

· 临床研究 ·

可溶性致癌抑制因子2与老年急性心肌梗死患者心功能关系的探讨

全锦花¹, 张新超^{1*}, 张 堃¹, 米玉红²

(¹北京医院急诊科, 北京 100730; ²首都医科大学安贞医院急诊科, 北京 100029)

【摘要】目的 探讨老年急性心肌梗死(AMI)患者血清可溶性致癌抑制因子2(sST2)与其心功能之间关系。**方法** 选取年龄>60岁、发病24h内的AMI患者59例, 来诊后立即测定N端脑钠肽前体(NT-proBNP)、sST2, 进行Killip心功能分级, 48h内完成超声心动图检查。设立36例年龄匹配的健康对照检测sST2。**结果** sST2在AMI组较对照组明显升高[(36.2±21.3) vs (12.5±11.4) μg/L, $P < 0.05$]; AMI组中sST2和NT-proBNP有明显正相关性($r = 0.585$, $P < 0.05$); sST2和左心室射血分数(LVEF)表现出明显负相关($r = -0.611$, $P < 0.05$); sST2在Killip I级和II级[(27.6±14.5) vs (38.0±20.6) μg/L, $P < 0.05$], II级和III+IV级间差异显著[(56.5±25.0) μg/L, $P < 0.05$]。**结论** AMI患者中sST2较对照组明显升高, 且与NT-proBNP和LVEF有相关性, sST2随Killip分级级别升高有上升趋势, 而NT-proBNP无此趋势。

【关键词】 可溶性致癌抑制因子2; 心肌梗死; 利钠肽; 脑; 每搏输出量; 心功能评估

【中图分类号】 R542.22

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.00061

Relationship of serum soluble suppression of tumorigenicity 2 with cardiac function in elderly patients with acute myocardial infarction

QUAN Jin-Hua¹, ZHANG Xin-Chao^{1*}, ZHANG Kun¹, MI Yu-Hong²

(¹Emergency Department, Beijing Hospital, Beijing 100730, China; ²Emergency Department, Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the relationship of serum level of soluble suppression of tumorigenicity 2(sST2) with cardiac function in the elderly patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A total of 59 patients (≥ 60 years) with AMI within 24 h of symptom onset admitted in our department from March to December 2011 were subjected in this study. Immediately after admission, their serum levels of sST2 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were measured, Killip cardiac function class was analyzed, and echocardiography was performed within 48 h. Another 36 age-matched healthy subjects were recruited as normal controls. **Results** The serum level of sST2 was significantly higher in AMI patients than in control group [(36.2±21.3) vs (12.5±11.4) μg/L, $P < 0.05$]. In the AMI group, the sST2 level was positively correlated with NT-proBNP level ($r = 0.585$, $P < 0.05$), and negatively correlated with left ventricular ejection fraction (LVEF) ($r = -0.611$, $P < 0.05$). Significant differences were seen in sST2 level between Killip I and II [(27.6±14.5) vs (38.0±20.6) μg/L, $P < 0.05$] and between Killip II and III + IV [(56.5±25.0) μg/L, $P < 0.05$]. **Conclusion** The serum level of sST2 is significantly higher in AMI patients than in normal controls. The sST2 level is correlated with NT-proBNP level and LVEF, and also, in an increasing trend with the elevation of Killip grading, but NT-proBNP level has no such trend.

【Key words】 soluble suppression of tumorigenicity 2; myocardial infarction; natriuretic peptide, brain; stroke volume; cardiac function evaluation

Corresponding author: ZHANG Xin-Chao, E-mail: xinchaoz@163.com

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是影响公众健康的严重疾病,尤其在老年人中发病率逐年增加,近期和远期可发生各种并发症,威胁患者

生命和降低生活质量,其中对心功能的影响最为常见。目前,临床上常用Killip分级对AMI后心功能状态进行分级,简便易行,但其易受主观因素的干扰;

脑钠肽 (B型利钠肽, type B natriuretic peptide, BNP) 或N末端 (氨基端) 脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 是近年来心力衰竭诊断及预后判断中广为应用的生物学指标, 然其影响因素较多, 阳性意义不如阴性意义为大; 左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 是反映心肌收缩功能的“金”指标, 但受技术条件的局限, 难以实时对其进行急诊床旁检查。近年有研究提示, 致癌抑制因子2 (suppression of tumorigenicity 2, ST2) 与心肌梗死和心力衰竭预后密切相关, 本文通过初步研究, 欲了解AMI患者血清可溶性ST2 (soluble ST2, sST2) 在评估其心功能方面的作用及其与LVEF和NT-proBNP的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2011年3月至2011年12月就诊于本院急诊的AMI患者共59例, 诊断标准参照文献[1], 其中男性39例, 女性20例, 年龄60~93 (72.1 ± 9.2) 岁。入选标准: 年龄 ≥ 60岁, 发病距入院时间 < 24h; 符合AMI诊断标准; 入院48h内均行超声心动图和 (或) 冠状动脉造影。根据入院24h内Killip分级将患者分为3组, I级、II级、III + IV级组分别为30, 18, 11例。排除标准: 心肌病、哮喘、风湿性关节炎、类风湿性关节炎、肺间质纤维化等。

另外选取同时期正常查体人员 (排除高血压、糖尿病、外周血管疾病、心肌梗死、心力衰竭病史并查体正常) 的血清样本36 (男性23, 女性13) 例, 年龄60~89 (72.1 ± 8.7) 岁, 与AMI患者进行sST2比较。

1.2 研究方法

患者入院时即刻收集病史、行心电图, 抽血检查NT-proBNP、肌钙蛋白I (troponin I, TNI)、肌酸激酶同工酶MB (creatin kinase isoenzyme, CK-MB)、肝肾功能、电解质、血常规, 胸X线片, 检测sST2, 48h内进行超声心动图检查。对照组收集病史, 取常规查体血样本检测sST2。收集血液标本后4℃低温保存不超过24h, 1000转/min离心15min后取上清, -80℃冷冻保存。采用R&D公司ELISA试剂盒测定标本sST2的浓度。

1.3 统计学处理

所有数据经SPSS19.0统计软件进行分析。计量资料首先采用单样本Kolmogorow-Smirnov (K-S) 检验其正态性, 符合正态分布的数据采用均数 ± 标

准差的形式进行统计描述, 进行独立样本 t 检验; 不符合正态分布的数据, 采用中位数 (四分位数间距) 进行统计描述; 多组间计量资料进行单因素方差分析, 组间进行 q 检验; 计数资料采用构成比或百分比进行统计描述, 数据分析采用卡方检验。双变量符合正态分布假设时进行Pearson相关性分析, 不符合正态分布假设时进行Spearman相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料分析

AMI组59例, 对照组35例, 两组年龄符合正态分布, AMI组与对照组比较, 年龄和性别的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 AMI与对照组sST2水平比较

AMI组与对照组中sST2符合正态分布, AMI组sST2水平显著高于对照组 [(36.2 ± 21.3) vs (12.5 ± 11.4) μg/L, $P < 0.05$]。

2.3 sST2与LVEF和NT-proBNP相关性分析

AMI组中sST2和LVEF符合正态分布, NT-proBNP不符合正态分布; 对这3种指标进行两两相关性分析, 发现sST2和NT-proBNP有明显正相关性 ($r = 0.585, P < 0.05$); sST2和LVEF表现出明显负相关 ($r = -0.611, P < 0.05$); NT-proBNP和LVEF也有明显负相关 ($r = -0.443, P < 0.05$)。

2.4 不同心功能分级中sST2, NT-proBNP和LVEF水平比较

59例AMI患者中, Killip I级30例, II级18例, III级9例, IV级2例。结果显示, 随Killip分级升高, sST2水平呈升高态势。统计学处理后发现, AMI的3个组间sST2、NT-proBNP、logNT-proBNP和LVEF水平差异均有统计学意义 ($P < 0.05$; 表2)。但组内分析发现, sST2水平在Killip I级, II级和III + IV级中均符合正态分布, 且Killip I级和II级 ($P < 0.05$)、II级和III + IV级比较有明显差异 ($P < 0.05$; 因IV级病例数太少, 并入III级进行统计学分析), 不过IV级2例的sST值 (80.0, 85.1 μg/L) 都明显高于III级平均值 (50.7 μg/L); NT-proBNP因不符合正态分布, 其数据进行对数处理后符合正态分布, 在Killip I级和II级比较有差异, 但II级和III + IV级比较, 其水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表1); LVEF在Killip I级和II级 ($P < 0.05$)、II级和III + IV级比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表1)。

表1 不同心功能状态下sST2和NT-proBNP水平比较
Table 1 Comparison of sST2 and NT-proBNP levels in patients with different Killip cardiac function classes

Group	n	sST2 ($\bar{x} \pm s$, ug/L)	NT-proBNP (ng/L)		logNT-proBNP (ng/L, $\bar{x} \pm s$)	LVEF (%, $\bar{x} \pm s$)
			Median	Interquartile range		
Killip I	30	27.6 ± 14.5	250.5	148.0-655.3	5.7 ± 1.6	53.9 ± 13.0
Killip II	18	38.0 ± 20.6*	2393.0	746.0-5038.0*	7.5 ± 1.6*	53.9 ± 13.0
Killip III+IV	11	56.5 ± 25.0#	1803.0	1040.0-4050.0	7.6 ± 1.2	34.5 ± 9.3#

sST2: soluble suppression of tumorigenicity 2; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide. Compared with Killip I, * $P < 0.05$; compared with Killip II, # $P < 0.05$

3 讨论

ST2是Toll样/IL-1受体超家族成员之一,可编码一种可溶性蛋白(sST2)和一种跨膜形式蛋白(ST2L)。ST2L由160个氨基酸组成,包括1个胞外结构域(3个连续的免疫球蛋白模体)、1个跨膜片段和1个TOLL/IL-1受体同源区(Toll/IL-1 receptor homologous region, TIR)胞内结构域。而sST2则缺失跨膜及胞内结构域,只有1个由9个氨基酸组成的独特的C末端序列,可分泌至细胞外,并在外周血中检出。

ST2长期以来被认为是一个孤儿受体,直到2005年IL-33做为ST2的特异性功能配体被发现,人们发现ST2是一种心肌蛋白,血清可溶性ST2由机械应力诱导心肌细胞产生后,有阻断IL-33的抗心肌肥大和抗心肌纤维化、抗动脉粥样硬化的作用。近年来国内外研究也开始关注ST2与心血管疾病的关系,研究发现sST2测定在AMI或ACS诊断中并没有价值^[2],而升高的sST2水平与不良预后相关^[3-6],且AMI患者早期sST2测定可能有助于判断左心室功能恢复情况^[7],另外,在急性和慢性心力衰竭患者中sST2水平与心力衰竭严重程度和不良预后强烈相关^[8-14]。sST2预后评估作用是通过什么机制完成,它与AMI后心功能状态有无相关性,这是目前国内外研究中尚未完全揭开的秘密。基于此,本研究初步观察了sST2在AMI患者心功能评价中的作用,结果显示,AMI患者sST2在24h内会明显升高,且其水平随Killip分级升高有上升趋势,同时升高的sST2既与NT-proBNP有明显正相关,也与LVEF呈明显负相关性,即sST2对于AMI患者心功能的评价具有良好作用。

我们的研究受试验规模所限,在进行统计学分析时可能会产生一定的偏倚,且存在分组分析不够全面等缺憾,但就整体试验结果而言,我们还是获得了一定的具有提示性意义的相关数据,得出sST2在AMI患者心功能的评估中会是很有意义的生物学指标,且可能比NT-proBNP更具优势的结果,为我们制定进一步的关于sST2与心脏急症的深入研究提供了一些有意义的参考。

首先,我们在对AMI与健康对照组进行sST2水平比较中发现,AMI发病24h内sST2明显升高,有报道称AMI发病12~17h后sST2达到高峰^[4],我们所采集标本大部分均在此时间段,提示sST2有可能参与AMI患者早期病理生理过程,从而反映AMI早期心功能状态。

近年来,BNP作为一个良好的临床生化指标在临床评价心力衰竭或心功能状态方面已广为应用。近几年,sST2与NT-proBNP(BNP)相关性分析研究众说纷纭,结果不一^[4-7],这可能与研究对象及采集标本时间段不同有关。我们在同一时间点检测发病24h内患者sST2和NT-proBNP的水平,结果显示sST2与NT-proBNP有明显相关性,而且两者均与LVEF值明显相关,提示sST2可能会是AMI早期评价心功能状态的良好生物学指标。

为了更好地评价sST2对AMI患者早期心功能状态的作用,针对AMI不同的Killip分级,我们对sST2与NT-proBNP水平进行了分析与比较。结果提示,Killip I级和II级间和II级和III+IV级间sST2水平有明显差异,因为标本数量太少,未对III级和IV级间进行比较,但总体而言,sST2水平是随Killip分级级别升高而升高,这与LVEF在不同Killip分级中的趋势相吻合,而NT-proBNP并没有表现出类似趋势。故我们认为,sST2比BNP在AMI后心功能评价中更具优势,可以根据其水平评估心功能水平。也许,NT-proBNP可作为心肌梗死后心功能不全的定性指标应用,而sST2可能成为AMI后早期心功能评价的定量指标。此外,近年来ST2在心血管疾病领域中的研究也相对集中在其预后评估上,故我们研究所得出的ST2与NT-proBNP的相关性可能会解释ST2与AMI患者预后相关。

本文的局限性与需要改进之处:(1)研究入选的病例数(样本量)相对较少,影响了结果的推论,本文所呈现的结果或结论只能是初步的,下一步我们需要扩大样本量,增加研究结果的可信性;(2)BNP(NT-proBNP)升高不仅可以提示心功能不全,也可以用来判断预后,本研究中得出sST2与NT-proBNP

水平有明显相关性,但未涉及sST2与预后的关系,这也是本研究需要进一步完善处。

【参考文献】

- [1] Cardiovascular Branch of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Diagnosis and Treatment Guidelines[J]. Chin J Cardiol, 2012, 40(4): 353-367. [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.非ST段抬高急性冠脉综合征诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2012,40(4):353-367.]
- [2] Aldous SJ, Richards AM, Troughton R, *et al.* ST2 has diagnostic and prognostic utility for all-cause mortality and heart failure in patients presenting to the emergency department with chest pain[J]. J Card Fail, 2012, 18(4): 304-310.
- [3] 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(15): 1936-1944.
- [4] Eggers KM, Armstrong PW, Califf RM, *et al.* ST2 and mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. Am Heart J, 2010, 159(5): 788-794.
- [5] Dhillon OS, Narayan HK, Quinn PA, *et al.* Interleukin 33 and ST2 in non-ST-elevation myocardial infarction: comparison with Global Registry of Acute Coronary Events Risk Scoring and NT-proBNP[J]. Am Heart J, 2011, 161(6): 1163-1170.
- [6] Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, *et al.* Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial[J]. Clin Chem, 2012, 58(1): 257-266.
- [7] 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.
- [8] Broch K, Ueland T, Nymo SH, *et al.* Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischemic etiology[J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(3): 268-277.
- [9] Bayes-Genis A, de Antonio M, Galán A, *et al.* Combined use of high-sensitivity ST2 and NT-proBNP to improve the prediction of death in heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(1): 32-38.
- [10] Ky B, French B, Levy WC, *et al.* Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2012, 5(2): 183-190.
- [11] Ky B, French B, McCloskey K, *et al.* High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2011, 4(2): 180-187.
- [12] Daniels LB, Clopton P, Iqbal N, *et al.* Association of ST2 levels with cardiac structure and function and mortality in outpatients[J]. Am Heart J, 2010, 160(4): 721-728.
- [13] Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, Boronat M, *et al.* Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13(7): 718-725.
- [14] Manzano-Fernández S, Mueller T, Pascual-Figal D, *et al.* Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction[J]. Am J Cardiol, 2011, 107(2): 259-267.

(编辑:王雪萍)