

和肽素与急性脑梗死病情及近期预后的关系

汪云,曹金霞[△],姜建东,曾庆宏

(江苏省连云港市第二人民医院神经科 222006)

摘要:目的 探讨和肽素与急性脑梗死病情评估及近期预后的关系。方法 收集急性脑梗死 138 例及同期健康对照 60 例,采用 ELISA 双抗体夹心法测定入院时和肽素水平,依据入院时美国国家卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分将患者分为轻、中、重 3 个亚组,比较各亚组间和肽素水平。随访 3 个月,以改良 Rankin 量表(mRS)评分作为预后评价指标,mRS 评分大于 2 分为预后不良。分析血浆和肽素水平与急性脑梗死 3 个月预后的关系。结果 急性脑梗死组和肽素水平较对照组明显升高($P < 0.01$),且重度亚组高于轻、中度亚组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示和肽素是急性脑梗死后 3 个月预后不良的独立危险因素($OR = 4.403, 95\%CI: 1.120 \sim 8.328, P < 0.05$)。结论 和肽素水平可作为急性脑梗死病情评估和近期预后判断的血清学指标。

关键词:急性脑梗死;和肽素;病情评估;近期预后

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)32-4335-03

The correlation between copeptin and clinical severity and prognosis in acute cerebral infarction

Wang Yun, Cao Jinxia[△], Jiang Jiandong, Zeng Qinghong

(Department of Neurology, the Second People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang, Jiangsu 222006, China)

Abstract: Objective To explore the ability of copeptin to predict infarction severity and prognosis after 3 months in patients with acute cerebral infarction. **Methods** One hundred and thirty-eight consecutive patients were included with an acute cerebral infarction and admitted to the hospital within 72 h. Plasma copeptin levels were measured by double antibody enzyme linked immunosorbent assay and neurological impairment were evaluated by the national institutes of health stroke scale score (NIHSS) after hospitalization. The patients were divided into mild, moderate and severe groups according to NIHSS score. At the same time, 60 healthy adults were selected as control group. Unfavorable outcome was defined as a modified rankin scale score > 2 . The correlation of plasma copeptin levels with 3 month unfavorable outcome was analyzed. **Results** Upon admission, plasma copeptin level in patients was statistically significantly higher than that in healthy controls ($P < 0.01$), the highest was found in severe subgroup ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis revealed that copeptin was independently associated with unfavorable outcome within 3 months ($OR = 4.403, 95\%CI: 1.120 \sim 8.328, P < 0.05$). **Conclusion** Copeptin levels contribute to mirror the initial infarction severity and even bear an association with poor outcome of patients with cerebral infarction within 3 months.

Key words: acute cerebral infarction; copeptin; infarction severity; prognosis

急性脑梗死是当前严重影响我国中老年人健康和生命的重要疾病之一,具有发病率、病亡率、致残率、复发率高的特点,给社会和家庭带来沉重的负担。寻找能早期预测急性脑梗塞病情、神经功能转归及复发、塞亡风险的指标是帮助临床快速识别高危患者,并有针对性地采取干预措施,改善预后的关键^[1]。美国国家卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)评分是目前公认的反映脑梗死病情严重程度及预后的临床指标,但目前缺乏有效的血清学指标可以改善 NIHSS 评分判断预后的精确性^[1-2]。近期研究发现,和肽素可以预测脑血管病病情,与预后不良和病死率增高相关^[3-5]。和肽素与急性脑梗死的关系,国内少见报道^[6-7]。本研究通过测定急性脑梗死患者血浆和肽素水平,随访 3 个月,探讨和肽素与急性脑梗死的早期病情及近期预后的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 6 月至 2013 年 12 月本院神经科急性脑梗死患者 138 例(病例组),其中男 72 例,女 66 例,年龄(68.17±9.88)岁,均符合中华医学会急性脑梗死诊治指南

2010 诊断,所有病例均在发病 72 h 内入院,经头颅 CT 或 MRI 检查明确诊断。排除标准:既往脑梗死遗留明显后遗症者[改良 Rankin 量表(mRS)评分大于 2 分]、脑出血、严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、血液病、严重感染、精神病、心肌梗死或心功能不全以及其他系统严重疾病。对照组为本院同期健康体检者 60 例,其中男 38 例,女 22 例,年龄(65.57±10.67)岁。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 患者入院次日早晨 6:00~7:00,空腹抽取外周血液 5 mL,抗凝,离心后取上清液置于 EP 管中,密封保存于-80℃冰箱中,血浆标本均于同一批次检测,对照组于查体当天早晨 6:00~7:00 抽血,处理同患者组。采用 ELISA 双抗体夹心法测定和肽素水平(试剂盒由上海博谷生物科技有限公司提供,由专人严格按照操作说明检测)。对所有患者常规检测血糖、血脂、同型半胱氨酸、空腹 C 反应蛋白、纤维蛋白原等生化指标。

1.2.2 分组 入院当天采用 NIHSS 评分评估病情,并分为 3 个亚组:轻度组 NIHSS < 6 分,中度组 $6 \leq \text{NIHSS} \leq 13$ 分,重度组 NIHSS ≥ 14 分。其中轻度组 74 例,男 40 例,女 34 例,

平均年龄(63.31±8.82)岁;中度组 30 例,男 18 例,女 12 例,平均年龄(67.71±9.11)岁;重度组 24 例,男 14 例,女 10 例,平均年龄(69.87±7.81)岁。

1.2.3 随访 观察患者住院期间及通过门诊、电话进行定期随访 3 个月,应用 mRS 作为评价脑梗死患者近期预后的指标:0~2 分为预后良好组,3~6 分为预后不良组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布采用方差分析,不符合正态分布采用非参数检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归模型排除其他混杂因素分析血浆和肽素水平与近期预后关系。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 和肽素水平与急性脑梗死病情严重程度 的关系 病例组和肽素水平为(13.22±2.72) pmol/L,对照组为(7.42±2.46) pmol/L,前者升高水平与后者比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。根据入院时 NIHSS 评分将脑梗死患者分不同亚组,重度组血浆和肽素水平高于轻、中度组($P<0.05$),脑梗死轻、中度组差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 病例组与对照组、脑梗死亚组之间血浆和肽素水平比较($\bar{x} \pm s$, pmol/L)

组别	n	和肽素
对照组	60	7.42±2.46
病例组	138	13.22±2.72*
轻度组	74	12.18±2.48*
中度组	30	12.89±2.64*
重度组	24	16.81±3.61* ^{#△}

*: $P<0.01$,与对照组比较;#: $P<0.05$,与轻度组比较;△: $P<0.05$,与中度组比较。

2.2 急性脑梗死后 3 个月预后相关因素的单因素分析 预后不良组和预后良好组性别构成、纤维蛋白原、同型半胱氨酸、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、收缩压、舒张压等比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组年龄、高血压史、糖尿病史、C 反应蛋白、和肽素、空腹血糖有差别,预后不良组明显高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 急性脑梗死 3 个月预后相关的单因素分析($\bar{x} \pm s$)

相关因素	预后良好组 (n=60)	预后不良组 (n=78)	P
年龄(岁)	64.56±11.68	69.16±10.82	<0.05
性别(男/女)	32/28	40/38	>0.05
高血压史(%)	30.0	66.3	<0.01
收缩期动脉压(mm Hg)	138.03±20.15	144.89±18.93	>0.05
舒张期动脉压(mm Hg)	83.23±10.28	85.27±10.94	>0.05
糖尿病史(%)	27.5	51.9	<0.01
总胆固醇(mmol/L)	4.23±1.25	4.63±1.06	>0.05
三酰甘油(mmol/L)	1.64±0.75	1.67±0.96	>0.05
高密度脂蛋白(mmol/L)	0.99±0.29	0.91±0.22	>0.05

续表 2 急性脑梗死 3 个月预后相关的单因素分析($\bar{x} \pm s$)

相关因素	预后良好组 (n=60)	预后不良组 (n=78)	P
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.50±1.01	2.94±0.84	>0.05
同型半胱氨酸(μ mol/L)	13.80±13.51	15.51±12.66	>0.05
C 反应蛋白(mg/L)	2.48±0.53	4.86±5.32	<0.05
空腹血糖(mmol/L)	5.19±0.66	6.33±2.82	<0.05
纤维蛋白原(g/L)	3.05±0.99	3.59±0.87	>0.05
和肽素(pmol/L)	7.42±2.46	13.22±2.72	<0.01
NIHSS 评分	7.65±3.21	15.42±6.33	<0.01

2.3 急性脑梗死 3 个月预后的多因素分析 以脑梗死预后不良为因变量,将年龄、高血压、糖尿病、C 反应蛋白、空腹血糖、和肽素、NIHSS 评分等变量进行 Logistic 多因素逐步回归分析,结果显示和肽素是急性脑梗死后 3 个月预后不良的独立危险因素($OR=4.403, 95\% CI: 1.120 \sim 8.328, P<0.05$),见表 3。

表 3 急性脑梗死后 3 个月预后相关的多因素分析

危险因素	β	P	OR	95%CI
年龄	0.980	0.037	2.665	1.060~6.703
C 反应蛋白	0.783	0.014	2.189	1.175~4.078
和肽素	1.482	0.034	4.403	1.120~8.328
NIHSS 评分	1.631	0.008	5.109	1.539~10.662

3 讨 论

本研究结果显示,急性脑梗死患者和肽素水平明显升高,且与脑梗死神经功能缺损严重程度相关;随访 3 个月,对脑梗死患者预后行 mRS 评分,利用多因素 Logistic 回归模型排除其他混杂因素分析血浆和肽素水平与近期预后的关系,结果显示患者入院时血浆和肽素水平与急性期病情严重程度及 3 个月预后不良密切相关。提示和肽素有望成为反映国人急性脑梗死病情严重程度和近期预后的血清学指标。目前,NIHSS 评分是临床上公认的反映脑梗死的严重性及评价预后的标准,但其局限性,对右侧半球或脑干病变不敏感^[1-2]。目前,临床上尚无确切的生物学指标可以独立预测脑梗死预后或改善 NIHSS 评分对预后评价的精确性^[1]。本研究结果显示,和肽素与急性脑梗死病情及近期预后相关。对于和肽素水平明显升高的急性梗死患者,早期识别和积极干预,可能改善预后。

和肽素为精氨酸加压素原(arginine vasopressin precursor, pro-AVP)的羧基末端部分,在体内与精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)等摩尔量释放,可直接反映 AVP 水平^[8]。在脑梗死急性期,机体处于下丘脑-垂体-肾上腺素(HPA)轴激活的应激状态,AVP 作为 HPA 轴中下丘脑的应激因子,反映机体的应激程度,加重梗死患者神经元的损害,与梗死的严重性呈正相关^[9-10]。但 AVP 在血浆中很不稳定,大部分与血小板结合并快速地被清除,这些限制了其在临床上的应用。和肽素的检测方法简便,体外稳定性高,检测和肽素可取代对 AVP 的直接测量^[9]。Katan 等^[8] 研究结果表明,和肽素较皮质醇能更好地反映个体应激水平,与 HPA 轴的激活程度及疾病的严重程度密切相关,是脑梗死发病后 3 个月甚至 1

年时功能转归和塞亡的独立预测因素,同时也提高 NIHSS 评分对功能转归和塞亡风险预测精度,支持本研究结果^[3-5]。

本研究中健康人群的和肽素平均值为(7.42±2.46) pmol/L,高于国内李瀛等^[6]报道的 5.9 pmol/L(范围为 3.97~7.83 pmol/L)和 Morgenthaler 等^[9]报道的 4.2 pmol/L(范围在 1.00~13.80 pmol/L)。原因可能在于和肽素水平受性别、肾功能及代谢等多种因素的影响^[9-11]。本研究中健康人群来自本院体检中心,未排除高血压、糖尿病、吸烟、冠心病等常见疾病,可能影响和肽素浓度,但不影响本研究结果判断。但本研究存在样本量偏小、未考虑梗死面积、梗死部位、梗死分型及动态变化等局限性。和肽素在急性脑梗死中的临床应用价值尚需进一步的大规模实验研究证明。

参考文献:

- [1] Whiteley W, Chong WL, Sengupta A, et al. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: a systematic review [J]. *Stroke*, 2009, 40(5): e380-e389.
- [2] Lee M, Saver JL, Alger JR, et al. Association of laterality and size of perfusion lesions on neurological deficit in acute supratentorial stroke [J]. *Int J Stroke*, 2012, 7(4): 293-297.
- [3] 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.
- [4] Urwyler SA, Schuetz P, Fluri F, et al. Prognostic value of copeptin: one-year outcome in patients with acute stroke

[J]. *Stroke*, 2010, 41(7): 1564-1567.

- [5] De Marchis GM, Katan M, Weck A, et al. Copeptin adds prognostic information after ischemic stroke: results from the CoRisk study [J]. *Neurology*, 2013, 80(14): 1278-1286.
- [6] 李瀛,余丹,谢逸群.老年大面积脑梗塞患者血浆和肽素水平和早期塞亡的关系[J].*中南大学学报*, 2012, 37(6): 586-590.
- [7] 赵焱,马翔凌,张艳梅,等.白细胞介素-18、白细胞介素-1 β 、和肽素与急性脑梗塞的相关性分析[J].*中国医师进修杂志*, 2012, 35(31): 4-6.
- [8] Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness [J]. *Swiss Med Wkly*, 2010, 140(10): 131-133.
- [9] 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.
- [10] Barreca T, Gandolfo C, Corsini G, et al. Evaluation of the secretory pattern of plasma arginine vasopressin in stroke patients [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2001, 11(2): 113-118.
- [11] 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): E1065-1072.

(收稿日期:2014-04-08 修回日期:2014-07-13)

(上接第 4334 页)

- 志, 2013, 29(6): 612-615.
- [3] Ibrahim GM, Wong SM, Anderson RA, et al. Dynamic modulation of epileptic high frequency oscillations by the phase of slower cortical rhythms [J]. *Exp Neurol*, 2013, 257(7): 896-898.
- [4] Iachinski RE, de Meneses MS, Simão CA, et al. Patient satisfaction with temporal lobectomy/selective amygdalo-hippocampectomy for temporal lobe epilepsy and its relationship with Engel classification and the side of lobectomy [J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 5(3): 226-228.
- [5] Giulioni M, Licchetta L, Bisulli F, et al. Tailored surgery for drug-resistant epilepsy due to temporal pole encephalocoele and microdysgenesis. [J]. *Seizure*, 2013, 17(5): 223-225.
- [6] 姜涛,王军梅,薛超强,等.胚胎发育不良性神经上皮肿瘤的外科治疗方式及癫痫预后[J].*中华神经外科杂志*, 2013, 29(4): 350-353.
- [7] Liang S, Li AM, Zhao M, et al. Anterior temporal lobectomy combined anterior corpus callosotomy in patients with temporal lobe epilepsy and mental retardation [J]. *Seizure*, 2010, 19(2): 330-334.
- [8] 董文涛,任榕娜,杨朋范,等.儿童药物难治性癫痫手术效果及其相关影响因素研究[J].*中国全科医学*, 2011, 14

(29): 3355-3357

- [9] 林元相,林堃,康德智,等.局灶性皮质发育不良相关性难治性癫痫的手术预后及其相关影响因素分析[J].*中华医学杂志*, 2012, 92(25): 1763-1766.
- [10] Viggedal G, Olsson I, Carlsson G, et al. Intelligence two years after epilepsy surgery in children [J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 5(9): 237-239.
- [11] 黄灵团,李国成,农大件,等.颞叶新皮质癫痫手术的疗效分析[J].*中华神经外科疾病研究杂志*, 2012, 11(6): 539-542.
- [12] Goellner E, Bianchin MM, Burneo JG, et al. Timing of early and late seizure recurrence after temporal lobe epilepsy surgery [J]. *Epilepsia*, 2013, 54(11): 1933-1941.
- [13] 张苓,明扬,刘亮,等.儿童非病灶性癫痫的临床研究[J].*中华神经外科杂志*, 2012, 28(1): 20-23.
- [14] 倪端宇,张国君,蔡立新,等.中央区癫痫的手术治疗及预后分析[J].*中华神经外科杂志*, 2011, 27(5): 435-439.
- [15] Winston GP. Epilepsy surgery, vision, and driving: What has surgery taught us and could modern imaging reduce the risk of visual deficits [J]. *Epilepsia*, 2013, 54(11): 1877-1888.

(收稿日期:2014-04-18 修回日期:2014-06-17)