

DOI:10. 7499/j. issn. 1008 - 8830. 2013. 02. 005

论著 · 临床研究

血清生长分化因子-15 与先天性心脏病患儿心功能的关系及其对心力衰竭的诊断价值

李焰 王献民 柳颐龄 石坤 杨艳峰 郭永宏

(成都市妇女儿童中心医院儿童心血管内科,四川 成都 610017)

[摘要] 目的 探讨生长分化因子-15(GDF-15)与先天性心脏病患儿心功能的关系及其对心力衰竭的诊断价值。方法 2011 年 3 月至 2012 年 5 月成都市妇女儿童中心医院就诊的先天性心脏病患儿 97 例,依据改良 Ross 评分法分为心力衰竭组(71 例)和无心力衰竭组(26 例)。ELISA 法检测两组血清 GDF-15 和 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,超声心动图检测左室射血分数(LVEF)。采用 Spearman 相关分析对 GDF-15 与改良 Ross 评分、LVEF 及 NT-proBNP 的相关关系进行分析。绘制 ROC 曲线并计算 GDF-15 曲线下面积及诊断心力衰竭的截断值。结果 心力衰竭组患儿血清 GDF-15 和 NT-proBNP 水平较无心力衰竭组显著增高,LVEF 明显降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。血清 GDF-15 水平与改良 Ross 评分及血清 NT-proBNP 水平呈正相关(分别 $r=0.705$ 和 0.810 , $P<0.01$),与 LVEF 呈负相关($r=-0.421$, $P<0.01$)。GDF-15 诊断心力衰竭的 ROC 曲线下面积为 0.757 ,当 GDF-15 的诊断界值为 1306 ng/L ,敏感性和特异性分别为 68.8% 和 71.2% 。结论 先天性心脏病合并心力衰竭患儿血清 GDF-15 明显升高,血清 GDF-15 水平与先天性心脏病患儿心功能、LVEF 及 NT-proBNP 水平均有不同程度的相关关系;GDF-15 可能成为诊断小儿先天性心脏病合并心力衰竭的一项检测指标。

[中国当代儿科杂志,2013,15(2):95-98]

[关键词] 生长分化因子-15;先天性心脏病;心力衰竭;B 型脑钠肽前体;左室射血分数;儿童

Plasma concentration of growth-differentiation factor-15 in children with congenital heart disease: relation ship to heart function and diagnostic value in heart failure

LI Yan, WANG Xian-Min, LIU Yi-Ling, SHI Kun, YANG Yan-Feng, GUO Yong-Hong. Department of Pediatric Cardiology, Chengdu Women's & Children's Central Hospital, Chengdu 610017, China (Email: 1983777939@qq.com)

Abstract: Objective To study the correlation between growth differentiation factor-15 (GDF-15) and cardiac function in pediatric patients with congenital heart disease, and the diagnositic value of GDF-15 in heart failure (HF). **Methods** From March 2011 to May 2012, 97 pediatric patients with congenital heart disease (CHD) who consecutively attended Chengdu Women's & Children's Central Hospital were enrolled in the study and assigned to HF (patients with heart failure, $n=71$) and Non-HF (patients without heart failure, $n=26$) groups. HF was defined as patients presenting with modified Ross score ≥ 3 . Plasma concentrations of GDF-15 and NT-proBNP were determined using ELISA. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was tested by echocardiography. The correlation between GDF-15 and modified Ross score, LVEF and NT-proBNP was evaluated with Spearman's analysis. The area under the receiver-operating characteristic (ROC) curve for GDF-15 was examined, and the cut-off concentration of GDF-15 for diagnosing HF was detected. **Results** The HF group demonstrated higher levels of GDF-15 and NT-proBNP, and a lower LVEF level ($P<0.01$) than the Non-HF group. Plasma GDF-15 level was positively correlated with modified Ross score and plasma NT-proBNP concentration ($r=0.705$, $r=0.810$ respectively; $P<0.01$), and negatively correlated with LVEF ($r=-0.391$, $P<0.01$). According to ROC analysis, the AUC of GDF-15 for detection of HF was 0.757 . Sensitivity and specificity was 68.8% and 71.2% respectively for the cut-off value of 1306 ng/mL . **Conclusions** Plasma GDF-15 levels are significantly elevated in children with HF induced by CHD. Plasma GDF-15 levels are related to cardiac function, LVEF and plasma concentration of NT-proBNP. GDF-15 may potentially indicate HF in pediatric patients with CHD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(2):95-98]

Key words: Growth differentiation factor-15; Congenital heart disease; Heart failure; NT-proBNP; Left ventricular ejection fraction; Child

[收稿日期]2012-06-27;[修回日期]2012-09-01
[作者简介]李焰,女,本科,副主任医师。

小儿先天性心脏病(简称先心病)是心力衰竭(简称心衰)常见的原因,心衰诊断的特异性指标较少,且小儿对症状的描述往往不够准确,加之先心病本身的症状与心衰类似,因此对小儿先心病心衰的诊断比较困难。现在越来越多的生物标记物用于心衰的诊断和预后评估。生长分化因子-15(growth differentiation factor-15, GDF-15)是心衰领域中新的生物标记物,近年来的研究显示血清 GDF-15 水平与急性心肌梗死后心室重构^[1]、收缩或舒张性心衰^[2-3]、心衰的预后^[4]等有关。目前尚缺乏 GDF-15 与小儿先心病心功能的相关性研究,因此本研究旨在探讨小儿先心病血清 GDF-15 水平与心功能的关系及其对心衰的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2011 年 3 月至 2012 年 5 月于成都市妇女儿童中心医院确诊为先心病的患儿共 97 例,其中男 59 例,女 38 例,年龄 12~88 个月,中位年龄 43 个月。心衰的诊断参照中华医学会儿科学分会心血管学组制定的《小儿心力衰竭诊断与治疗建议》^[5]中的改良 Rose 分级评分法,以≥3 分作为诊断心衰的参考标准。本研究排除了合并感染(包括急性上呼吸道感染、肺部感染等)、肝肾功能不全、糖尿病、恶性肿瘤、甲状腺疾病及自身免疫性疾病等疾病的患儿。

本研究通过成都市妇女儿童中心医院医学伦理委员会批准,所有患儿监护人同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 ELISA 法检测血清 GDF-15 和 B 型脑钠肽前体水平 所有患儿在清晨空腹状态下,抽取静

脉血 5 mL,注入含 EDTA 钾的试管内,3000 rpm、-4℃离心 20 min 分离血浆,快速分装后于-80℃冰箱冻存。测定时室温解冻,分别采用酶联免疫试剂盒(BIOVALUE 公司)测定 GDF-15 和 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)浓度。

1.2.2 超声心动图检测左室射血分数(LVEF) 采用超声心动图仪(Philips IE33)进行检测,改良 Simpson 法测定左室射血分数(LVEF)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组均数的比较采用 *t* 检验;偏态分布的计量资料采用中位数(四分位间距)表示,两组均数的比较采用非参数秩和检验。资料的相关关系采用 Spearman 相关分析。计数资料采用例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。计算 GDF-15 和 NT-proBNP 诊断心衰的敏感度、特异度等,绘制 ROC 曲线并计算曲线下面积(AUC)以评估两者的诊断价值,AUC 越大,则提示诊断价值越大。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况及心功能相关参数

97 例患儿中,临床诊断为室间隔缺损(室缺)25 例,房间隔缺损(房缺)33 例,室缺伴房缺 13 例,动脉导管未闭 15 例,法洛四联症 8 例,单心室 3 例。按改良 Ross 分级评分法,以≥3 分作为诊断心衰的参考标准,将 97 例患儿分为心衰组(71 例)和无心衰组(26 例)。两组在年龄、性别、病因等方面差异无统计学意义(*P*>0.05);心衰组 LVEF 明显低于无心衰组(*P*<0.01),血清 NT-proBNP、GDF-15 水平明显高于无心衰组(均 *P*<0.01),见表 1,2。

表 1 心衰组和无心衰组一般情况的比较

组别	例数	年龄(月)	男/女(例)	病因类型[例(%)]					
				室缺	房缺	室缺伴房缺	动脉导管未闭	法洛四联征	单心室
心衰组	71	45(12,80)	44/27	17(24)	25(35)	9(13)	12(17)	5(7)	3(4)
无心衰组	26	42(13,82)	15/11	8(31)	8(31)	4(15)	3(4)	3(12)	0(0)
<i>Z</i> (χ^2)值		0.644	(0.146)	(3.229)					
<i>P</i> 值		0.508	0.702	0.665					

注:年龄用中位数(四分位间距)表示。

2.2 GDF-15 与改良 Ross 评分、LVEF 及 NT-proBNP 的关系

GDF-15 水平与改良 Ross 评分及 NT-proBNP 浓度

呈正相关(分别 *r*=0.705, 95% *CI*: 0.682~0.753, *P*=0.001; *r*=0.810, 95% *CI*: 0.742~0.923, *P*=0.008),与 LVEF 呈负相关(*r*=-0.421, 95% *CI*: 0.299~

0.496, $P=0.005$); LVEF 与改良 Ross 评分呈负相关($r=-0.401$, 95% CI: $-0.510 \sim -0.287$, $P=0.013$)。

表 2 心力衰竭组和非心衰组心功能相关参数的比较
[$\bar{x} \pm s$ 或中位数(四分位间距)]

组别	例数	LVEF (%)	NT-proBNP (pg/mL)	GDF-15 (ng/L)
心衰组	71	36 ± 5	1579 (998, 3012)	2576 (1103, 4749)
无心衰组	26	73 ± 5	131 (87, 175)	683 (493, 1129)
$t(Z)$ 值		4.248	(6.342)	(7.884)
P 值		0.001	0.001	0.001

2.3 GDF-15 在小儿先心病合并心衰中的诊断价值

以改良 Ross 评分 ≥ 3 分为诊断小儿心衰的金标准, GDF-15 诊断心衰的 AUC 为 0.757 (图 1)。根据 Youden 指数的最大值选取 GDF-15 的诊断界值为 1306 ng/L, 敏感性和特异性分别为 68.8% 和 71.2%。

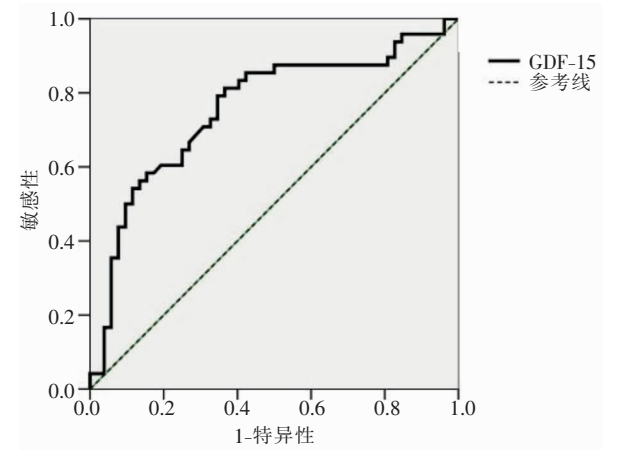


图 1 GDF-15 诊断小儿先心病心衰的 ROC 曲线

3 讨论

由于理解能力限制, NYHA 心功能分级往往不能准确反映小儿的心功能, 因此本研究采用改良 Ross 分级评分法作为判断心衰的标准^[5-6]。本研究发现心衰组 LVEF 明显降低, 血清 NT-proBNP 和 GDF-15 水平明显增高, 这与在成人慢性心衰中的报道一致^[7]。说明 GDF-15 与先天性心脏病患儿心功能有关, 进一步分析发现血清 GDF-15 水平与改良 Ross 评分、LVEF 及血清 NT-proBNP 水平均有相关关系, 能反映先心病患儿的心功能。

既往的研究显示在成人心衰中, 血清 GDF-15 水平高低与 NYHA 心功能分级严重程度有关, 其水平随着心衰患者 NYHA 心功能分级加重而递增^[7]。另一项关于青少年和成人先心病的研究中, NYHA

I~IV 患者血清 GDF-15 水平逐级上升^[8]。但这些研究均未报道 GDF-15 与心功能分级的相关关系。本研究发现在先心病患儿中, 血清 GDF-15 水平与改良 Ross 评分的相关系数为 0.705, 差异有统计学意义, 说明在先心病患儿中血清 GDF-15 水平与心功能呈正相关, 因此 GDF-15 可能作为判断小儿先心病心衰严重程度的实验室指标。

超声心动图是诊断器质性心脏病的可靠辅助检查, 超声心动图相关参数如 LVEF、缩短分数等可用于评估左室收缩功能受损的严重程度, 但 LVEF 与心功能分级症状并非完全一致^[9]。因此本研究中 LVEF 与改良 Ross 评分的相关系数仅为 -0.401 , 这可能由于部分先心病如房缺或动脉导管未闭等因左向右分流使肺循环高负荷而导致类似左心功能不全的症状, 但这类患儿往往左心功能正常^[9]。而且本研究中, 血清 GDF-15 水平与 LVEF 的相关系数为 -0.421 , 这与 Wang 等^[3]的报道类似, 在该研究中 GDF-15 与 LVEF 亦呈负相关, 相关系数 -0.391 , 同时也与其他心脏超声参数如左室质量指数、左房内径及左室舒张末内径等存在相关关系。

脑钠肽有助于诊断心力衰竭和判断预后, 在小儿先心病中, 血清 BNP 水平与左室功能呈负相关^[10]。本研究显示 GDF-15 与 NT-proBNP 呈正相关, 相关系数为 0.810, 差异有统计学意义。Norozzi 等^[8]的研究显示在经手术治疗先心病成人患者中, NYHA II 级以上的患者血清 GDF-15 与 NT-proBNP 相关系数为 0.32, 而 II 级以下患者中相关系数更低, 仅为 0.15。这可能与 GDF-15 的生物学特性有关, 因为与 BNP 不同, GDF-15 不是心脏所特异表达的信号分子, 成人的生理特性如年龄、氧化应激、血脂异常或动脉硬化等均会影响其在人体内的表达^[11]。但这同时也说明心衰是一个多因素参与的病理过程, 导致人体不同器官释放多种信号分子参与其中^[8]。

尽管许多研究显示 GDF-15 可用于多种心血管疾病危险分层的评估^[4,8], 包括急性心肌梗死、心衰等, 但其对于心衰的诊断价值的报道很少, 而且 GDF-15 用于诊断心衰的界值也不明确。在一项单心室先心病的研究中, 以 LVEF $< 50\%$ 为诊断心衰的标准, GDF-15 诊断心衰的 AUC 为 0.9, 最佳截断值为 613 pg/mL, 其敏感性和特异性分别为 90.0% 和 85.7%^[12]。本研究显示, 以 Ross 评分 ≥ 3 分为诊断心衰的金标准, GDF-15 诊断心衰的 AUC 为 0.757, 当选取诊断截点为 1306 ng/L 时, 敏感性和特异性分别为 68.8% 和 71.2%。可见血清 GDF-15 水平可以为先心病心衰的诊断提供参考价值。因此

GDF-15 不但是用于心血管疾病危险分层的有效指标,而且可用于小儿先心病心衰的辅助诊断。

综上,本研究发现血清 GDF-15 水平与先心病患儿心功能、LVEF 及 NT-proBNP 水平均有不同程度的相关关系;GDF-15 可用于小儿先心病合并心衰的辅助诊断。

[参 考 文 献]

[1] 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.

[2] Dinh W, Futh R, Lankisch M, Hess G, Zdunek D, Scheffold T, et al. Growth-differentiation factor-15: a novel biomarker in patients with diastolic dysfunction? [J]. Arq Bras Cardiol, 2011, 97(1): 65-75.

[3] Wang F, Guo Y, Yu H, Zheng L, Mi L, Gao W. Growth differentiation factor 15 in different stages of heart failure: potential screening implications[J]. Biomarkers, 2010, 15(8): 671-676.

[4] Anand IS, Kempf T, Rector TS, Tapken H, Allhoff T, Jantzen F, et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial[J]. Circulation, 2010, 122(14): 1387-1395.

[5] 中华医学会儿科学分会心血管学组,《中华儿科杂志》编辑委员

会. 小儿心力衰竭诊断与治疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(10): 753-757.

[6] Laer S, Mir TS, Behn F, Eiselt M, Scholz H, Venzke A, et al. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters[J]. Am Heart J, 2002, 143(5): 916-922.

[7] Kempf T, von Haehling S, Peter T, Allhoff T, Ciccoira M, Doehner W, et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(11): 1054-1060.

[8] Norozi K, Buchhorn R, Yasin A, Geyer S, Binder L, Seabrook JA, et al. Growth differentiation factor 15: an additional diagnostic tool for the risk stratification of developing heart failure in patients with operated congenital heart defects? [J]. Am Heart J, 2011, 162(1): 131-135.

[9] Ross RD. Grading the graders of congestive heart failure in children [J]. J Pediatr, 2001, 138(5): 618-620.

[10] 张鹤, 李玖军. 先天性心脏病患儿血浆脑钠肽水平与左心功能的关系[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(1): 42-44.

[11] Kempf T, Wollert KC. Growth differentiation factor-15: a new biomarker in cardiovascular disease[J]. Herz, 2009, 34(8): 594-599.

[12] Raedle-Hurst TM, Koenigstein K, Gruenlage F, Raedle J, Herrmann E, Abdul-Khaliq H. Growth differentiation factor 15—an early marker of abnormal function of the Fontan circuit in patients with univentricular hearts [J]. Am Heart J, 2010, 160(6): 1105-1112.

(本文编辑:万静)

· 消息 ·

《中国当代儿科杂志》征订征稿启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管,中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),中国科学引文数据库(CSCD)收录期刊,北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)和荷兰《医学文摘》(EM)收录期刊。同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊,并被《中国期刊网》、《中国学术期刊(光盘版)》全文收录。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重,反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国外儿科研究、论著(临床研究、实验研究、儿童保健、疑难病研究)、临床经验、病例讨论、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊,每月15日出版,向国内外公开发行人。中国标准刊号:ISSN 1008-8830,CN 43-1301/R。欢迎全国各高等医学院校,各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位,各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价12元,全年144元。邮发代号:国内 42-188;国外 3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件远程处理系统,免收审稿费。审稿周期4~6周。欲浏览本刊或投稿,请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

为更好地与读者、作者进行沟通互动,我刊于2012年2月入驻国内著名医学媒体丁香园博客,网址:<http://i.dxy.cn/cjcp>。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路87号《中国当代儿科杂志》编辑部 邮编:410008
电话:0731-84327402 传真:0731-84327922 Email:ddek7402@163.com 网址:<http://www.cjcp.org>