

心肺复苏患者血清 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 水平变化的 临床意义及其与近期预后的关系

于海侠¹, 周景霞², 任长安¹, 武会志², 李 忠¹, 刘春涛²
(承德市中心医院 1.急诊科, 2.重症医学二病区, 河北省承德市 067000)

[关键词] 心肺复苏; 生长分化因子 15; N 端 B 型利钠肽原; 心肌肌钙蛋白 I; 近期预后

[摘要] **目的** 探讨心脏骤停心肺复苏(CPR)成功后的患者血清生长分化因子 15(GDF-15)、N 端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)不同时间水平变化的临床意义及其与近期预后的关系。**方法** 分别检测 102 例 CPR 患者 CPR 后即刻、12 h、24~48 h 的血清 GDF-15 水平,根据血清 GDF-15 升高时间分为 3 组:(1)A 组:CPR 后即刻、12 h、24~48 h GDF-15 水平一直小于 1200 ng/L;(2)B 组:CPR 后 12 h 和 24~48 h GDF-15 水平均升高,且大于 1200 ng/L;(3)C 组:CPR 后即刻和 12 h GDF-15 水平升高,24~48 h GDF-15 水平较 12 h 时降低。同时检测 3 组患者各时间点血清 NT-proBNP、cTnI 水平及左室舒张末期径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)。随访 3 组患者 CPR 后 6 个月的死亡情况。**结果** GDF-15 与 NT-proBNP、cTnI 具有交互作用($P=0.001$)。LVEDD、LVEF 随着 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 水平的变化而变化。GDF-15、NT-proBNP、cTnI 高水平组患者死亡率均高于 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 低水平组($P<0.05$)。生存率分析结果显示,6 个月生存率 A 组高于 B 组($\chi^2=12.738, P=0.001$),B 组较 C 组低($\chi^2=7.253, P=0.009$),A 组和 C 组无显著差异($\chi^2=2.240, P=0.097$)。**结论** 血清 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 水平是预测 CPR 患者近期预后的很好指标,联合检测意义更大。

[中图分类号] R459.7

[文献标识码] A

Clinical significance of changes of serum GDF-15, NT-proBNP and cTnI levels and its relationship with short-term prognosis in patients with cardiopulmonary resuscitation

YU Hai-Xia¹, ZHOU Jing-Xia², REN Chang-An¹, WU Hui-Zhi², LI Zhong¹, LIU Chun-Tao²

(1.Department of Emergency, 2.Department of ICU, Central Hospital of Chengde City, Chengde, Hebei 067000, China)

[KEY WORDS] Cardiopulmonary resuscitation; Growth differentiation factor-15; N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; Cardiac troponin I; Short-term prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the clinical significance of serum growth differentiation factor 15 (GDF-15), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiac troponin I (cTnI) changes at different time and its relationship with short-term prognosis in patients with cardiac arrest cardiopulmonary resuscitation. **Methods** The serum levels of GDF-15 were detected in 102 CPR patients at instant time, 12 h, 24-48 h after CPR. According to the rise time of serum GDF-15, the patients were divided into 3 groups: (1) A group: at instant time, 12 h, 24-48 h after CPR, GDF-15 levels had been less than 1200 ng/L; (2) B group: at 12 h and 24-48 h after CPR, GDF-15 levels were increased, and more than 1200 ng/L; (3) C group: at instant time, 12 h after CPR, GDF-15 levels were increased, but GDF-15 level at 24-48 h was lower than that at 12 h. At each time point, the serum levels of NT-proBNP and cTnI, left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were detected at the same time in 3 groups. The death situation of 3 groups was followed up for 6 months after CPR. **Results** GDF-15 had an interaction with NT-proBNP and cTnI ($P=0.001$). LVEDD and LVEF were changed with the changes of GDF-15, NT-proBNP and cTnI levels. The mortality rates of patients in GDF-15, NT-proBNP and cTnI high level groups were higher than those in GDF-15,

[收稿日期] 2016-07-24

[修回日期] 2016-09-03

[基金项目] 承德市科学技术研究与发展计划项目(20142009)

[作者简介] 于海侠, 硕士, 副主任医师, 研究方向为急危重症的救治, E-mail 为 haixiayuer@163.com。通讯作者周景霞, 硕士, 主任医师, 研究方向为急危重症的救治, E-mail 为 zhoujingxiacd@163.com。

NT-proBNP and cTnI low level groups ($P<0.05$). Survival analysis results showed that the 6 month survival rate of A group was higher than that of B group ($\chi^2=12.738, P=0.001$), the 6 month survival rate of B group was lower than that of C group ($\chi^2=7.253, P=0.009$), and there was no significant difference in 6 month survival rate between A group and C group ($\chi^2=2.240, P=0.097$). **Conclusion** The serum levels of GDF-15, NT-proBNP and cTnI are good indicators for predicting the short-term prognosis of CPR patients, and the significance of combined detection is even higher.

心肺复苏 (cardiopulmonary resuscitation, CPR) 过程中, 心肌细胞缺血再灌注损伤, 诱导生长分化因子 15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) 前蛋白快速表达, 成熟的 GDF-15 肽分泌到细胞外, 对心肌细胞提供保护作用, 它是一个新的心脏保护因子^[1]。同时, 心室合成并释放的 N 端 B 型利钠肽原 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) 通过利尿、利钠的作用, 可以降低心脏后负荷^[2]。由于心肌会出现不同程度损伤, 血清中心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 升高^[3]。研究表明, 血清 GDF-15 水平可很好的反应心肌损伤和心功能不全的程度^[4-5]。目前国内外有关研究, CPR 成功患者 GDF-15 水平只用于评价心力衰竭的程度, 很少有研究其与患者临床预后的关系。本实验通过研究心脏骤停患者 CPR 成功后不同时间点血清 GDF-15、NT-proBNP 与 cTnI 的水平变化, 探讨 CPR 后血清 GDF-15、NT-proBNP 与 cTnI 水平在评估 CPR 患者近期预后中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 病例选择及分组

选择本院急诊科 2012 年 1 月至 2015 年 4 月心脏骤停 CPR 成功的患者 102 例。根据 CPR 后血清 GDF-15 水平在不同时间的升高程度分为 3 组: (1) A 组: CPR 后即刻、12 h、24~48 h GDF-15 水平一直小于 1200 ng/L; (2) B 组: CPR 后 12 h 和 24~48 h GDF-15 水平均升高, 且大于 1200 ng/L; (3) C 组: CPR 后即刻和 12 h GDF-15 水平升高, 24~48 h GDF-15 水平较 12 h 时降低。其中 A 组 31 例, 女 16 例, 男 15 例; B 组 34 例, 女 18 例, 男 16 例; C 组 37 例, 女 18 例, 男 19 例。选择心脏骤停发生年龄大于 18 周岁进行 CPR 的患者。排除既往有心力衰竭、肾功能衰竭、肝功能衰竭病史的患者以及心脏骤停发生在终末期的疾病患者。各组一般资料无统计学差异, 具有可比性 (表 1)。每组患者均随访 6 个月, 观察起点为各组患者复苏成功后即刻, 止点为出现与 CPR 及心力衰竭相关的死亡及随访终点。统计各组患者在 CPR 后 6 个月内与 CPR 及心力衰

竭相关的病死率。

表 1. 3 组一般资料比较

Table 1. Comparison of general information in the three groups

分组	n	年龄 (岁)	女/男 (例)	心肺复苏时间 (min)	自主循环恢复时间 (min)
A 组	31	53.63±6.16	16/15	6.37±1.68	8.73±2.23
B 组	34	58.59±7.80	18/16	6.45±1.67	7.67±1.17
C 组	37	57.09±7.38	18/19	7.32±1.85	8.36±1.51
F/ χ^2		2.198	1.774	2.399	2.386
P		0.108	0.310	0.082	0.091

1.2 判断标准和抢救措施

依据《2010 国际心肺复苏与心血管急救指南》呼吸心跳停止判断标准、实施 CPR 措施、自主循环恢复标准、终止 CPR 判断标准, 在呼吸心跳停止诊断成立后, 立即行 CPR 抢救, 同时电除颤、建静脉通路、给予复苏药物等。

1.3 血清 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 水平检测

GDF-15 的测定: 酶联免疫吸附法测定 CPR 患者即刻、12 h、24~48 h 血清 GDF-15 含量, 试剂盒购自上海酶联实业有限公司。同时检测各时间点血清 NT-proBNP、cTnI 水平。根据血清 GDF-15 水平的变化进行分组。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间数据采用单因素方差进行分析, 组内比较分析采用重复测量设计方差分析; Kaplan-Meier 法用于绘制生存曲线; Log-Rank 时序检验用于组间生存期差异的比较; 评估血清 GDF-15 水平对患者预后的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CPR 成功后即刻、12 h、12~24 h 血清 GDF-15、NT-proBNP 和 cTnI 水平比较

3 组患者血清 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 水平比较, 差异有统计学意义; 3 组在不同时间的血清 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 水平比较, 差异也有统计学意

义,时间与分组存在交互效应(表 2、表 3、表 4)。

表 2. 3 组 CPR 成功后不同时间 GDF-15 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)
Table 2. Comparison of GDF-15 level at different time in the three groups ($\bar{x}\pm s$,ng/L)

分组	<i>n</i>	即刻	12 h	24~48 h
A 组	31	659.00±175.64	667.32±151.88 ^a	677.13±222.98 ^{ab}
B 组	34	475.06±198.76	1808.17±192.13 ^{ac}	3155.71±390.58 ^{abc}
C 组	37	542.03±170.38	1743.44±233.60	938.00±295.18 ^{abd}
<i>F</i> 值		<i>F</i> _{交互} = 8.515	<i>F</i> _{组间} = 340.968	<i>F</i> _{时间} = 645.456
<i>P</i> 值		<i>P</i> _{交互} <0.01	<i>P</i> _{组间} <0.01	<i>P</i> _{时间} <0.01

a 为 $P<0.05$,与同组 CPR 成功后即刻比较;b 为 $P<0.05$,与同组 CPR 成功后 12 h 比较;c 为 $P<0.05$,与 A 组比较;d 为 $P<0.05$,与 B 组比较。

表 3. 3 组 CPR 成功后不同时间 NT-proBNP 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)
Table 3. Comparison of NT-proBNP level at different time in the three groups ($\bar{x}\pm s$,ng/L)

分组	<i>n</i>	即刻	12 h	24~48 h
A 组	31	42.19±21.82	122.29±40.08 ^a	78.87±29.40 ^{ab}
B 组	34	54.37±24.01	498.20±230.83 ^{ac}	995.89±401.20 ^{abc}
C 组	37	55.25±26.84	544.33±138.40 ^{ac}	250.17±94.60 ^{abd}
<i>F</i> 值		<i>F</i> _{交互} = 2.891	<i>F</i> _{组间} = 68.048	<i>F</i> _{时间} = 137.430
<i>P</i> 值		<i>P</i> _{交互} = 0.04	<i>P</i> _{组间} <0.01	<i>P</i> _{时间} <0.01

a 为 $P<0.05$,与同组 CPR 成功后即刻比较;b 为 $P<0.05$,与同组 CPR 成功后 12 h 比较;c 为 $P<0.05$,与 A 组比较;d 为 $P<0.05$,与 B 组比较。

表 5. 3 组 CPR 成功后不同时间 LVEDD、LVEF 比较($\bar{x}\pm s$)
Table 5. Comparisons of LVEDD and LVEF at different time in the three groups($\bar{x}\pm s$)

分组	<i>n</i>	即刻		12 h		24~48 h	
		LVEDD(mm)	LVEF(%)	LVEDD(mm)	LVEF(%)	LVEDD(mm)	LVEF(%)
A 组	31	47.31±5.91	55.24±4.39	48.24±4.62 ^a	56.63±7.23 ^a	46.68±6.03 ^{ab}	55.53±3.25 ^{ab}
B 组	34	44.27±6.72	54.87±5.74	58.54±3.71 ^{ac}	36.54±7.31 ^{ac}	61.84±9.08 ^{abc}	30.57±6.76 ^{abc}
C 组	37	46.31±5.65	53.98±4.76	55.87±3.26 ^{ac}	37.63±7.13 ^{ac}	58.46±6.48 ^{abd}	49.85±4.07 ^{abd}

a 为 $P<0.05$,与同组 CPR 成功后即刻比较;b 为 $P<0.05$,与同组 CPR 成功后 12 h 比较;c 为 $P<0.05$,与 A 组比较;d 为 $P<0.05$,与 B 组比较。

2.3 血清 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 水平与患者死亡率的关系

以血清 GDF-15 1800 ng/L、NT-proBNP 400 ng/L、cTnI 1.5 μg/L 为阈值,划分为高水平组和低水平组,NT-proBNP、cTnI 水平随 GDF-15 水平变化而变化,方差分析显示 GDF-15 与 NT-proBNP 具有交互作用($F=12.983,P=0.001$),GDF-15 和 cTnI 亦具有交互作用($F=13.328,P=0.001$)。GDF-15、NT-proBNP、cTnI 高水平

表 4. 3 组 CPR 成功后不同时间 cTnI 水平比较($\bar{x}\pm s$,μg/L)
Table 4. Comparison of cTnI level at different time in the three groups ($\bar{x}\pm s$,μg/L)

分组	<i>n</i>	即刻	12 h	24~48 h
A 组	31	0.51±0.23	0.58±0.20 ^a	0.54±0.32 ^{ab}
B 组	34	0.53±0.21	0.81±0.33 ^{ac}	27.52±8.35 ^{abc}
C 组	37	0.67±0.27	0.72±0.23 ^{ac}	3.55±1.11 ^{abd}
<i>F</i> 值		<i>F</i> _{交互} = 4.900	<i>F</i> _{组间} = 6.313	<i>F</i> _{时间} = 306.275
<i>P</i> 值		<i>P</i> _{交互} = 0.009	<i>P</i> _{组间} = 0.003	<i>P</i> _{时间} <0.001

a 为 $P<0.05$,与同组 CPR 成功后即刻比较;b 为 $P<0.05$,与同组 CPR 成功后 12 h 比较;c 为 $P<0.05$,与 A 组比较;d 为 $P<0.05$,与 B 组比较。

2.2 CPR 成功后即刻、12 h、24~48 h LVEDD 和 LVEF 比较

3 组左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter,LVEDD)比较,有统计学差异($F_{组间}=97.263,P_{组间}<0.001$);3 组不同时间点 LVEDD 比较,亦有统计学差异($F_{时间}=54.247,P_{时间}<0.001$),时间和分组存在交互效应($F_{交互}=52.632,P_{交互}<0.001$)。3 组左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)比较,有统计学差异($F_{组间}=116.672,P_{组间}<0.001$);3 组不同时间点 LVEF 比较,亦有统计学差异($F_{时间}=147.437,P_{时间}<0.001$),时间和分组存在交互效应($F_{交互}=136.685,P_{交互}<0.001$;表 5)。

组患者死亡率均高于 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 低水平组($P<0.05$;表 6)。

2.4 各组患者生存率比较

A 组患者 6 个月生存率高于 B 组($\chi^2=12.738,P=0.001$),A 组和 C 组 6 个月生存率无差异($\chi^2=2.240,P=0.097$),B 组生存率较 C 组生存率低($\chi^2=7.253,P=0.009$)(图 1)。

表 6. 血清 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 水平与患者死亡率的关系

Table 6. Relationship between serum levels of GDF-15, NT-proBNP, cTnI and the mortality of patients

项 目	<i>n</i>	死亡 例数	死亡率 (%)	χ^2	<i>P</i>
GDF-15					
高水平组	42	18	42.8	8.795	0.005
低水平组	60	5	8.3		
NT-proBNP					
高水平组	34	11	32.4	8.039	0.006
低水平组	68	7	10.3		
cTnI					
高水平组	70	15	21.4	2.200	0.017
低水平组	32	3	9.4		
GDF-15+NT-proBNP+cTnI					
高水平组	22	11	50.0	4.332	0.037
低水平组	42	1	3.1		

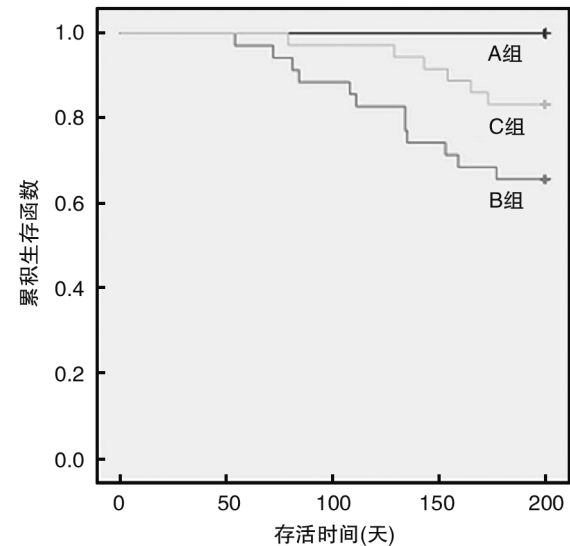


图 1. 3 组患者的生存曲线
Figure 1. Survival curves of patients in the three groups

3 讨 论

GDF-15 是 Bootcov 等^[6]第一次分离出来的,来源于人骨髓的单核细胞的 U937cDNA 文库,属于转化生长因子 β 超家族中的一员。生理情况下,GDF-15 主要表达在前列腺和胎盘中,在其他组织,包括心脏很少表达^[6-7]。但是如果出现缺血再灌注损伤^[6]、心脏压力负荷升高、心力衰竭^[3]和动脉粥样硬化^[8]等病理情况,GDF-15 将会在心肌细胞中强烈表达^[9]。Kempf 等^[8]报道,GDF-15 的血清水平可预

测心血管不良事件,首次阐明了 GDF-15 与心血管疾病的关系。研究表明,GDF-15 可在缺血损伤的心肌中强烈表达,它的主要作用是阻止缺血再灌注,减少心肌细胞凋亡,从而抑制了缺血组织损伤,对心肌起到内源性的保护,成为一个新的心脏保护因子^[1,4]。GDF-15 是最新的心力衰竭生化标志物之一^[10],GDF-15 水平增高与 LVEDD 的增加和 LVEF 的减少明显相关^[11],能很好的评价心力衰竭的预后。NT-proBNP 为钠尿肽家族成员之一,后来发现其主要来源于心室^[12]。发生心力衰竭时,心室壁张力升高,NT-proBNP 快速激活释放入血液,血清中 NT-proBNP 水平升高。NT-proBNP 通过抑制抗利尿激素分泌,进一步抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,排钠利尿,减轻心脏后负荷。研究表明,血清 NT-proBNP 水平与 CPR 患者的死亡率有相关性^[13]。cTnI 在心肌损伤 3~6 h 后升高,升高程度越高心肌损伤面积越大,随着心肌损伤时间的延长,cTnI 水平在 11.5~24 h 达到峰值^[14];临床上 cTnI 对于心肌损伤程度的判断有很高的灵敏度和特异性。关于 CPR 患者血清 GDF-15 水平在 CPR 后不同时间的变化,以及其与 NT-proBNP、cTnI 联合检测对近期预后的预测价值,目前临床上研究很少。

本研究依据 CPR 后血清 GDF-15 在不同时间点的变化分组,对各组血清 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 水平进行比较,结果显示,CPR 后 A、B、C 3 组的血清 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 水平表现出相应变化,A 组中均为持续低水平,B 组中 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 水平在复苏成功后 12 h 及 24~48 h 均增高,而 C 组的 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 水平明显低于 B 组。此外,方差分析显示 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 具有交互作用($P<0.05$),即 NT-proBNP、cTnI 水平随着血清 GDF-15 水平变化而变化。同时发现 LVEDD、LVEF 随着 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 水平的变化而变化。这是由于呼吸心跳停止的患者经成功 CPR 后,会出现不同程度的心肌损伤与心功能不全,因此,血清 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 水平呈相应的升高,由于心功能不全的出现,心脏彩色超声表现出 LVEDD 增大及 LVEF 降低的相应改变。

本研究对所有患者进行了 6 个月随访,结果显示 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 高水平组患者死亡率均高于 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 低水平组($P<0.05$)。同时生存率分析显示,A 组及 C 组患者 6 个月生存率高于 B 组($P<0.05$),A 组和 C 组比较,6 个月生存率无统计学差异($P>0.05$)。这表明 CPR

患者血清 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 持续低水平者预后较好,而 CPR 后即刻、12 h、12~24 h 血清 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 均呈持续升高的患者预后较差。

综上所述,呼吸心跳停止 CPR 成功后,联合检测患者血清 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 水平,能较好地预测 CPR 患者的近期临床预后。

[参考文献]

- [1] Kempf T, Eden M, Strelau J, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury[J]. *Circ Res*, 2006, 98(3): 351-360.
- [2] Friedl W, Mair J, Thomas S, et al. Relationship between natriuretic peptide and hemodynamics in patients heart failure at rest and after ergometric exercise[J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 281(12): 121-126.
- [3] Gil M, Zarebiske M, Adamus J, et al. Plasma fibrinogen and troponin I in acute coronary syndrome and stable angina[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 83(6): 43-46.
- [4] Bron DA, Breit SN, Buring J, et al. Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine-1 and risk of cardiovascular events in women: a nested case control study[J]. *Lancet*, 2012, 359(9): 2 159-163.
- [5] Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, et al. MIC-1 function as a protective antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation[J]. *Circ Res*, 2006, 98(3): 342-350.
- [6] Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF- β superfamily[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(21): 11 514-519.
- [7] Tan M, Wang Y, Guan K, et al. PTGF-beta, a type beta transforming growth factor (TGF-beta) superfamily member, is a p53 target gene that inhibits tumor cell growth via TGF-beta signaling pathway[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 97(5): 109-114.
- [8] Kempf T, Wollert KC. Growth differentiation factor-15: a new biomarker in cardiovascular disease[J]. *Herz*, 2009, 34(6): 594-599.
- [9] Kempf T, Widera C, Bavendiek U. Growth differentiation factor-15 promotes anti-inflammatory effects and enhances survival after experimental myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2007, 116(2): 160-165.
- [10] Maisel A. Biomarkers in heart failure: Does prognostic utility translate to clinical utility? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(11): 1 054-060.
- [11] Lind L, Wallentin L, Kempf T, et al. Growth differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular function and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(8): 2 346-353.
- [12] Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, et al. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases[J]. *Circ Res*, 2012, 91(11): 1 127-134.
- [13] 曹志民, 于海侠, 檀立端, 等. 心脏骤停患者心肺复苏成功后利钠肽水平变化与预后关系的研究[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(9): 859-862.
- [14] 郭云涛, 王兴祥. AMI 患者 Mb、cTnI、hs-CRP 和 NT-proBNP 水平变化与临床意义[J]. *心脑血管病防治*, 2009, 9(1): 43-45.

(此文编辑 曾学清)