

sST2 参与急性心肌梗死后心肌纤维化

马红利, 彭瑜, 李超, 牛镜磊, 蒋英志, 潘晨亮, 张钲

(兰州大学第一医院心脏中心, 甘肃省兰州市 730000)

[关键词] 心肌纤维化; 急性心肌梗死; 可溶性生长刺激表达基因 2; 心力衰竭

[摘要] **目的** 探索可溶性生长刺激表达基因 2 (sST2) 与急性心肌梗死 (AMI) 后心肌纤维化的关系。**方法** 入选 2015 年 1 月至 2016 年 9 月入住兰州大学第一医院心脏中心的患者 249 例, AMI 组为首次诊断 AMI 的 166 例患者, 对照组为冠状动脉造影阴性的 83 例患者。测定患者血清 sST2、Ⅲ型前胶原氨基端肽 (PⅢNP) 及 N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 水平, 并收集心脏超声中与左心室收缩功能相关的指标: 左心室射血分数 (LVEF)、左心室收缩期末容积 (LVESV)、左心室舒张期末容积 (LVEDV), 并进行比较、分析。**结果** AMI 组血清 sST2、PⅢNP、NT-proBNP 水平及 LVESV、LVEDV 值均高于对照组, LVEF 值明显低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。AMI 组中, LVEF $< 50\%$ 亚组血清 sST2 水平高于 LVEF $\geq 50\%$ 亚组 ($P = 0.031$)。AMI 组中血清 sST2 与 PⅢNP 呈正相关 ($r = 0.181, P = 0.02$), 与 LVEF 呈负相关 ($r = -0.179, P = 0.021$)。AMI 组中血清 sST2、NT-proBNP 及 sST2+NT-proBNP 诊断 AMI 后心力衰竭的 ROC 曲线下面积分别为 0.608、0.683 和 0.732。**结论** 血清 sST2 参与 AMI 后心肌纤维化过程, 并与左心室收缩功能有关。血清 sST2 水平对 AMI 后心力衰竭具有诊断价值。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

sST2 participates in myocardial fibrosis after acute myocardial infarction

MA Hong-Li, PENG Yu, LI Chao, NIU Jing-Lei, JIANG Ying-Zhi, PAN Chen-Liang, ZHANG Zheng

(Department of Heart Center, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China)

[KEY WORDS] Myocardial fibrosis; Acute myocardial infarction; Soluble growth stimulation expressed gene 2; Heart failure

[ABSTRACT] **Aim** To explore the relationship between soluble growth stimulation expressed gene 2 (sST2) and myocardial fibrosis after acute myocardial infarction (AMI). **Methods** 249 cases were selected from January 2015 to September 2016 in the First Hospital of Lanzhou University, AMI group had 166 cases that were first diagnosed as AMI patients, while 83 cases of coronary angiography negative in the control group. The level of serum sST2, procollagen Ⅲ N-terminal peptide (PIIINP), aminoterminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were tested and left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-systolic volume (LVESV) and left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) were collected, compared and analyzed. **Results** Serum sST2, PⅢNP and NT-proBNP levels and values of LVESV and LVEDV in AMI group were higher than those in control group, values of LVEF in AMI group were lower than those in control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Serum sST2 level in LVEF $< 50\%$ subgroup of AMI group was higher than LVEF $\geq 50\%$ subgroup ($P = 0.031$). Serum levels of sST2 were positively correlated with PⅢNP ($r = 0.181, P = 0.02$), and negatively correlated with LVEF ($r = -0.179, P = 0.021$) in group AMI. Serum sST2, NT-proBNP and sST2+NT-proBNP in AMI group could diagnose heart failure after AMI, and their areas under ROC curve were 0.608, 0.683 and 0.732 respectively. **Conclusion** Serum sST2 participates in the process of myocardial fibrosis after AMI, and is correlated with left ventricular systolic function. Serum sST2 levels have diagnostic value in heart failure after AMI.

由于急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者普遍会出现心肌纤维化^[1], 而目前多项研究发现可溶性生长刺激表达基因 2 (soluble growth

stimulation expressed gene 2, sST2) 可能与心肌纤维化相关, 故本研究拟探索 sST2 与 AMI 后心肌纤维化的关系。ST2 是 IL-1 受体家族成员之一, 包含可

[收稿日期] 2016-10-31

[修回日期] 2017-02-18

[作者简介] 马红利, 硕士研究生, 主要研究方向为冠心病, E-mail 为 1073989590@qq.com。通讯作者张钲, 主任医师, 教授, 主要研究方向为冠心病及急性心肌梗死的介入治疗, E-mail 为 zhangzhengccu@163.com。

溶性ST2(sST2)和跨模型ST2(ST2L)两种形式^[2]。研究发现ST2L/IL-33通路具有抗心肌细胞凋亡与心肌纤维化的作用,但当sST2浓度高时可竞争性与IL-33结合,可能作为“诱饵受体”在心脏中发挥作用^[3-5]。此外,Ⅲ型前胶原氨基端肽(procollagen Ⅲ N-terminal peptide,PⅢNP)是Ⅲ型前胶原蛋白转变为Ⅲ型胶原蛋白过程中经Ⅲ型前胶原氨基端蛋白酶水解后释放的血清肽,是目前已被明确证实可反映心肌纤维化,尤其是缺血性心肌病所致的心肌纤维化的生物标志物^[6-8]。故本研究通过比较血清PⅢNP与sST2的相关性来研究sST2与AMI后心肌纤维化的关系。

1 资料和方法

1.1 研究对象

AMI组选取2015年1月至2016年9月在兰州大学第一医院心脏中心因AMI住院的患者共166例,男141例,女25例,年龄 60 ± 12 岁。AMI入选标准采取中华医学会心血管分会制定的诊断标准^[9]:年龄 >18 岁,典型的胸痛持续时间超过30 min,含硝酸甘油不能缓解,血浆肌酸激酶同工酶(MB isoenzyme of creatine kinase,CK-MB)或肌钙蛋白I(troponin I,TnI)升高超过正常上限2倍,符合世界卫生组织(WHO)诊断标准的首次发生心肌梗死的患者。排除标准:既往诊断冠心病或行冠状动脉内支架置入术、先天性心脏病、心肌病、瓣膜病及慢性心力衰竭、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺间质纤维化、严重肝肾功能不全、自身免疫和血液系统疾病、恶性肿瘤、细菌或病毒感染。对照组选同期行冠状动脉造影阴性,且不含上述排除标准所列疾病的患者,共83例,男56例,女27例,年龄 57 ± 9 岁。

1.2 标本收集

采集患者入院当天肘静脉血5 mL,置于不加抗凝剂的生化管内,3000 r/min离心10 min,取血清于 -80°C 冰箱冻存待测。

1.3 标本检测

血清sST2、PⅢNP、NT-proBNP水平分别采用sST2检测试剂盒(酶联免疫法,美国C&D公司)、PⅢNP放射免疫分析药盒(北京北方生物科技研究所)、NT-proBNP测试卡(时间分辨免疫荧光法,丹麦R&M公司)检测,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。心脏超声由本院心脏中心超声室专业医师测量左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)、左心室收缩期末容积(left ventricular

end-systolic volume,LVESV)、左心室舒张期末容积(left ventricular end-diastolic volume,LVEDV)。生物化学指标、血常规由本院检验科专业医师检测。

1.4 统计学分析

计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,相关性采用Pearson相关性分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

AMI组与对照组在高血压、肝肾功能、血脂水平方面无统计学差异,但在年龄、性别、吸烟、糖尿病、白细胞及中性粒细胞方面存在统计学差异,且AMI组均高于对照组($P<0.05$;表1)。

表1. 两组一般临床资料比较

Table 1. Comparison of general clinical data between the two groups

项目	AMI组 ($n=166$)	对照组 ($n=83$)	P 值
年龄(岁)	60.05 ± 0.90	57.13 ± 1.02	0.03
男性[例(%)]	141(84.94)	56(67.47)	0.001
心率(次/分)	75.05 ± 1.15	75.64 ± 1.30	0.75
BMI(kg/m^2)	25.88 ± 0.38	24.80 ± 0.43	0.06
吸烟史[例(%)]	116(69.88)	36(43.37)	<0.001
饮酒史[例(%)]	74(44.58)	27(32.53)	0.068
高血压病史[例(%)]	102(61.45)	43(51.81)	0.146
糖尿病史[例(%)]	23(13.86)	2(2.41)	0.005
AST(U/L)	36.12 ± 1.67	32.29 ± 2.57	0.2
ALT(U/L)	37.67 ± 1.79	34.53 ± 2.52	0.31
GGT(U/L)	37.86 ± 2.16	36.88 ± 3.39	0.8
GFR(mL/min)	90.54 ± 2.09	90.36 ± 2.27	0.96
BUN(mmol/L)	5.72 ± 0.24	5.38 ± 0.15	0.34
TG(mmol/L)	1.81 ± 0.08	1.66 ± 0.11	0.29
白细胞($\times 10^9/\text{L}$)	9.54 ± 0.25	5.79 ± 0.16	<0.001
中性粒细胞(%)	75.70 ± 0.88	61.99 ± 1.10	<0.001

BMI:体质指数;AST:天冬氨酸氨基转移酶;ALT:丙氨酸氨基转移酶;GGT:谷氨酰转氨酶;GFR:肾小球滤过率;BUN:血尿素氮;TG:甘油三酯。

2.2 血清sST2、PⅢNP和NT-proBNP水平及心脏超声相关结果比较

AMI组血清sST2、PⅢNP和NT-proBNP水平及LVESV、LVEDV值明显高于对照组,LVEF值明显低

于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$; 表 2)。

表 2. 两组血清 sST2、PⅢNP、NT-ProBNP 及超声心动图相关结果比较

Table 2. Comparison of serum sST2, NT-ProBNP and PⅢNP and partial parameters of echocardiogram

项 目	AMI 组 (n=166)	对照组 (n=83)	P 值
sST2 (μg/L)	25.91±1.35	17.16±0.66	<0.001
PⅢNP (μg/L)	43.35±2.29	33.81±2.62	0.01
NT-proBNP (ng/L)	1134.9±165.45	140.91±26.56	<0.001
LVEF (%)	53.81±0.55	63.35±0.82	<0.001
LVESV (mL)	58.46±2.17	41.46±2.18	<0.001
LVEDV (mL)	125.48±3.41	109.30±3.94	0.004

2.3 AMI 组中不同 LVEF 亚组血清 sST2 水平比较

在 AMI 组中, LVEF < 50% 亚组有 100 人, 血清 sST2 为 28.07 ± 1.98 μg/L; LVEF ≥ 50% 亚组有 66 人, 血清 sST2 为 22.65 ± 1.51 μg/L。LVEF < 50% 组血清 sST2 高于 LVEF ≥ 50% 组 ($P = 0.031$; 图 1)。

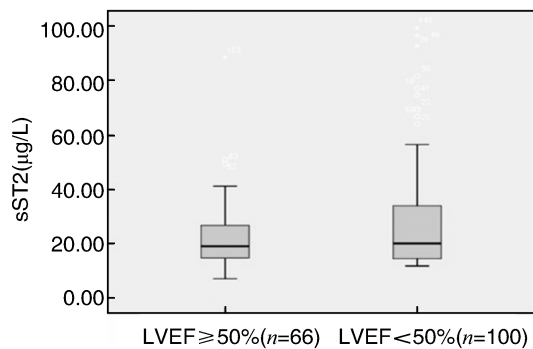


图 1. AMI 组中 LVEF ≥ 50% 亚组与 LVEF < 50% 亚组血清 sST2 水平比较

Figure 1. Comparison of serum sST2 levels between LVEF ≥ 50% subgroup and LVEF < 50% subgroup in AMI group

2.4 AMI 组血清 sST2 与 PⅢNP、NT-proBNP 及 LVEF、LVESV、LVEDV 的相关性

相关性分析显示, AMI 组血清 sST2 与 PⅢNP 呈正相关 ($r = 0.181, P = 0.02$), 与 LVEF 呈负相关 ($r = -0.179, P = 0.021$), 而与 NT-proBNP、LVESV 及 LVEDV 均无相关性, P 值分别为 0.141、0.158、0.135 (图 2)。

2.5 血清 sST2 诊断 AMI 后心力衰竭的 ROC 曲线

根据我国心力衰竭诊断标准^[10], AMI 组共 70 例心力衰竭患者, 做血清 sST2、NT-proBNP 及 sST2+NT-proBNP 诊断 AMI 后心力衰竭的 ROC 曲线, 曲线下面积分别为 0.608、0.683、0.732, 敏感性分别为 40.0%、51.4%、70.0% (图 3)。

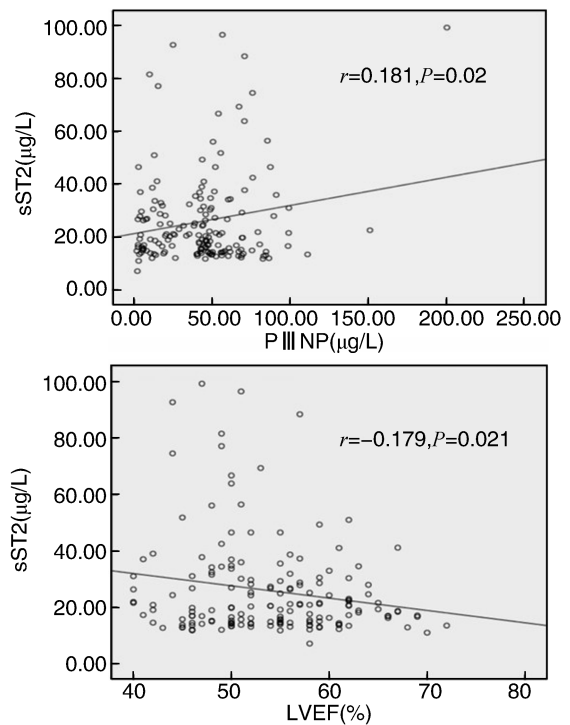


图 2. AMI 组血清 sST2 与 PⅢNP 和 LVEF 的相关性分析
Figure 2. Correlation analysis of serum sST2 and PⅢNP and LVEF in AMI group

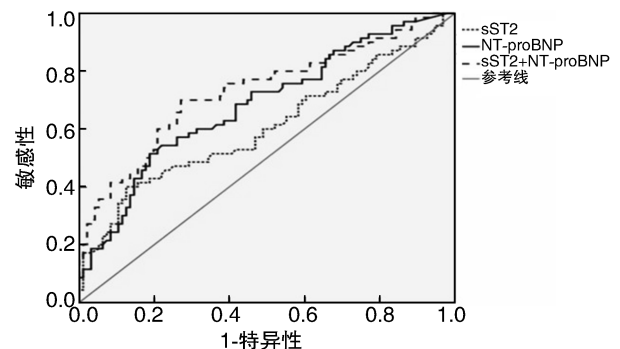


图 3. 血清 sST2、NT-proBNP 及 sST2+NT-proBNP 诊断 AMI 后心力衰竭的 ROC 曲线

Figure 3. ROC curve of serum sST2, NT-proBNP and sST2+NT-proBNP in diagnosing heart failure after AMI

3 讨 论

Weinberg 等^[11]最早发现在结扎冠状动脉的小鼠模型及 AMI 患者中 sST2 水平均明显升高, 且 sST2 水平与 LVEF 呈负相关。一项观察 100 例 AMI 致左心室收缩功能障碍患者的研究发现, AMI 早期血清 sST2 水平与 LVEF 显著相关, 并可预测左心室功能恢复情况, 提示 sST2 可能在 AMI 后心室重构过程中发挥重要的病理生理作用^[12]。Lax 等^[13]在心肌梗死小鼠模型中也发现, AMI 组小鼠心肌梗死区 sST2 表达水平

明显高于对照组,且AMI组sST2表达水平与I型及III型胶原(已证实与心肌纤维化相关的指标)表达水平呈显著正相关,表明sST2参与心肌纤维化形成。本研究也发现AMI组血清sST2水平明显高于对照组,并与PⅢNP呈正相关,而PⅢNP也已被认为与心肌纤维化(尤其是缺血性心脏病)相关,所以本研究提示血清sST2参与AMI后心肌纤维化过程;另外,AMI组血清sST2水平与LVEF呈负相关,且不同LVEF亚组间血清sST2水平也存在统计学差异,提示sST2也与AMI后左心室收缩功能相关;这些均与上述多项研究结果相符。本研究中,血清sST2、PⅢNP与NT-proBNP、LVESV和LVEDV均无相关性,但有研究指出sST2与NT-ProBNP、LVESV、LVEDV呈正相关,这一分歧考虑与本研究样本量小、取样时间不同等因素有关^[14-15]。此外,本研究中AMI组PⅢNP水平高于对照组,提示心肌梗死后心肌纤维化随之发生,而Chang等^[16]发现心肌梗死后5min肌原纤维开始增多,也表明心肌纤维化过程伴随心肌梗死发生。

本研究中,sST2诊断AMI后心力衰竭的ROC曲线提示血清sST2水平可用于诊断AMI后心力衰竭,虽然根据ROC曲线可知血清sST2诊断心力衰竭的价值小于NT-proBNP,但其仍可作为NT-proBNP诊断心力衰竭的补充指标,从而提高心力衰竭的诊断价值。Januzzi等^[17]研究指出NT-proBNP诊断AHF的ROC曲线下面积高达0.94,有高度的敏感性和特异性,而本研究结果与该研究存在差距,考虑可能与样本量少有关。此外,Januzzi等^[18]的另一项研究显示sST2诊断AHF的ROC曲线下面积(0.74)小于NT-proBNP,本研究结果与此相符。

当然,本研究也存在一些不足之处,如病例数量较少,AMI组与对照组的部分临床资料存在统计学差异等,所以结果仍需要更多的临床研究去证实。

综上所述,sST2参与AMI后心肌纤维化的形成过程,并与左心室收缩功能有关,因此sST2可作为预测心肌纤维化的生物标志物。同时,sST2与NT-proBNP联合后可提高诊断AMI后心力衰竭的敏感性和特异性,更准确地指导临床治疗。

[参考文献]

- [1] Miller AM, Liew FY. The IL-33/ST2 pathway: a new therapeutic target in cardiovascular disease[J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 131(2): 179-186.
- [2] Karayannis G, Triposkiadis F, Skoularigis J, et al. The emerging role of Galectin-3 and ST2 in heart failure: practical considerations and pitfalls using novel biomarkers[J]. *Curr Heart Failure Rep*, 2013, 10(4): 441-449.
- [3] Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a crit-

ical biomechanically induced and cardioprotective signaling system[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117: 1 538-549.

- [4] Kim MS, Jeong TD, Han SB, 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.
- [5] Shah RV, Januzzi JL. Soluble ST2 and galectin-3 in heart failure [J]. *Clin Lab Med*, 2014, 34(1): 87-97.
- [6] Izawa H, Murohara T, Nagata K, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ventricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a pilot study[J]. *Circulation*, 2005, 112(19): 2 940-945.
- [7] López B, González A, Ravassa S, et al. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis: the need for a reappraisal[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(22): 2 449-456.
- [8] Franzen P, Haab D, Mehrabi M, et al. Measuring extracellular matrix turnover in the serum of patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy and impact on diagnosis and prognosis[J]. *Am J Cardiol*, 1995, 75(14): 913-918.
- [9] 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. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5): 380-393.
- [10] 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.
- [11] Weinberg EO, Shimpo M, De 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): 2 961-966.
- [12] Weir RAP, Miller AM, Murphy GEJ, 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.
- [13] Lax A, Sanchez-Mas J, Asensio-Lopez MC, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists modulate galectin-3 and interleukin-33/ST2 signaling in left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction[J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3(1): 50-58.
- [14] Shah RV, Chen-Tournoux AA, van Kimmenade RRRJ, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea[J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(4): 311-319.
- [15] Daniels LB, Bayes-Genis A. Structural heart disease and ST2: cross-sectional and longitudinal associations with echocardiography [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(7): 59B-63B.
- [16] Chang J, Nair V, Luk A, et al. Pathology of myocardial infarction [J]. *Diagn Histopathol*, 2013, 19(1): 7-12.
- [17] Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(8): 948-954.
- [18] Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, 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.

(此文编辑 文玉珊)