

访时间短造成的,因此需纳入更多病例和延长随访时间进一步研究。

参考文献:

[1] 陈纪言,陈韵岱,韩雅玲,等.经皮冠状动脉介入治疗术后运动康复专家共识[J].中国介入心脏病学杂志,2016,24(7):361-369.

[2] FOX K A,DABBOUS O H,GOLDBERG R J,et al .Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome:prospective multinational observational study (GRACE) [J]. BMJ, 2006, 333 (7578):1091.

[3] MC MAHON S R,ADES P A,THOMPSON P D.The role of cardiac rehabilitation in patients with heart disease [J]. Trends Cardiovasc Med,2017,27(6):420-425.

[4] ADES P A.Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease [J].N Engl J Med,2001,345(12):892-902.

[5] LEGALLOIS D,BELIN A,NESTEROV S V,et al .Cardiac rehabilitation improves coronary endothelial function in patients with heart failure due to dilated cardiomyopathy:a positron emission tomography study [J].Eur J Prev Cardiol,2016,23(2):129-136.

[6] DE KEULENAER G W,CHAPPELL D C,ISHIZAKA N,et al .Oscillatory and steady laminar shear stress differentially affect human endothelial redox:role of a superoxide-producing NADH oxidase [J].Circ Res,1998,82(10):1094-1101.

[7] AKASHIMA A,ISE T,YAGI S,et al .Cardiac rehabilitation reduces serum levels of oxidized low-density lipoprotein [J].Circ J,2014,78(11):2682-2687.

[8] SATOMI-KOBAYASHI S,ISHIDA T.Modulation of high-density lipoprotein function via cardiac rehabilitation [J].J Atheroscler Thromb,2018,25(2):128-130.

[9] TRAYHURN P,WOOD I S.Adipokines:inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue [J].The British Journal of Nutrition,2004,92:347-355.

[10] FAGARD R H.Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training [J].Medicine and Science in Sports and Exercise,2001,33(6 Suppl):S484-S492.

[11] VARGHESE T,SCHULTZ W M,MCCUE A A,et al .Physical activity in the prevention of coronary heart disease:implications for the clinician [J].Heart (British Cardiac Society),2016,102 (12):904-909.

[12] JIANG H K,MIAO Y,WANG Y H,et al .Aerobic interval training protects against myocardial infarction-induced oxidative injury by enhancing antioxidant system and mitochondrial biosynthesis [J].Clinical and Experimental Pharmacology Physiology, 2014,41(3):192-201.

[13] MARK D B,LAUER M S.Exercise capacity:the prognostic variable that doesn't get enough respect [J].Circulation,2003,108 (13):1534-1536.

[14] LAWLER P R,FILION K B,EISENBERG M J.Efficacy of exercise based cardiac rehabilitation post myocardial infarction:a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials [J].Am Heart J,2011,162:571-584.

[15] GOEL K,LENNON R J,TILBURY T,et al .Impact of cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in the community [J].Circulation,2011, 123:2344-2352.

(收稿日期:2020-05-14)  
(本文编辑 薛妮)

# 首次非体外循环冠状动脉搭桥术病人血清脑钠肽、生长分化因子-15 水平及与预后的相关性分析

张延兵,张鹏宇,汤楚中,潘 绪,迟海涛,王军惠



**摘要:**目的 探讨心外科首次非体外循环冠状动脉搭桥术病人血清脑钠肽(BNP)、生长分化因子-15(GDF-15)水平及与预后的相关性。**方法** 选取2015年1月—2018年12月我院收治的108例心外科首次非体外循环冠状动脉搭桥术病人,根据术后是否发生心力衰竭分为心力衰竭组( $n=19$ )和非心力衰竭组( $n=89$ ),比较两组临床资料、术后BNP、GDF-15水平。比较不同美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级病人术后BNP、GDF-15水平,采用Spearman分析BNP、GDF-15水平与NYHA分级的关系,绘制受试者工作特征曲线(ROC),分析BNP、GDF-15预测心力衰竭的临床价值。**结果** 心力衰竭组术后BNP、GDF-15水平高于非心力衰竭组( $P<0.01$ )。心功能Ⅱ~Ⅳ级病人术后BNP、GDF-15水平比较,差异有统计学意义( $P<0.01$ );Ⅳ级病人术后BNP、GDF-15水平高于Ⅱ级和Ⅲ级病人,Ⅲ级病人术后BNP、GDF-15水平高于Ⅱ级( $P<0.05$ )。BNP、GDF-15与NYHA分级均呈正相关( $P<0.01$ )。BNP预测心力衰竭AUC为0.968,BNP为100 pg/mL时诊断心力衰竭灵敏度为90.00%,特异度为94.70%;GDF-15预测心力衰竭AUC为0.896,GDF-15为824 ng/mL时诊断心力衰竭灵敏度为93.30%,特异度为78.90%,BNP预测价值优于GDF-15。**结论** 血清BNP、GDF-15与心外科首次非体外循环冠状动脉搭桥术病人NYHA分级呈正相关,BNP和GDF-15均可诊断心力衰竭。

**关键词:** 冠心病;冠状动脉搭桥术;预后;非体外循环;生长分化因子-15;脑钠肽;心功能分级

**中图分类号:** R541.4 R256.2 **文献标识码:** B **doi:** 10.12102/j.issn.1672-1349.2020.24.027

**作者单位** 中国人民解放军总医院第六医学中心(北京 100048),E-mail: gd8k78u@163.com

**引用信息** 张延兵,张鹏宇,汤楚中,等.首次非体外循环冠状动脉搭桥术病人血清脑钠肽、生长分化因子-15水平及与预后的相关性分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(24):4215-4218.

冠状动脉旁路移植术是治疗冠心病的常用手段之一,且近年来非体外循环冠状动脉旁路移植术因减轻炎症损伤等优点在临床得到广泛应用,但术中可能出现不同程度的心肌损伤,严重者影响心脏功能,且病人术前存在慢性心力衰竭、冠状动脉弥漫性多支病变、心脏增大等对预后产生影响<sup>[1]</sup>。因此,围术期早期判断非体外循环冠状动脉搭桥术病人心功能、预后,并进行危险因素分层,指导临床采取针对性干预,可很大程度改善病人预后。脑钠肽(BNP)是一种快反应蛋白,具有生成速度快(疾病发生20 min后高于基线水平)、代谢快(病情控制后数小时回落)特点,是评估心功能指标之一<sup>[2]</sup>;生长分化因子-15(GDF-15)为已知的生长分化因子之一,参与细胞生长、分化、器官修复等生理过程<sup>[3]</sup>。本研究探讨血清BNP、GDF-15水平与心外科首次非体外循环冠状动脉搭桥术病人预后的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月—2018年12月我院收治的108例心外科首次非体外循环冠状动脉搭桥术病人,其中女53例,男55例;年龄54~70(63.24±3.31)岁。根据术后是否发生心力衰竭分为心力衰竭组(19例)和非心力衰竭组(89例),所有病人均自愿参与本研究,且签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:在我院首次接受非体外循环冠状动脉旁路移植术病人;无凝血功能异常;既往无开胸手术史。排除标准:任何原因需体外循环实施冠状动脉搭桥术病人;急性心肌梗死病人;合并恶性肿瘤病人;自行退出研究;药物无法控制的高血压病人。

1.3 研究方法

1.3.1 资料收集 收集病人年龄、性别、病史、术前心功能分级、冠状动脉病变等。

1.3.2 主要仪器、设备、试剂 医用微量吸管(东台市科华医疗器械有限公司);医用离心机(长沙湘锐离心机有限公司);医用低温箱(SANYO, MDF-C8V1);BNP试剂盒(武汉赛培生物科技有限公司);GDF-15试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)。

1.3.3 标本采集与检测 抽取外周静脉血4 mL,以3 000 r/min离心10 min,取上清液,编号并置入-80℃低温冰箱中,以酶联免疫吸附法测定血清BNP、GDF-15水平。

1.4 观察指标 比较两组一般资料及术后BNP、GDF-15水平。比较不同美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级病人术后BNP、GDF-15水平。分析BNP、GDF-15与NYHA分级的相关性,绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析BNP、GDF-15预测心力衰竭的临床价值。

1.5 统计学处理 采用SPSS 22.0统计学软件处理数据,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD-t检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验;采用Spearman相关分析法进行相关性分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术前临床资料比较 两组年龄、性别、体质指数、左室射血分数、既往经皮冠状动脉介入(PCI)史、饮酒史、吸烟史、NYHA分级、桥血管数量、合并疾病比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。详见表1。

表1 两组术前临床资料比较

项目	心力衰竭组(n=19)	非心力衰竭组(n=89)	统计值	P
年龄(岁)	63.27±3.31	63.22±2.32	t=0.079	0.938
性别(例)				
女	9	44	$\chi^2=0.027$	0.870
男	10	45		
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	22.39±0.27	22.41±0.25	t=-0.312	0.756
左室射血分数(%)	51.88±4.01	51.91±3.95	t=-0.030	0.976
既往PCI史[例(%)]	3(15.79)	14(15.73)	$\chi^2=0.116$	0.733
饮酒史[例(%)]	5(26.32)	23(25.84)	$\chi^2=0.060$	0.806
吸烟史[例(%)]	4(21.05)	19(21.35)	$\chi^2=0.078$	0.779
NYHA分级[例(%)]				
II级	5(23.32)	22(24.72)	$\chi^2=0.028$	0.986
III级	12(63.16)	58(65.17)		
IV级	2(10.53)	9(10.11)		
桥血管数量[例(%)]				
2根	3(15.79)	15(16.85)	$\chi^2=0.017$	0.992
3根	7(36.84)	33(37.08)		
4根	9(47.37)	41(46.07)		
合并疾病[例(%)]				
高脂血症	7(36.84)	32(35.96)	$\chi^2=0.005$	0.942
糖尿病	4(21.05)	18(20.22)	$\chi^2=0.054$	0.816
慢性肾病	2(10.53)	9(10.11)	$\chi^2=0.132$	0.716
高血压	3(15.79)	13(14.61)	$\chi^2=0.050$	0.823

2.2 两组术后 BNP、GDF-15 水平比较 心力衰竭组 详见表 2。

术后 BNP、GDF-15 水平高于非心力衰竭组( $P < 0.01$ )。

表 2 两组术后 BNP、GDF-15 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	BNP( pg/mL)	GDF-15( ng/mL)
心力衰竭组	19	623.55±164.88	1 596.88±334.41
非心力衰竭组	89	84.36±36.61	319.27±105.82
t 值		28.188	30.059
P		0.000	0.000

2.3 不同 NYHA 分级病人术后 BNP、GDF-15 水平比较 NYHA 分级 II ~ IV 级病人术后 BNP、GDF-15 水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); IV 级病人术后 BNP、GDF-15 水平高于 II 级和 III 级病人, III 级病人术后 BNP、GDF-15 水平高于 II 级( $P < 0.05$ )。详见表 3。

表 3 不同 NYHA 分级病人术后 BNP、GDF-15 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

NYHA 分级	例数	BNP( pg/mL)	GDF-15( ng/mL)
II 级	27	210.16±33.67 <sup>①②</sup>	912.36±243.31 <sup>①②</sup>
III 级	70	499.88±40.25 <sup>①</sup>	1 391.48±374.59 <sup>①</sup>
IV 级	11	1 112.39±188.76	1 886.36±587.90
F 值		673.421	29.947
P		0.000	0.000

与 IV 级比较,①  $P < 0.05$ ; 与 III 级比较,②  $P < 0.05$ 。

2.4 BNP、GDF-15 与 NYHA 分级的相关性分析

表 5 BNP、GDF-15 预测心力衰竭的临床价值

变量	截断值	AUC	P	灵敏度(%)	特异度(%)
BNP	100 pg/mL	0.968	0.000	90.00	94.70
GDF-15	824 ng/mL	0.896	0.000	93.30	78.90

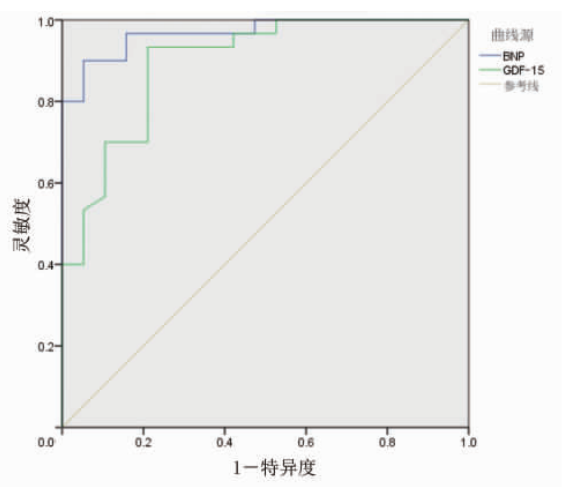


图 1 BNP、GDF-15 预测心力衰竭的 ROC 曲线图

BNP、GDF-15 与 NYHA 分级均呈正相关( $P < 0.01$ )。详见表 4。

表 4 BNP、GDF-15 与 NYHA 分级的相关性分析

因素	r 值	P
BNP	0.716	0.000
GDF-15	0.826	0.000

2.5 BNP、GDF-15 预测心力衰竭的临床价值 绘制 ROC 曲线, BNP 预测心力衰竭 AUC 为 0.968, BNP 为 100 pg/mL 时诊断心力衰竭灵敏度为 90.00%, 特异度为 94.70%; GDF-15 预测心力衰竭 AUC 为 0.896, GDF-15 为 824 ng/mL 时诊断心力衰竭灵敏度为 93.30%, 特异度为 78.90%, 对心力衰竭 BNP 预测价值高于 GDF-15。详见表 5、图 1。

3 讨论

PCI、冠状动脉支架术、冠状动脉搭桥术是治疗冠心病的常用方法,与冠状动脉搭桥术相比,PCI、冠状动脉支架术创伤较小,术后恢复较快,但存在的主要问题是支架再狭窄、血栓,影响病人预后,且难以处理复杂冠状动脉病变,而冠状动脉搭桥术可解决这类问题,在冠心病治疗中发挥重要作用。冠状动脉搭桥术需开胸,手术时间较长,创伤大,加之病人术前可能存在明显心功能异常,病人受缺血再灌注损伤等因素影响,可能引起脏器功能继发性改变,甚至是手术失败、病人死亡,因此,术后评估病人心功能至关重要<sup>[4]</sup>。

以往评估心功能多依靠心脏超声、心功能分级、Swan-Ganz 导管等,但存在误差或有创等问题,缺乏评价心力衰竭程度的客观指标。GDF-15 属生长分化因子系列,先以单体形式前体蛋白合成在细胞内,拥有

蛋白酶水解位点,经相关酶作用裂解为成熟 GDF-15,并以二聚体蛋白质形式存在并发挥生物学活性<sup>[5]</sup>。正常心脏中 GDF-15 几乎不表达,但在心肌细胞缺血、心力衰竭、再灌注损伤、心肌肥厚等病理状态下 GDF-15 表达升高,发挥调节细胞功能、生长、分化、修复等作用,以减轻心肌细胞损害程度,保护心肌细胞<sup>[6]</sup>。周景霞等<sup>[7]</sup>根据心搏骤停心肺复苏后血清 GDF-15 变化分组发现,心肺复苏后 GDF-15 水平持续升高者左室射血分数降低。崔圆等<sup>[8]</sup>报道,血清 GDF-15 与慢性心力衰竭病人心功能呈正相关。本研究纳入心外科首次非体外循环冠状动脉搭桥术病人,结果显示心力衰竭组术后 GDF-15 水平高于非心力衰竭组, NYHA 分级Ⅳ级病人术后 GDF-15 水平高于Ⅱ级、Ⅲ级病人,Ⅲ级病人术后 GDF-15 水平高于Ⅱ级( $P < 0.05$ ),提示 GDF-15 可能与心力衰竭有关, NYHA 分级越高, GDF-15 水平越高。进一步行 Spearman 相关性分析结果发现, GDF-15 与 NYHA 分级呈正相关( $P < 0.01$ ),说明 GDF-15 可反映病人心功能。

BNP 是一种具有高度特异性的肽类激素,主要由心室肌细胞分泌,是心血管疾病研究领域的热点之一,参与血压调节、体液平衡等生理过程。心室壁张力过大、心肌缺血、压力负荷过重等刺激下, BNP 合成并分泌释放,促进心室充盈压变化,调节心脏功能<sup>[9-10]</sup>。宋丽芬等<sup>[11]</sup>研究比较老年难治性心力衰竭病人、健康体检者血清 BNP 水平发现,前者明显高于后者。王媛等<sup>[12]</sup>研究指出, BNP 水平与射血分数呈负相关,与左心室舒张末期内径呈正相关。本研究结果显示,心力衰竭组术后 BNP 水平高于非心力衰竭组, NYHA 分级Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级病人术后 BNP 依次升高( $P < 0.05$ ),提示 NYHA 分级越高, BNP 水平越高。进一步分析发现, BNP 与 NYHA 分级呈正相关( $P < 0.01$ ),提示 BNP 可反映病人心功能。BNP 预测心力衰竭 AUC 为 0.968, BNP 为 100 pg/mL 时诊断心力衰竭灵敏度为 90.00%, 特异度为 94.70%; GDF-15 预测心力衰竭 AUC 为 0.896, GDF-15 为 824 ng/mL 时诊断心力衰竭灵敏度为 93.30%, 特异度为 78.90%, 可见 BNP 预测价值优于 GDF-15。

综上所述,血清 BNP、GDF-15 均与心外科首次非体外循环冠状动脉搭桥术病人心功能分级呈正相关, BNP 和 GDF-15 均可诊断心力衰竭。

#### 参考文献:

- [1] 沈刘忠,宋之昭,胡盛寿,等.一站式复合技术与非体外循环冠状动脉旁路移植术治疗合并糖尿病的多支冠状动脉病变的病例对照研究[J].中国胸心血管外科临床杂志,2017,24(12):916-922.
- [2] POURAFKARI L, SEYEDHOSSEINI S, KAZEMI B, et al. Changes in serum NT-proBNP and left atrial BNP levels after percutaneous transvenous mitral commissurotomy in sinus rhythm versus atrial fibrillation [J]. J Cardiovasc Thorac Res, 2014, 6(3): 175-179.
- [3] 李道鸿,徐晓,杨旭枫.不同治疗方法对老年冠心病合并 2 型糖尿病患者血糖控制前后生长分化因子 15、hs-CRP 的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2016,8(9):1053-1055.
- [4] 安景辉,陈子英,石凤梧,等.一站式杂交技术与冠状动脉旁路移植术治疗冠心病多支病变的对比研究[J].中国现代医学杂志,2018,28(2):86-89.
- [5] GAMAL S M, ELGENGEHY F T, KAMAL A, et al. Growth differentiation factor-15 (GDF-15) level and relation to clinical manifestations in Egyptian systemic sclerosis patients: preliminary data [J]. Immunol Invest, 2017, 46(7): 703-713.
- [6] HOGENDORF P, DURCZYŃSKI A, SKULIMOWSKI A, et al. Growth differentiation factor (GDF-15) concentration combined with Ca25 levels in serum is superior to commonly used cancer biomarkers in differentiation of pancreatic mass [J]. Cancer Biomark, 2018, 21(3): 505-511.
- [7] 周景霞,任长安,刘春涛,等.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[J].中国现代医学杂志,2017,27(17):93-97.
- [8] 崔圆,金凤表,孙臻贤,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.
- [9] SEMENOV A G, KATRUKHA A G. Different susceptibility of B-type natriuretic peptide (BNP) and BNP precursor to cleavage by neprilysin: the N-terminal part does matter [J]. Clin Chem, 2016, 62(4): 617-622.
- [10] VECCHIS R D, ARIANO C, GIANDOMENICO G, et al. Change of serum BNP between admission and discharge after acute decompensated heart failure is a better predictor of 6-month all-cause mortality than the single BNP value determined at admission [J]. J Clin Med Res, 2016, 8(10): 737-742.
- [11] 宋丽芬,李贵华,胡江乔,等.老年难治性心力衰竭患者 BNP、hs-CRP 水平与心功能的相关性及其临床意义[J].中国医药导刊,2016, 18(6): 556-558.
- [12] 王媛,曹钰,梁隆斌,等.急性心力衰竭患者就诊时血压心率及血浆 BNP 水平与心功能的关系分析[J].现代生物医学进展,2016, 16(6): 1058-1060.

(收稿日期: 2019-11-12)

(本文编辑 薛妮)