

和肽素和 NT-proBNP 联合检测在慢性心力衰竭患者病情分级中的应用

傅永平 周玥

312000 浙江省绍兴, 绍兴文理学院附属医院心内科

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.04.024

Application of copeptin and N-terminal B-type natriuretic peptide combined detection in chronic heart failure patients with disease classification Fu Yongping, Zhou Yue

Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Shaoxing Hospital, Shaoxing 312000, China

随着社会老龄化及冠心病、高血压等慢性心血管疾病发病率的上升, 致使慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 的患病率逐年升高。此类患者心功能呈缓慢不可逆性下降, 故早期诊断以及准确的严重程度分级, 并在此基础上及早进行有效的干预显得尤为重要。心功能下降往往伴随着复杂的血流动力学以及各种体液因子的改变, B 型尿钠肽 (brain natriuretic peptide B, BNP) 是目前最常用的评估心功能不全程度的指标, 常用于鉴别心源性或肺源性呼吸困难, 评估心力衰竭程度及预后, 以及指导药物治疗等^[1-2]。近年来, 研究发现神经调节肽精氨酸加压素 (arginine vasopressin, AVP) 系统是与人衰发生发展密切相关的神经激素系统之一^[3]。和肽素 (copeptin) 是 AVP 前体的一部分, 分泌量与 AVP 大致相同, 但稳定性显著高于 AVP, 目前常通过检测和肽素来间接反映 AVP 浓度^[4-5]。本研究分析总结 CHF 患者外周血和肽素与心功能分级以及 NT-pro BNP 水平的关系, 探讨和肽素在心力衰竭患者严重程度分级评估中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以 2013 年 9 月至 2015 年 3 月在绍兴文理学院附属医院住院和随访治疗的 CHF 患者为研究对象, 年龄 45 ~ 75 岁。以同期在本院健康体检的年龄和性别比例相仿健康志愿者为对照组。CHF 的诊断标准参考中华医学会心血管病学分会《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》, 排除标准: 3 个月内曾患急性心肌梗死或不稳定型心绞痛; 合并各种恶性肿瘤; 遗留脑血管后遗症, 合并肺心病或严重呼吸道感染; 哮喘及慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患者; 肝肾功能不全患者 (转氨酶超过正常上限 2 倍, 肌酐超过正常上限 1 倍者); 慢性肾病和尿毒症患者; 因各种原因而需服用激素替代药物的内分泌病患者; 2 型糖尿病患者; 免疫缺陷患者。

1.2 研究方案

患者和健康体检者均在入院时进行美国纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级, 第二日清晨抽取空腹静脉血 5 mL, 置于真空试管内, 1 500 g 离心 10 min 后取上层血清, 置于 -70°C 冰箱保存。标本采用酶联免疫吸附法检测血清和肽素含量, 试剂盒由武汉伊莱瑞特生物科技有限公司提供; 采用罗氏全自动电化学发光免疫分析仪检测血清 NT-proBNP 含量, 试剂盒由德国 Roche Diagnostics GmbH 公司生产, 具体操作按其说明书进行。同时, 根据每个患者的具体病情给予相应抗心力衰竭药物治疗, 包括洋地黄类药、利尿剂、硝酸酯类药物、 β -受体阻滞剂以及血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂。患者出院后通过电话和门诊复查进行随访。

1.3 统计学方法

应用 SPSS16.0 软件包进行统计计算。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示; 两组均数比较用成组 t 检验; 计数资料以百分数表示, 使用 χ^2 检验; 相关分析采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义

2 结果

2.1 两组一般情况、NT-pro BNP 及和肽素含量的比较

本研究中, CHF 组共纳入病例 152 例, 男性 89 例, 女性 63 例, 年龄 (62.2 ± 7.5) 岁。对照组纳入 56 例, 男性 33 例, 女性 23 例, 年龄 (62.4 ± 7.14) 岁。两组性别、年龄比较差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 0.002, P = 0.961; t = 1.021, P = 0.862$), 而 CHF 组患者的 NT-Pro BNP、和肽素浓度显著高于对照组 ($t = 112.593, P < 0.01; t = 70.246, P < 0.01$), 见表 1。

2.2 CHF 组患者血清 NT-pro BNP 及和肽素含量与 NYHA 分级的相关性

CHF 组患者的 NT-Pro BNP 水平与 NYHA 分级呈正相关

($r=0.956, P<0.01$)；和肽素含量也与 NYHA 分级呈正相关 ($r=0.855, P<0.01$)。同时, 和肽素含量与 NT-Pro BNP 呈正相关 ($r=0.804, P<0.01$, 图 1)。

此外, CHF 组患者根据心功能分级情况分为以下亚组^[M]: NYHA I + II 组和 NYHA III + IV 组进行亚组对比, 结果显示: NYHA III + IV 组患者血清 NT-pro BNP 及和肽素水平显著高于 NYHA I + II 组 (P 均 <0.01), 见表 2。

表 1 两组一般情况、NT-pro BNP 及和肽素含量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 General situation, the NT - pro BNP and the peptide content in the CHF group and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	男/女 (例)	年龄 (岁)	NT-pro BNP (pg/L)	和肽素 (pmol/L)
CHF 组	152	89/63	62.2 ± 7.5	4783.01 ± 2553.18	15.46 ± 6.96
对照组	56	33/23	62.4 ± 7.1	141.66 ± 61.09	4.41 ± 1.87
t/χ^2 值	-	0.002	1.021	112.593	70.246
<i>P</i> 值	-	0.961	0.862	<0.01	<0.01

表 2 CHF 亚组患者一般情况、NT-pro BNP 及和肽素含量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 General situation, the NT - pro BNP and the peptide content in the CHF group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	男/女 (例)	年龄 (岁)	NT-pro BNP (pg/L)	和肽素 (pmol/L)
NYHA I + II	71	43/28	61.93 ± 8.04	2544.37 ± 1364.34	9.82 ± 4.66
NYHA III + IV	81	46/35	62.44 ± 7.52	6745.28 ± 1526.09	20.41 ± 4.40
t/χ^2 值	-	0.222	0.784	0.158	1.663
<i>P</i> 值	-	0.638	0.685	<0.01	<0.01

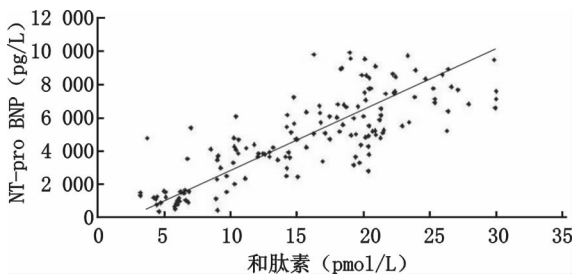


图 1 CHF 组患者外周血 NT-pro BNP 及和肽素浓度趋势示意图 ($n=152$)

Fig 1 the correlation between NT - pro BNP level and peptide content in the CHF group ($n=152$)

3 讨论

目前通过对心力衰竭有关临床指标如心脏超声、心肌标志物、NYHA 心功能分级以及 BNP 等的检测可为心力衰竭的风险和预后评估提供很大帮助。目前认为理想心力衰竭检测指标应具有以下特点: 高敏感度、特异度和准确性, 同时要求检测结果重复性好, 操作简便, 可短时间获得结果, 受性别、年龄、种族等因素影响小, 结果易于判读, 且可为临床提供有价值信息并有助于指导治疗。目前尚没

有单一检测指标可以同时满足上述所有要求。加之 CHF 本身是一组复杂的综合性症候群, 因而单靠一种检测手段很难做到准确地病情严重程度判断及预后评估^[5,6]。

AVP 又称抗利尿激素, 于下丘脑的室旁核与视上核合成后再转运至垂体后叶贮存。当受渗透压和血流动力学的刺激后, 贮存量中约 10% ~ 20% 可立即释放入血, 其余部分根据信号调节缓慢释放。研究显示, 部分心血管疾病类型的患者常伴外周血 AVP 水平升高, 升高的程度与病情严重程度有相关性, 急性心肌梗死后早期外周血和肽素和 BNP 浓度明显升高, 并且与冠状动脉血管病变支数、左主干狭窄程度、冠状动脉 Gensini 评分呈正相关, 提示冠心病患者血浆 AVP 可以一定程度反映心肌受损程度^[7-9]。也有研究发现, AVP 水平对急性心肌梗死住院期间发生不良心脏事件如心搏骤停、室颤等预测价值显著高于心肌肌钙蛋白 I、肌酸激酶同工酶, 对预后判断有一定预测价值^[10-11]。在心力衰竭演变的过程中, 血浆 AVP 可通过激活 V1a 受体诱导心肌蛋白合成增加而使心肌重构, 也可通过收缩外周血管和促进肾脏对水的重吸收增加心脏前后负荷和室壁张力, 还可刺激成纤维细胞生成并诱导心肌纤维化。心功能不全早期, AVP 有一定代偿作用, 长期的 AVP 增加与肾素-血管紧张素系统的负面效应协同发展将使心脏储备功能进一步耗竭, 最终导致症状性心力衰竭的出现。有关慢性心力衰竭的研究也发现, 在 CHF 患者中血浆 AVP 水平均明显升高, 并与 NYHA 分级、左室舒张末期径值和 BNP 水平呈正相关, 与左室射血分数呈负相关, 有关 AVP 受体的拮抗药已用于 CHF 治疗的临床报道, 并显示良好的治疗作用, 进一步支持 AVP 系统在 CHF 患者病情评估和危险分层中的意义^[12]。

AVP 分子量小、稳定性差, 因而降解半衰期短, 体内内外保存及检测均较困难, 故目前尚无可靠的 AVP 检测方法可供应用。和肽素是一种与 AVP 同源的、含 39 个氨基酸残基的糖肽, 为精氨酸加压素原 (pro-vasopressin, pro-AVP) 的 C 末端部分。而后者在酶的作用下裂解出等摩尔量的和肽素和 AVP 并释放入血。由于和肽素的稳定性较 AVP 好, 因而目前主要通过对其检测来间接反映 AVP 的浓度水平。和肽素的具体生理功能有哪些尚不十分清楚, 较为明确的是, 和肽素极有可能通过钙联接蛋白/钙网织蛋白系统使错误折叠的单体质量新折叠, 保证其生物学效应稳定性, 另外也参与 AVP 的成熟、转运等过程^[13]。

本结果表明, CHF 组患者的血清 NT-pro BNP 及和肽素含量均显著高于对照组, 和肽素与 NT-pro BNP 含量均与心功能分级呈显著正相关, 且和肽素含量与 NT-Pro BNP 也呈正相关, 同时高 NYHA 心功能分组患者 NT-pro BNP 与和肽素浓度均显著高于低 NYHA 分组患者。因而, 联合检测 NT-pro BNP 与和肽素浓度可能有助于更为准确地评估患者心功能不全程度及预后情况。

参考文献

[1] 徐建国, 潘娅静, 李钰, 等. N 末端 B 型钠尿肽前体在 1 型心

- 肾综合征早期诊断中的应用价值 [J/CD]. 中华危重症医学杂志: 电子版, 2014, 7 (2): 93-97. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 1674-6880. 2014. 02. 004.
- Xu JG, Pan YJ, Li Y, et al. The value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for early diagnosis in the type I cardiorenal syndrome [J/CD]. Chin J Criti Care Med (Electronic Edition), 2014, 7 (2): 93-97.
- [2] 唐关敏, 汪世军, 胡惠林, 等. 中老年慢性心力衰竭患者血浆 Apelin 的表达变化及 RAS 阻滞剂的调控作用 [J/CD]. 中华危重症医学杂志: 电子版, 2014, 7 (1): 35-41. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 1674-6880. 2014. 01. 008.
- Tang GM, Wang SJ, Hu HL, et al. Expression of Apelin with the regulating effect of RAS blockers in elderly and middle-aged patients with chronic heart failure [J/CD]. Chin J Criti Care Med (Electronic Edition), 2014, 7 (1): 35-41.
- [3] 李晓涛, 夏岳, 郭喜朝, 等. 血浆和肽素、B 型利钠肽水平与慢性心力衰竭的关系 [J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27 (4): 268-270. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-1439. 2011. 04. 009.
- Li XT, Xia Y, Guo XC, et al. The relationship between plasma copeptin, B type natriuretic peptide levels and chronic heart failure [J]. J Clin Cardio, 2011, 27 (4): 268-270.
- [4] 桑圣刚, 荣红. 和肽素和脑钠肽联合检测在 AMI 中的临床意义 [J]. 中国急救医学, 2012, 32 (5): 449-451. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-1949. 2012. 05. 017.
- Sang SG, Rong H. Clinical significance of combined detection with copeptin and brain natriuretic peptide in the patients with acute myocardial infarction [J]. Chin J Crit Care Med, 2012, 32 (5): 449-451.
- [5] 汤蓓, 钟泽, 吴新东, 等. ST 段抬高型急性心肌梗死患者早期血浆和肽素水平改变的临床意义 [J/CD]. 中华危重症医学杂志: 电子版, 2013, 6 (2): 76-80. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 1674-6880. 2013. 02. 003.
- Tang P, Zhong Z, Wu XD. Clinical significance of plasma copeptin levels in early stage of ST-segment elevation acute myocardial infarction [J/CD]. Chin J Criti Care Med (Electronic Edition), 2013, 6 (2): 76-80.
- [6] 陈都, 徐峰, 陆士奇, 等. 急性心肌梗死早期血清超敏 C 反应蛋白和前白蛋白与并发急性心力衰竭的关系 [J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23 (1): 75-78. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-0282. 2014. 01. 018.
- Chen D, Xu F, Lu SQ, et al. The relationship between serum C-reactive protein and pre-albumin and the acute heart failure during the early stage of acute myocardial infarction patients [J]. Chin J Emerg Med, 2014, 23 (1): 75-78.
- [7] 孙青雯, 陈焕芹, 王全珍, 等. 心力衰竭患者血清和肽素水平的变化及其与 N 末端 B 型利钠肽原的关系 [J]. 中国循环杂志, 2013, 28 (7): 511-514. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2013. 07. 010.
- Sun QW, Chen HQ, Wang QZ, et al. The correlation between serum levels of copeptin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with heart failure [J]. Chin Circula J, 2013, 28 (7): 511-514.
- [8] 袁桂莉, 闫青叶. 和肽素在心力衰竭中的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33 (14): 3547-3549. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2013. 14. 151.
- Yuan GL, Yan QY. The research progress of copeptin in heart failure [J]. Chin J Geronto, 2013, 33 (14): 3547-3549.
- [9] 赵玉清, 袁桂莉, 张进顺, 等. 和肽素联合 APACHE II 评分在危重病患者预后评价中的意义 [J]. 中国老年学杂志, 2014, (13): 3521-3522. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2014. 13. 002.
- Zhao YQ, Yuan GL, Zhang JS, et al. Prognostic evaluation of copeptin and acute physiology and chronic health evaluation II in patient with critical illness [J]. Chin J Geronto, 2014, (13): 3521-3522.
- [10] 王晓艳, 杨侃, 孙明, 等. 脑钠肽及和肽素水平与冠心病患者冠脉病变程度的相关性 [J]. 中国全科医学, 2010, 13 (2): 145-147. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-9572. 2010. 02. 013.
- Wang XY, Yang K, Sun M, et al. Correlation of coronary artery stenosis with plasma brain natriuretic peptide and copeptin in patients with coronary heart diseases [J]. Chin General Prac, 2010, 13 (2): 145-147.
- [11] 张浩, 任国庆, 孙文文, 等. 检测和肽素及肌钙蛋白 I 对急性非 ST 段抬高型心肌梗死的早期诊断价值 [J]. 实用医学杂志, 2014, (19): 3096-3098, 3099. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2014. 19. 021
- Zhang H, Ren GQ, Sun WW, et al. Diagnosis value of copeptin and cTnI in early diagnosis of non-ST-segment elevation myocardial infarction [J]. J Practl Med, 2014, (19): 3096-3098, 3099.
- [12] 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. 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. DOI: 10. 3760/j. issn: 0253-3758. 2007. 12. 002.
- Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and management of chronic heart failure [J]. Chin J Cardiol, 2007, 35 (12): 1076-1095.
- [13] 曹芳英, 朱智明. Copeptin 的生物特性及与疾病的关系研究进展 [J]. 天津医药, 2012, 40 (11): 1176-1180. DOI: 10. 3969/j. issn. 0253-9896. 2012. 11. 032.
- Cao FY, Zhu ZM. Relationship research progress of Copeptin biological characteristics and disease [J]. Tianjin Medical Journal, 2012, 40 (11): 1176-1180.

(收稿日期: 2015-10-26)

(本文编辑: 何小军)