

可溶性生长刺激表达因子 2 对急性心肌梗死患者近期临床预后的预测价值

杨树涵, 陈红伟, 刘艳宾, 邢永生

(新乡市中心医院心血管内科, 河南省新乡市 453000)

[关键词] 可溶性生长刺激表达因子 2; 急性心肌梗死; N 末端 B 型利钠肽原; 主要不良心血管事件

[摘要] 目的 评价血浆可溶性生长刺激表达因子 2 (sST2) 浓度对急性心肌梗死 (AMI) 患者出院后 90 天临床预后的预测价值。方法 选择 2017 年 1 月至 12 月在新乡市中心医院住院的 112 例 AMI 患者为研究对象, 依据 sST2 浓度预测主要不良心血管事件 (MACE) 的受试者工作特征曲线 (ROC) 最佳临界值分为 sST2 高值组和 sST2 低值组。比较 2 组患者的临床资料及出院后 90 天 MACE (定义为死亡、新发慢性心力衰竭) 发生率。评估 sST2 对 MACE 的预测价值。结果 2 组在年龄、收缩压、糖尿病、左心室射血分数 (LVEF)、心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 浓度方面差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。sST2 与 NT-proBNP ($r = 0.452, P = 0.001$)、cTnI ($r = 0.298, P = 0.004$) 呈正相关; 与 LVEF ($r = -0.472, P = 0.001$) 呈负相关。生存分析显示 sST2 高值组 MACE 发生率高于 sST2 低值组, 累积生存率低于 sST2 低值组 ($P = 0.001$)。多因素 Cox 回归分析显示 sST2 $\geq 55.0 \mu\text{g/L}$ 是 AMI 患者出院后 90 天出现 MACE 的危险因素 (风险比为 1.154, 95% CI 为 1.025 ~ 1.342, $P = 0.015$)。结论 血浆 sST2 浓度升高提示 AMI 患者出现死亡和心力衰竭的风险增加。

[中图分类号] R737.33

[文献标识码] A

Predictive value of soluble growth stimulating express gene 2 in short-term clinical prognosis of acute myocardial infarction

YANG Shuhan, CHEN Hongwei, LIU Yanbin, XING Yongsheng

(Department of Cardiology, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang, Henan 453000, China)

[KEY WORDS] soluble growth stimulating express gene protein 2; acute myocardial infarction; N-terminal pro-B type natriuretic peptide; major adverse cardiovascular event

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the predictive value of plasma soluble growth stimulating express gene protein 2 (sST2) concentration for clinical prognosis in 90 days after discharge of patients with acute myocardial infarction (AMI).

Methods 112 patients with AMI hospitalized in Xinxiang Central Hospital from January to December 2017 were selected as subjects of study. According to the best cut-off value of receiver operating characteristic curve (ROC) for sST2 concentration predicting major adverse cardiovascular event (MACE), the subjects were divided into high sST2 group and low sST2 group. The clinical data and the incidence of MACE (defined as death and new onset of chronic heart failure) for 90 days after discharge were compared between two groups. The predictive value of sST2 for MACE was evaluated.

Results There were significant differences in age, systolic blood pressure, diabetes mellitus, left ventricular ejection fraction (LVEF), cardiac troponin I (cTnI) and N-terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-proBNP) between the two groups (all $P < 0.05$). sST2 was positively correlated with NT-proBNP ($r = 0.452, P = 0.001$), cTnI ($r = 0.298, P = 0.004$) and negatively correlated with LVEF ($r = -0.472, P = 0.001$). Survival analysis showed that the incidence of MACE in the high sST2 group was higher than that in the low sST2 group, and the cumulative survival rate in the high sST2 group was lower than that in the low sST2 group ($P = 0.001$). Multivariate Cox regression analysis showed that sST2 $\geq 55.0 \mu\text{g/L}$ was a risk factor for MACE in patients with AMI for 90 days after discharge (hazard ratio 1.154, 95% CI 1.025-1.342, $P = 0.015$). **Conclusion** Elevated plasma sST2 level implies an increased risk of death and heart failure in patients with AMI.

生长刺激表达因子 2 (growth stimulating express gene 2, ST2) 是白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1) 受体家族成员, 有 2 种亚型: 膜结合受体 (ST2L) 通过与 IL-33 配体结合可发挥抗心肌细胞凋亡、抗心肌肥厚和抑制心肌纤维化的心脏保护作用^[1]; 另一种作为“诱饵受体”的可溶性亚型即可溶性 ST2 (soluble ST2, sST2), 受到室壁张力增高等因素刺激合成, 并通过结合和隔绝 IL-33, 阻断 IL-33/ST2L 信号通路的心脏保护作用, 加速心肌重构和心室功能障碍^[2], 是心力衰竭预后的指标^[3]。有研究报道: 在急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者基线 sST2 浓度升高与肌酸激酶峰值、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 下降^[4]、冠状动脉病变严重程度^[5]和心肌梗死范围相关^[6]。随着药物及器械技术的进步, AMI 的急诊抢救成功率显著提高, 但出院以后的预后仍然较差^[7], 国内何蕾等^[8]研究显示 sST2 浓度升高与急性 ST 段抬高型心肌梗死出院 30 天预后相关。因此, 本研究通过测定 AMI 入院时的基线 sST2 浓度并随访 90 天主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular event, MACE), 探讨基线 sST2 浓度对预测 AMI 患者出院后 MACE 的价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择 2017 年 1 月至 12 月在新乡市中心医院心血管内科重症监护病房住院诊断为 AMI 的 112 例患者为研究对象, 其中男 67 例, 女 45 例, 基于受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 确定的 MACE 的 sST2 最佳临界值将患者分为 sST2 高值组 ($sST2 \geq 55.0 \mu\text{g/L}$, 39 例) 和 sST2 低值组 ($sST2 < 55.0 \mu\text{g/L}$, 73 例)。入选标准: (1) 符合第 3 版心肌梗死全球统一定义的 I 型 AMI 诊断标准; (2) 年龄在 30 ~ 85 岁之间。排除标准: (1) 合并免疫性疾病或结缔组织疾病; (2) 怀疑外周血栓脱落所致冠状动脉栓塞、血流中断引起的 AMI; (3) 合并恶性肿瘤; (4) 合并急、慢性严重感染; (5) 合并严重肝、肾功能损害。本研究经新乡市中心医院伦理委员会批准, 所有患者同意参与并签署知情同意书。

1.2 临床资料采集

入院后进行病史采集、体格检查、辅助检查, 根据 AMI 诊疗指南进行相应的诊疗措施。记录一般临床资料如性别、年龄、血压、吸烟、饮酒、家族史、

既往病史、既往服药情况, 计算体质指数, 记录各项生物化学检查结果包括 N 末端 B 型利钠肽原 (N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 及心脏超声心动图检查结果。

1.3 sST2 测定

入院第 2 天空腹取肘静脉血 2 mL, 注入肝素抗凝管内, 4 000 r/min 离心 10 min, 取上层血浆标本置于 -80°C 冰箱保存, 待标本收集完成后统一检测。采用酶联免疫吸附法应用商品化 sST2 检测试剂盒 (美国 C&D 公司) 检测 sST2 浓度, 试剂配制和操作步骤严格按说明书进行。

1.4 病例随访

对所有出院病人在出院后 1 月、2 月、3 月进行电话或门诊随访。随访内容为 MACE, 包括各种原因死亡和因心力衰竭再次入院。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 22.0 统计软件包行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 若符合正态分布, 2 组均数的比较用 t 检验, 若不符合正态分布, 2 组中位数比较用非参数秩和检验。计数资料用百分率 (%) 表示, 分析采用 χ^2 检验。相关分析选用 Spearman 相关分析; 采用 ROC 曲线确定预测 90 天 MACE 的 sST2 浓度最佳临界值; 采用 Kaplan-Meier 法描述 2 组 MACE 事件的发生率; Log-Rank 法判定组间差异是否有意义; 采用单因素和多因素 Cox 回归分析研究影响 90 天 MACE 的因素, 选择在单因素分析中显示 P 值 < 0.05 的因子用于多因素分析。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般情况的比较

本研究共纳入 112 例 AMI 患者, sST2 高值组 39 例, sST2 低值组 73 例。与 sST2 低值组比较, sST2 高值组年龄更大, 收缩压降低, 糖尿病比例高, LVEF 较低, cTnI 和 NT-proBNP 较高 (均 $P < 0.05$; 表 1); 余基线资料 2 组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 sST2 和 NT-proBNP 对 AMI 患者 MACE 预测的 ROC 曲线

sST2 预测 MACE 的 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.788, 95% CI 为 0.705 ~ 0.857 ($P < 0.05$); 最佳临界值为 $55.0 \mu\text{g/L}$, 敏感性为 0.800, 特异性为 0.608。NT-proBNP 预测 MACE 的 AUC 为 0.650, 95% CI 为 0.559 ~ 0.735 ($P <$

0.05)。2 条 ROC 曲线有明显差异 ($P = 0.047$), sST2 对 MACE 的预测价值高于 NT-proBNP(图 1)。

表 1. 2 组患者基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data between the two groups

项 目	sST2 高值组 ($n=39$)	sST2 低值组 ($n=73$)	χ^2 或 t	P
年龄(岁)	60.9±9.8	56.3±8.7	2.550	0.012
男性[例(%)]	21(53.8)	40(54.8)	0.01	0.924
高血压病[例(%)]	10(25.6)	13(17.8)	0.96	0.328
高血脂[例(%)]	10(25.6)	12(16.4)	1.36	0.243
糖尿病[例(%)]	12(30.8)	10(13.7)	4.69	0.03
家族史[例(%)]	9(23.1)	12(16.4)	0.74	0.391
吸烟史[例(%)]	9(23.1)	13(17.8)	0.45	0.504
收缩压(mmHg)	110.22±20.25	121.18±28.12	2.152	0.034
舒张压(mmHg)	69.30±11.72	71.31±10.80	0.911	0.364
心率(次/分)	80.42±15.60	76.12±12.70	1.574	0.118
PCI[例(%)]	29(74.4)	50(68.5)	0.42	0.517
体质指数(kg/m ²)	25.6±5.7	27.5±7.2	1.426	0.157
LVEF(%)	41.8±8.2	46.5±8.2	2.890	0.005
cTnI(μg/L)	1.82±0.49	1.57±0.45	2.715	0.008
NT-proBNP(ng/L)	927±383	720±323	3.026	0.003
sST2(μg/L)	70.01±24.26	52.54±20.84	3.807	0.001

PCI:经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention)。

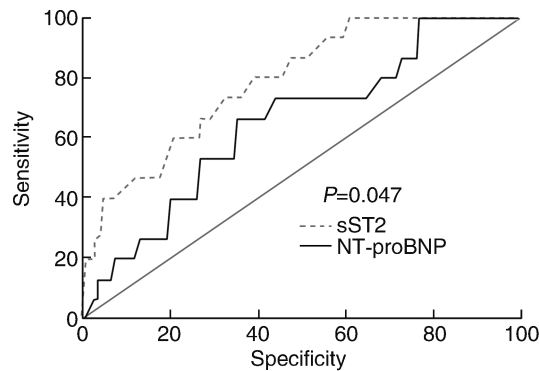


图 1. sST2 和 NT-proBNP 预测 MACE 的 ROC 曲线

Figure 1. ROC curve of sST2 and NT-proBNP predicting MACE

表 2. AMI 患者出现 MACE 的 Cox 回归分析

Table 2. Cox regression analysis of MACE in patients with AMI

项 目	单因素分析		多因素分析	
	风险比(95% CI)	P 值	风险比(95% CI)	P 值
年龄	1.431(1.045 ~ 1.076)	0.036	0.824(0.769 ~ 1.162)	0.451
入院收缩压	1.018(1.008 ~ 1.118)	0.001	0.945(0.866 ~ 1.166)	0.752
sST2	1.146(1.024 ~ 1.416)	0.017	1.154(1.025 ~ 1.342)	0.015
NT-ProBNP	1.021(1.002 ~ 1.086)	0.002	1.252(0.973 ~ 2.286)	0.063

2.3 sST2 和 NT-proBNP、cTnI、LVEF 相关性分析

sST2 与 NT-proBNP($r=0.452, P=0.001$)、cTnI($r=0.298, P=0.004$)呈正相关;与 LVEF($r=-0.472, P=0.001$)呈负相关。

2.4 生存分析

应用 Kaplan-Meier 曲线对 2 组患者进行生存分析,应用 Log-Rank 法比较两者结果,显示 sST2 高值组 MACE 发生率高于 sST2 低值组,累积生存率低于 sST2 低值组($P=0.001$;图 2)。

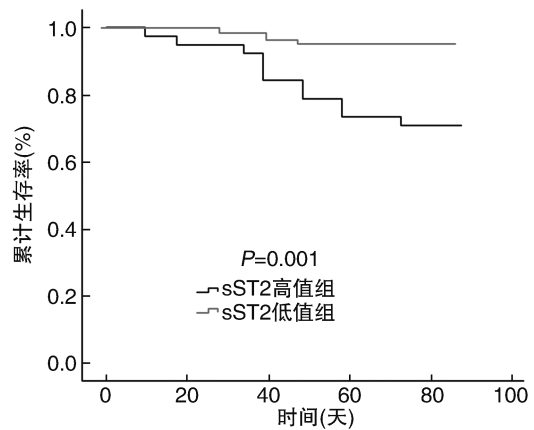


图 2. 2 组出现 MACE 的生存曲线分析

Figure 2. Survival curve analysis of two groups with MACE

2.5 Cox 回归分析

将年龄、性别、吸烟史、糖尿病史、高血压病史、入院时收缩压、入院心率、入院 Killip 心功能分级、肌酐、LVEF、sST2(连续变量)、NT-proBNP、cTnI、行急诊 PCI 等变量因素纳入单因素 Cox 回归分析,将有统计学意义的变量包括年龄、入院收缩压、NT-proBNP、sST2(分类变量,0 为 $sST2 < 55.0 \mu g/L$,1 为 $sST2 \geq 55.0 \mu g/L$)纳入多因素 Cox 回归模型,结果显示 $sST2 \geq 55.0 \mu g/L$ 与患者出院 90 天发生 MACE 风险相关(风险比为 1.154,95% CI 为 1.025 ~ 1.342, $P=0.015$;表 2)。

3 讨 论

本研究旨在观察基线 sST2 浓度与 AMI 患者出院后 90 天 MACE 的关系。发现入院时升高的基线 sST2 浓度有助于评估出院后 90 天发生 MACE 的风险, sST2 和 NT-proBNP 均受左心室负荷的调节, 但 sST2 来源和表达调控较为复杂, 对 AMI 患者的预后影响也有不同。

Weinberg 等^[4]最早发现, sST2 浓度在 AMI 患者显著增加, 与肌酸激酶峰值和 LVEF 存在相关性。本研究同样显示: sST2 与 cTnI、NT-proBNP 呈正相关, 与 LVEF 呈负相关。AMI 患者 sST2 的来源和表达调控的机制尚未明确。动物基础研究显示, 大鼠心肌细胞接受机械应力刺激, sST2 的 mRNA 转录水平增加^[4], 提示机械超负荷诱导产生 sST2。此外, 接受 IL-1 β 刺激, 也能增加 sST2 的 mRNA 转录, 提示坏死心肌细胞释放的致炎因子可能活化相邻细胞产生 sST2^[4]。有研究显示, sST2 浓度和去甲肾上腺素、内皮素、血管紧张素浓度呈正相关, 同时假手术组大鼠中 sST2 显著升高, 提示应激因素通过神经内分泌系统也能促进 sST2 的合成增加。早期研究显示 sST2 是在心肌细胞和心肌成纤维细胞合成分泌的; 近来研究显示心外来源(血管内皮细胞)对 AMI 后的心室重塑的作用更大^[9]。

sST2 和 NT-proBNP 的合成分泌均受到左心室负荷的调节, 在心力衰竭中的预后价值已得到国内外指南的推荐^[3]。但 sST2 的分泌曲线显然不同于 NT-proBNP, 提示预后价值也可能不同。研究^[10]显示 sST2 的分泌在冠状动脉血管堵塞后很快升高, 在 6~17 h 达到高峰, 24 h 后逐渐下降, 这和 AMI 后左心室壁负荷逐渐增加是不一致的, 而且和 NT-proBNP 呈弱相关, 而 NT-proBNP 浓度随着心肌梗死后室壁张力的增加而逐渐增加。Sabatine 等^[11]纳入 1 239 例接受溶栓治疗的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者, 入院基线和 2~8 天分别测定 sST2 和 NT-proBNP 浓度, 2~8 天 sST2 的中位数值较基线浓度下降了 9 $\mu\text{g/L}$, 而 NT-proBNP 的中位数值增加了 386.3 ng/L , 基线 sST2 浓度对预后影响较大, 相反 2~8 天时的 NT-proBNP 浓度对预后的影响较大, 而且在矫正了临床上的危险因素和 NT-proBNP 后, 基线 sST2 浓度仍是 30 天心源性死亡和发生心力衰竭的独立预后因素。而 Wang 等^[12]研究发现 sST2 和 NT-proBNP 均是 AMI 急诊冠状动脉介入术后 MACE 的独立预测因素, 与冠状动脉病变程度的 Gensini 评

分呈正相关, sST2 预测 MACE 的 ROC 曲线 AUC 小于 NT-proBNP (0.802 比 0.872)。Barbarash 等^[13]在一组 88 例 AMI 患者的研究中显示, AMI 患者基线 sST2 和 NT-proBNP 均高于无 AMI 患者, sST2 在入院 12 天时下降至正常, 而 NT-proBNP 无明显变化, sST2 在预测院内 MACE 价值上大于 NT-proBNP (AUC: 0.78 比 0.69)。本研究也显示 sST2 预测 MACE 的 ROC 曲线 AUC 大于 NT-proBNP (0.788 比 0.650), Cox 回归分析显示 sST2 与发生 MACE 的风险相关, 而 NT-proBNP 在矫正风险因素后相关性消失。何蕾等^[8]研究也显示基线 sST2 在矫正 NT-proBNP 及其他混杂因素后是出院 30 天 MACE 的预测因素。sST2 和 NT-proBNP 在 AMI 患者预后价值中的不一致, 可能与 sST2 检测化验的时间点以及入选患者不同有关。

有研究^[14]显示, 糖尿病患者 sST2 血浆浓度明显高于正常人群和糖耐量异常人群的水平, 与最低四分位数相比, sST2 水平第三四分位数和最高四分位数患糖尿病风险分别增加 2.31 倍和 4.00 倍, 这可能与糖尿病患者慢性炎症因子的激活, 导致血管内皮细胞表达 sST2 增加有关。本研究中显示, sST2 高值组既往有较高的糖尿病发生率, 这可能与 sST2 高值组病情较重, 存在较重的炎症反应有关。

本研究为单中心研究, 样本量较小, 随访时间也较短, 基线 sST2 血浆浓度对 AMI 患者 MACE 的确切预测价值, 尚需要更深一步的研究。

[参考文献]

- [1] Yin H, Li P, Hu F, et al. IL-33 attenuates cardiac remodeling following myocardial infarction via inhibition of the p38 MAPK and NF- κ B pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9 (5): 1834-1838.
- [2] Miller AM, Liew FY. The IL-33/ST2 pathway--A new therapeutic target in cardiovascular disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 131(2): 179-186.
- [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] Weinberg EO, Shimpo M, Keulenaer GW, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2002, 106(23): 2961-2966.
- [5] 毛雅晶, 凌琳, 叶家欣, 等. 急性心肌梗死患者血浆 sST2 水平与冠状动脉病变程度的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(6): 557-560.

(下转第 801 页)

- 38(3): 183-223.
- [9] 蔡卫华, 张国华, 岑赛宁. 胎儿生长受限与孕妇红细胞叶酸缺乏的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(9): 1243-1244.
- [10] 王红, 张向阳, 唐琪, 等. 叶酸干预对老年高血压患者血管内皮功能的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14(6): 529-531.
- [11] Fu J, Tang HQ, Qin XH, et al. Efficacy of enalapril combined with folic acid in lowering blood pressure and plasma homocysteine level[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2009, 89(31): 2179-2183.
- [12] Manizheh SM, Mandana S, Hassan A, et al. Comparison study on the effect of prenatal administration of high dose and low dose folic acid[J]. Saudi Med J, 2009, 30(1): 88-97.
- [13] 黄泳华, 罗中明, 朱伟淑, 等. 同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B₁₂ 与妊娠高血压综合征发病的关系[J]. 中华妇产科杂志, 2002, 37(4): 208-209.
- [14] Papandreou D, Malindretos P, Arvanitidou M, et al. Homocysteine lowering with folic acid supplements in children: effects on blood pressure[J]. Int J Food Sci Nutr, 2010, 61(1): 11-17.
- [15] De Lorgeril M, Salen P. The dietary prevention and treatment of coronary heart disease in the new millennium[J]. Compr Ther, 2010, 26(4): 276-282.
- [16] 张立博, 白广海, 党波. 叶酸对急性心肌梗死患者血管内皮功能的影响[J]. 临床内科杂志, 2004, 21(2): 139-140.
- [17] 范贵娟, 徐瑞, 张琪, 等. 高血压患者亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性与血脂异常的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(2): 153-158.
- [18] 张良峰, 王新, 李海燕, 等. N5,N10-亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性及血浆同型半胱氨酸与冠心病的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(10): 1023-1026.
- [19] 叶涛, 吕莉, 李章. 微生物培养法测定血清中的叶酸浓度[J]. 天津医药, 2010, 38(7): 626-627.
- [20] 郝玲, 田熠华, 谭明, 等. 我国部分地区 35~64 岁人群血浆叶酸水平与年龄性别差异比较[J]. 营养学报, 2002, 24(4): 352-355.
- (此文编辑 曾学清)

(上接第 786 页)

- [6] Weir RA, Miller AM, Murphy GE, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(3): 243-250.
- [7] 马丽媛, 吴亚哲, 王文, 等. 《中国心血管病报告 2017》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2018, 23(1): 3-6.
- [8] 何蕾, 彭剑, 郑璇, 等. 血清可溶性致癌抑制因子 2 水平与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者近期临床预后相关性研究[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(1): 41-45.
- [9] Demyanets S, Kaun C, Pentz R, et al. Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature[J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 60(100): 16-26.
- [10] Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction[J]. Circulation, 2004, 109(18): 2186-2190.
- [11] Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. Circulation, 2008, 117(5): 1936-1944.
- [12] Wang YP, Wang JH, Wang XL, et al. Roles of ST2, IL-33 and BNP in predicting major adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(11): 2677-2684.
- [13] Barbarash O, Gruzdeva O, Uchasova E, et al. Prognostic value of soluble ST2 during hospitalization for ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Ann Lab Med, 2016, 36(4): 313-319.
- [14] Lin YH, Zhang RC, Hou LB, et al. Distribution and clinical association of plasma soluble ST2 during the development of type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2016, 118: 140-145.
- (此文编辑 曾学清)