

·论 著·

sST2 和 NT-ProBNP 对 HFmrEF、HFpEF 和 HFrEF 患者短期预后不良事件的评估价值

余涌

[摘要] 目的 评估可溶性人基质裂解素-2(sST2)与N端脑钠肽前体(NT-ProBNP)在不同类型心力衰竭患者中的表达及短期预后价值。方法 回顾性分析104例慢性心力衰竭患者,收集患者入院时心力衰竭相关临床指标,根据左室射血分数(LVEF)水平分为三组:射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)组(LVEF $\leq$ 40%, $n=34$)、射血分数处于中间范围的心力衰竭(HFmrEF)组(LVEF 41%~49%, $n=32$)和射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)组(LVEF $\geq$ 50%, $n=38$),三组均随访观察6个月,研究终点是心脏事件死亡、心脏移植、心力衰竭加重再入院。分析sST2与NT-proBNP之间的相关性,使用ROC曲线评估不同标记物以及组合检测对预后不良事件的评估价值。结果 三组患者在收缩压、LVEF、NT-proBNP、sST2、 β 受体阻滞剂和地高辛使用的比例上比较,差异均有统计学意义(F 分别=26.25、266.91、75.54、40.69, χ^2 分别=22.12、19.99, P 均 <0.05)。相关性分析结果显示,sST2与NT-proBNP之间有相关性($r=0.64$, $P<0.05$)。ROC曲线结果显示在HFmrEF组,sST2和NT-proBNP+sST2组合对短期预后不良事件均有较高的预测价值,且sST2+NT-proBNP组合的AUC值高于sST2和NT-proBNP的AUC值。在HFrEF组和HFpEF组,NT-proBNP、sST2和NT-proBNP+sST2组合对短期预后不良事件均有明显的预测价值。多因素分析显示NT-proBNP($OR=3.65$,95% CI :1.21~7.82)和sST2($OR=4.39$,95% CI :1.63~8.79)是不同类型慢性心力衰竭短期预后不良事件的预测因子。结论 NT-proBNP和sST2均是不同类型慢性心力衰竭患者短期预后不良事件的独立预测因子。

[关键词] 可溶性人基质裂解素-2; N端脑钠肽前体; 心力衰竭; 预后评估

Evaluation value of sST2 and NT-ProBNP on short-term prognostic adverse events in patients with HFmrEF, HFpEF, and HFrEF YU Yong. Department of Critical Care Medicine, Tonglu Traditional Chinese Medicine Hospital, Tonglu 311500, China.

[Abstract] **Objective** To evaluate the expression and short-term prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2(sST2) and N-terminal pro B-type natriuretic peptide(NT-proBNP) in patients with different types of heart failure(HF). **Methods** A retrospective analysis of 104 patients with chronic heart failure(CHF) was performed. According to the left ventricular ejection fraction (LVEF) level on admission, the patients were divided into three groups: heart failure (HFrEF) group with reduced ejection fraction (LVEF $\leq$ 40%), heart failure (HFmrEF) group with ejection fraction in the middle range (LVEF 41% to 49%), and the heart failure fraction preserved heart failure (HFpEF) group (LVEF $\geq$ 50%). All the three groups were followed up for 6 months. The study end point was cardiac event death, heart transplantation, heart failure and re-admission. The correlation between sST2 and NT-proBNP was analyzed, and the ROC curve was used to evaluate the value of different markers and combined detection for the prognostic adverse events. **Results** The differences in systolic blood pressure, LVEF, NT-proBNP, sST2, and the proportion of β -blockers and digoxin were statistically significant ($F=26.25$, 266.91, 75.54, 40.69, $\chi^2=22.12$, 19.99, $P<0.05$). Correlation analysis showed that there was a correlation between sST2 and NT-proBNP ($r=0.64$, $P<0.05$). The ROC curve showed that in

the HFmrEF group, the sST2 and NT-proBNP combined with sST2 had higher predictive value for short-term prognosis adverse events. The AUC value of the sST2 and NT-proBNP combination was higher than

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.09.007

作者单位:311500 浙江杭州,桐庐县中医院重症医学科

that of sST2 and NT-proBNP. In the HFrEF group and the HFpEF group, the NT-proBNP, sST2, and NTproBNP combined with sST2 had significant predictive value for short-term prognosis adverse events ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that NT-proBNP ($OR=3.65$, 95% CI : 1.21~7.82) and sST2 ($OR=4.39$, 95% CI : 1.63~8.79) were predict factors of short-term prognostic adverse events in different types of chronic heart failure. **Conclusion** Both NT-proBNP and sST2 are independent predictors of short-term prognostic adverse events in patients with different types of CHF.

[Key words] soluble suppression of tumorigenicity-2; N-terminal pro B-type natriuretic peptide; heart failure; prognostic assessment

可溶性人基质裂解素-2(soluble suppression of tumorigenicity-2, sST2)作为一种新的心力衰竭生物标志,可以作为独立于BNP的预测因子^[1],尽管sST2水平升高已被反复证实与射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)不良预后有关^[2],但是有关射血分数处于中间范围的心力衰竭(heart failure with an ejection fraction in the middle range, HFmrEF)和射血分数保留的心力衰竭(ejaculation score retention of heart failure, HFpEF)中sST2的研究较少^[3]。因此,本次研究旨在评估sST2与N端脑钠肽前体(N-terminal brain natriuretic peptide precursor, NT-ProBNP)在不同类型心力衰竭患者中的表达及短期预后价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾2016年6月至2017年6月桐庐县中医院收治的104例慢性心力衰竭患者,其中男性69例、女性35例,年龄53~65岁,平均年龄(61.10 ± 4.52)岁。纳入标准:①结合临床表现及病史明确诊断为慢性心力衰竭^[4];②患者年龄 >18 岁且 ≤ 80 岁,③所有患者均签署知情同意书。④有完整的临床随访资料。排除标准:①临床诊断为先天性心脏病、心脏浸润性疾病(如淀粉样变性),或既往行心脏移植者;②持续正性心肌药物维持的末期心力衰竭者;③伴随其他急性或慢性感染性疾病(如肺炎、胆囊炎等)者;④3个月内发生不稳定性心绞痛或急性心肌梗死者;⑤伴有严重的肝肾功能障碍者。本次研究通过医院伦理委员会审查。根据左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)^[5],将104例慢性心力衰竭患者分为HFrEF组(LVEF $\leq 40\%$), HFmrEF组(LVEF:41%~49%)或HFpEF组(LVEF $\geq 50\%$)三组。三组在性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、合并症等一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

表1 三组患者一般临床资料的比较

临床资料	HFrEF组 (n=34)	HFmrEF组 (n=32)	HFpEF组 (n=38)
年龄/岁	61.32 $\pm$ 3.21	60.35 $\pm$ 4.25	61.36 $\pm$ 3.57
性别(男/女)	22/12	24/8	23/15
BMI/kg/m ²	21.66 $\pm$ 1.36	22.26 $\pm$ 1.62	21.47 $\pm$ 1.56
合并症/例(%)			
高血压	21(61.76)	23(71.88)	29(76.32)
糖尿病	19(55.88)	22(68.75)	18(47.37)
冠心病	30(88.23)	21(65.63)	32(84.21)
心肌梗死	12(35.29)	13(40.63)	9(23.68)
扩心病	7(20.59)	5(15.63)	3(7.89)
心脏瓣膜病	5(14.71)	3(9.38)	2(5.26)

1.2 方法 收集患者入院时相关临床资料:如明显的心力衰竭症状,心电图,超声心动图评估LVEF、心肌酶谱测定,所有住院期间的生化数据,包括血清钠、血清肌酐、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)。

采用Elecsys2010免疫测定法常规测量NT-ProBNP浓度,采用特异性人sST2酶联免疫吸附试验试剂盒测定血清sST2浓度,试剂盒中健康受试者的极限范围为54.3~100.8 pg/ml。

随访方式:患者出院后每个月通过电话或门诊随访,结合患者住院信息评估患者死亡或心脏移植的发生情况,共随访6个月。研究终点是心脏事件死亡(如心肌梗死、心力衰竭进展死亡、心室破裂或主动脉夹层)、心脏移植、心力衰竭加重再入院。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。采用Spearman相关性检验分析变量之间的相关性。采用受试者工作特征曲线(receiver op-

erating characteristic curve, ROC)来评估不同标记物对预后的评估价值。通过单变量和多变量 *logistic* 回归模型筛选不良事件的预测因子。设 $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者临床数据比较见表2

表2 三组患者一般临床资料的比较

项目	HFrEF组(n=34)	HFmrEF组(n=32)	HFpEF组(n=38)	χ^2/F	P
收缩压/mmHg	130.25 ± 5.93 ^{##}	123.52 ± 5.26	122.18 ± 3.64	26.25	<0.05
心率/次/min	80.21 ± 7.64	81.34 ± 8.37	79.87 ± 7.32	0.33	>0.05
LVEF/%	31.71 ± 5.48 ^{##}	44.62 ± 2.62	53.21 ± 2.68	266.91	<0.05
实验室检查					
血钠/mmol/L	138.76 ± 4.92	139.75 ± 4.55	141.11 ± 4.12	2.45	>0.05
肌酐/ μ mol/L	89.28 ± 22.10	86.63 ± 21.22	88.40 ± 15.91	0.15	>0.05
LDL-C/mmol/L	2.72 ± 0.69	2.47 ± 0.62	2.64 ± 0.71	1.17	>0.05
eGFR/ $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$	67.84 ± 18.34	63.92 ± 19.42	67.05 ± 21.29	0.36	>0.05
NT-proBNP/pmol/L	662.58 ± 278.21 ^{##}	362.01 ± 140.25	143.21 ± 47.11	75.54	<0.05
sST2/pg/ml	144.47 ± 35.06 [#]	139.43 ± 28.50	105.24 ± 16.27	40.69	<0.05
治疗药物/例(%)					
ACEI/ARB	15(44.12)	14(43.75)	17(44.74)	0.01	>0.05
β 受体阻滞剂	27(79.41) ^{##}	8(25.00)	14(36.84)	22.12	<0.05
地高辛	16(47.06) ^{##}	7(21.88) [#]	1(2.63)	19.99	<0.05
螺内酯	21(61.76)	12(37.50)	18(47.37)	3.95	>0.05
预后不良/例(%)					
心力衰竭加重入院	10(29.41)	9(28.13)	7(18.42)	2.76	>0.05
心脏事件死亡	6(17.65)	5(15.63)	3(7.89)	3.80	>0.05

注: #:与HFmrEF组比较, $P < 0.05$; #:与HFpEF组比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,三组患者在收缩压、LVEF、NT-proBNP、sST2、 β 受体阻滞剂和地高辛使用的比例上比较,差异均有统计学意义(F 分别=26.25、266.91、75.54、40.69, χ^2 分别=22.12、19.99, P 均<0.05)。HFrEF组的LVEF明显低于HFmrEF组和HFpEF组,收缩压和NT-proBNP水平明显高于HFmrEF组和HFpEF组,差异均有统计学意义(t 分别=12.09、21.49、4.87、6.61、5.49、11.34, P 均<0.05),但收缩压在HFmrEF组和HFpEF组之间比较,差异均无统计学意义($t=1.25$, $P > 0.05$)。HFrEF组的sST2水平高于HFpEF组($t=6.16$, $P < 0.05$),HFmrEF组的sST2浓度与HFrEF组比较,差异无统计学意义($t=0.64$, $P > 0.05$)。HFrEF组患者的 β 受体阻滞剂、地高辛使用的比例明显高于HFmrEF组和HFpEF组,差异均有统计学意义(χ^2 分别=19.59、13.26、4.25、19.64, P 均<0.05),且在HFmrEF组中地高辛使用率也高于

HFpEF组($\chi^2=6.36$, $P < 0.05$)。

2.2 随访预后结果 随访6个月后,有40例预后不良,HFrEF组有16例;HFmrEF组有14例,HFpEF组有10例,三组比较,差异无统计学意义($\chi^2=3.35$, $P > 0.05$)。

2.3 sST2与NT-proBNP的相关性分析 sST2与NT-proBNP的相关性分析显示,sST2与NT-proBNP之间有相关性($r=0.64$, $P < 0.05$)。

2.4 不同标记物对预后不良事件的ROC结果见表3

由表3可见,在HFmrEF组,sST2和NT-proBNP+sST2组合对短期预后不良事件均有较高的预测价值,且NT-proBNP+sST2组合的AUC值高于sST2和NT-proBNP的AUC值。在HFrEF组和HFpEF组,NT-proBNP、sST2和NT-proBNP+sST2组合对短期预后不良事件均有较高的预测价值。

表3 不同标记物预后不良事件评估的ROC结果

项目		AUC (95% CI)	灵敏度/%	特异度/%
HFrEF组	NT-proBNP	0.86(0.74 ~ 0.98)	78.23	80.03
	sST2	0.89(0.84 ~ 0.99)	84.24	80.12
	NT-proBNP+sST2	0.87(0.76 ~ 0.99)	84.62	80.00
HFmrEF组	NT-proBNP	0.58(0.38 ~ 1.29)	59.12	53.12
	sST2	0.81(0.65 ~ 0.96)	77.24	80.11
	NT-proBNP+sST2	0.82(0.66 ~ 0.97)	77.67	80.02
HFpEF组	NT-proBNP	0.81(0.66 ~ 0.97)	70.41	75.14
	sST2	0.84(0.69 ~ 0.99)	75.25	83.24
	NT-proBNP+sST2	0.83(0.68 ~ 0.99)	75.95	83.12

2.4 不良预后的相关影响因素多因素分析比较见表4

表4 不良预后的相关影响因素多因素分析

临床参数	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
收缩压	0.14	0.52	0.52	>0.05	0.87	0.66 ~ 1.15
LVEF	0.16	0.53	0.57	>0.05	1.18	0.97 ~ 1.31
NT-proBNP	1.29	0.85	1.79	<0.05	3.65	1.21 ~ 7.82
sST2	1.48	0.92	1.75	<0.05	4.39	1.63 ~ 8.79
β 受体阻滞	0.43	0.47	1.95	>0.05	0.65	0.35 ~ 1.28
地高辛	0.07	0.59	0.20	>0.05	0.93	0.65 ~ 1.25

由表4可见,高水平的NT-proBNP和sST2是不同类型慢性心力衰竭患者短期预后不良事件的阳性预测因子,LVEF、收缩压、 β 受体阻滞和地高辛的使用比例与短期预后不良事件无明显相关性。

3 讨论

2016年ESC关于诊断和治疗急性心脏的指南中首先提出了HFpEF、HFmrEF、HFrEF的新类别,认为HFrEF和HFpEF在病理生理学方面存在差别。HFrEF一般以收缩功能障碍为主,而HFpEF以舒张功能障碍为主,尽管二者有一定的叠加。而HFmrEF的潜在病理生理学尚不完全清楚,可能有轻度收缩功能障碍和舒张功能障碍的独特病理生理机制和预后^[5,6]。因此,本次研究的目的是比较不同HF类别中入院时sST2和NT-proBNP的循环浓度并评估短期预后不良事件。

BNP/NT-proBNP对心力衰竭的诊断和预后价值已被广泛证实^[7-9],但容易受其代谢方式和检测因素的影响,需要全面综合考虑。研究发现sST2与冠心病、心肌梗死和心力衰竭的不良预后明显相关,并在指南中推荐作为慢性心力衰竭危险分层以及

预后评估的生物标志物^[10]。sST2作为一种新的心血管标志物不受肾功能、BMI、性别、年龄等因素影响,因此研究认为NT-proBNP联合sST2可以提高评估HFpEF和HFrEF预后价值的准确性^[11]。本次研究显示,HFrEF组的sST2水平高于HFpEF组($P<0.05$),而HFmrEF组的sST2浓度与HFrEF组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),这与Berliner等^[6]和Zhang等^[12]研究报道HFrEF与HFpEF的sST2浓度没有明显差异不一致。这种差别可能是由于本次研究HFrEF组中部分患者出现严重的急性心力衰竭、心脏重塑频繁。Zhang等^[12]研究显示急性心力衰竭患者的sST2明显升高。但在HFrEF组中难以排除最近出现急性心力衰竭患者。此外部分患者NYHA心功能分级恢复至I级,但血清sST2水平仍维持在较高水平。这些因素均有可能影响sST2水平。另外,HFrEF组的NT-proBNP水平较其他两组明显升高(P 均 <0.05),与既往研究结果一致^[3]。

本次研究相关性分析显示,sST2和NT-proBNP之间均存在明显相关性($P<0.05$),且sST2和NT-proBNP在HFrEF组和HFpEF组预测不良事件的

ROC曲线分析中均有明显的预测价值,这与既往研究结果相似^[13]。但在HFmrEF组中,sST2和sST2+NT-proBNP组合均可以较好地预测不良事件,而NT-proBNP预测价值不高。有研究认为sST2不是慢性心力衰竭患者10个月心血管事件的独立预测因子^[14]。这与本次研究结果不同,可能是由于本次研究中对于长期预后判断不足,仍需进一步研究。多因素分析显示,高水平的sST2和NT-proBNP是心力衰竭患者的风险因素。

综上所述,高水平的sST2和NT-proBNP是不同类型心力衰竭患者的风险因素。本次研究不足之处在于,首先研究人群来自单中心,样本量较小,需要进一步扩大样本量来证实该结论。其次,本次研究预后评估时间较短,仍需进一步延长预后随访时间,以及增加预后不良相关观察终点指标。

参考文献

- 1 Aimo A, Vergaro G, Passino C, et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure: a meta-analysis[J]. JACC Heart Fail, 2017, 5(1):280-286.
- 2 Huang DH, Sun H, Shi JP, et al. Diagnostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 for heart failure [J]. Chin Med J, 2016, 129(5):570-577.
- 3 Huang A, Qi X, Hou W, et al. Prognostic value of sST2 and NT-proBNP at admission in heart failure with preserved, mid-ranged and reduced ejection fraction[J]. Acta Cardiol, 2017, 25(1):1-8.
- 4 邱伯雍,王永霞.慢性心力衰竭流行病学及防治研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2017,31(6):619-621.
- 5 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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 J Heart Fail, 2016, 18(8): 891-975.
- 6 Berliner D, Bauersachs J. Current drug therapy in chronic heart failure: the new guidelines of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Korean Circ J, 2017, 47(5): 543-554.
- 7 Dai Y, Yang J, Takagi A, et al. In-hospital and long-term outcomes of congestive heart failure: Predictive value of B-type and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides and their ratio[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2):1715-1721.
- 8 王宝因,夏兴凤.血清NT-pro-BNP与cTnI预测慢性心力衰竭病人心脏终点事件的价值[J].全科医学临床与教育, 2015, 13(3):259-261.
- 9 Richards AM. N-terminal B-type natriuretic peptide in heart failure[J]. Heart Fail Clin, 2018, 14(1):27-39.
- 10 Wojtczak-Soska K, Sakowicz A, Pietrucha T, et al. Soluble ST2 protein and hospitalizations due to worsening chronic heart failure during a one-year follow-up in a population with reduced ejection fraction[J]. Adv Clin Exp Med, 2017, 26(6):931-938.
- 11 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.
- 12 Zhang R, Zhang Y, Zhang J, et al. The prognostic value of plasma soluble ST2 in hospitalized Chinese patients with heart failure[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e110976.
- 13 Sobczak S, Wojtczak-Soska K, Ciurus T, et al. Single sST2 protein measurement predicts adverse outcomes at 1-year follow-up in patients with chronic heart failure [J]. Pol Arch Med Wewn, 2014, 124(9):452-428.
- 14 Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, et al. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure[J]. JACC Heart Fail, 2014, 2(1):65-72.

(收稿日期 2019-03-21)

(本文编辑 蔡华波)