

• 综述 •

Copeptin 的临床研究进展

赵 让综述 钟光珍审校

【摘要】 Copeptin(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 copeptin 与精氨酸加压素水平明显相关,可作为其检测的替代物。许多研究表明,copeptin 作为一种新型的标志物,与多种疾病的预测、评估及预后有密切关系,该文就近年来对 copeptin 的临床研究进行综述。

【关键词】 Copeptin;精氨酸加压素;生物标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.04.006

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。因此在多种疾病如不稳定型心绞痛、慢性阻塞性肺疾病等的患者中,AVP 水平明显升高,且与疾病严重程度和预后密切相关,然而,由于血浆半衰期短,临床测定较为困难限制了其应用。而 copeptin 作为其同源肽具有稳定、易测定等特点而受到关注。

1 Copeptin 的由来

1972 年, Holwerda^[1]发现了与 AVP 同源的一种含有 39 个氨基酸残基的糖肽——copeptin,它是精氨酸加压素原(pro-vasopressin, pro-AVP) C 端的部分肽段(即 pro-AVP 126~164),与 AVP(即 pro-AVP 20~28)、Neurophysin II(即 pro-AVP 32~124)共同构成了 pro-AVP。Copeptin 的生理作用还不十分明确,有报道它是通过钙联接蛋白/钙网织蛋白系统的作用,辅助错误折叠单体发生重折叠,以保证生物学效应的稳定。

2 Copeptin 的测定

检测 copeptin 只需要 50 μ l 的血浆或血清,无需使用蛋白酶抑制因子进行预处理。目前多采用双抗免疫测定法,该法敏感度高,最低检测范围为 117 pmol/L,大约 3 h 就能出结果。室温下 copeptin 的稳定性可达 7 d 以上,在 4℃ 时则可维持 14 d。许多文献都已证实,在正常人群和多种疾病患者中

的血浆 copeptin 水平与 AVP 呈显著正相关,类似于胰岛素 C 肽^[2]。由于其测定方法方便快捷,重复性好,取血后可以保存数天,性质也很稳定,因此有望替代 AVP 成为新型的临床预警标志物。

3 Copeptin 在临床疾病中的意义

3.1 心血管疾病

3.1.1 心力衰竭 心力衰竭时精氨酸加压素系统过度激活,且能增加疾病的严重度^[3]。其作用机制可能为:(1)升高的 AVP 作用于血管平滑肌的血管加压素 1a(V1a)受体,使血管平滑肌收缩、后负荷增高和心肌肥厚;(2)作用于冠脉的 V1a 受体,引起冠脉收缩,诱发和加重心力衰竭;(3)作用于肾脏的 V2 受体,促进水的重吸收,浓缩并减少尿量,从而使左室前负荷增加;(4)AVP 还可以刺激心脏的成心肌细胞,加速心肌纤维化。作为 AVP 检测替代物的 copeptin 在心力衰竭中的应用价值也在越来越多的研究中被阐述。

Stoiser 等^[4]对 268 例心力衰竭出院患者进行随访,终点为死亡或心力衰竭恶化。死亡和心力衰竭再入院的预测因子有 copeptin、年龄、B 型利钠肽(BNP)和肾功能损害,其中 copeptin 预测死亡较好,copeptin 联合 BNP 预测心力衰竭再入院较好。Neuhold 等^[5]的研究进一步表明,对于 NYHA II、III 级的患者,copeptin 是病死率最好的预测因子。无论疾病的严重程度如何,增高的 copeptin 水平都与死亡率相关。随后,对 181 例慢性心力衰竭治疗达到最佳化患者的分析发现,copeptin 水平对全因死亡率有预测价值^[6]。Copeptin 是慢性心力衰竭预后的较好标志物,而对于急性心力衰竭并不能够提供独立的诊断信息^[7]。

3.1.2 急性心肌梗死 已有多项研究证实急性心

基金项目:国家自然科学基金(N030971237),北京市自然科学基金(7072027),北京科技新星计划(2008B62)

作者单位:100020 首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心

肌梗死(AMI)时血浆 copeptin 水平升高,特别是在接受介入治疗后^[8]。王晓艳等^[9]将 68 例急性冠脉综合征患者分为不稳定型心绞痛组和 AMI 组,与对照组比较发现 copeptin 水平均有明显升高,进一步分析冠脉造影结果发现,3 支病变或左主干病变患者 copeptin 水平明显高于 1 支和 2 支病变患者,且在一定范围内与冠脉造影 Gensini 积分呈正相关,说明 copeptin 在一定程度上可以反映冠状动脉病变严重程度。

目前用于诊断 AMI 的心肌标志物如心肌肌钙蛋白 T(cTnT)、肌酸激酶等灵敏度及特异性有限,尚缺乏一个标志物进行排除诊断,而 copeptin 有望填补这个空白。对 487 例在急诊室中提示有 AMI 症状的患者测血浆 copeptin 水平,结果发现确诊为 AMI 的 81 例患者与其他患者相比有显著升高,还发现当 copeptin < 14 pmol/L 且 cTnT ≤ 0.01 μg/L 时排除 AMI 的灵敏度达到 98.8%,阴性预测值达到 99.7%,说明 copeptin 在排除诊断 AMI 方面有重要意义^[10],若能将其应用于临床,或许能使大部分患者免去长时间的心电监测以及重复的实验室检查。

AMI 后主要心脏不良事件(MACE,包括心源性死亡、再次心肌梗死、反复再发心绞痛、心力衰竭和再入院的复合终点)特别是心肌梗死后心力衰竭的高发生率一直是临床医生关注的问题,而近年来关于 copeptin 与 MACE 的研究也日益受到重视。Voors 等^[11]从 OPTIMAAL 研究(科素亚心肌梗死后生存研究)中选取 224 例患者进行随访,终点为死亡或联合心血管事件(包括再梗死、心跳骤停复苏、中风)。分析表明高水平的 copeptin、BNP 和 N 末端 BMP 肽原(NT-proBNP)都与死亡和联合心血管事件显著相关,且 copeptin 与 BNP 和 NT-proBNP 相比是心肌梗死后心力衰竭或死亡的极有力的预测因子。说明在心肌梗死后心力衰竭的发病率和死亡率中,copeptin 是一个较新且强有力的标志物,其预测价值甚至优于目前公认的 BNP 和 NT-proBNP。Khan 等^[12]招募 980 例 AMI 的患者,研究发现血浆 copeptin 水平在 AMI 后第 1 天升高、第 3~5 天处于平台期且与心肌梗死后心力衰竭的预后有关,特别当 NT-proBNP > 900 pmol/L 时,copeptin 超过均值(7 pmol/L)表明预后不良。Kelly 等^[13]对 274 例心肌梗死后心力衰竭患者测定血浆 copeptin 水平并行超声心动图,结果发现 copeptin 与左室射血分数呈负相关,与左室收缩和舒张末期容量及心

室重构相关。提示心肌梗死后心力衰竭时 AVP 及 copeptin 水平升高,可能通过前述 V1a、V2 受体等四种途径最终导致心脏形态及功能的改变,主要表现为左室功能下降、容量增加及心室重构。

3.1.3 心肌缺血 Staub 等^[14]研究了 253 例 SPECT(单光子发射计算机断层显像术)提示可疑性心肌缺血患者运动后的 copeptin 水平,发现无论是否存在心肌缺血,copeptin 水平在运动时升高 3 倍,提示 copeptin 在心肌缺血的诊断中作用不大。

在心血管疾病中 copeptin 作为继 cTnT、BNP 和 NT-proBNP 之后出现的新型标志物,在 AMI 早期检测可以快速排除诊断,并且可以提供独立的预后信息,从而评估患者的心室功能状态和预测心肌梗死后心力衰竭的发病率及死亡率,还可以应用于心力衰竭的预后,以便及时针对性调整治疗方案,从而有利于降低心血管事件的发生率^[15]。不仅如此,AVP 拮抗剂还为心肌梗死后治疗左室功能障碍、心室重构和心力衰竭提供了一个很好的目标靶点,其在 AMI 和心力衰竭中的诊断、危险分层、病情评估、治疗及预后等方面的价值将会日益显著。

3.2 其他

Müller 等^[16]研究了 545 例下呼吸道感染(包括社区获得性肺炎、慢性阻塞性肺炎急性加重期、急性支气管炎、哮喘急性发作)的患者,发现血浆 copeptin 水平显著高于对照组,其中以社区获得性肺炎患者最高且与疾病严重程度相关。另有研究显示,copeptin 在慢性阻塞性肺炎急性加重期增加且与疾病严重程度有关^[17]。提示 copeptin 在下呼吸道感染时具有一定的临床意义。肖洋等^[18]在 17 例肺癌患者中发现血浆 copeptin 水平较对照组升高 5 倍。但由于其临床研究例数过少,尚不能得出有力结论。

严重创伤合并感染时精氨酸加压系统作为机体神经内分泌应答的一部分过度激活^[19]。多项研究证实,脓毒症时 copeptin 水平升高且与病情严重程度相关,值得注意的是,无论脓毒症是否伴有休克,其血浆 copeptin 水平无差异^[20]。可能的解释为脓毒性休克时由于开放的静脉-静脉通路,破坏了 AVP 系统的应答,使得 copeptin 水平与升高的 AVP 不一致。

AVP 是促肾上腺皮质激素释放激素有力的增效因子,在应激状态下,可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴释放皮质类固醇激素,Katan 等^[21]发现 copeptin 在反映个体应激方面是一个较新的标志物,在中度

应激水平时较皮质醇更敏锐。除此之外,有研究表明,血浆 copeptin 水平与临床上判定胰岛素抵抗的指标(包括体重指数、空腹血糖及胰岛素、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇)显著相关,提示其可能在胰岛素抵抗和代谢综合征中起了一定作用^[22]。还有研究发现,缺血性卒中时血浆 copeptin 水平升高^[23]。

4 结语

目前,越来越多的生物标志物被发现可用于多种疾病中,copeptin 作为近年来研究的一个热点,亦被证实与多种临床疾病的诊断、评估及预后有关。由于其可替代 AVP 的检测,因而在精氨酸加压系统激活引起的一系列疾病中都起着重要作用,但其临床应用的有效性 & AVP 受体拮抗剂用于治疗的可能性仍待更多大型研究证实,需要更进一步地认识 copeptin 的作用途径。

参 考 文 献

- [1] Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization [J]. Eur J Biochem, 1972, 28(3): 334-339.
- [2] Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, et al. Copeptin: clinical use of a new biomarker[J]. Trends Endocrinol Metab, 2008, 19(2): 43-49.
- [3] 毛治尉. 精氨酸血管加压素与心力衰竭研究的进展[J]. 心血管病学进展, 2009, 30(1): 95-99.
- [4] Stoiser B, Mèrtl D, Hülsmann M, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure[J]. Eur J Clin Invest, 2006, 36(11): 771-778.
- [5] 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.
- [6] Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, et al. Prognostic value of emerging neurohormones in chronic heart failure during optimization of heart failure-specific therapy [J]. Clin Chem, 2010, 56(1): 121-126.
- [7] 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.
- [8] Chai SB, Hui YM, Li XM, et al. Plasma levels of copeptin in patients with coronary heart disease[J]. Heart vessels, 2009, 24(2): 79-83.
- [9] 王晓艳, 杨侃, 孙明, 等. 脑钠肽、和肽素和高敏 C 反应蛋白与急性冠状动脉综合征的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(3): 229-231.
- [10] 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.
- [11] Voors AA, von Haehling S, Anker SD, et al. C-terminal pro-vasopressin (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(10): 1187-1194.
- [12] Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, 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.
- [13] 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, 14(9): 739-745.
- [14] 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.
- [15] 叶忠. Copeptin 在心血管疾病中的研究[J]. 国际心血管病杂志, 2009, 36(2): 105-107.
- [16] Müller B, Morgenthaler N, Christ-Crain M, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections[J]. Eur J Clin Invest, 2007, 37(2): 145-152.
- [17] Antonescu-Turcu AL, Tomic R. C-reactive protein and copeptin: prognostic predictors in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. Curr Opin Pulm Med, 2009, 15(2): 120-125.
- [18] 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): 97-99.
- [19] Westermann I, Dünser MW, Haas T, et al. Endogenous vasopressin and copeptin response in multiple trauma patients[J]. Shock, 2007, 28(6): 644-649.
- [20] Jochberger S, Dorler J, Luckner G, et al. The vasopressin and copeptin response to infection, severe sepsis, and septic shock [J]. Crit Care Med, 2009, 37(2): 476-482.
- [21] Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2008, 29(3): 341-346.
- [22] Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, et al. Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(7): 2558-2564.
- [23] Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke[J]. Ann Neurol, 2009, 66(6): 799-808.

(收稿: 2010-04-06 修回: 2010-05-25)

(本文编辑: 金谷英)