

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.006

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.006>

sST2、TN-C 水平与维持性血液透析患者 并发心血管事件的相关性

蔡婕, 韦伟, 朱江, 袁自静, 张庆娟, 刘猛, 蒋美华

(南京医科大学附属江宁医院肾脏内科, 南京 211100)

[摘要] 目的: 分析血清可溶性生长刺激基因表达蛋白2(soluble growth ST immolation expressed gene 2, sST2)、腱糖蛋白C(C-terminus, TN-C)水平与维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者并发心血管事件的相关性。方法: 连续收集2018年3月至2020年3月南京医科大学附属江宁医院收治的MHD患者94例作为MHD组, 另选同期在南京医科大学附属江宁医院体检年龄和性别上相匹配的51例健康志愿者作为对照组。比较两组血清sST2、TN-C水平, 并通过多因素logistic回归分析MHD并发心血管事件的相关的危险因素。绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析血清sST2、TN-C对MHD并发心血管事件的预测价值。结果: MHD组患者平均sST2、TN-C水平明显高于对照组(均 $P < 0.05$); 94例MHD患者中, 共41例并发心血管事件, 主要为心律失常、心功能降低、急性冠状动脉综合征、心肌梗死及心力衰竭。单因素初步结果显示年龄、透析时间、CRP、sST2、TN-C与MHD并发心血管事件有关; 多因素logistic回归分析结果显示年龄、透析时间、CRP、sST2、TN-C为MHD并发心血管事件的独立危险因素; ROC曲线评价结果显示血清sST2预测MHD患者发生心血管事件价值较高, 其中预测发生心血管事件的最佳临界值为58.6 $\mu\text{g/L}$, AUC为0.800(95%CI: 0.700~0.901)。结论: sST2、TN-C为MHD患者并发心血管事件的独立影响因素, 患者体内水平明显异常, 血清sST2对MHD患者并发心血管事件的预测价值较高。

[关键词] 可溶性生长刺激基因表达蛋白2; 腱糖蛋白C; 维持性血液透析; 心血管事件; 相关性

Correlation between ST2, TN-C levels and cardiovascular events in maintenance hemodialysis patients

CAI Jie, WEI Wei, ZHU Jiang, YUAN Zijong, ZHANG Qingjuan, LIU Meng, JIANG Meihua

(Department of Kidney Internal Medicine, Jiangning Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China)

Abstract **Objective:** To analyze the correlation between serum levels of soluble growth ST immolation expressed gene 2 (sST2) and C-terminus (TN-C) and cardiovascular events in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods:** From March 2018 to March 2020, 94 patients with MHD in our hospital were collected as the MHD group. In addition, 51 healthy volunteers matched in age and gender were selected as the control group. The

收稿日期 (Date of reception): 2021-01-06

通信作者 (Corresponding author): 韦伟, Email: fhsuwj@163.com

serum levels of sST2 and TN-C were compared between the 2 groups, and the related risk factors of MHD complicated with cardiovascular events were analyzed by multivariate logistic regression. In addition, receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to analyze the predictive value of serum sST2 and TN-C in MHD complicated with cardiovascular events. **Results:** The average levels of sST2 and TN-C in MHD group were significantly higher than those in control group (all $P < 0.05$); there were 41 cardiovascular events in 94 patients with MHD, including arrhythmia, cardiac dysfunction, acute coronary syndrome, myocardial infarction and heart failure; univariate screening showed that age, dialysis time, CRP, sST2 and TN-C were associated with cardiovascular events; multivariate logistic regression analysis showed that age, dialysis time, CRP, sST2 and TN-C were independent risk factors of cardiovascular events in MHD patients; the ROC curve showed that serum sst2 had a high value in predicting cardiovascular events in MHD patients. The optimal critical value for predicting cardiovascular events was 58.6 $\mu\text{g/L}$ and AUC was 0.800 (95%CI: 0.700–0.901). **Conclusion:** sST2 and TN-C are the independent influencing factors of cardiovascular events in MHD patients. The levels are significantly abnormal in MHD patients. Serum sST2 has higher predictive value for cardiovascular events in MHD patients.

Keywords soluble growth ST immolation expressed gene 2; C-terminus; maintenance hemodialysis; cardiovascular events; correlation

维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者病死率高, 心绞痛、心律失常、心力衰竭、心肌梗死等心血管事件是其预后不佳的主要原因^[1]。因此, 临床尽早发现并及时治疗对于降低MHD患者病死率意义重大。血清可溶性生长刺激基因表达蛋白2(soluble growth ST immolation expressed gene 2, sST2)在缺血损伤后的心脏重构中起重要作用, 是一种新型的心脏标志物。研究^[2]指出: 慢性心力衰竭患者血清sST2的增加与30 d内病死率的升高显著相关。腱糖蛋白C(C-terminus, TN-C)是一种细胞外基质糖蛋白, 其在心血管疾病的发生发展过程中发挥重要作用^[3]。本文通过对54例MHD患者血清sST2、TN-C水平进行检测, 分析MHD患者血清sST2、TN-C水平动态变化与并发心血管事件的关系, 旨在为进一步研究生物标志物预测MHD不良预后提供更多可靠依据。

1 对象与方法

1.1 对象

连续收集2018年3月至2020年3月南京医科大学附属江宁医院收治的MHD患者94例, 作为MHD组。纳入标准^[4]: 1)透析时间超过12个月, 每周透析2~3次; 2)年龄18~75岁; 3)本研究经南京医科大学附属江宁医院医学伦理委员会批准, 患者知情并签署同意书。排除标准^[4-5]: 1)透析治疗前有心血管疾病病史者; 2)合并自身免疫性疾病、急性感染、严重肝病或肺病、恶性

肿瘤者; 3)有肾移植术史者; 4)精神障碍或其他难以配合完成本研究者。其中男60例, 女34例, 年龄34~65(51.9±11.5)岁。透析时间14~102(41.2±14.4)个月。原发病: 41例慢性肾小球肾炎、32例高血压肾损害、14例糖尿病肾病、7例多囊肾。另选同期在南京医科大学附属江宁医院体检年龄和性别上相匹配的51例健康志愿者, 作为对照组, 其中男29例, 女22例, 年龄(50.6±10.4)岁。两组研究对象在性别、年龄上差异无统计学意义($\chi^2=0.677$, $P=0.411$; $t=0.672$, $P=0.503$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 血清 sST2、TN-C 水平检测

MHD组患者于透析当日空腹采集外周静脉血5 mL, 静置待血清凝固后避光分离血清, 离心机转速设置为3 000 r/min、离心半径6 cm, 20 min后取上层清液置于灭菌管中, 于-80 °C冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法检测血清sST2、TN-C水平。sST2试剂盒购自武汉博士德生物科技有限公司, TN-C试剂盒购自上海科顺生物科技有限公司。

1.2.2 其他相关指标检测

清晨空腹采集外周静脉血4 mL, 处理方法同上。采用OlympusAU640全自动生化分析仪(日本协和株式会社提供)分析受试者血脂水平[项目包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、高密度脂蛋白(high-density

lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)]及C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP), 其中CRP测定所用方法为透射免疫比浊法, 具体按操作说明书进行标准化操作, 单位为mg/L。

1.2.3 超声心动图检查

于MHD组入院时、对照组体检时, 检测左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左室收缩末期内径(Left ventricular end systolic diameter, LVESD)。

1.3 资料收集

收集患者相关临床资料, 包括性别、年龄、透析时间、原发疾病、血压、血脂水平、CRP、LVEF、LVEDD、LVESD、sST2、TN-C等指标。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析, 计数资料以例(%)表示, 行 χ^2 检验, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 行 t 检验。心血管事件发生危险因素采用多因素logistic回归分析, 并绘制受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析相关指标对MHD并发心血管事件的预测价值。按 $\alpha=0.05$ 的检验水准, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清sST2、TN-C水平比较

MHD组患者平均sST2、TN-C水平明显高于对

照组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$, 表1)。

2.2 MHD并发心血管事件的单因素分析结果

94例MHD患者中, 41例并发心血管事件, 主要为心律失常、心功能降低、急性冠状动脉综合征、心肌梗死及心力衰竭。本研究共选择15个与MHD并发心血管事件有统计学关联因素进行分析, 初步筛选显示年龄、透析时间、CRP、sST2、TN-C与MHD并发心血管事件有关($P<0.05$, 表2)。

2.3 多因素logistic回归分析

多因素logistic回归分析结果显示: 年龄、透析时间、CRP、sST2、TN-C为MHD并发心血管事件的独立危险因素($P<0.05$, 表3)。

2.4 血清sST2、TN-C水平预测MHD患者发生心血管事件的价值

ROC曲线结果显示: 血清sST2预测MHD患者发生心血管事件价值较高, 其中预测发生心血管事件的最佳临界值为 $58.6 \mu\text{g/L}$, AUC为 $0.800(95\%CI: 0.700\sim 0.901)$; 表4、图1)。

表1 两组血清sST2、TN-C水平比较

Table 1 Comparison of serum SST2 and TN-C levels between the 2 groups

组别	<i>n</i>	sST2/ $(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$	TN-C/ $(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$
MHD组	94	50.3 ± 10.9	42.7 ± 7.1
对照组	51	10.2 ± 2.8	6.5 ± 1.4
<i>t</i>		25.777	35.979
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表2 MHD并发心血管事件的单因素分析结果

Table 2 Univariate analysis results of cardiovascular events associated with MHD

因素	心血管事件组(<i>n</i> =41)	未发生心血管事件组(<i>n</i> =53)	χ^2	<i>P</i>
性别/[例(%)]			0.882	0.348
男	24 (58.5)	36 (67.9)		
女	17 (41.5)	17 (32.1)		
年龄/[例(%)]			5.287	0.022
≤60岁	19 (46.3)	37 (69.8)		
>60岁	22 (53.7)	16 (30.2)		

续表2

因素	心血管事件组(n=41)	未发生心血管事件组(n=53)	χ^2	P
原发疾病/[例(%)]			0.696	0.404
慢性肾小球肾炎	18 (43.9)	23 (43.4)		
高血压肾损害	14 (34.1)	18 (34.0)		
糖尿病肾病	7 (17.1)	7 (13.2)		
多囊肾	2 (4.9)	5 (9.4)		
透析时间/月	61.3 ± 15.2	30.4 ± 13.7	10.338	<0.001
收缩压/mmHg	131.7 ± 17.4	127.6 ± 16.2	1.178	0.242
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.8 ± 0.7	4.6 ± 0.5	1.615	0.110
TG/(mmol·L ⁻¹)	2.0 ± 0.3	1.9 ± 0.3	1.603	0.112
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.3	1.840	0.069
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.8 ± 0.6	2.6 ± 0.7	1.4605	0.148
CRP/(mg·L ⁻¹)	18.9 ± 5.2	12.7 ± 4.2	6.395	<0.001
LVEF/%	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.000	1.000
LVEDD/mm	49.4 ± 7.9	48.3 ± 8.2	0.655	0.514
LVESD/mm	42.3 ± 6.0	39.9 ± 5.9	1.941	0.055
sST2/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	59.1 ± 11.4	43.3 ± 9.7	7.254	<0.001
TN-C/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	50.4 ± 7.7	36.9 ± 6.7	9.076	<0.001

1 mmHg=0.133 kPa.

表3 MHD并发心血管事件的多因素logistic回归分析结果

Table 3 Multivariate logistic regression analysis results of cardiovascular events associated with MHD

危险因素	β	Wald	OR	95%CI	P
年龄	1.800	7.378	6.050	1.651~22.177	0.007
透析时间	1.263	4.259	5.543	1.140~160.875	0.039
CRP	1.430	10.597	4.440	1.053~13.862	0.028
sST2	2.212	10.935	9.137	2.462~33.908	0.001
TN-C	1.342	0.321	2.348	1.626~4.216	0.009

表4 血清sST2、TN-C水平预测MHD患者发生心血管事件的价值

Table 4 Value of serum SST2 and TN-C levels in predicting cardiovascular events in MHD patients

参数	AUC	诊断分界点/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	敏感性/%	特异性/%	约登指数
sST2水平	0.800	58.6	81.0	73.2	0.542
TN-C水平	0.653	49.4	72.5	62.9%	0.354

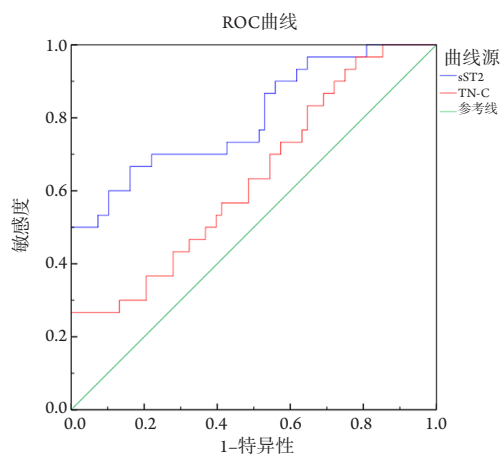


图1 血清sST2、TN-C水平预测MHD患者发生心血管事件的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of serum sST2 and TN-C levels predicting cardiovascular events in MHD patients

3 讨论

近年来随着血液透析技术的发展及透析的规范性操作, MHD有了较大改善, 患者获得了较长的生存期, 但MHD患者是心绞痛、心律失常、心力衰竭、心肌梗死等心血管事件发生的高危人群^[6-7]。本研究94例MHD患者中, 有41例并发心血管事件, 主要为心律失常、心功能降低、急性冠状动脉综合征、心肌梗死及心力衰竭, 提示MHD患者并发心血管事件的可能性较高。因此, 如何使用简便、有效、无创的试验方法来预测猝死等心血管疾病发生率对提高MHD患者的生存率及生活质量具有重要意义^[8]。

sST2是一种IL-1受体, 其介导了多种炎症疾病的病理生理过程, 当机体出现炎症疾病或自身免疫性疾病时sST2存在明显的高表达^[9-10]。Kotsiou等^[11]指出: sST2可与白细胞介素-33结合, 会导致白细胞介素在可溶性基质中的信号转导受阻, 从而影响到心肌保护, 使得心肌细胞超负荷运转、心肌纤维化或肥大等, 提示血清sST2与心血管系统密切相关。TN-C是六聚体寡糖蛋白, 参与人体炎症反应、恶性肿瘤、急性冠状动脉综合征等多种疾病进展。研究^[12]证实: 机体发生心肌炎、性心肌梗死等时, 心肌组织高度表达TN-C。本研究结果显示: MHD患者血清sST2、TN-C水平显著高于健康人群, 提示MHD可导致患者血清sST2、TN-C水平升高, 这一结论与上述研究相符。

为进一步了解MHD患者发生心血管事件的相

关性, 本研究通过多因素logistic分析发现年龄、透析时间、CRP、sST2、TN-C为MHD并发心血管事件的独立危险因素。老龄是公认的预后的独立危险因素^[13-14], 在本研究结果中再次得到证实。随着年龄的增加, 患者机体免疫力、抵抗力随之下降, MHD容易发生心血管事件。此外, 长期透析亦容易引起心血管事件的发生。上述结果进一步证实了血清sST2、TN-C与MHD患者并发心血管事件存在密切关系, 发生心血管事件的患者血清sST2、TN-C水平明显更高。

此外, 笔者推测血清sST2、TN-C水平升高到某个具体的数值可以预测MHD患者并发心血管事件, 对指导临床更有帮助。基于此, 本研究绘制了ROC曲线分析上述指标对MHD并发心血管事件的预测价值, 结果显示: 血清sST2预测MHD患者发生心血管事件价值较高, 最佳截断值为58.6 $\mu\text{g/L}$, AUC为0.800, 敏感性和特异性分别为81.0%、73.2%, 提示当MHD患者血清sST2超过58.6 $\mu\text{g/L}$ 时, 高度怀疑发生心血管事件, 血清sST2水平越高, 提示心肌细胞及心肌纤维细胞损伤越严重, 越有可能发生心血管事件^[15]。

综上所述, sST2、TN-C为MHD患者并发心血管事件的独立影响因素, 该类患者体内上述指标水平明显异常。此外, 血清sST2对MHD患者并发心血管事件的预测价值较高。未来仍需更加深入地研究血清sST2和TN-C在MHD患者并发心血管事件中的具体作用机制。

参考文献

- 刘加明, 李旭, 金鑫, 等. 连续性血液透析滤过技术在顽固性心衰中的临床应用[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(17): 2857-2860.
LIU Jiaming, LI Xu, JIN Xin, et al. Clinical application of continuous hemodiafiltration in refractory heart failure[J]. The Journal of Practical Medicine, 2015, 31(17): 2857-2860.
- 蔡娟, 周陵. 急性心肌梗死4天时血清可溶性生长刺激表达基因2蛋白水平与6个月内心源性死亡关系的研究[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(5): 467-471.
CAI Juan, ZHOU Ling. Relationship between serum sST2 level within 4 days after symptom onset and six-month cardiac death in patients with acute myocardial infarction[J]. Chinese Circulation Journal, 2019, 34(5): 467-471.
- 杨军, 万晨阳, 李婷, 等. 血清可溶性生长刺激基因表达蛋白2、腱糖蛋白C水平与维持性血液透析患者并发心血管事件的关系[J]. 中国血液净化, 2020, 19(6): 376-380.

- YANG Jun, WAN Chenyang, LI Ting, et al. The relationship between the serum levels of soluble growth stimulation expressed gene 2 (sST2) and tenascin-C (TN-C) and the cardiovascular events in maintenance hemodialysis patients[J]. Chinese Journal of Blood Purification, 2020, 19(6): 376-380.
4. 鲁晓涵, 林海霞, 耿明慧, 等. 联合检测血清碱性磷酸酶和甲状旁腺激素对维持性血液透析患者全因及心血管事件死亡风险的预测价值[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(8): 634-637.

LU Xiaohan, LIN Haixia, GENG Minghui, et al. The predictive value of serum alkaline phosphatase combined with parathyroid hormone in all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2020, 59(8): 634-637.

 5. 郑淑蓓, 陈琰, 潘敏, 等. 血清可溶性Klotho蛋白与维持性血液透析患者心血管疾病及预后的关系[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(4): 264-270.

ZHENG Shubei, CHEN Yan, PAN Min, et al. Association of serum soluble Klotho with episode of nonfatal cardiovascular disease and mortality in maintenance hemodialysis patients[J]. Chinese Journal of Nephrology, 2017, 33(4): 264-270.

 6. Burnett H, Earley A, Voors AA, et al. Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis[J]. Circ Heart Fail, 2017, 10(1): e003529.
 7. 朱士彦, 甘平, 吴楚海, 等. 老年维持性血液透析患者心脏电生理变化与心血管疾病相关性[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(3): 515-517.

ZHU Shiyuan, GAN Ping, WU Chuhai, et al. Correlation between cardiac electrophysiological changes and cardiovascular diseases in elderly patients undergoing maintenance hemodialysis[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2019, 39(3): 515-517.

 8. 陈建玲, 惠永林, 谈晓侠. 血清sST2、CTRP1与脓毒症患者病情的关系及预后影响因素分析[J]. 海南医学, 2020, 31(19): 2473-2476.

CHEN Jianling, HUI Yonglin, TAN Xiaoxia. Relationship between serum sST2 and CTRP1 and the condition of sepsis patients and the prognostic factors[J]. Hainan Medical Journal, 2020, 31(19): 2473-2476.

 9. 何剑, 秦凯炜. 血清sST2蛋白与维持性血液透析患者心血管疾病及总体预后的相关性分析[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(9): 48-52.

HE Jian, QIN Kaiwei. Correlative Analysis of serum sST2 protein with cardiovascular disease and overall prognosis in patients with maintenance hemodialysis[J]. Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2018, 30(9): 48-52.

 10. 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.

XU Yamei, GE Junbo. The biological characteristics and clinical significance of a novel heart failure marker: sST2[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2015, 38(7): 498-501.

 11. Kotsiou OS, Jagirdar RM, Papazoglou ED, et al. Pleural effusion IL-33/sST2 levels and effects of low and high IL-33/sST2 levels on human mesothelial cell adhesion and migration[J]. Inflammation, 2019, 42(6): 2072-2085.
 12. 沈学飞, 韩晓云, 殷爱民, 等. 维持性血液透析合并心力衰竭患者血清调节性T细胞与炎症因子的表达及意义[J]. 中国全科医学, 2012, 15(23): 2702-2703.

SHEN Xuefei, HAN Xiaoyun, YIN Aimin, et al. Regulatory T cells and inflammatory factors in patients with maintenance hemodialysis complicated by heart failure[J]. Chinese General Practice, 2012, 15(23): 2702-2703.

 13. 李志莲, 何朝生, 陈源汉, 等. 心脏瓣膜钙化对维持性血液透析患者心血管预后的影响[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(7): 941-946.

LI Zhilian, HE Chaosheng, CHEN Yuanhan, et al. Association of heart valve calcification with cardiovascular outcomes in patients on maintenance hemodialysis[J]. Journal of Southern Medical University, 2016, 36(7): 941-946.

 14. 杨小凤, 胡蓉, 黄璜, 等. 血清sST2及TIMP-1、TIMP-2水平与慢性心力衰竭患者临床预后的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(19): 4033-4037.

YANG Xiaofeng, HU Rong, HUANG Huang, et al. Correlation between serum sST2, TIMP-1, TIMP-2 levels and clinical prognosis of patients with chronic heart failure[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2020, 40(19): 4033-4037.

 15. Otani-Takei N, Masuda T, Akimoto T, et al. Association between serum soluble klotho levels and mortality in chronic hemodialysis patients[J]. Int J Endocrinol, 2015, 2015: 406269.
- 本文引用:** 蔡婕, 韦伟, 朱江, 袁自静, 张庆娟, 刘猛, 蒋美华. sST2、TN-C水平与维持性血液透析患者并发心血管事件的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(5): 1013-1018. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.006
- Cite this article as:** CAI Jie, WEI Wei, ZHU Jiang, YUAN Zijing, ZHANG Qingjuan, LIU Meng, JIANG Meihua. Correlation between sST2, TN-C levels and cardiovascular events in maintenance hemodialysis patients[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(5): 1013-1018. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.006