

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.17.020

文章编号: 1005-8982(2017)17-0093-05

血清 GDF-15、cTNI 联合检测与心肺复苏患者心功能及其近期预后的关系*

周景霞¹, 任长安², 刘春涛¹, 李忠², 张新颖¹, 于海侠²

(河北省承德市中心医院 1.重症医学科, 2.急诊科, 河北 承德 067000)

摘要:目的 探讨心脏骤停心肺复苏(CPR)成功后的患者血清生长分化因子-15(GDF-15)、肌钙蛋白 I (cTNI)不同时间的水平变化及其与心功能、近期预后的关系。**方法** 分别检测 102 例 CPR 患者 CPR 后即刻、12 h、24~48 h 的血清 GDF-15 水平,根据血清 GDF-15 升高时间分为 3 组,A 组:CPR 后即刻、12 h、24~48 h 血清 GDF-15 水平持续 <1 200 ng/L;B 组:CPR 后 12 h 和 24~48 h GDF-15 水平持续升高,且持续 >1 200 ng/L;C 组:CPR 后 12 h 和 24~48 h GDF-15 水平持续升高,但 24~48 h 较 12 h 降低。同时检测 3 组患者各时间血清 cTNI 水平,并测定各时间左心室舒张末内径(LVEDD),左室射血分数(LVEF),随访 3 组患者 CPR 后 6 个月的死亡情况。**结果** GDF-15 和 cTNI 水平具有交互作用($P < 0.05$),即 cTNI 表达水平随着血清 GDF-15 的变化而变化。同时发现,LVEDD 和 LVEF 随着 GDF-15 和 cTNI 水平的变化而变化。B 组死亡率高于 A 组和 C 组($P < 0.05$),A 组死亡率与 C 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);随访 6 个月结果显示,B 组患者生存率低于 A 组和 C 组($P < 0.05$),A 组与 C 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。GDF-15 高水平组(>1 800 ng/L)、cTNI 高水平组(>1.5 ng/ml)患者死亡率均高于 GDF-15、cTNI 低水平组($P < 0.05$)。**结论** 血清 GDF-15 与 cTNI 联合检测有望成为预测 CPR 患者近期预后的良好指标。

关键词: 心肺复苏;生长分化因子-15;肌钙蛋白 I;近期临床预后

中图分类号: R459.7

文献标识码: A

Changes of serum GDF-15 and cTNI after cardiopulmonary resuscitation and recent clinical prognosis*

Jing-xia Zhou¹, Chang-an Ren², Chun-tao Liu¹, Zhong Li², Xin-ying Zhang¹, Hai-xia Yu²

(1. Department of Intensive Care Unit; 2. Emergency Department, Chengde Central Hospital, Chengde, Hebei 067000, China)

Abstract: Objective To explore the changes of serum levels of growth differentiation factor-15 (GDF-15) and troponin I (cTNI) at different time after successful cardiopulmonary resuscitation (CPR) and their relationships with cardiac function and the recent clinical prognosis of CPR. **Methods** A total of 102 victims who received CPR for sudden cardiac arrest were divided into three groups. The victims whose GDF-15 level was under 1,200 ng/L were enrolled into group A; those whose GDF-15 level continued to increase 12 h and 24-48 h after CPR and was over 1,200 ng/L were included into group B; and group C included those whose GDF-15 level increased 12 h after CPR but was lowered 24-48 h after CPR. Serum cTNI, left ventricle end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricle ejection fraction (LVEF) were detected in the three groups at different time. The patients were followed up for 6 m and the mortality was calculated. **Results** The cTNI level changed with the change of GDF-15. LVEDD and LVEF also changed with the changes of GDF-15 and cTni levels. The mortality of the group B was obviously higher than that of the group A and the group C ($P < 0.05$). The mortality of the group C was slightly higher than that of the group A ($P > 0.05$). **Conclusions**

收稿日期:2016-03-17

* 基金项目:河北省承德市科学技术研究与发展计划(No:20142009)

The joint detection of serum GDF-15 and cTNI can well predict the recent clinical outcomes of the patients receiving CPR.

Keywords: cardiopulmonary resuscitation; growth differentiation factor-15; cTNI; recent clinical prognosis

心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation,CPR)过程中,心肌细胞因为缺血-再灌注损伤,能够诱导生长分化因子-15(growth differentiation factor-15,GDF-15)前蛋白快速表达,同时成熟的 GDF-15 肽分泌到细胞外,对心肌细胞提供保护作用,抑制缺血组织的进一步损伤,阻止心肌细胞由于缺血-再灌注损伤诱导的凋亡,是一个新的心脏保护因子^[1]。同时,CPR 后心肌会出现不同程度损伤,血清中肌钙蛋白 I (troponin I ,cTNI)升高^[2]。既往研究表明,血清 GDF-15 水平能够很好地反应心功能不全和心肌损伤的程度^[3-4]。目前,国内外有关于 CPR 成功患者 GDF-15 水平只用于评价心力衰竭的程度,很少研究其与患者临床预后的关系。本实验通过研究心脏骤停患者 CPR 成功后不同时间血清 GDF-15 和 cTNI 水平的变化,探讨 CPR 后血清 GDF-15 和 cTNI 水平在评估 CPR 患者近期预后中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月-2015 年 4 月在河北省承德市中心医院急诊科心脏骤停心肺复苏成功的患者 102 例。根据 CPR 后血清 GDF-15 水平在不同时间的升高程度分为 A、B 和 C 组^[5],A 组:CPR 后即刻、12 h、24~48 h GDF-15 水平持续 <1 200 ng/L;B 组:CPR 后 12 h 和 24~48 h GDF-15 水平均升高,持续 >1 200 ng/L;C 组:CPR 后即刻和 12 h 升高,24~48 h GDF-15 水平较 12 h 时降低。其中,A 组 31 例,女性 16 例,男性 15 例;B 组 34 例,女性 18 例,男性 16 例;C 组 37 例,女性 18 例,男性 19 例。选择心脏骤停发生年龄 >18 周岁进行 CPR 的患者。排除标准:既往患有心力衰竭、肾衰竭、肝衰竭病史的患者,以及心脏骤停发生在终末期的患者。每组患者均随

访 6 个月,观察起点为各组患者复苏成功后即刻,止点为出现与心肺复苏及心力衰竭相关的死亡及随访终点。统计各组患者在 CPR 后 6 个月内与心肺复苏及心力衰竭相关的病死率。

1.2 判断标准和抢救措施

依据《2010 国际心肺复苏与心血管急救指南》^[6]进行呼吸心跳发生停止判断的标准、实施 CPR 的措施、自主循环的恢复标准、终止心肺复苏的标准的判断。呼吸心跳停止诊断后,立即行心肺复苏抢救,同时电除颤、建立静脉通路、给予复苏药物等。

1.3 研究方法

GDF-15 的测定:分别测定 CPR 患者即刻、12 h、24~48 h 的血清 GDF-15 含量。同时检测各时间血清 cTNI 的水平^[7]。根据血清 GDF-15 水平的变化进行分组,每组患者进行 6 个月的随访,检测 6 个月后各组患者的病死率。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较用方差分析;计数资料以率表示,用 χ^2 检验;Kaplan-Meier 法用于绘制生存曲线;Log-rank 时序检验用于组间生存期差异的比较;多因素 Cox 回归模型用于评估患者的预后与血清 GDF-15 水平的关系, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

各组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 3 组患者复苏成功后各时间血浆 GDF-15 和 cTNI 水平比较

3 组患者复苏成功后即刻、12 h、24~48 h 的血

表 1 3 组患者一般资料比较

| 组别 | 年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$) | 男 / 女 / 例 | CPR 时间 / (min, $\bar{x} \pm s$) | 自主循环恢复时间 / (min, $\bar{x} \pm s$) | 电复律次数 / (次, $\bar{x} \pm s$) | 肺部疾病 / 冠状动脉粥样硬化性心脏病 / 例 |
|--------------|----------------------------|-----------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| A 组(n=31) | 53.632 ± 6.161 | 15/16 | 6.372 ± 1.684 | 8.729 ± 2.231 | 2.0 ± 0.8 | 13/18 |
| B 组(n=34) | 58.586 ± 7.802 | 16/18 | 6.453 ± 1.668 | 7.672 ± 1.171 | 12.0 ± 1.3 | 16/19 |
| C 组(n=37) | 57.091 ± 7.382 | 19/18 | 7.323 ± 1.851 | 8.364 ± 1.509 | 5.0 ± 1.4 | 16/20 |
| χ^2/F 值 | 2.198 | 1.774 | 2.399 | 2.386 | 2.241 | 2.130 |
| P值 | 0.108 | 0.310 | 0.082 | 0.091 | 0.073 | 0.345 |

浆 GDF-15 和 cTNI 水平比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①3 组 GDF-15、cTNI 水平比较,差异有统计学意义 ($F=340.968$ 和 $6.313, P=0.000$ 和 0.003);②3 组不同时间的 GDF-15、cTNI 水平比较,差异有统计学意义 ($F=645.456$ 和 306.275 , 均 $P=0.000$);③3 组 GDF-15、cTNI 水平的变化趋势有差异 ($F=8.515$ 和 $4.900, P=0.001$ 和 0.009)。见表 2、3。

2.3 CPR 后各时间左心室舒张末内径、左室射血分数的比较

3 组患者复苏成功后即刻、12 h、24 ~ 48 h 的左心室舒张末内径 (left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)、左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①3 组 LVEDD、LVEF 比较,差异有统

表 2 3 组不同时间的 GDF-15 水平比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 即刻 | 12 h | 24 ~ 48 h |
|------------|-------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| A 组 (n=31) | 659.003 ± 175.641 | 667.324 ± 151.881 ¹⁾ | 677.131 ± 222.978 ¹⁾²⁾ |
| B 组 (n=34) | 475.062 ± 198.764 | 1 808.168 ± 192.132 ¹⁾³⁾ | 3 155.714 ± 390.582 ¹⁾²⁾³⁾ |
| C 组 (n=37) | 542.033 ± 170.379 | 1 743.442 ± 233.601 | 938.003 ± 295.182 ¹⁾²⁾⁴⁾ |

注:1)与即刻比较, $P<0.05$;2)与 12 h 比较, $P<0.05$;3)与 A 组比较, $P<0.05$;4)与 B 组比较, $P<0.05$

表 3 3 组不同时间的 cTNI 水平比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 即刻 | 12 h | 24 ~ 48 h |
|------------|---------------|-------------------------------|----------------------------------|
| A 组 (n=31) | 0.513 ± 0.231 | 0.582 ± 0.201 ¹⁾ | 0.542 ± 0.321 ¹⁾²⁾ |
| B 组 (n=34) | 0.528 ± 0.212 | 0.814 ± 0.331 ¹⁾³⁾ | 27.524 ± 8.347 ¹⁾²⁾³⁾ |
| C 组 (n=37) | 0.673 ± 0.271 | 0.719 ± 0.231 ¹⁾³⁾ | 3.549 ± 1.113 ¹⁾²⁾⁴⁾ |

注:1)与即刻比较, $P<0.05$;2)与 12 h 比较, $P<0.05$;3)与 A 组比较, $P<0.05$;4)与 B 组比较, $P<0.05$

表 4 3 组不同时间的 LVEDD、LVEF 比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 即刻 | | 12 h | | 24 ~ 48 h | |
|------------|----------------|----------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | LVEDD/mm | LVEF/% | LVEDD/mm | LVEF/% | LVEDD/mm | LVEF/% |
| A 组 (n=31) | 47.313 ± 5.911 | 55.244 ± 4.383 | 48.244 ± 4.619 ¹⁾ | 56.633 ± 7.232 ¹⁾ | 46.683 ± 6.034 ¹⁾²⁾ | 55.534 ± 3.249 ¹⁾²⁾ |
| B 组 (n=34) | 44.268 ± 6.723 | 54.872 ± 5.743 | 58.541 ± 3.712 ¹⁾³⁾ | 36.541 ± 7.310 ¹⁾³⁾ | 61.842 ± 9.081 ¹⁾²⁾³⁾ | 30.571 ± 6.758 ¹⁾²⁾³⁾ |
| C 组 (n=37) | 46.314 ± 5.643 | 53.978 ± 4.761 | 55.867 ± 3.253 ¹⁾³⁾ | 37.634 ± 7.129 ¹⁾³⁾ | 58.463 ± 6.481 ¹⁾²⁾⁴⁾ | 49.853 ± 4.072 ¹⁾²⁾⁴⁾ |

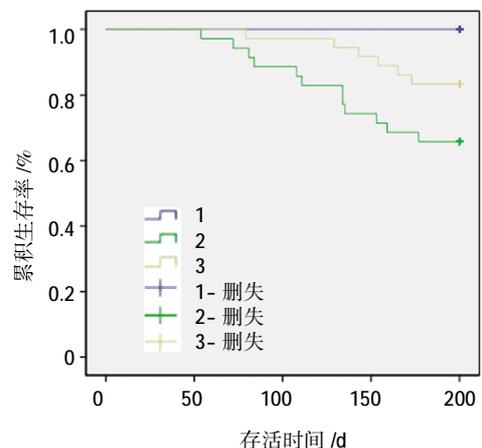
注:1)与即刻比较, $P<0.05$;2)与 12 h 比较, $P<0.05$;3)与 A 组比较, $P<0.05$;4)与 B 组比较, $P<0.05$

计学意义 ($F=97.263$ 和 116.672 , 均 $P=0.000$);②3 组不同时间的 LVEDD、LVEF 比较,差异有统计学意义 ($F=54.247$ 和 147.437 , 均 $P=0.000$);③3 组 LVEDD、LVEF 变化趋势有差异 ($F=52.632$ 和 136.685 , 均 $P=0.000$)。见表 4。

2.4 生存曲线的绘制及生存率的比较

每 15 天进行 1 次随访,随访 6 个月, A 组患者无死亡, B 组患者死亡 15 例, C 组患者死亡 5 例, 其中 11 例死于急性心力衰竭, 5 例死于再次猝死, 2 例死于呼吸衰竭。A 组患者 6 个月生存率与 B 组比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=12.738, P=0.001$), A 组患者 6 个月生存率高于 B 组; A 组与 C 组 6 个月生存率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=2.240, P=0.097$); B 组患者 6 个月生存率与 C 组比

较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=7.253, P=0.009$), B 组生存率较 C 组生存率低。见附图。



附图 3 组患者的生存曲线

2.5 不同 GDF-15 和 cTNI 表达水平患者的死亡率比较

GDF-15 以 1 800 ng/L^[6]、cTNI 以 1.5 ng/ml(根据试剂盒标准)为阈值划分为高水平组和低水平组,经方差分析,结果显示,GDF-15 和 cTNI 具有交互作用($F=13.328, P=0.001$),即 cTNI 表达水平随着血清 GDF-15 水平的变化而变化。GDF-15 高水平组、cTNI 高水平组患者死亡率均高于 GDF-15、cTNI 低水平组($P<0.05$)。见表 5。

表 5 不同 GDF-15 和 cTNI 表达水平患者的死亡率比较

| 组别 | 例数 | 死亡率 例(%) | χ^2 值 | P 值 |
|-------------|----|----------|------------|-------|
| GDF-15 蛋白水平 | | | | |
| 高水平组 | 42 | 18(42.9) | 8.509 | 0.004 |
| 低水平组 | 60 | 10(16.0) | | |
| cTNI 蛋白水平 | | | | |
| 高水平组 | 70 | 19(27.1) | 4.098 | 0.043 |
| 低水平组 | 32 | 3(9.4) | | |

3 讨论

GDF-15 是 BOOTCOV 等^[8]第一次分离出来,来源于人骨髓的单核细胞的 U937cDNA 文库,属于 TGF- β 超家族中的一员。生理情况下,GDF-15 主要表达在前列腺和胎盘中,在其他组织,包括心脏很少表达^[8-9]。但是如果出现缺血-再灌注损伤^[4]、心脏压力负荷升高、心力衰竭^[9]和动脉粥样硬化等^[10]病理情况,GDF-15 将会在心肌细胞中强烈表达^[11]。BROWN 等^[9]报道,GDF-15 的血清水平可预测心血管不良事件,首次阐明 GDF-15 与心血管疾病的关。研究表明,GDF-15 可在缺血损伤的心肌中强烈表达,其主要作用是阻止缺血-再灌注,减少心肌细胞凋亡,从而抑制缺血组织损伤,对心肌起到内源性的保护,成为一个新的心脏保护因子^[12-13]。GDF-15 是最新的心力衰竭生化标志物之一^[14]。GDF-15 水平增高与左室舒张末内径的增加和左室射血分数的减少明显相关^[15],能很好地评价心力衰竭的预后。cTNI 是心肌兴奋收缩耦联的主要调节蛋白。CPR 后,患者心肌细胞缺血、缺氧,cTNI 释放入血液中,cTNI 在心肌损伤 3~6 h 升高,升高程度越高心肌损伤面积越大,随着心肌损伤时间的延长,cTNI 水平在 11.5~24.0 h 达峰值^[7]。临床上 cTNI 对于心肌损伤程度的判断有很高的敏感性和特异性^[16]。目前,有关于 CPR 患者血清 GDF-15 水平在 CPR 后不同时间的变化,

以及其与 cTNI 水平联合检测在近期预后的预测价值,临床上研究很少。

本实验依据 CPR 后血清 GDF-15 在不同时间的变化分组,每组 GDF-15、cTNI 水平进行比较,结果显示,CPR 后 3 组血清 GDF-15、cTNI 水平表现出相应变化,在 A 组中均持续低表达,在 B 组中,GDF-15、cTNI 水平在复苏成功后 12 h 和 24~48 h 均高表达,C 组的 GDF-15、cTNI 水平低于 B 组。重复测量设计的方差分析结果显示,3 组 GDF-15、cTNI 水平比较有差异;3 组不同时间的 GDF-15、cTNI 水平比较有差异。此外,方差分析结果显示,GDF-15 和 cTNI 具有交互作用,即 cTNI 表达水平随着血清 GDF-15 水平的变化而变化。同时通过心脏超声检测 LVEDD 和 LVEF,发现 LVEDD 与 GDF-15、cTNI 水平呈正相关,而 LVEF 与 GDF-15 和 cTNI 水平呈负相关。这是由于呼吸心跳停止的患者经成功 CPR 后,会出现不同程度的心肌损伤与心功能不全,因此,血清 GDF-15 与 cTNI 水平呈相应的升高。

本研究对所有患者进行 6 个月的随访,结果显示,GDF-15 高水平组、cTNI 高水平组患者死亡率均高于 GDF-15、cTNI 低水平组;进一步分析后结果显示,B 组死亡率高于 A 组和 C 组,A 组死亡率低于 C 组无差异;同时生存分析显示,A 组和 C 组患者 6 个月生存率高于 B 组,A 组与 C 组 6 个月生存率无差异。表明 CPR 患者血清 GDF-15、cTNI 持续低水平表达者预后较好,CPR 后即刻、12 h、12~24 h 血清 GDF-15、cTNI 均呈持续升高状态的患者预后较差。

综上所述,呼吸心跳停止成功 CPR 后,患者血清 GDF-15 和 cTNI 联合检测能较好地预测 CPR 患者的近期临床预后。

参 考 文 献:

- [1] KEMP F 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.
- [2] GIL M, ZAREBISKE M, ADAMUS J, et al. Plasma fibrinogen and troponin I in acute coronary syndrome and stable angina[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 83(6): 43-46.
- [3] BROWN D A, BREIT S N, 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*, 2008, 359(9): 2159-2163.
- [4] XU J, KIMBALL T R, LORENZ J N, et al. MIC-1 functions as

- a protective antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation[J]. *Circ Res*, 2006, 98(3): 342-350.
- [5] 郑凌冰,高炜. 生长分化因子-15 在心血管疾病的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2009, 30(1): 4-8.
- [6] 李春盛,季宪飞. 2010 美国心脏学会心肺复苏与心血管急救指南解读[J]. *心脑血管病防治*, 2011, 11(4): 253-256.
- [7] 郭云涛,王兴祥. AMI 患者 Mb, TNI, hs-CPR 和 BNP 水平变化与临床意义[J]. *心脑血管病防治*, 2009, 9(1): 43-45.
- [8] BOOTCOV M R, BAUSKIN M R, VALENZUELA S M, et al. MIC-1 a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 94(8): 11514-11519.
- [9] TAN M, WANG Y, GUAN K. et al. TGF-beta, type beta transforming growth factor (TGF-beta) superfamily member, is a p53 target gene that inhibits tumor cell growth via TGF-beta signaling pathway[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 97(5): 109-114.
- [10] KEMPF T, WOLLERT K C. growth differentiation factor-15: a new biomarker in cardiovascular disease [J]. *Herz*, 2009, 34 (6), 594-599.
- [11] KEMPF T, WIDERA C, BAVENDIEK U. Growth differentiation factor-15 promotes anti-inflammatory effects and enhances survival after experimental myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2007, 116(9): 160-165.
- [12] GAGGIN H K, SYMONIFKA J, BHARDWAJ A, et al. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(1): 65-72.
- [13] PUTKO B N, YOGASUNDARAM H, OUDIT G Y. The harbinger of mortality in heart failure with preserved ejection fraction: do GDF-15 levels reflect tandem, deterministic effects of fibrosis and inflammation[J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(3): 264-266.
- [14] MAISEL A. Biomarkers in heart failure. Does prognostic utility translate to clinical utility[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(7): 1061-1063.
- [15] LIND L, WALLENTIN L, KENPF T, et al. Growth differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular function and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(2): 2346-2353.
- [16] MOY E, BARRETT M, COFFEY R, et al. Missed diagnoses of acute myocardial infarction in the emergency department: variation by patient and facility characteristics[J]. *Diagnosis*, 2015, 2(1): 29-40.

(童颖丹 编辑)