

文献综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003162

Copeptin 作为代谢性疾病生物标志物的研究进展

朱 洁, 李生兵

(重庆医科大学附属第二医院内分泌代谢科, 重庆 400010)

【摘要】精氨酸加压素是一种由下丘脑合成以应对血浆渗透压增加和血容量减少的激素,它可以与精氨酸加压素受体结合影响糖脂代谢。最近有研究表明,Copeptin 是一个稳定、敏感且暂未发现有生物活性的精氨酸加压素替代标志物,与精氨酸加压素以等摩尔量释放入血,其循环水平升高与糖尿病、糖尿病并发症、肥胖、胰岛素抵抗、高血压、高脂血症、非酒精性脂肪性肝病等代谢性疾病密切相关。积极探索 Copeptin 与代谢性疾病中的关系有助于疾病的早期诊断。

【关键词】Copeptin; 精氨酸加压素; 代谢性疾病; 糖脂代谢

【中图分类号】R589

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-05-06

Research progress on Copeptin as a biomarker of metabolic diseases

Zhu Jie, Li Shengbing

(Department of Endocrinology and Metabolism, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Arginine vasopressin (AVP) is a hormone synthesized from the hypothalamus in response to increased plasma osmotic pressure and decreased blood volume, which influences glucolipid metabolism by binding to AVP receptors. Recent studies show that Copeptin, co-secreted with AVP in equimolar amounts, is considered stabilized, sensitive and not bioactive surrogate marker of AVP. Elevated plasma levels of Copeptin are essentially associated with diabetes, diabetic complications, obesity, insulin resistance, hypertension, hyperlipidemia, non-alcoholic fatty liver disease and other metabolic diseases. Therefore, exploring the relationship between Copeptin and metabolic diseases actively will contribute to the early diagnosis of related diseases.

【Key words】Copeptin; arginine vasopressin; metabolic disease; glucolipid metabolism

精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)是一种由下丘脑合成以应对血浆渗透压和血容量变化的激素,共有 3 种受体,AVP 与不同受体结合发挥不同的生理作用。V1aR 在人体内广泛表达,V1bR 主要在垂体和胰腺特异性表达,V2R 在肾脏集合管表达。V1aR、V1bR 与细胞膜上 Gq 蛋白偶联,当 AVP 与之结合后通过激活磷脂酰肌醇信号转导通路影响体内糖脂代谢^[1-2]。AVP 通过激活肝脏 V1aR 参与糖原分解和糖异生,也可以通过抗脂解作用和促进胆汁酸合成来调节脂质代谢^[3-8],还与血管收缩、细胞增殖、血小板聚集有关^[9-11]。动物研究发现,AVP 以葡萄糖浓度依赖方式激活胰腺 V1bR 调节胰岛素和胰高血糖素分泌^[12]。此外,AVP 与垂体前叶 V1bR 结合刺激 ACTH 分泌,也可以直接作用于肾上腺,从而导致皮质醇增多和轻度库欣样表现^[4,13-15]。V2R 主要与水的重吸收有

关,AVP 与之结合后通过激活 cAMP/PKA 信号转导通路使 AQP2 磷酸化发挥抗利尿作用^[9,15],与抗利尿激素分泌不适当综合征和尿崩症等疾病有关。

AVP 化学性质极不稳定,临床应用前景受限,研究来自同源前体的 Copeptin 是一个稳定、敏感的 AVP 替代标志物^[16-19],检测 Copeptin 循环浓度去侧面反映体内 AVP 浓度的方式已成为现在临床及基础研究中热门话题。一项诊断性试验进一步证实此观点的可靠性,研究通过输注高渗盐水后检测 Copeptin 水平来诊断尿崩症。相比传统的禁水试验,直接检测法阳性率更高、更简单、更快捷^[20]。近年来相关研究表明,Copeptin 的循环水平与糖尿病、糖尿病并发症、肥胖、胰岛素抵抗、高血压、高脂血症、非酒精性脂肪性肝病等代谢性疾病密切相关。现就 Copeptin 作为一种新的代谢性疾病标志物的潜在作用展开综述。

1 Copeptin: AVP 的稳定替代标志物

1972 年, Holwerda 从猪脑垂体中首次发现 Copeptin。Copeptin 是前血管加压素的 C 端部分,是一种由 39 个氨基酸组

作者介绍:朱 洁, Email: 995338711@qq.com,

研究方向:内分泌代谢性疾病临床及基础研究。

通信作者:李生兵, Email: 302122@hospital.cqmu.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81700758);重庆市科卫联合医学科研资助项目(编号:2021MSXM205)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20230207.1605.010.html>
(2023-02-08)

成的分子质量为 5 kD 的糖基化肽,其中富含亮氨酸片段^[16,21]。Copeptin 本身的生理作用还不明确,早期有研究认为Copeptin 可能是一种催产素释放因子^[22-23],也有学者认为它可能在前加压素的正确折叠过程中发挥极其重要的作用^[9]。前加压素在激素酶原作用下裂解产生 AVP、Copeptin 和神经垂体激素运载蛋白 II, Copeptin 与 AVP 以等摩尔量释放入血^[16-17]。Copeptin 与 AVP 来自同源前体,在临床应用中,用同源前体中提取的非功能、稳定的肽来反映有生物活性、不稳定肽段循环水平的概念是众所周知的。AVP 的性质不稳定、半衰期短,并且大部分附着在血小板上^[24-25]。与之相反,Copeptin 稳定性良好,在室温下可稳定存活 7 d 以上,在 4℃条件下可以稳定存活 14 d 以上,并且 Copeptin 和 AVP 在人血浆样本不同渗透压梯度下均有非常好的相关性^[18,26]。Copeptin 作为反映AVP 循环水平的替代标志物在未来的临床实践及研究中有很好的应用前景。

2 Copeptin 与糖尿病及其并发症

2.1 糖尿病

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种严重影响机体血糖控制的代谢疾病,不仅具有复杂的病理生理机制,还能造成多种严重并发症。AVP 通过影响糖原分解、糖异生、胰岛素和胰高血糖素释放以及皮质醇分泌等多种途径或直接或间接参与糖代谢紊乱的病理生理机制^[3-4,12]。早期研究认为 DM 患者高血糖状态引起血浆渗透压增高和渗透性利尿导致的有效循环血容量减少,进一步引起 AVP 水平升高^[27]。另一项动物实验提示慢性高水平 AVP 通过介导 V1bR 激活途径发挥升血糖作用^[28]。目前已有多项研究探讨 Copeptin 与糖尿病之间的关系。Enhörning S 等^[29]发现 DM 患者 Copeptin 浓度明显高于健康人群,认为 Copeptin 有望作为 DM 的独立预测因素运用于临床诊断。另一项为期 9 年的社区队列研究也证实了这一结论,研究还发现高 Copeptin 水平和高血糖之间有遗传背景关系。在男性患者中,血浆 Copeptin 水平与 rs6084264 的 CC 基因型、rs3761249 和 rs2282018 的 TT 基因型、rs2770381 和 rs1410713 的 CC 基因型明显相关,但在女性中未发现这一规律^[30]。这与青春期男孩 Copeptin 水平明显高于同时期女孩的研究结论相契合^[31]。然而,多数研究认为 Copeptin 水平没有性别差异^[21,32-33]。另有研究发现 Copeptin 与 DM 家族史呈正相关^[32]。以上研究数据提示 Copeptin 作为 AVP 的替代标志物,能反映 AVP 在体内对血糖稳态影响,其水平的变化与 DM 的发生发展有一定相关性,也需要更多大样本研究进一步证实。

2.2 糖尿病肾病

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是 DM 常见并发症,DM 已成为慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)最常见的病因。尽管在治疗方面取得了一定进展,但 DKD 患病率仍然很高,探索 DKD 的早期预防和诊断方法显得尤为重要。研究发现血 Copeptin 水平变化与 DKD 的发生

发展有明显的相关性。在切除肾脏 5/6 体积的动物模型中,用 V1a、V2 受体拮抗剂干预后,血压水平、蛋白尿和肾小球硬化程度明显降低。AVP 参与 CKD 进展的机制可能与激活 V2R 后通过抑制球管反馈增加肾小球毛细血管内压力以及激活 V1R 后刺激系膜细胞增殖有关^[34]。一项纳入 480 例 2 型糖尿病合并不同 CKD 分期患者的横截面研究通过回归分析发现血浆 Copeptin 水平与 eGFR 呈负相关,并且在调整血糖水平、病程、利尿剂治疗、抗高血压治疗、性别和年龄等协变量后,这种相关性仍然非常明显。该研究还指出,在接受血液透析的 CKD 5 期患者中,透析后血浆 Copeptin 水平有下降趋势,但没有统计学差异^[21]。Noor T 等^[32]的研究表明,DKD 患者 Copeptin 水平与尿蛋白排泄量(urinary albumin excretion, UAE)呈明显正相关,UAE 是肾脏损害的早期标志,进一步推测 Copeptin 有可能作为预测 DKD 发生的早期风险因子之一。但是该研究样本量小,研究结果具有一定的局限性,需要后续大样本的前瞻性研究进一步证实。后续研究提示 Copeptin 水平与肾功能恶化有关,回归分析发现基线Copeptin 水平与 eGFR 变化存在相关性,调整可能影响肾功能下降的影响因素后发现这种相关性依旧明显^[35]。综上,AVP 参与 CKD 进展的病理生理过程,Copeptin 作为 AVP 的稳定替代标志物有早期预测 CKD 的潜能,积极探索二者之间的关系有助于尽早筛选出 DKD 高风险人群并对此进行干预,从而减少终末期肾病带来的危害。

2.3 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是 DM 患者视网膜小血管长期累积损伤的结果,是成人不可逆性失明的主要原因。研究发现 Copeptin 与 DR 发生密切相关,可能的机制可能与 AVP 作用于细胞膜表面特异性受体后抑制钠钾泵活性,从而抑制包括 NO 在内的血管活性物质合成所致的内皮细胞功能受损有关^[36]。国内一项研究表明血浆 Copeptin 水平与 DR 相关,进一步分析发现 Copeptin 也是 DR 的独立危险因素^[36]。最近一项横截面研究发现 DR 患者血清Copeptin 水平明显高于普通 DM 患者,升高程度与 DR 严重程度明显相关,Copeptin 诊断 DR 的曲线下面积(area under the curve, AUC)、敏感度和特异度分别为 0.901/73.9%和 86.8%,而该研究中 HbA1c 诊断 DR 的 AUC、敏感度和特异度分别为 0.727/54.8%和 92%^[37]。这些结果提示 Copeptin 是 DR 的独立危险因素,可能比 HbA1c 有更好的预测价值,但是横断面研究很难准确预测二者发生的先后顺序。目前的文献数据提示 AVP 参与血管内皮功能的调节,进而和 DR 发生密切相关,体内研究也认为 Copeptin 可以作为评估 DR 风险的生物标志物。但由于 AVP 参与 DR 的病理生理机制以及涉及的信号转导通路并不清楚,需要开展更多的基础及临床研究提供相关的证据。

2.4 糖尿病足和外周动脉疾病

DM 是非创伤性下肢截肢(lower-extremity amputations, LEAs)的主要原因。准确识别有截肢风险的糖尿病足在临床工作中非常重要,也很具有挑战性。糖尿病足主要是由外周动脉疾病(peripheral arterial disease, PAD)、糖尿病神经病变、

创伤愈合受损和感染易感性引起的。然而,现在还没有一个预测 LEAs 风险的良好手段。一项多中心中位随访时间长达 5~10 年的研究发现,Copeptin 水平和动脉粥样硬化及 ABI 之间明显相关,基线 Copeptin 水平和 LEAs 的发生率呈明显正相关。许多患者在达到 LEAs 终点前已经死亡,采用竞争风险模型校正后仍然发现 Copeptin 水平与 LEAs 仍然明显相关^[33]。血容量不足会导致血浆 AVP 增多,AVP 可以通过刺激平滑肌细胞上的 V1R 和诱导内皮细胞分泌内皮素和前列腺素 D2 来发挥血管收缩作用^[38],使用利尿剂的 2 型糖尿病患者下肢事件(lower limb events,LLEs)发生风险明显增加^[39],提示容量不足是 LLEs 的风险之一。在卡格列净心血管风险评估的研究中显示,SGLT2i 减少心血管事件的发生,但会增加截肢风险,其中的机制可能与 SGLT2i 导致的血容量不足有关^[40]。然而,也有研究认为导致截肢最重要的原因是 PAD^[41]。导致这一差异的原因可能与该队列随访时间短从而导致在研究结束时阳性结果还未出现有关。

这些研究提示对于下肢缺血的糖尿病足高风险人群,尽早进行血容量和下肢血供的精准评估可以降低 LLEs 发生率。当有效血容量减少引起 AVP 继发性升高时,来自同源前体的 Copeptin 也会随之升高。所以,探究 Copeptin 水平变化是否能作为预测缺血性糖尿病足的危险因子有十分重要的临床意义。

3 Copeptin 与非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)在近年来受到广泛关注,它是世界上最常见的慢性肝病,在一般人群中患病率约为 25%,在肥胖人群中患病率高达 80%^[42]。已有研究发现 Copeptin 与肝硬化密切相关^[43]。动物研究发现,与正常 AVP 水平的肥胖大鼠相比,血浆低 AVP 水平组胆固醇、甘油三酯、肝脏脂肪变性发生率均降低,研究还发现低 AVP 水平组 Fasn 和 Srebf1 mRNA 浓度降低以及介导甘油三酯进入肝细胞内的 AQP9 蛋白通道表达减少。此外,低 AVP 水平组胆固醇合成的关键调节因子 Srebf2 mRNA 表达水平没有变化,由此推断低 AVP 条件下只通过分解途径发挥降胆固醇作用,这些途径可能是低 AVP 水平缓解脂肪肝的潜在机制^[44]。关于不同种族人群的脂肪肝和肥胖关系的研究发现,血浆 Copeptin 水平升高与混合种族人群中的 NAFLD 独立相关,不同种族人群间 Copeptin 无明显差异^[45]。最近发现血浆 Copeptin 水平升高与 NAFLD 和非酒精性脂肪性肝炎的存在和严重程度独立相关,研究结果被肝组织活检进一步证实^[46]。综上,不同 Copeptin 水平与 NAFLD 的发生发展相关,尚需要更多的研究数据提供其在 NAFLD 中的作用。

4 Copeptin 与肥胖和胰岛素抵抗

肥胖是由能量摄入与能量消耗之间失衡造成异常或过量的脂肪累积。近年来,肥胖已经成为世界范围内成人以及

儿童和青少年的主要健康问题。内脏脂肪的增加与 IR、心血管并发症、2 型糖尿病等的发病率升高密切相关^[47]。研究发现腹型肥胖患者血清 Copeptin 水平升高^[45,48-50],可能与 AVP 与 V1bR 结合后成倍增加 CRH 效能以及直接刺激皮质醇释放导致脂肪重新分布有关^[4,13-14,25]。血浆 Copeptin 水平与 HbA1c、胰岛素、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance,HOMA-IR)、体质指数、超重、肥胖、腹部肥胖、腰围呈明显正相关,与 HDL 明显负相关^[46]。一项关于马尔默饮食与癌症心血管队列长达 15.8 年的研究发现,Copeptin 可以独立预测 DM 和腹部肥胖,但是并不能独立预测代谢综合征^[48]。另一项横截面研究发现,肥胖患者血清 Copeptin 水平与体质指数和腰围具有强烈的相关性^[49]。在一项多中心研究中,老年人 Copeptin 水平与 IR 呈正相关,当 11 β -羟基类固醇脱氢酶 2 活性明显升高时,这种关系更明显^[51]。V2R 激活后刺激盐皮质激素靶器官细胞中 11 β -羟基类固醇脱氢酶 2 的表达增加,使皮质醇灭活成可的松形式,这种酶活性的改变可能直接影响皮质醇的组织利用率,间接造成胰岛素抵抗^[17]。最近有研究发现多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome,PCOS)患者血浆 Copeptin 升高,并与多毛评分呈负相关,与空腹胰岛素、HOMA-IR、收缩压和舒张压呈正相关,回归分析显示 Copeptin 水平是 HOMA-IR ≥ 2.5 的最强预测因子。研究使用血浆 Copeptin 水平评估胰岛素抵抗的 AUC=0.607,当血浆 Copeptin 水平 >4 pmol/L 时,诊断 IR 的特异性高达 99%,但敏感性低至 21%^[52]。

综上,AVP 通过与其受体结合发挥生物学作用参与肥胖和胰岛素抵抗的发生和发展,研究证实 Copeptin 与胰岛素水平、BMI、腰围、HOMA-IR 密切相关,Copeptin 有望作为一个标志物纳入肥胖和胰岛素抵抗的评估中。

5 Copeptin 与高血压

高血压(hypertension,HT)是众多心血管疾病的危险因素,血压的调控对于心血管疾病的防治至关重要。肥胖患者 HT 的潜在机制之一与肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活引起 AVP 水平升高继而引起血压升高有关^[53]。关于 Copeptin 是否可以作为预测肥胖儿童和青少年的隐性高血压(masked hypertension,MHT)和代谢综合征的生物标志物研究显示,Copeptin 和 MHT 发生率升高有密切关系,它与日间收缩期负荷、日间舒张期负荷、醛固酮和尿微量白蛋白/肌酐水平呈正相关^[54]。另外,难治性高血压患者 Copeptin 水平是 HT 患者的 2 倍,在肾脏去交感神经术后 6 个月,发现血压明显下降,而 Copeptin 水平没有任何变化^[55],由此推断在一般情况下,AVP 不会直接通过刺激血管收缩来发挥升压作用。也有队列研究表明 Copeptin 水平与 HT 之间没有明显关联^[48]。由于目前的研究数据较少,所以 Copeptin 与 HT 之间是否存在相关性以及通过何种途径影响血压依旧不清楚,后续还需要更多大规模的队列研究对二者之间因果关系进行确认以及更多的基础研究就 AVP 可能影响血压变化的途径进行研究。

6 结 语

Copeptin 来源于前加压素的 C 端部分, 其生物活性虽未明确, 但与 AVP 等量分泌入血, 并且具有稳定的化学性质, 常常作为 AVP 的替代标志物用于疾病防治及机制相关研究。多项研究表明, DM、糖尿病足、DR、DKD、NAFLD、肥胖、HT 等代谢相关疾病患者循环 Copeptin 水平平均高于普通人群, 随着病情恶化 Copeptin 水平会进一步升高, 但其机制暂未完全明确。目前的研究数据支持 Copeptin 有望作为一种新的代谢性疾病的早期预测指标。但 Copeptin 作为代谢性疾病的生物标志物用于临床实践仍然存在诸多不足。其一, Copeptin 的特异性较差, 循环水平升高见于多种疾病。其二, 许多改变血容量的药物、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活剂以及血浆渗透压的改变均会引起 Copeptin 水平变化。故而, Copeptin 与代谢性疾病的关系及其作为早期预测疾病的生物学标志物仍值得进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Jard S, Gaillard RC, Guillon G, et al. Vasopressin antagonists allow demonstration of a novel type of vasopressin receptor in the rat adenohypophysis[J]. *Mol Pharmacol*, 1986, 30(2): 171-177.
- [2] Thibonnier M, Coles P, Thibonnier A, et al. Molecular pharmacology and modeling of vasopressin receptors[J]. *Prog Brain Res*, 2002, 139: 179-196.
- [3] Kirk CJ, Rodrigues LM, Hems DA. The influence of vasopressin and related peptides on glycogen phosphorylase activity and phosphatidylinositol metabolism in hepatocytes[J]. *Biochem J*, 1979, 178(2): 493-496.
- [4] Tanoue A, Ito S, Honda K, et al. The vasopressin V1b receptor critically regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under both stress and resting conditions[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(2): 302-309.
- [5] Hiroshima M, Aoyagi T, Fujiwara Y, et al. Hypermetabolism of fat in V1a vasopressin receptor knockout mice[J]. *Mol Endocrinol*, 2007, 21(1): 247-258.
- [6] Folny V, Raufaste D, Lukovic L, et al. Pancreatic vasopressin V1b receptors: characterization in In-R1-G9 cells and localization in human pancreas[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 285(3): E566-E576.
- [7] de Keyser Y, Auzan C, Lenne F, et al. Cloning and characterization of the human V3 pituitary vasopressin receptor[J]. *FEBS Lett*, 1994, 356(2/3): 215-220.
- [8] Lolait SJ, O'Carroll AM, McBride OW, et al. Cloning and characterization of a vasopressin V2 receptor and possible link to nephrogenic diabetes insipidus[J]. *Nature*, 1992, 357(6376): 336-339.
- [9] Thibonnier M. Vasopressin and blood pressure[J]. *Kidney Int Suppl*, 1988, 25: S52-S56.
- [10] Gal CSL, Herbert JM, Delisee C, et al. Effect of SR-49059, a vasopressin V1a antagonist, on human vascular smooth muscle cells[J]. *Am J Physiol*, 1995, 268(1 Pt 2): H404-H410.
- [11] Inaba K, Umeda Y, Yamane Y, et al. Characterization of human platelet vasopressin receptor and the relation between vasopressin-induced platelet aggregation and vasopressin binding to platelets[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 1988, 29(4): 377-386.
- [12] Abu-Basha EA, Yibchok-Anun S, Hsu WH. Glucose dependency of arginine vasopressin-induced insulin and glucagon release from the perfused rat pancreas[J]. *Metabolism*, 2002, 51(9): 1184-1190.
- [13] Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, et al. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems[J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(4): 1813-1864.
- [14] Melander O. Vasopressin, from regulator to disease predictor for diabetes and cardiometabolic risk[J]. *Ann Nutr Metab*, 2016, 68(Suppl 2): 24-28.
- [15] Tamma G, Ranieri M, Di Mise A, et al. Glutathionylation of the aquaporin-2 water channel: a novel post-translational modification modulated by the oxidative stress[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(40): 27807-27813.
- [16] Land H, Schütz G, Schmale H, et al. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor[J]. *Nature*, 1982, 295(5847): 299-303.
- [17] Repaske DR, Medlej R, Gültekin EK, et al. Heterogeneity in clinical manifestation of autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus caused by a mutation encoding Ala-1: >Val in the signal peptide of the arginine vasopressin/neurophysin II/copeptin precursor[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(1): 51-56.
- [18] Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, et al. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin[J]. *Clin Chem*, 2006, 52(1): 112-119.
- [19] 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.
- [20] Fenske W, Refardt J, Chifu I, et al. A copeptin-based approach in the diagnosis of diabetes insipidus[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(5): 428-439.
- [21] Villela-Torres ML, Higareda-Mendoza AE, Gómez-García A, et al. Copeptin plasma levels are associated with decline of renal function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Arch Med Res*, 2018, 49(1): 36-43.
- [22] Nagy G, Mulchahey JJ, Smyth DG, et al. The glycopeptide moiety of vasopressin-neurophysin precursor is neurohypophysial prolactin-releasing factor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1988, 151(1): 524-529.
- [23] Hyde JF, North WG, Ben-Jonathan N. The vasopressin-associated glycopeptide is not a prolactin-releasing factor: studies with lactating brattleboro rats[J]. *Endocrinology*, 1989, 125(1): 35-40.
- [24] Robertson GL, Mahr EA, Athar S, et al. Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma[J]. *J Clin Invest*, 1973, 52(9): 2340-2352.

- [25] Preibisz JJ, Sealey JE, Laragh JH, et al. Plasma and platelet vasopressin in essential hypertension and congestive heart failure[J]. *Hypertension*, 1983, 5(2 Pt 2): 1129–1138.
- [26] Balanescu S, Kopp P, Gaskill MB, et al. Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentrations in hypo-, iso-, and hyperosmolar States[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(4): 1046–1052.
- [27] Zerbe RL, Vinicor F, Robertson GL. Regulation of plasma vasopressin in insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *Am J Physiol*, 1985, 249(3 Pt 1): E317–E325.
- [28] Taveau C, Chollet C, Bichet DG, et al. Acute and chronic hyperglycemic effects of vasopressin in normal rats; involvement of V1A receptors[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2017, 312(3): E127–E135.
- [29] Enhörning S, Wang TJ, Nilsson PM, et al. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2010, 121(19): 2102–2108.
- [30] Roussel R, El Boustany R, Bouby N, et al. Plasma copeptin, AVP gene variants, and incidence of type 2 diabetes in a cohort from the community[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(6): 2432–2439.
- [31] Rothermel J, Kulle A, Holterhus PM, et al. Copeptin in obese children and adolescents; relationships to body mass index, cortisol and gender[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 85(6): 868–873.
- [32] Noor T, Hanif F, Kiran Z, et al. Relation of copeptin with diabetic and renal function markers among patients with diabetes mellitus progressing towards diabetic nephropathy[J]. *Arch Med Res*, 2020, 51(6): 548–555.
- [33] Potier L, Roussel R, Marre M, et al. Plasma copeptin and risk of lower-extremity amputation in type 1 and type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(12): 2290–2297.
- [34] Perico N, Zoja C, Corna D, et al. V1/V2 vasopressin receptor antagonism potentiates the renoprotection of renin-angiotensin system inhibition in rats with renal mass reduction[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(9): 960–967.
- [35] Meijer E, Bakker SJ, Jong PED, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with accelerated renal function decline in renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2009, 88(4): 561–567.
- [36] Zhao Q, Wu XX, Zhou J, et al. Elevated plasma levels of copeptin linked to diabetic retinopathy in type 2 diabetes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 442: 106–112.
- [37] Li BX, Li N, Guo SQ, et al. The changing features of serum adropin, copeptin, neprilysin and chitotriosidase which are associated with vascular endothelial function in type 2 diabetic retinopathy patients[J]. *J Diabetes Complications*, 2020, 34(11): 107686.
- [38] Zhu FX, Wu HL, Tu KS, et al. Serum levels of copeptin are associated with type 2 diabetes and diabetic complications in Chinese population[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(8): 1566–1570.
- [39] Potier L, Roussel R, Velho G, et al. Lower limb events in individuals with type 2 diabetes; evidence for an increased risk associated with diuretic use[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(6): 939–947.
- [40] Baglioni P. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(21): 2097–2098.
- [41] Paul SK, Bhatt DL, Montvida O. The association of amputations and peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus receiving sodium-glucose cotransporter type-2 inhibitors; real-world study[J]. *Eur Heart J*, 2020, 42(18): 1728–1738.
- [42] Lam B, Younossi ZM. Review: Treatment options for nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2010, 3(2): 121–137.
- [43] Solà E, Kerbert AJ, Versapagat HW, et al. Plasma copeptin as biomarker of disease progression and prognosis in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(5): 914–920.
- [44] Taveau C, Chollet C, Waeckel L, et al. Vasopressin and hydration play a major role in the development of glucose intolerance and hepatic steatosis in obese rats[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(5): 1081–1090.
- [45] Enhörning S, Malan L. Copeptin relates to a fatty liver and measures of obesity in a South African population with mixed ethnicities[J]. *Endocrine*, 2019, 65(2): 304–311.
- [46] Barchetta I, Enhörning S, Cimini FA, et al. Elevated plasma copeptin levels identify the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in obesity[J]. *BMC Med*, 2019, 17(1): 85.
- [47] Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 960: 1–17.
- [48] Enhörning S, Bankir L, Bouby N, et al. Copeptin, a marker of vasopressin, in abdominal obesity, diabetes and microalbuminuria; the prospective Malmö diet and cancer study cardiovascular cohort[J]. *Int J Obes*, 2013, 37(4): 598–603.
- [49] van der Valk ES, van der Voorn B, Iyer AM, et al. In adults with obesity, copeptin is linked with BMI but is not associated with long-term exposure to cortisol and cortisone[J]. *Eur J Endocrinol*, 2020, 183(6): 669–676.
- [50] Enhörning S, Struck J, Wirfält E, et al. Plasma copeptin, A unifying factor behind the metabolic syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): E1065–E1072.
- [51] Canivell S, Mohaupt M, Ackermann D, et al. Copeptin and insulin resistance; effect modification by age and 11 β -HSD2 activity in a population-based study[J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(7): 799–808.
- [52] Widecka J, Ozegowska K, Banaszewska B, et al. Is copeptin a new potential biomarker of insulin resistance in polycystic ovary syndrome? [J]. *Ginekol Pol*, 2019, 90(3): 115–121.
- [53] Asferg CL, Andersen UB, Linneberg A, et al. Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin secretion, is associated with higher glucose and insulin concentrations but not higher blood pressure in obese men[J]. *Diabet Med*, 2014, 31(6): 728–732.
- [54] Deligözoglu D, Kasap-Demir B, Alparlan C, et al. Can we use copeptin as a biomarker for masked hypertension or metabolic syndrome in obese children and adolescents? [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020, 33(12): 1551–1561.
- [55] Bosch A, Schmid A, Ott C, et al. Copeptin levels in patients with treatment-resistant hypertension before and 6 months after renal denervation[J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33(2): 182–189.

(责任编辑:唐秋姗)