

血清sST2、FGF-23、GDF-15对阵发性房颤的预测价值探讨

赵立新, 朱 清*

络病理论创新转化全国重点实验室; 教育部和国家卫健委心血管重构与功能研究重点实验室; 山东大学齐鲁医院心内科, 山东 济南

收稿日期: 2024年8月12日; 录用日期: 2024年9月5日; 发布日期: 2024年9月12日

摘 要

目的: 检测阵发性心房颤动(Paroxysmal Atrial Fibrillation, PAF)患者与非心房颤动(Atrial Fibrillation, AF)患者血清可溶性生长刺激基因表达蛋白2 (Soluble Growth Stimulating Gene Expression Protein 2, sST2)、成纤维细胞生长因子-23 (Fibroblast Growth Factor-23, FGF-23)、人生长分化因子15 (Growth differentiation factor 15, GDF-15)水平, 探讨此三个因子对PAF的预测价值。方法: 选取符合入排标准的PAF患者61例作为观察组, 非AF患者61例作为对照组。应用酶联吸附免疫实验法(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定两组患者血清sST2、FGF-23、GDF-15的浓度。比较两组患者的临床资料、血液学检测指标。采用Spearman相关性分析sST2、FGF-23、GDF-15与炎症指标及其与超声心动图各参数的相关性。采用单因素及多因素logistic回归分析PAF发生的相关因素。结果: 与非AF组比较, PAF组血清sST2、FGF-23、GDF-15水平均明显升高($P < 0.05$)。Spearman相关性分析显示, 血清sST2与FGF-23呈正相关($r = 0.219, P = 0.015$), sST2与GDF-15呈正相关($r = 0.211, P = 0.020$), FGF-23与GDF-15呈正相关($r = 0.198, P = 0.028$)。sST2与中性粒细胞呈正相关($r = 0.268, P = 0.003$)、与NLR呈正相关($r = 0.265, P = 0.003$), 与白细胞、淋巴细胞无显著相关性; FGF-23、GDF-15与炎症指标均无显著相关性。sST2、FGF-23、GDF-15均与超声心动图各参数无显著相关性。单因素logistic回归分析显示, 年龄、心率、舒张压、左房前后径、右房长径、右房横径、sST2、FGF-23、GDF-15、谷丙转氨酶、总胆红素、直接胆红素、肌酐、肾小球滤过率、高密度脂蛋白胆固醇($P < 0.05$)是PAF的危险因素。多因素logistic回归分析显示, 年龄($OR = 1.197, 95\%CI 1.066 \sim 1.343, P = 0.002$)、FGF-23 ($OR = 1.006, 95\%CI 1.002 \sim 1.011, P = 0.009$)、GDF-15 ($OR = 1.003, 95\%CI 1.001 \sim 1.005, P < 0.001$)、高密度脂蛋白胆固醇($OR = 19.136, 95\%CI 1.050 \sim 348.601, P = 0.046$)是PAF的独立危险因素。结论: 1) PAF组血清sST2、FGF-23、GDF-15水平较非AF组明显升高, 多因素logistic回归分析显示FGF-23、GDF-15是PAF的独立危险因素。2) 血清sST2、FGF-23、GDF-15浓度两两呈正相关性, sST2与中性粒细胞、NLR呈正相关性, 提示炎症反应参与了PAF的发生发展。3) 血清sST2、FGF-23、GDF-15水平均与超声心动图参数无显著相关性, 其与房颤发生的相关性可能独立于心脏结构改变之外。

关键词

心房颤动, 可溶性生长刺激基因表达蛋白2, 成纤维细胞生长因子-23, 生长分化因子-15

*通讯作者。

Prognostic Value of Serum sST2, FGF-23 and GDF-15 in Paroxysmal Atrial Fibrillation

Lixin Zhao, Qing Zhu*

National Key Laboratory for Innovation and Transformation of Luobing Theory; The Key Laboratory of Cardiovascular Remodeling and Function Research, Chinese Ministry of Education, Chinese National Health Commission and Chinese Academy of Medical Sciences; Department of Cardiology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: Aug. 12th, 2024; accepted: Sep. 5th, 2024; published: Sep. 12th, 2024

Abstract

Objective: To detect the levels of serum sST2, FGF-23 and GDF-15 in patients with PAF and without AF, and investigate the predictive value of these three factors on PAF. **Methods:** 61 patients with PAF who met the inclusion criteria were selected as the observation group, and 61 patients without AF were selected as the control group. Serum levels of sST2, FGF-23 and GDF-15 were determined by ELISA. The clinical data and hematological indicators of the two groups were compared. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between sST2, FGF-23, GDF-15 and inflammatory indicators and echocardiographic parameters. The factors related to the occurrence of PAF were analyzed by univariate and multivariate logistic regression. **Results:** Compared with non-AF group, serum levels of sST2, FGF-23 and GDF-15 in PAF group were significantly increased ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum sST2 was positively correlated with FGF-23 ($r = 0.219, P = 0.015$), and sST2 was positively correlated with GDF-15 ($r = 0.211, P = 0.020$). FGF-23 was positively correlated with GDF-15 ($r = 0.198, P = 0.028$). sST2 was positively correlated with neutrophils ($r = 0.268, P = 0.003$) and NLR ($r = 0.265, P = 0.003$), but had no significant correlation with leukocytes and lymphocytes. There was no significant correlation between FGF-23, GDF-15 and inflammatory indexes. sST2, FGF-23 and GDF-15 were not significantly correlated with echocardiographic parameters. Univariate logistic regression analysis showed that age, heart rate, diastolic blood pressure, left anteroposterior atrial diameter, right atrial long diameter, right atrial transverse diameter, sST2, FGF-23, GDF-15, alanine aminotransferase, total bilirubin, direct bilirubin, creatinine, glomerular filtration rate, and high density lipoprotein cholesterol were risk factors for PAF ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that Age (OR = 1.197, 95%CI 1.066~1.343, $P = 0.002$), FGF-23 (OR = 1.006, 95%CI 1.002~1.011, $P = 0.009$), GDF-15 (OR = 1.003, 95%CI 1.001~1.005, $P < 0.001$), high density lipoprotein cholesterol (OR = 19.136, 95%CI 1.050~348.601, $P = 0.046$) were independent risk factors for PAF. **Conclusion:** 1) Serum levels of sST2, FGF-23 and GDF-15 in PAF group were significantly higher than those in non-AF group, and multiple logistic regression analysis showed that FGF-23 and GDF-15 were independent risk factors for PAF. 2) Serum sST2, FGF-23 and GDF-15 concentrations were positively correlated, and sST2 was positively correlated with neutrophils and NLR, suggesting that inflammation was involved in the occurrence and development of PAF. 3) Serum sST2, FGF-23 and GDF-15 levels were not significantly correlated with echocardiographic parameters, and their correlation with atrial fibrillation may be independent of cardiac structural changes.

Keywords

Atrial Fibrillation, Soluble Growth Stimulating Gene Expression Protein 2, Fibroblast Growth Factor-23, Growth Differentiation Factor 15

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

心房颤动(Atrial Fibrillation, AF)是临床上最常见的心律失常之一, AF 与脑卒中、短暂性脑缺血发作、全身血管栓塞发病密切相关, 会严重影响患者的生活质量[1] [2]。然而在临床上, AF 的检出率却很低, 很多 AF 患者在血栓栓塞事件发生后才被诊断为 AF。目前越来越多的证据表明 AF 发生可能与炎症、心脏纤维化、心脏重构、氧化应激等相关[3] [4]。寻找更具特异性的 AF 相关生物学标志物, 早期识别 AF 患者已成为当前的研究热点[5]。

可溶性生长刺激基因表达蛋白 2 (Soluble Growth Stimulating Gene Expression Protein 2, ST2)是 IL-33 的诱骗受体, 可竞争性地与 IL-33 结合抑制 IL-33/ST2L 信号途径, 从而减弱对心肌的保护作用[6]。人成纤维细胞生长因子-23 (Fibroblast Growth Factor-23, FGF-23)参与血磷代谢, 其水平升高与心肌纤维化、左心室肥厚、左室射血分数降低相关[7]-[9]。人生长分化因子-15 (Growth differentiation factor 15, GDF-15)浓度升高与心血管、肿瘤、糖尿病和肾功能不全等疾病的不良预后密切相关[10]。研究表明, GDF-15 浓度升高与急性冠脉综合征发作后不良左室重构和心力衰竭风险增加相关[11]; GDF-15 在多种肿瘤中浓度均升高, 与肿瘤的进展及预后相关[12]-[14]; GDF-15 浓度升高与糖尿病患者癌症发病率、心血管发病率和死亡率增加相关[15] [16]; GDF-15 浓度升高与慢性肾脏病患者死亡风险、心血管疾病发病率增加相关[17]。本研究采用 ELISA 法分别检测血清 sST2、FGF-23、GDF-15 在阵发性心房颤动(Paroxysmal Atrial Fibrillation, PAF)患者及非 AF 患者中的浓度, 并探讨此三个因子对 PAF 的预测价值。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选取 2023 年 10 月至 2024 年 3 月于山东大学齐鲁医院心内科住院治疗的符合入组标准的 PAF 患者 61 例作为观察组, 同时选取此时间段内于山东大学齐鲁医院心内科住院治疗的符合入排标准的非 AF 患者 61 例作为对照组(control)。

纳入标准: PAF 组: 既往曾有心电图或动态心电图示 AF, 且有相关心电图或动态心电图作为依据; 均符合 PAF 的相关诊断标准。非 AF 组: 既往无 AF 病史, 心电图及动态心电图均无 AF 发作。

排除标准: PAF 组: 合并严重充血性心力衰竭、严重心脏瓣膜病、心肌病、急性冠脉综合征、先天性心脏病、慢性阻塞性肺疾病、严重肝肾功能障碍、重度骨质疏松、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等疾病者; 其他类型 AF。非 AF 组: 合并严重充血性心力衰竭、严重心脏瓣膜病、心肌病、急性冠脉综合征、先天性心脏病、慢性阻塞性肺疾病、严重肝肾功能障碍、重度骨质疏松、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等疾病者。

2.2. 临床资料收集

2.2.1. 基线资料

(1) 人口统计学资料: 包括年龄、性别、血压、心率、身高、体重, 根据身高、体重计算其 BMI。

(2) 合并症及个人史资料: 包括高血压病史、糖尿病病史、CAD 病史、脑卒中病史、周围动脉栓塞病史、吸烟史、饮酒史。

2.2.2. 经胸超声心动图

包括 LVEF、左房前后径、左室前后径、室间隔厚度、左室后壁厚度、右室前后径、右房长径、右房横径, 以上指标均由我院心脏彩超室医生测得。

2.3. 血标本采集及检测

当日上午 8 时前在患者空腹状态下采集右上肢肘正中静脉 5 ml, 采血后 2 h 内分离出血清, 置于-80℃ 冰箱暂时保存。应用酶联吸附免疫实验法(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测 PAF 组和非 AF 组患者血清 sST2、FGF-23、GDF-15 浓度。同时于山东大学齐鲁医院检验科检测肝肾功能、血糖、血脂、电解质、血常规等指标。

2.4. 统计学方法

本研究使用统计软件 SPSS 27.0 进行统计学分析。连续变量使用 Shapiro-Wilk 进行正态性检验。符合正态分布的变量应用均数 ± 标准差表示, 不符合正态分布的变量应用中位数(四分位数)表示。分类变量应用频数和百分比表示。当 $P < 0.05$ 时, 差异具有统计学意义。

对 PAF 组与非 AF 组患者两组变量进行差异性比较, 符合正态分布的变量采用两独立样本 t 检验分析组间差异。对不符合正态分布的变量采用非参数秩和检验分析组间差异。对分类变量采用卡方检验或连续性矫正的卡方检验分析组间差异。因经 Shapiro-Wilk 正态性检验血清 sST2、FGF-23、GDF-15 均不符合正态分布, 本研究采用 Spearman 相关性分析三者之间的相关性及三者与炎症指标、超声心动图参数的相关性。对两组具有显著性差异的指标进行单因素 logistic 及多因素 Logistic 回归分析。

3. 结果

3.1. PAF 组与非 AF 组临床资料比较

3.1.1. PAF 组与非 AF 组基线资料比较

与非 AF 组比较, PAF 组年龄较高、基础心率偏慢、舒张压偏低($P < 0.05$), 见表 1。两组在合并症和个人史方面无显著性统计学差异, 见表 2。

3.1.2. PAF 组与非 AF 组超声心动图参数比较

与非 AF 组比较, PAF 组左房前后径、右房长径、右房横径较大($P < 0.05$), 见图 1; 其他指标无显著性统计学差异。见表 3。

Table 1. Comparison of demographic data between PAF group and non-AF group

表 1. PAF 组和非 AF 组人口统计学资料比较

变量	PAF (n = 61)	非 AF (n = 61)	P 值
年龄(岁)	65.00 (56.00~72.00)	54.00 (45.00~59.00)	<0.001
男性	36 (59.02%)	35 (57.37%)	0.854
BMI (Kg/m ²)	25.35 (23.38~28.48)	25.76 (23.13~28.01)	0.838
心率(bpm)	70.48 ± 13.28	77.39 ± 12.84	0.004
收缩压(mmHg)	135.61 ± 20.04	137.03 ± 17.72	0.678
舒张压(mmHg)	78.34 ± 12.51	83.23 ± 13.67	0.042
脉压差(mmHg)	56.00 (47.00~65.50)	52.00 (44.50~61.50)	0.200

Table 2. Comparison of comorbidities and personal history between PAF group and non-AF group
表 2. PAF 组和非 AF 组合并症及个人史资料比较

变量	PAF (n = 61)	非 AF (n = 61)	P 值
高血压病史	37 (60.66%)	31 (50.82%)	0.274
糖尿病病史	10 (16.39%)	11 (18.03%)	0.810
CAD 病史	26 (42.62%)	37 (60.66%)	0.070
脑卒中病史	5 (8.20%)	5 (8.20%)	1.000
周围动脉栓塞病史	1 (1.64%)	0 (0.00%)	1.000
吸烟史	18 (29.51%)	18 (29.51%)	1.000
饮酒史	20 (32.79%)	21 (34.43%)	0.848

Table 3. Comparison of echocardiographic parameters between PAF group and non-AF group
表 3. PAF 组和非 AF 组超声心动图参数比较

变量	PAF (n = 61)	非 AF (n = 61)	P 值
LVEF	0.64 ± 0.05	0.66 ± 0.04	0.055
左房前后径(mm)	38.13 ± 5.69	35.00 ± 4.39	<0.001
左室前后径(mm)	46.67 ± 4.21	45.21 ± 4.08	0.055
室间隔厚度(mm)	10.71 (9.00~12.00)	11.00 (9.00~12.00)	0.930
左室后壁厚度(mm)	9.00 (9.00~10.00)	10.00 (9.00~11.00)	0.328
右室前后径(mm)	23.41 (22.00~25.00)	23.00 (21.50~25.00)	0.680
右房长径(mm)	46.15 ± 4.92	43.95 ± 3.88	0.007
右房横径(mm)	38.00 (36.00~41.50)	36.00 (34.00~39.00)	0.001

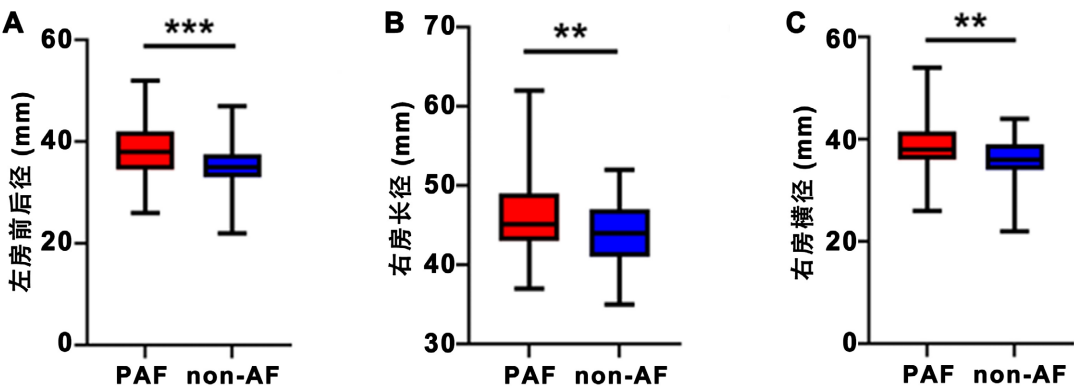


Figure 1. Comparison of echocardiographic parameters with statistical difference between PAF group and non-AF group. (A) Comparison of left anterior and posterior atrium diameter between PAF group and non-AF group; (B) Comparison of right atrial length and diameter between PAF group and non-AF group; (C) Comparison of right atrial transverse diameter between PAF group and non-AF group. (Compared with non-AF group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$)

图 1. PAF 组和非 AF 组有统计学差异的超声心动图参数比较。(A) PAF 组和非 AF 组左房前后径比较；(B) PAF 组和非 AF 组右房长径比较；(C) PAF 组和非 AF 组右房横径比较。(与非 AF 组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$)

3.1.3. PAF 组与非 AF 组 sST2、FGF-23、GDF-15 检测结果比较

与非 AF 组比较, PAF 组 sST2、FGF-23、GDF-15 浓度均升高($P < 0.05$), 见表 4、图 2。

Table 4. Comparison of sST2, FGF-23 and GDF-15 concentrations between PAF group and non-AF group
表 4. PAF 组和非 AF 组 sST2、FGF-23、GDF-15 浓度比较

变量	PAF (n = 61)	非 AF (n = 61)	P 值
sST2 (pg/mL)	137.81 (53.45~510.84)	85.46 (44.67~350.13)	0.045
FGF-23 (pg/mL)	661.16 (514.01~913.14)	500.98 (363.59~597.62)	<0.001
GDF-15 (pg/mL)	2099.85 (1765.92~2551.99)	1448.15 (1186.20~1915.73)	<0.001

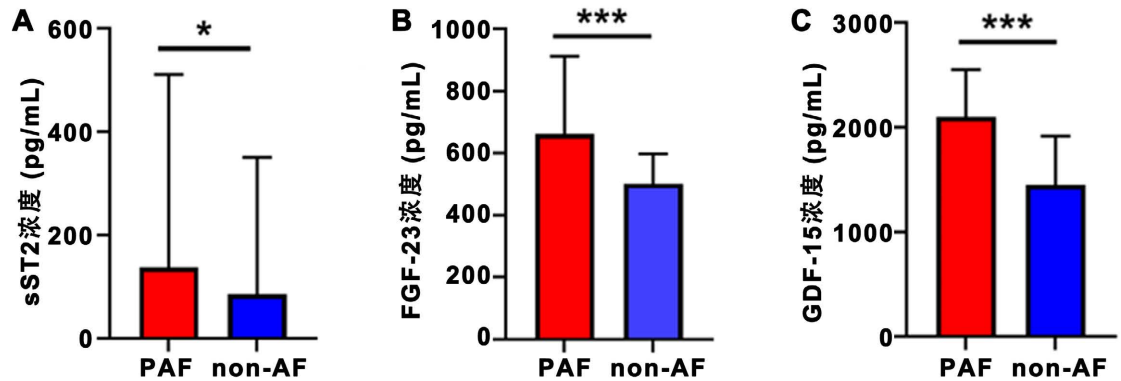


Figure 2. Comparison of sST2, FGF-23 and GDF-15 concentrations between PAF group and non-AF group. (A) Comparison of serum sST2 concentration between PAF group and non-AF group; (B) Comparison of serum FGF-23 concentration between PAF group and non-AF group; (C) Comparison of serum GDF-15 concentration between PAF group and non-AF group. (Compared with non-AF group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$)

图 2. PAF 组和非 AF 组 sST2、FGF-23、GDF-15 浓度比较。(A) PAF 组和非 AF 组血清 sST2 浓度比较; (B) PAF 组和非 AF 组血清 FGF-23 浓度比较; (C) PAF 组和非 AF 组血清 GDF-15 浓度比较。(与非 AF 组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$)

3.1.4. PAF 组与非 AF 组其他血液学检测指标比较

与非 AF 组比较, PAF 组谷丙转氨酶较低, 总胆红素、直接胆红素、间接胆红素较高, 肌酐较高, 肾小球滤过率较低, 高密度脂蛋白胆固醇较高($P < 0.05$); 其他指标无显著性统计学差异, 见表 5。两组血常规指标比较无显著性统计学差异, 见表 6。

Table 5. Comparison of serological indicators between PAF group and non-AF group
表 5. PAF 组和非 AF 组血清学指标比较

变量	PAF (n = 61)	非 AF (n = 61)	P 值
谷丙转氨酶(U/L)	14.00 (11.00~21.00)	22.00 (13.00~30.50)	0.008
谷草转氨酶(U/L)	17.00 (15.00~20.00)	18.00 (15.00~22.00)	0.235
γ -谷氨酰转肽酶(U/L)	20.00 (15.50~27.00)	24.00 (18.50~34.00)	0.050
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	11.30 (9.35~14.45)	9.10 (7.20~12.35)	0.003
直接胆红素($\mu\text{mol/L}$)	4.10 (3.40~4.70)	3.10 (2.55~4.10)	<0.001
间接胆红素($\mu\text{mol/L}$)	7.50 (5.85~10.20)	5.70 (4.40~8.25)	0.008
总蛋白(g/L)	67.09 $\pm$ 5.34	68.01 $\pm$ 4.14	0.288
白蛋白(g/L)	42.40 (39.75~44.65)	43.10 (41.45~45.80)	0.073
尿素氮(mmol/L)	5.60 (4.57~6.62)	5.29 (4.57~6.40)	0.477

续表

肌酐($\mu\text{mol/L}$)	77.00 (66.50~90.50)	67.00 (60.00~78.50)	0.005
肾小球滤过率(mL/min/1.73 m^2)	92.46 ± 20.84	108.77 ± 24.79	<0.001
葡萄糖(mmol/L)	5.00 (4.58~5.82)	5.19 (4.68~6.01)	0.522
甘油三酯(mmol/L)	1.27 (0.89~1.59)	1.36 (0.91~2.02)	0.138
总胆固醇(mmol/L)	3.99 (3.38~4.80)	4.16 (3.28~4.93)	0.671
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.35 ± 0.89	2.43 ± 0.91	0.620
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.20 (0.99~1.38)	1.10 (0.95~1.24)	0.022
钾(mmol/L)	4.07 ± 0.33	4.10 ± 0.30	0.676
钠(mmol/L)	143.00 (142.00~144.00)	142.00 (141.00~143.00)	0.090
氯(mmol/L)	107.20 ± 3.04	106.74 ± 2.63	0.374

Table 6. Comparison of blood routine indexes between PAF group and non-AF group
表 6. PAF 组和非 AF 组血常规指标比较

变量	PAF (n = 61)	非 AF (n = 61)	P 值
白细胞($\times 10^9/\text{L}$)	5.67 ± 1.38	5.85 ± 1.57	0.498
中性粒细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	3.33 ± 1.06	3.45 ± 1.11	0.552
淋巴细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	1.79 (1.41~2.10)	1.75 (1.46~2.11)	0.910
中性粒细胞/淋巴细胞	1.86 (1.39~2.44)	1.83 (1.46~2.31)	0.969
血红蛋白(g/L)	136.94 ± 14.62	139.21 ± 15.45	0.405
血小板($\times 10^9/\text{L}$)	206.00 (170.50~240.50)	217.00 (189.50~238.50)	0.249

3.2. sST2、FGF-23、GDF-15 与炎症指标及超声心动图参数相关性分析

3.2.1. sST2、FGF-23、GDF-15 相关性分析

血清 sST2、FGF-23、GDF-15 水平数值经 Shapiro-Wilk 检验均不符合正态分布，采用 Spearman 相关性分析三者有无显著相关性。经 Spearman 相关性分析：sST2 与 FGF-23 呈正相关($r = 0.219, P = 0.015$)，sST2 与 GDF-15 呈正相关($r = 0.211, P = 0.020$)，FGF-23 与 GDF-15 呈正相关($r = 0.198, P = 0.028$)，相关性分析见表 7、图 3。

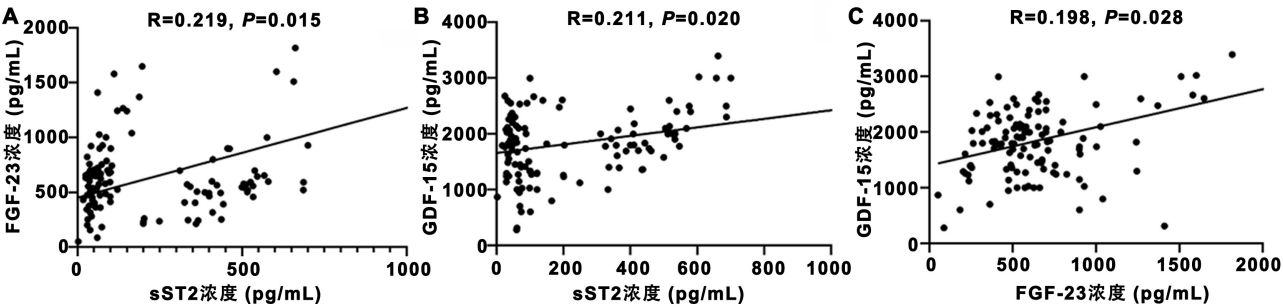


Figure 3. Correlation analysis of sST2, FGF-23 and GDF-15 (A) Correlation analysis of sST2 and FGF-23; (B) Correlation analysis of sST2 and GDF-15; (C) Correlation analysis of FGF-23 and GDF-15

图 3. 血清 sST2、FGF-23、GDF-15 相关性分析(A) 血清 sST2 与 FGF-23 相关性分析; (B) 血清 sST2 与 GDF-15 相关性分析; (C) 血清 FGF-23 与 GDF-15 相关性分析

Table 7. Correlation analysis of sST2, FGF-23 and GDF-15 (r)
表 7. sST2、FGF-23、GDF-15 相关性分析(r)

变量	sST2	FGF-23	GDF-15
sST2 (pg/mL)	1.00	0.219*	0.211*
FGF-23 (pg/mL)	0.219*	1.00	0.198*
GDF-15 (pg/mL)	0.211*	0.198*	1.00

3.2.2. sST2、FGF-23、GDF-15 与炎症指标相关性分析

经 Spearman 相关性分析: sST2 与中性粒细胞呈正相关($r = 0.268, P = 0.003$), sST2 与 NLR 正相关($r = 0.265, P = 0.003$), 与白细胞、淋巴细胞无相关性, 结果见表 8、图 4。FGF-23、GDF-15 与炎症指标均无显著相关性, 结果见表 9、表 10。

Table 8. Correlation analysis between sST2 and inflammatory indicators
表 8. sST2 与炎症指标相关性分析

变量	r 值	P 值
白细胞($\times 10^9/L$)	0.171	0.060
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	0.268	0.003
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	-0.019	0.828
NLR	0.265	0.003

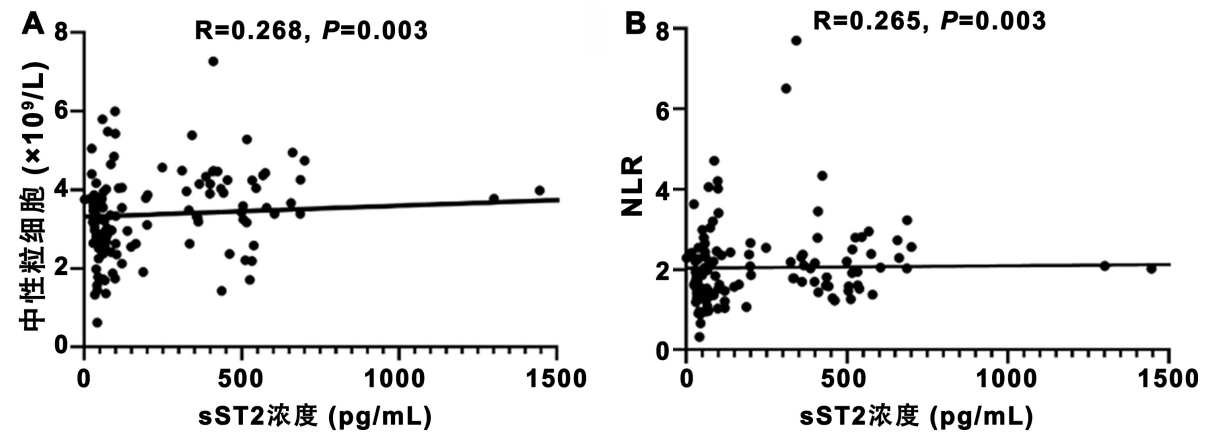


Figure 4. Correlation analysis between sST2 and inflammatory indicators (A) Correlation analysis between sST2 and neutrophil; (B) Correlation analysis between sST2 and NLR

图 4. 血清 sST2 与炎症指标相关性分析(A) 血清 sST2 与中性粒细胞相关性分析; (B) 血清 sST2 与 NLR 相关性分析

Table 9. Correlation analysis between FGF-23 and inflammatory indicators
表 9. FGF-23 与炎症指标相关性分析

变量	r 值	P 值
白细胞($\times 10^9/L$)	-0.096	0.294
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	-0.044	0.627
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	-0.097	0.288
NLR	0.023	0.802

Table 10. Correlation analysis between GDF-15 and inflammatory indicators
表 10. GDF-15 与炎症指标相关性分析

变量	r 值	P 值
白细胞(*10 ⁹ /L)	0.108	0.235
中性粒细胞(*10 ⁹ /L)	0.088	0.333
淋巴细胞(*10 ⁹ /L)	0.088	0.333
NLR	0.019	0.834

3.2.3. sST2、FGF-23、GDF-15 与超声心动图各参数相关性分析

经 Spearman 相关性分析：sST2、FGF-23、GDF-15 分别与超声心动图各参数均无显著相关性，见表 11~13。

Table 11. Correlation analysis between sST2 and echocardiography
表 11. sST2 与超声心动图各参数相关性分析

变量	r 值	P 值
LVEF	0.008	0.929
左房前后径(mm)	0.070	0.446
左室前后径(mm)	0.056	0.539
右房长径(mm)	0.044	0.628
右房横径(mm)	0.094	0.303

Table 12. Correlation analysis between FGF-23 and echocardiography
表 12. FGF-23 与超声心动图各参数相关性分析

变量	r 值	P 值
LVEF	0.034	0.709
左房前后径(mm)	0.105	0.250
左室前后径(mm)	0.017	0.855
右房长径(mm)	0.114	0.212
右房横径(mm)	0.046	0.612

Table 13. Correlation analysis between GDF-15 and echocardiography
表 13. GDF-15 与超声心动图各参数相关性分析

变量	r 值	P 值
LVEF	-0.127	0.162
左房前后径(mm)	0.160	0.078
左室前后径(mm)	0.149	0.101
右房长径(mm)	0.117	0.199
右房横径(mm)	0.084	0.360

3.3. 单因素及多因素 Logistic 回归分析影响 AF 因素

两组具有显著性差异的指标($P < 0.05$)先进行单因素 logistic 回归分析，发现年龄、心率、舒张压、左

房前后径、右房长径、右房横径、sST2、FGF-23、GDF-15、谷丙转氨酶、总胆红素、直接胆红素、肌酐、肾小球滤过率、高密度脂蛋白胆固醇是 PAF 的危险因素, 见表 14。将上述指标纳入多因素 logistic 回归分析, 发现年龄($OR = 1.197, 95\%CI\ 1.066\sim1.343, P = 0.002$)、FGF-23 ($OR = 1.006, 95\%CI\ 1.002\sim1.011, P = 0.009$)、GDF-15 ($OR = 1.003, 95\%CI\ 1.001\sim1.005, P < 0.001$)、高密度脂蛋白胆固醇($OR = 19.136, 95\%CI\ 1.050\sim348.601, P = 0.046$)是 PAF 的独立危险因素, sST2 ($OR = 0.996, 95\%CI\ 0.993\sim1.000, P = 0.060$)未被纳入回归公式中, 见表 15。

Table 14. Logistic regression analysis of single factor influencing PAF
表 14. 影响 PAF 的单因素 logistic 回归分析

变量	OR 值	95%CI	P 值
年龄	1.098	1.054~1.143	<0.001
心率	0.960	0.932~0.988	0.006
舒张压	0.971	0.944~0.999	0.045
左房前后径	1.135	1.048~1.229	0.002
右房长径	1.123	1.029~1.226	0.010
右房横径	1.165	1.061~1.278	0.001
sST2	1.002	1.000~1.003	0.029
FGF-23	1.003	1.001~1.004	<0.001
GDF-15	1.002	1.001~1.003	<0.001
谷丙转氨酶	0.965	0.936~0.996	0.028
总胆红素	1.110	1.015~1.215	0.022
直接胆红素	1.699	1.206~2.394	0.002
肌酐	1.025	1.003~1.048	0.026
肾小球滤过率	0.969	0.953~0.986	<0.001
高密度脂蛋白胆固醇	5.468	1.350~22.148	0.017

Table 15. Logistic regression analysis of multiple factors influencing PAF
表 15. 影响 PAF 的多因素 logistic 回归分析

变量	OR 值	95%CI	P 值
年龄	1.197	1.066~1.343	0.002*
心率	0.950	0.895~1.009	0.095
舒张压	1.026	0.957~1.099	0.475
左房前后径	1.095	0.879~1.366	0.418
右房长径	0.900	0.705~1.149	0.397
右房横径	1.210	0.971~1.508	0.090
sST2	0.996	0.993~1.000	0.060
FGF-23	1.006	1.002~1.011	0.009*
GDF-15	1.003	1.001~1.005	<0.001*
谷丙转氨酶	1.026	0.970~1.085	0.367

续表

总胆红素	1.305	0.906~1.879	0.152
直接胆红素	0.915	0.241~3.469	0.896
肌酐	0.976	0.883~1.080	0.642
肾小球滤过率	0.933	0.860~1.012	0.093
高密度脂蛋白胆固醇	19.136	1.050~348.601	0.046*

4. 讨论

AF 是最常见的心律失常之一，据统计，2018 年我国心血管病患者总人数约 3.3 亿，其中 AF 患者约 487 万，患病率日益升高[18]。AF 的诊断除依靠心电图外，还可以借助其临床特征和血清生物学标志物等协助诊断。血清生物学标志物可有助于临床识别 AF 高危患者，从而实现 AF 患者的早期诊断，早期干预。

sST2 是由心肌成纤维细胞和心肌细胞在损伤或应激时产生的，可竞争结合 IL-33 从而抑制 ST2L/IL-33 信号途径[19]，高水平 sST2 可阻断 ST2L/IL-33 的保护作用，从而引发心肌纤维化。sST2 和 IL-33mRNA 的表达与纤维化程度存在相关性[20]，除抑制 IL-33 效应外，还可通过 NF-κB 磷酸化过程，上调促纤维化转化生长因子(TGF)-β1 的调节因子，促使心肌纤维化过程加快[21]。FGF-23 是骨细胞和成骨细胞分泌产生的，参与钙磷代谢中，其与慢性肾脏疾病患者预后密切相关[22]。FGF-23 增高对慢性肾脏病合并有心血管并发症、尤其是 CAD 患者的生存率有不良影响[23]。研究显示，在透析患者中，高水平 FGF-23 独立于 Cox 回归分析包含的混杂因素，与心血管疾病发病率、死亡风险增加相关[24]。在透析患者中，有心血管疾病的男性患者，FGF23 浓度 > 中位数与死亡风险增加相关(HR 2.19, $P = 0.04$) [25]。FGF-23 可通过激活磷脂酶 C (PLC)-γ-钙调神经磷酸酶 - 活化 T 细胞核因子(NFAT)依赖途径诱导左心室肥大，使心肌舒张功能障碍及左房充盈压增加，导致左心房扩大并纤维化，进而促进 AF 发生[26]。GDF-15 是转化生长因子-β 超家族中的一员，生理条件下，GDF-15 在前列腺、胎盘组织中高表达，在肾脏、肝脏、消化道及呼吸道上皮等多种组织器官低表达，在心脏中不表达或微量表达[27]。GDF-15 可通过磷脂酰肌醇 3-激酶、细胞外信号调节激酶信号通路激活 Smad1 [28]，促进成熟心肌细胞肥大，从而促进 AF 发生。

有研究发现[29]，慢性肾脏病患者发生 AF 与发生心力衰竭的风险接近 6 倍，肾功能不全会增加 AF 的发生率，这与本研究得出 PAF 组肌酐较高、肾小球滤过率较低的结果一致。有研究表明[30]，总胆红素升高是 AF 发生的独立危险因素($OR = 0.899, P = 0.009$)。本研究 PAF 组总胆红素、直接胆红素、间接胆红素均较高，单因素 logistic 回归分析总胆红素、直接胆红素均为 AF 发生的危险因素，多因素 logistic 回归分析总胆红素、直接胆红素均未被纳入回归方程，与国内研究不完全一致，这可能由于入选对象的不完全相同所致[18]。研究表明，AF 可促进左心房结构重构[31]，AF 患者左心房压力升高进一步诱发左心房扩大，以代偿左心室僵硬度增加和顺应性降低。也有研究表明，AF 也可导致右心房的结构重构、电生理重构。右心房结构和容积大小与 AF 发生呈相关性[32]，右心房电生理重构与 AF 发生和持续时间存在相关性，部分 PAF 由右心房异位引发，并由右心房中折返回路维持[33]。本研究 PAF 组左房前后径、右房长径、右房横径较大，这与目前国内外研究一致。

本研究结果表明：PAF 组 sST2、FGF-23、GDF-15 水平高于非 AF 组($P < 0.05$)，Spearman 相关性分析示，sST2、FGF-23、GDF-15 浓度两两呈正相关性。sST2 与中性粒细胞计数呈正相关性($r = 0.268, P = 0.003$)，与 NLR 呈正相关性($r = 0.265, P = 0.003$)，与白细胞、淋巴细胞无显著相关性，提示炎症反应参与了 PAF 的发生，但 FGF-23、GDF-15 与炎症指标无显著相关性。研究发现，sST2 与 AF 患者左心房内径呈正相关性($r = 0.562, P = 0.002$) [34]；FGF-23 与左室舒张末期内径呈正相关性($r = 0.163, P < 0.05$)，与

LVEF 呈负相关性($r = -0.171, P < 0.05$) [35]。本研究示 sST2、FGF-23、GDF-15 浓度均与超声心动图参数无显著相关性, 提示其与 AF 发生的相关性可能独立于心脏结构改变之外。但目前关于三者与心脏结构相关性的研究较少, 三者水平升高与心脏结构变化的关系需要进一步探索。单因素 logistic 回归分析显示, sST2、FGF-23、GDF-15 是 PAF 发生的危险因素($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示, FGF-23、GDF-15 是 PAF 的独立危险因素($P < 0.05$)。本研究有以下不足: (1) 本研究纳入的研究对象均为心内科住院治疗的患者, 心血管系统疾病患病率普遍偏高, 包括 CAD、高血压等疾病, 对数据分析带来一定影响。(2) 本研究样本量较少, 仍需要大量的临床实验证实。相信新的生物学标志物会帮助医生更清楚地了解 AF 的发病机制, 更早地识别 AF 高危患者, 以改善患者预后, 达到降低 AF 并发症的目的。

参考文献

- [1] Chung, M.K., Refaat, M., Shen, W., Kutyla, V., Cha, Y., Di Biase, L., et al. (2020) Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, **75**, 1689-1713. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.025>
- [2] Andrade, J., Khairy, P., Dobrev, D. and Nattel, S. (2014) The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation. *Circulation Research*, **114**, 1453-1468. <https://doi.org/10.1161/circresaha.114.303211>
- [3] Li, C., Zhang, J., Hu, W. and Li, S. (2020) Atrial Fibrosis Underlying Atrial Fibrillation (review). *International Journal of Molecular Medicine*, **47**, Article No. 9. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4842>
- [4] Karam, B.S., Chavez-Moreno, A., Koh, W., Akar, J.G. and Akar, F.G. (2017) Oxidative Stress and Inflammation as Central Mediators of Atrial Fibrillation in Obesity and Diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, **16**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0604-9>
- [5] Dudink, E.A. (2018) The Biomarkers NT-proBNP and CA-125 Are Elevated in Patients with Idiopathic Atrial Fibrillation. *Journal of Atrial Fibrillation*, **11**, Article 2058. <https://doi.org/10.4022/jafib.2058>
- [6] Aimo, A., Januzzi, J.L., Bayes-Genis, A., Vergaro, G., Sciarone, P., Passino, C., et al. (2019) Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **74**, 2193-2203. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1039>
- [7] Grabner, A., Amaral, A.P., Schramm, K., Singh, S., Sloan, A., Yanucil, C., et al. (2015) Activation of Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Causes Left Ventricular Hypertrophy. *Cell Metabolism*, **22**, 1020-1032. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.002>
- [8] Grabner, A., Schramm, K., Silswal, N., Hendrix, M., Yanucil, C., Czaya, B., et al. (2017) FGF23/FGFR4-Mediated Left Ventricular Hypertrophy Is Reversible. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 1993. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02068-6>
- [9] Koller, L., Kleber, M.E., Brandenburg, V.M., Goliash, G., Richter, B., Sulzgruber, P., et al. (2015) Fibroblast Growth Factor 23 Is an Independent and Specific Predictor of Mortality in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*, **8**, 1059-1067. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.115.002341>
- [10] Arkoumani, M., Papadopoulou-Marketou, N., Nicolaidis, N.C., Kanaka-Gantenbein, C., Tentolouris, N. and Papassotiropoulos, I. (2019) The Clinical Impact of Growth Differentiation Factor-15 in Heart Disease: A 2019 Update. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **57**, 114-125. <https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1678565>
- [11] Wollert, K.C. and Kempf, T. (2012) Growth Differentiation Factor 15 in Heart Failure: An Update. *Current Heart Failure Reports*, **9**, 337-345. <https://doi.org/10.1007/s11897-012-0113-9>
- [12] Staff, A.C., Bock, A.J., Becker, C., Kempf, T., Wollert, K.C. and Davidson, B. (2010) Growth Differentiation Factor-15 as a Prognostic Biomarker in Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **118**, 237-243. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.05.032>
- [13] Wallin, U., Glimelius, B., Jirstrom, K., Darmanis, S., Nong, R.Y., Pontén, F., et al. (2011) Growth Differentiation Factor 15: A Prognostic Marker for Recurrence in Colorectal Cancer. *British Journal of Cancer*, **104**, 1619-1627. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.112>
- [14] Baek, K.E., Yoon, S.R., Kim, J., Kim, K.S., Kang, S.H., Yang, Y., et al. (2009) Upregulation and Secretion of Macrophage Inhibitory Cytokine-1 (MIC-1) in Gastric Cancers. *Clinica Chimica Acta*, **401**, 128-133. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.12.008>
- [15] Resl, M., Clodi, M., Vila, G., Luger, A., Neuhold, S., Wurm, R., et al. (2016) Targeted Multiple Biomarker Approach in Predicting Cardiovascular Events in Patients with Diabetes. *Heart*, **102**, 1963-1968. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308949>
- [16] Pavo, N., Wurm, R., Neuhold, S., et al. (2016) GDF-15 Is Associated with Cancer Incidence in Patients with Type 2

- Diabetes. *Clinical Chemistry*, **62**, 1612-1620. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.257212>
- [17] Tuegel, C., Katz, R., Alam, M., Bhat, Z., Bellovich, K., de Boer, I., *et al.* (2018) GDF-15, Galectin 3, Soluble ST2, and Risk of Mortality and Cardiovascular Events in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, **72**, 519-528. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.03.025>
- [18] 姚超永, 陈宗灿. 非瓣膜性心房颤动患者血清胆红素的变化及意义[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(20): 152-153.
- [19] Vianello, E., Dozio, E., Tacchini, L., *et al.* (2019) ST2/IL-33 Signaling in Cardiac Fibrosis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **116**, 105619. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.105619>
- [20] Ye, T., Zhang, C., Wu, G., Wan, W., Liang, J., Liu, X., *et al.* (2019) Pinocembrin Attenuates Autonomic Dysfunction and Atrial Fibrillation Susceptibility via Inhibition of the NF- κ B/TNF- α Pathway in a Rat Model of Myocardial Infarction. *International Immunopharmacology*, **77**, Article 105926. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105926>
- [21] Matilla, L., Arrieta, V., Jover, E., Garcia-Peña, A., Martinez-Martinez, E., Sadaba, R., *et al.* (2020) Soluble St2 Induces Cardiac Fibroblast Activation and Collagen Synthesis via Neuropilin-1. *Cells*, **9**, Article 1667. <https://doi.org/10.3390/cells9071667>
- [22] 刘海洋, 刘虹. 成纤维生长因子 23 与慢性肾病不良预后的关系及治疗策略[J]. 中南大学学报(医学版), 2018, 43(5): 560-565.
- [23] Savas, O., Oktay, O., Murat, E., *et al.* (2016) The Relationship between FGF-23 and Ghrelin Levels in CKD Patients: Preliminary Data. *The Italian Journal of Urology and Nephrology*, **68**, 227-232.
- [24] Moe, S.M., Chertow, G.M., Parfrey, P.S., Kubo, Y., Block, G.A., Correa-Rotter, R., *et al.* (2015) Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis. *Circulation*, **132**, 27-39. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.013876>
- [25] Olauson, H., Qureshi, A.R., Miyamoto, T., Barany, P., Heimbürger, O., Lindholm, B., *et al.* (2010) Relation between Serum Fibroblast Growth Factor-23 Level and Mortality in Incident Dialysis Patients: Are Gender and Cardiovascular Disease Confounding the Relationship? *Nephrology Dialysis Transplantation*, **25**, 3033-3038. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq191>
- [26] Faul, C., Amaral, A.P., Oskouei, B., Hu, M., Sloan, A., Isakova, T., *et al.* (2011) FGF23 Induces Left Ventricular Hypertrophy. *Journal of Clinical Investigation*, **121**, 4393-4408. <https://doi.org/10.1172/jci46122>
- [27] Wischhusen, J., Melero, I. and Fridman, W.H. (2020) Growth/Differentiation Factor-15 (GDF-15): From Biomarker to Novel Targetable Immune Checkpoint. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 951. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00951>
- [28] Heger, J., Schiegnitz, E., von Waldhausen, D., Anwar, M.M., Piper, H.M. and Euler, G. (2010) Growth Differentiation Factor 15 Acts Anti-Apoptotic and Pro-Hypertrophic in Adult Cardiomyocytes. *Journal of Cellular Physiology*, **224**, 120-126. <https://doi.org/10.1002/jcp.22102>
- [29] Lamprea-Montealegre, J.A., Zelnick, L.R., Shlipak, M.G., Floyd, J.S., Anderson, A.H., He, J., *et al.* (2019) Cardiac Biomarkers and Risk of Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: The CRIC Study. *Journal of the American Heart Association*, **8**, e012200. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.012200>
- [30] 吴英乐, 程帅锋, 陈润, 等. 血清胆红素水平和房颤的关系[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2019, 37(3): 201-204.
- [31] 温昌霖, 张忠良, 王国华. 孤立性房颤与心脏结构功能相关性研究[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2007, 21(6): 436-437+440.
- [32] Xie, E., Yu, R., Ambale-Venkatesh, B., Bakhshi, H., Heckbert, S.R., Soliman, E.Z., *et al.* (2020) Association of Right Atrial Structure with Incident Atrial Fibrillation: A Longitudinal Cohort Cardiovascular Magnetic Resonance Study from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, **22**, 36. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00631-1>
- [33] Hasebe, H., Yoshida, K., Iida, M., Hatano, N., Muramatsu, T. and Aonuma, K. (2016) Right-to-Left Frequency Gradient during Atrial Fibrillation Initiated by Right Atrial Ectopies and Its Augmentation by Adenosine Triphosphate: Implications of Right Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*, **13**, 354-363. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.09.030>
- [34] 富丽娟, 赵晓静, 胡微, 等. 心房颤动患者血清 sST-2、apelin、NT-proBNP、炎症因子浓度与左心房内径的关系[J]. 岭南心血管病杂志, 2019, 25(5): 530-535.
- [35] 邢文, 赵春梅, 王德国. 血清成纤维细胞生长因子 23 与慢性心力衰竭心室重构的相关性[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(1): 36-39.