

· 临床研究 ·

## 基于简易危险分层探索血清 sST2 评估结缔组织病相关肺动脉高压病情严重程度研究

甘晓霞<sup>1</sup>, 叶黄戌<sup>2</sup>, 王 婧<sup>2</sup>, 孙晓萱<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学附属老年医院老年医学科, 江苏 南京 210024; <sup>2</sup>南京医科大学第一附属医院风湿免疫科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的: 基于简易危险分层探索血清可溶性生长刺激表达基因 2 (soluble growth stimulation expressed gene 2, sST2) 蛋白水平在评估结缔组织病相关肺动脉高压(connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension, CTD-PAH)病情严重程度中的价值。方法: 回顾性分析 2017 年 1 月—2021 年 11 月在南京医科大学第一附属医院风湿免疫科由右心导管诊断的 48 例 CTD-PAH 患者临床资料。收集患者基线及随访资料: 血清 sST2 水平、人口统计学资料、原发病和 PAH 临床特征资料、治疗方案。根据 2018 世界肺高压大会上发布的简易危险分层量表评估所有患者基线时危险分层水平。采用 Pearson 相关分析和线性回归分析评价 sST2 水平与 CTD-PAH 临床基线资料之间的相关性; 采用受试者工作特征(receiver operating characteristics, ROC) 曲线分析, 确定基线 sST2 水平区分中高危 CTD-PAH 患者的最佳阈值。结果: 中高危患者的血清 sST2 水平显著高于低危患者 [45.97 (30.24, 75.68) ng/mL vs. 29.36 (20.89, 41.25) ng/mL,  $P=0.006$ ]。ROC 曲线分析提示  $sST2 \geq 45.56$  ng/mL 可以识别中高危 CTD-PAH 患者, 灵敏度和特异度分别为 56% 和 91%。结论: 血清 sST2 水平与 CTD-PAH 患者病情严重程度相关, 中高危患者血清中 sST2 水平明显高于低危患者。sST2 可作为 CTD-PAH 患者的预后生物标志物。

**[关键词]** 可溶性生长刺激表达基因 2; 结缔组织病; 肺动脉高压; 简易危险分层

**[中图分类号]** R593.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2023)09-1223-07

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20230906

## The role of sST2 in evaluating the severity of connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension based on simplified risk stratification

GAN Xiaoxia<sup>1</sup>, YE Huangshu<sup>2</sup>, WANG Qiang<sup>2</sup>, SUN Xiaoxuan<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Geriatrics, the Affiliated Geriatric Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210024;

<sup>2</sup>Department of Rheumatology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** The current study aims to explore the role of serum soluble growth stimulation expressed gene 2 (sST2) in evaluating the severity of connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) based on simplified risk stratification. **Methods:** A total of 48 patients with CTD-PAH diagnosed by right heart catheterization (RHC) were included from the Departments of Rheumatology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University between Jan 2017 and Nov 2021. Baseline clinical evaluation, laboratory index, RHC parameters and treatment regimen were collected. Pearson and analysis linear regression were used for the correlation between clinical characteristics of CTD-PAH and sST2 level. A receiver operating characteristics (ROC) curve assessed the diagnostic value of sST2 in assessing low risk and intermediate-high risk CTD-PAH patients. **Results:** CTD-PAH patients in intermediate-high risk group was higher in sST2 level than low risk group [45.97 (30.24, 75.68) ng/mL vs. 29.36 (20.89, 41.25) ng/mL,  $P=0.006$ ]. ROC curve analysis showed that  $sST2 \geq 45.56$  ng/mL could identify intermediate-high risk CTD-PAH patients with a sensitivity and specificity of 56% and 91%, respectively. **Conclusion:** The sST2 is significantly associated with parameters that can reflect disease severity of CTD-PAH, and the sST2 level is significantly higher in intermediate-high risk group than in low risk group. The measurement of sST2 may serve as a prognostic biomarker of CTD-PAH patients.

**[Key words]** soluble growth stimulation expressed gene 2; connective tissue disease; pulmonary arterial hypertension; simplified risk stratification

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(09): 1223-1229]

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81701610, 82071827); 江苏省人民医院临床能力提升工程(JSPH-MC-2021-09); 南京医科大学科技发展基金一般项目(NMUB2018174); 江苏省干部保健科研项目(BJ21028)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: drsunxiaoxuan@163.com

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是一种以肺血管重塑和肺血管负荷进行性升高为特征的综合征,最终患者可因右心衰竭死亡<sup>[1]</sup>。结缔组织病(connective tissue disease, CTD)是相关因素所致PAH的重要原因,是CTD患者死亡的第3大原因<sup>[2-4]</sup>。因此,早期筛查和识别CTD-PAH患者预后不良的危险因素、及时干预对改善患者预后具有重要临床意义。目前对于PAH疾病严重程度的评估主要根据2018年世界肺高压大会(world symposia on pulmonary hypertension, WSPH)上发布的简易危险分层。N末端利钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)是简易危险分层中唯一的血清学标志物<sup>[5-6]</sup>,主要反映心力衰竭时室壁张力的增加,但其在临床应用中有一定局限性,如对早期血管病变的敏感性差,易受到年龄、性别、肾功能和体重指数(body mass index, BMI)的影响<sup>[7]</sup>。因此,探索不同机制的新型生物学标志物具有重要的临床意义。

血清可溶性生长刺激表达基因2(soluble growth stimulation expressed gene 2, sST2)蛋白作为一个非常有价值的新型生物标志物,在心肌细胞中因机械性牵拉或心肌损伤而上调,参与心肌重构和心肌纤维化过程<sup>[8-9]</sup>。前期研究发现在CTD-PAH患者中,sST2可识别在随访过程中发生临床失败事件的CTD-PAH患者,但其与CTD-PAH患者疾病严重程度的相关性至今仍无相关报道。因此,本研究将基于2018年WSPH提出的简易危险分层探讨sST2在评估CTD-PAH疾病严重程度中的价值。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

回顾性分析2017年1月1日—2021年11月1日在南京医科大学第一附属医院风湿免疫科诊治且由右心导管检查(right heart catheterization, RHC)诊断为CTD-PAH的患者。本研究获得南京医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准(编号2018-SR-333),所有入组患者均知情同意。

入组标准:①明确诊断CTD;②RHC明确诊断PAH;③年龄≥18岁。CTD的诊断标准符合下列标准之一<sup>[10-13]</sup>:2019年ACR/EULAR的系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)分类标准<sup>[10]</sup>;2016年ACR的原发性干燥综合征(primary Sjogren's syndrome, pSS)类标准<sup>[11]</sup>;2013年ACR/EULAR的系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)分类标准<sup>[12]</sup>;混

合性结缔组织病(mixed connective tissue disease, MCTD)诊断沿用Sharp标准<sup>[13]</sup>。患者同时满足两个或两个以上CTD的诊断标准则定义为重叠综合征(overlap syndrome, OS)。患者出现典型的CTD症状或体征,或出现某种高滴度非器官特异性自身抗体,而不符合任何一个已知的CTD诊断标准则定义为未分化结缔组织病(undifferentiated connective tissue disease, UCTD)。PAH的诊断标准<sup>[14]</sup>:指在海平面、静息状态下,经RHC检查测定的平均肺动脉压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP)>20 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),肺动脉楔压(pulmonary arterial wedge pressure, PAWP)≤15 mmHg,且肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)>3 Wood单位(1 Wood单位=80 dyn·s·cm<sup>-5</sup>)。

排除标准:①存在严重的肺间质病变或慢性阻塞性肺部疾病,肺功能检查中用力肺总量<60%预计值或胸部高分辨CT提示严重的肺间质纤维化,第1秒用力肺活量<70%预计值提示存在慢性阻塞性肺疾病;②存在导致PAH的左心疾病,包括射血分数保留的心力衰竭、射血分数降低的心力衰竭、心脏瓣膜病、先天性或获得性心血管疾病;③存在肺血栓栓塞证据,核素通气灌注显像提示肺栓塞高度可疑或CT肺动脉造影阳性;④肝硬化门静脉高压;⑤严重的血液系统疾病,包括长期严重贫血或代谢性疾病;⑥长期使用可以引起PAH的药物或毒素,如甲基苯丙胺等;⑦艾滋病病毒感染;⑧除外CTD外其他原因引起的PAH;⑨大动脉炎患者;⑩严重感染,如败血症或重症肺炎;⑪缺失sST2检验结果。入组流程图详见图1。

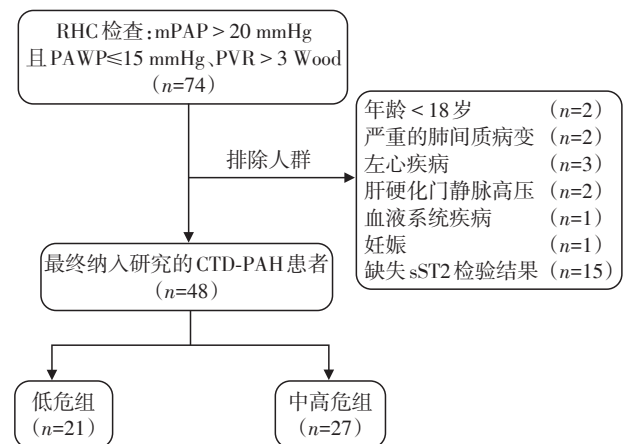


图1 RHC诊断的CTD-PAH患者入组流程图  
Figure 1 Flow chart of the CTD-PAH patients diagnosed by RHC

## 1.2 方法

### 1.2.1 临床资料收集

回顾性记录患者基线资料。①一般资料:年龄、性别、身高、体重、原发病类型、CTD病程(首次诊断CTD至本研究入组时的时间间隔)、出现PAH症状至RHC检查确诊PAH的时间间隔;②原发病评估:血常规、肝肾功能、免疫球蛋白、补体、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、系统性红斑狼疮疾病活动度(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)评分、欧洲抗风湿病联盟制定的干燥综合征疾病活动指数(European League Against Rheumatism Sjogren's syndrome disease activity index, ESSDAI)评分;③PAH评估:sST2、NT-proBNP、WHO心功能分级、6 min步行距离(6-minute walk distance, 6MWD)、RHC相关参数;④治疗方案:CTD治疗药物(糖皮质激素及免疫抑制剂)和PAH靶向药物。

### 1.2.2 危险分层

根据2018年WSPH上发布的简化版危险分层量表,包括WHO心功能分级、6MWD、NT-proBNP、右心房压力(right atrial pressure, RAP)、心指数(cardiac index, CI)及混合静脉血氧饱和度(mixed venous oxygen saturation, SvO<sub>2</sub>)指标(表1)。危险分层等级评判标准:具有至少3项低危标准且不具有高危标准定义为低危状态;具有至少2项高危标准(其中包括CI或SvO<sub>2</sub>)定义为高危状态;不符合低危和高危状态都属于中危状态<sup>[3-4]</sup>。所有患者的PAH危险分层均由2名经验丰富的风湿免疫科医生独立评判。

表1 基于WSPH的简易危险分层<sup>[14]</sup>

Table 1 The simplified risk stratification model based on WSPH

判断标准	低危	中危	高危
A: WHO心功能分级	I、II	III	IV
B: 6MWD(m)	>440	165~440	<165
C: NT-proBNP(ng/L) 或RAP(mmHg)	<300 <8	300~1 400 8~14	>1 400 >14
D: CI[L/(min·m <sup>2</sup> )] 或SvO <sub>2</sub> (%)	≥2.5 >65	2.0~<2.5 60~65	<2.0 <60

### 1.3 统计学方法

使用SPSS23.0软件进行统计分析,绘图使用R软件。连续变量的分布以均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )或中位数(四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,分类变量以例数和百分比表示。不同组间的连续变量采用t检验或Wilcoxon秩和检验,分类变量采用卡方检验或

Fisher精确检验。通过Pearson相关分析评价指标间的相关性,有相关性者则进一步行线性回归分析。通过受试者工作特征(receiver operating characteristics, ROC)曲线分析,确定sST2水平区分低危和中高危CTD-PAH患者的最佳阈值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 sST2水平与反映CTD-PAH病情严重程度的指标相关

Person相关分析显示,血清sST2水平与反映CTD-PAH病情严重程度的临床变量密切相关:与右心房内径(right atrium diameter, RAD)( $r=0.355$ )、WHO心功能分级( $r=0.361$ )、RAP( $r=0.406$ )、PVR( $r=0.415$ )、尿酸(uric acid, UA)( $r=0.433$ )、NT-proBNP( $r=0.511$ )呈正相关( $P < 0.05$ ),与6MWD( $r=-0.321$ )、SvO<sub>2</sub>( $r=-0.584$ )水平呈负相关( $P < 0.05$ ,表2)。

线性回归分析显示,随sST2水平每增加1 ng/mL, RAD、RAP、PVR、UA和NT-proBNP分别增加0.073 mm、0.047 mmHg、0.080 Wood单位、1.892  $\mu\text{mol/L}$ 、39.320 ng/L, 6MWD、SvO<sub>2</sub>分别降低1.344 m、0.172%。调整年龄和性别后,sST2水平仍与6MWD、SvO<sub>2</sub>、PVR、NT-proBNP和血清UA水平呈显著线性相关(表3)。

### 2.2 sST2≥45.56 ng/mL可以识别中高危CTD-PAH患者

由于上述指标大部分来自于2018年WSPH提出的简易危险分层,进一步分析了sST2与简易危险分层的相关性,结果显示,中高危患者的sST2水平显著高于低危患者[45.97(30.24, 75.68) ng/mL vs. 29.36(20.89, 41.25) ng/mL,  $P=0.006$ ,图2]。ROC曲线分析显示,血清sST2水平区分低危和中高危CTD-PAH患者的曲线下面积为0.734(95% CI: 0.594~0.874,  $P=0.006$ ),最佳阈值为45.56 ng/mL,灵敏度和特异度分别为56%和91%(图3)。

中高危患者的小血小板计数较低危患者升高,两组间差异虽有统计学意义( $P < 0.01$ ),但均在正常范围内。中高危患者肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) [103.39(52.18, 131.00) mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)]较低危患者[136.24(121.78, 147.94) mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)]降低,但两组患者eGFR均>90 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>),差异虽有统计学意义( $P=0.006$ ),但无临床意义。中高危患者血清UA水平[403.20(329.00, 632.90)  $\mu\text{mol/L}$ ]显著高于低

表2 sST2水平与CTD-PAH患者临床参数的相关性分析

Table 2 Correlation between sST2 and clinical parameters of patients with CTD-PAH

变量	r值	95% CI	P值	变量	r值	95% CI	P值
年龄	-0.040	(-0.320~0.247)	0.790	PAWP	0.092	(-0.208~0.375)	0.550
体表面积	0.064	(-0.225~0.342)	0.668	TRV	0.183	(-0.132~0.464)	0.253
CTD病程	-0.110	(-0.382~0.180)	0.458	PASP	0.147	(-0.144~0.414)	0.320
PAH症状到确诊时间	-0.121	(-0.391~0.169)	0.414	LAD	-0.015	(-0.298~0.271)	0.921
WHO心功能分级 (I~II/III~IV)	0.361	(0.086~0.585)	0.012	LVDd	-0.242	(-0.492~0.045)	0.097
6MWD	-0.321	(-0.573~-0.015)	0.040	LVEF	-0.197	(-0.455~0.093)	0.181
NT-proBNP	0.511	(0.265~0.694)	<0.001	E/A	-0.090	(-0.377~0.213)	0.561
RAP	0.406	(0.138~0.619)	0.004	RAD	0.355	(0.079~0.580)	0.013
CI	-0.273	(-0.517~0.012)	0.061	RVDd	0.221	(-0.067~0.476)	0.131
SvO <sub>2</sub>	-0.584	(-0.744~-0.359)	<0.001	TAPSE	-0.107	(-0.405~0.212)	0.512
mPAP	0.214	(-0.075~0.470)	0.144	FAC	-0.091	(-0.416~0.255)	0.608
PVR	0.415	(0.145~0.628)	0.004	UA	0.433	(0.166~0.641)	0.002

TRV:三尖瓣反流速度;PASP:肺动脉收缩压;LAD:左心房内径;LVDd:左室舒张末期内径;LVEF:左室射血分数;E/A:二尖瓣口舒张早期血流速度与心房收缩期血流速度的比值;RVDd:右室舒张末期内径;TAPSE:三尖瓣环收缩期位移;FAC:右室面积变化分数。

表3 调整性别和年龄后sST2和CTD-PAH患者临床参数的线性回归分析

Table 3 Correlation between sST2 and clinical parameters of patients with CTD-PAH after adjusting gender and age

变量	调整后R <sup>2</sup>	未标准化系数		标准化系数	t值	P值
		B	标准误差	Beta		
6MWD	0.197	-1.480	0.653	-0.355	-2.277	0.029
NT-proBNP	0.394	32.426	9.499	0.421	3.414	0.001
RAP	0.265	0.029	0.016	0.247	1.818	0.076
SvO <sub>2</sub>	0.406	-0.149	0.036	-0.506	-4.141	<0.001
PVR	0.121	0.074	0.029	0.382	2.545	0.015
RAD	0.124	0.053	0.031	0.259	1.746	0.088
UA	0.337	1.340	0.570	0.307	2.350	0.023

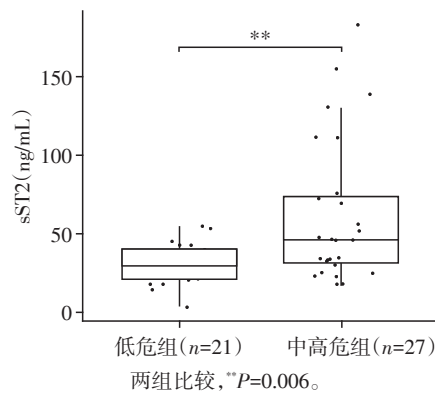


图2 不同危险分层CTD-PAH患者sST2水平的比较

Figure 2 Comparison of sST2 levels between CTD-PAH patients with different risk stratifications

危患者[298.50(238.25, 366.00) μmol/L](P=0.001)。两组患者在人口学特征、CTD疾病亚型、病程、白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、血红蛋白、丙氨酸氨基

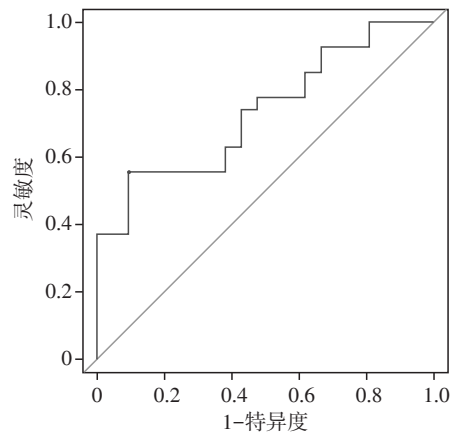


图3 sST2水平区分低危和中高危CTD-PAH患者的ROC曲线

Figure 3 ROC curve of sST2 for distinguishing low-risk and intermediate-high risk in CTD-PAH patients

转移酶、补体、ESR和CRP水平方面的差异均无统计学意义。低危患者糖皮质激素和免疫抑制剂使



用率分别为95.2%和81.0%,中高危患者分别为100.0%和81.5%。在PAH初始靶向治疗中,中高危患者使用联合治疗(51.9%)高于低危患者(38.1%),但差异无统计学意义(表4)。

### 3 讨论

本研究发现:①sST2水平与反映PAH病情严重

程度的临床指标具有相关性;②sST2 $\geq$ 45.56 ng/mL可以识别中高危的CTD-PAH患者。

随着靶向药物的推广,PAH患者短期生存率有所提高,但远期预后仍然较差,最终可导致右心衰竭和死亡<sup>[15-16]</sup>。因此,评估患者疾病进展和病死率的风险已成为管理PAH患者的重要组成部分。早期和准确的风险预测对于阻止疾病进展、提供个体

表4 不同危险分层CTD-PAH患者的基线特征

Table 4 Clinical characteristics of CTD-PAH patients with different risk stratifications

指标	低危组(n=21)	中高危组(n=27)	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	37.00 $\pm$ 11.71	42.81 $\pm$ 15.73	0.149
女性[n(%)]	21(100.0)	25(92.6)	0.497
体表面积(m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	1.59 $\pm$ 0.14	1.54 $\pm$ 0.16	0.226
CTD疾病类型[n(%)]			0.279
SLE	13(61.9)	10(37.0)	0.278
pSS	2(9.5)	8(29.6)	0.152
SSc	2(9.5)	3(11.1)	>0.999
OS	1(4.8)	1(3.7)	>0.999
MCTD	1(4.8)	3(11.1)	0.621
UCTD	2(9.5)	2(7.4)	>0.999
心血管危险因素[n(%)]			
糖尿病	0(0)	1(3.7)	>0.999
高血压	3(14.3)	4(14.8)	>0.999
高血脂	2(9.5)	1(3.7)	0.574
CTD病程[月,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	36.00(0.00,87.00)	24.00(0.00,137.00)	0.717
PAH症状到确诊时间[月,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	9.00(2.00,48.00)	8.00(3.00,37.00)	0.747
实验室检查			
白细胞[ $\times 10^9$ 个/L,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	5.30(4.15,8.07)	5.48(4.06,8.03)	0.950
中性粒细胞[ $\times 10^9$ 个/L,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	3.83(2.18,4.80)	3.82(2.26,5.84)	0.763
淋巴细胞[ $\times 10^9$ 个/L,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	1.34(0.82,2.34)	1.11(0.76,1.50)	0.146
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	120.65 $\pm$ 16.07	122.30 $\pm$ 22.86	0.773
血小板[ $\times 10^9$ 个/L,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	124.0(92.0,187.0)	195.0(128.5,230.0)	0.008
丙氨酸氨基转移酶[U/L,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	17.90(12.43,34.08)	23.70(12.70,35.10)	0.505
天门冬氨酸氨基转移酶[U/L,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	21.20(17.00,31.78)	32.70(22.70,45.60)	0.015
UA [ $\mu$ mol/L,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	298.50(238.25,366.00)	403.20(329.00,632.90)	0.001
eGFR [mL/(min $\cdot$ 1.73 m <sup>2</sup> )L,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	136.24(121.78,147.94)	103.39(52.18,131.00)	0.006
IgG [g/L,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	14.60(12.50,18.03)	12.70(9.93,18.20)	0.372
IgA(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.87 $\pm$ 1.41	2.64 $\pm$ 1.37	0.593
IgM[g/L,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	0.95(0.52,2.25)	0.87(0.61,1.38)	0.505
补体C3(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	0.77 $\pm$ 0.23	0.72 $\pm$ 0.21	0.398
补体C4(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	0.13 $\pm$ 0.05	0.15 $\pm$ 0.07	0.335
ESR[mm/h,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	24.00(6.50,51.50)	14.00(3.00,41.00)	0.239
CRP[mm/h,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	4.10(2.80,14.80)	4.62(3.10,11.75)	0.872
原发病治疗[n(%)]			
糖皮质激素	20(95.2)	27(100.0)	0.438
免疫抑制剂	17(81.0)	22(81.5)	>0.999
初始靶向治疗 <sup>a</sup> [n(%)]			
单药治疗	11(52.4)	13(48.1)	0.771
联合治疗	8(38.1)	14(51.9)	0.343

a:低危组有2例未使用初始靶向治疗。

化治疗方案和指导临床决策至关重要<sup>[6,17]</sup>。目前临床工作上多使用2018年WSPH提出的简易危险分层评估PAH患者病情严重程度,低危患者的生存率显著高于中高危患者,国外大规模队列研究均支持该危险分层在PAH预后评估中的重要作用<sup>[18-19]</sup>。本中心前期研究同样表明简易危险分层可以评估CTD-PAH患者病情严重程度及预后<sup>[20]</sup>。

但是简易危险分层在临床应用中有一定局限性,如NT-proBNP作为危险分层中唯一的生物标志物,易受肾脏功能、年龄及BMI等的影响;RAP、CI及SvO<sub>2</sub>指标均来自RHC,但受限于其有创性、安全性、检查费用昂贵且经济不发达地区尚未普及,不便在患者长期随访中频繁使用。因此寻找一种经济实用、简单易行、非侵入、可重复性高且相对客观的检查方法协助评估CTD-PAH严重程度具有重要临床意义。

本研究结果显示,sST2水平与危险分层中的指标,RAP、SvO<sub>2</sub>、NT-proBNP、6MWD和WHO心功能分级之间存在显著相关性。NT-proBNP与sST2作为反映不同机制的心衰标志物,NT-proBNP在心室壁应力增加、心肌缺氧或缺血时释放增多,主要反映了心脏负荷增加和心肌功能障碍,通常在疾病早期升高。sST2主要来自肺泡肺上皮细胞和心肌细胞,与心肌肥厚和纤维化相关,不仅可以反映心脏功能,还能同时反映肺血管重塑。sST2较NT-proBNP更能反映心肌纤维化程度,且不受年龄、性别、肾功能和BMI的影响。NT-proBNP主要反映疾病的目前状况,是一种急性状态指标,而sST2水平主要反映疾病的持续和长期过程,是一种慢性状态指标,可以预测疾病的长期预后。值得注意的是,在本研究中sST2水平与SvO<sub>2</sub>( $r=-0.584, P < 0.001$ )的负线性相关最强,在特发性肺动脉高压患者研究中,也有类似结果( $r=-0.592, P < 0.001$ )<sup>[21]</sup>。SvO<sub>2</sub>是与氧气输送和消耗相关的参数,缺氧是PAH发生发展过程中重要的病理生理环节,会导致不可逆的肺血管重塑。进一步研究发现,sST2和SvO<sub>2</sub>是PAH患者全因死亡的独立危险因素<sup>[22]</sup>。同时sST2水平与其他反映PAH患者预后的指标如PVR及血清尿酸也具有相关性<sup>[23-27]</sup>。PVR是反映PAH患者病情严重程度的重要指标,PVR升高,右心室必须通过增强收缩力、增加容积来适当增加后负荷,进而导致右心功能衰竭。此外,多项临床研究证实,PAH患者的尿酸升高,并且与PAH治疗开始后的存活率相关,且可以用作反映疾病严重程度的非侵入性指标。

基于2018年简易危险分层,本研究发现中高危

患者的sST2水平显著高于低危患者,说明sST2可反映CTD-PAH疾病严重程度。Plácido等<sup>[28]</sup>亦发现PAH患者的血清sST2水平与不良事件风险密切相关,可用于监测疾病的严重程度和危险分层。国内外及本课题组研究同样显示PAH患者血清sST2水平升高,是预测PAH患者临床恶化的独立危险因素<sup>[26-30]</sup>。但sST2识别中高危患者的敏感性较差,因此,探索sST2联合2018年简易危险分层在评估CTD-PAH疾病严重程度评估中的作用需要更大样本的队列研究并在其他类型的PAH中进一步验证,同时后期需建立多参数模型以评估CTD-PAH患者的病情严重程度,提高灵敏度及特异度。

本研究局限性:①样本量较少,目前是将CTD-PAH患者分为低危及中高危两组,需进一步多中心研究扩大样本量;②仅纳入了CTD-PAH患者,排除其他类型的PAH;③sST2水平的测量来源于外周血样本。

#### 【参考文献】

- [1] HASSOUN P M. Pulmonary arterial hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(25):2361-2376
- [2] LYNCH J, BELPERIO J, SAGGAR R, et al. Pulmonary hypertension complicating connective tissue disease [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2013, 34(5):581-599
- [3] RHEE R L, GABLER N B, SANGANI S, et al. Comparison of treatment response in idiopathic and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(9):1111-1117
- [4] ZHAO J, WANG Q, LIU Y, et al. Clinical characteristics and survival of pulmonary arterial hypertension associated with three major connective tissue diseases: a cohort study in China [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 236:432-437
- [5] DARDI F, PALAZZINI M, GOTTI E, et al. P4538 simplified table for risk stratification in patients with different types of pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(suppl1):924
- [6] GALIE N, CHANNICK R N, FRANTZ R P, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53:1801889
- [7] RHODES C J, WHARTON J, SWIETLIK E M, et al. Using the plasma proteome for risk stratifying patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(9):1102-1111
- [8] AIMO A, VERGARO G, PASSINO C, et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure: a meta-analysis [J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(4):280-286
- [9] AIMO A, VERGARO G, RIPOLI A, et al. Meta-analysis of soluble suppression of tumorigenicity-2 and prognosis

- in acute heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(4): 287-296
- [10] ARINGER M, COSTENBADER K, DAIKH D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(9): 1151-1159
- [11] SHIBOSKI C H, SHIBOSKI S C, SEROR R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(1): 9-16
- [12] DEN H F V, DINESH K, JAAP F, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(11): 1747-1755
- [13] SHARP G C, IRVIN W S, TAN E M, et al. Mixed connective tissue disease - an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA) [J]. *Am J Med*, 1972, 52(2): 148-159
- [14] 杨媛华. 《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)》解读——肺动脉高压的诊断[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(8): 696-699
- [15] PULIDO T, CHANNICK R N, DELCROIX M, et al. Long-term survival and safety with macitentan in patients with pulmonary arterial hypertension: results from the SERAPHIN study and its open-label extension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195: A2294
- [16] GALIE N, GAINE S, CHANNICK R, et al. 3016 long-term survival and safety with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension: results from the GRIPHON study and its open-label extension[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(suppl1): 631
- [17] GALIE N, MCLAUGHLIN V V, RUBIN L J, et al. An overview of the 6th world symposium on pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1): 1802148
- [18] BOUCLY A, WEATHERALD J, SAVALE L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2): 1700889
- [19] DAVID K, BARBRO K, CLARA H, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(47): 4175-4181
- [20] LI X, SUN X, HUANG Y, et al. Simplified risk stratification for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease [J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(12): 3619-3626
- [21] WANG J, WANG Y, LI X, et al. Serum uric acid is associated with disease severity and may predict clinical outcome in patients of pulmonary arterial hypertension secondary to connective tissue disease in Chinese: a single-center retrospective study [J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 272
- [22] SUN Y, WANG L, MENG X, et al. Soluble ST2 and mixed venous oxygen saturation for prediction of mortality in patients with pulmonary hypertension [J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(6): 3478-3488
- [23] CARLOMAGNO G, MESSALLI G, MELILLO R M, et al. Serum soluble ST2 and interleukin-33 levels in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2): 1545-1547
- [24] ZHENG Y G, YANG T, HE J G, et al. Plasma soluble ST2 levels correlate with disease severity and predict clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Clin Cardiol*, 2014, 37(6): 365-370
- [25] LUCIA A C, SILVIA L, SERGIU H, et al. Serum levels of the soluble IL-1 receptor family member ST2 and right ventricular dysfunction [J]. *Biomark Med*, 2014, 8(1): 95-106
- [26] MARON B A, BRITAIN E L, HESS E, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(9): 873-884
- [27] SAVALE L, AKAGI S, TU L, et al. Serum and pulmonary uric acid in pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2021, 58(2): 2000332
- [28] PLÁCIDO R, CORTEZ - DIAS N, ROBALO M S, et al. Prognostic stratification in pulmonary hypertension: a multi-biomarker approach [J]. *Rev Port Cardiol*, 2017, 36(2): 111-125
- [29] CHIDA A, SATO H, SHINTANI M, et al. Soluble ST2 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide combination. Useful biomarker for predicting outcome of childhood pulmonary arterial hypertension [J]. *Circ J*, 2014, 78(2): 436-442
- [30] LUK K S, IP C, GONG M Q, et al. A meta-analysis of soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) and clinical outcomes in pulmonary hypertension [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2017, 14(12): 766-771

[收稿日期] 2022-11-24

(本文编辑:陈汐敏)