

文章编号 1006-8147(2019)06-0623-04

论著

血浆 corin、NEP、BNP 与心功能衰竭及左室收缩功能的相关性

张小青,徐延敏

(天津医科大学第二医院心内科,天津 300211)

摘要 目的:探讨血浆 corin、脑啡肽酶(NEP)、B 型利钠肽(BNP)在慢性心功能衰竭患者病情评估中的临床价值及其与左心室收缩功能的相关性。方法:选取 2016 年 1 月-2018 年 1 月在我院心内科就诊的患者为研究对象,根据患者心衰评分及 EF 值分组:无心衰正常 EF 组(nEF 对照组),无心衰收缩功能减低组(rEF+nHF, rEF≤50%),和收缩功能减低心衰组(rEF+dHF, rEF≤50%),每组 32 例。采用酶联免疫吸附法检测各组血浆 corin、NEP、BNP 浓度,并比较分析其变化情况。结果:一般临床资料组间比较无差别($P>0.05$)。EF 减低组血清 corin 浓度均明显低于 nEF 对照组($P<0.05$),而血清 NEP、BNP 浓度均明显高于 nEF 对照组($P<0.05$)。血浆 corin 和 NEP 浓度呈负相关关系。多元线性回归分析血浆 corin 水平是 LVEF 的独立风险因素。结论:血浆 corin、NEP、BNP 水平与心衰患者心脏收缩功能变化有关,监测血浆 corin 水平有望为心衰的治疗提供新的思路。

关键词 心功能衰竭;左室射血分数;corin;B 型利钠肽;ELISA

中图分类号 R541.6

文献标志码 A

Serum corin, NEP and BNP in patients with heart failure and its correlation with left ventricle systolic function

ZHANG Xiao-qing, XU Yan-min

(Department of Cardiology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

Abstract Objective: The aim of the study was to evaluate the clinical value of serum corin, NEP and BNP in patients with chronic heart failure and its correlation with left ventricle systolic function. **Methods:** Patients admitted to the department of cardiology were eligible for the study from January 2016 to January 2018. Patients were divided into 3 groups according to the Framingham heart failure criteria and ejection fraction (EF), namely, no HF and normal EF (nEF control group), no HF and systolic dysfunction (rEF≤50%) (rEF+nHF group), and HF with systolic dysfunction (rEF≤50%) (rEF+dHF group), 32 patients in each group. The serum corin, NEP and BNP levels were measured by ELISA, and their difference among the groups were analyzed. **Results:** There was no statistically significant difference in the general characteristics among the groups ($P>0.05$). Serum corin level in rEF group was significantly lower than that of nEF control group ($P<0.05$), while serum NEP and BNP levels were significantly higher than those of nEF control group ($P<0.05$). There was a negative correlation between serum corin and NEP levels. Multivariate linear regression analysis showed that plasma corin level was an independent factor of LVEF. **Conclusion:** Serum corin, NEP and BNP levels were related to cardiac systolic function in patients with heart failure. Measuring serum corin level may provide a new idea for the treatment of heart failure.

Key words heart failure; LVEF; corin; Brain Natriuretic Peptide; ELISA

血浆 corin、脑啡肽酶(neprilysin, NEP)、B 型利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)在心力衰竭的诊断和治疗中发挥重要作用。NEP(一种膜结合型金属蛋白酶)和 Corin(一种新发现的跨膜丝氨酸蛋白酶)是控制钠尿肽系统的关键酶。NEP 抑制促钠尿肽,促进心力衰竭^[1];Corin 激活促钠尿肽,抑制心力衰竭^[2]。Corin 和 NEP 如同其他许多膜蛋白酶一样,可以从细胞表面释放到血液中并检测出来^[3-4]。EF 减低型心力衰竭失代偿患者血浆 corin 水平降低,导致促钠尿肽激活减少。动物实验发现心脏和血

浆的 corin 水平可以提示心肌收缩功能受损的程度,而且 corin 浓度变化发生在心衰失代偿期之前^[2]。因此本研究通过检测心衰患者血浆 corin 和 NEP 浓度变化并比较其与心脏收缩功能的关系,为心衰的诊断和治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组 选取 2016 年 1 月-2018 年 1 月因心功能不全在我院心内科就诊并住院治疗的患者为研究对象。本研究经我院伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。根据患者心衰评分以及彩超 EF 数值分组:收缩功能减低(rEF≤50%)无心功能衰竭组(rEF+nHF 组)和收缩功能减低(rEF≤

作者简介 张小青(1978-),男,硕士在读,研究方向:心内科;通信作者:徐延敏, E-mail: xuyanminphdmd@sina.com。

50%)伴心功能衰竭组(rEF+dHF 组)。另选取同期来我院内科门诊就诊的 EF 值正常(EF>50%)无心功能衰竭患者为对照组(nEF 组)。依据 2018 中国心力衰竭诊断和治疗指南进行评估,心功能Ⅱ级及以上者定义为心衰失代偿期。慢性肾脏疾病(肾小球滤过率<60 mL/min/1.73 m²)、肺动脉高压(超声估测肺动脉收缩压>55 mmHg)、6 周内新发心肌梗塞、严重瓣膜性心脏病、肿瘤转移或者晚期、病态肥胖(BMI>35)、心肺辅助支持等可能影响钠尿肽水平者均排除在本研究之外。因有研究报道心肌梗死患者行 PCI 治疗后亦可影响钠尿肽水平,故将 1 年内发生急性心肌梗死并行 PCI 治疗患者除外。

1.2 资料及标本收集 所有受试者均常规询问病史和体格检查,并记录其年龄、性别、家族史、吸烟史、饮酒史等。其他相关临床资料从我院电子病历系统中获得。患者禁食 12 h 后,清晨空腹自右肘正中静脉抽取血 5 mL,置于加有 EDTA 的抗凝管中,3 000×g 4 ℃离心 10 min,分离血浆标本,-70 ℃冰箱冻存待检^[5]。

1.3 心衰指标的检测 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血浆 corin、NEP、BNP 浓度,按照试剂盒说明书要求测定(R&D Systems, Termo-Fisher Scientific)。主要临床生化指标由我院生化实验室统一检测。参考检测范围 corin 30~1 000 pg/mL,NEP 200~1 600 pg/mL,BNP 18.75~3 000 pg/mL。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 18.0 进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以中位数及四分位间距表示。正态分布数据资料组间均数比较采用 *t* 检验。HF 评分与各参数间的关系判定用多元线性逐步回归分析进行。所有统计检验均为双侧,以 *P*<0.05 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较 本研究共入组患者 96 例,平均年龄(58.2±5.1)岁,其中男性 46 例,占 47.9%。每组 32 例,各组患者一般资料见表 1。各组在性别、年龄、体质量指数及各生化指标比较差异均无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。

2.2 各组超声心动图比较 nEF 组、rEF+nHF 组、rEF+dHF 组左室射血分数分别为(63.0±3.2)%、(27.0±7.0)%、(24.1±7.8)%,差异有统计学价值(*P*<0.05);心功能减低两组间左室射血分数无明显差别(*P*>0.05)。rEF+nHF 组、rEF+dHF 组、nEF 组左室舒张末径分别为(6.2±1.0)cm、(6.2±0.7)cm、(4.8±0.8)cm,差异有统计学价值(*P*<0.05);心功能减低两组间左室舒张末径无明显差别(*P*=0.88~0.92

>0.05)。rEF+dHF 组与 nEF 组比较几乎每个超声参数都存在差别,见表 2。

表 1 各组一般临床资料比较

Tab 1 Comparison of general clinical data of each group

一般特征	nEF 组 (n=32)	rEF+nHF 组 (n=32)	rEF+dHF 组 (n=32)
性别[男,n(%)]	15(46.9)	16(50.0)	15(46.9)
年龄/岁	58.3±5.5	58.7±4.7	57.7±5.2
BMI	28.8±2.6	28.4±3.4	28.6±5.1
心衰评分	0.4±0.1	0.9±0.4*	4.3±1.0* [△]
吸烟史[n(%)]	6(18.8)	7(21.2)	6(18.8)
饮酒史[n(%)]	4(12.5)	5(15.6)	4(12.5)
本次入院主要病因[n(%)]			
冠心病	15(46.9)	13(40.7)	14(43.8)
高血压病	10(31.2)	8(25.0)	7(21.9)
慢性肾脏病	0(0)	7(21.9)	5(15.6)
肺心病	3(9.4)	2(6.3)	4(12.5)
瓣膜病	4(12.5)	2(6.3)	2(6.3)
既往病史[n(%)]			
冠心病	18(56.2)	20(62.5)	19(59.4)
高血压	30(93.8)	28(87.5)	30(93.8)
糖尿病	16(50.0)	16(50.0)	18(56.3)
肺栓塞	0(0)	0(0)	2(6.3)
哮喘	2(6.3)	10(31.3)	8(25.0)
高脂血症	20(62.5)	30(93.8)	14(43.8)
慢性肺	4(12.5)	4(12.5)	10(31.2)
生化指标			
ALT/(U/L)	38.2±21.8	32.7±15.2	37.3±19.4
AST/(U/L)	45.0±40.1	37.6±11.7	50.1±23.2
BUN/(mmol/L)	5.7±1.8	7.8±2.1	8.2±2.8
Cr/(μmol/L)	88.4±17.7	97.2±17.7	98.0±26.8
TG/(mmol/L)	1.6±0.6	2.1±1.0	1.7±0.4
HDL/(mmol/L)	1.1±0.5	1.0±0.2	1.5±0.3
LDL/(mmol/L)	2.3±0.7	2.2±1.1	2.4±0.7
ALB/(g/L)	38.8±4.9	42.3±3.3	39.3±5.8
TBIL/(μmol/L)	10.6±8.9	15.9±4.6	17.0±6.0

方差分析,*与对照组比较 *P*<0.05;[△]与 rEF+nHF 组比较 *P*<0.05

2.3 各组血浆 corin、NEP、BNP 浓度比较 EF 减低组血清 corin 浓度均明显低于 nEF 对照组(*P*<0.05),而血清 NEP、BNP 浓度均明显高于 nEF 对照组(*P*<0.05)(表 3)。HF 评分与 NEP 浓度呈正相关关系(*r*=0.65,*P*<0.05);而与 corin 浓度呈负相关关系(*r*=-0.57,*P*<0.05)(图 1)。血浆 corin 和 NEP 浓度存在负相关关系,随着 corin 的减少,NEP 表达增加(*r*=-0.57,*P*<0.05)。

2.4 影响 HF 评分的相关因素分析 将受试者 LVEF 值作为因变量,患者 corin、NEP、BNP、年龄、

TG、TC、HDL、LDL、Cr、BUN、ALT、AST 等作为自变量进行多元线性逐步回归分析,变量 corin、BNP 入选,偏回归系数 corin 为 0.03 ($P=0.002$)、BNP 为 0.04 ($P=0.01$)。

表2 各组超声心动图比较

Tab 2 Comparison of echocardiography of each group

	EF 正常(nEF)组		EF 减低(rEF)组	
	对照组	nHF 组	dHF 组	
左室舒张末径/cm	4.8±0.8	6.2±1.0*	6.2±0.7*	
EF 值/%	63.0±3.2	27.0±7.0*	24.1±7.8*	
室间隔厚度/cm	1.1±0.2	1.0±0.2	1.0±0.3	
LVOT/cm	2.0±0.1	1.9±0.1	2.1±0.1 [△]	
LVPWd/cm	1.1±0.2	1.0±0.1	1.0±0.3	
FS 值/%	32.7±7.9	14.9±6.0*	13.4±6.3*	
RVSP/mmHg	26.1±9.9	37.3±7.2*	43.8±4.0*	
二尖瓣反流[n(%)]	2(6.3)	4(12.5)	18(56.2)* [△]	
三尖瓣反流[n(%)]	0(0)	4(12.5)	24(75.0)* [△]	
主动脉瓣反流[n(%)]	0(0)	0(0)	8(25.0)	

方差分析,*与对照组比较 $P<0.05$;[△]与 rEF+nHF 组比较 $P<0.05$

表3 各组心衰指标比较($\bar{x}\pm s$) pg/mL

Tab 3 Comparison of heart failure indicators of each group ($\bar{x}\pm s$)pg/mL

	EF 正常(nEF)组		EF 减低(rEF)组	
	对照组	nHF 组	dHF 组	
Corin/(pg/mL)	1 369±460	752±308 [§]	415±196 ^{§†}	
NEP/(pg/mL)	412±99	827±199 [§]	1 074±295 ^{§†}	
BNP/(pg/mL)	47±10	115±27 [§]	2 421±595 ^{§†}	

方差分析,[§]与对照组比较 $P<0.05$;[†]与 rEF+nHF 组比较 $P<0.05$

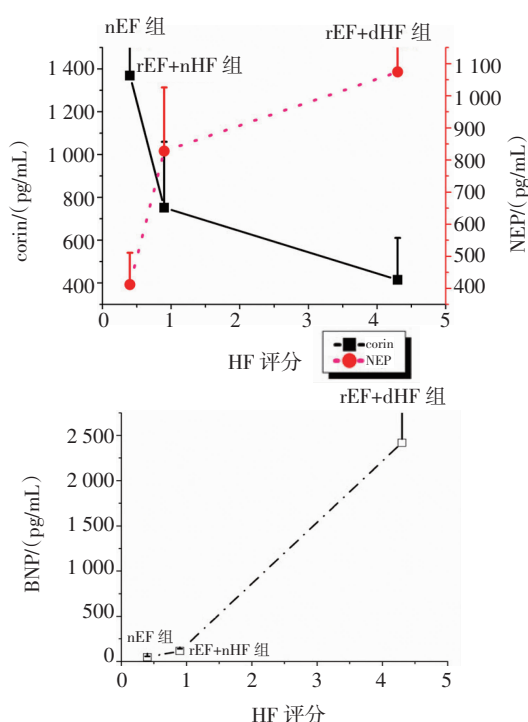


图1 随心功能评分,3组血清 corin、NEP、BNP 水平变化趋势图

Fig 1 Serum corin, NEP, the BNP level change trend chart with cardiac function score in the three groups

3 讨论

心功能衰竭是心血管疾病的终末期状态,多年来对心衰的发病机制及调控一直是研究的热点。神经-内分泌系统的调节在心衰中起着重要的作用,利钠肽系统便是其中之一^[6-8]。多项研究已肯定了BNP在许多疾病尤其是心血管疾病中诊断、严重程度、预后判断与治疗中的重要临床价值^[9-10]。目前BNP的人工合成制剂也已逐步用于临床治疗心力衰竭等心血管疾病。因此寻找参与调节BNP表达的物质也成为了研究的热点。经过多年研究终于发现了一种特异性分布于心脏的跨膜丝氨酸蛋白酶corin。Corin大量分布于心脏,研究显示corin可将利钠肽前体转换为有生物活性的利钠肽,从而发挥生物活性,控制血容量负荷,改善心功能^[11-12]。本研究通过ELISA在心衰患者血浆中检测corin、NEP、BNP水平,经相关分析发现corin与BNP的水平呈负相关,NEP水平与BNP呈正相关关系,与corin水平呈负相关。作为BNP生理学的转换酶,corin、NEP可能对血浆中活性BNP的水平起重要的调节作用。理论上corin浓度减低应该导致活性BNP的生成率减少。然而本研究提示corin与BNP存在负相关关系。Lee等^[13]的研究提示这可能与受损伤的心肌细胞内质网应激反应能力减低有关。此外心衰异常增高的BNP、NEP对利钠肽系统存在负反馈调节作用,同样会导致corin浓度的降低。由此我们推断正常情况下corin、NEP之间存在一定的比例关系共同调控钠尿肽系统,一旦两者比例失衡,加重心衰进展。Corin机制研究报道较多,而针对NEP调控机制目前尚不清楚,还有待进一步深入研究^[14]。

心脏彩超可动态观察心脏搏动、测量心腔大小、观察瓣膜结构和功能等情况,为临床判断心衰患者心功能情况提供参考依据^[15]。本文中通过对比分析心功能减低者与心功能正常者的心脏指标,发现心功能减低心衰失代偿期患者的左室射血分数、左心室舒张末径、瓣膜反流等方面均存在明显差异。这说明应用心脏彩超对慢性心力衰竭患者实施诊断,可以全面了解心室舒缩功能,临床应用价值较高。本研究观察到血浆corin水平在心功能减低心衰失代偿组显著高于心功能减低无心衰失代偿组及对照组($P<0.05$),多元线性逐步回归分析显示血浆corin水平是LVEF的独立风险因素,初步证实了corin可作为左室功能不良的预测指标。

本研究明确提示Corin、NEP、BNP之间的相关性,且这3个指标与心功能及左室收缩功能密切相关。血浆Corin、NEP的水平变化早于BNP,对于临

床症状及体征不明显的心衰患者的早期诊断可以提供一定的帮助,但二者对于心衰诊断的节点数值尚需进一步研究。同时,corin 可将利钠肽前体转换为有生物活性的利钠肽,从而发挥生物活性,而心衰患者血浆 corin 水平明显降低,是否可以通过外源性补充 corin 或抑制 corin 的降解来治疗心衰? 这为研发新的治疗心衰的药物提供了一个新的方向。诚然,本文为单中心研究,因此尚需要多中心前瞻性研究进一步验证。

参考文献:

- [1] Bayes -Genis A, Barallat J, Richards A M. A test in context: neprilysin function, inhibition, and biomarker[J]. J Am Coll Cardiol, 2016,68(6): 639
- [2] Tripathi R, Wang D, Sullivan R, et al. Depressed corin levels indicate early systolic dysfunction before increases of atrial natriuretic peptide/B -Type natriuretic peptide and heart failure development[J]. Hypertension, 2016, 67(2):362
- [3] Dries D L. Process matters emerging concepts underlying impaired natriuretic peptide system function in heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2011,4(2):107
- [4] Bayes -Genis A, Barallat J, Galan A, et al. Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients[J]. J Am Coll Cardiol, 2015,65(7):657
- [5] 戴震国, 杨爽, 于波. Corin 在心血管领域的研究进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2017,26(2):217
- [6] Galinier M, Cariou E, Lairez O, et al. Place of natriuretic peptides in the early diagnosis of heart failure in community medicine[J]. Presse Medicale, 2018,47(9):804
- [7] Bhatt A S, Cooper L B, Ambrosy A P, et al. Interaction of body mass index on the association between N -Terminal -Pro -b -Type natriuretic peptide and morbidity and mortality in patients with acute heart failure: findings from ASCEND -HF (acute study of clinical effectiveness of nesiritide in decompens[J]. J Am Heart Assoc, 2018,7(3):6740
- [8] Nordberg R C, Wang H, Wu Q Y, et al. Corin is a key regulator of endochondral ossification and bone development via modulation of vascular endothelial growth factor A expression[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2018,12(12):2277
- [9] Pamukeu H E, Uludag D M, Tak B T, et al. Evaluation of the effect of non-ergot dopamine agonists on left ventricular systolic function with speckle tracking echocardiography[J]. Anatol J Cardiol, 2018, 20(4): 213
- [10] Verstreken S, Delrue L, Goethals M, et al. Natriuretic peptide processing in patients with and without left ventricular dysfunction[J]. Int Heart J, 2019,60(1):115
- [11] Jiang J J, Zhou Q, Sun M C, et al. Corin is highly expressed in atherosclerosis models[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 504(2):440
- [12] Wang D, Gladysheva I P, Sullivan R D, et al. Increases in plasma corin levels following experimental myocardial infarction reflect the severity of ischemic injury[J]. PLoS One, 2018,13(9): e0202571
- [13] Lee R, Xu B, Rame J E, et al. Regulated inositol-requiring protein 1-dependent decay as a mechanism of corin RNA and protein deficiency in advanced human systolic heart failure[J]. J Am Heart Assoc, 2014:e001104
- [14] Rubattu S, Forte M, Marchitti S, et al. Molecular implications of natriuretic peptides in the protection from hypertension and target organ damage development [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4): pii: E798
- [15] Balci K G, Balci M M. Echogenicity and echocardiographic guidance[J]. Anatol J Cardiol, 2019, 21(3):177

(2019-02-25 收稿)