

血清可溶性ST2水平对射血分数中间型心力衰竭患者预后的预测价值

乐建华¹, 蒋爱忠¹, 廖成标¹, 张惠琪¹, 彭龙云² (1. 广东省河源市人民医院, 广东河源 517000; 2. 中山大学第一医院, 广州 510080)

摘要:目的 了解血清可溶性(sST2)水平对射血分数中间型心力衰竭(HFmrEF)患者预后的预测价值。方法 300例HFmrEF患者检测血清sST2水平, 并随访1年, 用多因素Logistic回归分析sST2水平与心血管事件的关系。结果 Logistic回归分析显示, 血清sST2水平为HFmrEF患者心血管事件的独立危险因素(OR=1.03, 95%CI=1.00~1.05, $P<0.05$)。结论 血清sST2水平对HFmrEF患者心血管事件具有预测价值。

关键词: 可溶性ST2; 射血分数中间型心力衰竭

中图分类号: R 541.6

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)04-0421-03

Prognostic value of serum level of soluble ST2 in heart failure with mid-range ejection fraction

LE Jian-hua¹, JIANG Ai-zhong¹, LIAO Cheng-biao¹, ZHANG Hui-qi¹, PENG Yun-long² (1. Heyuan People's Hospital, Heyuan 517000, China; 2. First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: Objective To investigate the prognostic value of serum level of soluble ST2 (sST2) in heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF). Methods Serum sST2 level was detected in 300 patients with HFmrEF underwent 1-year follow-up. The relationship between sST2 level and cardiovascular events was evaluated by multivariate Logistic regression. Results Logistic regression analysis showed that serum sST2 level was an independent risk factor for cardiovascular events in HFmrEF patients (OR 1.03, 95%CI 1.00-1.05, $P<0.05$). Conclusion Serum sST2 level may be helpful to predict the cardiovascular events in HFmrEF patients.

Key words: soluble ST2; heart failure with mid-range ejection fraction

慢性心力衰竭(CHF)是心血管系统病死率最高的疾病之一, 以心排量不足、组织供血不足及肺循环、体循环淤血为主要表现^[1]。对CHF的干预是全球慢性心血管疾病防治的重要内容。射血分数中间型心力衰竭(HFmrEF)是指左室射血分数(LVEF)处于40%~50%的特殊心力衰竭人群, 由2016年欧洲心脏病学会指南首次提出^[2]。与射血分数下降型心力衰竭(LVEF<40%)及射血分数保留型心力衰竭(LVEF>50%)相比, HFmrEF患者主要表现为舒张功能不全伴轻度收缩功能不全, 而针对该人群的相关临床研究较少, 其病理生理特点, 诊断、治疗与预后仍不明确。可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)是白细胞介素1受体家族成员之一。既往研究表明, sST2水平不仅对CHF具有较好的诊断价值^[3], 对CHF的预后也有较好的预测作用^[4]。而sST2对HFmrEF这一特殊人群预后的预测效果, 相关文献报道尚少。本文旨

在了解sST2水平对HFmrEF患者预后的预测价值。

1 资料和方法

1.1 观察对象

本研究通过我院伦理委员会审查批准。按以下纳入、排除标准筛选HFmrEF患者, 纳入标准: (1)符合2016年欧洲心脏病协会心力衰竭指南对HFmrEF的诊断标准^[2]: ①存在心力衰竭的症状和体征; ②血浆脑钠肽(BNP)或N-端脑利钠肽前体(NT-proBNP)升高; ③左室射血分数(LVEF)为40%~49%; ④左室舒张功能不全或左室/左心房肥大; (2)年龄<80岁。排除标准: (1)恶性肿瘤患者; (2)严重肝功能不全患者(谷丙转氨酶或谷草转氨酶大于正常上限的2倍); (3)严重肾功能损伤(肌酐清除率<30 mL/min); (4)严重心率失常者; (5)严重感染者。在我院2015年1月至2018年1月心血管内科门诊及住院的CHF患者中, 筛选出HFmrEF患者300例。

1.2 方法

收稿日期: 2020-02-18; 修订日期: 2020-05-13

作者简介: 乐建华(1979-), 男, 硕士, 副主任医师

1.2.1 一般资料的收集 收集所有入组患者的年龄、性别、身高、身体质量、血压、糖尿病、高血压病史。

1.2.2 血清学指标检测 所有入选患者于清晨抽取空腹静脉血于EDTA管内,分离血浆并于-80℃的环境下保存,使用Critical Diagnostics (California, US)公司生产的Presage ST2检测试剂盒,采用酶联免疫吸附法测定sST2水平,并通过我院中心实验室检测血浆低密度脂蛋白(LDL-C)及血糖水平。

1.2.3 随访 所有患者根据指南进行标准治疗,并于入组后每3个月进行为期1 a的门诊随访,随访的主要终点为心血管不良事件发生,包括因心力衰竭(HF)住院或心血管死亡,根据随访期间是否发生心血管不良事件分为事件组和非事件组。

1.3 统计学处理

使用SPSS 21.0软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。计数资料以频数及百分比表示,采用 χ^2 检验。采用单因素Logistic回归模型分析sST2水平及其他危险因素与心血管不良事件的关系,采用多因素Logistic回归模型进一步分析sST2水平与心血管事件的独立关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

在年龄、男性比例、收缩压、糖尿病比例、高血压比例、sST2水平等方面,事件组与非事件组的差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01)。两组BMI、舒张压、LDL-c差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 HFmrEF患者心血管不良事件的回归分析

单因素Logistic回归分析中,sST2、年龄、男

性、收缩压、糖尿病、高血压、血糖水平为HFmrEF患者发生心血管事件的危险因素,见表2。进一步进行多因素Logistic回归分析,矫正了其他危险因素后显示,sST2水平为HFmrEF患者发生心血管事件的独立危险因素(OR 1.03, 95%CI 1.00~1.05, $P < 0.05$),见表3。

3 讨论

ST2是白细胞介素-1家族成员,是心肌细胞和心肌成纤维细胞受机械压力刺激时产生的一种蛋白质,包括可溶形式(sST2)和跨膜形式(ST2L)。当心室受到刺激后,将导致心肌细胞及成纤维细胞上调sST2蛋白的表达,通过白细胞介素-33/ST2L信号通路减弱对心脏的保护作用。既往研究发现,ST2L通过与IL-33特异性结合,抑制心肌细胞肥大与纤维化,发挥保护心肌的作用^[5]。而sST2与IL-33竞争性结合,抑制了ST2L与IL-33的结合,促进了心肌重塑,最终导致心功能不全。

既往的研究发现,sST2在HF患者中具有较好的诊断效能,相比传统的NT-proBNP,具有不受原有心血管疾病、房颤、年龄、身体质量指数及肾功能影响的优点^[6-7]。有文献报道,急性HF患者sST2水平明显高于非HF患者^[8]。一项荟萃分析的结果显示sST2对HF具有较好的诊断价值^[9]。sST2也对急、慢性HF患者的预后具有预测价值。在2013年美国心脏病协会(AHA)指南中,sST2被推荐用于HF患者的动态随访及风险评估,预测HF患者的再住院及死亡事件。Song等^[3]的研究表明,sST2水平与全因死亡、心力衰竭再住院率相关。王飞等^[10]的研究表明,sST2为不同类型CHF患者发生心血管不良事件的独立危险因素。然而,国内外尚无单独的大样本研究

表1 一般资料指标在事件组与非事件组间的比较

指标	事件组(n=81)	非事件组(n=219)	t/χ^2 值	P值
年龄/岁	67.1±4.9	62.6±5.0	6.958	<0.01
男性/例(%)	33(40.7)	31(14.2)	24.903	<0.01
身体质量指数/(kg/m ²)	27.3±6.7	26.9±6.2	0.4853	>0.05
收缩压/mmHg	134.5±20.4	129.7±16.6	2.085	<0.05
舒张压/mmHg	78.2±12.0	79.1±10.6	0.630	>0.05
糖尿病/例(%)	25(30.9)	17(7.8)	26.210	<0.01
高血压/例(%)	68(84.0)	156(71.2)	5.056	<0.05
LDL-C/(mmol/L)	3.7±1.1	3.4±1.1	2.097	<0.05
血糖/(mmol/L)	6.8±2.4	6.0±1.9	3.006	<0.01
sST2/(μg/L)	111.5±13.0	107.7±11.3	2.480	<0.05

表2 HFmrEF患者1a不良事件发生的单因素Logistic回归分析

项目	β	SE	Wald	OR(95%CI)	P值
sST2	0.026	0.11	5.802	1.03(1.01,1.05)	<0.05
年龄	0.178	0.029	37.596	1.19(1.13,1.26)	<0.01
男性	1.428	0.298	22.978	4.17(2.32,7.48)	<0.01
身体质量指数	0.008	0.021	0.162	1.01(0.97,1.05)	>0.05
收缩压	0.015	0.007	4.143	1.02(1.00,1.03)	<0.05
舒张压	-0.008	0.012	0.403	0.99(0.97,1.02)	>0.05
糖尿病	1.669	0.349	22.890	5.31(2.68,10.51)	<0.01
高血压	0.748	0.338	4.910	2.11(1.09,4.09)	<0.05
LDL-C	0.190	0.116	2.669	1.21(0.96,1.52)	>0.05
血糖	0.152	0.061	6.273	1.17(1.03,1.31)	<0.05

表3 HFmrEF患者1a不良事件发生的多因素Logistic回归分析

项目	β	SE	Wald	OR(95%CI)	P值
sST2	0.027	0.013	4.025	1.03(1.00,1.05)	0.045
年龄	0.164	0.031	27.598	1.18(1.11,1.25)	<0.001
男性	1.503	0.351	18.329	4.50(2.26,8.95)	<0.001
糖尿病	1.231	0.395	9.723	3.43(1.58,7.43)	0.002
高血压	0.447	0.389	1.319	1.56(0.73,3.35)	0.251
LDL-C	0.159	0.138	1.322	1.17(0.89,1.54)	0.250

对sST2对HFmrEF患者预后的预测价值进行评估。HFmrEF作为CHF的特殊人群,相关病理生理机制及临床诊断、治疗、预后预测的研究较少,用于指导临床的指南推荐较少。分析sST2在该特殊HF人群预后的评估作用,具有重要意义。本文中,我们首次通过较大样本的分析,发现事件组患者的sST2水平比非事件组明显升高,Logistic回归模型校正常见的临床危险因素后,sST2水平仍与心血管事件独立相关(OR 1.03, 95%CI 1.00~1.05, $P<0.05$),说明sST2在HFmrEF人群中也具有较好的心血管事件的预测价值,为其临床应用提供了更多的证据。然而,本研究仍有不足之处,在于本研究为回顾性研究,受限于样本量及其他变量的缺乏,sST2与心血管事件的独立相关关系可能受残余混杂的影响,需要更多的研究加以明确。

参考文献:

- [1] MUDD J O, KASS D A. Tackling heart failure in the twenty-first century[J]. *Nature*, 2008, 451(7181): 919-928.
- [2] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, 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.

- [3] SONG Y, LI F, XU Y, et al. Prognostic value of sST2 in patients with heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 39(1): 304-305.
- [4] FELKER G M, FIUZAT M, THOMPSON V, et al. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: Association with functional capacity and long-term outcomes[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(6): 1172-1179.
- [5] 武希梅, 韩雅君. 可溶性ST2在心力衰竭中的作用研究进展[J]. *华北理工大学学报(医学版)*, 2019, 21(2): 158-162.
- [6] BAYES-GENIS A, ZHANG Y, KY B. ST2 and patient prognosis in chronic heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(7 Suppl): 64-69.
- [7] KIM M S, JEONG T D, HAN S B, 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.
- [8] JANUZZI J J, 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.
- [9] HUANG D H, SUN H, SHI J P. Diagnostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 for heart failure[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(5): 570-577.
- [10] 王飞, 霍志成, 卢翠碧, 等. sST2对不同类型慢性心力衰竭预后的预测价值[J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(6): 561-563.