

• 论 著 •

慢性心力衰竭患者血清中血管紧张素-Ⅱ的表达及意义

李德璇¹, 王玉明^{2△}, 杨红玲¹, 李亚山¹

(1. 云南省第三人民医院检验科, 云南昆明 650011; 2. 昆明医科大学第一附属医院检验科, 云南昆明 650032)

摘要:目的 探讨 Ang-Ⅱ 在慢性心力衰竭(CHF)患者中的表达及诊断意义。方法 选择经临床确诊的慢性 CHF 患者 80 例, 分为 CHF A 期 30 例、CHF C 期 29 例、CHF D 期 21 例。同时选择健康体检者 30 例作为对照组。采用 ELISA 方法测定血管紧张素-Ⅱ(Ang-Ⅱ)的水平, 采用罗氏电化学发光法检测 N 端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)的水平。结果 采用单因素方差分析, 慢性 CHF 患者 Ang-Ⅱ 水平显著高于对照组($F=38.35, P<0.05$)。组间差异性比较显示慢性 CHF 各组均显著高于对照组($P<0.05$), 但慢性 CHF 各组间的差异无统计学意义($P>0.05$)。ROC 曲线显示, Ang-Ⅱ 的曲线下面积(AUC)等于 0.92, 最佳临界值为 552.25 ng/mL, 其灵敏度 90.00%, 特异度 93.30%。相关性分析显示, Ang-Ⅱ 与 NT-proBNP 存在显著相关性($r=0.23, P<0.05$)。Ang-Ⅱ 与 proBNP 联合检测诊断 CHF 灵敏度 98.80%, 特异度 100%。结论 Ang-Ⅱ 在慢性 CHF 患者中高表达, 其与 NT-proBNP 联合检测可能有助于 CHF 的诊断。

关键词:慢性心力衰竭; 血管紧张素-Ⅱ; N 端 B 型钠尿肽前体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.16.028

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)16-2356-02

The expression and significance of angiotensin-Ⅱ in serum of patients with chronic heart failure

Li Dexuan¹, Wang Yuming², Yang Hongling¹, Li Yashan¹

(1. Department of Clinical Laboratory, the Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650011, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

Abstract:Objective To investigate the significance of Ang-Ⅱ in diagnosis of chronic heart failure. **Methods** Eighty patients with chronic heart failure were divided into 3 groups: A phase with 30 cases, as C phase with 29 cases and D phase with 21 cases. 30 healthy subjects were enrolled in this study. Serum Ang-Ⅱ was detected by ELISA. NT-proBNP was detected with Roche Cobas6000 automatic electrochemiluminescence immunoassay system. **Results** Using Oneway Anova, the Ang-Ⅱ concentration of patients with chronic heart failure was significantly higher than that of the healthy subjects ($F=38.35, P<0.01$). Further using Post Hoc Tests-Multiple Comparisons, the Ang-Ⅱ concentration of each group with chronic heart failure was significantly higher than that of the healthy control group. Results of ROC curves showed the area under the curve of Ang-Ⅱ was 0.92. The best cutoff value was 552.25 (ng/mL). The sensitivity was 90.00%, and the specificity was 93.30%. The correlation analysis showed that Ang-Ⅱ were correlated with NT-proBNP($r=0.23, P<0.05$). The sensitivity and the specificity of combined detection of Ang-Ⅱ and NT-proBNP were 98.80% and 100%, respectively. **Conclusion** The Ang-Ⅱ levels in chronic heart failure groups are significantly higher than that in the control group, which indicates that combined detection may be helpful to the early diagnosis of chronic heart failure.

Key words: chronic heart failure; Angiotensin Ⅱ; pro-brain natriuretic peptides

在全球死亡原因的统计中, 心血管疾病位列前三, 严重危害着人类的生命和健康^[1-2]。心力衰竭(CHF)是各种心脏疾病的严重和终末阶段, 其 5 年存活率与恶性肿瘤相仿, 是当今最重要的心血管病之一^[2-3]。CHF 发生时, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)被激活, 血管紧张素-Ⅱ(Ang-Ⅱ)水平增加, Ang-Ⅱ 可刺激内皮细胞分泌内皮素-1 及炎性细胞分泌肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-1, 并通过影响心肌收缩力引起心肌肥大, 诱导心肌凋亡、纤维化, 促进心脏重构等作用, 促使 CHF 的发生、发展。本研究对慢性 CHF 患者 Ang-Ⅱ 的变化进行分析研究, 并与 pro-BNP 进行比较, 以期发现 Ang-Ⅱ 在慢性 CHF 中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1~12 月在本院经临床确诊为 CHF 的患者 80 例, 根据 1994 年美国心脏病学会(AHA)的心功能分级方案分为 CHF A 期组 30 例, 其中男 19 例, 女 11 例,

平均(63.33±9.72)岁、CHF C 期组 29 例, 其中男 16 例, 女 13 例, 平均(62.38±7.17)岁、CHF D 期组 21 例, 其中男 14 例, 女 7 例, 平均(72.24±11.42)岁。对照组 30 例, 其中男 17 例, 女 13 例, 平均(61.33±10.69)岁。所有研究对象均排除伴有风湿免疫性疾病、哮喘等变态反应性疾病、近期外伤手术史、近 3 个月伴有感染性疾病、肿瘤及血液病患者等。

1.2 仪器与试剂 Ang-Ⅱ 试剂盒购自 Bio-Swamp 公司, 采用北京普朗公司的酶标仪 9602G 进行比色。NT-proBNP 使用德国罗氏公司 Cobas-6000 全自动生化-免疫分析仪, 采用配套试剂盒检测。

1.3 方法 所有研究对象采集清晨空腹静脉血 5 mL, 3 500 r/min 离心 10 min, NT-proBNP 水平即刻上机检测, 另分装(血清、血浆)于-40℃冰箱保存, 用于 Ang-Ⅱ 水平测定。Ang-Ⅱ 水平采用酶联免疫法(ELISA)方法测定, 检测步骤均严格按照操作说明书进行, 检测中严格质控。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。用单因素方差分析对各组内的数值进行分析,相关分析采用 Pearson 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。采用受试者工作曲线(ROC)对 Ang-Ⅱ 诊断 CHF 的效能进行评价,曲线下面积(AUC)越接近 1,诊断效果越好。采用约登指数最大所对应的 Ang-Ⅱ 水平值作为最佳诊断界值。

2 结 果

2.1 对照组与 CHF 各组的 Ang-Ⅱ 及 NT-proBNP 水平 见表 1。

表 1 对照组与 CHF 各组的 Ang-Ⅱ 及 NT-proBNP 水平			
组别	<i>n</i>	Ang-Ⅱ (ng/mL)	NT-proBNP(pg/mL)
对照组	30	208.25±179.49	120.17±50.75
CHF A 期组	30	630.98±249.82	301.77±88.15
CHF C 期组	29	660.16±144.96	938.41±345.22
CHF D 期组	21	664.54±175.22	8 909.19±322.09

2.2 CHF 患者 Ang-Ⅱ 特征 采用单因素方差分析,CHF 患者 Ang-Ⅱ 水平显著高于对照组($F=38.35, P<0.05$)。进一步采用 LSD 检验进行组间两两比较,CHF 各组均显著高于对照组($P<0.05$),但 CHF 各组间的差异无统计学意义($P>0.05$)。Pearson 相关分析显示 Ang-Ⅱ 与 NT-proBNP 存在显著相关性($r=0.23, P<0.05$)。Ang-Ⅱ 的 AUC=0.92,标准误 0.03, P 值为 0.00。最佳诊断截点为 525.25 ng/mL,其灵敏度为 90.00%,特异度 93.30%,阳性预测值 96.00%,阴性预测值为 90.00%。与 NT-proBNP 联合检测诊断 CHF 灵敏度为 98.80%,特异度 100%。

3 讨 论

血管紧张素是一类具有极强的缩血管和刺激肾上腺皮质激素分泌醛固酮等作用的肽类物质,参与血压及体液的调节。血管紧张素原(由肝脏合成后进入血液)在肾素的作用下不断生成 Ang-Ⅰ(10 肽),Ang Ⅰ 形成几秒钟之内,被血液和肺组织中的血管紧张素转换酶降解,生成 Ang-Ⅱ(8 肽),Ang-Ⅱ 在氨基肽酶的作用下水解为 Ang-Ⅲ(7 肽),随即被血液和组织内的血管紧张素酶所灭活。Ang-Ⅱ、Ang-Ⅲ 的生物活性较强,而血中 Ang-Ⅲ 的水平较低,故以 Ang-Ⅱ 的活性最强^[4]。它不仅是强烈的缩血管物质,而且可通过刺激肾上腺皮质分泌醛固酮,增加潴留水钠,可刺激交感神经节增加去甲肾上腺素分泌,增加交感神经递质和提高特异性受体的活性等,使血压升高。它还可反馈性地抑制肾脏分泌肾素和刺激肾脏分泌前列腺素,使血压保持在正常水平。肾素、血管紧张素、醛固酮三者是一个相连的作用系统,称为肾素-血管紧张素系统(RAS)或肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)。

在 CHF 过程中,RAAS 系统被激活,Ang-Ⅱ 分泌增加。Ang-Ⅱ 是 RAAS 最重要的效应因子,不仅来源于经典的 RAAS,还可由心脏局部的心肌细胞和成纤维细胞合成释放,以旁分泌或自分泌方式发挥生物学效应,其对心肌影响较为复杂:(1)Ang-Ⅱ 可通过增加交感神经活性和外周血管阻力,增加心脏前后负荷,引起或加重心肌缺血,从而使心肌肥厚与硬化,导致心室重构^[5]。(2)通过促进儿茶酚胺的释放来激活磷酸肌醇代谢系统,间接促进心室重构^[6]。(3)Ang-Ⅱ 对心肌细

胞具有使其肥大的作用,但对心肌组织中的非心肌细胞却有促进其增殖的作用,从而促进心室重构^[7]。(4)在心肌上 Ang-Ⅱ 通过各种途径使新的收缩蛋白合成增加;细胞外,Ang-Ⅱ 可刺激肾上腺皮质分泌醛固酮,而醛固酮可刺激纤维母细胞转变为胶原纤维,导致胶原纤维增多,从而使心肌间质纤维化^[8-9]。在血管中,Ang-Ⅱ 可使血管平滑肌细胞增生及迁移^[10],同时降低血管内皮细胞分泌一氧化氮的能力,使血管舒张受影响,从而加重心肌损伤和心功能恶化,后者又进一步激活神经体液机制,如此形成恶性循环,使病情日益恶化。Ang-Ⅱ 在 CHF 发生、发展过程中发挥着重要的作用。本研究结果显示,Ang-Ⅱ 在 CHF 各组中均明显高于健康对照组,并且通过 ROC 曲线分析,Ang-Ⅱ 对于 CHF 具有良好的诊断效能及阳性预测价值。NT-proBNP 是反映 CHF 严重程度的指标,并已纳入 CHF 指南中^[2]。本研究中,Ang-Ⅱ 与 NT-proBNP 具有显著的相关性,并且两者联合检测可有效提高 CHF 的诊断效率。但本研究中,CHF 各组间的 Ang-Ⅱ 差异并无统计学意义($P>0.05$),说明 Ang-Ⅱ 对心功能影响较小,这也可能是由于样本量小引起的抽样误差。

综上所述,Ang-Ⅱ 在 CHF 患者中高表达,且是 RAAS 最重要的成分,检测 Ang-Ⅱ 水平或与 NT-proBNP 联合检测可能有助于 CHF 的诊断。

参考文献

[1] Lopez AD. Assessing the burden of mortality from cardiovascular diseases[J]. World Health Star Q,1993,46(2):91-96.

[2] 中华医学会心血管病学分会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(12):1076-1095.

[3] 中华医学会心血管病学分会;中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中国实用乡村医生杂志,2014,42(24):3-10.

[4] Basso N,Terragno NA. History about the discovery of the renin-angiotensin system[J]. Hypertension,2001,38(6):1246-1249.

[5] Pullamsetti SS,Schermuly RT. Endothelin receptor antagonists in preclinical models of pulmon-ary hypertension[J]. Eur J Clin Invest,2009,39(7):630.

[6] 王智彬. 卡维地洛对慢性心力衰竭患者血浆血管紧张素Ⅱ和内皮素-1 水平的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2010,26(10):1034-1035.

[7] Diez J,Ertl G. A translational approach to myocardial remodelling [J]. Cardiovasc Res,2009,81(3):409-411.

[8] Marc A,Pfeffer john JV,Mcmurray eric J,et al. Valsartan,captopril,or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both[J]. Engl J Med,2003,349(20):1893-1906.

[9] Oishi Y,Ozono R,Yoshizumi M,et al. AT2 receptor mediates the cardioprotective effects of AT1 receptor antagonist in postmyocardial infarction remodeling[J]. Life Sci,2006,80(1):82-88.

[10] Whitelock J,Mitchell S,Graham L,et al. The effect of human of Scotland coronary prevention study[J]. Atherosclerosis,2007,148(2):95-100.