

糖耐量减低的绝经后女性和肽素水平与冠状动脉粥样硬化病变的相关性

张 凯¹, 苑小历², 胡文星³, 肖平喜¹, 卢新政¹

¹南京医科大学附属逸夫医院心内科, 江苏 南京 211166; ²南京军区南京总医院干部保健科, ³皮肤科, 江苏 南京 210002

[摘要] 目的: 观察糖耐量减低的绝经后女性血浆和肽素(copeptin)水平与冠状动脉粥样硬化病变的相关性。方法: 将80例新发糖耐量减低(空腹血糖 < 7.0 mmol/L, 7.8 mmol/L ≤ 早餐后2 h 血糖 < 11.0 mmol/L)的绝经后女性(年龄56~59岁)依据基线copeptin水平分成A组(< 5 pmol/L)、B组(> 20 pmol/L), 每组各收集40例。分析两组间基线时和6个月后冠状动脉(CTA)狭窄程度积分的差异。结果: ①基线时, A组与B组之间的copeptin水平差异有统计学意义($P < 0.05$), 而在体重、空腹全血血糖、早餐后2 h 血糖、空腹血清甘油三酯、血清总胆固醇、血清低密度脂蛋白胆固醇、平均动脉压、血清肌酐水平、年龄等指标上差异无统计学意义。②经治疗性生活方式调整及口服阿司匹林(100 mg/d)、瑞舒伐他汀(10 mg/d)6个月后, 在copeptin水平、冠脉CTA的狭窄程度积分、空腹全血血糖、早餐后2 h 血糖指标上, B组明显高于A组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且B组有糖尿病、冠心病的发病, A组没有。结论: 在糖耐量减低、绝经后女性的冠心病危险因素的基础上, 高血浆copeptin水平会进一步促进冠状动脉粥样硬化病变发生和恶化。

[关键词] 和肽素; 精氨酸血管加压素; 糖耐量减低; 绝经期; 女性; 冠状动脉粥样硬化

[中图分类号] R541.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)01-0072-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20180116

The association of copeptin levels with coronary atherosclerotic lesions in postmenopausal women with impaired glucose tolerance

Zhang Kai¹, Yuan Xiaoli², Hu Wenxing³, Xiao Pingxi¹, Lu Xinzheng¹

¹Department of Cardiology, the Affiliated Sir Run Run Hospital, of NMU, Nanjing 211166; ²Department of Cadre Health Care, ³Department of Dermatology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China

[Abstract] **Objective:** To observe the association of copeptin levels with coronary atherosclerotic lesions in postmenopausal women with impaired glucose tolerance (IGT). **Methods:** Eighty postmenopausal women (aged 56-59 y) with the onset of IGT (fasting blood glucose, i.e. FBG < 7.0 mmol/L, 7.8 mmol/L ≤ 2-hour postprandial blood glucose, i.e. 2hPBG < 11.0 mmol/L) were divided into group A (copeptin < 5 pmol/L) and group B (copeptin > 20 pmol/L), according to serum copeptin levels at baseline, 40 cases in each group. The discrepancy of coronary CTA stenosis scores was analyzed between the two groups at baseline and after 6-month follow-up. **Results:** ① At baseline, the difference was statistically significant in copeptin levels ($P < 0.05$), but not in weight, FBG, 2hPBG, fasting serum triglyceride (TG), total serum cholesterol (TC), serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), mean arterial pressure, serum creatinine and age between group A and group B ($P > 0.05$). ② After 6-month therapeutic lifestyle adjustment as well as oral administration of aspirin (100 mg qd) and rosuvastatin (10 mg qd), copeptin level, coronary CTA stenosis scores, FBG and 2hPBG of group B was statistically significantly higher, compared with group A, respectively ($P < 0.05$). Furthermore, some cases developed diabetes or coronary heart disease (CHD) in group B, while not in group A. **Conclusion:** On the basis of the influence of the atherosclerotic risk factors of IGT and postmenopausal female, high plasma copeptin level will further promote the occurrence and deterioration of coronary atherosclerotic lesions.

[Key words] copeptin; arginine vasopressin (AVP); impaired glucose tolerance (IGT); menopause; female; coronary atherosclerosis

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(01): 0072-0075]

和肽素(C-terminal portion of provasopressin, copeptin)是精氨酸血管加压素(arginine vasopressin, AVP)的前体,在体内与后者等摩尔释放。血浆中的copeptin较AVP更易于在体外保存及测定,故临床上常通过测定它以反映体内的AVP的水平和活性^[1-2]。AVP/copeptin系统在糖尿病、急性冠脉综合征(ACS)、慢性心衰患者中常被激活。近年来,国内外研究进一步揭示了其水平高低与动脉粥样硬化症的发生、进展相关,在非ST段抬高型ACS中可显著增高,有望成为其生物学标记物等^[3-5]。鉴于此,本研究通过测定糖耐量减低的绝经后女性患者的血浆copeptin及冠状动脉血管造影(CTA)狭窄积分值,进一步观察在这一类人群中二者之间的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2012年3月—2014年3月在南京军区南京总医院就诊且未经降糖药治疗的糖耐量减低(空腹血糖 < 7.0 mmol/L, 7.8 mmol/L \leq 早餐后2 h血糖 < 11.0 mmol/L)的绝经后女性(年龄56~59岁),测定基线时copeptin水平,分成A组(< 5 pmol/L)、B组(> 20 pmol/L),每组各收集40例。排除标准:临床糖尿病、临床高血压、冠心病、心肌病等器质性心脏病、慢性心功能不全、慢性肾脏病、慢性肾功能不全、慢性肝病及肝功能明显异常、慢性肺病、肺癌、重症感染、半年内重大外伤及手术、横纹肌病变、甲状腺疾病、自身免疫性疾病、半个月服用过非甾体抗炎药物或糖皮质激素、抗菌类药物者、吸烟、酗酒、控制饮水等其他已知的对AVP/copeptin系统有影响的情况。

1.2 方法

1.2.1 实验室检查

所有受试者测量体重、平均动脉压。空腹12 h后,取静脉血4 mL分别测定空腹全血血糖、血清甘油三酯、血清总胆固醇、血清低密度脂蛋白胆固醇、血清肌酐水平,进食标准化早餐后2 h测定早餐后2 h血糖。另取EDTA抗凝管收集3~5 mL肘静脉血液,1 h内在4℃、3 000 r/min的条件下离心10 min,收集上层血浆,置于-80℃冰箱冰冻保存。应用和肽素(human)ELISA试剂盒(Phoenix Pharmaceuticals公司,美国)检测血浆copeptin水平。

经过治疗性生活方式调整(包括清淡饮食、适度有氧运动、保证充足良好睡眠、减轻工作压力)及口服阿司匹林(拜耳制药,100 mg/d)、瑞舒伐他汀(鲁南制药,10 mg/d)6个月后,再次测定上述指标。

1.2.2 冠状动脉CTA检查

采用Phillips 256排螺旋CT扫描机,正侧定位覆盖心脏区域。先测定肘静脉到主动脉循环时间,按循环时间延迟2~4 s进行增强扫描,机架转速0.27 s,准直器宽度64层 $\times 0.625$ mm,电压120 kV,管电流为400 mA,扫描层厚0.67 mm,视野250 mm \times 250 mm,矩阵512 \times 512。静脉注射造影剂使用碘普罗胺注射液370 1.2~1.5 mL/kg,流速4.5~5.0 mL/s。依据实时心率情况进行前瞻性门控周围扫描。使用AW4.3工作站,对冠状动脉包括容积再现(VR)、VR冠状动脉树、最大密度投影(MIP)、曲面重建(CPR)等技术的图像进行后处理,显示冠状动脉及其分支。冠脉CTA的狭窄程度采用累积记分法^[6]进行评分:冠状动脉一般分为4支,即左主干(LM)、左前降支(LAD)、左回旋支(LCX)、右冠状动脉(RCA),但少数管腔直径大于2.5 mm且走行较长供血范围较大的对角支(Diagonal)或中间支(Im)也计算在内。对每支血管病变均予以记分(狭窄程度以面积法计算):左主干狭窄程度0~25%记1分, $> 25\% \sim 50\%$ 记2分, $> 50\% \sim 75\%$ 记4分, $> 75\% \sim 90\%$ 记6分, $> 90\%$ 记8分;其余几支冠脉狭窄程度 $< 25\%$ 记0分, $25\% \sim 50\%$ 记1分, $> 50\% \sim 75\%$ 记2分, $> 75\% \sim 90\%$ 记3分, $> 90\%$ 记4分,除LM以外的这几支血管中如1支血管存在多处病变或弥漫性病变,但狭窄程度皆 $\leq 50\%$,即以狭窄最重处记1次分为准;如1支血管存在多处病变或弥漫性病变,多处狭窄程度 $\geq 50\%$,则将狭窄程度 $\geq 50\%$ 的各处分别记分。总得分为各支血管评分之和。总积分 > 2 分即为冠状动脉粥样硬化症阳性。左主干最重处狭窄 $\geq 50\%$ 或其余支血管最重处狭窄 $\geq 75\%$,或虽然狭窄程度不够此标准,但有典型缺血性胸痛、急性冠脉事件的相关临床表现者诊断为冠心病。

1.3 统计学方法

统计学分析用SPSS 13.0软件完成。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用成组 t 检验,同组治疗前后比较采用配对 t 检验。对非正态分布的指标(CTA狭窄程度)采用中位数(范围)表示,两组间比较采用Wilcoxon秩和检验。所有统计均采用双侧检验,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前各指标比较

基线时,A组与B组copeptin水平差异有统计学

意义($P < 0.05$),而在体重、空腹全血血糖、早餐后2 h 血糖、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、平均动脉压、肌酐水平、年龄等指标上差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

表1 A组、B组基线时和6个月后各项指标的比较

Table 1 Comparison of metabolic indexes at baseline and after 6-month follow-up between group A and group B

检验指标	A组(n=40)		B组(n=40)	
	基线	6个月后	基线	6个月后
和肽素(pmol/L)	3.71 ± 0.33	3.73 ± 0.34	20.97 ± 0.42*	21.02 ± 0.43*
空腹血糖(mmol/L)	5.01 ± 0.22	5.16 ± 0.26 [#]	5.06 ± 0.23	6.40 ± 0.74* [#]
早餐后2 h 血糖(mmol/L)	8.45 ± 0.30	8.61 ± 0.29 [#]	8.45 ± 0.14	10.06 ± 1.07* [#]
冠脉CTA狭窄程度积分(分)	2(0~5)	2(0~5)	3(0~5)	5.5(3~9)* [#]
甘油三酯(mmol/L)	1.80 ± 0.07	1.80 ± 0.07	1.82 ± 0.06	1.82 ± 0.06
总胆固醇(mmol/L)	5.49 ± 0.13	5.27 ± 0.13 [#]	5.51 ± 0.13	5.29 ± 0.13 [#]
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.31 ± 0.13	2.11 ± 0.13 [#]	2.33 ± 0.13	2.11 ± 0.13 [#]
平均动脉压(mmHg)	88.65 ± 1.56	88.65 ± 1.56	88.93 ± 1.46	88.93 ± 1.46
血肌酐(μmol/L)	86.50 ± 3.08	86.53 ± 3.06	87.59 ± 2.78	87.62 ± 2.77
体重(kg)	55.25 ± 1.08	55.25 ± 1.08	55.49 ± 1.35	55.44 ± 1.30
年龄(岁)	57.11 ± 0.67	57.61 ± 0.67	57.21 ± 0.64	57.71 ± 0.64

与同时点A组比较,* $P < 0.05$;与同组基线时比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.2 治疗前两组各指标比较

经过生活方式调整及口服阿司匹林、瑞舒伐他汀6个月后,A、B两组的自身前后比较:在空腹全血血糖、早餐后2 h 血糖、血清总胆固醇、血清低密度脂蛋白胆固醇指标上,差异有统计学意义($P < 0.05$)。B组的冠脉CTA的狭窄程度积分较基线时明显增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。6个月后可peptin水平、冠脉CTA的狭窄程度积分、空腹全血血糖、早餐后2 h 血糖指标上,B组明显高于A组,差异有统计学意义($P < 0.05$),且B组有16例新发糖尿病、5例新发冠心病,而A组没有。期间,受调查者中无人出现出血、厌油、纳差、呕吐、皮肤巩膜黄疸、肌肉酸痛、肌肉无力以及横纹肌溶解等情况,在口服瑞舒伐他汀1周、2周、3周、1个月、3个月、6个月后,重复测定肝脏生化及CK、CK-MB、MYO指标,未发现其中任何一项指标超过其基线时水平的3倍,故无人退出该研究。

3 讨论

Copeptin与AVP同源,临床上常用它来反映体内AVP的活性和水平^[1]。近20年来,不断有研究发现:AVP/Copeptin系统除了在休克、应激、哮喘、重症感染、血糖异常等多种病理生理状况中可被激活外,在ACS时亦可被激活,与其关系密切:Reichlin等^[7]发现ACS患者的copeptin水平显著升高,且ST段抬高的心肌梗死(STEMI)患者的copeptin水平

明显高于非ST抬高心肌梗死(NSTEMI)和不稳定型心绞痛(UA)患者。另有学者发现,在急性心肌梗死(AMI)的胸痛发生后0~4 h内copeptin即可升高,早于肌钙蛋白T、肌钙蛋白I的升高,在5 d内就可逐步下降^[8],有望成为其新的早期标志物。Khan等^[9]在对980例AMI患者进行平均342 d的随访后也发现:因AMI死亡或继发心力衰竭的患者血浆copeptin水平明显升高。AMI患者血清copeptin水平与病死率呈正相关。

近年来,国内外又有一些新的研究提示copeptin与冠状动脉粥样硬化的发生发展,与稳定型冠心病向不稳定型冠心病的转变,与斑块负荷的严重程度、冠脉病变支数、病变预后皆可相关:Dieplinger等^[10]发现,在行PTCA或PCI后的患者中copeptin水平可明显上升,认为AVP系统在冠状动脉粥样硬化性病变中可被激活。Ede等^[11]将62例可疑冠心病的受试者进行踏车运动试验后,采用单光子发射计算机断层扫描法(SPECT MPS)检查心肌是否缺血,将受试者分为正常、可能缺血、明确缺血3组,发现运动试验后明确缺血组的copeptin水平显著高于另两组,认为测定copeptin可能有助于鉴别出MPS检查的假阳性者,提高MPS诊断心肌缺血的准确性。国内王晓艳等^[12]也发现3支冠脉病变或左主干病变患者的copeptin水平明显高于1支和2支病变患者,copeptin水平与冠状动脉造影Gensini积分呈正相关。

总体来看,这些研究欠缺深入延续性,多中心大样本量的研究较少,且多为横断面调查,部分研究结果之间还有互相抵牾之处。本研究在糖耐量减低的绝经后女性中,前瞻性观察基线 copeptin 的高低对冠状动脉粥样硬化病变是否存在影响,从而对二者之间的关系做进一步探讨。虽然对正常健康人群血浆 copeptin 参考值范围尚不十分明确,但综合众多国内外文献报道,可认为绝大多数正常健康人群其值应在 5 pmol/L 以内,而大于 20 pmol/L 则高出正常范围^[13-14]。故本研究将 A、B 两组的基线 copeptin 值范围分别划定在 5 pmol/L 以内、20 pmol/L 以上。结果显示:A、B 两组基线时 copeptin 差异显著,两组间冠脉 CT 狭窄积分及其他动脉粥样硬化相关性指标之间无明显差异。6 个月后,在 copeptin 水平、冠脉 CTA 的狭窄程度积分、空腹全血血糖、早餐后 2 h 血糖指标上,B 组明显高于 A 组,差异有统计学意义,且 B 组中新发的糖尿病、冠心病患者,A 组中没有。这提示我们:即使没有吸烟、饮酒的危险因素,但在具有绝经后妇女、糖耐量减低的危险因素的基础上,高血浆 copeptin 水平很可能会进一步加重胰岛素抵抗,促使冠状动脉粥样硬化病变发生、恶化和血糖增高。其一部分机制可能为:AVP/copeptin 系统可通过激活心肌、冠脉上的 V1R 受体,促进心肌细胞蛋白合成、成纤维细胞增殖,引起心肌肥厚、纤维化和心室重构,可刺激冠脉收缩引起心肌缺血;通过激活外周动脉 V1R 受体,促使其收缩而加重心室后负荷;通过激活肾脏 V2 受体,增加其对水分的重吸收致心脏前负荷增加^[15-16]。但作为一个影响因素众多、调控机制复杂的网络,AVP/copeptin 系统和动脉粥样硬化病变之间的具体相互关系,影响后者进程的具体机制,目前还不十分明晰,有待后续基础研究进一步揭示。

[参考文献]

- [1] Sukul D, Marc P, Christian T, et al. Diagnostic performance of copeptin in patients with acute nontraumatic chest pain: BWH-TIMI ED Chest Pain Study[J]. Clin Cardiol, 2014, 37(4): 227-232
- [2] Günebakmaz O, Celik A, Inanc NT, et al. Copeptin level and copeptin response to percutaneous balloon mitral valvuloplasty in mitralstenosis [J]. Cardiology, 2011, 120(4): 211-216
- [3] Enhörning S, Wang TJ, Nilsson PM, et al. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus [J]. Circulation, 2010, 121(19): 2102-2108
- [4] Hernandez RD, Garcia SJM, Lopez CA, et al. High-sensitivity troponin T and copeptin in non-ST acute coronary syndromes: Implications for prognosis and role of hsTnT and copeptin in non-STEACS [J]. Sci World J, 2012(2): 578616
- [5] Mizia SK, Lasota B, Magdalena M, et al. Copeptin constitutes a novel biomarker of degenerative aortic stenosis [J]. Heart Vessels, 2013, 28(5): 613-619
- [6] Solymoss BC, Bourassa MC, Lesperance J, et al. Incidence and characteristics of the metabolic syndrome in patient with coronary artery disease [J]. Coron Artery Dis, 2003, 14: 207-212
- [7] 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
- [8] Morgenthaler NG. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function [J]. Congest Heart Fail, 2010, 16(Suppl 1): S37
- [9] Khan SQ, Dhillon OS, Quinn PA, 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
- [10] Dieplinger B, Gegenhuber A, Haltmayer M, et al. Evaluation of novel biomarkers for the diagnosis of acute destabilised heart failure in patients with shortness of breath [J]. Heart, 2009, 95(18): 1508-1513
- [11] Ede H, Karaçavuş S, Göçmen AY, et al. Serum copeptin level can be a helpful biomarker in evaluation of myocardial perfusion scintigraphy results [J]. Cardiol J, 2016, 23(1): 71-77
- [12] 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].中国全科医学杂志,2010,13(2):145-147
- [13] Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, et al. Copeptin: clinical use of a new biomarker [J]. Trends Endocrinol Metab, 2008, 19(2): 43-49
- [14] 肖洋,张志刚,柴三葆,等.多种疾病患者血浆 copeptin 测定[J].放射免疫学杂志,2008,21(2):97-100
- [15] 王晓艳,杨侃,孙明,等.脑钠肽和肽素和高敏 C 反应蛋白与急性冠脉综合征的相关性[J].中国动脉硬化杂志,2009,17(2):229-231
- [16] 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: 1187-1194

[收稿日期] 2016-11-16