

临床血清学研究

DOI: 10.11699/cyxb20130519

血浆和肽素、N 末端脑钠肽前体和肾上腺髓质素前体 N 端 20 肽与慢性心力衰竭的关系研究

何 艺,冉 华,王正中,郑 全,梁伯平,蒲 毅

(重庆市黔江中心医院心内科,重庆 409000)

【摘要】目的:探讨血浆和肽素、肾上腺髓质素前体 N 端 20 肽(proadrenomedullin N-terminal 20 peptide, PAMP)、N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平和慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)及其严重程度的相关关系。**方法:**分别入选 CHF 患者 72 例和 32 例非 CHF 对照,检测纳入对象血浆和肽素、PAMP 和 NT-proBNP 水平,心脏彩超评价心脏的结构和功能。**结果:**CHF 患者血浆和肽素、NT-proBNP 水平与对照组相比明显升高($P<0.001$),并随纽约心脏病协会(New York heart association, NYHA)分级的增加而升高。和肽素分别与左室舒张末期内径值($r=0.508$)、血肌酐($r=0.320$)、NYHA 分级($r=0.567$)、NT-proBNP($r=0.412$)呈显著正相关(均有 $P<0.01$),与左室射血分数呈负相关($r=-0.663$, $P<0.01$)。CHF 患者血浆 PAMP 水平与对照组相比无显著差异。**结论:**血浆和肽素、NT-proBNP 水平在 CHF 中显著升高,并与 CHF 的严重程度密切相关。

【关键词】慢性心力衰竭;和肽素;肾上腺髓质素前体 N 端 20 肽;N 末端脑钠肽前体

【中国图书分类法分类号】R541.7

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-10-29

Relationship between plasma copeptin, proadrenomedullin N-terminal 20 peptide, N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and chronic heart failure

HE Yi, RAN Hua, WANG Zhengzhong, ZHENG Quan, LIANG Boping, PU Yi

(Department of Cardiology, Qianjiang Central Hospital)

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between plasma copeptin, proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels and severity of chronic heart failure (CHF). **Methods:** Seventy-two patients with CHF and 32 non-CHF controls were enrolled. Plasma copeptin and PAMP concentrations were measured by ELISA and concentration of NT-proBNP was detected by triaged detection instrument. Cardiac structure and function were evaluated by color Doppler ultrasound. **Results:** Plasma copeptin and NT-proBNP levels were significantly higher in patients with CHF than in non-CHF controls ($P<0.001$), which were elevated with the increase of the New York heart association (NYHA) class. Concentration of copeptin was positively correlated with left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) ($r=0.508$), serum creatinine ($r=0.320$), NYHA class ($r=0.567$), NT-proBNP ($r=0.412$) (all $P<0.01$) and was negatively correlated with left ventricular ejection fraction ($r=-0.663$, $P<0.01$). There was no significant difference in terms of plasma PAMP levels between patients with CHF and non-CHF controls. **Conclusions:** Plasma copeptin and NT-proBNP levels are higher in patients with CHF and are closely related with the severity of CHF.

【Key words】chronic heart failure; copeptin; proadrenomedullin N-terminal 20 peptide; N-terminal pro-brain natriuretic peptide

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是由于心脏结构或功能性疾病引起的一组心功能不全临床综合征,是以血流动力学、神经内分泌改变和心室重构为特征,预后较差,严重危害人们生命健

康^[1]。目前认为,脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平已经成为用于 CHF 诊断、预后评估及疗效监测的经典血浆标志物,且对于指导 CHF 治疗亦具有重要价值^[2]。近年研究表明与 BNP 相比,一些新的血管活性肽类标志物,如和肽素^[3-4]、肾上腺髓质素前体 N 端 20 肽(proadrenomedullin N-terminal 20 peptide, PAMP)^[5]在心力衰竭的诊断、预后判断和指

作者介绍:何 艺, Email: heyi0721@163.com,

研究方向:慢性心力衰竭的临床防治。

基金项目:重庆市卫生局面上资助项目(编号:2011-2-547)。

导治疗方面显示出一定的潜在价值和独特之处,可能进一步提高 N 末端脑钠肽(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)的诊断价值。本研究系统评价了 NT-proBNP、和肽素和 PAMP 与 CHF 患者纽约心脏病协会(New York heart association, NYHA)分级和严重程度的关系,为临床对心衰的早期诊断、客观评估、规范治疗提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 入选对象 顺序入选 2011 年 12 月-2012 年 6 月在我院心内科住院治疗的 CHF 患者 72 例,其中男 42 例,平均年龄(58.9 ± 13.0)岁;同时入选无心力衰竭病史、心脏结构和功能正常者 32 例作为正常对照组,男 16 例,平均年龄(55.6 ± 10.0)岁。心力衰竭的诊断采用 Framingham 标准,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $<45\%$ 或(和)左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD) >55 mm(男)或 50 mm(女),伴或不伴舒张功能障碍。心功能分级按 NYHA 标准。

1.1.2 排除对象 急性心肌梗死,严重的内分泌疾病,肺源性心脏病,肿瘤,严重肝、肾功能损害,先天性心脏病,严重感染性疾病。

1.2 血浆生化指标分析

取被研究者入院后第 2 天清晨、空腹 12 h、未下床活动之前的肘静脉血约 5 ml,采用乙二胺四乙酸抗凝管肘静脉取血,2 h 内离心,吸取上层血浆,冷冻保存于 -80 °C 冰箱中待测。采用酶联免疫吸附法测定血浆和肽素和 PAMP 水平,按照试剂盒说明书操作,试剂均购自武汉华美生物有限公司。BNP 测定采用酶联免疫法,试剂盒由美国 ADR 公司生产,所用仪器为西班牙 Grifols 公司 TRITURUS 全自动酶免分析仪。BNP 检测范围为 $1 \sim 5\,000$ ng/L($0.29 \sim 1\,440.90$ pmol/L)。

1.3 超声心动图及其他指标

所有入选 CHF 患者均在入院后第 2 天行超声心动图检查。采用 GE2vivid7 型彩色多普勒超声诊断仪,超声检查由不知情的心脏超声专科医师完成。在左室长轴切面 LVEDD。采用改良的 simpson 法检测 LVEF。

记录所有 CHF 患者年龄、性别、心力衰竭症状、临床诊断、LVEF、LVEDD、血肌酐、血脂、血浆 NT-proBNP、和肽素和 PAMP 水平。

1.4 统计分析

统计软件采用 SPSS 10.0,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用率表示。多组均数对比采用单因素方差分析,两两组间比较采用 LSD-*t* 法,方差不齐性经对数转换后再做方差分析;两组分类资料的比较采用卡方检验;单因素相关分析采用 Pearson 相关系数表达。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征

表 1 所示 CHF 组和正常对照组的基线资料情况。两组在性别、年龄、总胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯(triglyceride, TG)方面无显著差异;但两组间血肌酐、LVEDD、LVEF 比较,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。

表 1 CHF 患者与对照组的临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between CHF patients and patients in control group

	对照组 (<i>n</i> =32)	CHF组(<i>n</i> =72)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	55.6 ± 10.0	58.9 ± 13.0	0.208
男性(%)	50.0	61.1	0.399
高血压(%)	50.0	55.6	0.755
心绞痛病史(%)	6.25	26.40	0.036
糖尿病(%)	3.1	11.1	0.338
心肌病(%)	0.0	43.1	<0.001
瓣膜性心脏病(%)	0.0	12.5	0.086
TG(mmol/L)	1.54 ± 0.85	1.23 ± 0.54	0.087
TC(mmol/L)	3.87 ± 0.69	4.24 ± 0.79	0.066
LVEDD(mm)	51.0 ± 4.0	60.2 ± 8.1	<0.001
LVEF(%)	66.8 ± 5.2	41.1 ± 14.2	<0.001
血肌酐(μ mol/L)	56.9 ± 20.2	78.1 ± 28.6	<0.001
BNP(ng/L)	—	$1\,890.6 \pm 1\,181.6$	—
和肽素(ng/ml)	2.3 ± 1.2	10.3 ± 3.9	<0.001
PAMP(pg/ml)	9.2 ± 5.9	9.2 ± 2.7	<0.001

注:“—”未检测

2.2 血浆和肽素和 PAMP 水平

CHF 组血清和肽素水平显著高于对照组[CHF 组 vs. 对照组: (7.9 ± 2.7) vs. (2.3 ± 1.2) ng/ml, $P < 0.001$];CHF 组和对照组血浆 PAMP 水平无显著差异[(9.2 ± 2.7) vs. (9.2 ± 5.9) pg/ml, $P = 0.935$]。

2.3 血浆和肽素和 PAMP 水平与心功能状态的关系

不同 NYHA 分级的 CHF 患者血浆和肽素、PAMP 和 NT-proBNP 水平存在显著差异($P < 0.001$),心功能越差,血浆和肽素和 BNP 水平越高,如表 2 所示。NYHA IV 级患者血浆 PAMP 水平显著低于 NYHA II、III 级的患者(7.5 ± 1.0) vs. (11.3 ± 2.6); (7.5 ± 1.0) vs. (10.8 ± 3.1) pg/ml,均有显著差异 $P < 0.001$)。此外,入院前服用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)和利尿剂的比例在不同心功能分组之间亦无显著差异(表 3)。

2.4 相关分析

相关分析显示和肽素与 NYHA 分级、血肌酐、NT-proBNP、LVEDD 和 LVEF 密切相关;PAMP 与和肽素、NT-proBNP、血肌酐、LVEDD 和 LVEF 无显著相关性,如表 4 所示。

表 2 NYHA 分级与血浆 NT-proBNP、Copeptin 和 PAMP 水平的关系

Tab.2 The relationship between NYHA class and NT-proBNP, copeptin and PAMP

指标	NYHA II (n=7)	NYHA III (n=25)	NYHA IV (n=40)	P 值
NT-proBNP(ng/L)	524.0 ± 313.8	1 399.4 ± 311.4	2 436.8 ± 1 292.8	—
Log(NT-proBNP)	2.67 ± 0.21	3.14 ± 0.09 ^a	3.32 ± 0.26 ^b	<0.001
和肽素(ng/ml)	5.4 ± 1.9	8.9 ± 2.9 ^c	12.0 ± 3.6 ^d	<0.001
PAMP(pg/ml)	10.8 ± 3.1	11.3 ± 2.6	7.5 ± 1.0 ^e	<0.001

注:Log(NT-proBNP):a,NYHA II vs. NYHA III, $P<0.001$;b,NYHA III vs. NYHA IV, $P<0.001$ 。和肽素;c,NYHA II vs. NYHA III, $P=0.013$;d,NYHA III vs. NYHA IV, $P<0.001$ 。PAMP:e,NYHA III vs. NYHA IV 或 NYHA II vs. NYHA IV, 均有 $P<0.001$ 。“—”未做统计分析

表 3 不同 NYHA 分级患者入院前用药比较

Tab.3 Comparison of pre-hospital medication among patients with different NYHA classes

	NYHA II (n=7)	NYHA III (n=25)	NYHA IV (n=40)	P 值
ACEI (%)	40.0	36.0	42.9	0.925
ARB (%)	35.0	36.0	14.3	0.486
利尿剂 (%)	42.9	60.0	65.0	0.536

表 4 血浆 Copeptin 和 PAMP 水平与其他因素间的相关分析

Tab.4 Correlation of plasma copeptin and PAMP with other factors

其他因素	和肽素		PAMP	
	r 值	P 值	r 值	P 值
NYHA 分级	0.567	<0.001	-0.598	<0.001
LVEDD(mm)	0.508	<0.001	-0.097	0.329
LVEF (%)	-0.663	<0.001	0.080	0.422
血肌酐(μmol/L)	0.320	<0.001	-0.064	0.521
NT-ProBNP(ng/L)	0.412	<0.001	-0.368	0.085
和肽素(ng/ml)	—	—	-0.182	0.064
PAMP(ng/ml)	0.568	<0.001	—	—

注:“—”未做统计分析

3 讨论

本研究旨在评价一些新的血浆多肽标志物与 CHF 患者心功能状态的相关关系。结果表明与经典心力衰竭标志物的 NT-ProBNP 相比,血浆中和肽素水平显著高于非 CHF 的对照组,随着 NYHA 分级和肽素增高,且与 LVEF、LVEDD 和 NT-ProBNP 等心力衰竭指标显著相关;2 组之间血浆 PAMP 水平无显著差异。

精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)对于维持机体水平衡、血容量即循环功能有重要意义,此外还在细胞收缩、增殖和肾上腺皮质激素的分泌等方面扮演重要角色^[6]。近年研究发现 CHF 时精氨酸加压素系统过度激活且能增加疾病的严重度,其

机制可能为 AVP 与其分布于外周血管和冠状动脉的血管平滑肌的受体结合而增加心脏负荷与影响心肌供氧,此外 AVP 还可促进水的重吸收、促进心肌纤维化,而最终加重和诱发心力衰竭^[6-7]。和肽素是精氨酸加压素原羧基末端的一部分,作为精氨酸加压素原的片段,具有生物学效应稳定、检测迅速方便、易保存等特点,且血浆和肽素与精氨酸加压素水平明显相关,可作为其检测的替代物。近年国外一些研究提示和肽素在心血管疾病的诊断及预后判断等方面有重要价值,特别是在晚期心力衰竭的预后判断方面甚至优于 BNP 和 NT-ProBNP^[5]。与本研究结果类似,国内李晓涛等^[8]纳入了 78 例 CHF 患者和 32 例非 CHF 患者作为对照组,结果表明血浆和肽素和 BNP 水平在 CHF 中明显升高,并随 NYHA 分级的增加而升高;和肽素分别与 LVEDD 值、肌酐、NYHA 分级和 BNP 呈显著正相关;而与 LVEF 呈负相关。然而,Vondrakova 等^[9]纳入了 60 例心力衰竭患者(缺血性与非缺血性心力衰竭患者各 30 例)和 30 例无心力衰竭的高血压患者,结果显示对于心力衰竭患者,只有 proBNP,而非和肽素和中区前体肾上腺髓质素,与 NYHA 分级、LVEDD、估计肾小球滤过率、血清钠和胆红素水平呈正相关,与 LVEF 呈负相关。推测其原因可能在于纳入的研究人群不同,如本研究中仅 6.25%的心力衰竭患者具有心绞痛病史,且大部分患者心功能分级为Ⅲ、Ⅳ级。此外,本研究中不同心功能分级的各组之间样本量相差较大,因此统计学结果可能存在较大变异,尚需更大样本量的研究进一步论证。

PAMP 为肾上腺髓质素前体在内源性肽酶作用下分解的醛固酮分泌的活性片段,具有强大的扩血管、降低血压、抑制血管紧张素 II 刺激的醛固酮分泌,减轻心脏前后负荷,减少水钠潴留等效应,因而在 CHF 的发生发展中发挥着重要的调节作用^[10]。研

究表明,PAMP 在心血管疾病的诊断及预后判断等方面有一定的价值。Gao 等^[5]纳入了 45 例不同程度的 CHF 患者和 7 例非 CHF 患者,与本研究结果类似,其结果亦表明 CHF 患者与非 CHF 对照之间血浆 PAMP 水平无显著差异,且 NYHA IV 级患者血浆 PAMP 水平显著低于 NYHA II、III 级的患者。值得注意的是,国外研究表明^[11-12]新近出现的中区前体 ADM 可能与 CHF 严重程度相关性更好,对 CHF 的病情评价、预后判断和治疗检测具有更大的价值,然而目前国内由于技术原因尚未开展该指标的检测。

本研究在国内较早探讨血浆和肽素、PAMP 和 NT-proBNP 水平与 CHF 心功能的相关关系,结果证实血浆和肽素和 NT-proBNP 水平与 CHF 的严重程度密切相关,然而血浆 PAMP 水平与 CHF 的严重程度无显著相关性。因此,在临床实践中,测定血浆和肽素和 NT-proBNP 水平对判断 CHF 的严重程度,以及对 CHF 的临床危险分层具有一定价值,进而有利于更准确的对 CHF 进行治疗和风险监测。此外,血浆和肽素、PAMP 和 NT-proBNP 水平对 CHF 远期预后的预测价值尚需进一步评价。

参 考 文 献

- [1] McMurray J J, Adamopoulos S, Anker S D, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2012, 33(14): 1787-1847.
- [2] Maisel A, Mueller C, Adams K J, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice[J]. Eur J Heart Fail, 2008, 10(9): 824-839.
- [3] Neuhold S, Huelsmann M, Strunk 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(4): 266-272.

[4] Miller W L, Hartman K A, Grill D E, et al. Serial measurements of midregion proANP and copeptin in ambulatory patients with heart failure: incremental prognostic value of novel biomarkers in heart failure[J]. Heart, 2012, 98(5): 389-394.

[5] 高玉琪, 李志榛, 唐朝枢, 等. 心力衰竭患者肾上腺髓质素和前体 N 端 20 肽的改变[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(7): 632-634.

Gao Y Q, Li Z L, Tang C S, et al. Changes of plasma adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide concentrations in patients with heart failure[J]. J First Mil Med Univ, 2002, 22(7): 632-634.

[6] Goldsmith S R, Gheorghiade M. Vasopressin antagonism in heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(10): 1785-1791.

[7] Chatterjee K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin[J]. Am J Cardiol, 2005, 95(9A): 8B-13B.

[8] 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.

Li X T, Xia Y, Guo X C, et al. Relationship between plasma copeptin, B type natriuretic peptide levels and chronic heart failure[J]. J Clin Cardiol, 2011, 27(4): 268-270.

[9] Vondrakova D, Malek F, Ostadal P, et al. Correlation of NT-proBNP, proANP and novel biomarkers: copeptin and proadrenomedullin with LVEF and NYHA in patients with ischemic CHF, non-ischemic CHF and arterial hypertension[J]. Int J Cardiol, 2011, 150(3): 343-344.

[10] Eto T. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides[J]. Peptides, 2001, 22(11): 1693-1711.

[11] Klip I T, Voors A A, Anker S D, et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an acute myocardial infarction[J]. Heart, 2011, 97(11): 892-898.

[12] Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (biomarkers in acute heart failure) trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(19): 2062-2076.

(责任编辑: 关蕴良)