

和肽素水平变化与心脏神经官能症相关性分析

石红梅*, 曾文轩, 王文艳, 栗虹, 李芳

(桂林医学院附属医院医疗保健病区, 广西 桂林 541001)

摘要: 探讨血清和肽素水平变化与心脏神经官能症的相关性。收集确诊为心脏神经官能症患者 60 例作为试验组, 健康人员 60 例作为正常对照组。检测并比较两组血清和肽素水平, 并分析其相关性。结果显示: 心脏神经官能症发作时血清和肽素水平明显高于缓解后水平 ($P < 0.05$)。血清和肽素水平与女性和糖尿病等心脏神经官能症危险因素呈正相关, 与年龄和高血压等心脏神经官能症危险因素无明显相关性。 $\geq 75\%$ 分位数的血清和肽素水平能作为心脏神经官能症发病的一个独立检测标志物。结果提示: 血清和肽素水平与心脏神经官能症密切相关, 可作为心脏神经官能症发病的诊断标志物。

关键词: 心脏神经官能症; 和肽素; 预测指标; 发作; 缓解

中图分类号: R749.7

文献标识码: A

Correlation analysis between changes in copeptin levels and cardiac neurosis

SHI Hongmei*, ZENG Wenxuan, WANG Wenyan, SU Hong, LI Fang

(Health Care Ward of Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, Guangxi, China)

Abstract: To investigate the relationship between changes in serum copeptin levels and cardiac neurosis. Collect 60 patients diagnosed with cardiac neurosis as the experimental group, and 60 healthy persons as the normal controls. Serum copeptin levels were measured and compared, and their correlations were analyzed. The results show that serum copeptin levels were significantly higher in the onset of cardiac neurosis than in post-remission ($P < 0.05$). Serum copeptin levels were positively correlated with women and diabetes, and were not significantly associated with age and hypertension. Serum copeptin levels of $\geq 75\%$ quantiles can serve as an independent marker of the onset of cardiac neurosis. The results suggest that serum and copeptin levels are closely related to cardiac neurosis and can be used as diagnostic markers for the onset of cardiac neurosis.

Key words: cardiac neurosis; copeptin; predictive index; seizure; relief

心脏神经官能症 (cardiac neurosis, CN), 又称神经循环衰弱 (neurocirculatoryasthenia), 是神经官能症中一种较为特殊的类型, 好发于青壮年, 且以女性居多^[1-2]。CN 是由植物性神经平衡失调所引起的一种心血管机能性疾病, 常见临床症状包括: 胸口不适、易疲倦和焦虑 (惊恐发作)、气促、心悸、血压升高等躯体症状及抑郁、焦虑、烦躁不安等神经系统症状^[3]。关于 CN 的发病机制目前尚未阐明, 可能与性别、遗传、胰岛素抵抗、精神、神经递质等多因素有关^[4-5]。由于其发病机制未明, 使得 CN

的临床诊断方面存在诸多问题, 其诊断常依赖于病人主诉而缺乏客观的特异性的生化诊断指标。客观的特异性 CN 诊断指标的缺乏也使得 CN 容易被误诊为其它疾病, 因此在临床上寻找客观诊断指标非常有必要。

和肽素 (copeptin) 是精氨酸加压素 (arginine vasopressin, AVP) 前体切除的羧基末端部分^[6]。和肽素在循环中比 AVP 更加稳定, 易于检测, 常作为 AVP 释放的标志, 替代 AVP 应用于临床研究。De Marchis 等^[7]发现对于缺血性卒中患者而言, 和肽素是预测死亡的血清标志物。这提示和肽素可能与神经功能有关, 但与心脏神经官能症的关系尚不清楚。因此本文就血清和肽素水平与心脏神经官能症的相关性进行研究, 以及为心脏神经官能症提供

收稿日期: 2020-03-31; 修回日期: 2020-08-31

基金项目: 桂林市科学研究与技术开发计划项目 (2016012706-10)。

* 通信作者, E-mail: hongmeishi8862@163.com.

一个可信的、客观的临床生化检测指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取桂林医学院附属医院特需病区 2016 年 7 月至 2017 年 12 月入院,临床上有心前区疼痛、心悸、气短等疑似冠心病症状的患者,所有入选患者均经详细询问病史、体格检查及经心脏彩超、24 h 动态心电图、冠状动脉 CT 或冠状动脉造影排除急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)、心肌病、心脏瓣膜病等心源性因素,同时,排除颈椎病、食管裂孔疝等非心源性疾病。并根据《内科学》(第 8 版)心脏神经官能症的诊断标准确诊为心脏

神经官能症的患者 60 例作为试验组,男 18 例,女 42 例;年龄 20~60 岁,平均(45.6±8.7)岁。另于本院体检中心选取健康人员 60 例作为对照组(排除:急性心肌梗死,严重肝、肾功能不全,自身免疫性疾病,高热,感染,哮喘,创伤,脓毒症,纤维增生性疾病,恶性肿瘤),男 20 例,女 40 例;年龄 20~60 岁,平均(44.6±7.9)岁。该研究经本院医学伦理委员会批准,所有入选者签署知情同意书。两组性别、年龄、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)等临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$,见表 1),具有可比性。

表 1 两组患者组一般资料比较

组别	女性(例,%)	年龄(岁)	高血压(例,%)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
对照组	40(66.7%)	44.6±7.9	14(23.3%)	4.22±1.01	1.46±0.21	2.61±0.54	1.10±0.18
试验组	42(70%)	45.6±8.7	18(30%)	4.48±0.94	1.58±0.34	2.74±0.65	1.01±0.23
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

($n=60$)

1.2 临床标本收集

于试验组发作和缓解后,以及在对照组正常生活和熬夜后,在 3 点、6 点、12 点、24 点四个时间点对各组人员抽取肘静脉血 5 mL 于 EDTA 抗凝管中,以 1 500 rpm/min 的速度离心 10 min,分离血清分装于 EP 管中,−80 ℃ 保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测样本中和肽素水平,使用全自动化学发光分析仪检测血清中皮质醇水平。

1.3 统计学处理

以均数±标准差表示计量资料。血清和肽素水平组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验,其它数值变量组间比较采用方差分析或 *t* 检验。多元线性回归分析和多变量 Logistic 回归分别被用来分析血清和肽素水平与神经官能症相关危险因素的相关性,以及血清和肽素水平与神经官能症的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清和肽素水平比较

试验组发作时血清和肽素水平为(2 217.5±412.3) pg/mL,缓解后血清和肽素水平为(1 392.4±323.5) pg/mL,心脏神经官能症发作时血清和肽素

水平明显高于缓解后水平(图 1, $P<0.05$)。正常对照组在 3 点、6 点、12 点、24 点四个时间点血清和肽素水平分别为(1 370.1±354.6)、(1 451.3±312)、(1 145.2±301.7) pg/mL 和(1 087.2±294.4) pg/mL,组间比较差异无显著性(图 2, $P>0.05$)。

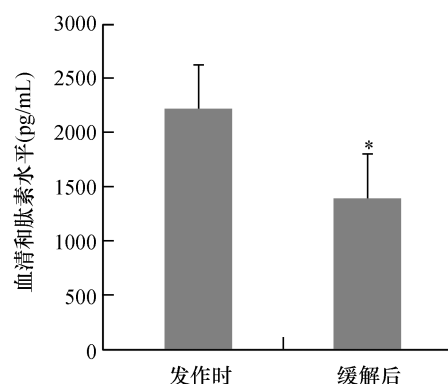


图 1 心脏神经官能症发作时和缓解后血清和肽素水平变化与发作时比较, * $P<0.05$

2.2 血清和肽素水平与心脏神经官能症危险因素的相关性

以女性=1,男性=0;年龄≥45岁=1,<45岁=0;患高血压=1,无=0;患糖尿病=1,无=0进行多元线性回归分析,结果显示:血清和肽素水平与女

性和糖尿病呈正相关,与年龄和高血压无明显相关(表2)。

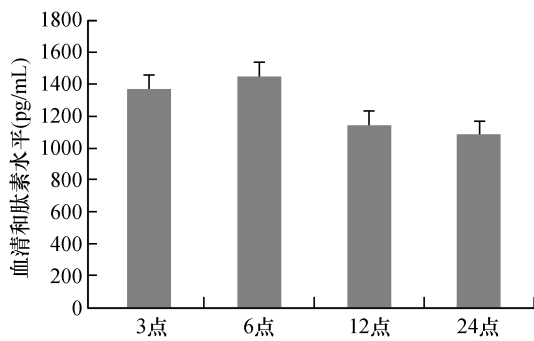


图2 正常对照组不同时间点血清和肽素水平变化

表2 血清和肽素水平与心脏神经官能症相关危险因素的相关性

影响因素	b'	t	P
女性	0.412	5.241	<0.05
年龄	0.084	0.954	>0.05
高血压	0.064	1.035	>0.05
糖尿病	0.235	3.462	<0.05

2.3 血清和肽素水平与心脏神经官能症的相关性

先对神经官能症危险因素(包括年龄、性别、糖尿病史、高血压史等)进行校正后,再应用多变量 Logistic 回归进行统计学分析[注:多因素调整包括血清和肽素水平($\geq$ 血清和肽素水平赋值为1, $<75\%$ 分位数赋值为0)、糖尿病史(有赋值为1,无赋值为0)、高血压史(有赋值为1,无赋值为0)、性别(女性赋值为1,男性赋值为0)、年龄(≥ 45 岁赋值为1, <45 岁赋值为0);心脏神经官能症组75%分位数的血清和肽素水平为2137.5 pg/mL],血清和肽素($\geq 75\%$ 分位数的水平)可独立预测心脏神经官能症的发病(表3)。

表3 血清和肽素水平与心脏神经官能症发作时的相关性

项目	b	Sb	Wald χ^2	P 值	OR	95% CI
神经官能症	1.135	0.491	4.462	<0.035	2.841	1.078 ~ 6.984

3 讨 论

和肽素和精氨酸加压素具有相同的前体精氨酸加压素原,是精氨酸加压素原裂解后C端的部分肽段,由39个氨基酸组成,分子量约5 kDa^[6]。和肽素没有酶切位点和代谢受体,因而在体内非常稳

定,除经肾脏排泄以外,在体内基本上不降解。和肽素和精氨酸加压素是等摩尔生成,所以能准确反映精氨酸加压素的血清浓度,是一个比精氨酸加压素更稳定、更容易检测血清标志物。和肽素在1972年被首次发现,其生理学作用与pro-AVP加工、AVP成熟以及稳定AVP的生物学效应等有关^[8]。在病理情况下,和肽素在急性心肌梗死的诊断、心力衰竭的预后评价和不同类型低钠血症的鉴别诊断等方面具有一定的价值^[9]。但和肽素与心脏神经官能症的相关性及其诊断价值未见报道。

文献报道CN其患病率为20%~30%,其中临床病例中女性患病率明显高于男性,男性患病率为25%,而女性患病率为75%^[10]。CN的发病机制目前尚未明确,但精神紧张和心理异常为重要原因。此外,心脏神经官能症的发生发展还可能与性别、遗传、胰岛素抵抗、神经递质异常等诸多因素有关。本文对血清和肽素水平与心脏神经官能症发生的危险因素也进行了相关性分析,结果表明,在诸多危险因素中,血清和肽素水平与女性和糖尿病呈正相关,但年龄和高血压与血清和肽素水平无明显相关性。这也与临床上心脏神经官能症女性多发的现象相一致。本文研究结果显示:在正常人群中,虽然在一天中的不同时间点血清和肽素水平有差异,但差异无显著性,其结果有待在更大样本数量基础上进行验证。在排除了性别、年龄、TC、TG、LDL-C和HDL-C等因素后,血清和肽素水平在心脏神经官能症发作时与缓解后的差异具有显著性。在心脏神经官能症发作时,和肽素水平明显增加,缓解后和肽素水平下降到(1392.4 $\pm$ 323.5) pg/mL,与正常人群血清和肽素水平相当。结果提示检测血清和肽素水平对心脏神经官能症的诊断和预后判断具有重要价值。应用多变量 Logistic 回归做进一步统计学分析,结果表明血清和肽素($\geq 75\%$ 分位数的水平)可独立预测心脏神经官能症的发病。

综上所述,血清和肽素水平与心脏神经官能症密切相关,可作为心脏神经官能症发病的诊断标志物,值得推广。

参考文献:

- [1] UYANAIEVA AI, TUPITSYNA YY, TUROVA EA, et al. The non-medicamentous methods for the prevention and treatment of the patients presenting with neurocirculatory asthenia and concomitant enhanced meteosensitivity[J]. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult, 2017, 94(5):4-9.

(下转第547页)

- of hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones in early sepsis; a study performed in the emergency department[J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(10):1499-508.
- [13] 宋琳琳,王琰,张向阳,等. NEWS MEWS 和 MEDS 对急诊感染患者预后的评估价值比较[J]. *中国急救医学*, 2018, 38(6):465-70.
- [14] RUDD KE, SEYMOUR CW, ALUISIO AR, et al. Association of the quick sequential (sepsis-related) organ failure assessment (qSOFA) score with excess hospital mortality in adults with suspected infection in low-and middle-income countries[J]. *JAMA*, 2018, 319(21):2202-11.
- [15] 李颖利,熊辉. qSOFA 对急诊感染性疾病患者的预后评估[J]. *中国急救医学*, 2017, 37(2):109-13.
- [16] CHURPEK MM, SNYDER A, HAN X, et al. Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(7):906-11.
- [17] 汪颖,王迪芬,付江泉,等. SOFA、qSOFA 评分和传统指标对脓毒症预后的判断价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(8):700-4.
- [18] DANNER OK, HENDREN S, SANTIAGO E, et al. Physiologically-based, predictive analytics using the heart-rate-to-systolic-ratio significantly improves the timeliness and accuracy of sepsis prediction compared to SIRS[J]. *Am J Surg*, 2017, 213(4):617-21.
- [19] MORELLI A, ERTMER C, WESTPHAL M, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock[J]. *JAMA*, 2013, 310(16):1683-91.
- [20] BROWN SM, TATE Q, JONES JP, et al. Initial fractal exponent of heart rate variability is associated with success of early resuscitation in patients with severe sepsis or septic shock; a prospective cohort study[J]. *J Crit Care*, 2013, 28(6):959-63.
- [21] SCHORTGEN F, CHARLES-NELSON A, BOUADMA L, et al. Respective impact of lowering body temperature and heart rate on mortality in septic shock: mediation analysis of a randomized trial[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(10):1800-8.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第 530 页)

- [2] 连新宝,张宇. 更年期女性心脏神经官能症从肝论治的探讨[J]. *内蒙古中医药*, 2017, 36(13):40-1.
- [3] 赵金岭,乔新梅,范海军. 中西医结合治疗心脏神经官能症临床观察[J]. *实用中医药杂志*, 2018, 34(5):571-2.
- [4] VANÉCEK V, TUCEK M, BALLEGAARD S. Pressure pain sensitivity: marker for stress affecting general health[J]. *Cent Eur J Public Health*, 2017, 25(1):64-6.
- [5] 张介杰. 遗传素质和精神刺激在神经官能症病因中的作用[J]. *神经精神疾病杂志*, 1981, 7(4):251-2.
- [6] ASFERG CL, ANDERSEN UB, LINNEBERG A, et al. Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin secretion, is positively associated with glucagon[J]. *Diabet Med*, 2019, 36(11):1408-11.
- [7] 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):1278-86.
- [8] CHAUVET J, CHAUVET MT, ACHER R. Conformation limited proteolysis in the common neurophysin-copeptin precursor shown by trypsin-sepharose chromatographic proteolysis[J]. *FEBS Lett*, 1987, 217(2):180-3.
- [9] CHRIST-CRAIN M, FENSKE W. Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(3):168-76.
- [10] 戴迟兵,周世蓉,刘璇,等. 多塞平及心理暗示疗法治疗胃肠神经官能症[J]. *临床和实验医学杂志*, 2009, 8(4):47-9.

(本文编辑:蒋湘莲)