

· 临床研究 ·

肾上腺髓质素在先天性心脏病中的测定及临床意义

朱晓波, 王一彪, 郝芳之, 张兆华, 陈少杰

(山东大学第二医院儿科, 山东 济南 250033)

[摘要] 目的 肾上腺髓质素(ADM)对心血管疾病有多方面的影响,但其与先天性心脏病关系的研究较少。该实验通过检测不同类型先天性心脏病患儿体内ADM的变化,分析ADM在先天性心脏病病理生理中的作用。**方法** 筛选住院的48例先天性心脏病患儿,经超声心动图及心导管检查证实,在心导管检查术中测定血流动力学指数及采血备测,依据血流动力学特征分为高肺血流非肺动脉高压组、高肺血流并肺动脉高压组、紫绀组,平均肺动脉压(mPAP) > 20 mmHg为肺动脉高压的标准。选6例川崎病痊愈患儿作为对照组。采用特异性放射免疫法检测血浆ADM的水平。**结果** 先天性心脏病患儿股静脉中的血浆ADM水平较股动脉明显增高($P < 0.05$);与对照组相比,高肺血流并肺动脉高压组及紫绀组中的ADM明显增高,均 $P < 0.01$;ADM与主动脉平均压(mSAP)、混合静脉血氧饱和度(MVsat)、主动脉血氧饱和度(AOsat)及肺血管阻力(Rp)之间有密切的关系。**结论** 高肺血流并肺动脉高压和紫绀型先天性心脏病患儿的ADM水平增高,ADM的变化同肺动脉阻力和缺氧有密切关系,推测ADM水平的升高可能有助于减轻肺动脉阻力和改善缺氧。 [中国当代儿科杂志, 2006, 8(2):90-92]

[关键词] 肾上腺髓质素;先天性心脏病;肺动脉高压;缺氧

[中图分类号] R541.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2006)02-0090-03

Plasma levels of adrenomedullin in children with congenital heart disease

ZHU Xiao-Bo, WANG Yi-Biao, HAO Fang-Zhi, ZHANG Zhao-Hua, CHEN Shao-Jie. Department of Pediatrics, Second Hospital, Shandong University, Jinan 250033, China (Email:xbzhu2003@126.com)

Abstract: Objective This study was designed to investigate the pathophysiological role of adrenomedullin (ADM) in congenital heart disease. **Methods** Forty-eight children with congenital heart disease confirmed by cardiac echocardiography and catheterization were studied. The patients were divided into three groups on the basis of hemodynamic indices measured during cardiac catheterization: high pulmonary blood flow with (group 1) or without (group 2) pulmonary hypertension (mean pulmonary arterial pressure > 20 mmHg) and a cyanosis group (without high pulmonary blood flow) (group 3). Six children who recovered from Kawasaki disease were used as a Control group. Plasma ADM levels were measured by radioimmunoassay. **Results** The plasma ADM levels from the femoral vein were significantly higher than those from femoral artery in patients with congenital heart disease. The patients from group 1 and group 3 had higher plasma ADM levels (1.9 ± 1.8 pmol/L and 2.4 ± 1.3 pmol/L, respectively) than the controls (1.0 ± 1.4 pmol/L; $P < 0.01$). Plasma ADM levels were significantly negatively correlated with mean systemic arterial pressure, oxygen saturation in mixed vein and oxygen saturation in systemic artery ($r = -0.401, -0.562, -0.600$, respectively; $P < 0.01$) but positively correlated with pulmonary vascular resistance ($r = 0.406$; $P < 0.01$). **Conclusions** Plasma ADM levels are increased in congenital heart disease with high pulmonary blood flow and hypertension or with cyanosis. Plasma ADM levels are related to pulmonary arterial resistance and hypoxemia. Increased ADM levels may play roles in reducing the pulmonary arterial resistance and alleviating hypoxemia in these patients. [Chin J Contemp Pediatr, 2006, 8(2):90-92]

Key words: Adrenomedullin; Congenital heart disease; Hypertension, pulmonary; Hypoxemia

肾上腺髓质素(ADM)是一种含52氨基酸残基的血管活性多肽,最初发现于人类嗜铬细胞瘤组织提取物中^[1]。早些研究显示ADM对心血管疾病有多方面的影响:如血管舒张、利尿、拮抗醛固酮分泌及增加心输出量等。国外有资料报道^[2,3]血浆ADM

的升高与某些心血管疾病的严重程度呈正相关,如心力衰竭、高血压、心肌梗塞及肺动脉高压。但是,关于血浆ADM在先心病中的研究报道目前较少。本研究通过检测不同类型先心病患儿体内ADM的变化,从而探讨ADM在先心病病理生理中的作用。

[收稿日期]2005-10-28;[修回日期]2005-12-06

[作者简介]朱晓波,男,硕士,医师。主攻方向:心血管疾病。

[通讯作者]王一彪,教授,山东大学第二医院儿内科,邮编:250033。

1 资料与方法

1.1 临床资料

筛选住院的48例先天性心脏病患儿,男25例,女23例,年龄6月至14.5岁,平均年龄 8.5 ± 5.2 岁,其中房间隔缺损14例,室间隔缺损10例,动脉导管未闭13例,法洛四联症4例,永存动脉干、右房室瓣闭锁并肺动脉狭窄和大动脉转位并室缺各2例,右心室双出口并室缺1例。所有病例经心脏超声心动图及心导管检查明确诊断,在心导管检查术中测量各室腔压力和采血备测。步骤为:①测量右房压(RAP)、平均肺动脉压(mPAP)、肺小动脉楔入压(PCWP)、主动脉平均压(mSAP);②测定肺动脉血氧饱和度(PAsat)、肺静脉血氧饱和度(PVsat)、主动脉血氧饱和度(AOsat)、混合静脉血氧饱和度(MVsat);③依据血氧饱和度计算肺循环血流量(Qp)、体循环血流量(Qs)和肺血管阻力(Rp)。依据血流动力学特征及肺动脉平均压(mPAP),大于20 mmHg为肺动脉高压的标准,将患儿分成3组:高肺血流非肺高压组、高肺血流并肺高压组及紫绀组,同时选取6名川崎病痊愈患儿作为对照组。

1.2 方法

心导管检查术中,分别从股静脉和股动脉中留取血样,立即置于含有抑肽酶40 μ L、10% EDTA 30 μ L的预冷管中,摇匀后4℃、3 500 r/min、离心15 min,分离血浆,低温冰箱-80℃保存备测。术中测量各室腔压力及收集血样,送血气分析。应用特异性放射免疫法测定ADM的含量,试剂盒由北京原博生物医学工程有限公司提供,结果以pmol/L表示。

1.3 统计学处理

实验数值应用 $\bar{x} \pm s$ 表示,临床参数组间均数比较及各组血浆ADM水平比较采用方差分析,股动

脉和股静脉中血浆ADM水平的分析应用 t 检验,股静脉中血浆ADM水平与血流动力学变量分别作直线回归与相关分析,血流动力学变量间进一步行多元回归分析; $P < 0.05$ 为差异有显著性。数据统计采用SPSS11.5统计软件包。

2 结果

2.1 临床和血流动力学特征

高肺血流并肺高压组患儿的mPAP, Qp明显高于对照组,差异有显著性(均 $P < 0.01$);紫绀组患儿的MVsat, AOsat低于对照组,差异有显著性(均 $P < 0.01$);高肺血流组非肺高压组与对照组相比差异无显著性。见表1。

2.2 血浆ADM水平的变化

先天性心脏病患儿中,股静脉中血浆ADM的水平明显高于其在股动脉中的水平(1.6 ± 1.8 pmol/L vs 1.0 ± 1.2 pmol/L, $P < 0.05$)。与对照组相比,高肺血流并肺高压组及紫绀组中股静脉血浆ADM水平明显升高,差异有显著性(1.9 ± 1.8 pmol/L vs 1.0 ± 1.4 pmol/L, 2.4 ± 1.3 pmol/L vs 1.0 ± 1.4 pmol/L, 均 $P < 0.01$);而高肺血流非肺高压组中股静脉血浆ADM虽然较对照组稍有升高,但差异无显著性(1.4 ± 1.1 pmol/L vs 1.0 ± 1.4 pmol/L)。高肺血流并肺高压组与紫绀组中股静脉血浆ADM水平之间的比较差异无显著性。

2.3 血浆ADM与临床血流动力学参数的相关性分析

股静脉血浆ADM与mSAP, AOsat及MVsat均呈显著负相关;而与Rp有显著正相关。股静脉血浆ADM与mPAP也有相关性,但与年龄、PCWP及Qp无明显相关;上述变量进一步多元回归分析显示AOsat和Rp是同ADM独立相关的(均 $P < 0.01$)。见表2。

表1 各组的主要临床血流动力学参数值

	例数	年龄	mPAP (mmHg)	PCWP (mmHg)	mSAP (mmHg)	AOsat (%)	MVsat (%)	Qp (L/min/m ²)	Rp (U/m ²)
对照组	6	8.6 ± 4.5	12.8 ± 1.6	7.3 ± 1.6	83.8 ± 4.4	98.0 ± 0.8	74.4 ± 2.1	3.7 ± 0.9	1.8 ± 0.4
高肺血流非肺高压组	16	10.2 ± 5.0	16.9 ± 2.1	8.4 ± 2.5	83.0 ± 8.8	97.8 ± 0.9	74.9 ± 4.6	7.1 ± 3.2	1.3 ± 0.5
高肺血流并肺高压组	21	4.1 ± 5.2	28.7 ± 10.7^b	8.5 ± 2.9	68.7 ± 14.0	95.6 ± 4.6	66.9 ± 6.8	10.1 ± 1.3^b	2.4 ± 1.9
紫绀组	11	6.5 ± 9.0	11.9 ± 3.6	6.2 ± 2.4	64.6 ± 16.3	82.5 ± 10.0^a	54.5 ± 7.6^a	5.1 ± 2.7	1.4 ± 0.5

a 与对照组比较 $P < 0.05$; b $P < 0.01$

表2 股静脉血浆ADM水平与临床血流动力学参数的相关性

	年龄	mPAP (mmHg)	PCWP (mmHg)	mSAP (mmHg)	AOsat (%)	MVsat (%)	Qp (L/min/m ²)	Rp (U/m ²)
相关系数	-0.065	0.288	-0.068	-0.401	-0.562	-0.600	-0.074	0.406
P	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01

3 讨论

自从人嗜铬细胞瘤组织中发现 ADM 之后,许多研究发现 ADM 在心血管疾病的病理生理过程中有重大作用。ADM 的前体含有 185 个氨基酸残基,经两步酶反应过程而成为有活性的 ADM。ADM 由 52 个氨基酸残基组成,其 N 端的环状结构及 C 端的酰胺化是维持 ADM 生物活性必需的^[4]。ADM 具有多种生物学作用,有研究表明在一定的病理生理范围内注入 ADM 能够改善心力衰竭、肺动脉高压、高血压及肾脏疾病等患者的血流动力学和神经体液活性^[5,6]。

先心病肺高压发生发展过程中肺血管功能、结构改变及多种因子作用等已渐明确^[7],但是 ADM 的研究尚少。在低氧性肺高压研究中发现,低氧可诱导 ADM 的产生,肺内 ADM 浓度升高与它舒张肺血管、降低肺循环阻力的作用有关,随 ADM 浓度升高,肺血管舒张反应增强,肺动脉压下降,二者呈剂量相关。卢慧玲等^[8]发现先天性心脏病肺高压患儿血浆 ADM 浓度明显高于无肺高压患儿,认为这是机体的代偿反应。本研究发现高肺血流并肺动脉高压患儿血浆中 ADM 的水平升高,且其在股静脉中的水平高于在股动脉中的水平($P < 0.05$)。研究同时发现 ADM 同 mPAP, Rp 有显著正相关,这与既往文献报道一致。由这些结果可见 ADM 参与了先天性心脏病肺动脉高压的病理生理过程,且有部分 ADM 在肺循环清除。ADM 可能通过活化其受体后的多种信号转导通路^[4],扩张血管和调节舒缩血管物质之间的平衡,从而维持肺循环的稳定,减缓肺动脉高压的发展。

紫绀型先天性心脏病患儿中血浆 ADM 水平是增高的,虽然 ADM 升高的确切机制尚不明确,但是既往研究^[9]显示缺氧刺激多种细胞,包括心肌细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞、系膜细胞等,使 ADM 的释放增加。这与本研究显示血氧饱和度(SaO_2)和 ADM 之间的关系相一致。这些结果提示缺氧可以刺激 ADM 的合成或分泌,肺血管内皮细胞和平滑肌细胞可以调控血浆中 ADM 的水平变化。本研究发现紫绀型先天性心脏病患儿股动脉中 ADM 水平较股静脉明显下降,提示肺脏中有丰富的

ADM 结合点,通过其相应受体的信号转导途径实现生物学功能。Nagaya 等^[10]报道静脉内 ADM 的浸润可以改善心指数和心率,降低肺血管阻力、体循环阻力。由上推测 ADM 的升高至少可以部分的缓解全身血管的阻力,从而达到减轻缺氧的目的。

综上所述,肺动脉高压和紫绀型先天性心脏病患儿的 ADM 水平是增高的,ADM 的变化同肺动脉阻力和缺氧有密切关系,推测 ADM 水平的升高可能有助于减轻肺动脉阻力和改善缺氧。但先天性心脏病中 ADM 升高的确切机制需要进一步的研究。

[参 考 文 献]

- [1] Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin: A novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993, 192(2):553-560.
- [2] Ishimitsu T, Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, et al. Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure [J]. *J Clin Invest*, 1994, 94(5):2158-2161.
- [3] Kakishita M, Nishikimi T, Okano Y, Satoh T, Kyotani S, Nagaya N, et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension [J]. *Clin Sci*, 1999, 96(1):33-39.
- [4] Beltowski J, Jadmroz A. Adrenomedullin—what do we know 10 years since its discovery? [J]. *Pol J Pharmacol*, 2004, 56(1):5-27.
- [5] McGregor DO, Troughton RW, Frampton C, Lynn KL, Yandle T, Richards AM, et al. Hypotensive and natriuretic actions of adrenomedullin in subjects with chronic renal impairment [J]. *Hypertension*, 2001, 37(5):1279-1284.
- [6] Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, Uematsu M, Furuichi S, Sakamaki F. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure [J]. *Circulation*, 2000, 101(5):498-503.
- [7] 李筠,周爱卿. 先天性心脏病肺高压肺血管功能与结构的改变 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2001, 3(3):212-215.
- [8] 卢慧玲,陈绍军. 肾上腺髓质素在左向右分流型先天性心脏病合并肺动脉高压中的作用 [J]. *中华儿科杂志*, 2002, 40(10):598-601.
- [9] Cormier-Regard S, Nguyen SV, Claycomb WC. Adrenomedullin gene expression is developmentally regulated and induced by hypoxia in rat ventricular cardiac myocytes [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(28):17787-17792.
- [10] Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Oya H, Kyotani S, et al. Haemodynamic and hormonal effects of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension [J]. *Heart*, 2000, 84(6):653-658.

(本文编辑:吉耕中)