

- integrin  $\alpha 6$  expression in human endothelial progenitor cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 20(1):336.
- [8] Wu Z, Zheng X, Meng L, et al.  $\alpha$ -Tocopherol, especially  $\alpha$ -tocopherol phosphate, exerts antiapoptotic and angiogenic effects on rat bone marrow-derived endothelial progenitor cells under high-glucose and hypoxia conditions[J]. *J Vasc Surg*, 2018, 67(4):1263-1273. e1.
- [9] Wang G, Roohani-Esfahani SI, Zhang W, et al. Effects of Sr-HT-Gahnite on osteogenesis and angiogenesis by adipose derived stem cells for critical-sized calvarial defect repair[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:41135.
- [10] Issa Bhaloo S, Wu Y, le Bras A, et al. Binding of Dickkopf-3 to CXCR7 Enhances Vascular Progenitor Cell Migration and Degradable Graft Regeneration[J]. *Circ Res*, 2018, 123(4):451-466.
- [11] Shan C, Ma Y. MicroRNA-126/stromal cell-derived factor 1/C-X-C chemokine receptor type 7 signaling pathway promotes post-stroke angiogenesis of endothelial progenitor cell transplantation[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4):5300-5305.
- [12] Sadeghzadeh H, Pilehvar-Soltanahmadi Y, Akbarzadeh A, et al. The Effects of Nanoencapsulated Curcumin-Fe3O4 on Proliferation and hTERT Gene Expression in Lung Cancer Cells[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2017, 17(10):1363-1373.
- [13] Maretti-Mira AC, Wang X, Wang L. Incomplete differentiation of engrafted bone marrow endothelial progenitor cells initiates hepatic fibrosis in the rat[J]. *Hepatology*, 2019, 69(3):1259-1272.
- [14] Iranmanesh M, Mohebbati R, Forouzanfar F, et al. In vivo and in vitro effects of ethanolic extract of *Trigonella foenum-graecum* L. seeds on proliferation, angiogenesis and tube formation of endothelial cells[J]. *Res Pharm Sci*, 2018, 13(4):343-352.
- [15] Ma C, Yin H, Zhong J, et al. Kallistatin exerts anti-lymphangiogenic effects by inhibiting lymphatic endothelial cell proliferation, migration and tube formation[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(6):2000-2010.
- [16] Yang MH, Chang KJ, Zheng JC, et al. Anti-angiogenic effect of arsenic trioxide in lung cancer via inhibition of endothelial cell migration, proliferation and tube formation[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3):3103-3109.
- [17] Saleski TE, Kerner AR, Chung MT, et al. Syntrophic co-culture amplification of production phenotype for high-throughput screening of microbial strain libraries[J]. *Metab Eng*, 2019, 54(7):232-243.
- [18] Kim HY, Li X, Jones CT, et al. Development of a multiplex phenotypic cell-based high throughput screening assay to identify novel hepatitis C virus antivirals[J]. *Antiviral Res*, 2019, 99(1):6-11.

收稿日期:2019-04-12

## 可溶性 ST2 在 STEMI 患者经皮冠脉介入术后预后评估中的作用

郑丽娜 范丽华 侯曼

(解放军总医院第七医学中心门诊部, 北京 100700)

**【摘要】** 目的 评估可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)在 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者经皮冠脉介入术(PCI)后预后评估中的临床价值。**方法** 选取 2016 年 1 月—2019 年 1 月在解放军总医院第七医学中心行 PCI 的 173 例 STEMI 患者,术前检测血清 sST2,术后随访并采集患者 1 年主要心血管不良事件(MACE)情况,采用单因素和多因素分析评估 STEMI 患者 PCI 术前血清 sST2 水平与术后 1 年 MACE 之间的相关性。**结果** 高 sST2 组的 1 年 MACE 发生率(21.8%)明显高于低 sST2 组(10.8%)( $P=0.04$ ),其中两组在心源性死亡率和非致死性心肌梗死率方面无显著差异( $P>0.05$ ),而在再次血运重建率方面存在显著差异(14.9% vs 2.8%,  $P<0.01$ ),单因素和多因素分析显示血清 sST2 水平是 STEMI 患者 PCI 术后 MACE 的独立危险因素( $HR 2.07$ , 95%  $CI 1.12 \sim 5.64$ ,  $P<0.01$ )。**结论** PCI 术前血清 sST2 水平升高的 STEMI 患者,PCI 术后 MACE 风险增高。

**【关键词】** 冠心病;经皮冠脉介入术;可溶性 ST2;预后

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.040

## Predictive Significance of Soluble ST2 for Clinical Outcomes in STEMI Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

ZHENG Lina, FAN Lihua, HOU Man

(Outpatient Department, The Seventh Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100700, China)

**【Abstract】 Objective** To evaluate the association between soluble growth stimulation expressed gene 2 (sST2) and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing PCI. **Method** This study enrolled 173 patients with STEMI undergoing PCI in The Seventh Medical Center of Chinese PLA General Hospital from January 2016 to January 2019. Preoperative serum sST2 was detected for each patient. The primary endpoints of 12-months' follow-up were major adverse cardiovascular events (MACE). The association between serum sST2 and 12-months MACE was analyzed by using univariate and multivariate analysis. **Results** The 12-months MACE rate of patients with high sST2 level was significant higher than that of patients with low sST2 level (21.8% vs 10.8%,  $P=0.04$ ). In details, the target vessel revascularization, but not cardiac death and non-fatal myocardial infarction, rate of patients with high sST2 level was significant higher than that of patients with low sST2 level ( $P<0.05$ ). In the multivariate logistic regression model, serum sST2 ( $HR$  2.07, 95%  $CI$  1.12 ~ 5.64,  $P<0.01$ ) were also a strongly independent predictor of MACE. **Conclusion** Increased serum sST2 level is associated with the increased risk of MACE in STEMI patients undergoing PCI.

**【Key words】** Coronary artery disease; Percutaneous coronary intervention; Soluble ST2; Prognosis

冠心病是临床常见心血管疾病,预后较差<sup>[1,2]</sup>。经皮冠脉介入术(PCI)是冠心病的主要治疗手段,但术后并发症和死亡风险依然较高,尤其是ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者<sup>[3-4]</sup>。因此,如何正确早期识别STEMI患者PCI术后预后不良,并及早给予强化治疗和密切临床随访,对改善患者预后具有重要意义<sup>[5]</sup>。可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)是白介素(IL)-1受体家族成员糖蛋白,主要来源于心肌和血管内皮细胞<sup>[6]</sup>。近年研究表明,血清sST2水平与包括冠心病在内的心血管疾病预后高度相关<sup>[7-9]</sup>。但评估血清sST2水平对STEMI患者PCI术后预后影响的研究较少。因此本研究检测173例STEMI患者的PCI术前血清sST2水平,评估血清sST2在STEMI患者PCI术后预后评估中的价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

连续选取2016年1月—2019年1月在解放军总医院第七医学中心行PCI的STEMI患者192例。纳入标准:(1)年龄 $\geq 18$ 岁;(2)PCI术前测定血清sST2。排除标准:(1)院内心脏骤停患者或由救护车送至本科的心脏骤停患者;(2)具有完整的病历资料。排除标准:(1)合并肺纤维化、慢性阻塞性肺病、肝/肾功能不全、自身免疫病、慢性感染或肿瘤;(2)临床和影像资料不全;(3)在随访中失访的患者。最终173例患者完成术后随访,纳入最终分析,19例患者失访。入组STEMI患者入院后按照最新版指南行PCI治疗及术后治疗。本研究获得了解放军总医院第七医学中心伦理学委员会批准,所有入组患者均签署了知情同意书。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 血清sST2测定及临床数据采集

于行PCI当日清晨采集每例患者的血液样本,使用酶联免疫吸附法试剂盒(Critical Diagnostics,美国)

检测血清sST2水平。此外,采集并记录患者性别、年龄、体重指数、吸烟情况、临床诊断、合并症和既往病史。采集包括血脂、血肌酐和C反应蛋白(CRP)在内的实验室化验指标。采集PCI术中冠状动脉造影的情况。

#### 1.2.2 随访及预后分析

患者出院后每月进行一次随访,随访方式包括门诊和电话随访。随访终点为1年主要不良心血管事件(MACE),包括:心源性死亡、非致死性心肌梗死及再次血运重建。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS17.0统计软件进行数据分析,计量数据以均数 $\pm$ 标准差表示,其中对于呈正态分布的计量资料,采用 $t$ 检验进行比较,对于呈偏态分布的计量资料,采用Wilcoxon秩和检验进行比较。计数资料以百分率表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher's精确卡方检验进行比较。采用受试者工作特征曲线(ROC)确定血清sST2水平,预测STEMI患者PCI术后MACE的截断值。采用Kaplan-Meier生存曲线和Cox多元回归模型进行生存分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 入组患者基础临床资料

入组的173例STEMI患者中,男性102例,女性71例,平均年龄( $58.7 \pm 8.1$ )岁。合并高血压患者148例(85.5%),合并高脂血症患者136例(78.6%),三支血管受累患者77例(44.5%),血清sST2平均值为( $28.5 \pm 13.6$ )ng/mL。ROC曲线分析显示术前血清sST2水平预测术后MACE的截断值为57.2 ng/mL,曲线下面积为0.73,95%  $CI$  0.66 ~ 0.81,见图1。按照术前血清sST2水平将173例患者分为两组:高sST2组( $sST2 \geq 57.2$  ng/mL,  $n=101$ )和低sST2组( $sST2 < 57.2$  ng/mL,  $n=72$ )。两组患者在年龄、性别、吸烟、饮酒、体重指数、左室射血分数(LVEF)、合并症、受累血管数、血肌酐、甘油三酯和胆固醇等临床

诸因素方面无显著差异( $P>0.05$ )。但高 sST2 组患者的 CRP 水平明显高于低 sST2 组 $[(35.3 \pm 25.1)$  mg/L vs  $(45.4 \pm 39.2)$  mg/L,  $P<0.05$ , 见表 1]。

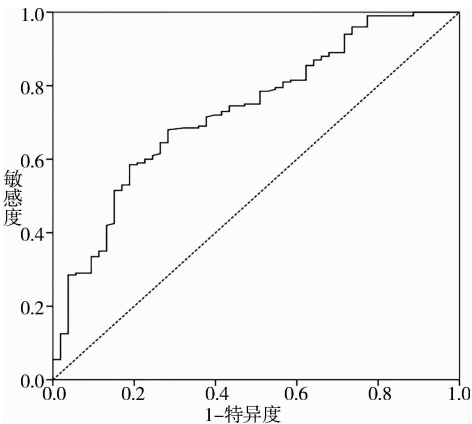


图1 血清 sST2 预测 STEMI 患者 PCI 术后 1 年 MACE 的 ROC

表 1 高 sST2 组和低 sST2 组患者临床资料比较

临床资料	血清 sST2 水平 (ng/mL)		P 值
	<57.2 (n = 72)	≥57.2 (n = 101)	
年龄 (岁)	58.2 ± 8.1	59.7 ± 8.4	0.24
男性	42 (58.3%)	60 (59.4%)	0.89
饮酒	35 (48.6%)	47 (46.5%)	0.79
吸烟	26 (36.1%)	37 (36.6%)	0.94
体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )	25.8 ± 3.1	26.1 ± 3.8	0.58
LVEF (%)	54.23 ± 3.15	53.62 ± 3.85	0.27
合并症			
高血压病	61 (84.7%)	87 (86.1%)	0.79
糖尿病	16 (22.2%)	21 (21.0%)	0.82
高脂血症	56 (77.8%)	80 (79.2%)	0.82
受累血管			0.54
1	17 (23.6%)	31 (30.1%)	
2	20 (27.8%)	28 (27.7%)	
3	35 (48.6%)	42 (41.6%)	
实验室化验			
血肌酐	78.11 ± 13.01	75.86 ± 17.81	0.36
甘油三酯	4.83 ± 0.87	5.16 ± 1.32	0.06
总胆固醇	2.91 ± 1.63	3.11 ± 1.26	0.36
CRP	3.5 ± 2.5	4.8 ± 3.9	0.01
LDL-C	3.08 ± 0.92	3.16 ± 0.74	0.53
HDL-C	0.96 ± 0.25	0.94 ± 0.23	0.59

注: LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇。

**2.2 高 sST2 组和低 sST2 组的 1 年 MACE 的比较**  
高 sST2 组的 1 年 MACE 率(21.8%)明显高于低 sST2 组(10.8%) ( $P=0.04$ ), 其中两组在心源性死亡

率和非致死性心肌梗死率方面无显著差异( $P>0.05$ ), 而在再次血运重建率方面存在显著差异(14.9% vs 2.8%,  $P<0.01$ ), 见表 2。Kaplan-Meier 生存曲线显示低 sST2 组患者的 1 年无 MACE 生存率明显高于高 sST2 组患者(91.5% vs 82.4%,  $P=0.02$ ), 见图 2。

表 2 高 sST2 组和低 sST2 组的 1 年 MACE 的比较

	低 sST2 组 (n = 72)	高 sST2 组 (n = 101)	P
MACE	7 (10.8%)	22 (21.8%)	0.04
心源性死亡	2 (2.8%)	2 (2.0%)	0.73
非致死性心肌梗死	3 (4.2%)	5 (4.9%)	0.81
再次血运重建	2 (2.8%)	15 (14.9%)	<0.01

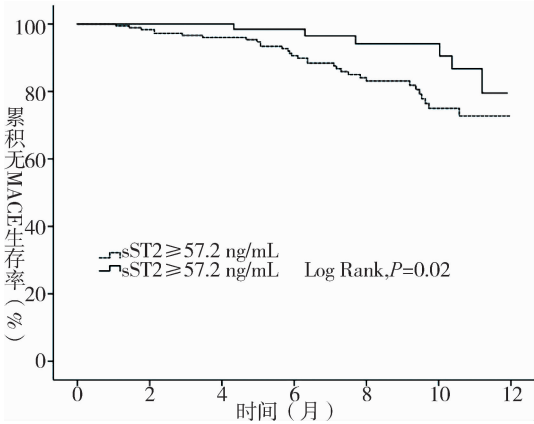


图2 STEMI 患者 PCI 术后 1 年无 MACE 生存曲线

2.3 单因素和多因素分析

以 1 年 MACE 为因变量进行 Cox 回归分析, 将单因素分析中存在统计学差异的指标作为自变量, 将术后 MACE 作为因变量进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示, LVEF 和血清 sST2 水平是 STEMI 患者 PCI 术后 MACE 的独立危险因素( $P<0.05$ ), 见表 3。

3 讨论

介入治疗作为冠心病的主要治疗手段, 明显降低了患者死亡率<sup>[10]</sup>。但术后依然会出现心功能衰竭、死亡和其他不良心血管事件, 影响冠心病患者的生活质量和临床预后<sup>[11]</sup>。在临床实践中, 每例患者 PCI 术后发生 MACE 的风险差异较大。因此, 术前对冠心病患者进行风险分层有助于进一步提高 PCI 疗效, 进而改善整体预后。本研究检测了 173 例 STEMI 患者术前的血清 sST2 水平, 并对患者进行了为期 1 年的随访, 进而分析了血清 sST2 与 PCI 术后 MACE 风险之间的关系, 发现血清 sST2 水平较高患者的 1 年 MACE 发

生率明显高于血清 sST2 水平较低的患者,其中以再次血运重建为主,低 sST2 组患者的 1 年无 MACE 生存率

明显高于高 sST2 组患者。此外,血清 sST2 水平也是 STEMI 患者 PCI 术后 1 年 MACE 的独立危险因素。

表 3 预测 STEMI 患者 PCI 术后 1 年 MACE 的单因素和多因素 Cox 回归分析

	单因素			多因素		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
年龄(岁)	1.12	0.87~1.23	0.02			
性别	1.21	0.40~3.56	0.71			
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	0.97	0.86~1.32	0.64			
高血压病	1.03	0.95~1.32	0.91			
高脂血症	1.06	0.33~1.27	0.41			
受累血管数	1.16	0.61~2.11	0.65			
CRP	1.03	1.01~1.21	0.03			
LDL-C	1.01	0.97~1.02	0.51			
sST2	1.62	1.12~3.67	0.02	2.07	1.12~5.64	<0.01
LVEF(%)	0.78	0.67~0.91	<0.01	0.81	0.77~0.94	0.03

sST2 是 IL-1 受体超家族成员生长刺激表达基因 2 蛋白(ST2)的一个亚型,与配体 IL-33 结合发挥生物效应<sup>[12]</sup>。在受到机械张力作用的情况下,心肌细胞和成纤维细胞可分泌 sST2, sST2 作为受体与配体 IL-33 结合,阻断 IL-33 的抗心肌细胞肥大、抗心肌纤维化、抗动脉粥样硬化等作用,进而促进动脉粥样硬化、心肌纤维化和炎症反应<sup>[13]</sup>。sST2 作为一种评估心肌纤维化严重程度的标志物,已被广泛用于心血管疾病的危险分层。Shimpo 等<sup>[14]</sup>报告 sST2 可预测急性心肌梗死患者的临床预后。ACC/AHA 心力衰竭指南中推荐 sST2 为一个心肌纤维化标志物,可预测心力衰竭患者的入院和病死率。本研究发现血清 sST2 水平较高患者的 1 年 MACE 发生率明显高于血清 sST2 水平较低的患者。血清中高水平 sST2 可竞争性地抑制 IL-33/ST2 信号通路,促进心肌纤维化和动脉粥样硬化,进而增加不良事件的风险。

本研究中通过 ROC 曲线分析得出预测 STEMI 患者 PCI 术后 1 年 MACE 的血清 sST2 截断值为 57.2 ng/mL。He 等<sup>[15]</sup>报告预测 ST 段抬高型急性心肌梗死患者 30 天 MACE 的血清 sST2 截断值为 56.68 ng/mL。因此,57 ng/mL 左右的血清 sST2 水平可作为确定 MACE 高危患者的一个参考截断值,当然这一截断值还需证据水平更高的 meta 分析来确定。

在临床实践中,sST2 可作为 STEMI 患者危险分层因素,具有较大的优势和便利。从本研究中可见,血清 sST2 不受肾功能影响。此外,研究报道血清 sST2 对于治疗的反应性较好,可用于疗效的观察。但本研究样本量较小,且仅评估了血清 sST2 在 STEMI 患者

PCI 术后早期预后评价中的作用,未对患者进行远期随访。还需进一步的大样本随机对照研究确认血清 sST2 预测 STEMI 患者术后 MACE 的最佳截断值。本研究发现高血清 sST2 水平与 STEMI 患者 PCI 术后预后不佳明显相关,是术后 MACE 的独立预测因素。在临床实践中,对于血清 sST2 > 57 ng/mL 的患者,应采用更为积极的治疗和随访。

## 参考文献

- [1] 温盛燕,余强.关于经皮冠状动脉介入术与冠状动脉搭桥术治疗冠心病患者的成本效益的临床研究进展[J].心血管病学进展,2017,38(6):655-659.
- [2] 潘广杰,张守彦.不同类型冠心病患者介入术治疗的新进展[J].心血管病学进展,2015,36(2):194-197.
- [3] Canfield J, Totary-Jain H. 40 Years of percutaneous coronary intervention: history and future directions[J]. J Pers Med,2018,8(4). pii:E33.
- [4] Younus M, Seto AH. Clinical outcomes data for instantaneous wave-free ratio-guided percutaneous coronary intervention[J]. Interv Cardiol Clin,2019,8(2):121-129.
- [5] Gao Y, Zhang F, Li C, et al. Optimal strategy of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction due to unprotected left main coronary artery occlusion (OPTIMAL): study protocol for a randomised controlled trial[J]. Trials,2019,20(1):162.
- [6] Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines[J]. Immunity, 2005,23:479-490.
- [7] Stabler ME, Rezaee ME, Parker DM, et al. sST2 as a novel biomarker for the prediction of in-hospital mortality after coronary artery bypass grafting[J]. Biomarkers, 2018,Dec 4,1-27. DOI: 10.1080/1354750X.2018.1556338[Epub ahead of print].
- [8] Jenkins WS, Roger VL, Jaffe AS, et al. Prognostic value of soluble ST2 after myocardial infarction: a community perspective[J]. Am J Med,2017,130(9):1112.e9-1112.e15.
- [9] Xintian L, Yuanping H, Weiping H, et al. Soluble ST2 for prediction of clinical

- outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary PCI[J]. *Int Heart J*, 2019, 60:19-26.
- [10] Puymirat E, Simon T, Steg PG, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *JAMA*, 2012, 308:998-1006.
- [11] Laukkanen JA, Kunutsor SK, Niemela M, et al. All-cause mortality and major cardiovascular outcomes comparing percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: a metaanalysis of short-term and long-term randomised trials[J]. *Open Heart*, 2017, 4:e000638.
- [12] Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial[J]. *Clin Chem*, 2012, 58(1):

257-266.

- [13] Weinberg EO, Shimp 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, 106:2961-2966.
- [14] Shimp M, Morrow DA, Weinberg EO, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2004, 109:2186-2190.
- [15] He L, Peng J, Zheng X, et al. Correlation study between serum soluble ST2 level and the early clinical prognosis in patients with acute ST-elevation myocardial infarction[J]. *Chin Circ J*, 2017, 32:41-45.

收稿日期:2019-04-26

## 应激性心肌病患者临床特点及预后分析

王振伟 王涟 徐标

(南京大学医学院附属鼓楼医院心血管内科, 江苏 南京 210008)

**【摘要】 目的** 总结应激性心肌病患者的临床特点及预后情况。**方法** 收集本院 2010 年 1 月—2019 年 3 月应激性心肌病患者的住院资料,按照应激因素分为心理应激组(8 例)和非心理应激组(6 例),总结临床特点,定期随访记录预后情况,并进行统计分析。**结果** 共计 14 例患者入组,年龄( $71.00 \pm 7.92$ )岁,女性 12 例(85.71%),与心理应激组相比,非心理应激组患者的年龄及游离三碘甲状腺原氨酸水平更高,甘油三酯更低( $P < 0.05$ )。所有患者经治疗后白细胞计数、中性粒细胞比率、肺动脉收缩压、QT 间期、肌酸激酶 MB 同工酶、心肌肌钙蛋白 T 和脑钠肽降低,淋巴细胞比率和左室射血分数升高。随访时间为( $35.36 \pm 23.98$ )个月,随访至今无主要不良心脑血管事件。**结论** 应激性心肌病好发于绝经后女性患者,常伴有肌酸激酶 MB 同工酶及心肌肌钙蛋白 T 轻中度升高、脑钠肽明显增高、QT 间期延长,经积极对症治疗后可改善病情,整体短期预后良好。

**【关键词】** 应激性心肌病;压力性心肌病;临床特点;预后

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.041

## Clinical Features and Prognosis of Patients with Takotsubo Cardiomyopathy

WANG Zhenwei, WANG Lian, XU Biao

(Department of Cardiology, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

**【Abstract】 Objective** To summarize the clinical features and prognosis of patients with Takotsubo cardiomyopathy. **Method** We collected and summarized the hospitalization data of patients with Takotsubo cardiomyopathy in our hospital from January 2010 to March 2019, and divided them into psychological stress group (8 cases) and non-psychological stress group (6 cases) according to the stress factors. These clinical data were regularly analyzed. **Results** A total of 14 patients were enrolled including 12 females (85.71%). The age of onset was ( $71.00 \pm 7.92$ ) years. Compared with the psychological stress group, the age and level of free triiodothyronine were higher and the triglyceride was lower in the non-psychological stress group. White blood cell count, neutrophil ratio, pulmonary systolic pressure, QT interval, creatine kinase MB isoenzyme (CK-MB), cardiac troponin T (cTnT), and brain natriuretic peptide (BNP) of all patients were