

血浆 Apelin水平的变化可能与 RAS、NO活性和 /或代谢异常有关。

综上所述,具有内源性保护作用的 Apelin这一舒血管活性多肽生成减少和 /或代谢异常可能是导致肺循环稳态失衡的重要因素之一。但 Apelin在肺循环调节中的生理与病理意义还远未明了,如 Apelin在不同肺动脉高压形成过程中的动态变化如何,外源性补充 Apelin是否可能改善肺动脉高压从而作为新的治疗靶点,都值得进一步的探讨。

参考文献

[1] Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, *et al*. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998; 251(2): 471.

[2] Berry MK, Piolli TJ, Jayasankar V, *et al*. Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. *Circ*. 2004; 110(11 Suppl 1): II 187.

[3] O'Carroll AM, Selby TL, Pakovits M, *et al*. Distribution of mRNA encoding B78/apj, the rat homologue of the human APJ receptor, and its endogenous ligand apelin in brain and peripheral tissues. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1492(1): 72.

[4] Nauseef TD, Stites SW. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Am Fam Physician*. 2001; 63(9): 1789.

[5] 张运. 介入性超声心动图学. 第1版. 济南: 山东科学技术出版社. 2000; 154.

[6] Kleinz M J, Skepper N, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the apelin receptor APJ to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regul Pept*. 2005; 126(3): 233.

[7] Cheng X, Cheng XS, Pang CC. Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor, in conscious rats. *Eur J Pharmacol*. 2003; 470(3): 171.

[8] Fokles G, Hokay F, Szokodi J *et al*. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 308(3): 480.

[9] Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, *et al*. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept*. 2001; 99(2-3): 87.

[10] Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, *et al*. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin type 1 receptor in blood pressure in vivo. *J Biol Chem*. 2004; 279(25): 26274. (2006-04-08收稿, 2006-06-26修回)

慢性肾衰患者血浆 ADM、BNP和 TGF- β_1 的浓度变化及相互关系探讨

福建医科大学附属厦门第一医院 (361003)

俞丹[△] 张燕林^{*} 方亚^{**} 吴华[△] 孙龙[△] 潘卫民[△] 陈波得[△]

摘要 目的: 探讨肾上腺髓质素 (ADM)、脑利钠肽 (BNP)和转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 在慢性肾衰 (CRF)时的水平变化及其相互关系。方法: 检测 30例正常人和 31例慢性肾衰患者血浆 ADM、BNP和 TGF- β_1 的浓度, CRF患者根据血肌酐水平分为 2组, 分析三者在不同组间的变化及其相互关系。结果: (1) CRF患者血浆 ADM和 BNP水平显著升高, 且与血肌酐水平呈正相关; (2) CRF患者在肾衰早期 TGF- β_1 水平显著升高, 但随着血肌酐水平的升高而有所下降, 与血肌酐水平呈负相关。结论: 血浆 ADM、BNP和 TGF- β_1 参与了慢性肾功能衰竭发生、发展的病理生理过程, ADM和 BNP水平的升高, 是对机体的有益保护; 而 TGF- β_1 在肾衰过程中的变化, 反映了机体自我调节的作用。

关键词 慢性肾衰 肾上腺髓质素 脑利钠肽 转化生长因子- β_1

Study on the Changes and Correlations of Plasma Adrenomedullin, Brain Natriuretic Peptide and TGF- β_1 Levels in the Patients with Chronic Renal Failure

Yu Dan[△], Zhang Yanlin^{*}, Fang Ya^{**}, *et al*

[△] Department of Nuclear Medicine, Xiamen, Fujian (361003)

^{*} Department of Nephropathy, First Hospital of Xiamen, Fujian Medical University

^{**} Department of Pharmacology, Medical College of Xiamen University

Abstract Objective To study the plasma ADM, BNP and TGF- β_1 levels changes in patients with chronic renal failure (CRF) and their correlation ship. **Methods** Plasma ADM (with RIA), BNP (with CLIA), TGF- β_1 (with ELISA) concentrations were measured in 31 patients with CRF and 30 controls. According to serum creatinine levels, CRF patients were divided into two groups (below and over 708 μ mol/L). **Results** Plasma ADM and BNP concentrations were significantly higher in the CRF patients than

[△]核医学科 ^{*}肾内科

^{**}厦门大学医学院预防医学系

those in the controls. There were positive correlations between serum creatinine level and plasma ADM or BNP levels. Plasma TGF- β_1 concentrations were significantly decreased in the CRF patients with higher serum creatinine level (over 708 μ mol/L). There was a negative correlation between TGF- β_1 level and serum creatinine level. **Conclusion** The elevation of ADM and BNP in circulation may be a compensatory and protective reaction in these patients. The changes of TGF- β_1 during the development of CRF may be attributed to body self-adjustment.

Key Words CRF, ADM, BNP, TGF- β_1

慢性肾功能衰竭是肾脏持续损害的最终结局, 目前呈逐年增加的趋势, 对其发展过程中相关的利害因素进行探讨, 有助于选择合理的治疗方案进行治疗。肾上腺髓质素 (adrenomedullin, ADM) 和脑利钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 是近年发现的血管活性多肽, 具有扩血管降压、排钠利尿、抗细胞增殖等作用。转化生长因子- β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF- β_1) 被认为是重要的促纤维化因子之一, 可引起肾小球硬化和肾间质纤维化^[1], 加速肾脏损害直至肾功能衰竭。本文旨在探讨慢性肾衰时血浆 ADM、BNP 和 TGF- β_1 的浓度变化及其相互关系。

1 资料和方法

1.1 对象 31例 (男 21, 女 10) 由各种原因引起的 CRF 患者, 年龄 (21~77) 岁, CRF 患者血肌酐 (Scr) > 186 μ mol/L, 排除活动性感染、肝脏疾病、心力衰竭、肾动脉狭窄、低血容量状态及恶性肿瘤等疾病, 2周内未服用过利尿剂。31例 CRF 患者中有 16例 (占 51.6%) 伴有高血压 (血压 > 140/90mmHg)。根据血肌酐水平分为 2组: (1) CRF 1组, 186 \leq Scr < 708 μ mol/L; (2) CRF 2组, Scr \geq 708 μ mol/L。正常对照组选择 30例 (男 18, 女 12) 健康志愿者, 年龄 (20~70) 岁, 血压 < 140/90mmHg, 2周内未服用过任何药物。

1.2 血样采集及测定方法 在休息状态下坐位取肘静脉血 6ml, 其中 3ml 立即置于含有抑肽酶和 EDTA-K₂ 的预冷试管中, 低温离心后取血浆冷冻保存, 统一测定, 采用放射免疫分析测定血浆 ADM, ADM 试剂盒为美国 Phoenix Pharmaceuticals 公司产品; 采用美国 Bayer 公司生产的 ACS \diamond 180 化学发光免疫分析系统及其配套试剂测定血浆 BNP 浓度; TGF- β_1 用 ELISA 法测定。其余 3ml 立即置于普通试管, 离心后测定血肌酐。

1.3 统计学处理 用 SPSS 12.0 统计软件进行分析处理, 测定数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用的统计学方法包括: 单因素方差分析和多元逐步回归分析等。

2 结果

2.1 正常人和 CRF 1组、CRF 2组血浆 ADM、BNP、TGF- β_1 的浓度 (表 1) 表 1 显示, (1) CRF 1组和 CRF 2组血浆 ADM、BNP 的浓度均明显高于正常对照组, CRF 2组血浆 ADM 和 BNP 浓度高于 CRF 1组, 有统计学意义 ($P < 0.01$)。 (2) CRF 1组血浆 TGF- β_1 的浓度高于对照组和 CRF 2组, 有统计学意义 ($P < 0.05$), CRF 2组血浆 TGF- β_1 与对照组差异无显著性 ($P > 0.05$)。

2.2 相关性分析 以血肌酐水平为因变量, 以 ADM、BNP、TGF- β_1 为自变量, 用逐步回归法进行的多元回归分析显示, 在 CRF 组中, BNP 与 ADM 与血肌酐呈正相关, 且两者之间呈正相关; TGF- β_1 与血肌酐呈负相关; 回归系数分别为:

$\beta = 0.513$, $P < 0.01$; $\beta = 0.438$, $P < 0.05$; $\beta = -0.348$, $P < 0.05$ 。Logistic 分析提示: ADM 和 BNP 为保护因素, TGF- β_1 为危险因素。

表 1 慢性肾衰患者和正常对照组血浆 ADM、BNP、TGF- β_1 的浓度

| 组别 | n | ADM (pg/ml) | BNP (pg/ml) | TGF- β_1 (ng/ml) |
|--------|----|----------------------|-----------------------|----------------------------------|
| 正常对照组 | 30 | 11.48 \pm 1.23 | 32.2 \pm 12.5 | 54 \pm 21.82 |
| CRF 1组 | 17 | 124.26 \pm 45.18* | 99.94 \pm 76.88* | 133.69 \pm 92.29* |
| CRF 2组 | 14 | 180.77 \pm 75.02** | 345.98 \pm 291.71** | 66.01 \pm 22.38** [▲] |

注: * 与正常对照组比较, * $P < 0.01$; ** 与 CRF 1组比较, ** $P < 0.05$; [▲] 与正常对照组比较, [▲] $P > 0.05$

3 讨论

慢性肾功能衰竭是指各种原因导致肾脏慢性进行性损害, 使其不能维持基本功能, 临床以代谢产物和毒素蓄留, 水、电解质和酸碱平衡紊乱以及某些内分泌功能异常为表现特征的一组综合征^[2]。根据血肌酐的水平, CRF 可分为肾衰竭早期 (Scr < 708 μ mol/L) 和晚期 (尿毒症期) (Scr \geq 708 μ mol/L)。在促使肾功能恶化的因素中, 以高血压最常见 (本文中有 51.6% 的患者伴有高血压), 而肾间质纤维化几乎是各种肾脏疾病进展到终末期肾衰竭的共同途径和主要病理基础^[3]。

肾上腺髓质素最初是日本学者 Kitamura 等^[4]于 1993 年从人肾上腺嗜铬细胞瘤中分离纯化出的一种由 52 个氨基酸组成的多肽, 它广泛存在于机体各组织器官, 许多研究已证实, 肾脏也是 ADM 的主要靶器官, 肾脏系膜细胞和肾小管细胞分泌的 ADM, 以自分泌/旁分泌方式发挥其强大的扩血管及利尿钠作用^[5]; ADM 还被认为是肾脏的保护因子, 基础研究表明 ADM 的肾脏保护作用可能与抑制 TGF- β_1 的表达与分泌, 进而减少基质蛋白和胶原的过度积聚相关^[6]。脑利钠肽于 1988 年首先在猪脑中首次发现^[7], 而随后的研究证实循环中 BNP 主要来源于心脏, 它是心室负荷过重和心室壁张力过高时由心肌细胞合成分泌的含 32 个氨基酸残基的多肽。BNP 具有排钠利尿和扩血管降压两种特性。通过增加肾小球的滤过率和抑制钠的重吸收来提高钠和水的排泄, 并通过减少和抑制肾素分泌来抵消肾素-血管紧张素的作用, 从而达到降低血容量和降压的目的。本文表明, 在 CRF 患者血浆中 ADM 和 BNP 水平都明显升高且两者具有良好的相关性, 说明两者的协同作用在调节血压和体液容量过程中具有重要意义。

在众多促纤维化的因子中, TGF- β_1 被认为是最重要的促纤维化因子之一, 在肾脏病患者中, TGF- β_1 可调节炎症反应, 促进细胞外基质 (ECM) 的合成和沉积, 减少 ECM 的降解, 其过度表达可引起肾小球硬化和肾间质纤维化。在肾脏

疾病中测量血清或血浆 TGF-β₁ 是否有意义尚有争议^[8-10]。本文显示, CRF患者血浆 TGF-β₁ 水平明显高于正常对照组,表明至少在 CRF患者中测量血浆 TGF-β₁ 是有意义的。在本文中我们发现,随着肾衰的加重 TGF-β₁ 的水平反而降低,我们推测在 CRF的早期 TGF-β₁ 对肾小球硬化和肾间质纤维化的损害作用占了主导地位,随着病情的发展,一些肾脏的保护因子如 ADM 和 BNP 等的增加,直接或间接抑制了 TGF-β₁ 的作用而使其降低,这正是机体的一种自我调节、自我代偿的保护反应。

参考文献

[1]俞娅芬. TGF-β₁ 在慢性肾脏疾病中的作用. 国外医学泌尿系统分册. 2005, 25(1): 132.
 [2]叶任高. 主编. 内科学. 高等医药院校教材. 第 5版. 北京: 人民卫生出版社. 2001, 569.
 [3]聂秀. 转化生长因子 β 在肾间质纤维化中的作用. 国外医学泌尿系统分册. 2005 25(3): 409.
 [4]K itan ura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al Adrenomedullin a

novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993, 192(2): 553.
 [5]符庆英. 肾上腺髓质素对肾脏的生物学效应机制. *四川生理科学杂志*. 2002 24(2): 64.
 [6]曹彩霞,周丽敏,邢广群,等. 肾上腺髓质素与器官保护及肾脏病研究进展. *中国中西医结合肾病杂志*. 2005, 6(9): 556.
 [7]Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988, 332 78.
 [8]Sharma K, Jin Y, Guo J et al. Neutralization of TGF-β₁ by anti-TGF-β antibody attenuates kidney hypertrophy and the enhanced extracellular matrix gene expression in STZ- induced diabetic mice. *Diabetes*. 1996, 45 522.
 [9]Bird JE, Duran SK, Giancari MR, et al. Captopril prevents nephropathy in HIV- transgenic mice. *J Am Soc Nephrol*. 1998 9: 1441
 [10]Sharma K, Eltayeb BO, McGowan TA, et al. Captopril induced reduction of serum levels of TGF-β₁ correlates with long-term renoprotection in insulin-dependent diabetic patients. *Am J Kidney Dis*. 1999 34 818.

(2006- 04- 27收稿, 2006- 04- 28修回)

2型糖尿病病人空腹 GH及 CP水平与 FBG的相关性探讨

广东汕头大学医学院第二附属医院 (515041) 蔡发成 陈立曙 洪楷 林美珊

摘要 目的: 探讨 2型糖尿病患者生长激素 (GH)、C肽 (CP)与空腹血糖 (FBG)的相关性。方法: 采用放射免疫分析 (RIA)检测 GH、CP采用电极法测定 FBG。结果: 测定了 64例 2例糖尿病人 (DM 2)空腹时的 GH、CP及 FBG的水平及 31例正常对照组。血糖控制较差组 (平均血糖 ≥ 9. 0mmol/L)GH 水平 > 血糖控制较好组 (平均血糖 < 9. 0mmol/L)GH 水平 > 正常对照组 GH 水平 ($P < 0. 01$); 而血糖控制较差组 CP水平 < 血糖控制较好组 CP水平 < 正常对照组 CP水平 ($P < 0. 01$), 差异有统计学意义。结论: DM 2患者血糖控制不佳可能与 GH、CP水平有关。

关键词 2型糖尿病 生长激素 C肽 空腹血糖

Study on the Relationship Between Fasting Blood Sugar and GH, C- Peptide Levels in Patients with DM2

Cai Facheng, Chen Lishu, Hong Kai, et al.

Department of Clinical Laboratory Science, Second Affiliated Hospital, Shantou University Medical College, (515041) Shantou China

Abstract Objective To investigate the relationship between fasting blood sugar (FBG) and growth hormone (GH), C- peptide (CP) levels in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). **Methods** Serum fasting glucose (with biochemical method) GH, C- peptide (with RIA) levels were measured in 64 patients with DM2 and 31 controls. **Results** In the 64 patients, 40 were relatively well-controlled (FBG < 9. 0mmol/L) and 24 were relatively poorly-controlled (FBG ≥ 9. 0mmol/L). The serum GH levels in the poorly controlled group were significantly higher than those in the well-controlled group ($P < 0. 01$), which in turn, were significantly higher than those in the controls ($P < 0. 01$). The reverse was exactly true for the C- peptide levels. **Conclusion** The higher GH and lower C- peptide levels might be a contributory cause of the inadequate control in these patients.

Key Words type 2 diabetes mellitus, growth hormone, C peptide, fasting blood glucose

生长激素 (growth hormone, GH)是由脑垂体前叶释放的激素之一。GH作为胰岛素的拮抗激素,在糖尿病的发病机理中一直受到关注。胰岛 β细胞等量分泌胰岛素 (INS)和 C肽 (CP), CP不受外源性 INS影响,在体内降解较 INS慢,故 CP更能反映胰岛 β细胞的功能。本文联检 GH、CP及 FBG,

探讨糖尿病病人 GH、CP及 FBG水平的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

1.1.1 2型糖尿病组 按美国糖尿病协会 (ADA) 1999年修