

可溶性基质裂解素 2 与慢性心力衰竭病人心功能相关性

李从圣, 王勇, 朱毅, 张尧, 聂开政, 宋瑞, 杨静

作者单位: 安徽医科大学第三附属医院(合肥市第一人民医院)急诊部, 安徽 合肥 230061

通信作者: 杨静, 女, 硕士生导师, 研究方向为心脏急重症, E-mail: yangjing168168@yeah.net

基金项目: 安徽省合肥市 2016 年度科技攻关计划资助项目(合科[2017]3 号)

摘要:目的 观察慢性心力衰竭(CHF)病人血清可溶性基质裂解素 2(sST2)的水平变化,探讨其与心功能的关系。方法 入选 2016 年 1 月至 2017 年 6 月合肥市第一人民医院 CHF 住院病人 76 例,采用心脏彩色多普勒超声测量左室射血分数(LVEF)、左室舒张末内径(LVEDD),采用酶联免疫吸附法检测血清 sST2 水平;根据纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级、LVEF、LVEDD 进行分组,各组之间进行 sST2 水平比较。结果 CHF 病人血清 sST2 水平在心功能Ⅱ[(0.47±0.32) ng/mL]、Ⅲ[(0.85±0.43) ng/mL]、Ⅳ[(1.41±0.57) ng/mL]级间差异有统计学意义,且随着心功能分级的升高而逐渐增高(均 $P < 0.05$);射血分数下降组血清 sST2 水平显著高于射血分数中间值组和射血分数保留组(均 $P < 0.05$),射血分数中间值组显著高于射血分数保留组($P < 0.05$);随着病人 LVEDD 增大, sST2 水平显著升高(均 $P < 0.05$);sST2 水平与 LVEF 呈负相关($r = -0.461, P < 0.05$),sST2 与 LVEDD 呈正相关($r = 0.436, P < 0.05$)。结论 sST2 水平与 CHF 心功能状态有关,sST2 水平可作为评估 CHF 严重程度的重要指标。

关键词:心力衰竭; 超声检查,多普勒,彩色; 可溶性血清基质裂解素; 因果律

Study on correlation between sST2 and cardiac function in patient with chronic heart failure

LI Congsheng, WANG Yong, ZHU Yi, ZHANG Yao, NIE Kaizheng, SONG Rui, YANG Jing

Author Affiliation: Department of Emergency, The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University/
The First People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui 230061, China

Abstract: Objective To observe the levels of serum soluble ST2 (sST2) in patient with chronic heart failure (CHF), and to investigate the correlation between sST2 and cardiac function. **Methods** Seventy-six patients with CHF hospitalized in the Department of Emergency, The First People's Hospital of Hefei from January 2016 and June 2017 were selected. Left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) were measured by cardiac color Doppler ultrasonography. Serum sST2 levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assays. **Results** Serum sST2 levels among different heart function Ⅱ[(0.47±0.32) ng/mL], Ⅲ[(0.85±0.43) ng/mL], Ⅳ[(1.41±0.57) ng/mL] showed significantly different, and increased gradually along with the rise of heart function in patient with CHF ($P < 0.05$ for all). Patients with reduced ejection fraction (HFrEF) had significantly higher levels of sST2 than mid-range ejection fraction (HFmrEF) and preserved ejection fraction (HFpEF) ($P < 0.05$ for all), HFmrEF higher the HFpEF ($P < 0.05$). Additionally, the higher of serum sST2 levels, the increase of LVEDD in patient with CHF ($P < 0.05$ for all). The serum sST2 levels were negatively correlated with LVEF ($r = -0.461, P < 0.05$), but positively correlated with LVEDD ($r = 0.436, P < 0.05$). **Conclusion** Serum sST2 levels are closely related to cardiac function in patient with CHF, so it may be an important parameter reflecting the severity of CHF.

Key words: Heart failure; Ultrasonography, dopple, color; Soluble serum matrix lysin; Causality

慢性心力衰竭(CHF)是不同病因的心血管疾病发展到心功能受损的一种病理状态,是临床上常见的心血管病综合征,其患病率和病死率高,预后不良。据统计,全世界 CHF 病人约为 2 300 万,5 年死亡率高达 50%^[1]。随着社会经济的发展以及人口老龄化趋势的加快,CHF 发病人数逐年升高。因

此,对 CHF 早期诊断以及病情严重程度的判断尤为重要。近年来,大量研究表明可溶性基质裂解素 2(sST2)与 CHF 密切相关^[2]。本研究通过观察 CHF 病人血浆 sST2 水平变化,分析其与美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级、左室射血分数(LVEF)、左室舒张末内径(LVEDD)的关系,探讨 sST2 在

CHF 严重程度评估中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 6 月在合肥市第一人民医院住院的 CHF 病人 76 例, CHF 的诊断符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[3] 诊断标准。排除标准:急性冠脉综合征、慢性阻塞性肺病、支气管哮喘、严重的肝功能不全、结缔组织病、恶性肿瘤、创伤以及纤维增生性疾病者。其中男性 39 例,女性 37 例,年龄范围为 27~95 岁,年龄(77.2 ± 1.2)岁;心功能 II 级 20 例,心功能 III 级 33 例,心功能 IV 级 23 例;高血压性心脏病 37 例,冠状动脉粥样硬化性心脏病 30 例,风湿性心脏病 3 例,扩张型心肌病 3 例、先天性心脏病 1 例,贫血性心脏病 1 例,酒精性心肌病 1 例。本研究经合肥市第一人民医院医学伦理委员会审核批准(审批文号:2017-011-01),且入选者均已签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 sST2 检测 所有入选 CHF 病人于清晨抽取空腹静脉血 2 mL,标本分离血浆后置于 EP 管 -80 °C 低温冰箱保存备用,sST2 的检测采用酶联免疫吸附法,sST2 试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司,严格按照说明书操作。

1.2.2 心功能参数测量 所有入选 CHF 病人采用美国 HP5500 型彩色多普勒超声仪测量 LVEF、LVEDD。

1.3 研究分组 (1)按照入院时 NYHA 心功能水平分为 3 组:II 级 20 例、III 级 33 例、IV 级 23 例;(2)按照 LVEF 值分为 3 组:射血分数保留的心力衰竭组(heart failure with preserved ejection fraction,HFpEF,LVEF $\geq 50\%$)31 例、射血分数中间值的心力衰竭组(heart failure with mid-range ejection fraction,HFmrEF,LVEF 40%~49%)29 例、射血分数下降的心力衰竭组(heart failure with reduced ejection fraction,HFrEF,LVEF $< 40\%$)16 例;(3)按照 LVEDD 值将分为 3 组:A 组 LVEDD < 55 mm,29 例;B 组 LVEDD 55~65 mm,30 例;C 组 LVEDD > 65 mm,17 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计分析软件进行统计学处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析(ANOVA),进一步的两两比较采用 SNK-*q* 检验,两变量之间的相互关系采用 Spearman 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同心功能分级 CHF 病人血清 sST2 水平的比较 心功能 IV 级病人血清 sST2 水平显著高于心功能 III 级和心功能 II 级病人(均 $P < 0.05$),心功能

III 级病人亦显著高于心功能 II 级病人($P < 0.05$),见表 1。

表 1 不同心功能分级 CHF 病人血清 sST2 水平的比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	sST2/ (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)
		男	女		
II 级	20	10	10	73.55 $\pm$ 12.32	0.47 $\pm$ 0.32
III 级	23	12	11	78.74 $\pm$ 9.53	0.85 $\pm$ 0.43 ^a
IV 级	33	17	16	78.24 $\pm$ 11.77	1.41 $\pm$ 0.57 ^{ab}
F 值					19.935
P 值					0.000

注:与 II 级比较,^a $P < 0.05$;与 III 级比较,^b $P < 0.05$

2.2 不同 LVEF 值 CHF 病人血清 sST2 水平的比较 HFrEF 组(LVEF $< 40\%$)病人血清 sST2 水平显著高于 HFmrEF 组(LVEF 40%~49%)和 HFpEF 组(LVEF $\geq 50\%$)病人(均 $P < 0.05$),HFmrEF 组(LVEF 40%~49%)病人亦显著高于 HFpEF 组(LVEF $\geq 50\%$)病人($P < 0.05$),见表 2。

表 2 不同 LVEF 值 CHF 病人血清 sST2 水平的比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	sST2/ (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)
		男	女		
HFpEF	31	16	15	74.36 $\pm$ 11.43	0.53 $\pm$ 0.29
HFmrEF	29	15	14	77.50 $\pm$ 10.53	0.86 $\pm$ 0.41 ^a
HFrEF	16	8	8	80.36 $\pm$ 12.32	1.52 $\pm$ 0.62 ^{ab}
F 值					21.546
P 值					0.000

注:HFpEF 组(LVEF $\geq 50\%$),HFmrEF 组(LVEF 40%~49%),HFrEF 组(LVEF $< 40\%$);与 HFpEF 比较,^a $P < 0.05$,与 HFmrEF 比较,^b $P < 0.05$

2.3 不同 LVEDD 值 CHF 病人血清 sST2 水平的比较 C 组(LVEDD > 65 mm)病人血清 sST2 水平显著高于 B 组(LVEDD 55~65 mm)和 A 组(LVEDD < 55 mm)病人(均 $P < 0.05$),B 组(LVEDD 55~65 mm)病人亦显著高于 A 组(LVEDD < 55 mm)病人($P < 0.05$),见表 3。

表 3 不同 LVEDD 值 CHF 病人血清 sST2 水平的比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	sST2/ (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)
		男	女		
A 组	29	15	14	74.22 $\pm$ 11.71	0.50 $\pm$ 0.26
B 组	30	15	15	77.75 $\pm$ 11.03	0.87 $\pm$ 0.42 ^a
C 组	17	9	8	81.17 $\pm$ 12.65	1.49 $\pm$ 0.58 ^{ab}
F 值					20.611
P 值					0.000

注:A 组(LVEDD < 55 mm),B 组(LVEDD 55~65 mm),C 组(LVEDD > 65 mm);与 A 组比较,^a $P < 0.05$,与 B 组比较,^b $P < 0.05$

2.4 血清 sST2 水平与 LVEF、LVEDD 的相关性分析 Spearman 相关分析显示:sST2 水平与 LVEF

呈负相关($r = -0.461, P < 0.05$), sST2 与 LVEDD 呈正相关($r = 0.436, P < 0.05$)。

3 讨论

ST2 属于白细胞介素-1 受体家族成员,主要包括跨膜型 ST2 (ST2L) 和 sST2 两种亚型, IL-33 是 ST2L 的功能性配体^[4]。研究证实心脏受到机械性牵张刺激时, 心肌细胞及心肌成纤维细胞 ST2L 的表达增高, ST2L/IL-33 信号通路具有抑制心肌重塑的作用, 而 sST2 能阻断 ST2L 与 IL-33 的结合, 从而抑制 ST2L/IL-33 信号通路的心肌保护作用^[5]。研究显示 CHF 病人血清 sST2 水平升高, 与其严重程度、LVEF、脑钠肽等相关, 是 CHF 风险评估中一个独立预测指标^[2]。Weinberg EO 等^[6]首先提出 sST2 是一种新颖的 CHF 生物标志物, sST2 水平变化是 CHF 病人死亡或者心脏移植的独立预测因子。Broch K 等^[7]对 1 449 例、年龄大于 60 岁、伴有左心室功能异常、因缺血导致的 CHF 病人研究显示, sST2 水平增高, CHF 病人全因死亡、心衰恶化、心衰住院以及心血管死亡、非致死性心肌梗死或卒中的复合终点升高, 提示高 sST2 水平预示着不良的心血管预后。国内张荣成等^[8]对心力衰竭病人 sST2 水平与预后的相关性研究中发现, 心力衰竭病人入院时血浆 sST2 水平与 N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP)、NYHA 心功能分级以及心率呈正相关, 与 LVEF、收缩压、血钠、总胆固醇呈负相关, sST2 能独立预测心力衰竭病人的全因死亡, 且与 NT-proBNP 联合检测可增加预测能力。

本研究结果显示, CHF 病人血清 sST2 水平随着 NYHA 心功能分级的增加而升高, 心功能越差则 sST2 水平越高, 这与既往试验结果^[9]相一致。2016 欧洲心脏病学会 (ESC) 急性心力衰竭诊断和治疗指南将左室射血分数处于 40%~49% 之间的心力衰竭定义为射血分数中间值的心力衰竭 (HFmrEF)^[12], 已有研究显示 HFrEF 病人血清 sST2 水平显著高于 HFpEF 病人^[10-11]。我们的研究发现, 在 CHF 病人中, HFrEF 病人血清 sST2 水平显著高于 HFmrEF 和 HFpEF 病人, HFmrEF 病人亦显著高于 HFrEF 病人, sST2 与 LVEF 呈负相关, 表明 sST2 水平与慢性心力衰竭心功能状态有关, 提示 sST2 有助于评估 CHF 严重程度。另外, 我们的研究显示, sST2 水平随着 LVEDD 的增大而升高, LVEDD 越大则 sST2 水平越高, sST2 与 LVEDD 呈正相关, 此结果与国内文献报道^[13]一致。

综上所述, CHF 病人血清 sST2 水平随着 NYHA 心功能分级的增加而升高, sST2 与 LVEF 呈

负相关, 与 LVEDD 呈正相关。表明 sST2 水平与 CHF 心功能状态有关, 检测 sST2 有助于评估 CHF 严重程度。

参考文献

- [1] AMBROSIO AP, FONAROW GC, BUTLER J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(12): 1123-1133.
- [2] BAYES-GENIS A, ZHANG Y, KY B. ST2 and patient prognosis in chronic heart failure[J]. Am J Cardiol, 2015, 115(7 Suppl): 64B-69B.
- [3] 中华医学会心血管病学分会, 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.
- [4] 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.
- [5] PFETSCH V, SANIN V, JAENSCH A, et al. Increased plasma concentrations of soluble ST2 independently predict mortality but not cardiovascular events in stable coronary heart disease patients: 13-year follow-up of the KAROLA study[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2017, 31(2): 167-177.
- [6] WEINBERG EO, SHIMPO M, HURWITZ S, et al. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker[J]. Circulation, 2003, 107(5): 721-726.
- [7] BROCH K, UELAND T, NYMO SH, et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology[J]. European Journal of Heart Failure, 2012, 14(3): 268-277.
- [8] 张荣成, 张宇辉, 张健, 等. 可溶性 ST2 对心力衰竭患者死亡的预测价值[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(9): 726-730.
- [9] 张晓敏, 高蓉蓉, 徐雪娟, 等. 血清 sST2 在评估心力衰竭严重程度及近期预后中的价值[J]. 江苏医药, 2016, 42(6): 645-647.
- [10] SANDERS-VAN WIJK S, VAN EMPEL V, DAVARZANI N, et al. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction[J]. Eur J Heart Fail, 2015, 17(10): 1006-1014.
- [11] 张丽, 丁世芳, 蒋桔泉, 等. 可溶性 ST2 在射血分数保留的心力衰竭患者中的表达及其预后价值[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(5): 487-491.
- [12] 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) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2016, 37(27): 2129-2200.
- [13] 邸玉青, 彭道泉. 可溶性 ST2 对慢性心力衰竭患者的诊断价值探讨[J]. 中国心血管杂志, 2013, 18(5): 334-338.

(收稿日期: 2017-07-03, 修回日期: 2018-12-13)