

## 慢性心功能衰竭患者血浆尾加压素 $\text{U}$ 、 内皮素和肾上腺髓质素的变化

富路<sup>1</sup>, 戴颖楠<sup>1</sup>, 朱立群<sup>1</sup>, 万晓京<sup>2</sup>, 曹君娴<sup>1</sup>, 韩颖<sup>1</sup>, 谢荣盛<sup>1</sup>

(1. 哈尔滨医科大学附属第一医院, 黑龙江省哈尔滨市 150001;

2. 哈尔滨医科大学附属第四医院, 黑龙江省哈尔滨市 150001)

[关键词] 内科学; 尾加压素 $\text{U}$ ; 心功能衰竭; 左心室重量指数; 心室重构; 内皮素; 肾上腺髓质素

[摘要] 目的 研究尾加压素 $\text{U}$ 、内皮素和肾上腺髓质素在慢性心功能衰竭患者血浆中含量的变化并探讨其临床意义。方法 采用放射免疫法测定 40 例正常人、42 例心功能衰竭患者治疗前后的血浆尾加压素 $\text{U}$ 、内皮素和肾上腺髓质素的含量, 同时采用彩色多普勒超声心动图测定左心室射血分数和左心室重量指数。结果 心功能衰竭患者血浆尾加压素 $\text{U}$ 水平明显低于正常对照组( $1.53 \pm 0.74$  pmol/L 比  $4.78 \pm 1.57$  pmol/L,  $P < 0.01$ ), 治疗后与治疗前相比尾加压素 $\text{U}$ 水平明显升高( $3.63 \pm 1.09$  pmol/L 比  $1.53 \pm 0.74$  pmol/L,  $P < 0.01$ )。血浆尾加压素 $\text{U}$ 水平与心功能级别负相关( $r = -0.77$ ,  $P < 0.01$ ), 与左心室射血分数正相关( $r = 0.80$ ,  $P < 0.01$ ), 与左心室重量指数负相关( $r = -0.39$ ,  $P = 0.01$ )。心功能衰竭患者血浆内皮素水平明显高于正常对照组( $51.83 \pm 11.38$  ng/L 比  $43.69 \pm 4.76$  ng/L,  $P < 0.05$ ), 治疗后轻度升高, 较治疗前差异无显著性( $P > 0.05$ )。心功能衰竭患者血浆肾上腺髓质素水平明显高于正常对照组( $26.14 \pm 9.46$  ng/L 比  $19.10 \pm 4.74$  ng/L,  $P < 0.05$ ), 治疗后降低, 较治疗前没有统计学差异( $P > 0.05$ )。结论 多种舒、缩血管活性肽共同参与心功能衰竭的病理生理过程。尾加压素 $\text{U}$ 的含量可能作为评价心室重构及心功能衰竭严重程度的指标, 它有利于心功能衰竭的诊断, 并可能成为心力衰竭治疗的一个新的靶点。

[中图分类号] R543.1

[文献标识码] A

### The Changes of Urotensin $\text{U}$ , Endothelin and Adrenomedullin in Chronic Heart Failure

FU Lu<sup>1</sup>, DAI Ying-Nan<sup>1</sup>, ZHU Li-Qun<sup>1</sup>, WAN Xiao-Jing<sup>2</sup>, CAO Jun-Xian<sup>1</sup>, HAN Ying<sup>1</sup>, and XIE Rong-Sheng<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; 2. The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

[KEY WORDS] Urotensin $\text{U}$ ; Heart Failure; Left Ventricular Mass Index; Ventricular Remodeling; Endothelial; Adrenomedullin

[ABSTRACT] **Aim** To observe the changes of plasma Urotensin $\text{U}$  (U $\text{U}$ ), Endothelin (ET) and Adrenomedullin (ADM) levels in chronic heart failure (CHF) and to investigate their clinical implications. **Methods** Plasma U $\text{U}$ , ET and ADM levels of 42 patients with CHF and 40 control subjects were measured by radioimmunoassay. In all the subjects, the left ventricular ejection fraction and the left ventricular mass index were measured by echocardiography. **Results** The plasma U $\text{U}$  levels were significantly lower in patients with CHF in comparison with that in control subjects ( $1.53 \pm 0.74$  pmol/L vs  $4.78 \pm 1.57$  pmol/L,  $P < 0.01$ ). The plasma U $\text{U}$  levels after treatment were higher than before ( $3.63 \pm 1.09$  pmol/L vs  $1.53 \pm 0.74$  pmol/L,  $P < 0.01$ ). A significant correlation of plasma U $\text{U}$  levels with the classes of cardiac function in CHF ( $r = -0.77$ ,  $P < 0.01$ ), LVEF ( $r = 0.80$ ,  $P < 0.01$ ) and LVMI ( $r = -0.39$ ,  $P = 0.01$ ) was observed. The plasma ET levels in patients were significantly higher than that in controls ( $51.83 \pm 11.38$  ng/L vs  $43.69 \pm 4.76$  ng/L,  $P < 0.05$ ). The levels of plasma ET after treatment were higher than before ( $P > 0.05$ ). The plasma ADM levels in patients were significantly higher than that in controls ( $26.14 \pm 9.46$  ng/L vs  $19.10 \pm 4.74$  ng/L,  $P < 0.05$ ). After therapeutic interventions, the plasma ADM levels were lower than before ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Vasoactive peptide might play a role in the pathophysiological process of CHF.

U $\text{U}$  can evaluate left ventricular reconstitution and the severity of CHF. U $\text{U}$  may be of use in the diagnosis of heart failure.

It may become a new target for the treatment of CHF.

[收稿日期] 2006-12-26 [修回日期] 2007-02-30

[作者简介] 富路, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病、慢性心力衰竭的发病机制及防治, 联系电话为 0451-53604431, 13796684968, E-mail 为 Fulunadia@yahoo.com.cn。戴颖楠, 硕士, 主治医师, 研究方向为慢性心力衰竭的发病机制, 联系电话为 0451-53643849-5117, 13946056107, E-mail 为 yyddcc2006@163.com。朱立群, 硕士, 主治医师, 研究方向为慢性心力衰竭的发病机制, 联系电话为 0451-53643849-5117, 13895814962, E-mail 为 zzqq0406@163.com。

慢性心功能衰竭的病理生理过程及心血管稳态的调节有多种血管活性肽参与, 本研究通过观察尾加压素 $\text{U}$  (urotensin $\text{U}$ , U $\text{U}$ )、内皮素 (endothelin, ET) 和肾上腺髓质素 (adrenomedullin, ADM) 在心功能衰竭患者血浆中含量的变化, 探讨其参与心功能衰竭的病理过程的可能机制, 同时, 它们可能成为一

种新的诊断心功能衰竭、评价心功能衰竭严重程度的客观指标,尾加压素 $\text{U}_{1-11}$ 受体拮抗剂、肾上腺髓质素和內皮素受体拮抗剂有望成为新的心功能衰竭治疗药物。

## 1 资料与方法

### 1.1 对象

哈尔滨医科大学附属第一医院自2005年8月至2006年4月间收治的心力衰竭患者42例,男29例,女13例,年龄30~85岁,平均 $63.8 \pm 13.5$ 岁。依据美国纽约心脏协会NYHA心功分级标准,心功能 $\text{II}$ 级12例, $\text{III}$ 级15例, $\text{IV}$ 级15例。其中冠心病14例,高血压心肌病5例,冠心病合并高血压心脏病10例,扩张性心肌病11例,酒精性心肌病1例,风湿性心脏病1例。入选病例需除外肝肾功能不全、内分泌系统疾病、急性心肌梗死、肿瘤及近期发生的脑卒中。对照组选取40例健康人,年龄性别与病例组匹配。

### 1.2 方法

心力衰竭患者于入院当日清晨空腹抽取静脉血5 mL,给予常规抗心力衰竭治疗1周,症状减轻、心功能改善后,清晨再次空腹取静脉血5 mL;正常对照组于同期清晨空腹取静脉血5 mL。所有血样应用10% EDTA- $\text{Na}_2$ 和抑肽酶抗凝,全血离心( $4^\circ\text{C}$ , 3 kr/min, 15 min)分离血浆置于 $-70^\circ\text{C}$ 低温保存待测。

### 1.3 左心室射血分数及左心室重量指数的测定

所有入选者均于治疗前通过彩色多普勒超声断仪进行经胸超声心动图检查,每个指标测量3次,取平均值。测定左心室收缩期末、舒张期末容积,计算左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。测量舒张期左室内径(LVID)、室间隔(IVS)及左心室后壁(LVPW)厚度,按公式 $\{LVM(g) = 1.04 \times [(LVID + LVPW + IVS)^3 + LVID^3] - 13.6\}$ 计算左心室重量(left ventricular mass, LVM)。采用公式 $LVM I = LVM / \text{身高}^{2.7} (g/m^{2.7})^{[1]}$ 计算左心室重量指数(left ventricular mass index, LVMI)。

### 1.4 血浆U $\text{U}_{1-11}$ 、內皮素和ADM的测定

放射免疫法测定血浆U $\text{U}_{1-11}$ 、內皮素和ADM的含量,人U $\text{U}_{1-11}$ 、內皮素和ADM试剂盒由北京华英生物技术研究所提供。人尾加压素 $\text{U}_{1-11}$ 放免试剂盒所用标准品为人尾加压素 $\text{U}_{1-11}$ (11肽),放射免疫活性的特异性与人类尾加压素 $\text{U}_{1-11}$ 有100%的交叉反应,与內皮素、血管紧张素等多种心血管活性肽均无交叉反应,抗

体总结合率为31%,标准曲线范围1~128 pg/mL,批内4.1%,批间8.4%。标本血样在检测前经过肽的提取,所有标本一次完成检测。

### 1.5 统计学处理

所有数据均以中位数 $\pm$ 平均差(M $\pm$ A)表示,采用SPSS 13.0软件包处理,两组资料比较采用Whitney-U检验,多组资料比较采用Kruskal-Wallis H检验,相关性分析采用Spearman秩相关,回归分析采用直线回归分析。

## 2 结果

### 2.1 病例组与健康对照组比较

心功能衰竭组LVEF明显低于正常对照组( $P < 0.01$ ),心功能衰竭组LVMI明显高于正常对照组( $P < 0.01$ ),LVMI随心功能级别升高而升高,LVMI与LVEF明显负相关( $r = -0.54, P < 0.01$ )。

表1. 病例组与健康对照组比较(M $\pm$ A)

分 组	年龄 (岁)	例数 (男/女)	左心室射 血分数	左心室重量 指数( $g/m^{2.7}$ )
健康对照组	56.4 $\pm$ 16.6	40(22/18)	63.5% $\pm$ 3.7%	34.87 $\pm$ 3.63
心力衰竭组	63.8 $\pm$ 13.5	42(23/19)	39.0% $\pm$ 11.0% <sup>a</sup>	81.93 $\pm$ 24.68 <sup>a</sup>
心功能 $\text{II}$ 级	68.4 $\pm$ 9.1	12(6/6)	58.0% $\pm$ 6.7%	59.87 $\pm$ 20.20 <sup>a</sup>
心功能 $\text{III}$ 级	60.3 $\pm$ 15.0	15(9/6)	41.0% $\pm$ 3.4% <sup>a</sup>	84.57 $\pm$ 22.88 <sup>a</sup>
心功能 $\text{IV}$ 级	63.7 $\pm$ 14.5	15(8/7)	33.0% $\pm$ 1.3% <sup>a</sup>	90.89 $\pm$ 23.65 <sup>a</sup>

a为 $P < 0.01$ ,与对照组比较。

### 2.2 治疗前后血浆U $\text{U}_{1-11}$ 、內皮素和ADM含量的变化

心功能衰竭组治疗前血浆U $\text{U}_{1-11}$ 水平较正常对照组明显降低( $P < 0.01$ ),治疗前血浆U $\text{U}_{1-11}$ 水平大小排序为: $\text{II}$ 级 $>$  $\text{III}$ 级 $>$  $\text{IV}$ 级,各组间比较 $P < 0.01$ 。治疗后U $\text{U}_{1-11}$ 含量较治疗前明显升高( $P < 0.01$ ),但心功 $\text{II}$ 级U $\text{U}_{1-11}$ 水平仍明显低于正常对照( $P < 0.01$ ),心功 $\text{III}$ 、 $\text{IV}$ 级与正常对照组比较没有统计学差异。血浆U $\text{U}_{1-11}$ 水平与心功级别负相关( $r = -0.77, P < 0.01$ ),与LVEF正相关( $r = 0.80, P < 0.01$ )。心功能衰竭组血浆內皮素水平明显高于正常对照组( $P < 0.05$ ),治疗后略高于治疗前,但没有统计学差异。心功能衰竭组血浆ADM水平明显高于正常对照组( $P < 0.05$ ),治疗后比治疗前降低,但没有统计学差异。

### 2.3 血浆U $\text{U}_{1-11}$ 、內皮素和ADM含量与LVMI的关系

U $\text{U}_{1-11}$ 与ADM正相关( $r = 0.15, P < 0.05$ ),U $\text{U}_{1-11}$ 与內皮素负相关( $r = -0.35, P < 0.05$ ),ADM与內皮素负相关性( $r = -0.35, P < 0.05$ )。血浆U $\text{U}_{1-11}$ 水平

与 LVMI 负相关( $r = 0.39, P = 0.01$ ), 二者之间的回归方程为  $Y = 101.60 - 10.93X (P < 0.01)$ , Y 代表

LVMI, X 代表 U $\oplus$ 。

表 2. 治疗前后血浆尾加压素 $\oplus$ 、内皮素和肾上腺髓质素的含量的变化 (M  $\pm$  A)

分 组	例数	尾加压素 $\oplus$ (pmol/L)		内皮素 (ng/L)		肾上腺髓质素 (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
健康对照组	40	4.78 $\pm$ 1.57	—	43.69 $\pm$ 4.76	—	19.10 $\pm$ 4.74	—
心力衰竭组	42	1.53 $\pm$ 0.74 <sup>a</sup>	3.63 $\pm$ 1.09 <sup>c</sup>	51.83 $\pm$ 11.38 <sup>b</sup>	52.85 $\pm$ 10.56	26.14 $\pm$ 9.46 <sup>b</sup>	24.52 $\pm$ 9.52
心功能 $\oplus$ 级	12	2.84 $\pm$ 0.64	4.39 $\pm$ 1.03 <sup>c</sup>	47.86 $\pm$ 10.09	56.65 $\pm$ 8.65	24.12 $\pm$ 10.03	22.54 $\pm$ 11.14
心功能 $\oplus$ 级	15	1.54 $\pm$ 0.28 <sup>a</sup>	4.12 $\pm$ 0.44 <sup>c</sup>	49.7 $\pm$ 10.01	55.19 $\pm$ 9.80	25.80 $\pm$ 9.35	24.25 $\pm$ 9.98
心功能 $\oplus$ 级	15	1.10 $\pm$ 0.39 <sup>a</sup>	2.09 $\pm$ 0.78 <sup>c</sup>	53.37 $\pm$ 11.58 <sup>b</sup>	47.61 $\pm$ 10.74	27.05 $\pm$ 9.04	26.26 $\pm$ 7.63

a 为  $P < 0.01$ , b 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; c 为  $P < 0.01$ , 与治疗前比较。

### 3 讨论

尾加压素 $\oplus$  (U $\oplus$ ) 最早是 1985 年由 Bern 等从鱼尾部下垂体提取的一种生长抑素样环肽, U $\oplus$ 及其受体在血管平滑肌、内皮、心肌和冠状动脉粥样硬化斑块中均有表达<sup>[2]</sup>。U $\oplus$ 是迄今所知的最强的缩血管活性肽, 比内皮素强 8~110 倍<sup>[3]</sup>, 对心肌成纤维细胞及血管平滑肌细胞等具有强效的促丝裂作用<sup>[4]</sup>。U $\oplus$ 可以通过抑制心肌收缩力、增加外周血管阻力、促进心室重构及动脉粥样硬化等作用而促进心功能衰竭的发生发展。本实验观察到, U $\oplus$ 并不象其它缩血管活性肽那样血浆含量明显升高, 其机制可能是: 研究表明<sup>[5]</sup>在心功能衰竭患者心肌细胞有强而集中的 U $\oplus$ 表达, 其受体主要分布在心血管组织中, 所以 U $\oplus$ 可能是通过自分泌/旁分泌方式在局部对心肌直接发挥生物学作用, 而非循环激素, 心功能衰竭时其组织浓度较高, 组织利用也增加, 外周血中含量并未明显增加。④测定慢性心功能衰竭患者不同部位的血浆中 U $\oplus$ 水平时发现主动脉的血浆 U $\oplus$ 水平明显高于股动脉和肺动脉<sup>[6]</sup>, 说明 U $\oplus$ 可能是心肺组织的产物, 这也进一步表明其可能是通过自分泌/旁分泌的方式而在局部直接作用于心肌, 而且 U $\oplus$ 水平在股动脉明显高于股静脉, 说明 U $\oplus$ 可能已在微循环被迅速清除, 故静脉血中水平并无升高。④研究证明<sup>[7]</sup>在心功能衰竭过程中, 体肺循环淤血, 肺动脉压力增高, U $\oplus$ 前体 mRNA 及 U $\oplus$ 下降, 提示心功能衰竭时肺动脉压力升高是 U $\oplus$ 水平反而降低的重要调节因素。在多种缩血管活性肽升高的同时, 机体通过负反馈作用抑制 U $\oplus$ 的产生, 所以循环血中 U $\oplus$ 的浓度反而降低。总之, U $\oplus$ 作用机制可能比已有的研究结果显示的更为复杂多样, 尚需进一步探讨。心功能 $\oplus$ 级治疗后

并未恢复到正常水平, 可能是因为心功能衰竭程度较重, 观察时间较短, 神经内分泌激活的恢复需要更长时间, 此时心血管系统尚未达到稳态, 负反馈机制依然在发挥作用。U $\oplus$ 水平在治疗后一周就发生显著变化, 比 ADM、内皮素变化快, 说明其在判断病情、监测治疗效果、评估预后方面更有优势。血浆 U $\oplus$ 水平与 LVEF 正相关, 心功能衰竭越重, 血浆 U $\oplus$ 水平越低, 因此, 血浆 U $\oplus$ 水平可能成为一种诊断心功能衰竭并评价心功能衰竭严重程度的指标。LVMI 与左心室肥厚的符合率与相关性良好, 被认为是反映左心室肥厚较理想的指标<sup>[8]</sup>, 在心室肥厚的过程中, 心肌细胞、胞外基质、胶原纤维网均有相应变化, 也就是心室重构过程, 因而, LVMI 也可能对于评估心室重构有意义。Tzanidi 等<sup>[9]</sup>对心肌梗死后大鼠心功能衰竭模型研究发现梗死后心室重构与心脏中 U $\oplus$ 受体基因表达明显增加有关, U $\oplus$ 可以通过促进心肌细胞肥大、间质增生纤维化而参与心室重构的过程。本研究显示血浆 U $\oplus$ 水平与 LVMI 负相关, 说明血浆 U $\oplus$ 水平越低, 左心室重构越严重。目前, 心脏彩超仍用于心功能衰竭的诊断和左心室重构的评估, 但其对早期心功能衰竭、心室重构的开始及心功能衰竭进展中短期变化不敏感, 而血浆 U $\oplus$ 水平在心功能衰竭的早期就已发生变化, 灵敏度高, 而且测量方法简便、结果相对稳定, 更有利于发现早期心功能衰竭患者, 尽早干预治疗。依据本实验所得回归方程, 可以通过血浆 U $\oplus$ 含量计算 LVMI, 这可能相对于人为操作的彩色多普勒超声测定 LVMI 更具有客观性、准确性和灵敏性更高, 它可能成为一种简便实用的评价心室肥厚及心室重构程度的客观指标, 当然这还需要大规模的样本研究。目前, 关于 U $\oplus$ 受体拮抗剂的研究正在进行中, 它可以竞争性抑制 U $\oplus$ 通过自分泌/旁分泌的方式在局部对心肌等

的直接作用。Herold 等<sup>[10]</sup>发现, 肽类神经介质  $\beta$  受体拮抗剂(BIM-23127)能逆转 U<sub>1</sub> 诱导离体大鼠主动脉的收缩, 是至今第一个发现的 U<sub>1</sub> 受体竞争性拮抗剂。Bousette 等<sup>[11]</sup>已发现用 SB-611812 对心肌梗后心功能衰竭大鼠进行治疗, 可以明显降低左心室舒张末压、右室收缩压和中心静脉压, 减少肺水肿、心肌肥厚和心脏扩大的发生, 明显降低病死率。U<sub>1</sub> 受体拮抗剂可能在局部竞争性抑制 U<sub>1</sub> 与其受体结合, 从而阻断其生物学作用, 这可能为心功能衰竭的治疗提供新的靶点, 应该有广阔的研究前景。

肾上腺髓质素具有扩血管、降压、排钠利尿、正性肌力、抑制血管平滑肌细胞增殖、拮抗血管紧张素- $\alpha$  的生物学作用及抑制儿茶酚胺分泌等作用, 心功能衰竭时其血浆含量升高对机体具有一定的代偿性保护作用。ADM 不仅可以拮抗内皮素的血管收缩作用, 还可以抑制内皮素分泌<sup>[12]</sup>; 有实验显示 U<sub>1</sub> 能刺激人血管内皮细胞分泌 ADM, 其作用可能与  $Ca^{2+}$ 、ERKs、CaMPK 及 P38 介导的信号转导通路有关<sup>[13]</sup>, 但本实验结果显示 ADM 与 U<sub>1</sub> 及内皮素均无明显相关性, 可能因体外实验与体内机制不同, 且上述两过程可能还涉及其它机制。动物实验显示, 肾上腺髓质素静脉灌注可预防左心室肥厚向心力衰竭的转化, 并延长大鼠存活时间<sup>[14]</sup>。Oya 等<sup>[15]</sup>给 8 名慢性心力衰竭患者静脉滴注肾上腺髓质素, 可降低平均动脉压和肺毛细血管楔嵌压, 增加心脏指数和每搏输出量, 降低血浆醛固酮水平, 增加尿量和尿钠排泄量, 而且另有试验显示血压的降低, 并不伴有交感活性代偿性升高或肾素释放增多, 尿量与电解质亦不受影响。由此可见, ADM 可能成为一种安全有效的治疗心功能衰竭的新药物。

近年研究显示, 内皮素在心室肥厚、心室重构及心功能衰竭的发生发展过程中发挥重要作用。本实验观察到心功能衰竭患者血浆内皮素水平明显高于正常对照组, 治疗一周后内皮素水平并没有明显下降, 可能是因为心功能衰竭患者存在内皮功能不全, 内皮细胞释放一氧化氮、内皮素失衡, 内皮素产生明显增多, 而内皮功能不全的恢复较慢, 故短期观察内皮素的血浆含量并没有明显降低, 由此可见, 改善内皮功能也是心功能衰竭治疗的重要途径和目标, 同时, 内皮素受体拮抗剂应用于心功能衰竭治疗已初见成效, 这两方面的有效治疗必将发挥拮抗内皮素不良作用、避免心功能衰竭发生发展的重要作用。

本研究尚有不足之处, 没有对三种血管活性肽

进行随访观察, 以便作者更清楚地了解其在人体内的变化规律, 这可能会为作者进一步探讨其作用机制提供思路。心功能衰竭治疗不能仅仅停留在改善临床症状和血流动力学的水平上, 抑制神经内分泌的激活在心功能衰竭的治疗中具有重要地位, 寻找新的神经内分泌拮抗剂, 阻断心力衰竭与心室重构之间的恶性循环, 具有广阔的发展前景。U<sub>1</sub> 受体拮抗剂、内皮素受体拮抗剂及 ADM 可能为防治心功能衰竭提供新的手段。

#### [参考文献]

- Perticone F, Maio R, Ceravolo R, Cosco C, Cloro C, Mattioli PL. Relationship between left ventricular mass and endothelin-dependent vasodilation in never-treated hypertensive patients [J]. *Circulation*, 1999, **99** (15): 1991-996.
- 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.
- Douglas SA, Sulpizio AC, Piercy V, Sarau HM, Ames RS, Aiyar NV, et al. Differential vasoconstrictor activity of human urotensin II in vascular tissue isolated from the rat, mouse, dog, pig, marmoset and cynomolgus monkey [J]. *Br J Pharmacol*, 2000, **131** (7): 1262-274.
- 张勇刚, 陈亚红, 马春艳, 齐永芬, 庞永正, 杨军, 等. 尾加压素 II 的促丝裂作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (1): 14-16.
- Douglas SA, Tayara L, Ohlstein EH, Halawa N, Giaid A. Congestive heart failure and expression of myocardial urotensin II [J]. *Lancet*, 2002, **359** (9322): 1990-997.
- Russell FD, Meyers D, Galbraith AJ, Bett N, Toth I, Kearns P, et al. Elevated plasma levels of human urotensin II immunoreactivity in congestive heart failure [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, **285** (4): 1576-581.
- Dschietzig T, Richter C, Bartsch C, Bohme C, Heinze D, Ott F, et al. Flow-induced pressure differentially regulates endothelin-1, urotensin II, adrenomedullin, and relaxin in pulmonary vascular endothelium [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, **289** (1): 245-251.
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb CJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings [J]. *Am J Cardiol*, 1986, **57** (6): 450-458.
- 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.
- 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.
- Bousette N, Hu F, Ohlstein EH, Dhanak D, Douglas SA, Giaid A. Urotensin II blockade with SB-611812 attenuates cardiac dysfunction in a rat model of coronary artery ligation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, **41** (2): 285-295.
- Kohno M, Kano H, Horio T, Yokokawa K, Yasunari K, Takeda T. Inhibition of endothelin production by adrenomedullin in vascular smooth muscle cells [J]. *Hypertension*, 1995, **25** (6): 1185-190.
- 石向东, 李志梁, 吴宏超, 吕永恒, 王同汉, 傅强, 等. 尾加压素 II 促血管内皮细胞分泌肾上腺髓质素的作用[J]. *中华心血管病杂志*, 2005, **33** (9): 836-839.
- Nishikimi T, Yoshihara F, Horinaka S, Kobayashi N, Mori Y, Tadokoro K, et al. Chronic administration of adrenomedullin attenuates transition from left ventricular hypertrophy to heart failure [J]. *Hypertension*, 2003, **42** (5): 1034-041.
- Oya H, Nagaya N, Furuichi S, Nishikimi T, Ueno K, Nakanishi N, et al. Comparison of intravenous adrenomedullin with atrial natriuretic peptide in patients with congestive heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2000, **86** (1): 94-98.

(此文编辑 李小玲)