

康复, 2015, 22(2): 249-251.

- [6] 祝晓红. 持续健康教育对妇科癌症患者生活质量的影响[J]. 临床医药实践, 2014, 4(8): 295-298.
- [7] 柯淑兰. 个性化健康教育对妇科肿瘤患者化疗依从性的影响[J]. 医学理论与实践, 2013, 7(4): 968-969.
- [8] 魏春燕, 肖燕, 龚敏. 个体化护理干预对妇科肿瘤患者术后负性情绪和免疫功能及生活质量的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 22(4): 489-491.

- [9] 路璐, 王竹青, 薛颖, 等. 妇科恶性肿瘤化疗患者对健康教育需求的调查分析[J]. 贵阳中医学院学报, 2013, 6(4): 252-254.
- [10] 陈英, 冯茜茜, 彭伟萍, 等. 健康教育路径在妇科恶性肿瘤手术患者中的应用[J]. 中外医学研究, 2015, 8(2): 79-81.

(收稿日期: 2015-09-22 修回日期: 2015-11-15)

## • 临床探讨 •

# 生长分化因子-15 表达水平与心肌梗死致心力衰竭程度的相关性研究

刘 哲<sup>1</sup>, 王 晶<sup>2</sup> (1. 延安大学附属医院乐关分院心内科, 陕西延安 716000; 2. 延安大学附属医院内分泌科, 陕西延安 716000)

**【摘要】** 目的 探讨生长分化因子-15(GDF-15)的表达水平与心肌梗死致心力衰竭程度的相关性。方法 随机选取 2013 年 5 月 1 日至 2014 年 12 月 1 日于该院心内科治疗的急性心肌梗死导致心力衰竭的患者 200 例作为心力衰竭组(试验组), 并于体检中心随机选取 200 例健康体检者作为健康组(对照组)。其中心力衰竭组中 I、II 级心力衰竭患者 80 例, III 级心力衰竭患者 70 例, IV 级心力衰竭患者 50 例。采集试验组中各级心肌梗死患者和对照组健康体检者的静脉血, 然后用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)测定心肌梗死患者和健康体检者血清中 GDF-15 的浓度, 并进行分析和比较。结果 试验组中心肌梗死导致心力衰竭的患者血清中的 GDF-15 水平显著高于对照组中的健康体检者( $P < 0.05$ ); 并且急性心肌梗死导致心力衰竭的患者血清中 GDF-15 的浓度水平为 IV 级大于 III 级大于 I、II 级( $P < 0.05$ )。结论 GDF-15 的表达水平与心肌梗死致心力衰竭有关; 并且 GDF-15 的表达水平与心肌梗死致心力衰竭的严重程度呈正相关增长。故 GDF-15 的表达水平的测定有助于心肌梗死致心力衰竭患者的心力衰竭程度的判定。

**【关键词】** 生长分化因子-15; 心肌梗死; 心力衰竭

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.07.040 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)07-0959-02

随着老龄化社会的来临, 许多老年性疾病的发病率也逐渐增高, 其中心肌梗死尤为严重。心肌梗死大部分是由于冠状动脉粥样硬化引起心脏血管的管腔发生狭窄, 导致心肌的供血不足, 发生缺血性的坏死。心肌梗死后患者心脏的收缩力和舒张力明显的减弱, 收缩舒张不协调, 最终导致心力衰竭。但是至今为止, 心力衰竭的严重程度一直没有明确的因子可以用来判定。近年来, 越来越多的研究者将关注点放在了生长分化因子-15(GDF-15)上。GDF-15 属于生长分化因子家族, 是转化生长因子  $\beta$  超家族的重要成员之一<sup>[1]</sup>。近年发现 GDF-15 的增高与心力衰竭急性冠状动脉综合征原发性肺动脉高压等疾病密切相关<sup>[2]</sup>。此外, 越来越多的证据表明, 血浆 GDF-15 是心血管疾病危险分层和制订治疗决策的新的生物标志物<sup>[3-6]</sup>。所以研究心肌梗死致慢性心力衰竭患者的血液中 GDF-15 水平的高低与心力衰竭程度的关系是有临床意义的, 对心肌梗死后心力衰竭的评估和进一步治疗有利。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 随机选取 2013 年 5 月 1 日至 2014 年 12 月 1 日在本院治疗的急性心肌梗死导致心力衰竭患者 200 例作为试验组(所有入选患者心肌梗死诊断符合通用心肌梗死的统一定义<sup>[7]</sup>, 并排除患者现患有或曾经患有其他心脑血管疾病), 按照 Killip 分级法, 其中心力衰竭组中 I、II 级心力衰竭患者 80 例, III 级心力衰竭患者 70 例, IV 级心力衰竭患者 50 例, 并于体检中心随机选取 200 例健康体检者作为对照组。其中试验组男 140 例, 女 60 例, 平均年龄(65.5 ± 8.5)岁, 对照组男 135 例, 女 65 例, 平均年龄(64.0 ± 10.3)岁。两组研究对象的性

别、年龄比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本次研究的研究对象均签署了知情同意书, 并且通过了医院伦理委员会的审核。

**1.2 方法** 确诊患者为心肌梗死致心力衰竭, 住院治疗并抽取静脉血, 静置 2 h 后, 以 3 000 r/min 离心 10 min 获得血清, -20 °C 冰箱保存。于美国 ADL 公司购买的 GDF-15 的酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒, 采用双抗体夹心 ELISA 对所有研究者的血清进行 GDF-15 检测, 具体的操作步骤以说明书为准, 记录所有测得的 GDF-15 值。将试验组(心力衰竭患者组)和对照组(健康体检者)测得的数值进行统计学分析比较。分析 GDF-15 的表达水平与心肌梗死致心力衰竭程度的相关性。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS16.0 统计软件进行分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 比较采用  $t$  检验分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组研究对象血清中 GDF-15 水平的比较** 试验组患者血清中 GDF-15 的水平(2 000.51 ± 163.04)ng/L 显著高于健康体检者(620.06 ± 75.70)ng/L, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.2 心肌梗死后不同分级的心力衰竭患者血清中 GDF-15 的水平比较** 心力衰竭 I、II 级 GDF-15 的水平(1 512.06 ± 95.70)ng/L, III 级(2 300.51 ± 103.04)ng/L, IV 级(3 013.52 ± 123.04)ng/L。随着心力衰竭程度的加重, 患者血清中 GDF-15 的浓度逐渐升高( $P < 0.05$ )。

2.3 心肌梗死后心力衰竭患者 GDF-15 水平与预后的关系见表 1。

表 1 心肌梗死后心力衰竭患者 GDF-15 水平与预后的关系[n(%)]

GDF-15 的浓度	n	预后好	预后不良	$\chi^2$	P
高水平	120	30(25)	90(75)		
低水平	80	40(50)	40(50)	6.58	<0.05

3 讨 论

心肌梗死后导致心力衰竭,是绝大多数的心肌梗死患者发展到后期的必然阶段。但是心肌梗死后心力衰竭的发生、发展程度除了 Killip 分级法,无其他标志性的生物分子可以判定心力衰竭的严重程度。多项临床研究已证实 GDF-15 具有多种生物学活性,是一个重要的心血管保护性因子<sup>[8]</sup>,正常情况下,GDF-15 仅在少量组织表达,如胎盘和中枢神经系统;在其他组织如结肠肾脏和前列腺有少量表达,在多种病理情况下,如创伤缺血缺氧等引起的心肌肾肺或肝损伤<sup>[9-13]</sup>,及在恶性疾病,如乳腺癌结肠癌胰腺癌等癌症中 GDF-15 水平显著升高<sup>[10-11]</sup>。GDF-15 在心肌细胞迅速诱导高表达,成熟的 GDF-15 蛋白被分泌到细胞外,与心肌细胞表面转化生长因子(TGF)- $\beta$  家族受体结合,激活 AKT、SMAD 等下游信号通路,反馈抑制心肌的损伤<sup>[12]</sup>。GDF-15 一般在生理状态下的水平较低,而在冠状动脉粥样硬化及其他心脏疾病中的表达明显升高。有研究也证实了 GDF-15 参与了心肌梗死后心力衰竭患者的心室重塑,与患者的心力衰竭程度呈正相关。所以 GDF-15 也许能作为心肌梗死后导致心力衰竭的严重程度的一种生物标志物。故本次研究探讨 GDF-15 的表达水平与心肌梗死致心力衰竭程度的相关性。

本次研究的研究结果和前人的研究结果在大体方向上一致,无较大争论之处。与刘海涛等<sup>[14]</sup>的研究相互呼应:GDF-15 正在成为评估和管理心脏病患者的一种很有前途的生物标志物,并对心肌细胞具有潜在的保护作用。本研究中,心肌梗死致心力衰竭患者血清中 GDF-15 的水平明显高于健康人( $P < 0.05$ );本次研究比较了心肌梗死致心力衰竭患者不同心力衰竭程度的 GDF-15 水平的高低,提示了随着心力衰竭程度的加重,患者血清中 GDF-15 的水平逐渐升高,即 GDF-15 的表达水平与患者的心力衰竭程度呈正相关;同时探究了患者 GDF-15 水平的高低与心力衰竭患者预后的关系,提示了 GDF-15 水平高的患者预后明显不如 GDF-15 水平低的心力衰竭患者( $P < 0.05$ ),即 GDF-15 的表达水平有可能与心肌梗死致心力衰竭患者的预后有关。

综上所述,本研究证实了心肌梗死致慢性心力衰竭患者的血液中 GDF-15 的表达水平的高低与患者的心力衰竭程度有关系,且为正相关。这对于心肌梗死后心力衰竭的评估和进一步治疗是有临床意义的,但如果要将 GDF-15 的检测完全应用在临床应用中,证据还不足够,因为 GDF-15 的敏感性虽强,但特异性较差,缺乏准确度,同时 GDF-15 对心肌梗死致心力衰竭患者的具体作用机制不明确,对于 GDF-15 在心血管系统中是否存在其他作用以及其在心血管系统中发挥作用的分子生物学机制,目前的研究和认识才刚刚起步<sup>[15]</sup>,有待进一步深入研究。

参考文献

[1] Ago T, Sadoshima J. GDF15, a cardioprotective TGF- $\beta$

superfamily protein[J]. Circ Res, 2006, 98(9):294-297.

[2] Eggers KM, Kempf T, Lind L, et al. Relations of growth-differentiation factor-15 to biomarkers reflecting vascular pathologies in a population-based sample of elderly subjects[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2012, 72(11):45-51.

[3] 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[J]. Lancet, 2002, 359(9324):2159-2163.

[4] Wollert KC, Kempf T, Peter T, et al. Prognostic value of growth differentiation factor-15 inpatients with non-ST-elevation acute coronary syndrome[J]. Circulation, 2007, 115(8):962-971.

[5] Kempf T, von HS, Peter T, et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 inpatients with chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(11):1054-1060.

[6] Wollert KC, Kempf T, Lagerqvist B, et al. Growth differentiation factor 15 for risk stratification and selection of an invasive treatment strategy in non ST-elevation acute coronary syndrome[J]. Circulation, 2007, 116(14):1540-1548.

[7] Kristian T, Joseph SA, Harvey DW, et al. Universal definition of myocardial infarction[J]. Circulation, 2007, 116(6):2634-2653.

[8] 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, 2012, 359(9324):2159-2163.

[9] Zimmers TA, Jin X, Hsiao EC, et al. Growth differentiation factor-15: induction in liver injury through P53 and tumor necrosis factor-independent mechanisms[J]. Surg Res, 2006, 130(13):45-51.

[10] Cheung PK, Woolcock B, Adomat H, et al. Protein profiling of microdissected prostate tissue links growth differentiation factor-15 to prostate carcinogenesis[J]. Cancer Res, 2004, 64(32):5929-5933.

[11] Brown DA, Koopmann J, Buckhaults P, et al. Serum macrophage inhibitory cytokine-1 as a marker of pancreatic and other periampullary cancers[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(22):2386-2392.

[12] Björnstad JL, Skrbic B, Marstein HS, et al. Inhibition of SMAD2 phosphorylation preserves cardiac function during pressure overload[J]. Cardiovasc Res, 2012, 93(1):100-110.

[13] 刘灿君. GDF-15 与心肌梗死后心室重塑指标的相关性分析[J]. 心血管康复医学杂志, 2014, 23(4):408-409.

[14] 刘海涛, 张海锋, 尹涛, 等. 生长分化因子 15 在心血管疾病中的研究进展[J]. 心脏杂志, 2014, 26(3):361-364.

[15] 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.