

# Correlation between GDF-15, OPG, YKL-40 and Acute Myocardial Infarction

Zhiqiang Zhu<sup>1</sup>, Jingtao Guo<sup>2\*</sup>, Jinyan Zhang<sup>2</sup>, Jiang Zhou<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Chengde Medical College, Chengde Hebei

<sup>2</sup>Hospital of Chengde Medical College, Chengde Hebei

Email: [guojingtao6410@sina.com](mailto:guojingtao6410@sina.com)

Received: Mar. 18<sup>th</sup>, 2018; accepted: Apr. 9<sup>th</sup>, 2018; published: Apr. 16<sup>th</sup>, 2018

## Abstract

**Objective:** To explore the changes in serum levels of GDF-15, OPG and YKL-40 in patients with acute myocardial infarction (AMI) and to analyze their correlation with acute myocardial infarction (AMI). **Methods:** A total of 80 cases were selected from the Department of Cardiology, Chengde Central Hospital from August 2016 to August 2017, in which 40 patients with acute myocardial infarction were regarded as observation group (AMI group) and 40 patients with normal coronary angiography were regarded as control group (control group). Clinical data were collected and the biochemical criteria were determined. The serum levels of GDF-15, OPG and YKL-40 were measured by ELISA. **Results:** Compared with the control group, the differences of age, smoking, Glu, TC, TG and LDL-C in AMI patients were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The serum levels of GDF-15, OPG and YKL-40 in AMI group were significantly higher than those in control group ( $P < 0.01$ ), showing a strong positive correlation with Glu, TC, TG and LDL-C. **Conclusion:** The increase of GDF-15, OPG and YKL-40 levels has a significant correlation with AMI. The combined detection of GDF-15, OPG and YKL-40 can be used as a marker of myocardial infarction.

## Keywords

AMI, AS, GDF-15, OPG, YKL-40

# GDF-15、OPG、YKL-40与急性心肌梗死的相关性

朱志强<sup>1</sup>, 郭靖涛<sup>2\*</sup>, 张金艳<sup>2</sup>, 周江<sup>2</sup>

<sup>1</sup>承德医学院, 河北 承德

<sup>2</sup>承德医学院第二附属医院, 河北 承德

\*通讯作者。

Email: guojingtao6410@sina.com

收稿日期: 2018年3月18日; 录用日期: 2018年4月9日; 发布日期: 2018年4月16日

## 摘要

**目的:** 探讨急性心肌梗死患者的血清GDF-15、OPG、YKL-40的水平变化, 分析它们与急性心肌梗死的相关性。**方法:** 选取2016年8月~2017年8月在承德市中心医院心血管内科诊断为急性心肌梗死(AMI组)和冠脉造影正常(对照组)的患者共计80例, 收集临床资料, 测定生化指标, 采用ELISA法测GDF-15、OPG、YKL-40血清水平。**结果:** 与对照组比较, AMI组患者年龄、性别、吸烟、血糖(Glu)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); AMI组GDF-15、OPG、YKL-40血清水平明显高于对照组( $P < 0.01$ ); AMI组GDF-15、OPG、YKL-40血清水平与Glu、TC、TG、LDL-C呈强正相关性。**结论:** GDF-15、OPG、YKL-40水平的升高与AMI有明显相关性, 联合检测GDF-15、OPG、YKL-40可作为心肌梗死监测指标。

## 关键词

急性心肌梗死, 生长分化因子, 骨保护素, 甲壳质酶蛋白40

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

急性心肌梗死(Acute myocardial infarction AMI)是在冠状动脉病变的基础上, 发生冠状动脉血供急剧减少或中断, 使相应的心肌严重而持久地急性缺血导致心肌坏死, 是心血管系统常见的一类危重症疾病, 起病急剧, 死亡率高。生长分化因子 15 (growth differentiation factor15, GDF15)又称为巨噬细胞抑制因子-1(Macrophage inhibiting cytokine-1, MIC-1), 是转化生长因子 $\beta$ 超家族的成员之一, 是一种重要的心血管保护因子[1]。作为近年来发现的抗炎症反应及促炎症反应的敏感标志物, 在心血管疾病、炎症应答及调控细胞凋亡等多方面发挥生物学效应, 与心血管疾病的发生、发展密切相关, 参与心血管疾病的病理过程。骨保护素(osteoprotegerin, OPG)又称破骨细胞抑制因子, 是肿瘤坏死因子受体超家族成员之一[2] [3], 是重要的血管调节因子, 能够抑制细胞凋亡, 保护血管内皮细胞, 抑制血管钙化, 在心血管疾病的发病机制中起重要的调节作用。甲壳质酶蛋白 40 (YKL-40), 又称人软骨糖蛋白-39 (human cartilage glycoprotein-39, HC-gp39), 是一种新发现的炎症蛋白, 参与了动脉粥样硬化病变的发生发展过程, 加剧斑块内的炎症反应, 促进斑块损伤、破裂, 与心血管不良事件密切相关。本研究联合测定急性心肌梗死患者及冠脉造影正常患者血清中 GDF-15、OPG、YKL-40 的水平变化, 探讨其与急性心肌梗死的相关性。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

选取 2016 年 8 月~2017 年 8 月在承德市中心医院心内科明确诊断为急性心肌梗死患者 40 例作为实

验组(AMI组)及冠状动脉造影正常患者40例作为对照组(对照组),共计80例,年龄35~79岁之间。

**AMI诊断标准:**根据2007年美国心脏协会(ANA)对于AMI发表的统一定义,心肌坏死标志物(首选cTnI)升高和(或)下降,并且至少其中一个值的升高超过参考正常上限99百分值,同时至少伴有以下证据之一,心肌缺血的症状;心电图提示新发缺血性改变,如新发ST-T改变或新发左束支传导阻滞;心电图提示新发病理性Q波形成;影像学证据提示新发存活心肌丢失或新发室壁运动异常。

**冠造正常诊断标准:**冠状动脉的解剖无畸形及无阻塞性病变。

**排除标准:**既往有先天性心脏病、3个月内经皮冠状动脉介入手术史、心脏手术史、肝肾功能不全、恶性肿瘤病史、急性肺栓塞、脑出血或脑梗死、血液系统疾病史、既往急性心肌梗死病变复杂未行PCI术、急性或慢性感染、慢性阻塞性肺病等缺氧性疾病、自身免疫性疾病、创伤等应激性反应。本课题已经通过河北省承德市中心医院伦理医学委员会批准,患者均自愿参加试验,并且由患者本人签署知情同意书。

## 2.2. 标本采集及测定

所有入选的研究对象于清晨空腹采肘静脉血4ml,3000 r/min离心15 min,分离血清,取上清液,分装保存于-80℃冰箱待测。采用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测GDF-15、OPG、YKL-40血清水平,试剂盒由上海甄准生物科技有限公司提供,所有操作均严格按照仪器和试剂盒说明书进行。详细记录入选者的临床资料:性别、年龄、血压、吸烟、既往史等。TC、TG、HDL、LDL、LDL-c、Glu等生化资料在我院临床检验科检测。

## 2.3. 统计学方法

应用SPSS22.0统计学软件对数据进行统计学分析,实验数据以均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用两独立样本t检验的统计学方法分析;计数资料用频数(%)表示,应用皮尔森相关分析GDF-15、OPG、YKL-40与生化指标的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3. 结果

两组患者的一般情况比较与对照组相比,AMI组年龄、性别、吸烟、Glu、TC、LDL-C水平差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

两组患者GDF-15、OPG、YKL-40水平的比较AMI组GDF-15、OPG、YKL-40血清水平明显高于对照组( $P < 0.01$ )见表2。

AMI组GDF-15、OPG、YKL-40水平与生化指标的相关性分析GDF-15、OPG、YKL-40血清水平与Glu、TC、TG、LDL-C呈强正相关性( $P < 0.01$ );GDF-15、OPG、YKL-40血清水平与HDL-C、Cr无明显相关性( $P > 0.05$ ),见表3。

## 4. 讨论

生长分化因子15(GDF-15)是心脏缺氧压力的应激反应基因,与内皮激活、血管炎性因子聚集相关[4]。在正常心肌细胞中呈低水平表达,在炎症、组织损伤、低氧、缺血/再灌注的过程中,被内源性一氧化氮合成酶2(eNOS2)、P53或Egr-1等诱导而表达水平明显升高,通过磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(PI3K-AKT)信号通路抑制细胞凋亡而保护心脏,减少低氧和缺血再灌注造成的心肌损伤[5]。有研究发现[6],GDF-15作为内源性抗炎因子,对稳定冠状动脉粥样硬化斑块及抑制巨噬细胞聚集有一定作用,并可抑制黏附因子的表达。在心肌梗死发生时,能抑制梗死区巨噬细胞的浸润、最大程度挽救存活心肌,

**Table 1.** Comparison of two sets of general data and biochemical indicators ( $\bar{x} \pm s$ )**表 1.** 两组一般资料和生化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	AMI 组 (40)	对照组 (40)	t/x <sup>2</sup>	P
年龄(岁)	60.9 ± 7.2	56.7 ± 7.9	2.486	0.015
男/女(n)	34/6	23/17	7.384	0.007
吸烟者[n (%)]	32 (80)	18 (45)	10.453	0.001
高血压[n (%)]	24 (60)	24 (60)	0.000	1.000
糖尿病[n (%)]	15 (37.5)	9 (22.5)	2.143	0.143
GLU( $\bar{x} \pm s$ , mmol/l)	7.41 ± 3.56	6.06 ± 1.85	2.120	0.037
TG( $\bar{x} \pm s$ , mmol/l)	1.72 ± 0.78	1.54 ± 0.58	1.165	0.248
TC ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/l)	4.60 ± 1.07	4.16 ± 0.86	2.030	0.046
HDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/l)	0.98 ± 0.36	1.06 ± 0.21	1.222	0.225
LDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/l)	2.19 ± 0.93	1.82 ± 0.48	2.211	0.030
Cr( $\bar{x} \pm s$ , mmol/l)	69.8 ± 19.2	67.0 ± 19.1	0.653	0.516

**Table 2.** Comparison of serum levels of GDF-15, OPG, and YKL-40 in the two groups**表 2.** 两组 GDF-15、OPG、YKL-40 血清水平对比

项目	GDF-15 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)	OPG ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)	YKL-40 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)
对照组	615.27 ± 211.01	289.00 ± 76.00	34.00 ± 14.00
AMI 组	2106.83 ± 745.32	1156.00 ± 280.00	71.00 ± 26.00
t	12.178	18.900	7.923
p	0.000	0.000	0.000

**Table 3.** Correlation analysis of GDF-15, OPG, YKL-40 and biochemical indexes in AMI group**表 3.** AMI 组 GDF-15、OPG、YKL-40 与生化指标的相关性分析

项目		Glu	Cr	TC	TG	LDL-C	HDL-c
GDF-15	r	0.761	0.240	0.751	0.586	0.678	0.099
	P	0.000	0.135	0.000	0.000	0.000	0.542
OPG	r	0.513	0.136	0.552	0.454	0.662	0.183
	P	0.001	0.401	0.000	0.003	0.000	0.259
YKL-40	r	0.472	0.141	0.496	0.452	0.566	0.150
	P	0.002	0.385	0.001	0.003	0.000	0.354

促进梗死区域心肌的修复。另有研究显示[7], GDF-15 水平升高是影响心血管疾病患者的一项独立危险因素。

骨保护素(OPG)是核因子-KB 受体活化因子配体(RANKL)的诱导受体, 是肿瘤坏死因子(tumor necrosis, TNF)相关凋亡诱导配体(TRAIL)的竞争性受体, 可直接结合 TRAIL 阻止与其受体结合诱导内皮细胞凋亡, 从而通过抑制血管内皮细胞的凋亡而对抗动脉粥样硬化[8]。Schoppet 等研究发现[9], OPG/RANK 的比率下降, 可刺激血管细胞骨化或钙化, 细胞增殖、迁移和基质重构, 纤维帽的僵硬度和脆性增加, 使斑块更易破裂。有研究显示[10], OPG 是血管损伤的标志, OPG 可促进内皮细胞白细胞的粘附, 在 OPG 的刺激下内皮细胞更易存活。OPG 水平与冠状动脉狭窄的发生、进展及严重程度有直接关系。

甲壳质酶蛋白 40 (YKL-40)是一种属于壳质酶类似蛋白家族的糖蛋白, 主要由炎症细胞、血管内皮细胞及肿瘤细胞分泌[11], 在组织纤维化、细胞外基质重构[12]、血管内皮重构[13]等病理过程中发挥作用。

有研究显示[14], YKL-40 可以促进血管生成, 抗细胞凋亡, 在动脉粥样硬化斑块中的巨噬细胞大量分泌, 参与了动脉粥样硬化的形成过程, 在细胞缺氧损伤时有修复作用。有研究发现[15], YKL-40 水平可以反映斑块不稳定性。Cetin 等研究发现[16], YKL-40 水平不仅反映了心肌组织局部的炎症状态, 而且 YKL-40 能独立预测主要心血管不良事件。

本研究测定 GDF-15、OPG、YKL-40 血清水平, 主要对 AMI 组和冠脉造影正常组(对照组)进行了比较。结果发现, AMI 组与对照组患者年龄、性别、吸烟、Glu、TC、LDL-C 水平比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 这和目前的流行病学调查结果相符, 急性心肌梗死的发生率随年龄增大, 发病率升高的特点, 且急性心肌梗死的发生与性别、吸烟、血糖、血脂异常相关。本实验对 AMI 组 GDF-15、OPG、YKL-40 水平与生化指标进行皮尔森相关性分析, 结果发现 GDF-15、OPG、YKL-40 血清水平与 Glu、TC、TG、LDL-C 呈强正相关性( $P < 0.01$ )。AMI 组 GDF-15、OPG、YKL-40 血清水平均明显高于对照组, 且差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 表明 GDF-15、OPG、YKL-40 水平的升高与 AMI 有明显相关性。GDF-15、OPG、YKL-40 的血清水平便于检测, 且结果有良好的可重复性, 所以联合检测血清中 GDF-15、OPG、YKL-40 水平将可能成为预测及诊断心肌梗死的新指标, 为其治疗提供新的思路及方向。本次研究样本量较少, 可能存在一定的不足之处, 仍需较大样本的研究进一步探讨 GDF-15、OPG、YKL-40 在 AMI 发生发展中的作用, 在今后的研究中将继续努力改进。

## 基金项目

河北省医学科学研究重点课题计划项目(ZD20140455)。

## 参考文献

- [1] Turner, A.M. and Thickett, D.R. (2013) Molecular Determinants of Acute Muscle Wasting in the ICU: A Role for Growth and Differentiation Factor-15. *Critical Care Medicine*, **41**, 1141-1142. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827c9f46>
- [2] 周建, 陈克明, 王嘉琪, 等. 骨代谢相关因子的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(2): 175-178.
- [3] 李秋生, 陈魁. 骨保护素系统与动脉硬化性疾病[J]. 心血管病学进展, 2008, 29(3): 473-477.
- [4] Eggers, K.M., Kempf, T., Lind, L., et al. (2012) Relations of Growth-Differentiation Factor-15 to Biomarkers Reflecting Vascular Pathologies in a Population-Based Sample of Elderly Subjects. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **72**, 45-51. <https://doi.org/10.3109/00365513.2011.626072>
- [5] Kempf, T., Eden, M., Strelau, J., et al. (2006) The Transforming Growth Factor- $\beta$  Superfamily Member Growth-Differentiation Factor-15 Protects the Heart from Ischemia/Reperfusion Injury. *Circulation Research*, **98**, 351-360. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000202805.73038.48>
- [6] Preusch, M.R., Baeuerle, M., Albrecht, C., et al. (2013) GDF-15 Protects from Macrophage Accumulation in a Mouse Model of Advanced Atherosclerosis. *European Journal of Medical Research*, **18**, 19. <https://doi.org/10.1186/2047-783X-18-19>
- [7] Bloch, S.A., Lee, J.Y., Wort, S.J., et al. (2013) Sustained Elevation of Circulating Growth and Differentiation Factor-15 and a Dynamic Imbalance in Mediators of Muscle Homeostasis Are Associated with the Development of Acute Muscle Wasting Following Cardiac Surgery. *Critical Care Medicine*, **41**, 982-989. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318274671b>
- [8] Sato, K., Niessner, A., Kopecky, S.L., et al. (2006) TRA IL-Expressing T Cells Induce Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells in the Atherosclerotic Plaque. *Journal of Experimental Medicine*, **203**, 239-250. <https://doi.org/10.1084/jem.20051062>
- [9] Sehoppet, M., Al-Fakhri, N., Franke, F., et al. (2004) Localization of Osteoprotegerin, Tumour Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand, and Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B in Monckeberg's Sclerosis and Atherosclerosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **89**, 4104-4112.
- [10] 徐美林, 张晓艳, 张超, 等. 血清骨保护素与冠状动脉病变程度的关系研究[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012(6): 3522-3525.
- [11] Shao, R., Francescone, R., Ngernyuan, N., Bentley, B., Taylor, S.L., Moral, L. and Yan, W. (2014) Anti-YKL-40 An-

tibody and Ionizing Irradiation Syneristically Inhibit Tumor Vascularization and Malignancy in Glioblastoma. *Carcinogenesis*, **35**, 373-382. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt380>

- [12] 张云柯, 陈帧玥, 陆国平. 甲壳质酶蛋白 40 与动脉粥样硬化的相关性[J]. 国际心血管杂志, 2012, 39(2): 83-85.
- [13] Kastrup, J. (2012) Can YKL-40 Be a New Inflammatory Biomarker in Cardiovascular Disease? *Immunobiology*, 483-491. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2011.04.007>
- [14] 周言, 黄红光. 人软骨糖蛋白 39 在心血管疾病中作用的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2013, 18(5): 383-386.
- [15] 郑相慧, 武维恒, 巩雷, 等. 急性冠状动脉综合征患者相关炎性因子水平变化及临床意义[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(3): 253-257.
- [16] Cetin, M., Kocaman, S.A., Canga, A., *et al.* (2013) Elevated Serum YKL-40 Level Predicts Myocardial Reperfusion and In-Hospital MACE in Patients with STEMI. *Herz*, **38**, 202-209. <https://doi.org/10.1007/s00059-012-3671-4>

#### 知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>  
期刊邮箱: [acm@hanspub.org](mailto:acm@hanspub.org)