

生长分化因子 15 对急性冠状动脉综合征患者中期预后的预测价值

孙 铃, 王庆捷

(南京医科大学附属常州市第二人民医院心内科, 江苏省常州市 213000)

[关键词] 急性冠状动脉综合征; 生长分化因子 15; 生存率; 中期预后

[摘要] **目的** 评估生长分化因子 15(GDF-15)对急性冠状动脉综合征(ACS)患者中期预后的预测价值。**方法** 连续入选 95 例急性冠状动脉综合征患者,采用酶联免疫吸附双抗体夹心法(ELISA)测定血浆 GDF-15 浓度,根据 GDF-15 中位数分为低浓度组和高浓度组,对出院患者进行定期随访,分别计算并比较 2 组患者的中期生存率以及主要不良心脏事件(MACE)发生率。生存率评估采用生存分析法。使用受试者工作特征(ROC)曲线分析 GDF-15 浓度对 ACS 患者的中期预后的预测价值。**结果** ACS 患者 GDF-15 浓度为 921.56 ± 462.20 ng/L,共随访患者 95 例,平均随访时间 33.76 ± 6.29 月,死亡 4 例。生存分析提示 GDF-15 高浓度组患者的生存率低于 GDF-15 低浓度组($P=0.039$)。GDF-15 评估 ACS 患者中期生存的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.853 ($SE=0.074$, $P=0.017$,95%CI $0.708 \sim 0.998$),而 GDF-15 在预测 ACS 患者中期发生 MACE 的 ROC 曲线下面积为 0.805 ($SE=0.068$, $P=0.000$,95%CI $0.672 \sim 0.938$)。**结论** GDF-15 可反映 ACS 患者的中期预后,作为一个有潜力的新标志物,能更好地帮助 ACS 患者进行危险分层及评估预后。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Mid-term prognostic value of serum growth differentiation factor-15 in patients with acute coronary syndrome

SUN Ling, WANG Qing-Jie

(Department of Cardiology, Changzhou No.2 People's Hospital, Affiliated to Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu 213000, China)

[KEY WORDS] Acute coronary syndrome; Growth differentiation factor-15; Survival rate; Mid-term prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the mid-term prognostic value of serum growth differentiation factor-15(GDF-15) in acute coronary syndrome(ACS). **Methods** Totally 95 consecutive patients with acute coronary syndrome were included. Their baseline levels of serum growth differentiation factor-15 (GDF-15) were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The patients were divided into low concentration group and high concentration group according to median value of GDF-15. The mid-term survival rate and major adverse cardiovascular events (MACE) during the follow-up period were observed using Kaplan-Meier survival analysis method. Receiver operating characteristic (ROC) curve was measured to evaluate the mid-term prognostic value of serum growth differentiation factor-15 in acute coronary syndrome. **Results** There were 95 cases in the whole study including four deaths. The mean follow-up was 33.76 ± 6.29 months. The serum growth differentiation factor-15 level in acute coronary syndrome patients were 921.56 ± 462.20 ng/L. Survival analysis showed that survival rate in patients with high level of serum GDF-15 was statistically lower than low level of serum group ($P=0.039$). The area under the ROC curve is 0.853 ($SE=0.074$, $P=0.017$,95%CI $0.708 \sim 0.998$) in evaluation of mid-term survival rate and 0.805 ($SE=0.068$, $P=0.000$,95%CI $0.672 \sim 0.938$) in predicating MACE. **Conclusion** GDF-15 level predicted mid-term prognosis in acute coronary syndrome. As a new biochemical marker, GDF-15 is of clinical significance in evaluating risk stratification and mid-term prognosis in acute coronary syndrome.

[收稿日期] 2016-08-31

[修回日期] 2016-12-13

[作者简介] 孙铃, 硕士, 主治医师, 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。通讯作者王庆捷, 博士, 主治医师, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制的分子细胞学研究, E-mail 为 jeanwj@126.com。

生长分化因子 15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) 属于转化生长因子 β 超家族的重要成员,其生物学功能主要包括抗炎效应、抗细胞凋亡效应、生长抑素效应。GDF-15 的表达受到巨噬细胞中各种因子包括白细胞介素 1、肿瘤坏死因子 α 以及转化生长因子 β 的诱导,此外肿瘤抑制蛋白 p53 也参与了诱导表达 GDF-15 的过程^[1]。近年来,国内外研究均提示 GDF-15 在急性心肌梗死患者血清中表达升高^[2],亦有研究指出 GDF-15 在急性心肌梗死患者中可独立反映疾病预后^[3-4]。Damman 等^[3]研究发现 GDF-15 可以由心肌细胞在缺血再灌注情况下通过一氧化氮依赖性通路诱导表达,与心血管疾病密切相关。但国内对 GDF-15 水平与急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者出院后中期预后关系的报道较少,本研究旨在评估 GDF-15 的表达水平对急性冠状动脉综合征患者中期预后的预测价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取 2010 年 10 月至 2012 年 10 月常州市第二人民医院心内科 CCU 住院,且诊断为急性冠状动脉综合征患者共 95 例。入选标准:年龄 20~80 岁之间的非妊娠女性或男性;符合欧洲心脏病学学会 (ESC)、美国心脏病学学会 (ACC)、美国心脏协会 (AHA) 和世界心脏联盟 (WHF) 组成的联合工作组,于 2007 年 10 月发布的全球心肌梗死的统一定义以及不稳定型心绞痛及非 ST 段抬高型心肌梗死的诊断和治疗指南;冠状动脉造影提示有 1 支或多支血管狭窄 $\geq 50\%$ 。

排除标准:近期手术、感染、创伤;肿瘤性疾病;类风湿性关节炎等自身免疫性疾病;红细胞增多症、慢性溶血、贫血;妊娠;严重肝、肾功能不全;心脏瓣膜病、心肌炎、心肌病等;单纯因血管痉挛引起的变异性心绞痛;既往有心脏手术史或陈旧性心肌梗死。

1.2 研究方法

入选患者在入院即刻和第 2 天清晨接受采血,检查血常规、肝肾功能、电解质、血脂等。患者于入院即刻用抗凝管采集 3~4 mL 静脉血,离心机分离 (1 000 rpm, 15 min),取出上清进行分装及标记,放入 -70 度冰箱保存。入选患者于入院后 1 周内完善一般临床资料的采集 (基本情况、既往病史、辅助检查结果、用药史等)。入选患者在住院期间均接受

冠状动脉造影检查,根据冠状动脉病变情况选择血运重建或非血运重建。入选患者均按照指南进行规范的药物治疗。对出院患者每 3 月进行 1 次门诊随访,随访内容包括指导患者规范服药,并督促其改善生活方式。如患者未及时门诊随访,则对患者进行电话随访,督促其尽快完成门诊随访。随访主要观察指标包括全因死亡及主要心脏不良事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 的发生情况,包括心肌梗死或再梗死、再次血运重建、心源性死亡、恶性心律失常、心力衰竭、心源性休克。因个人原因依从性不佳未规则服药或出院后未进行生活方式调整患者不纳入本研究。

1.3 生化指标的检测

采用酶联免疫分析法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 并利用美国 R&D 公司提供的抗体、国内武汉中美公司制作的 GDF-15 试剂盒 (货号:E2034h) 测定 GDF-15 的浓度。肝肾功能血脂电解质检测由自动生化分析仪检测。血常规经多血球计数仪检测。肌钙蛋白的检测由 ACCESS 全自动微粒子化学发光免疫系统以夹心法测定。

1.4 统计分析

统计分析采用 SPSS17.0;计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用百分率表示;计量资料的比较采用独立样本的 t 检验,计数资料用卡方检验;评估生存情况采用 Kaplan-Meier 生存分析法;使用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 GDF-15 浓度对急性冠状动脉综合征患者中期预后的预测价值。 $P < 0.05$ 认为差异有显著性。

2 结果

2.1 不同 GDF-15 浓度 ACS 患者临床资料的比较

入选病例共 95 例,根据 GDF-15 浓度中位数分为低浓度组和高浓度组,其中低浓度组 (GDF-15 ≤ 810.34 ng/L) 48 例,平均年龄 65.23 ± 10.85 岁,其中男性 33 人,女性 15 人。GDF-15 高浓度组 (GDF-15 > 810.34 ng/L) 47 例,平均年龄 66.77 ± 11.00 岁,其中男性 33 人,女性 14 人。两组患者的年龄及性别均无统计学差异 ($P = 0.495$, $P = 0.877$)。GDF-15 低浓度组在白细胞、血清肌酐水平以及甘油三酯上与高浓度组相比有统计学意义 ($P < 0.05$),而在吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、体质指数 (body mass index, BMI) 以及其他各项实验室指标上均无显著性差异 (表 1)。

表 1. 不同 GDF-15 浓度组 ACS 患者基本临床特征的比较
Table 1. Comparison of the clinical features of ACS patients with different GDF-15 concentrations

项 目	低浓度组 (≤ 810.34 ng/L)	高浓度组 (> 810.34 ng/L)
例数	48	47
年龄(岁)	65.23 \pm 10.85	66.77 \pm 11.00
男/女(例)	33/15	33/14
吸烟[例(%)]	23(47.9%)	29(61.7%)
饮酒[例(%)]	19(39.6%)	24(51.0%)
高血压[例(%)]	31(64.6%)	30(63.8%)
糖尿病[例(%)]	13(27.0%)	17(36.2%)
BMI(kg/m ²)	24.06 \pm 2.73	23.88 \pm 2.88
白细胞($\times 10^9$ /L)	7.38 \pm 2.44	9.03 \pm 4.22 ^a
肌酐(μ mol/L)	79.92 \pm 15.35	89.55 \pm 26.60 ^a
肌酐清除率(mL/min)	78.42 \pm 23.86	68.84 \pm 24.10
甘油三酯(mmol/L)	1.70 \pm 1.21	1.21 \pm 0.80 ^a
总胆固醇(mmol/L)	4.34 \pm 0.89	4.45 \pm 1.14
HDLc(mmol/L)	1.05 \pm 0.25	1.13 \pm 0.29
LDLc(mmol/L)	2.69 \pm 0.72	2.87 \pm 0.90

a 为 $P < 0.05$, 与低浓度组比较。

2.2 随访结果

平均随访时间 33.76 \pm 6.29 月, 死亡 4 例, 其中 3 例患者于入院后 1 月内死亡, 1 例患者死于 PCI 术后 29 月, 随访过程中共有 12 例患者出现 MACE 事件。Kaplan-Meier 生存分析提示 GDF-15 高浓度组患者生存率低于 GDF-15 低浓度组 ($P = 0.039$), 提示 GDF-15 浓度升高, ACS 患者中期生存率下降(图 1)。GDF-15 评估急性冠状动脉综合征中期生存率 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.853 (SE = 0.074, $P = 0.017$, 95%CI: 0.708~0.998), 而 GDF-15 在预测急性冠状动脉综合征患者中期发生 MACE 事件 ROC 曲线下面积为 0.805 (SE = 0.068, $P = 0.000$, 95%CI : 0.672~0.938)(图 2), 提示 GDF-15 对 ACS 患者中期生存率及 MACE 事件均具有良好的预测价值。

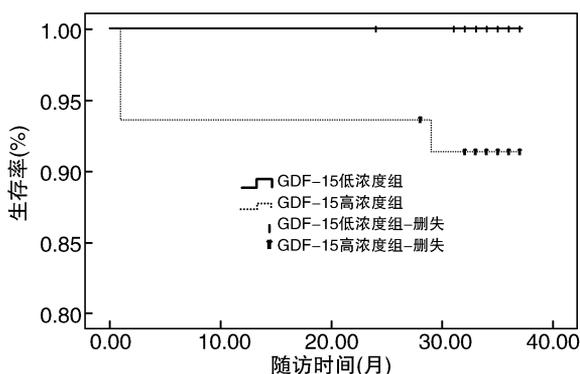


图 1. GDF-15 高浓度组与低浓度组的生存曲线
Figure 1. Survival curve of the high GDF-15 group and low GDF-15 group

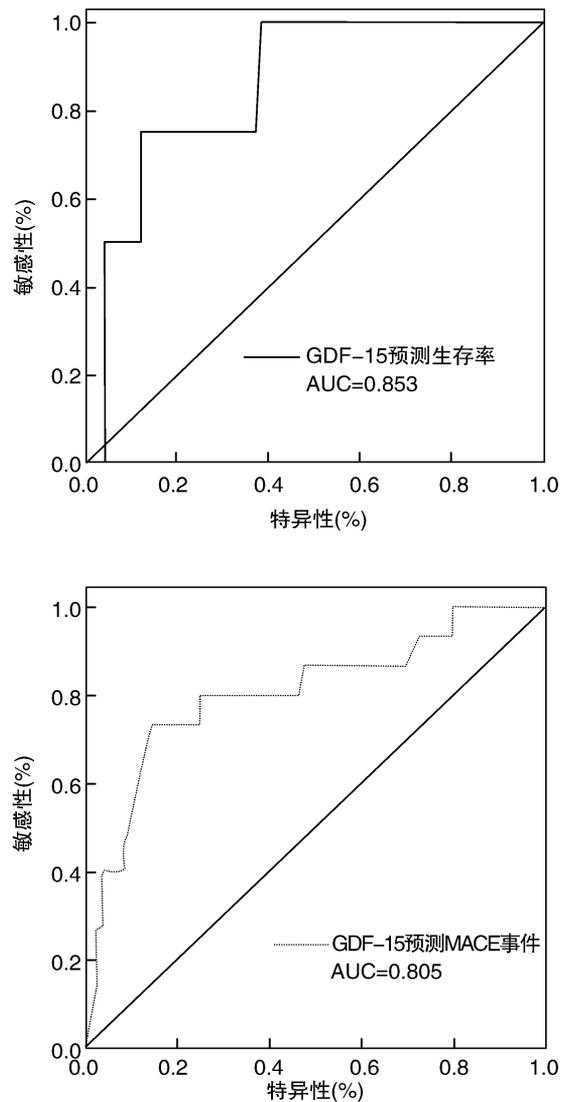


图 2. GDF-15 预测急性冠状动脉综合征患者中期生存率及发生 MACE 事件的 ROC 曲线
Figure 2. ROC curve of GDF-15 in predicting mid-term survival rate and MACE in ACS patients

3 讨论

GDF-15 属于转化生长因子 β 超家族(TGF- β)的成员之一^[1], 它最初形成二硫键连接形成的二聚体形式的前体蛋白, 通过蛋白水解而裂解成 12kDa 的单体蛋白。一般情况下, GDF-15 不在正常心肌细胞中表达, 当心肌细胞缺血再灌注时, GDF-15 的分泌增加, 通过多种机制起到保护心脏的作用。这也说明心肌缺血缺氧可诱导 GDF-15 基因的转录及表达, ACS 患者心肌缺血缺氧越严重, 血流动力学越不稳定, GDF-15 的浓度越高, 这也解释了本研究的结果: GDF-15 高浓度组 ACS 患者在随访过程中生存率较低、MACE 事件发生率较高。

近年来, 冠心病的发病率逐年增高, 急性冠状动脉

综合征已经成为严重影响人类生命的急症之一,早期合理的药物治疗以及及时的血运重建可显著提高患者的生存期以及生活质量,因此对急性冠状动脉综合征患者入院后预后的评估也显得愈发重要。目前对于非ST抬高型急性冠状动脉综合征(non-ST segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS)主要采用全球急性冠状动脉事件注册(global registry of acute coronary event, GRACE)评分^[5]进行预后评分并根据评分选择合适的血运重建策略。此外,目前常用的危险评分系统还包括欧洲心脏危险评估系统II(EuroSCORE II)^[6]、SYNTAX评分和SYNTAXII评分^[7],这些评分系统可用于评估院内病死率、MACE事件的发生率等。但GRACE评分以及其他风险评估方法计算复杂,因而限制了其在临床中的应用,而入院后即刻GDF-15的测定相对简单迅速,方便临床医师快速进行危险分层及判断预后。且国外多项研究指出其可独立反映ACS预后^[8-9],而在本研究中主要评估了GDF-15对国内ACS人群中中期预后的预测价值。

研究发现,GDF-15低浓度组患者生存率高于高浓度组,提示GDF-15浓度升高在ACS患者中期随访过程中反映了疾病的不良预后。在ROC分析中发现,GDF-15在ACS患者中期生存率以及发生MACE事件方面表现出良好的预测价值,这与国外的相关研究结果一致,在ASSENT研究、GUSTO研究中GDF-15都是预后的独立预测因子,Khan等^[10]在STEMI研究中发现GDF-15并非独立预测因子,这可能与研究人群不同、纳入标准不同以及获得血清样本时间不同等有关。本研究的局限性在于总体样本量较少,随访时间较短,影响了终点时间的观察,因此需要进一步扩大样本量并延长随访观察的时间以进行更深入的观察和探讨。

综上所述,GDF-15作为一个有潜力的新标志物,可反映ACS患者的中期预后,能更好帮助ACS患者进行危险分层及评估预后^[11],但仍需扩大样本量进行更深入的研究,如将GDF-15和现有的危险评分系统^[12]或其他生物标志物^[13]相结合可能可以更精确地对ACS患者进行危险分层与预后评估。

[参考文献]

[1] Ago T, Sadoshima J. GDF15, a cardio protective TGF-beta super family protein [J]. *Circ Res*, 2006, 98(3): 294-297.
 [2] 孙铃,王庆捷,刘乃丰. 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[J]. *中国动脉硬化*

杂志, 2013, 21(5): 460-462.

- [3] Damman P, Kempf T, Windhausen F, et al. Growth-differentiation factor 15 for long-term prognostication in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: an invasive versus conservative treatment in unstable coronary syndromes (ICTUS) substudy [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(2): 356-363.
 [4] Lin JF, Wu S, Hsu SY, et al. Growth-differentiation factor-15 and major cardiac events [J]. *Am J Med Sci*, 2014, 347(4): 305-311.
 [5] Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M, et al. Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome [J]. *Clin Chem*, 2013, 59(10): 1497-505.
 [6] Holm J, Vidlund M, Vanky F, et al. EuroSCORE II and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk evaluation: an observational longitudinal study in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery [J]. *Br J Anaesth*, 2014, 113(1): 75-82.
 [7] Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P, et al. Effect of serum growth differentiation factor-15 and the syntax score on 2-year outcomes in patients with acute coronary syndrome [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(10): 1569-574.
 [8] Hagström E, James SK, Bertilsson M, et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO study [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(16): 1325-333.
 [9] Gian LS, Chiara P. Prognostic biomarkers in acute coronary syndrome [J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(13): 258.
 [10] 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(9): 1057-065.
 [11] Ikeda Y, Kumagai H, Motozawa Y, et al. Growth differentiation factor 15 (GDF15) as a reliable biomarker for cardiovascular risk assessment [J]. *Int Heart J*, 2016, 57(1): 1-2.
 [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*, 2012, 33(9): 1095-104.
 [13] 赖家春,巫祖强,王晓鸣,等. 急性心肌梗死与慢性稳定型心绞痛患者血清α-Klotho蛋白浓度对比分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(4): 377-381.

(此文编辑 朱雯霞)