

· 诊断研究 ·

[文章编号] 1007-0893(2024)13-0067-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.13.020

血清 sST2、CRP 及 S1P 在冠状动脉临界病变患者中的水平及其临床意义

姚方方 秦娟 陈盼盼 周珊珊

(河南大学第一附属医院 河南 开封 475000)

[摘要] 目的: 探究血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白 (sST2)、C 反应蛋白 (CRP) 以及 1-磷酸鞘氨醇 (S1P) 在冠状动脉临界病变患者中的水平及其临床意义。方法: 选择 2021 年 7 月至 2023 年 7 月在河南大学第一附属医院确诊为冠状动脉临界病变的 90 例患者为观察组, 另取同期心电图存在明确缺血性病变, 但经冠状动脉造影显示无狭窄的 90 例患者为对照组, 比较两组患者血清 sST2、CRP 及 S1P 水平差异, 采用相关性分析探究观察组患者血清 sST2、CRP、S1P 水平与其 Gensini 评分关联。并将观察组患者按照是否出现功能性心肌缺血区分亚组, 并分析其危险因素。结果: 观察组患者血清 sST2、CRP 及 S1P 水平均显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者的血清 sST2、CRP 及 S1P 水平与其 Gensini 评分均呈正相关 ($r = 0.3811$, $r = 0.3788$, $r = 0.6162$, P 均 < 0.001); 观察组中缺血亚组患者血清 sST2、CRP、S1P 水平显著高于无缺血亚组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析显示, 血清 sST2、CRP、S1P 水平是冠状动脉病变患者心肌缺血独立危险因素 ($P < 0.05$)。结论: 冠状动脉临界病变患者血清 sST2、CRP、S1P 水平有异常升高, 与患者的冠状动脉血管病变狭窄程度相关, 且血清 sST2、CRP、S1P 水平异常升高是冠状动脉临界病变患者功能性心肌缺血的独立危险因素。

[关键词] 冠状动脉临界病变; 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白; C 反应蛋白; 1-磷酸鞘氨醇

[中图分类号] R 541.4 **[文献标识码]** B

The Levels and Clinical Significance of Serum sST2, CRP, and S1P in Patients with Critical Coronary Artery Disease

YAO Fangfang, QIN Juan, CHEN Panpan, ZHOU Shanshan

(The First Affiliated Hospital of Henan University, Henan Kaifeng 475000)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression and clinical significance of serum soluble growth stimulating gene 2 protein expression (sST2), C-reactive protein (CRP) and sphingosine-1-phosphate (S1P) in patients with critical coronary artery disease. **Methods** A total of 90 patients diagnosed with critical coronary artery disease in the First Affiliated Hospital of Henan University from July 2021 to July 2023 were selected as the observation group, and another 90 patients with definite ischemic lesions on electrocardiogram but no stenosis by coronary angiography were selected as the control group. The differences in serum sST2, CRP, and S1P levels between the two groups were compared, and correlation analysis was used to explore the correlation between serum sST2, CRP, S1P levels in the observation group and their Gensini scores, and the observation group was divided into subgroups based on whether functional myocardial ischemia occurred and their risk factors were analyzed. **Results** The serum levels of sST2, CRP, and S1P in the observation group were significantly higher than those in the control group, with statistical significances ($P < 0.05$). The serum levels of sST2, CRP and S1P in the observation group were positively correlated with Gensini score ($r = 0.3811$, $r = 0.3788$, $r = 0.6162$, $P < 0.001$). In the observation group, the serum levels of sST2, CRP, and S1P in the ischemic subgroup were significantly higher than those in the non-ischemic subgroup, with statistical significance ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that serum sST2, CRP, and S1P levels were independent risk factors for myocardial ischemia in patients with coronary artery disease ($P < 0.05$). **Conclusion** The abnormal elevation of serum sST2, CRP, and S1P levels in patients with critical coronary artery disease is related to the degree of coronary artery stenosis, and the abnormal elevation of serum sST2, CRP, and S1P levels is an independent risk factor for functional myocardial ischemia in patients with critical coronary artery disease.

[收稿日期] 2024-05-05

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划项目 (LHGJ20220645); 开封市科技攻关项目 (2203021)

[作者简介] 姚方方, 男, 住院医师, 主要研究方向是心血管疾病。

[Keywords] Critical coronary artery disease; Soluble growth stimulating gene 2 protein expression; C-reactive protein; Sphingosine-1 phosphate

2020 年, 心血管病已成为我国城乡居民的首要死亡原因, 其中, 农村和城市的心血管病病死率分别高达 48.00 % 和 45.86 %^[1]。数据显示, 中国目前心血管病患者人数已达 3.3 亿, 其中冠心病患者数量尤为庞大, 约为 1139 万^[2]。冠状动脉临界病变, 作为冠状动脉造影中识别出的一类特殊病变, 其特征为管腔狭窄程度在 50 % ~ 70 %。多项研究表明, 冠状动脉临界病变是引起心肌缺血的界点, 虽然患者冠状动脉狭窄程度并非极为严重, 但临界病变存在进展为严重狭窄或冠状动脉破裂等不良心血管事件, 引起急性冠状动脉缺血甚至猝死, 故而临床上建议早期识别并对冠状动脉临界病变患者实施积极干预, 以改善患者预后^[3-4]。当前, 临床上对冠状动脉临界病变的鉴别措施主要包括冠状动脉造影、血管造影、彩色多普勒超声等手段, 然而, 相较于影像学检查, 实验室检查因其更高的可推广性和可重复性在疾病诊断与评估中展现出独特优势。故而建议寻求血清学指标与冠状动脉临界病变的关联, 为冠状动脉临界病变诊断、鉴别、预后评估提供新的思路^[5-6]。可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白 (soluble growth stimulating gene 2 protein expression, sST2)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 以及 1- 磷酸鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 均是临床上常用的炎症反应以及磷脂代谢相关指标, 已被证实与急性心肌梗死等相关疾病关系密切, 也常被应用于多种疾病预后评估中, 但关于上述因子与冠状动脉临界病变的相关性研究仍然较少。本研究通过纳入 90 例冠状动脉临界病变患者为研究对象, 探讨血清 sST2、CRP、S1P 水平与冠状动脉临界病变的关联性, 现详述如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2021 年 7 月至 2023 年 7 月在河南大学第一附属医院确诊为冠状动脉临界病变的 90 例患者为观察组, 另取同期心电图存在明确缺血性病变, 但经冠状动脉造影显示无狭窄的 90 例患者为对照组。纳入两组患者的基线临床资料如性别、年龄、体质量指数等组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究经过医院伦理委员会批准 (项目号: 2019-03-026)。

表 1 两组患者基线临床资料比较 (n = 90)

组 别	性别 / 例		年龄	体质量指数
	男性	女性	/ $\bar{x} \pm s$, 岁	/ $\bar{x} \pm s$, kg · m ⁻²
对照组	51	39	66.01 ± 12.16	25.01 ± 2.65
观察组	48	42	65.66 ± 10.51	24.13 ± 3.02

1.1.1 纳入标准 (1) 观察组患者经冠状动脉造影证实血管狭窄程度在 50 % ~ 70 %^[7]; 对照组患者心电图检验存在明显缺血性病变, 但经冠状动脉造影显示无狭窄^[8]。(2) 两组患者经评估后均接受常规保守治疗。(3) 生命体征稳定。(4) 对研究过程、原理知情且同意。(5) 随访 6 个月资料齐全。

1.1.2 排除标准 (1) 存在严重肝肾功能障碍者。(2) 并发严重基础性疾病如高血压、高血糖且积极治疗后效果不佳者。(3) 存在冠状动脉介入治疗史者。(4) 无法耐受冠状动脉造影检查者。(5) 随访期间死亡者。(6) 调研期间主动要求退出者。

1.2 方法

收集两组患者的一般临床资料如性别、年龄、体质量指数、左室射血分数。收集两组患者的血清学指标 sST2、CRP 及 S1P 水平, 采集两组患者的空腹静脉血, 离心后分离血清, 置于 -80 °C 条件下保存, 待样本采集完毕后采用酶联免疫吸附法对 sST2、CRP 及 S1P 水平进行检测, 每个指标均连续检测 3 次, 取平均值为最终结果。

1.3 观察指标及评测标准

比较两组患者血清 sST2、CRP 及 S1P 水平差异; 分析观察组患者血清 sST2、CRP 及 S1P 水平与其 Gensini 评分^[9] (Gensini 评分依据患者冠状动脉狭窄程度进行评估, 每个部位评分以患者狭窄程度与病变部位评分乘积为结果, 然后计算出所有病变部位积分的总和, 即为 Gensini 总评分。其中狭窄程度按照严重程度依次进行赋分, 病变部位依据病变区域差异依次进行赋分) 关联。按照冠状动脉血流储备分数^[10] (对患者冠状动脉进行充血诱发, 使用压力导丝读取冠状动脉血流储备分数, 以冠状动脉血流储备分数 ≤ 0.8 为存在功能性心肌缺血) 将观察组患者进行分组, 比较缺血亚组和无缺血亚组患者血清 sST2、CRP 及 S1P 水平差异; 对观察组患者功能性缺血的危险因素开展 Logistic 回归分析。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件分析数据, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, 相关性采用 Pearson 相关性分析, 采用 Logistic 回归分析进行多因素分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者血清 sST2、CRP 及 S1P 水平比较

观察组患者的血清 sST2、CRP 及 S1P 水平均显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者血清 sST2、CRP 及 S1P 水平比较
($n=90, \bar{x} \pm s$)

组 别	sST2/pg · mL ⁻¹	CRP/mg · L ⁻¹	S1P/nmol · L ⁻¹
对照组	123.02 ± 20.15	9.01 ± 2.51	263.16 ± 48.91
观察组	165.98 ± 23.91 ^a	13.56 ± 3.56 ^a	365.95 ± 50.13 ^a

注：sST2 — 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白；CRP — C 反应蛋白；S1P — 1- 磷酸鞘氨醇。
与对照组比较，^a $P < 0.05$ 。

2.2 观察组患者血清 sST2、CRP、S1P 水平与其 Gensini 评分关联性分析

Pearson 相关性分析显示，观察组患者的血清 sST2 水平与其 Gensini 评分呈正相关 ($r=0.3811, P < 0.001$)，

血清 CRP 水平与其 Gensini 评分呈现正相关 ($r=0.3788, P < 0.001$)，血清 S1P 水平与其 Gensini 评分呈现正相关 ($r=0.6162, P < 0.001$)，见封三图 1。

2.3 冠状动脉临界病变患者心肌缺血危险因素分析

以是否存在功能性心肌缺血标准，将观察组患者区分为缺血亚组 (36 例) 和无缺血亚组 (54 例)，单因素分析显示，两组患者在血清 sST2、CRP、S1P 水平方面比较，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。进一步多因素 Logistic 回归分析显示，血清 sST2、CRP、S1P 水平是冠状动脉病变患者心肌缺血的独立危险因素 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 3 冠状动脉临界病变患者心肌缺血的单因素分析

项 目	缺血亚组 ($n=36$)	无缺血亚组 ($n=54$)	T/χ^2	P
平均年龄 / $\bar{x} \pm s$, 岁	65.23 ± 3.56	65.81 ± 4.05	-0.698	0.487
平均体质指数 / $\bar{x} \pm s$, kg · m ⁻²	25.68 ± 1.56	24.98 ± 2.36	1.565	0.121
血清 sST2 / $\bar{x} \pm s$, pg · mL ⁻¹	186.62 ± 26.53	152.63 ± 51.02	3.675	< 0.001
血清 CRP / $\bar{x} \pm s$, mg · L ⁻¹	15.63 ± 3.65	12.51 ± 2.51	4.809	< 0.001
血清 S1P / $\bar{x} \pm s$, nmol · L ⁻¹	389.65 ± 30.56	340.16 ± 26.32	8.190	< 0.001
左室射血分数 / $\bar{x} \pm s$, %	49.36 ± 11.23	50.12 ± 10.59	-0.326	0.746
性别			0.119	0.730
男	20(55.56)	28(51.85)		
女	16(44.44)	26(48.15)		

注：sST2 — 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白；CRP — C 反应蛋白；S1P — 1- 磷酸鞘氨醇。

表 4 冠状动脉临界病变患者心肌缺血的多因素分析

项 目	B	$S.E.$	$Wald$	P	OR	95 % CI
血清 sST2	1.236	0.569	9.965	0.012	1.965	(1.263,4.561)
血清 CRP	2.063	0.605	20.598	0.001	1.689	(1.085,2.968)
血清 S1P	2.186	0.449	4.986	0.012	2.965	(1.498,8.635)

注：sST2 — 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白；CRP — C 反应蛋白；S1P — 1- 磷酸鞘氨醇。

3 讨 论

3.1 冠状动脉临界病变患者血清 sST2、CRP 及 S1P 水平变化

本研究结果发现，相较于未出现冠状动脉临界病变的对照组患者，出现冠状动脉临界病变的观察组患者血清 sST2、CRP 及 S1P 水平出现显著升高 ($P < 0.05$)，提示血清 sST2、CRP 及 S1P 水平与冠状动脉临界病变存在一定的关联性。李进等^[11]研究显示急性冠状动脉综合征患者的血清超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 和 sST2 水平显著高于健康个体，血清 hs-CRP 和 sST2 水平越高，急性冠状动脉综合征患者预后不良风险越高。分析发现，sST2 主要通过激活 IL-33/ST2 信号通路，促进炎症介质产生，进而发挥炎症以及免疫调节作用。CRP 已被多项研究^[12]证实与机体炎症状态相关，其水平的异常升高代表机体炎症反应强烈，该因子也常被应用于心脏病变诊断和预后评估中。S1P 是一种

具有生物活性的鞘磷脂，该因子被证实^[13]参与冠状动脉粥样硬化斑块的形成，也与冠状动脉狭窄具有密切关联，故而冠状动脉的狭窄与上述因子水平的异常升高关联密切，这一点在该研究中观察组患者血清 sST2、CRP、S1P 水平与其 Gensini 评分的正相关性中也得以体现。Gensini 评分是目前临床上用于评估冠状动脉狭窄程度的常用指标，其在临床上应用历史较为悠久，相较于心肌缺血证据 (如心电图动态变化、活动平板等)，Gensini 评分具有更高的诊断适用性，而相较于冠状动脉造影等有创手段，Gensini 评分则可推广性和可重复性更强，故而临床上常将其应用于冠状动脉狭窄程度评估中。该研究的结果提示冠状动脉临界病变患者血清 sST2、CRP、S1P 水平与其 Gensini 评分呈现正相关联系 ($r=0.3811, r=0.3788, r=0.6162, P$ 均 < 0.001)，也侧面印证了血清 sST2、CRP、S1P 水平与冠状动脉狭窄具有相关性。

3.2 冠状动脉临界病变患者不同亚组血清 sST2、CRP、S1P 水平差异

本研究进一步将观察组患者按照不同病变类型进行了亚组区分，分为缺血亚组和无缺血亚组，结果显示缺血亚组患者血清 sST2、CRP、S1P 水平显著高于无缺血亚组患者 ($P < 0.05$)。本研究分析发现，与无冠状动脉狭窄的对照组相比较，冠状动脉临界病变患者因冠脉

狭窄导致了机体内血清 sST2、CRP、S1P 水平异常升高,而功能性心肌缺血是指心肌血液灌注相对不足,使心脏供氧减少,心肌能量代谢不正常所致的心脏病理状态,该症早期难以检出,常导致患者错失最佳治疗时机^[14]。出现本研究结果分析原因如下:CRP 参与了冠状动脉斑块形态学的变化,与冠状动脉血管壁氧化应激以及斑块进展关系密切,sST2 则可能直接参与了冠状动脉斑块内破裂出血的起始进程,进而诱发斑块出血、破裂以及血栓出现,S1P 属于磷脂代谢的脂质介质,能够调控血管炎症反应,参与了动脉粥样硬化的进程,同样与冠状动脉的硬化以及斑块出现关系密切,上述血清因子不仅与冠状动脉临界病变相关,同时也参与了冠状动脉临界病变后进展而来的心肌缺血进程^[15-16]。

3.3 冠状动脉临界病变患者心肌缺血危险因素分析

本研究多因素 Logistic 回归分析发现,血清 sST2、CRP、S1P 水平在评估冠状动脉临界病变患者预后中的可行性,结果提示血清 sST2、CRP、S1P 异常升高与冠状动脉临界病变患者出现功能性心肌缺血关联密切,且属于独立危险因素,这一方面印证了血清 sST2、CRP、S1P 与冠状动脉临界病变病情关联,另一方面也为冠状动脉临界病变预后评估提供了一定的思路借鉴。

4 结 论

冠状动脉临界病变患者血清 sST2、CRP、S1P 水平有异常升高,与患者冠状动脉血管病变狭窄程度相关,且血清 sST2、CRP、S1P 水平异常升高是冠状动脉临界病变患者功能性心肌缺血的独立危险因素。本研究在一定程度上探究了血清 sST2、CRP、S1P 水平与冠状动脉临界病变的关联性,为冠状动脉临界病变的临床诊断甚至其病情进展的鉴别提供了一定的理论借鉴,但本研究同样存在纳入样本量较小,且来源相对单一的不足,如后续能够开展大样本、多中心的前瞻性随机研究,将有助于提高数据准确程度,为改善冠状动脉临界病变预后提供更为坚实的理论依据。

【参考文献】

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组,胡盛寿,王增武.《中国心血管健康与疾病报告 2022》概要[J].中国介入心脏病学杂志,2023,31(7):485-508.
- [2] 《中国心血管健康与疾病报告》2021(冠心病部分内容)[J].心肺血管病杂志,2023,42(11):1093-1096.

- [3] 谭晓燕,许连军,宋莹,等.冠心病介入术后性别对双联抗血小板治疗患者血小板反应性的影响[J].中国分子心脏病学杂志,2020,20(1):3225-3229.
- [4] 吕萍,王慧敏,黎叶飞,等.糖化清蛋白、高敏 C 反应蛋白与冠心病临界病变患者冠脉斑块形态学特征的关系及对功能性心肌缺血的预测研究[J].现代生物医学进展,2023,23(8):1569-1573.
- [5] 郑翔,潘娜娜,谭丽娟.冠状动脉临界病变患者药物治疗后发生远期主要不良心血管事件的影响因素[J].岭南心血管病杂志,2020,26(3):253-257.
- [6] 顾崇怀,项学军,郑元喜,等.使用国产微光 Coronaristm 光学相干断层扫描成像系统指导冠状动脉临界病变治疗二例[J].中华老年心脑血管病杂志,2022,24(3):320-321.
- [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.非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J].中华心血管病杂志,2017,45(5):359-376.
- [8] 江永进,冯俊,周高亮,等.动态心电图与常规心电图诊断冠心病的效果和准确率对比观察[J].解放军预防医学杂志,2019,37(8):39-40.
- [9] 徐志伟,刘茜茜.心电图 T 波变化情况、血浆 N-proBNP 水平和 Gensini 评分对心肌梗死患者预后的预测及各指标的相关性分析[J].影像科学与光化学,2020,38(3):520-524.
- [10] 岑锦明,杨希立,许兆延.冠脉微循环阻力指数和冠脉血流储备分数对经皮冠状动脉介入治疗术后的功能学评估[J].广东医学,2022,43(4):452-456.
- [11] 李进,王卫卫.血清 hs-CRP 和 sST2 与急性冠脉综合征患者病情及预后的相关性[J].医学临床研究,2021,38(5):713-716.
- [12] 王蓓丽,李辉军,伍严安,等.血清生化指标与冠心病患者冠状动脉狭窄程度的相关性[J].检验医学,2020,35(1):6-10.
- [13] 蔡海军,雷英,龚心文.冠状动脉临界病变患者血清尿酸和 1-磷酸鞘氨醇的表达意义[J].中华全科医师杂志,2020,19(11):1048-1051.
- [14] 张小红,郭江宏,谢仁.替格瑞洛结合经桡动脉 PCI 对 STEMI 患者心功能及血清 sST2、H-FABP、IL-33 的影响[J].心血管康复医学杂志,2020,29(3):336-340.
- [15] 吕海玉,林慧君,黎檀香,等.血清脑钠肽、超敏 C 反应蛋白、可溶性 ST2 对阵发性心房颤动患者射频消融术后复发的预测价值研究[J].现代生物医学进展,2023,23(3):524-528.
- [16] 陈霞,李敏,何偲,等.急性心肌梗死患者血清可溶性致癌抑制因子 2 和分泌型卷曲相关蛋白 5 表达及对主要不良心血管事件的预测价值[J].中国医药,2023,18(7):966-970.