

和肽素与影像相关性分析在急性心肌梗死评估中应用前景的展望

李文佳, 杞敏, 吕梁

【摘要】 血浆和肽素(copeptin)作为一种新型生化标志物,近年来已经成为心血管疾病领域的研究热点,在临床上其不仅能作为排除肌钙蛋白测试阴性的早期急性心肌梗死的补充诊断依据,还能够作为评价冠状动脉病变严重程度的辅助指标,可评估患者的左心室功能和急性心肌梗死后心力衰竭的发病率及病死率,在预测急性心肌梗死患者的远期预后方面具有重要价值,本文对和肽素与影像学的相关性分析在急性心肌梗死的诊断和评估中的应用前景进行综述。

【关键词】 和肽素;急性心肌梗死;体层摄影术,X线计算机;磁共振成像

【中图分类号】 R445.2; R814.42; R543.3 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2018)12-1335-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.12.021

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)属于冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic disease, CAD, 简称冠心病)的一种病情严重的临床类型,其发病率和病死率呈逐年上升的趋势,并趋向于年轻化发展,已成为全球范围内的重大公共卫生问题^[1-2]。在 AMI 的初步诊断中,依据心肌坏死标志物水平以及影像学检查进行疾病的危险分层、预后评估、病情监测及疗效观察,对患者有重要意义。近年来,血浆和肽素(copeptin)作为一种新型生化标志物。已成为心血管疾病领域的研究热点,在临床上其不仅能作为排除早期 AMI(肌钙蛋白测试阴性者)的补充^[3],还能够作为评价冠状动脉病变严重程度的辅助指标^[4],评估患者的左心室功能和 AMI 后心力衰竭的患病率及病死率,在预测 AMI 患者的远期预后方面具有重要价值^[5-6],本文将就 copeptin 产生的分子生物学机制及其与影像学相关性分析在 AMI 诊断评估中的应用进行综述。

和肽素产生的分子生物学机制

研究发现精氨酸加压素原(pre-provasopressin)包括三个活性片段:精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)、copeptin 及(垂体)后叶激素运载蛋白(neurophysin)^[7]。以往认为精氨酸加压素是反映心血管疾病的重要检测指标之一,但血浆中的精氨酸加压素半衰期较短且性质不稳定,测定较为困难,因此在临床上不作为常规检测指标^[8]。

copeptin 于 1972 年由 Holwerda 首次发现,它是精氨酸加压素原 C 末端的一部分,含有 39 个氨基酸残基,相对分子质量为 5kDa。目前关于 copeptin 的生物学功能尚不十分清楚,有研究者认为 copeptin 可能与精氨酸加压素的成熟、转运及细胞内加工等过程有关^[7]。copeptin 性质较为稳定,在室温下至少可以保存一周。另有研究表明,急性心肌梗死时,由于左心室充盈不足刺激心脏压力感受器或直接导致压力感受器的损害,从而使得垂体后叶腺分泌精氨酸加压素和 copeptin 至血液循环中^[9]。故 copeptin 能够直接反映血液中精氨酸加压素的水平,且应用放射免疫法可以迅速、方便地对其进行检测,因此临床上常采用 copeptin 来替代对精氨酸加压素的检测^[10-11]。在健康人群和多种心血管疾病患者中血浆内 copeptin 的水平与精氨酸加压素的水平呈现显著正相关,因而 copeptin 成为这些疾病的重要临床预警标志物^[6]。

和肽素释放曲线及检测时间窗

有国外学者的研究结果显示,血浆内 copeptin 的浓度在胸痛发作后 3~4 h 内升高,第一天达到峰值,第二天开始下降,3~5 d 后达到平台期^[12-14]。Keller 等^[15]在一项有 1386 例疑诊急性冠脉综合征患者(299 例最终确诊为 AMI)的多中心研究中提出,血浆内 copeptin 的水平在 AMI 发生后立即达高峰,0~3 h 内变化幅度最大,6 h 后逐渐降低。另有文献报道,在 145 例 AMI 并行冠状动脉内支架植入术的患者中发现,copeptin 峰值为首发症状 1 h 内,并于 10 h 降至正常水平,笔者指出 copeptin 的快速趋于正常水平可能与患者短期内梗死相关动脉获得再灌注有关^[16]。国内学者郭燕等^[17]观察 99 例因持续胸痛 4 h 内就诊的

作者单位:650032 昆明,云南省第一人民医院放射科/昆明理工大学附属昆华医院

作者简介:李文佳(1982-),女,云南人,博士研究生,主治医师,主要从事心脑血管疾病的影像诊断和研究工作。

通讯作者:吕梁, E-mail: danng617012@sina.com

基金项目:云南省卫生科技计划资助项目(2014NS261)

患者,抽取胸痛后 4 h、6 h、12 h 及 24 h 肘前静脉血,结果显示 copeptin 水平在 AMI 患者胸痛后 4 h 内即升高,6 h 后逐渐降低。闫小菊等^[18]研究发现,发病 3 d 时的 copeptin 水平是预测近期主要不良心血管事件的有效指标之一。而朱琛颖等^[19]选择因胸痛就诊并明确诊断为 AMI 的 92 例患者,分别在胸痛发作后 3 h、6 h、12 h 及 24 h 时检测血清 copeptin 水平并随诊 1 年,发现 8 例发生主要不良心血管事件的患者在胸痛 24 h 后的血清内 copeptin 浓度一直处于较高水平,这一时间节点与既往文献报道不符^[18]。另有部分研究者认为对胸痛早期患者血清 copeptin 水平的检测并未提高其早期诊断符合率^[20]。国内研究者卢章等^[21]推测其结论有可能与 copeptin 的诊断时间节点选择不当有关。

由此可见,尽管探讨 copeptin 的临床应用价值的研究近年来已成为多中心临床研究的热点,但由于对其释放曲线及检测最佳时间窗的确定并未获得较为一致的结论,从而大大限制了其在临床的推广应用。

和肽素在急性心肌梗死评估中的临床应用

Reichlin 等^[22]首次提出假设“心肌坏死的标记物(如肌钙蛋白)联合另一种反映急性内源性应激、且病理生理学机制不同的生化标志物(copeptin)可能会是一种快速准确排除早期 AMI 的方法”。Keller 等^[15]的研究及 Möckel 等^[23]一项纳入 15 篇文献共涉及 8740 例患者的 Meta 分析也证实了这一结果。另一项纳入 14 篇文献、9244 例患者(18.4% 的患者最终确诊为 AMI)的 Meta 分析显示,AMI 患者血浆 copeptin 水平高于非 AMI 患者;联合 copeptin 与肌钙蛋白较单独检测后者显著提高了诊断 AMI 的敏感性和阴性预测值;另外,与肌钙蛋白升高预示全因死亡率高风险相比,copeptin 升高有着相近的预测价值($P = 0.67$)^[24]。Stengaard 等^[25]收集 962 例在救护车內即疑诊 AMI 患者的血液样本,行入院前诊断的前瞻性分析,研究表明在确诊的 178 例(19%)患者中,单独检测高敏感性肌钙蛋白的 ROC 曲线下面积为 0.81,联合 copeptin 检测的 ROC 曲线下面积增加至 0.85,且排除了 45% 的入院前无 AMI 的患者(阴性预测值 98%),提示早期对高敏感性肌钙蛋白和 copeptin 进行联合检测,可以提高入院前疑似 AMI 患者的诊断和预后分类。

LAMP 研究是评估 copeptin 预后价值的第一项重大研究^[14],该研究项目中纳入了 980 例发生 AMI 的患者,于发病后第 1~5d 检测患者血浆的 copeptin 水平,对所有患者进行随访,平均随访时间为 1 年,结果显示死亡或因心力衰竭再住院患者的血浆 copeptin

水平较幸存者显著升高。后续 LAMP-II 研究进一步证实,血浆 copeptin 是一个非 ST 段抬高型心肌梗死不良预后的独立预测因子;使用 GRACE 评分与 copeptin 相结合可改善对患者的危险分层,从而使高危人群的识别更加准确^[26]。近年来,国外多项研究结果也表明 copeptin 为急性冠脉综合征患者(包括急性 ST 段抬高型和非 ST 段抬高型 AMI)的风险分层和中期预后评估提供了有价值的预测信息^[27-29]。

和肽素与影像学相关性分析的应用前景及展望

关于 copeptin 与影像学相关性分析的研究尚处于初期阶段,国内外文献报道较少。Searle 等^[30]的研究结果显示,copeptin 在一定程度上可以反映冠状动脉狭窄的严重程度。国内学者陈湾湾等^[31]的研究表明,血清 copeptin 水平与冠脉病变的严重程度具有相关性:对患者的冠状动脉造影检查结果计算 Gensini 积分,copeptin 水平与 Gensini 积分呈正相关($r = 0.649, P < 0.001$),这与国内一些学者的相关研究结果基本一致^[7,32-33]。但三支冠脉发生病变者的血清 copeptin 水平是否高于双支病变者,结果仍存在争议^[7,31]。

Dedic 等^[34]对 65 例持续胸痛拟诊为冠心病的患者在 24h 内行双源 CT 冠状动脉成像,并检测血清内的 copeptin 浓度(采样中位时间为主诉后 3h),根据 CTA 结果分为阻塞性冠心病(狭窄程度 $> 70\%$)和非阻塞性冠心病(狭窄程度 $\leq 50\%$),这项研究结果显示 copeptin 浓度在急性冠脉综合征患者中有所升高($P = 0.02$),但与 CTA 诊断的冠状动脉狭窄程度并无显著相关性($P = 0.20$)。国内学者张华巍等^[4]对 100 例患者行双源 CT 检查,其中 CTA 示临界病变的 80 例作为实验组进行冠状动脉造影检查,其中重度狭窄组 48 例、非重度狭窄组 32 例,并将冠状动脉正常表现的 20 例志愿者作为对照组,对所有受试者进行 copeptin 检测,比较不同组别间患者血浆的 copeptin 水平,结果显示实验组 2 个亚组的血浆 copeptin 水平显著高于对照组;重度狭窄组 copeptin 水平显著高于非重度狭窄组,提示冠心病患者血浆 copeptin 水平较高,并在一定程度上可以反映冠状动脉病变的严重程度,与 CT 相结合对于临界病变的诊断更准确。

上述两项研究中对 copeptin 的采样时间节点不同,对冠状动脉狭窄程度的分组不同,研究结论亦不一致。因此,后续对 copeptin 与 CTA 的相关性研究仍然值得在规范的临床设置下进行深入的探讨。

Kelly 等^[35]对 274 例 AMI 患者在首发症状后 3~5d 进行血浆 copeptin 浓度的检测,并在出院前进行超声心动图检查来评估左室功能,平均随访时间为 155

天,其研究结果显示 copeptin 浓度与基线期及随访期室壁运动指数及随访期左室容积呈正相关;与两期的左室射血分数均呈负相关;基线期左室容积增加的患者,copeptin 浓度较高;心衰患者($n=30$)随访期 copeptin 浓度高于基线期。该研究结果提示 copeptin 与左室功能不全、左室重构及心肌梗死后心力衰竭密切相关,测量血浆 copeptin 浓度可为评估心梗后左室功能不全提供预后信息,精氨酸加压素系统有可能成为临床心梗死后心衰的治疗靶点。随后的采用对比增强 MR 心脏成像的研究,证实了 54 例急性 ST 段抬高型心肌梗死患者在冠状动脉内支架植入术后的血浆 copeptin 水平与左室功能障碍之间具有相关性,心脏 MRI 及 copeptin 检测的基线时间均值为 2 天(急性事件后 1~3 天),随访时间为基线时间后平均 123 天(120~128 天)。这项研究结果显示,copeptin 浓度与急性期和慢性期心肌梗死面积和左室射血分数显著相关;有左室不良重塑者,其血浆 copeptin 浓度的基线值较高^[36-37]。

上述研究结果进一步证实了 copeptin 作为一种生化标志物在 AMI 后对预后不良的评估价值。但同时笔者也提出研究的局限性在于基线时间点的选择相对较晚。因此,探讨更早期、更精确的时间设置来确定检测血浆中 copeptin 浓度的最佳时间节点是十分必要的。

Staub 等^[38]对 253 例疑似心肌缺血的患者进行运动相关的静息/负荷单光子发射计算机断层心肌灌注显像及 copeptin 浓度检测,结果表明 copeptin 浓度的检测并不能有助于对运动诱导所致的心肌缺血进行诊断,但同时笔者指出未行多个时间点血样分析可能是没有得到阳性结果的原因。随后 Ede 等^[39]前瞻性地对 62 例疑诊冠心病的胸痛患者行静息/负荷心肌灌注显像和二维超声心动图检查,并分别于运动前、1min 后、运动峰值时间及峰值后 6h 采集血液样本来检测 copeptin 浓度,结果显示 62 例患者(经心肌灌注显像诊断为正常组 23 例、可疑组 20 例、缺血组 19 例)在运动前与峰值运动时间点时 copeptin 浓度的组间差异无显著性意义;运动后缺血组的 copeptin 浓度显著高于正常组和可疑组,提示 copeptin 浓度有助于心肌灌注显像对心肌缺血和可疑缺血的鉴别诊断。

综上所述,血浆 copeptin 浓度能够在一定程度上反映心肌缺血后血流动力学的改变,从而作为影像学在 AMI 诊断评估中的辅助指标,尽管基于影像学及 copeptin 联合评估冠状动脉狭窄程度、左室功能及心肌灌注等一系列相关性研究近年来才逐步受到关注,但是由此提出了一种影像学与心脏新型生化标志物相结合的模式应用于未来的临床实践,具有十分广阔的

前景。而随着课题的不断深入,着眼于 copeptin 检测时间节点的选择,并进一步验证影像学检查联合 copeptin 在 AMI 早期诊断中的相关性,也将极大地促进其临床应用进程。

参考文献:

- [1] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics 2013 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2013, 127(1): 236-245.
- [2] Zhang L, Desai NR, Li J, et al. National quality assessment of early clopidogrel therapy in Chinese patients with acute myocardial infarction (AMI) in 2006 and 2011: insights from the China Patient-Centered Evaluative Assessment of Cardiac Events (PEACE)—a retrospective AMI study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(7): 1-10.
- [3] Chenevier-Gobeaux CI, Freund Y, Claessens YE, et al. Copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction in emergency department[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 166(1): 198-204.
- [4] 张华巍, 陈韵岱, 孙志军, 等. 冠状动脉 CT 与和肽素相结合评估冠状动脉临界病变[J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(7): 94-97.
- [5] Marston NA, Maisel AS. The prognostic value of copeptin in patients with acute chest pain[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2014, 12(10): 1237-1242.
- [6] Reinstadler SJ, Klug G, Feistritz HJ, et al. Copeptin testing in acute myocardial infarction: ready for routine use [J/OL]. *Dis Markers*, 2015; e614145. DOI: 10.1155/2015/614145.
- [7] 田卫东. 和肽素测定对急性心肌梗死早期诊断、病情评估及预后的研究[D]. 吉林大学, 2016.
- [8] Katan M, Morgenthaler NG, Dixit KC, 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(7): 2640-2643.
- [9] Lippi G, Plebani MD, Domma S, et al. Considerations for early acute myocardial infarction rule-out for emergency department chest pain patients: the case of copeptin[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(2): 243-253.
- [10] 朱保月, 李敬, 田春辉, 等. 和肽素及缺血修饰清蛋白评价急性一氧化碳中毒心肌损伤的临床价值[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(25): 2969-2972.
- [11] Feistritz HJ, Klug G, Reinstadler SJ, et al. Novel biomarkers predicting cardiac function after acute myocardial infarction[J]. *Br Med Bull*, 2016, 119(1): 63-74.
- [12] Lotze U, Lemm H, Heyer A, et al. Combined determination of highly sensitive troponin T and copeptin for early exclusion of acute myocardial infarction: first experience in an emergency department of a general hospital[J/OL]. *Vasc Health Risk Manag*, 2011, 7: 509-155. DOI: 10.2147/VHRM.S21753.
- [13] von Haehling S, Papassotiropoulos J, Morgenthaler NG, et al. Copeptin as a prognostic factor for major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 162(1): 27-32.
- [14] Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, 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(16):2103-2110.
- [15] Keller T, Tzikas S, Zeller T, et al. Copeptin improve early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. *Am Coll Cdrdiol*, 2010, 55(19):2096-2106.
- [16] Gu YL, Voors AA, Zijlstra F, et al. Comparison of the temporal release pattern of copeptin with conventional biomarkers in acute myocardial infarction[J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100(12):1069-1076.
- [17] 郭燕, 贾水平, 吕吉元, 等. 和肽素、心肌肌钙蛋白 I 联合检测对急性心肌梗死早期诊断价值分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11(5):534-545.
- [18] 闫小菊, 刘松, 黄玉娆, 等. 血浆和肽素与急性心肌梗死患者近期预后的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2011, 27(9):680-682.
- [19] 朱琛颖, 蔡英, 字海静, 等. 和肽素对急性心肌梗死早期诊断及预后判断的价值[J]. *临床心血管病杂志*, 2013, 29(5):367-370.
- [20] Karakas M, Januzzi JL Jr, Meyer J, et al. Copeptin does not add diagnostic information to high-sensitivity troponin T in low- to intermediate-risk patients with acute chest pain: results from the rule out myocardial infarction by computed tomography (ROMI-CAT) study[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(8):1137-1145.
- [21] 卢章, 罗菲菲, 余小平, 等. 和肽素、磷酸激酶心肌同工酶及高敏肌钙蛋白在急性冠脉综合征中的诊断价值[J]. *广东医学*, 2017, 38(16):2489-2492.
- [22] Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction[J]. *Am Coll Cardiol*, 2009, 54(1):60-68.
- [23] Möckel M, Searle J. Copeptin-marker of acute myocardial infarction[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2014, 16(7):421-428.
- [24] Lipinski MJ, Escárcega RO, D Ascenzo F, et al. A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2001, 113(9):1581-1591.
- [25] Stengaard C, Sørensen JT, Ladefoged SA, et al. The potential of optimizing prehospital triage of patients with suspected acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T and copeptin[J]. *Biomarkers*, 2017, 22(3-4):351-360.
- [26] Narayan H, Dhillon OS, Quinn PA, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a prognostic marker after acute non-ST elevation myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide II (LAMP II) study[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2011, 121(2):79-89.
- [27] Afzali D, Erren M, Pavenstädt HJ, et al. Impact of copeptin on diagnosis, risk stratification, and intermediate-term prognosis of acute coronary syndromes[J]. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102(10):755-763.
- [28] O'Malley RG, Bonaca MP, Scirica BM, et al. Prognostic performance of multiple biomarkers in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: analysis from the MERLIN-TIMI 36 trial (metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndromes-thrombolysis in myocardial infarction 36) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(16):1644-1653.
- [29] Maisel A, Mueller C, Neath SX, et al. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(2):150-160.
- [30] Searle J, Danne O, Müller C, et al. Biomarkers in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention [J]. *Minerva Cardioangiol*, 2011, 59(3):203-223.
- [31] 陈湾湾. Copeptin 联合 NT-pro BNP 检测对急性心肌梗死患者近期预后的预测价值[D]. 天津医科大学, 2016.
- [32] 王丽红. 和肽素与冠脉病变程度关系的研究[D]. 大连医科大学, 2012.
- [33] 李彦明, 程冠昌, 洪岩, 等. 冠心病患者血清 N 端前体脑钠肽及和肽素与冠状动脉病变程度的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2013, 29(9):675-677.
- [34] Dedic A, ten Kate GJ, Rood PP, et al. Copeptin in acute chest pain: identification of acute coronary syndrome and obstructive coronary artery disease on coronary CT angiography[J]. *Emerg Med J*, 2013, 30(11):910-913.
- [35] Kelly D, Squire IB, Khan SQ, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction[J]. *J Card Fail*, 2008, 17(9):739-745.
- [36] Reinstadler SJ, Klug G, Feistritzer HJ, et al. Association of copeptin with myocardial infarct size and myocardial function after ST segment elevation myocardial infarction[J]. *Heart*, 2013, 99(20):1525-1529.
- [37] Reinstadler SJ, Klug G, Feistritzer HJ, et al. Long-term predictive value of copeptin after acute myocardial infarction: a cardiac magnetic resonance study[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(2):359-360.
- [38] Staub D, Morgenthaler NG, Buser C, et al. Use of copeptin in the detection of myocardial ischemia[J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 399(1-2):69-73.
- [39] Ede H, Karaçavuz 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.

(收稿日期:2018-03-24)