

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

马超,徐晓东,方中,陶成敏

(安徽医科大学池州临床学院心内科,安徽 池州 247000)

摘要:目的 探讨可溶性人基质裂解素(sST2)对急性失代偿心力衰竭(ADHF)伴肾功能不全病人预后的预测价值。**方法** 选取住院的ADHF病人94例。检测N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、sST2水平。根据估算肾小球滤过率(eGFR),将病人分为两组,A组($eGFR < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)42例,B组($eGFR \geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)52例。随访时间为6个月,记录出院后发生因心衰再入院及全因性死亡事件。根据受试者特征(ROC)曲线得到sST2、NT-proBNP预测ADHF病人短期预后的ROC曲线下面积(AUC)及最佳截断值、灵敏度、特异度,分别比较两者在两组中的AUC。**结果** sST2与lg(NT-proBNP)呈正相关($r=0.579, P<0.01$)。sST2水平在两组中差异无统计学意义($P>0.05$)。随访6个月后,A组因心衰再入院及全因死亡率高于B组($P=0.034$)。A组中sST2、NT-proBNP预测病人因心衰再入院及全因死亡AUC分别为0.793(95%CI:0.654~0.932, $P=0.002$)、0.745(95%CI:0.594~0.896, $P=0.008$)。**结论** sST2不受肾功能影响,并且对ADHF伴肾功能不全病人发生因心衰再入院及全因死亡的短期预后有较好预测价值。

关键词:可溶性人基质裂解素;N-末端脑钠肽前体;急性失代偿心力衰竭;肾功能不全;预后

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.07.022

Prognostic value of soluble ST2 in treating patients with acute decompensated heart failure and renal insufficiency

MA Chao, XU Xiaodong, FANG Zhong, TAO Chengmin

(Department of Cardiology, Chizhou Clinical College, Anhui Medical University, Chizhou, Anhui 247000, China)

Abstract: Objective To explore the predictive value of soluble ST2 (sST2) on the prognosis of acute decompensated heart failure (ADHF) and renal insufficiency. **Methods** Ninety-four cases of ADHF were selected. The level of sST2 and NT-proBNP were detected. According to the estimated glomerular filtration rate (eGFR), the patients were assigned into 2 groups. There were 42 cases as group A ($eGFR < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$), and 52 cases as group B ($eGFR \geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$). The follow-up time was 6 months. The events of the occurrence of all-cause death and readmission due to heart failure were observed. According to the receiver operator characteristic (ROC) curve, the area under the ROC curve (AUC) and the optimal cut-off value, sensitivity and specificity of sST2 and NT-proBNP were calculated to predict the short-term prognosis of ADHF patients. The AUC of sST2 and NT-proBNP in the two groups were compared. **Results** There were positive correlations between sST2 and lg (NT-proBNP) ($r=0.579, P<0.01$). There was no significant difference in sST2 level between the two groups ($P>0.05$). After 6 months of follow-up, readmission of group A due to heart failure and all-cause mortality rate was higher than group B ($P=0.034$). In group A, the AUC of sST2 and NT-proBNP predicting readmission due to heart failure and all cause mortality were 0.793 (95%CI:0.654-0.932, $P=0.002$), and 0.745 (95%CI:0.594-0.896, $P=0.008$), respectively. **Conclusions** sST2 has better short-term predictive value in heart failure readmission and all-cause death of acute decompensated heart failure patients with renal insufficiency, and it is not affected by renal function compared with NT-proBNP in ADHF patients.

Key words: sST2; NT-proBNP; Acute heart failure; Renal insufficiency; Prognosis

通信作者:徐晓东,男,教授,硕士生导师,研究方向:心衰诊断和治疗,E-mail:xiaodongxu@sina.com

[10] 曲首辉,时春艳,陈倩,等.孕中、晚期孕妇产颈长度测量对早产的预测价值[J].中华妇产科杂志,2011,46(10):748-752.

[11] 李萍,李雪,陈红.超声测量宫颈长度在早产预测中的价值[J].四川医学,2010,31(9):1368-1369.

[12] 高虹.胎儿纤维连接蛋白和超声测量宫颈长度联合预测早产

的临床研究[J].临床医学,2010,30(8):75-76.

[13] 杨慧敏.阴道超声监测宫颈形态在预测早产及诊治中的临床研究[J].按摩与康复医学,2010,12(4):33-34.

[14] 王琼,王民芝,巫岳鹏,等.反复早期自然流产的病因分析[J].中山医科大学学报,2011,22(1):73-75.

(收稿日期:2015-10-12,修回日期:2016-09-05)

在临床上,急性失代偿性心力衰竭(ADHF)是住院的心力衰竭病人常见的诊断结果^[1]。由于ADHF病人心功能急剧下降,而且部分病人发展成心肾综合征,影响病人的健康甚至导致死亡等不良预后情况的发生^[1-3]。有研究发现在住院的病人中,大约有25%~40%的急性心衰病人发展成心肾综合征I型^[4-5]。合并肾功能不全或肾脏疾病已成为ADHF预后不良的一个独立预测指标^[6]。因此对ADHF伴肾功能不全病人的预后情况进行早期评估,尽早采取有效的干预从而改善其预后情况十分重要。

N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)已被公认用于心衰的诊断及预后评估。人基质裂解素(ST2),是白细胞介素1受体家族成员之一,有4种亚型,可溶性ST2(sST2)和ST2跨膜型(ST2L)为其主要两种类型,而sST2在血液中可被检测^[7]。近年来研究^[8]显示sST2对慢性心衰伴肾功能不全的预后具有预测价值。然而,sST2在ADHF伴肾功能不全病人预后的预测中研究较少,本研究在于探讨sST2对ADHF伴肾功能不全病人发生因心衰再入院及全因性死亡短期预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2014年4月—2015年11月在安徽医科大学池州临床学院住院的ADHF病人94例。纳入标准:(1)既往已经明确诊断为慢性心力衰竭的病人;(2)符合纽约心功能分级(NYHA)标准,心功能Ⅲ~Ⅳ级;(3)NT-proBNP>1 500 ng·

L⁻¹;(4)伴有突发呼吸困难、肺部湿啰音、外周水肿等;(5)年龄>18岁,男女不限。排除标准:(1)合并终末期肾脏疾病需要肾脏替代治疗的病人;(2)合并风湿性心脏病的病人;(3)合并全身感染或免疫功能障碍者。本研究经安徽医科大学附属池州医院医学伦理委员会审核批准,且入选者均已签署知情同意书。

1.2 公式使用 采用中国简化肾脏病饮食调整工作组(MDRD)方程估算肾小球滤过率,即 $eGFR(mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73 m^{-2}) = 186 \times (SCr/88.4)^{-1.154} \times 年龄(岁)^{-0.203} \times 0.742(女性) \times 1.233(中国人)$ 。

1.3 分组 根据eGFR,将病人分为两组,A组($eGFR < 60 mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73 m^{-2}$)42例,其中男性19例,女性23例,年龄(74.38 ± 8.70)岁,B组($eGFR \geq 60 mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73 m^{-2}$)52例,其中男性28例,女性24例,年龄(72.08 ± 9.14)岁。两组间年龄、性别等基础资料差异无统计学意义。见表1。

1.4 方法 采集病人入院24 h内清晨空腹静脉血3 mL,放入3 000 r·min⁻¹离心机中,离心20 min后提取上清液置入-20℃低温冰箱冷冻保存,3个月内采用酶联免疫吸附法集中检测血液中的sST2浓度。另外收集NT-proBNP、尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)、血脂、心脏彩超及一般临床资料等。

1.5 随访 随访时间6个月,随访人员有心血管内科医师担任,并记录发生心脏事件。心血管事件定义:因心衰再入院及发生全因性死亡,对于已知发生心血管事件的则终止随访。

表1 两组病人一般资料比较

指标	A组(n=42)	B组(n=52)	t(χ ²)值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	74.38±8.70	72.08±9.14	1.241	0.218
男性/例(%)	19(45.20)	28(53.80)	(0.689)	0.407
高血压/例(%)	29(69.00)	27(51.90)	(2.829)	0.093
心房颤动/例(%)	22(52.40)	27(51.90)	(0.002)	0.965
扩张型心肌病/例(%)	3(7.10)	2(3.80)	(0.501)	0.479
高脂血症/例(%)	1(2.40)	1(1.90)	(0.023)	0.878
LV/(cm, $\bar{x} \pm s$)	5.55±1.02	5.93±1.03	-1.798	0.076
LVPW/(cm, $\bar{x} \pm s$)	1.00±0.15	1.02±0.15	-0.921	0.359
LVEF/(%, $\bar{x} \pm s$)	38.40±7.96	40.67±7.42	1.413	0.161
SCr/(μmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	148.34±68.47	82.76±17.28	5.217	0.000
BUN/(mmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	9.90±3.40	6.77±2.40	5.033	0.000
ACEI/ARB类药/例(%)	21(50.00)	30(57.70)	(0.554)	0.457
β受体阻滞剂/例(%)	15(35.70)	26(50.00)	(1.928)	0.165
醛固酮拮抗剂/例(%)	40(95.20)	52(100.00)	(2.530)	0.112

1.6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计学处理。NT-proBNP 呈非正态分布, 对数转换为 lg(NT-proBNP) 后进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 方差齐的两组间比较为两独立样本 t 检验, 方差不齐采用近似 t 检验。定性资料采用 χ^2 检验。研究两者相关性使用 Pearson 相关分析法。随访病人出院 6 月后, 采用 ROC 曲线对 sST2 与 NT-proBNP 分别在两组中对病人预后的预测价值进行分析。均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间一般资料及实验室指标比较 两组间射血分数 (LVEF)、左室舒张末期直径 (LV)、左室后壁 (LVPW)、年龄、性别差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组间 BUN、SCr 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组血清 sST2 及 NT-proBNP 比较 由于 NT-proBNP 水平不服从正态分布, 将 NT-proBNP 经对数转换, A 组中 lg(NT-proBNP) 值高于 B 组, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组 sST2 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组间血清 sST2 及 lg(NT-proBNP) 比较/ $\bar{x} \pm s$			
组别	例数	sST2/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	lg(NT-proBNP)
A 组	42	61.97 $\pm$ 24.16	3.94 $\pm$ 0.32
B 组	52	63.20 $\pm$ 33.84	3.81 $\pm$ 0.20
t 值		-0.198	2.231
P 值		0.844	0.029

2.3 sST2 与 NT-proBNP 相关性分析 采用 Pearson 相关分析法, 分析结果显示, 血清 sST2 与 lg(NT-proBNP) 呈正相关 ($r = 0.579, P < 0.01$)。见图 1。

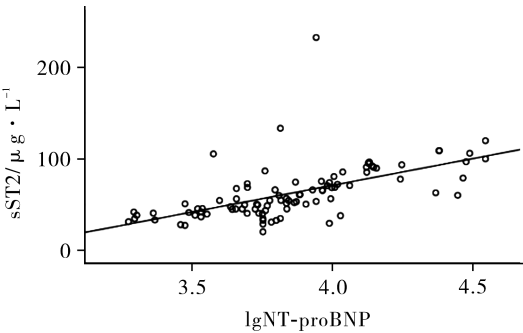


图 1 sST2 与 NT-proBNP 相关性分析

2.4 两组随访 6 个月发生因心衰再住院及发生全因死亡的不良事件比较 随访 6 个月中, A 组中 2 例失访, 16 例 (40.0%) 病人因心衰再入院, 6 例

(15.0%) 病人发生全因死亡。B 组中 4 例失访, 14 例 (29.2%) 病人因心衰再入院, 2 例 (4.2%) 发生全因死亡。两组间失访人数差异无统计学意义 ($P = 0.56$)。两组间发生因心衰再住院及全因死亡的不良事件差异有统计学意义 ($P = 0.04$)。

2.5 sST2、NT-proBNP 分别对两组病人发生因心衰再入院及发生全因死亡的不良事件的预测 在 A 组中, ROC 曲线提示 sST2 预测因心衰再入院及发生全因死亡的曲线下面积为 0.793 (95% CI: 0.654 ~ 0.932, $P = 0.002$), 最佳截断值是 54.14 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 敏感性为 77.3%, 特异性为 72.2%。ROC 曲线提示 NT-proBNP 预测因心衰再入院及发生全因死亡的曲线下面积为 0.745 (95% CI: 0.594 ~ 0.896, $P = 0.008$), 最佳截断值是 10 896 $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$, 敏感性为 45.5%, 特异性为 94.4%。

在 B 组中, ROC 曲线提示 sST2 预测因心衰再入院及发生全因死亡的曲线下面积为 0.728 (95% CI: 0.586 ~ 0.869, $P = 0.011$), 最佳截断值是 50.38 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 敏感性为 93.7%, 特异性为 54.8%。ROC 曲线提示 NT-proBNP 预测因心衰再入院及发生全因死亡的曲线下面积为 0.795 (95% CI: 0.668 ~ 0.923, $P = 0.001$), 最佳截断值是 5 679 $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$, 敏感性为 93.7%, 特异性为 61.3%。

在 $\text{eGFR} < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的 ADHF 病人中, sST2 预测因心衰再入院及发生全因死亡的曲线下面积大于 NT-proBNP (0.793 vs 0.745), 而在 $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的 ADHF 病人中, NT-proBNP 预测因心衰再入院及发生全因死亡的曲线下面积大于 sST2 (0.795 vs 0.728)。见图 2。

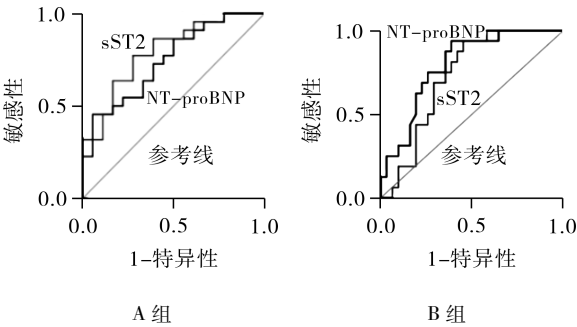


图 2 sST2、NT-proBNP 对 ADHF 因心衰再入院及发生全因死亡预后预测 ROC 曲线

3 讨论

心力衰竭是导致心血管疾病病人住院和死亡的最主要原因之一, 发病率和病死率均较高, 已成为世界范围内的公共卫生问题。随着慢性心力衰竭发病率的增加, ADHF 病人逐渐增多, 而且其诊断及治疗

较困难。对于 ADHF 病人,往往大多数伴有肾功能不全,且成为其预后不良的独立预测指标^[6]。

一直以来 NT-proBNP 被认为是唯一可以通过血液检验来评估心衰病人预后的指标,且具有不可替代的作用。李宇等^[7]发现 NT-proBNP 在一定程度上可反映心力衰竭病人的预后,可作为心功能的预测因子。在目前的研究中,sST2 不受肾功能严重程度的影响,而且 sST2 和 lg(NT-proBNP)水平有正相关性。这种发现预示着 sST2 可能对 ADHF 伴肾功能不全病人预后也有良好的预测价值。本研究发现血清 sST2 水平与 ADHF 伴肾功能不全病人出院 6 个月后发生因心衰再入院及发生全因死亡的风险有相关性。

sST2 的特异性配体为白细胞介素-33(IL-33)^[8]。正常情况下,IL-33 与 ST2L 结合触发 IL-33/ST2L 信号通路的传递从而抑制炎症反应及心室重构进而对心脏产生保护作用,sST2 作为诱饵受体,与 IL-33 结合,通过阻断 IL-33/ST2L 信号通路的传递而抑制正常保护性机制的发挥,进而导致心肌重构加速及心室功能障碍^[8]。sST2 为反映心肌纤维化及重构的标志物,在心衰的诊断、治疗及预后评估中均有良好的应用价值^[9]。B 型脑钠肽(BNP)是一种有心房及心室共同分泌的多肽,含有 32 个氨基酸,其主要分泌场所是左心室。NT-proBNP 是 BNP 激素原分裂后的 N 一端片断,两者血浆浓度具有很好的相关性。有研究发现^[10],当病人肾功能处于中、重度损伤时,会严重影响 NT-proBNP 对心力衰竭诊断的准确性,故其在心衰伴肾功能不全病人中的应用有一定局限性。本研究 A 组中 NT-ProBNP 水平高于 B 组,提示 NT-proBNP 受肾功能影响,符合以往研究。

本研究评估了血清 sST2、NT-proBNP 水平在 ADHF 病人不同肾功能程度中的变化,sST2 水平在两组中差异无统计学意义,而 NT-proBNP 水平在两组中差异有统计学意义。最近数据表明^[11],sST2 不受肾功能影响,而且对慢性心衰伴肾功能不全病人预后的预测价值得到认可。Kim 等^[12]对 ADHF 伴肾功能不全病人血清 sST2 水平研究发现,sST2 水平不随肾功能严重程度改变。这项研究结果与本研究结果一致,sST2 水平不受肾功能影响。本研究发现在 ADHF 伴肾功能不全中,sST2 对 ADHF 预后的预测价值不亚于 NT-proBNP。Lassus 等^[13]研究发现,sST2 对 ADHF 病人病死率有较好的风险预测能力。Breithardt 等^[14]研究发现心衰病人 sST2 入院后 48 h 内水平变化与病死率有关。

综上所述,sST2 对 ADHF 病人发生因心衰再入院及全因死亡的短期预后预测有良好价值,而且 sST2 不受肾功能影响,在 ADHF 伴肾功能不全病人短期预后的预测价值中不亚于 NT-proBNP。本研究样本量较少,因此需要大规模临床试验去进一步证实。

参考文献

- [1] 伊双艳,朱兵,朱启伟,等.急性失代偿心力衰竭高龄老年患者发生肾功能恶化及对近期预后的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2013,5(2):182-185.
- [2] PAN D,LI D. Role of ischemia-modified albumin in patients with acute decompensated heart failure[J]. Anatol J Cardiol,2015,15(8):618-619.
- [3] 袁方,刘华,王雯霞,等.急性失代偿性心力衰竭合并急性肾损伤的早期诊断研究[J].上海交通大学学报(医学版),2014,34(12):1771-1774.
- [4] ISMAIL Y,KASMIKHA Z,GREEN HL,et al. Cardio-renal syndrome type 1: epidemiology, pathophysiology, and treatment[J]. Semin Nephrol,2012,32(1):18-25.
- [5] RONCO C,CICOIRA M,MCCULLOUGH PA. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure[J]. J Am Coll Cardiol,2012,60(12):1031-1042.
- [6] SHIRAKABE A,HATA N,KOBAYASHI N,et al. Long-term prognostic impact after acute kidney injury in patients with acute heart failure[J]. Int Heart J,2012,53(5):313-319.
- [7] 李宇,张晓玲,高阅春,等.心衰患者介入治疗后 NT-proBNP 水平的意义及对心肌功能预测的价值[J].安徽医药,2014,18(4):706-708.
- [8] KAKKAR R,LEE RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker[J]. Nat Rev Drug Discov,2008,7(10):827-840.
- [9] BREIDTHARDT T,BALMLLI C,TWERENHOLD R,et al. Heart failure therapy-induced early ST2 changes may offer long-term therapy guidance[J]. J Card Fail,2013,19(12):821-828.
- [10] 江涛,王昌富,李军.肾功能不全对应用 N T-ProBN 诊断心力衰竭的影响[J].国际检验医学杂志,2014,35(10):1343-1344.
- [11] BAYES-GENIS A,ZAMORA E,DE ANTONIO M,et al. Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure[J]. J Card Fail,2013,19(11):768-775.
- [12] KIM MS,JEONG TD,HAN SB,et al. Role of soluble ST2 as a prognostic marker in patients with acute heart failure and renal insufficiency[J]. J Korean Med Sci,2015,30(5):569-575.
- [13] LASSUS J,GAYAT E,MUELLER C,et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study[J]. Int J Cardiol,2013,168(3):2186-2194.
- [14] BREIDTHARDT T,BALMELLII C,TWERENBOLD R,et al. Heart failure therapy-induced early ST2 changes may offer long-term therapy guidance[J]. J Card Fail,2013,19(12):821-828.

(收稿日期:2016-09-19,修回日期:2016-11-03)