

论著·临床研究

GDF-15 和 NT-proBNP 联合检测对老年急性心力衰竭患者预后预测价值的研究

杨德胜¹, 崔国方²

(山东省青岛市海慈医疗集团:1. 检验科;2. 心血管二科, 山东青岛 266033)

摘要:目的 探讨转化生长因子-15(GDF-15)和 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)联合检测在老年急性心力衰竭患者预后预测中的应价值。**方法** 分析 2014 年 2 月至 2017 年 2 月在该院接诊的 165 例 AHF 患者,根据随访结果分为生存组(120 例)和死亡组(45 例),对患者血清 GDF-15 和 NT-proBNP 进行检测。分析两组患者临床资料的差异以及血清 GDF-15 和 NT-proBNP 水平对急性心力衰竭患者预后的预测价值。**结果** 生存组与死亡组患者的心功能分级、心率(HR)、左心射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVDD)等资料间差异无统计学意义($P>0.05$);生存组 GDF-15 和 NT-proBNP 表达水平显著低于死亡组($t=-2.985, -3.912, P=0.004, 0.000$);ROC 曲线显示,应用血清 GDF-15 和 NT-proBNP 表达水平预测急性心力衰竭患者预后具有较高的预测效能,其曲线下面积(AUC)分别为 0.855 和 0.847,差异间无统计学意义($P>0.05$);血清 GDF-15 和 NT-proBNP 联合检测预测急性心力衰竭患者预后的 AUC 为 0.932,明显高于血清 GDF-15 单独预测($Z=2.958, P=0.003$)和血清 NT-proBNP 单独预测($Z=3.324, P=0.000$);约登指数提示血清 GDF-15 和 NT-proBNP 预测老年急性心力衰竭患者预后的最佳截点分别为 209.54 pg/mL 和 1 962.63 pg/mL;血清 GDF-15 和 NT-proBNP 联合检测急性心力衰竭预后的准确率、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 88.48%、82.22%、90.83%、77.08%和 93.16%,灵敏度显著高于各项指标单独诊断($P<0.05$)。**结论** 联合检测血清 GDF-15 和 NT-proBNP 对急性心肌梗死患者预后预测具有较高的灵敏度,值得临床推广。

关键词:转化生长因子-15; N 末端 B 型利钠肽原; 急性心力衰竭; 预测预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.15.017

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2019)15-1861-04

文献标识码:A

Prognostic value of combined detection of GDF-15 and NT-proBNP in patients with acute heart failure

YANG Desheng¹, CUI Guofang²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. the Second Cardiovascular Department, Haici Medical Group, Qingdao, Shandong 266033, China)

Abstract: Objective To investigate the value of combined detection of transforming growth factor-15 (GDF-15) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in predicting the prognosis of patients with acute heart failure (AHF). **Methods** 165 patients with AHF from February 2014 to February 2017 in our hospital were analyzed. According to the follow-up results, they were divided into survival group (120 cases) and death group (45 cases). The serum GDF-15 and NT-proBNP were detected. The difference of clinical data and the predictive value of serum GDF-15 and NT-proBNP levels in patients with acute heart failure were analyzed. **Results** There was no significant difference in heart function, heart rate(HR), Left ventricular ejection fraction(LVEF) and Left ventricular end diastolic dimension(LVDD) between the survival group and the death group ($P>0.05$); the expression levels of GDF-15 and NT-proBNP in the survival group were significantly lower than those in the death group ($t=-2.985, -3.912, P=0.004, 0.000$). ROC curve showed that serum levels of GDF-15 and NT-proBNP were effective in predicting the prognosis of elderly patients with acute heart failure. The AUC of patients with acute heart failure was 0.855 and 0.847, respectively ($P>0.05$); the combined detection of serum GDF-15 and NT-proBNP predicted the prognosis of patients with acute heart failure was 0.932, significantly higher than that of serum GDF-15 ($Z=2.958, P=0.003$) and serum NT-proB-

作者简介:杨德胜,男,副主任技师,主要从事临床生物化学检验的研究。

本文引用格式:杨德胜,崔国方. GDF-15 和 NT-proBNP 联合检测对老年急性心力衰竭患者预后预测价值的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(15): 1861-1864.

NP individual prediction($Z=3.324, P=0.000$); Youden index suggested that the best cut-off points of GDF-15 and NT-proBNP in predicting the prognosis of patients with acute heart failure were ≤ 209.54 pg/mL and ≤ 1962.63 pg/mL, respectively. The accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative of combined detection of serum GDF-15 and NT-proBNP in predicting the prognosis of patients with acute heart failure were 88.48%, 82.22%, 90.83%, 77.08% and 93.16%, respectively. The sensitivity was significantly higher than that of individual diagnosis ($P<0.05$). **Conclusion** Combined detection of serum GDF-15 and NT-proBNP has high sensitivity in predicting the prognosis of patients with acute myocardial infarction, which is worthy of clinical promotion.

Key words: transforming growth factor -15; N terminal B type natriuretic peptide; acute heart failure; prognosis

心力衰竭是临床常见的一种心血管疾病,极易复发,具有较高的病死率。心力衰竭常由发生于心脏的结构或功能障碍性疾病所致,常引起患者心肌充盈或射血功能障碍,进而出现一些列复杂的临床症状^[1-2]。心力衰竭早期及时诊断能够有效提高患者预后并有助于改善症状,故早期检测预后相关指标并进行针对性治疗相当重要。N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)是近年来临床常用和公认为用于心力衰竭诊断的指标,可用来指导心力衰竭患者的治疗并对预后进行评估^[3]。有研究表明,转化生长因子-15(GDF-15)与心血管疾病的发生关系密切^[4],急性心力衰竭患者 GDF-15 水平明显升高,但目前有关 GDF-15 与急性心力衰竭患者预后关系的研究仍较少。鉴于上述情况,本课题组对 GDF-15 和 NT-proBNP 联合检测在急性心力衰竭患者预后评估中价值进行了相关研究,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 2 月至 2017 年 2 月在本院接诊的 165 例 AHF 患者,对患者出院后一年内的情况进行随访。纳入标准:(1)所有经过诊断后均符合欧洲心脏病协会(ESC)以及美国心力衰竭(AHA)发表的《急性心力衰竭治疗与诊断指南》^[5]的有关诊断标准的患者;(2)左心室射血分数 $<30.00\%$,且有过往确诊心脏方面的基础疾病;(3)心功能按照纽约心脏病协会要求将心功能分为Ⅲ级与Ⅳ级。排除标准:(1)恶性肿瘤患者;(2)急性冠状动脉综合征患者和心脏瓣膜疾病的患者;(3)合并肺炎、肺部栓塞以及肝肾衰竭的患者。按照患者的随访结果分为生存组和死亡组,生存组 120 例患者,男性 62 例,女性 58 例;平均年龄(79.86 ± 9.78)岁;死亡组 45 例患者,男性 23 例,女性 22 例;平均年龄(81.92 ± 5.36)岁。两患者性别、年龄对比差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究是在所有患者及其家属知情且同意的前提下进行,且通过本院伦理协会批准。

1.2 方法 患者入院后第 2 天清晨空腹抽取静脉血,使用罗氏公司生产的 cobas6000 全自动免疫分析

仪对血清 NT-proBNP 进行测定,使用 ELISA 试剂盒(上海纪宁实业有限公司)检测血清 GDF-15。根据病案信息每 3 个月对患者进行一次随访,终点事件为全因死亡。随访时间为 12 个月,随访截止于 2018 年 2 月。

1.3 观察指标 对比两组患者临床资料、血清 GDF-15 和 NT-proBNP 表达水平预测急性心力衰竭患者预后的 ROC 曲线、诊断效能。(1)对比两组患者临床资料患者入院后常规采集患者一般资料并记录,用 ACUSO 型超声心动图仪(西门子股份公司)及其配套超声探头对患者进行评估患者 LVEF 和 LVDD。(2)绘制血清 GDF-15 和 NT-proBNP 以及联合预测的 ROC 曲线,分析不同 Cut-off 值的预测价值,并比较血清 GDF-15 和 NT-proBNP 预测急性心力衰竭患者预后的诊断效能(包括诊断准确率、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值等。准确率=诊断符合人数/总例数 $\times 100\%$,灵敏度=真阳性人数/(真阳性人数+假阴性人数) $\times 100\%$,特异度=真阴性人数/(真阴性人数+假阳性人数) $\times 100\%$,阳性预测值=真阳性人数/(真阳性人数+假阳性人数) $\times 100\%$,阴性预测值=真阴性人数/(真阴性人数+假阴性人数) $\times 100\%$ 。

1.4 统计学处理 数据处理采用 SPSS22.0,计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC)评价 GDF-15 和 NT-proBNP 预测急性心力衰竭患者预后的效能,并计算曲线下面积(AUC)及其 95%置信区间、标准误和 P 值,利用约登指数寻找最佳截点。当 $P<0.05$ 时认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同预后患者临床资料的对比 生存组与死亡组患者的心功能分级、HR、LVEF、LVDD 等资料间差异均无统计学意义($P>0.05$);生存组血清 GDF-15 和 NT-proBNP 表达水平均显著低于死亡组($t=-2.985, -3.912, P=0.004, 0.000$)。见表 1。

2.2 血清 GDF-15 和 NT-proBNP 表达水平预测急性心力衰竭患者预后的 ROC 曲线 ROC 曲线显示,应用血清 GDF-15 和 NT-proBNP 表达水平预测急性心力衰竭患者预后具有较高的预测效能,其 AUC 分别为 0.855 和 0.847,差异间无统计学意义($P>0.05$);血清 GDF-15 和 NT-proBNP 联合检测预测急

性心力衰竭患者预后的 AUC 为 0.932,明显高于血清 GDF-15 单独预测($Z=2.958, P=0.003$)和血清 NT-proBNP 单独预测($Z=3.324, P=0.000$);约登指数提示血清 GDF-15 和 NT-proBNP 预测急性心力衰竭患者预后的最佳截点分别为 209.54 pg/mL 和 1 962.63 pg/mL,见图 1、表 2。

表 1 不同预后患者临床资料的对比

指标	生存组	死亡组	t/χ^2	P
心功能分级[n(%)]				
Ⅲ级	80(66.67)	29(64.44)	0.072	0.788
Ⅳ级	40(33.33)	16(35.56)		
HR($\bar{x}\pm s$,bpm)	78.93 $\pm$ 11.53	78.62 $\pm$ 11.47	0.154	0.878
LVEF($\bar{x}\pm s$,%)	20.61 $\pm$ 3.21	20.54 $\pm$ 3.45	0.122	0.903
LVDD($\bar{x}\pm s$,mm)	51.27 $\pm$ 3.79	51.69 $\pm$ 3.65	-0.640	0.523
GDF-15($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	188.62 $\pm$ 35.78	237.78 $\pm$ 35.57	-7.873	0.000
NT-proBNP($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	1 837.57 $\pm$ 457.78	2 389.77 $\pm$ 479.56	-6.812	0.000

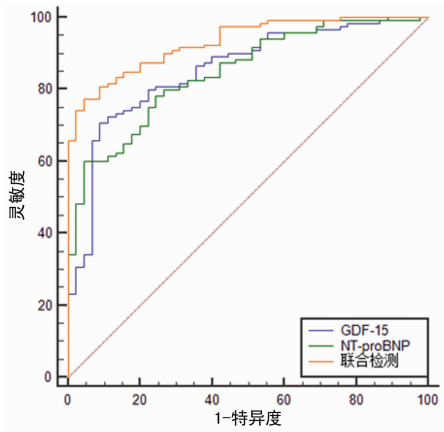


图 1 血清 GDF-15 和 NT-proBNP 预测预后的 ROC 曲线

NT-proBNP 联合检测急性心力衰竭预后的准确率、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 88.48%、82.22%、90.83%、77.08%和 93.16%,灵敏度显著高于各项指标单独诊断($P<0.05$),见表 3。

3 讨论

急性心力衰竭是由于急性发作或左心功能异常导致患者心肌收缩力减弱^[6],心脏负荷加重,进而引发急性心排血量的降低,促使患者肺部循环的压力变高,血液循环阻力增加,导致肺循环充血引发急性肺淤血、休克等症状,增加患者的病死率以及并发症发生率^[7-8]。因此,发掘对本病早期诊断、治疗与预后相关的标记物对临床治疗有着重大的指导意义。国外有相关研究表明,慢性心力衰竭患者的血清 GDF-15 和 NT-proBNP 的水平均会随着心力衰竭水平的变化而改变^[9]。但目前国内对上述两组指标作为检测心力衰竭患者的预后与预测指标研究较少^[10-11]。

BNP 是一种常见的心力衰竭定量标志物,在心室舒张时由心室肌分泌,有扩张血管、利尿等功能,能够反映左室收缩与舒张功能、右室与瓣膜功能的障碍情况^[12-13]。NT-proBNP 由 BNP 在心肌细胞处被加工为 pro-BNP,随后在血液中再次被加工而成,其半衰期较长易被检测,具有较高的稳定性。有相关研究明确指出^[14],心力衰竭患者的 NT-proBNP 水平会在急性加重期有显著的升高,患者的 NT-proBNP 水平会随着心功能衰竭情况的恶化而升高。

GDF-15 属于转化生长因子超家族成员,参与组织的修复、多器官的生长分化,健康人体内几乎不存在^[15]。当机体心功能受损时,GDF-15 水平迅速升高,抑制心肌缺血导致的心肌细胞凋亡,减少心肌细

表 2 血清 GDF-15 和 NT-proBNP 表达水平预测急性心力衰竭患者预后的曲线下面积

变量	cut-off 值(pg/mL)	AUC	s	95%CI
GDF-15	209.54	0.855	0.032	0.791~0.905
NT-proBNP	1 962.63	0.847	0.031	0.648~0.790
联合检测	—	0.932	0.018	0.882~0.965

表 3 血清 GDF-15 和 NT-proBNP 表达水平预测急性心力衰竭患者预后的诊断效能

检测方法	准确率	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
GDF-15	83.03%	62.22% ^a	90.83%	71.19%	86.51%
NT-proBNP	86.06%	60.00% ^a	95.83%	84.38%	86.47%
联合检测	88.48%	82.22%	90.83%	77.08%	93.16%

注:与联合诊断相比,^a $P<0.05$

2.3 血清 GDF-15 和 NT-proBNP 表达水平预测急性心力衰竭患者预后的诊断效能 血清 GDF-15 和

胞损伤,加快心肌的修复^[16]。还有研究指出,GDF-15 可能作用于心肌肥厚以及心肌肥厚向心力衰竭转变的过程^[17]。因此,可以认为 GDF-15 与心力衰竭的发生关系极大,可以作为预测急性心力衰竭的指标之一。

本研究对比生存组和死亡组的临床资料,两组患者心功能基本资料间差异均无统计学意义($P > 0.05$),但生存组血清 GDF-15 和 NT-proBNP 水平显著低于死亡组,这表明,血清 GDF-15 和 NT-proBNP 可作为预测急性心力衰竭的指标。ROC 曲线显示,应用血清 GDF-15 和 NT-proBNP 表达水平预测急性心力衰竭患者预后具有较高的预测效能;Youden 指数计算的最佳截点(GDF-15 为 209.54 pg/mL、NT-proBNP 为 1 962.63 pg/mL)进行评估,血清 GDF-15 和 NT-proBNP 联合预测的 AUC 显著高于各指标单独预测;联合预测的灵敏度显著高于各项指标单独预测,这表明,血清 GDF-15 和 NT-proBNP 联合预测能显著提高急性心肌梗死患者预后预测的灵敏度,增加急性心肌梗死患者预后预测的准确率。究其原因,单项指标在检测过程中不可避免会出现误差,当两项指标联合检测时,可以在一定程度上相互弥补,减少误差,提高灵敏度。DAVIS 等^[18]的研究亦表明,血清 GDF-15 和 NT-proBNP 联合诊断能显著提高急性心肌梗死患者预后预测的灵敏度。

4 结 论

综上所述,联合检测血清 GDF-15 和 NT-proBNP 对急性心肌梗死患者预后预测具有较高的灵敏度,值得临床推广。

参考文献

- [1] 刘健,田勇刚,张建,等.脓毒症患者 N-末端 B 型利钠肽原与连续心排量监测指标及预后的相关性[J]. 中国老年学杂志,2016,36(6):1438-1440.
- [2] PICANO E,PELLIKKA P A. Ultrasound of extravascular lung water;a new standard for pulmonary congestion[J]. Eur Heart J,2016,37(27):2097-2104.
- [3] 于海侠,周景霞,任长安,等.心肺复苏患者血清 GDF-15、NT-proBNP、cTnI 水平变化的临床意义及其与近期预后的关系[J]. 中国动脉硬化杂志,2017,25(3):269-273.
- [4] 许锦荣,陈玲,凌云,等.红细胞及血小板体积分布宽度、生长分化因子-15 与心力衰竭患者预后的相关性[J]. 广东医学,2015,36(23):3643-3645.
- [5] 胡大一,杨士伟,闫明珠,等.2005 年欧洲心脏病学会急性心力衰竭诊断和治疗指南介绍(4)[J]. 中国医药导刊,2006,8(4):306-310.
- [6] 陈炜.急性心力衰竭的诊断和治疗指南解读:2012 年更新版 ESC 急性心力衰竭诊断和治疗[J]. 中华危重病急救医学,2013,25(11):698-702.
- [7] 刘崇韬,翁志远.心力衰竭患者血清糖类抗原 125 与血流动力学变化的相关性研究[J]. 中国循环杂志,2015,30(3):256-259.
- [8] 段芹,覃数,葛平,等. NT-proBNP 在 AHF 诊断中不同年龄截断值的比较分析[J]. 重庆医学,2016,45(36):5085-5087.
- [9] STIERMAIER T,EITEL I. Reply to the letter regarding the article "Growth differentiation factor-15 in Takotsubo cardiomyopathy:Diagnostic and prognostic value"[J]. Int J Cardiol,2014,177(1):39-40.
- [10] 徐伟,陆一鸣.参附注射液对缺血性心肌病伴急性心力衰竭患者呼气流速峰值的影响[J]. 中华中医药杂志,2015,30(2):609-612.
- [11] 杨敬,华琦,李静,等.急性心力衰竭住院患者的药物治疗分析——多中心现况调查[J]. 首都医科大学学报,2015,36(3):410-413.
- [12] 王征,刘芳艳,曹涛,等.血清尿酸水平对老年急性心衰患者病情变化的临床预测价值[J]. 中国老年学杂志,2016,36(9):2130-2132.
- [13] 季华庆,石建国.国内重症监护病房应用无创呼吸机治疗急性心力衰竭合并呼吸衰竭疗效的 Meta 分析[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(7):33-39.
- [14] DAMMAN P,KEMPFF T,WINDHAUSEN F, et al. Growth-differentiation factor 15 for long-term prognosis in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome:an Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) substudy[J]. Int J Cardiol,2014,172(2):356-363.
- [15] 崔圆,金凤表,孙燊贤,等.血清 GDF-15、sST2、BNP 检测在慢性心力衰竭患者心功能评估中的价值[J]. 山东医药,2016,56(17):1-4.
- [16] WANG X,CHEN L L,ZHANG Q. Increased serum level of growth differentiation factor 15 (gdf-15) is associated with coronary artery disease[J]. Cardiovasc Ther,2016,34(3):138-143.
- [17] 张月琴,林珂,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.
- [18] DAVIS R L,LIANG C,SUE C M. A comparison of current serum biomarkers as diagnostic indicators of mitochondrial diseases[J]. Neurology,2016,86(21):2010-2015.

(收稿日期:2019-01-12 修回日期:2019-03-21)