

肾上腺髓质素与神经肽 Y 在慢性心率增快心力衰竭患者中的变化及临床意义

李诗洋, 王 丽

(石河子大学医学院第一附属医院心血管内科, 新疆石河子市 832008)

[关键词] 慢性心力衰竭; 慢性心率增快; 肾上腺髓质素; 神经肽 Y

[摘要] **目的** 观察存在慢性心率增快的慢性心力衰竭患者血浆肾上腺髓质素(ADM)、神经肽 Y(NPY) 水平变化及临床意义, 进一步探讨其在慢性心率增快中的作用。**方法** 将 2011~2012 年收住我院的慢性心力衰竭患者, 根据患者入院时 24 h 动态心电图结果分为慢性心率增快组: 80 例, 平均心率 ≥ 80 次/分; 非慢性心率增快组: 80 例, 平均心率 < 80 次/分。使用酶联免疫吸附法测定两组慢性心力衰竭患者的血浆 ADM、NPY、脑钠肽水平, 用超声心动图测量左心房内径、左心室舒张末内径、左心室射血分数、左心室短轴缩短率。**结果** 慢性心率增快组慢性心力衰竭患者的血浆 ADM、NPY 水平均高于非慢性心率增快组 ($P < 0.05$), 随 NYHA 分级逐级增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。单因素分析显示 ADM、NPY 水平与左心房内径呈正相关 ($P < 0.001$), 与左心室射血分数、左心室短轴缩短率呈负相关 ($P < 0.001$)。**结论** ADM、NPY 可能参与了慢性心力衰竭中慢性心率增快的病理生理过程, 是心力衰竭恶化的危险因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Changes and Clinical Significance of Adrenomedullin and Neuropeptide Y Levels in Chronic Heart Failure Patients with Elevated Heart Rate

LI Shi-Yang, and WANG Li

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, Medical College of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832008, China)

[KEY WORDS] Chronic Heart Failure; Elevated Heart Rate; Adrenomedullin; Neuropeptide Y

[ABSTRACT] **Aim** To explore the changes of adrenomedullin (ADM) and neuropeptide Y (NPY) levels and further analyze the clinical significance in chronic heart failure (CHF) patients with elevated heart rate. **Methods** According to the result of 24-hour dynamic electrocardiogram examination on admission CHF patients between 2011 and 2012, 80 patients whose average heart rate was more than 80 bpm were divided into the elevated heart rate group and another 80 patients whose heart rate was low than 80 bpm as control group. Every subject's plasma ADM, NPY and brain natriuretic peptide (BNP) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The parameters of left atrial diameter (LAD), left ventricle end-diameter (LVED), left ventricle ejection fraction (LVEF), fraction shortening (FS) were detected by echocardiography. **Results** The plasma ADM, NPY levels increased with the cardiac functional grading ($P < 0.01$); There is a significant difference between two groups compared by independent t-test. The elevated heart rate group had higher levels of plasma ADM and NPY than control group ($P < 0.05$). The levels of ADM and NPY were positively correlated with LAD ($P < 0.001$), and negatively correlated with LVEF and FS ($P < 0.001$). **Conclusion** ADM and NPY may be involved in the pathophysiologic processes of CHF with elevated heart rate which are risk factors for developing heart failure.

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)病理生理机制主要为交感神经系统(sympathetic nervous

system, SNS)的持续激活。SNS 过度激活, 导致心肌肥厚、细胞凋亡以及间质纤维化加剧, 加速心力衰竭

[收稿日期] 2013-07-11

[作者简介] 李诗洋, 硕士研究生, 主治医师, 助教, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 lishiyangzy@sina.com。通讯作者王丽, 博士, 主任医师, 副教授, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 mcmwl@163.com。

恶化,诱发猝死。心率是反映交感神经兴奋和迷走神经张力的指标之一。慢性心率增快定义为人体的平均心率经常或长期达到或高于 80 次/分,通常取 24 h 动态心电图(holter)平均心率^[1]。慢性心率增快是心血管病的独立危险因素^[2,3]。慢性心率增快导致心力衰竭患者心脏的收缩不同步加剧、收缩力减弱,心力衰竭恶化,是预后不良的一个指标^[4]。目前国内有关慢性心率增快与 CHF 进展关系的研究较少,在 CHF 病程中,参与心率增快的病理生理机制以及以控制心率为目标的治疗模式的相关研究报道较少。慢性心率增快在心力衰竭中不单纯是 SNS 激活的结果,其他神经内分泌因子激活也参与其中,肾上腺髓质素(adrenomedullin, ADM)和神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)同属有血管活性的多肽,作为神经介质,他们对心血管系统具有重要的调节作用。本文拟对慢性心率增快心力衰竭患者血浆 ADM 和 NPY 进行观测,分析其是否协同 SNS 共同影响心率增快,最终加速心功能的恶化。

1 资料和方法

1.1 病例选择

2011 年 12 月至 2012 年 12 月我院采用 Framingham 心力衰竭诊断标准收治慢性心力衰竭患者 160 例,入院时均行 Holter 检查。平均心率 ≥ 80 次/分为慢性心率增快组(80 例);平均心率 < 80 次/分为非慢性心率增快组(80 例)。入选患者基础疾病:冠心病 115 例,高血压心脏病 30 例,风湿性心脏病 6 例,扩张型心肌病 7 例,酒精性心肌病 2 例。160 例中男性 97 例,女性 63 例,年龄 36~86 岁,平均 68.81 ± 9.28 岁。按照美国纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级标准,将心力衰竭分为心功能 II 级(69 例)、III 级(70 例)、IV 级(21 例)。入选患者排除严重肝、肾功能衰竭,甲状腺功能亢进或减退,急、慢性感染,应激,免疫性疾病及恶性肿瘤,非心源性慢性心力衰竭,接受心脏植入器械治疗者。

1.2 一般资料的收集

所有入选患者均收集记录年龄、性别、身高、血生物化学指标等。

1.3 心功能评价

对入选的心力衰竭患者进行 NYHA 心功能分级,同时进行彩色超声心动图检查,测量左心房内径(left atrial diameter, LAD)、左心室舒张末内径(left ventricle end-diameter, LVED)、左心室射血分数(left

ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室短轴缩短率(fraction shortening, FS),对心功能进行客观评价。

1.4 BNP、ADM 和 NPY 的检测

受试者均于入院后第 2 天清晨空腹抽取静脉血 3 mL,混匀后即刻放入冰浴,30 min 内于 4℃ 以 3000 r/min 离心 10 min,分离血浆于 -80℃ 冰箱中保存待测。用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒按说明书操作检测血浆脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、ADM 和 NPY 含量。BNP、ADM ELISA 试剂盒均为上海西唐公司生产, NPY ELISA 试剂盒为武汉优尔生公司生产。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件包进行数据统计处理。检验指标均进行正态性检验,近似正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示;正态分布资料组间差异的比较采用 *t* 检验或方差分析。非正态计量资料组间比较采用非参数秩和检验。计数资料组间差异比较用 χ^2 检验。数据间相关性采用相关分析。

2 结果

2.1 慢性心率增快组与非慢性心率增快组一般临床资料的比较

两组性别构成、年龄、吸烟、体质指数、心功能分级等基本病历资料无差异性。总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、空腹血糖、肌酐两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。LAD、LVED、LVEF、FS 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。

2.2 慢性心率增快组与非慢性心率增快组血浆 BNP、ADM、NPY 水平的比较

慢性心率增快组 CHF 患者血浆 BNP 值与非慢性心率增快组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。慢性心率增快组 CHF 患者的血浆 ADM、NPY 水平高于非慢性心率增快组,差异有统计学意义($P < 0.05$;表 2)。

2.3 慢性心力衰竭患者不同心功能分级 ADM、NPY 水平比较

两组心力衰竭患者中 ADM、NPY 水平随 NYHA 心功能分级增加而增高,差异有统计学意义($P < 0.01$;表 3)。

2.4 单因素分析 ADM、NPY 水平与心功能客观指标相关性

在两组心力衰竭患者中,ADM、NPY 与 LAD 呈正相关($P < 0.001$),与 LVEF、FS 呈负相关($P <$

0.001)(表4)。

表 1. 两组心力衰竭患者临床资料对比

Table 1. Comparison of clinic data in the two groups

项 目	慢性心率增快组 (n = 80)	非慢性心率增快组 (n = 80)	t/χ^2	P 值
男/女(例)	53/27	44/36	0.195	>0.05
吸烟(是/否,例)	28/52	25/55	0.737	>0.05
年龄(岁)	70.00 ± 7.80	67.56 ± 10.50	0.090	>0.05
心功能分级(Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ,例)	31/39/10	38/31/11	0.433	>0.05
体质指数(kg/m ²)	24.15 ± 4.14	23.95 ± 3.78	0.742	>0.05
尿酸(μmol/L)	316.48 ± 129.64	331.66 ± 150.68	0.504	>0.05
肌酐(μmol/L)	76.97 ± 30.02	82.10 ± 56.49	0.482	>0.05
血糖(mmol/L)	6.72 ± 3.35	6.55 ± 3.17	0.744	>0.05
甘油三酯(mmol/L)	1.57 ± 0.88	1.79 ± 1.04	0.169	>0.05
总胆固醇(mmol/L)	4.29 ± 1.16	4.50 ± 1.06	0.265	>0.05
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.26 ± 0.69	2.42 ± 0.73	0.186	>0.05
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.06 ± 0.33	1.14 ± 0.31	0.136	>0.05
LAD(mm)	37.16 ± 7.90	36.86 ± 7.79	0.809	>0.05
LVED(mm)	44.88 ± 15.32	48.42 ± 15.36	0.147	>0.05
LVEF	48.21% ± 14.39%	50.37% ± 16.46%	0.378	>0.05
FS	29.81% ± 13.00%	30.08% ± 13.16%	0.899	>0.05

表 2. 两组 BNP、ADM、NPY 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/L)

Table 2. Comparison of BNP, ADM and NPY in the two groups ($\bar{x} \pm s$,ng/L)

分 组	例数	BNP	ADM	NPY
慢性心率增快组	80	621.23 ± 248.50	34.66 ± 9.65 ^a	186.10 ± 89.18 ^a
非慢性心率增快组	80	575.91 ± 211.88	31.38 ± 9.39	158.36 ± 68.78

a 为 P < 0.05,与非慢性心率增快组比较。

表 3. 不同心功能分级 ADM、NPY 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/L)

Table 3. Comparison of ADM and NPY in the different heart function classification ($\bar{x} \pm s$,ng/L)

NYHA 分级	例数	ADM	NPY
心功能Ⅱ级	69	29.59 ± 9.68	138.14 ± 59.17
心功能Ⅲ级	70	34.14 ± 8.27 ^a	179.47 ± 69.37 ^a
心功能Ⅳ级	21	40.56 ± 8.82 ^{ab}	260.17 ± 104.03 ^{ab}

a 为 P < 0.01,与心功能Ⅱ级比较;b 为 P < 0.01,与心功能Ⅲ级比较。

表 4. ADM、NPY 水平与心功能指标相关性

Table 4. The correction of ADM and NPY with heart function indexes

项 目	LAD	LVEF	FS
ADM	$r = 0.428$	$r = -0.362$	$r = -0.464$
	$P < 0.001$	$P < 0.001$	$P < 0.001$
NPY	$r = 0.378$	$r = -0.461$	$r = -0.437$
	$P < 0.001$	$P < 0.001$	$P < 0.001$

3 讨 论

交感神经-体液-内分泌激活参与心力衰竭的发生、发展。大量研究证实 ADM 和 NPY 作为对心血管有重要调节作用的多肽在心力衰竭中调节交感神经的激活发挥了重要作用。慢性心率增快不仅是一个独立的心血管病危险因素^[5,6],同时能加剧和恶化心血管病的其他危险因素,不断推进心血管病的发生与发展。而 ADM 和 NPY 对心力衰竭的心率调节的作用机制,目前还不清楚。

对比两组患者的临床资料,结果显示:慢性心率增快组与非慢性心率增快组一般临床资料无差异性,心脏功能客观指标对比提示慢性心率增快组的左心室射血分数较非慢性心率增快组有减低的趋势,但差异无统计学意义($P < 0.05$)。两组血浆脑钠肽水平比较差异亦无统计学意义($P < 0.05$),但慢性心率增快组 BNP 值有增高趋势。其原因可

能与本研究样本不够大有关;也可能与部分心功能Ⅳ级的心力衰竭患者因慢性心力衰竭急性加重,自身条件所限未能行动态心电图有关;在扩大样本量后差异性趋势可能更明显。

本研究显示:慢性心率增快组血浆 ADM、NPY 浓度高于非慢性心率增快组($P < 0.05$),提示随着交感神经的激活,心率增快,外周血浆 ADM、NPY 浓度增高。慢性 CHF 患者交感神经激活,肾上腺素能交感神经和肾上腺髓质增加儿茶酚胺释放,产生心肌毒性,造成心肌损伤,下调 β 受体密度,对儿茶酚胺的敏感性降低,使心率增快。交感神经活动可影响 ADM、NPY 的释放;ADM、NPY 和肾上腺素协同分泌,ADM 受环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的调节,抑制儿茶酚胺的合成,对 SNS 系统的过度激活起抑制作用,随儿茶酚胺合成增多,ADM 出现代偿性分泌增加^[7]。NPY 与去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)在交感神经刺激后协同作用^[8],增强心肌收缩力,增加心率;随儿茶酚胺合成增多,NPY 分泌量也相应增加。

在心功能的分层比较中,ADM、NPY 随 NYHA 分级增加而逐级增高,与既往研究结果^[9-11]一致;心力衰竭患者的死亡率和再入院率也呈相应的增加^[12]。单因素分析显示 ADM、NPY 水平与 LAD 呈正相关($P < 0.001$),与 LVEF、FS 呈负相关($P < 0.001$)。目前关于 ADM、NPY 对心率直接影响尚无定论,可能和实验动物的种类、实验方法、给药途径、给药时间、及物种不同受体在心脏的分布具有特异性等多种因素有关^[13-15],尚需进一步研究探讨。

慢性心率增快是 CHF 一个独立的治疗指征和独立的预后指标。提高对慢性心率增快的认识,对其在 CHF 中的治疗及以控制心率为目标的治疗水平具有重要的临床意义。综上所述,ADM、NPY 可能参与了慢性心力衰竭中慢性心率增快的病理生理过程,是心力衰竭恶化的危险因素。血浆 ADM 和 NPY 水平与心力衰竭患者心力衰竭程度密切相关,可能为有效对抗 SNS 系统过度激活,合理使用 β 肾上腺素受体阻断剂来改善心力衰竭预后提供有力的支持。

[参考文献]

- [1] 郭继鸿,胡大一. 中国心律学 2010[M]. 北京:人民卫生出版社,2010; 66.
- [2] Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study [J]. The Lancet, 2010, 376

(9744): 875-885.

- [3] Mao Q, Huang JF, Lu X, et al. Heart rate influence on incidence of cardiovascular disease among adults in China [J]. International Journal of Epidemiology, 2010, 39(6): 1 638-646.
- [4] Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease [J]. European Heart Journal, 2005, 26(10): 967-974.
- [5] 汪爱民. 顽固性心力衰竭患者应用多巴胺与美托洛尔的疗效及预后[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2011, 3(5): 371-373.
- [6] 刘建国,石红玲,王小明,等. 血运重建对冠心病患者心率恢复的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(1): 29-31.
- [7] Stenberg TA, Kildal AB, How OJ, et al. Adrenomedullin-epinephrine cotreatment enhances cardiac output and left ventricular function by energetically neutral mechanisms [J]. American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology, 2012, 302(8): 1 584-590.
- [8] Protas L, Robinson RB. Dissecting the NPY signaling cascade between cardiac sympathetic and parasympathetic nerves[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2008, 44(3): 470-472.
- [9] Randa AKM, Grace BD, Badawi NE, et al. Plasma levels of adrenomedullin and atrial natriuretic peptide in patients with congestive heart failure of various etiologies [J]. The Italian Journal of Biochemistry, 2007, 56(1): 18-27.
- [10] 富路,戴颖楠,朱立群,等. 慢性心功能衰竭患者血浆尾加压素Ⅱ、内皮素和肾上腺髓质素的变化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15(3): 201-204.
- [11] 刘建军,师树古. 充血性心力衰竭患者血浆神经肽 Y 含量变化及其意义[J]. 中华内科杂志, 1994, 33(10): 687-689.
- [12] Yandle TG, Troughton RW. Improving risk stratification in heart failure: a role for new biomarkers? [J]. European Journal of Heart Failure, 2010, 12(4): 315-318.
- [13] Ho LK, Chen K, Ho IC, et al. Adrenomedullin enhances baroreceptor reflex response via cAMP/PKA signaling in nucleus tractus solitarius of rats [J]. Neuropharmacology, 2008, 55(5): 729-736.
- [14] Herring N, Paterson DJ. Neuromodulators of peripheral cardiac sympatho-vagal balance [J]. Exp Physiol, 2009, 94(1): 46-53.
- [15] Abe K, Kuo L, Zukowska Z. Neuropeptide Y is a mediator of chronic vascular and metabolic maladaptations to stress and hypernutrition [J]. Exp Biol Med, 2010, 235(10): 1 179-184.

(此文编辑 曾学清)