

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01154

## 冠心病患者血浆和肽素水平的测定及其对冠脉病变程度的诊断价值

叶忠<sup>1,2</sup>, 郑兴<sup>1\*</sup>

1. 第二军医大学长海医院心内科, 上海 200433
2. 解放军第313医院心内科, 葫芦岛 125000

**[摘要]** **目的:**测定冠心病(CHD)患者血浆和肽素(copeptin)水平,探讨其对冠脉病变严重程度的诊断价值。**方法:**选取因疑似CHD住院而进行冠状动脉造影(CAG)检查的180例患者,按CAG结果分为CHD组( $n=101$ )与对照组( $n=79$ )。CHD组根据冠脉病变支数分为单支病变组( $n=38$ )、双支病变组( $n=34$ )、三支病变组( $n=29$ );根据Gensini积分分为 $<20$ 分( $n=40$ )、 $20\sim 40$ 分( $n=29$ )、 $\geq 40$ 分( $n=32$ )组。所有患者造影前均测定收缩压(SBP)、舒张压(DBP)等一般临床特征及生化指标;采用和肽素酶联试剂盒测定血浆copeptin水平,比较不同组别患者copeptin水平,探讨其诊断意义。**结果:**冠心病患者血浆copeptin水平( $\text{ng/ml}$ )显著高于对照组( $0.953\ 6\pm 0.098\ 6$  vs  $0.924\ 4\pm 0.064\ 9$ ,  $P<0.05$ )。冠状动脉双支病变、三支病变组血浆copeptin水平显著高于对照组和单支病变组( $P<0.05$ ),但前两者间无统计学差异;Gensini积分 $20\sim 40$ 分、 $\geq 40$ 分患者血浆copeptin水平显著高于对照组和 $<20$ 分( $P<0.05$ ),但前两者间无统计学差异。**结论:**冠心病患者血浆copeptin水平较高,其在一定程度内可以反映冠脉病变程度,但对于严重冠脉病变可能鉴别意义不大。

**[关键词]** 和肽素;冠心病;血管造影术;Gensini积分

**[中图分类号]** R 541.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)10-1154-04

### Determination of plasma copeptin level in patients with coronary heart disease and its diagnostic value for severity of coronary atherosclerosis

YE Zhong<sup>1,2</sup>, ZHENG Xing<sup>1\*</sup>

1. Department of Cardiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. Department of Cardiology, No. 313 Hospital of PLA, Huludao 125000

**[ABSTRACT]** **Objective:** To determine the plasma level of copeptin in patients with coronary heart disease, and to discuss its diagnostic value for severity of coronary atherosclerosis. **Methods:** Coronary angiography (CAG) was performed in 180 hospitalized patients with suspected coronary heart disease (CHD). The 180 patients were divided into two groups: CHD group ( $n=101$ ) and non-CHD group (control,  $n=79$ ) based on the results of CAG. The CHD group was further divided into subgroups according to the number of diseased coronary branches and Gensini's score: one-vessel subgroup (38), two-vessel subgroup (34) and three-vessel subgroup (29),  $0<$  Gensini's score  $<20$  subgroup (40),  $20\leq$  Gensini's score  $<40$  subgroup (29) and Gensini's score  $\geq 40$  subgroup (32). Plasma copeptin, lipids, fasting plasma glucose, blood pressure, and body mass index were measured before CAG in all patients; age, sex, and prior medical histories including hypertension, diabetes mellitus, and smoking status were also obtained. Plasma copeptin was determined by radioimmunoassay (RIA) and were compared between different groups. **Results:** Plasma copeptin level ( $\text{ng/ml}$ ) in CHD patients was significantly higher than that in the controls ( $0.953\ 6\pm 0.098\ 6$  vs  $0.924\ 4\pm 0.064\ 9$ ,  $P<0.05$ ). Plasma copeptin levels in two-vessel subgroup and three-vessel subgroup were significantly higher than those in the control and one-vessel subgroup ( $P<0.05$ ), with no significant difference found between the former two groups. Plasma copeptin levels in  $20\leq$  Gensini's score  $<40$  subgroup and Gensini's score  $\geq 40$  subgroup were significantly higher than those in the control group and  $0<$  Gensini's score  $<20$  subgroup ( $P<0.05$ ), with no significant difference found between  $20\leq$  Gensini's score  $<40$  subgroup and Gensini's score  $\geq 40$  subgroup. **Conclusion:** Plasma copeptin in CHD patients is at a higher level, and to some extent it can reflect the severity of coronary atherosclerosis, but has little value in identification of severe coronary heart diseases.

**[KEY WORDS]** copeptin; coronary heart disease; angiography; Gensini's score

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(10):1154-1157]

**[收稿日期]** 2009-03-30 **[接受日期]** 2009-07-15

**[作者简介]** 叶忠, 硕士生, 主治医师. E-mail: yezhong20062006@sina.com

\* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-81870540, E-mail: zhengxing57530@163.com

和肽素 (copeptin) 是精氨酸加压素原 (pre-pro-vasopressin) C 末端的一部分, 与精氨酸加压素 (arginine vasopressin, AVP) 一起由神经垂体等量分泌, AVP 检测困难, 但和肽素检测方便, 有望成为临床上循环中 AVP 水平测定的替代物<sup>[1-2]</sup>。Tölg 等<sup>[3]</sup>研究发现 AVP 水平在急性心肌梗死患者行经皮冠状动脉球囊扩张术 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 和支架置入术后立即升高, 认为冠心病心肌缺血可能引起 AVP 分泌, 推测和肽素和 AVP 系统可能与心肌缺血相关。Khan 等<sup>[4]</sup>研究发现和肽素是冠心病心肌梗死后患者病死率的独立预测因子, 特别是在 N 末端脑钠素原 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NTproBNP) 升高的患者中预测价值更高<sup>[1]</sup>。

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是严重危害人类生命健康和影响人类生活质量的常见病, 其发病率和病死率呈逐年上升趋势。和肽素与 CHD 的发病关系目前仍不明确, 其对 CHD 及冠脉病变程度的诊断价值也不确切。因此, 本研究测定 CHD 患者血浆和肽素水平, 尝试探讨其对冠脉病变严重程度的诊断价值, 为 CHD 的临床诊治提供帮助。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象 选择 2008 年 10 月至 2009 年 1 月因疑似 CHD 在第二军医大学长海医院心内科住院并行冠状动脉造影术 (CAG) 患者 180 例, 男 87 例 (48.33%), 女 93 例 (51.67%), 年龄 38~98 (67.22±11.41) 岁。患者按 CAG 结果分为 CHD 组与对照组。对照组 (冠脉狭窄 < 50%) 79 例, CHD 组 (至少一支主要血管狭窄程度 ≥ 50%<sup>[5]</sup>) 101 例。CHD 组按冠脉病变支数再分为单支病变组 ( $n=38$ )、双支病变组 ( $n=34$ )、三支病变组 ( $n=29$ ); 根据 Gensini 积分分为 < 20 分组 ( $n=40$ )、20~40 分组 ( $n=29$ ) 和 ≥ 40 分组 ( $n=32$ )。

所有患者均接受心电图、胸部正侧位片、超声心动图及肝肾功能等检查。排除瓣膜性心脏病、心脏病、恶性肿瘤、阻塞性肺部疾病、尿崩症、感染性疾病、创伤烧伤、血液病、严重肝肾功能不全、急性脑血管意外及 1 个月内接受放射线操作者等。

1.2 CAG 及冠脉狭窄程度的评价 CAG 由经验丰富的内科介入组医生完成, 采用标准 Judkins 法, 每根血管至少行 3 个以上的多体位投照。CAG 结果均由同一位放射科医师进行分析, 其对患者临床情况和实验室检查结果并不知晓。根据 1984 年美国心脏病协会规定的冠脉血管图像分段评价标准

和 Gensini 积分系统<sup>[6]</sup>对每支血管狭窄程度进行定量分析。

1.3 酶免法 (EIA) 检测血浆 copeptin 水平 行 CAG 当天采受检者晨起空腹肘静脉血 2 ml, EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝, 然后将血样转移到含抑蛋白酶肽 (0.6 TIU/ml) 的离心管中, 轻摇混匀, 以 4℃, 1 600×g, 离心 15 min, 收集血浆, 置于 -80℃ 冰箱冰冻保存待测。所有样本的检测均同一批次完成, 应用 Copeptin (human) EIA 试剂盒 (美国 Phoenix Pharmaceuticals 公司) 检测。

1.4 生命体征及生化指标的测定 以 Hitachi 7600-020 自动生化分析仪统一测定血脂、血糖, 包括总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、空腹血糖 (FPG)。TG、TC 采用酶法测定; HDL-C、LDL-C 采用直接匀相测定法。同时测定收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、体质量指数 (BMI) 等相关指标, 并询问吸烟史、高血压病史及糖尿病史。

1.5 统计学处理 采用 SAS 9.1.3 软件进行统计分析。连续变量符合正态分布的用  $\bar{x} \pm s$  表示, 不符合正态分布的资料 (BMI) 用中位数及四分位数表示。正态分布资料两组间均数比较采用成组  $t$  检验, 多组间均数比较采用方差分析并进一步进行各组间均数的两两比较。不符合正态分布的资料两组间比较采用成组资料的非参数检验, 多组间比较采用完全随机设计资料的非参数检验。计数资料间的比较用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 研究对象的一般临床特征 CHD 组吸烟者、BMI、TC、TG、LDL-C、HDL-C、FPG 显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 余指标差异无统计学意义 (表 1)。

2.2 CAG 结果 180 例患者中, CAG 阴性 (对照组) 79 例, 阳性 (CHD 组) 101 例, CHD 根据病变范围分为单支病变、双支病变和三支病变, 分别为 38 例 (37.62%)、34 例 (33.66%)、29 例 (28.71%); 根据 Gensini 积分分为 < 20 分、20~40 分、≥ 40 分, 分别为 40 例 (39.60%)、29 例 (28.71%)、32 例 (31.68%)。

2.3 血浆 copeptin 水平的比较 结果 (表 2) 显示: CHD 组患者血浆 copeptin 水平显著高于对照组 ( $P=0.0244$ ); 血浆 copeptin 水平在双支病变组与对照组 ( $P=0.0043$ ), 三支病变组与对照组 ( $P=0.0141$ ), 双支病变组与单支病变组 ( $P=0.0104$ ),

三支病变组与单支病变组( $P=0.0251$ )间均有统计学差异,在单支病变组与对照组间无统计学差异( $P=0.9234$ )、在双支病变组与三支病变组间无统计学差异( $P=0.8298$ );血浆 copeptin 水平在 20~40 分组与对照组( $P=0.0005$ ), $\geq 40$  分与对照组

( $P=0.0002$ ), 20~40 分组与 <20 分组( $P<0.0001$ ), $\geq 40$  分组与 <20 分组( $P<0.0001$ )间均有统计学差异,在 <20 分组与对照组间无统计学差异( $P=0.1644$ ),在 $\geq 40$  分组与 20~40 分组间无统计学差异( $P=0.9134$ )。

表 1 研究对象的一般临床资料

Tab 1 Clinical data of patients

Items	All patients (n=180)	Control (n=79)	CHD (n=101)	P value
Age(year)	67.22±11.41	65.52±11.83	68.55±10.94	0.0774
BMI(Median [interquartile range], kg·m <sup>-2</sup> )	25.63(23.43,28.03)	25.97(24.53,28.57)	24.58(23.12,27.73)	0.0302*
Male/sex(n[%])	87(48.33)	36(45.57)	51(50.50)	0.5117
Smoking(n[%])	48(26.67)	13(16.46)	35(34.65)	0.0061*
Hypertension(n[%])	122(67.78)	53(67.09)	69(68.32)	0.8611
Diabetes(n[%])	57(31.67)	20(20.32)	37(36.63)	0.1053
SBP p/mmHg	137.68±21.99	135.46±23.69	139.44±20.55	0.2296
DBP p/mmHg	85.20±14.40	84.51±14.91	85.72±14.08	0.5758
TC c <sub>B</sub> /(mmol·L <sup>-1</sup> )	4.73±1.15	4.29±1.08	5.07±1.09	<0.0001*
TG c <sub>B</sub> /(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.69±0.77	1.55±0.77	1.80±0.75	0.0305*
LDL-C c <sub>B</sub> /(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.82±1.03	2.39±1.02	3.15±0.92	<0.0001*
HDL-C c <sub>B</sub> /(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.17±0.33	1.10±0.33	1.22±0.33	0.0129*
FPG c <sub>B</sub> /(mmol·L <sup>-1</sup> )	5.95±1.45	5.67±1.24	6.17±1.56	0.0220*

CHD:Coronary heart disease; BMI: Body mass index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; TC: Total cholesterol; TG: Triglyceride; LDL-C:Low density lipoprotein-cholesterol; HDL-C:High lipoprotein-cholesterol; FPG: Fasting plasma glucose. BMI is expressed as median and interquartile range. Other data are expressed as  $\bar{x}\pm s$  or number(percentage)of patients. \*  $P<0.05$ . 1 mmHg=0.133 kPa

表 2 对照组、冠脉病变支数各亚组、Gensini 积分各亚组间血浆 copeptin 水平的比较  
Tab 2 Comparison of plasma copeptin in CHD patients between different groups and subgroups

Groups	N	Copeptin p <sub>B</sub> /(ng·ml <sup>-1</sup> )
Control	79	0.9244±0.0649
Vessel involved		
One vessel	38	0.9228±0.0856
Two vessels	34	0.9743±0.1068**△
Three vessels	29	0.9696±0.0977*△
Gensini score		
<20	40	0.9027±0.0774
20-39	29	0.9858±0.0943**▲
$\geq 40$	32	0.9880±0.1014*▲

\*  $P<0.05$ , \*\*  $P<0.01$  vs control group;△ $P<0.05$  vs one-vessel group;▲ $P<0.05$  vs <20 group

### 3 讨论

AVP 能增加心肺复苏时冠状动脉的灌注压,显著提高冠脉血流,明显增加心肌供氧<sup>[7]</sup>,与肾上腺素相比,AVP 可明显提高左室心肌血流量,增加心内膜血供<sup>[8-9]</sup>。但其在收缩周围血管、增加外周阻力即增加心脏后负荷的同时,可收缩冠脉血管,使心肌供氧和氧需求比例失调,从而抑制心脏收缩功能<sup>[10]</sup>。

Copeptin 是精氨酸加压素原 C 末端的一部分,可作为临床上常规对循环中 AVP 水平的替代物<sup>[3]</sup>。本研究发现,CHD 组血浆 copeptin 水平显著高于阴性对照组( $P<0.01$ ),表明 copeptin 可能可作为临床上预测冠心病的标志物。

Staub 等<sup>[11]</sup>通过对 253 例休息和运动负荷时单光子发射计算机断层显像术(single-photon emission computerized tomography, SPECT)检查提示可疑心肌缺血患者运动后的 copeptin 水平增加 3 倍,但与心肌缺血无关,认为 copeptin 水平的测量可能对检测运动性心肌缺血帮助不大,但必须排除心肌缺血导致的潜在 copeptin 释放被运动后所致的非特异性 copeptin 释放所掩盖的可能。而本研究采用的分组标准是冠状动脉造影,其是诊断冠心病的金标准,能够更准确地反映冠心病心肌缺血程度,且标本均于晨起静息时采集,从而排除了运动对 copeptin 水平的影响。

本研究结果发现:冠状动脉多支病变组(即双支病变组和三支病变组)血浆 copeptin 水平显著高于对照组和单支病变组,多支病变两组别中血浆 copeptin 水平无统计学差异;Gensini 积分 $\geq 20$  分组(即 20~40 分组及 $\geq 40$  分组)血浆 copeptin 水平显

著高于对照组和  $<20$  分组, Gensini 积分  $\geq 20$  分两组别间血浆 copeptin 水平无统计学差异, 说明 copeptin 水平在一定程度内可以反映冠状动脉的病变情况, 但对于严重冠脉病变的鉴别意义不大, 从另一侧面提示 copeptin 水平升高可能参与了冠心病的发病过程。其原因还有可能与多支病变组及 Gensini 积分  $\geq 20$  分组中患者心功能普遍较对照组、单支病变组及  $<20$  分组差有关。Gegenhuber 等<sup>[12]</sup> 研究结果显示, copeptin 在对心力衰竭患者预后的判断方面与 BNP 有着相似的效果。Neuhold 等<sup>[13]</sup> 研究认为, copeptin 是 NYHA 心功能分级 II ~ III 级患者病死率的最强预测因子, 而对于 NYHA IV 级的心力衰竭患者, 血清钠水平预测价值较大, copeptin 仅具有较大的辅助预测价值。

综上所述, 冠心病患者血浆 copeptin 水平显著升高, 说明 copeptin 与冠心病有关, 血浆 copeptin 水平在一定程度内可以反映冠状动脉的病变情况, 虽然对于严重冠脉病变的鉴别意义不大, 但有望成为冠心病新的预测因子。

#### [参考文献]

- [1] Katan M, Morgenthaler N G, Dixit K C, Rutishauser J, Brabant G E, Müller B, et al. Anterior and posterior pituitary function testing with simultaneous insulin tolerance test and a novel copeptin assay[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 2640-2643.
- [2] Szinnai G, Morgenthaler N G, Berneis K, Struck J, Müller B, Keller U, et al. Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 3973-3978.
- [3] Tölg R, Witt M, Schwarz B, Kurz T, Kurowski V, Hartmann F, 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: 31-41.
- [4] Khan S Q, Dhillon O S, O'Brien R J, Struck J, Quinn P A, Morgenthaler N G, et al. C-terminal pro-vasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study [J]. *Circulation*, 2007, 115: 2103-2110.
- [5] 马丽萍, 秦永文, 郑兴, 吴弘, 丁继军, 赵仙先, 等. 高敏感 C 反应蛋白和淀粉样物质 A 与冠状动脉病变程度的关系[J]. *第二军医大学学报*, 2004, 25: 763-765.  
Ma L P, Qin Y W, Zheng X, Wu H, Ding J J, Zhao X X, et al. Relationship between highly sensitive C-reactive protein, serum amyloid A and severity of coronary artery disease[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2004, 25: 763-765.
- [6] Gensini G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51: 606.
- [7] Babar S I, Berg R A, Hilwig R W, Kern K B, Ewy G A. Vasopressin versus epinephrine during cardiopulmonary resuscitation: a randomized swine outcome study[J]. *Resuscitation*, 1999, 41: 185-192.
- [8] Voelckel W G, Lurie K G, McKnite S, Zielinski T, Lindstrom P, Peterson C, et al. Effects of epinephrine and vasopressin in a piglet model of prolonged ventricular fibrillation and cardiopulmonary resuscitation[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30: 957-962.
- [9] Wenzel V, Lindner K H, Mayer H, Lurie K G, Prengel A W. Vasopressin combined with nitroglycerin increases endocardial perfusion during cardiopulmonary resuscitation in pigs[J]. *Resuscitation*, 1998, 38: 13-17.
- [10] Cowley A W Jr, Merrill D, Osborn J, Barber B J. Influence of vasopressin and angiotensin on baroreflexes in the dog[J]. *Circ Res*, 1984, 54: 163-172.
- [11] Staub D, Morgenthaler N G, Buser C, Bredthardt T, Potocki M, Noveanu M, et al. Use of copeptin in the detection of myocardial ischemia[J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 399(1-2): 69-73.
- [12] Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, Poelz W, Pacher R, Morgenthaler N G, et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure[J]. *J Card Fail*, 2007, 13: 42-49.
- [13] Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Stoiser B, Struck J, Morgenthaler N G, et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52: 266-272.

[本文编辑] 贾泽军