

尾加压素 U^{I} 与心血管疾病

李莉¹ 综述, 许玉韵² 审校

(1. 北京市垂杨柳医院心内科; 2. 北京大学人民医院, 北京市 100021)

[关键词] 病理学与病理生理学; 尾加压素 U^{I} ; 综述; 心血管疾病; 心力衰竭

[摘要] 尾加压素 U^{I} 是一种新的血管活性肽。近年来发现尾加压素 U^{I} 是目前最强的缩血管活性物质, 它作为血管活性物质可能参与血压的调节、心肌缺血、心肌收缩、心肌重构和血管平滑肌增殖, 在冠心病、高血压、心力衰竭和糖尿病等发病过程中起着一定的作用, 但其作用机理尚不完全清楚。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

尾加压素 U^{I} (urotensin U^{I} , U^{I}) 可称尿紧张素, 近年国外学者对这方面研究越来越深入, 在近几年国内也逐渐有研究报道。 U^{I} 的生理活性和病理意义, 尤其是在心血管疾病方面的作用受到有关学者高度的重视, 本文就 U^{I} 与心血管疾病方面的关系作一综述。

1 尾加压素 U^{I} 的化学结构和分布

尾加压素 U^{I} 最初是从硬骨鱼的尾部下垂体中分离出来的一种含有 12 个氨基酸残基的环肽类物质, 近年陆续发现 U^{I} 广泛存在于多种动物(蛙、大鼠、小鼠、猪和灵长类)以及人体内^[1], 它的前体基因主要在脑和脊髓的运动神经元表达, 是一种神经肽。1995 年第一次从大鼠体内克隆出 U^{I} , 并发现 U^{I} 是哺乳动物孤立型受体 GPR14 的内源性配体。1998 年在人的脊索和肾脏中发现了人尿紧张素(简称 hU U^{I})是含有 11 个氨基酸残基的多肽, 氨基酸序列为 E-T-P-D-C-F-W-K-Y-C-V。1999 年 Ames 等^[2]从人类基因克隆出人 U^{I} 受体(UT U^{I} GPR14, 它是一种孤儿 G 蛋白偶联受体, 是 U^{I} 特异性受体。Carotenuto 等^[3]分析表明, hU U^{I} 最小活性片段 4-11 氨基酸残基为其高活性结构, 即通过二硫键连接八肽环核。Labarrere 等^[4]发现 8 肽环区任何残基替换将明显降低该肽类物质对血管的收缩活性。

尾加压素 U^{I} 分布存在种属差异, 在鱼类主要分布在泌尿系统, 而在哺乳动物则存在于心血管系统和运动神经元中。 U^{I} 前体 mRNA 主要分布在脊髓、脑以及肾脏, 在脾、小肠、胸腺、前列腺和肾上腺也有少量表达^[5]。最近发现^[6], 在人心脏中可检测到 hU U^{I} 在心肌细胞和冠状动脉粥样斑块中可见到阳性的免疫活性反应染色, 在心室和心房组织中均可见到 UT U^{I} mRNA 表达, 证实 hU U^{I} 存在于人类心脏和血管组织中。UT U^{I} 则广泛存在于心血管组织(包括心房、心室、主动

脉、冠状动脉内皮细胞、冠状动脉和主动脉的平滑肌细胞)、胰腺和脊髓的运动神经元中, 在部分脑组织中亦有少量表达, 另外在骨骼肌中也有分布。

2 尾加压素 U^{I} 的生物特性

Maguire 等^[9]报道 U^{I} 对冠状动脉、乳内动脉、桡动脉和大隐静脉、脐静脉均有收缩作用, 对动脉的作用强于内皮素 150 倍, 对静脉作用也比内皮素 1 强, 因此, U^{I} 是目前最强的哺乳动物内源性缩血管神经肽, 也可能是内源性心脏功能调节剂, 有学者发现 U^{I} 对血管的收缩作用有种属差异并依赖于血管类型和部位而不同^[7]。

已有实验表明^[1,8,9]: hU U^{I} 可以引起非人类动物血管包括冠状动脉收缩以及引起人类心肌小梁、冠状动脉、桡动脉和大隐静脉的收缩, 给麻醉的猴使用注射 hU U^{I} 可引起总外周阻力增加 300%, 可导致致命性冠状动脉闭塞和严重的心肌抑制。hU U^{I} 的收缩血管作用是通过该肽类物质与特异性高亲和力受体相结合所介导的, U^{I} 和受体结合后引起 Ca^{2+} 发挥缩血管等生物学效应, 这可能与钙的代谢和使磷脂肌醇增加的磷脂酶 C 有关。Gibson 等^[10]报道, U^{I} 可引起大鼠主动脉细胞内 Ca^{2+} 增加 51%, 这种增加可被尼群地平消除, 表明钙拮抗剂可阻断 U^{I} 引起的收缩作用。最近 Herold 等^[11]发现, 肽类神经介质 B 受体拮抗剂(BIM-23127)能逆转 hU U^{I} 诱导离体大鼠主动脉的收缩, 是至今第一个发现的 hU U^{I} 受体竞争性拮抗剂。李等^[12]观察了 U^{I} 对培养的新生大鼠心肌细胞一氧化氮生成的影响, 发现 U^{I} 可抑制一氧化氮酶(eNOS) mRNA 表达、一氧化氮活性和心肌细胞一氧化氮的生成。表明 U^{I} 的心血管活性可能与抑制一氧化氮生成有关。hU U^{I} 是由前激肽(ProU U^{I})经丝氨酸蛋白酶(胰蛋白酶)水解而成, Russell 等^[13]对培养的人类细胞和血细胞中的尿紧张素转换酶(UCE)活性研究发现, 在游离的心肌细胞、经过 ProhU U^{I} 孵育的心包间皮细胞和 ProhU U^{I} 孵育的血标本中均可检测到 hU U^{I} 但在完整的细胞中非常弱。胰蛋白酶可使游离细胞和血液中的 ProhU U^{I} 分解成 hU U^{I} , 这个分解过程可被抑肽酶抑制。在血中可测到抑肽酶敏感的 UCE 活性, 如果 ProhU U^{I} 被分泌释放入血液循环, 内源性丝氨酸蛋白酶可能发挥

[收稿日期] 2004-12-22 [修回日期] 2005-11-30

[作者简介] 李莉, 硕士, 主任医师, 研究方向为心血管疾病的基础和临床研究, 联系电话为 010-67718822-2090, E-mail 为 jmslili@sina.com.cn。许玉韵, 主任医师, 教授, 研究生导师, 研究方向为心血管疾病的诊断和治疗, 联系电话为 010-65515038。

UCE 活性,起到对 ProhU 的水解作用。

3 尾加压素 与高血压

目前研究表明^[7,14],在体外 U 是一个比内皮素更强的血管收缩物质,其作用表现有解剖和种属的特性,在人类 U 显示对体外动脉和静脉普遍收缩作用和降低体内前臂和皮肤微循环血流量的作用。Cheung 等^[15]观察表明,在高血压患者血浆 U (13.6±1.4 pmol/L)明显高于正常对照组(8.8±0.9 pmol/L),收缩压与血浆 U 明显相关($r=0.31, P<0.001$)。U 除了平滑肌受体的直接血管收缩活性,也具有内皮依赖性 U 介导的血管扩张作用。有人观察到^[16],用 hU 灌注肱动脉后,尽管血浆 hU 明显升高,但前臂血流无明显变化,hU 对手静脉直径无作用。经静脉注入 U 尽管使血浆 U 免疫反应增加 100 倍,但对全身血液动力学无影响,也不改变心率和血压。这种不同的结果是否与 U 的作用部位不同有关? Lin 等^[17]报道大鼠经脑室注射 1 nmol U 不引起动脉压和心率的明显改变,而注射 10 nmol U 能使动脉压增加达到 121±4 mm Hg,明显高于对照组血压(107±3 mm Hg, $P<0.05$),心率也明显增加;但经静脉注射 U 10 nmol 可引起与心动过速有关的降压反应,即注射后 5 min 平均动脉压明显降低到 89±5 mm Hg(对照组为 102±2 mm Hg, $P<0.05$)。此结果提示,在中枢 U 通过交感活性产生压力和心动过速反应,而在末梢 U 可引起血管扩张介导的降压反应。但文献[8]报道原发性高血压患者血浆 U 的含量明显低于正常人,这与许多心血管活性多肽如内皮素和血管紧张素等在原发性高血压表现为升高不同。对于 U 在高血压等疾病中如何发挥作用及其意义如何?值得深入研究。由于 U 受体 GPR14 在脑干、下丘脑和丘脑中有强烈的免疫活性表达,U 可能作为调节血压的一种神经调节剂在高血压的发病中起作用,但需要今后进一步应用 U 受体拮抗剂进行确定性研究。

4 尾加压素 与冠心病

已知血液循环中和组织局部产生的多种血管活性物质对心血管功能起重要调节作用,它们之间平衡关系的改变是冠状动脉粥样硬化病变的重要发病环节。U 广泛存在于心血管组织,在冠状动脉粥样硬化斑块以及脂质沉积的平滑肌细胞和巨噬细胞中也富含 U^[6,19],提示 U 在心血管稳态调节以及冠状动脉粥样硬化的发病中可能发挥着重要作用。U 是至今发现的体内最强的缩血管物质,它对冠状动脉具有强烈的收缩作用,可引起心肌收缩力下降、心输出量减低及心电图典型缺血性 ST-T 改变^[2]。国内研究发现冠心病稳定型心绞痛患者 U 水平(2.62±1.20 pg/mL)、不稳定型心绞痛型 U 水平(1.39±0.80 pg/mL)和急性心肌梗死患者血浆 U 水平(1.04±0.45 pg/mL)是逐渐减少的,并且较正常人 U 水平(3.70±1.30 pg/mL)显著降低,提示血浆 U 水平的这种变化可能与冠心病的病情程度有关,可能作为冠心病患者突发事件的临床观察指标^[20]。其变化与既往报道的心血管组织局部分泌的缩血管活性肽内皮素和血管紧张

素等随冠状动脉粥样硬化病程而增加明显不同,此种现象机制尚不清楚,可能在病理状态下心血管组织通过自分泌和旁分泌产生大量缩血管物质时,机体通过自身保护调控机制反馈抑制中枢产生 U 从而通过 U 的降低和舒血管物质降钙素基因相关肽(CGRP)的增高共同产生内源性保护作用。也可能是 U 在稳定斑块、不稳定斑块和血栓形成中聚集,其活跃程度不同,使血液循环中的 U 含量就相对减少了,但确切机制有待进一步研究证实。

5 尾加压素 与心肌重构

尾加压素 除了对血液动力学有一定的影响外,它也具有通过非血液动力学作用影响心肌重构的作用。Tzanidi 等^[21]对心肌梗死后大鼠心力衰竭模型研究发现梗死后心肌重构与心脏中 U 受体基因表达明显增加有关,U 通过增加 mRNA 转录前胶原 $\alpha 1, \alpha 3$ 和纤维素样物质刺激心肌增殖表型的活化,促使 U 受体过度表达所致的心肌肥厚。也有实验表明,缺血性心脏病患者心肌中梗死区和边缘区周围存活的心肌细胞中 U 表达强于非梗死区,而且左心室的表达比右心室和心房更为明显^[8,9],U 受体密度也明显高于右心室或瘢痕组织,提示可能 U 受体上调在心脏病理性增生中起重要作用。U 是一种促分裂的强丝裂原,能够促进大鼠心肌成纤维细胞、血管和气道平滑肌细胞以及肾系膜细胞等多种细胞增殖^[22]。U 诱导的促有丝分裂反应可能涉及细胞间信号通路,Tamura 等^[23]发现 U 以时间-剂量依赖方法刺激细胞外信号调节酶(ERK)磷酸化水平,而且 U 引起的血管平滑肌细胞增殖可被 ERK 酶抑制剂 PD98059 抑制,因此信号通路的激活在 U 诱导的 ERK 的磷酸化、促使血管平滑肌细胞增殖中起着关键性作用。这些结果表明除了强力的血液动力学作用,U 可能通过增加心脏成纤维细胞胶原合成影响心肌纤维化,在心肌梗死后重构、梗死扩展和促进心力衰竭过程中起一定的作用。

6 尾加压素 与心力衰竭

近些年来陆续发表的关于 hU 对心功能影响的研究报道已引起更多学者的注意。在给麻醉的猴急性应用 hU 时产生了负性的血液动力学作用,包括增加总的外周阻力和左心室舒张压,提示心脏收缩性受到抑制^[1,2]。但是在体外 hU 对人心房和心室有正性肌力作用,其作用比内皮素、5-HT 和去甲肾上腺素分别强 11、140 和 369 倍^[19],研究显示,小剂量 U 可使灵长类动物心输出量轻度增加,大剂量(>30 pmol/L)时使心功能呈剂量依赖性下降,心输出量减少,心率减慢,心室内压上升速率(dp/dt)降低,心肌收缩功能抑制。近年来发现,hU 能引起哺乳动物心脏衰竭,可导致离体的人类心脏心律失常,可使新生心脏纤维细胞胶原的生成增加,提示心力衰竭可能与心肌 U 活性有关^[24]。Douglas 等^[9]对健康人和充血性心力衰竭患者 hU 和它的结合受体在心肌内的表达以及 U 在细胞内表达与其临床特征的相

关性进行了研究,发现健康对照组心肌无或极少有 U^①mRNA 和 U^①蛋白免疫活性表达,在早期充血性心力衰竭患者心肌细胞和内皮细胞中存在有少量的 U^①mRNA 表达和 U^①的免疫活性反应,而在终末期充血性心力衰竭患者的心肌细胞中有明显的 U^①表达,心内膜下心肌细胞比心外膜下和心肌间细胞有更强的 U^①表达。心肌 U^①的表达与左心室舒张末期径明显相关,与射血分数明显相关,该实验结果说明:终末期充血性心力衰竭患者心脏 U^①表达上调,而且 U^①表达集中在受损的心肌细胞、内皮细胞和血管平滑肌细胞,提示 U^①可能在充血性心力衰竭发生中起着重要作用。

曾有学者发现心力衰竭患者血浆 U^①水平显著高于健康对照组^[22,25]。Russell 等^[26]研究表明充血性心力衰竭患者主动脉根部血中 hU^①含量(230.9 ± 68.7 pg/mL)明显高于无心力衰竭患者主动脉根部血中 hU^①含量(22.7 ± 6.1 pg/mL),而肺动脉 hU^①含量(38.2 ± 6.1 pg/mL)则低于主动脉根部的 hU^①含量,认为 hU^①可能是心肺组织的产物,又观察到主动脉根部 hU^①水平高于股静脉,但与股动脉 hU^①水平无明显差别,表明 hU^①部分是经微循环清除,并且无论非缺血性心肌病心力衰竭患者主动脉根部 hU^①含量(142.1 ± 51.5 pg/mL)还是缺血性心肌病心力衰竭患者主动脉根部 hU^①含量(311.6 ± 12.04 pg/mL)均高于同类无心力衰竭的患者(分别为 27.3 ± 12.4 pg/mL 和 19.8 ± 6.6 pg/mL),说明 hU^①含量升高与疾病原因并无明显关系而与心功能密切相关。

在心力衰竭过程中,压力负荷、容量负荷和神经体液调节活性增加影响心肌功能,导致 U^①表达增加,作为代偿机制增加心肌细胞的收缩性,但在心肌中 U^①表达的增高与充血性心力衰竭的机制尚不清楚。确实有证据表明在肾上腺素和 U^①系统之间存在一定的联系,在事先给予肾上腺能阻滞剂酚妥拉明治疗可去除 U^①高血压反应,表明 U^①的作用可能涉及肾上腺素通路^[9]。hU^①对人右心房肌小梁有正性肌力作用,也具有致心律失常活性,U^①轻微变化即可能改变心脏功能。目前认为 U^①是最强的正性肌力剂,但 U^①的心脏作用机理目前尚不清楚。hU^①的正性肌力作用依赖于内皮素、5-HT₄ 受体和 β 肾上腺素能受体,它的致心律失常作用比内皮素弱。近年研究发现^[27],在心力衰竭时心肌 U^①表达是上调的,U^①可刺激 N 末端脑钠肽原(N-terminal pro-brain natriuretic peptid, N-BNP)的心肌表达。充血性心力衰竭患者血浆中 N-BNP 和 U^①均升高,二者存在相关($r = 0.35, P < 0.0001$),N-BNP 和 U^①用于诊断充血性心力衰竭的特异性分别为 0.90 和 0.86,对于轻度心力衰竭时 U^①比 N-BNP 更好。Lapp 等^[28]研究发现,hU^①与左心室舒张末压(LVEDP)正相关,与心室射血分数负相关,与 NYHA 分级正相关,NYHA 3 级患者循环 hU^①明显高于 NYHA 1 级和 2 级患者,而心功能 1 级和 2 级之间无明显差别,hU^①与 BNP 明显相关,表明血浆 hU^①明显升高与冠心病患者心功能损害成正比。因此,血浆 U^①水平升高对诊断充血性心力衰竭可能是另一个可选择的生物学指标,干预 U^①通路的药物可能在治疗充血性心力衰竭中发挥作用。

但是,最近不同或相反的实验结果报道引起人们的关

注,有观察表明充血性心力衰竭患者血浆 U^①水平(1.41 ± 1.09 pg/mL)明显低于对照组(4.35 ± 1.22 pg/mL),血浆 U^①水平与 LVEF 和 E/A 比值明显相关($r = 0.59$),与心力衰竭程度负相关($r = -0.656$),治疗后血浆 U^①升高^[18]。这些结果不一致的原因尚不清楚,有待进一步研究证实。也可能与 U^①的心血管活性复杂有关。

7 尾加压素^②与糖尿病

Totsune 等^[29]测定了正常血肌酐糖尿病患者血浆 U^②水平,并体外检测了 U^②和它的受体在入血管内皮细胞的表达,结果表明:糖尿病患者血 U^②增高与空腹血糖、糖化血红蛋白和血浆肌酐水平无明显相关,并且发现血管内皮细胞中有 mRNA 编码 U^②前体和 U^②受体的表达,说明血浆中 U^②来源于组织,血管内皮是血中 U^②的来源之一,血浆 U^②升高可能是无肾衰糖尿病患者存在心血管和器官并发症的重要因素。但也有研究报道 2 型糖尿病患者血浆中 U^②的含量明显低于正常人^[18],但其机理目前还不清楚。对 U^②基因 rs228648 位点多态性与 2 型糖尿病基因易感性之间的相互关系研究表明^[30],2 型糖尿病患者以及家族先证者 rs228648 位等位基因 G 的频率分别是 62.3% 和 75%,明显高于对照组(50.4%, $P < 0.01$),认为 U^②基因可能在 2 型糖尿病基因易感性中起作用。

综上所述,尾加压素^②是一种新的血管活性肽,许多研究显示它在冠心病、高血压、心力衰竭和心肌重构以及糖尿病发病中存在变化,但这些研究结果并不一致。随着对 U^②的不断研究,不久将会揭示 U^②的作用机理,为心血管疾病的研究、诊断和治疗提供新的手段和途径。

[参考文献]

- [1] Douglas SA, Ohlstein EH. Human urotensin II, the most potent mammalian vasoconstrictor identified to date, as a therapeutic target for the management of cardiovascular disease[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2000, **10**: 229-237
- [2] Ames RS, Samu HM, Chambers JK, Willette RN, Aiyar NV, Romanic AM, et al. Human urotensin II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14f[J]. *Nature*, 1999, **401**: 282-286
- [3] Carotenuto A, Grieco P, Campiglia P, Novellino E, Rovero P. Unraveling the active conformation of urotensin II[J]. *J Med Chem*, 2004, **47** (7): 1 652-661
- [4] Labarrere P, Chantent D, Leprince J, Marionneau C, Loirand G, Tonon MC, et al. Structure-activity relationships of human urotensin II and related analogues on rat aortic ring contraction[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2003, **18** (2): 77-88
- [5] Blum F, Pernow J. Urotensin II evokes potent vasoconstriction in humans in vivo[J]. *Br J Pharmacol*, 2002, **135**: 25-27
- [6] Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Orphan-receptor ligand human urotensin II: receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin-1[J]. *Br J Pharmacol*, 2000, **131** (3): 441-446
- [7] Douglas SA, Sulpizio AC, Priery V, Sarau HM, Ames RS, Aiyar NV, et al. Differential Vasoconstrictor activity of human urotensin II in tissue isolated from the rat, mouse, dog, pig, marmoset and monkey[J]. *Br J Pharmacol*, 2000, **131** (7): 1 262-274
- [8] Douglas SA, Aiyar NU, Winette RN. Human urotensin II-induced vasoconstriction is attenuated by inhibition of phospholipase C-mediated (Ca^{2+}) signaling and by PEC/calmodulin antagonism[J]. *Circulation*, 2000, **102**: III-13
- [9] Douglas SA, Tayara C, Ohlstein EH, Halawa N, Giaid A. Congestive failure and expression of myocardial urotensin III[J]. *Lancet*, 2002, **359** (9322): 1

990-997

[10] Gibson A, Conyer S, Bern HA. The influence of urotensin II on calcium flux in rat aorta[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1988, **40** (12): 893-895

[11] Herold CL, Behm DJ, Buckley PT, Foley JJ, Wixted WE, Sarau HM, et al. The neuromedin B receptor antagonist, BIM-23127, is a potent antagonist at human and rat urotensin II receptors[J]. *Br J Pharmacol*, 2003, **139** (2): 203-207

[12] 李玲, 袁文俊, 潘秀颖, 王伟忠, 邱景伟, 唐朝枢, 等. 尾加压素对新生大鼠心肌细胞一氧化氮合成的影响[J]. *生理学报*, 2002, **54** (4): 307-310

[13] Russell FD, Kearns P, Toch I, Molenaar P. Urotensin II converting enzyme activity of furin and trypsin in human cell in vitro[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, **310** (1): 209-214

[14] Maguire JJ, Davenport AP. Is urotensin II the new endothelin? *Br J Pharmacol*, 2002, **137** (5): 579-588

[15] Cheung BM, Leung R, Man YB, Wong LYF. Plasma concentration of urotensin II is raised in hypertension[J]. *J Hypertens*, 2004, **22** (7): 1341-344

[16] Wilkinson IB, Affolter JT, de Haas SL, Pellegrini MP, Boyd J, Winter MJ, et al. High plasma concentrations of human urotensin II do not alter local or systemic hemodynamics in man[J]. *Cardiovasc Res*, 2002, **53** (2): 341-347

[17] Lin Y, Tsuchihashi T, Matsumura K, Abe I, Lida M. Central cardiovascular action of urotensin II in conscious rat[J]. *J Hypertens*, 2003, **21** (1): 156-159

[18] 钟萍, 李志, 吴宏超, 唐朝枢, 陆青. 充血性心力衰竭患者血浆尾加压素Ⅱ变化的临床研究[J]. *第一军医大学学报*, 2003, **23** (2): 121-123

[19] Russell FD, Molenaar P, O'Brien DM. Cardiostimulant effect of urotensin II in human heart in vitro[J]. *Br J Pharmacol*, 2001, **132**: 5-9

[20] 方石虎, 李志, 吴宏超, 唐朝枢, 陆青, 刘海潮, 等. 冠心病患者血浆尾加压素水平变化的临床研究[J]. *第一军医大学学报*, 2004, **24** (5): 563-565

[21] Tzanidi SA, Hannan RD, Thomas WG, Onan D, Autelitano DJ, See F, et al. Direct actions of urotensin II on the heart: implications for cardiac fibrosis and hypertrophy[J]. *Circ Res*, 2003, **93** (3): 246-253

[22] 曹军, 张勇刚, 杜军保, 齐永芳, 石彦荣, 庞永政, 等. 血浆尾加压素Ⅱ含量在几种疾病中的变化[J]. *放射免疫杂志*, 2001, **14** (4): 195-197

[23] Tamura K, Okazaki M, Tamura M, Isozumi K, Tasaki H, Nakashima Y. Urotensin II-induced activation of extra cellular signal-regulated kinase in cultured vascular smooth muscle cell: involvement of cell adhesion-mediated integrin signaling[J]. *Life Sci*, 2003, **72** (9): 1049-060

[24] Tzanidis A, Hannan RD, Krum H. Urotensin II stimulates collagen synthesis by cardiac fibroblasts in vitro: implications for myocardial remodeling[J]. *Eur Heart J*, 2000, **21**: 72

[25] Richards AM, Nicholls MG, Lainchbury JC, Fisher S, Yandle TG. Plasma urotensin II in heart failure[J]. *Lancet*, 2002, **360** (9332): 545-546

[26] Russell FD, Meyers D, Galbraith AJ, Better N, Toth I, Kearns P, et al. Elevated plasma levels of human urotensin II in congestive heart failure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, **285** (4): H1576-581

[27] Ng LL, Loke I, O'Brein RJ, Squire IB, Davies JE. Plasma urotensin II in human systolic heart failure[J]. *Circulation*, 2002, **106** (23): 2877-880

[28] Lapp H, Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Guelker H, Stasch JP. Elevated plasma human urotensin II-like immunoreactivity in ischemic cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2004, **94** (1): 93-97

[29] Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Ito S, Murakami O. Increased plasma urotensin II levels in patients with diabetes mellitus[J]. *Clin Sci*, 2003, **104** (1): 1-5

[30] 祝方, 纪立农, 罗斌. 硬骨鱼紧张素Ⅱ基因多态性与中国人2型糖尿病遗传易感的关系[J]. *中华医学杂志*, 2002, **82** (21): 1473-475 (此文编辑 朱雯霞)

•读者•作者•编者•

我刊报道的疾病和诊治方法

- 1 肥胖症
- 2 小儿肥胖病
- 3 原发性高脂蛋白血症
- 4 高脂血症
- 5 原发性肺动脉高压症
- 6 早老症
- 6.1 弥漫性动脉粥样硬化
- 6.2 冠状动脉栓塞
- 7 冠状动脉粥样硬化性心脏病
- 7.1 原发性心跳骤停
- 7.2 心绞痛
- 7.3 心肌梗死
- 7.4 冠状动脉性心力衰竭
- 7.5 缺血性心律失常
- 8 动脉硬化症
- 8.1 颈动脉硬化症
- 8.2 肾动脉硬化
- 8.3 动脉硬化性主动脉瘤
- 8.4 动脉硬化性闭塞症
- 8.5 动脉硬化性周围动脉缺血
- 9 高血压病
- 10 周围血管疾病
- 10.1 血栓闭塞性脉管炎
- 10.2 雷诺综合症
- 10.3 手足紫绀症
- 10.4 急性动脉栓塞
- 10.5 肢端动脉痉挛病
- 11 伯格氏病
- 12 短暂性脑缺血发作
- 12.1 黑矇
- 12.2 视野异常
- 13 脑梗死
- 13.1 脑血栓形成
- 13.2 脑血管栓塞
- 13.3 腔隙性脑梗死
- 13.4 多发梗死性痴呆
- 14 脑动脉硬化症
- 15 动脉硬化性精神病
- 16 其他缺血性脑血管疾病
- 17 粥样栓塞性肾病
- 18 肾动脉血栓形成或栓塞
- 19 糖尿病合并心血管疾病
- 19.1 糖尿病并发冠心病
- 19.2 糖尿病性心肌梗死
- 19.3 糖尿病并发血管病变
- 20 血管疾病的影像学诊断
- 21 血管疾病的手术疗法
- 21.1 动脉旁路移植术
- 21.2 动脉内膜切除术
- 21.3 激光心肌内血管重建术
- 21.4 经皮腔内血管成形术
- 21.5 其它血管手术
- 22 血管疾病的基因疗法
- 23 代谢综合征
- 24 冠状动脉综合征

(胡必利编写)