

# 血 sST2 浓度联合 MLR 水平对冠心病患者 MACE 事件的预测价值

刘晓丹<sup>1,2</sup>, 尚士梅<sup>1,2</sup>, 林先和<sup>1</sup>

(1.安徽医科大学第一附属医院心内科,安徽 合肥 230022;

2.安徽医科大学研究生学院,安徽 合肥 230032)

**摘要:**目的 探讨血可溶性致瘤性抑制蛋白 2(sST2)浓度联合单核细胞/淋巴细胞比率(MLR)水平对冠心病患者主要不良心血管事件(MACE)的预测价值。方法 选取2021年3月-2022年2月就诊于安徽医科大学第一附属医院心血管内科且符合ACCF/AHA指南中冠心病诊断标准的121例患者,根据是否发生MACE事件发生分为MACE事件(+)组( $n=39$ )和MACE事件(-)组( $n=82$ )。采用单因素及多因素二元Logistic回归分析影响MACE事件发生的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线描述血sST2浓度联合MLR水平对MACE事件的预测价值。结果 两组性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、PCI病史、TC、TG、n-HDL、HDL-C、LDL-C、Lp(a)比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组NLR、MLR、BNP、LVEF、LVD、sST2比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素二元Logistic回归分析结果显示,sST2、MLR水平为发生MACE事件的影响因素( $P<0.05$ )。ROC曲线分析显示,sST2联合MLR预测MACE事件的AUC为0.817。结论 血清sST2联合MLR对冠心病患者MACE事件有一定的预测价值。

**关键词:**冠心病;可溶性致瘤性抑制蛋白 2;单核细胞/淋巴细胞;主要不良心血管事件

中图分类号:R543.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.17.024

文章编号:1006-1959(2023)17-0123-05

## The Predictive Value of Serum sST2 Concentration Combined with MLR Level for MACE Events in Patients with Coronary Heart Disease

LIU Xiao-dan<sup>1,2</sup>, SHANG Shi-mei<sup>1,2</sup>, LIN Xian-he<sup>1</sup>

(1.Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China;

2.Graduate School of Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the predictive value of soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) combined with monocyte/lymphocyte ratio (MLR) level on major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** A total of 121 patients who were admitted to the Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from March 2021 to February 2022 and met the diagnostic criteria of coronary heart disease in the ACCF/AHA guidelines were selected. According to the occurrence of MACE events, they were divided into MACE event (+) group ( $n=39$ ) and MACE event (-) group ( $n=82$ ). Univariate and multivariate binary Logistic regression analysis were used to analyze the risk factors affecting the occurrence of MACE events. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to describe the predictive value of blood sST2 concentration combined with MLR level for MACE events. **Results** There was no significant difference in gender, age, BMI, smoking history, drinking history, hypertension history, diabetes history, PCI history, TC, TG, n-HDL, HDL-C, LDL-C and Lp(a) between the two groups ( $P>0.05$ ), while there were significant differences in NLR, MLR, BNP, LVEF, LVD and sST2 between the two groups ( $P<0.05$ ). Multivariate binary Logistic regression analysis showed that sST2 and MLR levels were the influencing factors of MACE events ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the AUC of sST2 combined with MLR in predicting MACE events was 0.817. **Conclusion** sST2 combined with MLR has a certain predictive value in patients with coronary heart disease.

**Key words:** Coronary heart disease; Soluble suppression of tumorigenicity 2; Monocyte/lymphocyte ratio; Major adverse cardiovascular event

冠心病(coronary heart disease)是最常见的一种心血管疾病,严重威胁人类健康,已经成为全世界

人类死亡的主要原因之一。心肌酶谱、肌钙蛋白(troponin, TnI)、B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)等临床生物标志物广泛用于冠心病的诊断,且研究表明<sup>[1]</sup>,可溶性致瘤性抑制蛋白 2(soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2)也与心血管疾病相关。血 sST2 水平不仅在炎症性疾病中升高,而且在各种心脏疾病中也升高,被认为是心血管疾病中一个非常有价值的预后标志物<sup>[2]</sup>。2013 版 ACCF/

基金项目:安徽省自然科学基金资助项目(编号:2008085MH239)

作者简介:刘晓丹(1997.11-),女,安徽蚌埠人,硕士研究生,主要从事冠心病相关研究

通讯作者:林先和(1965.5-),男,安徽安庆人,博士,主任医师,主要从事冠心病方面工作及研究

AHA 指南指出,sST2 不仅可以预测心力衰竭患者的住院和死亡,而且可以作为 BNP 的补充指标,具有预测预后的价值<sup>[3]</sup>。单核细胞/淋巴细胞比率(monocyte/lymphocyte ratio,MLR)是单核细胞计数除以淋巴细胞计数的组合炎症标志物,已广泛用于癌症、结核病和自身免疫性疾病的研究。近年来,MLR 在心血管疾病中的应用越来越受到关注<sup>[4]</sup>。而目前关于 sST2 与 MLR 联合评价冠心病患者预后的相关报道较少,基于此,本研究旨在探讨两者联合对冠心病患者主要不良心血管事件(MACE)的预测价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 3 月-2022 年 2 月安徽医科大学第一附属医院心血管内科收治的 121 例冠心病患者作为研究对象,均符合 ACCF/AHA 指南中关于冠心病诊断标准,排除各种急慢性感染、严重肝肾功能损害、肿瘤、血液系统疾病、风湿免疫系统疾病、妊娠、不能配合治疗及随访的患者。本研究已获得安徽医科大学第一附属医院伦理委员会的批准,已取得受试对象知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 收集患者临床资料(性别、年龄、吸烟史、饮酒史、PCI 史、高血压病史、糖尿病病史、BMI)和实验室资料[脑钠肽(BNP)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、非高密度脂蛋白(n-HDL)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂蛋白 a (Lp(a))、左心室射血分数(LVEF)、左室内径(LVD)]及随访情况。所有患者入院后完善静脉采血 3~5 ml,放入 EDTA-K2 抗凝管,采用全自动血液分

析仪(XN9000,日本 SYSMEX 公司),按照分析仪使用说明进行单核细胞、淋巴细胞检测,并计算其比值得出 MLR 结果;另采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测 sST2,试剂盒选自广州春康生物科技有限公司,所有操作按说明书严格执行。随访情况:所有冠心病患者出院之后规律服药,并进行规律门诊或电话随访,收集 MACE 事件相关资料,包括再发心绞痛、心肌梗死、再次血运重建、心功能不全、心源性休克、猝死、脑卒中等情况。根据有无 MACE 分为 MACE 事件(+)组( $n=39$ )和 MACE 事件(-)组( $n=82$ )。

1.3 统计学方法 利用 SPSS 26.0 统计学软件处理数据。所有数据均行正态性检验,符合正态分布的计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较行  $t$  检验;非正态分布的计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较行秩和检验。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行  $\chi^2$  检验。采用多因素 Logistic 回归分析影响 MACE 事件发生独立影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线描述外周血 sST2 联合 MLR 对冠心病患者 MACE 事件的预测价值。以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 影响 MACE 事件发生的单因素分析 121 例冠心病患者中发生 MACE 共 39 例,未发生 MACE 共 82 例。两组性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、PCI 病史、TC、TG、n-HDL、HDL-C、LDL-C、Lp(a)比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );而两组 NLR、MLR、BNP、LVEF、LVD、sST2 比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 影响 MACE 事件发生的单因素分析( $\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$ )

项目	MACE 事件(-)	MACE 事件(+)	统计值	P
年龄(岁)	63.54 $\pm$ 11.83	66.82 $\pm$ 10.03	$t=-1.496$	0.137
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.54 $\pm$ 3.23	24.82 $\pm$ 3.78	$t=-0.422$	0.674
男性 $[n(\%)]$	46(56.10)	27(69.20)	$\chi^2=1.905$	0.168
吸烟史 $[n(\%)]$	27(32.90)	9(23.10)	$\chi^2=1.227$	0.268
饮酒史 $[n(\%)]$	15(18.30)	7(17.90)	$\chi^2=0.002$	0.963
高血压 $[n(\%)]$	47(57.30)	23(59.00)	$\chi^2=0.300$	0.863
糖尿病 $[n(\%)]$	15(18.30)	6(15.40)	$\chi^2=0.156$	0.693
PCI 病史 $[n(\%)]$	16(19.50)	5(12.80)	$\chi^2=0.825$	0.364
NLR	2.30(1.72, 2.95)	2.53(2.03, 4.79)	$H=2.385$	0.017
MLR	0.22(0.19, 0.28)	0.28(0.22, 0.40)	$H=3.000$	0.003
TC(mmol/L)	4.05 $\pm$ 1.08	3.79 $\pm$ 0.96	$t=1.289$	0.200
TG(mmol/L)	1.15(0.84, 1.89)	0.98(0.76, 1.46)	$H=1.492$	0.136

表 1(续)

项目	MACE 事件(-)	MACE 事件(+)	统计值	P
n-HDL(mmol/L)	2.90±1.05	2.76±0.93	t=0.755	0.452
HDL-C(mmol/L)	1.21±0.28	1.04±0.24	t=1.659	0.100
LDL-C(mmol/L)	2.13(1.80,2.82)	2.20(1.63,3.00)	H=0.166	0.868
LPa(mmol/L)	125.50(56.75,270.5)	221.00(60.00,380.00)	H=1.689	0.091
BNP(pg/ml)	28.31(12.95,67.86)	114.78(28.87,169.13)	H=3.161	0.002
LVEF(%)	62.00(58.75,64.25)	60.00(50.00,63.00)	H=2.177	0.030
LVD(cm)	4.70(4.49,5.03)	4.87(4.62,5.40)	H=2.233	0.026
sST2(ng/ml)	16.94(12.80,21.60)	28.68(23.74,36.69)	H=5.244	0.000

2.2 多因素 Logistic 回归分析及 ROC 曲线 将是否发生 MACE 事件纳为因变量,sST2、NLR、MLR、EF、BNP、LVD 纳为协变量进行多因素二元 Logistic 回归分析,结果显示 sST2、MLR 水平为发生 MACE 事件的影响因素( $P<0.05$ ),见表 2。通过建立 ROC 曲线,sST2 联合 MLR 预测的敏感度为 76.90%,高于 MRL

单独预测的敏感度 69.20%,但低于 sST2 单独预测的敏感度 82.10%;联合预测的特异度为 78.00%,高于 MRL 单独预测的特异度 72.00%,低于 sST2 单独预测的特异度 80.50%,但两者联合预测 MACE 事件的 AUC 为 0.817,分别高于 sST2(0.796)及 MLR(0.669)单独预测 MACE 事件的 AUC 值,见图 1。

表 2 影响 MACE 事件发生的多因素 Logistic 回归分析

因素	$\beta$	S.E.	Wald	HR	95%CI	P
sST2	0.107	0.027	15.466	1.112	1.055~1.173	0.000
NLR	-0.213	0.145	2.137	0.808	0.608~1.075	0.144
MLR	0.064	0.031	4.310	1.067	1.004~1.133	0.038
LVD	-0.044	0.549	0.006	0.957	0.326~2.806	0.936
脑钠肽	0.000	0.001	0.124	1.000	0.998~1.002	0.724
LVEF	-0.028	0.042	0.437	0.973	0.896~1.056	0.508

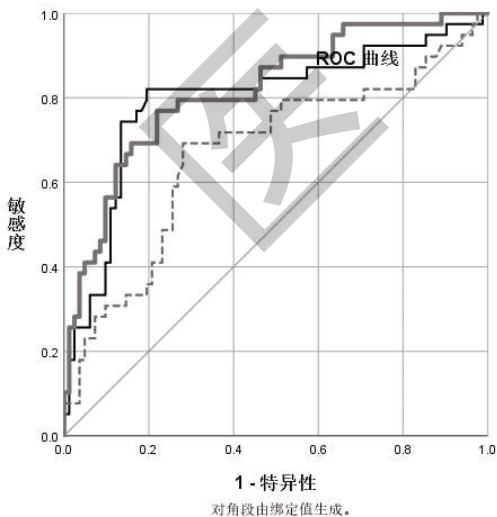


图 1 sST2、MLR 及二者联合对冠心病患者 MACE 事件的预测价值的 ROC 曲线图

3 讨论

动脉粥样硬化是由动脉内膜中脂质的积累驱动,通过慢性炎症反应介导,由多种免疫细胞浸润形

成,包括单核细胞、淋巴细胞在内的多种细胞及其所产生的细胞因子和趋化因子共同参与动脉粥样硬化斑块形成以及进展<sup>[5,6]</sup>。MACE 事件是心血管疾病研究中最常用的复合终点,用于评估心血管疾病相关临床事件以及治疗的安全性和有效性<sup>[7]</sup>。相关研究表明<sup>[8-10]</sup>,hs-CRP、LDL-C、LPa、NT-pro BNP、Gal-3、Lp-PLA2 等多种指标均与冠心病患者 MACE 事件独立相关,但至今尚无高效且能够广泛应用于临床的指标来精准预测 MACE 事件的发生。

1989 年,Tominaga S 等<sup>[11]</sup>在 BALB/c-3T3 细胞系中得到 ST2 基因;2005 年,Schmitz J 等<sup>[12]</sup>研究确定白细胞介素 33(IL-33)为 ST2 的配体。目前已知 ST2 有 4 种异构体:2 种主要是膜结合型受体形式(ST2L)和可溶性形式(sST2),另外 2 种是 ST2V4 和 ST2LV<sup>[13,14]</sup>。IL-33/ST2L 通路已被证明可减少心肌纤维化、心肌细胞肥大,并改善心肌功能,此外还具有抗动脉粥样硬化作用。而 sST2 作为一种“诱饵”受体与 ST2L 竞

争结合,从而阻断上述心脏保护作用<sup>[15]</sup>。sST2 被视为心力衰竭、急性心肌梗死以及稳定性冠心病等心血管疾病中较为有价值的预后生物标志物<sup>[16,17]</sup>。与前人研究结果一致,本研究结果亦显示,血 sST2 水平与冠心病患者 MACE 事件相关,多因素 Logistic 回归分析后 sST2 仍与 MACE 事件独立相关。

单核细胞、淋巴细胞是机体重要的炎性细胞,近年研究表明二者参与冠状动脉粥样硬化斑块形成、进展及破裂全过程<sup>[18,19]</sup>。血液中的单核细胞数量决定了渗入斑块的细胞数量,单核细胞数量的增加被认为可能是动脉粥样硬化的独立危险因素<sup>[20]</sup>。MLR 反映了两种细胞比值,可能受混杂因素的影响较小,因此在评估炎症方面较分别使用单核细胞或淋巴细胞更具预测性<sup>[21]</sup>。Gijsberts CM 等<sup>[22]</sup>研究中发现,MLR 与冠心病患者的心衰相关标志物显著相关,在调整 EF、NT-proBNP、TnI 和 hs-CRP 等水平后,其中一些关联仍然显著,且患者 MLR 水平与随访期间发生 MACE 事件有显著且独立的关系。本研究结果显示,MACE 事件 (+)MLR 水平较 MACE 事件 (-)水平高,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );且多因素 Logistic 回归分析显示,控制其他影响因素后,MLR 仍与冠心病患者 MACE 事件相关,Gijsberts CM 等<sup>[22]</sup>研究结果相一致。但本研究的不同之处在于纳入了另一项重要预后指标即 sST2,在控制其他影响因素后,sST2 仍是影响冠心病患者预后的危险因素。目前关于 sST2 与 MLR 联合评价冠心病患者预后的相关报道较少,MLR 与 sST2 均为炎症相关因子,且 sST2 可增强促炎因子及单核细胞趋化蛋白-1 的分泌,促进单核细胞/巨噬细胞的募集和生长以及迁移,两者之间存在相互作用通路,可共同促进动脉粥样硬化发生发展<sup>[23-25]</sup>。本研究通过多因素 Logistic 回归分析发现,在控制其他影响因素后,sST2、MLR 两者仍是影响冠心病患者 MACE 事件的危险因素;通过建立 ROC 曲线,发现两者联合预测冠心病患者 MACE 事件的 AUC 值为 0.817,分别高于两者单独预测的 AUC 值,提示联合预测的诊断效能较高,可能利于早期筛查高危人群,为今后临床医生对冠心病患者的诊治提供一定的参考依据。但本研究为单中心研究,纳入样本量有限,今后可进一步开展多中心、双盲、大样本数据加以进一步研究。

综上所述,外周血 sST2 联合 MLR 对冠心病患者出院后半年内发生 MACE 事件可能有一定的预

测价值。

## 参考文献:

- [1]Zhang T,Xu C,Zhao R,et al.Diagnostic Value of sST2 in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis[J].Front Cardiovasc Med,2021,8:697837.
- [2]Dieplinger B,Mueller T.Soluble ST2 in heart failure [J].Clin Chim Acta,2015,443:57-70.
- [3]Yancy CW,Jessup M,Bozkurt B,et al.2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J].J Am Coll Cardiol,2013,62(16):e147-239.
- [4]Chen H,Li M,Liu L,et al.Monocyte/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients with non-ST-elevation myocardial infarction [J].Medicine (Baltimore),2019,98(26):e16267.
- [5]Kim KW,Ivanov S,Williams JW.Monocyte Recruitment, Specification, and Function in Atherosclerosis [J].Cells,2020,10(1):15.
- [6]Munjal A,Khandia R.Atherosclerosis:orchestrating cells and biomolecules involved in its activation and inhibition [J].Adv Protein Chem Struct Biol,2020,120:85-122.
- [7]Franey EG,Kritz-Silverstein D,Richard EL,et al.Association of Race and Major Adverse Cardiac Events (MACE):The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort [J].J Aging Res,2020,2020:7417242.
- [8]Mo J,Chen Z,Xu J,et al.The impact of the cumulative burden of LDL-c and hs-CRP on cardiovascular risk:a prospective, population-based study [J].Aging (Albany NY),2020,12(12):11990-12001.
- [9]徐小燕,宋子凯,张洋,等.急性心肌梗死急诊行 PCI 术后患者血清氨基末端脑钠肽前体和脂蛋白 a 水平变化及其临床意义 [J].吉林大学学报(医学版),2020,46(1):132-137.
- [10]Wang R,Wang X,Zhang E,et al.Correlation of plasma galectin-3 and plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 with the severity and prognosis of coronary artery disease [J].Am J Transl Res,2021,13(8):8997-9004.
- [11]Tominaga S.A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor [J].FEBS Lett,1989,258(2):301-304.
- [12]Schmitz J,Owyang A,Oldham E,et al.IL-33,an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines [J].Immunity,2005,23(5):479-490.
- [13]Pascual-Figal DA,Lax A,Perez-Martinez MT,et al.Clinical relevance of sST2 in cardiac diseases [J].Clin Chem Lab Med,2016,54(1):29-35.

(下转第 137 页)

(上接第126页)

- [14] Dudek M, Kaluzna-Oleksy M, Migaj J, et al. Clinical value of soluble ST2 in cardiology [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2020, 29(10): 1205–1210.
- [15] Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2016, 106(2): 145–152.
- [16] Avci A, Somuncu MU, Can M, et al. Could sST2 Predict Contrast-Induced Nephropathy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction? [J]. *Int J Gen Med*, 2020, 13: 1297–1304.
- [17] 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.
- [18] Ley K, Miller YI, Hedrick CC. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(7): 1506–1516.
- [19] 王熙智, 秦海燕. 单核细胞/高密度脂蛋白比值、单核细胞/淋巴细胞比值与非ST段抬高型心肌梗死及冠状动脉病变严重程度的关系研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26(10): 18–23.
- [20] Potteaux S, Gautier EL, Hutchison SB, et al. Suppressed monocyte recruitment drives macrophage removal from atherosclerotic

- ic plaques of Apoe<sup>-/-</sup> mice during disease regression [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(5): 2025–2036.
- [21] Wen Y, Zhan X, Wang N, et al. Monocyte/lymphocyte ratio and cardiovascular disease mortality in peritoneal Dialysis patients [J]. *Mediat Inflamm*, 2020, 2020: 9852507.
- [22] Gijssberts CM, Ellenbroek G, Ten Beger MJ, et al. Effect of Monocyte-to-Lymphocyte Ratio on Heart Failure Characteristics and Hospitalizations in a Coronary Angiography Cohort [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(6): 911–916.
- [23] Ahmed A, Koma MK. Interleukin-33 triggers B1 cell expansion and its release of monocyte/macrophage chemoattractants and growth factors [J]. *Scand J Immunol*, 2015, 82(2): 118–124.
- [24] Matilla L, Ibarrola J, Arrieta V, et al. Soluble ST2 promotes oxidative stress and inflammation in cardiac fibroblasts: an in vitro and in vivo study in aortic stenosis [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(14): 1537–1548.
- [25] Bevers MB, Wolcott Z, Bache S, et al. Soluble ST2 links inflammation to outcome after subarachnoid hemorrhage [J]. *Ann Neurol*, 2019, 86(3): 384–394.

收稿日期: 2022-11-12; 修回日期: 2022-12-09

编辑/杜帆