

心力衰竭患者血清中可溶性 ST2 和脑钠肽相关性分析

韩冰, 李妮, 聂荷香, 孙彬, 王迪, 朱蕾, 董梅

(解放军第309医院检验科, 北京 100091)

摘要:目的 通过测定心力衰竭患者血清中可溶性 ST2 (sST2) 和脑钠肽 (BNP) 的水平, 明确 sST2 和 BNP 的相关性, 探讨其对心力衰竭的诊断价值。方法 选取 2013 年 5 月至 2014 年 6 月来我院就诊的心力衰竭患者 60 例, 按纽约心脏协会 (NYHA) 心功能标准进行分级。所有入组病例均详细询问病史, 入院后在常规检查的基础上完善 sST2 和 BNP 的检查。结果 观察组血清 sST2、BNP 水平明显高于健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 观察组血清 sST2 和 BNP 水平在不同分级组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 心功能级别越高, 血清 sST2 和 BNP 水平也越高。Spearman 相关性分析显示, sST2 和 BNP 血液浓度水平随着心力衰竭严重程度的加重而加重。ROC 曲线显示, sST2 和 BNP 曲线下面积分别为 0.922 和 0.881。结论 血清 sST2、BNP 与心力衰竭患者严重程度呈相关性, 可用于心力衰竭的诊断。

关键词:心力衰竭; 可溶性 ST2 (sST2); 脑钠肽 (BNP)

Correlation Analysis of Serum Soluble ST2 and Brain Natriuretic Peptide in Patients with Heart Failure Severity

HAN Bing, LI Ni, NIE He-xiang, SUN Bin, WANG Di, ZHU Lei, DONG Mei

(Clinical Laboratory, Chinese PLA 309 Hospital, Beijing 100091, China)

Abstract: Objective To explore the correlation of serum soluble ST2 (sST2) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with heart failure and its clinical diagnostic values. **Methods** 60 cases of heart failure were classified according to the New York Heart Association (NYHA) heart function standard. All patients were asked in detail about medical history and completed sST2 and BNP check on the basis of routine examination after admission. **Results** The serum levels of sST2 and BNP in the Observation group were higher than those in the control group ($P < 0.01$). There were significant differences in sST2 and BNP blood concentration levels between different classification groups ($P < 0.05$). The higher level of cardiac function was with higher serum sST2 and BNP. Spearman correlation analysis showed that the serum levels of ST2 and BNP increased with the severity of heart failure. ROC curve showed that the correlation coefficients for sST2 and BNP were 0.922 and 0.881. **Conclusion** The serum levels of sST2 and BNP are positively related to the severity of heart failure, thus it can be used for the diagnosis of heart failure.

Key words: Heart failure; sST2; BNP

心力衰竭(简称“心衰”)是各种心脏结构或功能性疾病导致心室充盈及(或)射血能力受损而引起的一组综合征。由于心室收缩功能下降射血功能受损,心排血量不能满足机体代谢的需要,器官、组织血液灌注不足,同时出现肺循环和(或)体循环淤血,临床表现主要是呼吸困难和无力而致体力活动受限和水肿^[1]。心力衰竭发病急,且症状、体征常不典型,心电图、负荷试验、X线、超声心动图及有创性血流动力学等辅助检查常受年龄、病情、合并症等因素

影响,其对心力衰竭的预测均有局限性^[2]。近年来,随着心力衰竭患者发病率和死亡率不断上升,生物标记作为一种简单可靠的方法,逐渐应用于临床的早期诊断、治疗和预后^[3]。目前,BNP的检测及临床应用已较为成熟,而sST2检测在心力衰竭中的研究尚少。本文旨在通过对二者的相关性分析,探讨其联合检测对临床的指导价值。

资料与方法

1 研究对象

选取我院 2013 年 5 月至 2014 年 6 月的心力衰竭患者 60 例(观察组),参照《2008 年欧洲心力衰竭诊治指南解读》^[4],排除急性 ST 段抬高型心肌梗死、肺栓塞、脑卒中、急性创伤、急慢性感染性疾病,以及

DOI:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2015.01.002

收稿日期:2014-09-01;修回日期:2014-11-23

通讯作者:董梅

合并有肝脏、肾脏、造血系统、结缔组织以及肿瘤等原发性疾病的患者。其中,男38例,女22例;年龄32~86岁,平均年龄 71.21 ± 14.09 岁;心功能分级参照NYHA标准分为:I级10例,II级19例,III级21例,IV级10例。另设20例健康人群观察对象为对照组,其中,男12例,女8例;年龄35~80岁,平均年龄 70.37 ± 13.10 岁。各组研究对象的性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 检测方法

所有患者均于入院当天采肘部静脉血3~5mL,选择无明显脂血、溶血和黄疸的标本分离血清备检。选择以3000 r/min的速度离心10 min,取血清分装于EP离心管中,置于-20℃冰箱中保存待测。化学发光免疫法测定BNP血清浓度,试剂盒由Beckman公司生产,具体操作步骤按说明书执行。酶联免疫吸附法(ELISA)测定sST2血清浓度;试剂盒由美国Critical Diagnostics公司研制。该试剂盒的受试产品系在符合《ISO13485-2003》要求的车间制备,并经自行检测合格。有美国FDA和欧盟CE认证通过。所有试验均严格按照试剂盒说明书操作及判断结果。

3 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料用(均数±标准差)即($\bar{x} \pm s$)表示,偏态分布的计量资料用中位数和四分位范围[median($X_{25\%} \sim X_{75\%}$)]表示。sST2和BNP与心功能相关性的分析采用Spearman检验,对心力衰竭诊断价值的描述采用ROC曲线。以 $P < 0.05$ 为差异显著有统计学意义。

结 果

1 sST2和BNP水平与心功能分级的关系

在对照组的20例健康人群中,sST2的值为 $14.87(10.59 \sim 16.29)$ ng/mL;在观察组的60例病人中,sST2的值为 $37.63(23.03 \sim 59.56)$ ng/mL。健康对照组sST2的值远远低于观察组sST2的值,说明sST2的检测对心力衰竭患者有意义。同样,健康对照组BNP的值远远低于观察组BNP的值,说明BNP的检测对心力衰竭患者亦有意义。见表1。

表1 健康对照组与观察组sST2和BNP的比较

组别	例数	[median($X_{25\%} \sim X_{75\%}$)]	
		ST2(ng/mL)	BNP(pg/mL)
对照组	20	14.87(10.59~16.29)	16(13.75~25.75)
观察组	60	37.63(23.03~59.56)*	469(190.75~830.50)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

在NYHA分级中,I级患者的ST2值为 22.58 ± 6.40 ng/mL,II级患者的ST2值为 37.34 ± 24.43 ng/mL,III级患者的ST2值为 54.87 ± 31.86 ng/mL,IV级患者的ST2值为 121.43 ± 39.06 ng/mL。I级、II级、III级、IV级的检测结果呈现逐级递增趋势,说明心功能级别越高,血清sST2和BNP水平亦越高。见表2。

表2 心功能分级与sST2和BNP水平的关系($\bar{x} \pm s$)

组别	NYHA 分级	例数	ST2(ng/mL)	BNP(pg/mL)
对照组		20	17.83 ± 1.94	162.50 ± 28.99
观察组	I级	10	22.58 ± 6.40	280.50 ± 64.27
	II级	19	37.34 ± 24.43	323.21 ± 253.36
	III级	21	54.87 ± 31.86	846.38 ± 452.43
	IV级	10	121.43 ± 39.06	2000.40 ± 939.43

通过Spearman相关性分析显示,I级心衰患者血清sST2和BNP $r = 0.721, P < 0.05$;II级心衰患者血清sST2和BNP $r = 0.491, P < 0.01$;III级心衰患者血清sST2和BNP $r = 0.691, P < 0.05$;IV级心衰患者血清sST2和BNP $r = 0.764, P < 0.05$,说明心力衰竭患者血清sST2和BNP与心功能分级具有良好的正相关性。

2 sST2和BNP诊断心力衰竭的ROC曲线

sST2诊断心力衰竭的ROC曲线下面积为0.922,标准误为0.030,渐近显著性水平,(Asymptotic Sig.)=0.00 $P < 0.01$,渐近95%置信区间(Asymptotic 95% Confidence Interval)为0.863和0.982,不包含0.5,表明sST2的检测对心力衰竭诊断水平较高。BNP诊断心力衰竭的ROC曲线下面积为0.881,标准误为0.039,渐近显著性水平,(Asymptotic Sig.)=0.00 $P < 0.01$,渐近95%置信区间(Asymptotic 95% Confidence Interval)为0.805和0.957,不包含0.5,表明BNP的检测对心力衰竭的诊断水平亦较高。sST2对心力衰竭的诊断价值略优于BNP。见图1。

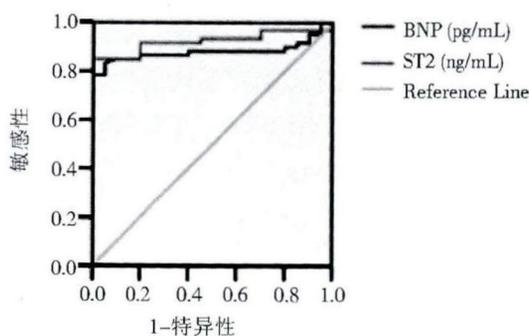


图1 sST2和BNP诊断心力衰竭的ROC曲线

讨 论

sST2 与 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^[5-6]。ST2, (也被称为 IL1RL1, 或 IL-1R) 是白介素 I 受体家族成员。直接影响心脏疾病进展的 ST2 蛋白有两种:可溶性 ST2 和跨膜形式的 ST2。其影响机制为:当可溶性 ST2 浓度降低时,ST2 的配体 IL-33 可与 ST2L 结合对心脏有保护作用。然而,当可溶性 ST2 水平高时,可溶性 ST2 可竞争性的与 IL-33 结合,使 IL-33 与 ST2L 结合减少,从而使 IL-33 无法进入心脏保护的信号转导通路。心脏持续承受压力,导致细胞死亡和组织纤维化,降低了心脏的功能,增加了疾病的进展率。BNP 是由心室分泌的神经激素。它对于心力衰竭的诊断及心功能的分级具有较高的灵敏度及准确性,欧洲心脏病学会(ESC)、美国心脏病学会(ACC)和美国心脏协会(AHA)均将 BNP 作为诊断心力衰竭的血清标志物^[7]。研究发现,当心力衰竭时,神经内分泌系统激活,同时心室容量负荷或压力负荷增加,使心室细胞异常分泌 BNP,并随心力衰竭患者心脏功能的严重而分泌增加^[8-9]。

通过本研究,可得结论如下:①sST2 和 BNP 检测对心力衰竭的诊断均有指导意义。NYHA 分级中,心脏功能级别越高,血清 sST2 和 BNP 水平亦越高。呈现的趋势为 I 级低于 II 级,II 级低于 III 级,I、II、III 级均低于 IV 级,且差异均有统计学意义($P < 0.05$)。通过 Spearman 软件分析心力衰竭患者血清 sST2 和 BNP 与心功能分级的关系,结果分别为: $r = 0.721, P < 0.05$; $r = 0.491, P < 0.01$; $r = 0.691, P < 0.05$; $r = 0.764, P < 0.05$ 。表明 sST2 和 BNP 与心力衰竭的严重程度呈正相关,可以反映心力衰竭的严重程度。②sST2 和 BNP 诊断心力衰竭的 ROC 曲线下面积分别为 0.922、0.881,提示 sST2 和 BNP 用于诊断心力衰竭均具有较高的准确性,并且 sST2 对心力衰竭的诊断价值略优于 BNP。

由于不同的生化标志物有不同的生物学特性和代谢过程,并不同程度地参与心力衰竭的各种病理

生理过程,故目前国内外大多学者提倡多指标联合检测,有助于对心力衰竭患者预后的判定。已有研究显示多种生化标志物联合在一起可以提高心血管疾病死亡危险分层的准确性^[10]。患者血清 sST2 和 BNP 相关性较强并均能在一定程度上独立预测心力衰竭及其严重程度,相信两者的联合检测一定能更准确有效地提高诊断率,为预后及危险分层提供更多信息,成为将来进一步研究的重要方向。

参考文献

- [1] 陆再英. 内科学. 第7版. 人民卫生出版社, 2008:165.
- [2] 李仁桃,任宏生. 心力衰竭的评估标准及常用检测方法. 山东医药, 2005, 45(13):68-69.
- [3] 吕孝欣,宋书凯. 慢性心力衰竭患者血清 sST2 水平与 BNP 及 LVMI 的相关性研究. 临床合理用药, 2012, 5(3B):8-9.
- [4] 宗文纳,卢新政. 2008 年欧洲心力衰竭诊治指南解读. 心血管病学进展, 2009, 30(1):4-6.
- [5] Braunwald E. Biomarkers in heart failure. N Engl J Med, 2008, 358: 2148 - 2159.
- [6] Krauser D G, Lloyd - Jones D M, Chae C U, Cameron R, Anwaruddin S, Baggish A L, et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. Am Heart J, 2005, 149: 744-750.
- [7] Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005); The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J, 2005, 26 (8):1115-1118.
- [8] Mair J, Falkensammer G, Poelzl G, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) is more sensitive to rapid hemodynamic changes in acute heart failure than N-terminal proBNP. Clinica Chimica Acta, 2007, 13(8):163-166.
- [9] Wayne L, Diane E, Allan S, et al. Comparison of novel pro-BNP1108 and standard BNP assays in heart failure patients. Clinica Chimica Acta, 2012, 18(9):920-926.
- [10] Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. N Engl J Med, 2008, 358:2107 - 2116.

(李 凌编辑)