

[文章编号] 1007-3949(2001)-05-0417-03

•临床研究•

血浆 C 型钠尿肽与冠状动脉粥样硬化及其介入治疗的相关性

杨俊娟, 洪涛, 高炜, 霍勇, 张钧华, 唐朝枢

(北京大学第一医院心内科, 北京 100034)

[关键词] 钠尿肽; 冠状动脉疾病; 血管成形术, 经皮经腔

[摘要] 为探讨血浆 C 型钠尿肽与冠状动脉粥样硬化及其介入治疗的关系, 选择轻度冠状动脉粥样硬化和冠心病患者行左冠状动脉成形术前、后, 分别于冠状窦、股动脉和股静脉采血, 采用放射免疫法测定血浆 C 型钠尿肽和心房钠尿肽水平。结果发现, 轻度冠状动脉粥样硬化和冠心病患者血浆 C 型钠尿肽水平明显高于健康对照组 ($P < 0.001$); 冠心病血管成形术后与术前相比, 术后即刻冠状窦血浆心房钠尿肽水平增高 ($P < 0.05$), 而血浆 C 型钠尿肽水平在冠状窦、股动脉和股静脉均升高明显 ($P < 0.001$), 术后 24 h 静脉血浆 C 型钠尿肽水平最高, 术后 72 h 下降至术前水平。结果提示, C 型钠尿肽参与了冠状动脉粥样硬化及其介入治疗的病理生理过程, C 型钠尿肽较心房钠尿肽更能反映冠状动脉局部的变化, 可能对预防术后再狭窄有积极意义。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Relationship between C-type Natriuretic Peptide and Coronary Atherosclerosis and Angioplasty

YANG Jun Juan, HONG Tao, GAO Wei, HUO Yong, ZHANG Jun Hua, and TANG Chao Shu

(Department of Cardiology, the First Hospital of Beijing University, Beijing 100034, China)

MeSH Natriuretic Peptide; Coronary Disease; Angioplasty, Transluminal, Percutaneous Coronary

ABSTRACT **Aim** To investigate the plasma C-type natriuretic peptide (CNP) and atrial natriuretic peptide (ANP) levels of patients with coronary atherosclerosis or coronary heart disease before and after angioplasty in order to study the relationship between C-type natriuretic peptide and coronary atherosclerosis and angioplasty. **Methods** Seventeen patients with coronary atherosclerosis (coronary stenosis less than 20%) and ten patients with coronary heart disease (coronary stenosis more than 80% ~ 100%) before and after left coronary PTCA and/or stenting were selected. Blood samples were extracted from coronary sinus, femoral artery and vein respectively as well as from elbow vein at 24 h, 72 h after angioplasty. Blood samples were also extracted from elbow vein of seventeen healthy controls. The plasma CNP and ANP levels were measured using radioimmunoassay.

Results Venous plasma CNP levels of patients with coronary atherosclerosis and coronary heart disease were higher than those of controls ($P < 0.001$). The plasma ANP level in coronary sinus increased significantly after angioplasty ($P < 0.05$). Plasma CNP levels in coronary sinus, femoral artery, and femoral vein immediately after angioplasty were all obviously elevated ($P < 0.001$). Venous plasma CNP level after 24 h was the highest. After 72 h, the plasma CNP level returned to that before angioplasty.

Conclusions CNP is involved in the pathophysiological process of coronary atherosclerosis and intervention of coronary heart disease. The changes of plasma CNP and ANP levels after angioplasty in coronary heart disease suggest that CNP can reflect the changes of coronary artery better than ANP.

C 型钠尿肽 (C-type natriuretic peptide, CNP) 是钠尿肽家族的第 3 个成员^[1], 对心血管系统选择性最高, 是一个有效的非内皮依赖性冠状动脉扩张剂^[2]。本研究通过观察冠状动脉轻度粥样硬化患者及冠心病患者冠状动脉成形术前、后血浆 CNP 和心房钠尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP) 水平, 以探讨 CNP

与冠状动脉粥样硬化 (coronary atherosclerosis, CA) 及其介入治疗的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

冠状动脉粥样硬化组 (CA 组) 为冠状动脉造影示轻度冠状动脉狭窄 ($< 20\%$) 者 17 例, 男性 6 例, 女性 11 例, 平均年龄 57.6 ± 6.9 岁。冠心病组为冠

[作者简介] 杨俊娟, 女, 1966 年生, 北京人, 博士, 副主任医师, 从事心血管内科专业。

心病患者 10 例, 男性 7 例, 女性 3 例, 平均年龄 52.5 ± 9.5 岁; 均为冠状动脉造影示明显左冠状动脉单支病变(冠状动脉狭窄 $> 80\% \sim 100\%$), 左前降支病变 6 例, 回旋支病变 4 例; 其中不稳定型心绞痛 8 例、急性非 Q 波心肌梗死恢复期 2 例。对照组为体检正常, 无高血压、高脂血症、糖尿病及心脏病者 17 例, 男性 8 例, 女性 9 例, 平均年龄 53.4 ± 11.3 岁。三组均无肝肾疾患、心律失常和心功能异常, 组间一般情况无统计学差异。

1.2 血标本采集

通过放置于冠状窦内的导管及股动脉、股静脉的鞘管采血。CA 组和冠心病组行冠状动脉造影后采血, 冠心病组冠状动脉成形术后即刻再采血, 并于术后 24 h、72 h 肘静脉取血, 对照组于晨起空腹取肘静脉血。取血 2 mL, 置入预冷的塑料试管内, 管内含 10% 乙二胺四乙酸 (15 mL/L) 抗凝并加抑肽酶 (5×10^5 IU/L), 混匀, 3 000 r/min 离心 15 min 后分离血浆, 置于 -70°C 冰箱中保存待测。

1.3 血浆 C 型钠尿肽和心房钠尿肽测定方法

采用放射免疫法测定。CNP 放射免疫试剂盒购自美国 Phoenix Pharmaceuticals INC。标准品为合成人 CNP-22, 灵敏度 IC₅₀ = 4.7~20 ng/L, 特异性: 与人 CNP-22 100% 反应, 与心房钠尿肽、脑钠素无反应。ANP 放射免疫试剂盒购自北京市福瑞生物工程有限公司, 灵敏度 ≤ 20 ng/L, 曲线范围: 62.5~2 000 ng/L, 精密度: 批内 CV_w < 6%。

1.4 统计学处理

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 进行配对 *t* 检验及多个样本均数的方差分析及 *q* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

所有冠心病患者均成功行 PTCA 和/或支架术, 无急性冠状动脉并发症。单纯行 PTCA 2 例, 直接植入支架 1 例, PTCA 和支架术 7 例。开始 PTCA 至取血时间为 10~30 min, 术中患者除 2 例外均有不同程度可忍受胸痛。术中血压、心率无明显变化。

2.1 冠状动脉粥样硬化和冠心病患者 C 型钠尿肽和心房钠尿肽水平的比较

冠心病组和 CA 组 CNP 水平明显高于对照组 (5.93 和 5.88 比 4.09 ng/L, $P < 0.001$), 而静脉血浆 ANP 水平差异无统计学意义 (185 和 188 比 161 ng/L, $P > 0.05$); 这两组间血浆 ANP 和 CNP 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 1, Table 1)。

2.2 冠心病组术前和术后冠状窦、股动脉、股静脉

之间 C 型钠尿肽和心房钠尿肽水平的比较

2.2.1 血浆心房钠尿肽水平的变化 术后即刻 (0 min) 冠状窦血浆 ANP 水平较术前明显增高 ($P < 0.05$), 而股动脉、股静脉及术后 24 h、72 h 静脉血浆 ANP 水平较术前无显著变化 (图 1, Figure 1)。术前和术后即刻冠状窦 ANP 水平均高于股动脉和股静脉 ($P < 0.01$), 而股静脉和股动脉之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 1, Table 1)。

2.2.2 血浆 C 型钠尿肽水平的变化 术后即刻冠状窦、股动脉和股静脉血浆 CNP 水平均较术前明显升高 ($P < 0.001$), 术后 24 h 静脉血浆 CNP 水平最高 (9.54 ng/L), 术后 72 h (6.17 ng/L) 恢复至术前水平 (图 1, Figure 1)。术前股动脉显著高于股静脉和冠状窦 ($P < 0.001$), 术后即刻冠状窦显著高于股静脉和股动脉 ($P < 0.001$) (表 1, Table 1)。

表 1. 两组患者血浆心房钠尿肽、C 型钠尿肽水平的比较

Table 1. Comparisons of plasma ANP, CNP levels between two patient groups ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Groups	Marker	femoral vein	femoral artery	coronary sinus
CA	ANP	185 ± 118	206 ± 118	713 ± 577 ^a
	CNP	5.88 ± 0.91	8.11 ± 1.10 ^b	6.17 ± 0.97 ^b
CHD-before	ANP	188 ± 130	289 ± 160	617 ± 382 ^a
	CNP	5.93 ± 0.85	8.05 ± 0.86 ^b	5.95 ± 0.81 ^b
CHD-after	ANP	225 ± 156	342 ± 172	776 ± 524 ^{ac}
	CNP	9.19 ± 1.35 ^d	10.11 ± 1.26 ^d	13.03 ± 1.14 ^{bd}

CA: coronary atherosclerosis; CHD-before: coronary heart disease before angioplasty; CHD-after: coronary heart disease after angioplasty. a: $P < 0.01$, b: $P < 0.001$, compared with femoral vein or femoral artery; c: $P < 0.05$, d: $P < 0.001$, compared with CHD before angioplasty.

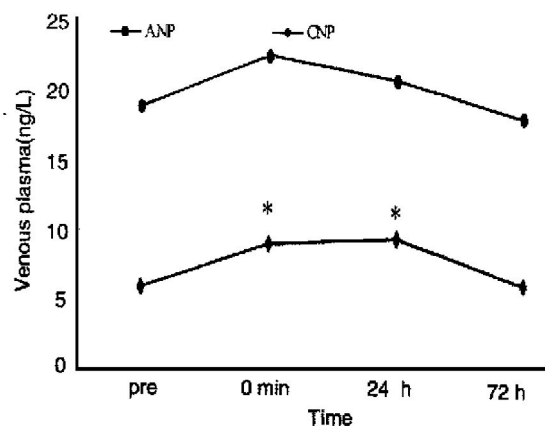


图 1. 冠状动脉成形术前后静脉血浆心房钠尿肽和 C 型钠尿肽水平的动态变化

Figure 1. Dynamic changes of venous plasma ANP, CNP levels before and after angioplasty. *: $P < 0.001$, compared with venous plasma level before angioplasty.

3 讨论

1990 年从猪的脑组织中分离出的 CNP 与 ANP 不同,它主要由血管内皮细胞合成及分泌,其特异性受体 NPR-B 位于血管平滑肌细胞,它主要以自分泌和旁分泌的方式参与血管重塑,而较少释放入血。大量研究发现, CNP 具有舒张血管、抑制血管平滑肌细胞增殖迁移和细胞外基质形成等心血管效应^[3,4]。

本研究发现轻度冠状动脉粥样硬化和冠心病患者血浆 CNP 水平明显高于健康对照,而血浆 ANP 水平与对照组相比差异无统计学意义,表明 CNP 参与了冠状动脉粥样硬化的病理生理过程。CNP 升高的机制目前尚不清楚,可能是肌体的一种代偿保护作用。血管成形术使血浆 ANP、CNP 水平升高,与术前比较,术后即刻冠状窦血浆 ANP 水平增高($P < 0.05$),术后即刻股动脉、股静脉以及术后 24 h、72 h 静脉血浆 ANP 水平无显著变化;血浆 CNP 水平冠状窦、股动脉和股静脉均升高明显($P < 0.001$),术后 24 h 静脉血浆 CNP 水平最高,术后 72 h 下降至术前水平。与文献[5]报道 PTCA 可使血浆 ANP 水平升高,30~60 min 内恢复至术前水平相同,血浆 ANP 水平升高机制可能是 PTCA 和/或支架术使心肌一过性缺血、缺氧,左室功能不良造成肺毛楔入压及右房压升高,心房和心室壁张力升高,使心房和心室分泌 ANP 增多。人类冠状动脉免疫组织化学染色表明^[6],动脉粥样硬化斑块中含有 CNP,PTCA 和/或支架术中球囊膨胀的机械性挤压作用致内膜斑块破裂,使血管内膜和中膜部分撕裂,致使术后即刻冠状窦血浆 CNP 水平升高最明显,PTCA 和/或支架术造成的机械性牵拉、缺血缺氧、术后再灌注以及术后局部高灌注,使血管内膜损伤及内皮下胶原纤维和其他膜下结构暴露,激活了凝血酶,并使内皮素、血管紧张素 ① 以及多种生长因子、细胞因子等血管活性物质释放,血管内皮细胞合成及分泌 CNP 增加,可使术后 24 h 静脉血浆 CNP 水平升高,来发挥其扩冠、抑制血管平滑肌细胞增殖、迁移和抗血栓等效应,参与冠状动脉成形术的病生理过程。冠心病血管成形术后 CNP 血浆水平变化比 ANP 显著且持续时间长,表明 CNP 较 ANP 更能反映局部冠状动脉的变化。

研究发现 ANP 促进培养的内皮细胞合成与分泌 CNP^[7],CNP、ANP 均可降低犬正常及心肌缺血后

的冠状动脉阻力,并增加冠状动脉血流量从而改善心肌供血^[4],提示冠心病患者血管成形术后升高的 ANP、CNP 可能有协同作用,共同参与抗损伤,拮抗肾素-血管紧张素系统、内皮素系统及其他损伤因子^[8,9]。文献[10,11]报道,外源性 CNP 可抑制大鼠动脉球囊损伤后新生内膜的形成,转 CNP 基因技术使猪转染部位的冠状动脉狭窄显著减轻,冠状动脉重塑,说明 CNP 可预防 PTCA 术后再狭窄。因此,冠心病患者血管成形术后血浆 CNP 水平的升高可能对预防 PTCA 术后再狭窄有积极意义。

参考文献

- [1] Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, et al. C-type natriuretic peptide (CNP), a new member of the natriuretic peptide family identified in porcine brain [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1990, **168**: 863
- [2] Wei C, Hu S, Miller V, Burnett JC. Vascular actions of C-type natriuretic peptide in isolated porcine coronary arteries and coronary vascular smooth muscle cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, **205**: 765-771
- [3] Ikeda M, Kohno M, Yasunari K, et al. Natriuretic peptide family as a novel antimigration factor of vascular smooth muscle cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17** (4): 731-736
- [4] 程树亮, 裴建明, 王跃民. C 型钠尿肽对犬冠状动脉循环的作用 [J]. *中国应用生理学杂志*, 1998, **14** (2): 174-176
- [5] Antonio, Gennaro, Carlo, et al. atrial natriuretic peptide release during myocardial ischemia induced by percutaneous transluminal coronary angioplasty [J]. *Am Heart J*, 1996, **132**: 698-699
- [6] Naruko T, Ueda M, van der Wal AC, et al. C-type natriuretic peptide in human coronary atherosclerotic lesions [J]. *Circulation*, 1996, **94**: 3 103-108
- [7] Nazario B, Hu RM, Pedram A, et al. Atrial and brain natriuretic peptide from bovine aortic endothelial cells [J]. *J Clin Invest*, 1995, **95**: 1 151-157
- [8] Yoshizumi M, Tsuji H, Nishimura H, et al. Natriuretic peptides regulate the expression of tissue factor and PAI-1 in endothelial cells [J]. *Thromb Haemost*, 1999, **82** (5): 1 497-503
- [9] Davidson NC, Barr CS, Struthers AD. C-type natriuretic peptide. An endogenous inhibitor of vascular angiotensin converting enzyme activity [J]. *Circulation*, 1996, **93** (6): 1 155-159
- [10] Brown J, Chen, Q, Hong G. An autocrine system for C-type natriuretic peptide within rat carotid neointima during arterial repair [J]. *Am J Physiol*, 1997, **272** (6pt2): H2 919-2931
- [11] Morishige K, Shimokawa H, Yamawaki T, et al. Local adenovirus-mediated transfer of C-type natriuretic peptide suppresses vascular remodeling in porcine coronary arteries in vivo [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **35** (4): 1 040-047

(此文 2001-03-05 收到, 2001-10-20 修回)

(此文编辑 朱雯霞)