

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00175

心力衰竭患者血清可溶性 ST2 水平的测定及其诊断价值

袁 伟, 顾宇英, 张代富

同济大学附属东方医院心血管内科, 上海 200120

[摘要] **目的** 测定心力衰竭患者血清可溶性 ST2(sST2)水平,探讨其对心力衰竭的诊断价值。**方法** 选取同济大学附属东方医院 2009 年 7 月至 2010 年 12 月期间于心内科住院的心力衰竭患者 192 例,按纽约心脏协会(NYHA)心功能标准进行分级。所有入组病例均详细询问病史,入院后完善血清超敏 C 反应蛋白、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶 MB 以及心脏超声检查,并应用酶联免疫吸附法检测 sST2 水平。**结果** 心力衰竭患者 sST2 明显高于正常对照人群($P=0.003$)。sST2 对心力衰竭诊断的敏感性和特异性分别为 88.2% 和 77.8%。相关分析显示, sST2 与 BNP($r=0.427, P=0.01$)、超敏 C 反应蛋白($r=0.252, P=0.023$)、肌钙蛋白($r=0.330, P=0.041$)以及左室射血分数($r=-0.354, P=0.047$)具有相关性。高水平 sST2 提示患者近期预后不佳。**结论** sST2 与 BNP、左室射血分数等指标具有相关性,可用于心力衰竭的诊断,并提示近期内预后不佳。

[关键词] 心力衰竭; ST2 蛋白; 预后; 诊断

[中图分类号] R 541.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)02-0175-04

Measurement of serum soluble ST2 in patients with heart failure and its diagnostic value

YUAN Wei, GU Yu-ying, ZHANG Dai-fu

Department of Cardiology, Shanghai East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China

[Abstract] **Objective** To measure serum soluble ST2 level in patients with heart failure and to evaluate its diagnostic value for heart failure. **Methods** We selected 192 heart failure patients who were hospitalized in the Cardiology Department of East Hospital, Tongji University during Jul. 2009 to Dec. 2010. The selected patients were divided into different groups according to the classification criterion of New York Heart Association(NYHA). The serum high-sensitivity C-reactive protein, brain natriuretic peptide, cardiac troponin I (cTnI), and creatine kinase isomer-MB were all examined after admission. All the patients received cardiac ultrasound examination. The soluble ST2 levels were determined by ELISA. **Results** The level of sST2 in heart failure patients was significantly higher than that in healthy controls($P=0.003$). The diagnosis sensitivity and specificity of soluble ST2 for heart failure were 88.2% and 77.8%, respectively. Correlation analysis showed that sST2 value was correlated with B-type natriuretic peptide($r=0.427, P=0.01$), high-sensitivity C-reactive protein($r=0.252, P=0.023$), troponin($r=0.330, P=0.041$) and left ventricular ejection fraction($r=-0.354, P=0.047$). **Conclusion** ST2 is correlated with B-type natriuretic peptide, left ventricular ejection fraction and so on, and it can be used for diagnosis of heart failure. High ST2 level indicates poor short-term prognosis of heart failure patients.

[Key words] heart failure; ST2 protein; prognosis; diagnosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(2):175-178]

ST2 蛋白是白介素-1 受体家族成员之一,其基因的发现可以追溯到 1989 年小鼠成纤维细胞的研究中,是人类染色体 2q12 上 IL-1 基因簇的一部分。ST2 基因主要编码两个差异性剪切产物,即血清可溶性 ST2 蛋白(sST2)和跨膜性 ST2 蛋白(ST2L)^[1]。ST2L 通过与其特异性配体 IL-33 结合,抑制血管紧张素 II 和苯肾上腺素诱导的 NF- κ B α

抑制酶的磷酸化,通过降低 NF- κ B 与细胞核结合的活性,在心脏压力失代偿的情况下,起到对心肌细胞的保护作用;而给予 sST2 拮抗后,IL-33 通路的激活减少,明显抑制了 IL-33 抗心肌细胞肥大和纤维化的作用^[2-3]。目前,已有实验证明心力衰竭患者 sST2 水平有显著升高^[4-5]。本研究通过检测心力衰竭患者循环中 sST2 水平,分析其与 BNP、心超等指

[收稿日期] 2011-08-16

[接受日期] 2011-10-12

[作者简介] 袁 伟, 硕士生。E-mail: w_yuan@yahoo.com.cn

标的相关性,以明确 sST2 在心力衰竭患者中的临床应用价值。

1 材料和方法

1.1 病例选择 选取同济大学附属东方医院 2009 年 7 月至 2010 年 12 月期间于心内科住院的心力衰竭患者 192 例,均符合 2008 年欧洲心脏病学会(Eu-ropean Society of Cardiology, ESC)推荐的心力衰竭诊断标准,排除急性 ST 段抬高型心肌梗死、肺栓塞、脑卒中、急性创伤、急慢性感染性疾病,以及合并有肝脏、肾脏、造血系统、结缔组织以及肿瘤等严重原发性疾病的患者。其中男性 107 例(占 55.9%),女性 85 例(占 44.1%),年龄 36~75 岁,平均(67.86±8.38)岁。正常对照组 81 例,为同期在同济大学附属东方医院体检的健康人群,其中男性 46 例(占 56.8%),女性 35 例(占 43.2%),年龄 45~75 岁,平均(62.69±6.47)岁。各组间性别、年龄等基线资料经检验差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 标本检测 sST2 浓度的检测采用酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法,试剂盒购自 MBL 公司。通过全球显微阅读生物计数有限公司 ELX800uv 酶标仪进行比色分析。肌钙蛋白(troponin)、肌酸激酶同工酶 MB(creatine kinase isoenzyme MB, CK-MB)、超敏 C 反应蛋白(high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP)、脑利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)等生化标志物及心脏超声等指标在我院检验科及心超室完成。

1.3 统计学处理 数据收集以后,应用 Excel 软件录入数据,SPSS 18.0 软件进行统计分析。计量资料主要以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对于偏态分布的计量资料则以 Md(IQR)表示。样本间比较采用 Wilcoxon 秩和检验和 Kruskal-Wallis 检验等非参数检验,检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 sST2 与 BNP 对心力衰竭的诊断价值比较 实验组和对照组 sST2 水平分别为 0.45(0.28~0.78) ng/ml 和 0.11(0.05~0.23) ng/ml,两组相比差异有统计学意义($P=0.003$),且随着心功能恶化,sST2 水平逐渐升高(图 1)。sST2 在心力

衰竭的诊断中具有一定的价值。

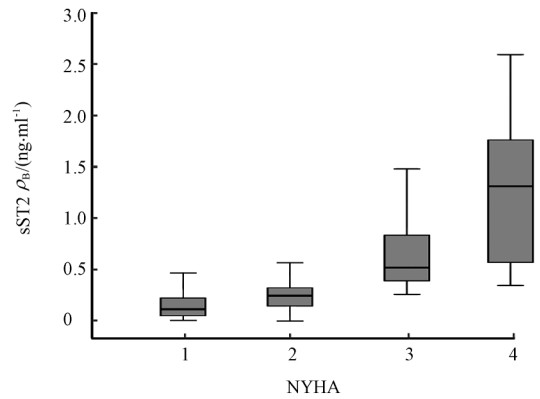


图 1 不同 NYHA 心功能分级与 sST2 水平
Fig 1 sST2 level and different NYHA scores of heart failure

进一步通过 ROC 曲线下面积的方法对 sST2 在心力衰竭中的诊断价值进行评估。sST2 的 ROC 曲线下面积为 0.864($P<0.01$)。根据 ROC 曲线坐标点,当 sST2 的最佳阈值设定为 0.230 5 ng/ml 时,约登指数最大,其诊断心力衰竭的敏感性为 88.2%,特异性为 77.8%。

图 2 为 sST2 与 BNP 的 ROC 曲线描记图,从中可见 sST2 对心力衰竭的诊断曲线下面积仅略低于 BNP,但两者相比无统计学意义,sST2 对心力衰竭的诊断价值不劣于 BNP。

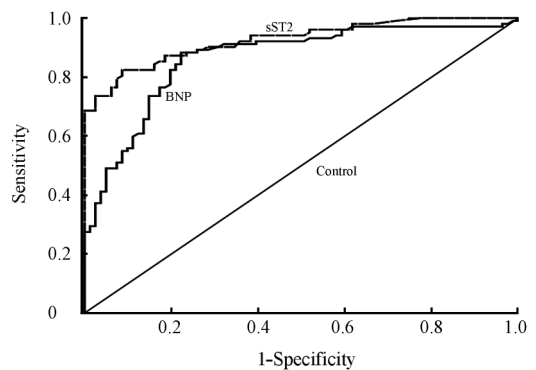


图 2 sST2 和 BNP 诊断心力衰竭的 ROC 曲线
Fig 2 ROC curve analyses of sST2 and BNP for diagnosis of heart failure

2.2 sST2 与超声心动图各指标间的相关性 根据左室射血分数,将实验组分成 EF<40%和 ≥40%组,比较两组间的 sST2 的变化。两组 EF 不同的患者 sST2 水平存在差异(0.66 ng/ml vs 0.32 ng/ml, $P=0.032$)。相关分析显示,sST2 与左室射血分数负相关($r=-0.354, P=0.047$),提示患者 EF 越低,

sST2 水平越高。另外, sST2 与左房内径、左室收缩/舒张末容积未见明显相关。

2.3 sST2 与其他生化标志物之间的相关性 通过

相关分析, sST2 与 BNP($r=0.427, P=0.01$)、超敏 C 反应蛋白($r=0.252, P=0.023$)以及肌钙蛋白($r=0.330, P=0.041$)具有相关性(表 1)。

表 1 sST2 与其他生化标志物之间的相关性

Tab 1 Correlation of sST2 with BNP, hs-CRP and selected parameters

Index	sST2		BNP		hs-CRP	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
sST2	—	—	0.427	0.010	0.252	0.023
BNP	0.427	0.010	—	—	0.418	0.010
hs-CRP	0.252	0.023	0.418	0.010	—	—
LDL-C	-0.207	0.012	-0.081	0.500	-0.773	0.058
CK-MB	0.292	0.088	0.052	0.550	-0.181	0.078
cTnT	0.330	0.041	0.423	0.010	0.398	0.010

2.4 sST2 与 BNP 对近期内预后的评估 实验组 192 例患者中, 有 9 例患者在入院 10 d 内死亡, 占 4.7%。死亡组和存活组 sST2 水平分别为 0.41 (0.15~1.21) ng/ml 和 1.37(0.57~4.40) ng/ml。将近期死亡与存活患者的 sST2 水平进行比较, 发现两者差异有统计学意义($P<0.001$, 图 3)。

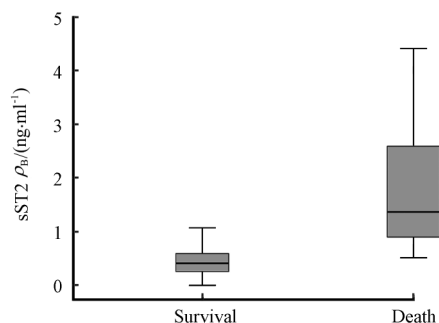


图 3 sST2 水平与患者近期预后

Fig 3 sST2 level and short-term prognosis of patients

图 4 为通过 ROC 曲线方法分析 sST2 与 BNP 对患者近期死亡预测效能, sST2 和 BNP 的曲线下面积分别为 0.913 和 0.911。两者联合对死亡预测率的价值升高, 曲线下面积达 0.936。sST2 对近期死亡预测的灵敏度和特异性分别为 92.3% 和 76.1%。

3 讨论

sST2 与 BNP 同属于反映心肌负荷情况的生化标志物, 能够提示心力衰竭诊断和治疗效果, 提示危险分层和预后信息, 反映潜在的治疗目标^[6-7]。本研究结果显示, sST2 可以作为心力衰竭诊断的指标之一, 可以反映心力衰竭的严重程度和心脏功能的损害程度。通过 ROC 曲线法我们发现, sST2 诊断心

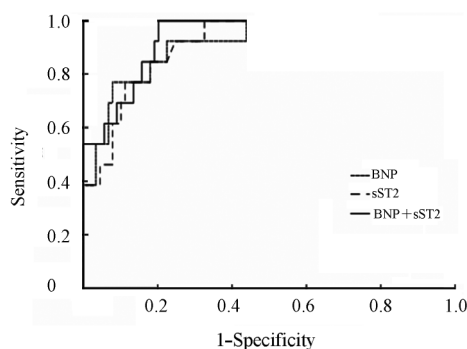


图 4 sST2、BNP 及两者联合对近期死亡预测的 ROC 曲线

Fig 4 ROC curve for soluble ST2 or BNP alone or in combination in predicting short-term patient death

力衰竭的敏感性和特异性分别为 88.2% 和 77.8%, 其对心力衰竭的诊断价值不劣于 BNP。根据超声心动图检查结果, sST2 与左室射血分数也具有相关性, 其与超声心动图检查的一致性进一步验证了其对于心力衰竭辅助诊断价值的特异性。本研究还显示 sST2 对患者的近期预后有一定的提示作用, 联合 BNP 和 sST2 可以增加预测价值。另外, sST2 可以通过 IL-6 和 IL-12 起到调节炎症反应的作用, 其与炎症反应之间的紧密联系也可从一个侧面对 BNP 起到一个很好的补充。可见联合 sST2 与 BNP 的检测, 不仅能在心力衰竭的诊断中起到作用, 还能更好地提示患者预后, 为下一步的治疗提供依据。

CRP 是体现炎症反应的生化标志物, 由肝细胞和 IL-6 相互作用后形成。CRP 最早在 Framingham 的研究中被认为也可在高危人群中早期发现症状不典型的心力衰竭患者^[8]。研究显示, CRP 与心力衰竭症状的严重程度正相关, 并可以在临床工作中起

到提示预后的作用^[9-10]。但是,CRP 的不足之处在于缺乏特异性,在各种急慢性感染、急性冠脉综合征、吸烟以及风湿免疫性疾病中均有升高。本研究提示,sST2 浓度与 CRP 正相关,且 sST2 在心力衰竭的诊断中有较高的特异性。可以相信,sST2 与 CRP 联合应用对心力衰竭的早期诊断提供了更多客观依据。

中等程度的肌钙蛋白升高也可见于各种非心肌梗死的严重心力衰竭患者,并且与患者死亡终点相关^[11]。肌钙蛋白提示损伤,而 sST2 反映功能,两者相结合能判断患者的病情严重程度,并对预后判定也有一定意义。

由于不同的生化标志物有不同的生物学特性和代谢过程,并不同程度地参与心力衰竭的各种病理生理过程,故目前国内外大多学者提倡多指标联合检测,有助于对心力衰竭患者预后的判定。已有研究显示多种生化标志物联合在一起可以提高心血管疾病死亡危险分层的准确性^[12]。我们相信联合 sST2 的多指标检测一定能够有效地提高诊断率,能为预后及危险分层提供更多的信息,也是将来进一步研究的一个重要方向。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor[J]. FEBS Lett, 1989, 258: 301-304.

[2] Sanada S, Hakuno D, Higgins L J, Schreiter E R, McKenzie A N, Lee R T. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system[J]. J Clin Invest, 2007, 117: 1538-1549.

[3] Bartunek J, Delrue L, Van Durme F, Muller O, Casselman F, De

Wiest B, et al. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52: 2166-2174.

[4] Rehman S U, Mueller T, Januzzi J L Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52: 1458-1465.

[5] Januzzi J L Jr, Peacock W F, Maisel A S, Chae C U, Jesse R L, Baggish A L, 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: 607-613.

[6] Braunwald E. Biomarkers in heart failure[J]. N Engl J Med, 2008, 358: 2148-2159.

[7] Krauser D G, Lloyd-Jones D M, Chae C U, Cameron R, Anwaruddin S, Baggish A L, et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy[J]. Am Heart J, 2005, 149: 744-750.

[8] Vasan R S, Sullivan L M, Roubenoff R, Dinarello C A, Harris T, Benjamin E J, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study[J]. Circulation, 2003, 107: 1486-1491.

[9] Anand I S, Latini R, Florea V G, Kuskowski M A, Rector T, Masson S, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan[J]. Circulation, 2005, 112: 1428-1434.

[10] Venugopal S K, Devaraj S, Jialal I. Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2005, 14: 33-37.

[11] Horwich T B, Patel J, MacLellan W R, Fonarow G C. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure[J]. Circulation, 2003, 108: 833-838.

[12] Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes[J]. N Engl J Med, 2008, 358: 2107-2116.

[本文编辑] 贾泽军