

生长分化因子 15 在急性心肌梗死患者中的表达水平及其临床意义

孙 铃, 王庆捷, 刘乃丰

(东南大学附属中大医院心内科, 江苏省南京市 210009)

[关键词] 急性心肌梗死; 生长分化因子 15; 冠状动脉积分

[摘要] 目的 探讨生长分化因子 15 (GDF-15)在急性心肌梗死患者中的表达水平及其临床意义。方法 入选患者 84 例,包括 45 例急性心肌梗死患者和 39 例非冠心病对照者。采用酶联免疫吸附双抗体夹心法测定 GDF-15 水平。结果 急性心肌梗死患者入院即刻血浆 GDF-15 水平高于非冠心病对照者 (852.53 ± 502.06 ng/L 比 652.87 ± 370.29 ng/L, $P=0.044$)。Spearman 相关性分析显示 GDF-15 水平与冠状动脉积分具有相关性 ($r=0.330$, $P=0.002$)。在 45 例急性心肌梗死患者进行的短期随访中,出现心血管事件组入院时 GDF-15 水平为 1266.65 ± 504.71 ng/L,未出现心血管事件组 GDF-15 水平为 718.54 ± 428.05 ng/L,两组之间有显著性差异 ($P=0.001$)。结论 GDF-15 水平在急性心肌梗死患者中显著升高。GDF-15 可反映冠状动脉病变的严重程度。GDF-15 可反映急性心肌梗死患者短期预后。

生长分化因子 15 (growth differentiation factor-15, GDF-15)属于生长分化因子家族,是转化生长因子 β 超家族的重要成员之一^[1]。既往研究发现, GDF-15 在风湿性关节炎、炎症、肿瘤、贫血等情况下表达增加^[2],近年发现 GDF-15 的增高与心力衰竭、急性冠状动脉综合征、原发性肺动脉高压等疾病密切相关^[3,4]。本研究旨在探讨 GDF-15 在急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者中的表达水平及其临床意义。

1 资料和方法

1.1 研究对象

2009 年 9 月至 2012 年 1 月随机选取东南大学附属中大医院心内科患者 84 例 (年龄 ≥ 60 岁),其中 AMI 患者 45 例,非冠心病对照者 (对照组) 39 例。AMI 诊断符合通用心肌梗死的统一定义^[5]。非冠心病对照者入选标准:胸痛疑似 ACS 患者;肌钙蛋白正常;入院期间行冠状动脉造影检查排除冠心病。所有入选患者排除标准:近期手术、创伤、感染;类风湿性关节炎;肿瘤性疾病;红细胞增多症、

慢性溶血、贫血;妊娠;严重肝、肾功能不全;骨骼肌损伤;神经元发育异常;心脏手术史;入院前半年内曾行介入手术。

1.2 资料收集

入院后一周内完善一般临床资料的采集 (基本资料、危险因素、心血管病史、临床检查结果、临床用药史等)。入院当日和第二日清晨采血,检查血常规、肝肾功能、血脂等。所有患者均于入院后行冠状动脉造影检查。AMI 患者出院后 3 月内进行电话随访了解有无心血管事件发生。

1.3 GDF-15 水平的测定

于入院即刻采集 3~4 mL 外周静脉血,离心取上清。GDF-15 的测定采用 ELISA,利用美国 R&D 公司提供的抗体,国内武汉中美 (USCN-LIFE) 公司制作的试剂盒 (货号 E2034h)。

1.4 统计学方法

计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用百分率表示;计量资料采用 t 检验、方差分析,计数资料用 χ^2 检验;相关性采用 Spearman 相关性分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

[收稿日期] 2012-08-16

[作者简介] 孙铃,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化与心力衰竭的发病机制与治疗, E-mail 为 sunling85125@hotmail.com,现工作单位为南京医科大学附属常州市第二人民医院心内科。王庆捷,博士研究生,研究方向为动脉粥样硬化发病机制的分子细胞学研究。通讯作者刘乃丰,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为血管钙化及动脉粥样硬化发病机制的分子细胞学和临床影像诊断研究, E-mail 为 liunf@seu.edu.cn。

2 结果

2.1 基本特征

AMI 组白细胞、中性粒细胞比值、肌酐和甘油三酯水平较对照组增高 ($P < 0.05$), 年龄和性别无统计学差异 ($P > 0.05$; 表 1)。

2.2 血浆 GDF-15 水平

对照组 GDF-15 水平为 652.87 ± 370.29 ng/L, AMI 组 GDF-15 水平为 852.53 ± 502.06 ng/L, 两组间的差异有统计学意义 ($P = 0.044$)。

2.3 相关性分析

Spearman 相关性分析显示, GDF-15 水平与冠状动脉积分显著正相关 ($r = 0.330, P = 0.002$), 提示 GDF-15 水平与冠状动脉病变的严重程度相关 (表 2)。

表 1. 两组患者的基本特征

Table 1. The basic characteristics of patients in the two groups

项 目	AMI 组 ($n = 45$)	对照组 ($n = 39$)
年龄 (岁)	68.64 ± 8.01	67.85 ± 7.73
男/女 (例)	32/13	25/14
白细胞 ($10^9/L$)	9.65 ± 3.76^a	6.73 ± 1.89
中性细胞比值 (%)	78.70 ± 11.97^a	66.42 ± 8.45
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	88.53 ± 25.05^a	77.82 ± 15.68
肌酐清除率 (mL/min)	71.19 ± 25.05	70.90 ± 17.18
甘油三酯 (mmol/L)	1.26 ± 0.75	1.76 ± 1.22
总胆固醇 (mmol/L)	4.40 ± 0.81	4.44 ± 1.27
HDLC (mmol/L)	1.13 ± 0.24	1.06 ± 0.29
LDLC (mmol/L)	2.78 ± 0.65	2.82 ± 1.03

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

表 2. GDF-15 水平与心血管系统危险因素及冠状动脉积分的相关性

Table 2. The relationships between GDF-15 levels and cardiovascular risk factors and coronary artery scores

项 目	GDF-15 < 513.76 ng/L	513.76 ng/L \leq GDF-15 < 817.58 ng/L	GDF-15 ≥ 817.58 ng/L	r	P
年龄 (岁)	68.21 ± 8.29	68.36 ± 7.75	68.25 ± 7.76	-0.003	0.978
男 (例)	19 (68%)	18 (64%)	20 (71%)	0.031	0.778
吸烟 (例)	12 (43%)	16 (57%)	16 (57%)	0.117	0.329
饮酒 (例)	11 (39%)	12 (43%)	14 (50%)	0.088	0.425
高血压病 (例)	19 (68%)	16 (57%)	19 (68%)	0.000	1.000
糖尿病 (例)	7 (25%)	8 (29%)	9 (32%)	0.065	0.560
冠状动脉积分 (分)	2.64 ± 3.69	5.64 ± 6.53	6.79 ± 5.65	0.341	0.002

2.4 随访情况

对 AMI 患者出院后 3 月内进行电话随访了解有无心血管事件发生。出现心血管事件组入院时 GDF-15 水平为 1266.65 ± 504.71 ng/L, 未出现心血管事件组 GDF-15 水平为 718.54 ± 428.05 ng/L, 差异有显著性 ($P = 0.001$), 提示 GDF-15 水平可反映 AMI 患者近期预后, 可作为疾病预后的判断指标 (表 3)。

表 3. AMI 患者短期随访结果

Table 3. Short-term follow-up results of AMI patients

心血管事件	发生例数
恶性心律失常	4 (9%)
心力衰竭	7 (16%)
心源性休克	0 (0%)
心源性猝死	2 (4%)
再次发作的心肌梗死	0 (0%)

3 讨论

本研究结果显示血浆 GDF-15 在 AMI 患者中的表达水平高于非冠心病对照组, 与文献 [6-9] 研究结果相似。但本研究中所测的 GDF-15 水平低于国外普遍的标准, 考虑可能主要有以下原因: ①实验方法不同; ②样本量偏小; ③GDF-15 在我国人群中的表达水平可能低于国外人群。顾宇英等^[10]测定上海地区 205 例汉族健康体检者血清 GDF-15 水平亦低于国外人群表达水平。

Spearman 相关性分析显示 GDF-15 水平与冠状动脉积分显著相关, 提示 GDF-15 是一个与血管病变的严重程度相关的指标。而国外的一些研究结果显示, 在 ST 段抬高型心肌梗死患者中, GDF-15 与年龄、糖尿病、既往心肌梗死病史、心率、Killip 分级、BNP 等显著相关^[7]; GDF-15 在非 ST 段抬高型心肌梗死患者中的浓度与年龄、近期吸烟史、糖尿病、肾

脏损伤以及血浆 C 反应蛋白、白细胞介素 6、NT-proBNP 均独立相关。这提示 GDF-15 可能是一个与心血管危险因素、炎症、血管病变程度以及终末器官损伤有关的标志物。

对 AMI 组患者出院后 3 月内进行随访,结果提示 GDF-15 可反映 AMI 患者近期预后,可能可作为判断疾病预后的指标。GDF-15 在 ASSENT 研究^[7]以及 GUSTO 研究^[11]中都是独立预测预后的因子。此外,FRISC-II 研究^[8]中发现 2079 名 NSTEMI-ACS 患者中,入院时 GDF-15 升高水平对于保守治疗组患者的预后具有独立预测价值。本研究结果提示 GDF-15 可反映 AMI 患者的短期预后,但仍需加大样本量。此外最近研究指出通过 GDF-15 对 GRACE 评分进行调整将更有助于非 NSTEMI-ACS 患者的风险评估^[12],那么 GDF-15 如与一些其他标志物如 NT-proBNP、TnI、hs-CRP、MCP-1 等联合是否更有利于 AMI 患者的危险分层,从而更好地评估和判断患者的预后。

对于 GDF-15 在心血管系统中是否存在其他作用以及其在心血管系统中发挥作用的分子生物学机制,目前的研究和认识才刚刚起步。关于这一生化标志物,目前仍有很多问题值得我们进一步研究,从而更好地帮助我们诊断和治疗冠心病。

[参考文献]

- [1] Ago T, Sadoshima J. GDF15, a cardioprotective TGF-beta superfamily protein[J]. *Circ Res*, 2006, 98: 294-297.
- [2] Bauskin AR, Brown DA, Kuffner T, et al. Role of macrophage inhibitory cytokine-1 in tumorigenesis and diagnosis of cancer[J]. *Cancer Res*, 2006, 66: 4 983-986.
- [3] Wollert KC. Growth-differentiation factor-15 in cardiovascular disease: from bench to bedside, and back[J]. *Basic Res Cardiol*, 2007, 102: 412-415.

- [4] Eggers KM, Kempf T, Lind L, et al. Relations of growth-differentiation factor-15 to biomarkers reflecting vascular pathologies in a population-based sample of elderly subjects [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2012, 72: 45-51.
- [5] Kristian T, Joseph SA, Harvey DW, et al. Universal definition of myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2007, 116: 2 634-653.
- [6] Wollert KC, Kempf T, Peter T, et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome [J]. *Circulation*, 2007, 115: 962-971.
- [7] Kempf T, Bjorklund E, Olofsson S, et al. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28: 2 858-865.
- [8] Wollert KC, Kempf T, Lagerqvist B, et al. Growth differentiation factor 15 for risk stratification and selection of an invasive treatment strategy in non ST-elevation acute coronary syndrome [J]. *Circulation*, 2007, 116: 1 540-548.
- [9] Khan SQ, Ng K, Dhillon O, et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30: 1 057-065.
- [10] 顾宇英, 赵荫涛, 宗明, 等. 上海地区汉族健康人群血清 GDF-15 水平分析 [J]. *同济大学学报(医学版)*, 2010, 31: 96-99.
- [11] Wollert KC, Kempf T, Peter T, et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome [J]. *Circulation*, 2007, 115: 962-971.
- [12] Widera C, Pencina MJ, Meisner A, et al. Adjustment of the GRACE score by growth differentiation factor 15 enables a more accurate appreciation of risk in non-ST-elevation acute coronary syndrome [J]. *Eur Heart J*, 2011, 33: 1 095-104.

(此文编辑 文玉珊)