

血清可溶性 ST2 水平变化在心脏骤停心肺复苏成功患者中的临床意义^{*}

河北省承德市中心医院 刘海洋 于海侠^{*} 武丽珠 刘跃会 张文博,承德 067000

摘要 目的:探讨不同时间点血清可溶性 ST2(sST2)、N 基末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)水平变化在心脏骤停心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation,CPR)成功患者中的临床意义。方法:选择 160 例 CPR 患者,采用 ELISA 法检测患者 CPR 后即刻、24 h、48~72 h 的血清 sST2 水平,根据血清 sST2 在不同时间点水平分为 3 组,A 组(sST2 低水平组):CPR 后即刻、24 h、48~72 h 血清 sST2 水平一直 <200 μg/L;B 组(sST2 高水平组):CPR 后即刻、24 h、48~72 h 血清 sST2 水平持续升高,且一直 >200 μg/L;C 组(sST2 升高下降组):CPR 后即刻和 24 h 血清 sST2 水平升高,但 48~72 h 较 24 h 时降低。同时检测 3 个时间点血清 NT-proBNP 的水平。分别随访 3 组患者 CPR 后 6 个月死亡情况。结果:血清 NT-proBNP 水平随着 sST2 水平的变化而变化。生存分析结果显示,A 组患者 6 个月生存率高于 B 组($P < 0.01$),A 组和 C 组 6 个月生存率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),B 组 6 个月生存率较 C 组低($P < 0.01$)。结论:血清 sST2、NT-proBNP 联合检测对患者的近期临床预后有更好的预测价值。

关键词 心肺复苏;可溶性 ST2;N 基末端 B 型脑钠肽前体;近期预后

中图分类号 R605.974

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190614

呼吸心跳骤停患者给予心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation,CPR)时,心脏被机械牵张,血清可溶性 ST2(soluble ST2,sST2)水平明显升高,对心脏具有损伤作用^[1]。同时,N 基末端 B 型脑钠肽前体(B-type brain natriuretic peptide,NT-proBNP)释放入血,有排钠、利尿、减轻心脏负荷的作用^[2]。有研究显示,血清 sST2、NT-proBNP 水平对心肌损伤与心功能不全的程度有较好的评价作用^[3]。本文观察不同时间点血清 sST2、NT-proBNP 水平变化在心脏骤停 CPR 成功后患者近期临床预后中的意义。

资料与方法

一般资料 选择河北省承德市中心医院急诊科 2015 年 1 月~2017 年 4 月心脏骤停 CPR 成功后的患者 160 例,年龄 >18 岁。根据 CPR 后血清 sST2 不同时间点的水平分为 3 组,A 组 50(男 24,女 26),CPR 后即刻、24 h、48~72 h 血清 sST2 水平一直 <200 μg/L;B 组 54 例(男 27,女 27),CPR 后即刻、24 h 和 48~72 h 血清 sST2 水平持续升高,且一直 >200 μg/L;C 组 56 例(男 29,女 27),CPR 后即刻和 24 h 升高,48~72 h 血清 sST2 水平较 24 h 时降低。排除既往有心功能不全、肝、肾功能不全病史的患者、以及终末期疾病患者。3 组患者一般资料比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。各

组患者随访 6 个月,分别统计 CPR 后 6 个月内与心力衰竭有关的病死率。

判断标准与抢救措施 判断呼吸心跳停止的标准、对患者实施 CPR 的措施、恢复自主循环的(recovery of spontaneous circulation,ROSC)标准、心肺复苏终止的标准依据《2015 国际心肺复苏与心血管急救指南》^[4]。患者呼吸心跳停止后,立即给予 CPR,同时予电除颤、建立静脉通路、静脉注射肾上腺素等。

方法 血清 sST2 的测定:ELISA 法测定 CPR 后患者即刻、24 h、48~72 h 的血清 sST2 水平,试剂盒购自上海酶联实业有限公司。同时检测各时间点血清 NT-proBNP 的水平。并根据血清 sST2 水平变化对患者进行分组,每组患者随访 6 个月,统计 6 个月后各组患者的病死率。

统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计学软件,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,单因素方差对组间数据进行分析,重复测量设计方差对组内比较进行分析;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线;采用 Log-rank 时序检验比较组间生存期的差异;评估血清 sST2 水平对患者预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

CPR 后即刻、24 h、48~72 h 血浆 sST2、NT-proBNP 水平 3 组各时间点血清 sST2、NT-proBNP 水平比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),时间与分组存在交叉效应。见表 2,3。

^{*}基金项目:承德市科学技术研究与发展计划项目(No:201706A027)

^{*}通信作者:于海侠,E-mail:haixiayuer@163.com

表 1 3 组患者一般资料的比较

组别	例	年龄 (岁)	性别(例)		CPR 时间 (min)	自主循环 恢复时间 (min)	心脏骤停病因	
			女	男			肺源性疾病	心源性疾病
A 组	50	54.61 ± 6.43	26	24	6.42 ± 1.58	6.71 ± 2.37	23	27
B 组	54	58.25 ± 7.64	27	27	8.73 ± 1.96	8.87 ± 1.83	26	28
C 组	56	57.17 ± 7.72	27	29	7.23 ± 1.62	7.56 ± 1.49	26	30

表 2 3 组患者不同时间点 sST2 水平的比较

(μg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	CPR 成功后即刻	CPR 成功后 24 h	CPR 成功后 48 ~ 72 h
A 组	50	75.12 ± 15.23	83.41 ± 14.17 *	67.72 ± 12.98 * [△]
B 组	54	106.78 ± 18.76	321.17 ± 16.13 **	432.71 ± 19.58 * ^{△#}
C 组	56	97.83 ± 17.24	317.44 ± 15.60 **	186.79 ± 17.18 * ^{△▲}

注:与 CPR 成功即刻比较, * $P < 0.05$;与 CPR 成功后 24 h 比较, [△] $P < 0.05$;与 A 组相同时间点比较, # $P < 0.05$;与 B 组相同时间点比较, [▲] $P < 0.05$

表 3 3 组患者不同时间点 NT-proBNP 水平的比较

(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	CPR 成功后即刻	CPR 成功后 24 h	CPR 成功后 48 ~ 72 h
A 组	50	43.25 ± 23.76	131.34 ± 41.24 *	79.64 ± 28.640 * [△]
B 组	54	58.53 ± 25.07	524.42 ± 243.73 **	1021.81 ± 411.24 * ^{△#}
C 组	56	56.72 ± 24.97	512.44 ± 158.53 **	268.24 ± 97.53 * ^{△▲}

注:与 CPR 成功即刻比较, * $P < 0.05$;与 CPR 成功后 24h 比较, [△] $P < 0.05$;与 A 组相同时间点比较, # $P < 0.05$;与 B 组相同时间点比较, [▲] $P < 0.05$

生存曲线的绘制及生存率的比较 A 组患者 6 个月生存率高于 B 组($\chi^2 = 13.476, P < 0.01$), A 组和 C 组 6 个月生存率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 2.385, P > 0.05$), B 组 6 个月生存率较 C 组低($\chi^2 = 7.347, P < 0.01$), 见图 1。

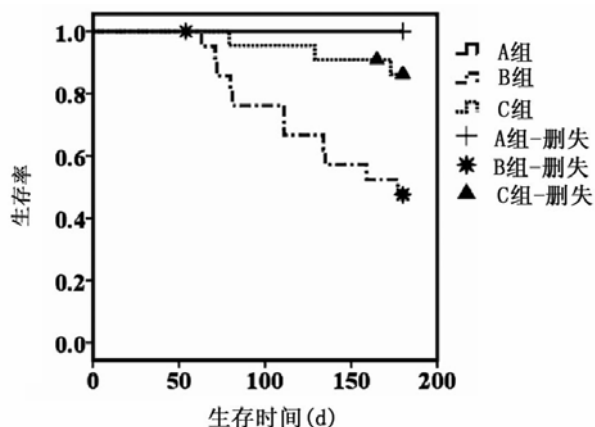


图 1 3 组患者的生存曲线(删失:指出现了终点事件)

讨论

ST2 可参与多种炎症过程的免疫调节,有可溶性(sST2)和跨膜型(ST2L)两种存在形式,有研究证实,IL-33 作为配体与 ST2L 结合后可保护心脏^[5]。心力衰竭的患者血清中 sST2 水平明显升高,与 ST2L 竞争 IL-33,使心肌发生纤维化,导致心室重构^[6]。sST2 可预测急性心力衰竭的病死率,灵敏度达 74% (95% CI: 64% ~ 87%)^[7,8]。患者发生心力衰

竭时,室壁张力升高,NT-proBNP 分泌释放,通过利尿排钠作用,使心脏的后负荷减轻^[9]。研究证实,急、慢性心力衰竭患者血浆 NT-proBNP 水平明显高于非心力衰竭患者,其水平与患者的病死率有相关性^[10,11]。

本文观察结果显示,呼吸心跳骤停的患者 CPR 后,血清 sST2、NT-proBNP 水平被激活,并呈现不同程度的升高及变化。随访 6 个月,血清 sST2、NT-proBNP 水平持续高表达组患者生存率明显小于持续低表达组($P < 0.05$)。这表明 CPR 患者血清 sST2、NT-proBNP 水平均呈持续高表达的患者较持续低表达的患者预后差。

综上所述,呼吸心跳骤停的患者 CPR 成功后,联合检测血清 sST2、NT-proBNP 水平对患者的近期临床预后有更好的预测价值。

参考文献

- Breidhardt T, Balmelli C, Twerenbold R, et al. Heart failure therapy induced early ST2 changes may offer long term therapy guidance [J]. J Card Fail, 2013, 19(12): 821-828.
- Friedl W, Mair J, Thomas S, et al. Relationship between natriuretic peptide and hemodynamics in patients heart failure at rest and after ergometric exercise [J]. Clin Chim Acta, 2009, 281(12): 121-126.
- Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M, et al. Increased soluble ST2 predicts long term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study [J]. Clin Chem, 2014, 60(3): 530-540.

(下转第 495 页)

上调,从而诱导 Ang II 诱导主动脉瘤形成,与实验结果相矛盾。基质金属蛋白酶表达及活性上调,弹力纤维降解,促进主动脉瘤和 AD 形成。基质金属蛋白酶表达丰富的细胞除血管平滑肌细胞外,还有众多炎症细胞,如中性粒细胞、巨噬细胞和 T 细胞^[16~18],既往研究已经证实中性粒细胞和巨噬细胞在主动脉瘤及 AD 形成中的重要作用。Wang 等^[15]研究集中于血管平滑肌细胞,未研究炎症细胞在主动脉瘤形成中的作用。AMPK α 2 被证实具有抗炎作用,AMPK α 2^{-/-}小鼠主动脉炎症细胞浸润,磷酸化 STAT1 表达上调^[19]。AMPK α 2 可能通过抑制血管平滑肌细胞和炎症细胞内炎症通路激活,从而缓解炎症激活所诱导的基质金属蛋白酶表达上调,从而缓解 AD 形成。

参考文献

- Colledge J, Eagle KA. Acute aortic dissection [J]. The Lancet, 2008,372(9632): 55-66.
- Goldfinger JZ, Halperin JL, Marin ML, et al. Thoracic aortic aneurysm and dissection [J]. J Am Coll Cardiol, 2014,64(16): 1725-1739.
- Wu D, Shen YH, Russell L, et al. Molecular mechanisms of thoracic aortic dissection [J]. J Surg Res, 2013,184(2): 907-924.
- 徐昶, 贺行巍, 李柱锡, 等. 主动脉夹层症状与原发破口位置、撕裂范围关系的探讨[J]. 内科急危重症杂志, 2015,21(4): 266-268.
- Daskalopoulos EP, Dufeys C, Bertrand L, et al. AMPK in cardiac fibrosis and repair: actions beyond metabolic regulation [J]. J Mol Cell Cardiol, 2016,91: 188-200.
- Branchetti E, Poggio P, Sainger R, et al. Oxidative stress modulates vascular smooth muscle cell phenotype via CTGF in thoracic aortic aneurysm [J]. Cardiovasc Res, 2013,100(2): 316-324.
- Inamoto S, Kwartler CS, Lafont AL, et al. TGFBR2 mutations alter smooth muscle cell phenotype and predispose to thoracic aortic aneurysms and dissections [J]. Cardiovasc Res, 2010,88(3): 520-529.
- Shen YH, Zhang L, Ren P, et al. AKT2 confers protection against aortic aneurysms and dissections [J]. Circ Res, 2013,112(4): 618-632.
- Cai Z, Zhao G, Yan J, et al. CYP2J2 overexpression increases EETs and protects against angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in mice [J]. J Lipid Res, 2013,54(5): 1448-1456.
- Fan LM, Douglas G, Bendall JK, et al. Endothelial cell-specific reactive oxygen species production increases susceptibility to aortic dissection [J]. Circulation, 2014,129(25): 2661-2672.
- Wang S, Zhang M, Liang B, et al. AMPK α 2 deletion causes aberrant expression and activation of NAD(P)H oxidase and consequent endothelial dysfunction in vivo: role of 26S proteasomes [J]. Circ Res, 2010,106(6): 1117-1128.
- Wang B, Zeng H, Wen Z, et al. CYP2J2 and its metabolites (epoxyeicosatrienoic acids) attenuate cardiac hypertrophy by activating AMPK α 2 and enhancing nuclear translocation of Akt1 [J]. Aging Cell, 2016,15(5): 940-952.
- Song P, Wang S, He C, et al. AMPK α 2 deletion exacerbates neointima formation by upregulating Skp2 in vascular smooth muscle cells [J]. Circ Res, 2011,109(11): 1230-1239.
- Dugan LL, You YH, Ali SS, et al. AMPK dysregulation promotes diabetes-related reduction of superoxide and mitochondrial function [J]. J Clin Invest, 2013,123(11): 4888-4899.
- Wang S, Zhang C, Zhang M, et al. Activation of AMP-activated protein kinase α 2 by nicotine instigates formation of abdominal aortic aneurysms in mice in vivo [J]. Nat Med, 2012,18(6): 902-910.
- Del Porto F, Cifani N, Proietta M, et al. MMP-12 and macrophage activation in acute aortic dissection [J]. Cardiology, 2014,128(4): 314-315.
- Ait-Oufella H, Wang Y, Herbin O, et al. Natural regulatory T cells limit angiotensin II-induced aneurysm formation and rupture in mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013,33(10): 2374-2379.
- Kurihara T, Shimizu-Hirota R, Shimoda M, et al. Neutrophil-derived matrix metalloproteinase 9 triggers acute aortic dissection [J]. Circulation, 2012,126(25): 3070-3080.
- He C, Li H, Viollet B, et al. AMPK suppresses vascular inflammation in vivo by inhibiting signal transducer and activator of transcription-1 [J]. Diabetes, 2015,64(12): 4285-4297.

(2018-05-11 收稿 2018-08-08 修回)

(上接第 490 页)

- 刘元生. 心肺复苏 2015 年指南与解读[J]. 临床心电学杂志, 2015,36(6): 401-409.
- Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33 an interleukin-1like cytokine that signals via the IL-1I receptor related protein ST2 and induces T helper type 2 associated cytokines [J]. Immunity, 2005,23(5): 479-490.
- 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, 2013,117(15): 1538-1549.
- Januzzi JL Jr, Rehman S, Mueller T, et al. Importance of biomarkers for long term mortality prediction in acutely dyspneic patients [J]. Clin Chem, 2010,56(12): 1814-1821.
- Socrates T, Defilippi C, Reichlin T, et al. Interleukin family member ST2 and mortality in acute dyspnea [J]. J Intern Med, 2014,268(5): 493-500.
- Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, et al. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases [J]. Circ Res, 2012,91(11): 1127-1134.
- 曹志民, 于海侠, 檀立端, 等. 心脏骤停患者心肺复苏成功后利钠肽水平变化与预后关系的研究 [J]. 中国循环杂志, 2015,30(9): 859-862.
- Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, et al. Evaluation of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure [J]. Cardiology, 2014,123(1): 19-25.

(2018-04-20 收稿 2018-07-27 修回)