

肝细胞生长因子、生长分化因子-15 对慢性心力衰竭的诊断和预后价值

郭影¹, 胡泽平¹, 圣波¹, 顾奕玥¹, 王云飞¹, 周青², 王渊²

摘要 目的 探讨血清肝细胞生长因子(HGF)、生长分化因子-15(GDF-15)水平对慢性心力衰竭(CHF)的诊断和预后价值。方法 选取150例CHF患者作为心衰组,根据纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级进一步分为NYHA II级亚组、NYHA III级亚组、NYHA IV级亚组;根据原发病病因分为缺血性心衰(IHF)亚组、非缺血性心衰(NIHF)亚组。选取健康人28例为对照组。检测血清HGF、GDF-15水平;测定脑钠肽(BNP)水平,测定左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDd)。对CHF组患者随访6个月,记录CHF不良事件。通过西雅图心衰模型(SHFM)计算CHF组患者平均生存年。结果 与对照组相比,心衰组血清HGF、GDF-15、BNP、LVEDd明显升高,LVEF明显降低($P < 0.05$)。HGF、GDF-15随着NYHA心功能分级增加而明显升高($P < 0.05$)。与NIHF亚组相比,IHF亚组HGF升高更明显($P < 0.05$)。血清HGF、GDF-15水平与BNP、LVEDd、NYHA心功能分级呈正相关性($r = 0.47, 0.34, 0.42, 0.33, 0.85, 0.74, P < 0.05$),与LVEF、SHFM生存年呈负相关性($r = -0.49, -0.45, -0.27, -0.30, P < 0.05$)。受试者工作特性(ROC)曲线显示,血清HGF、GDF-15对CHF诊断的曲线下面积(AUC)分别是0.886、0.862,两者联合AUC为0.891,HGF、GDF-15、BNP三者联合AUC为0.898($P < 0.05$)。血清HGF、GDF-15诊断IHF的AUC分别是0.757、0.458($P < 0.05$)。血清HGF、GDF-15对CHF不良事件预测的AUC分别是0.843、0.817,HGF、GDF-15两者联合AUC为0.873,HGF、GDF-15、BNP三者联合AUC为0.911($P < 0.05$)。血清HGF、GDF-15对IHF、NIHF亚组的CHF不良事件预测的AUC是0.806、0.488、0.481、0.429($P < 0.05$)。结论 CHF患者血清HGF、GDF-15水平明显升高,提示心功能恶化,临

床预后不良;基础心脏疾病为IHF的CHF患者,血清HGF水平升高更为明显,提示血清HGF对CHF患者基础心脏疾病的鉴别诊断具有一定价值;多指标的联合可提高对CHF的诊断和预测价值。

关键词 肝细胞生长因子;生长分化因子-15;慢性心力衰竭;心功能

中图分类号 R 541.6

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)11-1775-06

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.11.025

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各类心脏疾病发展的终末阶段,成为21世纪最为严重的心血管病,预后差,极大的威胁着人们的健康与安全,因此CHF早期诊断、评估病情严重程度和预后极其重要。研究^[1]发现心衰血清生化标志物可反映不同的病理生理机制,包括心肌细胞纤维化、心室重构、神经激素激活、炎症及氧化应激等,其变化有助于临床决策。脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是目前临床最常用的CHF生化标志物^[2]。但其有一定的局限性,易受年龄、肾功能、肥胖等多种因素的影响,对CHF病因诊断亦缺乏特异性。近年来研究^[3-4]发现,肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、生长分化因子-15(growth differentiation factor-15, GDF-15)在CHF患者中升高,对CHF诊断、严重程度评估和预后有一定的临床意义。国内外有关HGF、GDF-15在CHF中的相关文献报道甚少。该研究旨在探究血清HGF、GDF-15在CHF患者中的诊断和预后价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取2015年12月~2017年5月安徽医科大学第一附属医院心内科住院治疗的CHF患者150例为心衰组,男94例,女56例,年龄39~96(68.9±12.5)岁。其中,冠心病82例,高血压心脏病14例,扩张性心肌病48例,先天性心脏病5例,酒精性心肌病1例。入选标准:所有CHF患者均符合2014年中国心力衰竭诊断和治疗指南^[1]与2016年欧洲急慢性心衰诊治指南^[5],冠心病诊断经

2018-07-16 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:1508085MH168);安徽省博士后研究员科研活动经费资助项目(编号:2016B097);安徽省卫计委中医药科研课题项目(编号:2014zy23);高等学校博士学科点专项科研基金(编号:20123420120005);安徽省高等学校省级自然科学研究重点项目(编号:KJ2012A147)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院心血管内科,合肥 230022

²安徽医科大学分子生物学实验室,合肥 230032

作者简介:郭影,女,硕士研究生;

胡泽平,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: 1431318679@qq.com

冠状动脉造影或冠状动脉血管 CT 成像或既往有陈旧性心肌梗死病史等明确。排除标准: 急性心肌梗死、风湿性瓣膜病、严重肝肾功能损害、严重感染、恶性肿瘤、活动性自身免疫性疾病等。按照纽约心脏病学会(New York heart disease association , NYHA) 心功能分级分为 NYHA II 级 40 例 , NYHA III 级 60 例 , NYHA IV 级 50 例; 根据原发病病因将冠心病归为缺血性心衰(ischemic heart failure , IHF) 组共 82 例 其他 CHF 病因归为非缺血性心衰(non-ischemic heart failure , NIHF) 组共 68 例。选取同期体检中心健康体检者 28 例为对照组 , 男 18 例 , 女 12 例 , 年龄 60 ~ 77(64. 8 ± 4. 4) 岁。

1.2 一般资料 所有患者入院后收集年龄、体质量、身高、既往用药史等一般资料 , 记录身体质量指数(body mass index , BMI) 、心率(heart rate , HR) 、收缩压(systolic pressure , SBP) 、舒张压(diastolic pressure , DBP) 等。患者入院 24 h 内检测 BNP 及血常规、肝肾功能、电解质、血脂、血糖等。

1.3 超声心动图检查 使用 PHILIPS IE33 彩色多普勒超声心动图诊断仪测定左室射血分数(left ventricular ejection fraction , LVEF) 及左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter , LVEDd) 。

1.4 HGF、GDF-15 检测 研究对象于入院 24 h 内均抽取清晨平卧位外周静脉血 4 ml 3 000 r/min 离心 10 min , 分离血清 , 分装并放置在 - 80 °C 的恒温冰箱保存。采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay , ELISA) 检测血清 HGF、GDF-15 水平 , 试剂盒购自上海源叶生物有限公司。

1.5 随访 6 个月 心衰组患者每月电话随访 1 次 , 共 6 个月 , 记录 CHF 不良事件 , 即因心衰再次入院和心衰性死亡。

1.6 西雅图心衰模型(seattle heart failure model , SHFM) 计算 CHF 患者平均生存年 本试验由于时间限制 , 根据患者临床特征(性别、年龄、BMI、SBP、NYHA 分级、LVEF、IHF 或 NIHF) 、实验室指标 [总胆固醇(total cholesterol , TCH) 、尿酸(uric acid , UA) 、血红蛋白(hemoglobin , Hb) 、血淋巴细胞百分比、钠离子(Na⁺)] 及干预措施的应用(β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor , ACEI) 、血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor antagonist , ARB) 、醛固酮受体拮抗剂、他汀类药、利尿剂、别嘌呤及双心室起搏、置入型复律除颤器等药物或器械治疗) , 通过 SHFM 计算 CHF 患者平均生存年。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 17.0 进行统计分析 , 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示 , 计数资料用 % 表示。计量资料两组间比较采用 *t* 检验 , 多组间差异采用单因素方差分析。相关分析采用 Pearson 或 Spearman 相关。多因素分析采用 Logistic 回归方程。运用受试者工作特性(receiver operating characteristic , ROC) 曲线下面积(area under curve , AUC) 分析 HGF、GDF-15 对 CHF 的诊断和预后价值。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与 CHF 组一般临床资料及 HGF、GDF-15 比较 与对照组比较 , CHF 组 HR、Hb、Na⁺、尿素氮(blood urea nitrogen , BUN) 、UA、肌酐(creatinine , CRE) 、谷草转氨酶(aspartate transaminase , AST) 、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase , ALT) 、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein , LDL-c) 两组间差异有统计学意义(*P* < 0.05) 。年龄、空腹血糖、BMI、SBP、DBP、钾离子(K⁺) 、氯离子(CL⁻) 、三酰甘油(triglyceride , TG) 等两组间差异无统计学意义(*P* > 0.05) 。HGF、GDF-15、BNP、LVEDd 水平明显较高 , LVEF 降低 , 差异有统计学意义(*P* < 0.05) 。见表 1。

表 1 对照组与 CHF 组一般临床资料及 HGF、GDF-15 比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组(<i>n</i> = 28)	CHF 组(<i>n</i> = 150)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	64. 8 ± 4. 4	68. 8 ± 13. 6	-1. 538	> 0.05
空腹血糖(mmol/L)	5. 5 ± 0. 4	6. 2 ± 2. 6	-1. 418	> 0.05
BMI(kg/m ²)	23. 1 ± 2. 6	23. 1 ± 3. 9	0. 001	> 0.05
HR(次/min)	70. 5 ± 9. 1	80. 7 ± 21. 0*	-2. 522	< 0.05
SBP(kPa)	16. 4 ± 1. 4	17. 3 ± 3. 6	-1. 302	> 0.05
DBP(kPa)	9. 8 ± 1. 3	9. 9 ± 1. 6	-0. 312	> 0.05
Hb(g/L)	144. 8 ± 11. 4	123. 2 ± 21. 5*	5. 174	< 0.05
K ⁺ (mmol/L)	4. 1 ± 0. 3	4. 0 ± 0. 6	0. 861	> 0.05
Na ⁺ (mmol/L)	138. 5 ± 7. 1	141. 0 ± 4. 8*	-2. 327	< 0.05
CL ⁻ (mmol/L)	104. 1 ± 3. 3	102. 4 ± 4. 8	1. 794	> 0.05
BUN(mmol/L)	5. 5 ± 1. 1	7. 4 ± 3. 3*	-3. 010	< 0.05
UA(μmol/L)	332. 4 ± 61. 3	400. 8 ± 121. 5*	-2. 906	< 0.001
CRE(μmol/L)	65. 9 ± 13. 8	81. 8 ± 16. 8*	-4. 716	< 0.05
AST(U/L)	24. 7 ± 5. 0	33. 7 ± 19. 6*	-2. 410	< 0.05
ALT(U/L)	19. 4 ± 6. 7	35. 3 ± 29. 3*	-2. 851	< 0.05
TG(mmol/L)	1. 2 ± 0. 4	1. 3 ± 0. 9	-0. 576	> 0.05
LDL-c(mmol/L)	2. 9 ± 0. 5	2. 2 ± 0. 8*	4. 464	< 0.05
HGF(pg/ml)	665. 5 ± 111. 9	1 021. 2 ± 182. 7*	-9. 946	< 0.05
GDF-15(pg/ml)	645. 5 ± 107. 6	1 172. 7 ± 205. 1*	-13. 244	< 0.05
BNP(pg/ml)	63. 1 ± 28. 0	806. 6 ± 371. 7*	-10. 555	< 0.05
LVEDd(cm)	4. 8 ± 0. 3	5. 9 ± 1. 2*	-4. 812	< 0.05
LVEF(%)	61. 5 ± 3. 8	46. 7 ± 11. 6*	6. 67	< 0.05

与对照组比较: * *P* < 0.05

表2 NYHA 心功能分级亚组间一般资料及 HGF、GDF-15 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HGF(pg/ml)	GDF-15(pg/ml)	BNP(pg/ml)	LVEF(%)	LVEDd(cm)
Ⅱ级	40	858.0 ± 88.0	1 024.4 ± 119.3	396.7 ± 260.5	51.8 ± 2.2	5.2 ± 0.9
Ⅲ级	60	1 039.1 ± 140.4*	1 176.3 ± 178.0*	630.7 ± 416.8*	47.5 ± 9.1*	5.9 ± 0.9*
Ⅳ级	50	1 162.8 ± 172.3*#	1 314.2 ± 195.8*#	1 128.7 ± 641.6*#	38.4 ± 10.1*#	6.6 ± 1.3*#
F 值		65.14	50.27	27.85	33.72	20.79

与 NYHA Ⅱ级比较: * $P < 0.05$; 与 NYHA Ⅲ级比较: # $P < 0.05$

2.2 NYHA 心功能亚组间一般临床资料及 HGF、GDF-15 水平的比较 随着 NYHA 心功能分级增加 ,HGF、GDF-15 以及 BNP、LVEDd 水平升高 ,LVEF 降低 ,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 IHF 组和 NIHF 组一般资料及 HGF、GDF-15 水平比较 与 NIHF 组比较 ,IHF 组年龄、BMI、HR、HGF、BUN、UA、LVEDd 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。血糖、SBP、DBP、Hb、K⁺、Na⁺、Cl⁻、GRE、AST、ALT、TG、LDL-c、BNP、LVEF、用药情况等两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。GDF-15 水平在 IHF 与 NIHF 组中升高不明显 ,见表 3。

表3 IHF 与 NIHF 组一般临床资料及 HGF、GDF-15 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	NIHF 组(n=68)	IHF 组(n=82)	t 值	P 值
年龄(岁)	63.6 ± 14.2	74.0 ± 10.9*	5.072	<0.05
血糖(mmol/L)	5.9 ± 2.1	6.5 ± 3.1	1.358	>0.05
BMI(kg/m ²)	24 ± 3.7	22.1 ± 3.9*	-3.039	<0.05
HR(次/min)	82.8 ± 19.2	73.5 ± 23.6*	-2.611	<0.05
SBP(kPa)	16.9 ± 4.0	17.8 ± 3.0	1.573	>0.05
DBP(kPa)	10.0 ± 1	9.9 ± 1.3	-0.213	>0.05
Hb(g/L)	126.1 ± 24.5	120.1 ± 13.4	-1.902	>0.05
K ⁺ (mmol/L)	3.9 ± 0.6	4.0 ± 0.6	1.016	>0.05
Na ⁺ (mmol/L)	141.5 ± 4.6	140.5 ± 5.0	-1.264	>0.05
Cl ⁻ (mmol/L)	102.5 ± 5.0	102.4 ± 4.6	-0.127	>0.05
BUN(mmol/L)	8.2 ± 4.1	6.5 ± 1.6*	-3.453	<0.05
UA(μmol/L)	422.0 ± 124.4	377.3 ± 115.8*	-2.275	<0.05
GRE(μmol/L)	82.5 ± 18.8	80.7 ± 14.5	-0.662	>0.05
AST(U/L)	35.1 ± 21.6	32.2 ± 17.3	-0.913	>0.05
ALT(U/L)	39.7 ± 35.3	30.5 ± 20.2	-1.978	>0.05
TG(mmol/L)	1.3 ± 0.6	1.3 ± 0.7	0.003	>0.05
LDL-c(mmol/L)	3.8 ± 1.0	3.7 ± 1.0	-0.610	>0.05
BNP(pg/ml)	887.7 ± 747.4	914.4 ± 870.1	0.200	>0.05
LVEDd(cm)	5.7 ± 0.9	6.1 ± 1.4	-1.357	>0.05
LVEF(%)	48.0 ± 9.7	45.4 ± 13.1	-1.357	>0.05
ACEI	34(50%)	29(35.4%)	1.302	>0.05
ARB	14(20.6%)	9(11.0%)	1.320	>0.05
β受体阻滞剂	47(69.1%)	49(59.8%)	0.322	>0.05
醛固酮受体拮抗剂	67(98.5%)	64(78.0%)	1.843	>0.05
HGF(pg/ml)	850.9 ± 159.5	1 080.8 ± 182.0*	8.141	<0.05
GDF-15(pg/ml)	1 184.8 ± 186.8	1 158.3 ± 227.4	-0.769	>0.05

与 NIHF 组比较: * $P < 0.05$

2.4 HGF、GDF-15 与 BNP、NYHA 心功能分级、

超声心动图指标及 SHFM 平均生存年间的相关性分析 相关分析显示血清 HGF、GDF-15 水平与 BNP、LVEDd、NYHA 心功能分级呈正相关性(Pearson 或 Spearman 相关系数分别为 $r = 0.47、0.34、0.42、0.33、0.85、0.74$, $P < 0.05$) ,与 LVEF、SHFM 平均生存年呈负相关性($r = -0.49、-0.45、-0.27、-0.30$, $P < 0.05$)。

2.5 ROC 曲线分析血清 HGF、GDF-15 水平对 CHF 的诊断价值 ROC 曲线显示 ,血清 HGF、GDF-15 对 CHF 诊断的 AUC 分别是 0.886、0.862 ,最佳诊断临界点分别是 820.5 pg/ml、822.0 pg/ml ,HGF、GDF-15 两者联合 AUC 为 0.891 ,HGF、GDF-15、BNP 三者联合 AUC 为 0.898 ,生化指标联合的诊断价值优于单一指标 ($P < 0.05$) ,见表 4。血清 HGF 对 IHF 诊断的 AUC 是 0.757 ($P < 0.05$) ,最佳诊断临界点是 1 038.0 pg/ml ,对诊断 NIHF 诊断的 AUC 是 0.409 ($P < 0.05$) ,GDF-15 诊断 IHF、NIHF 的 AUC 是 0.458、0.487 ($P < 0.05$)。

表4 ROC 曲线分析血清 HGF、GDF-15 水平对 CHF 的诊断价值

指标	AUC	95% CI	P 值
HGF(pg/ml)	0.886	0.823 ~ 0.929	<0.05
GDF-15(pg/ml)	0.862	0.766 ~ 0.958	<0.05
HGF、GDF-15 两者联合	0.891*#	0.812 ~ 0.970	<0.05
HGF、GDF-15、BNP 三者联合	0.898*#	0.824 ~ 0.972	<0.05

与 HGF 比较: * $P < 0.05$; 与 GDF-15 比较: # $P < 0.05$

2.6 ROC 曲线分析血清 HGF、GDF-15 水平对 CHF 的预后价值 对 CHF 组患者随访 6 个月 ,CHF 不良事件发生共 46 例 ,其中心衰性死亡 4 例 ,再住院 42 例。ROC 曲线显示 ,血清 HGF、GDF-15 对 CHF 不良事件预测的 AUC 分别是 0.843、0.817 ,最佳诊断临界点是 960.5、1 280.5 pg/ml; HGF 对 CHF 的预后价值高于 GDF-15 ,HGF、GDF-15 两者联合 AUC 为 0.873 ,HGF、GDF-15、BNP 三者联合 AUC 为 0.911 ,其预后价值优于单一指标 ($P < 0.05$) ,见表 5。血清 HGF 对 IHF 的 CHF 不良事件预测的 AUC 是 0.806 ,最佳诊断临界点是 980.0 pg/ml ,对 NIHF

的 CHF 不良事件预测的 AUC 是 0.488; GDF-15 对 IHF、NIHF 的 CHF 不良事件预测 AUC 是 0.481、0.429 ($P < 0.05$)。

表 5 ROC 曲线分析血清 HGF、GDF-15 水平对 CHF 的预后价值

指标	AUC	95% CI	P 值
HGF(pg/ml)	0.843	0.746 ~ 0.941	<0.05
GDF-15(pg/ml)	0.817*	0.698 ~ 0.936	<0.05
HGF、GDF-15 两者联合	0.873*#	0.786 ~ 0.960	<0.05
HGF、GDF-15、BNP 三者联合	0.911*#	0.836 ~ 0.985	<0.05

与 HGF 比较: * $P < 0.05$; 与 GDF-15 比较: # $P < 0.05$

3 讨论

HGF 最初是从肝切除术后的残余肝组织中发现的,是一种间质细胞衍生的多功能细胞因子,广泛存在于心血管系统中,其与原癌基因 C-met 编码的特异性受体结合后产生多种生物学活性:抗炎、保护血管内皮、促进血管新生、抑制细胞凋亡和抑制心室重构等^[3,6]。Ueno et al^[7]发现,在 CHF 患者中,血清 HGF 水平会明显升高,但随着病情逐渐稳定后 HGF 浓度下降。本研究结果显示,CHF 组血清 HGF 水平明显高于对照组,且随着 NYHA 心功能分级的增加血清 HGF 逐渐升高。相关性分析显示血清 HGF 水平与 BNP、LVEDd、NYHA 心功能分级呈正相关,与 LVEF 呈负相关性,显示血清 HGF 水平与可用于 CHF 的诊断,且与 CHF 严重程度相关。进一步分析显示血清 HGF 在 IHF 中升高较 NIHF 更明显,差异有统计学意义。ROC 曲线显示,血清 HGF 对 CHF 诊断的 AUC 是 0.886,诊断 IHF、NIHF 的 AUC 分别是 0.757、0.409 ($P < 0.05$)。表明血清 HGF 可作为诊断 CHF 的指标,对原发病病因诊断上具有特异性。

有研究者对 CHF 患者进行随访,结果显示血清 HGF 水平越高的患者预后越差,死亡率明显增加,亚组分析显示血清 HGF 水平对缺血性心脏病患者可以显著预测心血管事件的死亡率,而对非缺血性心脏病患者预测价值有限^[8-9]。本研究对 CHF 患者随访半年,记录 CHF 不良事件共 46 例,其中心衰性死亡 4 例,再住院 42 例,发生率为 30.7%,ROC 曲线中,血清 HGF 对 CHF 不良事件预测的 AUC 是 0.843,对 IHF、NIHF 的 CHF 不良事件预测的 AUC 是 0.806、0.488 ($P < 0.05$)。本研究由于时间限制,随访时间较短,利用 SHFM^[4]计算患者的平均生存年,SHFM 是一种多元危险因素模型,通过引入 CHF

患者的疾病状态,相关药物、仪器的治疗,实验室指标等参数来获得患者的平均生存年,可准确预测患者的预后。本研究中血清 HGF 水平与 SHFM 生存年呈负相关。表明 HGF 对 CHF 有较高的预测价值,尤其是 IHF 患者的预后,可作为 CHF 患者判断预后的指标。

GDF-15 是转化生长因子 β 超家族成员之一,生理状态下大部分组织和器官中(包括心脏)几乎不表达,但在缺血-再灌注损伤、氧化应激、炎症反应和压力负荷等病理状态下心肌细胞中高表达,血清 GDF-15 浓度也迅速升高,具有抗炎、抑制细胞凋亡、改善心肌重构和心室肥厚等作用^[10-11]。本研究显示,心衰组血清 GDF-15 水平明显高于对照组,随着 NYHA 心功能升高而增加,并与 BNP 呈正相关,与 LVEF、SHFM 生存年呈负相关,在 IHF 和 NIHF 两组间差异无统计学意义。此结果与 Kempf et al^[12]、Lok et al^[13]研究相似。在 ROC 曲线中,GDF-15 对 CHF 诊断和不良事件预测的 AUC 下面积均大于 0.5,对 IHF、NIHF 的 AUC 下面积均小于 0.5 ($P < 0.05$)。表明 GDF-15 对 CHF 诊断和预后评估有一定的价值,但对 CHF 基础心脏病病因诊断和预后判断无价值。

另外,本研究显示 HGF 对 CHF 的预后价值高于 GDF-15,且 HGF、GDF-15 二者联合和 HGF、GDF-15、BNP 三者联合,用于 CHF 诊断和不良事件预测的 AUC 均高于单一指标,表明 HGF、GDF-15、BNP 多指标联合可提高对 CHF 诊断和预后判断的准确性,为 CHF 的诊治提供更加可靠的依据。

综上所述,CHF 患者血清 HGF、GDF-15 水平明显升高,提示心功能恶化,临床预后不良;基础心脏病为 IHF 的 CHF 患者,血清 HGF 水平升高更为明显,提示对 CHF 患者的基础心脏疾病的鉴别诊断具有一定价值;多指标的联合可提高对 CHF 的诊断和预测价值。

参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. 中华心血管病杂志, 2014 42(2): 98-122.

[2] Logeart D, Baudet M. From BNP to ST2: Which biomarkers to use in practice? [J]. Presse Med, 2016 45(10): 877-84.

[3] Wang W, Wang M Q, Wang H et al. Effects of adenovirus-mediated hepatocyte growth factor gene therapy on postinfarct heart function: comparison of single and repeated injections [J]. Hum Gene Ther, 2016 27(8): 643-51.

- [4] Levy W C , Mozaffarian D , Linker D T , et al. The Seattle heart failure model: prediction of survival in heart failure [J]. *Circulation* , 2006 , 113(11) : 1424 - 33.
- [5] Ponikowski P , Voors A A , Anker S D , et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) . Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail* , 2016 , 18(8) : 891 - 975.
- [6] 张亮 胡泽平 圣波 等. 肝细胞生长因子对动脉粥样硬化模型巨噬细胞 M1、M2 亚型及斑块成分的影响 [J]. *安徽医科大学学报* , 2017 , 52(4) : 484 - 90.
- [7] Ueno S , Ikeda U , Hojo Y , et al. Serum hepatocyte growth factor levels are increased in patients with congestive heart failure [J]. *J Card Fail* , 2001 , 7(4) : 329 - 34.
- [8] Lamblin N , Susen S , Dagom J , et al. Prognostic significance of circulating levels of angiogenic cytolines in patients with congestive heart failure [J]. *Am Heart J* , 2005 , 150(1) : 137 - 43.
- [9] Rychli K , Richter B , Hohensinner P J , et al. Hepatocyte growth factor is a strong predictor of mortality in patients with advanced heart failure [J]. *Heart* , 2011 , 97(14) : 1158 - 63.
- [10] Chan M M , Santhanakrishnan R , Chong J P , et al. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail* , 2016 , 18(1) : 81 - 8.
- [11] 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 - 6.
- [12] Kempf T , von Haehling S , Peter T , et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol* , 2007 , 50(11) : 1054 - 60.
- [13] Lok D J , Klip I T , Lok S I , et al. Incremental prognostic power of novel biomarkers (growth-differentiation factor-15 , high-sensitivity C-reactive protein , galectin-3 , and high-sensitivity troponin-T) in patients with advanced chronic heart failure [J]. *Am J Cardiol* , 2013 , 112(6) : 831 - 7.

The diagnostic and prognostic value of hepatocyte growth factor and growth differentiation factor - 15 in the patients with chronic heart failure

Guo Ying , Hu Zeping , Sheng Bo , et al

(Dept of Cardiology , The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the diagnostic and prognostic value of hepatocyte growth factor (HCF) and growth differentiation factor-15 (GDF-15) in the patients with chronic heart failure (CHF) . **Methods** One hundred and fifty CHF patients were selected as the CHF group. According to the New York Heart Association (NYHA) classification of cardiac function , the CHF group was divided into three groups , including NYHA II subgroup , NYHA III subgroup , NYHA IV subgroup , and according to the underlying disease type , the CHF group was divided into two groups including ischemic heart failure (IHF) subgroup , non-ischemic heart failure (NIHF) subgroup. Twenty eight healthy people were selected as the control group. Serum HGF , GDF-15 and brain natriuretic peptide (BNP) levels were detected by ELISA. Left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd) were detected by echocardiography. The CHF group patients were followed up for 6 months and CHF adverse events were recorded finally , the mean survival years was calculated using the Seattle Heart Failure Model (SHFM) . **Results** Compared with the normal group , the serum levels of HGF , GDF-15 , BNP and LVEDd were significantly higher and LVEF were lower in the CHF group ($P < 0.05$) . Furthermore , the HGF and GDF-15 levels increase along with NYHA functional classification ($P < 0.05$) . Compared with NIHF group , the serum levels of HGF were higher in IHF group significantly. The levels of serum HGF and GDF-15 were positively correlated with BNP , LVEDd and NYHA functional classifications ($r = 0.47 , 0.34 , 0.42 , 0.33 , 0.85 , 0.74 , P < 0.05$) , and negatively correlated with LVEF and SHFM survival years ($r = -0.49 , -0.45 , -0.27 , -0.30 , P < 0.05$) . The ROC curve showed that the AUC of HGF and GDF-15 in diagnosis of CHF were 0.886 and 0.862. The combined AUC was 0.891. The combined AUC of HGF , GDF-15 , and BNP was 0.898 ($P < 0.05$) . The AUC of HGF and GDF-15 in diagnosis of IHF and NIHF were 0.757 , 0.458 ($P < 0.05$) . The AUC of HGF and GDF-15 in predicting CHF adverse events were 0.843 and 0.817 , and the combined AUC was 0.873. The combined AUC of HGF , GDF-15 and BNP was 0.911 ($P < 0.05$) . The AUC of serum HGF and GDF-15 in

胰腺癌中 KLK11 的表达及其临床意义

杨旭东 陈 炯 赵金钱 胡丕波

摘要 目的 研究胰腺癌组织(PCT)、癌旁正常胰腺组织(Non-PCT)中人类激肽释放酶 11(KLK11)的表达及其临床意义。方法 免疫组织化学(IHC)法对 75 例胰腺癌患者相配对的 PCT、Non-PCT 中 KLK11 的表达加以检测,同时分析 KLK11 的表达和患者临床病理参数及预后的关系。再通过 Western blot 和实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)方法各检测 10 例相配对的 PCT、Non-PCT 中 KLK11 的表达。结果 IHC 法显示 KLK11 主要在 PCT 导管细胞的胞质当中表达,在 PCT 组中 KLK11 的阳性表达率达到了 77.33% (58/75),而 Non-PCT 组为 20% (15/75),差异有统计学意义($P < 0.001$)。KLK11 的表达与淋巴结的转移($P < 0.001$)以及 TNM 分期($P < 0.001$)有显著相关性。Western blot 及 qRT-PCR 表明 PCT 组中 KLK11 的表达量及其 mRNA 含量均明显高于 Non-PCT 组,差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.001$)。Kaplan-Meier 分析结果表明 KLK11 高表达的生存时间(平均无病生存期: 7.217 个月,平均总生存期: 14.318 个月)比 KLK11 低表达的生存时间(平均无病生存期: 16.939 个月,平均总生存期: 22.776 个月)显著缩短,差异有统计学意义($P < 0.01$)。COX 回归模型分析显示 KLK11 的表达是胰腺癌预后的独立因素,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 KLK11 的表达与胰腺癌的淋巴结转移以及 TNM 分期密切相关,可作为判断胰腺癌预后的独立因素。KLK11 的检测对胰腺癌的发生发展及其预后评估具有一定的价值。

关键词 胰腺癌; KLK11; 免疫组化; 免疫印迹法; 逆转录聚合酶链反应; 预后
中图分类号 R 735.9

2018-07-26 接收

基金项目: 安徽省科技攻关计划项目(编号: 1401045020)

作者单位: 安徽医科大学附属省立医院普外科,合肥 230001

作者简介: 杨旭东,男,硕士研究生;

陈 炯,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: ch_jiong@126.com

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)11-1780-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.11.026

消化道肿瘤中,胰腺癌属于恶性等级非常高的一类,死亡率一直居高不下,5 年生存率不及 5%^[1]。在美国,该疾病在造成癌症死亡原因中位列第三,远高于乳腺癌^[2]。目前认为胰腺癌患者长期生存唯一有效的方法是手术切除,15%~20% 的病例是可能根治性切除的,但这些患者的 5 年生存率低于 10%^[3]。由于其发病隐匿,病情发展迅速,一经确诊大多处于晚期或发生了远处转移,往往丧失了最佳手术机会,因此治疗效果及预后极差。人类组织激肽释放酶(human tissue kallikreins, KLK)基因家族由 15 个成员(KLK1-KLK15)组成,是整个基因组中最大的连续的肽酶编码基因簇。KLK11 位于染色体区域位点 19q13.3-q13.4(16-25)。该研究通过免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)法检测 KLK11 在胰腺癌组织及癌旁正常胰腺组织中表达,并将 KLK11 的转录和蛋白质表达水平作为切入点,探究其在胰腺癌中的表达情况,再针对其和该疾病患者临床病理资料之间的关联性展开剖析,进一步分析 KLK11 的表达及其患者临床病理参数对胰腺癌预后的影响。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取安徽医科大学附属省立医院普外科 2012 年 1 月~2015 年 12 月接收的施行根治性手术切除并经病理证实的胰腺癌组织(pancreatic carcinoma tissue, PCT)及其相配对的癌旁正常胰腺组织(non-carcinoma adjacent tissues of pancreatic carcinoma, Non-PCT)各 75 例。被研究者临床资料完

predicting CHF adverse events in IHF and NIHF groups were 0.806, 0.488, 0.481, and 0.429 ($P < 0.05$).
Conclusion The levels of serum HGF and GDF-15 in patients with CHF are significantly higher, suggesting that deterioration of cardiac function and poor clinical prognosis. The level of serum HGF are significantly higher in IHF group, suggesting a certain value for the differential diagnosis of basic heart disease in CHF patients. Combination of multiple indicators can improve the value of diagnosis and prediction of CHF. It is suggested that serum HGF is valuable for the differential diagnosis of basic heart disease in CHF patients.

Key words hepatocyte growth factor; growth differentiation factor-15; chronic heart failure; cardiac function