

急性心肌梗死患者外周血 GDF15 水平表达上调

杨 军¹, 谭 芳¹, 王苏燕¹, 江振涛¹, 邓 彪¹, 丁赛良¹, 张 勇¹, 褚 春²

(1. 南华大学附属第一医院心内科, 湖南 衡阳 421001; 2. 南华大学附属第二医院药剂科)

摘 要: **目的** 探讨外周血血清生长分化因子 15(GDF15)在稳定型心绞痛、急性心肌梗死及非冠心病人群中的表达差异,评估血清 GDF15 浓度在冠心病危险分层中的价值。 **方法** 选取 142 例行冠状动脉造影术的住院患者作为研究对象,其中急性心肌梗死(AMI)组患者 61 例,稳定型心绞痛(SAP)组患者 41 例,40 例冠脉造影正常者为对照组,分别测定其外周血血清 GDF15 水平。 **结果** AMI 组 GDF15 水平显著高于对照组($P < 0.05$),亦显著高于 SAP 组($P < 0.05$)。SAP 组与对照组两组间 GDF15 水平无统计学差异($P > 0.05$)。 **结论** 急性心肌梗死患者血清 GDF15 水平明显升高,可能与患者的斑块不稳定性 and 心肌损伤密切相关,可作为预测和早期诊断急性冠状动脉综合症的参考指标。

关键词: 生长分化因子 15; 急性心肌梗死; 稳定型心绞痛; 冠心病

中图分类号: R542.22 **文献标识码:** A

Correlation Among Serums GDF15 Level and Acute Myocardial infarction

YANG Jun, TAN Fang, WANG Suyan, et al

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: **Objective** To observe serums GDF15 level and its relevance in different types of coronary heart disease (CHD) in patients. **Methods** The present study was involved in 142 cases of patients with CHD, including 61 cases of acute myocardial infarction (AMI), 41 of stable angina pector (SAP) and 29 cases with no cardiovascular disease evidence served as control group. The levels of serums GDF15 were measured with enzyme linked immunosorbent assay and compared. **Results** The levels of GDF15 in AMI was significantly higher than that in SAP group and control group ($P < 0.05$). Group SAP compared with control group had no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** The serum GDF15 of acute myocardial infarction increased significantly and significantly strongly associated with plaque instability. They may be applied in the early prevention and management of ACS.

Key words: growth differentiation factor 15; acute myocardial infarction; coronary heart disease; stable angina pector

近年来,国内外流行病学调查结果均显示冠心病的发病率有逐渐上升的趋势,每年大约有 70 万人最终死于冠心病,约占全部因病死亡者的四分之一。而冠心病患者中大约有 25% 的病人发生无症状心肌梗死或者猝死,这部分患者通常不能被常规检查

所识别^[1],减少冠心病急性心脏事件发生率和死亡率的关键在于对冠心病患者进行有效的危险分层和治疗干预。生长分化因子 15 (growth differentiation factor-15, GDF15) 属生长分化因子 (GDFs) 家族成员,是转化生长因子- β 超家族成员之一^[2],现有研究发现,GDF15 参与心血管疾病的发生发展过程,在心肌急性缺血和缺血再灌注损伤等病理过程中水平明显增高^[3]。本文旨在研究外周血 GDF15 水平在不同冠心病患者中的表达差异,探讨 GDF15 在冠心病危险分层中的价值及临床检测意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2010 年 2 月~2011 年 3 月在本院心血管内科进行冠状动脉造影检查的住院患者共 142 例。急性心肌梗死组(acute myocardial infarction, AMI) (发病时间在 7 天内)61 例,其中男 40 例,女 21 例,年龄 62 ± 10 岁;稳定型心绞痛组(stable angina pectoris, SAP)41 例,其中男 26 例,女 15 例,年龄 62 ± 9 岁;冠脉造影正常对照组 41 例,其中男性 27 例,女性 13 例,年龄 61 ± 9 岁,临床诊断均符合中华医学会心血管病学分会和中华心血管病杂志编辑委员会制定的诊断标准和《急性心肌梗死诊断和治疗指南》的冠心病分类诊断标准。3 组的临床资料见表 1。所有病例均行冠脉造影检查证实。排除有下列情况之一者:严重肝、肾功能障碍、慢性炎症性疾病、严重凝血机制异常、恶性肿瘤、近期有其他活动性出血病史如消化性溃疡等、碘过敏实验阳性、酮症酸中毒等糖尿病急性并发症、心源性休克、心肌炎或心力衰竭、近期重大外伤、自身免疫性疾病、严重的全身其他系统疾病、近 4 周无感染、手术、高热及应用炎症抑制药物史等。

1.2 方法

1.2.1 标本处理 所有患者均在入院行冠脉造影术后取动脉血约 5 mL,2 h 内离心(3 000 r/min, 10 min)取得血清,分离上层血清于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存待用。由专业技术人员质控检验。

1.2.2 血清 GDF15 水平的检测 血清 GDF15 的检测采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,试剂盒购自晶美生物工程有限公司,由美国 R&D systems 公司生产。操作步骤严格按照试剂盒操作说明书要求进行,并做标准曲线。随批质控。酶标仪为美国 DYNEX 公司的 Opsys MR。

1.3 统计学处理

应用 SPSS11.0 统计学软件包进行统计分析,主要指标均通过正态性检验,数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组间满足方差齐性检验,多组间均数比较采用单因素方差分析中的 LSD 及 SNK 检验。 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结 果

2.1 各组一般临床资料的比较

各组间平均年龄、身高、体质指数、收缩压、舒张

压、血脂、白细胞、尿酸、肌酐等相关危险因素均无统计学差异($P > 0.05$),有可比性(表 1)。

表 1 3 组间临床资料的比较

Table 1 Comparison of clinical data among the three groups

指标	AMI 组	SAP 组	对照组	P 值
n	61	41	40	
年龄(y)	62 ± 10	63 ± 9	62 ± 9	0.378
性别(%)	66.0	63.0	67.0	0.928
BMI(kg/m ²)	23.5 ± 2.4	22.7 ± 2.1	22.5 ± 2.5	0.441
高血压(%)	40.0	42.0	37.0	0.686
糖尿病(%)	24.0	22.0	20.0	0.859
吸烟史(%)	52.0	54.0	42.0	0.880
LDLC(mmol/L)	3.02 ± 1.01	3.2 ± 1.01	1.07 ± 0.27	0.131
HDLc(mmol/L)	1.03 ± 0.44	0.97 ± 0.27	4.08 ± 0.87	0.421
TC(mmol/L)	1.70 ± 0.83	1.70 ± 0.94	1.65 ± 1.54	0.973
TG(mmol/L)	4.38 ± 1.01	4.55 ± 1.21	1.65 ± 1.54	0.124

2.2 3 组患者血清 GDF15 的比较

AMI 组血清 GDF15 水平显著高于对照组($P < 0.05$)和 SAP 组($P < 0.05$),而 SAP 组与对照组两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(图 1)。

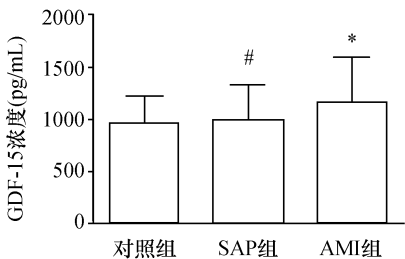


图 1 3 组血清 GDF15 水平的比较 与对照组比较, *: $P < 0.05$;与 AMI 组比较, #: $P < 0.05$

Fig. 1 Comparison of serum GDF15 among the three groups

3 讨 论

冠状动脉粥样硬化性心脏病目前已经成为发达国家和发展中国家导致心血管疾病死亡的主要原因,急性冠脉综合征(ACS)是一组冠状动脉粥样硬化斑块破裂、糜烂、血栓形成或血管痉挛导致的急性或亚急性心肌缺血临床综合征,包括了急性心肌梗死等不同的临床状态。有研究表明,众多炎症因子和细胞因子在急性冠脉综合征的发生、发展中起着重要作用,而这些因子的水平不仅可作为 ACS 的预测和辅助诊断指标,而且常与疾病的严重程度和预

后相关。ACS 的早期识别和诊断并对冠心病进行有效的危险分层对制定正确有效的治疗措施及改善预后有重要的临床意义,但对疑有 ACS 的患者进行诊断和评估仍是一个临床难题。

GDF15 是近年来逐渐引起人们重视的与 ACS 相关的新的生化标志物,GDF15 在 ACS 中水平增高,参与急性心肌缺血、坏死和缺血再灌注损伤过程,有临床研究发现外周血 GDF15 水平与冠心病的发生发展密切相关,在对急性胸痛患者早期危险分层的一项研究中发现,GDF15 水平与心血管事件发生率和死亡率明显相关^[4]。目前对血清 GDF15 的研究已成为热点,研究表明 GDF15 参与心肌缺血的发生、发展过程,而且能够减轻由此引起的心肌损伤,发挥保护性作用。研究发现未接受再灌注治疗的非 ST 抬高 ACS 患者中 GDF15 水平增高,其 1 年病死率与 GDF15 水平升高密切相关^[5];ASSENT 研究在 ST 抬高性心肌梗死患者中亦发现类似的结果^[6],提示 GDF15 是 ACS 患者 1 年病死率的独立预测因素。

本研究表明,血清 GDF15 水平在 AMI 组患者明显升高,但在 SAP 组却升高不明显,由此可以看出,在冠心病的发展中,随着病情的加重,外周血 GDF15 水平逐渐升高,提示患者冠心病急性心脏事件的发生与 GDF15 水平和炎症反应的进展密切相关。血清 GDF15 的测定可以帮助临床早期鉴别高危的急性冠脉综合症,而联合 GDF15 检测与 MMP-9

等其他常用血清学标志物进行评估或可提高冠心病患者危险分层的准确性^[7]。

参考文献:

- [1] Ioannidis JP, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2012, 110(5):658-662.
- [2] Ago T, Sadoshima J. GDF15, a cardioprotective TGF- β -superfamily protein[J]. *Circ Res*, 2006, 98(3):294-297.
- [3] Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P. Relation of growth-differentiation factor 15 to left ventricular remodeling in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(7):955-958.
- [4] Schaub N, Reichlin T, Twerenbold R, et al. Growth differentiation factor-15 in the early diagnosis and risk stratification of patients with acute chest pain[J]. *Clin Chem*, 2012, 58(2):441-449.
- [5] Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(25):2631-2639.
- [6] Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(20):2107-2116.
- [7] 马小峰, 李招兵, 刘扬, 等. 冠心病患者血清 NGAL 和 MMP-9 的表达及临床意义[J]. *中南医学科学杂志*, 2011, 39(2):210-212.