

和肽素与大内皮素-1及N末端脑钠肽对心力衰竭的预后价值*

汪隆海^a, 陈启松^b, 夏芳^a, 方超^a, 何海军^b, 张平^c

(安徽省含山县人民医院 a. 检验科; b. 心内科; c. 彩超室, 安徽含山 238100)

摘要:目的 通过对心力衰竭患者的随访研究, 探讨和肽素与大内皮素-1(Big ET-1)及N末端脑钠肽(NT-proBNP)对心力衰竭患者的预后价值。方法 研究159例心力衰竭住院患者, 检测入院时血清和肽素, NT-proBNP, 肌钙蛋白I, CKMB和血浆Big ET-1与左室射血分数以及NYHA分级。并随访观察患者出院后360~490天的心血管事件再发生情况。结果 159例心力衰竭患者的中位随访385天, 发生心脏事件65例。多元典型相关分析显示心力衰竭患者的年龄越大和NYHA分级越高及LVEF越低, 则心力衰竭患者的和肽素与Big ET-1及NT-proBNP的浓度越高。Cox比例风险模型分析显示, 年龄、和肽素和Big ET-1及NT-proBNP是独立的心脏事件再发生的预后因素, 风险比分别为1.215, 1.236, 4.031和13.052。logistic回归分析显示, 和肽素与Big ET-1及NT-proBNP是独立的心源性死亡的危险因素, 优势比分别为4.003, 2.477和1.235。结论 检测和肽素与Big ET-1及NT-proBNP可对心衰患者进行心脏事件再发生的危险分层和预后分析。

关键词:和肽素; 内皮素; 脑钠肽; 心力衰竭; 充血性; 预后

中图分类号: R541.6; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2015)01-064-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.01.017

Prognostic Value of Copeptin, Big Endothelin-1 and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients with Chronic Heart Failure

WANG Long-hai^a, CHEN Qi-song^b, XIA Fang^a, FANG Chao^a, HE Hai-jun^b, ZHANG Ping^c

(a. Department of Clinical Laboratory; b. Department of Cardiology; c. Room of Ultrasonic Diagnosis, the People's Hospital of Hanshan County, Anhui Hanshan 238100, China)

Abstract: Objective To investigate the prognostic factors for chronic heart failure and the prognostic ability of copeptin, big endothelin-1(Big ET-1) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with chronic heart failure.

Methods To study 159 consecutive patients hospitalized for chronic heart failure. Serum concentration of copeptin, NT-proBNP, cTnI, CKMB and plasma Big ET-1 as well as left ventricular ejection fraction (LVEF) and NYHA class I to IV on admission were measured. Cardiac events were found by patients to discharge after 360~490 days, prospectively. **Results**

During a median follow-up period of 385 days, the endpoint of recurrence for cardiac events was reached in 65 patients with 159 heart failure. Multivariate canonical correlation analysis shows the older and the higher NYHA classification as well as the lower LVEF in patients with heart failure. There were higher concentration of copeptin, Big ET-1 and NT-proBNP. On a Cox proportional hazards regression models analyses, age, copeptin, Big ET-1 and NT-proBNP were found to be the independent predictors of cardiac events. Risk ratio (RR) were 1.215, 1.236, 4.031 and 13.052, respectively. Logistic regression models analyses, copeptin, Big ET-1 and NT-proBNP were found independent predictors of death. Odd ratio (OR) were 4.003, 2.477 and 1.235, respectively. **Conclusion** Measurement of copeptin, Big ET-1 and NT-proBNP in patients with chronic heart failure can help to identify patients at higher risk for cardiac events and patients for prognosis.

Keywords: copeptin; endothelin; brain natriuretic peptide; heart failure; congestive; prognosis

脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是一种具有利尿、利钠、扩血管和抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的重要神经激素, 而BNP与N末端脑钠肽(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)是等摩尔释放到血液里, NT-proBNP虽无活性, 但它在心力衰竭(心衰)患者中的诊断价值已有报道^[1]。内皮素-1(endothelin-1, ET-1)也是人体重要的神经激素, 可使血管收缩、心肌细胞

增殖、肥厚和参与心室重塑, 同时也是心衰发生、发展过程中的重要神经内分泌因子; ET-1是由前体大内皮素-1(big endothelin-1, Big ET-1)转化而来, 由于Big ET-1的血浆半衰期比ET-1长, 被组织清除也较慢, 因此它是ET-1系统活性较可靠的指示剂。血浆Big ET-1浓度与心衰的严重程度呈正比, 它在心血管疾病中的评价具有重要的参考价值^[2]。和肽素(copeptin)作为一种与精氨酸加压

* 作者简介: 汪隆海(1957-), 男, 大专, 副主任检验师, 科主任, 从事临床化学检验工作与研究, Tel: 15905651906, E-mail: wlhgh@126.com。

素(arginine vasopressin, AVP)同源的糖肽,为抗利尿激素原的C端部分肽段;它在校正AVP前体的结构与形成中起着重要作用,它可使错误折叠的单体发生重新折叠,保证其生物学效应的稳定;它与AVP等摩尔释放,而且和肽素比AVP稳定,易检测;它在心衰患者中的诊断价值也有报道^[3]。目前,国外已有报道血清和肽素对心衰的预后价值^[4],但国内未见报道,所以笔者通过对159例心衰患者的随访研究,探讨了心衰预后的影响因素,并评价了和肽素与Big ET-1及NT-proBNP对心衰患者的预后和危险分层的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 随机选择2007年5月~2014年3月在我院心内科住院的确诊心衰患者159例,男性76例,女性83例,年龄46~88岁;其中病因是冠心病者为55例(男性29例,女性26例),高血压者为31例(男性16例,女性15例),风心病者为21例(男性8例,女性13例),心肌病者为26例(男性11例,女性15例),扩心病者为15例(男性7例,女性8例),肺动脉高压者为11例(男性5例,女性6例)。心衰的诊断由两名心内科专家根据患者病史、症状、体征、胸部X线和心电图及彩色多普勒等综合判断,同时依据美国纽约心脏病学会(NYHA)的心功能分级标准,还参考了美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)最新指南,将心衰分为A、B、C和D四级^[5]。要排除3个月内心肌梗死、肝肾功能不全、急性脑血管病、甲状腺疾病和肿瘤等患者。

1.2 研究方法 测定心衰患者入院时的和肽素, Big ET-1, NT-proBNP, 心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。血清和肽素^[6](美国)Big ET-1检测也采用定量ELISA改进法^[7](奥地利),仪器为ST-360多功能酶标仪(上海科华);血清NT-proBNP和cTnI测定采用干化学法,仪器是LEPU Quant-Gold-1免疫定量分析仪(北京);血清CK-MB测定采用贝克曼试剂和UniCel Dx C 800全自动生化分析仪(美国);LVEF利用MEDISON SA8000EX型彩色多普勒(韩国)或GELOGI7型彩色多普勒(美国)进行检查。随访患者直到终点事件发生或到研究终点时间(一般定为360~490天),终点事件发生是指心血管疾病再住院或心源性死亡。

1.3 统计学分析 多元典型相关分析采用SAS9.3统计软件进行数据分析^[8]。下列各项统计都采用IBM SPSS 21.0统计软件进行数据分析;两组间的相关分析采用偏相关分析^[9];两组间

的中位数比较采用Mann-Whitney U检验^[10];多因素预后分析用Cox比例风险模型^[11];危险分层用Mantel-Haenszel χ^2 检验^[10];死亡危险因素分析采用Logistic回归分析^[12];死亡危险分层间的生存分析用Kaplan-Meier生存曲线的Log-rank检验^[13]。

2 结果

2.1 一般数据 随访中位数385天,范围35~490天,其中有13例失访,只有270~325天。发生心血管事件65例(40.88%),其中心源性死亡18例(11.32%),心血管事件再住院47例(29.56%)。再住院的心血管事件分别为心绞痛5例,心肌梗死11例,风心病7例,扩心病8例,高血压7例,心肌病3例,肺动脉高压6例。随访的159例患者, NYHA I~IV级分别为52例(男性21例,女性31例),45例(男性24例,女性21例),35例(男性18例,女性17例),27例(男性13例,女性14例)。

2.2 和肽素与Big ET-1及NT-proBNP的频繁分布情况 心衰患者血清和肽素浓度服从正态分布(Z 值0.989, $P=0.256$);血浆Big ET-1浓度也服从正态分布(Z 值1.105, $P=0.195$);而血清NT-proBNP浓度为偏态分布(Z 值2.758, $P=0.000$),经对数转换为lgNT-proBNP后服从正态分布(Z 值1.302, $P=0.056$)。

2.3 心衰患者的两组10项指标分析 对159例心衰患者的身高、体重、年龄、NYHA分级和LVEF(为第1组典型变量:分别用 X_1, X_2, X_3, X_4 和 X_5 来表示)与CKMB, cTnI, 和肽素, Big ET-1和NT-proBNP(为第2组典型变量:分别用 Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 和 Y_5 来表示)采用SAS的多元典型相关分析,结果显示该多元模型具有统计学意义(WL, PT, HLT和RGR的统计量 P 值都为0.000)。标准化后的第1组典型变量的线性组合为: $V_1=0.015X_1+0.013X_2+0.406X_3+0.423X_4+0.367X_5$,从该方程可以看出 X_3, X_4 和 X_5 的标准化典型系数大于 X_1 和 X_2 ,说明第1组典型变量中的年龄、NYHA分级和LVEF作用较大。标准化后的第2组典型变量的线性组合为: $W_1=0.058Y_1+0.031Y_2+0.441Y_3+0.425Y_4+0.403Y_5$,从该方程可以看出 Y_3, Y_4 和 Y_5 对典型变量的贡献要比 Y_1 和 Y_2 大,说明第2组典型变量中的和肽素、Big ET-1和NT-proBNP作用较大。

2.4 Big ET-1与和肽素间的相关分析 心衰患者血浆Big ET-1浓度为 4.96 ± 1.05 pmol/L,血清和肽素浓度为 23.3 ± 10.8 pmol/L。为了排除

心衰因素对相关分析的影响,作者采用控制 NYHA 分级和 LVEF 后的偏相关分析。结果显示 Big ET-1 与和肽素呈明显正相关($r=0.716$, $P=0.000$)。

2.5 发生与未发生终点事件组的各项指标比较

表1 发生与未发生终点事件组的各项指标的中位数比较

组别	n	年龄* (岁)	NYHA* (分级)	LVEF (%)	和肽素* (pmol/L)	BigET-1* (pmol/L)	NT-proBNP* (ng/L)	cTnI (μ g/L)	CKMB (U/L)
发生组	65	81	3	38.3	27.9	5.25	2 803	0.09	21
未发生组	94	55	1	46.5	15.2	3.51	646	0.06	15

注: * 为 P 值都是 0.000, U 值分别为 70.7, 77.2, 71.3, 62.8 和 63.1。

患者的年龄和 NYMA 分级,以及入院时 LVEF,和肽素,Big ET-1,lgNT-proBNP,CK-MB 和 cTnI 检查指标的多因素分析,用 Cox 比例风险模型的拟合多因子法,只有年龄、和肽素和 Big ET-1 及 lgNT-proBNP 是独立的心血管事件再发生的预后因素,风险比(risk ratio,RR)分别为 1.215,1.236,4.031 和 13.052。

表2 Cox 比例风险模型分析结果

入选名称	B	SE	Wald	P	Exp(B)	95%CI for Exp(B)
年龄	0.195	0.040	23.703	0.000	1.215	1.123~1.314
和肽素	0.212	0.071	8.882	0.003	1.236	1.075~1.420
Big ET-1	1.394	0.368	14.332	0.000	4.031	1.959~8.297
lg NT-proBNP	2.569	1.093	5.523	0.019	13.052	1.532~111.210

2.7 用年龄、和肽素、Big ET-1 和 NT-proBNP 对心衰患者进行危险分层 见表3。159 例患者的年龄、和肽素、Big ET-1 和 NT-proBNP 的中位数分别为 66 岁,19.6 pmol/L,4.21 pmol/L 和 1 035 ng/L,用 Mantel-Haenszel χ^2 检验,四项指标用中位数进行危险分层,差异均具有统计学意义, χ^2 值分别为 96.328, 97.865,83.307 和 81.361, P 值均为 0.000;优势比(odd ratio,OR)分别为 7.985, 9.041,6.352 和 5.833。

表3 Mantel-Haenszel χ^2 检验分析结果

名称	中位数	χ^2 值	OR 值	P	95%CI
年龄	66	96.328	7.985	0.000	3.236~20.937
和肽素	19.6	97.865	9.041	0.000	4.125~27.893
Big ET-1	4.21	83.307	6.352	0.000	1.983~16.279
NT-proBNP	1 035	81.361	5.833	0.000	1.361~13.183

2.8 心源性死亡危险因素分析 采用 Logistic 回归分析,先将年龄,NYHA 分级,LVEF,CK-MB,cTnI,和肽素,Big ET-1 和 NT-proBNP 进行单因

见表1。入院患者的发生与未发生终点事件组,年龄、NYHA 分级、和肽素与 Big ET-1 及 NT-proBNP 差异具有统计学意义(均 $P=0.000$),而 LVEF 和 CK-MB 及 cTn 的差异均无统计学意义。

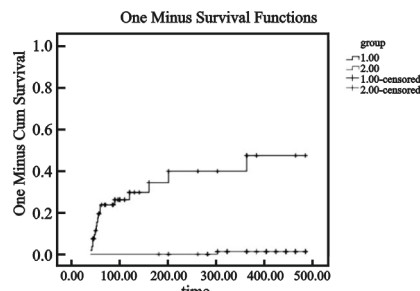
2.6 心血管再发生的危险因素 见表2。159 例

素分析,年龄、和肽素与 Big ET-1 及 NT-proBNP 差异均具有统计学意义, P 值都为 0.000;然后将年龄、和肽素与 Big ET-1 及 NT-proBNP 进行 Logistic 回归分析,结果显示和肽素与 Big ET-1 及 NT-proBNP 是独立的心源性死亡危险因素,OR 分别为 4.003,2.477 和 1.235, P 值分别为 0.000, 0.001 和 0.005,见表4。

表4 Logistic 回归分析结果

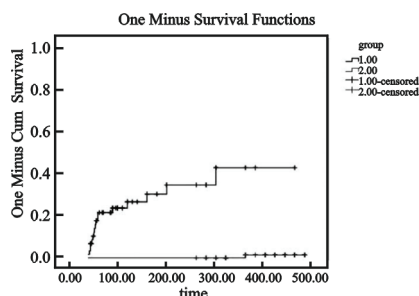
入选名称	B	SE	Wald	P	Exp(B)	95%CI for Exp(B)
和肽素	1.387	0.381	13.253	0.000	4.003	1.018~11.983
Big ET-1	0.895	0.278	10.365	0.001	2.477	0.129~7.768
Lg NT-proBNP	0.211	0.075	7.915	0.005	1.235	0.056~4.895

2.9 用和肽素、Big ET-1 及 NT-proBNP 对心衰患者进行危险分层的生存分析 将和肽素 ≤ 19.6 pmol/L 和 >19.6 pmol/L, Big ET-1 ≤ 4.21 pmol/L 和 >4.21 pmol/L, NT-proBNP $\leq 1 035$ ng/L 和 $>1 035$ ng/L,分别用 Kaplan-Meier 生存曲线的 Log-rank 检验进行两组分析,各两组间的差异均具有统计学意义, χ^2 分别为 63.521,55.763 和 52.128, P 值都是 0.000,两组和肽素的生存曲线图比较见图1,两组 Big ET-1 的生存曲线图比较见图2,两组 NT-proBNP 生存曲线图比较见图3。



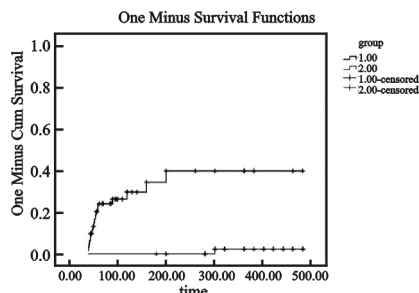
注:本图是 SPSS 的统计结果图,横坐标为随访时间,纵坐标为心源性死亡累计发生率。

图1 两组不同和肽素水平的生存曲线



注:本图是 SPSS 的统计结果图,横坐标为随访时间,纵坐标为心源性死亡累计发生率。

图2 两组不同 Big ET-1 水平的生存曲线



注:本图是 SPSS 的统计结果图,横坐标为随访时间,纵坐标为心源性死亡累计发生率。

图3 两组不同 NT-proBNP 水平的生存曲线

3 讨论

3.1 多元典型相关分析的结果说明了心衰患者的年龄越大和 NYHA 分级越高及 LVEF 越低,则心衰患者的和肽素与 Big ET-1 及 NT-proBNP 的浓度越高。

3.2 偏相关分析显示 Big ET-1 与和肽素呈正相关,说明 Big ET-1 与和肽素不仅仅是心衰才联系起来,而是它们自身可能存在着相互作用。

3.3 Cox 比例风险模型分析,结果显示,心衰患者的年龄每增加 1 岁,心血管事件再发生的危险度升高 1.215 倍;和肽素与 Big ET-1 每增加 1 倍,心血管事件再发生的危险度将分别升高 1.236 倍与 4.031 倍;NT-proBNP 每升高 10 倍,心血管事件再发生的危险度增加 13.052 倍。而国外报道的和肽素危险度将升高 2.26 倍^[14](因为它包含了心脏移植)。

3.4 Mantel-Haenszel χ^2 检验结果表明,年龄 > 66 岁的心衰患者,其心血管事件再住院的风险是年龄 ≤ 66 岁心衰患者的 7.985 倍;和肽素 > 19.6 pmol/L 心衰患者的心血管事件再住院的风险是 ≤ 19.6 pmol/L 的 9.041 倍。Big ET-1 > 4.21 pmol/L 心衰患者的心血管事件再住院的风险是 ≤ 4.21 pmol/L 的 6.352 倍。NT-proBNP > 1 035 ng/L 心衰患者的心血管事件再住院的风险是 ≤ 1 035 ng/L 的 5.833 倍。

3.5 Logistic 回归分析结果得出和肽素与 Big

ET-1 每增加 1 倍,心源性死亡危险将分别升高 4.003 倍与 2.477 倍。NT-proBNP 每升高 10 倍,心源性死亡危险将增加 1.235 倍。Kaplan-Meier 生存曲线的 Log-rank 检验结果和随访事件与国外报道相近^[4]。和肽素与 Big ET-1 及 NT-proBNP 生存曲线表明较高水平的和肽素和 Big ET-1 及 NT-proBNP 浓度在心源性累计发生率中都明显增高。

3.6 本研究结果发现和肽素和 Big ET-1 及 NT-proBNP 同时检测对心衰患者的预后价值要比单一好^[15,16]。

3.7 临床医生要将年龄 > 66 岁或入院时的和肽素 > 19.6 pmol/L 或 Big ET-1 > 4.21 pmol/L 或 NT-proBNP > 1 035 ng/L 的心衰患者作为心衰后心血管事件再发生的高危人群,并给与重点随访和治疗;这样可降低心衰的死亡率和再住院率。所以笔者建议对不同病因和不同年龄组及不同的心功能级别所引起的心衰患者进行较大样本随访,以便得到更佳的随访结果来推广应用,这样将能为社会节约较好的卫生资源。

参考文献:

- [1] 汪隆海,张平,陈启松. 定量检测 N 末端脑钠肽对心衰的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(1): 23-25.
Wang LH, Zhang P, Chen QS. The clinical value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide quantitative detection in diagnosis of heart failure [J]. Int J Lab Med, 2009, 30(1): 23-25.
- [2] 汪隆海,陈启松,夏芳,等. 定量检测大内皮素-1 对心血管疾病的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(6): 646-647.
Wang LH, Chen QS, Xia F, et al. The clinical value of big endothelin-1 quantitative detection in diagnosis of cardiovascular diseases [J]. Int J Lab Med, 2011, 32(6): 646-647.
- [3] 汪隆海,夏芳,陈启松,等. ELISA 定量检测和肽素对心衰的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(6): 55-57, 62.
Wang LH, Xia F, Chen QS, et al. Clinical value of copeptin for enzyme-linked immunosorbent assay of quantitative detection in diagnosis of heart failure [J]. J Mod Lab Med, 2013, 28(6): 55-57, 62.
- [4] Miller WL, Hartman KA, Grill DE, et al. Serial measurements of midregion proANP and copeptin in ambulatory patients with heart failure: incremental prognostic value of novel biomarkers in heart failure [J]. Heart, 2012, 98(5): 389-394.
- [5] 赵水平,胡大一. 心血管病诊疗指南解读[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2009: 81-83.

(下转 71 页)

- tronic Edition), 2013, 5(7): 4419-4422.
- [2] Tagalakakis V, Levi D, Agulnik JS, et al. High risk of deep vein thrombosis in patients with non-small cell lung cancer; a cohort study of 493 patients[J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(8): 729-734.
- [3] 张晓伟, 史立英, 高海燕, 等. 肺癌患者凝血功能改变的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(9): 1720-1721.
- Zhang XW, Shi LY, Gao HY, et al. The clinical significance of changes in lung function in patients with coagulation[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2013, 17(9): 1720-1721.
- [4] Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism and primary prophylaxis in cancer. Should all patients receive thromboprophylaxis? [J]. Hamostaseologie, 2012, 32(2): 132-137.
- [5] 罗莉. D-二聚体检测及临床应用研究进展[J]. 四川医学, 2010, 31(10): 1562-1563.
- Luo L. Clinical application research progress and detection of D-Dimer [J]. Sichuan Medicine Journal, 2010, 31(10): 1562-1563.
- [6] 张怡梅, 陈连刚, 高冬梅, 等. 恶性肿瘤合并血栓栓塞性疾病的危险因素分析[J]. 中国医药导报, 2013, 10(4): 39-40, 43.
- Zhang YM, Chen LG, Gao DM, et al. Risk factors analysis of malignant tumor combined with thromboembolic disease[J]. China Medical Herald, 2013, 10(4): 39-40, 43.
- [7] 林海英, 关莹. 恶性肿瘤血液学改变机制[J]. 医学综述, 2008, 14(1): 72-74.
- Lin HY, Guan Y. Mechanism of hematological changes in malignancies[J]. Medical Review, 2008, 14(1): 72-74.
- [8] Simanek R, Vormittag R, Ay C, et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS)[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(1): 114-120.
- 收稿日期: 2014-09-21
修回日期: 2014-01-12
-
- (上接 67 页)
- Zhao SP, Hu DY. Interpretation guidelines for diagnosis and treatment cardiovascular diseases[M]. 3rd Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 81-83.
- [6] 夏芳, 汪隆海, 陈启松. 血清和肽素 ELISA 定量测定改良法的建立和应用[J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(3): 57-58, 61.
- Xia F, Wang LH, Chen QS. Establishing improvement of enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitative determination of copeptin in serum and its application[J]. J Mod Lab Med, 2012, 27(3): 57-58, 61.
- [7] 汪隆海, 夏芳, 陈启松. 大内皮素-1 的定量 ELISA 法测定与临床应用[J]. 现代检验医学杂志, 2010, 25(2): 97-99.
- Wang LH, Xia F, Chen QS. Enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitative determination of big endothelin-1 in plasma and its clinical application[J]. J Mod Lab Med, 2010, 25(2): 97-99.
- [8] 贺佳, 陆健. SAS9.1 统计软件应用教程[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 226-236.
- He J, Lu J. SAS 9.1 software application tutorials [M]. 2th Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010: 226-236.
- [9] 陈平雁, 黄浙明. IBM SPSS 19 统计软件应用教程 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 185-187.
- Chen PY, Huang ZM. IBM SPSS 19 software application tutorials [M]. 2nd Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 185-187.
- [10] 于小林, 刘淑贞, 张翠香. SPSS 医学统计速学速用 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2007: 145-159.
- Yu XL, Liu SZ, Zhang CX. SPSS: rapid study and use [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2007: 145-159.
- [11] 方积乾. 医学统计学与电脑实验[M]. 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 322-325.
- Fang JQ. Medical statistics and computer experiments [M]. 3rd Edition. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2006: 322-325.
- [12] 孙振球. 医学统计学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 278-295.
- Sun ZQ. Medical statistics [M]. 3rd Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010: 278-295.
- [13] 马斌荣. SPSS(PASW) 17.0 在医学统计中的应用 [M]. 4 版. 北京: 科学出版社, 2010: 240-247.
- Ma BR. SPSS (PASW) 17.0 of application in medical statistics [M]. 4th Edition. Beijing: Science Press, 2010: 240-247.
- [14] Miller WL, Grill DE, Struck J, et al. Association of hyponatremia and elevated copeptin with death and need for transplantation in ambulatory patients with chronic heart failure[J]. Am J Cardiol, 2013, 111(6): 880-885.
- [15] Loncar G, von Haehling S, Tahirovic E, et al. Effect of beta blockade on natriuretic peptides and copeptin in elderly patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the CIBIS-ELD trial[J]. Clin Biochem, 2012, 45(1/2): 117-122.
- [16] Wannamethee SG, Welsh P, Whincup PH, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide but not copeptin improves prediction of heart failure over other routine clinical risk parameters in older men with and without cardiovascular disease: population-based study[J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(1): 25-32.
- 收稿日期: 2014-07-20
修回日期: 2014-12-12