

冠心病患者血清和肽素水平的检测及其临床意义

戎成振¹, 蔡 鑫¹, 潘登月², 杨静静¹, 周桂建¹, 陈 斌³

[摘要] **目的:**探讨和肽素(copeptin)与冠心病(CHD)的关系及临床意义。**方法:**将94例冠状动脉造影患者分为CHD(组71例)和对照组(23例);CHD组又分为稳定型心绞痛(SAP)组(20例)、不稳定型心绞痛(UAP)组(19例)和急性心肌梗死(AMI)组(32例)3个亚组;并根据Gensini积分,将CHD组分为轻度病变组18例,中度病变组24例,重度病变组29例;将AMI亚组分为AMI后并发心力衰竭组19例和AMI后无并发心力衰竭组13例。应用ELISA法测定所有患者血清和肽素水平。**结果:**CHD组患者血清和肽素水平明显高于对照组($P < 0.01$);AMI组和UAP组和肽素水平均明显高于对照组,SAP组($P < 0.01$);CHD重度病变组血清和肽素水平均高于对照组和CHD轻度病变组、中度病变组($P < 0.01$);AMI后并发心力衰竭组的和肽素水平明显高于AMI后无并发心力衰竭组($P < 0.01$)。**结论:**和肽素参与冠心病患者机体应激反应,反映冠心病病情发展的严重程度;和肽素与冠状动脉病变程度存在相关,对于冠脉事件的发生具有预警意义。

[关键词] 冠心病;和肽素;急性心肌梗死;应激;诊断

[中国图书资料分类法分类号] R 541.4

[文献标识码] A

Clinical significance of serum copeptin level in patients with coronary heart disease

RONG Cheng-zhen¹, CAI Xin¹, PAN Deng-yue², YANG Jing-jing¹, ZHOU Gui-jian¹, CHEN Bin³

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233000;

2. Department of Cadres Ward, Fuyang Second People's Hospital, Fuyang Anhui 236300;

3. Department of Cardiology, Lianyungang Second People's Hospital, Lianyungang Jiangsu 222066, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the relationship of serum copeptin level and coronary heart disease (CHD), and its clinical significance. **Methods:** Coronary angiography (CAG) was performed in 94 hospitalized patients. According to coronary angiography findings, patients were divided into two groups: CHD group ($n = 71$) and non-CHD group as control ($n = 23$); the patients in CHD group were further divided into 3 subgroups: stable angina pectoris (SAP, $n = 20$), unstable angina pectoris (UAP, $n = 19$), and acute myocardial infarction (AMI, $n = 32$); according to Gensini's score, the CHD group were further divided into 3 subgroups: mild stenosis group ($n = 18$), moderate stenosis group ($n = 24$), and severe stenosis group ($n = 29$). According to the AMI patients with heart failure (HF) or not, the patients in AMI group were assigned into AMI group with HF ($n = 19$) and AMI group without HF ($n = 13$). Enzyme linked immunosorbent assay was adopted to detect the levels of copeptin from the serum of all patients. **Results:** Serum copeptin levels in CHD patients were significantly higher than those in normal control group ($P < 0.01$); serum copeptin levels in AMI patients and UAP group were significantly higher than those in control group and SAP group ($P < 0.01$); serum copeptin levels in severe stenosis patients were higher than those in control group, mild stenosis group, and moderate stenosis group ($P < 0.01$); comparing with AMI group without HF, copeptin levels in AMI group with HF were significantly higher ($P < 0.01$). **Conclusions:** Copeptin may be involved in stress response of patients with coronary heart disease, it may be correlated with the severity of coronary heart disease. Copeptin level is closely associated with pathology of coronary artery, it can warn the occurrence of coronary artery to happen.

[Key words] coronary heart disease; copeptin; acute myocardial infarction; stress; diagnosis

和肽素(copeptin)是精氨酸加压素原(pro-arginine vasopressin, pro-AVP)的羧基末端部分肽段,由39个氨基酸残基组成,相对分子质量约为5 000。最近研究^[1]发现,冠心病患者血液中和肽素水平明

显高出正常对照组,提示和肽素和冠心病患者心肌缺血相关。亦有研究^[2]表明,和肽素是一种内源性应激标志物,在胸痛事件发生的4 h内就有升高,和肽素联合肌钙蛋白T(cTnT)共同检测使急性心肌梗死(AMI)诊断率达到97%,显著高于cTnT单独诊断率(86%),说明和肽素可能会成为AMI的临床预警标志分子。和肽素对心肌梗死后发生心力衰竭具有极高的预警意义,对于预测其死亡和终末事件甚至优于脑钠肽(BNP)^[3]。本研究通过测定94例胸痛患者血清和肽素,并结合其他相关检查,旨在探讨

[收稿日期] 2011-03-31

[作者单位] 1. 蚌埠医学院第一附属医院 心内科,安徽 蚌埠 233004; 2. 安徽省阜阳市第二人民医院 干部病房, 236300; 3. 江苏省连云港市第二人民医院 心内科, 222066

[作者简介] 戎成振(1985-),男,硕士。

[通讯作者] 蔡 鑫,硕士研究生导师,主任医师,教授。

和肽素和 CHD 之间的关系,以及和肽素在 CHD 诊断和预后中的作用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2010 年 1~6 月因胸痛而可疑为冠心病在蚌埠医学院第一附属医院行冠状动脉造影的患者 94 例。根据 WHO 诊断标准,结合冠脉造影结果分为 CHD 组 71 例和对照组 23 例。对照组为不明原因的胸部不适,经胸部 X 线片、心电图、超声心动图等常规检查无异常,冠脉造影检查亦未见冠状动脉病变,排除 CHD 者。将 CHD 组分为 3 个亚组:稳定型心绞痛(SAP)组 20 例,不稳定型心绞痛(UAP)组 19 例和 AMI 组 32 例;并根据 Gensini 积分^[4],将 CHD 组分为轻度病变组 18 例(Gensini 积分<30 分),中度病变组 24 例(Gensini 积分≥30~60 分),重度病变组 29 例(Gensini 积分≥60 分)。将 AMI 组 32 例依据是否发生心力衰竭分为 AMI 后并发心力衰竭组 19 例(射血分数 CI<50%)和 AMI 后无并发心力衰竭组 13 例(CI>50%)。

1.2 入选标准 患者入院后均行心电图、超声心动图、胸部正侧位片及肝肾功能等检查,结合病史及相关辅助检查,排除心肌病、瓣膜性心脏病、恶性肿瘤、阻塞性肺部疾病、感染性疾病、尿崩症、烧伤、创伤、血液病、周围血管性疾病、严重肝肾功能不全、急性脑血管意外等疾病。

1.3 标本采集和测定 患者入院后,均于冠脉造影前(入院后次日凌晨)留取外周血液 5 ml,离心后取上层清液置于 EP 管中,密封保存于-80℃冰箱中,血清标本均于同一批次检测,检测前将标本于室温(20℃)下均匀充分解冻。采用 ELISA 双抗体夹心法测定和肽素水平,试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供,严格按照操作说明书执行。

1.4 冠脉病变评定 冠状动脉造影应用数字减影透视成像系统,采用 Seldinger 技术经股动脉或桡动脉途径完成。冠状动脉病变狭窄程度根据美国心脏协会的标准,采用 Gensini^[4]评分系统进行评估。

1.5 统计学方法 采用 *t'* 检验、方差分析和 *q* 检验。

2 结果

2.1 冠心病各亚组和对照组血清和肽素水平的比较 CHD 组患者血清和肽素为(26.64±7.56) pmol/L,明显高于对照组的(5.67±1.79) pmol/L

(*t'* =21.58, *P* <0.05)。AMI 组、UAP 组和肽素水平明显高于对照组和 SAP 组(*P* <0.05),且 AMI 组高于 UAP 组(*P* <0.05);对照组和 SAP 组差异无统计学意义(*P* >0.05)(见表 1)。

表 1 冠心病各亚组与对照组和肽素水平的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	和肽素 (pmol/L)
对照组	23	5.67 ± 1.79
SAP 组	20	6.81 ± 1.67
UAP 组	19	15.90 ± 4.97 ^{#*}
AMI 组	32	45.41 ± 13.49 ^{#*Δ}
<i>F</i>	—	139.96
<i>P</i>	—	<0.01
<i>MS</i> 组内	—	68.994

q 检验:与对照组比较[#]*P* <0.05;与 SAP 组比较^{*}*P* <0.05;与 UAP 组比较^Δ*P* <0.05

2.2 CHD 不同病变程度组血清和肽素水平的比较

CHD 重度病变组血清和肽素水平均高于对照组和 CHD 轻、中度病变组(*P* <0.01),CHD 中、重度病变组差异有统计学意义(*P* <0.05),对照组与 CHD 轻度病变组差异无统计学意义(*P* >0.05)(见表 2)。

表 2 冠脉不同病变程度组之间和肽素水平的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	和肽素 (pmol/L)
对照组	23	5.67 ± 1.79
轻度病变组	18	7.63 ± 2.81
中度病变组	24	21.46 ± 6.64 ^{#*}
重度病变组	29	42.73 ± 14.25 ^{#*Δ}
<i>F</i>	—	96.88
<i>P</i>	—	<0.01
<i>MS</i> 组内	—	76.7

q 检验:与对照组比较[#]*P* <0.05;与轻度病变组比较^{*}*P* <0.05;与中度病变组比较^Δ*P* <0.05

2.3 AMI 后并发心力衰竭组与 AMI 后无并发心力衰竭组血清和肽素水平的比较 AMI 后并发心力衰竭组的和肽素为(57.02±16.32) pmol/L,明显高于 AMI 后无并发心力衰竭组的(28.42±7.60) pmol/L (*t'* =6.66, *P* <0.01)。

3 讨论

和肽素和 AVP 的共同前体 pro-AVP 由 164 个氨基酸组成,含有 3 个活性片段:AVP (pro-AVP 20~28)、Neurophysin II (后叶激素运载蛋白 II,pro-AVP 32~124) 和和肽素(pro-AVP 126~164)。和

肽素在 AVP 的成熟、转运以及对 pro-AVP 的细胞内加工等具有一定的作用,它可通过钙连接蛋白/钙网织蛋白系统,辅助错误折叠的单体发生重新折叠,使其具有稳定的生物学效应^[5]。

和肽素可作为一种内源性应激标志物,参与机体的应激反应,在急性冠脉事件胸痛发生的最初就有显著升高,其有望成为 AMI 诊断标准与排除的标志物之一^[2]。研究^[6]发现,和肽素较皮质醇在不同应激状态下变化更为明显。考虑和肽素可作为反映个体应激水平的标志物,本研究中 CHD 亚型 AMI 和 UAP 对于患者来说是一个巨大的应激反应,同时实验排除了其他应激反应,使实验简单化;结果显示,AMI 组和 UAP 组患者血液中和肽素水平显著高于 SAP 组和对照组 ($P < 0.05$),同样提示和肽素可作为冠心病患者应激状态的一个指标,可反映机体急性内应力;对高和肽素水平的心绞痛患者,应采取积极的医疗干预,以防止心血管事件的进一步发生。

最近研究^[7]发现,和肽素水平在 AMI 患者行经皮冠状动脉球囊扩张术和支架置入术后立即升高,认为冠心病心肌缺血可能引起机体和肽素分泌释放,推测和肽素系统可能与心肌缺血有关。亦有研究^[1]显示,冠心病患者血和肽素水平均高出正常对照组的 2.87 倍,同样提示和肽素和冠心病患者心肌缺血相关。本研究结果显示,和肽素在 AMI 组、UAP 组中水平显著高于 SAP 组和对照组,表明 CHD 患者和肽素水平可反映冠状动脉缺血的程度。和肽素水平在 CHD 轻、中、重度病变患者中依次增高,差异均具有统计学意义,可说明和肽素和冠状动脉血液灌流的减少密切相关,表明和肽素可以作为冠脉病变程度的一个信号,和肽素升高对于冠心病的发生、发展和预后起到预警作用,而和肽素在冠心病患者中所发生的具体机制尚需要进一步的研究。

AMI 患者入院时血浆和肽素水平与病死率和心力衰竭等心血管事件发生密切相关,和肽素的升高可预测心肌梗死的严重程度,尤其是伴有氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 升高者,更加具有预警意义^[8]。和肽素可作为强有力的 AMI 后心力衰竭标志物,在预测 AMI 后并发心力衰竭中,和肽素明显优于 BNP 和 NT-proBNP^[9]。本实验结果显示,AMI 后并发心力衰竭组和 AMI 后无并发心力衰竭组中,前者和肽素水平明显升高,差异有统计学意义,表明 AMI 后血液中高水平和肽素与心力衰竭的发生存在

一定相关性,和肽素表达水平对于预测 AMI 后心力衰竭的发生具有重要意义,可为临床治疗提供重要信息价值。

综上所述,冠心病预后欠佳,可引起体内多种生物效应分子的活化,寻找一种快速简便的生物标志物,对于冠心病尤其是 AMI 的早期诊断、预测无疑起到重要作用。和肽素作为近年来研究的热点,其与冠心病的关系密切,在 AMI 和心力衰竭中越来越引起关注,应用和肽素诊断与排除 AMI,以及和肽素在心力衰竭的诊断上是否优于 BNP,和肽素能否成为冠心病标准诊断的生物标志物,尚需进一步的大型实验来支持与验证。

[参 考 文 献]

- [1] Chai SB, Hui YM, Li XM, *et al.* Plasma levels of copeptin in patients with coronary heart disease [J]. *Heart Vessels*, 2009, 24 (2): 79-83.
- [2] Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, *et al.* Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54 (1): 60-68.
- [3] Stoiser B, Mortl D, Husemann M, *et al.* Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure [J]. *Eur J Clin Invest*, 2006, 36 (11): 771-778.
- [4] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51 (3): 606-607.
- [5] Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus [J]. *Biochemistry*, 2004, 43 (25): 8191-8203.
- [6] Kahn M, Morgenthaler N, Widmer H, *et al.* Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2008, 29 (3): 341-346.
- [7] Tolg R, Witt M, Schwarz B, *et al.* Comparison of carvedilol and metoprolol in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention: the PASSAT Study [J]. *Clin Res Cardiol*, 2006, 95 (1): 31-41.
- [8] Khan S, Dhillon OS, O'Brien RJ, *et al.* C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study [J]. *Circulation*, 2007, 115 (16): 2103-2110.
- [9] Voors AA, von Haehling S, Anker SD, *et al.* C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30 (10): 1187-1194.