

血清 Copeptin 联合 GRACE 评分 对非 ST 段抬高心肌梗死合并心力衰竭患者预后的评估价值

赵成刚, 杨晓秋, 高洁, 张超

上海市嘉定区南翔医院急诊科, 上海 201802

【摘要】目的 探讨血清和肽素(Copeptin)联合全球急性冠状动脉事件注册(GRACE)评分对非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)合并心力衰竭(HF)患者预后的评估价值。**方法** 选取嘉定区南翔医院急诊 ICU 科 2019 年 1~12 月收治的 70 例 NSTEMI 合并 HF 患者, 入院时即刻行血清 Copeptin 检测, 并进行 GRACE 评分。根据 GRACE 积分进行危险级别分层, 其中低危组(评分<109 分) 22 例, 中危组(评分 109~140 分) 25 例, 高危组(评分>140 分) 23 例。所有患者住院时均行常规治疗, 出院后随访 180 d, 观察指标为再发生主要心脏不良事件(MACE)。比较低危组、中危组和高危组患者以及出院后 180 d 内再发 MACE 患者和未发生 MACE 患者的血清 Copeptin 及 GRACE 评分。**结果** 低危组、中危组和高危组患者的血清 Copeptin 水平分别为 (17.59 ± 3.06) pmol/L、 (22.76 ± 5.01) pmol/L、 (43.04 ± 11.55) pmol/L, Copeptin 水平随着 GRACE 评分的升高而升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。出院后随访 180 d, 再发 MACE 者 23 例, 未发生 MACE 者 47 例; 再发 MACE 者血清 Copeptin 水平为 (40.70 ± 12.22) pmol/L, 明显高于未发生 MACE 者的 (20.13 ± 4.92) pmol/L, 再发 MACE 者的 GRACE 评分为 (163 ± 12) 分, 明显高于未发生 MACE 者的 (118 ± 13) 分, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血清 Copeptin 联合 GRACE 评分对 NSTEMI 合并 HF 患者是否再发生 MACE 的预后评估中具有临床参考价值。

【关键词】 和肽素; 全球急性冠状动脉事件注册评分; 非 ST 段抬高心肌梗死; 心力衰竭; 预后

【中图分类号】 R542.2² **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)24—3138—03

Prognostic value of serum Copeptin combined with GRACE score in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction complicated with heart failure. ZHAO Cheng-gang, YANG XIAO-qiu, GAO Jie, ZHANG Chao.

Department of Emergency, Nanxiang Hospital of Jiading District of Shanghai, Shanghai 201802, CHINA

【Abstract】 Objective To evaluate the prognostic value of serum Copeptin combined with Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) score in patients with non-ST segment elevated myocardial infarction (NSTEMI) complicated with heart failure (HF). **Methods** A total of 70 patients with NSTEMI complicated with HF treated in the ICU, Department of Emergency, Nanxiang Hospital of Jiading District of Shanghai, from January to December 2019 were selected. Serum Copeptin was detected immediately on admission, and GRACE score was performed. According to the GRACE score, there were 22 cases in the low risk group (score<109), 25 cases in the middle risk group (score 109~140), and 23 cases in the high risk group (score>140). All patients received routine treatment when they were hospitalized, and were followed up for 180 days after discharge. The end point was recurrence of major adverse cardiac events (MACE). The serum Copeptin, GRACE score were compared among the three groups and between the patients with or without recurrence of MACE in 180 days after discharge. **Results** The serum Copeptin level were (17.59 ± 3.06) pmol/L, (22.76 ± 5.01) pmol/L, (43.04 ± 11.55) pmol/L in low, middle, and high risk groups, respectively, which were increased with the increase of GRACE score ($P < 0.05$). During the follow-up of 180 days after discharge, 23 patients had recurrence of MACE and 47 patients did not have MACE. The serum Copeptin level of patients with recurrence of MACE was (40.70 ± 12.22) pmol/L, significantly higher than (20.13 ± 4.92) pmol/L of patients without recurrence of MACE ($P < 0.05$). The GRACE score of patients with recurrence of MACE was (163 ± 12) points, significantly higher than (118 ± 13) points of patients without recurrence of MACE ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum Copeptin combined with GRACE score has clinical reference value in evaluating the prognosis of recurrent MACE in patients with NSTEMI complicated with HF.

【Key words】 Copeptin; Global Registry of Acute Coronary Events Score; Non-ST segment elevation myocardial infarction; Heart failure; Prognosis

据欧美国家的多项研究显示, 在住院的急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者中, 非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST segment elevation myocardial in-

farction, NSTEMI)占比正逐年升高, 达到 60%~80%, 而 ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)的占比正在逐渐下降^[1]。亚洲地区的

基金项目: 2019 年上海市嘉定区卫健委立项科研课题(编号: 2019-KY-ZYY-14)

通讯作者: 张超, E-mail: zhangchao103202@126.com

NSTEMI在AMI住院患者中也呈现上升的趋势^[2]。随着我国国民生活方式的变化、生活水平的日益提高,心血管病逐渐成为常见病及多发病;其中心肌梗死(myocardial infarction, MI)是该病中最凶险的疾病之一,可出现心力衰竭(heart failure, HF)、恶性心律失常、休克乃至死亡^[3]。NSTEMI如果识别处置不当,极易进展为STEMI。患者在出现MI和(或)HF时,神经内分泌系统过度激活,导致垂体分泌大量血清和肽素(Copeptin)、精氨酸血管加压素(AVP)并释放入血液。HF是AVP/Copeptin分泌系统刺激性和抑制性输入的差异性相整合的一种复杂综合征^[4]。Copeptin作为AVP的前体,以等摩尔量分泌至血液,且较AVP易于检测^[5]。GRACE评分常用于NSTEMI的危险评级^[6]。本研究旨在探讨血清Copeptin联合GRACE评分在NSTEMI合并HF患者预后中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年1~12月嘉定区南翔医院急诊ICU科收治的NSTEMI合并HF患者70例。入选标准:(1)所有患者均符合中华医学会心血管病学分会制定的《非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南》(2016版)^[7],且符合泵衰竭Killip分级法;(2)年龄50~80岁。排除标准:(1)STEMI患者;(2)冠脉痉挛导致的变异性心绞痛;(3)心肌炎、心肌病、肺源性心脏病、瓣膜病;(4)既往发生过心肌梗死;(5)心律失常植入起搏器等;(6)合并感染、严重贫血、严重基础代谢性疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、精神疾病等;(7)有治疗药物使用过敏或者禁忌证者。根据GRACE积分进行危险等级分组,其中低危组(<109分)22例、中危组(109~140分)25例、高危组

(>140分)23例。

1.2 方法

1.2.1 GRACE评分 该评分有年龄、心率、血压、血清肌酐水平、泵衰竭的Killip分级、入院时心脏骤停、心电图ST段变化、血清心肌酶水平的升高等8项指标。计算每例患者的GRACE积分总分数。

1.2.2 血清Copeptin水平 测定所有患者入院时即采集肘静脉血,并且在4 h内以3 000 r/min离心10 min,吸取上层血清存于-20℃~-40℃冰箱内待检测,按照试剂盒上的说明书采用酶联免疫法(ELISA)测定血清Copeptin水平。

1.2.3 出院后随访 所有患者住院时均采用规范的抗血小板聚集抗凝、稳定斑块、扩管、利尿减轻心脏负荷、降低心肌耗氧、抑制心室重构、对症治疗、处理并发症及常规护理等措施。出院后均随访观察180 d,参照HICKS等^[8]中的诊断标准评估主要心脏不良事件(MACE)。本研究的观察终点所发生的MACE定义如下:再发胸闷胸痛心悸气喘后门急诊或住院诊断为心功能不全、再发心肌梗死,心源性死亡。

1.3 统计学方法 应用SPSS17.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 q 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用Pearson相关检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者的基线资料比较 三组患者的性别、年龄、体质质量指数(BMI)、危险因素等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 三组患者的基线资料比较

组别	例数	男/女(例)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	吸烟/非吸烟(例)	高血压/非高血压(例)	糖尿病/非糖尿病(例)
低危组	22	12/10	66.59±9.74	26.10±1.79	7/15	11/11	4/18
中危组	25	13/12	65.08±7.64	25.63±1.67	9/16	13/12	6/19
高危组	23	13/11	66.23±8.31	26.38±1.95	8/15	11/12	6/17
χ^2/F 值		0.072	0.878	0.823	0.095	0.083	0.427
P值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 不同GRACE评分患者的血清Copeptin水平比较 低危组、中危组和高危组患者的血清Copeptin水平分别为(17.59 ± 3.06) pmol/L、(22.76 ± 5.01) pmol/L和(43.04 ± 11.55) pmol/L,随着GRACE评分级别的升高而显著升高,差异具有统计学意义($F=74.160$, $P<0.05$)。

2.3 再发MACE者与未发生MACE患者的GRACE评分及血清Copeptin水平比较 出院后随访180 d再发MACE者23例,未发生MACE者47例。再发MACE者血清Copeptin水平显著高于未发生MACE者,再发MACE者GRACE评分显著高于未发

生MACE者,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 再发MACE者与未发生MACE患者的GRACE评分及血清Copeptin水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	GRACE评分	Copeptin (pmol/L)
未发生MACE者	47	118±13	20.13±4.92
再发MACE者	23	163±12	40.70±12.22
t 值		13.750	9.881
P值		<0.05	<0.05

2.4 血清Copeptin水平与GRACE评分的相关性 Pearson相关性分析结果显示,入院时即刻血清Copeptin水平与GRACE评分呈正相关($r=0.581$, $P<0.05$)。

3 讨论

MI 合并 HF 的患者机体处于应激状态, 可引起机体下丘脑-垂体-肾上腺轴系统、利钠肽系统、血管加压素系统的激活, 被激活的神经内分泌系统可释放肾上腺髓质素(ADM)、心钠肽(ANP)、脑钠肽(BNP)、氨基末端脑钠肽原(NT-proBNP)、AVP 和 Copeptin 等物质进入血液循环, 发挥生物学活性作用^[9-13]。其中 AVP 有抗利尿及外周血管收缩升血压等作用, 其释放量的多少与心房牵张受体有关^[13]。NSTEMI 合并 HF 发生时, 心房牵张受体受到损害使其敏感性下降, 导致 AVP 分泌增加, 进而加重心肌损害水钠潴留。如此反复, 导致 MI 及 HF 进一步加重。Copeptin 作为一种糖肽, 是 AVP 的前体, 有 39 个氨基酸, 在神经内分泌系统被激活后与 AVP 以等摩尔量释放进入血液, 且易于保存及检测^[13]。临床实验研究显示: 检测血清 Copeptin 水平对包括急性冠脉综合征在内的多种疾病的早期诊断及病情预后评估中具有一定的临床价值^[14-15]。本研究结果显示, NSTEMI 合并 HF 患者入院时血清 Copeptin 浓度与 GRACE 评分级别呈正相关。入院时即刻检测 Copeptin 浓度, 出院后 180 d 内再发 MACE 较未发生 MACE 者 Copeptin 水平显著升高。检测 Copeptin 水平对 NSTEMI 合并 HF 患者的危险分层有一定价值。这与既往高洁团队对慢性心力衰竭患者血清 Copeptin 水平的变化的研究结果一致^[16]。

GRACE 评分系统用于 UA/NSTEMI 的危险评级, 对于急性冠脉综合征患者远期发生的冠脉血栓事件有一定的预测价值^[6, 17]。本研究结果显示, NSTEMI 合并 HF 患者入院时 GRACE 评分级别与 Copeptin 浓度呈正相关。入院时即刻检测 GRACE 分值, 出院后 180 d 内再发 MACE 较未发生 MACE 者 GRACE 分值显著升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述, 血清 Copeptin 联合 GRACE 评分在 NSTEMI 合并 HF 患者预后评估中有一定的临床参考价值, 可用于 NSTEMI 合并 HF 患者再发生 MACE 的评估。但本研究的病例数较少, 随访时间较短, 同时未对患者的其他血液生化指标及心超结果等进行分析。因此, 本研究结论仍有待于更多的临床研究证实。

参考文献

- [1] FREISINGER E, FUERSTENBERG T, MALYAR NM, et al. German nationwide data on current trends and management of acute myocardial infarction: discrepancies between trials and real-life [J]. Eur Heart J, 2014, 35(15): 979-988.
- [2] ISHIHARA M, FUJINO M, OGAWA H, et al. Clinical presentation, management and outcome of Japanese patients with acute myocardial infarction in the troponin era-Japanese registry of acute myocardial infarction diagnosed by universal definition (J-MINUET) [J]. Circ J, 2015, 79(6): 1255-1262.
- [3] 国家心血管病中心. 中国心血管病报告 2016 [M]. 北京: 中国大百科全书出版社, 2017: 3-7.
- [4] IWASHITA N, NARA N, SATO R, et al. Differential regulation of plasma copeptin levels in patients with heart failure: a single-center prospective study [J]. Tohoku J Exp Med, 2016, 239(3): 213-221.
- [5] 庞春玉, 吴学礼, 任莉英, 等. 血清和肽素及基质金属蛋白酶 9 在儿童慢性心力衰竭中的变化及意义 [J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(6): 432-437.
- [6] GRANGER CB, GOLDBERG RJ, DABBOUS O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events [J]. Arch Intern Med, 2003, 163(19): 2345-2353.
- [7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 sT 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016) [J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(5): 359-376.
- [8] HICKS KA, TCHENG JE, BOZKURT B, et al. 2014 ACC/AHA key data elements and definitions for cardiovascular endpoint events in clinical trials: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards) [J]. Circulation, 2015, 132(4): 302-361.
- [9] YUYUN MF, NARAYAN HK, NG LL. Prognostic significance of adrenomedullin in patients with heart failure and with myocardial infarction [J]. Am J Cardiol, 2015, 115(7): 986-991.
- [10] CHEN W, SPITZI A, MATTHES D, et al. Endothelial actions of ANP enhance myocardial inflammatory infiltration in the early phase after acute infarction [J]. Circ Res, 2016, 119(2): 237-248.
- [11] SHEHATA M, SAMIR A, DARDIRI M. Prognostic impact of intensive statin therapy on N-terminal pro-BNP level in non-ST-segment elevation acute myocardial infarction patients [J]. J IntervCardiol, 2017, 30(6): 514-521.
- [12] SCHERNTHANER C, LICHTENAUER M, WERNLY B, et al. Multibiomarker analysis in patients with acute myocardial infarction [J]. Eur J Clin Invest, 2017, 47(9): 638-648.
- [13] STENGAARD C, SØRENSEN JT, LADEFØGED 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.
- [14] LATTUCA B, SY V, NGUYEN LS, et al. Copeptin as a prognostic biomarker in acute myocardial infarction [J]. Int J Cardiol, 2019, 274: 337-341.
- [15] YILMAN M, ERENLER AK, BAYDIN A. Copeptin: a diagnostic factor for critical patients [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(16): 3030-3036.
- [16] 高洁, 吴萍, 徐文俊, 等. 心力衰竭患者治疗中血清 Copeptin 水平的变化及与预后的关系 [J]. 内科急危重症杂志, 2014, 20(5): 330-332.
- [17] 赵雪燕, 李建新, 唐晓芳, 等. GRACE 出院评分对药物洗脱支架置入术后远期院外冠状动脉血栓事件的预测价值 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(3): 187-191.

(收稿日期: 2020-07-18)