

[文章编号] 1007-0893(2024)13-0080-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.13.024

血清 ST2、PI3K 在持续性心房颤动患者中的水平及其与左房纤维化的关系

李学晋 程希富 魏法权

(新乡市第一人民医院 河南 新乡 453600)

[摘要] 目的: 探讨血清生长刺激表达基因 2 蛋白 (ST2)、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 在持续性心房颤动患者中的水平及其与左房纤维化程度的关系。方法: 选择 2019 年 6 月至 2023 年 6 月新乡市第一人民医院收治的 100 例持续性心房颤动患者, 根据左房电压基质标测将其分为无左房纤维化组 (心内膜电压振幅 > 0.5 mV, 53 例) 与左房纤维化组 (心内膜电压振幅 < 0.5 mV, 47 例)。比较两组间临床特征指标的差异, 分析血清 ST2、PI3K 与临床特征指标之间的相关性; 并分析左房纤维化的独立危险因素及血清 ST2 和 PI3K 水平对左心纤维化的预测效能。结果: 无左房纤维化组与左房纤维化组在年龄、性别、体质量指数 (BMI)、左房前后径 (LAD) 及血清 I 型胶原羧基端前肽 (PICP)、III 型胶原前多肽 (PIIINP)、ST2、PI3K 方面比较具有统计学意义 ($P < 0.05$)。相关性分析显示血清 ST2 与 PI3K 无明显相关性 ($P > 0.05$); ST2 与 LAD、PICP 呈正相关 ($r = 0.681, r = 0.572, P < 0.05$); PI3K 与 LAD、LVEDD 等指标均无相关性 ($P > 0.05$)。Logistic 多因素回归分析显示, 年龄、LAD、PICP、ST2、PI3K 是左房纤维化的独立预测因素。受试者工作特征 (ROC) 曲线分析显示血清 ST2 预测左房纤维化的曲线下面积 (AUC) 为 0.709, 灵敏度为 76.3%, 特异度为 62.9%。血清 PI3K 预测左房纤维化的 AUC 为 0.633, 灵敏度为 67.4%, 特异度为 49.6%。结论: 血清 ST2、PI3K 水平与持续性房颤患者左房纤维化的发生有关, 二者对左房纤维化的发生无协同性, 血清 ST2 在预测左房纤维化方面更具开发价值。

[关键词] 持续性心房颤动; 左房纤维化; 生长刺激表达基因 2 蛋白; 磷脂酰肌醇 3 激酶

[中图分类号] R 541.7 **[文献标识码]** B

The Expression Levels of Serum ST2 and PI3K in Patients with Persistent Atrial Fibrillation and Their Relationship with the Degree of Left Atrial Fibrosis

LI Xuejin, CHENG Xifu, WEI Faquan

(Xinxiang First People's Hospital, Henan Xinxiang 453600)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression levels of suppression of tumorigenicity 2 (ST2) and phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) in patients with persistent atrial fibrillation and their relationship with the degree of left atrial fibrosis. **Methods** A total of 100 patients with persistent atrial fibrillation from June 2019 to June 2023 at the Xinxiang First People's Hospital were selected and divided into two groups without left atrial fibrosis (endocardial voltage amplitude > 0.5 mV, 53 cases) and left atrial fibrosis (endocardial voltage amplitude < 0.5 mV, 47 cases) according to left atrial voltage matrix mapping. The differences in clinical characteristic indicators between two groups were compared, and the correlation between serum ST2, PI3K and clinical characteristic indicators was analyzed. The independent risk factors for left atrial fibrosis and the predictive power of serum ST2 and PI3K levels for left ventricular fibrosis were analyzed. **Results** There were significant differences in age, sex, body mass index (BMI), left atrial anterior and posterior diameter (LAD), serum type I collagen carboxy-terminal propeptide (PICP), type III collagen propeptide (PIIINP), ST2 and PI3K between the group without left atrial fibrosis and the group with left atrial fibrosis ($P < 0.05$). Correlation analysis showed no significant correlation between serum ST2 and PI3K ($P > 0.05$). ST2 was positively correlated with LAD and PICP ($r = 0.681, r = 0.572, P < 0.05$). PI3K was not correlated with LAD, LVEDD and other indicators ($P > 0.05$). Logistic multiple regression analysis showed that age, LAD, PICP, ST2, and PI3K were independent predictive factors for left atrial fibrosis. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the area under curve (AUC) of serum ST2 for predicting left atrial fibrosis was 0.709, with a sensitivity of 76.3% and specificity of 62.9%. The AUC of serum PI3K prediction for left atrial fibrosis was

[收稿日期] 2024 - 05 - 30

[作者简介] 李学晋, 男, 主治医师, 主要研究方向是心血管疾病的诊断、药物治疗及介入治疗。

0.633, with a sensitivity of 67.4% and a specificity of 49.6%. **Conclusion** The levels of serum ST2 and PI3K are related to the occurrence of left atrial fibrosis in patients with persistent atrial fibrillation, and there is no synergy between the two. The serum ST2 has more development value in predicting left atrial fibrosis.

[Keywords] Persistent atrial fibrillation; Left atrial fibrosis; Suppression of tumorigenicity 2; Phosphatidylinositol 3-kinase

心房颤动（以下简称“房颤”）是一种快速性心律失常，截至 2017 年世界范围内的房颤患者数目达 3760 万，患病率随年龄增长而升高^[1]。导管消融术是治疗房颤的重要方法，可使大部分阵发性房颤患者得以治疗，然而对于持续性房颤，由于其发生和维持机制异常复杂，是导管消融术治疗的难点^[2-3]。心房结构重构是房颤的重要病理生理机制，而心房纤维化是结构重构的主要特征，是引起心律失常与血栓栓塞发生的重要基质。评估心房纤维化有助于筛选消融患者及决定消融策略，还可预测术后房颤复发及主要心脏不良事件等^[4]。电解剖电压标测虽然能评估心房纤维化，但存在侵入性操作、重复性差等不足。近年人们发掘了一些相关血清标志物，但尚未找到确实有效的指标。生长刺激表达基因 2 蛋白（suppression of tumorigenicity 2, ST2）属于白细胞介素（interleukin, IL）-1 受体 / Toll 样受体家族成员，被认为是一种潜在的机械超负荷生物标志物，可通过多种途径参与心肌纤维化与心肌重塑^[5]。磷脂酰肌醇 3 激酶（phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）是生长因子受体超家族信号转导通路中的重要激酶，磷酸化后可使下游靶点蛋白激酶 B（Akt）激活，PI3K/Akt 信号通路对细胞功能具有重要调节作用，密切影响下游凋亡相关因子的活性从而调节细胞凋亡^[6]。本研究检测了持续性房颤患者血清 ST2 和 PI3K 水平，探讨其与左房纤维化的关系，报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2019 年 6 月至 2023 年 6 月新乡市第一人民医院收治的 100 例持续性房颤患者为研究对象。本研究经医院伦理委员会批准（2019041301）。

1.1.1 纳入标准 （1）符合《2020 ESC 心房颤动诊断和管理指南》相关标准^[7]，并行射频消融手术；（2）年龄 ≥ 18 岁；（3）心功能分级在 I~II 级；（4）临床资料完整；（5）患者知情同意。

1.1.2 排除标准 （1）扩张型心肌病、心脏瓣膜病、肥厚型心肌病、糖尿病性心肌病、慢性肾病等；（2）二次房颤消融；（3）有急慢性感染性疾病；（4）处于其他疾病终末期。

1.2 分组方法

所有持续性房颤患者均行环肺静脉电隔离导管射

频消融术，术中使用 Seldinger 法穿刺双侧股静脉，将 10 电极标测导管送入至冠状静脉窦。经右侧股静脉置入 SL1 型 Swartz 鞘（8.5Fr），通过 Swartz 鞘将 20 电极 PentaRay 标测导管送入左心房。之后利用 CARTO3 电解剖标测系统指导 PentaRay 标测导管自动采集左房内的电位信息。电压基质标测在房颤心率下进行，观察双极电压振幅， > 0.5 mV 则为健康组织； < 0.5 mV 则为纤维化的心肌组织。按此标准将患者分为无左房纤维化组（53 例）与左房纤维化组（47 例）。

1.3 检查方法

所有患者均行超声心动图检查，仪器为 Philips EPIQ CVx 超声诊断仪，记录左房前后径（left atrium diameter, LAD）、左室舒张末期内径（left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD）、左室射血分数（left ventricular ejection fraction, LVEF）等指标。采集空腹静脉血，分离血清，采用酶联免疫吸附试验（enzyme linked immunosorbent assay, ELISA）检测心肌纤维化标志物 I 型胶原羧基端前肽（type I collagen carboxy-terminal propeptide, PICP）与 III 型胶原前多肽（Type III collagen prepeptide, PIINP）水平，试剂盒来自上海鑫乐生物科技有限公司；采用 ELISA 法检测 ST2、PI3K 水平，试剂盒分别来自美国 R & D Systems 公司与北京阿斯雷尔生物技术有限公司，酶标仪购自美国 Bio-Rad 公司，严格按试剂盒说明书进行操作。

1.4 观察指标

收集两组患者年龄、性别、体质量指数（body mass index, BMI）、吸烟饮酒史及病史、超声心动图检查指标、血清心肌纤维化标志物及血清 ST2、PI3K 水平等临床特征资料。比较两组间临床特征的差异，分析血清 ST2、PI3K 与临床特征指标之间的相关性。并分析左房纤维化的独立危险因素及血清 ST2 和 PI3K 水平对左心纤维化的预测效能。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件分析，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验。相关性分析采用 Spearman 分析。采用二元 Logistic 回归分析左心纤维化的危险因素。采用受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线分析血清 ST2 和 PI3K 对左心纤维化的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床特征比较

无左房纤维化组与左房纤维化组在年龄、性别、BMI、LAD 及血清 PICP、PIIINP、ST2、PI3K 方面比较, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者的临床特征比较

项 目	无左房纤维化组 (n = 53)	左房纤维化组 (n = 47)	t/χ^2	P
男性 /n (%)	31(58.49)	37(78.72)	4.686	0.030
吸烟 /n (%)	22(41.51)	20(42.55)	0.011	0.916
饮酒 /n (%)	31(58.49)	28(59.57)	0.012	0.912
高血压病史 /n (%)	20(37.74)	26(55.32)	3.100	0.078
高血脂病史 /n (%)	27(50.94)	24(51.06)	0.000	0.990
糖尿病病史 /n (%)	17(32.08)	15(31.91)	0.000	0.986
冠心病病史 /n (%)	14(26.42)	19(40.43)	2.212	0.137
年龄 $\bar{x} \pm s$, 岁	66.52 \pm 7.21	69.83 \pm 6.55	2.391	0.019
BMI $\bar{x} \pm s$, kg \cdot m ⁻²	25.75 \pm 2.46	24.49 \pm 1.36	3.114	0.002
LAD $\bar{x} \pm s$, mm	40.12 \pm 3.65	44.30 \pm 3.04	6.177	<0.001
LVEDD $\bar{x} \pm s$, mm	47.34 \pm 4.87	49.02 \pm 3.55	1.949	0.054
LVEF $\bar{x} \pm s$, %	62.34 \pm 3.97	60.88 \pm 5.47	1.539	0.126
PICP $\bar{x} \pm s$, ng \cdot L ⁻¹	130.29 \pm 45.32	192.24 \pm 37.61	7.383	<0.001
PIIINP $\bar{x} \pm s$, ng \cdot L ⁻¹	5.35 \pm 2.13	8.01 \pm 2.53	5.706	<0.001
ST2 $\bar{x} \pm s$, ng \cdot L ⁻¹	0.84 \pm 0.61	1.32 \pm 0.53	4.174	<0.001
PI3K $\bar{x} \pm s$, mU \cdot L ⁻¹	914.33 \pm 98.67	768.83 \pm 114.03	6.841	<0.001

注: BMI 一体质量指数; LAD 一左房前后径; LVEDD 一左室舒张末期内径; LVEF 一左室射血分数; PICP 一 I 型胶原羧基端前肽; PIIINP 一 III 型胶原前多肽; ST2 一生长刺激表达基因 2 蛋白; PI3K 一磷脂酰肌醇 3 激酶。

2.2 血清 ST2、PI3K 及临床特征指标相关性分析

血清 ST2 与 PI3K 无明显相关性 ($P > 0.05$) ; ST2 与 LAD、PICP 呈正相关 ($r = 0.681, r = 0.572, P < 0.05$) ; PI3K 与 LAD、LVEDD 等指标均无相关性 ($P > 0.05$) , 见表 2。

表 2 血清 ST2、PI3K 及临床特征指标相关性分析

项 目	ST2		PI3K	
	r	P	r	P
LAD	0.681	0.034	-0.453	0.173
LVEDD	0.251	0.646	-0.306	0.592
LVEF	-0.366	0.536	0.181	0.852
PICP	0.572	0.047	-0.380	0.077
PIIINP	0.431	0.215	-0.245	0.125
ST2	—	—	-0.304	0.594
PI3K	-0.304	0.594	—	—

注: LAD 一左房前后径; LVEDD 一左室舒张末期内径; LVEF 一左室射血分数; PICP 一 I 型胶原羧基端前肽; PIIINP 一 III 型胶原前多肽; ST2 一生长刺激表达基因 2 蛋白; PI3K 一磷脂酰肌醇 3 激酶。

2.3 左房纤维化影响因素的 Logistic 回归分析

将年龄、性别、BMI、LAD、PICP、PIIINP、ST2、PI3K 作为自变量, 将左房纤维化作为因变量, 进行

Logistic 多因素回归分析。结果显示年龄、LAD、PICP、ST2、PI3K 是左房纤维化的独立预测因素, 见表 3。

表 3 左房纤维化影响因素的 Logistic 回归分析

项 目	OR	95 % CI	P
年龄	1.009	(1.002,3.178)	0.048
男性	0.795	(0.327,0.936)	0.577
BMI	0.814	(0.568,0.994)	0.542
LAD	1.563	(1.240,2.833)	0.016
PICP	1.025	(1.112,3.245)	0.042
PIIINP	0.913	(0.535,0.982)	0.075
ST2	1.037	(1.000,3.153)	0.033
PI3K	1.201	(1.093,2.560)	0.028

注: BMI 一体质量指数; LAD 一左房前后径; PICP 一 I 型胶原羧基端前肽; PIIINP 一 III 型胶原前多肽; ST2 一生长刺激表达基因 2 蛋白; PI3K 一磷脂酰肌醇 3 激酶。

2.4 ROC 曲线分析

血清 ST2 预测左房纤维化的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.709, 95 % CI (0.537, 0.912) , 此时截点值为 1.15 ng \cdot mL⁻¹, 灵敏度为 76.3 % , 特异度为 62.9 % 。血清 PI3K 预测左房纤维化的 AUC 为 0.633, 95 % CI (0.488, 0.762) , 此时截点为 851.27 mU \cdot L⁻¹, 灵敏度为 67.4 % , 特异度为 49.6 % 。见图 1。

3 讨论

心房纤维化是房颤的重要组织学表现, 在电解剖电压标测中呈低电压区。目前电解剖电压标测、心肌磁共振检查的应用有所限制, 若发现有效的心房基质生化标志物将对术前评估、个体化治疗及判断预后有帮助。

持续性房颤患者的心房电重构和纤维化的机制尚不完全清楚, 是一个非常复杂的病理生理学过程, 涉及肾素-血管紧张素-醛固酮系统、氧化应激、钙超载、心房扩张、炎症和肌成纤维细胞激活等, 均可能以某种方式参与房颤诱导的心房细胞外基质和电重构^[8]。ST2 最初被认为主要与炎症性疾病相关, 但后来发现其会在心肌细胞受到生物机械应力后在心肌中产生。ST2 发挥的作用比较复杂, 因为该因子包含可溶性 ST2 与跨膜形式的 ST2L 两种亚型, 而这两种亚型均有拮抗性。跨膜形式的 ST2L 可与 IL-33 结合并激活下游信号通路, 对心脏发挥保护作用, 抑制心肌纤维化及炎症; 而可溶性 ST2 亦可通过竞争性结合 IL-33 来阻断 ST2L 与 IL-33 的结合, 从而促进心肌纤维化^[9]。可溶性 ST2 通常在不良心脏事件中发挥促进作用。射频消融术前高水平的可溶性 ST2, 可增加房颤后的恶性循环效应及房颤的易感性^[10]。温旭涛等^[9]研究表明, 可溶性 ST2 水平升高是射频消融术后复发的独立危险因素。本结果中, 在持续性房颤患者中, 与无左房纤维化组比较, 左房纤维化组血清 ST2 水平明显升高, 提示 ST2 密切参与了左房纤维化的过程,

且这个过程中可溶性 ST2/IL-33 占优势, 通过抑制跨膜形式 ST2L/IL-33 信号通路介导的心肌保护作用, 从而促进了左房纤维化的发生。持续性房颤易出现心房结构性重构, 心房扩大, LAD 是心房心肌病诊断最常用的指标。与无左房纤维化组比较, 左房纤维化组 LAD 明显增大, 相关性分析显示, ST2 与 LAD 呈正相关 ($r = 0.681$, $P < 0.05$), 这与胡翔稳等^[8]研究一致, 提示血清 ST2 水平与左房线性测量显示出了较强的相关性。细胞外基质是心肌重构的实质, 其主要成分为心肌胶原。心房纤维化的发生主要是细胞外基质内部产生的胶原纤维含量增加并大量堆积。I 型、III 型胶原是心肌间质中主要的胶原成分, 尤其是 I 型胶原占比大且伸展性好, 其含量增加可导致心房扩大, 从而造成可容纳的折返子波增多, 最终出现房颤及心房纤维化^[11]。当胶原代谢紊乱, 其代谢产物 PICP、PIIINP 会随之增加。ST2 与 PICP 呈正相关 ($r = 0.572$, $P < 0.05$), 但与 PIIINP 无关, 提示 ST2 与心肌胶原改变具有一定的线性相关。多因素回归分析, ST2 是左房纤维化的独立预测因素。经 ROC 曲线分析, 血清 ST2 预测左房纤维化的 AUC 可达到 0.709, 提示血清 ST2 对持续性房颤患者左房纤维化具有较高的预测价值。

PI3K 是细胞内重要的信号转导分子。目前 PI3K 对细胞纤维化的作用仍存在争议, 其与房颤患者心房纤维化的关系亦缺乏报道。在肝星状细胞中, 抑制 PI3K 信号可抑制细胞外基质沉积, 包括 I 型胶原的合成, 并降低促纤维化因子的表达^[10]。而在另一项研究中, 敲除小鼠 PI3K 基因, 肝脏促炎基因和促纤维化基因信使核糖核酸 (messenger RNA, mRNA) 的表达均显著上调, 氧化应激基因表达增加, I 型胶原蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白表达明显升高^[11]。在心脏中, 研究表明, PI3K 信号转导通路具有抗心肌凋亡的效应^[12]。然而另一项研究却指出, PI3K 信号通路促进心肌肥厚的关键分子机制^[13]。这些不同的报道使 PI3K 在房颤和心房纤维化中的作用显得“神秘”。本研究结果显示, 与无左房纤维化组比较, 左房纤维化组血清 PI3K 水平明显降低, 这提示 PI3K 水平低下可能促进了持续性房颤患者左房纤维化的发生, 高水平的 PI3K 可能对持续性房颤患者更有益。相关性分析显示, 血清 PI3K 与 LAD、心肌纤维化标志物等指标均无相关性 ($P > 0.05$), 同时与 ST2 水平也无相关性 ($P > 0.05$), 这提示 PI3K 与左房大小改变、细胞外基质改变以及 ST2 的水平改变在左房纤维化过程中无协同效应。多因素回归分析显示 PI3K 为左房纤维化的独立预测因素, 但 ROC 曲线分析发现 PI3K 预测左房纤维化的 AUC 为 0.604, 虽然对左房纤维化有预测意义, 但并不理想, 灵敏度和特异度均较低, 对左房纤维化的预测价值不及血清 ST2。

综上所述, 血清 ST2、PI3K 水平与持续性房颤患者左房纤维化的发生有关, 二者对左房纤维化的发生无协同性, 血清 ST2 在左房纤维化方面更具预测价值。

[参考文献]

- [1] 张名扬, 宁彬. 持续性心房颤动射频消融术前血清醛固酮与左心房基质相关性研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15 (2): 198-201.
- [2] WU G, HUANG H, CAI L, et al. CAPA Study Investigators. Longterm observation of catheter ablation vs. pharmacotherapy in the management of persistent and long-standing persistent atrial fibrillation (CAPA study) [J]. Europace, 2021, 23 (5): 731-739.
- [3] 姜兆磊, 梅举, 汤敏, 等. 分期杂交微创外科-导管消融术治疗长程持续性房颤的疗效分析 [J]. 中国心血管病研究, 2022, 20 (4): 293-297.
- [4] 吴艳芳, 高鹏, 方全. 在心房颤动患者中延迟强化核磁共振成像评估左房纤维化的方法和临床应用 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2020, 34 (6): 519-522.
- [5] SUN Y, PAVEY H, WILKINSON I, et al. Role of the IL-33/ST2 axis in cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2021, 16 (11): e0259026.
- [6] 张璐, 童祥丽, 王小乐, 等. 芪白平肺胶囊通过抑制 PI3K/Akt 通路促进低氧大鼠肺动脉平滑肌细胞凋亡 [J]. 安徽中医药大学学报, 2022, 41 (2): 55-60.
- [7] 王乃迪, 张海澄. 《2020 ESC 心房颤动诊断和管理指南》更新要点解读 [J]. 中国心血管病研究, 2020, 18 (11): 966-973.
- [8] 胡翔稳, 莫辰, 徐庆梅, 等. 房颤患者血清 ST-2、TGF- β 2 水平检测及其与房颤结构重构的相关性分析 [J]. 海南医学院学报, 2021, 27 (13): 973-977, 982.
- [9] 温旭涛, 杨希立, 舒建坤, 等. 术前血清可溶性 ST2 水平对心房颤动射频消融术后复发的预测价值研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37 (3): 191-197.
- [10] SON G, HINES I N, LINDQUIST J, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase signaling in hepatic stellate cells blocks the progression of hepatic fibrosis [J]. Hepatology, 2009, 50 (5): 1512-1523.
- [11] DOSTERT K, WIEST R, SCHOELMERICH J, et al. Deficiency of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) aggravates inflammation and fibrosis in experimental NASH in vivo [J]. Z Gastroenterol, 2010, 52 (1): 360.
- [12] 李夏, 王元博, 王超臣, 等. 基于网络药理学和实验验证探究养心开窍开心散类方补心汤调控 PI3K/AKT 信号通路保护心脏的机制 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47 (21): 5916-5925.
- [13] 高伟年, 赵曙光, 郭娜, 等. HERC2 通过激活 PI3K-AKT 信号促进心肌细胞肥大 [J]. 河北医科大学学报, 2020, 41 (6): 632-636.