

# 可溶性 ST2 在心力衰竭评估中的应用价值

李建英, 谭黎明

湖南省人民医院, 湖南 长沙 410001

**摘要:** **目的** 探讨 sST2 在心力衰竭中的临床应用, 为心力衰竭评估提供新的参考依据。 **方法** 选取湖南省人民医院 2015 年 1-12 月确诊为心力衰竭的患者 50 例作为实验组、非心衰的其他心血管疾病患者 34 例作为疾病对照组和健康体检者 44 例作为健康对照组。采集三组人员的静脉血检测 sST2 和 NT-proBNP。收集实验组的临床资料, 分析 sST2 含量与心衰患者的联系, 同时比较该指标与 NT-proBNP 对心衰的临床诊断价值。 **结果** 实验组 sST2 均值为  $(48.43 \pm 10.21)$  ng/ml、疾病对照组为  $(24.69 \pm 9.35)$  ng/ml、健康对照组为  $(19.91 \pm 8.76)$  ng/ml, 这三组 sST2 的均值经统计学处理其差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 慢性及急性心衰患者的 sST2 均值分别为  $(61.43 \pm 12.45)$  和  $(35.41 \pm 12.23)$  ng/ml, 两者差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); NYHA 分级中 II 级、III 级和 IV 级心衰患者的 sST2 均值分别为  $(29.42 \pm 12.33)$ 、 $(36.19 \pm 10.42)$  和  $(66.40 \pm 13.44)$  ng/ml, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); sST2 均值在心衰患者不同年龄和病因中差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); sST2 和 NT-proBNP 用于区分心衰和对照个体的 ROC 曲线下面积分别为  $0.753$  ( $95\%CI: 0.630 \sim 0.877$ ,  $P < 0.01$ ) 和  $0.848$  ( $95\%CI: 0.763 \sim 0.934$ ,  $P < 0.01$ )。 **结论** sST2 作为一种新的血清标志物, 在慢性心衰中显著升高, 并与心衰严重程度相关, 可与 NT-proBNP 检测联合应用, 有利于对心衰疾病作出正确诊断。

**关键词:** 可溶性 ST2; 心力衰竭; 临床应用

**中图分类号:** R541.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2017)03-0361-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2017.03.031

## Application value of soluble ST2 assay in heart failure

LI Jian-ying, TAN Li-ming

The People's Hospital of Hunan Province, Changsha, Hunan 410001, China

Corresponding author: TAN Li-ming, E-mail: tanliming838@163.com

**Abstract:** **Objective** To explore the clinical application of soluble ST2 (sST2) in heart failure (HF) so as to provide a new basis for the clinical assessment of HF. **Methods** Fifty patients diagnosed with HF in the People's Hospital of Hunan Province from January to December 2015 were selected as the experimental group, 34 cardiovascular disease patients without HF as the disease control group, and 44 health examinees as the healthy control group. Venous blood samples of the three groups were collected, and the levels of sST2 and NT-proBNP were detected. Clinical data of the experimental group were collected. The relationship between sST2 and HF was analyzed, and then the clinical value of sST2 and NT-proBNP in diagnosis of HF was compared. **Results** The average levels of sST2 in the experimental group, the disease control group and the healthy control group were  $(48.43 \pm 10.21)$  ng/ml,  $(24.69 \pm 9.35)$  ng/ml and  $(19.91 \pm 8.76)$  ng/ml respectively, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The average levels of sST2 in chronic and acute HF subgroups were  $(61.43 \pm 12.45)$  ng/ml and  $(35.41 \pm 12.23)$  ng/ml respectively, with a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). The average levels of sST2 in NYHA II, NYHA III and NYHA IV subgroups were  $(29.42 \pm 12.33)$  ng/ml,  $(36.19 \pm 10.42)$  ng/ml and  $(66.40 \pm 13.44)$  ng/ml respectively, with statistically significant differences (all  $P < 0.05$ ). No statistically significant differences were found in the average levels of sST2 among groups with different ages and pathogeny ( $P > 0.05$ ). The areas under the ROC curve of sST2 and NT-proBNP for distinguishing between HF and all control individuals were  $0.753$  ( $95\%CI: 0.630 \sim 0.877$ ,  $P < 0.01$ ) and  $0.848$  ( $95\%CI: 0.763 \sim 0.934$ ,  $P < 0.01$ ) respectively.

**Conclusions** As a new serum marker, the level of sST2 is significantly increased in chronic HF, and correlated with the severity of HF. Combined detection of sST2 and NT-proBNP is conducive to correct diagnosis of HF.

**Key words:** soluble ST2; heart failure; clinical application

**基金项目:** 湖南省卫生厅科研项目 (C2013-065)

**作者简介:** 李建英 (1989-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 临床检验诊断学。

**通信作者:** 谭黎明, E-mail: tanliming838@163.com。

心衰是由心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损、以心室重塑和可变性心肌纤维化为特点的疾病, 虽然其治疗取得进步, 但患者 5 年死亡率仍达 50%<sup>[1]</sup>。为了提高心衰患者生存率, 当前临床广泛使

用的脑钠肽(BNP)、N 末端 B 型利钠肽(NT-proBNP)和半乳糖凝集素-3(Gal3)等标志物已逐渐用于心衰的早期诊断、治疗和预后,但其易受到年龄、性别、体型和肾功能等因素影响,加之生物标记法简单、易行,因此寻找新的心脏标志物仍是研究的方向。研究显示,sST2 作为一种新型血清标志物,与受到损伤后的纤维化反应有直接关联,可反映心力衰竭患者心肌纤维化和心室重塑程度,并与患者预后密切相关<sup>[2-4]</sup>。可见,sST2 检测有助于医生对高危心衰患者采取更准确的治疗和预后方案,为医生提供一个精确的工具来对心衰疾病进行辅助评估。本研究旨在检测心衰患者的 sST2,分析 sST2 含量与心衰患者的联系,探讨 sST2 在心衰中的临床应用,为心衰临床评估提供理论依据,同时比较该指标与 NT-proBNP 对心衰的临床诊断价值。

# 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 1-12 月在本医院确诊为心力衰竭的患者 50 例,非心衰的其他心血管疾病患者 34 例以及健康体检者 44 例,分别作为实验组、疾病对照组和健康对照组。其中实验组中男 28 人,女 22 人,平均年龄(69.83±7.11)岁;疾病对照组中男 20 人,女 14 人,平均年龄(67.56±6.74)岁;健康对照组中男 23 人,女 21 人,平均年龄(68.42±7.23)岁。三组在性别、年龄等一般情况方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具可比性。

1.2 试验方法 于入院时收集实验组的临床资料,包括人口统计学特点、病因、NYHA 心功能分级、急慢性等,均根据心衰治疗指南给予标准治疗。入院 12 h 内抽取三组人员静脉血后离心,EDTA 抗凝后-20℃保存备用。采用酶联免疫法测定 sST2,电化学发光免疫法测定 NT-proBNP。

1.2.1 入选标准 ①心衰患者诊断标准符合 2014 年中华医学会心血管病学分会修订的中国心力衰竭诊断和治疗指南中诊断标准<sup>[5]</sup>。②年龄大于 18 岁。

1.2.2 排除标准 ①入院时确诊为急性冠脉综合征及肿瘤的患者。②重度认知障碍、失语、智能损害、意识不清者。③合并肝、肾、脑血管、内分泌系统等严重原发性疾病者。

1.3 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计软件对资料进行统计分析,患者一般资料中正态分布的计量资料用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )进行描述,2 组间结果差异比较采用  $t$  检验,多组比较采用方差分析;ROC 曲线下面积用于判断 sST2 及 NT-proBNP 对疾病的预测能力。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

# 2 结果

2.1 三组 sST2 均值比较 sST2 均值在实验组与疾病对照组和健康对照组间差异均有统计学意义( $P<0.05$ );疾病对照组和健康对照组中 sST2 均值差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 三组血清 sST2 水平对比( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	sST2(ng/ml)
实验组	50	48.43±10.21
疾病对照组	34	24.69±9.35
健康对照组	44	19.91±8.76

注:实验组与疾病对照组比较, $t=-2.57, P<0.05$ ;实验组与健康对照组比较, $t=-3.68, P<0.01$ ;疾病对照组与健康对照组比较, $t=-1.78, P>0.05$ 。

2.2 sST2 均值与实验组临床资料的联系 血清 sST2 均值在慢性和急性心衰患者中差异有统计学意义( $P<0.05$ );在 NYHA 分级不同程度中差异有统计学意义( $P<0.05$ )。同时显示心衰患者 sST2 均值在年龄和病因上差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 sST2 与心衰患者临床资料的差异比较( $\bar{x}\pm s$ )

指标	例数	sST2(ng/ml)	$t/F$ 值	$P$ 值
年龄(岁)				
<60	20	47.52±10.22		
≥60	30	50.25±11.47	-1.562	0.120
急性				
慢性	22	35.41±12.23		
慢性	28	61.43±12.45	-2.117	0.035*
病因				
扩张型心肌病	15	45.08±10.76		
高血压	13	48.27±9.87		
冠心病	22	51.16±11.36	1.963	0.375
NYHA 分级				
Ⅱ级	16	29.42±12.33		
Ⅲ级	14	36.19±10.42		
Ⅳ级	20	66.40±13.44	7.21	0.027*

注: \* $P<0.05$ 。

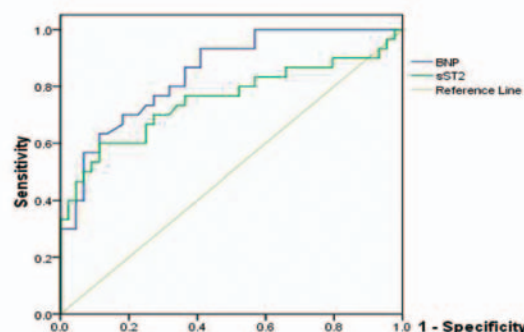


图 1 ROC 曲线分析 sST2 和 NT-proBNP 检测的诊断能力

2.3 sST2 和 NT-proBNP 对心衰患者的诊断价值比较 实验组、疾病对照组和健康对照组中 NT-proBNP 均值分别为(3 134.61±233.42)、(1 084.33±215.76)和(453.56±196.62)pg/ml,NT-proBNP 用于区分心衰患者和所有对照个体时的 ROC 曲线下面积为 0.848(95%CI:0.763~0.934, $P<0.01$ ),而 sST2 用于区分心衰和所有对照个体时的 ROC 曲线下面积为 0.753

(95%CI:0.630~0.877,  $P<0.01$ ),见图 1。

### 3 讨论

ST2 作为 Toll 样受体/白细胞介素-1(IL-1)受体超家族成员之一,具有与 IL-1 受体相似的结构,是白细胞介素-33(IL-33)的可溶性受体,由心肌细胞和成纤维细胞分泌,并由两种亚型构成:跨膜型 ST2(ST2L)和可溶性 sST2。ST2L 含有 3 个细胞外免疫球蛋白结构域,sST2 则缺乏跨膜和胞内受体结构域,它们与共同配体 IL-33 结合并发挥生物学作用<sup>[6-7]</sup>。ST2L 和 sST2 均直接与心脏疾病的进展相关,当 sST2 浓度低时,ST2L 与 IL-33 结合形成一个力学激活系统的信号通路,该通路具有抗心室重塑、心肌细胞肥大、心肌纤维化和抗动脉粥样硬化等心脏保护作用,而当 sST2 水平高时,sST2 作为诱骗受体可中和 IL-33,阻止其与 ST2L 结合,从而阻碍 IL-33/ST2L 信号通路的保护效应<sup>[8-9]</sup>。最近研究发现当心脏受到机械性牵拉时,心肌细胞和成纤维细胞分泌的该蛋白表达增加,其中以 sST2 为主,导致细胞死亡和组织纤维化,降低了心脏的功能,增加疾病的进展率。

本试验研究结果显示实验组 sST2 均值明显升高,与疾病对照组和健康对照组相比,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。表明当心肌细胞和成纤维细胞受到生物机械拉伸力、心肌纤维化和变性等情况,可引起心肌细胞产生 sST2,使血清 sST2 升高。这与 Januzzi 等<sup>[10]</sup>研究的 593 例急性不明鉴别的呼吸困难患者中急性心衰导致的呼吸困难组 sST2 水平明显高于非心衰组结果较一致。若心脏长时间持续承受压力,会导致细胞死亡和心肌纤维化严重,降低心脏功能,增加病情,使慢性心衰患者 sST2 含量要高于急性期患者。同时随着心力衰竭程度的加重,心脏所承受负荷增加,sST2 的升高更加显著,这与本试验检测的 sST2 浓度在慢性心衰中含量显著升高,与急性期相比,差异有统计学意义,以及 sST2 随心功能 NYHA 分级的严重程度增加而呈上升趋势结果较一致。同时研究结果显示 sST2 指标与心衰患者年龄和疾病病因无关,产生上述结果的原因可能是由于不同年龄段和病因引发的病理生理过程均是由于心肌负荷过重使心肌细胞肥大、心肌纤维化和心肌重塑,其受损程度相当,由此产生的 sST2 水平没有差异。这与文献<sup>[11]</sup>报道的结果较一致。

从上述结果看出 sST2 作为一种新的临床标志物,可以有效反映心肌重塑和区分急慢性心衰人群,然而结果显示其诊断心衰的能力不及 NT-proBNP,其原因可能是 sST2 作为 IL-1 家族的成员,不仅受心肌应激

影响,还受机体全身炎症、脓毒症或免疫性疾病影响,所以其诊断心衰的特异性较差,使其独立诊断心衰受到一定限制。NT-proBNP 诊断心衰也具局限性,Bayes-Genis 等<sup>[12]</sup>学者检测 879 例心衰患者心衰指标发现 NT-proBNP 随肾功能衰减显著升高,而 sST2 浓度不受影响。Stienen S 等<sup>[13]</sup>对 1 235 例患者 NT-proBNP 指标进行检测,发现其在老年人中浓度显著高于年轻人,受年龄因素影响。由此可见两指标联合应用可相互弥补部分缺陷,提高心衰诊断的准确性。另外,国际联合协作研究显示,sST2 指标优于目前已知的临床因素和生物标志物在于其对 1 年死亡风险的预测价值<sup>[14-16]</sup>。Lassus 等<sup>[17]</sup>学者对 5 306 例心衰患者心衰指标进行研究,发现 sST2 和 NT-proADM 等新型标志物对患者短期和长期死亡风险预测潜能最大,当然,与其他指标连用效果更好。Rehman SU 等<sup>[18]</sup>发现心衰患者一年内死亡率与 sST2 浓度呈正相关,且预测价值在一年以上。由于本研究并没有对患者病情和指标进行追踪,因此无法对其预测价值进行评估。但 sST2 作为心衰诊断标志物,可与临床常用的生物标志物如 NT-proBNP 联合检测,利于对心衰疾病作出正确诊断、并为治疗提供新的治疗思路。本研究是以患者临床资料、临床特点和相应指标为主要依据的探索性研究,具有一定的局限性。另外,该试验病例数较少,存在抽样误差,因此本研究尚无法得出确定性的结论。所以按照循证医学的思想,开展大规模、多方向、大样本的检测是下一步工作的方向之一。

### 参考文献

- [1] Ahern RM, Lozano R, Naghavi M, et al. Improving the public health utility of global cardiovascular mortality data: the rise of ischemic heart disease[J]. Popul Health Metr, 2011, 9:8.
- [2] Friões F, Lourenço P, Laszczynska O, et al. Prognostic value of sST2 added to BNP in acute heart failure with preserved or reduced ejection fraction[J]. Clin Res Cardiol, 2015, 104(6):491-499.
- [3] 黄桂峰. 可溶性 sT2 和 NT-proBNP 在心力衰竭中的变化和临床意义[J]. 中国当代医药, 2015, 22(9):131-133.
- [4] 吕孝欣, 宋书凯, 蔡佩妍, 等. 慢性心力衰竭患者血清 sST2 水平与 BNP 及 LVMI 的相关性研究[J]. 临床合理用药, 2012, 5(3B):8-9.
- [5] 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[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2):98-122.
- [6] Sánchez-Más J, Lax A, Asensio-López Mdel C, et al. Modulation of IL-33/ST2 system in postinfarction heart failure: correlation with cardiac remodelling markers[J]. Eur J Clin Invest, 2014, 44(7):643-651.
- [7] De la Fuente M, MacDonald TT, Hermoso MA. The IL-33/ST2 axis: role in health and disease[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2015, 101(15):65-69.
- [8] 王霞. 可溶性 sT2 在心力衰竭中的临床应用前景[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(3):387-389.