维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)02-0235-03

肾上腺髓质素和心血管疾病

苏 华 综述；吴庆玲 审校
（重庆医科大学临床学院心内科 重庆 400016）

【中国图书分类法分类号】R541 Q577 【文献标识码】A 【收稿日期】2001-02-12

肾上腺髓质素（ADM）是日本学者Kitamura等1993年在嗜铬细胞瘤组织中发现的一种52个氨基酸的多肽。随后的一系列研究显示ADM在体内多种组织、器官广泛存在，尤以血管内皮、血管平滑肌、心脏、肾上腺、肾、肺、肝组织中含量高，并发现ADM有很强的扩血管、利尿、利钠、强心等多种生理或药理作用。在充血性心衰（CHF）、急性心肌梗塞（AMI）等疾病状态下组织合成ADM明显增加，提示ADM可能作为一种新的体液因子在上述疾病中起重要作用。本文对ADM在心血管疾病中的研究进展作一综述。

1 ADM的结构、分布、生物合成及调节

ADM由其含有185个氨基酸的前体降解产生。ADM基因位于11号染色体，由四个外显子和三个内含子构成[1]。对它的结构分析发现其氨基酸序列与降钙素基因相关肽(CGRP)、胰淀粉样多肽(amylin)的同源性达30%。ADM作用于CGRP受体产生部分生理或药理作用，并可被CGRP受体拮抗剂$CGRP_{8-37}$拮抗，故目前认为ADM是CGRP超家族中的一员。ADM亦可通过其特异性受体产生生理或药理作用。生理状态下肾上腺髓质、心脏、脉管系统、肾等组织器官均可合成ADM，其受体亦在上述部位广泛存在。ADM的半衰期仅20±1.8min，故组织合成量的大小决定了ADM在体内器官和血液中的浓度变化。

目前发现调节ADM生成和释放的主要因素是细胞因子。如肿瘤坏死因子α（TNF-α）、白细胞介素-1a(IL-1a)可刺激内皮细胞（EC）、血管平滑肌细胞（VSMC）增加ADM的合成，达到生理状态下的数倍到数十倍。内皮素-1(ET-1)、血小板源性生长因子（PDGF）、血管紧张素II（Ang II）等对心肌细胞、VSMC的生物合成亦有促进作用。

2 ADM对机体的作用及其机制

ADM与CGRP受体或其特异性受体的结合，通过环磷腺苷-一氧化氮（cAMP-NO）、IP_3-Ca^{2+}或环磷鸟苷（cGMP）途径对心脏、血管、肾等产生各种生理作用。现分别阐述如下：

2.1 心脏

ADM直接作用于心脏究竟是产生正性肌力还是负性肌力作用目前尚不清楚。Zkenouchi等在心肌细胞的培养液中加入ADM，细胞内[Ca^{2+}]呈剂量依赖性降低，心肌细胞张力降低。加入CGRP、cGMP亦可产生ADM的负性肌力作用。而NO合酶抑制剂（L-NMMA）的加入可使上述负性肌力作用显著减弱。证实ADM是通过CGRP受体cGMP-NO途径作用于心肌产生负性肌力作用的[2]。而Szokodi等对离体大鼠心脏灌注ADM溶液观察到ADM激活蛋白激酶C（PKC），呈剂量依赖性地使胞内[Ca^{2+}]升高而加强心肌收缩性。此作用可被钙拮抗剂（RYANODINE）和PKC抑制剂（STAUROSPORINE）抑制[3]。

2.2 血管

2.2.1 抑制血管平滑肌（VSMC）的增生 ADM对TNF-α、ET-1等多种细胞因子刺激下的VSMC增生和VSMC从血管壁中层向表层的迁移有显著的抑制作用，Horio等证实ADM作用于CGRP受体并通过cAMP途径使激活的APK活性增高从而促进细胞分化、抑制细胞增殖[4]。

2.2.2 舒张血管 ADM对大动脉如主动脉、肺动脉、冠状动脉、周围阻力血管和静脉均有明显的扩张作用，使体循环、肺循环阻力显著降低，降低心脏的后负荷和前负荷[5-7]。冠脉的扩张使心脏供血增加[7]。Yang等用ADM对NE使狗肺动脉环收缩的实验中证实ADM可作用于内皮细胞的CGRP受体，或其特异受体通过cAMP-NO途径松弛血管。在缺氧条件下作用于内皮细胞通过cAMP-NO、前列腺素I_2（PGI_2）途径使肺动脉扩张[5]。Barber等证实ADM通过cGMP途径使内皮完整的股静脉松弛，而不是通过PGI_2或ATP-K^+通道cAMP途径产生作用[6]。而Yasuko的结果却表明ADM对冠脉的扩张是通过cAMP/Gs-Ca^{2+}途径产生[7]。目前对ADM通过多种机制使血管扩张的原因尚不清楚，可能与实验对象种类的不同及血管的取材部位不同有关。

2.3 肾

ADM能显著扩张肾动脉、入球小动脉，增加肾血流量，提高肾小球滤过率（GFR）。ADM作用于远曲小管及集合管，抑制水、钠的重吸收，增加尿量和尿钠的排泄。Jougasaki等发现ADM作用于小鼠在血压轻微下降的情况下其GFR明显升高，尿量增加，伴有尿中cAMP浓度增高。而此

作者介绍：苏 华（1976- ），男，住院医师，硕士。
主要研究方向：难治性心衰的诊治。

维普资讯 http://www.cqvip.com

作用可被NO合酶抑制剂阻断，间接地证实了ADM通过cAMP-NO途径增加肾血流量和GFR[8]。而S.M.Gardiner等在实验中发现ADM对肾血管的作用不是通过CGRP受体而是通过其特异受体产生[9]。

2.4 对其它体液因子作用的影响

ADM可抑制肾上腺皮质球状带醛固酮的分泌。静脉注入ADM在降低血压的同时，伴有肾素及去甲肾上腺素的分泌增强。在培养的肾上腺皮质球状带细胞中，ADM可抑AngII促进细胞分泌醛固酮，但ADM对醛固酮的生理性分泌和ACTH刺激下的分泌增加不产生影响[10]。目前认为ADM以自分泌或旁分泌的方式作用于肾近曲小管颗粒细胞，通过cAMP-PKC途径使肾素的mRNA转录水平加强，肾素产生及释放增加[11]。

3 ADM在各种心血管疾病状态下的变化和可能的影响

3.1 慢性充血性心力衰竭

ADM在CHF患者中代偿性升高、并且ADM水平升高的程度与心衰的严重程度正相关[12]。目前认为在CHF时促进机体ADM水平代偿性升高的因素有：(1)血容量增加对心房产生机械性刺激。（2）心衰时诸如TNF-α、ET-1、AngII等体液因子水平的增高，刺激心肌、血管EC以及VSMC合成ADM增多。（3）心衰时周围组织氧张力降低、小血管内皮、VSMC生成过量的ADM。

心衰时心肌收缩力降低、前后负荷过重与神经内分泌的过度激活形成恶性循环。ADM的升高通过其利尿钠、扩血管降血压和对抗TNF-α、ET-1、AngII等体液因子的不良反应，从而起着良性代偿作用。基于上述观点，人们已开始把ADM作为一种可能的治疗CHF的手段进行研究：有人用ADM缓慢持续注入心衰鼠模型中，观察到了血流动力学异常的明显改善。用同样的方法在羊心衰模型中亦观察到了类似的血流动力学改善，并伴有尿量和尿钠的排出增加。Noritoshi等在CHF患者中使用ADM静注使心输出量增高、肺毛细管楔压和肺动肺压降低，临床症状显著改善[13]。ADM的长期使用是否会像磷酸二酯酶抑制剂那样增加CHF患者的死亡率目前尚不清楚。

3.2 急性心肌梗塞

Miyao等发现AMI症状发生后最早3h时便有血中ADM水平增高，一般在24～48h时达到峰值水平，常为生理水平的3到4倍。高水平的ADM可持续3～4周之久。同时他们观察到在AMI伴有心衰者其ADM明显高于无心衰患者，ADM的水平与肌酸磷酸激酶（CK）、心房利钠肽（ANP）及脑钠肽（BNP）有良好的相关性[14]。Nagaya等发现AMI第二日的ADM水平与死亡率成正相关，可作为AMI的一个独立的预后预测指标[15]。AMI时ADM水平升高的原因与CHF时不尽相同。主要因素有：（1）室壁张力增加，使心房、心室合成ADM增加；（2）梗塞区炎症反应，在升高的IL-1、TNF-α、ET-1等的作用下，血管内皮、VSMC、心肌合成ADM增加；（3）交感神经张力增加、血浆NE、AngII水平升高，亦促进ADM的合成。而ADM的扩管、降压、利尿排钠、增加冠脉血供等作用对AMI患者会产生积极的影响。目前尚无ADM对AMI动物模型进行干预的报道，有待进一步研究。

3.3 高血压

无论是自发性高血压大鼠还是肾动脉结扎所至高血压大鼠模型，其ADM水平均明显升高。原发性高血压患者中ADM亦升高，可达正常的一倍以上，其机制尚不很清楚。推测高血压时交感神经张力增高，以及局部组织AngII水平的改变是ADM水平变化的原因之一。有降压、利尿排钠等多种作用的ADM不仅仅起着对血压升高的缓解作用。Ishiyama发现高血压并发左室肥大者的ADM水平明显高于单纯高血压者，由于ADM可减轻心脏前后负荷，抑制VSMC的增生及向表层的迁移、对抗局部过度激活的RAS的生理作用等多种作用，可以认为ADM对心室重构有明显的影响[16]。Zhang等用病毒转基因的方法成功地使高血压大鼠大量合成ADM，明显高于未转基因的高血压大鼠。4周后明显地降低了大鼠血压、左室体积和左室重量指数，进一步证实了ADM对高血压和左室重构的影响[17]。

3.4 动脉粥样硬化（AS）

ADM对ET-1和AngII刺激的VSMC增生有抑制作用，并且可抑制PDGF-BB诱发的中层VSMC向表层的迁移[18]。内皮的损伤、ET-1、AngII等多种细胞因子刺激下的中层VSMC的增生和向血管表层的迁移是AS病变发展中的重要环节。ADM对VSMC增生的抑制作用提示它有可能作为抗AS的新措施。

3.5 肺动脉高压

Yoshihara在野百合碱诱发的鼠肺动脉高压模型中，血液及肺组织中ADM含量明显增加[19]。Toshio等发现无论是原发性肺动脉高压病或继发性肺动脉高压，患者血中ADM浓度显著升高，并与肺动脉压、MRAP以及ANP水平正相关。不同的病因未影响ADM的水平，间接证实心房、心室张力对心肌的机械刺激是肺动脉高压时ADM增高的主要原因[20]。用ADM静注可呈剂量依赖性方式降低肺动脉压。而Yoshihara等在野百合碱诱发的大鼠肺动脉高压并右室肥大的模型中持续注入ADM，3周后明显地降低了肺动脉压并逆转了右室肥厚[19]。上述资料显示，肺动脉高压中ADM的升高是对心脏损害的一种代偿反应。外源性ADM的干预为我们治疗肺动脉高压提供了一种新的思路。

目前的研究认为ADM作为一种体液因子对机体可产生扩血管降压、利尿排钠的作用。它可以自分泌、旁分泌或循环激素方式在多种心血管病变如心衰、高血压、AMI起着重要的代偿作用，以维持血流动力学稳定。不过目前对ADM的认识仍有限，我们需进一步研究ADM在不同的病理或生理状态下的作用，为早日开发利用此物质做准备。

维普资讯 http://www.cqvip.com

参 考 文 献

[1] Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, et al Genomic structure of human adrenomedullin gene[J] Biochem Biophys Res Commun ,1994, 203: 631-639

[2] Ikenouchi H, Kangawa K, Matsuo H Negative inotropic effect of adrenomedullin in isolated adult rabbit cardiac ventricular myocytes[J]. Circulation, 1997, 95(9) 2318-2324

[3] Szokodi I, Kinnunen P, Tavi P, et al Evidence for cAMP-independent mechanisms mediating the effects of adrenomedullin , a new inotropic peptide[J]. Circulation, 1998, 97(11).1062-1070

[4] Horio T, Kohno M, Kano H Adrenomedullin as a novel antimigration factor of vascular smooth muscle cells[J]. Circ Res, 1995: 77(4):660-664.

[5] Yang BC, Lippton H, Gumusel B. Adrenomedullin dilates rat pulmonary artery rings during hypoxia role of nitric oxide and vasodilator prostaglandins[J] J Cardiovasc Pharmacol, 1996,28(3) 458-462

[6] Barber DA, Park YS, Burnett JC Jr,et al Adrenomedullin-mediated relaxations in veins are endothelium-dependent and distinct from arteries. J Cardiovasc Pharmacol[J], 1997;30(5):695-701

[7] Yasuko Kureishi, Sei Kobayashi, Junji Nishimura, et al. Adrenomedullin decreases both cytosolic Ca^{2+} concintration Ca^{2+} - sensitivity in pig coronary artery smooth muscle[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1995 212(2) 572-579

[8] Jougasaki, Michisa, Chi-Ming Wei,et al Renal localization and actions of adrenomedullin, a natriuretic peptide[J] Am J Physiol. 1995, 268(4 Pt 2):F657-663

[9] S.M Gardiner, P A Kemp,J E March Regional haemodynamic effects of human and rat adrenomedullin in conscious rats[J] Br J Pharmacology ,1995,114 584-591

[10] Yamaguchi T, Babak, Doi Y, et al Inhibition of aldosterone production by adrenomedullin, a hypertensive peptide, in the rat[J] Hypertension, 1996,28.308-314.

[11] Jensen BL, Kramer BK, Kartz A, et al Adrenomedullin stimulates renin release and renin mRNA in mouse juxtaglomerular granular cell [J] Hypertension, 1997;29(5):1148-1153

[12] Kobayashi K, Kitamura K, Etoh T, et al Increased plasma adrenomedullin levels in chronic congestive heart failure[J]. Am Heart J, 1996;131(5):994-998

[13] Noritoshi Nagaya, MD; Tora Satoh, MD; Toshio Nishikimi, MD. Hemodynamic , Renal, and Hormonal Effects of Adrenomedullin Infusion in Patients with Congestive Heart Failure[J]. Circulation, 2000; 101 498-503

[14] Miyao Y, Nishikimi T, Goto Y, et al Increased plasma adrenomedullin levels in patients with acute myocardial infarction in proportion to the clinical severity[J] Heart, 1998;79(1).39-44.

[15] N Nagaya, T Nishikimi, M Uematsu, et al. Plasma adrenomedullin as an indicator of prognosis after acute myocardial infarction[J]. Heart, 1999,81: 483-487.

[16] Ishiyama Y, Kitamura K, Kato J, et al. Changes in cardiac adrenomedullin concentration in renovascular hypertensive rats[J]. Hypertens Res, 1997 ;20(2):113-117.

[17] Zhang JJ, Yoshida H, Chao L, et al. Human adrenomedullin gene delivery protects against cardiac hypertrophy, fibrosis, and renal damage in hypertensive dahl salt-sensitive rats[J]. Hum Gene Ther, 2000;11(13): 1817-1827

[18] Kohno M, Yokokawa K, Kano H, et al. Adrenomedullin is a potent inhibitor of angiotensin II-induced migration of human coronary artery smooth muscle cells[J] Hypertension, 1997;29(6):1309-13.

[19] Yoshihara F, Nishikimi T, Horio T, et al. Chronic infusion of adrenomedullin reduces pulmonary hypertension and lessens right ventricular hypertrophy in rats administered monocrotaline[J] Eur J Pharmacol, 1998,355(1):33-39

[20] Toshio Nishikimi,Seiki Nagata, Tatsuy, et al.Plasma concentration of adrenomedullin correlated with the extent of pulmonary hypertension in patients with mitral stenosis[J]. Heart, 1997;78.390-395.

（上接第152页）

[17] Murry C E, Cheresh, D A, Smith,J W, et al Circulation[J], 1986;74 (5):1124-1136

[18] 郁正亚 缺血预处理对脏器的保护作用及其病理生理学机制[J]. 国外医学外科学分册, 1997.24(4).225-228

[19] 安 洪, 蒋电明, 倪卫东. 肢体局部降温安全延长止血带时间[J]. 中华创伤杂志, 1992;8(6) 338

[20] 安 洪, 蒋电明, 倪卫东, 等 局部降温预防骨骼肌再灌注伤的实验研究及临床应用[J]. 中国修复重建外科杂志, 1997;11(1):52-55.

[21] 杨大平, 夏双印, 王秀菊, 等. 肢体缺血再灌流损伤及其保护的实验研究SOD活性和MDA含量变化[J]. 手外科杂志, 1992;8(4):222.

[22] Park CK, Xooper, H.M. Focal cerebral ischemia in the cat: treatment with the glutamate antagonist MK-801 after induction of ischemia[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1988;8:757.

[23] Sheardown MJ, Cool,c.L. 2,3-Dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo(F) quinoxaline:a neuroprotectant for cerebral ischemia[J] Science, 1990;247.571.

[24] Marsala M. Improvement of energy state and basic modifications of neuropathological damge in rebbits as a result of graded postischemic spinal cord reoxyenation[J]. Exp Neurol, 1989;105:93

[25] Danielisova V, Damsky, C.H, Jussman,M.A,et al. Postischemic hypoxia improves metabolic and function recovery of the spinal cord[J] Neurology, 1990;40 1125.

[26] Grim PS, Glazener, C.M, Coulson,et al. Hyperbaric oxygen therapy[J]. JAMA, 1990;265:2216

[27] Kindwall E p Hyperbaric oxygen therapy in plastic surgery:A review article[J]. Plast Reconstr surg, 1991;88:898.5-1908.