

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.32.018

AMI 患者血清 GDF-15 与冠状动脉造影 SYNTAX 评分的相关性*

董铁铸, 罗东雷[△], 郭靖涛, 周江, 崔艳玲, 侯天华, 金继利, 张金龙, 姚艳影

(承德医学院第二附属医院/承德市中心医院心内科, 河北承德 067000)

[摘要] **目的** 探讨急性心肌梗死(AMI)患者血清生长分化因子-15(GDF-15)水平与冠状动脉造影(CAG) SYNTAX 评分的相关性。**方法** 选择 2015 年 9 月至 2017 年 6 月在该院住院诊断为冠心病并行 CAG 检查的患者 218 例,其中 AMI 患者 150 例(观察组)和非 AMI 患者 68 例(对照组),患者入院后均检测各项生化指标,测定 GDF-15 血清水平,行 CAG 检查后进行 SYNTAX 评分计算。**结果** 观察组患者男性、吸烟、空腹血糖(GLU)、肌钙蛋白(cTNI)、GDF-15 血清水平及 SYNTAX 评分均明显高于对照组($P < 0.05$)。观察组患者血清 GDF-15 水平与 SYNTAX 评分呈明显正相关($r = 0.450, P < 0.01$);对照组患者血清 GDF-15 水平与 SYNTAX 评分无明显相关($r = 0.226, P > 0.05$)。**结论** AMI 患者 GDF-15 血清水平高于非 AMI 冠心病患者,且随着 SYNTAX 评分的升高而升高,GDF-15 可在一定程度上反映冠状动脉病变的严重程度。

[关键词] 急性心肌梗死;生长分化因子-15;冠状动脉造影;SYNTAX 评分**[中图分类号]** R541.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)32-4153-03**The correlation between GDF-15 and SYNTAX score of coronary angiography in patients with AMI***DONG Tiezhu, LUO Donglei[△], GUO Jingtao, ZHOU Jiang, CUI Yanling, HOU Tianhua,

JIN Jili, ZHANG Jinlong, YAO Yanying

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Chengde Medical University/
Chengde Central Hospital, Chengde, Hebei 067000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between the level of serum growth differentiation factor-15 (GDF-15) and SYNTAX score of coronary angiography (CAG) in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A total of 218 patients from September 2015 to June 2017 diagnosed with coronary heart disease and received CAG were included, 150 of whom with AMI were selected as the observation group and 68 non-AMI patients were collected as the control group. All biochemical indices, serum GDF-15 level and SYNTAX score calculation after CAG measurement were detected. **Results** The percentage of male, smoking rate, the level of fasting blood glucose (GLU), cardiac troponin (cTNI), serum GDF-15 and SYNTAX scores in the observation group were significantly higher than those of the control group, there was statistically significant difference ($P < 0.05$). The level of serum GDF-15 was positively correlated with SYNTAX score in the observation group ($r = 0.450, P < 0.01$), while there was no correlation in the control group ($r = 0.226, P > 0.05$). **Conclusion** The level of GDF-15 is higher in AMI patients, which gradually increased with the increasing of SYNTAX score, it can reflect the severity of coronary lesions.

[Key words] acute myocardial infarction; growth differentiation factor-15; coronary angiography; SYNTAX score

近年来急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)的发病率及病死率逐年升高,而 AMI 的危重程度往往与冠状动脉(简称冠脉)病变程度呈正相关,目前医学研究机构多应用冠脉造影(coronary angiography, CAG) SYNTAX 评分来评估冠脉病变程度,SYNTAX 评分可为临床医生选择血运重建方式提供可靠依据,并为国内指南所采用,但是部分患者出于种种原因未能及时进行 CAG,不能更好地评估

病情。有研究发现使用某些生物标记物来对 AMI 患者进行危险评估,患者可能会从中获益^[1],其中生长分化因子-15(growth differentiation factor-15, GDF-15)是一种较新的生物标记物,在应激状态下心肌细胞和动脉粥样硬化病变可产生该物质^[2],在 AMI 患者中 GDF-15 血清水平会升高^[3],但国内外很少有关于 AMI 患者血清 GDF-15 水平与 CAG 的 SYNTAX 评分是否相关、是否能够反映冠脉病变严重程度的研

* 基金项目:河北省医学科学研究重点课题(ZD20140455);河北省承德市科学技术研究与发展项目(201422002)。 作者简介:董铁铸(1981—),主治医师,本科,主要从事心血管内科方向研究。 [△] 通信作者, E-mail: luoyutian999@126.com。

究,本研究旨在这一方面进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 9 月至 2017 年 6 月在本院心血管内科住院诊断为冠心病并行 CAG 检查的患者 218 例,其中 AMI 患者 150 例(观察组),非 AMI 患者 68 例(对照组),AMI 的诊断根据 2012 年美国心脏病学会杂志(JACC)对于 AMI 发表的统一规定进行诊断。非 AMI 的诊断则为排除性诊断。观察组:男 116 例,女 34 例;年龄 50~66 岁,平均(58.29±7.60)岁;其中急性 ST 段抬高型心肌梗死 90 例,急性非 ST 段抬高型心肌梗死 60 例。对照组:男 42 例,女 26 例;年龄 45~70 岁,平均(57.25±12.22)岁;其中稳定型心绞痛 28 例,不稳定型心绞痛 30 例,陈旧性心肌梗死患者 10 例。排除标准:(1)先天性心脏病;(2)原发性心肌病;(3)近期外科手术史;(4)3 个月内经皮冠脉介入(PCI)手术史;(5)肝、肾功能不全;(6)恶性肿瘤病史;(7)各种感染的急性期;(8)妊娠期患者。该研究通过本院伦理医学委员会批准,患者均自愿参加,并由患者本人或其家属签署知情同意书。

1.2 方法 两组入选的患者均于入院后采集病史资料,发病 12~24 h 采集空腹静脉血标本,检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肌酐(Cr)、空腹血糖(GLU)、肌钙蛋白(cTNI)、血清 GDF-15 水平,所有血标本冷藏于 4℃ 条件下,将标本离心收集血清后,保存于-80℃ 冰箱中,集中采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定 GDF-15 血清水平,入选患者均由有经验的心血管介入医师经桡动脉或者股动脉入路行 CAG 检查,根据至少两个以上角度判断冠脉病变情况,并在 SYNTAX 评分计算器软件上进行 SYNTAX 评分。

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS22.0 统计软件进

行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;对于不服正态分布的资料,采用秩和检验。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;对 AMI 组采用 Sperm 相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

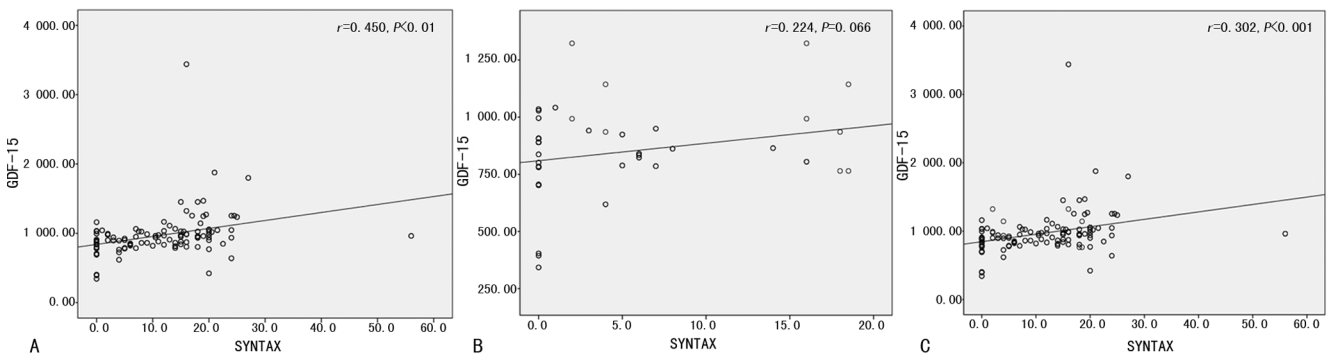
2 结果

2.1 两组患者基本临床特征、GDF-15 血清水平及 SYNTAX 评分比较 观察组男性、吸烟、GLU、cTNI、GDF-15 血清水平及 SYNTAX 评分均明显高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者血清 GDF-15 与 SYNTAX 评分相关性分析 观察组患者血清 GDF-15 与 SYNTAX 评分呈明显正相关($r = 0.450, P < 0.01$);对照组患者血清 GDF-15 水平与 SYNTAX 评分无明显相关性($r = 0.226, P = 0.066$);218 例冠心病患者血清 GDF-15 水平与 SYNTAX 评分呈明显正相关($r = 0.302, P < 0.01$),见图 1。

表 1 两组患者基本临床特征比较

项目	对照组($n=68$)	观察组($n=150$)	χ^2/t	P
性别[n(%)]	42(61.76)	116(77.33)	5.685	0.017
吸烟[n(%)]	42(61.76)	96(64.00)	12.603	0.001
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	58.29±7.60	57.25±12.22	-0.854	0.393
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.72±0.91	4.61±1.05	-1.546	0.122
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.93±1.05	1.64±0.65	-0.983	0.326
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.40±1.15	1.11±0.29	-2.592	0.060
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.46±0.7	2.58±0.85	-0.255	0.799
CR($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	64.59±11.95	70.47±21.72	-1.549	0.121
GLU($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.86±1.07	6.66±2.09	-2.361	0.018
cTNI($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	0.14±0.18	40.65±33.40	-11.490	0.001
GDF-15($\bar{x} \pm s$, ng/L)	842.41±195.80	1029.72±359.63	-5.030	0.001
SYNTAX 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	4.31±5.75	14.62±8.46	-8.194	0.001



A: 观察组; B: 对照组; C: 全部患者

图 1 患者血清 GDF-15 与 SYNTAX 评分的散点图

3 讨论

AMI 是冠心病的一种严重类型,是冠脉血供急剧减少或中断,使供血区的心肌细胞变性坏死。临床表现有持续性胸骨后剧烈疼痛,其发病率及病死率逐年

升高,而 AMI 的危重程度多与冠脉病变严重程度呈正相关,近年来多应用 SYNTAX 评分来评估冠脉病变的严重程度,SYNTAX 评分源于 SYNTAX 研究^[4],SYNTAX 评分是在 SYNTAX 研究设计时,依

据 Leaman 评分、ACC/AHA 病变分级、完全闭塞分型系统、Duck 分叉病变及专家建议建立的,该评分将冠脉分为 16 段,根据左、右优势型,各段占不同分值比重,结合冠脉病变的多种复杂情况,通过计算机软件计算总分值。与 Gensini 评分相比,SYNTAX 评分不仅评估冠脉病变的数量,而且考虑狭窄程度和病变长度,更能全面反映冠脉病变的程度^[5]。国外研究结果表明,SYNTAX 评分是主要心血管不良事件的独立预测因子^[6],国内研究发现 PCI 术后 SYNTAX 评分在一定程度上能预测患者的预后生活质量^[7]。

GDF-15 属于生长分化因子家族,为转化生长因子- β 超家族成员之一,当在氧化应激条件下,大部分在内皮细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞及脂肪细胞中表达,氧化的低密度脂蛋白和炎症刺激因子则会促进巨噬细胞中的 GDF-15 高度表达,主要由脂肪细胞分泌,GDF-15 被表达和分泌后,反过来抑制脂肪细胞的分化^[8],并且在体内发挥抵抗炎症反应、促肿瘤细胞凋亡和抑制肿瘤生长的作用。有研究发现,GDF-15 还参与心脏疾病的演变过程,在心脏急性缺血、炎症反应、心肌肥厚及心力衰竭等病理过程中会升高,同样在 AMI 患者中 GDF-15 血清水平也会升高^[3]。VELDERS 等^[9]研究认为 GDF-15 血清水平在一定程度上可以预测冠心病患者主要心血管不良事件的发生,TZLKAS 等^[10]的一项多中心研究认为 GDF-15 水平与冠心病的严重程度相关,可能是 AMI 患者未来心血管事件的独立预测因子,并且还有研究预测血清 GDF-15 水平的升高与多种心脏疾病及不良预后有独立相关性,并提出 GDF-15 是心血管系统的一种保护性因子的观点^[11]。

动脉粥样硬化的发病机制涉及多种心血管系统细胞的激活,这些心血管系统细胞在激活状态下表达和分泌 GDF-15 水平增高^[12]。目前国内少有 GDF-15 与 SYNTAX 评分相关性的研究,本研究观察 AMI 和非 AMI 患者的临床特征,特别是血清 GDF-15 水平和 SYNTAX 评分的情况,并对 AMI 组做 GDF-15 与 SYNTAX 评分的相关性分析,结果发现 AMI 的发病男性高于女性,且以吸烟患者居多,与王德征等^[13]的流行病学调查一致;AMI 患者 GLU 水平高于非 AMI 患者,可能与 AMI 的应激反应有关,但是有研究认为 AMI 患者 SYNTAX 评分的高低与 GLU 波动也有一定相关性^[14];两组患者 TC 和 LDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),可能与冠心病患者大部分服用他汀类药物有关。本研究结果表明,AMI 患者血清 GDF-15 水平明显高于非 AMI 患者;且 AMI 患者 GDF-15 血清水平与 SYNTAX 评分呈明显正相关($r = 0.450, P < 0.01$),GDF-15 血清水平随着 SYNTAX 评分的升高而逐渐升高,在一定程度上 GDF-15 反映了冠脉病变的严重程度,未来有可能会成为一种有效评估 AMI 患者危重程度的新生标记物。

本研究同时统计分析非 AMI 患者血清 GDF-15 与 SYNTAX 评分和总体患者血清 GDF-15 与 SYNTAX 评分的相关性,结果显示非 AMI 患者 GDF-15 与 SYNTAX 评分无明显相关性,说明本研究结果可信度较高,符合预期,而总体患者血清 GDF-15 与 SYNTAX 评分呈正相关,可能与数据中有 AMI 患者,并且其相关性较高有关。本研究将深入探索,进一步增加样本量,最终找出 GDF-15 与 SYNTAX 评分的具体对应关系,从而根据 GDF-15 血清水平估算出 SYNTAX 评分的大致范围,以指导临床工作。

参考文献

- [1] WHELTON S P, NARLA V, BLAHA M J, et al. Association between resting heart rate and inflammatory biomarkers (high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen) (from the multi-ethnic study of atherosclerosis) [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(4): 644-649.
- [2] DOMINGUEZ-RODRIGUEZ A, ABREU-GONZALEZ P, AVANZAS P, et al. Effect of serum growth differentiation factor-15 and the syntax score on 2-Year outcomes in patients with acute coronary syndrome [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(10): 1569-1574.
- [3] 罗东雷, 郭靖涛, 李拥军, 等. 生长分化因子-15 血清水平与急性心肌梗死相关性研究 [J]. *重庆医学*, 2016, 45(18): 2491-2493.
- [4] SERRUYS P W, ONUMA Y, GARG S, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study [J]. *EuroIntervention*, 2009, 5(1): 50-56.
- [5] SINNING C, LILLPOPP L, APPELBAUM S A, et al. Angiographic score assessment improves cardiovascular risk prediction: the clinical value of SYNTAX and Gensini application [J]. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102(7): 495-503.
- [6] MOHR F W, MORICE M C, KAPPETEIN A P, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9867): 629-638.
- [7] 马东方, 张爱元, 徐楠楠. 经皮冠状动脉介入治疗术后 SYNTAX 积分对冠心病患者生活质量的预测价值 [J]. *山东医药*, 2015, 55(1): 64-66.
- [8] YANAGITAI M, KITAGAWA T, OKAWA K, et al. Phenylethylamine derivatives induce GDF-15/MIC-1 and inhibit adipocyte differentiation of mouse 3T3-L1 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417(1): 294-298.
- [9] VELDERS M A, WALLENTIN L, BECKER R C, et al. Biomarkers for risk stratification of patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: Insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial [J]. *Am Heart J*, 2015, 169(6): 879-889. e7.
- [10] TZIKAS S, PALAPIES L, BAKOGIANNIS C, et al. GDF-15 predicts cardiovascular events in acute chest (下转第 4159 页)

变^[14]。相比正常淋巴结,转移淋巴结 CT 值在增强扫描后变化更为明显。而 X 线特有的硬化效应在传统 CT 成像时亦有可能减弱 CT 值的变化情况,而能谱 CT 可避免 X 线硬化效应并提供更为准确且稳定的 CT 值^[15]。本研究发现,相比平扫 CT 值与静脉期 CT 值,动脉期 CT 值诊断效能较高。可能因大部分胃癌患者肿瘤组织在动脉期强化较为明显,并且其转移淋巴结的强化特点类似于原发病灶。能谱 CT 碘基值在鉴别淋巴结性质中具有较高的评估价值。本研究发现,动、静脉碘基值能有效判断胃癌淋巴结的转移状况,对动、静脉碘基值进行 ROC 曲线绘制与分析发现,相比静脉碘基值,动脉碘基值 AUC 较大。同时,胃癌转移性淋巴结的短径和短长径比均明显高于非转移性淋巴结,且胃癌转移性淋巴结的平扫 CT 值和动、静脉期 CT 值及其碘基值均明显高于非转移性淋巴结。短长径比和动脉期碘基值联合诊断的价值最高,可能因动脉期碘基值既是反映淋巴结组织血供的主要指标,亦不受扫描射线与组织原有密度的影响。

综上所述,能谱 CT 淋巴结短长径比和动脉期碘基值联合诊断胃癌淋巴结转移性具有较高的灵敏度,二者联合诊断的价值较高。但本研究仅探讨能谱 CT 单源双能成像各功能参数在诊断与评估胃癌淋巴结转移性中的价值,尚未对不同病理类型的胃癌患者进行分组探讨,今后仍需进一步扩大病例数以更深入探讨能谱 CT 单源双能成像的价值。

参考文献

- [1] 金俊蕊,邓靖宇,梁寒.胃癌淋巴结分期的临床变革及分期方法的研究进展[J].中国肿瘤临床,2016,43(15):683-689.
- [2] PAN Z, PANG L, DING B, et al. Gastric cancer staging with dual energy spectral CT imaging [J]. PLoS One, 2013,8(2):e53651.
- [3] 邹勤光,所剑,王大广,等.胃癌淋巴结的微转移和胃癌生物学行为的关系[J].中国老年学杂志,2014,34(1):110-113.
- [4] 杨峰峰,董杰,闫晓龙,等.能谱 CT 定量参数:术前诊断肺癌转移性淋巴结的价值[J].中国肺癌杂志,2016,19(11):738-745.
- [5] LIU H, YAN F, PAN Z, et al. Evaluation of dual energy spectral CT in differentiating metastatic from non-metastatic lymph nodes in rectal cancer: initial experience [J]. Eur J Radiol, 2015,84(2):228-234.
- [6] 周扬,付蔚华.胃癌淋巴结微转移的研究进展[J].国际肿瘤学杂志,2016,43(10):791-794.
- [7] 孟祥福,石洁,康静霞. ADC 值鉴别胃癌淋巴结性质的研究[J].实用放射学杂志,2014,30(9):1493-1497.
- [8] 王鹏鹏,郝洪庆,张珂诚,等.胃癌淋巴结检出数目的影响因素分析及检出方法的探索[J].中华外科杂志,2017,55(4):255-259.
- [9] 吕勇,黄学全.61 例胃癌累及或突破小网膜的 CT 增强表现[J].重庆医学,2016,45(15):2127-2129.
- [10] AL-NAJAMI I, BEETS-TAN R G, MADSEN G, et al. Dual-Energy CT of rectal cancer specimens: a CT-based method for mesorectal lymph node characterization [J]. Dis Colon Rectum, 2016,59(7):640-647.
- [11] LI C, SHI C, ZHANG H, et al. Computer-aided diagnosis for preoperative invasion depth of gastric cancer with dual-energy spectral CT imaging [J]. Acad Radiol, 2015,22(2):149-157.
- [12] LIU X W, OUYANG D, LI H, et al. Papillary thyroid cancer: Dual-Energy spectral CT quantitative parameters for preoperative diagnosis of metastasis to the cervical lymph nodes [J]. Radiology, 2015,275(1):167-176.
- [13] KATO T, UEHARA K, ISHIGAKI S, et al. Clinical significance of dual-energy CT-derived iodine quantification in the diagnosis of metastatic LN in colorectal cancer [J]. Eur J Surg Oncol, 2015,41(11):1464-1470.
- [14] 谢文亮,张慧卿,芦珊,等.胃癌脑转移 18 例临床分析 [J].重庆医学,2016,45(20):2782-2785,2788.
- [15] CHEN X H, REN K, LIANG P, et al. Spectral computed tomography in advanced gastric cancer: Can Iodine concentration non-invasively assess angiogenesis? [J]. World J Gastroenterol, 2017,23(9):1666-1675.

(收稿日期:2018-03-21 修回日期:2018-06-21)

(上接第 4155 页)

- pain patients [J]. PLoS One, 2017,12(8):e0182314.
- [11] TURNER A M, THICKETT D R. Molecular determinants of acute muscle wasting in the ICU: a role for growth and differentiation factor-15? [J]. Crit Care Med, 2013,41(4):1141-1142.
- [12] 朱园园,叶益聪,张抒扬.胸痛患者血浆 GDF-15 水平与冠状动脉病变的相关性[J].基础医学与临床,2016,36(6):830-834.

- [13] 王德征,沈成凤,张颖,等.天津市 15 年急性心肌梗死发病率变化趋势分析[J].中华心血管病杂志,2017,45(2):154-159.
- [14] 张弓,程国杰,张银,等.急性心肌梗死患者血糖波动与冠脉病变程度的相关性研究[J].中国心血管病研究,2017,15(6):550-554.

(收稿日期:2018-03-18 修回日期:2018-06-30)