

人血清生长分化因子-15 在急性肺栓塞危险分层及预后预测中的价值

张冬青, 陈鹏, 戴玮鑫

吉林大学第四医院心内科, 吉林 长春 130011

摘要: **目的** 通过测定急性肺栓塞(APE)患者的血清生长分化因子(GDF)-15 水平,探讨 GDF-15 在 APE 危险分层和判断预后中的作用。**方法** 纳入 2014 年 7 月至 2016 年 7 月住院的 99 例 APE 住院患者,按其危险分层分为低危组($n=35$)、中危组($n=33$)和高危组($n=31$),记录各组的基线资料并对相关指标进行比较;根据患者有无右心功能不全分为右心功能不全组($n=56$)及右心功能正常组($n=43$),根据患者有无主要不良事件发生分为预后不良组($n=19$)及预后良好组($n=80$),对有无右心功能不全及不同预后 APE 患者的 GDF-15、超敏肌钙蛋白 T(hs-cTnT)等指标进行比较分析。**结果** APE 低危组、中危组、高危组患者入院时的心率、收缩压水平、右心功能不全发生率、hs-cTnT、GDF-15 比较,差异有统计学意义(P 均 <0.01),且 GDF-15 水平与 hs-cTnT 水平同样随 APE 危险分层的递增而递升(P 均 <0.01)。右心功能不全组患者 GDF-15 水平 [691.68 ± 181.86 ng/L] 明显高于右心功能正常组患者 [388.84 ± 175.65 ng/L, $P < 0.01$],预后不良组患者 GDF-15 水平 [720.89 ± 182.47 ng/L] 明显高于预后良好组患者 [419.86 ± 171.39 ng/L, $P < 0.01$]。右心功能不全组患者 hs-cTnT 水平稍高于右心功能正常组但差异无统计学意义($P > 0.05$),在预后不良组患者高于预后良好组患者($P < 0.01$)。**结论** GDF-15 检测与 hs-cTnT 均有助于判断 APE 的危险分层,对预测患者病情的严重程度和预后有着积极的临床意义。

关键词: 人血清生长分化因子-15; 超敏肌钙蛋白 T; 急性肺栓塞; 危险分层; 右心功能不全; 预后

中图分类号: R 563.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)06-0779-03

急性肺栓塞(acute pulmonary embolism, APE)是常见的心血管系统疾病,也是常见的三大致死性心血管疾病之一。近年来,对 APE 的认识不断提高,但临床实践中误诊率、漏诊率仍很高,因此快速早期识别高危患者,对于 APE 的诊治工作和预后评估有着重要的临床意义。有研究认为转化因子(TGF)- β 超家族细胞因子与心血管疾病密切相关,人血清生长分化因子(growth differentiation factor, GDF)-15 是 TGF- β 超家族成员,是反映心血管功能和疾病的独立生化标记物之一,国外有研究显示 GDF-15 对 APE 的危险分层有较好的预测价值^[2],国内仅有人工动物 APE 模型与 GDF-15 浓度变化关系的少量报道^[3],尚未见有关 GDF-15 与 APE 危险分层及预后之间关系的相关报道。本研究通过测定 APE 患者血清 GDF-15 水平,观察 GDF-15 与 APE 危险分层和预后的关系,以期为 APE 的临床救治工作提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 7 月至 2016 年 7 月于我院住院的 APE 患者 99 例,其中男性 51 例,女性 48

例,年龄(62.36 ± 9.69)岁,依照中华医学会心血管病学分会肺血管病学组制订的《APE 诊断与治疗中国专家共识(2015)》^[4]中的诊断标准进行诊断,并且经过肺动脉 CT 血管成像(CTA)检查确诊。排除标准:(1)发病超过 24 h;(2)严重肾功能不全;(3)妊娠;(4)急性心肌梗死。依照专家共识将患者分为 3 组:高危组($n=31$)、中危组($n=33$)和低危组($n=35$)。入院后据危险分层对患者进行酌情溶栓、积极规范的抗凝、稳定血液动力学等对症支持治疗。

1.2 方法

1.2.1 主要指标的检测 患者入院后 24 h 内抽取静脉血和进行超声心动图检查,应用 RayBiotech 公司的酶免试剂盒定量测定 GDF-15 的浓度。常规化验动脉血气 pH 值、超敏肌钙蛋白 T(hs-cTnT)。采用 Philip SONOS7500 型彩色多普勒超声诊断仪对患者进行超声心动检测以判定右心功能。

1.2.2 右心功能不全的判定标准 超声心动图检查具有下列任一项即被认为存在右心功能不全^[5]:(1)右心室扩大(舒张末期直径) >30 mm 或右室/左室舒张末期直径 >1 ;(2)右室运动功能减退;(3)室间隔反常运动;(4)肺动脉高压(右房室压力阶差 >30 mm Hg)。根据 APE 患者有无右心功能不全将其分为右心功能不全组($n=56$)及右心功能正常组

($n = 43$)。

1.2.3 预后分组 记录患者发病后住院期间主要不良事件,包括死亡、行呼吸机治疗、进行心肺复苏等,根据有无主要不良事件发生分为预后不良组($n = 19$)及预后良好组($n = 80$),并对相关指标进行比较分析。

1.3 统计学方法 所有资料均采用 SPSS 19.0 软件进行统计处理。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数比较用独立样本 t 检验,多样本均数比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同危险分层 APE 患者的基础临床资料和相关

表 1 不同危险分层 APE 患者基础临床资料及相关指标比较

指标	低危组($n = 35$)	中危组($n = 33$)	高危组($n = 31$)	F/χ^2 值	P 值
男/女(例)	18/17	17/16	16/15	0.000	1.000
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	62.37 $\pm$ 9.55	61.52 $\pm$ 8.69	63.37 $\pm$ 10.12	0.255	0.776
心率(次/min, $\bar{x} \pm s$)	95.20 $\pm$ 10.11	103.63 $\pm$ 8.77	113.39 $\pm$ 8.66	31.890	0.000
收缩压(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	102.62 $\pm$ 10.21	93.76 $\pm$ 8.02	86.52 $\pm$ 8.08	27.310	0.000
hs-cTnT(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	1.79 $\pm$ 1.11	3.17 $\pm$ 1.65	5.99 $\pm$ 1.58	70.010	0.000
GDF-15(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	301.46 $\pm$ 90.79	478.80 $\pm$ 115.68	718.61 $\pm$ 129.35	91.211	0.000
右心功能不全[例(%)]	4(11.4)	23(69.7)	29(93.5)	48.600	0.000

表 2 有无右心功能不全 APE 患者相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	右心功能不全组 ($n = 56$)	右心功能正常组 ($n = 43$)	t 值	P 值
GDF-15(ng/L)	691.68 $\pm$ 181.86	388.84 $\pm$ 175.65	8.335	0.000
hs-cTnT(ng/L)	4.17 $\pm$ 2.17	3.42 $\pm$ 1.53	1.913	0.059
pH 值	7.37 $\pm$ 0.06	7.40 $\pm$ 0.05	1.938	0.056

表 3 不同预后 APE 患者相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	预后不良组 ($n = 19$)	预后良好组 ($n = 80$)	t/χ^2 值	P 值
GDF-15(ng/L)	720.89 $\pm$ 182.47	419.86 $\pm$ 171.39	6.799	0.000
hs-cTnT(ng/L)	5.97 $\pm$ 2.02	3.26 $\pm$ 1.63	6.205	0.000
右心功能不全[例(%)]	17(89.5)	42(52.5)	8.717	0.003

3 讨论

APE 是因各种内源性或外源性栓子堵塞肺动脉及其分支而引起的以肺循环功能障碍为主要表现的临床和病理生理综合征^[6],是临床常见心脏急症之一,多危及生命,预后差,病残率和病死率高,已经成为世界性的重要医疗保健问题之一,因此其救治工作有着十分重要的临床意义和社会价值。APE 患者临床症状缺乏特异性,易漏诊,早期快速识别高危患者,可以降低其病残率及病死率,减轻社会及患者的经济负担。GDF-15 属生长分化因子家族,是转化生长因子- β 超家族成员之一,以往有研究表明,在多种疾病

关指标比较 三组不同危险分层 APE 患者年龄、性别比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05),但各组入院时心率、收缩压水平、右心功能不全发生率、hs-cTnT、GDF-15 水平比较差异有统计学意义(P 均 < 0.01),且 GDF-15 水平与 hs-cTnT 水平同样随 APE 危险分层的递增而递升(P 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 有无右心功能不全 APE 患者相关指标比较 右心功能不全组患者的 GDF-15 水平高于右心功能正常组($P < 0.01$),而两组 hs-cTnT、pH 值比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 2。

2.3 不同预后 APE 患者相关指标比较 预后不良组 APE 患者 GDF-15、hs-cTnT 水平及右心功能不全发生率明显高于预后良好组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 3。

状态(如器官损伤、缺氧、压力负荷、肿瘤等)时,GDF-15 可在 P53、AP-1 等转录因子的作用下被诱导表达,调控不同细胞系的细胞功能。GDF-15 在正常的心肌细胞中不表达,但在缺氧或压力负荷过重等应激状态下,在心肌细胞中表达增高^[7]。近年有研究表明,GDF-15 参与了多种心血管疾病的发生、发展过程,其与急性冠脉综合征、心力衰竭等疾病的危险分层及预后密切相关,有望成为新的心血管生化标志物之一^[8-11]。APE 时血栓阻塞肺动脉的血流,肺血管内皮受损,释放出大量血管收缩性物质,如内皮素、血管紧张素 II 等,血栓在肺血管内移动时血小板活化脱颗粒,释放出大量血管活性物质,如二磷酸腺苷、组胺、5-羟色胺、多种前列腺素等,这些相关的神经体液因子释放导致血管缺氧引起广泛的肺血管收缩、肺血管床横截面积减少,同时反射性引起交感神经释放儿茶酚胺,亦可引起肺血管收缩效应,使肺血管阻力和肺动脉压力升高,右心室后负荷增加,右心室壁张力增加,出现右心室扩张和右心功能不全,使 GDF-15 水平上调^[5,12]。本研究结果显示,GDF-15、hs-cTnT 水平随 APE 危险分层的递增而递升,右心功能不全、预后不良患者的 GDF-15 水平分别明显高于右心功能正常及预后良好患者,差异有统计学意义;预后不良患者的 hs-cTnT 水平也明显高于预后良好患者,差异

有统计学意义。提示 APE 患者血清 GDF-15 水平增高与 hs-cTnT 水平增高一样,可反映 APE 的危险分层增高和预后不良。国内已有多项研究表明 cTnT 有助于预测 APE 患者的危险分层,与 APE 患者预后密切相关^[13-16]。本研究提示 GDF-15 与 hs-cTnT 一样,与 APE 患者危险分层、病情严重程度及预后密切相关,与国外 Duran 等^[17]研究结果一致。

综上所述,GDF-15 作为新型血清标志物之一,与 APE 早期危险分层、预后关系密切,对评估 APE 病情严重程度及临床救治工作有重要的参考价值,而且 GDF-15 的检查方法简单易行,方便在临床应用。但目前 GDF-15 对于 APE 患者的远期预后及影响还需进一步研究和探讨。

参考文献

- [1] Brown 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, 2002, 359(9324): 2159-2163.
- [2] Lankeit M, Kempf T, Dellas C, et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(9): 1018-1025.
- [3] 阮丽波, 金会艳, 陈军. 家兔急性肺栓塞对生长分化因子-15 的影响及意义[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(4): 12-16.
- [4] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(3): 197-211.
- [5] 王洪兴, 张显峰, 佟倩. B 型脑钠肽水平与急性肺栓塞严重性及预后的关系[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(4): 812-813.
- [6] 张墨洁, 常晓悦. 肺栓塞诊断的研究进展[J]. 医学综述, 2012,

18(4): 535-538.

- [7] 郑凌冰, 高炜. 生长分化因子-15 在心血管疾病的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2009, 30(1): 4-8.
- [8] 于文敏, 丁澍, 刘培晶. 血清 GDF-15 在急性冠脉综合征早期诊断和危险分层中的价值[J]. 江苏医药, 2015, 41(9): 1027-1029.
- [9] 赵定学, 苗云凤, 龚必锋. 急性心肌梗死患者血清 GDF-15 的水平变化及其临床意义[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(2): 232-235.
- [10] 张月琴, 林玎, 谢晓林. 血清生长分化因子-15 在慢性心力衰竭中的预后价值[J]. 中国慢性病预防与控制, 2015, 23(4): 305-307.
- [11] 田伟萌, 王华, 梁天亚, 等. 住院心力衰竭患者 GDF-15 的改变及相关研究[J]. 中国医刊, 2016, 51(2): 38-41.
- [12] 程显声. 右心疾病: 基础与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [13] 周晓峰, 刘庆鱼, 陈鸿丽, 等. BNP、TnT 水平对急性肺栓塞病情评估的临床意义[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6(6): 736-738.
- [14] 李敏, 王宇宏, 李巍. 高敏肌钙蛋白和心型脂肪酸结合蛋白对急性肺栓塞患者预后的影响[J]. 中外医学研究, 2014, 12(36): 6-7, 8.
- [15] 习昕, 刘泽英, 张颖, 等. 探讨高敏肌钙蛋白 I 用于评估急性肺栓塞患者预后的价值[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015, 14(3): 278-281.
- [16] 吴晶晶, 王炳银, 陈润祥, 等. 心电图及生物标志物在急性肺栓塞诊疗中的价值探讨[J]. 中华全科医学, 2015, 13(5): 716-718, 851.
- [17] Duran L, Kayhan S, Guzel A, et al. The prognostic values of GDF-15 in comparison with NT-proBNP in patients with normotensive acute pulmonary embolism[J]. Clin Lab, 2014, 60(8): 1365-1371.

收稿日期: 2016-12-19 修回日期: 2017-02-03 编辑: 石嘉莹