

· 临床研究 ·

老年慢性肾功能不全伴高血压病患者 血浆中利钾尿肽与心钠素的变化

张晓英 曾强 郑秋甫 范英鲜 张献

【摘要】 目的 探讨老年慢性肾功能不全(CRF)伴高血压病患者血浆中利钾尿肽(KP)与心钠素(ANP)的变化。方法 选择老年 CRF II ~ III 期伴有高血压病的患者 26 例;选择同期老年原发性高血压病(EH)1~3 级高危患者而肾功能正常者 25 例为对照组。应用超声心动图仪测量室间隔、左室后壁厚度、左室舒张末内径并计算出左室心肌重量(LVM);监测 24h 动态血压,测出平均收缩压(SBP)及舒张压(DBP);同时测定血浆中的 KP 与 ANP、血肌酐、尿素氮,进行统计学分析。结果 CRF 组 SBP、DBP 及 LVM 均高于 EH 组,而且 KP、ANP 及 KP/ANP 亦高于 EH 组,两组间有明显差异。结论 KP、ANP 可能在老年 CRF 患者伴发高血压的发生及发展中起一定作用。

【关键词】 心钠素;慢性肾功能衰竭;高血压;老年人

Changes of kaliuretic peptide and atrial natriuretic peptide in aged patients with chronic renal failure

ZHANG Xiaoying, ZENG Qiang, ZHENG Qiufu, FAN Yingxian, ZHANG Xian
General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

【Abstract】 Objective To approach the changes of plasma kaliuretic peptide(KP)and atrial natriuretic peptide (ANP) in aged patients with chronic renal failure (CRF) and hypertension. Methods Twenty-six aged CRF(II - III stage) patients with hypertension, 25 senile essential hypertension(EH, 1 ~ 3 grade, high risk) patients with normal renal function were observed in the year 2000. The interventricular septum thickness (IVST), posterior wall thickness, end diastolic diameter of left ventricle and left ventricular mass(LVM) were measured. The average systolic and diastolic blood pressure(SBP, DBP) were measured with ambulatory blood pressure monitoring. At the same time, the levels of plasma KP and ANP, blood creatinine, blood urea nitrogen were also obtained, and all data were undergone statistical analysis. Results Not only SBP, DBP and LVM, but also the levels of plasma KP and ANP in the aged CRF group were significantly higher than those in the aged EH one. Conclusions The changes of plasma KP and ANP may play an important role in the pathogenesis and progression of hypertension in aged patients with CRF.

【Key words】 Atrial natriuretic factor; Kidney failure; Hypertension; Aged

利钾尿肽(kaliuretic peptide, KP)是近年发现的与心钠素(atrial natriuretic peptide, ANP)源于同一前体的具有 20 个氨基酸的生物活性多肽。它和心钠素一样具有降血压、利尿、利钠和排钾等作用^[1]。最新研究表明,来源于同一前体的不同分子存在相互调节作用。本研究的目的在于探讨 KP 和 ANP 间相互作用以及在老年慢性肾功能不全伴高血压患者中的变化。

1 材料与方法

1.1 病例选择 根据肾功能衰竭分期标准^[2]选择 2000 年在中国人民解放军总医院老年心肾科住院的老年慢性肾功能不全(CRF) II ~ III 期($CCr < 50$ ml/min, $Cr > 177 \mu\text{mol/L}$)患者 26 例,为 CRF 组,均伴有高血压,其中 10 例为肾性高血压、16 例为原发性高血压肾功能恶化后加重,高血压病程 2~46 年,平均 22.4 年,且全为男性,年龄 60~90 岁,平均 (74.4 ± 17.2) 岁。选择同期住院的原发性高血压(EH)1~3 级高危而肾功能正常的老年患者 25 例

作者单位:100853 北京,中国人民解放军总医院老年心肾科
作者简介:张晓英,女,医学本科,主任医师,科副主任

为对照组,高血压病程 3~40 年,平均 18.6 年,也均为男性,年龄 60~84 岁,平均(71.5±15.6)岁。所有病例均具有完整的临床资料,包括详细询问病史、全面体检,并作三大常规、胸透、心电图以及生生化等。

1.2 检测指标和方法

1.2.1 血肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)的测定 清晨空腹留取肘静脉血标本,用常规方法测定。

1.2.2 KP, ANP 的测定 用放射免疫法测定。① KP 的放免分析:取血浆 100 μ l,加入兔抗人抗血清 100 μ l(Phoenix Phann, Inc),在 4℃ 下孵育过夜,再加入 100ml 125 I-KP(15 000cpm/管)^[3]。再于 4℃ 下孵育 24h,加入 500 μ l IPR 分离剂(东亚免疫技术研究所),混匀室温放置 15min, 4℃, 3 000r/min 离心 20min,取沉淀作 γ 计数,再根据同时用 KP 标准品(Phoenix Phann, Inc),配制的标准曲线计算出样品的 KP 含量,此标准曲线测定范围 36.6~2345.4 pmol/L,非特异结合<6%,批间、批内变异系数分别是 10.4%±2.77%($n=5$)和 6.8%±2.0%($n=10$)。KP 抗血清具有很强的特异性,与 ANP、内皮素、降钙素基因相关肽均无交叉反应。② ANP 的放射免疫分析:血浆样品的 ANP 含量采用东亚免疫技术研究所提供的心钠素放射免疫药盒,依说明书测定完成。

1.2.3 血压和心脏指标检测 应用动态血压仪监测高血压患者 24h 血压,测出平均收缩压(SBP)与舒张压(DBP)。应用超声心动图仪,测出室间隔和左室后壁厚度、左室舒张期末内径,计算出左室心肌重量(LVM),男性>134g/m²、女性>110g/m²为左室肥厚(LVH)。

1.3 统计学处理 所得数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。

2 结 果

两组各项指标比较 慢性肾功能不全伴有高血压患者比高血压而肾功能正常患者各项指标均有明显升高,除 SBP, DBP 和 ANP 外差异均有显著性(表 1)。

3 讨 论

KP 是与 ANP 来源于同一前体分子——心钠素前体的活性多肽, KP 是前体分子水解后位于 79~98 位氨基酸的片段,而 ANP 是由 99~126 位氨基酸所组成的肽链。KP 同 ANP 一样,主要在心

表 1 两组各项指标比较

指标	EH	CRF
SBP(mmHg)	138.95±15.38	145.10±13.89
DBP(mmHg)	74.91±9.29	78.45±9.58
LVM(g/m ²)	203.04±53.69	237.26±71.37*
BUN(nmol/L)	6.21±2.38	14.78±6.64 [△]
Cr(μ mol/L)	93.39±15.72	432.58±254.63 [△]
KP(pmol/L)	417.83±181.52	603.23±197.74 [△]
ANP(pmol/L)	56.36±23.73	61.19±33.91
KP/ANP	7.61±1.5	8.67±1.52 [△]

注:与 EH 组比较, * $P<0.05$; $\Delta P<0.001$

房合成,而后储存在心肌细胞的储藏颗粒之中,在受到释放刺激因子如血容量增加、心房扩张及钠负荷增加等刺激时释放入血分布至全身。同 ANP 一样具有利尿、利钠、排钾以及降低血压的生理作用,但作用时间比 ANP 长、效力大,作用机制与 ANP 不尽相同^[1]。本研究结果显示, CRF 与 EH 组 KP 和 ANP 均升高,说明 KP 和 ANP 作为抗高血压因子参与高血压发病过程。

本研究中 CRF 组与 EH 组均有高血压,程度大致相同,但 CRF 组的 KP, ANP 及 KP/ANP 均高于 EH 组。有报道表明,在高血压时,有左室肥厚者其血浆 ANP, KP 水平明显高于无左室肥厚者,其机制可能是高血压病伴左室肥厚或血压明显增高时,心房负荷过重,引起心房扩张,从而刺激心房释放 KP 和 ANP^[4]。本研究中 CRF 组均伴有明显左室肥厚, LVM 为(237.26±71.37)g/m²较之 EH 组患者左室肥厚, LVM 为(203.04±53.69)g/m², 两组间有明显差异($P<0.05$)。亦有研究表明, ANP, KP 主要在肾、肺和肝脏内降解,肾脏是 ANP 及其前体肽的最大降解器官,且 KP 在体内的抗降解能力强于 ANP。先前一些作者还发现, KP 在体内生物活性的作用比 ANP 持久^[5,6]。因此,本研究 CRF 组的 KP, ANP 释放增多,降解又受阻,故明显高于 EH 组。

参 考 文 献

- 1 曾强,夏蕾. 心钠素前体肽研究进展. 国外医学心血管疾病分册, 1997, 24: 3-6.
- 2 王海燕,郑法雷,刘玉春,等. 原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要. 中华内科杂志, 1993, 32: 131-134.
- 3 曾强,陈练,苑杰,等. 利钾利尿与心钠素摩尔比在老年原发性高血压中的作用. 中国病理生理杂志, 2000, 16: 775-778.
- 4 王兆雁,王惠思,崔吉君,等. 高血压病左房向量与血浆心钠素水平. 中华心血管杂志, 1989, 17: 169-172.
- 5 Vesely DL, Douglass MA, Dietz JR. Three peptides from

the atrial natriuretic factor prohormone amino terminus lower blood pressure and produce diuresis, natriuresis, and/or kaliuresis in humans. *Circulation*, 1994, 90:1129-1140.

- 6 Buckley MG, Markand ND, Sagnella GA. N-terminal atrial natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in human plasma investigation of plasma levels and molecular

circulating forms, using radioimmunoassays for pro-atrial natriuretic peptide (31-67), pro-atrial natriuretic peptide (1-30) and atrial natriuretic peptide (99-126). *Clin Sci*, 1994, 87:311-317.

(收稿日期:2002-02-08)

(本文编辑 周国泰)

·论著摘要·

口腔癌患者体细胞线粒体基因突变分布、特点及突变热点探讨

刘玲玲 谭端军 Lesley J Agress LJC Wong

目的 近年研究已经发现线粒体 DNA 编码、氧化磷酸化和细胞 ATP 产生所需的多肽的表达改变是肿瘤细胞的常见特征,线粒体已涉及到细胞凋亡,也可能由于它对突变子的高度敏感性和 DNA 修复机制的缺陷而参与了肿瘤的发生过程。有研究显示沉溺于嚼槟榔伴用矿物粉的男性患者,在其后半生具有口腔癌发生的高度风险,癌发生率也有逐年增高的趋势。为了调查体细胞线粒体突变在口腔癌发生过程中的潜在角色,本研究对口腔癌组织线粒体全基因进行突变检测,确定突变分布、突变热点,以及探讨其作为口腔癌分子标志的可能性。

方法 对 18 例中老年亚裔口腔癌患者,其中 17 例原发性口腔鳞状细胞癌,1 例为囊腺癌,均经病理证实。采用酚、氯仿抽提癌及癌旁正常组织 DNA,利用 32 对重叠引物 PCR 扩增线粒体 16.6kb 全长基因, DNA 片段长度为 306~805bp,平均 594bp。继之,采用时间温度梯度变性凝胶电泳技术对癌及癌旁组织进行线粒体全基因配对扫描,每对样本中如两者条带迁移率不同代表着纯合子的 DNA 变异,如出现多个条带则代表着杂合子 DNA 改变。最终采用 ABI377 自动测序仪测序以明确这些 DNA 序列,并与已出版的线粒体 DNA 剑桥序列进行比较。

结果 18 例口腔癌中 9 例(50%)显示有体细胞线粒体基因突变。共有 13 个突变被辨明,其中 6 个(46%)发生在 D 环区,7 个在 mRNA 区,其中 4 个为错义突变,分别位于 NADH 脱氢酶基因 2 (H186R, T137P)、细胞色素 C 氧化酶 I (V258A)、

细胞色素 B 基因(N148T)。此外,在细胞色素 C 氧化酶 II 发现一个移码突变(9 484 位点 T 缺失),自突变点开始编码 13 个氨基酸后转录终止(起始于氨基酸位点 92,终止于 105 位点)。所有已查明的突变中有 9 个是由癌旁组织的纯合子状态转变为癌组织中的杂合子状态,2 例由杂合子转为纯合子,另外 1 例在癌和癌旁组织中均为杂合子,但两者中突变 DNA 所占百分率不同。3 例插入突变发生在 D 环区的 np303~309 多聚 C 位点。突变密度分析显示,在多重多肽酶复合体 I、II、III、IV 和 D 环区的每 1 000 碱基对的突变率分别为 0.63%、0.88%、0.66%、0% 和 5.5%。

讨论 本研究提示,体细胞线粒体 DNA 突变确实存在于口腔癌组织中,以非编码高变 D 环区突变密度为最高。np299~315 是线粒体 DNA 保守序列段,该区域的任何长度变异可能在调节线粒体 DNA 复制过程中扮演了重要角色,位于此区域内的 np303~309 突变,可能作为口腔癌的突变热点,参与了肿瘤的发生和发展过程。在编码区的突变率则以多肽酶复合体 II 较高,尽管突变位点的分布并未集中在某个特定编码区域,但作者认为在线粒体基因组中任何位点的突变都可能影响线粒体 DNA 复制、转录和翻译的效率,尤其在编码区的基因突变可能产生明显的功能效应,而导致肿瘤细胞中突变的线粒体获得生长优势。在肿瘤中观察到的杂合子状态提示,肿瘤在发生形态学变化之前已经在分子水平发生了 DNA 变化,或者代表着肿瘤发生的渐进过程。

(收稿日期:2002-05-16)

(本文编辑 周国泰)

作者单位:100853 北京 中国人民解放军总医院老年心血管病研究所

作者简介:刘玲玲,女,在读医学博士,副主任医师