

左西孟旦对急性心肌梗死合并心力衰竭患者血清 sST2 水平的影响^{*}

武汉亚洲心脏病医院 杨峰¹ 徐承义^{*} 刘心甜 张李涛 吴明祥 刘成伟, 武汉 430022

摘要 目的:评估左西孟旦对直接经皮冠状动脉介入(PPCI)术后急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)合并心力衰竭患者血清可溶性 ST2(sST2)水平的影响。方法:将 87 例 PPCI 术后前壁或广泛前壁 STEMI 合并心力衰竭(包括心源性休克)患者随机分为左西孟旦治疗组(研究组 44 例)和标准药物治疗组(对照组 43 例)。基线(d0)、第 5 天(d5)检测血清 sST2 水平,进行呼吸困难评分,并收集随访 6 个月主要不良心脏事件(MACE,包括心源性死亡与因心力衰竭再次住院)。结果:2 组血清 sST2 基线水平比较差异无统计学意义。在 d5 时研究组血清 sST2 水平较对照组显著下降[(84.5 ± 28.1) ng/mL vs (95.7 ± 22.3) ng/mL, $P < 0.05$],呼吸困难评分较对照组显著改善[(3.3 ± 0.7) 分 vs (3.0 ± 0.8) 分, $P < 0.05$]。6 个月临床随访时,研究组总体 MACE 发生率 29.5%,对照组 37.2% ($P > 0.05$)。结论:左西孟旦可改善 PPCI 术后前壁或广泛前壁 STEMI 合并心力衰竭患者临床心功能,减低血清 sST2 水平。

关键词 左西孟旦; 可溶性 ST2; 致癌抑制因子; 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 心力衰竭; 血运重建

中图分类号 R542.2⁺2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20180608

Effect of levosimendan on serum soluble ST2 levels in acute myocardial infarction patients complicated with heart failure YANG Feng¹, XU Cheng-yi^{*}, LIU Xin-tian, ZHANG Li-tao, WU Ming-xiang, LIU Cheng-wei. Wuhan Asia Heart Hospital, Wuhan 430022, China

Abstract Objective: To evaluate the effect of levosimendan on serum soluble ST2 (sST2) levels in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients complicated with heart failure after primary PCI (PPCI). Methods: A total of consequent 87 anterior or extensive anterior STEMI patients complicated with heart failure after PPCI were randomly divided into levosimendan group (study group, $n = 44$) and standard treatment group (control group, $n = 43$). Serum sST2 levels, dyspnea score and 6-month major adverse cardiac events (MACE, defined as cardiac death and rehospitalization for heart failure) were compared between two groups. Results: Baseline sST2 levels were not statistically different between two groups. On the day 5 after levosimendan treatment, sST2 levels were reduced significantly in the study group as compared with the control group [(84.5 ± 28.1) vs (95.7 ± 22.3) ng/mL, $P < 0.05$]. There was a significantly larger improvement in dyspnea score in the study group than in the control group (3.3 ± 0.7 vs 3.0 ± 0.8, $P < 0.05$). The total incidence of 6-month MACE showed no significant difference between the study group and the control group (29.5% vs 37.2%, $P > 0.05$). Conclusions: Levosimendan could reduce serum sST2 levels and improve cardiac function in anterior or extensive anterior STEMI patients complicated with heart failure after PPCI.

Key words Levosimendan; Soluble ST2; Acute ST-segment elevation myocardial infarction; Heart failure; Primary PCI

致癌抑制因子 2 (suppression of tumorigenicity 2, ST2) 是白细胞介素 (IL)-1 受体家族成员之一^[1], 分为跨膜 ST2 (ST2L) 和可溶性 ST2 (sST2)。ST2L 与 IL-33 结合可发挥抗细胞肥大、抗细胞纤维化和抗细胞凋亡作用^[2], 相反地, sST2 作为可溶性诱骗受体, 降低可与 ST2L 结合的 IL-33 浓度, 减弱 IL-33/

ST2L 信号通路的心血管保护作用^[3]。刘豪等^[4]研究证实瑞舒伐他汀能降低扩张型心肌病慢性心力衰竭患者血清 sST2 水平并改善心功能。Weir 等^[5]研究证实血管紧张素 II 受体拮抗剂能够降低急性心肌梗死合并左室收缩功能障碍患者血清 sST2 水平并改善左室重构。这些研究结果均提示 sST2 可以用来评估特定的心脏治疗是否有效。左西孟旦是一种钙增敏剂, 已被指南推荐用于心力衰竭的药物治疗^[6], 但目前用于评估左西孟旦治疗是否有效的生化指标较少, 本研究尝试以血清 sST2 评估左西孟旦在心力衰竭治疗中的疗效, 以期临床治疗提供参考。

^{*} 基金项目: 武汉亚洲心脏病医院创新基金 (No: 2015CX3-A03)

¹ 襄阳市襄州区人民医院

^{*} 通信作者: 徐承义, E-mail: xuchengyi_yaxin@aliyun.com

资料与方法

一般资料 收集 2015 年 1 月 1 日~2016 年 12 月 31 日武汉亚洲心脏病医院内科监护室 87 例前壁或广泛前壁急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 住院患者,均已接受直接经皮冠状动脉介入 (primary percutaneous coronary intervention, PPCI) 治疗,术前合并或术后 72 h 内出现心力衰竭。按随机数字表法将患者随机分为 2 组,即研究组 (44 例) 和对照组 (43 例)。研究组在标准化治疗的基础上给予左西孟旦 (齐鲁制药有限公司),对照组仅给予标准化治疗。

纳入与排除标准 纳入标准,同时满足以下 3 点:①符合中华医学会心血管病学分会《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》诊断标准^[7],起病 12 h 内,年龄 18~75 岁;②已行 PPCI 或静脉溶栓失败行补救性 PCI 治疗,罪犯血管是左前降支,术中成功开通并置入药物洗脱支架,术后 TIMI 血流 3 级;③入院时已存在,或 PPCI 术后 72 h 内出现的心力衰竭,心功能分级 Killip $\geq$ II 级,包括心源性休克的患者,根据临床与胸片判断。排除标准:①存在已知严重的感染或感染性休克;②已知明确的慢性阻塞性肺病、慢性肺动脉高压等肺部疾病;③免疫及血液系统疾病及纤维增生性疾病者;④严重肝肾功能不全;⑤贫血, Hb < 90 g/L;⑥房颤或心室率 > 120 次/min;⑦限制性心肌病等引起左室流出道显著梗阻的心脏疾病;⑧心肌梗死合并机械并发症。

方法 标准治疗的定义:根据中华医学会心血管病学分会《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》推荐^[6],除心源性休克患者,禁止使用正性肌力药物,低血压状态的患者可以使用去甲肾上腺素。研究组患者在标准治疗基础上给予左西孟旦持续静脉泵入,初始 30 min 给予负荷剂量 12 μ g/kg,后调整为 0.1 μ g/(kg·min),总疗程 24 h。对于收缩压 < 100 mmHg 的患者,不需负荷剂量,可直接用维持剂量。左西孟旦药物治疗期间,若发生低血压,如收缩压 < 80 mmHg,或主动脉内球囊反搏治疗患者平均动脉压下降 > 10 mmHg,按以下流程处理:①补充容量;②调整剂量为 0.05 μ g/(kg·min);③经处理后血压仍继续下降,可考虑静脉输注去甲肾上腺素,或必要时停止左西孟旦治疗。

呼吸困难程度分为平卧位、夜间阵发性、半卧位和端坐呼吸困难 4 个等级。呼吸困难评分标准:平卧位睡眠计 4 分,夜间阵发性呼吸困难计 3 分,半卧

位睡眠计 2 分,端坐呼吸计 1 分。呼吸困难评分由 2 位中级或以上职称临床医生判断。

sST2 检测标本的采集根据本研究设定的时间节点,用无添加剂真空干燥管采集患者静脉血 3 mL,待血液完全凝固后于 4 000 r/min 离心 10 min 分离出血清,置 -80℃ 保存。采用酶联免疫吸附试验试剂盒 (Presage® ST2) 检测血清 sST2 水平,可在 3.1~200 ng/mL 范围内精确检测血清中 sST2 水平,当待测标本血清 sST2 水平超过试剂盒检测上限时,样本被酌情稀释,从而得到具体值。

基于左西孟旦药理学特性^[8],评估的时间截点依次是基线 (随机分组时间,即开始应用左西孟旦时间, d0)、第 5 天 (d5)。主要生化指标包括血清 sST2 及 NT-proBNP 水平的变化。终点为出院后 6 个月,随访主要不良心脏事件 (major adverse cardiac events, MACE),包括心源性死亡与因心力衰竭再次住院。研究方案经医院伦理委员会批准,入选患者均签署知情同意书。

统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计学软件,正态分布计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较用 t 检验。计数资料用百分数 (%) 表示,组间差异使用 χ^2 检验,非正态分布计量资料用中位数 + 四分位区间表示,组间差异使用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

基线资料 研究组中位肌钙蛋白 I (cTnI) 峰值高于对照组 (31.8 ng/mL vs 22.3 ng/mL, $P < 0.05$),余基线资料比较差异无统计学意义,见表 1。

研究终点 2 组研究基线血清 sST2、NT-proBNP 水平差异无统计学意义。d5 研究组血清 sST2 水平、NT-proBNP 水平较对照组显著下降 (均 $P < 0.05$)。呼吸困难评分较对照组显著改善 ($P < 0.05$)。6 个月随访时,总体 MACE 发生率研究组 29.5%,对照组 37.2%,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。将研究人群依据基线血清 sST2 中位数水平分为血清 sST2 低值组 (sST2 $\leq$ 103.0 ng/mL, 42 例)、血清 sST2 高值组 (sST2 > 103.0 ng/mL, 45 例),6 个月随访时,高值组总体 MACE 发生率 46.7% (21/45),低值组 19.0% (8/42),差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

讨 论

急性心肌梗死特别是前壁或广泛前壁 STEMI 是临床上最为常见的,对心脏结构和功能最具破坏

表 1 2 组基线资料比较

组别	例	年龄 (岁)	男性 [例(%)]	危险因素[例(%)]				
				吸烟	高血压病	2 型糖尿病	高脂血症	冠心病家族史
研究组	44	64.3 ± 9.8	31(70.5)	27(61.4)	26(59.1)	11(25.0)	4(9.1)	4(9.1)
对照组	43	61.2 ± 11.4	27(62.8)	22(51.2)	21(48.8)	9(20.9)	5(11.6)	3(7.0)

组别	例	脑卒中史 [例(%)]	既往心肌梗死 [例(%)]	既往 PCI [例(%)]	既往 CABG [例(%)]	慢性肾功能不全 [△] [例(%)]	入院即刻 收缩压 (mmHg)	入院即刻 心室率 (次/min)
研究组	44	5(11.4)	4(9.1)	2(4.5)	0(0)	5(11.4)	118 ± 16	88 ± 17
对照组	43	4(9.3)	2(4.7)	1(2.3)	0(0)	3(7.0)	111 ± 21	82 ± 14

组别	例	实验室检查					cTnI 峰值(ng/mL)
		Hb(g/L)	Scr(μmol/L)	ALT(U/L)	随机血糖(mmol/L)	HbA1c(%)	
研究组	44	128.8 ± 14.1	89.7 ± 31.2	44.2 ± 26.1	8.7 ± 2.5	6.4 ± 2.6	90.8(31.8 ~ 196.6) *
对照组	43	132.3 ± 14.9	81.0 ± 24.8	37.4 ± 21.6	7.9 ± 3.5	6.1 ± 1.9	58.5(22.3 ~ 168.4)

组别	例	术前 LVEF (%)	心力衰竭-Killip 分级[例(%)]			基线 IABP/ECMO 置入[例(%)]	基线有创通气 [例(%)]
			II 级	III 级	IV 级(心源性休克)		
研究组	44	40.1 ± 4.8	24(54.5)	15(34.1)	3(6.8)	26(59.1)	8(18.2)
对照组	43	44.6 ± 6.9	20(46.5)	18(41.9)	5(11.6)	19(44.2)	5(11.6)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ (CABG, 冠状动脉旁路移植术;IABP/ECMO, 主动脉内球囊反搏术/体外膜肺氧合;△, 既往存在慢性肾功能不全,但血清肌酐清除率 $> 30 \text{ mL/min}$;Hb, 血红蛋白;Scr, 血清肌酐;ALT, 丙氨酸氨基转氨酶;HbA1c, 糖化血红蛋白;LVEF, 左室射血分数)

表 2 2 组研究终点的比较

组别	例	sST2(ng/mL)		NT-proBNP(pg/mL)	
		d0	d5	d0	d5
研究组	44	103.6 ± 48.7	84.5 ± 28.1 *	8824 ± 2378	3184 ± 1573 *
对照组	43	102.8 ± 34.9	95.7 ± 22.3	8216 ± 1899	5063 ± 1938

组别	例	呼吸困难评分(分)		6 个月总体 MACE	心源性死亡	因心力衰竭再次
		d0	d5	[例(%)]	[例(%)]	住院[例(%)]
研究组	44	2.4 ± 1.0	3.3 ± 0.7 *	13(29.5)	8(18.2)	7(15.9)
对照组	43	2.4 ± 0.8	3.0 ± 0.8	16(37.2)	9(20.9)	9(20.9)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

性的急性病理性损伤过程,而并发心力衰竭后常使冠状动脉粥样硬化性心脏病的自然转归发生质的恶化,早期积极控制心力衰竭的进展,是降低主要不良心脏事件的重要环节。左西孟旦是一种钙增敏剂,已被指南推荐用于心力衰竭的药物治疗^[6]。该药在缓解临床症状、改善预后等方面不劣于多巴酚丁胺,且使患者的血清 BNP 水平明显下降^[9,10]。本研究中,经左西孟旦治疗,研究组血清 NT-proBNP 水平较对照组显著下降,且呼吸困难评分显著改善,结果与报道一致。

2014 年中国心力衰竭指南首次推荐应用血清 sST2 评估疾病预后^[6]。Shimpo 等^[11]对 STEMI 人群中血清 sST2 水平的预测价值进行了研究,结果显示 STEMI 发病时血清 sST2 水平与 30 d 死亡或新发充血性心力衰竭的风险正相关。CLARITY-TIMI 研究结果同样证实在多种标志物模型中,sST2 对临床预后具

有独立的预测价值^[12]。本研究中将研究人群依据基线血清 sST2 中位数水平(中位数 = 103.0 ng/mL)分为血清 sST2 低值组与高值组,6 个月临床随访结果显示高值组总体 MACE 发生率显著高于低值组(46.7% vs 19.0%, $P < 0.01$),表明基线血清 sST2 水平越高,心源性死亡与因心力衰竭再次住院风险增加。

sST2 与疾病严重程度相关。STEMI 人群血清 sST2 水平显著高于急性非 ST 段抬高型心肌梗死人群,后者又高于稳定型心绞痛人群,说明其与冠脉疾病的发展阶段和严重程度相关^[13]。Weir 等^[5]研究显示急性心肌梗死合并左心室收缩功能障碍[左心室射血分数(LVEF) $< 40\%$]的患者,基线血清 sST2 水平与患者早期 LVEF 呈负相关,与梗死体积、心内膜梗死范围、透壁分数、左心室重塑严重程度呈正相关,但与梗死的位置无关。本研究人群基线血清 sST2 水平显著升高,中位数水平约为正常值上限 3

倍,疾病预后不良,血清 sST2 高值组 6 个月总体 MACE 发生率达到 46.7%。

心肌的炎症和纤维化过程介导急性心肌梗死后心室重塑的进程。动物研究显示,血清 sST2 与炎症和纤维化标志物基因的表达呈正相关^[14],说明血清 sST2 可能与急性心肌梗死后心室的重塑相关。Weir 等^[5]研究将急性心肌梗死患者按基线血清 sST2 浓度和是否给予依普利酮治疗分为 4 组,即血清 sST2 低值安慰剂组、低值依普利酮组、高值安慰剂组和高值依普利酮组,结果发现左心室不良重塑仅发生在血清 sST2 高值安慰剂组,而在低值安慰剂组与依普利酮治疗组中变化不大,表明血清 sST2 可以用来评估特定的心脏治疗是否有效。PROTECT 研究结果显示,血清 sST2 水平变化能够独立评估左室重构的风险和预测左室重构的逆转^[15]。目前用于评估左西孟旦治疗是否有效的生化指标主要是 BNP 或 NT-proBNP,本研究首次尝试以血清 sST2 水平变化来评估左西孟旦在 PPCI 术后 STEMI 合并心力衰竭人群中的疗效,结果显示,经左西孟旦治疗 5 d 后,伴随临床心功能的显著改善,研究组血清 sST2 水平较其自身基线以及对照组均显著下降,因此,血清 sST2 水平变化可尝试用于评估特定的心脏治疗是否有效,且 IL-33/ST2 信号转导通路有望成为急性心肌梗死治疗的一个靶点。

参考文献

- 1 Sims JE. IL-1 and IL-18 receptors and their extended family[J]. *Curr Opin Immunol*, 2002, 14(1): 117-122.
- 2 Miller AM, Liew FY. The IL-33/ST2 pathway—A new therapeutic target in cardiovascular disease[J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 131(2): 179-186.
- 3 Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(6): 1538-1549.
- 4 刘豪,关玲霞,杨昕远,等.瑞舒伐他汀对扩张型心肌病慢性心力衰竭患者血浆 IL-33、ST2 水平的影响[J]. *中国医师杂志*, 2017, 19(2): 301-303.
- 5 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(3): 243-250.
- 6 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.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2): 98-122.
- 7 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.急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5): 380-393.
- 8 Parissis JT, Rafouli-Stergiou P, Paraskevaidis I, et al. Levosimendan: from basic science to clinical practice[J]. *Heart Fail Rev*, 2009, 14(4): 265-275.
- 9 张宇辉,卿思明,张健,等.国产左西孟旦与多巴酚丁胺治疗急性失代偿性心力衰竭患者血液动力学和疗效对比观察[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(8): 555-558.
- 10 Mehazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial[J]. *JAMA*, 2007, 297(17): 1883-1891.
- 11 Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2004, 109(18): 2186-2190.
- 12 Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal pro-hormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2008, 117(15): 1936-1944.
- 13 Demianets S, Speidl WS, 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.
- 14 Sánchez-Más J, Lax A, Asensio-López Mdel C, et al. Modulation of IL-33/ST2 system in postinfarction heart failure: correlation with cardiac remodelling markers[J]. *Euro J Clin Invest*, 2014, 44(7): 643-651.
- 15 Gaggini HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, et al. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(1): 65-72.

(2017-08-23 收稿 2018-04-03 修回)