

•临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2001)-01-0064-03

血浆降钙素基因相关肽与冠心病患者 冠状动脉病变严重程度及左心室功能的关系

罗初凡, 杜志民, 胡承恒, 李怡, 伍贵富

(中山医科大学附属第一医院心内科, 广东省广州市 510080)

[关键词] 降钙素基因相关肽; 冠状动脉疾病; 心室功能, 左; 冠状动脉造影; 放射免疫分析

[摘要] 为探讨血浆降钙素基因相关肽浓度与冠心病患者冠状动脉病变严重程度及左心室功能的关系, 应用放射免疫法检测 42 例选择性冠状动脉造影主要分支狭窄 $\geq 70\%$ 的患者和 15 例正常人的血浆降钙素基因相关肽浓度, 并作 Leaman 冠状动脉记分, 左心室造影测左心室射血分数, 研究血浆降钙素基因相关肽浓度与 Leaman 冠状动脉记分及左心室射血分数之间的关系。结果发现, 冠心病患者血浆降钙素基因相关肽浓度明显低于正常对照者 (276.12 ± 164.75 ng/L 比 411.44 ± 110.32 ng/L, $P < 0.01$); 血浆降钙素基因相关肽浓度与 Leaman 记分呈显著负相关 ($r = -0.61$, $P < 0.001$), 而与左心室射血分数呈显著正相关 ($r = 0.57$, $P < 0.001$); 患者全组 Leaman 记分与左心室射血分数无明显相关, 但在血浆降钙素基因相关肽浓度 < 250 ng/L 的亚组, Leaman 记分与左心室射血分数呈显著负相关 ($r = -0.49$, $P < 0.05$)。结果提示, 血浆降钙素基因相关肽水平与冠心病患者的冠状动脉病变严重程度和左心室功能均有一定关系; 血浆降钙素基因相关肽水平降低的冠心病患者左心室功能随冠状动脉病变的加重而减退。血浆降钙素基因相关肽浓度变化可能在冠状动脉粥样硬化的发生发展及冠心病患者左心室功能降低的发病机制中有一定意义。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

The Relationships between Plasma Calcitonin Gene Related Peptide and the Severity of Coronary Lesions as well as Left Ventricular Function in Patients with Coronary Heart Disease

LUO Chu- Fan, DU Zhi- Min, HU Cheng- Heng, LI Yi, and WU Gui- Fu

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Sun Yat- sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

MeSH Calcitonin Gene Related Peptide; Coronary Disease; Ventricular Function, Left; Coronary Angiography; Radioimmunoassay

ABSTRACT **Aim** To investigate the relationships between plasma calcitonin gene related peptide (CGRP) and the severity of coronary lesions and left ventricular function in patients with coronary heart disease. **Methods** In 42 patients with fixed stenosis coronary artery $\geq 70\%$ of luminal diameter in the major coronary arteries and 15 normal persons, the concentration of plasma CGRP was measured using radioimmunoassay (RIA). The relationships between plasma CGRP and the Leaman coronary artery score as well as left ventricular ejection fraction (LVEF) were assessed. **Results** The concentration of plasma CGRP was obviously lower in the coronary disease group than in the control group (276.12 ± 164.75 ng/L vs 411.44 ± 110.32 ng/L, $P < 0.01$). The concentration of plasma CGRP was negatively related to the Leaman score ($r = -0.61$, $P < 0.001$) and positively to LVEF ($r = 0.57$, $P < 0.001$). The Leaman score had no significant correlation to LVEF in the whole group. However, in the subgroup with the level of plasma CGRP < 250 ng/L, the Leaman score had significantly negative correlation to LVEF ($r = -0.49$, $P < 0.05$). **Conclusions** The plasma CGRP had correlation to both the severity of coronary lesions and left ventricular function in patients with coronary heart disease. In the patients with decreased concentration of plasma CGRP, the left ventricular function deteriorated with the progress of coronary lesions.

降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related pep-

tide, CGRP) 与冠心病的关系目前尚未明了, 国内外研究较多的是急性心肌梗死时其血浆浓度的变化, 而 CGRP 与冠心病患者冠状动脉病变程度及左心室功能的关系报道较少。因此, 我们应用放射免疫法

[作者简介] 罗初凡, 男, 1966 年 10 月出生, 湖南人, 1989 年毕业于中山医科大学临床医学系, 现为中山医科大学硕士研究生, 目前在导师杜志民教授指导下从事介入性心脏病学临床研究。

(radioimmunoassay, RIA) 检测冠心病患者血浆 CGRP 浓度,旨在探讨其与冠心病患者冠状动脉粥样硬化严重程度及左心室功能的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择 1999 年 9 月至 2000 年 5 月作选择性冠状动脉造影和左心室造影中,凡左主干、左前降支、左回旋支和右冠至少有一支管腔直径狭窄 $\geq 70\%$ 者作为研究对象。以同期冠状动脉造影和左心室造影未发现异常者做为正常对照。有以下情况者剔除在本研究之外: ①无严重瓣膜病变或影响左心室功能的其它心脏疾病; ②合并高血压病而血压未能获得满意控制(收缩压 < 140 mm Hg, 舒张压 < 90 mm Hg); ③急性心肌梗死发病四周内; ④合并严重肺部疾患、神经系统疾病或肝肾功能不全; ⑤糖尿病患者血糖控制不良,或并发其它内分泌疾患。冠心病组 42 例,其中男性 32 例,女性 11 例,平均年龄 57.54 ± 10.09 岁;对照组 15 例,其中男性 11 例,女性 4 例,平均年龄 57.47 ± 9.20 岁。两组在性别、年龄、吸烟状况、体重指数、血压及血糖等均无统计学差异。

1.2 血浆降钙素基因相关肽浓度检测

选择性冠状动脉造影前抽取静脉血 2 mL,置于含有抗凝剂(10% EDTA- Na_2 30 μL , 抑肽酶 40 μL) 试管中,摇匀,4 $^{\circ}\text{C}$ 保存,3 000 r/min 离心 20 min,分离血浆,-30 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中贮存待测。血浆 CGRP 浓度测定采用 RIA 法,由中山医科大学放射免疫中心测定,所有样本的检测均同一批次完成,试剂盒由东亚生物制品研究所提供。

1.3 冠状动脉造影和左心室造影

按常规依次行右冠状动脉和左冠状动脉造影,常规多体位投照。左心室造影采用右前斜位 30° 及左前斜位 30° 双向摄影。仪器应用 Phillips C-4000 双向球管心血管摄影机,配有数字成像系统、冠状动脉及左心室功能定量分析软件。

1.4 资料分析

按照 Leaman 冠状动脉记分系统^[1]对冠状动脉粥样硬化的严重程度记分,以右前斜位 30° 左心室造影图像用面积-长轴法测定左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.5 统计学处理

数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,显著性差异采用 t 检验;相关性分析采用直线相关和回归分析处理。

2 结果

2.1 血浆降钙素基因相关肽浓度

冠心病组血浆 CGRP 浓度为 276.12 ± 164.75 ng/L,对照组血浆 CGRP 浓度为 411.44 ± 110.32 ng/L,统计学上有显著性差异($P < 0.01$)。

2.2 血浆降钙素基因相关肽浓度与 Leaman 冠状动脉记分及左心室射血分数的关系

血浆 CGRP 浓度与 Leaman 记分呈显著负相关($r = -0.61, P < 0.001$),与 LVEF 呈显著正相关($r = 0.57, P < 0.001$)。以 Leaman 记分对 CGRP 浓度的回归方程为 $Y = 22.31 - 0.03X$,以 LVEF(%) 对 CGRP 浓度的回归方程为 $Y = 42 + 0.05X$ 。

2.3 Leaman 冠状动脉记分与左心室射血分数的关系及血浆降钙素基因相关肽浓度对其关系的影响

冠心病患者全组 Leaman 冠状动脉记分与 LVEF 无明显相关($r = -0.30, P > 0.05$)。

根据血浆 CGRP 浓度将冠心病患者分为两组:A 组 ≥ 250 ng/L,共 20 例;B 组 < 250 ng/L,共 22 例。A 组 Leaman 冠状动脉记分与 LVEF 仍无明显相关($r = -0.21, P > 0.05$),但 B 组 Leaman 冠状动脉记分与 LVEF 呈明显负相关($r = -0.49, P < 0.05$)。B 组以 LVEF(%) 对 Leaman 冠状动脉记分的回归方程为 $Y = 60 - 0.65X$ 。

3 讨论

降钙素基因相关肽降钙素基因相关肽是一种由降钙素基因表达的生物学活性多肽,广泛分布于神经、心血管系统,具有强大的扩张血管、降低血压和正性变力、变时作用,并可保护缺血心肌,在某些心血管疾病的发生发展和防治中具有重要意义。文献[2, 3]报道急性心肌梗死早期血浆降钙素基因相关肽水平升高,并认为这是一种代偿机制,对增加心肌血流、保护缺血心肌有重要意义。然而,降钙素基因相关肽与冠心病患者冠状动脉病变程度及左心室功能的关系如何,目前尚缺乏相关研究的报道。有研究显示,降钙素基因相关肽可以呈剂量依赖性地抑制大鼠主动脉平滑肌细胞增殖^[4]。在球囊剥脱大鼠主动脉内皮造成的血管壁细胞过度增殖模型上观察到,降钙素基因相关肽可有效地抑制血管壁细胞计数的增加,减轻其 DNA 合成和蛋白质合成的增加程度,表现了明显的抗血管壁细胞增殖作用^[5]。动脉粥样硬化的发生和发展与机体抗氧化能力降低、脂质过氧化反应增强有关。新近研究报道,降钙素基

因相关肽能抑制精氨酸加压素所致心肌细胞中丙二醛含量的增加,提示降钙素基因相关肽对脂质过氧化反应具有抑制作用^[6]。本研究比较冠心病患者和正常人的血浆降钙素基因相关肽浓度发现,冠心病患者血浆降钙素基因相关肽浓度明显低于对照组,且血浆降钙素基因相关肽浓度与冠状动脉病变程度呈负相关,从另一个侧面提示血浆降钙素基因相关肽水平下降可能参与了冠心病的发病过程。冠心病患者血浆降钙素基因相关肽浓度降低的机制尚不清楚,有待进一步研究。

充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)患者血浆降钙素基因相关肽浓度的变化各家报道不一,有报道 CHF 患者血浆降钙素基因相关肽浓度降低^[7],也有认为 CHF 时血浆降钙素基因相关肽水平增高^[8]。但是,众多文献表明降钙素基因相关肽不仅能强烈舒张血管、扩张冠状动脉,而且能通过抑制脂质过氧化等途径以保护缺血的心肌细胞,对心脏具有正性变力和变时作用。本文的研究显示,冠心病患者冠状动脉病变程度与左心室功能无明显相关,这与以往的研究结果相符^[9]。血浆降钙素基因相关肽浓度与左心室射血分数呈显著正相关,血浆降钙素基因相关肽水平降低的冠心病患者左心室射血分数随冠状动脉病变的加重而减低。提示血浆降钙素基因相关肽浓度的变化可能参与冠心病患者左心室功能减退的发病机制,降钙素基因相关肽可能对保护冠心病患者的左心室功能有一定意义。

参考文献

- [1] Leaman DM, Brower RW, Meester GT, et al. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function [J]. *Circulation*, 1981, **63** (2): 285- 292
- [2] Mair J, Lechleitner P, Langle T, et al. Plasma concentrations of calcitonin gene related peptide in patients with acute myocardial infarction [J]. *Lancet*, 1990, **335** (20): 168- 172
- [3] Kallner G. Release and effects of calcitonin gene- related peptide in myocardial ischaemia [J]. *Scand Cardiovasc J*, 1998, **49** (Suppl): 1- 35
- [4] 牛大地. 降钙素基因相关肽对血管平滑肌细胞增殖的影响 [J]. *北京医科大学学报*, 1992, **24** (5): 379- 380
- [5] 姚兴海, 凌世长, 卫宏, 等. 降钙素基因相关肽对大鼠主动脉损伤后血管壁细胞增殖的影响 [J]. *中国药理学通报*, 1994, **10** (1): 21- 22
- [6] 宋开梅, 赵连友, 林树新, 等. 精氨酸加压素和降钙素基因相关肽对实验性心肌细胞脂质过氧化的影响 [J]. *第四军医大学学报*, 1994, **15** (6): 412- 413
- [7] Taquet H, Komajda M, Grenier O, et al. Plasma calcitonin gene- related peptide decreases in chronic congestive heart failure [J]. *Eur Heart J*, 1992, **13** (11): 1 473- 476
- [8] Ferrari R, Panzali AF, Poole PA, et al. Plasma calcitonin gene- related peptide like immunoreactivity in treated and untreated congestive heart failure [J]. *Lancet*, 1991, **338** (26): 1 084- 089
- [9] 马虹, 黄战军, 杜志民, 等. 冠状动脉侧支循环对其病变程度与左室功能关系的影响 [J]. *中华心血管病杂志*, 1998, **26** (3): 200- 202

(此文 2000- 06- 27 收到, 2000- 11- 13 修回)

(此文编辑 文玉珊, 胡必利)