



(OSID码)

· 论著 ·

慢性心力衰竭患者血清可溶性ST2、基质金属蛋白酶2、基质金属蛋白酶9水平变化及其与心血管事件的关系研究

程亚玲, 陈捷, 陈海燕, 度田, 刘丁铭

【摘要】 背景 慢性心力衰竭(CHF)是多种心血管疾病的终末期表现,寻找可靠的生物学标志物以快速、准确地预测心力衰竭患者心血管事件发生风险具有重要临床意义。目的 分析CHF患者血清可溶性ST2(sST2)、基质金属蛋白酶2(MMP-2)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)水平变化及其与心血管事件的关系。方法 选取2016年2月—2018年6月四川大学华西广安医院收治的CHF患者96例作为CHF组,另选取30例同期体检的健康志愿者作为对照组;根据随访期间心血管事件发生情况将CHF患者分为A组(发生心血管事件, $n=36$)和B组(未发生心血管事件, $n=60$)。比较对照组与CHF组受试者、不同纽约心脏病协会(NYHA)分级CHF患者血清sST2、MMP-2及MMP-9水平,并比较A组及B组患者一般资料、血红蛋白、血钠、肾小球滤过率、左心室射血分数(LVEF)及血清N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、sST2、MMP-2、MMP-9水平;CHF患者心血管事件的影响因素分析采用多因素Logistic回归分析;绘制ROC曲线以评价LVEF及血清NT-proBNP、sST2、MMP-2、MMP-9水平对CHF患者心血管事件的预测价值。结果 (1) CHF组患者血清sST2、MMP-2及MMP-9水平高于对照组($P<0.05$)。(2) NYHA分级Ⅲ、Ⅳ级CHF患者血清sST2、MMP-2及MMP-9水平高于NYHA分级Ⅱ级, NYHA分级Ⅳ级CHF患者血清sST2、MMP-2及MMP-9水平高于NYHA分级Ⅲ级($P<0.05$)。(3) 随访期间CHF组患者心血管事件发生率为37.5%(36/96);A组与B组患者性别,年龄,高血压、糖尿病、冠心病发生率,心率,收缩压,使用 β -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ACEI/ARB)者所占比例,血红蛋白,血钠比较,差异无统计学意义($P>0.05$);A组患者肾小球滤过率及LVEF低于B组,血清NT-proBNP、sST2、MMP-2及MMP-9水平高于B组($P<0.05$)。(4) 多因素Logistic回归分析结果显示, LVEF [$OR=1.208, 95\%CI(1.043, 1.399)$]及血清NT-proBNP [$OR=1.332, 95\%CI(1.087, 1.634)$]、sST2 [$OR=1.560, 95\%CI(1.059, 2.300)$]、MMP-2 [$OR=1.385, 95\%CI(1.037, 1.852)$]及MMP-9 [$OR=1.461, 95\%CI(1.208, 1.767)$]水平是CHF患者心血管事件的影响因素($P<0.05$)。(5) ROC曲线显示, LVEF及血清NT-proBNP、sST2、MMP-2、MMP-9水平预测CHF患者心血管事件的曲线下面积分别为0.668、0.671、0.819、0.760、0.782。结论 CHF患者血清sST2、MMP-2及MMP-9水平明显升高且与心功能有关,三者均是CHF患者心血管事件的影响因素且对心血管事件的预测价值较高。

【关键词】 心力衰竭;可溶性ST2;基质金属蛋白酶2;基质金属蛋白酶9;心血管事件;影响因素分析;诊断

【中图分类号】 R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.07.005

程亚玲, 陈捷, 陈海燕, 等. 慢性心力衰竭患者血清可溶性ST2、基质金属蛋白酶2、基质金属蛋白酶9水平变化及其与心血管事件的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(7): 27-31, 45. [www.syxnf.net]

CHENG Y L, CHEN J, CHEN H Y, et al. Changes of serum levels of sST2, MMP-2, MMP-9 and their relations to cardiovascular events in patients with chronic heart failure [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(7): 27-31, 45.

Changes of Serum Levels of sST2, MMP-2, MMP-9 and Their Relations to Cardiovascular Events in Patients with Chronic Heart Failure

CHENG Yaling, CHEN Jie, CHEN Haiyan, TUO Tian, LIU Dingming

Department of Cardiovascular Medicine, West China Guang'an Hospital of Sichuan University, Guang'an 638000, China

【Abstract】 **Background** Chronic heart failure (CHF) is the end-stage manifestations of various cardiovascular diseases, thus it is of great clinical significance to find reliable markers to quickly and accurately predict the risk of cardiovascular events. **Objective** To analyze the changes of serum levels of sST2, MMP-2, MMP-9 and their relations to cardiovascular events in patients with CHF. **Methods** From February 2016 to June 2018, a total of 96 patients with CHF were selected as CHF group in West China Guang'an Hospital of Sichuan University, meanwhile 30 healthy volunteers admitted to this hospital for physical examination were selected as control group; patients with CHF were divided into A group (complicated with cardiovascular events, $n=36$) and B group (did not complicate with cardiovascular events, $n=60$) according to the incidence

of cardiovascular events during follow-up. Serum levels of sST2, MMP-2 and MMP-9 were compared between control group and CHF group, in CHF patients with different NYHA grades; general information, hemoglobin, serum sodium, GFR, LVEF, serum levels of NT-proBNP, sST2, MMP-2 and MMP-9 were compared between A group and B group; influencing factors of cardiovascular events in patients with CHF were analyzed by multivariate Logistic regression analysis; ROC curve was drawn to evaluate the predictive value of LVEF, serum levels of NT-proBNP, sST2, MMP-2 and MMP-9 on cardiovascular events in patients with CHF. **Results** (1) Serum levels of sST2, MMP-2 and MMP-9 in CHF group were statistically significantly higher than those in control group ($P<0.05$). (2) Serum levels of sST2, MMP-2 and MMP-9 in CHF patients with III- and IV-NYHA grade were statistically significantly higher than those in CHF patients with II-NYHA grade, serum levels of sST2, MMP-2 and MMP-9 in CHF patients with IV-NYHA grade were statistically significantly higher than those in CHF patients with III-NYHA grade ($P<0.05$). (3) Incidence of cardiovascular events in CHF group was 37.5% (36/96) during follow-up; there was no statistically significant difference in gender, age, incidence of hypertension, diabetes or coronary heart disease, heart rate, SBP, proportion of patients using β -receptor blockers or ACEI/ARB, hemoglobin or serum sodium between A group and B group ($P>0.05$); GFR and LVEF in A group were statistically significantly lower than those in B group, while serum levels of NT-proBNP, sST2, MMP-2 and MMP-9 were statistically significantly higher than in B group ($P<0.05$). (4) Multivariate Logistic regression analysis results showed that, LVEF [$OR=1.208$, 95% CI (1.043, 1.399)], serum levels of NT-proBNP [$OR=1.332$, 95% CI (1.087, 1.634)], sST2 [$OR=1.560$, 95% CI (1.059, 2.300)], MMP-2 [$OR=1.385$, 95% CI (1.037, 1.852)] and MMP-9 [$OR=1.461$, 95% CI (1.208, 1.767)] were influencing factors of cardiovascular events in patients with CHF ($P<0.05$). (5) ROC curve showed that, AUC of LVEF, serum levels of NT-proBNP, sST2, MMP-2 and MMP-9 in predicting cardiovascular events in patients with CHF was 0.668, 0.671, 0.819, 0.760 and 0.782, respectively. **Conclusion** Serum levels of sST2, MMP-2 and MMP-9 are significantly elevated and related to cardiac function in patients with CHF, and the above three are influencing factors of cardiovascular events in patients with CHF, with relatively high predictive value on cardiovascular events.

【Key words】 Heart failure; Soluble ST2; Matrix metalloproteinase 2; Matrix metalloproteinase 9; Cardiovascular events; Root cause analysis; Diagnosis

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是心脏功能性疾病及各种心脏结构异常引起的心室射血或心室充盈功能受损, 并发生心排量不足的病理综合征, 是心血管疾病的终末期临床表现, 也是死亡的主要原因, 已成为全球关注的公共卫生疾病之一^[1]。血清可溶性 ST2 (solubility suppression of tumorigenicity 2, sST2) 为白介素 1 受体家族成员, 其可参与心肌重构及间质纤维化, 是心肌肥厚与纤维化的标志, 且不受年龄、体质指数、肾功能等影响, 在 CHF 与其他心血管疾病中有较高的应用价值^[2]。细胞外基质代谢变化是另一个引起心血管疾病的主要原因^[3], 其中基质金属蛋白酶家族成员基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 在心室重构中发挥重要作用^[4], 但对 CHF 患者发生心血管事件的预测价值较少报道。本研究旨在分析 CHF 患者血清 sST2、MMP-2、MMP-9 水平变化及其与心血管事件的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 2 月—2018 年 6 月四川大学华西广安医院收治的 CHF 患者 96 例作为 CHF 组, 均符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[5] 中的 CHF 诊断标准, 并伴有颈静脉怒张或急性肺水肿、肺部干湿啰音, 双下肢水肿、夜间咳嗽、胸腔积液, 彩超检

查结果显示心脏扩大, 闻及第三心音奔马律, 夜间有端坐呼吸、阵发性呼吸困难表现。另选取同期本院 30 例体检的健康志愿者作为对照组, 心功能正常, 无肝、肾功能障碍。排除标准: (1) 近 6 个月内有急性心肌梗死或主动脉瓣狭窄者; (2) 合并严重肝、肾功能不全或急性心力衰竭者; (3) 伴有甲状腺功能异常、恶性肿瘤、急慢性感染、自身免疫性疾病者。对照组受试者中男 14 例, 女 16 例; 年龄 33~71 岁, 平均年龄 (48.0±5.0) 岁。CHF 组患者中男 51 例, 女 45 例; 年龄 35~72 岁, 平均年龄 (48.2±5.0) 岁; 纽约心脏病协会 (NYHA) 分级: II 级 31 例, III 级 42 例, IV 级 23 例; Lee 氏心力衰竭计分 6~10 分 28 例, 11~14 分 45 例, 15~18 分 23 例。CHF 组和对照组受试者性别 ($\chi^2=0.382$)、年龄 ($t=0.191$) 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究经四川大学华西广安医院医学伦理委员会审核批准, 患者均对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[5] 给予 CHF 患者抗心力衰竭治疗, 包括使用利尿剂、血管扩张剂、洋地黄、 β -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ACEI/ARB) 等。

1.3 观察指标

1.3.1 一般资料及血红蛋白、血钠、肾小球滤过率 记录所有受试者性别、年龄, CHF 组患者 NYHA 分级、合并症(包括高血压、糖尿病、冠心病)、心率、收缩压、药物使用情况(包括 β -受体阻滞剂、ACEI/ARB)及血红蛋白、血钠、肾小球滤过率。

1.3.2 左心室射血分数(LVEF)及血清 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平 由专人采用 128XP-10 型彩色多普勒超声心动图仪(美国 Acuson 公司生产, 频率 2~3 MHz)/二维双平面法检测 CHF 患者 LVEF, 检测时患者取仰卧位;抽取 CHF 组患者入院时空腹静脉血 2 ml, 3 000 r/min 离心 5 min(离心半径 8 cm)后分离血清, 采用荧光免疫法检测血清 NT-proBNP 水平, 试剂盒购自普朗医疗器械有限公司。

1.3.3 血清 sST2、MMP-2 及 MMP-9 水平 采集对照组受试者体检当天清晨、CHF 组患者入院时空腹静脉血 3 ml, 静置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中, 3 000 r/min 离心 5 min(离心半径 8 cm)后取上清液并保存于 -30 °C 冰箱中待检。采用酶联免疫吸附试验检测血清 sST2、MMP-2 及 MMP-9 水平, 其中 sST2 试剂盒购自瑞缔(上海)国际贸易有限公司, MMP-2 及 MMP-9 试剂盒均购自上海钰博生物科技有限公司。所有血标本冻融次数均不超过 1 次。

1.4 随访 CHF 组患者出院后电话或上门随访半年, 记录心血管事件(包括急性冠脉综合征、再发心力衰竭、心源性死亡、心功能降低、血流障碍、心律失常等)发生情况, 并以此作为终点事件。根据随访期间心血管事件发生情况将 CHF 患者分为 A 组(发生心血管事件, $n=36$)和 B 组(未发生心血管事件, $n=60$)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析, 计数资料分析采用 χ^2 检验; 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验, 两组间比较采用两独立样本 t 检验; CHF 患者心血管事件的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。绘制 ROC 曲线以评价 LVEF 及血清 NT-proBNP、sST2、MMP-2、MMP-9 水平对 CHF 患者心血管事件的预测价值。

2 结果

2.1 对照组与 CHF 组受试者血清 sST2、MMP-2 及 MMP-9 水平比较 CHF 组患者血清 sST2、MMP-2 及 MMP-9 水平均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 见表 1)。

2.2 不同 NYHA 分级 CHF 患者血清 sST2、MMP-2 及 MMP-9 水平比较 不同 NYHA 分级 CHF 患者血清 sST2、MMP-2 及 MMP-9 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); NYHA 分级 III、IV 级患者血清 sST2、MMP-2 及 MMP-9 水平高于 NYHA 分级 II 级, NYHA

分级 IV 级患者血清 sST2、MMP-2 及 MMP-9 水平高于 NYHA 分级 III 级, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 见表 2)。

表 1 对照组与 CHF 组受试者血清 sST2、MMP-2 及 MMP-9 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum levels of sST2, MMP-2 and MMP-9 between control group and CHF group

| 组别 | 例数 | sST2 ($\mu\text{g/L}$) | MMP-2 (ng/L) | MMP-9 (ng/L) |
|-------|----|--------------------------|--------------------|--------------------|
| 对照组 | 30 | 0.34 \pm 0.06 | 97.67 \pm 10.85 | 179.52 \pm 18.63 |
| CHF 组 | 96 | 1.16 \pm 0.15 | 103.45 \pm 11.25 | 450.14 \pm 46.37 |
| t 值 | | 43.776 | 2.525 | 46.663 |
| P 值 | | <0.01 | 0.013 | <0.01 |

注: CHF=慢性心力衰竭, sST2=可溶性 ST2, MMP-2=基质金属蛋白酶 2, MMP-9=基质金属蛋白酶 9

表 2 不同 NYHA 分级 CHF 患者血清 sST2、MMP-2 及 MMP-9 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum levels of sST2, MMP-2 and MMP-9 in CHF patients with different NYHA grades

| NYHA 分级 | 例数 | sST2 ($\mu\text{g/L}$) | MMP-2 (ng/L) | MMP-9 (ng/L) |
|---------|----|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| II 级 | 31 | 1.07 \pm 0.15 | 98.47 \pm 10.26 | 386.54 \pm 39.11 |
| III 级 | 42 | 1.14 \pm 0.13 ^a | 105.43 \pm 10.69 ^a | 423.48 \pm 46.22 ^a |
| IV 级 | 23 | 1.25 \pm 0.16 ^{ab} | 111.48 \pm 11.35 ^{ab} | 467.98 \pm 47.55 ^{ab} |
| F 值 | | 10.327 | 9.940 | 22.256 |
| P 值 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

注: NYHA=纽约心脏病协会; 与 NYHA 分级 II 级比较, ^a $P < 0.05$; 与 NYHA 分级 III 级比较, ^b $P < 0.05$

2.3 A 组与 B 组患者一般资料、血红蛋白、血钠、肾小球滤过率、LVEF 及血清 NT-proBNP、sST2、MMP-2、MMP-9 水平比较 随访期间 CHF 患者发生心血管事件 36 例(37.5%)。A 组与 B 组患者性别、年龄、高血压、糖尿病、冠心病发生率, 心率, 收缩压, 使用 β -受体阻滞剂、ACEI/ARB 者所占比例, 血红蛋白、血钠比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); A 组患者肾小球滤过率及 LVEF 低于 B 组, 血清 NT-proBNP、sST2、MMP-2 及 MMP-9 水平高于 B 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 见表 3)。

2.4 多因素分析 以表 3 中有统计学意义的指标为自变量(赋值均为实测值), 以心血管事件为因变量(赋值: 未发生=0, 发生=1)进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, LVEF 及血清 NT-proBNP、sST2、MMP-2、MMP-9 水平是 CHF 患者心血管事件的独立影响因素($P < 0.05$, 见表 4)。

2.5 预测价值 ROC 曲线显示, LVEF 及血清 NT-proBNP、sST2、MMP-2、MMP-9 水平预测 CHF 患者心血管事件的曲线下面积分别为 0.668、0.671、0.819、0.760、0.782, 见表 5、图 1。

表3 A组与B组患者一般资料、血红蛋白、血钠、肾小球滤过率、LVEF及血清NT-proBNP、sST2、MMP-2、MMP-9水平比较

Table 3 Comparison of general information, hemoglobin, serum sodium, GFR, LVEF, serum levels of NT-proBNP, sST2, MMP-2 and MMP-9 in CHF patients complicated with cardiovascular events or not

| 组别 | 例数 | 性别 (男/女) | 年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁) | 高血压 [n(%)] | 糖尿病 [n(%)] | 冠心病 [n(%)] | 心率 ($\bar{x} \pm s$, 次/min) | 收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg) | 使用 β -受体阻滞剂 [n(%)] | 使用 ACEI/ARB [n(%)] |
|---------------|----|--------------------|---------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------|
| A组 | 36 | 26/10 | 50.1 \pm 5.2 | 9 (25.0) | 11 (30.5) | 15 (41.7) | 73.6 \pm 7.5 | 106 \pm 11 | 15 (41.7) | 10 (27.8) |
| B组 | 60 | 42/18 | 48.1 \pm 4.9 | 18 (30.0) | 19 (31.7) | 31 (51.7) | 73.0 \pm 7.4 | 108 \pm 11 | 34 (56.7) | 12 (20.0) |
| $t(\chi^2)$ 值 | | 0.054 ^a | 1.934 | 0.278 ^a | 0.013 ^a | 0.902 ^a | 0.365 | 0.779 | 2.026 ^a | 0.770 ^a |
| P 值 | | 0.817 | 0.056 | 0.598 | 0.909 | 0.342 | 0.716 | 0.438 | 0.155 | 0.380 |

| 组别 | 血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L) | 血钠 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L) | 肾小球滤过率 [$\bar{x} \pm s$, ml \cdot min ⁻¹ \cdot (1.73 m ²) ⁻¹] | LVEF ($\bar{x} \pm s$, %) | NT-proBNP ($\bar{x} \pm s$, ng/L) | sST2 ($\bar{x} \pm s$, μ g/L) | MMP-2 ($\bar{x} \pm s$, ng/L) | MMP-9 ($\bar{x} \pm s$, ng/L) |
|---------------|-------------------------------|--------------------------------|--|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| A组 | 120 \pm 13 | 136 \pm 14 | 71.35 \pm 7.26 | 27.85 \pm 2.89 | 7 890.15 \pm 800.46 | 1.20 \pm 0.14 | 104.96 \pm 10.35 | 452.18 \pm 46.33 |
| B组 | 123 \pm 12 | 138 \pm 14 | 80.55 \pm 8.09 | 34.10 \pm 3.52 | 6 289.43 \pm 635.17 | 1.03 \pm 0.11 | 98.22 \pm 9.89 | 396.48 \pm 40.17 |
| $t(\chi^2)$ 值 | 1.115 | 0.424 | 5.601 | 8.985 | 10.831 | 6.608 | 3.177 | 6.207 |
| P 值 | 0.268 | 0.687 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.002 | <0.01 |

注: A组为发生心血管事件, B组为未发生心血管事件; ACEI/ARB=血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素II受体拮抗剂, LVEF=左心室射血分数, NT-proBNP=N末端脑钠肽前体; ^a为 χ^2 值; 1 mm Hg=0.133 kPa

表4 CHF患者心血管事件影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of cardiovascular events in patients with CHF

| 变量 | β | SE | Wald χ^2 值 | P 值 | OR (95% CI) |
|-----------|---------|-------|-----------------|-------|----------------------|
| 肾小球滤过率 | 0.209 | 0.134 | 2.433 | 0.120 | 1.232 (0.948, 1.603) |
| LVEF | 0.189 | 0.075 | 6.350 | 0.012 | 1.208 (1.043, 1.399) |
| NT-proBNP | 0.287 | 0.104 | 7.615 | 0.006 | 1.332 (1.087, 1.634) |
| sST2 | 0.445 | 0.198 | 5.051 | 0.025 | 1.560 (1.059, 2.300) |
| MMP-2 | 0.326 | 0.148 | 4.852 | 0.028 | 1.385 (1.037, 1.852) |
| MMP-9 | 0.379 | 0.097 | 15.266 | <0.01 | 1.461 (1.208, 1.767) |

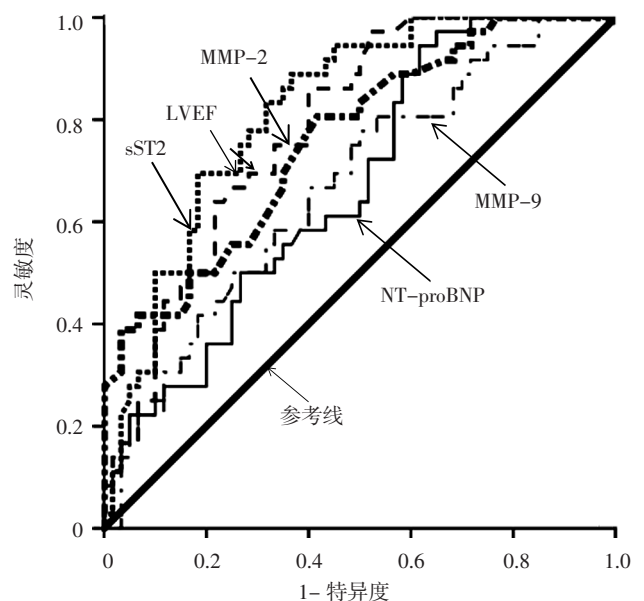
表5 LVEF及血清NT-proBNP、sST2、MMP-2、MMP-9水平对CHF患者心血管事件的预测价值

Table 5 Predictive value of LVEF, serum levels of NT-proBNP, sST2, MMP-2 and MMP-9 on cardiovascular events in patients with CHF

| 变量 | 曲线下面积 | 95%CI | 最佳截断值 | 灵敏度 | 特异度 |
|-----------|-------|----------------|----------------|------|------|
| LVEF | 0.668 | (0.558, 0.778) | 29.52% | 0.61 | 0.53 |
| NT-proBNP | 0.671 | (0.563, 0.778) | 7 553.02 ng/L | 0.63 | 0.54 |
| sST2 | 0.819 | (0.736, 0.902) | 1.13 μ g/L | 0.78 | 0.72 |
| MMP-2 | 0.760 | (0.663, 0.857) | 101.35 ng/L | 0.69 | 0.74 |
| MMP-9 | 0.782 | (0.693, 0.872) | 429.28 ng/L | 0.66 | 0.60 |

3 讨论

CHF是众多心血管疾病的最终转归,近年来CHF患病率日益升高,而快速准确地预测心力衰竭发生风险有助于临床医师制定治疗策略及有效延缓心血管事件的发生。目前对心力衰竭有明确诊断及评估价值的临床指标有NT-proBNP和LVEF^[6],但NT-proBNP易受肾



注: sST2=可溶性ST2, MMP-2=基质金属蛋白酶2, MMP-9=基质金属蛋白酶9, NT-proBNP=N末端脑钠肽前体, LVEF=左心室射血分数

图1 LVEF及血清NT-proBNP、sST2、MMP-2、MMP-9水平对CHF患者心血管事件预测价值的ROC曲线

Figure 1 ROC curve for LVEF, serum levels of NT-proBNP, sST2, MMP-2 and MMP-9 in predicting cardiovascular events in patients with CHF

脏、年龄等因素影响^[7],而部分CHF患者LVEF在正常范围内,因此临床亟须寻找更多生物学标志物以反映CHF病理生理机制。sST2能反映心肌细胞受到生物机械刺激后的反应,可评估心肌肥厚和纤维化程度^[8-9];MMP-2、MMP-9均源自细胞外基质降解中起主要作用

的锌离子依赖性蛋白酶超家族,可参与心肌重构^[10]。本研究结果显示,CHF组患者血清sST2、MMP-2及MMP-9水平高于对照组,与王秀艳等^[11]研究结果一致,表明CHF患者存在心肌重构^[12]。

本研究结果显示,NYHA分级Ⅲ、Ⅳ级患者血清sST2、MMP-2及MMP-9水平高于NYHA分级Ⅱ级,NYHA分级Ⅳ级患者血清sST2、MMP-2及MMP-9水平高于NYHA分级Ⅲ级,说明血清sST2、MMP-2、MMP-9水平与CHF患者心功能损伤程度有关,崔圆等^[13]研究结果显示,血清sST2与CHF患者心功能有关,且可反映病情严重程度,本研究结果与之相似。分析上述三者与CHF患者心功能的机制可能如下:(1)在机械性牵张刺激下,心肌细胞与成纤维细胞中sST2水平升高,经“诱饵受体”形式同跨膜形式ST2(ST2L)竞争IL-33结合位点,继而抑制IL-33/ST2L信号通路的心脏保护作用,因此NYHA分级越高则sST2水平越高。(2)MMP-2、MMP-9主要通过调节心肌细胞外基质而起到改善心肌作用,其中MMP-2可在中性粒细胞、巨噬细胞、血管平滑肌细胞及成纤维细胞、内皮细胞等多种细胞中生成,同Ca²⁺和Zn²⁺系统作用而降解细胞基质成分,进而参与心肌重构;MMP-9可降解基质组分形成基质素,并诱导生长因子、成纤维细胞因子等异常表达,刺激新的结缔组织形成,最终引起心肌细胞纤维化和心室不可逆性扩张^[14]。

本研究结果显示,A组患者血清LVEF水平及肾小球滤过率低于B组,血清NT-proBNP、sST2、MMP-2及MMP-9水平高于B组,进一步行多因素Logistic回归分析结果显示,LVEF及血清NT-proBNP、sST2、MMP-2、MMP-9水平是CHF患者心血管事件的独立影响因素,与既往研究结果一致^[15-16]。本研究结果还显示,LVEF及血清NT-proBNP、sST2、MMP-2、MMP-9水平预测CHF患者心血管事件的曲线下面积分别为0.668、0.671、0.819、0.760、0.782,提示血清sST2、MMP-2、MMP-9水平对CHF患者心血管事件的预测价值较高,与杨雯婷等^[17]、赵莉等^[18]研究结果一致。目前,已有多项临床试验证实sST2可独立于脑钠肽、LVEF而预测心力衰竭患者的近期或远期心血管事件发生风险^[19-20]。

综上所述,CHF患者血清sST2、MMP-2及MMP-9水平明显升高且与心功能有关,三者均是CHF患者心血管事件的影响因素且对心血管事件的预测价值较高;但本研究样本量较小,sST2、MMP-2及MMP-9在CHF发生发展中的具体作用机制尚未明确,有待后续扩大样本量进一步研究。

作者贡献:程亚玲进行试验设计与实施、资料收集

整理、撰写论文并对文章负责;陈捷、陈海燕、刘丁铭进行试验实施、评估、资料收集;度田进行质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 黄洁,刘国红,杨海英.血清CA125与慢性心力衰竭严重程度及近期预后相关性分析[J].标记免疫分析与临床,2017,24(7):754-758.
- [2] 张丽,丁世芳,蒋桔泉,等.可溶性ST2在射血分数保留的心力衰竭患者中的表达及其预后价值[J].临床心血管病杂志,2016,32(5):487-491.DOI:10.1320/j.issn.1001-1439.2016.05.014.
- [3] 伊璠,张艳.活血通脉方对慢性心衰大鼠心肌组织MMP-2、TIMP-2、hs-CRP的影响[J].山东医药,2014,54(17):30-31,34.
- [4] 郭英利,吕冰,王小威,等.瑞舒伐他汀对慢性心衰患者血清炎症因子、氧化应激及MPO、MMP-9的影响[J].海南医学院学报,2015,21(11):1483-1485,1488.DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20150811.011.
- [5] 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.DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.02.004.
- [6] 徐亚妹,葛均波.新型心衰标志物sST2的生物学特征和临床意义[J].中华检验医学杂志,2015,38(7):498-501.DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2015.07.019.
- [7] 胡荣权,苏伟青,吴阿兰,等.血清心肌肌钙蛋白T、氨基末端B型利钠肽前体、尿酸水平与慢性心力衰竭患者心功能的相关性研究[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(1):40-43.DOI:10.3969/j.issn.1008-5971.2019.01.009.
- [8] KIM M S, JEONG T D, HAN S B, 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. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.5.569.
- [9] 曾艳,谭华清,唐湘宇,等.可溶性ST2与心血管疾病关系的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(5):112-116.DOI:10.3969/j.issn.1008-5971.2019.05.023.
- [10] 余信强,张苏川,蒋伟,等.MMP-2与MMP-9对急性冠状动脉综合症的诊断及预后价值[J].西部医学,2017,29(3):363-366.
- [11] 王秀艳,赵晓辉,王立波,等.慢性心力衰竭患者血清sST2与和肽素水平变化及相关性分析[J].心血管康复医学杂志,2017,26(1):49-51.
- [12] 张丽,丁世芳,蒋桔泉,等.心力衰竭患者血浆sST2及galectin-3水平及其预后价值的对比分析[J].临床心血管病杂志,2016,32(6):591-594.DOI:10.1320/j.issn.1001-1439.2016.06.013.

(下转第45页)

- 1554-1557.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2015.20.008.
- [6] 蔡柏蔷.慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2017GOLD报告)解读[J].国际呼吸杂志, 2017, 37(1): 6-17.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.01.002.
- [7] 郝建光, 张新日.有创机械通气治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者失败原因临床分析[J].中国药物与临床, 2015, 15(7): 980-982.DOI: 10.11655/zgywylc.2015.07.034.
- [8] CRINER G J, DREHER M, HART N, et al.COPD home oxygen therapy and home mechanical ventilation: improving admission-free survival in persistent hypercapnic COPD[J].Chest, 2018, 153(6): 1499-1500.DOI: 10.1016/j.chest.2018.03.053.
- [9] 石卫霞, 林英翔, 朱建国, 等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者继发真菌感染的危险因素分析[J].中国医药, 2016, 11(1): 34-37.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2016.01.008.
- [10] 姜秀霞, 王波, 王秀金, 等.慢性阻塞性肺疾病急性加重机械通气患者呼吸机相关性肺炎的临床研究[J].中华医院感染学杂志, 2015, 25(17): 3952-3954.DOI: 10.11816/cn.ni.2015-150781.
- [11] STEFAN M S, NATHANSON B H, HIGGINS T L, et al.Comparative effectiveness of noninvasive and invasive ventilation in critically ill patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J].Crit Care Med, 2015, 43(7): 1386-1394.DOI: 10.1097/CCM.0000000000000945.
- [12] 范小龙, 黄永鹏, 庞荣锋, 等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者并发呼吸机相关性肺炎危险因素分析[J].蚌埠医学院学报, 2016, 41(4): 493-495.DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.04.022.
- [13] 史玉占, 杨淑芳, 祝维秋.呼吸系统功能评分判断机械通气撤机时的安全性与可行性分析[J].中国医药, 2015, 10(7): 979-981.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2015.07.015.
- [14] CLARK T W, MEDINA M J, BATHAM S, et al.C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD [J].Eur Respir J, 2015, 45(1): 76-86.DOI: 10.1183/09031936.00092214.
- [15] 忽新刚, 马利军, 程剑剑, 等.老年慢性阻塞性肺疾病并呼吸衰竭患者应用适应性支持通气在撤机中的作用[J].中华老年医学杂志, 2016, 35(1): 38-41.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.01.010.
- [16] 张宏, 孙辉, 欧阳文, 等.影响 COPD 患者机械通气时间的相关因素分析[J].安徽医学, 2017, 38(1): 57-59.DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2017.01.016.
- [17] 刘惠莲, 秦怡.慢性阻塞性肺疾病急性加重期各项影响因素与伴发轻度认知功能障碍的影响因素分析[J].现代中西医结合杂志, 2017, 26(17): 1841-1846.

(收稿日期: 2019-02-19; 修回日期: 2019-06-26)

(本文编辑: 刘新蒙)

(上接第 31 页)

- [13] 崔圆, 金凤表, 孙璞贤, 等.血清 GDF-15、sST2、BNP 检测在慢性心力衰竭患者心功能评估中的价值[J].山东医药, 2016, 56(17): 1-4.
- [14] 王肇俊.老年慢性心力衰竭血清标志物 TNF- α 和 MMP-9 的检测及对预后判断的价值[J].临床心血管病杂志, 2014, 30(8): 696-698.DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2014.08.013.
- [15] 张荣成, 张宇辉, 张健, 等.血浆三种标志物变化在晚期心力衰竭患者心血管事件预测中的初步分析[J].中国循环杂志, 2015, 30(5): 428-432.
- [16] SANDERS-VAN WIJK S, VAN EMPEL V, DAVARZANI N, et al.Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced ventricular ejection fraction [J].Eur J Heart Fail, 2015, 17(10): 1006-1014.DOI: 10.1002/ejhf.414.
- [17] 杨雯婷, 谭兵, 喻传福, 等.血清可溶性 ST2 水平在心力衰竭患者预后评估中的临床价值[J].北京医学, 2017, 39(1): 31-35.DOI: 10.15932/j.0253-9713.2017.01.009.
- [18] 赵莉, 刘强, 王晨霞.基质金属蛋白酶-9 对冠心病患者介入治疗后心血管不良事件发生的预测价值[J].疑难病杂志, 2015, 14(10): 1007-1009.
- [19] YAO H C, LI X Y, HAN Q F, et al.Elevated serum soluble ST2 levels may predict the fatal outcomes in patients with chronic heart failure [J].Int J Cardiol, 2015, 186: 303-304. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.269. [PubMed]
- [20] 张丽, 丁世芳, 蒋桔泉, 等.可溶性 ST2 在射血分数保留的心力衰竭患者中的表达及其预后价值[J].临床心血管病杂志, 2016, 32(5): 487-491.DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2016.05.014.

(收稿日期: 2019-04-06; 修回日期: 2019-07-20)

(本文编辑: 刘新蒙)