

• 论 著 •

血清肽素水平对非勺型高血压患者的早期诊断价值

邹晓燕, 刘玉蓉

(四川省广元市妇幼保健院检验科 628000)

摘要:目的 血清肽素水平对非勺型高血压患者的早期诊断学价值研究。方法 2014 年 1 月至 2015 年 12 月于该院就诊的 90 例高血压患者,根据 24 h 动态血压监测结果,分为勺型高血压组($n=34$)和非勺型高血压组($n=56$);另选择 50 例健康志愿者为对照组。通过相关性分析和受试者工作特征(ROC)曲线等分析比较肽素和非勺型高血压之间的关系。结果 非勺型高血压患者白天及夜间的平均收缩压(dSBP、nSBP)、平均舒张压(dDBP、nDBP)均明显高于勺型高血压组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。而非勺型高血压患者血清肽素水平明显高于勺型高血压患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析提示血清肽素水平诊断非勺型高血压的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.868,95%置信区间(CI)为 0.812~0.933,cut off 值为 2.41 IU/mL,灵敏度为 80%,特异度为 86%。相关分析显示血清肽素水平与非勺型高血压呈正相关($r=0.667, P<0.05$)。Logistic 回归分析肽素(是否大于 2.41 IU/mL)为非勺型高血压发生的独立危险因素。结论 非勺型高血压患者血清肽素水平较勺型高血压患者明显升高,肽素是非勺型高血压潜在的诊断学标志物。

关键词:肽素; 非勺型高血压; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.19.027 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)19-2769-04

The early diagnosis value of serum copeptin for non-dipper hypertension

ZOU Xiaoyan, LIU Yurong

(Department of Clinical Laboratory, Maternal and Child Health Care Hospital of Guangyuan, Guangyuan, Sichuan 628000, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the early diagnosis value of serum copeptin for non-dipper hypertension. **Methods** Ninety hypertension patients were enrolled in this study and divided into two group based on ambulatory blood pressure monitoring, 34 patients in dipper hypertension group, 56 patients in non-dipper hypertension group. Correlation analysis and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis were used to evaluate the relationship between copeptin and non-dipper hypertension. **Results** The levels of mean day and night SBP and DBP (dSBP, nSBP, dDBP, nDBP) in non-dipper hypertension group were significantly higher than those in dipper hypertension group ($P<0.05$). The contents of copeptin in non-dipper hypertension group were significantly higher than those in dipper hypertension group ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of copeptin was 0.868, and cut-off value was 2.41 IU/mL with 80% sensitivity and 86% specificity. The correlation analysis showed that serum copeptin was positively associated with non-dipper hypertension ($r=0.667, P<0.05$). Logistic regression showed that copeptin was an independent risk for non-dipper hypertension. **Conclusion** The levels of copeptin significantly elevates in non-dipper hypertension patients compared with dipper hypertension, which might be a novel and potential diagnosis biomarker.

Key words: copeptin; non-dipper hypertension; diagnosis

高血压是指以体循环动脉血压升高为主要特征[收缩压(SBP) ≥ 140 mm Hg,舒张压(DBP) ≥ 90 mm Hg],可伴有心、脑、肾等器官的功能或器质性损伤的临床综合征^[1]。随着我国逐步进入老年化社会,高血压的发病率逐年升高,已成为我国人民群众主要的医疗费用负担之一。人体动脉血压由于受到昼夜激素水平等因素的影响,表现为夜间较白天下降 10%~20%,称为昼夜波动节律性^[2]。高血压患者后期往往合并血压昼夜波动节律性消失,称为非勺型高血压。大量研究发现,非勺型高血压患者是心血管事件的高危因素^[3-5]。目前对于血压昼夜波动节律性的生理学机制尚未完全明确,可能与高血容量、植物神经系统紊乱、高醛固酮血症和皮质醇过多等有关^[6]。精氨酸加压素(VAP)是可以调节体内渗透压、血流动力学和内分泌代谢的一种血管活性激素,参与到人体血压昼夜波动的调节过程。VAP主要由下丘脑分泌,并储存在垂体的神经囊

泡中,受到血浆渗透压、血流动力学及内分泌刺激后分泌释放。AVP释放入血后,与相关受体结合发挥作用,其中 V1a 受体可调节小动脉血管收缩;V1b 受体分布于腺垂体和胰岛细胞,激活后促进相关激素分泌;V2 受体可调节体内液体平衡^[7]。VAP易于降解,检测水平存在较大的误差。肽素是 VAP 的末端分子集团,血清中性质相对稳定,可以反映 VAP 水平^[8]。目前,对于非勺型高血压患者肽素水平改变的临床研究报道较少。本研究综合分析 90 例非勺型高血压患者血清肽素水平及其临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 1 月至 2015 年 12 月于本院就诊的 90 例高血压患者,根据 24 h 动态血压监测结果,分为勺型高血压组($n=34$)和非勺型高血压组($n=56$)。另选择同期 50 例健康志愿者纳入对照组。高血压诊断标准采用《中国高

血压指南(2010 版)》诊断标准^[9],即 SBP \geq 140 mm Hg 和(或) DBP \geq 90 mm Hg。非勺型高血压诊断标准为夜间(22:00 至凌晨 6:00)血压水平较白昼(6:00~22:00)下降小于 10%。非勺型高血压组纳入标准:(1)符合非勺型高血压诊断标准;(2)年龄 18~80 岁;(3)未接受降压药物治疗。所有研究对象排除标准:(1)年龄小于 18 岁,或大于 80 岁;(2)合并严重心肺肾功能不全;(3)合并恶性肿瘤;(4)合并脑血管事件;(5)妊娠。

1.2 动态血压监测 采用美国太空实验室的 90217 型无创动态血压监测仪进行 24 h 血压测量袖带缚于受试者左上臂,患者休息 15~30 min 后启动第 1 次血压测定,进行昼(6:00~22:00)夜(22:00~6:00)24 h 监测,每 30 min 自动测量 1 次,同时保持日常工作和活动。全天有效血压读数大于 85%,每小时区间有效读数无缺漏。记录 24 h 平均 SBP、平均 DBP、平均脉压(PP)。白天及夜间平均 SBP(dSBP、nSBP),平均 DBP(dDBP、nDBP),血压的昼夜变异率(BPF)=(白天血压均值-夜间血压均值)/白天血压均值 \times 100%。

1.3 肽素检测 入选本研究所有患者入院后空腹抽取静脉血 5 mL,使用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,在室温(20~25℃)环境下放置 30 min。使用 Thermo Fisher LENGENDMACH 1.6 离心机,以 3 000 r/min 的速率离心 15 min,收集血浆 1 mL,并置于-80℃的冰箱中保存待检,所有标本保存未超过 6 个月。收集完毕用肽素定量试剂盒采用 ELISA 测定血浆肽素的

水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据处理及统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。呈正态分布且方差齐性的计量资料两组比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。非正态分布或方差不齐性的计量资料,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验分析,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,二元资料通过 Fisher's 精确检验分析。利用受试者工作特征(ROC)曲线综合分析肽素水平对非勺型高血压患者的诊断价值。利用约登指数分析最佳截点 cut off 值。应用 Pearson 线性相关分析肽素与动态血压监测各指标间的关系。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组研究对象一般情况比较 3 组研究对象年龄、性别、冠心病患者构成比、肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)]、肾功能[尿素氮(BUN)和肌酐(SCr)]及血脂[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)]等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 动态血压结果与血清肽素水平比较 非勺型高血压患者 nSBP 与 nDBP 均明显高于勺型高血压组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。且非勺型高血压患者血清肽素水平明显高于勺型高血压患者差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 3 组研究对象一般情况比较

组别	<i>n</i>	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	男/女(<i>n/n</i>)	冠心病[<i>n</i> (%)]	糖尿病[<i>n</i> (%)]	ALT($\bar{x}\pm s$,U/L)	AST($\bar{x}\pm s$,U/L)
非勺型高血压组	56	51.2 \pm 5.1	26/30	12(21.4)	6(10.7)	15.7 \pm 1.3	19.8 \pm 2.2
勺型高血压组	34	49.2 \pm 6.8	13/21	7(20.6)	3(8.8)	14.1 \pm 2.1	16.2 \pm 3.1
对照组	50	49.0 \pm 6.3	25/25	8(16.0)	4(8.0)	14.4 \pm 1.8	17.4 \pm 2.5
<i>F</i>		1.182	1.518	1.294	0.958	1.045	1.157
<i>P</i>		0.123	0.069	0.102	0.173	0.152	0.128

续表 1 3 组研究对象一般情况比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	<i>n</i>	BUN	SCR	TC	TG	HDL	LDL
非勺型高血压组	56	5.8 \pm 1.1	76.1 \pm 10.2	3.6 \pm 0.3	1.5 \pm 0.1	0.9 \pm 0.1	2.4 \pm 0.6
勺型高血压组	34	5.6 \pm 0.9	88.4 \pm 13.5	3.4 \pm 0.1	1.3 \pm 0.1	1.0 \pm 0.1	2.2 \pm 0.3
对照组	50	5.4 \pm 1.0	79.9 \pm 13.2	3.4 \pm 0.2	1.3 \pm 0.1	0.9 \pm 0.1	2.2 \pm 0.2
<i>F</i>		1.381	1.269	1.063	1.175	1.399	1.287
<i>P</i>		0.088	0.107	0.148	0.124	0.086	0.104

表 2 3 组研究对象动态血压结果和血清肽素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	24 h 平均 SBP (mm Hg)	24 h 平均 DBP (mm Hg)	dSBP (mm Hg)	dDBP (mm Hg)	nSBP (mm Hg)	nDBP (mm Hg)	肽素 (IU/mL)
非勺型高血压组	56	149.4 \pm 12.5	88.3 \pm 7.2	153.1 \pm 10.6	93.3 \pm 7.9	146.4 \pm 13.7*	84.8 \pm 6.7*	2.01 \pm 0.42*
勺型高血压组	34	148.1 \pm 14.5	87.8 \pm 10.3	154.3 \pm 12.1	92.7 \pm 9.1	139.1 \pm 15.9	79.8 \pm 12.6	0.92 \pm 0.16
对照组	50	120.1 \pm 7.1	74.8 \pm 8.2	126.5 \pm 10.1	79.9 \pm 4.1	106.1 \pm 7.5	66.6 \pm 5.3	0.44 \pm 0.09
<i>F</i>		7.829	7.213	5.981	6.441	6.289	7.059	5.367
<i>P</i>		0.006	0.008	0.016	0.012	0.013	0.009	0.022

注:与勺型高血压组比较,* $P<0.05$ 。

2.3 ROC 曲线分析 通过 ROC 曲线分析提示血清肽素水平诊断非勺型高血压的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.868,95% 置信区间(CI)为 0.812~0.933,cut off 值为 2.41 IU/mL,灵敏度为 80%,特异度为 86%。

2.4 相关性分析 通过 Person 相关分析血清肽素水平与非勺型高血压、24 h 平均 SBP、24 h 平均 DBP、dSBP、dDBP、nSBP 和 nDBP 的相关性,结果见表 3。血清肽素水平与非勺型高血压呈正相关($r=0.667, P<0.05$)。

表 3 相关性分析

项目	r	P
24 h 平均 SBP	0.334	0.034
24 h 平均 DBP	0.346	0.022
dSBP	0.319	0.036
dDBP	0.231	0.114
nSBP	0.601	0.006
nDBP	0.519	0.008
非勺型高血压	0.667	0.003

2.5 Logistic 回归分析 以非勺型高血压为因变量,分别以性别、年龄、肽素(是否大于 2.41 IU/mL)为自变量进行非条件 Logistic 回归,结果发现肽素(是否大于 2.41 IU/mL)为非勺型高血压发生的独立危险因素。见表 4。

表 4 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Word	P	OR	95%CI
性别	1.122	1.102	1.848	0.083	1.08	0.85~1.33
年龄	0.659	2.652	4.341	0.031	1.09	0.90~1.43
肽素	0.872	0.998	1.667	0.005	1.32	0.91~1.89

3 讨论

动脉血压水平高低及波动情况是脑卒中、短暂脑缺血发作、心肌梗死及心源性猝死的独立危险因素。非勺型高血压作为动脉血压波动异常的典型表现,占高血压患者的 30%~40%^[9]。肾脏对于血钠的重吸收和排泄异常可能是非勺型高血压形成的基础。而 VAP 通过调控肾脏水通道参与体内液体平衡的调节过程^[10-11]。本研究选择 VAP 的相关产物肽素为切入点,通过综合分析 34 例勺型高血压和 56 例非勺型高血压患者血清肽素水平改变情况,结果发现非勺型高血压患者血清肽素水平明显上升,与 nSBP 和 nDBP 呈正相关,对非勺型高血压具有一定的诊断学价值。

高血压的病理、生理机制极为复杂,其中存在各种血管活性因子的参与,而 AVP 是其中研究最为深入的一种。动物实验研究已证实大脑 AVP 分泌失调后,通过激活 V1aR 受体增加血管张力,并可调控肾素-血管紧张素-醛固酮系统,参与到血压异常波动的病理、生理机制当中^[12]。AVP 在人体中的半衰期较短,因此近年来半衰期较长且水平较高的肽素逐渐取代了 AVP 成为新的研究热点。肽素是 AVP 的末端标志物,血清肽素与 AVP 水平密切相关^[13]。研究发现成人原发性高血压患者血清肽素明显升高,并且与 24 h 平均 SBP 和 DBP 呈正相关^[14-15]。本研究结果发现血清肽素水平与 24 h 平均

SBP、24 h 平均 DBP、dSBP、dDBP、nSBP 和 nDBP 存在一定的相关性,并且与夜间血压情况相关性更大,该结果是对上述研究的补充。

目前,对于非勺型高血压的具体病理、生理机制尚未完全明确。研究发现高钠饮食的非勺型高血压患者 dSBP 水平明显升高,同时夜间尿钠排泄水平也明显高于勺型高血压患者。而对非勺型高血压患者采取限盐饮食后,无论是夜间还是白天的平均 SBP 均有所下降。血钠升高会引起相应的血浆渗透压增加,进而刺激下丘脑渗透压感受器大量分泌 AVP 和肽素^[16]。另一方面,高血压患者大多数伴有交感和副交感神经系统张力平衡失调,表现为白天交感神经过度兴奋,而夜间副交感神经过度被抑制。肽素可能通过调控上述两点,进而参与非勺型高血压的形成。近年来,关于高血压患者肽素水平改变的研究是一个热点问题。程婧等^[17]综合分析了 82 例原发性高血压左心室肥厚情况与肽素水平的相关性,结果发现肽素与血压水平及左室肥厚程度呈正相关,可能是高血压严重程度的预测因子。本研究则以动脉血压波动情况为切入点,发现血清肽素水平与非勺型高血压密切相关,可以作为诊断非勺型高血压的标志物。

综上所述,本研究发现非勺型高血压患者血清肽素水平较勺型高血压患者明显升高,是非勺型高血压潜在的诊断学标志物。

参考文献

- [1] Kim M, Jung S, Kim SY, et al. Prehypertension-associated elevation in circulating lysophosphatidylcholines, Lp-PLA2 activity, and oxidative stress[J]. PLoS One, 2014, 9(5):e96735.
- [2] Basar C, Besli F, Turker Y, et al. Myocardial performance index in patients with dipper and nondipper hypertension [J]. Blood Press Monit, 2014, 19(4):216-219.
- [3] Ozcan F, Turak O, Durak A, et al. Red cell distribution width and inflammation in patients with non-dipper hypertension[J]. Blood Press, 2013, 22(2):80-85.
- [4] Demir M, Uyan U. Evaluation of Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with non-dipper hypertension [J]. Clin Exp Hypertens, 2014, 36(5):285-288.
- [5] Sunbul M, Gerin F, Durmus E, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension [J]. Clin Exp Hypertens, 2014, 36(4):217-221.
- [6] Karakas MF, Buyukkaya E, Kurt M, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony in dipper and non-dipper hypertension [J]. Blood Press, 2013, 22(3):144-150.
- [7] 阳慧, 苏雨江. 和肽素与高血压的研究 [J]. 中国心血管病研究, 2015, 13(8):685-688.
- [8] Vodrakova D, Malek F, Ostadal P, et al. Correlation of NT-proBNP, proANP and novel biomarkers: copeptin and proadrenomedullin with LVEF and NYHA in patients with ischemic CHF, non-ischemic CHF and arterial hypertension [J]. Int J Cardiol, 2011, 150(3):343-344.
- [9] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国(下转第 2774 页)

利于引产。控释 PCE2 作为一种控释 PCE2 药物,其药物释放可控,不会造成子宫强直收缩,并且起效快、疗效好。有研究表明,对于大多数宫颈评分低的孕妇在接受控释 PCE2 治疗后,多在 12 h 内宫颈即可成熟,并且控释 PCE2 促宫颈成熟效果明显优于催产素^[10]。

促宫颈成熟球囊作为近年来新的促宫颈成熟方法在临床上逐渐推广应用,该方法不是通过药物作用,而是通过机械性扩张作用促进宫颈成熟。这种机械性扩张不但可以渐进性扩张宫颈,还可以促进内源性前列腺素的释放,使促宫颈成熟效果更加有效。此外,孕妇接受治疗后可以自由活动,不易疲劳,不会导致子宫过度刺激而引起强直收缩,安全性较好。有研究表明,促宫颈成熟球囊促宫颈成熟作用明显优于催产素与米索前列醇等药物,值得在临床上推广^[11-12]。然而,到目前为止,关于促宫颈成熟球囊与控释 PCE2 的比较研究尚少见,值得进一步探索并为临床选择更好的促宫颈成熟方法提供一定依据。

本研究中,观察组采用促宫颈成熟球囊的孕妇促宫颈成熟有效率高达 94.0%,与文献报道基本一致^[13]。对照组采用控释 PCE2 治疗后,孕妇促宫颈成熟有效率仅为 83.0%,明显低于观察组。此外,观察组宫颈 Bishop 评分明显高于对照组,其剖宫产术率仅为 8.0%,明显低于对照组孕妇的 19.0%。表明促宫颈成熟球囊在提高引产成功率、降低剖宫产术率方面明显优于控释 PCE2 治疗。在孕妇分娩状况方面,观察组的诱发临产时间及产后出血方面明显优于对照组患者,但两组孕妇总产程、新生儿 Apgar 评分及胎儿窘迫发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),表明促宫颈成熟球囊在缩短促宫颈成熟时间方面具有独特优势,其对产后出血的影响小于控释 PCE2。

综上所述,促宫颈成熟球囊引产效果优于控释 PCE2,可以降低剖宫产术率,减少产后出血量,并且安全性较高,值得在临床上进一步推广应用。

参考文献

[1] 梁虹,邓云萍. 普贝生用于妊娠晚期引产的护理[J]. 中国误诊学杂志,2007,7(29):7121-7122.

[2] 胡珊,胡燕. 米索前列醇与催产素在晚期妊娠引产中的应用分析[J]. 重庆医学,2012,41(17):1687-1688.

[3] 何俊霞. 前列腺素 E2 栓与催产素用于妊娠引产的临床效果比较[J]. 中国药业,2013,22(11):116-117.

[4] 金凤,孙瑜,廖秦平,等. 妊娠晚期引产指征和成功率的探讨[J]. 中国妇产科临床杂志,2009,10(4):248-251.

[5] 鲁泽春,周玲,杜建新,等. 宫颈 Bishop 评分与前列腺素 E2 计划分娩效果的临床观察[J]. 中国妇幼保健,2012,27(22):3405-3408.

[6] 高允锁,王小丹,李巧,等. 海南三甲医院 2002~2011 年剖宫产术现况分析[J]. 海南医学,2013,25(7):1067-1068.

[7] 李秋兰,王香玉,张宏玉,等. 剖宫产术与顺产新生儿窒息复苏抢救效果分析[J]. 海南医学,2011,23(18):135-137.

[8] Rath W. A clinical evaluation of controlled-release dinoprostone for cervical ripening—a review of current evidence in hospital and outpatient settings[J]. J Perinat Med,2005,33(6):491-499.

[9] 陈春爱,吕荷叶. 前列腺素 E2 栓对足月引产产妇临床效果及安全性研究[J]. 实用药物与临床,2013,16(11):1091-1093.

[10] 樊晓然. 促宫颈成熟药物对延期妊娠孕妇分娩结局及围产儿的影响[J]. 海南医学,2014,26(9):1289-1291.

[11] 王凤珍. 双球囊导管及微量米索前列醇促宫颈成熟及引产方面的对照研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2013,34(22):3307-3308.

[12] 周新娥,陈媛,程薇,等. Cook 宫颈扩张球囊用于足月妊娠促宫颈成熟及引产的临床分析[J]. 四川医学,2013,34(9):1334-1336.

[13] 高霞,张毅,李咏梅,等. COOK 双球囊联合催产素用于足月妊娠引产的临床疗效观察[J]. 现代妇产科进展,2014,23(2):150-151.

[14] Uzun F, Biyik I, Akturk IF, et al. Serum copeptin levels in predicting nondippers in newly diagnosed hypertension [J]. Blood Press Monit, 2015, 20(4): 199-203.

[15] 徐海涛,孙黎明,王红玉,等. 和肽素水平与高血压患者左室舒张功能的相关性研究[J]. 重庆医学,2015,44(29):4141-4143.

[16] Asferg CL, Andersen UB, Linneberg A, et al. Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin secretion, is associated with higher glucose and insulin concentrations but not higher blood pressure in obese men[J]. Diabetic Med, 2014, 31(6): 728-732.

[17] 程婧,何非,吴继雄,等. 高血压左心室肥厚患者血浆和肽素的变化及意义[J]. 安徽医药,2014,18(7):1283-1285.

(收稿日期:2016-03-11 修回日期:2016-05-08)

(上接第 2771 页)

高血压防治指南 2010[J]. 中华心血管病杂志,2011,39(7):579-616.

[10] Erbay AR, Meric M, Alacam H, et al. Serum urotensin II levels in patients with non-dipper hypertension[J]. Clin Exp Hypertens, 2013, 35(7): 506-511.

[11] Demir M. The relationship between neutrophil lymphocyte ratio and non-dipper hypertension [J]. Clin Exp Hypertens, 2013, 35(8): 570-573.

[12] Schoen T, Hohmann EM, van Der Lely S, et al. Plasma copeptin levels and ambulatory blood pressure characteristics in healthy adults [J]. J Hypertens, 2015, 33(8): 1571-1579.

[13] Tendreada E, Banasiuk E, Wasilewska A, Filonowicz R, et al. Serum copeptin levels in adolescents with primary hypertension[J]. Pediatric Nephrol, 2014, 29(3): 423-429.

(收稿日期:2016-03-29 修回日期:2016-06-08)