标。目前关于IMD的研究多集中于动物器官、细胞水平,关于基因水平的报道尚较少,也没有相应的临床试验。故从基因水平探讨IMD对器官的保护作用及其机制,对后续转化医学研究尤为重要。

另外,与IMD同属降钙素家族的PCT在诊断脓毒症中的重要作用已被确认,而ADM不仅具有诊断和判断预后的价值,对脓毒症动物还具有治疗作用,其主要机制是通过保护血管内皮、减轻血管渗漏来实现的。近年来研究显示,除感染和全身炎症反应外,血管和内皮细胞功能也是影响感染性休克疾病进程的关键因素<sup>[38-39]</sup>。

脓毒症最重要的病理改变之一就是内皮屏障破坏引起血管通透性增高,导致炎症渗出增加和组织水肿<sup>[30,40]</sup>。此时机体分泌的主要炎症介质肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )可引起血管内皮功能异常和通透性增高<sup>[41]</sup>,而全身循环系统处于高凝状态,机体分泌的主要促凝血因子之一凝血酶也可诱导血管通透性增加<sup>[42]</sup>。这样,炎症介质和促凝血因子的释放引起了血管通透性增高,导致液体渗出、血容量降低和组织水肿,反过来又进一步加重了机体损伤。由于血管内皮屏障破坏是导致脓毒性休克进一步恶化的关键因素,因此,保护血管内皮、改善微循环状态就成为了抗感染性休克的一个重要治疗策略。由于IMD与ADM的结构和受体系统类似,同时也具有血管保护作用,提示IMD很可能与ADM类似,与脓毒症具有密切关联。IMD是否能够作为临床诊断脓毒症的生物学标志,IMD的血管保护活性是否对发生脓毒症的机体具有保护作用,以及外源性给予IMD是否具有治疗作用,值得进行更深入的研究和探讨。

#### 参考文献

- [1] Roh J, Chang CL, Bhalla A, et al. Intermedin is a calcitonin/calcitonin gene-related peptide family peptide acting through the calcitonin receptor-like receptor/receptor activity-modifying protein receptor complexes [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (8): 7264-7274.
- [2] Takei Y, Inoue K, Ogoshi M, et al. Identification of novel adrenomedullin in mammals: a potent cardiovascular and renal regulator [J]. *FEBS Lett*, 2004, 556 (1-3): 53-58.
- [3] Chen L, Kis B, Hashimoto H, et al. Adrenomedullin 2 protects rat cerebral endothelial cells from oxidative damage in vitro [J]. *Brain Res*, 2006, 1086 (1): 42-49.

- [4] Chen YX, Li CS. Prognostic value of adrenomedullin in septic patients in the ED [J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31 (7): 1017-1021.
- [5] Hong Y, Hay DL, Quirion R, et al. The pharmacology of adrenomedullin 2/intermedin [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166 (1): 110-120.
- [6] Zhang W, Wang LJ, Xiao F, et al. Intermedin: a novel regulator for vascular remodeling and tumor vessel normalization by regulating vascular endothelial-cadherin and extracellular signal-regulated kinase [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32 (11): 2721-2732.
- [7] Smith RS Jr, Gao L, Bledsoe G, et al. Intermedin is a new angiogenic growth factor [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297 (3): H1040-1047.
- [8] 刘青云, 吴胜英, 余正堂, 等. 败血症休克大鼠心血管组织中介素分泌和表达的变化及对血流动力学的影响[J]. *中国药理学通报*, 2008, 24 (9): 1177-1182.
- [9] Pan CS, Yang JH, Cai DY, et al. Cardiovascular effects of newly discovered peptide intermedin/adrenomedullin 2 [J]. *Peptides*, 2005, 26 (9): 1640-1646.
- [10] Taylor MM, Bagley SL, Samson WK. Intermedin/adrenomedullin-2 acts within central nervous system to elevate blood pressure and inhibit food and water intake [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005, 288 (4): R919-927.
- [11] 杨靖辉, 齐永芬, 马存根, 等. Intermedin1-53对大鼠心血管功能的影响及机制探讨[J]. *中国应用生理学杂志*, 2009, 25 (3): 308-311.
- [12] Münzel G, Schlier A, Schreckenber R, et al. Rat intermedin1-47 does not improve functional recovery in postischemic hearts [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2011, 384 (6): 535-542.
- [13] Pires AL, Pinho M, Sena CM, et al. Intermedin elicits a negative inotropic effect in rat papillary muscles mediated by endothelial-derived nitric oxide [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 302 (5): H1131-1137.
- [14] Fujisawa Y, Nagai Y, Miyatake A, et al. Renal effects of a new member of adrenomedullin family, adrenomedullin2, in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 497 (1): 75-80.
- [15] Taylor MM, Samson WK. Stress hormone secretion is altered by central administration of intermedin/adrenomedullin-2 [J]. *Brain Res*, 2005, 1045 (1-2): 199-205.
- [16] Bell D, Campbell M, Ferguson M, et al. AM1-receptor-dependent protection by intermedin of human vascular and cardiac non-vascular cells from ischaemia-reperfusion injury [J]. *J Physiol*, 2012, 590 (Pt 5): 1181-1197.
- [17] Aslam M, Pfeil U, Gündüz D, et al. Intermedin (adrenomedullin2) stabilizes the endothelial barrier and antagonizes thrombin-induced barrier failure in endothelial cell monolayers [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165 (1): 208-222.
- [18] Song JQ, Teng X, Cai Y, et al. Activation of Akt/GSK-3 $\beta$  signaling pathway is involved in intermedin 1-53 protection against myocardial apoptosis induced by ischemia/reperfusion [J]. *Apoptosis*, 2009, 14 (11): 1299-1307.
- [19] Hagiwara M, Bledsoe G, Yang ZR, et al. Intermedin ameliorates vascular and renal injury by inhibition of oxidative stress [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295 (6): F1735-1743.
- [20] 杨淑娟, 李建强, 刘妮, 等. 中介素1-53对大鼠肺缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国药物与临床*, 2010, 10 (2): 153-156.
- [21] Bell D, Zhao Y, McCoy FP, et al. Differential effects of an antioxidant intervention on cardiomyocyte expression of adrenomedullin and intermedin and their receptor components in chronic nitric oxide deficiency [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2007, 20 (5): 269-282.
- [22] Aslam M, Gündüz D, Schuler D, et al. Intermedin induces loss of coronary microvascular endothelial barrier via derangement of actin cytoskeleton: role of RhoA and Rac1 [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 92 (2): 276-286.
- [23] 张艳玲, 周苏宁. 细胞凋亡与心肌缺血-再灌注损伤及中医药

- 研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12 (3): 187-189.
- [24] Yang JH, Jia YX, Pan CS, et al. Effects of intermedin 1-53 on cardiac function and ischemia/reperfusion injury in isolated rat hearts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 327 (3): 713-719.
- [25] Jia YX, Yang JH, Pan CS, et al. Intermedin 1-53 protects the heart against isoproterenol-induced ischemic injury in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 549 (1-3): 117-123.
- [26] Du X, Cao Y, Xue P, et al. Protective effect of intermedin on myocardial cell in a rat model of severe acute pancreatitis [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2011, 16 (3): 462-476.
- [27] Hirose T, Totsune K, Mori N, et al. Expression of adrenomedullin 2/intermedin, a possible reno-protective peptide, is decreased in the kidneys of rats with hypertension or renal failure [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 299 (1): F128-134.
- [28] Christ-Crain M, Müller B. Calcitonin peptides—the mediators in sepsis or just another fairy tale? [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36 (5): 1684-1687.
- [29] Temmesfeld-Wollbrück B, Brell B, Dávid I, et al. Adrenomedullin reduces vascular hyperpermeability and improves survival in rat septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33 (4): 703-710.
- [30] 张柳, 安友仲. 脓毒症的阶段性生物标志物 [J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23 (8): 509-512.
- [31] 奚晶晶, 王红, 杨钧. 降钙素原在脓毒症患者中的动态变化及中药干预的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14 (6): 327-329.
- [32] 康福新, 王瑞兰, 俞康龙, 等. 前肾上腺髓质素作为脓毒症危险分层新标志物的探讨 [J]. 中华危重病急救医学, 2008, 20 (8): 452-455.
- [33] Marino R, Struck J, Maisel AS, et al. Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (1): R34.
- [34] Müller-Redetzky HC, Will D, Hellwig K, et al. Mechanical ventilation drives pneumococcal pneumonia into lung injury and sepsis in mice: protection by adrenomedullin [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (2): R73.
- [35] Brell B, Hippenstiel S, Dávid I, et al. Adrenomedullin treatment abolishes ileal mucosal hypoperfusion induced by *Staphylococcus aureus* alpha-toxin—an intravital microscopic study on an isolated rat ileum [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33 (12): 2810-2816.
- [36] 刘青, 王新均, 董有平, 等. 败血症休克大鼠肺组织 Intermedin 含量及其 mRNA 表达 [J]. 郟阳医学院学报, 2007, 26 (2): 74-77.
- [37] 蒋维, 刘剑英, 陈春林, 等. 垂体中叶素及受体在内毒素所致小鼠休克中的变化及其意义 [J]. 生物物理学报, 2009, 25 (s1): 209-210.
- [38] Goodwin JE, Feng Y, Velazquez H, et al. Endothelial glucocorticoid receptor is required for protection against sepsis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110 (1): 306-311.
- [39] 章志丹, 马晓春. 脓毒症血管内皮细胞损伤与微循环功能障碍 [J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23 (2): 125-128.
- [40] 原庆, 张淑文, 罗国燕. 脓毒症引发的微循环障碍及中西药的改善作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15 (5): 313-315.
- [41] Goldblum SE, Ding X, Campbell-Washington J. TNF-alpha induces endothelial cell F-actin depolymerization, new actin synthesis, and barrier dysfunction [J]. *Am J Physiol*, 1993, 264 (4 Pt 1): C894-905.
- [42] Rabiet MJ, Plantier JL, Rival Y, et al. Thrombin-induced increase in endothelial permeability is associated with changes in cell-to-cell junction organization [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16 (3): 488-496.

(收稿日期: 2014-10-23)

(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 采用 CT 血管造影筛查高危糖尿病患者冠状动脉疾病对病死率和心血管事件的影响: FACTOR-64 随机对照临床试验

糖尿病患者冠心病 (CAD) 的发病风险较高, 也是引起心血管事件死亡的主要原因, 然而 CAD 在心肌梗死和 CAD 死亡发生之前经常是无症状的。为了评估是否可以采用冠状动脉 (冠脉) CT 血管造影 (CCTA) 对 1 型或 2 型糖尿病患者 (为心脏病高危人群) 进行 CAD 常规筛查, 并依据 CCTA 指导治疗以减少死亡和非致死性冠心病事件的风险, 有学者进行了一项随机对照临床试验 (RCT), 即 FACTOR-64 研究。该研究纳入 900 例存在 1 型或 2 型糖尿病 (糖尿病史至少 3~5 年)、无 CAD 相关症状的受试者, 患者均来自单一健康保健系统的 45 个机构或部门, 并随机分配至 CCTA 筛查 CAD 组 (452 例) 或基于标准国家指南进行最优化糖尿病治疗组 (448 例, 目标: 糖化血红蛋白 (HbA1c) < 0.07、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) < 2.6 mmol/L、收缩压 < 130 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa))。所有患者的 CCTA 成像在中心统一协调执行。如果 CCTA 结果推荐, 则对患者进行标准治疗或积极治疗 [目标: HbA1c < 0.06、LDL-C < 1.8 mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) > 1.3 mmol/L (女性) 或 > 1.0 mmol/L (男性)、三酰甘油 < 1.7 mmol/L、收缩压 < 120 mmHg], 或进行积极有创性冠脉造影的治疗。研究从 2007 年 7 月至 2013 年 5 月招募受试者, 随访至 2014 年 8 月。研究主要终点为全因病死亡率、非致命性心肌梗死 (心梗) 或不稳定型心绞痛需要住院治疗; 次要终点为主要缺血性不良心血管事件 (MACE, 包括 CAD 死亡、非致命性心梗、不稳定型心绞痛)。结果显示: 所有患者平均随访 (4.0 ± 1.7) 年, 主要终点事件发生率在 CCTA 组和对照组之间差异无统计学意义 [6.2% (28/452) 比 7.6% (34/448), 危险比 = 0.80, 95% 可信区间 (95%CI) = 0.49 ~ 1.32, P = 0.38], 次要终点 MACE 发生率在两组间差异也无统计学意义 [4.4% (20/452) 比 3.8% (17/448), 危险比 = 1.15, 95%CI = 0.60 ~ 2.19, P = 0.68]。研究者得出结论: 在无症状的 1 型或 2 型糖尿病患者中, 使用 CCTA 筛查 CAD 并不能降低全因病死亡率, 也不能降低非致命性心梗或需要再住院治疗的不稳定型心绞痛的发生率, 不支持在这一人群中进行常规 CCTA 筛查。

喻文, 罗红敏, 编译自《JAMA》, 2014, 312 (21): 2234-2243