

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.16.025

血浆 GDF-15 水平与严重急性心力衰竭患者预后的相关性研究

余宏斌, 谭小红[△]

(重庆市开州区人民医院心内科, 重庆 405400)

摘 要:目的 探讨严重急性心力衰竭(AHF)患者血浆生长分化因子-15(GDF-15)水平与预后的相关性。方法 选取该院 2015 年 9 月至 2017 年 3 月收治的严重 AHF 患者 168 例,检测其血浆 GDF-15 水平,随访 1 年后绘制 GDF-15 水平预测严重 AHF 患者不良预后的受试者工作特征(ROC)曲线以及 Kaplan-Meier 曲线,并采用 Cox 比例风险模型分析 GDF-15 水平与严重 AHF 患者终点事件的相关性。结果 ROC 曲线分析显示,血浆 GDF-15 水平预测严重 AHF 患者不良预后的最佳截断值为 3 980 ng/mL(灵敏度和特异度分别为 90.3% 和 71.1%),以其为界值,Kaplan-Meier 曲线分析显示,血浆 GDF-15 水平较高的 AHF 患者预后显著劣于 GDF-15 水平较低的患者($P<0.05$)。校正混杂因素后,Cox 比例风险模型分析显示,血浆 GDF-15 水平每升高 1 000 ng/mL,严重 AHF 患者 1 年内死亡和再入院的风险将增加 4.25 倍[风险比(HR)=4.25,95%CI:1.93~19.29, $P<0.05$]。结论 较高的血浆 GDF-15 水平与严重 AHF 患者的不良预后具有显著相关性。

关键词:心力衰竭; 生长分化因子-15; 受试者工作特征曲线; Kaplan-Meier 曲线; Cox 比例风险模型

中图法分类号:R541.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)16-2357-04

Study on correlation between plasma GDF-15 level and prognosis on patients with severe acute heart failure

YU Hongbin, TAN Xiaohong[△]

(Department of Cardiology, Kaizhou District People's Hospital, Chongqing 405400, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between plasma growth differentiation factor-15 (GDF-15) level and the prognosis in the patients with severe acute heart failure (AHF). **Methods** One hundred and sixty eight patients with severe AHF in the hospital from September 2015 to March 2017 were selected. The plasma GDF-15 level was detected. After 1-year follow up, the receiver operating characteristic (ROC) curve of GDF-15 level for predicting the adverse prognosis in AHF patients and Kaplan-Meier curve were drawn. Moreover the Cox proportional hazards model was adopted to analyze the correlation between GDF-15 level and the endpoint event in the patients with severe AHF. **Results** The ROC curve showed that the best cut-off value of plasma GDF-15 level for predicting adverse event was 3 980 ng/mL with the sensitivity of 90.3% and specificity of 71.1%. With it as the critical value, the Kaplan-Meier curve revealed that the prognosis in the AHF patients with higher GDF-15 level was significantly inferior to that in the patients with low GDF-15 level ($P<0.05$). After correcting the confounding factors, the Cox proportional hazards model showed that per 1 000 ng/mL increase in GDF-15 level, the risk of death and re-hospitalization within 1 year would be increased by 4.25 folds [hazard ratio (HR)=4.25, 95%CI:1.93-19.29, $P<0.05$]. **Conclusion** Higher plasma GDF-15 level has a significant correlation with the adverse prognosis in the patients with severe AHF.

Key words: heart failure; growth differentiation factor-15; receiver operating characteristic curve; Kaplan-Meier curve; Cox proportional hazard model

急性心力衰竭(AHF)是一类致死率高且预后不良的严重心血管疾病,尤其是严重 AHF 患者,出院后 6 个月内死亡和再入院的风险很高。近年来,一系列神经内分泌因子被应用于预测和评价 AHF 患者的预后。目前国内外心力衰竭指南均认可 B 型脑钠肽(BNP)及其前体物质 N 末端 B 型钠尿肽原(NT-proBNP)对于 AHF 的诊断、治疗和预后判断具有重要价值,但 BNP、NT-proBNP 水平受到诸多非心源性疾病的影响,使其临床应用价值受限^[1]。因此,仍需

继续寻找灵敏度和特异度更高的心力衰竭生物标志物。已有系列研究显示,生长分化因子-15(GDF-15)与慢性心力衰竭预后具有显著的相关性^[2-4],但在严重 AHF 患者中的相关报道较少。本研究旨在探讨血浆 GDF-15 水平预测严重 AHF 患者预后的潜在价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取 2015 年 9 月至 2017 年 3 月于本院心内科就诊的严重 AHF 患者共 200 例。

AHF 的诊断由 2 名资深心内科医师根据病史、症状、体征、胸部 X 线片、心脏超声、血浆 BNP 水平等综合判定,并根据美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级标准进行分级。纳入标准:根据我国《心力衰竭诊治指南》,符合 AHF 诊断标准的成人患者;NYHA 心功能分级为Ⅲ或Ⅳ级。排除标准:严重肝功能不良(氨基转移酶水平高于正常值 3 倍)、严重肾功能不良($eGFR < 60\text{ mL/min} \cdot 1.73\text{ m}^2$)、严重感染、恶性肿瘤以及其他能显著影响患者预后的各系统疾病;存在认知障碍等无法配合本研究。本研究内容经本院伦理审查委员会审查通过,研究开始前所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 入院后采集并记录患者的以下信息:性别、年龄、体质量指数和血压水平。体质量指数=体质量(kg)/身高²(m²)。入院时静脉采血测量超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、超敏肌钙蛋白 T(hs-TnT)、NT-proBNP、血肌酐、尿素氮、清蛋白水平。次日清晨空腹采集静脉血测量肝功能、血脂和空腹血糖。

1.2.2 超声心动图 研究对象于入院当日即行超声心动图检查。采用 HP5500 型彩超心动图仪对患者进行检查,以简化的 Simpson 法计算左心室射血分数(LVEF)。

1.2.3 GDF-15 测量 研究对象入院时采集静脉血 5 mL,低温(4℃)1 600 r/min 离心 15 min,取血浆置于一 80℃保存待测。GDF-15 的检测采用全自动化学发光仪(罗氏诊断股份有限公司)进行检测,严格按照说明书操作进行。

1.2.4 随访和终点事件 所有患者均采用心力衰竭标准化治疗方案。出院后每 3 个月随访 1 次,共随访 1 年。临床随访通过门诊复诊和电话回访进行。终点事件定义为心血管疾病相关的死亡或由于心力衰竭加重导致的再入院。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 和 Medcalc15.0 统计软件包对数据进行统计分析。计量资料如果呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;如果呈偏态分布,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。正态分布计量资料的组间比较,采用两独立样本 t 检验,非正态分布计量资料的组间比较,采用秩和检验。计数资料以频数或率表示。计数资料的组间比较,采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 GDF-15 对严重 AHF 患者预后的预测价值。Kaplan-Meier 曲线的组间比较,采用 Log-Rank 检验。采用 Cox 比例风险模型分析血浆 GDF-15 水平与严重 AHF 患者不良预后的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 纳入对象一般资料比较 共有 168 例患者完成随访并纳入最终统计分析(失访率 16.0%),其中包括男 116 例,女 52 例,中位年龄为 66.4 岁。随访完成后,共发生终点事件 53 例。根据有无终点事件,将所有研究对象分为非事件组和事件组,两组一般资料比较,见表 1。与非事件组相比,事件组 AHF 患者的 hs-TnT、GDF-15、NT-proBNP、收缩压、舒张压、清蛋白、总胆红素、肌酐、hs-CRP 水平均显著增高($P < 0.05$),LVEF 明显降低($P < 0.05$)。

表 1 纳入对象的一般资料在两组间比较

项目	非事件组($n=115$)	事件组($n=53$)	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	62.7 $\pm$ 10.6	68.5 $\pm$ 11.9	0.12
男性[$n(\%)$]	81(70.4)	35(66.0)	0.25
体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.3 $\pm$ 3.5	23.3 $\pm$ 3.4	0.13
hs-TnT[$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]	0.05(0.00, 1.34)	0.07(0.00, 1.29)	0.04
GDF-15[$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]	3 192.3(1 452.7, 5 238.6)	4 576.2(2 967.4, 8 976.3)	0.00
NT-proBNP[$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]	7 436.5(3 275.1, 15 320.7)	8 644.2(2 352.0, 15 739.8)	0.00
hs-CRP[$M(P_{25}, P_{75})$, mg/mL]	6.7(0.3, 50.1)	10.1(1.23, 59.1)	0.00
收缩压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	129.7 $\pm$ 16.5	138.1 $\pm$ 19.2	0.00
舒张压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	75.25 $\pm$ 15.00	83.40 $\pm$ 15.60	0.00
清蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	36.4 $\pm$ 4.8	38.3 $\pm$ 4.8	0.01
总胆红素($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	18.3 $\pm$ 4.4	23.1 $\pm$ 6.3	0.03
三酰甘油($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.4 $\pm$ 0.2	1.6 $\pm$ 0.3	0.26
低密度脂蛋白胆固醇($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.5 $\pm$ 0.9	2.1 $\pm$ 0.8	0.54
肌酐[$M(P_{25}, P_{75})$, μ mol/mL]	84.3(2.1, 236.2)	92.3(4.9, 327.6)	0.03
尿素氮[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	7.4(2.3, 13.5)	8.1(3.2, 15.1)	0.06
空腹血糖($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	6.5 $\pm$ 1.3	6.7 $\pm$ 1.1	0.25
LVEF($\bar{x} \pm s$, %)	39.6 $\pm$ 5.7	33.4 $\pm$ 6.2	0.01

2.2 ROC 曲线分析 绘制血浆 GDF-15 水平预测严重 AHF 患者预后的 ROC 曲线。曲线下面积(AUC)为 0.82 ± 0.04 ,最佳截断值为 3 980 ng/mL,对应的灵敏度为 90.3%,特异度为 71.1%。见图 1。

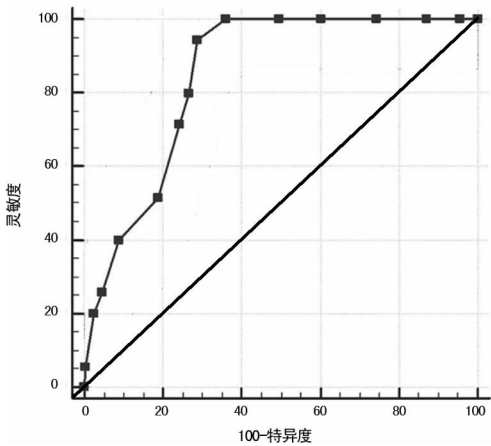


图 1 血浆 GDF-15 水平预测严重 AHF 患者预后的 ROC 曲线

2.3 Kaplan-Meier 曲线 以 3 980 ng/mL 为界值,将所有患者分成高 GDF-15 水平组($GDF-15\geq 3\,980$ ng/mL)和低 GDF-15 水平组($GDF-15<3\,980$ ng/mL)。高 GDF-15 水平组的 AHF 患者在 1 年随访期内的累计生存率显著低于低 GDF-15 水平组($P<0.05$)。见图 2。

2.4 Cox 比例风险模型 校正 hs-TnT、GDF-15、NT-proBNP、收缩压、舒张压、清蛋白、总胆红素、肌酐、hs-CRP 以及 LVEF 后,Cox 比例风险模型分析显示,血浆 GDF-15 水平每增加 1 000 ng/mL,严重 AHF 患者发生终点事件的风险增加 4.25 倍[风险比(HR)=4.25,95%CI:1.93~19.29, $P<0.05$]。此外,NT-proBNP 水平每升高 100 pg/mL、hs-CRP 水平每升高 0.5 mg/mL,严重 AHF 患者发生终点事件的风险分别增加 3.24 倍($HR=3.24$,95%CI:2.82~3.51, $P<0.05$)和 2.09 倍($HR=2.09$,95%CI:1.69~2.54, $P<0.05$)。见表 2。

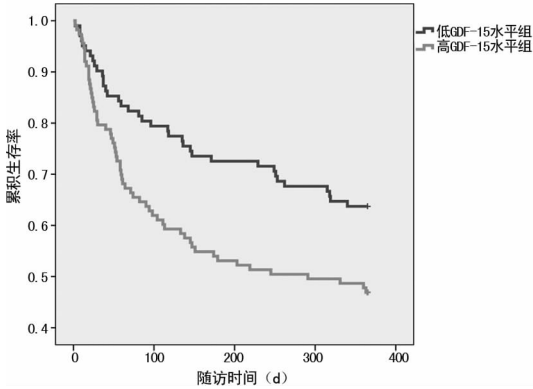


图 2 不同血浆 GDF-15 水平预测严重 AHF 患者预后的 Kaplan-Meier 曲线

表 2 Cox 比例风险模型分析

指标	β	SE	Wald	df	HR(95%CI)	P
GDF-15(每升高 1 000 ng/mL)	1.45	0.77	3.50	1.00	4.25(1.93~19.29)	0.00
NT-proBNP(每升高 100 pg/mL)	0.00	0.00	3.18	1.00	3.24(2.82~3.51)	0.00
hs-CRP(每升高 0.5 mg/mL)	0.08	0.03	6.49	1.00	2.09(1.69~2.54)	0.00

3 讨 论

本研究在严重 AHF 患者中探讨了初入院时血浆 GDF-15 水平与该类患者预后的相关性。研究结果表明,较高的 GDF-15 水平与严重 AHF 患者的不良预后具有显著的相关性($P<0.05$)。BNP 及其前体物质 NT-proBNP 对于 AHF 患者的诊断和预后判断具有良好的临床价值,但在心功能Ⅲ级以上的严重 AHF 患者中,合并肾功能不全、贫血等疾病的患者比例较高,会显著影响 BNP 及 NT-proBNP 的测定值。近年来,新的心力衰竭标志物不断被报道,如白细胞介素-6(IL-6)、可溶性生长刺激表达蛋白基因-2(sST-2)及半乳糖凝集素等,较 BNP 及 NT-proBNP 均显示出了一定的优势^[5]。GDF-15 是转化生长因子- β (TGF- β)蛋白超家族的成员之一,作为氧化应激和炎症的经典生物标志物,越来越多的研究表明其与急性心肌梗死和慢性心力衰竭的预后具有良好的相关性^[2-4,6]。

GDF-15 水平对于 AHF 患者不良结局预测价值

的研究,目前国内外较少有报道,且研究结果不尽相同。JANKOVIC-TOMASEVIC 等^[7]的研究显示,GDF-15 与急性失代偿性心力衰竭患者的临床结局具有显著的相关性,较高的血浆 GDF-15 水平预示预后不佳。这与本研究结果基本相同。但在 COTTER 等^[8]的研究中却发现,血浆 GDF-15 水平与随访 60 d 和 180 d 时的死亡和再入院事件无显著相关性。需要注意的是,该研究纳入的 AHF 患者中心功能Ⅲ~Ⅳ级者仅占 45.9%,而本文所纳入的 AHF 患者均为心功能Ⅲ~Ⅳ级者,上述结果的差异提示 GDF-15 对较严重的 AHF 患者预测价值更大。国内研究中,张丽等^[9]的团队有类似报道,其研究结果与本文基本相同。但考虑到其纳入的患者中仍有部分心功能Ⅱ级者,故在 GDF-15 截断值选取和随访结束时的终点事件发生率方面有一些差异。

GDF-15 作为 TGF- β 蛋白超家族的成员,是机体应激时被激活的主要信号蛋白之一。AHF 是临床应激的典型代表,故 GDF-15 的表达水平在一定程度上

反映了 AHF 的严重程度,这是 GDF-15 能够预测心力衰竭临床结局的潜在机制之一。另外,有研究指出,GDF-15 能够减少缺血再灌注导致的心肌损伤和心肌细胞凋亡^[10],并能通过 Wnt 蛋白通路影响心肌纤维化进程和心肌收缩力^[11]。miR-21、miR-106a-5p 和 miR-223-3p 与心力衰竭的发生、发展具有显著相关性,有少量研究指出,GDF-15 水平变化与上述 miR 的表达也具有显著相关性^[12-14]。总体而言,GDF-15 水平预测心力衰竭结局的潜在机制目前尚不明确,仍需进一步的探索。

本文在研究设计上尚有不足之处:(1)本研究为单中心研究,样本量偏小,研究中心对 AHF 的诊治水平及混杂因素的控制水平可能会对研究结局产生影响。(2)BOUABDALLAOUI 等^[15]研究发现,慢性心力衰竭患者随访过程中 GDF-15 的水平变化与心力衰竭相关死亡也具有显著的相关性,在 AHF 患者中是否也存在上述现象尚无证据。本研究由于资金有限,未能针对该问题进行探讨。

参考文献

- [1] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27): 2129-2200.
- [2] LIU J X, LI Y P, LIU B H, et al. Repeated measurement of growth-differentiation factor-15 in Chinese Han patients with post-myocardial infarction chronic heart failure[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2018, 15(10): 618-627.
- [3] SHARMA A, STEVENS S R, LUCAS J, et al. Utility of growth differentiation factor-15, a marker of oxidative stress and inflammation, in chronic heart failure: insights from the HF-ACTION Study[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(10): 724-734.
- [4] KEMPF T, HORN-WICHMANN R, BRABANT G, et al. Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay[J]. *Clin Chem*, 2007, 53(2): 284-291.
- [5] LYNGBAKKEN M N, MYHRE P L, ROSJO H, et al. Novel biomarkers of cardiovascular disease: applications in clinical practice[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2018, 23(7): 1-28.
- [6] KEMPF T, VON HAEHLING S, PETER T, et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(11): 1054-1060.
- [7] JANKOVIC-TOMASEVIC R, PAVLOVIC S U, JEVTOVIC-STOIMENOV T, et al. Prognostic utility of biomarker growth differentiation factor-15 in patients with acute decompensated heart failure[J]. *Acta Cardiol*, 2016, 71(5): 587-595.
- [8] COTTER G, VOORS A A, PRESCOTT M F, et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients admitted for acute heart failure: results from the RELAX-AHF study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(11): 1133-1143.
- [9] 张丽, 王凯, 祝绪, 等. GDF-15 评估急性心力衰竭患者预后的临床价值[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(7): 691-695.
- [10] 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.
- [11] SASAKI T, HWANG H, NGUYEN C, et al. The small molecule Wnt signaling modulator ICG-001 improves contractile function in chronically infarcted rat myocardium[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75010.
- [12] VEGTER E L, OVCHINNIKOVA E S, VAN VELDHUIS-EN D J, et al. Low circulating microRNA levels in heart failure patients are associated with atherosclerotic disease and cardiovascular-related rehospitalizations[J]. *Clin Res Cardiol*, 2017, 106(8): 598-609.
- [13] VEGTER E L, SCHMITTER D, HAGEMEIJER Y, et al. Use of biomarkers to establish potential role and function of circulating microRNAs in acute heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 224(1): 231-239.
- [14] MAGNUSSEN C, BLANKENBERG S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance[J]. *J Intern Med*, 2018, 283(3): 530-543.
- [15] BOUABDALLAOUI N, CLAGGETT B, ZILE M R, et al. Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial[J/OL]. *Eur J Heart Fail*, 2018[2018-03-11]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ehf.1301>.