

• 论 著 •

可溶性人基质裂解素 2 在慢性心力衰竭诊断和预后中的临床研究

谭利辉¹, 唐春仕², 卢新林², 陈文江^{3△}

(湖南省郴州市第四人民医院:1. 急诊科;2. 心血管内科, 湖南郴州 423000;
3. 广东医科大学附属第一医院心血管内科, 广东湛江 524001)

摘要:目的 探讨血清可溶性人基质裂解素 2(sST2)与慢性心力衰竭(CHF)的关系,及其对 CHF 诊断和预后的临床价值。
方法 选取 60 例 CHF 患者和 60 例非 CHF 患者分别作为 CHF 组和对照组,并依据诊断临界值将 CHF 组分为 sST2 低水平组和 sST2 高水平组,采用 ELISA 法检测各组血清 sST2 水平,并对 CHF 组进行 6 个月随访,观察血清 sST2 对 CHF 预后生存率的影响。
结果 CHF 组与对照组在年龄、性别、体质量指数、基本病史、基本用药情况和血脂指标等方面差异无统计学意义($P>0.05$),CHF 组血清脑钠肽(BNP)水平明显高于对照组($P<0.01$)。CHF 组与对照组血清 sST2 水平分别为(55.08 ± 3.98)、(10.46 ± 0.72)ng/mL,差异有统计学意义($P<0.01$)。血清 sST2 与 BNP 呈正相关($r=0.4606$, $P<0.01$),且 95%CI 为 0.3066~0.5911。以 0.5303 为临界值时,血清 sST2 联合 BNP 检测的曲线下面积、95%CI、灵敏度、特异度和阳性似然比分别为 0.9362、0.8853~0.9877、85.00%(73.43%~92.90%)、98.33%(91.06%~99.96%)、50.00。Low 组与 High 组生存曲线比较差异有统计学意义($P=0.0149$)。
结论 血清 sST2 可作为 CHF 诊断和预后评估的新型生物标志物,而且与血清 BNP 联合可能有更好的诊断价值。

关键词:可溶性人基质裂解素 2; 慢性心力衰竭; B 型脑钠肽; 生物标志物; 预后风险因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.22.026

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)22-3144-04

Clinical research on soluble human matrix lysine 2 in diagnosis and prognosis of chronic heart failure

TAN Lihui¹, TANG Chunshi², LU Xinlin², CHEN Wenjiang^{3△}

(1. Department of Emergency; 2. Department of Cardiology, Chenzhou Municipal Fourth People's Hospital, Chenzhou, Hunan 423000, China; 3. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524001, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between serum soluble human matrix lysine 2 (sST2) with chronic heart failure(CHF) and its clinical value for diagnosis and prognosis of CHF. **Methods** 60 cases of CHF and 60 cases of non-CHF were selected as the CHF group and control group respectively, and the CHF group was divided into sST2 low level group and sST2 high level group according to the diagnostic threshold. The ELISA method was used to detect the serum sST2 level of each group. The CHF group were followed up for 6 months. Then the influence of sST2 on CHF prognosis survival rate was observed. **Results** There was no statistical difference in age, gender, body mass index, basic disease history, basic medication situation and blood lipid indexes between the CHF group and control group($P>0.05$); serum brain natriuretic peptide(BNP) level in the CHF group was obviously higher than that in the control group($P<0.01$); serum sST2 levels in the CHF group and control group were (55.08 ± 3.98)ng/mL and (10.46 ± 0.72)ng/mL, the difference was statistically significant($P<0.01$). Serum sST2 was positively correlated with BNP($r=0.4606$, $P<0.01$), moreover 95%CI was 0.3066~0.5911. When the critical value was 0.5303, the area under curve, 95%CI, sensitivity, specificity and likelihood ratio of sST2 combined BNP detection were 0.9362, 0.8853~0.9877, 85.00%(73.43%~92.90%), 98.33%(91.06%~99.96%) and 50.00 respectively. The survival curve had statistical difference between the sST2 low level group and sST2 high level group($P=0.0149$). **Conclusion** Serum sST2 can be used as a new biomarker for the diagnosis and prognosis of CHF, and its combined with BNP may have better diagnostic value.

Key words: soluble suppression of tumorigenesis 2; chronic heart failure; B-type brain natriuretic peptide; biomarkers. risk factors for prognosis

慢性心力衰竭(CHF)是由于心脏结构或者功能异常导致心脏收缩和(或)舒张能力下降的一组终末期综合征,在全世界都有较高发病率。有研究结果显示我国目前 CHF 患者平均年龄为(66 ± 15)岁,其主要并发症为高血压(54.6%)、冠心病(49.4%)和慢性肾脏病(29.7%)。而且随着我国人口的老齡化加剧,CHF 的发病率呈逐年增加的趋势,为社会和个人带来严重负担^[1]。CHF 主要发病机制是心肌死亡(坏死、凋亡和自

噬等)、肾素-血管紧张素系统-醛固酮系统和交感神经系统异常导致心肌重构,其诊治已经取得长足进步,现在主要依靠病史、症状、体征和实验室检查等进行诊断和病情评估。血清 B 型脑钠肽(BNP)和 N 末端 B 型脑钠肽原(NT-proBNP)是诊断 CHF 的有效标志物,并可以用于评估疾病严重程度和预后^[2-4]。最近研究发现可溶性人基质裂解素 2(sST2)可能与慢性阻塞性肺疾病、肺源性心脏病、2 型糖尿病、心房颤动、脓毒

症和冠心病并有关,尤其在 CHF 病理生理过程中有重要作用^[5-10],可作为一种新的心血管疾病诊断生物标志物^[11-12]。本研究探讨 sST2 与 CHF 的相关性,为其诊治和预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2016 年 9 月湖南省郴州市第四人民医院 CHF 患者 60 例作为 CHF 组,并依据诊断临界值分为 sST2 低水平组(Low 组)和 sST2 高水平组(High 组)。按照美国纽约心脏病学会心功能分级标准,CHF 组的患者均为Ⅲ和Ⅳ级患者。入选标准:患者符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》诊断标准^[13]。排除标准:慢性阻塞性肺疾病、肺源性心脏病、脑卒中、恶性肿瘤、全身免疫性疾病、甲状腺疾病、各种器官移植和严重的肝、肾功能不全患者。同时选取 60 例非 CHF 患者作为对照组。所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 入院 1 小时内抽取静脉血 2 mL,分离血清(1 000 r/min,24 ℃,10 min),保存于-80 ℃冰箱,备用。采用酶联免疫双抗夹心法检测血清 sST2 水平,试剂盒(BC-1065E)购自美国 Critical Diagnostics 公司^[14],试剂盒检测范围为 3.1-200.0 ng/mL,血脂指标、脑钠肽(BNP)检测严格按说明书进行,在

CHF 患者出院后继续随访 6 个月,以再住院和死亡为观察终点统计其再入院率和病死率。

1.3 统计学处理 采用 GraphPad Prism5 和 SPSS19.00 软件对数据进行统计学处理;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 sST2、NT-proBNP 单独及联合检测对 CHF 的诊断价值;采用 Kaplan-Meier 法估计和绘制生存曲线,并使用 Log-rank 检验进行组间生存曲线的比;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

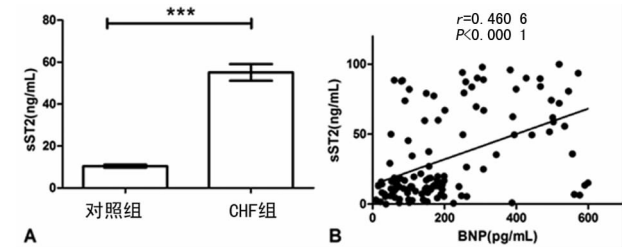
2.1 两组基本病史和生化检查结果比较 CHF 组与对照组在年龄、性别、体质量指数、基本病史、基本用药情况和血脂指标等方面差异无统计学意义($P>0.05$);CHF 组血清 BNP 水平明显高于对照组($P<0.01$)。见表 1。

2.2 两组血清 sST2 水平比较及其与 BNP 水平相关性分析 CHF 组与对照组血清 sST2 水平分别为(55.08 ± 3.98)、(10.46 ± 0.72)ng/mL,差异有统计学意义($P<0.01$)。血清 sST2 与 BNP 呈正相关($r=0.4606$),且 95%CI 为 0.306 6~0.591 1($P<0.01$)。见图 1。

表 1 两组基本病史和生化检查结果比较

指标	CHF 组($n=60$)	对照组($n=60$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	58.67 $\pm$ 1.37	59.72 $\pm$ 1.09	0.600 3	0.549 5
性别(男/女, n/n)	32/28	29/31	0.300 1	0.583 8
体质量指数($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	25.30 $\pm$ 0.39	24.60 $\pm$ 0.39	1.267 0	0.207 8
有吸烟史[$n(\%)$]	34(56.67)	30(50.00)	0.535 7	0.464 2
合并冠心病[$n(\%)$]	20(33.33)	22(36.67)	0.146 5	0.701 9
合并高血压[$n(\%)$]	38(63.33)	33(55.00)	0.862 3	0.353 1
合并糖尿病[$n(\%)$]	20(33.33)	22(36.67)	0.146 5	0.701 9
β 受体阻滞剂治疗[$n(\%)$]	35(58.33)	37(61.67)	0.138 9	0.709 4
钙通道阻滞剂治疗[$n(\%)$]	22(36.67)	22(36.67)	0.000 0	1.000 0
血管紧张素转化酶抑制剂治疗[$n(\%)$]	23(38.33)	22(36.67)	0.035 6	0.850 4
血管紧张素转化酶受体拮抗剂治疗[$n(\%)$]	15(25.00)	13(21.67)	0.186 3	0.666 0
血糖($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.12 $\pm$ 0.14	5.90 $\pm$ 0.34	2.214 0	0.028 9
总胆固醇($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	3.91 $\pm$ 0.14	4.131 $\pm$ 0.15	1.061 0	0.290 7
三酰甘油($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.51 $\pm$ 0.10	1.57 $\pm$ 0.13	0.369 3	0.712 6
高密度脂蛋白($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	0.98 $\pm$ 0.03	1.02 $\pm$ 0.03	0.816 5	0.416 0
低密度脂蛋白($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.48 $\pm$ 0.12	2.75 $\pm$ 0.14	1.492 0	0.138 5
BNP($\bar{x} \pm s$,pg/mL)	239.60 $\pm$ 22.81	92.85 $\pm$ 7.81	6.080 0	<0.01

2.3 血清 sST2、BNP 的 ROC 曲线分析结果 血清 sST2 的 ROC 曲线下面积(AUC)、95%CI、临界值、灵敏度、特异度和阳性似然比分别为 0.890 8、0.824 3~0.957 4、19.86、80.00%(67.67%~89.22%)、98.33%(91.06%~99.96%)、48.00;血清 BNP 的 AUC、95%CI、临界值、灵敏度、特异度、阳性似然比分别为 0.732 2、0.637 4~0.827 1、191.00、56.67%(43.24%~69.41%)、98.33%(91.06%~99.96%)、34.00;二者联合检测的 AUC、95%CI、临界值、灵敏度、特异度和阳性似然比分别为 0.936 2、0.885 3~0.987 7、0.530 3、85.00%(73.43%~92.90%)、98.33%(91.06%~99.96%)、50.00。



注:A为两组血清 sST2 水平比较;B为血清 sST2 水平与 BNP 水平相关性分析。

图 1 两组血清 sST2 水平比较及与 BNP 水平相关性分析

2.4 Low 组与 High 组生存曲线比较结果 按照临界值 (19.86 ng/mL) 进行分组, Low 组为 14 例, High 组为 46 例。经 6 个月随访发现, Low 组终点事件发生率为 14.29% (2/14), High 组终点事件发生率为 45.65% (21/46), 差异有统计学意义 ($P=0.0346$); Low 组与 High 组生存曲线比较有统计学意义 ($P=0.0149$)。见图 2。

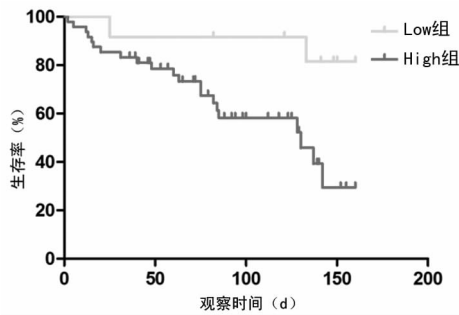


图 2 Low 组与 High 组生存曲线

3 讨 论

我国 35~74 岁人群的 CHF 患病率为 0.9% (男性为 0.7%, 女性为 1.0%), 随着老年人群数量的逐渐增加, CHF 患者越来越多。按照美国纽约心脏病学会心功能分级标准, 我国 CHF 患者多为 III~IV 级患者, 占全部 CHF 患者的 84.7%, 而且再住院率和死亡率较高, 这给我国居民健康和社会发展带来严重负担, CHF 的防治刻不容缓^[1]。近年来, 通过地高辛、血管紧张素受体拮抗剂、醛固酮受体拮抗剂、及 β 受体阻滞剂等药物治疗和心脏再同步化治疗, 大部分 CHF 患者的症状得到明显改善、生活质量得到大幅提高。然而, CHF 发病率、病死率及再住院率仍然持续增加, 因此 CHF 的诊治还任重道远。心血管疾病标志物的发现, 尤其是 CHF 相关生物标志物的发现, 为 CHF 的早发现、早诊断、早治疗和预后评估提供了有效途径。目前临床上主要是根据 BNP 和 NT-proBNP 的动态变化来判断 CHF 的病情严重程度和预后情况, 但对 CHF 的诊断价值还有待进一步研究。

sST2 是人基质裂解素 2 亚型之一, 可作为白细胞介素-33 的受体。有研究表明 sST2 在社区获得性肺炎、慢性支气管炎、COPD、哮喘和 ARDS 等肺部炎症性疾病中发挥重要作用^[6,15-19]; 强建新等^[20] 研究表明冠状动脉粥样硬化组患者血清 sST2 水平明显高于非冠状动脉硬化组, sST2 与冠心病患者 BMI、hs-CRP、斑块数量和钙化斑块呈正相关; Marino 等^[21] 研究发现 sST2 联合超敏肌钙蛋白 I (hs-cTnI) 对急诊胸痛患者 30 d 死亡率有较好的预测价值, 而且在 ST 抬高型急性心肌梗死急诊患者中, sST2 大于 35 ng/mL 对其短期死亡率有较高预测价值; 赵勇等^[22] 研究发现心房颤动患者血清 sST2 水平与左心房容积指数独立相关, 提示 sST2 与心房颤动的发生明显相关, 可作为一种新的心肌纤维化标志物; Vilchez 等^[23] 研究发现 sST2 与心房颤动患者死亡率明显相关, 可以作为心房颤动的独立全死因预测因子和临床危险评估生物标志物; 吕孝欣等^[24] 研究发现 CHF 患者血清 sST2、BNP 水平高于对照组, 且 sST2 与心力衰竭的严重程度相关, 可作为 CHF 的诊断标志物。

本研究结果显示, CHF 组血清 sST2 水平明显高于对照组 ($P<0.01$), 血清 sST2 的 AUC、灵敏度和特异度分别为 0.890 8、80.00% 和 98.33%。这表明血清 sST2 水平可能与 CHF 发病机制有关, 可以作为 CHF 诊治的生物标志物, 与上

述吕孝欣、Miller 等研究结果较为一致。本研究还发现血清 sST2 与 BNP 呈正相关 ($r=0.4606$, $P<0.01$), 血清 BNP 的 AUC、灵敏度和特异度分别为 0.732 2、56.67% 和 98.33%, 而血清 sST2 联合 BNP 的 AUC、灵敏度分别为 0.936 2、85.00%。由此可见, 血清 sST2 的 AUC 和灵敏性高于 BNP, 血清 sST2 联合 BNP 对 CHF 进行诊断时可能有更高的临床价值。

关于 CHF 的治疗, 不仅仅是改变患者住院期间的症状, 更应当注意其长期预后的防治。Miller 等^[25] 研究发现血清 sST2 可以作为 CHF 患者预后风险评估指标, 能预测心脏疾病并发症、心血管事件及死亡的发生风险。本研究结果显示 High 组 CHF 患者的心血管事件再发生率和死亡率明显高于 Low 组 ($P=0.0346$), 提示血清 sST2 与 CHF 患者预后明显相关。对于 CHF 患者, 血清 sST2 可以为临床 CHF 治疗方案提供参考和指导; 对于健康人群, 血清 sST2 可以为预测心血管疾病和心力衰竭发生风险提供依据。

综上所述, 血清 sST2 可能与 CHF 发病机制有关, 可以作为 CHF 诊断和预后评估的新型生物标志物, 而且与 BNP 联合使用可能有更好的诊断效果。

参考文献

[1] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告 2015》概要[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(6): 521-528.

[2] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC). [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8): 891-975.

[3] Pandey A, Golwala H, Devore AD, et al. Trends in the use of guideline-directed therapies among dialysis patients hospitalized with systolic heart failure: findings from the American heart association get with the guidelines-heart failure program [J]. JACC Heart Fail, 2016, 4(8): 649-661.

[4] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America [J]. Circulation, 2016, 134(13): 282-293.

[5] 胡振, 张新超. 可溶性人基质裂解素 2 在评估心力衰竭病情和预后中的作用 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(27): 3375-3378.

[6] 朱默然, 许德凤, 刘锦铭. 可溶性人基质裂解素 2 在肺部炎症性疾病的作用研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(10): 779-781.

[7] Bajwa EK, Volk JA, Christiani DC, et al. Prognostic and diagnostic value of plasma soluble suppression of tumorigenicity-2 concentrations in acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2013, 41(11): 2521-2531.

- [8] Aimo A, Vergaro G, Passino C, et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure; a Meta-Analysis [J]. JACC Heart Fail, 2016, 5 (4):280-286.
- [9] Huang DH, Sun H, Shi JP. Diagnostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 for heart failure[J]. Chin Med J(Engl), 2016, 129(5):570-577.
- [10] Maisel AS, Di Somma S. Do we need another heart failure biomarker; focus on soluble suppression of tumorigenicity 2(sST2)[J]. Eur Heart J, 2016, 38(30):w462.
- [11] Mebazaa A, Di Somma S, Maisel AS, et al. ST2 and multi-marker testing in acute decompensated heart failure[J]. Am J Cardiol, 2015, 115(7 Suppl):38B-43B.
- [12] Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, et al. A novel cardiac bio-marker: ST2; a review [J]. Molecules, 2013, 18 (12):15314-15328.
- [13] 吴凤丽, 马晓光. 联合检测慢性心力衰竭患者血清 NT-proBNP、hs-CRP 和 cTnI 的临床意义[J]. 中国实用医药, 2014, 9(5):12-13.
- [14] Mueller T, Dieplinger B. Soluble ST2 and galectin-3; what we know and don't know analytically[J]. EJIFCC, 2016, 27(3):224-237.
- [15] Alladina JW, Levy SD, Hibbert KA, et al. Plasma concentrations of soluble suppression of tumorigenicity-2 and interleukin-6 are predictive of successful liberation from mechanical ventilation in patients with the acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Med, 2016, 44(9):1735-1743.
- [16] Ates I, Ozkayar N, Ates H, et al. Elevated circulating sST2 associated with subclinical atherosclerosis in newly diagnosed primary hypertension [J]. Hypertens Res, 2016, 39(7):513-518.
- [17] Hur M, Kim H, Kim HJ, et al. Soluble ST2 has a prognostic role in patients with suspected sepsis[J]. Ann Lab Med, 2015, 35(6):570-577.
- [18] Watanabe M, Takizawa H, Tamura M, et al. Soluble ST2 as a prognostic marker in community-acquired pneumonia [J]. J Infect, 2015, 70(5):474-482.
- [19] Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M, et al. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease; results from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study [J]. Clin Chem, 2014, 60(3):530-540.
- [20] 强建新, 谢忠, 吴君, 等. 血清 sST-2 与 2 型糖尿病患者冠状动脉斑块的相关性研究[J]. 宁夏医学杂志, 2016, 38 (7):585-587.
- [21] Marino R, Magrini L, Orsini F, et al. Comparison between soluble ST2 and high-sensitivity troponin I in predicting short-term mortality for patients presenting to the emergency department with chest pain[J]. Ann Lab Med, 2017, 37(2):137-146.
- [22] 赵勇, 刘先霞. 心房颤动患者血清可溶性基质裂解素 2 表达水平及其与左心房重构的关系研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(20):2426-2429.
- [23] Vilchez JA, Pérez-Cuellar M, Marín F, et al. sST2 levels are associated with all-cause mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation [J]. Eur J Clin Invest, 2015, 45(9):899-905.
- [24] 吕孝欣, 宋书凯, 綦佩妍, 等. 慢性心力衰竭患者血清 sST2 水平与 BNP 及 LVMI 的相关性研究[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(8):8-9.
- [25] Miller WL, Saenger AK, Grill DE, et al. Prognostic value of serial measurements of soluble suppression of tumorigenicity 2 and galectin-3 in ambulatory patients with chronic heart failure[J]. J Card Fail, 2016, 22(4):249-255.

(收稿日期:2017-03-17 修回日期:2017-07-06)

(上接第 3143 页)

- [3] Viswanathan S, Muthu V, Singh A P, et al. Middle cerebral artery infarct following multiple bee stings [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2012, 21(2):148-150.
- [4] Valla M, Moulin F, Angioi M, et al. Myocardial infarction in a 45-year-old man following an anaphylactic reaction to wasp sting[J]. Int J Cardiol, 2011, 148(3):63-65.
- [5] Zirngibl G, Burrows HL. Hymenoptera sting [J]. Pediatr Rev, 2012, 33 (11):534-535.
- [6] Lombarini C, Helia RE, Boehlen F, et al. "Heparinization" and hyprfibrinolysis by wasp sting[J]. Am J Emerg Med. 2009, 27(9):1171-1176.
- [7] 张祥文, 吴孟君, 徐双双, 等. 蜂蛰伤致肝脏损伤临床分析 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28(16):2764-2766.
- [8] 陈国柱, 史忠, 高全杰, 等. 蜂蛰伤所致多器官功能损害临床随机对照研究[J]. 第四军大学学报. 2009, 30(4):371-373.
- [9] 赵明, 李向东, 李毅, 等. 双重血浆分子吸附系统在蜂蛰伤致多器官功能衰竭中的应用[J]. 中国血液净化, 2015, 14 (10):591-595.
- [10] 何川鄂, 杨林, 黄倩, 等. 早期血液净化治疗重症蜂蛰伤致多器官功能损伤的临床研究[J]. 临床肾脏病杂志, 2014, 14(7):398-401.
- [11] 丁盛, 张渝华, 张近宝, 等. RIFLE 标准对蜂蛰伤并发多器官功能障碍患者进行连续性静脉-静脉血液滤过治疗时机选择的价值[J]. 第二军医大学学报, 2011, 32(4):417-421.

(收稿日期:2017-03-15 修回日期:2017-07-04)