

· 临床研究 ·

# 可溶性生长刺激表达基因2蛋白与急性冠脉综合征患者冠脉病变程度的相关性研究

欧阳巍立, 杨 杨, 王连生\*

南京医科大学第一附属医院心血管内科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:探究急性冠脉综合征介入患者血清可溶性生长刺激表达基因2蛋白(soluble growth stimulator gene 2 protein, sST2)的水平及其与冠状动脉病变严重程度的相关性。方法:选取2018年7月1日—12月31日南京医科大学附属第一医院心血管内科住院急性冠脉综合征患者173例,依据急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南中的诊断标准分为不稳定型心绞痛(UA)组、急性ST段抬高型心梗(STEMI)组、急性非ST段抬高型心梗(NSTEMI)组。入选同期住院行冠脉造影术结果为阴性的对照组患者共85例。收集所有入选患者甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂蛋白a[LP(a)]、sST2、Killip分级、B型脑尿肽前体(proBNP)、肌钙蛋白T(cTnT)、射血分数(EF)值、左心室舒张末期内径(LVDd)、Gensini评分等临床指标,分析sST2与冠脉狭窄程度 Gensini 评分、proBNP与 Gensini 评分的相关性。结果:同对照组相比,UA组sST2水平无明显变化,但STEMI组和NSTEMI组sST2水平显著升高( $P < 0.01$ ),且STEMI组sST2水平高于NSTEMI组( $P < 0.05$ )。同对照组相比,ACS患者 Gensini 评分较高,其中NSTEMI组高于STEMI组及UA组( $P < 0.05$ )。血清sST2水平与 Gensini 评分呈正相关( $r=0.586$ ,  $P < 0.001$ )。proBNP水平与 Gensini 评分呈正相关( $r=0.680$ ,  $P < 0.001$ )。结论:血清sST2水平与冠脉病变支数以及冠脉病变复杂程度呈正相关。

**[关键词]** 急性冠脉综合征;可溶性生长刺激表达基因2蛋白;Gensini评分

**[中图分类号]** R541.4

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2020)01-067-05

**doi:**10.7655/NYDXBNS20200113

## Correlation between soluble growth stimulator gene 2 protein and severity of coronary artery lesion in patients with acute coronary syndrome

OUYANG Weili, YANG Yang, WANG Liansheng\*

Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the level of serum soluble growth stimulating gene 2 protein(sST2) and its correlation with the severity of coronary artery lesion in patients with acute coronary syndrome (ACS) undergoing percutaneous transtuminal coronary intervention (PCI) therapy. **Methods:** From July 1, 2018 to December 31, 2018, 173 patients with ACS were selected from the Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University. According to the diagnostic criteria in the critical care medicine emergency rapid diagnosis and treatment guide for ACS, they were divided into the unstable angina(UA) group, the acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) group and the acute non-STEMI (NSTEMI) group. A total of 85 coronary angiography negative patients were enrolled as the control group in the same period. The results of TG, TC, LDL-C, LP(a), sST2, Killip classification were collected, and the correlations between sST2 and Gensini score, proBNP and Gensini score were analyzed. **Results:** Compared with the control group, sST2 level in the UA group has no significant difference, but they were increased significantly in the STEMI group and the NSTEMI group. Moreover, sST2 level in the STEMI group was higher than that in the NSTEMI group. Compared with the control group, Gensini score in the patients with ACS was significantly higher, which in the NSTEMI subgroup was higher than that in the STEMI group and the UA group. Serum sST2 level was correlated with Gensini score significantly ( $r=0.586$ ,  $P < 0.001$ ). The proBNP level was correlated with Gensini score significantly ( $r=0.680$ ,  $P < 0.001$ ). **Conclusion:** Serum sST2 level was positively correlated with the number of coronary lesions and the complexity of coronary lesions.

**[Key words]** acute coronary syndrome; soluble growth stimulator gene 2 protein; Gensini score

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81770361)

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(01):067-071]

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: dirlswang@njmu.edu.cn

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是临床上一种常见的危及生命的心脏急症,包括不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)、急性ST段抬高型心梗(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)、急性非ST段抬高型心梗(non STEMI, NSTEMI),多种方法可以预测ACS患者的冠脉病变严重程度,生物标志物检测是常用预测方法之一。生长刺激表达基因2蛋白(growth stimulator gene 2 protein, ST2)作为一种新型生物标志物,近年来成为了国内外的研究热点。ST2是白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)受体家族成员之一,主要包括跨膜型ST2(ST2L)和可溶性ST2(sST2)两种亚型。当心脏受到损伤时,sST2基因表达将上调,导致心肌细胞纤维化、心脏重塑<sup>[1-2]</sup>。现已有多项国内外研究证实,sST2与心肌纤维化的严重程度呈正相关,并能对预后进行评估<sup>[3-5]</sup>,而国内对sST2与ACS患者冠脉病变严重程度的相关性研究相对较少。本研究旨在探讨sST2在ACS和冠状动脉造影阴性患者之间的表达差异及其与冠脉复杂程度的关系,从而探讨新型生物标志物sST2对ACS患者冠脉病变严重程度的预测价值。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选取2018年7月1日—12月31日南京医科大学附属第一医院心血管内科住院并行急诊冠脉造影结果为ACS的患者173例,依据2016年《中华危重症医学杂志》急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南中的诊断标准<sup>[6]</sup>分为3组,UA组33例,男28例,女5例,年龄( $66.97 \pm 12.70$ )岁;STEMI组92例,男75例,女17例,年龄( $63.08 \pm 11.41$ )岁;NSTEMI组48例,男43例,女5例,年龄( $61.83 \pm 11.14$ )岁,入选同期住院行冠脉造影术结果为阴性的患者85例作为对照组,男44例,女41例,年龄( $61.08 \pm 9.82$ )岁。对照组胸痛症状不典型,无明显心电图异常或动态变化,肌钙蛋白T(cTnT)均在正常范围,冠脉造影结果未见明显意义的狭窄,排除冠心病。排除标准:年龄<18周岁;存在先天性心脏病、心肌病、心脏瓣膜病、心源性休克、恶性心律失常、多脏器功能不全、合并感染性疾病、消化道出血、哮喘、孕妇、哺乳期妇女、拒绝冠脉造影术者。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 一般资料收集

记录患者年龄、性别、高血压病史、糖尿病病

史、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂蛋白a[Lp(a)]、Killip分级、B型脑尿肽前体(proBNP)、cTnT、射血分数(EF)值、左心室舒张末期内径(LVDd)等临床指标。

#### 1.2.2 Gensini评分

根据每个患者的冠脉造影结果,对每支冠状动脉病变程度进行定量分析。先根据冠脉狭窄程度基本评分,狭窄直径<25%计为1分, $\geq 25\% \sim < 50\%$ 计为2分, $\geq 50\% \sim < 75\%$ 计为4分, $\geq 75\% \sim < 90\%$ 计为8分, $\geq 90\% \sim < 99\%$ 计为16分, $99\% \sim 100\%$ 计为32分。再根据不同冠脉分支确定相应系数,左主干病变 $\times 5$ ;左前降支病变:近段 $\times 2.5$ ,中段 $\times 1.5$ ,远段 $\times 1$ ;对角支病变: $D1 \times 1$ , $D2 \times 0.5$ ;左回旋支病变:近段 $\times 2.5$ ,钝缘支 $\times 1$ ,远段 $\times 1$ ,后降支 $\times 1$ ,后侧支 $\times 0.5$ ;右冠状动脉病变:近、中、远和后降支均 $\times 1$ 。以每一冠状动脉的狭窄基本评分乘以该病变部位的系数,即为该病变血管的评分,各病变血管得分之总和即为该患者冠状动脉病变狭窄程度的总评分。积分越高提示冠脉狭窄程度越严重<sup>[7]</sup>。

#### 1.2.3 sST2检测

所有入选病例均在急诊冠脉造影术后次日清晨采集静脉血标本,立即送至我院中心实验室检测。sST2的检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法,严格按照说明书操作步骤进行,正常参考值范围为0~35 ng/mL。

### 1.3 统计学方法

符合正态分布的连续性变量采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,用方差分析进行多组比较,组间两两比较采用Dunnett-*t*检验;不符合正态分布的连续性变量以中位数(四分位间距)表示,用Kruskal-Wallis检验进行多组比较,组间两两比较采用All pairwise法。分类变量采用率表示,用卡方检验进行多组比较。双变量相关性采用Spearman等级相关分析。采用SPSS21.0软件建立数据库并进行统计学分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料比较

ACS患者的年龄、TG、TC、高血压比例、LVDd与对照组相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),ACS组男性比例高于对照组( $P < 0.001$ )。与对照组相比,STEMI组LDL-C、Lp(a)水平升高( $P$ 值分别为0.012和0.004),NSTEMI组中糖尿病患者占比最高( $P = 0.002$ ,表1)。

2.2 血清sST2水平在不同类型ACS的表达水平

同对照组相比,UA患者sST2水平差异无统计学意义(22.26 ng/mL vs. 28.00 ng/mL,  $P > 0.05$ ),但STEMI组和NSTEMI组sST2水平显著升高( $P < 0.01$ ),且STEMI组sST2水平高于NSTEMI组(74.55 ng/mL vs. 40.94 ng/mL,  $P=0.038$ ,表1)。

2.3 各组间cTnT、proBNP、LVEF、LVDd、Gensini评分的比较

同对照组相比,UA组的cTnT水平无显著性差异,而STEMI和NSTEMI组均显著增高,而STEMI组也

显著高于NSTEMI组(4 182.35 ng/L vs. 867.20 ng/L)。STEMI和NSTEMI组proBNP水平显著高于对照组和UA组( $P < 0.001$ ),且NSTEMI组proBNP水平高于STEMI组(812.75 pg/mL vs. 710.20 pg/mL)。各组EF值差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。ACS患者的Gensini评分均高于对照组,同时NSTEMI组高于STEMI组( $P < 0.05$ ,表1)。

2.4 血清sST2与Gensini评分的关系

通过Spearman分析得出,血清sST2水平与Gensini评分呈正相关( $r=0.586$ ,  $P < 0.001$ ,图1)。

表1 各组患者基线资料分析对比  
Table 1 Baseline data of patients in different groups

临床资料	对照组(n=85)	UA组(n=33)	STEMI组(n=92)	NSTEMI组(n=48)	P值
年龄(岁)	61.08 ± 9.82	66.97 ± 12.70	63.08 ± 11.41	61.83 ± 11.14	0.069
男[n(%)]	44(51.76)	28(84.85)*	75(81.52)*	43(89.58)*	<0.001
采血时间(h)	13 ± 6	14 ± 7	12 ± 6	13 ± 8	0.931
TC(mmol/L)	4.47 ± 1.05	4.17 ± 1.25	4.71 ± 1.33	4.53 ± 1.09	0.148
TG(mmol/L)	1.46 ± 0.96	1.35 ± 0.93	1.54 ± 1.01	1.66 ± 0.68	0.456
LDL-C(mmol/L)	2.76 ± 0.79	2.59 ± 0.95	3.09 ± 1.01*	2.96 ± 0.83	0.018
高血压[n(%)]	45(52.94)	23(71.88)	53(57.61)	34(70.83)	0.102
糖尿病[n(%)]	12(14.12)	9(27.27)	19(20.65)	20(41.67)*	0.003
Lp(a)(mg/L)	135.0(66.0~375.0)	126.0(86.0~395.0)	271.0(139.5~525.5)*	218.5(123.5~461.5)	0.007
Gensini评分(分)	3(0~6)	50(28~80)*	79(48~103)*	88(54~112)*#	<0.001
sST2(ng/mL)	22.26(16.44~28.40)	28.00(23.05~33.20)	74.55(50.40~110.20)*	40.94(34.55~51.25)*#	<0.001
proBNP(pg/mL)	110.40(46.60~322.40)	451.80(207.70~811.90)	710.20(363.50~1 938.75)*	812.75(372.95~1 681.25)*#	<0.001
cTnT(ng/L)	7.62(5.35~13.29)	17.24(8.01~37.08)	4 182.35(2 202.00~7 813.00)*	867.20(294.10~2 957.50)*#	<0.001
EF(%)	63.0(60.8~64.7)	63.0(61.9~66.3)*	61.7(57.5~63.9)	63.0(61.0~64.2)	0.012
LVDd(mm)	47(45~52)	48(45~50)	48(45~51)	48(46~50)	0.884
Killip分级[n(%)]					0.011
I	64(75.29)	18(54.55)	66(71.74)	42(87.50)*	
II	11(12.94)	11(33.33)	19(20.65)	6(12.50)	
III	9(10.59)	4(12.12)	1(1.09)	0(0.00)	
IV	1(1.18)	0(0.00)	6(6.52)	0(0.00)	

采血时间为患者发生胸痛症状距离采血的平均时间;与对照组相比,\* $P < 0.05$ ;与STEMI组比较,# $P < 0.05$ 。

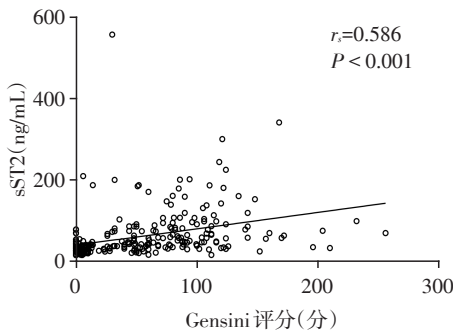


图1 血清sST2与Gensini评分的关系

Figure 1 Relationship between sST2 and Gensini score

2.5 proBNP与Gensini评分的关系

通过Spearman分析得出,proBNP水平与Gensini评分呈正相关( $r=0.680$ ,  $P < 0.001$ ,图2)。

3 讨论

sST2既往一直作为心衰的研究热点,而与ACS相关性研究较少,本研究发现血清sST2水平升高与心肌梗死有关,与心绞痛无关,提示sST2可能与心肌坏死有关。同时我们还发现血清sST2水平与冠脉病变支数以及冠脉病变复杂程度呈正相关。我

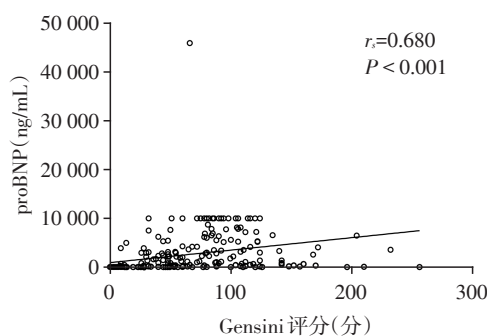


图2 proBNP与Gensini评分的关系

Figure 2 Relationship between proBNP and Gensini score

他们还发现ACS患者中proBNP水平与Gensini评分呈正相关。

### 3.1 血清sST2水平与不同类型ACS的关系

本研究发现,同对照组相比,UA患者sST2水平无显著性差异,但STEMI和NSTEMI组sST2水平显著升高。这和Demyanets等<sup>[8]</sup>的研究一致,他们通过对373例患者随访平均42个月的研究发现STEMI组的sST2水平显著高于对照组、UA组和NSTEMI组。另外Weir等<sup>[9]</sup>通过对100例急性心肌梗死患者的心脏磁共振研究发现,血清sST2水平或可预测心肌梗死后左心室重构。除此以外,国内何蕾等<sup>[10]</sup>也发现血清sST2水平和STEMI患者近期临床预后显著相关。

### 3.2 血清sST2水平与Gensini评分的关系

本研究发现,对照组、UA组、STEMI组和NSTEMI组的Gensini评分分别是3、50、79、88分,NSTEMI组分数最高,提示NSTEMI患者冠脉病变复杂程度最为严重。韩国Yu等<sup>[11]</sup>通过对321例行急诊经皮冠状动脉介入术(PCI)的STEMI患者1年的随访研究表明,血清sST2水平升高(>75.8 ng/mL)是心肌梗死1年内主要心血管不良事件增加的独立危险因素。国内毛雅晶等<sup>[12]</sup>的研究选择发病12 h内急诊PCI的急性心肌梗死患者44例,结果提示急性心肌梗死患者血浆中sST2水平随着冠状动脉Gensini评分增高而逐渐升高。多支冠状动脉病变组血浆sST2浓度显著高于单支病变组。sST2浓度与冠状动脉Gensini评分呈显著正相关<sup>[12]</sup>,与本研究结果一致。

### 3.3 ACS患者proBNP与Gensini评分的关系

本研究还发现ACS患者中STEMI组和NSTEMI组的proBNP水平明显高于对照组和UA组,且NSTEMI组的proBNP水平、Gensini评分均更高,说明了NSTEMI组冠脉病变复杂程度最重,更容易出现心功能衰竭。国内季燕妮等<sup>[13]</sup>的研究选择行冠

脉造影的ACS患者75例,测定proBNP,计算Gensini评分,结果提示ACS患者proBNP水平随着Gensini评分增高而逐渐升高。

综上所述,血清sST2水平与冠脉病变支数以及冠脉病变复杂程度呈正相关。由于本研究为单中心观察性研究,病例数偏少,且研究时间较短,缺乏长期随访,上述结果仍需要更深入和大样本的研究来进一步证实。

### [参考文献]

- [1] 郁娃林,白 剑,王彦涵,等. 25-羟维生素D,血清甲状旁腺激素与射血分数减低心力衰竭的相关性分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2018,38(8):1124-1130
- [2] PASCUAL-FIGAL D A, LAX A, TERESA PEREZ-MARTINEZ M, et al. Clinical relevance of sST2 in cardiac diseases[J]. Clin Chem Lab Med, 2016, 54(1):29-35
- [3] BROCH K, UELAND T, NYMO S H, et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology[J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(3):268-277
- [4] KY B, FRENCH B, MCCLOSKEY K, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2011, 4(2):180-187
- [5] BAYES-GENIS A, DE ANTONIO M, VILA J, et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(2):158-166
- [6] 中国医师协会急诊医师分会,中华医学会心血管病学分会,中华医学会检验医学分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2016, 9(2):73-80
- [7] 陈 晨,周 刚,曹丽萍. miR-499,miR-146a在急性冠脉综合征患者中的表达水平以及与冠脉病变程度的相关性[J]. 中国循证心血管医学杂志,2018,10(6):694-697
- [8] DEMYANETS S, SPEIDL W S, TENTZERIS I, et al. Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome[J]. PLoS One, 2014, 9(4):e95055
- [9] WEIR R A, MILLER A M, MURPHY G E, et al. Serum soluble ST2--a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(3):243-250
- [10] 何 蕾,彭 剑,郑 璇,等. 血清可溶性致癌抑制因子2水平与急性ST段抬高型心肌梗死患者近期临床预后的相关性研究[J]. 中国循环杂志,2017,32(1):41-45
- [11] YU J, OH P C, KIM M, et al. Improved early risk stratifi-



cation of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8):e0182829

[12] 毛雅晶,凌 琳,叶家欣,等.急性心肌梗死患者血浆sST2水平与冠状动脉病变程度的相关性[J].中国动脉硬化杂志,2012,20(6):557-560

[13] 季燕妮,陈燕春,赵祥海.急性冠脉综合征病人NT-proBNP水平与冠状动脉Gensini评分的相关性研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(22):2934-2935

[收稿日期] 2019-05-26

(上接第061页)

RNAs regulates hallmarks of cancer [J]. *Mol Oncol*, 2019, 13(1):26-45

[8] KUMAR R, KUMAR M, MALHOTRA K, et al. Primary osteosarcoma in the elderly revisited: current concepts in diagnosis and treatment [J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(2):13

[9] 王文剑,于秀淳,韩 加,等.1 593例骨肉瘤流行病学及治疗的回顾性分析[J].中华骨科杂志,2018,38(18):1097-1107

[10] SONG W, MEI J Z, ZHANG M Z. Long noncoding RNA PlncRNA-1 promotes colorectal cancer cell progression by regulating the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Oncol Res*, 2018, 26(2):261-268

[11] DONG L Y, NI J W, HU W H, et al. Upregulation of long non-coding RNA PlncRNA-1 promotes metastasis and induces epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(2):836-846

[12] WANG C M, WU Q Q, LI S Q, et al. Upregulation of the long non-coding RNA PlncRNA-1 promotes esophageal squamous carcinoma cell proliferation and correlates with advanced clinical stage [J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(3):591-597

[13] CHEN T, XUE H, LIN R, et al. MiR-34c and PlncRNA1 mediated the function of intestinal epithelial barrier by regulating tight junction proteins in inflammatory bowel disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(1):6-13

[14] YANG Q, CUI Z L, WANG Q, et al. PlncRNA-1 induces apoptosis through the Her-2 pathway in prostate cancer cells [J]. *Asian J Androl*, 2017, 19(4):453-457

[15] FANG Z Y, XU C, LI Y M, et al. A feed-forward regulatory loop between androgen receptor and PlncRNA-1 promotes prostate cancer progression [J]. *Cancer Lett*, 2016, 374(1):62-74

[16] GAO P, WEI G H. Genomic insight into the role of lncRNAs in cancer susceptibility [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6):1239

[17] FARAMARZI S, DIANATPOUR A, GERANPAYEH L, et al. Expression analysis of CBR3-AS1 and androgen receptor genes in breast cancer [J]. *Meta Gene*, 2018, 17:82-87

[收稿日期] 2019-05-08