

• 短篇论著 •

血清 DKK3、SDC4 联合检测对重症心力衰竭患者预后的预测价值

吴 强¹, 李 珂^{2△}

武汉市第九医院:1. 急诊科;2. 心内科, 湖北武汉 430081

摘 要:目的 探讨血清 Dickkopf-3(DKK3)、多配体蛋白聚糖 4(SDC4)水平对重症心力衰竭患者预后的预测价值。方法 选取 2020 年 6 月至 2022 年 6 月该院收治的重症心力衰竭患者 125 例作为研究对象,并根据美国纽约心脏病学会心功能分级将患者分为Ⅲ级 80 例、Ⅳ级 45 例。收集各组收缩压、舒张压、心率、左心室射血分数(LVEF)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、脑钠肽(BNP)、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平等资料;采用酶联免疫吸附试验检测血清 DKK3、SDC4 水平;治疗出院后随访 1 年,并根据患者预后情况分为预后良好组(75 例)和预后不良组(50 例);采用多因素 Logistic 回归分析重症心力衰竭患者预后不良的影响因素;采用 Pearson 相关分析血清 DKK3、SDC4 水平与预后不良影响因素的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 DKK3、SDC4 水平对重症心力衰竭患者预后的预测价值。结果 与心功能Ⅲ级患者比较,Ⅳ级患者血清中 DKK3 水平降低,SDC4 水平升高($P<0.05$);与预后良好组比较,预后不良组 cTnI、BNP、NT-proBNP、SDC4 水平及心功能分级Ⅳ级占比升高,LVEF、DKK3 水平降低($P<0.05$);cTnI、心功能分级、BNP、NT-proBNP、SDC4 为重症心力衰竭患者预后不良的独立危险因素,LVEF 和 DKK3 是独立保护因素($P<0.05$);血清 DKK3 水平与 cTnI、BNP、NT-proBNP 均呈负相关,与 LVEF 呈正相关($P<0.05$);血清 SDC4 水平与 cTnI、BNP、NT-proBNP 均呈正相关,与 LVEF 呈负相关($P<0.05$);血清 DKK3、SDC4 联合预测重症心力衰竭患者预后不良的曲线下面积为 0.921,灵敏度为 90.00%,特异度为 89.33%。结论 在重症心力衰竭患者中,血清 DKK3 水平降低,SDC4 水平升高,二者联合对重症心力衰竭患者预后的预测价值较高。

关键词:重症心力衰竭; Dickkopf-3; 多配体蛋白聚糖 4; 预后; 预测价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.24.024

中图法分类号:R541.6

文章编号:1673-4130(2023)24-3063-04

文献标志码:A

心力衰竭是一种心脏不能提供足够的血液和氧气来支持其他器官代谢需求的综合征^[1]。左心室肌功能降低仍然是心力衰竭的最常见原因,但是其他表型,如心肌、心内膜、心脏瓣膜或大血管的功能障碍也可导致心力衰竭的发生。心力衰竭的临床特征包括气短、呼吸困难或疲劳、心动过速和运动耐量减弱^[2]。目前用于检测心力衰竭的标准方法是基于对患者进行的超声心动图检查,然而该检查方法在资源有限的情况下会受到限制。因此,从血常规检查中探索一组可快速预测心力衰竭预后的因子是非常有必要的^[3]。Dickkopf-3(DKK3)被认为是一种肿瘤抑制因子,可减少细胞增殖、锚定性生长和转移。然而近几年,DKK3 也被作为心血管和肾脏疾病的新兴生物标志物^[4]。有研究显示,DKK3 对心力衰竭的心脏重塑有缓解作用,且具有一定的心力衰竭诊断和预后价值^[5]。多配体蛋白聚糖 4(SDC4)是跨膜蛋白聚糖家族的重要成员,与不同肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移能力有关^[6]。有研究发现,心力衰竭患者血清 SDC4 水平升高,且与左心室质量成正比,表明其在心力衰竭中可能具有作为血液生物标志物的价值^[7]。但关于 DKK3 和 SDC4 联合预测心力衰竭患者预后的价值尚不清楚。因此,本研究旨在探讨血清 DKK3、SDC4 联

合检测对重症心力衰竭患者预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月至 2022 年 6 月本院收治的重症心力衰竭患者 125 例作为研究对象。其中男 68 例,女 57 例;年龄 52~76 岁,平均(62.21±7.65)岁;并根据美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级^[8]将患者分为Ⅲ级 80 例、Ⅳ级 45 例。纳入标准:(1)根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[9]诊断为重症心力衰竭的患者;(2)年龄≥18 岁;(3)临床资料完整;(4)本人或家属知情同意且签署知情同意书。排除标准:(1)患有先天性心脏病;(2)伴有严重肝、肾功能障碍及其并发症;(3)妊娠期或哺乳期女性。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者性别、年龄、体重指数(BMI)、高血压、糖尿病等基本资料,并在患者入院 12 h 内检测甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、收缩压、舒张压、心率、左心室射血分数(LVEF)、NYHA 心功能分级、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、脑钠肽(BNP)、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)。

1.2.2 血清 DKK3、SDC4 水平检测 患者在入院后次日清晨采集空腹静脉血 5 mL 置于真空试管中,然

△ 通信作者, E-mail: minpojzk91358@163.com。

后在 3 000 r/min 下离心 10 min,收集上层血清,保存至-20℃备用。随后使用酶联免疫吸附试验试剂盒(武汉菲恩生物科技有限公司)和 SpectraMax iD5 酶标仪(上海美谷分子仪器有限公司)检测血清 DKK3 和 SDC4 水平,所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.3 临床治疗及预后 所有患者根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[9] 及具体病情给予相应的治疗。待患者病情及状态稳定后出院,并在出院后通过电话或门诊复查随访 12 个月,将因病情加重再次入院和心源性死亡视为预后不良,统计随访期间预后良好和预后不良的患者例数。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。所有计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;重症心力衰竭预后不良的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析进行评估;采用 Pearson 相关分析血清 DKK3、SDC4 与重症心力衰竭患者预后不良影响因素的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 DKK3、SDC4 联合对重症心力衰竭患者预后不良的预测价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同心功能分级患者血清 DKK3、SDC4 水平比较 与心功能分级Ⅲ级患者比较,Ⅳ级患者血清 DKK3 水平降低(*P* < 0.05),SDC4 水平升高(*P* < 0.05),见表 1。

2.2 不同预后患者的临床资料比较 随访 12 个月后,重症心力衰竭患者预后不良 50 例(预后不良组),预后良好 75 例(预后良好组)。预后不良组 cTnI、

BNP、NT-proBNP、SDC4 水平及心功能分级Ⅳ级占比均高于预后良好组(*P* < 0.05),LVEF、DKK3 水平及心功能分级Ⅲ级占比低于预后良好组(*P* < 0.05);而两组性别、年龄、BMI、高血压、糖尿病、TG、TC、收缩压、舒张压、心率比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05),见表 2。

2.3 重症心力衰竭患者预后不良的影响因素分析 以重症心力衰竭患者预后不良为因变量(预后不良=1,预后良好=0),以 LVEF(实测值)、cTnI(实测值)、心功能分级(Ⅳ级=1,Ⅲ级=0)、BNP(实测值)、NT-proBNP(实测值)、DKK3(实测值)、SDC4(实测值)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果发现 cTnI、心功能分级、BNP、NT-proBNP、SDC4 为重症心力衰竭患者预后不良的独立危险因素(*P* < 0.05),LVEF 和 DKK3 是独立保护因素(*P* < 0.05)。见表 3。

2.4 血清 DKK3、SDC4 水平与各影响因素的相关性分析 Pearson 相关分析显示,血清 DKK3 水平与 cTnI、BNP、NT-proBNP 均呈负相关(*P* < 0.05),与 LVEF 呈正相关(*P* < 0.05);血清 SDC4 水平与 cTnI、BNP、NT-proBNP 均呈正相关(*P* < 0.05),与 LVEF 呈负相关(*P* < 0.05),见表 4。

表 1 不同心功能分级患者血清 DKK3、SDC4 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/L)

心功能分级	<i>n</i>	DKK3	SDC4
Ⅲ级	80	7.61±1.53	5.38±0.91
Ⅳ级	45	5.53±0.91	6.53±0.98
<i>t</i>		8.321	6.596
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 预后良好组和预后不良组临床资料比较($\bar{x} \pm s$ 或 *n*/*n* 或 *n*(%))

临床资料	预后良好组(<i>n</i> =75)	预后不良组(<i>n</i> =50)	χ^2/t	<i>P</i>
性别(男/女)	43/32	25/25	0.650	0.420
年龄(岁)	61.31±7.28	63.57±8.21	1.615	0.109
BMI(kg/m ²)	23.54±2.67	24.19±2.58	1.351	0.179
高血压(有/无)	34/41	21/29	0.135	0.713
糖尿病(有/无)	30/45	23/27	0.442	0.506
TG(mmol/L)	1.87±0.23	1.95±0.26	1.808	0.073
TC(mmol/L)	5.21±0.74	5.32±0.79	0.792	0.430
收缩压(mmHg)	138.67±15.12	140.25±15.67	0.564	0.574
舒张压(mmHg)	89.36±10.31	91.43±10.62	1.087	0.279
心率(次/分)	101.83±11.57	103.78±11.92	0.912	0.364
LVEF(%)	42.68±5.39	39.27±5.73	3.379	0.001
cTnI(ng/L)	97.35±12.54	104.46±13.28	3.033	0.003
心功能分级				
Ⅲ级	61(81.33)	19(38.00)	24.450	<0.001
Ⅳ级	14(18.67)	31(62.00)		
BNP(ng/L)	762.41±68.93	827.69±73.25	5.059	<0.001
NT-proBNP(ng/L)	874.87±72.46	1 039.71±87.92	11.431	<0.001
DKK3(ng/L)	7.83±1.62	5.41±0.83	9.736	<0.001
SDC4(ng/L)	5.20±0.87	6.69±1.02	8.750	<0.001

表 3 Logistic 回归分析重症心力衰竭患者预后不良的影响因素

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
LVEF	-0.660	0.231	8.156	0.004	0.571	0.329~0.813
cTnI	0.526	0.246	4.570	0.033	1.692	1.045~2.740
心功能分级	0.606	0.196	9.575	0.002	1.834	1.249~2.693
BNP	0.545	0.214	6.491	0.011	1.725	1.134~2.624
NT-proBNP	0.654	0.253	6.680	0.010	1.923	1.171~3.157
DKK3	-0.472	0.168	7.880	0.005	0.624	0.449~0.867
SDC4	0.623	0.208	8.963	0.003	1.864	1.240~2.802

表 4 血清 DKK3、SDC4 水平与各影响因素的相关性分析

指标	DKK3		SDC4	
	r	P	r	P
LVEF	0.682	<0.001	-0.539	<0.001
cTnI	-0.569	<0.001	0.648	<0.001
BNP	-0.493	<0.001	0.526	<0.001
NT-proBNP	-0.615	<0.001	0.579	<0.001

2.5 血清 DKK3、SDC4 水平对重症心力衰竭患者预后不良的预测价值 ROC 曲线结果显示,血清 DKK3、SDC4 水平及二者联合预测重症心力衰竭患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.882、0.798、0.921,二者联合预测优于血清 DKK3、SDC4 单独预测($Z = 2.067, P = 0.042; Z = 2.991, P = 0.002$),二者联合预测的灵敏度和特异度分别为 90.00%、89.33%。见图 1、表 5。

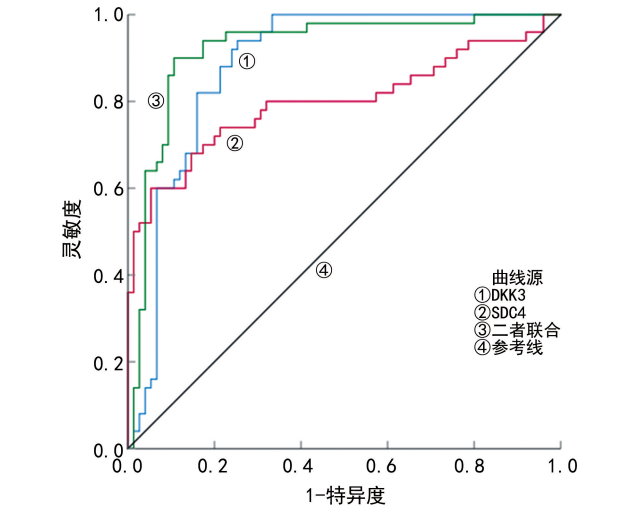


图 1 血清 DKK3、SDC4 水平预测重症心力衰竭患者预后不良的 ROC 曲线

表 5 血清 DKK3、SDC4 水平对重症心力衰竭患者预后不良的预测价值

变量	AUC	最佳临界值	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	登兹指数
DKK3	0.882	6.67 ng/L	0.812~0.933	86.00	78.67	0.647
SDC4	0.798	6.43 ng/L	0.717~0.865	60.00	94.67	0.547
二者联合	0.921	—	0.859~0.962	90.00	89.33	0.793

注：—为此项无数据。

3 讨 论

心力衰竭是一种心血管疾病,其特征是心肌虚弱、心输出量减少、不能满足身体代谢需求,同时伴随心跳加速、呼吸急促、胸腔积液、颈静脉压升高等症状^[10]。最近,新型诊断工具和药物的发展对心力衰竭的诊断和治疗产生了深远影响,改善了患者的预后和预期寿命^[11]。然而,尽管循证药物和设备疗法取得了突破,心力衰竭患者的临床结局依然较差,患者再住院率和病死率仍然很高,这给医疗保健系统带来了相当大的经济负担^[12]。因此,寻找新的诊断标志物对心力衰竭患者预后不良的改善至关重要。本研究比较了随访期间统计的预后良好组和预后不良组入院时的临床资料,结果发现,预后不良组 cTnI、BNP、NT-proBNP 水平高于预后良好组,LVEF 低于预后良好组,提示预后不良组心功能损伤较为严重。

DKK3 是一种分泌型糖蛋白,其在内皮和肌肉中高表达,并被确定为有效的肿瘤抑制因子^[13]。据了解,DKK3 与心室重构具有相关性,并且可能是动脉粥样硬化的一种保护细胞因子^[14]。同时,有研究发现姜黄素上调了 DKK3 的表达,进而在心力衰竭患者中发挥心脏保护的作用^[15]。由此表明 DKK3 在心力衰竭中具有至关重要的调节作用。本研究将选取的重症心力衰竭患者根据心功能分级分为Ⅲ级和Ⅳ级,结果显示,与心功能Ⅲ级患者比较,Ⅳ级患者血清 DKK3 水平降低,且预后不良组血清 DKK3 水平低于预后良好组,提示了血清 DKK3 水平可能与重症心力衰竭患者的病情和预后密切相关。

SDC4 作为一种主要的内源性膜相关受体,带有硫酸乙酰肝素链,在各种组织中广泛表达。它具有蛋白质核心,并与多糖的线性链共价连接,在许多由外向内和由内向外的信号传导过程中发挥作用^[16],例如,其在肿瘤发生和发展中调节细胞迁移、细胞黏附和细胞骨架,是一种理想的抗癌治疗靶点^[17]。本研究结果显示,心功能Ⅳ级患者血清 SDC4 水平高于心功能Ⅲ级患者,预后不良患者血清 SDC4 水平高于预后良好患者,提示血清 SDC4 水平与重症心力衰竭患者病情和预后有关。近年来,有研究证明了 SDC4 在心

力衰竭中的作用,例如 SDC4 被认为是压力超负荷导致心力衰竭的关键因素^[18],并且在充血性心力衰竭患者中高表达,与慢性心力衰竭患者的心室重塑具有相关性^[19-20]。

多因素 Logistic 回归分析显示,cTnI、心功能分级、BNP、NT-proBNP 及 SDC4 均为重症心力衰竭患者预后不良的独立危险因素,LVEF、DKK3 是独立保护因素。Pearson 相关分析发现,DKK3 水平与 cTnI、BNP、NT-proBNP 均呈负相关,与 LVEF 呈正相关($P<0.05$);SDC4 水平与 cTnI、BNP、NT-proBNP 均呈正相关($P<0.05$),与 LVEF 呈负相关。本研究进一步分析了 DKK3 与 SDC4 联合预测心力衰竭患者预后的价值,结果显示,二者联合预测的 AUC 为 0.921,灵敏度为 90.00%,明显高于 DKK3 和 SDC4 单独预测时的 AUC,揭示了二者联合对重症心力衰竭患者的预后具有更高的预测价值。

综上所述,在重症心力衰竭患者中,血清 DKK3 水平降低,SDC4 水平升高,且二者联合对重症心力衰竭患者预后的预测价值高于单独预测的价值。但关于二者在心力衰竭中的具体作用机制仍需进一步的试验进行研究。

参考文献

[1] CASTIGLIONE V, AIMO A, VERGARO G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2022, 27(2): 625-643.

[2] WANG N, DANG M, ZHANG W, et al. Galectin-3 is associated with severe heart failure and death: a hospital-based study in Chinese patients[J]. Scand J Immunol, 2020, 91(5): e12826.

[3] KONE A, CHERIF M S, PRABIN D, et al. Modifiable predictors of severe heart failure in Morocco: a descriptive study using routinely collected health data[J]. Pan Afr Med J, 2019, 34: 6.

[4] PIEK A, SMIT L, SUTHAHAR N, et al. The emerging plasma biomarker Dickkopf-3 (DKK3) and its association with renal and cardiovascular disease in the general population[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 8642.

[5] PIEK A, SUTHAHAR N, VOORS A A, et al. A combined bioinformatics, experimental and clinical approach to identify novel cardiac-specific heart failure biomarkers: is Dickkopf-3 (DKK3) a possible candidate[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(11): 2065-2074.

[6] CUI C, PAN Y, ZHANG C, et al. Eltrombopag binds SDC4 directly and enhances MAPK signaling and macrophage apoptosis in cancer cells[J]. Am J Cancer Res, 2022, 12(6): 2697-2710.

[7] LUNDE I G, ARONSEN J M, MELLEBY A O, et al. Cardiomyocyte-specific overexpression of syndecan-4 in mice results in activation of calcineurin-NFAT signalling and exacerbated cardiac hypertrophy[J]. Mol Biol Rep,

2022, 49(12): 11795-11809.

[8] BREDY C, MINISTERI M, KEMPNY A, et al. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome[J]. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes, 2018, 4(1): 51-58.

[9] 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.

[10] FUENTES-ABOLAFIO I J, STUBBS B, PÉREZ-BELMONTE L M, et al. Physical functional performance and prognosis in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2020, 20(1): 512.

[11] GARGIULO P, MARZANO F, SALVATORE M, et al. MicroRNAs: diagnostic, prognostic and therapeutic role in heart failure-a review[J]. ESC Heart Fail, 2023, 10(2): 753-761.

[12] TAKADA T, JUJO K, INAGAKI K, et al. Nutritional status during hospitalization is associated with the long-term prognosis of patients with heart failure[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(6): 5372-5382.

[13] 刘铁红, 董琳琳, 高阿妮, 等. 缺血性心肌病患者血清 DKK3, Gal-3 表达水平及与心室重构的关系[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(2): 59-62.

[14] YU B, KIECHL S, QI D, et al. A cytokine-like protein dickkopf-related protein 3 is atheroprotective[J]. Circulation, 2017, 136(11): 1022-1036.

[15] CAO Q, ZHANG J, GAO L, et al. Dickkopf 3 upregulation mediates the cardioprotective effects of curcumin on chronic heart failure[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(5): 7249-7257.

[16] HU J, ZHANG Y, HU L, et al. A reduction of syndecan-4 in macrophages promotes atherosclerosis by aggravating the proinflammatory capacity of macrophages [J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 319.

[17] ZHU Y, ZHENG D, LEI L, et al. High expression of syndecan-4 is related to clinicopathological features and poor prognosis of pancreatic adenocarcinoma[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 1042.

[18] DAI W, LIU Y, YAO F, et al. Syndecan-4 is more sensitive in detecting hypertensive left ventricular diastolic dysfunction in 2K2C rats [J]. Int J Hypertens, 2022, 2022: 1447425.

[19] LIPPHARDT M, DIHAZI H, MAAS J H, et al. Syndecan-4 as a marker of endothelial dysfunction in patients with resistant hypertension[J]. J Clin Med, 2020, 9(9): 3051.

[20] 张海平, 赵静敏, 屠艳辉, 等. 慢性心力衰竭患者血清 SDC4, CatS 水平与心室重构及预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(7): 700-705.