

血清肌肉生长抑制素在老年严重失代偿期急性心力衰竭患者预后评估中的价值

周小佩¹ 肖红雯¹ 彭勇¹

[摘要] **目的:**探讨血清肌肉生长抑制素(myostatin)在老年严重失代偿期急性心力衰竭(AHF)患者预后评估中的价值。**方法:**选取 2015 年 6 月—2019 年 1 月期间收治的 286 例老年严重失代偿期 AHF 患者。入院 24 h 内采患者肘静脉血,用酶联免疫吸附试验检测 myostatin 水平,以中位数为截断值,将患者分为高表达组和低表达组。计算 286 例患者入院后 180 d 的存活率,进而将患者分为存活组和死亡组。绘制 Kaplan-Meier 曲线分析患者生存率,logistic 回归分析影响患者死亡预后的因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析 myostatin 预测患者死亡预后的价值。**结果:**286 例患者入院后 180 d 时死亡 54 例,病死率为 18.88%。286 例患者的血清 myostatin 浓度为(12.18±4.08) ng/mL,中位数为 10.27 ng/mL,高表达组患者的存活率明显低于低表达组,差异有统计学意义($P<0.05$)。死亡组 C 反应蛋白(CRP)、B 型脑钠肽(BNP)、N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)和 myostatin 表达水平均高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 多因素分析结果显示,CRP、BNP、NT-proBNP 和 myostatin 是老年严重失代偿期 AHF 患者死亡的独立影响因素($P<0.05$)。血清 myostatin 预测患者死亡的 ROC 曲线下面积为 0.736,明显高于 CRP(0.379)、BNP(0.625)和 NT-proBNP(0.643)。**结论:**Myostatin 对早期预测老年严重失代偿期 AHF 患者的死亡预后有一定价值。

[关键词] 血清;肌肉生长抑制素;急性心力衰竭;预后

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.05.009

[中图分类号] R151.4 **[文献标志码]** A

The prognostic value of serum myostatin in elderly patients with severe decompensated acute heart failure

ZHOU Xiaopei XIAO Hongwen PENG Yong

(Department of Critical Care Medicine, Wuhan Red Cross Hospital, Wuhan, 430015, China)

Corresponding author: PENG Yong, E-mail: 80201435@qq.com

Abstract Objective: To explore the value of serum myostatin in the prognosis of elderly patients with severe decompensated acute heart failure(AHF). **Methods:** From June 2015 to January 2019, 286 elderly patients with severe decompensated AHF were selected. Within 24 hours after admission, the elbow vein blood was drawn and the myostatin level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Patients were divided into high expression group and low expression group with median as cutoff value. The survival rate of 286 patients was calculated 180 days after admission, and then the patients were divided into survival group and death group. Kaplan-Meier curve was drawn to analyze the survival rate of patients; logistic regression was used to analyze the factors influencing the prognosis of patients; ROC curve was used to analyze the value of myostatin in predicting the prognosis of patients. **Results:** Two hundred and eighty-six patients died 180 days after admission, the mortality rate was 18.88%. The serum concentration of myostatin was(12.18±4.08) ng/mL, the median was 10.27 ng/mL, the survival rate of patients in the high expression group was significantly lower than that in the low expression group ($P<0.05$). The expression levels of CRP, BNP, NT-proBNP and myostatin in the dead group were higher than those in the living group($P<0.05$). The results of logistic multivariate analysis showed that CRP, BNP, NT-proBNP and myostatin were the independent factors for death in elderly patients with severe decompensated AHF ($P<0.05$). The area under ROC curve(AUC) of serum myostatin was 0.736, which was significantly higher than CRP(AUC=0.379), BNP(AUC=0.625) and NT-proBNP(AUC=0.643). **Conclusion:** Myostatin has a certain value in predicting the prognosis of elderly AHF patients in severe decompensation.

Key words serum; myostatin; acute heart failure; prognosis

¹武汉市红十字会医院重症医学科(武汉,430015)
通信作者:彭勇,E-mail:80201435@qq.com

急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)是临床上常见的心脏急危重症之一,患者病死率较高^[1-2]。老年人 AHF 是一个日益普遍的临床问题,由于老年 AHF 患者与年轻患者相比,具有不同的人口统计学、病理生理学、临床和预后特征,其住院病死率和长期病死率都较年轻人高^[3]。肌肉生长抑制素(myostatin)是转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族的一员,是骨骼肌生长发育的重要负调控因子,在容量负荷所致心衰的心室肌中表达上调^[4-5]。有研究显示,慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者血清 myostatin 表达水平明显升高,并且与患者不良预后有关^[6]。本研究旨在探讨血清 myostatin 在老年严重失代偿期 AHF 患者预后评价中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2015 年 6 月—2019 年 1 月收治的 286 例老年严重失代偿期 AHF 患者为研究对象,其中男 182 例,女 104 例;年龄 65~81 岁,平均(72.39±8.02)岁;新发 AHF 95 例,CHF 急性失代偿 191 例;高血压 192 例,糖尿病 89 例,血脂异常 75 例;BMI≥25 51 例;左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)25%~48%,平均(36.02±3.84)%;NYHA III 级 50 例,IV 级 236 例;C 反应蛋白(CRP)0.21~2.25 mg/dl,平均(0.79±0.10)5 mg/dl;B 型脑钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)411~1385 pg/mL,平均(756.35±125.67) pg/mL。入院前服药:利尿剂 121 例,硝酸甘油 51 例,ACEI/ARB 120 例, β 受体阻滞剂 85 例,钙通道阻滞剂 97 例,地高辛 20 例,他汀类 51 例;住院时间 17~49 d,平均(28.96±4.39) d。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①新发 AHF 或 CHF 急性失代偿;②心衰的诊断符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[7];③NYHA 分级为 III 级或 IV 级;④随访资料完整。

排除标准:①癌症或肿瘤患者;②严重创伤者;③有骨骼肌疾病者。

本研究已经过本院伦理委员会批准(No: 20160113),所有受试者均知情和同意。

1.3 血清 myostatin 检测

在患者入院 24 h 内采肘静脉血 3 mL,置于肝素抗凝管中,以 3000 r/min 离心 10 min,取上层血清分装。用酶联免疫吸附试验检测 myostatin 水平,试剂盒购于上海仁捷生物科技有限公司,各操作严格按照试剂盒说明进行。

1.4 预后评价

统计 286 例患者入院后 180 d 的生存和死亡

情况,进而将患者分为存活组和死亡组。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析;计量资料用 $\bar{X} \pm S$ 表示,用独立样本 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;绘制 Kaplan-Meier 曲线分析患者生存率;logistic 回归分析影响患者死亡预后的因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析 myostatin 预测患者死亡预后的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年严重失代偿期 AHF 患者的病死率

286 例患者入院后 180 d 时死亡 54 例,病死率为 18.88%。286 例患者血清 myostatin 浓度为(12.18±4.08) ng/mL,以中位数(10.27 ng/mL)为截断值,将患者分为高表达组和低表达组。高表达组患者的生存率明显低于低表达组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。

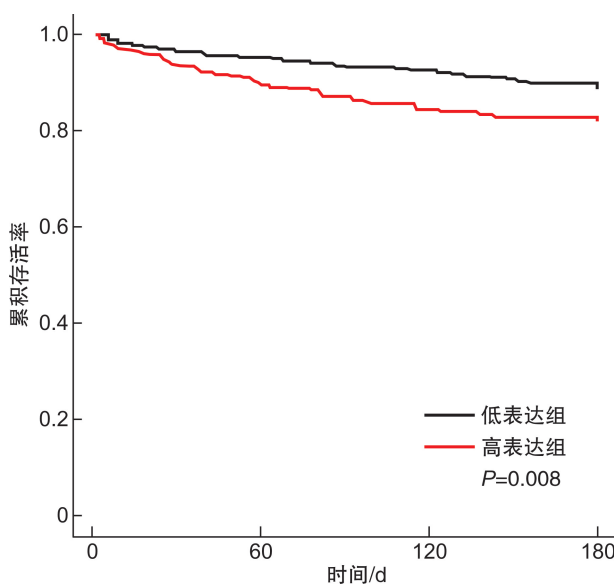


图 1 Kaplan-Meier 曲线分析患者 180 d 存活率

2.2 影响老年严重失代偿期 AHF 患者死亡的因素

死亡组 CRP、BNP、NT-proBNP 和 myostatin 表达水平平均高于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。Logistic 多因素分析结果显示,CRP、BNP、N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)和 myostatin 是老年严重失代偿期 AHF 患者死亡的独立影响因素($P < 0.05$),见表 2。

2.3 血清 myostatin 预测患者死亡的价值

血清 myostatin 预测患者死亡的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.736,明显高于 CRP(0.379)、BNP(0.625)和 NT-proBNP(0.643)。见表 3 和图 2。

表1 影响老年严重失代偿期 AHF 患者死亡的单因素分析

例(%), $\bar{X}\pm S$

影响因素	存活组($n=232$)	死亡组($n=54$)	t/χ^2	P
年龄/岁	70.03±6.36	73.76±12.14	2.187	0.029
性别				
男	150(64.66)	32(59.26)	0.551	0.458
女	82(35.34)	22(40.76)		
LVEF/%	37.26±8.36	35.36±6.28	1.872	0.062
CRP/(mg·dl ⁻¹)	0.74±0.15	1.15±0.63	4.745	<0.001
BNP/(pg·mL ⁻¹)	676.39±116.32	796.35±210.34	4.046	<0.001
NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)	3 005.24±981.37	6 125.36±1 263.02	16.990	<0.001
myostatin/(ng·mL ⁻¹)	10.02±3.27	14.32±1.35	21.311	<0.001
利尿剂	101(43.53)	20(37.04)	0.758	0.384
硝酸甘油	41(17.67)	10(18.52)	0.021	0.884
ACEI/ARB	99(42.67)	21(38.89)	0.257	0.612
β受体阻滞剂	64(27.59)	21(38.89)	2.679	0.102
钙通道阻滞剂	80(34.48)	17(31.48)	0.144	0.704
地高辛	17(7.33)	3(5.56)	0.211	0.646
他汀类	38(16.38)	13(24.07)	1.770	0.183

表2 影响老年严重失代偿期 AHF 患者死亡的多因素分析

影响因素	OR	95%CI	P
CRP	1.123	0.998~1.285	0.041
BNP	1.213	1.032~1.416	0.023
NT-proBNP	1.921	1.302~2.862	<0.001
myostatin	2.030	1.298~3.168	<0.001

3 讨论

心力衰竭是由功能性或结构性心脏病导致心室充盈和射血功能受损而引起的一组临床综合征,临床上表现为水肿、呼吸困难、运动耐量下降等^[8]。心力衰竭严重失代偿期阶段,肺循环和体循环的容量负荷、压力负荷明显增高,进行性恶化会增加患者的死亡风险^[9-11]。本研究选取 286 例老年严重失代偿期 AHF 患者,其中新发 AHF 95 例,CHF

急性失代偿 191 例,入院后 180 d 时患者病死率为 18.88%。寻找老年严重失代偿期 AHF 的生物学标志物对改善患者预后具有重要意义。

Myostatin 是 TGF-β 超家族的成员,作为肌肉生长的负性调节因子已得到公认^[12-13]。Myostatin 在心脏中亦有表达,心肌梗死后心肌 myostatin 表达上调^[14-15],心肌肥厚过程中肌肉也可以特异性表达 myostatin^[16-17]。Myostatin 与心衰的发生和发展有关^[18-20]。在动物研究中,myostatin 表达上调于容量负荷引起的心衰鼠模型的心室肌,其可通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径和转录因子 NF-κB 途径参与心衰的发病和心肌重构^[21]。在人体研究中,Chen 等^[6]发现心衰病情越重,血清 myostatin 表达水平越高;myostatin 高表达与患者死亡预后和再入院率有关。

表3 血清 myostatin 预测患者死亡的价值

指标	AUC(95%CI)	截断值	敏感度/%	特异度/%
CRP/(mg·dl ⁻¹)	0.379(0.251~0.467)	1.04	25.54	46.82
BNP/(pg·mL ⁻¹)	0.625(0.525~0.727)	789.36	82.36	41.55
NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)	0.643(0.541~0.745)	5 864.82	53.26	72.69
myostatin/(ng·mL ⁻¹)	0.736(0.618~0.815)	13.58	70.36	74.50

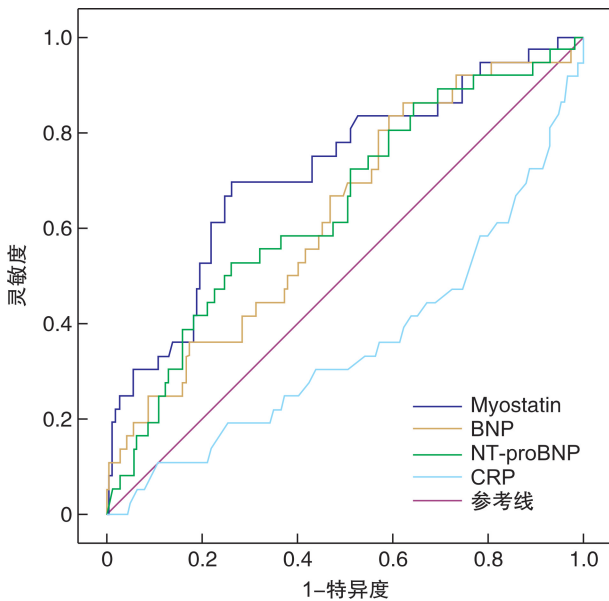


图 2 血清 myostatin 预测患者死亡的 ROC 曲线

本研究中,286 例患者血清 myostatin 浓度为 (12.18 ± 4.08) ng/mL,以中位数 (10.27) ng/mL 为截断值,将患者分为高表达组和低表达组。高表达组患者的存活率明显低于低表达组,提示血清 myostatin 高表达与老年严重失代偿期 AHF 患者不良预后有关,这可能是因为 myostatin 和心衰患者的病情严重程度有关。CRP、BNP、NT-proBNP 对评价心衰患者的预后有一定价值,但是敏感度和特异度可能不高^[22-25]。本研究中 CRP 预测患者预后的敏感度和特异度分别为 25.54% 和 46.82%,BNP 分别为 82.36% 和 41.55%,NT-proBNP 分别为 53.26% 和 72.69%。本研究多因素分析结果证实,血清 myostatin 是影响老年严重失代偿期 AHF 患者死亡预后的独立因素,进一步 ROC 曲线分析结果显示血清 myostatin 预测患者死亡预后的 AUC 为 0.736,明显高于 CRP (AUC = 0.379)、BNP (AUC = 0.625) 和 NT-proBNP (AUC = 0.643)。说明血清 myostatin 预测老年严重失代偿期 AHF 患者死亡的价值较高。

本研究的局限性为:①在检测患者血清 myostatin 水平时,本研究未设置健康对照组,但是既往大量研究已证实心衰患者血清 myostatin 水平明显升高;②本研究仅分析了患者入院后 180 d 时的预后情况,未对患者进行长期随访,血清 myostatin 与远期心脏事件的关系仍需进一步研究;③本研究缺乏机制研究,血清 myostatin 在心衰发生、发展中的机制需要深入分析。

综上所述,老年严重失代偿期 AHF 患者血清 myostatin 表达水平较高,高表达患者 180 d 病死率明显高于低表达者。血清 myostatin 是老年严重失代偿期 AHF 患者死亡的独立影响因素,对早期预测患者死亡有一定价值,并且预测价值高于

CRP、BNP 和 NT-proBNP。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 张艳利,于海侠,郭金朋,等.新活素对心肺复苏后心力衰竭患者心功能及血清 IL-6 影响的研究[J].临床急诊杂志,2020,21(3):209-211.
- [2] 胡振,温伟,张新超.红细胞分布宽度联合 N 末端 B 型利钠肽原评估老年急性心力衰竭预后的价值[J].临床急诊杂志,2020,21(1):29-33.
- [3] Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, et al. Physical Rehabilitation for Older Patients Hospitalized for Heart Failure[J]. N Engl J Med, 2021, 385(3):203-216.
- [4] Lee SJ. Targeting the myostatin signaling pathway to treat muscle loss and metabolic dysfunction[J]. J Clin Invest, 2021, 131(9):e148372.
- [5] Esposito P, Verzola D, Picciotto D, et al. Myostatin/Activin-A Signaling in the Vessel Wall and Vascular Calcification[J]. Cells, 2021, 10(8):2070.
- [6] Chen P, Liu Z, Luo Y, et al. Predictive value of serum myostatin for the severity and clinical outcome of heart failure[J]. Eur J Intern Med, 2019, 64(1):33-40.
- [7] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员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 2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [8] 倪媪,李从圣,杨静,等.心力衰竭患者血清中内质网应激标志物 GRP78 的水平变化及其在评估近期预后中的价值[J].临床急诊杂志,2020,21(8):638-642.
- [9] Kiuchi K, Shirakabe A, Kobayashi N, et al. Prognostic impact of new-onset atrial fibrillation associated with worsening heart failure in aging patients with severely decompensated acute heart failure[J]. Int J Cardiol, 2020, 302(1):88-94.
- [10] Park JJ, Lee HY, Kim KH, et al. Heart failure and atrial fibrillation: tachycardia-mediated acute decompensation[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(4):2816-2825.
- [11] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42(36):3599-3726.
- [12] Kumagai H, Coelho AR, Wan J, et al. MOTSC-c reduces myostatin and muscle atrophy signaling[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2021, 320(4):E680-E690.
- [13] Baczek J, Silkiewicz M, Wojszel ZB. Myostatin as a Biomarker of Muscle Wasting and other Pathologies-State of the Art and Knowledge Gaps[J]. Nutrients, 2020, 12(8):2401.
- [14] Lim S, McMahon CD, Matthews KG, et al. Absence of myostatin improves cardiac function following myocardial infarction[J]. Heart Lung Circ, 2018, 27(6):693-701.

- [15] Meloux A, Rochette L, Maza M, et al. Growth Differentiation Factor-8(GDF8)/Myostatin is a Predictor of Troponin I Peak and a Marker of Clinical Severity after Acute Myocardial Infarction[J]. *J Clin Med*, 2019, 9(1):116.
- [16] Omosule CL, Phillips CL. Deciphering Myostatin's Regulatory, Metabolic, and Developmental Influence in Skeletal Diseases[J]. *Front Genet*, 2021, 12:662908.
- [17] Qi H, Ren J, Ba L, et al. MSTN Attenuates Cardiac Hypertrophy through Inhibition of Excessive Cardiac Autophagy by Blocking AMPK/mTOR and miR-128/PPAR γ /NF- κ B[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19:507-522.
- [18] Ishida J, Konishi M, Saitoh M, et al. Myostatin signaling is up-regulated in female patients with advanced heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 238(1):37-42.
- [19] Furihata T, Kinugawa S, Fukushima A, et al. Serum myostatin levels are independently associated with skeletal muscle wasting in patients with heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 220(1):483-487.
- [20] Chen P, Liu Z, Luo Y, et al. Predictive value of serum myostatin for the severity and clinical outcome of heart failure[J]. *Eur J Intern Med*, 2019, 64:33-40.
- [21] Aravena J, Abrigo J, Gonzalez F, et al. Angiotensin(1-7) Decreases myostatin-induced nf-kappab signaling and skeletal muscle atrophy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):1-10.
- [22] 汤勇才, 廖军, 黄小媛, 等. 急性心衰患者 NTpro-BNP, cTnI, hs-CRP 的变化及其临床意义[J]. *广州医药*, 2017, 48(2):46-50.
- [23] Okazaki H, Shirakabe A, Kobayashi N, et al. The prognostic impact of uric acid in patients with severely decompensated acute heart failure[J]. *J Cardiol*, 2016, 68(5):384-391.
- [24] Konev AA, Kharitonov AV, Rozov FN, et al. CT-IGFBP-4 as a novel prognostic biomarker in acute heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(2):434-444.
- [25] Nishimoto Y, Kato T, Morimoto T, et al. C-reactive protein at discharge and 1-year mortality in hospitalised patients with acute decompensated heart failure: an observational study[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(12):e041068.

(收稿日期:2022-02-15)

(上接第 342 页)

- [24] 来焱, 杨瑞青. D-二聚体联合二氧化碳分压检测在慢性阻塞性肺疾病合并肺栓塞中的诊断价值[J]. *安徽医药*, 2018, 22(10):1919-1921.
- [25] O'Brien ER, Sandhu JK. Sex differences in COVID-19 mortality: opportunity to develop HSP27 (HSPB1) immunotherapy to treat hyper-inflammation[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2020, 25(5):725-729.
- [26] Mittal S, Rajala MS. Heat shock proteins as biomarkers of lung cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21(6):477-485.
- [27] Yao Y, Cui L, Ye J, et al. Dioscin facilitates ROS-induced apoptosis via the p38-MAPK/HSP27-mediated pathways in lung squamous cell carcinoma[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(15):2883-2894.
- [28] 王立芹, 李书阅, 蒋云书, 等. 热休克蛋白 27 对慢性阻塞性肺疾病急性加重住院患者预后的预测作用[J]. *国际呼吸杂志*, 2020, 40(20):1556-1561.
- [29] Zimmermann M, Traxler D, Bekos C, et al. Heat shock protein 27 as a predictor of prognosis in patients admitted to hospital with acute COPD exacerbation[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2020, 25(1):141-149.
- [30] 潘如昕, 张美凤. 肌肉因子鸢尾素与心脑血管疾病[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(4):591-594.
- [31] Alyami RM, Alhowikan AM, Alharbi AR, et al. Impact of supervised exercise training on pulmonary function parameters, exercise capacity and Irisin Biomarker in Interstitial lung disease patients[J]. *Pak J Med Sci*, 2020, 36(5):1089-1095.
- [32] 郭瑞纯, 丛玉双, 戚思华. 鸢尾素在器官功能保护中的研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2021, 42(5):557-560.
- [33] Xu Y, Liu H, Song L. Novel drug delivery systems targeting oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a review [J]. *J Nanobiotechnol*, 2020, 18(1):145.

(收稿日期:2022-02-20)