

血清 sST2、sCD40L、GDF11 在慢性心力衰竭患者中的表达及与心功能的相关性

顾梅 裴小锐 常京豪 陈骏翔 张振蔚

(南京医科大学附属苏州医院老年科, 江苏 苏州 215000)

【摘要】 目的 探讨血清可溶性 ST2(sST2)、可溶性白细胞分化抗原 40 配体(sCD40L)、生长分化因子 11(GDF11)在慢性心力衰竭患者中的表达及与心功能的相关性。方法 选择 2018 年 3 月~2020 年 3 月我院接诊的 74 例慢性心力衰竭患者为观察组,并选择我院同期体检健康者 65 例作为对照组。分析血清 sST2、sCD40L、GDF11 与左室射血分数(LVEF)、左室前后径(LAD)及左室舒张末期内径(LVEDD)的相关性。结果 观察组患者血清 sST2、sCD40L、GDF11、LAD 及 LVEDD 水平显著高于对照组, LVEF 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。Ⅱ级心功能患者 sST2、sCD40L、GDF11、LAD 及 LVEDD 水平显著低于Ⅲ级、Ⅳ级心功能患者, LVEF 水平显著高于Ⅲ级、Ⅳ级心功能患者,Ⅲ级患者 sST2、sCD40L、GDF11、LAD 及 LVEDD 水平显著低于Ⅳ级患者, LVEF 水平显著高于Ⅳ级心功能患者($P < 0.05$)。相关性分析结果显示,血清 sST2、sCD40L、GDF11 分别与 LAD、LVEDD 均呈正相关($r=0.565, 0.696, 0.756, 0.600, 0.705, 0.797, P < 0.05$),血清 sST2、sCD40L、GDF11 分别与 LVEF 均呈负相关($r=-0.513, -0.574, -0.659, P < 0.05$)。结论 慢性心力衰竭患者中血清 sST2、sCD40L、GDF11 的表达和心功能之间存在着密切关系,可促使疾病进展。

【关键词】 可溶性 ST2;可溶性白细胞分化抗原 40 配体;生长分化因子 11;慢性心力衰竭;心功能

【中图分类号】 R541.6 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2021.12.022

Expression of serum sST2, sCD40L and GDF11 in patients with chronic heart failure and their correlation with cardiac function

GU Mei, PEI Xiaorui, CHANG Jinghao, CHEN Junxiang, ZHANG Zhenwei

(Geriatrics Department, Suzhou Hospital, Nanjing Medical University, Suzhou 215000, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To study the expression of serum Soluble ST2 (sST2), soluble leucocyte differentiation antigen 40 ligand (sCD40L), growth differentiation factor 11 (GDF11) in patients with chronic heart failure and their correlation with cardiac function. **Methods** 74 patients with chronic heart failure admitted to our hospital from March 2018 to March 2020 were selected as the subjects of this study, and 65 healthy patients in our hospital were selected as the control group to analyze the correlation between serum sST2, sCD40L and GDF11 and left ventricular ejection fraction (LVEF), anterior and posterior diameter of left ventricle (LAD) and left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD). **Results** The serum levels of sst2, sCD40L, Gdf11, lad and LVEDd in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the LVEF level was significantly lower than that in the control group, with significant difference ($P < 0.05$). The levels of sst2, sCD40L, Gdf11, lad and LVEDd in patients with grade II cardiac function were significantly lower than those in patients with grade III and IV cardiac function, and the LVEF level was significantly higher than those in patients with grade III and IV cardiac function. The levels of sst2, sCD40L, Gdf11 and LAD in patients with grade III cardiac function LVEF, lad and LVEDd were taken as dependent variables, and serum sst2, sCD40L and Gdf11 were taken as independent variables. The results of correlation analysis showed that serum sst2, sCD40L and Gdf11 were positively correlated with LAD and LVEDd ($r=0.565, 0.696, 0.756, 0.600, 0.705, 0.797, P < 0.05$). There was a negative correlation between serum sst2, sCD40L, Gdf11 and LVEF ($r=-0.513, -0.574, -0.659, P < 0.05$). **conclusion** In patients with chronic heart failure, there is a close relationship between the expression of serum

通信作者:裴小锐, E-mail: gumei19811@163.com

sST2, sCD40L and GDF11 and cardiac function, which can promote the disease progression.

【Key words】 Soluble ST2; Soluble leukocyte differentiation antigen 40 ligand; Growth differentiation factor 11; Chronic heart failure; Cardiac function

慢性心力衰竭是由慢性心脏病变和心室负担过重导致心肌收缩力减弱,是各种心脏疾病的严重和终末阶段,临床表现为呼吸困难、乏力和体液滞留等症状^[1]。近年来随着我国人口老龄化的升高,其发病率也随之升高,已成为威胁人群生命健康的主要疾病。相关研究显示,慢性心力衰竭患者 5 年生存率与恶性肿瘤相似,严重患者 1 年生存率仅有 50%^[2]。因此疾病早期预测对改善预后具有重要意义。既往多通过心脏彩超、心脏磁共振成像等对患者进行诊断,但往往会因患者气短、喘息等影响检查效果^[3]。近年来有学者开始致力于研究生化细胞因子在检测慢性心力衰竭诊断中的作用^[4]。sST2 是趋化相关因子,能通过激活炎症性因子增加对心肌细胞膜的损伤;sCD40L 是肿瘤坏死因子超家族成员之一,能诱导血管内皮细胞的凋亡,在正常生理情况下几乎不表达,其水平一旦升高可使内皮功能紊乱,损伤血管内皮,从而加重心肌损伤;GDF11 是转化生长因子 β (TGF- β) 超家族成员之一,在机体组织再生及功能恢复方面意义重大^[5-6]。有研究^[7]表明,血清 sST2、sCD40L、GDF11 是慢性心力衰竭早期预测指标,但关于其与慢性心力衰竭患者心功能的关系有待研究。因此,本研究通过观察血清 sST2、sCD40L、GDF11 在慢性心力衰竭中的变化,并分析其与心功能的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 3 月~2020 年 3 月我院接诊的 74 例慢性心力衰竭患者设为观察组,选择我院同期体检健康者 65 例作为对照组。病例资料完整,自愿参与本次研究。参照《慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识》^[8],慢性心力衰竭诊断标准:①伴有

有劳力性呼吸困难,运动耐量降低。②心脏杂音、颈静脉扩张。③LVEF<40%。④影像检测确诊。纳入标准:①符合上述诊断标准。②临床资料完整。③血流动力学稳定。④病情稳定,无生命危险。⑤签署知情同意书。排除标准:①重症有生命危险患者。②患有意识障碍、精神障碍者。③急性心肌梗死者。④合并严重心律失常患者。⑤急性感染者。⑥心源性休克患者。⑦依从性较差者。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法 采集空腹静脉血 5 mL,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定 sST2、sCD40L、GDF11,试剂盒购于英国 Abcam 公司;使用超声心动图测量 LVEF、LAD 及 LVEDD。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件包处理,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,相关性分析使用 Spearman 相关系数, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料情况 观察组男性 47 例,女性 27 例,年龄 52~78 岁,平均(65.25 ± 3.41)岁;病程 1~5 年,平均(2.89 ± 0.78)年,其中冠心病 33 例,高血压性心脏病 29 例,风湿性心脏病 2 例,扩张型心肌病 4 例,先天性心脏病 6 例,NYHA 心功能 II 级 21 例、III 级 25 例、IV 级 28 例。对照组男性 41 例,女性 24 例,年龄 55~76 岁,平均(65.58 ± 4.26)岁,吸烟 42 例。

2.2 不同研究对象血清 sST2、sCD40L、GDF11 及心功能水平比较 观察组患者血清 sST2、sCD40L、GDF11、LAD 及 LVEDD 水平显著高于对照组,LVEF 水平显著低于对照组, ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 不同研究对象血清 sST2、sCD40L、GDF11 及心功能水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum sST2, sCD40L, GDF11 and cardiac function levels among different subjects

组别	<i>n</i>	sST2(ng/L)	sCD40L(μ g/L)	GDF11(ng/mL)	LVEF($\times 10^{-2}$)	LAD(mm)	LVEDD(mm)
观察组	74	1.29 \pm 0.41	10.56 \pm 1.05	762.81 \pm 13.46	40.01 \pm 5.21	48.27 \pm 8.37	64.95 \pm 10.31
对照组	65	0.51 \pm 0.17	7.41 \pm 0.61	304.54 \pm 11.89	49.74 \pm 7.43	32.67 \pm 4.02	44.21 \pm 5.29
<i>t</i>		14.292	21.237	211.424	9.022	13.698	14.612
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 不同心功能分级血清 sST2、sCD40L、GDF11 及心功能水平比较 II 级心功能患者 sST2、sCD40L、GDF11、LAD 及 LVEDD 水平显著低于 III 级、IV 级心功能患者,LVEF 水平显著高于 III 级、IV 级心功能患

者,III 级患者 sST2、sCD40L、GDF11、LAD 及 LVEDD 水平显著低于 IV 期患者,LVEF 水平显著高于 IV 级心功能患者($P < 0.05$),见表 2。

表 2 不同心功能分级血清 sST2、sCD40L、GDF11 及心功能水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum sST2, sCD40L, GDF11 and cardiac function levels in different cardiac function grades

心功能分级	n	sST2(ng/L)	sCD40L(μ g/L)	GDF11(ng/mL)	LVEF($\times 10^{-2}$)	LAD(mm)	LVEDD(mm)
Ⅱ级	21	1.02 \pm 0.38	8.56 \pm 1.07	658.69 \pm 14.56	43.21 \pm 5.18	40.16 \pm 8.41	56.52 \pm 10.18
Ⅲ级	25	1.27 \pm 0.43	9.97 \pm 1.09	763.58 \pm 14.52	40.09 \pm 5.18	47.69 \pm 8.56	63.47 \pm 10.25
Ⅳ级	28	1.51 \pm 0.45	12.59 \pm 1.13	840.21 \pm 15.16	37.54 \pm 5.21	54.87 \pm 9.13	72.59 \pm 10.34
F		8.036	86.008	905.334	7.162	17.079	15.097
P		<0.05	<0.05	<0.05	0.002	<0.05	<0.05

2.4 血清 sST2、sCD40L、GDF11 和慢性心力衰竭患者心功能的相关性分析 将 LVEF、LAD 及 LVEDD 作为因变量,将血清 sST2、sCD40L、GDF11 分别作为自变量,在相关性分析结果中显示,血清 sST2、sCD40L、GDF11 分别与 LAD、LVEDD 均呈正相关

($r=0.565, 0.696, 0.756, 0.600, 0.705, 0.797, P<0.05$),血清 sST2、sCD40L、GDF11 分别与 LVEF 均呈负相关($r=-0.513, -0.574, -0.659, P<0.05$),见图 1~9。

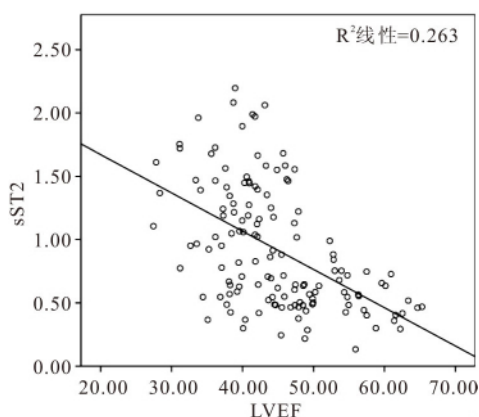


图 1 LVEF 和 sST2 之间的散点图

Figure 1 Scatter plot between LVEF and ST2

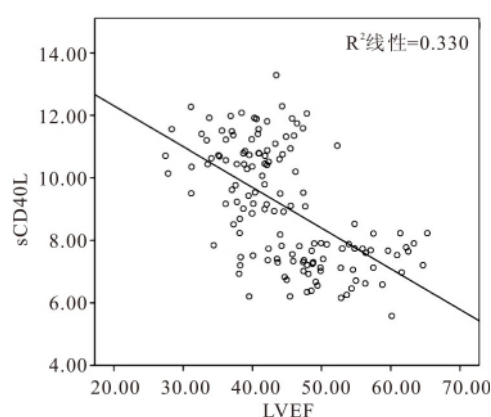


图 2 LVEF 和 sCD40L 之间的散点图

Figure 2 Scatter plot between LVEF and sCD40L

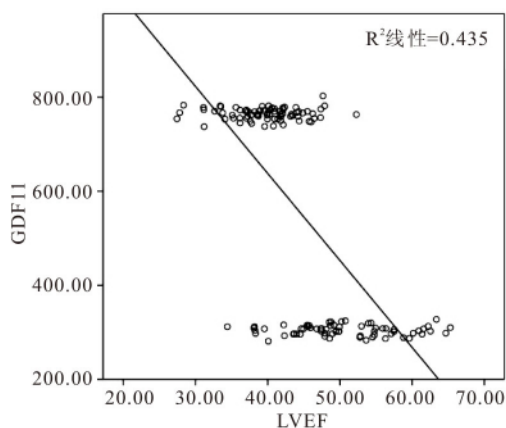


图 3 LVEF 和 GDF11 之间的散点图

Figure 3 Scatter plot between LVEF and Gdf11

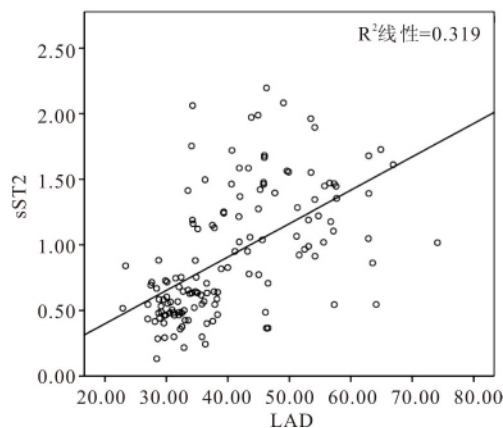


图 4 LAD 和 sST2 之间的散点图

Figure 4 Scatter plot between lad and ST2

3 讨论

慢性心力衰竭是一种常见的临床综合征,是各种心血管疾病的终末阶段,主要以心室功能不全及神经内分泌激活为主要特征,若得不到及时治疗则会对患者心脏造成损害。慢性心力衰竭的治疗主要以减缓心肌损伤,控制病情为主,但患者生理机能较差,容易合并其他慢性疾病导致治疗疗效存在较大差异,因此

对慢性心力衰竭早期预测显得十分重要^[9-11]。有研究显示,心衰的发病机制之一为心室重构,患者存在严重心功能不全,对患者心功能进行检测对早期识别疾病具有重要意义^[12-13]。LVEF、LAD、LVEDD 是常见的心功能指标。本研究结果显示,慢性心力衰竭患者 LAD 及 LVEDD 水平显著高于健康人群, LVEF 水平显著低于健康人群,说明慢性心力衰竭患者心功能水平异常。

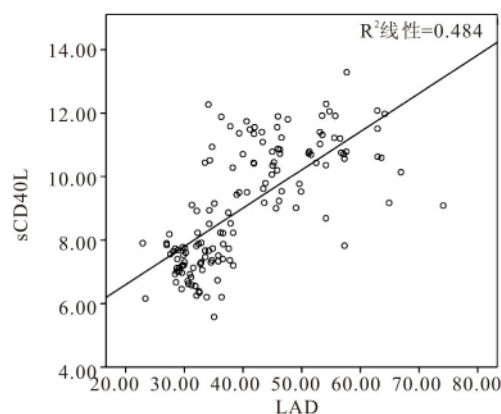


图 5 LAD 和 sCD40L 之间的散点图

Figure 5 Scatter plot between lad and sCD40L

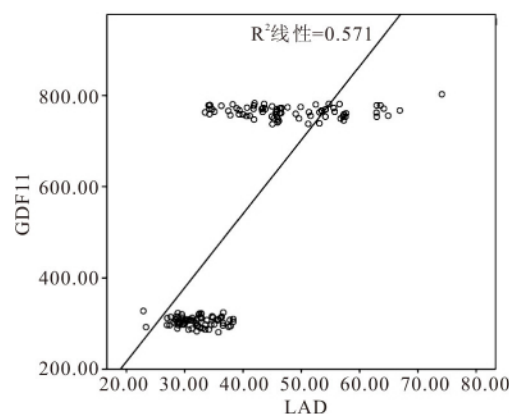


图 6 LAD 和 GDF11 之间的散点图

Figure 6 Scatter plot between lad and Gdf11

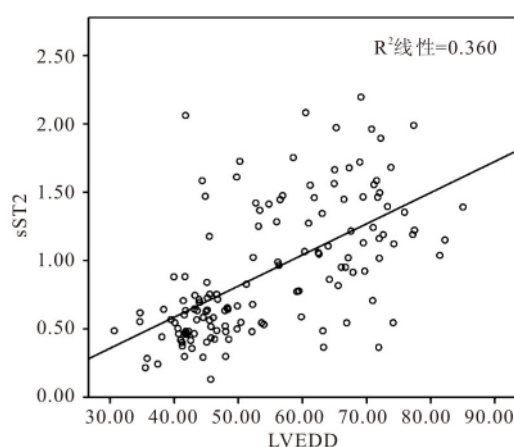


图 7 LVEDD 和 sST2 之间的散点图

Figure 7 Scatter plot between LVEDd and ST2

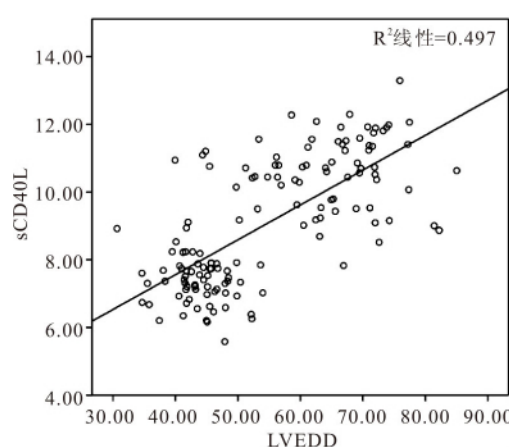


图 8 LVEDD 和 sCD40L 之间的散点图

Figure 8 Scatter plot between LVEDd and sCD40L

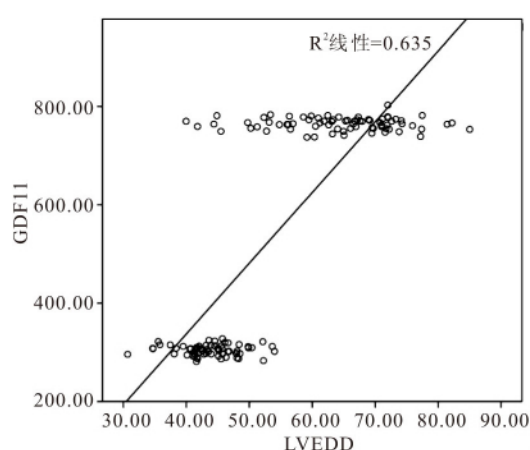


图 9 LVEDD 和 GDF11 之间的散点图

Figure 9 Scatter plot between LVEDd and Gdf11

sST2 是白介素受体家族中的一员,由心肌细胞和成纤维细胞分泌,具有抗心室重塑、心肌纤维化等心脏保护作用,在心肌成纤维细胞受到高容量负荷时可呈一定水平的升高,反映心力衰竭患者心室重塑程度^[14-15]。本研究结果显示,慢性心力衰竭血清 sST2

水平高于健康人群,且Ⅱ级心功能患者 sST2 显著低于Ⅲ级、Ⅳ级心功能患者,Ⅲ级患者 sST2 显著低于Ⅳ期患者,说明血清 sST2 在慢性心力衰竭中呈高表达,且随着疾病的严重程度而升高,可作为预测疾病的标志指标。分析其原因可能是因为当发生慢性心力衰竭时患者心脏受到牵拉可导致细胞死亡和心肌纤维化严重,使 sST2 表达增加,从而降低心脏功能,加速疾病的进展。sCD40L 是一种肿瘤坏死因子超家族跨膜蛋白,在正常情况下无表达,当发生心血管疾病时,会通过刺激形成大量细胞因子、血管黏附分子等生物活性因子,加重心肌损伤^[16-17]。彭懿等^[18]研究证实, sCD40L 水平升高可促进血小板活化聚集,其在血栓形成及炎症反应中发挥重要作用。本研究结果显示,慢性心力衰竭血清 sCD40L 水平高于健康人群,且Ⅱ级心功能患者 sCD40L 显著低于Ⅲ级、Ⅳ级心功能患者,Ⅲ级患者 sCD40L 显著低于Ⅳ期患者,进一步说明了 sCD40L 在慢性心力衰竭中表达异常,其水平高低一定程度上反映了患者心衰程度。孙静等^[19]研究也显示 sCD40L 在慢性心力衰竭中呈高表达,且经治疗

后明显降低。分析其原因可能是因为心力衰竭的发生是由于心脏出现损伤降低了心排血量,而 sCD40L 会表达于血管平滑肌细胞及血管内皮细胞中,其水平升高会加快血小板活化以及聚集,加重心功能损伤,因此与慢性心力衰竭关系密切,可随疾病的严重程度而发生变化。

GDF11 是 TGF- β 超家族成员之一,能诱导软骨和软骨组织的形成,促进细胞功能恢复,逆转心脏、骨骼肌等器官老化,同时还参与肾脏、视网膜及嗅神经等组织器官的形成,国外研究显示,GDF11 能抑制 GDF11 信号通路促进红细胞的分化,在贫血中重要表达^[20-22]。本研究结果显示,慢性心力衰竭患者血清 GDF11 水平显著高于健康人群,且 II 级心功能患者 GDF11 显著低于 III 级、IV 级心功能患者,III 级患者 GDF11 显著低于 IV 期患者。进一步观察心力衰竭患者血清 sST2、sCD40L、GDF11 与心功能的关系,结果发现,血清 sST2、sCD40L、GDF11 和 LAD、LVEDD 之间均呈正相关,和 LVEF 之间呈负相关,说明血清 sST2、sCD40L、GDF11 与心功能关系密切,可随着心功能的严重程度而发生改变。张秀敬等^[23]研究也显示,血清 GDF11 在慢性心力衰竭中呈高表达。分析其原因可能是因为 GDF11 作用于心脏,能引起心脏肥大,提高心脏功能,而心力衰竭的发生可导致心脏出现原发性损伤降低了心排血量,心室出现充血,影响患者心功能,从而间接导致 GDF11 发生异常升高,参与疾病的发展。

4 结论

慢性心力衰竭患者中血清 sST2、sCD40L、GDF11 的表达和心功能之间存在着密切关系,可促使疾病进展。

【参考文献】

- [1] 张德龙,宋金玲,王世峰,等. 慢性心力衰竭患者肾功能指标水平及其与心功能的相关性分析[J]. 疑难病杂志,2018,17(4):25-28.
- [2] 姜丹,宫丽鸿. 强心汤联合增强型体外反搏治疗慢性心力衰竭的临床研究[J]. 中国中医急症,2018,27(3):456-458.
- [3] OLEYNIKOV V E, KHROMOVA A A, ABRAMOVA E A, *et al.* Highly effective lipid-lowering therapy on local vascular stiffness and symptoms of chronic heart failure in patients with postinfarction cardiosclerosis[J]. *Arterial' naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*, 2020, 26(1):75-84.
- [4] 祝建宙,陈小玲,徐迅科. 血清 sST2 在慢性心力衰竭心功能分级及预后评估中的价值[J]. 现代仪器与医疗,2019,25(6):42-45.
- [5] 许卓帆,郑韶欣,叶贤区,等. 慢性心力衰竭患者血清 sST2, Galectin-3 水平变化及临床意义[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(1):52-54+58.
- [6] FRITZ B. Relevant effects of beta1-adrenoceptor autoantibodies in chronic heart failure[J]. *Frontiers in Bioscience*, 2018, 23(11):2146-2156.
- [7] 米传晓,刘军妮,邹承伟,等. 血清可溶性肿瘤因子 2 抑制剂、半乳糖凝集素-3 蛋白水平在慢性心衰分级及预后中的应用[J]. 山东大学学报(医学版),2019,57(1):76-81.
- [8] 陈可冀,吴宗贵,朱明军,等. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J]. 心脑血管病防治,2016, 16(5):225-232.
- [9] 田小超,何伟亮. 胺碘酮联合养心定悸胶囊对慢性心力衰竭合并室性早搏患者心功能及血管内皮功能的影响[J]. 中国医药导报,2018,46(8):46-49.
- [10] 郭玉松,陈昕,胡超,等. 左西孟旦治疗老年慢性心力衰竭的临床疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(24):3985-3987.
- [11] SHI B, HUANG Y, NI J, *et al.* Qi Dan Li Xin pill improves chronic heart failure by regulating mTOR/p70S6k-mediated autophagy and inhibiting apoptosis[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1):6105.
- [12] MARUSHCHAK M, KRYNYTSKA I, MIKOLENKO A, *et al.* Chronic heart failure causes osteopathy or is osteopathy a factor in development of chronic heart failure? [J]. *Asian Journal of Pharmaceutical & Clinical Research*, 2018, 11(1):111.
- [13] 张丹丹,张瑶. sST2 联合 GaI-3 对慢性心力衰竭的诊断及预后价值[J]. 心血管康复医学杂志,2019,28(1):109-111.
- [14] 吕海珍,吕云,周荣,等. 血清 HCY、sST2 和 NT-proBNP 联合检测对慢性心力衰竭诊断及心功能评价的价值[J]. 中国实验诊断学,2019,23(6):1002-1006.
- [15] COMO J M. Health Literacy and Health Status in People With Chronic Heart Failure[J]. *Clinical Nurse Specialist*, 2018, 32(1):29-42.
- [16] 刘方方. 心力衰竭患者血清可溶性白细胞分化抗原 40 配体和 N 末端脑钠肽前体表达研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(z1):200-202.
- [17] 曾静,王小波,卢圣忠,等. 慢性心力衰竭患者住院期间 β 受体阻滞剂的使用情况[J]. 西部医学, 2020,32(3):81-84.
- [18] 彭懿,陈颖晖,吴静文. 血清 sCD40L、NT-proBNP 水平检测对老年心力衰竭早期诊断及预后评估的价值[J]. 心血管康复医学杂志,2019,28(5):590-594.
- [19] 孙静,寇进,胡建库,等. 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭肺动脉高压的疗效及对患者血清 sICAM-1、sCD40L 的影响[J]. 海南医学, 2020, 31(2):149-152.
- [20] Fritz B. Relevant effects of beta1-adrenoceptor autoantibodies in chronic heart failure[J]. *Frontiers in Bioscience*, 2018,23(11):2146-2156.
- [21] 王太昊,董磊,崔晓燕,等. 瑞舒伐他汀联合美托洛尔缓释片对慢性心力衰竭患者的疗效及其血清因子的影响[J]. 西部医学, 2018, 30(10):1488-1491.
- [22] HERNANDEZ-MONTFORT J, THAYER K L, ZWECK E, *et al.* CRT-600, 54 Hemometabolic Status Impacts Transitions in Chronic Heart Failure-related Shock: Insights From the CSWG Registry[J]. *JACC Cardiovascular Interventions*, 2020, 13(4):S61.
- [23] 张秀敬,杨欢欢,谭化,等. 老年慢性心力衰竭患者血清 GDF11 水平与心功能的相关性分析[J]. 河北医药, 2020,42(2):272-274+278.

(收稿日期:2020-12-07;修回日期:2021-05-10;编辑:黎仕娟)