

急性心肌梗死患者介入治疗术中无复流现象与生长分化因子 15 的相关性

孙 铃, 臧 璇, 张良峰, 宋 瑛, 陈 新, 李海燕, 王 新, 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] 急性心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 生长分化因子 15; 无复流

[摘要] **目的** 观察经皮冠状动脉介入治疗术中出现无复流现象的急性心肌梗死(AMI)患者生长分化因子 15(GDF-15)的表达水平,探讨其对无复流现象的预测价值。**方法** 连续入选南京医科大学附属常州市第二人民医院心血管内科住院的急性心肌梗死患者共 243 例,入院后 24 h 内抽血测定 GDF-15 浓度,并根据介入手术中是否出现无复流现象分为无复流组与血流正常组,比较两组 GDF-15 表达水平的差异,评估 GDF-15 对无复流现象的预测价值。**结果** 无复流组 44 例,平均年龄 67.00 ± 13.04 岁,血流正常组(对照组)199 例,平均年龄 65.54 ± 12.98 岁。无复流组患者 GDF-15 浓度高于血流正常组患者(1073.43 ± 364.38 ng/L 比 714.10 ± 340.98 ng/L, $P < 0.001$)。GDF-15 预测无复流现象的受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.829,95%CI 为 0.766~0.892。多因素回归分析提示 GDF-15(OR:1.003,95%CI:1.001~1.004, $P < 0.001$)和女性(OR:2.996,95%CI:1.358~6.610, $P = 0.007$)是无复流现象的独立危险因素。**结论** GDF-15 和女性是急性心肌梗死患者介入治疗中无复流现象的独立危险因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relations between growth differentiation factor-15 and no-reflow in patients with acute myocardial infarction

SUN Ling, ZANG Xuan, ZHANG Liang-Feng, SONG Ying, CHEN Xin, LI Hai-Yan, WANG Xin, WANG Qing-Jie
(Department of Cardiology, Changzhou No.2 People's Hospital, Affiliated to Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu 213000, China)

[KEY WORDS] Acute myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Growth differentiation factor-15; No-reflow

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the effect of growth differentiation factor-15 (GDF-15) in predicting no-reflow in patients with acute myocardial infarction (AMI) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Totally 243 consecutive patients with AMI were enrolled and serum GDF-15 levels were measured within 24 hours. All patients were divided into two groups according to the occurrence of no-reflow during PCI. **Results** There were 44 patients in no-reflow group (average age was 67.00 ± 13.04) and 199 patients in normal-reflow group (average age was 65.54 ± 12.98). The serum GDF-15 levels increased in no-reflow group (1073.43 ± 364.38 ng/L vs 714.10 ± 340.98 ng/L, $P < 0.001$). The area under the receiver operating characteristic curves (AUC) was 0.829 (95%CI: 0.766~0.892). Logistic regression showed that GDF-15 (OR: 1.003, 95% CI: 1.001~1.004, $P < 0.001$) and female (OR: 2.996, 95%CI: 1.358~6.610, $P = 0.007$) were independent risk factors for no-reflow during PCI in AMI patients. **Conclusion** GDF-15 and female were independent risk factors for no-reflow during PCI in AMI patients.

对于急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者而言,经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗有利于开通病变血

管,恢复心肌血流灌注,降低病死率,改善远期预后。但术中无复流现象的出现影响了手术的疗效以及患者的预后。探讨无复流现象产生的病理生

[收稿日期] 2017-02-19

[修回日期] 2017-05-02

[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 jeanwqj@126.com。

理机制,寻找预防及解决的方法已经成为学术界关注的热点之一^[1]。目前已有较多研究提示生长分化因子 15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) 在 AMI 患者循环中表达升高,且可独立反映 AMI 患者的预后^[2]。本研究旨在观察 AMI 患者介入手术中出现无复流现象患者 GDF-15 的表达水平,探讨其对无复流现象的预测价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

连续入选 2013 年 10 月至 2016 年 10 月常州市第二人民医院心内科住院诊断为 AMI 患者共 304 例,其中有 9 例患者因个人原因未在本院接受介入治疗,28 例患者冠状动脉造影正常或轻度狭窄未行介入治疗,有 1 例患者为临床表现酷似心肌梗死的重症心肌炎,有 2 例患者合并肿瘤,有 1 例患者合并系统性红斑狼疮,有 8 例患者合并严重感染,12 例患者数据采集缺失>20%,实际入选患者共 243 例。入选标准:年龄 20~80 岁;心肌梗死诊断符合 2012 年第三版 AMI 的全球定义^[3];所有入选患者住院期间接受冠状动脉造影术及经皮冠状动脉介入治疗。排除标准:妊娠;近期感染、创伤、外科手术;类风湿性关节炎等自身免疫性疾病;肿瘤;严重肝、肾功能不全;心脏瓣膜病、心肌炎、心包炎;既往有心脏手术史。数据采集缺失>20%的患者不纳入本研究。

1.2 研究方法

对入选患者进行基线临床资料的数据采集,入院后 24 h 内抽血测定血清 GDF-15 水平,入院后 24 h 内完成静脉采血测定白细胞、肾功能、血脂[包括甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)及高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)]、糖化血红蛋白(hemoglobin, HbA1c)、甲状腺功能等生化指标。根据介入治疗术中血流情况分为血流正常组(对照组)、无复流组。无复流现象的定义:按照 Piana 等^[4]描述的方法使用急性心肌梗死溶栓(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)心肌灌注分级,冠状动脉前向血流 TIMI $\leq$ 2 级或 TIMI 3 级而心肌灌注分级为 0~1 级^[5],同时无夹层、内膜撕裂、血栓栓塞、急性支架内血栓形成和持久性冠状动脉痉挛等急性介入治疗机械并发症。

1.3 GDF-15 的测定

GDF-15 表达水平的测定采用酶联免疫分析法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)。使用

美国 R&D 公司提供的抗体,由国内武汉中美公司制作的 GDF-15 试剂盒(货号:E2034h)。

1.4 统计学分析

统计分析采用 SPSS17.0 软件。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,计数资料采用 χ^2 检验;使用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curves, ROC)评估其预测价值。使用 Logistic 回归分析影响无复流的主要因素。 $P<0.05$ 认为有统计学差异。

2 结果

2.1 基线临床资料

按照本研究入选及排除标准,本研究实际入选患者共 243 例,其中急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 123 例,急性非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) 患者 120 例。根据介入手术过程中是否出现无复流现象分为无复流组及血流正常组(对照组)。其中无复流组 44 例,男性 24 例,女性 20 例,平均年龄 67.00 ± 13.04 岁;血流正常组 199 例,男性 150 例,女性 49 例,平均年龄 65.54 ± 12.98 岁。无复流现象发生率 18.1%。两组患者在年龄、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病及白细胞、肌酐、TG、TC 等各项指标无统计学差异,但无复流组患者在性别上与血流正常组差异有显著性,女性比率高于血流正常组($P=0.009$)。且无复流组 STEMI 患者比率多于血流正常组($P=0.03$)。此外,无复流组患者术后 GDF-15 浓度高于血流正常组($P<0.001$;表 1)。

2.2 GDF-15 对无复流的预测价值

根据 GDF-15 水平与患者无复流现象绘制 ROC 曲线(图 1),ROC 曲线下面积(area under the curves, AUC)为 0.829,95%CI 为 0.766~0.892。经计算约登指数为 0.602。根据约登指数测得 GDF-15 预测无复流现象的最佳临界值为 837.67 ng/L,以该数值预测 PCI 术中发生无复流现象的敏感度为 86.4%,特异度为 73.9%,提示 GDF-15 对 PCI 术中无复流现象具有一定的预测价值。

根据上述临界值将入选患者分为 GDF-15 高浓度组($GDF-15>837.67$ ng/L)与 GDF-15 低浓度组($GDF-15\leq 837.67$ ng/L),提示 GDF-15 高浓度组无复流的发生率高于 GDF-15 低浓度组($P<0.001$)。同时研究发现 GDF-15 高浓度组的脑钠肽、TC 水平高于 GDF-15 低浓度组($P<0.05$, $P<0.001$;表 2)。

表 1.无复流组及血流正常组的基本临床特征

Table 1. Basic clinical characteristics of no-reflow group and normal reflow group

临床特征	无复流组 (n=44)	血流正常组 (n=199)	P 值
年龄 (岁)	67.00±13.04	65.54±12.98	0.501
男/女 (例)	24/20	150/49	0.009
STEMI [例 (%)]	29 (65.9)	94 (47.2)	0.030
吸烟 [例 (%)]	18 (40.9)	100 (50.3)	0.318
饮酒 [例 (%)]	5 (11.4)	30 (15.1)	0.640
高血压 [例 (%)]	29 (65.9)	117 (58.8)	0.402
糖尿病 [例 (%)]	8 (18.2)	46 (23.1)	0.552
白细胞 (×10 ⁹ 个/L)	8.57±3.16	9.26±3.16	0.501
中性粒细胞百分比 (%)	73.63±14.11	71.71±17.69	0.129
肌酐 (μmol/L)	75.02±27.76	85.44±40.55	0.186
TG (mmol/L)	1.53±2.13	1.94±5.66	0.500
TC (mmol/L)	4.04±1.17	4.37±1.00	0.110
HDLc (mmol/L)	1.19±0.33	1.10±0.42	0.639
LDLC (mmol/L)	2.37±0.80	2.56±0.79	0.055
HbA1c (%)	6.37±0.95	6.47±1.54	0.178
促甲状腺激素 (mIU/L)	1.20±1.08	1.57±2.96	0.144
脑钠肽 (ng/L)	5359.43±8589.06	4037.59±7051.10	0.455
GDF-15 (ng/L)	1073.43±364.38	714.10±340.98	<0.001

2.3 无复流现象的多因素回归分析

以无复流现象为应变量,将年龄、性别、GDF-15、是否为 STEMI、心功能 Killip 分级>2 级、术前 TIMI 分级为 3 级、术中造影剂剂量>200 mL 和 TC

作为协变量纳入单因素和多因素 Logistic 回归分析,结果发现,GDF-15 以及女性是冠状动脉介入治疗术中无复流现象的独立危险因素(表 3)。

表 2. GDF-15 高浓度组与 GDF-15 低浓度组患者的临床特征

Table 2. Basic clinical characteristics of increased GDF-15 group and normal GDF-15 group

临床特征	GDF-15 高浓度组 (n=90)	GDF-15 低浓度组 (n=153)	P 值
年龄 (岁)	66.92±13.02	65.15±12.94	0.305
男/女 (例)	60/30	114/39	0.238
STEMI [例 (%)]	50 (55.6)	73 (47.7)	0.288
吸烟 [例 (%)]	43 (47.8)	75 (49.0)	0.895
饮酒 [例 (%)]	12 (13.3)	23 (15.0)	0.850
高血压 [例 (%)]	52 (57.8)	94 (61.4)	0.590
糖尿病 [例 (%)]	15 (16.7)	39 (25.5)	0.150
白细胞 (×10 ⁹ 个/L)	9.25±3.50	9.07±2.97	0.658
肌酐 (μmol/L)	82.77±39.20	84.01±38.55	0.812
TG (mmol/L)	1.42±1.58	2.13±6.43	0.313
TC (mmol/L)	4.14±1.12	4.41±0.97	<0.05
HDLc (mmol/L)	1.11±0.35	1.12±0.43	0.807
LDLC (mmol/L)	2.40±0.77	2.60±0.81	0.057
HbA1c (%)	6.32±1.14	6.54±1.60	0.267
促甲状腺激素 (mIU/L)	1.26±0.18	1.27±0.22	0.841
脑钠肽 (ng/L)	6513.93±9475.45	3091.81±5608.68	<0.001
GDF-15 (ng/L)	1115.37±350.22	581.40±203.73	<0.001
无复流 [例 (%)]	38 (42.2)	6 (3.9)	<0.001

表 3. 无复流现象的单因素及多因素回归分析

Table 3. Univariate analysis and multivariate associations between GDF-15 and no-reflow

危险因素	单因素回归分析			多因素回归分析		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
年龄	1.009	0.983~1.035	0.500	—	—	—
女性	2.551	1.298~5.012	0.007	2.996	1.358~6.610	0.007
GDF-15	1.003	1.001~1.004	<0.001	1.003	1.001~1.004	<0.001
是否为 STEMI	2.16	1.091~4.274	0.027	1.995	0.924~4.306	0.079
Killip 分级>2 级	2.043	0.987~4.231	0.054	1.997	0.865~4.614	0.105
术前 TIMI 分级=3	0.515	0.226~1.173	0.114	—	—	—
造影剂量>200 mL	1.213	0.618~2.380	0.574	—	—	—
TC	0.718	0.512~1.009	0.056	0.737	0.507~1.072	0.111

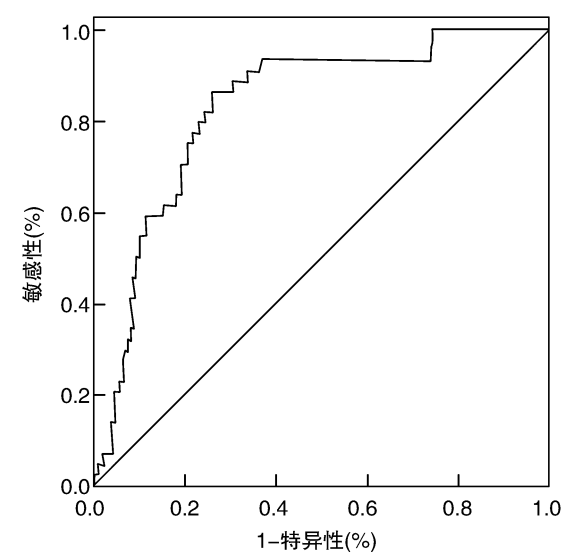


图 1. GDF-15 预测无复流现象的 ROC 曲线
Figure 1. Receiver operating characteristic curve of growth differentiation factor-15 in predicting no-reflow

3 讨论

文献报道提出多项与无复流现象相关的预测因子,包括 Killip 分级、PCI 前 TIMI 分级、PCI 前血栓负荷评分、发病至球囊扩张时间、使用主动脉内气囊反搏、入院时收缩压偏低、支架的长度等^[6-8]。本研究入选患者包括 NSTEMI 患者,因此无法统计发病至球囊扩张时间等,同时由于入选患者均未行主动脉内气囊反搏,因此未将其纳入进行研究。本研究主要通过对 AMI 患者的临床资料收集以及生化指标检测数据的分析探讨无复流现象的预测因子,以便于临床医师可简单、快速地预测患者无复流现象出现的可能性,以便提前采取预防措施,从而改善预后,减少病死率,因此未将医疗干预相关

的因素纳入研究。本研究结果显示无复流组 STEMI 患者多于血流正常组,但多因素回归分析提示其并非独立危险因素,考虑 STEMI 患者入院后多行急诊 PCI 术,TIMI 血流分级通常更低,血栓负荷评分更高,因此无复流出现的可能性更大。

既往文献提示无复流现象的发生率在 5%~20%^[4,6,8-9],本研究中,无复流现象发生率为 18.1%,与文献报道大致相符。无复流是一个相对复杂的现象,其病理生理机制尚未完全明确,研究提示内皮功能的损害、炎症反应、氧化应激等多种因素均参与无复流现象的出现^[10-11]。回顾以往研究提示 GDF-15 可独立反映心肌梗死患者的预后,但 GDF-15 与 AMI 患者无复流现象的相关性尚未见相关报道。本研究提示 AMI 患者介入治疗中出现无复流现象组的 GDF-15 表达水平明显增加,且 ROC 曲线下面积为 0.829,提示 GDF-15 对无复流现象具有一定的预测价值。其机制考虑可能与 GDF-15 参与炎症反应及氧化应激,且可以保护内皮功能、减轻心肌肥厚、改善心功能等有关^[12]。

研究提示年龄及性别亦为独立危险因素^[5,7,13],本研究发现女性也是无复流的独立危险因素,女性心肌梗死患者介入治疗中出现无复流的可能性更大,具体机制可能与雌激素水平、内皮功能不全等因素有关。但年龄在本研究中未发现相关性,考虑可能与入选标准不同或样本量较小有关。同时因本研究为回顾性研究,对于影响无复流的许多其他因素尚未能收集^[14],仍需要多中心、大样本的临床注册研究来进一步证实研究结果。

综上所述,AMI 患者介入手术中出现无复流现象的患者 GDF-15 表达升高。GDF-15 水平对无复流现象具有一定的预测价值。GDF-15 和女性是无复流现象的独立危险因素。

[参考文献]

- [1] Ong P, Sechtem U. Controversies in the treatment of patients with STEMI and multivessel disease: is it time for PCI of all lesions? [J]. Clin Res Cardiol, 2016, 105(6): 467-470.
- [2] Andersson C, Enserro D, Sullivan L, et al. Relations of circulating GDF-15, soluble ST2, and troponin-I concentrations with vascular function in the community: The Framingham Heart Study[J]. Atherosclerosis, 2016, 248: 245-251.
- [3] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS. Third universal definition of myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(16): 1 581-598.
- [4] Piana RN, Paik GY, Moscucci M, et al. Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention[J]. Circulation, 1994, 89(6): 2 514-518.
- [5] Cenko E, Ricci B, Kedev S, et al. The no-reflow phenomenon in the young and in the elderly [J]. Int J Cardiol, 2016, 222: 1 122-128.
- [6] Gupta S, Gupta MM. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Indian Heart J, 2016, 68(4): 539-551.
- [7] Gevaert SA, De Bacquer D, Evrard P, et al. Gender, TIMI risk score and in-hospital mortality in STEMI patients undergoing primary PCI: results from the Belgian STEMI registry[J]. EuroIntervention, 2014, 9(9): 1 095-101.
- [8] 彭育红, 傅向华, 汝磊生, 等. 急性心肌梗死患者发生无复流现象的危险评分[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(7): 871-877.
- [9] 樊宗成. 急性心肌梗死伴随应激性高血糖患者冠状动脉造影及临床分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(4): 404-406.
- [10] Durante A, Camici P G. Novel insights into an "old" phenomenon: the no reflow [J]. Int J Cardiol, 2015, 187(1): 273.
- [11] Levi Y, Sultan A, Alemayehu M, et al. Association of endothelial dysfunction and no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2016, 17(8): 552.
- [12] Zhang M, Pan K, Liu Q, et al. Growth differentiation factor 15 may protect the myocardium from no-reflow by inhibiting the inflammatory-like response that predominantly involves neutrophil infiltration[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(1): 623-632.
- [13] Mazhar J, Mashicharan M, Farshid A. Predictors and outcome of no-reflow post primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction[J]. Ijc Heart Vasc, 2016, 10: 8-12.
- [14] 周滔, 杨德光, 陈小芳, 等. 红细胞膜胆固醇水平与非ST抬高型急性冠状动脉综合征患者PCI相关冠状动脉慢血流或无复流发生相关[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(4): 379-383.
- (此文编辑 许雪梅)