

· 前沿进展 ·

心房利钠肽与心血管疾病的临床研究进展

周庆华

【摘要】 心房利钠肽 (ANP) 是由 28 个氨基酸共同组成的一种多功能活性肽, 是近年的临床研究热点。由于 ANP 在机体内功能众多, 因而根据其功能的不同又称为利尿素、心钠素、血管舒张素和利钠素。ANP 常用于临床利尿、利钠、调控细胞增殖、舒张血管平滑肌, 有极佳的水、钠、血压维持效果, 在心血管临床中使用广泛。本文对最新的 ANP 与心血管疾病临床研究进展进行了综述, 以期对心血管临床 ANP 的使用提供参考依据。

【关键词】 心血管疾病; 心房利钠肽; 研究进展

【中图分类号】 R 54 【文献标识码】 A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2014.06.003

心房利钠肽 (ANP) 与脑利钠肽、C 型利钠肽共同组成利钠肽系统, ANP 又称为心房利钠因子、心房肽或心钠素, 作用于机体可利尿排钠、调节醛固酮分泌、松弛血管平滑肌^[1], 对心血管疾病治疗效果显著。本文结合近年来关于 ANP 与心血管疾病的研究及报道资料, 对 ANP 特性及其在心血管疾病中的临床应用研究进行综述。

1 ANP 研究进展

1.1 基本特性 ANP 由多个氨基酸组成, 为多肽物质, 包含 N 末端心房利钠肽激素原及 C 末端心房利钠肽激素原, 是 3 种利钠肽中应用最广、研究最多的一种。人类的 ANP 基因分布于 1p36.32, 共有 2 个内含子、3 个外显子, 可合成前 ANP 原, 包含 151 个氨基酸。合成及细胞转运过程中, 可将脱下的信号肽片段存储在心肌细胞的特殊分泌颗粒之内, 并在分泌时以心钠素转化酶剪切 ANP 原, 形成更具活性的 ANP 物质和分解所得的 4 种小肽段, 其中 3 种具有生物活性, 作用于机体可利尿、排钠、降压、排钾^[2]。

1.2 合成与释放 ANP 主要由心房合成, 存储并进入血液循环, 同时也有少量分布于心室、脑部、肺部、泌尿系统、生殖系统、垂体、消化道、唾液腺、甲状腺及肾上腺。合成过程中, 首先由心肌细胞合成为 ANP 前肽原 (proANP) 的无生物活性物质, 之后去掉信号肽、经 98 位精氨酸加工处理, 产生含 28 个氨基酸的活性 C 末端片段、含 98 个氨基酸的 N 末端 proANP, 最终产生的物质均进入机体血液循环^[3]。

ANP 进入血液后, 可与存在于动脉管壁的平滑肌细胞膜上的受体结合, 在细胞内完成信息的传递作用。当前研究发现的利钠肽受体有 3 种, 并认为 ANP 是在结合清除受体 NPR-C 之后发生降解作用, 内在化之后发生溶酶体水解作用, 致使酶降解、失活, 人体肾脏组织的脑啡肽酶促使 ANP 降解, 肾脏降解最快, 肝脏、肺部、血浆降解速度次之, 降解作用产生的物质通过胆汁及尿液排出体外。ANP 释放过程容易引发缺氧等系列刺激反应, 姚爱敏等^[4]认为, 此种作用与心房牵张有关。另外, 正常、肥大的心肌均会因压力过大、容量负荷过大

而促使 ANP 表达增加, 而心率加快、扩容及大量运动都会促进 ANP 的分泌作用, 其中持续运动通过促进循环血容量增加而刺激 ANP 分泌。

1.3 生理功能 曾能初等^[5]报道表明, ANP 有以下生理功能: (1) 利尿排钠, ANP 是目前为止发现的效果最好、强度最大的利尿剂, 其可快速促使肾小球滤过率上升、降低钠水重吸收率及肾素分泌量, 还可通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统而降低钠的重吸收率, 从而达到利钠的目的。另外, ANP 在促使利尿、排钠的同时, 也会促进肾小球滤过作用的增强, 而且不会对肾小管其他离子产生作用, 因而不会影响机体的平衡机制。(2) 扩张血管, 可对血管平滑肌细胞产生作用而促进环磷酸鸟苷 (cGMP) 的产生, 调节体液因子、机体心血管功能稳定性, 对平滑肌细胞的增殖产生调节作用。冯莉等^[6]报道, 注入外源性 ANP 可促进尿液中所含一氧化氮代谢产物含量的增加, 使用一氧化氮合成抑制剂——L2 硝基精氨酸甲酯, 可对 ANP 的降压效果产生抑制, 同时提高一氧化氮合成酶活性, 促进一氧化氮的合成。(3) 降压, Kato 等^[7]研究表明, 为正常及高血压大鼠滴注 ANP 后, 发现两组大鼠血压均出现降低, 而体内排钾、尿钠、肾小球滤过率均上升, 可见, ANP 可通过促进血管扩张而起到降压作用。

2 ANP 在心血管疾病临床的应用

ANP 主要在高血压、心房纤颤 (AF)、慢性心力衰竭 (CHF)、冠心病及卒中中有较高的应用价值。

2.1 在高血压中的应用 张城等^[8]指出, 生理状态正常的机体出现血压上升现象之后, 会连带出现中心静脉压、血钠、循环血容量水平的增加, 体内 ANP 水平也会随之上升。张秀梅^[9]通过实验发现, 高血压大鼠血浆 ANP 水平高于正常大鼠, 证实高血压患者以 ANP 治疗可明显控制收缩压, 时间较长, 但无明显的心搏出量、舒张压变化。杨薛萍等^[10]对自发高血压大鼠注射 ANP 质粒 DNA, 结果表明, 大鼠在注射 ANP 后有明显的血压降低现象, 血压控制效果可持续 7 周, 平均收缩压可相对降低 21 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。

刘向辉等^[11]选取 100 例妊娠期高血压患者, 包括重度子痫 10 例、轻度子痫前期 28 例, 其余均为单纯妊娠期高血压,

100例健康孕妇作对照,检测两组受试者的血浆 ANP、脑利钠肽发现,妊娠期高血压患者血浆 ANP 及脑利钠肽水平均较正常孕妇明显上升,且妊娠期高血压越严重,相应的血浆 ANP、脑利钠肽水平越高,而且 NPR - C 有清除血浆 ANP 的生理功能,相关基因发生突变会直接导致 NPR - C 表达受阻、ANP 水平下降和血压上升。尽管临床上高度重视 ANP 对高血压及妊娠期高血压的治疗研究,但尚未出现大量 ANP 中长期控制高血压的报道。

2.2 在 AF 中的应用 AF 为常见的心律失常,Chen 等^[12]发现 AF 患者与窦性心律患者内皮素水平、肺动脉压力、左室射血分数、左房负荷间无明显差异,而 AF 和高血压、ANP 独立相关。黄劭栋等^[13]研究表明,慢性 AF 患者血清中 ANP 及脑利钠肽水平高于健康受试者,且两项指标均与病情进展、心功能状态直接相关,心功能分级越高、病死率越高。周希等^[14]研究认为,G 蛋白的变化与 ANP 分泌速度有关,且 AF 是心房肌病的一种,心肌肥厚和心肌衰竭都会诱导 ANP 基因表达上调而分泌更多的 ANP。

2.3 在 CHF 中的应用 在诊断 CHF 中的应用:(1)血浆 ANP 水平上升,且其水平随心力衰竭程度加重而持续上升,因而 ANP 可直接反映血浆容量、心房压力;(2)ANP 水平直接反映患者左室收缩功能,当机体左室功能出现变化时,ANP 水平就会立即上升;(3)CHF 患者会有不同程度的心脏压力和容量加大现象,此时 ANP 水平上升以更好减轻心脏负荷及肺水钠潴留现象。孙继红等^[15]研究表明,控制盐分摄入量、补钠可更有效地维持血钠平衡、促进体内 ANP 排钠利尿、改善心功能。当前,临床上越来越多地使用 ANP 治疗 CHF,通过人为补充适量的 ANP,改善患者体内 ANP 的不足,效果显著^[16]。

2.4 在冠心病中的应用 由于 ANP 为机体细胞分泌的一种血管调节肽物质,可无形之中保护冠状动脉功能。当发生急性冠脉综合征时,体内 ANP 水平会明显上升,其是机体的自然保护反应。刘晓刚等^[17]向离体处理的大鼠缺血心肌灌注 ANP 后,发现心律失常发生率降低,且此种现象依赖于使用剂量,同时可保护离体心脏 I/R 损失。

2.5 ANP 在卒中中的应用 Trachsel 等^[18]分析血管疾病患者或有血管疾病危险因素的受试者体内的 ANP 基因和卒中的关联,发现 T2238C 的 ANP 基因和卒中有关联,提示卒中诊疗工作可以以 ANP 为切入点开展。有研究表明,脑梗死患者在急性期血浆 ANP 水平上升,而且水平越高病情越重。主要是由于机体在应激状态下会出现心房肌张力上升现象,产生大量 ANP,病变部位及周围细胞中的 cGMP 水平增加,相应蛋白激酶会激活细胞膜所含的钠 - 钾 ATP 酶以及钙离子泵,减轻钙离子介导的损伤,可见,脑梗死患者 ANP 水平的上升可促进病情恢复、维持生理功能平衡、减轻脑水肿。

ANP 对心血管疾病临床诊疗意义重大,目前为止,ANP 正越来越多地应用于高血压、AF、CHF、冠心病、卒中的临床治疗,关于 ANP 本身特性以及与心血管疾病临床的研究正随临床医学、分子生物学的发展而不断深入,ANP 必将更广泛地应用于心血管领域,对心血管疾病临床诊疗工作做出重大

贡献。

参考文献

- 1 管春辉,宣兵.心房利钠肽与心血管疾病的临床研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2013,21(4):8-10.
- 2 马茹,张巧令.BNP、NT-proBNP 在心血管疾病中的应用进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(8):987-988.
- 3 杨跃进,赵雪燕.NT-proBNP 在心血管疾病诊断中的应用进展[J].中华检验医学杂志,2012,35(10):865-869.
- 4 姚爱敏,郝亚平,张洁,等.心房利钠肽、内皮素-1和血管性假血友病因子的临床研究进展[J].中国医师杂志,2013,15(9):1281-1283.
- 5 曾能初,刘海泉,周华明,等.浅谈利钠肽在心血管疾病中的应用[J].求医问药:学术版,2012,10(4):674-675.
- 6 冯莉,浦介麟,倪新海,等.N-末端心房利钠肽与N-末端脑利钠肽对预测左室收缩功能障碍的价值[J].中华老年多器官疾病杂志,2010,9(6):496-500.
- 7 Kato H, Mizuno T, Mizuno M, et al. Atrial natriuretic peptide ameliorates peritoneal fibrosis in rat peritonitis model [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(2): 526-536.
- 8 张城,施丹,刘卫清,等.心房利钠肽在心血管疾病中的研究进展[J].吉林医学,2012,33(4):820-822.
- 9 汪晓莹,黄永杰,贾凯英,等.超敏C-反应蛋白和氨基末端B型脑钠肽前体及肾小球滤过率与冠状动脉病变程度的关系研究[J].中国全科医学,2012,15(5):1597.
- 10 代莉,王慧智,蒋兴勇,等.氨基末端-B型脑钠肽前体对心力衰竭的诊断价值[J].实用心脑血管病杂志,2013,21(1):85.
- 11 刘向辉,郝选明.间歇运动对自发性高血压大鼠的心功能及心肌IMD受体系统的影响[J].体育科学,2011,31(2):70-75,89.
- 12 Chen Y, Wu Z, Yang C, et al. Investigation of atrial vulnerability by analysis of the sinus node EG from atrial fibrillation models using a phase synchronization method [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2012, 59(9): 2668-2676.
- 13 黄劭栋,陆晓玲,周欢琴,等.OSAHS夜间多尿患者血浆心房利钠肽水平的变化及临床意义[J].浙江医学,2011,33(1):21-22,57.
- 14 周希,李法琦,岳瑞华,等.脑钠素在心血管疾病中的作用及研究进展[J].中国老年学杂志,2013,33(9):2225-2227.
- 15 孙继红,费瑜,李莉莉,等.慢性心房纤颤患者血清IL-10、IL-6水平变化及临床意义[J].中国实验诊断学,2012,16(1):112-113.
- 16 曹磊.血浆脑钠肽及脂肪酸结合蛋白水平与慢性收缩性心力衰竭关系的探讨[J].疑难病杂志,2011,10(6):408.
- 17 刘晓刚,苗楠,隋满妹,等.小鸟苷酸三磷酸结合蛋白-细胞外信号调节激酶1/2途径参与了阿托伐他汀抗大鼠心肌肥厚的作用[J].中华心血管病杂志,2012,40(12):1051-1055.
- 18 Trachsel DS, Grenacher B, Weishaupt MA, et al. Plasma atrial natriuretic peptide concentrations in horses with heart disease: a pilot study [J]. Vet J, 2012, 192(2): 166-170.

(收稿日期:2014-01-11)