

• 临床研究 •

C型利钠肽在高血压病患者中的变化及其临床意义

景宏美 袁鼎山 贾春文 李爱林 黄一红 瞿玲谦

【摘要】 目的 探讨原发性高血压患者C型利钠肽(CNP)的变化及临床意义。方法 用酶联免疫吸附法测定58例高血压病无左室肥厚组、50例高血压病伴左室肥厚组,及50例血压正常的健康成人对照组血清CNP浓度,采用多普勒超声心动图检查计算左室重量指数。结果 高血压病伴左室肥厚组CNP水平明显高于高血压病无左室肥厚及健康对照组,结果有显著差异($P<0.01$),高血压病无左室肥厚组高于健康对照组($P<0.01$)。CNP浓度与左室重量指数呈正相关($r=0.62$, $P<0.01$)。原发性高血压患者中伴心脑血管肾并发症组血清CNP浓度明显高于无并发症组($P<0.01$)。结论 CNP水平可以反映高血压及左室肥厚程度,CNP变化与病情严重程度相关。

【关键词】 C型利钠肽; 高血压病; 左室肥厚; ELISA

Change of serume C-type natriuretic peptide level in patients with essential hypertension

JING Hongmei, YUAN Dingshan, JIA Chunwen, et al

Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical significance of the changes of serume C-type natriuretic peptide(CNP) levels in patients with essential hypertension. Methods The levels of CNP were measured with ELISA methods in 50 hypertensive patients with left ventricular hypertrophy(LVH), 58 patients with essential hypertension without LVH, and 50 healthy persons as control. Doppler echocardiography was performed to determine left ventricular mass index(LVMI). Results The serume CNP was significantly increased in hypertensive patients with LVH as compared with those without LVH($P<0.01$) and healthy subjects($P<0.01$). There was significant difference between the levels of CNP in patients with hypertension without LVH and control group($P<0.01$). CNP positively correlated with LVMI in hypertensive patients with LVH($r=0.62$, $P<0.01$). CNP levels in patients with cardiac and/or cerebral vascular complications were significantly higher than those in patients without complications($P<0.01$). Conclusion CNP level may reflect the degree of hypertension and LVH and the presence of complications and has positive correlation to the severity of the disease process.

【Key words】 C-type natriuretic peptide; hypertension; left ventricular hypertrophy; ELISA

许多研究证实,高血压病患者血浆某些血管活性物质浓度发生了变化,并且其浓度变化与高血压病及其左室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)的程度相关。LVH作为高血压病患者的独立危险因素,近年来得到了高度重视。有研究发现高血压病患者

尤其是伴有LVH者脑利钠肽水平明显升高,且与左室内径、左室后壁厚度、左室重量指数呈正相关,而与左室射血分数呈负相关^[1]。本研究探讨C型利钠肽(C-type natriuretic peptide, CNP)水平与高血压病和LVH及并发症的关系,为临床高血压病LVH的诊断和治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象 根据1999WHO/ISH颁布的高血压病诊断标准,选择自2005年6月至2006年5月在南通大学附属医院心内科住院的高血压病患者108例,男58例,女50例,年龄36~87岁,经系统检查

收稿日期:2006-06-02

基金项目:南通市社会发展基金资助项目(编号 S40042)

作者单位:226001 南通市,南通大学附属医院心内科(景宏美、贾春文、瞿玲谦),急诊科(袁鼎山、李爱林),检验中心(黄一红)

作者简介:景宏美,女,1962年10月生,江苏南通人,医学硕士,副教授,副主任医师

通讯作者:袁鼎山, Tel:0513-85806621, E-mail:YDSI.AI@hotmail.com

除外继发性高血压、心脏瓣膜病和心肌病等,其中伴心脑肾并发症者 66 例。健康对照组 50 例为来南通大学附属医院健康体检者,排除高血压及各种疾病,男 27 例,女 23 例,年龄 28~72 岁。

1.2 超声心动图检查 采用 SEQUOIA/512 型多功能彩色多普勒超声诊断仪,按 Penn 法测定舒张期左心室内径(left ventricular diastolic dimension, LVDd),舒张期室间隔厚度(interventricular septal thickness diastolic, IVSTd)及左心室后壁厚度(posterior wall thickness diastolic, PWTd),测定 3 个心动周期,取平均值,测患者身高、体重,计算体表面积(body surface area, BSA),根据 Devereux 公式计算左心室重量(left ventricular mass, LVM), $LVM(g) = 1.04 \times [(LVDd + IVSTd + PWTd)^3 - LVDd^3] - 14$,进一步求得左心室重量指数(left ventricular mass index, LVMI) = LVM/BSA。依据 LVH 标准^[2]男:LVMI > 125/m²,女 LVMI > 120/m²,将高血压病患者分为 LVH 组(LVH)50 例和非 LVH 组(NLVH)58 例。

1.3 血清 CNP 测定 患者入院后次日晨抽取静脉血 3ml,分离血清备用。采用由美国 MARKET 公司提供的 CNP ELISA 试剂盒,严格按照要求操作,结果在 ALISEI 全自动酶免仪定量比色,读出相应浓度。

1.4 统计学处理 所有资料采用 STATA 7.0 进行统计,所有数据用均数±标准差表示,组间差异的显著性分析用 *t* 检验,各参数间的相互关系采用直线相关回归分析。

2 结果

2.1 各组间血清 CNP 浓度比较 高血压病各组 CNP 浓度较对照组明显升高,差异有显著性($P < 0.01$);高血压病 LVH 组 CNP 浓度与高血压病 NLVH 组浓度相比增高,差异有显著意义($P < 0.01$;表 1)。

2.2 高血压病各组左室重量参数比较 高血压病伴 LVH 组的 IVSTd 及 PWTd 高于 NLVH ($P <$

0.05),差异有显著意义,且 LVMI 明显高于 NLVH 组,有显著性差异(表 1)。

2.3 血清 CNP 浓度与 LVMI 的相关性分析 直线相关回归分析显示血清 CNP 浓度与 LVMI 呈正相关($r = 0.62, P < 0.01$)。

2.4 高血压病伴心脑肾并发症与无心脑肾并发症的比较 CNP 浓度明显升高,差异有显著意义($P < 0.01$;见表 1)。

3 讨论

CNP 是利钠肽家族的第三成员,由内皮细胞产生的多肽,由 22 个氨基酸组成,分布广泛,在血管内皮中也含有丰富的 CNP,它是一种内皮源舒张因子,在人类和动物体内 CNP 可引起静脉和动脉血管舒张,参与心血管和体液因子稳定的调节^[3,4],具有抑制平滑肌细胞增殖,迁移及细胞外基质形成等心血管效应,抑制血管内膜及心肌细胞增殖,减少动脉粥样硬化斑块的形成^[5]。因此 CNP 在高血压及心肌肥厚,动脉粥样硬化斑块的发生及发展过程中起到保护作用。近年来研究发现,多种病理情况下如心力衰竭^[6],高血压靶器官损害^[7],妊娠高血压综合征^[8],高血压性脑出血^[9]及心脏移植^[10]等血浆 CNP 水平升高,血管活性物质如内皮素,血管紧张素 II 等可刺激内皮细胞 CNP 的生成和释放^[4,11],故 CNP 作为一种新的血管活性肽共同调节血管张力和结构的变化,在血管稳态的维持和抑制血管平滑肌及心肌细胞增殖中起重要作用,当然 CNP 也可能是引起高血压性脑出血后低钠血症的原因之一,参与了失盐综合征的形成过程^[9]。

我们采用美国 MARKET 公司提供的试剂盒,试用 ELISA 法检测高血压病患者血清中的 CNP 浓度,结果发现高血压病患者 CNP 浓度明显高于健康对照组($P < 0.01$),且高血压病伴心脑肾并发症者与无心脑肾并发症者比浓度明显升高,可能由于高血压时血管内皮受损,储存于内皮细胞中的 CNP 释

表 1 各组间血清 CNP 浓度比较及两组左室重量参数比较

组别	CNP(ng/L)	IVSTd(mm)	PWTd(mm)	LVMI(g/m ²)
正常对照组(n=50)	10.11±2.2			
高血压病无 LVH 组(n=58)	16.34±6.72 [#]	10.4±1.1	9.8±1.3	104.3±18.8
高血压病伴 LVH 组(n=50)	21.17±8.52 ^{#△}	12.8±1.9 [*]	12.4±1.5 [*]	152.4±21.7 [△]
无并发症组(n=42)	13.28±5.62			
有并发症组(n=66)	23.44±10.37 [*]			

注:与正常对照组比较[#] $P < 0.01$,与 NLVH 组比较,[△] $P < 0.01$,^{*} $P < 0.05$,与无并发症组比较,^{*} $P < 0.01$

放入血,发挥抑制血管加压素的释放的作用^[12],对非NO和前列腺素依赖的阻力血管壁的超极化作用间接扩张血管^[13],推测CNP的变化可能是机体多种反馈的继发性表现,早期可因内皮功能障碍而下降,靶器官损害后因代偿而升高。因此,CNP水平增加对机体起保护作用,对病理状态下的高血压病患者有重要意义。

本研究同时发现,高血压病伴LVH的CNP水平明显高于高血压病NLVH者($P < 0.01$),进一步分析CNP浓度与LVMI呈正相关($r = 0.64, P < 0.01$),说明CNP可能参与了高血压病LVH的发生,CNP水平可间接反映了LVH的程度。有实验表明CNP基因G2628A的单核苷酸多态性在高血压病患者,尤其年龄在65岁以下的高血压病患者中起更大作用^[11]。因此CNP浓度测定可作为高血压患者病情判断,疗效观察及评估预后的指标,具有较高的临床应用价值。

目前对CNP的临床心血管研究报道较少,其主要原因可能与CNP在血中浓度低,检测较困难有关。目前国内外大部分用放射免疫法测定血浆CNP含量,我们采用ELISA法测定血清CNP含量,灵敏度和特异性较高,不需要使用任何抗凝剂和对标本进行预处理,方法简单、方便,反应时间短,适于各类医院门、急诊灵活批量标本的检测。

CNP作为一个新的生化指标,对于了解高血压患者病情的发展和预后的判断有重要的临床意义,外源性应用CNP或转基因治疗高血压及防治LVH可望有广阔的应用前景。

参考文献

- 1 Anan F, Takahashi N, Ooie T, et al. Role of insulin resistance in nondipper essential hypertensive patients. *Hypertens Res*, 2003, 26: 669-676.
- 2 Strauer BE. Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol*, 1997, 44: 999-1001.
- 3 Honing ML, Smits P, Morrison PJ, et al. C-type natriuretic peptide-induced vasodilation is dependent on hyperpolarization in human forearm resistance vessels. *Hypertension*, 2001, 37: 1179-1183.
- 4 Lewko B, Endlich N, Kriz W, et al. C-type natriuretic peptide as a podocyte hormone and modulation of its cGMP production by glucose and mechanical stress. *Kidney Int*, 2004, 66: 1001-1008.
- 5 Morishige K, Shimokawa H, Yamanaki T, et al. Local adenovirus mediated transfer of C-type natriuretic peptide suppresses vascular remodeling in porcine coronary arteries *in vivo*. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35: 1040-1047.
- 6 Wricht SP, Prickett TC, Doughty RN, et al. Amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide in heart failure. *Hypertension*, 2004, 43: 94-100.
- 7 李付远,梅益斌,童丽军,等.原发性高血压患者血清利钠肽水平的变化. *放射免疫学杂志*, 2005, 18: 13-16.
- 8 杨瑛,杨艳红,凯麟,等. C型钠尿肽对妊高征患者的心功能效应及与一氧化氮水平的相关性. *心脏杂志*, 2004, 16: 362-364.
- 9 陈胜会,朱洪飞,张新路. 高血压性脑出血并发低钠血症患者与C型利钠肽相关性研究. *临床神经病学杂志*, 2004, 17: 270-271.
- 10 Buckley MG, Jenkins GH, Mitchell AG, et al. Circulating C-type natriuretic peptide is increased in orthotopic cardiac transplant recipients and associated with cardiac allograft vasculopathy. *Clin Sci (Lond)*, 2000, 99: 467-472.
- 11 Han B, Hasin Y. Cardiovascular effects of natriuretic peptides and their interrelation with endothelin-1. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2003, 17: 41-52.
- 12 Nishimura M, Ohtsuka K, Sakamoto M, et al. Roles of brain angiotensin II and C-type natriuretic peptide in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension in rats. *J Hypertens*, 1998, 16: 1175-1185.
- 13 Ono K, Mannami T, Baba S, et al. A single-nucleotide polymorphism in C-type natriuretic peptide gene may be associated with hypertension. *Hypertens Res*, 2002, 25: 727-730.