

- [17] Essick EE, Ouchi N, Wilson RM, et al. Adiponectin mediates cardioprotection in oxidative stress-induced cardiac myocyte remodeling[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(3): H984-H993.
- [18] Takemoto Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, et al. Increased JNK, AP-1 and NF-kappa B DNA binding activities in isoproterenol-induced cardiac remodeling [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, 31(11): 2017-2030.
- [19] Reddy VS, Prabhu SD, Mummidi S, et al. Interleukin-18 induces EMMPRIN expression in primary cardiomyocytes via JNK/Sp1 signaling and MMP-9 in part via EMMPRIN and through AP-1 and NF-kappaB activation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299(4): H1242-H1254.
- [20] Kawano S, Kubota T, Monden Y, et al. Blockade of NF-kappaB ameliorates myocardial hypertrophy in response to chronic infusion of angiotensin II [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 67(4): 689-698.
- [21] Thalhamer T, McGrath MA, Harnett MM. MAPKs and their relevance to arthritis and inflammation[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(4): 409-414.
- [22] Fraccarollo D, Berger S, Galuppo P, et al. Deletion of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor ameliorates adverse remodeling after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2011, 123(4): 400-408.
- [23] Verma SK, Krishnamurthy P, Barefield D, et al. Interleukin-10 treatment attenuates pressure overload-induced hypertrophic remodeling and improves heart function via signal transducers and activators of transcription 3-dependent inhibition of nuclear factor-kappaB [J]. *Circulation*, 2012, 126(4): 418-429.
- [24] Adluri RS, Thirunavukkarasu M, Zhan L, et al. Glutaredoxin-1 overexpression enhances neovascularization and diminishes ventricular remodeling in chronic myocardial infarction[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e34790.
- [25] Xing Y, Niu T, Wang W, et al. Triterpenoid dihydro-CDDO-trifluoroethyl amide protects against maladaptive cardiac remodeling and dysfunction in mice; a critical role of Nrf2[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44899.
- [26] Gao L, Man GE. Vascular NAD(P)H oxidase activation in diabetes: a double-edged sword in redox signalling[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 82(1): 9-20.
- [27] Bar-Shai M, Carmeli E, Ljubuncic P, et al. Exercise and immobilization in aging animals: the involvement of oxidative stress and NF-kappaB activation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 44(2): 202-214.
- [28] Zhu H, Itoh K, Yamamoto M, et al. Role of Nrf2 signaling in regulation of antioxidants and phase 2 enzymes in cardiac fibroblasts: protection against reactive oxygen and nitrogen species-induced cell injury [J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(14): 3029-3036.
- [29] Shen G, Jeong WS, Hu R, et al. Regulation of Nrf2, NF-kappaB, and AP-1 signaling pathways by chemopreventive agents [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7(11-12): 1648-1663.
- [30] 李慧. NF-κB 通路负调控 Keap1-Nrf2 通路及其分子机制研究[D]. 天津: 天津大学, 2009.
- [31] Cheung KL, Kong AN. Molecular targets of dietary phenethyl isothiocyanate and sulforaphane for cancer chemoprevention[J]. *AAPS J*, 2010, 12(1): 87-97.
- [32] Jayasooriya RG, Lee KT, Lee HJ, et al. Anti-inflammatory effects of beta-hydroxyisovalerylshikonin in BV2 microglia are mediated through suppression of the PI3K/Akt/NF-κB pathway and activation of the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 65: 82-89.
- [33] Frantz S, Hu K, Bayer B, et al. Absence of NF-kappaB subunit p50 improves heart failure after myocardial infarction [J]. *FASEB J*, 2006, 20(11): 1918-1920.
- [34] Kanters E, Pasparakis M, Gijbels MJ, et al. Inhibition of NF-kappaB activation in macrophages increases atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(8): 1176-1185.
- [35] Trescher K, Bernecker O, Fellner B, et al. Adenovirus-mediated overexpression of inhibitor kappa B-alpha attenuates postinfarct remodeling in the rat heart [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 26(5): 960-967.

收稿日期: 2015-05-16

生长分化因子 15 与心力衰竭的相关研究进展

崔圆 孙宏超 侯维娜 金大鹏 综述 侯瑞田 金凤表 审校
(承德医学院附属医院心内科, 河北 承德 067000)

Research Progress on Growth Differentiation Factor-15 Associated with Heart Failure

CUI Yuan, SUN Hongchao, HOU Weina, Jin Dapeng, HOU Ruitian, JIN Fengbiao
(Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei, China)

文章编号: 1004-3934(2015)06-0759-05 中图分类号: R541.6 文献标志码: A
DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.06.026

摘要: 心力衰竭是心血管疾病的终末阶段, 其相关生物标志物研究已受到广泛关注。随着对生长分化因子 15 病理生理学的研究, 发现其与心力衰竭密切相关。现通过对生长分化因子 15 生物学特性、在心力衰竭中的作用机制及与心力衰竭诊断、治疗、预后等相关性方面进行综述, 进一步了解其可能作为新的生物标志物, 对临床工作有一定指导作用。

关键词: 生长分化因子 15; 心力衰竭; 生物标志物; 相关性

作者简介: 崔圆 (1988—), 住院医师, 在读硕士, 主要从事心力衰竭临床相关研究。Email: 1109765002@qq.com

通信作者: 侯瑞田, 主任医师, 主要从事心血管病临床相关研究。Email: hrt65@sohu.com

Abstract: Heart failure is the end stage of cardiovascular diseases and its related biomarkers have attracted widespread attention. The pathophysiology of growth differentiation factor 15 (GDF-15) is closely related to heart failure. This article reviews the biological characteristics of GDF-15, and its association with heart failure in the mechanism, diagnosis, therapy, prognosis and other aspects. As a new biomarker, GDF-15 can be used to enhance the efficiency of clinical practice in heart failure.

Key words: growth differentiation factor 15; heart failure; biomarker; correlation

生长分化因子 15 (growth differentiation factor 15, GDF-15) 于 1997 年被发现, 被命名为巨噬细胞抑制因子, 可调控肿瘤生长, 抑制肿瘤转移。此后国外研究发现 GDF-15 还是一个重要的心血管保护因子, 能抑制心室肥厚、心肌重塑和细胞凋亡^[1]。同时, 多项研究表明, 在心肌缺血-再灌注损伤、氧化应激、炎症反应和压力负荷的情况下, 血清 GDF-15 浓度迅速升高, 可为心力衰竭提供短期或长期独立的预后信息。但是, GDF-15 在心血管疾病中的作用机制仍不明确。现对 GDF-15 与心力衰竭的相关研究进行阐述, 以了解 GDF-15 在心力衰竭未来应用中的临床价值。

1 GDF-15 的生物学特性

GDF-15 是一种相对分子质量为 120 000 的分泌型蛋白, 具有较高的组织特异性, 在生理条件下, 仅在胎盘和前列腺等少许组织中高表达, 而在心肌等其他组织中低表达或不表达。但 GDF-15 也是一种应激性蛋白, 在缺氧或压力负荷过重等情况下, GDF-15 在心脏等器官中高表达, 且血清水平也显著上升。GDF-15 的表达受多个转录因子调控, 以无活性的方式分泌, 分泌出细胞后通过自分泌/旁分泌作用及 Smad 蛋白依赖和 Smad 蛋白非依赖两种细胞内信号传导通路发挥效应。但 GDF-15 对心脏重塑的作用可能是双重的, 可由 Smad 2/3 或 Smad 1 途径介导的抗心肌肥大作用, 同时 GDF-15 也可促进心肌成纤维细胞的生长和加强胶原沉积^[1]。

2 GDF-15 在心力衰竭中的作用机制

心力衰竭的主要发病机制之一是心肌病理性重构, 且导致心力衰竭进展的关键过程一是心肌坏死的发生, 二是神经内分泌系统过度激活所致的系统反应, 其中肾素-血管紧张素-醛固酮系统起着重要作用^[2]。体外研究证明, 细胞机械牵拉、血管紧张素 II、氧化应激、缺血、缺氧均能诱导心肌细胞表达和分泌 GDF-15 上调。有研究发现 GDF-15 基因缺失的小鼠心脏会快速失代偿, 由肥厚转为心力衰竭, GDF-15 基因植入, 可使已经心力衰竭的心脏结构和功能得到明显逆转和改善^[3]。GDF-15 基因腺病毒转染或 GDF-15 重组蛋白干预体外培养心肌细胞后, 显著抑制了血管紧张素 II 刺激引起的细胞表面积增大及蛋白合成量增加。由此推断, 心力衰竭时心肌细胞高表达 GDF-15, 并通过旁分泌机制负反馈抑制心室重构^[4]。

另外, 心力衰竭是一种炎症综合征, 有研究显示 GDF-15 能够抑制巨噬细胞活化, 还可抑制多形核白细胞浸润, 能够直接干扰细胞因子信号途径和白细胞整合素的激活, 从而抑制过度炎症反应的发生。因此, GDF-15 在心力衰竭发生和发展中从神经、内分泌、炎症等方面起到了抑制心室重构的有利作用。有研究者^[5]指出, GDF-15 在心力衰竭病理生理发展过程中作用机制复杂, 可能和其他因子相互影响, 进一步了解 GDF-15 的释放在炎症作用过程中起到的调节作用, 有利于挖掘 GDF-15 作为疾病预后评估因子的价值。

Przybyłowski 等^[6]的研究旨在评估 GDF-15 的水平与铁元素有关指标的相关性, 入选者分为 134 例稳定的心脏移植患者组及 157 例慢性心力衰竭患者组。结果表明 GDF-15 及铁调素水平在两组间有显著差异, GDF-15 与肾功能、年龄、心脏移植时间、转铁蛋白饱和度、铁调素及血红蛋白相关。进行多因素分析发现, 铁调素、血肌酐及射血分数是慢性心力衰竭患者 GDF-15 水平高低的预测因子。由此得出 GDF-15 可能通过影响铁储备参与心血管病患者的贫血发病机理。

3 GDF-15 与心力衰竭的相关研究

目前, 国内外对血清 GDF-15 与心力衰竭关系进行的临床研究认为, GDF-15 有望成为心力衰竭新的生物标志物, 客观评价心力衰竭的严重程度, 并具有用于心力衰竭辅助诊断、危险分层、预后评估及干预治疗等方面的潜在价值^[7]。Kempf 等^[8]通过对 429 例健康个体 (平均年龄 65 岁) 血清 GDF-15 水平的检测, 得到了目前较为公认的 GDF-15 水平标准: <1 200 ng/L 为正常范围, 1 200 ~ 1800 ng/L 为轻度增高, > 1 800 ng/L 为明显升高。

3.1 GDF-15 与心力衰竭诊断

Wang 等^[9]的研究评估了 GDF-15 在心力衰竭进展不同阶段的潜在价值。结果表明 GDF-15 与心力衰竭阶段呈正相关。在区分患者 B 阶段心力衰竭 (前临床心力衰竭阶段) 曲线下面积为 0.873 ($P < 0.001$)。因此说明, GDF-15 浓度升高与心力衰竭的进展阶段密切相关, 且具有筛选可能为 B 阶段心力衰竭的作用。Kempf 等^[10]对 455 例慢性心力衰竭患者 [平均年龄 64 岁, 平均左心室射血分数 (LVEF) 为 32%] 进行了研究, 结果显示, 心力衰竭患者血清 GDF-15 水平明显增高, 并且与纽约心功能分级 (NYHA)、人 N 端前脑钠

肽(NT-proBNP)呈正相关,且 GDF-15 水平的增高与左心室质量指数、舒张末内径的增加和 LVEF 的减少明显相关,且与左心室重构程度之间具有独立、显著的相关性。研究者认为在慢性心力衰竭患者中,GDF-15 与脑钠肽(BNP)均可反映心力衰竭的严重程度,并认为血清 GDF-15 与 BNP 不仅可反映心功能状态,而且两者在慢性心力衰竭的病理生理过程中有一种相互影响的关系。

目前舒张性心力衰竭(即射血分数保留的心力衰竭,HFpEF)约占心力衰竭诊断的 40%,而且相比于收缩性心力衰竭,其发病率、病死率及心血管事件的发生逐渐增长^[11]。多项研究表明 GDF-15 水平与舒张功能障碍的超声心动图多个指标相关。Stahrenberg 等^[12]的研究将患者分为射血分数减少组(HFREF)($n=86$)和射血分数正常组(HFNEF)($n=142$),并设健康对照组($n=188$)进行比较。结果表明 GDF-15 水平在 HFNEF 升高程度类似于 HFREF,且均显著高于对照组。并发现 GDF-15 水平与相关舒张功能的超声心动图多个指标,较差的 6 分钟步行试验评估和较低的健康状况调查问卷(SF-36)体格评分结果相关。总结出 GDF-15 水平与患者运动能力受损及生活质量相关, GDF-15 和 NT-proBNP 有着一样好的诊断精确度,若两者标志物结合更能提高诊断的准确性。Dinh 等^[13]的研究得出了类似结论,并发现 GDF-15 还与从站立到平卧的心排量变化幅度相关。故研究者认为 GDF-15 水平可区分无症状左室舒张功能障碍(LVDD)和正常的舒张功能患者。早期 HFpEF^[14],即仅运动诱发的心力衰竭的诊断主要依赖于运动中左室充盈压水平的检测,虽然 GDF-15 同 BNP 一样在静息状态下的检测受到限制,但不应忽视其在运动时水平的检测在早期 HFpEF 诊断方面带来的潜在价值^[15]。

此后, Baessler 等^[16]做了一项研究旨在评估 NT-proBNP 和 GDF-15 在肥胖症患者 HFpEF 的预后意义,研究分析了 207 例病态肥胖者[身体质量指数:(41 ± 8) kg/m^2],其中 HFpEF 88 例,左室功能正常 119 例。结果发现 NT-proBNP 与左室充盈压参数无关。与此相反, HFpEF 组 GDF-15 的中位数较非 HFpEF 组显著增高[$665 \text{ pg}/\text{mL}$ ($496 \sim 926 \text{ pg}/\text{mL}$) 与 $451 \text{ pg}/\text{mL}$ ($392 \sim 679 \text{ pg}/\text{mL}$), $P < 0.0001$], 且与左室充盈压参数 E/E' 、 E' 速度、 E/A 比值、等容舒张时间、逆转肺静脉心房收缩期血流的持续时间、左房大小显著相关。应用 ROC 曲线分析发现 GDF-15 明显高于 NT-proBNP (0.74 vs 0.56 , $P < 0.001$), 说明 GDF-15 对 HFpEF 有较好的预测能力。因此,从上述临床研究可看出, GDF-15 有望成为心力衰竭诊断和预后判断的生物

标志物;在肥胖的心力衰竭患者中, GDF-15 较 NT-proBNP 更适宜作为心力衰竭的标志物,两者联合检测可提高心力衰竭的诊断分级。

3.2 GDF-15 与心力衰竭预后

目前国内外多项研究证实 GDF-15 是心力衰竭有效的预后生物标志物^[17]。Dirk 等^[18]对 209 例慢性心力衰竭患者[年龄(71 ± 10)岁, 73% 男性, 97% NYHA III 级]多项新生物标志物进行了研究,评估其预后能力。测量了循环 NT-proBNP、GDF-15、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、半乳糖凝集素-3(Gal-3)和高敏肌钙蛋白 T(hs-TNT)的水平以及长期全因死亡率。ROC 曲线下计算出的面积 NT-proBNP 为 0.63 , GDF-15 为 0.78 , hs-CRP 为 0.66 , Gal-3 为 0.68 , hs-TNT 为 0.68 (P 均 < 0.01)。单因素分析每个标志物都可预测全因死亡率。在多变量分析中,高浓度的 GDF-15、hs-CRP、hs-TNT 与全因死亡率独立相关。在这项研究中, GDF-15 是慢性心力衰竭患者预后评估的最佳预测指标,甚至比 NT-proBNP 更强。

Izumiyama 等^[19]测定了 149 例 LVDD 患者 GDF-15 水平,所有入选患者 LVEF $> 50\%$, 并加以追踪心血管事件的发生,评估其在 HFpEF 中的潜在预后能力。患者根据是否存在心力衰竭分为 HFpEF 组和 LVDD 组。研究发现血清 GDF-15 水平 HFpEF 组($n=73$)显著高于 LVDD 组($n=76$) [$4215 \text{ pg}/\text{mL}$ ($3382 \sim 5287 \text{ pg}/\text{mL}$) vs $3091 \text{ pg}/\text{mL}$ ($2487 \sim 4217 \text{ pg}/\text{mL}$), $P < 0.0001$]。Kaplan-Meier 曲线分析表明高 GDF-15 水平组有更高的心血管事件发生概率, Cox 回归模型分析示年龄、心房颤动、BNP、GDF-15 可作为主要终点事件的独立预测因子。因此认为 GDF-15 是 HFpEF 患者潜在有效的预后标志物。

Eggers 等^[20]分别对 1004 例 70 岁与 813 例 75 岁社区老年人进行了平均随访 8 年的 GDF-15 浓度检测,得出 GDF-15 水平和随时间浓度增加的改变是社区老年人的死亡风险的预测指标, GDF-15 浓度随年龄增加的改变,可能与心血管危险因素、神经体液的激活、炎症及肾功能等有关。因此研究表明, GDF-15 与心血管疾病及寿命相关的生理过程密切相关。

3.3 GDF-15 与心力衰竭治疗

血液生物标志物水平有指导治疗的作用,但 GDF-15 在心力衰竭管理和指导治疗方面的价值还有待研究。在大型研究缙沙坦心力衰竭试验(Val-HeFT)的 1734 例患者中^[21],于基线水平和在血管紧张素受体阻滞剂缙沙坦或安慰剂治疗 12 个月时测定血清 GDF-15 水平, 85% 患者的 GDF-15 显著增高 ($> 1200 \text{ ng}/\text{mL}$)。GDF-15 基线水平与死亡的风险及首发疾病事件相关;在综合多变量 Cox 回归模型分析

中, GDF-15 是死亡的独立预测因子, 但与首发疾病事件无关; 12 个月时, 安慰剂组和缬沙坦组的 GDF-15 水平均较基线同等程度增加; 校正其他变量后, 12 个月时 GDF-15 的升高与未来病死率和首次疾病事件风险独立相关; 研究者认为, GDF-15 水平随时间升高, 可能反映了一个并未被 Val-HeFT 中处方的治疗所完全解决的病理生理轴。尽管 GDF-15 和血管紧张素 II 受体之间有某种联系, 但观察到的风险和治疗与缬沙坦之间没有相互作用。因此, GDF-15 在心力衰竭指导治疗方面还有待进一步研究。

Ahmad 等^[22]观察了 37 例晚期心力衰竭患者经过左心室辅助装置机械治疗前后多个血清指标的水平变化, 其中 NT-proBNP、GDF-15、基质裂解素、Gal-3 和 hs-CRP 均在治疗前后随时间推移有所改善, 但仍显著异常。因此得出心力衰竭血清生物标志物水平的变化, 对心力衰竭治疗效果有指导意义, 但也指出需要有针对性地干预治疗措施来减轻血清生物标志物的异常, 增加心肌恢复率。Peeters 等^[23]对 622 例慢性心力衰竭患者 [(77 ± 8) 岁, 76% NYHA 分级 ≥ 3, 80% LVEF ≤ 45%], 进行了 BNP 引导治疗和症状引导治疗的比较, 结果得出 NT-proBNP、GDF-15、hs-TnT 和低水平的 hs-CRP、胱抑素 C 与 NYHA 分级、水肿、颈静脉扩张和端坐呼吸弱相关, 即生物标志物和临床的症状和体征弱相关, 但 NYHA 跟患者合并症和体征有很大关系。因此, 研究者得出临床评估似乎被生物标志物水平影响, 生物标志物引导心力衰竭管理和治疗还有待研究。

4 GDF-15 与心血管药物的相关研究

目前关于 GDF-15 与心血管药物的相关研究较少。在大型研究缬沙坦心力衰竭试验 (Val-HeFT) 研究中显示, GDF-15 水平随时间升高, 其浓度并未因缬沙坦的治疗而降低, 故猜测 GDF-15 与缬沙坦之间没有相互作用。PROVEIT-TIMI 22 试验表明 GDF-15 水平与他汀类药物治疗的死亡风险及急性冠状动脉综合征患者的心肌梗死事件无明显相关性^[24]。

5 结语

GDF-15 与心力衰竭的相关研究发现, GDF-15 作为来自心脏和心外的信号与心力衰竭的发生、进展、预后息息相关。其若作为临床生物标志物, 可有助于心力衰竭的诊断、危险分层、预后评估并指导治疗。另外 GDF-15 的分泌有助于心力衰竭的改善, 因此有望成为心力衰竭的一种治疗手段。但如何通过 GDF-15 所提供的信息用于监测患者病情变化和制订治疗决策还需要更多的研究来阐述。对 GDF-15 的病理生理学的进一步理解也许可促进在心力衰竭中新的治疗目标的发现。

[参 考 文 献]

- [1] Xu X, Li Z, Gao W. Growth differentiation factor 15 in cardiovascular diseases: from bench to bedside [J]. *Biomarkers*, 2011, 16(6):466-475.
- [2] 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.
- [3] Xu J, Kjmball TR, Lorenz JN, et al. GDF-15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation [J]. *Circ Res*, 2006, 98(3):342-350.
- [4] Kempf T, Wollert KC. Growth differentiation factor 15: a new biomarker in cardiovascular disease [J]. *Herz*, 2009, 34(8):594-599.
- [5] Putko BN, Yogasundaram H, Oudit GY. 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):264-266.
- [6] Przybyłowski P, Wasilewski G, Bachorzewska-Gajewska H, et al. Growth differentiation factor 15 is related to anemia and iron metabolism in heart allograft recipients and patients with chronic heart failure [J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(8):2852-2855.
- [7] Wollert KC, Kempf T. Growth differentiation factor 15 in heart failure: an update [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2012, 9(4):337-345.
- [8] Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G, et al. Circulating concentrations of growth differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay [J]. *Clin Chem*, 2007, 53(2):284-291.
- [9] Wang F, Guo Y, Yu H, et al. Growth differentiation factor 15 in different stages of heart failure: potential screening implications [J]. *Biomarkers*, 2010, 15(8):671-676.
- [10] 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):1054-1060.
- [11] Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(14):1750-1757.
- [12] Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(12):1309-1316.
- [13] Dinh W, Füh R, Lankisch M, et al. Growth-differentiation factor-15: a novel biomarker in patients with diastolic dysfunction? [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2011, 97(1):65-75.
- [14] Meluzin J, Hude P, Leinveber P, et al. High prevalence of exercise-induced heart failure with normal ejection fraction in post-heart transplant patients [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2014, 158(2):295-302.
- [15] Meluzin J, Tomandl J. Can biomarkers help to diagnose early heart failure with preserved ejection fraction? [J]. *Dis Markers*, 2015, 2015:426045.
- [16] Baessler A, Strack C, Rousseva E, et al. Growth-differentiation factor-15 improves reclassification for the diagnosis of heart failure with normal ejection fraction in morbid obesity [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(11):1240-1248.
- [17] Pouleur AC. Which biomarkers do clinicians need for diagnosis and management of heart failure with reduced ejection fraction? [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 443:9-16.
- [18] Dirk J, Ijsbrand T, Sjoukje 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):831-837.

- [19] Izumiya Y, Hanatani S, Kimura Y, et al. Growth differentiation factor-15 is a useful prognostic marker in patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(3):338-344.
- [20] Eggers KM, Kempf T, Wallentin L, et al. Change in growth differentiation factor 15 concentrations over time independently predicts mortality in community-dwelling elderly individuals[J]. *Clin Chem*, 2013, 59(7):1091-1098.
- [21] Anand IS, Kempf T, Rector TS, et al. Serial measurement of growth differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure trial[J]. *Circulation*, 2010, 122(14):1387-1395.
- [22] Ahmad T, Wang T, O'Brien EC, et al. Effects of left ventricular assist device

support on biomarkers of cardiovascular stress, fibrosis, fluid homeostasis, inflammation, and renal injury[J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3(1):30-39.

- [23] Peeters JM, Sanders-van Wijk S, Bektas S, et al. Biomarkers in outpatient heart failure management; Are they correlated to and do they influence clinical judgment? [J]. *Neth Heart J*, 2014, 22(3):115-121.
- [24] Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E, et al. Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT-TIMI 22 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(1):203-210.

收稿日期:2015-05-16

· 节 译 ·

2014 年英国临床优化研究所 关于成人急性心力衰竭的诊治指南简介

[National Clinical Guideline Centre(UK). Acute heart failure:diagnosing and managing acute heart failure in adults. London:National Institute for Health and Care Excellence(UK),2014(英文)]

2014 年 10 月,英国临床优化研究所(NICE)公布了新版急性心力衰竭(心衰)诊治与管理指南。其内容包括急性心衰的诊断、非药物治疗、药物治疗、手术干预等,对中国心衰的临床诊治有一定借鉴意义,现对其主要内容做一介绍。

心衰是心脏泵血功能不足,难以满足身体需要的一种状态,常见病因包括心肌损伤引起的心脏收缩或舒张功能减退、心脏瓣膜功能不全、心律失常或其他少见病因引起的心功能不全。急性心衰常见于无明显心脏功能不全患者新发心衰和慢性心衰急性加重。

1 指南特色

本指南包括 NICE 关于急性心衰诊断和治疗方面的要点,在慢性心衰指南中未有表述。本指南关于慢性心衰聚焦于长期管理,并非是单纯心衰急性发作时的急诊处理。

本指南覆盖了确诊、拟诊或待诊为成人急性心衰的处理,包括早期脑钠肽(BNP)检测、超声心动图的应用、专家作用、机械通气、药物治疗和超滤治疗等;此外,还包括病情稳定后的处理,如选择性手术干预、如何启动心衰的药物治疗。

本指南制订小组为改进指南和更好地诊治患者,复习相关文献,对未来研究做了相关建议。

2 急性心衰诊治的组织管理

所有可疑急性心衰收住入院的患者,均应有舒适

的心脏科病房,并提供专业服务的心衰专家团队,以确保为所有住院患者提供良好而持续的服务。

对急性心衰患者的处理应包括以下内容:急性期稳定后何时出院,初期处理后的后续管理,包括持续随访、多学科提供的诊疗、患者状况、治疗及预后的信息沟通。患者在出院后两周内,应有团队中的一名专家做临床评估随访。

3 诊断、评估和监测

(1)采集病史、体格检查和进行常规检查,如超声心动图、胸片和抽血检查。

(2)新发可疑急性心衰症状患者,查血浆 BNP 或 N 末端 B 型利钠肽(NT-proBNP)。当 BNP < 100 ng/L、NT-proBNP < 300 ng/L 可排除急性心衰。

(3)可疑新发急性心衰患者,如 BNP 或 NT-proBNP 升高,建议行经胸二维超声心动图检查,以明确心脏异常情况。

(4)新发可疑急性心衰患者,在入院 48 h 内,考虑行经胸二维超声心动图以指导临床管理。

(5)不建议在急性心衰发作过程中,常规行肺动脉导管检查。

4 治疗

4.1 药物治疗

(1)利尿剂:给予静脉推注或滴注利尿剂;对已服用利尿剂患者,如效果不佳,排除患者的用药依从性