

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.12.022

sST-2 水平在急性失代偿性心力衰竭患者预后判断中的价值

余宏斌, 谭小红[△]

(重庆市开州区人民医院心内科 405400)

摘要:目的 探讨血清可溶性人基质裂解素-2(sST-2)水平在急性失代偿性心力衰竭患者预后判断中的价值。方法 连续纳入该院心内科急性失代偿性心力衰竭患者 208 例,采集相关临床信息,并随访 1 年。采用多因素 COX 回归分析 sST-2 水平和终点事件的相关性,绘制不同 sST-2 水平的心力衰竭患者预后的生存曲线,并比较不同回归模型对终点事件的预测能力。结果 以死亡和心力衰竭再入院为终点事件,高水平 sST-2 可显著升高终点事件的发生率($HR:1.57, 95\%CI:1.37\sim1.78, P<0.05$),且不同 sST-2 水平的心力衰竭患者其终点事件发生率差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 高水平 sST-2 与急性失代偿性心力衰竭患者的不良预后显著相关,检测 sST-2 水平有助于判断该类患者不良事件的发生。

关键词:心力衰竭; 可溶性人基质裂解素-2; 预后

中图法分类号:R541.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)12-1706-04

Prognostic value of serum soluble ST-2 level in patients with acute decompensated heart failure

YU Hongbin, TAN Xiaohong[△]

(Department of Cardiology, Kaizhou District People's Hospital, Chongqing 405400, China)

Abstract: **Objective** To explore the association between serum soluble ST-2 (sST-2) level and the prognosis of acute decompensated heart failure (ADHF) patients. **Methods** A total of 208 patients with ADHF were enrolled into the current study from April 2016 to May 2017, and the patients were followed up for 1-year time. The association of the level of serum sST-2 with the prognosis of the ADHF patients was analyzed by multi-factor COX regression. We also plotted the Kaplan-Meier curve to compare the incidence of the adverse events of the ADHF patients which were defined as cardiac death and readmission due to ADHF. Various models to predict the possibility of the adverse events for ADHF which contains different factors were established and their powers were compared. **Results** A higher serum level of sST-2 could significantly increase the risk of cardiac death and/or readmission due to ADHF in the patients ($HR:1.57, 95\%CI:1.37\sim1.78, P<0.05$). The Kaplan-Meier curve demonstrated that patients with a higher level of sST-2 had a higher incidence of the endpoints compared with those with a lower level of sST-2 ($P<0.05$). **Conclusion** High level of sST-2 has certain correlation with prognosis of patients with ADHF. The serum level of sST-2 is a good predictor of the incidence of adverse events for patients with ADHF.

Key words: heart failure; soluble ST-2; prognosis

心力衰竭是我国以及世界范围内心血管疾病患者死亡的主要原因之一。虽然在过去的数十年里,心力衰竭的治疗效果有了明显的改善,但其总体预后仍然欠佳^[1]。如何准确预测心力衰竭患者的预后是心血管临床医师面临的重要课题,而生物标志物是目前该领域研究的焦点之一^[2]。新近文献指出,血清可溶性人基质裂解素-2(sST-2)水平与心力衰竭的预后具有明显的相关性^[3-5],但国内鲜有相关报道。本文旨在探讨血清 sST-2 水平在急性失代偿性心力衰竭患者中的预后价值。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 4 月至 2017 年 5 月本院心内科收治的急性失代偿性心力衰竭患者 230 例,

截止随访结束时共失访 22 例(9.6%),实际纳入最终数据分析的共 208 例。纳入标准:年龄 18~70 岁;患者均被诊断为急性失代偿性心力衰竭,诊断依据为《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[6]。排除标准:严重肝肾功能不良;严重贫血(血红蛋白 <8 g/dL或红细胞比容 $<25\%$ 或需要输血);合并严重感染;合并肿瘤;合并其他研究者认为不适合参与此研究的情形;患者拒绝参与本研究。

1.2 方法 研究对象于入院时完善个人基本信息、人体测量学指标和超声心动图检查,并采血完成血液生化指标检测,记录在院治疗期间的主要治疗药物。所有患者出院后每月电话和(或)门诊随访 1 次,共随访 1 年。本研究设立的终点事件:心血管疾病相关的

死亡和(或)因心力衰竭再次入院。sST-2 以及 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)的测量方法:入院 4 h 内取静脉血 2 mL,高速离心后取血清于-20 ℃冰箱保存。sST-2 水平通过 R&D Quantikine Human ST2/IL-1 R4 Immunoassay 酶联免疫试剂盒测定。NT-proBNP 采用电化学发光双抗体夹心法通过 Roche Elys-ys2010 测量仪测定,试剂盒为 NT-proBNP 免疫测定试剂盒(Roche 公司)。其余生化指标由 HITACH-7600 全自动生化分析仪完成检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 和 Statistica8.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间的比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 t 检验。非正态分布的计量资料采用中位

数和四分位数间距[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。对于患者终点事件的危险因素分析以及模型构建采用单因素和多因素 COX 回归分析,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线计算曲线下面积(AUC)比较各模型拟合优度,并计算净重分类指数(NDI)和整体鉴别指数(IDI)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料的比较 依据患者随访结束后是否发生临床终点事件,将患者分成事件组($n=93$)和非事件组($n=115$)。各组患者的一般资料见表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄	性别	收缩压	NYHA[<i>n</i> (%)]		CRP	eGFR	HsTNT
		(岁, $\bar{x} \pm s$)	[男, <i>n</i> (%)]	(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	Ⅲ	Ⅳ	[pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	[mL/(min · 1.73 m ²), $M(P_{25}, P_{75})$]	[μg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]
非事件组	115	67.68±11.61	67(58.3)	135.17±26.08	79(68.7)	36(31.3)	3.58(1.12,12.40)	71.31(54.20,89.60)	0.024(0.013,0.036)
事件组	93	71.42±10.95	51(54.8)	127.67±26.85	48(51.6)	45(48.4)	7.50(2.70,20.00)	61.43(39.70,77.90)	0.032(0.019,0.060)
<i>P</i>		0.07	0.64	0.67	0.01		0.00	0.00	0.03

组别	<i>n</i>	NT-proBNP	sST-2	β受体阻滞剂	ACEI/ARB	利尿剂	醛固酮	LVEF
		[pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	[<i>n</i> (%)]	[<i>n</i> (%)]	[<i>n</i> (%)]	[<i>n</i> (%)]	(%, $\bar{x} \pm s$)
非事件组	115	3 631.71(1 338.25,9 932.75)	27.05(7.44,49.82)	82(71.3)	90(78.3)	102(88.7)	83(72.2)	51.49±12.71
事件组	93	5 538.83(2 566.22,10 502.98)	56.76(30.13,134.55)	72(77.4)	75(80.6)	84(90.3)	69(74.2)	51.09±11.93
<i>P</i>		0.02	0.00	0.56	0.81	0.76	0.72	0.69

注:NYHA 为纽约心脏协会心功能分级;CRP 为急性 C-反应蛋白;eGFR 为肾小球滤过率估测值;HsTNT 为高敏肌钙蛋白 T;ACEI/ARB 为血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂;LVEF 为左心室射血分数

2.2 影响心力衰竭患者预后的危险因素 单因素 COX 回归分析显示,NT-proBNP、高敏肌钙蛋白 T(HsTNT)、肾小球滤过率估测值(eGFR)、sST-2 水平异常均能提高心力衰竭患者的死亡和(或)再入院风险,上述各危险因素对应的风险比(HR)值分别为 1.43(95%CI:1.34~1.49, $P < 0.05$)、1.30(95%CI:1.11~1.49, $P < 0.05$)、1.35(95%CI:1.31~1.59, $P < 0.05$)和 1.57(95%CI:1.37~1.78, $P < 0.05$),其中 sST-2 最为显著。采用多因素 COX 回归进一步分析 sST-2 与心力衰竭患者预后的相关性,校正年龄、性别等混杂因素后,sST-2 水平每升高一个标准差(SD)可以使心力衰竭患者终点事件风险增加 1.45 倍(HR:1.45,95%CI:1.29~1.52, $P < 0.05$);继续校正收缩压、心功能分级以及 LVEF 后,该风险增加 1.39 倍(HR:1.39,95%CI:1.32~1.47, $P < 0.05$);而再进一步校正 C 反应蛋白(CRP)、eGRF、HsTNT 以及 NT-proBNP 后,sST-2 水平每升高一个 SD 对应的终点事件风险增加 1.34 倍(HR:1.34,95%CI:1.27~1.32, $P < 0.05$)。

2.3 不同血清 sST-2 水平判断急性失代偿性心力衰竭患者终点事件的 K-M 曲线分析 按照血清 sST-2

水平的三分位数将患者分为 3 组(sST-2 低水平组, < 14.38 ng/mL;sST-2 中水平组, ≥ 14.38 ng/mL 且 ≤ 41.32 ng/mL;sST-2 高水平组 > 41.32 ng/mL),各组患者终点事件的 K-M 曲线见图 1。Log-rank 检验显示,与 sST-2 低水平组相比,sST-2 中水平组患者累积存活率明显降低,而 sST-2 高水平组患者随访结束时累积存活率最低($P < 0.05$)。

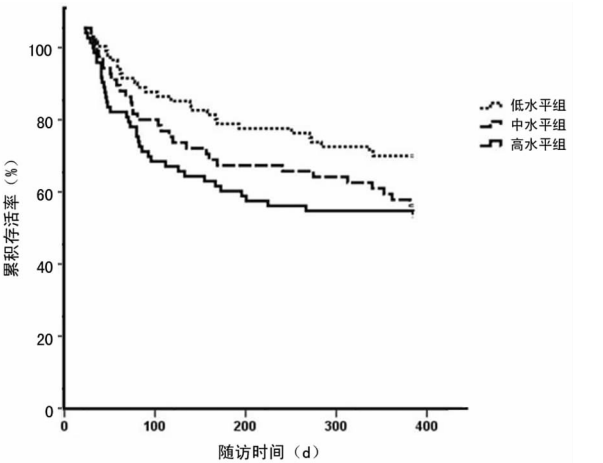


图 1 不同血清 sST-2 水平的急性失代偿性心力衰竭患者的 K-M 曲线

3 讨 论

本研究探讨了急性失代偿性心力衰竭患者血清 sST-2 的水平与患者预后的相关性。研究表明,血清高 sST-2 水平是心力衰竭患者的独立危险因素,其对心力衰竭患者预后的预测价值独立于 NT-proBNP。联合应用包括 sST-2 在内的多种危险因素和生物标志物能进一步提高对急性心力衰竭患者预后的预测能力。

研究证明,NT-proBNP 对急性心力衰竭患者的诊断和预后判断均具有显著的价值,且已被广泛应用于临床实践,但 NT-proBNP 水平受到较多其他因素的影响,如年龄、肾功能、颅脑疾病等,这些因素造成了部分心力衰竭患者的 NT-proBNP 检测结果解读困难^[7]。因此,寻找更好的生物标志物来指导急性心力衰竭的诊断和预后判断仍具有较大的临床意义。基础研究显示,sST-2 能促进模型动物的心肌纤维化和心肌细胞凋亡,影响心脏重塑^[8-9]。因此,血清 sST-2 水平与心力衰竭患者的诊断以及预后的关系也开始引起相关研究者的重视。LICHTENAUER 等^[4]的研究表明,心力衰竭患者的血清 sST-2 水平显著高于对照组,且与射血分数呈显著负相关。YUCEL 等^[3]的研究则进一步表明血清 sST-2 水平与心力衰竭患者的不良预后明显相关。而在我国人群中进行的研究则表明血清 sST-2 水平对心力衰竭患者预后的预测能力与 B 型尿钠肽(BNP)相当^[5]。有研究显示,sST-2 对心力衰竭患者远期病死率预测的准确性甚至略优于 NT-proBNP^[10]。本研究结果与上述研究相符。但需要注意的是由于上述研究的样本量较小以及随访时间较短,对于 sST-2 和心力衰竭患者预后的相关性仍需更多的研究来证实。

心力衰竭的发生、发展过程中有多种生理、病理机制参与,如神经内分泌改变、心肌纤维化、炎性因子释放等。一般情况下每一种生物标志物仅参与其中的一种病理生理过程,因此迄今为止,生物标志物在临床实践中仍有局限性。研究显示,尝试建立一种纳入多个指标的评价体系比其中任何单一指标对心力衰竭患者的预后都有更好的预测价值^[11]。与之类似,本研究显示,在常用临床指标以及 NT-proBNP 的基础上,联合应用 sST-2 能进一步提高回归模型的预测准确度。

由于研究水平以及经费的限制,本研究存在但不限于如下不足:(1)本研究中为单中心研究,且样本量较小;(2)本研究仅纳入 NT-proBNP 和 sST-2 两种心力衰竭的生物标志物,其他新近发现的生物标志物如生长分化因子-15(GDF-15)^[12-13]、半乳糖凝集素-3(galectin-3)^[14-19]等因故未被纳入,最终的回归模型的预测准确度尚有可能进一步提升;(3)射血分数是否降低与心力衰竭的预后明显相关,sST-2 水平对此两

种心力衰竭患者的预后判断是否有统计学意义,本研究未做进一步探讨。

综上所述,血清高 sST-2 水平对急性心力衰竭患者的预后具有独立的预测价值。联合应用包括 sST-2 在内的多种生物标志物有可能会进一步提高对急性心力衰竭患者预后的预测能力。

参考文献

- [1] ZULKIFLI A H, SURIDANDA D S. Tolvaptan: a novel diuretic in heart failure management[J]. J Tehran Heart Cent, 2016, 11(1): 1-5.
- [2] CHOW S L, MAISEL A S, ANAND I, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association[J]. Circulation, 2017, 135(22): e1054-e1091.
- [3] YUCEL O, GUL I, ZARARSIZ A, et al. Association of soluble ST2 with functional capacity in outpatients with heart failure[J]. Herz, 2018, 43(5): 455-460.
- [4] LICHTENAUER M, JIRAK P, WERNLY B, et al. A comparative analysis of novel cardiovascular biomarkers in patients with chronic heart failure[J]. Eur J Intern Med, 2017, 44: 31-38.
- [5] JIN M, WEI S, GAO R, et al. Predictors of long-term mortality in patients with acute heart failure[J]. Int Heart J, 2017, 58(3): 409-415.
- [6] 中华心血管病分会, 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.
- [7] DON-WAUCHOPE A C, MCKELVIE R S. Evidence based application of BNP/NT-proBNP testing in heart failure[J]. Clin Biochem, 2015, 48(4/5): 236-246.
- [8] SEKI K, SANADA S, KUDINOVA A Y, et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling[J]. Circ Heart Fail, 2009, 2(6): 684-691.
- [9] SANCHEZ-MAS J, LAX A, ASENSIO-LOPEZ MDEL C, et al. Modulation of IL-33/ST2 system in postinfarction heart failure: correlation with cardiac remodelling markers[J]. Eur J Clin Invest, 2014, 44(7): 643-651.
- [10] JANUZZI J L, PEACOCK W F, MAISEL A S, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(7): 607-613.
- [11] DEMISSEI B G, COTTER G, PRESCOTT M F, et al. A multimarker multi-time point-based risk stratification strategy in acute heart failure: results from the RELAX-AHF trial[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(8): 1001-1010.
- [12] WANG H, CHEN Q, LI Y, et al. Prognostic value of growth differentiation factor-15 in Chinese patients(下转第 1711 页)

异性肿瘤标志物。CA724 的表达水平在胃、胰腺等部位的恶性肿瘤中显著升高,而在正常组织和良性肿瘤中却无明显变化,CA724 是鉴别诊断胃癌与胃良性疾病 的可靠指标,可作为胃癌等恶性肿瘤的辅助诊断^[15]。

本研究显示,胃癌组 IL-6、TSGF、CEA、CA724 阳性率明显高于良性肿瘤组 and 对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);胃癌组 IL-6、TSGF、CEA、CA724 水平明显高于良性肿瘤组 and 对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);IL-6、TSGF、CEA、CA724 联合检测的灵敏度明显高于每项指标的单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$),而特异度差异无统计学意义($P>0.05$)。

综上所述,IL-6、TSGF、CEA、CA724 的检测可以作为临床胃癌诊断的实验室评估指标,且 IL-6、TSGF、CEA、CA724 联合检测可以提高诊断的灵敏度,对于胃癌的辅助诊断有一定的价值。

参考文献

[1] WEIR H K, THOMPSON T D, SOMAN A, et al. The past, present, and future of cancer incidence in the United States: 1975 through 2020 [J]. Cancer, 2015, 121 (11): 1827-1837.

[2] 李周靖,成木林,赵叶青,等.联合检测血清超敏 C 反应蛋白及肿瘤标志物对胃癌的诊断价值的研究[J].当代医学,2017,23(36):95-97.

[3] 郭佳.血清 IL-6、CRP、CA19-9 和 CEA 在胃癌患者中的检测意义[J].湖南师范大学学报(医学版),2016,13(5):63-66.

[4] 李再来.血清 CRP、IL-6 与典型肿瘤标志物检测用于胃癌患者中的临床有效性[J/CD].临床检验杂志(电子版),2017,6(1):105-106.

(上接第 1708 页)

with heart failure;a prospective observational study[J]. Cardiol J,2017,25(2):245-253.

[13] HAGE C, MICHAÉLSSON E, LINDE C, et al. Inflammatory biomarkers predict heart failure severity and prognosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction; a holistic proteomic approach [J]. Circ Cardiovasc Genet,2017,10(1):1-12.

[14] WANG H, CHEN Q, LI Y, et al. Prognostic value of galectin-3 on admission in Chinese patients with heart failure;a prospective observational study[J]. Acta Cardiol, 2017,72(2):188-195.

[15] MIRO O, GONZALEZ DE LA PRESA B, HERRERO-PUENTE P, et al. The GALA study: relationship between galectin-3 serum levels and short- and long-term

[5] YAO X, HUANG J, ZHONG H, et al. Targeting interleukin-6 in inflammatory auto-immune diseases and cancers [J]. Pharmacol Ther,2014,141(2):125-139.

[6] 严波,杨善峰,李祥,等.血清胃泌素 17、胸苷激酶 1 联合检测辅助诊断胃癌的价值[J].山东医药,2016,56(8):40-41.

[7] 胡艳石.血清脂肪酸合酶联合肿瘤标记物 CEA、CA724 在胃癌中的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2015,36(16):2396-2397.

[8] LIMA P C, MOURA NETO A, TAMBASCIA M A, et al. Risk factors associated with benign and malignant thyroid nodules in autoimmune thyroid diseases [J]. ISRN Endocrinol,2013,2013:673146.

[9] 廖博,李双齐,韩冬.胃癌患者血清白细胞介素-6 水平检测及临床意义[J].中华实验外科杂志,2017,34(3):476-478.

[10] 张强,史惠,黄锋,等.IL-6 在胃癌细胞株 HGC-27 上皮间质转化中的作用[J].临床检验杂志,2013,31(8):617-620.

[11] 郑仁东,张会峰,曹琳,等.白细胞介素 6 对未分化型甲状腺癌肿瘤干细胞增殖的影响[J].中华内分泌代谢杂志,2016,32(10):851-856.

[12] 侯卫科. TGSF 和 Tg 联合检测甲状腺癌的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2017,14(6):879-880.

[13] 周敏杰,李少民,夏焘,等.食管癌患者术前术后血清 Hcy、TSGF、IGF-Ⅱ 的改变及临床意义[J].海南医学,2017,27(8):1278-1280.

[14] 郭花,朱金水,朱励,等.肿瘤标志物对胃癌诊断应用价值的比较[J].中国临床医学,2009,16(3):369-371.

[15] 徐育红,李艳丽,张雁.血清胃蛋白酶原与 CA724 联合检测在胃癌鉴别诊断中的应用价值[J].国际免疫学杂志,2017,40(4):401-403.

(收稿日期:2019-01-06 修回日期:2019-02-28)

outcomes of patients with acute heart failure[J]. Biomarkers,2017,22(8):731-739.

[16] 贺明轶,秦俭.血浆 NT-proBNP、血清 ST2 与急性失代偿性心力衰竭预后评估[J].成都医学院学报,2014,9(2):142-145.

[17] 马超,徐晓东,方中,等.可溶性人基质裂解素对急性失代偿心力衰竭伴肾功能不全病人预后的预测价值[J].安徽医药,2017,21(7):1250-1253.

[18] 马超.可溶性 ST2 对急性失代偿心力衰竭伴肾功能不全患者预后的预测价值[D].合肥:安徽医科大学,2017.

[19] 刘奇,李进军,钱招昕.急性失代偿性心力衰竭患者 NT-proBNP、ST2 的变化[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(8):972-974.

(收稿日期:2018-12-12 修回日期:2019-02-22)