

急性心肌梗死早期患者血清中可溶性ST2水平及其与心肌活性的关系

尚茹茹 张锦 李爱萍 刘晓红

【摘要】 目的 探讨急性心肌梗死患者早期血清可溶性ST2 (sST2) 水平及其与心肌活性的关系。方法 采用ELISA法检测 30 例发病 12 h 以内的非ST段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 患者血清 sST2 水平, 于发病后第 7 天行心脏磁共振检查并根据磁共振结果将患者分为透壁增强组、非透壁增强组和混合组。于 7~14 d 行 PCI 术, 并于术后 6 个月再次行心脏磁共振检查评估心肌活性, 观察指标包括梗死心肌质量、左心室射血分数及室壁运动异常评分在术前及术后的变化及其与心肌梗死早期血清 sST2 水平的关系。结果 透壁增强组血清 sST2 的水平较之非透壁增强组及混合组明显升高 ($P < 0.05$), 混合组较非透壁增强组高 ($P < 0.05$); 梗死心肌质量及室壁运动异常评分在 3 组患者 PCI 术后均减少, 梗死心肌质量在非透壁增强组及混合组中减少有统计学差异 ($P < 0.05$), 室壁运动异常评分在非透壁增强组降低显著 ($P < 0.05$); 左心室射血分数在 3 组患者 PCI 术后均增加, 在非透壁增强组及混合组中增加有统计学差异 ($P < 0.05$)。心肌梗死早期血清 sST2 水平与 PCI 术前及 PCI 术后 6 个月的心肌活性相关。结论 急性心肌梗死早期血清中 sST2 的水平可反映心肌受损情况并可预测心肌梗死 7 d PCI 术前及 PCI 术后 6 个月的心肌活性。

【关键词】 心肌梗死; 可溶性 ST2; 心脏磁共振; 心肌活性

The levels of serum soluble ST2 in patients with early myocardial infarction and its relationship with myocardial viability Shang Ruru*, Zhang Jin, Li Aiping, Liu Xiaohong. *Graduate School, Shanxi Medical University, Taiyuan 030012, China

Corresponding author: Liu Xiaohong, Email: docliuxh@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the levels of serum soluble ST2 in patients with early myocardial infarction and its relationship with myocardial viability. **Methods** The levels of serum soluble ST2 was measured with ELISA assay within 12 hours of the onset of NSTEMI in 30 patients, and 30 patients were subjected to cardiac magnetic resonance imaging on the 7th day of myocardial infarction and were divided into the following three groups by the transmural extent of myocardial infarction manifested in the delayed enhancement magnetic resonance imaging (DE-MRI): transmural enhancement group, non-transmural enhancement group and mixed group. All patients underwent PCI at 7-14 days after AMI and cardiac magnetic resonance imaging 6 months after the procedure to analyse the infarct mass, abnormal wall motion score and left ventricular ejection fraction (LVEF) and their relationship with the levels of serum ST2 in early stage of myocardial infarction. **Results** The levels of serum ST2 in transmural enhancement group was significantly higher than that of non-transmural group and mixed group ($P < 0.05$), mixed group vs. non-transmural ($P < 0.05$); Compared with the parameters before PCI, the infarct mass and abnormal wall motion score in three groups after PCI were decreased, but the infarct mass after PCI was significantly decreased in the non-transmural enhancement group and mixed group ($P < 0.05$). Abnormal wall motion score was significantly decreased in the non-transmural enhancement group after PCI ($P < 0.05$). LVEF was significantly improved after PCI in three groups, but the improvement in non-transmural enhancement group and mixed group were more significant ($P < 0.05$). The levels of serum soluble ST2 in

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.13.004

基金项目: 山西省卫生厅科技攻关项目 (20100205)

作者单位: 030012 太原, 山西医科大学[尚茹茹 (在读硕士研究生)]; 山西医科大学附属山西省人民医院老年医学科 (张锦、刘晓红); 上海市江湾医院心内科 (李爱萍)

通讯作者: 刘晓红, Email: docliuxh@163.com

patients with early myocardial infarction were related with myocardial viability before PCI and 6 months after the procedure. **Conclusion** The levels of serum soluble ST2 might imply myocardial injury in early myocardial infarction, and could be used to predict myocardial viability on the 7th day of myocardial infarction before PCI and 6 months after the procedure.

【Key words】 Myocardial infarction; Serum ST2; Cardiac magnetic resonance imaging; Myocardial viability

冠心病的治疗包括药物治疗及血管重建术如经皮冠状动脉介入(PCI)和冠状动脉旁路移植术,临床实践证明均能很好地改善患者的症状及预后,但是选择何种治疗方法在于迅速有效地评估心肌活性,因此对心肌活性作出有效评估有助于治疗方式的选择及对治疗效果的预测。致癌抑制因子 2 (suppression of tumorigenicity 2, ST2) 是白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1) 受体家族成员之一^[1-2]。ST2 基因编码的蛋白有两种亚型:一种为膜结合受体形式的 ST2 即 ST2L, 与 IL-33 配体结合可促进 Th2 型免疫反应,对心脏有保护作用^[3];另一种为可溶性形式的 ST2 即 sST2^[4-5],作为 IL-33 的诱骗受体对心脏有害^[6-7]。ST2 可由心脏成纤维细胞和心肌细胞表达,是生物机械应力诱导产生的一种心肌蛋白^[6]。与健康对照组相比在心肌梗死患者早期血清中 sST2 水平显著升高而 IL-33 的水平则无明显变化。血清中 sST2 水平与急性冠状动脉综合征的预后呈负相关^[8-9]。

心脏磁共振(cardiac magnetic resonance imaging, CMR)检查技术通过常规磁共振扫描,首过心肌灌注扫描及对比增强延迟扫描等技术观察心肌不同灌注状态及形态改变,可以判断心肌存活情况。多项研究发现延迟增强能预测冠心病的心肌活性^[10]。有延迟增强的功能异常节段与梗死无活性区一致,血运重建术后功能不能恢复;无延迟增强的功能异常区,心肌未坏死而有活性,血运重建术后功能可恢复且能增加左心室射血分数^[11]。

本研究观察了急性非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者发病 12 h 内血清中 sST2 水平,同时在心肌梗死第 7 天即 PCI 术前及 PCI 术后 6 个月行心脏磁共振检查观察梗死心肌质量、左心室射血分数及室壁运动异常评分,分析 AMI 早期血清中 ST2 水平与心肌梗死 7 d PCI 术前及 PCI 术后 6 个月的心肌活性相关性。

资料和方法

一、研究对象

选取 2013 年 2~11 月山西省人民医院心内科

的急性 NSTEMI 住院患者 30 例。入选标准为胸痛,心电图变化及心肌坏死标记物证实为急性心肌梗死。排除标准:哮喘、慢性阻塞性肺气肿等变态反应性疾病;细菌或病毒感染;妊娠;恶性肿瘤;肝肾不全;慢性心功能不全及心肌病瓣膜病、免疫及血液系统的疾病。

二、方法

1. 标本收集:入选患者在胸痛发作 12 h 内取肘静脉血 4 ml,置于不加抗凝剂的生化管内,3 000 r/min 离心 10 min,吸取血清,分装于 EP 管内,存放于 -80 °C 冻存待测。采用双抗体夹心法测定血清可溶性 ST2 的水平。

2. 心脏磁共振检查:30 例 AMI 患者均于发病第 7 天行心脏磁共振检查,根据美国心脏病协会建议分为透壁增强组、非透壁增强组及混合组^[12],于病程 7~14 d 行冠状动脉造影+支架术,手术及图像评估由 2 位高年资心内科介入医师完成,造影采用 GE INN0VA2000 数字减影机,穿刺右侧桡动脉置入动脉鞘管,经鞘管注入肝素 3 000 U,选用 5~6 F 冠状动脉造影导管分别进行选择性冠状动脉造影,采用 Judkins 法行选择性冠状动脉造影进行多体位投照。以管腔直径减少 70% 以上部位置入 Resolute 或 Excel 药物涂层支架。术后动脉穿刺部位加压绷带包扎、制动。并于术后 6 个月再次行心脏磁共振检查,观察指标包括梗死心肌质量、左心室射血分数及室壁运动异常评分。

三、统计学分析

应用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析,计数资料以例数(百分数)表示,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组均数比较采用 ANOVA 检验,前后对照均数的比较采用配对 *t* 检验,相关性采用 Pearson 相关性分析,计数资料用卡方检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:透壁增强组、非透壁增强组及混合组在年龄、性别、高血压、糖尿病及吸烟等方面

表1 三组患者的一般临床资料

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	高血压 [例, (%)]	糖尿病 [例, (%)]	吸烟 [例, (%)]	SBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
透壁增强组	10	62.05±13.91	7(70)	6(60)	8(80)	132.7±24.4	79.8±16.4
非透壁增强组	12	61.78±14.98	7(59)	8(67)	8(67)	129.9±21.6	78.9±16.6
混合组	8	61.84±10.08	6(75)	7(87)	77(87)	128.9±30.6	80.9±10.6
<i>P</i> 值		0.804	0.698	0.623	0.447	0.709	0.504

组别	例数	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	sST2 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)
透壁增强组	10	28.6±4.6	4.40±1.26	0.98±0.25	2.67±1.10	1.64±0.98	383.41±149.09
非透壁增强组	12	27.8±6.6	4.68±1.30	1.28±0.42	2.79±0.88	1.67±0.46	195.65±82.40 ^a
混合组	8	26.8±9.6	4.58±1.67	1.08±1.30	2.69±0.48	1.69±0.86	219.65±96.44 ^{ab}
<i>P</i> 值		0.604	0.332	0.247	0.876	0.214	0.000

注: SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; BMI (kg/m²) = 体重/身高²; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; TG: 甘油三酯; 与透壁增强组相比, ^a*P*<0.05; 与非透壁增强组相比, ^b*P*<0.05

表2 三组患者 PCI 前后梗死心肌质量、左心室射血分数、室壁运动异常评分 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	梗死心肌质量(g/m ³)		左心室射血分数(%)		室壁运动异常评分(分)	
		PCI 术前	PCI 术后	PCI 术前	PCI 术后	PCI 术前	PCI 术后
透壁增强	10	12.6±6.3	10.2±3.4	35.2±12.3	40.4±13.7	2.6±0.9	1.9±0.9
非透壁增强组	12	8.6±4.8	3.1±2.8 ^a	39.9±12.3	50.6±13.4 ^a	1.6±0.5	1.1±0.4 ^a
混合组	8	10.6±5.4	5.7±3.2 ^a	35.9±13.1	48.6±16.4 ^a	1.8±0.6	1.1±0.9

注: 与 PCI 术前相比, ^a*P*<0.05

均无统计学差异, 但是 AMI 患者发病 12 h 血清中 sST2 水平在透壁增强组明显高于其他两组, 3 组之间的差别均有统计学意义 (*P*<0.05, 见表 1)。

2. 磁共振检查结果: 梗死心肌质量及室壁运动异常评分在三组患者 PCI 术后均减少, 梗死心肌质量在非透壁增强组及混合组中减少有统计学差异 (*P*<0.05), 室壁运动异常评分在非透壁增强组降低显著 (*P*<0.05); 左心室射血分数在三组患者 PCI 术后均增加, 在非透壁增强组及混合组中增加有统计学差异 (*P*<0.05)。见表 2。

3. AMI 患者心肌梗死早期血清中 sST2 水平与心肌梗死后心肌活性的相关性: 心肌梗死早期血清中 sST2 水平与心肌梗死第 7 天 PCI 术前的梗死心肌质量 (*r*=0.24, *P*<0.05) 及室壁运动异常评分 (*r*=0.20, *P*<0.05) 呈正相关, 与左心室射血分数呈负相关 (*r*=-0.32, *P*<0.05); 心肌梗死早期血清中 sST2 水平与 AMI 患者择期 PCI 术后 6 个月梗死心肌质量 (*r*=0.22, *P*<0.05) 及室壁运动异常评分 (*r*=0.21, *P*<0.05) 呈正相关, 与左心室射血分数呈负相关 (*r*=-0.24, *P*<0.05)。

讨 论

当急性心肌梗死时, 心肌成纤维细胞和心肌细胞受到重大压力负荷大量产生 sST2, 然后 sST2 以

剂量依赖的方式中和 IL-33, 阻止 IL-33 与 ST2L 结合, 从而抑制了 IL-33/ST2L 信号通路对心血管的保护作用^[13]。Weir 等^[14]研究发现心肌梗死早期检测血清 sST2 水平可以很好地预测远期左心室功能的恢复情况, 它与梗死心肌质量及心肌梗死后心脏重塑有直接的相关性。最近研究发现心肌梗死早期血清中 sST2 水平明显升高, 且血清中 sST2 水平可以很好地预测心肌梗死患者的预后^[15]。

心脏 MRI 是一种非侵入性的成像方法, 能够检测心脏的结构、功能、灌注及心肌活性^[16]。AMI 患者采用磁共振灌注及延迟成像技术对心肌活性进行评价^[17], 由于坏死心肌收缩力丧失, 使得对比剂无法及时排空而残留于组织间隙, 坏死心肌出现延迟增强而正常心肌和可逆心肌不出现延迟增强, 从而区分存活心肌和坏死心肌^[18]。心脏磁共振用延迟钆增强能很好地评估心肌活性, 预测心肌梗死患者的预后。

本研究检测急性心肌梗死患者发病 12 h 血清中 sST2 水平, 在发病第 7 天行心脏磁共振评估心肌活性并对心肌梗死患者进行分组即透壁增强组、非透壁增强组和混合组, 在 7~14 d 行 PCI 术, 并于术后 6 个月再次行心脏磁共振评估心肌活性, 观察心肌活性的指标包括左心室射血分数、室壁运动异常评分及梗死心肌质量。结果发现三组患者血清

sST2 水平均升高,透壁增强组升高最显著。梗死心肌质量及室壁运动异常评分在三组患者 PCI 术后均减少,而左心室射血分数在三组患者 PCI 术后均增加。急性期血清 sST2 水平不仅与心肌梗死第 7 天的左心室射血分数、室壁运动异常评分及梗死心肌质量相关,而且与 PCI 术后 6 个月的左心室射血分数、室壁运动异常评分及梗死心肌质量相关。因此检测心肌梗死急性期血清 sST2 的水平可以预测早期心肌活性,根据心肌存活情况选择合适的治疗方法,若心肌细胞已坏死,血运重建术后不能恢复则没有必要行 PCI 术,若心肌细胞仍存活如顿抑心肌和冬眠心肌,则有必要行 PCI 术恢复血运。同时心肌梗死急性期血清 sST2 的水平可预测 PCI 术后 6 个月心肌活性,对 PCI 术后患者的预后进行预测。

然而,本试验病例数较少,上述结果还需要更深入和大样本的研究来进一步证实。综上所述,本研究发现急性心肌梗死早期血清 sST2 水平升高,其水平与心肌梗死 7 d PCI 术前及 PCI 术后 6 个月心肌活性呈负相关,因此心肌梗死急性期检测血清 sST2 水平可以对心肌梗死患者治疗方式的选择及治疗后远期生存率进行很好地预测。

参 考 文 献

- [1] Sims JE. IL-1 and IL-18 receptors, and their extended family[J]. *Current Opinion in Immunology*, 2002, 14(1): 117-122.
- [2] O'Neill L. The Toll/interleukin-1 receptor domain: a molecular switch for inflammation and host defence[J]. *Biochemical Society Transactions*, 2000, 28(5): 557-563.
- [3] Miller AM, Liew FY. The IL-33/ST2 pathway--A new therapeutic target in cardiovascular disease[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2011, 131(2): 179-186.
- [4] Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor[J]. *FEBS Letters*, 1989, 258(2): 301-304.
- [5] Townsend MJ, Fallon PG, Matthews DJ, et al. T1/ST2-deficient mice demonstrate the importance of T1/ST2 in developing primary T helper cell type 2 responses[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2000, 191(6): 1069-1076.
- [6] Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2007, 117(6): 1538-1549.
- [7] Miller AM, Xu D, Asquith DL, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2008, 205(2): 339-346.
- [8] Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2008, 117(15): 1936-1944.
- [9] Eggers KM, Armstrong PW, Califf RM, et al. ST2 and mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. *American Heart Journal*, 2010, 159(5): 788-794.
- [10] Gerber BL, Darchis J, le Polain de Waroux JB, et al. Relationship between transmural extent of necrosis and quantitative recovery of regional strains after revascularization[J]. *JACC Cardiovascular Imaging*, 2010, 3(7): 720-730.
- [11] Gerber BL, Rousseau MF, Ahn SA, et al. Prognostic value of myocardial viability by delayed-enhanced magnetic resonance in patients with coronary artery disease and low ejection fraction: impact of revascularization therapy[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012, 59(9): 825-835.
- [12] Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2002, 105(4): 539-542.
- [13] Pascual-Figal DA, Ordonez-Llanos J, Tornel PL, et al. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009, 54(23): 2174-2179.
- [14] Weir RA, Miller AM, Murphy GE, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2010, 55(3): 243-250.
- [15] Zhang K, Zhang XC, Mi YH, et al. Predicting value of serum soluble ST2 and interleukin-33 for risk stratification and prognosis in patients with acute myocardial infarction[J]. *Chinese Medical Journal*, 2013, 126(19): 3628-3631.
- [16] Arai AE. The cardiac magnetic resonance (CMR) approach to assessing myocardial viability[J]. *J Nucl Cardiol*, 2011, 18(6): 1095-1102.
- [17] Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2002, 39(7): 1151-1158.
- [18] Morishima I, Sone T, Tsuboi H, et al. Risk stratification of patients with prior myocardial infarction and advanced left ventricular dysfunction by gated myocardial perfusion SPECT imaging[J]. *J Nucl Cardiol*, 2008, 15(5): 631-637.

(收稿日期: 2014-04-23)

(本文编辑: 张岚)