

血清可溶性 ST2 与血 BNP 在心力衰竭患者中的相关性研究*

闫福堂, 苏宝凤, 詹 颖, 张 华, 袁 军, 党小军, 郑 霄, 奚逢瑜

(陕西省人民医院检验科, 西安 710068)

摘要:目的 观察心力衰竭患者血清可溶性 ST2(sST2)水平变化,分析其与 B 型脑钠肽(BNP)的相关性,探讨 sST2 在心力衰竭诊断中的应用价值。方法 选取 2013 年 10 月~2015 年 4 月于陕西省人民医院已确诊的心力衰竭住院患者 216 例,按纽约心脏协会(NYHA)心功能分级标准分为心功能 I 级组 62 例、心功能 II 级组 58 例、心功能 III 级组 54 例和心功能 IV 级组 42 例;并收集胸部 X 线片、心脏彩超和心功能正常的 80 例作为对照组。用 ELISA 法测定血清 sST2 浓度和用电化学免疫发光法测定血浆 BNP 水平;采用 SPSS18.0 统计软件包对数据进行统计学处理。结果 心功能 I~IV 级组血清 sST2 均显著高于正常对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.001$);心功能 I~IV 级组之间,心功能 II 级组高于心功能 I 级组($P<0.05$),心功能 III、IV 级组均显著高于心功能 I、II 级组($P<0.001$),而心功能 IV 级组虽然与心功能 III 级组有差异,但无统计学意义($P>0.05$)。而心功能 I~IV 级组血浆 BNP 水平均显著高于正常对照组($P<0.001$),并且随着心功能分级递增而逐渐升高,四组之间比较差异均有统计学意义(均 $P<0.001$)。相关性分析,sST2 与 BNP 呈正相关($r=0.453, P<0.01$);根据心力衰竭诊断的 ROC 曲线下面积,sST2 为 0.812,灵敏度为 83%,特异度为 71%;BNP 为 0.913,灵敏度为 88%,特异度为 79%;两者联合诊断心力衰竭价值升高,ROC 曲线下面积为 0.941,灵敏度为 92%,特异度为 83%。结论 血清 sST2 与血浆 BNP 呈正相关,可作为心力衰竭诊断的新的生化指标。sST2 联合 BNP 检测可提高对心力衰竭的诊断价值。

关键词:心力衰竭;可溶性 ST2;B 型脑钠肽;相关性

中图分类号:R541.6;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)06-078-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.06.022

Correlation between Serum Soluble ST2 and BNP in Patients with Heart Failure

YAN Fu-tang, SU Bao-feng, ZHAN Jie, ZHANG Hua, YUAN Jun, DANG Xiao-jun,

ZHENG Xiao, XI Feng-yu (Department of Clinical Laboratory,

Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract:Objective To observe serum soluble ST2 (sST2) level of patients with heart failure, analyze its correlation with type B brain natriuretic peptide (BNP), and explore the application value of sST2 in diagnosis of heart failure. **Methods** Selected 216 cases of hospitalized patients with heart failure in Shaanxi Provincial People's Hospital from April 2013 to October 2015. According to the classification standard of New York Heart Association (NYHA) for cardiac function, they were divided into cardiac function I grade group (62 cases), II (58 cases), III (54 cases) and IV (42 cases), and to collect chest X-ray, echocardiography and cardiac function in normal 80 cases as control group. The serum sST2 concentrations were determined by ELISA, the plasma BNP levels were determined by electrochemical immunoassay, and the data were statistically analyzed by SPSS18.0 statistics software. **Results** Serum sST2 of cardiac function I to IV group were significantly higher than that in the normal control group ($P<0.05$ or $P<0.001$). Between the cardiac function I ~ IV group, serum sST2 of II group was higher than that of I group ($P<0.05$), serum sST2 of III and IV group were significantly higher than those of I and II group ($P<0.001$). Although cardiac function III grade group was different from the functional IV grade, but no statistical significance ($P>0.05$). Cardiac function I to IV group, the plasma BNP levels were significantly higher than those of normal control group ($P<0.001$), and with the cardiac function grading increasing, the plasma BNP levels gradually increased. Compared the four groups, differences were statistically significant ($P<0.001$). Correlation analysis, sST2 and BNP were positively correlated ($r=0.453, P<0.01$). According to the area under the ROC curve for the diagnosis of heart failure, sST2 was 0.812, sensitivity was 83% and specificity was 71%; BNP was 0.913, sensitivity was 88%, and specificity was 79%. Both combined diagnosis, the value of heart failure increased, area of under the ROC curve was 0.941, sensitivity was 92% and specificity was 83%. **Conclusion** Serum sST2 and BNP were positively correlated, and they could be used as the new biochemical index for the diagnosis of heart failure. combined detection of sST2 and BNP can improve the diagnostic value of heart failure.

* 作者简介:闫福堂(1962—),男,大学本科,主任检验技师,擅长临床实验室质量控制和管理,研究方向:临床生物化学和临床免疫学方法学及其相关性能研究。

Keywords: heart failure; soluble ST2; BNP; correlation

心力衰竭(heart failure)是指在静脉回流正常的情况下,由于原发的心脏损害引起心排量减少,不能满足组织代谢需要的一种综合征。目前诊断心力衰竭除临床症状、体征以及X线胸片、超声心动图以及有创血流动力学等辅助检查外,尚有血液B型脑钠肽(BNP)、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、肾上腺髓质素等的检测。近年来发现心力衰竭患者的血清中可溶性ST2(sST2)水平显著升高。本研究通过比较心力衰竭患者及心功能正常者血清sST2和血浆BNP水平,分析血清sST2与血浆BNP的相关性,探讨sST2对心力衰竭诊断、疾病进展评估和疗效观察的应用价值。

1 材料和方法

1.1 研究对象 参照我国心力衰竭指南的入选标准:具有呼吸困难、运动耐力明显下降和(或)水肿等症状,结合查体、超声心动图及胸片明确诊断为心力衰竭的患者^[1]以及排除标准:入院时确诊为急性冠状动脉综合征、肿瘤及肺动脉栓塞的患者(多次入院的患者以第一次入院情况为准),选取2013年10月~2015年4月已确诊的心力衰竭住院病人216例,其中男性124例,女性92例,年龄56~81岁,平均年龄 63.6 ± 12.1 岁。并按纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级分为:心功能I级(BNP:95~220 pg/ml)组62例,心功能II级组(221~458 pg/ml)58例、心功能III级组(459~1005 pg/ml)54例、心功能IV级组(≥ 1006 pg/ml)42例。另收集干部体检中心胸部X线片、心脏彩超和心功能正常的80例作为对照组,肝肾功能、血糖等检查均无异常,其中男性46例,女性34例,年龄52~78岁,平均年龄 56.2 ± 16.9 岁。各组间性别、年龄、身高和体重等基本资料经统计学分析无显著性差异,即具有可比性。

1.2 研究方法 标本采集与检测:入选患者均于入院12 h内,清晨抽取被检者空腹肘静脉血2管各约3~5 ml。其中含有EDTA抗凝剂的一管采用美国贝克曼库尔特全自动免疫化学发光分析仪测定其血浆BNP,试剂盒为贝克曼库尔特原装配套试剂;另一含有促凝剂的试管经3 000 r/min离心5 min后分离血清,用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定血清sST2浓度,具体操作遵照说明书,即利用酶标仪检测A值,建立标准曲线,根据标准曲线计算sST2浓度(ng/ml),试剂盒由瑞缔(上海)国际贸易有限公司提供。

1.3 统计学分析 采用SPSS18.0统计软件进行数据处理。其中计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。由于sST2等数据呈偏态分布,应以中位数

和四分位数表示,需经对数的log转化后进行统计分析,采用Kruskal-Wallis H检验;相关性采用Spearman相关分析。均以 $\alpha=0.05$ 为水准,即 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清sST2与血浆BNP水平以及不同心功能分级患者血清sST2与血浆BNP水平 见表1。其中心力衰竭各组中,心功能I~IV级组血清sST2均显著高于正常对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.001$);心功能I~IV级组之间,心功能II级组高于心功能I级组($P<0.05$),心功能III、IV级组均显著高于心功能I、II级组($P<0.001$),而心功能IV级组虽然与心功能III级组有差异,但无统计学意义($P>0.05$)。而心功能I~IV级组血浆BNP水平平均显著高于正常对照组($P<0.001$),并且随着心功能分级递增而逐渐升高,四组之间比较差异均有统计学意义(P 均 <0.001)。

2.2 sST2与BNP的相关分析 经过数据的log转换,通过Spearman相关分析显示,sST2与BNP($r=0.453$)呈正相关(P 均 <0.001)。

表1 不同心力衰竭各组血清sST2与血浆BNP结果(中位数和四分位数)

组别	n	BNP(pg/ml)	sST2(ng/ml)
对照组	80	52(21~87)	0.19(0.07~0.31)
心功能I级组	62	153(95~220)	0.37(0.19~0.38)
心功能II级组	58	302(221~458)	0.74(0.33~0.92)
心功能III级组	54	711(459~1 005)	1.64(0.73~2.19)
心功能IV级组	42	≥ 1006	2.05(0.93~3.37)

2.3 血清sST2与血浆BNP水平对心力衰竭诊断的价值分析 血清sST2诊断心力衰竭的ROC曲线下面积为0.812,根据ROC曲线坐标点,当sST2的最佳阈值设定为0.25 ng/ml时,灵敏度为83%,特异度为71%;BNP曲线下面积为0.913,灵敏度为88%,特异度为79%,两者联合诊断心力衰竭价值升高,ROC曲线下面积为0.941,灵敏度为92%,特异度为83%,见图1。

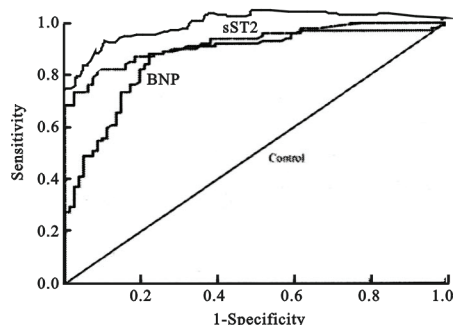


图1 sST2以及sST2与BNP联合检测对诊断心力衰竭的ROC曲线

(下转83页)

3 讨论

3.1 ST2 是生长刺激表达基因 2 蛋白,是白介素 I 受体家族的成员,在免疫和炎症反应中起到关键作用^[2]。ST2 有跨膜 ST2 (ST2L) 和可溶性 ST2 (sST2) 两种,心肌细胞和纤维原细胞受到机械牵张后,sST2 产生增加。所以 sST2 是心肌细胞、心肌成纤维细胞受负荷变化时分泌的一种血清蛋白^[3]。本研究显示,心功能 III~IV 级患者血清 sST2 水平显著高于心功能 II 级患者和心功能正常的对照组,这表明随着心力衰竭临床症状的不断加重,心肌细胞缺血缺氧、机械应力和心室内压力不断升高,血清 sST2 水平也越高,这与文献报道结果一致^[4];同时 sST2 与心功能分级呈正相关,表明血清 sST2 可反映心力衰竭的严重程度。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,特别是可以作为严重心力衰竭的新的诊断指标之一。

3.2 B 型尿钠肽又称脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP),是由心肌细胞合成的具有生物学活性的天然激素,主要在心室表达,有助于调节心脏功能。当心功能不全时,由于心脏容量负荷或压力负荷增加,心肌受到牵张或室壁压力增大,心肌扩张而快速合成释放入血,会使血中 BNP 的指标浓度增高,而这恰恰是诊断心力衰竭较为敏感的指标。因此,BNP 已被广泛证实作为一个更好的预示心力衰竭状况的指标^[5]。而本研究发现,血清 sST2 与 BNP 呈正相关。并通过 ROC 曲线,虽然 sST2 对心力衰竭的诊断曲线下面积略低于 BNP,但两者相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$),所以 sST2 对心力衰竭的诊断价值不劣于 BNP。sST2 和 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。

3.3 本研究还揭示出 sST2 联合 BNP 检测可以增加心力衰竭诊断价值,优化心力衰竭诊断的准确

度,使敏感度更高^[6]。也有研究揭示,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^[7,8]。可见联合 sST2 与 BNP 的检测,不仅能在心力衰竭诊断中起到作用,还能更好地提示患者预后,为下一步的治疗提供更客观的依据。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 邸玉青,彭道泉.可溶性 ST2 对慢性心力衰竭患者的诊断价值探讨[J].中国心血管杂志,2013,18(5):334-338.
Di YQ, Peng DQ. Role of soluble ST2 in the diagnosis of heart failure [J]. Chinese Journal of Cardiovascular Medicine, 2013, 18(5):334-338.
- [4] Bayes-Genis A, Pascual-Figal D, Januzzi JL, et al. Soluble ST2 monitoring provides an additional risk stratification for outpatients with decompensated heart failure [J]. Rev Esp Cardiol, 2010, 63(10):1171-1178.
- [5] 罗义红,茅斌,张鑫,等.B 型利钠肽在心力衰竭治疗中的临床意义[J].医学临床研究,2012,29(9):1807-1808.
- [6] 袁伟,顾宇英,张代富.心力衰竭患者血清可溶性 ST2 水平的测定及其诊断价值[J].第二军医大学学报,2012,33(2):175-178.
Yuan W, Gu YY, Zhang DF. Measurement of serum soluble ST2 in patients with heart failure and its diagnostic value [J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2012, 33(2):175-178.
- [7] Broch K, Ueland T, Nymo SH, et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology [J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(3):268-277.
- [8] Gaggin HK, Motiwala S, Bhardwaj A, et al. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and β -blocker therapy in chronic heart failure [J]. Circ Heart Fail, 2013, 6(6):1206-1213.

收稿日期:2015-07-17

修回日期:2015-10-25