DOI:10.19893/j.cnki.ydyxb.2024-0254

血清GDF-5和CHI3L1与急性心肌梗死患者短期预后的关系

刘 芳

(陕西师范大学学府医院,西安 陕西 710001)

摘 要:目的 探讨生长和分化因子5(growth and differentiation factor 5, GDF-5)和几丁质酶3样蛋白1(chitinase 3-like protein-1, CHI3L1)表达水平与急性心肌梗死患者预后的关系。**方法** 选取2021年12月至2022年12月,在西安市人民医院接收的急性心肌梗死患者97例,作为急性心肌梗死组,并选择同期健康的60名体检者作为对照组,收集患者一般资料及实验室检查结果。采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)检测血清中GDF-5和CHI3L1的表达水平,并用心动超声图评估患者的心脏功能。根据患者随访6个月后是否出现主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events,MACE),将患者分为预后良好组(n=72)和预后不良组(n=25)。分析血清GDF-5及CHI3L1表达与急性心肌梗死患者心功能及患者预后的关系。**结果** 急性心肌梗死患者血清GDF-5、CHI3L1水平显著高于健康对照组。Killip Ⅲ级心功能患者血清GDF-5、CHI3L1水平显著高于Ⅱ级和Ⅰ级。预后不良组患者血清GDF-5、CHI3L1、NT-pro BNP及CK-MB表达水平显著高于预后良好组。Pearson相关性分析结果显示,CHI3L1与NT-pro BNP和CK-MB呈正相关,与LVFS和LVEF呈负相关。Logistic回归分析结果显示,NT-pro BNP、CK-MB、GDF-5、CHI3L1是影响患者预后的独立危险因素。ROC结果显示,当GDF-5表达水平截断值为325.14 ng/mL时,预测急性心肌梗死患者预后的结果曲线下面积为0.896,敏感度为73.84%,特异性为81.26%。当CHI3L1表达水平截断值为347.19 ng/mL时,敏感度为68.42%,特异性为76.85%。当两者联合检测预测急性心肌梗死患者预后的ACU为0.916时,敏感度为89.4%,特异性为85.2%。**结论** 血清GDF-5和CHI3L1水平与急性心肌梗死患者心功能及预后密切相关,联合检测具有较高预测价值。

关键词:急性心肌梗死;生长和分化因子5;几丁质酶3样蛋白1;预后

中图分类号:R542.22 **文献标识码:**A **文章编号:**1672-2639(2025)04-0056-06

Relationship between serum GDF-5 and CHI3L1 and short-term prognosis in patients with acute myocardial infarction

LIU Fang

(Shaanxi Normal University Xuefu Hospital, Xi′an 710001, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the expression levels of growth and differentiation factor 5 (GDF-5) and chitinase 3-like protein-1 (CHI3L1) and prognosis in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A total of 97 patients with AMI received in Xi′an People′s Hospital from January 2021 to December 2022 were selected as the AMI group, and 60 healthy subjects in the same period were selected as the control group. The expression levels of GDF-5 and CHI3L1 in serum were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and cardiac function was evaluated by cardiac color ultrasound. Patients were divided into a good prognosis group (72 patients) and a poor prognosis group (25 patients) according to whether major adverse cardiovascular events (MACE) occurred after 6 months of follow-up. The relationship between serum GDF-5 and CHI3L1 expression and cardiac function and prognosis in patients with AMI were analyzed. **Results** The levels of GDF-5 and CHI3L1 in patients with AMI were significantly higher than those in the healthy

作者简介:刘 芳(1985—),女,陕西西安人,主管检验医师。研究方向:医学检验技术。

control group. The levels of GDF-5 and CHI3L1 in Killip Grade Ⅲ patients were significantly higher than those in Grade Ⅱ and Ⅰ patients. The expression levels of GDF-5, CHI3L1, NT-pro BNP and CK-MB in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group. Pearson correlation analysis showed that CHI3L1 was positively correlated with NT-pro BNP and CK-MB, and negatively correlated with LVFS and LVEF. Logistic regression analysis showed that NT-proBNP, CK-MB , GDF-5 and CHI3L1 were independent risk factors for prognosis. ROC results showed that when the cut-off value of GDF-5 expression level was 325.14 ng/mL. The outcome area under the curve for predicting the prognosis of patients with AMI was 0.896, the sensitivity was 73.84%, and the specificity was 81.26%. When the cut-off value of CHI3L1 expression level is 347.19 ng/mL, the sensitivity was 68.42% and the specificity is 76.85%. When the ACU for predicting the prognosis of patients with acute myocardial infarction is 0.916, the sensitivity is 89.4% and the specificity is 85.2%. **Conclusion** The levels of serum GDF-5 and CHI3L1 are closely related to cardiac function and prognosis in patients withAMI, and combined detection has high predictive value.

Key words: Acute myocardial infarction; Growth and differentiation factor 5; Chitinase 3-like protein 1; Prognosis

现阶段急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)的发病率和死亡率呈年轻化与上升趋势,且由于治疗过程中常发生缺血再灌注损伤,最终导致患者预后不良[1-2]。因此,早期诊断和选择合适治疗靶点对于改善患者预后具有重要临床价值。近年来研究[3]发现,AMI的发病与多种细胞因子表达紊乱有关,其中生长和分化因子5(growth and differentiation factor5, GDF-5)又称为骨形态蛋白(bone morphogenetic protein-14, BMP-14)和软骨源性形态发生蛋白1(cartilage derived morphogenetic protein-1, CDMP-1),作为骨形态蛋白家族成员,主要参与骨与软骨组织的分化过程[4]。文献[5-6]报道,心肌梗死模型小鼠心脏组织中GDF-5表达显著上调,基因敲除实验证实GDF-5缺失可导致心肌胶原沉积加重及心功能恶化。尽管基础研究提示GDF-5可能参与心肌修复,然而其在急性心肌梗死患者中的临床表达特征尚未见报道。

几丁质酶3样蛋白1(chitinase 3-like protein 1, CHI3L1)作为分泌型糖蛋白,主要由脂肪细胞、上皮细胞、巨噬细胞以及肿瘤细胞分泌,广泛分布于心脏、肾脏、肝脏及骨骼肌等器官[7]。CHI3L1被认为是一种慢性炎症标志物,与动脉粥样硬化的发展密切相关[8]。近期研究[9-10]证实,心肌梗死后CHI3L1表达显著上调,可能通过调节炎症反应参与心肌重构过程。值得注意的是,目前尚未见关于血清GDF-5与CHI3L1联合检测对急性心肌梗死患者短期预后预测价值的临床研究。因此,本研究通过检测急性心肌梗死患者血清GDF-5和CHI3L1表达,分析其与患者短期预后的相关性,旨在为急性心肌梗死患者寻求敏感和精准的预后预测分子。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2021年12月至2022年12月,西安市人民医院收治的急性心肌梗死患者97例作为AMI组(AMI),Killip分级构成为Ⅰ级23例,Ⅱ级41例,Ⅲ级33例。其中男性52例,女性45例,年龄34~76岁,平均63.81±5.21岁,体重指数为20.66~37.58 kg/m^2。另选取同期健康体检者60例作为对照组(Control),男性30例,女性30例,年龄为30~75岁,平均61.77±4.68岁,体重指数为22.46~34.89 kg/m^2。两组基线资料(年龄、性别和BMI)差异均无统计学意义(均P>0.05)。本研究经陕西师范大学伦理审查委员会审查批准[SCXK(陕)2020-004]。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准为:(1)符合《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)》的相关诊断标准,满足以下至少两项:① 典型缺血性胸痛持续≥30 min;② 心电图示相邻导联ST段抬高≥0.1 mV(肢导联)或≥0.2 mV(胸导联);③ 血清标志物含量改变(肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白、肌酸激酶等);(2)年龄≥18岁;(3)临床病例随访资料完整;(4) 自愿参加本次研究。排除标准:① 严重认知障碍或精神疾病无法配合研究者;② 先天性心脏病者;③ 既往有心肌梗死病史者;④ 合并恶性肿瘤者;⑤ 合并严重免疫疾病及肝肾功能不全者。

1.3 观察指标

① 基础指标记录:记录患者年龄、身高和体重,

实验室检查指标(白细胞计数、三酰甘油、总胆固醇与血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、氨基末端脑利尿钠肽前体(NT-proBNP)以及 Killip 分级;② 血清 GDF-5,CHI3L1 检查:健康对照组于体检当日、AMI 组于入院后 12 h 内空腹采集肘静脉血 3 mL,4 ℃条件下以 3 000 rpm 离心 15 min(离心半径 5 cm),分离血清后分装冻存于-80 ℃超低温冰箱。采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)法检测血清 GDF-5 和 CHI3L1(上海瑞番生物科技有限公司)浓度,严格按说明书操作;③ 心功能指标检测:超声心动图检测左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF),左心室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening,LVFS)等指标,由 2 名不知晓分组信息的心血管专科医师独立完成;④ 通过门诊复查、电话或微信随访患者出院后 6 个月主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events,MACE),包括恶性心律失常、急性心力衰竭、心源性猝死及因心衰加重再入院。根据 MACE 发生情况分为预后良好组(非 MACE 组,n=72)和预后不良组(MACE 组,n=25)。

1.4　统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验或单因素方差(ANOVA)分析,定性资料以例数表示,采取 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析各指标相关性。采用 ROC 曲线分析 GDF-5 和 CHI3L1 对患者不良预后的诊断价值。应用 Logistic 回归分析患者预后的影响因素。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　AMI 组和 Control 组血清 GDF-5 和 CHI3L1 表达

AMI 组血清 GDF-5、CHI3L1 水平显著高于健康对照组,差异具有统计学意义(P<0.01,表 1)。

表 1　AMI 组与对照组血清 GDF-5 和 CHI3L1 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	GDF-5	CHI3L1
AMI	97	490.98±16.45	501.49±11.18
Control	60	237.42±9.92	260.05±24.72
t		-14.05	-10.04
P		0.01	0.01

2.2　不同 Killip 分级患者血清 GDF-5 和 CHI3L1 表达水平比较

试剂盒检测结果表明,与 Killip Ⅰ级患者相比,Killip Ⅱ级和 Killip Ⅲ级患者血清 GDF-5 及 CHI3L1 表达显著升高(P<0.01),且 Killip Ⅲ级患者血清 GDF-5 及 CHI3L1 水平显著高于 Killip Ⅱ级患者(P<0.01)。提示血清 GDF-5 及 CHI3L1 水平与 AMI 患者心功能损害程度相关(表 2)。

表 2　不同 Killip 分级血清 GDF-5 和 CHI3L1 比较($\bar{x}\pm s$)

分级	n	GDF-5	CHI3L1
Ⅰ	23	458.19±14.05	474.23±16.32
Ⅱ	41	481.21±11.37*#	501.49±11.18*#
Ⅲ	33	502.68±10.94*#	526.03±14.27*#
F		85.24	64.30
P		0.01	0.01

注:与Ⅰ型急性心肌梗死患者相比,*表示 P<0.05;与Ⅱ型急性心肌梗死患者比较,#表示 P<0.05。

2.3　不同预后 AMI 患者血清学指标比较

97 例 AMI 患者中,心源性死亡 8 例,心力衰竭 11 例,再发性心肌梗死 6 例。MACE 组 25 例,非 MACE 患者有 72 例。MACE 组与非 MACE 组在年龄、性别、白细胞计数、三酰甘油及总胆固醇水平方面差异均无统计学意义(P>0.05)。MACE 组患者血清 GDF-5、CHI3L1、NT-proBNP 及 CK-MB 表达水平显著高于非 MACE 组患者(P<0.01,表 3)。

表 3　不同预后患者一般情况和血清指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	预后良好组(n=72)	预后不良组(n=25)	t	p
年龄(岁)	61.28±3.98	63.28±6.32	0.83	0.48
性别(男)	36(50.00)	16(64.00)	0.05	0.82
BMI(kg/m^2)	25.23±2.54	24.75±3.48	1.21	0.37
总胆固醇(mmol/L)	4.31±1.35	4.53±1.30	0.24	0.77
白细胞计数(10^9/L)	8.96±2.31	8.63±2.07	-0.74	0.49
三酰甘油(mmol/L)	1.76±0.42	1.96±0.35	0.69	0.42
GDF-5	279.93±37.21	445.35±29.38	6.31	<0.01
CHI3L-1	256.13±19.61	476.63±442.30	7.28	<0.01
NT-proBNP	2 032.11±493.52	4 283.98±663.23	17.63	<0.01
CK-MB	275.23±22.30	303.74±30.23	6.96	<0.01

2.4　AMI 患者预后影响因素与血清 GDF-5 的相关性

Pearson 相关性分析结果显示,GDF-5 与 NT-

proBNP及CK-MB呈正相关($P<0.05$)，与LVFS及LVEF呈负相关($P<0.05$，$P<0.01$，表4)。

表4　AMI患者预后影响因素与血清GDF-5表达水平的相关性

指标	r	P
NT-proBNP	0.40	<0.05
CK-MB	0.40	<0.05
LVFS	-0.41	<0.05
LVEF	-0.43	<0.01

2.5　AMI患者预后影响因素与血清CHI3L1的相关性

Pearson相关性分析结果显示，CHI3L1与NT-pro BNP及CK-MB呈正相关($P<0.05$，$P<0.01$)，与LVFS及LVEF呈负相关($P<0.01$，表5)。

表5　AMI患者预后影响因素与血清CHI3L1表达水平的相关性

指标	r	P
NT-proBNP	0.51	<0.05
CK-MB	0.43	<0.01
LVFS	-0.45	<0.01
LVEF	-0.52	<0.01

2.6　影响AMI患者预后的多因素Logistic回归分析

以患者是否发生心血管不良事件为应变量，以血清多因素NT-proBNP、CK-MB、GDF-5和CHI3L1水平为自变量进行Logistic回归分析结果显示，NT-proBNP（95%*CI*：1.02~2.24，$P<0.05$）、CK-MB（95%*CI*：1.00~2.98，$P<0.01$）、GDF-5（95%*CI*：1.06~1.46，$P<0.01$）及CHI3L1（95%*CI*：1.06~1.46，$P<0.05$)，提示GDF-5和CHI3L1可能是影响患者预后的独立危险因素(表6)。

表6　AMI患者预后的危险因素分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR	95%*CI*
NT-proBNP	0.12	0.05	5.99	<0.05	1.03	1.02~2.24
CK-MB	0.3	0.12	4.32	<0.01	1.28	1.00~2.98
GDF-5	0.10	0.03	13.22	<0.01	1.13	1.06~1.46
CHI3L1	0.36	0.27	8.44	<0.05	1.06	1.06~1.46

2.7　血清GDF-5和CHI3L1对AMI患者预后的预测价值

ROC曲线(图1)分析显示，血清GDF-5水平预测AMI患者预后的最佳截断值为325.14 ng/mL，其曲线下面积(AUC)为0.90(95%*CI* 0.82~0.97，$P<0.01$)，对应的敏感度为73.84%，特异性为81.26%；血清CHI3L1水平的最佳截断值为347.19 ng/mL，AUC为0.80(95%*CI*：0.66~0.93，$P<0.01$)，敏感度和特异性分别为68.42%和76.85%。联合检测GDF-5与CHI3L1时，AUC提升至0.92(95%*CI*：0.85~0.98，$P<0.01$)，敏感度和特异性分别为89.40%和85.20%，显著优于单一指标检测(均$P<0.05$)。

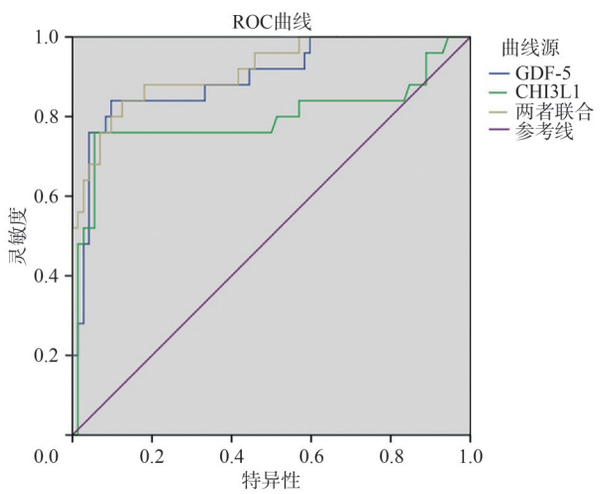


图1　血清GDF-5、CHI3L1预测AMI患者预后的ROC曲线

3　讨论

AMI是一种涉及多种病理生理学机制的复杂疾病，起病急骤、进展迅速及致死率高，且流行病学研究提示其发病年龄呈现年轻化趋势[1]。随着人口老龄化及生活方式改变，我国AMI发病率持续上升，已成为重大公共卫生问题。AMI患者早期接受再灌注治疗(如PCI或溶栓)可显著改善预后，但血运重建过程中可能引发缺血再灌注损伤，导致部分患者出现急性期心力衰竭、恶性心律失常，甚至心源性猝死，或增加远期左心室重塑风险。目前临床主要依赖症状、心电图动态演变及心脏超声评估病情，但上述手段对心肌损伤程度的定量评估及远期心血管事件预测的敏感性不足。因此，探索高敏感度、高特异性的生物标志物，对实现治疗精准化和预后管理优化具有重要意义。

CHI3L1是一种炎症糖蛋白，在心血管疾病中发挥重要作用，多分泌于中性粒细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞等[11-12]。文献[13]报道，AMI患者血清CHI3L1水平显著升高。本研究发现，AMI患者

CHI3L1 血清水平显著升高,且与心肌损伤标志物(NT-proBNP 及 CK-MB)呈正相关,与左心室功能指标(LVEF 及 LVFS)呈负相关,提示其可能作为心肌损伤程度的生物标志物。多因素 Logistic 回归分析进一步证实,CHI3L1 是 AMI 患者发生 MACE 的独立危险因素,当血清 CHI3L1 浓度>1 347. 19 ng/mL 时,其预测急性心肌梗死患者预后的灵敏度为 73. 84%,特异性为 85. 23%,说明 CHI3L1 可能是预测 AMI 患者预后的重要指标。

最近研究[14]指出,血小板活化及炎症因子级联反应是 AMI 血栓形成的核心机制,这个过程是由多种炎症因子介导的,如白细胞介素-1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和 C 反应蛋白(CRP)[15]。这些炎症分子不仅促进血小板的募集和激活,还诱导内皮功能障碍和血管炎症[16]。既往研究[12]表明,CHI3L1 参与各种炎症性疾病的发生和发展。CHI3L1 由巨噬细胞、中性粒细胞和促炎细胞因子(如 IL-1β 和 IL-6)诱导分泌,当心肌损伤后大量炎性因子分泌,导致 CHI3L1 分泌显著增加,心功能持续恶化,故而 CHI3L1 与心肌梗死的严重程度呈正相关。

GDF-5 主要对软骨生成、骨和软骨损伤修复、肌腱和韧带损伤修复以及椎间盘的合成与代谢起重要作用[17-20]。文献[5]报道,GDF-5 可表达于小鼠胚胎的心脏中,提示其可能参与心脏的发育过程。但是,GDF-5 在急性或慢性心肌梗死中的作用及其机制鲜有文献报道。GDF-5 表达于心肌细胞、内皮细胞、心肌成纤维细胞和血管平滑肌细胞中。文献[5]表明,GDF-5 可通过 Smad1/5/8 信号通路抑制细胞凋亡,恢复缺血心肌的血液供应。最近研究[6]发现,GDF-5 缺乏可防止小鼠急性心肌梗死后心脏破裂。同时 GDF-5 基因在预测心脏纤维化方面具有很高的诊断准确性和敏感性[21]。由此可见,GDF-5 在梗死后的心脏重塑过程中发挥重要作用。本研究发现,AMI 患者血清 GDF-5 表达显著升高,且与心肌梗死程度有关,提示 GDF-5 可以作为新的急性心肌梗死诊断指标。此外,GDF-5 与 NT-proBNP、CK-MB 呈正相关,与 LVEF 及 LVFS 呈负相关,提示 GDF-5 是影响急性心肌梗死患者预后的独立危险因素。当血清 GDF-5 浓度>325. 14 ng/mL 时,敏感度为 73. 84%,特异性为 81. 26%。且非 MCAC 患者 GDF-5 浓度显著低于 MACE 组患者,提示较高的 GDF-5 含量可能与较差的预后相关。因此,血清 GDF-5 对预测 AMI 患者预后具有重要临床价值。

本研究初步提示,联合检测血清 GDF-5 与 CHI3L1 水平可能提高 AMI 患者 MACE 的预测效能,这为临床预后评估提供了潜在的生物标志物组合。然而,由于样本量有限且为单中心回顾性研究,因此其联合诊断的检测仍有待扩大样本数目进行更进一步的前瞻性研究。此外,本研究未考虑患者的治疗方式对结果的影响,也未检测其他可能相关的细胞因子,未来研究将整合多中心数据及动态监测生物标志物变化,并利用蛋白质组学筛选协同调控分子,以阐明 GDF-5 与 CHI3L1 在 AMI 后心室重塑中的具体机制。

综上所述,血清 GDF-5 和 CHI3L1 是影响 AMI 患者预后的独立危险因素,其高水平将增加患者 MACE 的发生率,影响患者预后。同时 GDF-5 也可能是急性心肌梗死诊断的重要分子,GDF-5 与 CHI3L1 联合诊断可显著提高对 AMI 患者预后的评估效果。

参考文献:

[1]国家心血管病中心 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J]. 中国循环杂志,2024,39(7):625-660.

[2]ZHANG Y C, ZHANG L Z, ZHENG H Z, et al. Effects of atrial fibrillation on complications and prognosis of patients receiving emergency PCI after acute myocardial infarction[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2018, 16(4): 3574-3578.

[3]KALINSKAYA A, DUKHIN O, LEBEDEVA A, et al. Circulating cytokines in myocardial infarction are associated with coronary blood flow[J]. Frontiers in Immunology, 2022,13:837642.

[4]CHHABRA A, ZIJERDI D, ZHANG J X, et al. BMP-14 deficiency inhibits long bone fracture healing: A biochemical, histologic, and radiographic assessment[J]. Journal of Orthopaedic Trauma,2005,19(9):629-634.

[5]ZAIDI S H E, HUANG Q L, MOMEN A, et al. Growth differentiation factor 5 regulates cardiac repair after myocardial infarction[J]. Journal of the American College of Cardiology,2010,55(2):135-143.

[6]SHIKATANI E A, WANG T, DINGWELL L S, et al. GDF5 deficiency prevents cardiac rupture following acute myocardial infarction in mice[J]. Cardiovascular Pathology, 2024, 68: 107581.

[7]MATUTE-BLANCH C, RÍO J, VILLAR L M, et al. Chitinase 3-like 1 is associated with the response to interferon-beta treatment in multiple sclerosis[J]. Journal of Neuroimmunology,2017,303:62-65.

(下转第 106 页)