

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.06.019

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220120.1039.002.html\(2022-01-20\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220120.1039.002.html(2022-01-20))

急性冠状动脉综合征患者血清 ST2、MK、 CPP 的表达及临床意义*

李长平¹, 张明茹², 余 翠³, 陈 忠^{1△}

(1. 上海交通大学附属第六人民医院心血管内科, 上海 200233; 2. 复旦大学附属中山医院心血管内科, 上海 200032; 3. 上海海洋大学水产与生命学院, 上海 201306)

[摘要] **目的** 探讨人基质裂解素 2(ST2)、中期因子(MK)、和肽素(CPP)在急性冠状动脉综合征(ACS)患者血清中的表达及临床意义。**方法** 选取 2018 年 5 月至 2019 年 5 月于上海市第六人民医院住院治疗的 110 例冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者作为病例组,其中 60 例稳定性心绞痛(SAP)患者作为 SAP 组,50 例 ACS 患者作为 ACS 组。选取同期经冠状动脉造影证实冠状动脉病变为阴性的 60 例非冠心病人群作为对照组。采用 ELISA 法检测病例组和对照组 ST2、MK、CPP 水平,比较各组差异。多因素 logistic 回归分析探讨 ACS 发病的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 ST2、MK、CPP 及联合检测对 ACS 的诊断价值。**结果** ACS 组 ST2、MK、CPP 水平高于 SAP 组,SAP 组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示 ST2、MK、CPP 是 ACS 发病的独立影响因素($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示 ST2、MK 与 CPP 呈正相关,ST2、MK 与肌钙蛋白-I 呈正相关($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示 ST2、MK、CPP 及联合检测诊断 ACS 灵敏度分别为 88.5%、73.1%、69.2%、92.8%。**结论** ST2、MK、CPP 新型生物标志物对 ACS 早期诊断、危险分层方面可能具有重要作用。

[关键词] 急性冠脉综合征;生物标志物;人基质裂解素 2;中期因子;和肽素**[中图法分类号]** R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)06-0991-04

Expression and clinical significance of serum ST2, MK and CPP in patients with acute coronary syndrome*

LI Changping¹, ZHANG Mingru², YU Cui³, CHEN Zhong^{1△}

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. School of Aquatic and Life Sciences, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression and clinical significance of human stromal lysin 2 (ST2), medium-term factor (MK), and peptide (CPP) in the serum of patients with the acute coronary syndrome (ACS). **Methods** A total of 110 patients with coronary atherosclerotic heart disease who were hospitalized in Shanghai Sixth People's Hospital from May 2018 to May 2019 were selected as the case group, of which 60 cases of stable angina pectoris (SAP) were treated as the SAP group and 50 cases of ACS were treated as the ACS group. Sixty cases of non-coronary artery disease population with negative coronary artery lesions confirmed by coronary angiography were selected as the control group. The levels of ST2, MK, and CPP in the case and control groups were measured by ELISA, and the differences in levels between the groups were compared. Multi-factor logistic regression analysis was performed to explore the factors influencing the development of ACS. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to analyze the diagnostic value of ST2, MK, CPP and combined tests for ACS. **Results** The levels of ST2, MK and CPP were higher in the ACS group than in the SAP group, and higher in the SAP group than in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Multi-factor logistic regression analysis showed that ST2, MK and CPP were independent influences on the development of ACS ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed a positive

* 基金项目:上海市浦东新区科经委科研项目(PKJ2018-Y53);上海申康医院发展中心科研项目(SHDC12017X24)。 作者简介:李长平

(1993—),住院医师,硕士,主要从事冠心病及心力衰竭临床与基础研究。 △ 通信作者, E-mail: zhongchen7498@hotmail.com。

correlation between ST2, MK and CPP, and a positive correlation between ST2 and MK and cTn-I ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the sensitivity of ST2, MK, CPP and combined tests for the diagnosis of ACS were 88.5%, 73.1%, 69.2% and 92.8%, respectively. **Conclusion** The novel biomarkers of ST2, MK and CPP may have an important role in the early diagnosis and risk stratification of ACS.

[Key words] acute coronary syndrome; biomarkers; human stromal lysin 2; mid-term factor; peptide

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是常见心血管疾病,急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是冠心病的严重类型。随着人们生活方式改变,危险因素普遍暴露,心血管患病率持续升高,不仅严重影响患者生活质量,也给我国公共卫生带来巨大负担^[1]。近年来,许多临床研究显示人基质裂解素-2(stomelysin-2, ST2)、中期因子(medkine, MK)、和肽素(copeptin, CPP)等新型生物标志物与冠心病进展密切相关,监测新型生物标志物水平变化情况可以了解冠心病冠状动脉病变情况。但目前关于 ST2、MK 和 CPP 与 ACS 发病相关性的临床研究尚少,本研究拟通过分析 ACS 患者血清中 ST2、MK 和 CPP 水平变化,研究其与 ACS 发生、发展的关系,为深入阐述 ACS 的发病机制及为临床上冠心病病情评估寻找新的参考指标提供一定的循证医学支持,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 5 月至 2019 年 5 月于上海市第六人民医院心内科住院期间确诊、临床资料完整,且符合纳入标准的 110 例冠心病患者作为病例组。纳入标准:(1)所有患者均接受冠状动脉造影检查确诊,且符合我国相关指南诊断标准^[2-3];(2)患者签署知情同意书,确保研究期间自愿配合医护人员检查。排除标准:(1)心肌炎、心肌病、心脏瓣膜病、慢性心力衰竭、陈旧性心肌梗死者;(2)合并严重感染、恶性肿瘤、肝脏疾病、消化系统疾病、血液系统疾病或严重的慢性疾病者或合并严重并发症者。同期收集因疑诊冠心病在本院住院并经冠状动脉造影等检查排除冠心病的 60 例人群作为非冠心病对照组(对照组),排除标准同病例组。

1.2 方法

1.2.1 研究对象分组

根据临床症状、实验室指标及心电图检查等,将

病例组分为稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)组(60 例)和 ACS 组(50 例),其中 SAP 组平均年龄为(65.39±13.61)岁,ACS 组为平均年龄为(70.81±12.52)岁。对照组平均年龄为(64.12±14.13)岁。所有研究对象均登记是否具有高血压病、2 型糖尿病基础病史及吸烟史。

1.2.2 血清 ST2、MK 和 CPP 水平检测

采集研究对象入院次日空腹肘静脉血 3 mL、3 000 r/min 离心 20 min,收集上清液,保存在-20℃待测。采用 ELISA 检测研究对象血清 ST2、MK 和 CPP 水平(试剂盒分别购自上海基免生物技术有限公司和美国 MyBioSource 公司),本单位中心实验室进行统一质控和检测。同时收集研究对象的基本临床资料及生化指标等数据。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用方差分析;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验;采用 logistic 回归分析影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析诊断价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SAP 组、ACS 组、对照组临床与生化检测指标比较

SAP 组、ACS 组和对照组高血压患病率、吸烟率、肌钙蛋白-I、ST2、MK、CPP 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 探讨 ST2、MK、CPP 对 ACS 发病的影响

将差异有统计学意义的指标作为自变量,以是否诊断 ACS 为因变量进行 logistic 回归分析。结果显示:肌钙蛋白-I、ST2、MK、CPP 是 ACS 发病的独立影响因素($P < 0.05$)。综合分析发现肌钙蛋白-I、ST2、MK、CPP 水平越高,ACS 发病风险越大,见表 2。

表 1 ACS 组、SAP 组、对照组临床与生化检测指标比较

项目	对照组($n=60$)	SAP 组($n=60$)	ACS 组($n=50$)	F	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	64.12±14.13	65.39±13.61	70.81±12.52	1.442	0.539
高血压[$n(\%)$]	22(30.0)	24(40.0)	30(60.0)	4.261	0.033
2 型糖尿病[$n(\%)$]	17(28.0)	19(31.7)	23(46.0)	0.864	0.127
吸烟[$n(\%)$]	24(40.0)	20(33.3)	29(58.0)	3.246	0.029
超敏 C 反应蛋白($\bar{x} \pm s$, mg/L)	8.26±2.43	10.24±4.46	24.46±10.01	1.515	0.249
白细胞计数($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	6.87±2.67	6.19±1.54	8.26±3.02	1.216	0.636
血红蛋白计数($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	133.44±22.16	131.26±25.14	131.38±17.33	0.248	0.493
甘油三酯($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.52±0.72	2.17±0.77	1.46±0.15	0.118	0.483
低密度脂蛋白($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.89±0.84	2.91±0.87	3.24±0.85	1.467	0.300

续表 1 ACS 组、SAP 组、对照组临床与生化检测指标比较

项目	对照组(n=60)	SAP 组(n=60)	ACS 组(n=50)	F	P
肌酐($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)	98.60 ± 77.49	81.69 ± 26.42	90.62 ± 73.46	1.878	0.861
尿酸($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)	396.02 ± 128.81	365.95 ± 99.16	364.42 ± 111.24	2.243	0.785
肌钙蛋白-I ($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)	0.01 ± 0.00	0.32 ± 0.28	14.94 ± 6.11	4.381	0.002
ST2($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)	422.71 ± 262.76	786.96 ± 608.82	1 401.98 ± 381.26	6.664	0.001
MK($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)	322.04 ± 134.24	699.48 ± 498.38	1 013.60 ± 554.81	5.862	0.012
CPP($\bar{x} \pm s, \text{pmol/L}$)	13.95 ± 5.56	22.12 ± 5.55	31.27 ± 15.19	6.618	0.024

表 2 logistic 回归分析 ST2、MK、CP 对 ACS 发病的影响

项目	B	S.E	Wald	P	Exp(B)	95%CI
高血压病	0.767	1.122	0.468	0.494	2.154	0.239~8.402
吸烟史	1.197	1.122	1.138	0.286	3.311	0.367~4.875
肌钙蛋白-I	0.061	0.186	0.107	0.033	1.262	1.138~1.732
ST2	0.003	0.001	10.387	0.001	1.003	1.001~1.005
MK	0.029	0.009	11.749	0.001	1.336	1.224~3.426
CPP	0.083	0.065	1.630	0.032	1.451	1.086~1.939

2.3 ST2、MK、CPP 及肌钙蛋白-I 相关性分析

Pearson 相关性分析显示,ST2、MK 与 CPP 呈正相关,同时 ST2 及 MK 与肌钙蛋白-I 呈正相关($P < 0.05$),见表 3。

表 3 ST2、MK、CPP 及肌钙蛋白-I 相关性分析(r)

项目	肌钙蛋白-I	ST2	MK	CPP
ST2	0.739	—	0.688	0.554
MK	0.457	0.688	—	0.637
CPP	0.139	0.554	0.637	—

—:无数据。

2.4 ST2、MK、CPP 联合诊断 ACS 的 ROC 曲线分析

ST2、MK、CPP、联合检测诊断 ACS 灵敏度分别为 88.5%、73.1%、69.2%、92.8%。ST2 曲线下面积为 0.811(95%CI:0.707~0.914, $P < 0.001$),MK 为 0.844(95%CI:0.754~0.935, $P < 0.001$),CPP 为 0.728(95%CI:0.598~0.857, $P = 0.020$),联合检测为 0.928 (95%CI:0.869~0.986, $P < 0.001$),见图 1。

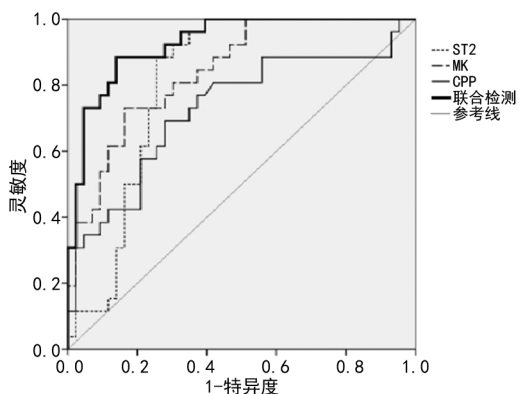


图 1 ST2、MK、CPP 联合诊断 ACS 的 ROC 曲线分析

3 讨论

目前研究认为在动脉粥样硬化发展过程中会出现炎症反应和免疫系统活化,血管壁慢性炎症学说是动脉粥样硬化形成的主要病理机制之一。

ST2 属于白细胞介素(interleukin, IL)-1 受体家族,是 IL-33 的受体,IL-33 可以通过 ST2 受体信号转导参与炎症反应^[4-5]。近年研究表明 IL-33/ST2 信号途径在心血管疾病中发挥重要作用,通过导致斑块中新生血管生成,影响斑块稳定,甚至促进斑块破裂^[6-7]。最新一项研究发现,在非 ST 段抬高的 ACS 患者中,血清 ST2 水平与不同的冠状动脉斑块成分相关,较高的血清 ST2 水平与斑块易损性相关^[8]。JENKINS 等^[9]研究显示 ST2 水平在稳定的冠心病患者中升高,可用于预测总死亡率风险和致命性心血管病事件。MK 是一种分泌型肝素结合生长因子,在胚胎中广泛分布,成人体内含量极少。国内外学者研究发现 MK 可通过调节脂质代谢、参与动脉粥样硬化中炎症反应及氧化应激等影响动脉粥样硬化的发生、发展,未来可能是心血管疾病治疗的靶点之一^[10-11]。CPP 即 C 端抗利尿激素前体片段,是下丘脑和垂体合成释放的神经肽,在心血管系统稳态维持和发病机制中起重要作用。急性心肌缺血时心脏射血功能减弱,血容量减少,血压下降,下丘脑-垂体-肾上腺轴被激活,CPP 快速分泌并释放入血,可以灵敏反映机体的血流动力学变化^[12]。SCHILL 等^[13]研究发现 CPP 与普通人群的冠状动脉粥样硬化和动脉硬化进展相关。近年研究结果发现 CPP 是胸痛疑似 ACS 患者群体长期死亡率的独立预测因子,且在 ACS 患者和非 ACS 患者中,CPP 在一定程度上有助于识别高灵敏度肌钙蛋白 T 水平升高患者的不良后果风险^[14-15]。

本研究结果显示,SAP 组 ST2、MK、CPP 水平明显高于对照组,ACS 组 ST2、MK、CPP 水平明显高于

SAP 组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 ST2、MK、CPP 与 ACS 发生、发展密切相关。本研究结果显示,ST2、MK 与 CPP 呈正相关,ST2、MK 与肌钙蛋白-I 呈正相关($P < 0.05$),与国内外报道相一致^[9,15],进一步支持其在冠心病危险分层和预后评估中的潜在应用价值和意义。

本研究探讨了新型生物标志物 ST2、MK、CPP 和已知危险因素及传统心肌损伤标志物对 ACS 发病的影响,结果显示 ST2、MK、CPP 是 ACS 发病的独立影响因素,综合分析发现 ST2、MK、CPP 水平越高,ACS 发病风险越大。ROC 曲线分析 ST2、MK、CPP 及联合检测诊断 ACS 灵敏度分别为 88.5%、73.1%、69.2%、92.8%,提示这些指标在 ACS 患者危险分层、早期诊断方面有一定的价值。三者联合检测曲线下面积达 0.928,提示三者联合检测可提高 ACS 的诊断敏感性,具有较高的诊断效能。

综上所述,ST2、MK、CPP 新型生物标志物对心血管疾病,尤其是 ACS,在早期诊断、危险分层方面有着重要的临床应用价值。本研究的不足在于入选病例为单中心且样本量偏小,有待于后续研究进一步验证。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组,胡盛寿.《中国心血管健康与疾病报告 2020》概要[J]. 中国循环杂志,2021,36(6):25.
- [2] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等.稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(9):680-694.
- [3] 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.非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 2016[J]. 中华心血管病杂志,2017,45(5):359-376.
- [4] RAMEZANI F, BABAIE F, ASLANI S, et al. The role of the IL-33/ST2 immune pathway in autoimmunity: new insights and perspectives [J]. Immunol Invest, 2021, 1(5): 1-27.
- [5] SUN Y, PAVEY H, WILKINSON I, et al. Role of the IL-33/ST2 axis in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2021, 16(11): e0259026.
- [6] AHARA R, GHALI R, MALLATZ, et al. Con-
- [7] PUSCEDDU I, DIEPLINGER B, MUELLER T. ST2 and the ST2/IL-33 signalling pathway-biochemistry and pathophysiology in animal models and humans[J]. Clin Chim Acta, 2019, 495: 493-500.
- [8] LUO G, QIAN Y, SHENG X, et al. Elevated serum levels of soluble ST2 are associated with plaque vulnerability in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 688522.
- [9] JENKINS W S, ROGER V I, JAFFE A S, et al. Prognostic value of soluble ST2 after myocardial infarction: a community perspective[J]. Am J Med, 2017, 130(9): e9-15.
- [10] WECKBACH L T, PREISSNER K T, DEINDL E. The role of midkine in arteriogenesis, involving mechanosensing, endothelial cell proliferation, and vasodilation[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(9): 2559.
- [11] CAI Y Q, LV Y, MO Z C, et al. Multiple pathophysiological roles of midkine in human disease [J]. Cytokine, 2020, 135: 155242.
- [12] AY M O, ERENLER A K, DOGAN T, et al. Diagnostic value of copeptin in acute myocardial infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(7): 1576-1582.
- [13] SCHILL F, PERSSON M, ENGSTROM G, et al. Copeptin as a marker of atherosclerosis and arteriosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2021, 338: 64-68.
- [14] MORAWIEC B, KAWECKI D, PRZYWARACHOWANIEC B, et al. Copeptin as a prognostic marker in acute chest pain and suspected acute coronary syndrome [J]. Dis Markers, 2018, 24: 6597387.
- [15] WALDSPERGER H, BIENER M, STOYANOV K M, et al. Prognostic value of elevated copeptin and high-sensitivity cardiac troponin in patients with and without acute coronary syndrome: the ConT-rACS study[J]. J Clin Med, 2020, 9(11): 3627.

(收稿日期:2021-08-18 修回日期:2021-11-22)