

·TOPICS ON PREVENTION AND TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES· ·心血管系统疾病预防和治疗专题·

导 读

心血管疾病是我国高发、高致死的重大慢性疾病,涵盖冠心病、心力衰竭、心律失常等多种类型,代谢紊乱、衰老、免疫异常、药物毒性、肠道菌群失调等多重因素共同推动疾病的发生和发展,临床在机制解析、风险筛查、精准诊疗、预后评估等方面仍面临诸多挑战。《中南大学学报(医学版)》本期推出《心血管系统疾病预防和治疗专题》,汇集6篇原创研究与综述,围绕代谢调控、风险评估、生物标志物、药物安全、肠道代谢等方向展开探索,串联基础机制与临床应用,为心血管疾病的早防、早诊、精准干预提供新思路与实践参考。

生物标志物是心力衰竭精准诊断的重要抓手。相关研究探讨了可溶性生长刺激表达基因2蛋白(soluble growth stimulation expressed gene 2, sST2)在不同体重指数心力衰竭人群中的诊断效能,证实肥胖会干扰sST2检测结果,而sST2联合年龄、体重指数及高密度脂蛋白胆固醇可显著提高筛查准确度,尤其适用于基层快速诊断,为心力衰竭分型评估与预后判断提供了有效补充。在代谢指标预测方面,队列研究证实甘油三酯葡萄糖指数-腰围身高比是中老年人新发心血管疾病(尤其是心肌梗死)的独立危险因素,该指标存在非线性阈值效应,凭借简便易获取的优势,可作为普通人群心血管病早期筛查与风险预警的实用工具。在药物安全领域,基于FAERS数据库的分析系统评估了8种免疫检查点抑制剂的心血管不良事件特征,明确心肌炎、心包炎、心律失常及血管炎为高发严重不良反应,梳理用药人群、发病时间与死亡风险,强调用药前筛查、用药期间密切监测及多学科协作的重要性。在冠状动脉病变机制方面,研究阐明了糖酵解、脂肪酸氧化及线粒体代谢对内皮细胞可塑性与血管再生的关键作用,同时揭示衰老与免疫代谢紊乱如何削弱侧支形成能力,提出靶向代谢的干预策略,为缺血性心脏病的血管保护与修复提供理论依据。在急诊风险分层方面,围绕HEART评分系统的研究系统梳理了其在急性冠脉综合征中的应用价值,比较HEART、全球急性冠状动脉事件注册研究(global registry of acute coronary events, GRACE)、心肌梗死溶栓治疗(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)三类评分的适用场景,总结CARE、HEARTS3等改良方案,剖析该评分在主观判读、特殊人群及本土化应用中的局限,为国内急诊胸痛患者的快速分诊、危险分层与个体化治疗提供实操依据。此外,对于肠源性氧化三甲胺的相关综述,解析了其通过炎症、氧化应激及线粒体损伤等通路介导心脏骤停后多器官损伤的分子机制,揭示肠道菌群代谢与心血管危重症的关联,为心脏骤停后综合征开辟了靶向肠道代谢的全新干预方向。本专题立足临床痛点,兼顾基础机制探索与临床转化应用,覆盖慢病筛查、急症管理、药物警戒、危重症救治等多个维度,研究成果兼具理论深度与临床实用性。期待本专题推动心血管领域基础研究与临床实践的深度融合,助力我国心血管疾病规范化、精准化防治体系不断完善。

(大连大学基础医学院 陈颖卿教授)

sST2在心力衰竭患者中的临床应用价值

黎思瑶^{1,2,3}, 唐浩能¹, 陈若虹¹, 章晓联^{2,3}

[1. 中南大学湘雅二医院检验医学科, 长沙 410011; 2. 武汉大学泰康医学院(基础医学院)免疫学系, 武汉 430071; 3. 过敏及免疫相关疾病湖北省重点实验室, 武汉 430071]

收稿日期(Date of reception): 2025-05-18

第一作者(First author): 黎思瑶, Email: siyaoli@whu.edu.cn, ORCID: 0009-0000-5648-6933

通信作者(Corresponding author): 唐浩能, 副主任技师, Email: 505462@csu.edu.cn, ORCID: 0000-0002-8629-7970

基金项目(Foundation item): 国家重点研发计划(2022YFC2505200); 湖南省自然科学基金(2025JJ50611)。This work was supported by the National Key Research and Development Program (2022YFC2505200) and the Natural Science Foundation of Hunan Province (2025JJ50611), China.

开放获取(Open access): 本文遵循知识共享许可协议, 允许第三方用户按照署名-非商业性使用-禁止演绎4.0(CC BY-NC-ND 4.0)的方式, 在任何媒介以任何形式复制、传播本作品(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)。

[摘要] 目的: 对心力衰竭进行准确的诊断和预后评估对于改善患者生活质量至关重要。本研究旨在探讨血清可溶性生长刺激表达基因2(soluble growth stimulation expressed gene 2, sST2)水平在是否合并肥胖/超重的心力衰竭患者中的临床应用价值。方法: 收集2023年10月至2024年3月中南大学湘雅二医院收治的心力衰竭患者的血清样本。将研究对象分为心力衰竭合并肥胖/超重组($n=71$)、心力衰竭不合并肥胖/超重组($n=62$)和健康对照组($n=60$)。采用免疫荧光干式定量法测定血清sST2水平, 分析不同组的sST2水平差异, 评估sST2及相关代谢指标在不同心力衰竭患者中的临床应用价值。结果: 心力衰竭患者sST2、N末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)和空腹血糖的血清水平均显著高于健康对照组, 总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的血清水平低于健康对照组(均 $P<0.05$)。sST2水平与NT-proBNP、cTnT、血糖和三尖瓣反流流速(tricuspid regurgitation velocity, TRV)均呈显著正相关, 与HDL-C和左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)均呈显著负相关(均 $P<0.05$)。sST2用于诊断心力衰竭在不合并肥胖/超重患者中的价值显著高于在合并肥胖/超重患者中的价值[曲线下面积(area under the curve, AUC): 0.803 vs 0.696]; sST2针对射血分数降低型心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF; LVEF $\leq 40\%$)人群(AUC=0.807)和不合并超重/肥胖的HFrEF人群(AUC=0.802)具有较高的诊断价值(均 $P<0.001$); 联合应用sST2、体重指数(body mass index, BMI)、HDL-C及年龄能显著提高对心力衰竭发病的诊断价值(AUC=0.983)。结论: sST2对于非肥胖心力衰竭患者具有较高诊断价值, 但在肥胖患者中价值有限。sST2与年龄、BMI和HDL-C联合检测能显著提高其对心力衰竭的诊断价值, 该模型适用于基层医疗场景的快速心力衰竭筛查, 但需前瞻性研究验证。

[关键词] sST2; 心力衰竭; 肥胖; 体重指数; 相关性分析; 诊断模型

Clinical application value of sST2 in patients with heart failure

LI Siyao^{1,2,3}, TANG Haoneng¹, CHEN Ruohong¹, ZHANG Xiaolian^{2,3}

[1. Department of Laboratory Medicine, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011;

2. Department of Immunology, Taikang Medical College (School of Basic Medicine), Wuhan University, Wuhan 430071;

3. Hubei Provincial Key Laboratory of Allergy and Immunology-Related Diseases, Wuhan 430071, China]

ABSTRACT

Objective: Accurate diagnosis and prognostic assessment of heart failure are crucial for improving patients' quality of life. This study aims to investigate the clinical value of serum soluble growth stimulation expressed gene 2 protein (sST2) levels in patients with heart failure, with and without obesity/overweight.

Methods: Serum samples were collected from patients with heart failure admitted to the Second Xiangya Hospital, Central South University, between October 2023 and March 2024. Participants were divided into three groups: heart failure with obesity/overweight group ($n=71$), heart failure without obesity/overweight group ($n=62$), and healthy control group ($n=60$). Serum sST2 levels were measured using a dry fluorescence immunoassay. Differences in sST2 concentrations among groups were analyzed, and the clinical value of sST2 and related metabolic indicators in different subgroups of patients with heart failure was evaluated.

Results: Serum levels of sST2, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP),

cardiac troponin T (cTnT), and blood glucose (GLU) were significantly higher in patients with heart failure than in healthy controls, whereas total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels were significantly lower (all $P < 0.05$). Serum sST2 levels were significantly positively correlated with NT-proBNP, cTnT, GLU, and tricuspid regurgitation velocity (TRV), and significantly negatively correlated with HDL-C and left ventricular ejection fraction (LVEF) (all $P < 0.05$). The diagnostic value of sST2 for heart failure was significantly higher in patients without obesity/overweight than in those with obesity/overweight [area under the curve (AUC): 0.803 vs 0.696]. sST2 demonstrated good diagnostic performance in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF; LVEF $\leq 40\%$) (AUC = 0.807) and in patients without overweight or obesity with HFrEF (AUC = 0.802) (both $P < 0.001$). The combined use of sST2, body mass index (BMI), HDL-C, and age significantly improved the diagnostic performance for HF (AUC = 0.983).

Conclusion: sST2 has substantial diagnostic value in patients with heart failure without overweight or obesity, but limited value in patients with overweight or obesity. Combined assessment of sST2, age, BMI, and HDL-C significantly enhances its diagnostic utility for heart failure. This model may be applicable for rapid heart failure screening in primary healthcare settings; however, prospective studies are required for further validation.

KEY WORDS sST2; heart failure; obesity; body mass index; correlation analysis; diagnostic model

心力衰竭(以下简称“心衰”)作为多种心脏疾病的严重表现或晚期阶段,其患病率在全球范围内呈上升趋势,成为重要的公共卫生问题^[1]。尽管慢性心衰的治疗已取得一定进展,但目前的治疗措施仍主要集中在延缓病情进展而非逆转疾病本身^[2]。因此,对心衰进行准确的诊断和预后评估对于改进患者疾病管理流程至关重要^[3]。生物标志物在这一过程中扮演了关键角色,其中利钠肽长期以来被视为评估心衰的金标准。然而,利钠肽易受到机体多种因素的影响,限制了其广泛使用。

近年来,血清可溶性生长刺激表达基因2(soluble growth stimulation expressed gene 2, sST2)作为一种新兴的心衰生物标志物受到了广泛关注^[4-5]。sST2不仅能反映心肌纤维化和心室重塑的程度,还在指导心衰治疗及预后评估中展现出较高的应用价值^[6]。与传统生物标志物相比, sST2不受年龄、体重指数(body mass index, BMI)、血压、肾功能及心衰病因等因素的影响,能够提供精准的诊断和预后信息^[7-8]。

尽管国内外已有针对sST2在心衰诊断和预后中

的研究,但对于肥胖/超重这一特殊心衰人群的研究相对较少^[9]。肥胖是心衰的重要风险因素之一,其通过影响心脏结构和功能,可能干扰传统生物标志物的表现形式和诊断能力^[10-12]。深入探讨sST2在肥胖/超重心衰患者中的作用,不仅有助于填补现有研究空白,而且对于制订个性化的治疗策略具有重要意义。本研究旨在探索sST2作为心衰生物标志物在是否合并肥胖/超重的心衰人群中的临床应用价值,并进一步明确sST2与其他常用标志物联用对心衰诊断效能的影响。

1 对象与方法

1.1 伦理声明

本研究已获得中南大学湘雅二医院伦理委员会批准(审批号: 20210410)。本研究为回顾性研究,所有数据均经匿名化处理,豁免知情同意。

1.2 对象

收集2023年10月至2024年3月在中南大学湘雅二医院心内科及心外科就诊的符合心衰诊断标准的

住院患者资料。根据是否合并肥胖/超重将心衰患者分为心衰合并超重/肥胖组($n=71$)和心衰不合并超重/肥胖组($n=62$), 同时收集健康人群的相关资料并作为健康对照组($n=60$), 研究对象共 193 名。根据预实验 sST2 均值差异($\delta \approx 5$ ng/mL)和标准差($\sigma \approx 8$ ng/mL), 设定

$\alpha=0.05$, $\text{Power}=0.8$, 采用双侧 t 检验计算, 每组至少需 58 例。本研究各组样本量均满足最低样本量要求。

1.2.1 心衰人群纳入标准

心衰人群的纳入标准参考《国家心力衰竭指南 2023(精简版)》^[13]中心衰诊断的标准(图 1)。

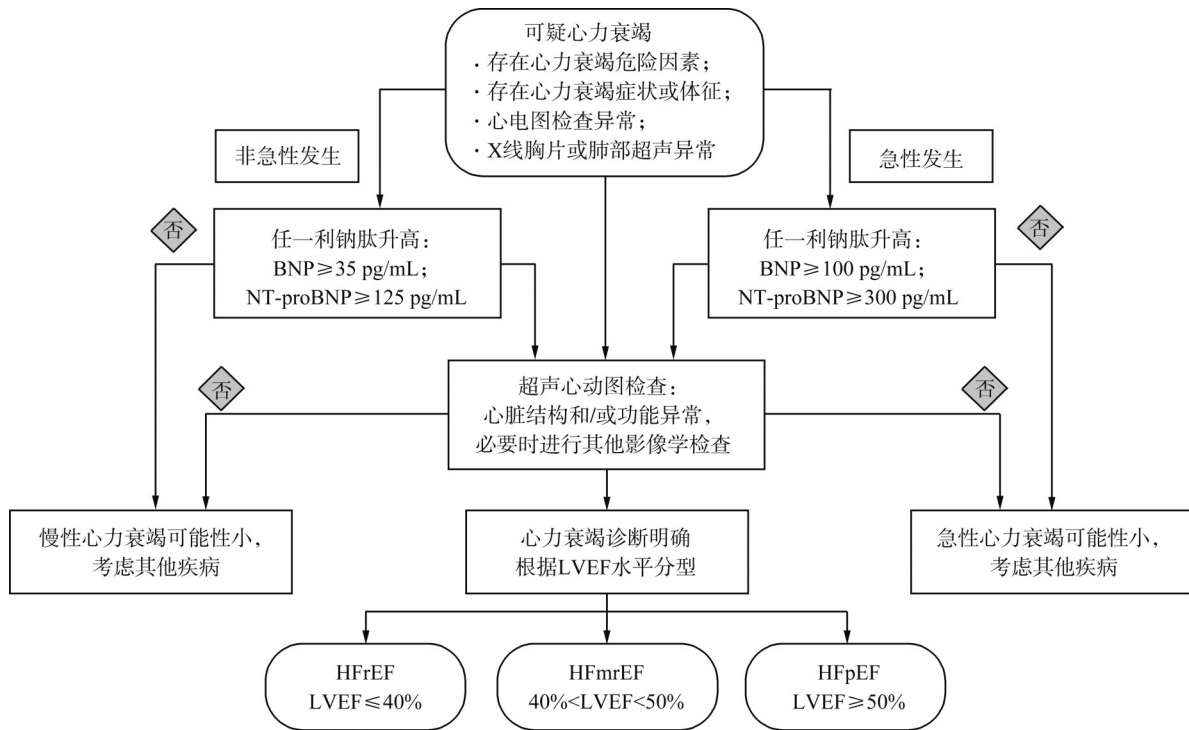


图1 心衰的诊断流程

Figure 1 Diagnostic algorithm for heart failure

BNP: Brain natriuretic peptide; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; LVEF: Left ventricular ejection fraction; HFrEF: Heart failure with reduced ejection fraction; HFmrEF: Heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFpEF: Heart failure with preserved ejection fraction.

1.2.2 健康对照及超重/肥胖的纳入标准

参照《国家心力衰竭指南 2023(精简版)》^[13]的标准, 正常对照人群为既往无肺部疾病、重大创伤、败血症、心脏疾病等病史, 未服用心血管类的药物, 超声心动图检测心脏结构与功能正常, 心电图正常, 血压[收缩压 <140 mmHg(1 mmHg= 0.133 kPa), 舒张压 <90 mmHg]、空腹血糖(<7 mmol/L)、估算肾小球滤过率正常, 以及BMI为 $18.5\sim 23.9$ kg/m²。参照《中国成人超重和肥胖症预防控制指南(节录)》^[14]的标准, 超重/肥胖人群诊断标准为BMI ≥ 24 kg/m²。

1.2.3 排除标准

1)6周内患有急性心肌梗死或急性冠脉综合征;

2)合并肝胆相关疾病、严重肾功能不全、恶性肿瘤、严重感染性疾病、自身免疫性疾病等严重内科疾病, 以及失血性贫血及其他各种类型的血液系统疾病; 3)近期内使用影响免疫活性或具有肝损害、骨髓抑制作用的药物; 4)妊娠期或哺乳期女性。

1.3 方法

1.3.1 资料收集

在医院电子病历系统中查询并收集所有研究对象的相关资料。1)基本资料: 年龄、性别、BMI、临床症状、体征、病史、收缩压、舒张压等。2)重要临床检查结果: 血流动力学检查、影像学检查、心脏

超声重要参数[左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、三尖瓣反流流速(tricuspid regurgitation velocity, TRV)]。3)实验室指标:红细胞压积(hematocrit, HCT)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、空腹血糖、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、N-末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)等血常规及生化免疫指标。由于对照组未进行LVEF和TRV相关检查,故缺乏这2项指标的数据,但可以通过查找健康对照人群这2项的参考数值来进行差异比较。

1.3.2 sST2检测

采集研究对象清晨空腹肘静脉血3 mL,按照3 500 r/min的速度离心5 min,分离血清后放置-80 °C冰箱备用,所有样本采集完毕后进行一次性成批检测。采用韩国巴迪泰公司生产的sST2检测试剂盒(货号ASTHHA11),其检测下限(LoD)为2.0 ng/mL,线性范围为5~200 ng/mL。所有样本仅经历1次冻融,避免了反复冻融对sST2稳定性的影响。通过韩国巴迪泰公司生产的干式荧光免疫分析仪(型号AFIAS-6),取100 μ L新鲜的患者血清加入测试槽,测定并记录患者血清中sST2水平。该免疫荧光法与传统酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)具有高度一致性($r=0.95$, $P<0.001$),已有研究^[7]验证了其用于sST2检测的可靠性。

为进一步探讨sST2在不同心衰类型中的诊断价值,根据LVEF将所有心衰患者分为射血分数降低型心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF; LVEF $\leq$ 40%)和射血分数保留型心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF; LVEF $\geq$ 50%)亚组进行分析^[13]。按照是否合并肥胖/超重,又将心衰人群分为HFrEF($n=50$)、HFpEF($n=57$)、非超重/肥胖的HFrEF($n=27$)及合并超重/肥胖的HFpEF($n=32$)4组。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析与处理。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,2组

间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;非正态分布的计量资料采用中位数(第1四分位数,第3四分位数)表示,2组间比较采用Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验;分类资料以频数(率)表示,组间比较采用卡方检验。采用斯皮尔曼相关性分析探究sST2水平变化与NT-proBNP、cTnT等指标的相关性;采用二元Logistic回归分析探究sST2与心衰不合并肥胖/超重及心衰合并肥胖/超重的相关性。利用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线的曲线下面积(area under the curve, AUC)来评估sST2及其与其他实验室指标联用对于心衰的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组别基线资料比较

与对照组相比,心衰合并与不合并肥胖/超重组的年龄较大,sST2和空腹血糖水平均较高,而TC、LDL-C、HDL-C水平较低(均 $P<0.05$,表1)。心衰不合并肥胖/超重组与对照组的收缩压、舒张压、BMI、Hb、HCT、LVEF和TRV水平的差异均无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2.2 sST2与血清学指标的相关性分析

相关性分析结果显示,sST2与NT-proBNP、cTnT、空腹血糖均呈显著正相关(r 值分别为0.360、0.301、0.200,均 $P<0.05$),与HDL-C呈显著负相关($r=-0.207$, $P=0.004$;表2)。

2.3 sST2与心脏超声参数LVEF和TRV的相关性

sST2与LVEF和TRV的相关性分析结果显示,sST2与LVEF呈显著负相关($r=-0.198$, $P=0.023$),与TRV呈显著正相关($r=0.270$, $P=0.002$)。

2.4 心衰发病的相关因素分析

以年龄、性别、BMI、TC、HDL-C、LDL-C、Hb、HCT、空腹血糖、收缩压、舒张压和sST2等指标为自变量,是否确诊为心衰为因变量进行二元Logistic回归分析,通过逐步回归的方式明确最终的独立因素。结果表明,年龄、性别、BMI、HDL-C和sST2是心衰的独立相关因素(均 $P<0.05$,表3)。

表1 不同组别临床资料的比较

Table 1 Comparison of clinical data among different groups

组别	<i>n</i>	年龄/岁	男性/ [例(%)]	收缩压/ mmHg	舒张压/ mmHg	BMI/(kg·m ⁻²)	HCT/%	Hb/(g·L ⁻¹)
心衰合并肥胖/ 超重组	71	59.59±12.91*†	57(80.3)*†	124.3±22.59*	76.20±14.75	27.50(25.50, 29.30)*†	40.88±7.29*†	135.00(115.00, 153.00)*†
心衰不合并 肥胖/超重组	62	66.85±10.71*	38(61.3)*	118.52±23.48	75.97±14.49	21.70(19.90, 22.93)	38.06±7.34	126.00(106.75, 144.25)
对照组	60	43.03±15.32	15(2.5)	113.73±12.64	72.75±6.94	21.35(20.43, 22.56)	42.20±3.62	137.00(126.00, 146.75)

组别	TC/ (mmol·L ⁻¹)	HDL-C/ (mmol·L ⁻¹)	LDL-C/ (mmol·L ⁻¹)	sST2/(ng·mL ⁻¹)	空腹血糖/ (mmol·L ⁻¹)	LVEF/%	TRV/ (m·s ⁻¹)
心衰合并肥胖/ 超重组	3.76±1.06*	0.91±0.24*	2.17±0.85*	16.80(10.41, 28.30)*†	5.28(4.36, 6.28)*	48.00±19.00	2.40±0.55
心衰不合并肥 胖/超重组	3.87±0.82*	0.99±0.29*	2.23±0.68*	11.24(7.81, 21.28)*	5.00(4.34, 5.64)*	44.00±15.00	2.60±0.65
对照组	4.96±0.80	1.49±0.25	2.68±0.69	7.87(5.04, 11.56)	4.69(4.47, 4.93)		

1 mmHg=0.133 kPa。正态分布的计量数据以均数±标准差表示, 2组间比较采用*t*检验; 非正态分布数据用中位数(第1四分位数, 第3四分位数)表示, 2组间比较采用Mann-Whitney *U*检验; 分类资料以频数(率)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。与对照组比较, **P*<0.05; 与心衰不合并肥胖/超重组比较, †*P*<0.05。BMI: 体重指数; HCT: 红细胞压积; Hb: 血红蛋白; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; sST2: 血清可溶性生长刺激表达基因2蛋白; LVEF: 左室射血分数; TRV: 三尖瓣反流流速。

表2 sST2与BMI及相关血清学指标的相关性分析

Table 2 Correlation analysis of sST2 with BMI and related serological indicators

指标	血清 sST2 水平/(ng·mL ⁻¹)	
	<i>r</i>	<i>P</i>
BMI/(kg·m ⁻²)	0.022	0.757
空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)	0.200	0.005
NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)	0.360	<0.001
cTnT/(pg·mL ⁻¹)	0.301	<0.001
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	-0.207	0.004

采用斯皮尔曼相关性分析法分析sST2水平与各指标的相关性。*r*: 相关系数; *r*>0为正相关, *r*<0为负相关。NT-proBNP: N末端脑钠肽前体; cTnT: 心肌肌钙蛋白T。

2.5 sST2对心衰诊断价值的ROC曲线分析及多指标联合诊断

将所有研究对象根据是否患有心衰(1=心衰, 0=无心衰)作为状态变量, 以血清sST2水平作为检验变

量绘制ROC曲线, 结果(表4)显示, sST2预估心衰的AUC为0.705(*P*<0.001), 最佳cut-off值为9.030 ng/mL。

将心衰患者按BMI分为合并肥胖/超重组(BMI≥24 kg/m²)和不合并肥胖/超重组(18.5 kg/m²≤BMI<23.9 kg/m²)进行进一步分析。在合并肥胖/超重的研究对象中, sST2诊断心衰的AUC为0.696(*P*<0.001), 最佳cut-off值为13.635 ng/mL, 诊断效能一般; 对于不合并肥胖/超重的研究对象, 血清sST2水平用于诊断心衰的AUC为0.803(*P*<0.001, 表4), 最佳cut-off值为9.770 ng/mL, 具有较高的诊断效能。

sST2在不同亚组中的诊断效能结果显示, 在HFrEF人群中, sST2诊断心衰的AUC为0.807(*P*<0.001), 最佳cut-off值为13.365 ng/mL; 相比之下, 在HFpEF人群中, sST2的诊断AUC较低, 为0.688(*P*<0.001), 最佳cut-off值为9.150 ng/mL(表5、图2)。

分析超重/肥胖状态对sST2诊断效能的影响, 结果显示, 在非超重/肥胖的HFrEF人群中, sST2的AUC为0.802(*P*<0.001), cut-off值为12.675 ng/mL; 而在合并超重/肥胖的HFpEF人群中, sST2的AUC仅

为0.622($P=0.055$), 提示sST2在该亚组中的诊断价值有限(表5、图2)。

年龄、BMI和sST2 3个指标单独检测时均具有良好的诊断价值(均AUC>0.700), 3个指标的特异度分别为0.833、0.900和1.000, 但各指标的敏感度存

在较大差异(表6)。联合上述指标, 尤其是联合sST2、年龄、BMI和HDL-C后, AUC达到0.983, 敏感度和特异度分别达到0.940和0.950, Youden指数为0.890(表6、图3)。

表3 心衰发病的独立相关因素分析

Table 3 Analysis of independent related factors of heart failure

变量	β	P	$Exp(\beta)/OR$	95% CI
年龄	0.155	<0.001	1.168	1.078~1.264
性别	2.231	0.019	9.307	1.441~60.103
BMI	0.342	<0.001	1.408	1.233~1.609
TC	-1.003	0.407	0.367	0.034~3.937
LDL-C	-0.518	0.720	0.596	0.035~10.144
HDL-C	-13.074	<0.001	<0.001	<0.001~0.002
空腹血糖	1.630	0.058	5.104	0.946~27.546
HCT	0.002	0.994	1.002	0.567~1.769
Hb	-0.126	0.130	0.882	0.749~1.038
收缩压	0.011	0.715	1.012	0.951~1.076
舒张压	0.072	0.088	1.075	0.989~1.167
sST2	0.283	0.041	1.327	1.012~1.741

β : 回归系数; $\beta>0$ 表示正相关, $\beta<0$ 表示负相关; OR : 比值比; CI : 置信区间。

表4 血清sST2水平预估心衰的ROC分析

Table 4 ROC analysis of serum sST2 level in predicting heart failure

研究对象	AUC	P	Cut-off值/(ng·mL ⁻¹)	特异度	敏感度	Youden 指数
所有研究对象	0.705	<0.001	9.030	0.633	0.684	0.317
不合并肥胖/超重	0.803	<0.001	9.770	0.667	0.790	0.457
合并肥胖/超重	0.696	<0.001	13.635	0.900	0.408	0.308

ROC: 受试者操作特征; AUC: 曲线下面积; cut-off值: 最佳截断值。

表5 血清sST2水平在HFrEF和HFpEF亚组中预估心衰的ROC分析

Table 5 ROC analysis of serum sST2 level in predicting heart failure in HFrEF and HFpEF subgroups

人群	AUC	P	Cut-off值/(ng·mL ⁻¹)	特异度	敏感度	Youden 指数
HFrEF人群	0.807	<0.001	13.365	0.867	0.640	0.507
HFpEF人群	0.688	<0.001	9.150	0.650	0.667	0.317
非超重/肥胖的HFrEF人群	0.802	<0.001	12.675	0.833	0.667	0.500
合并超重/肥胖的HFpEF人群	0.622	0.055	14.145	0.917	0.313	0.230

HFrEF: 射血分数降低型心力衰竭; HFpEF: 射血分数保留型心力衰竭。

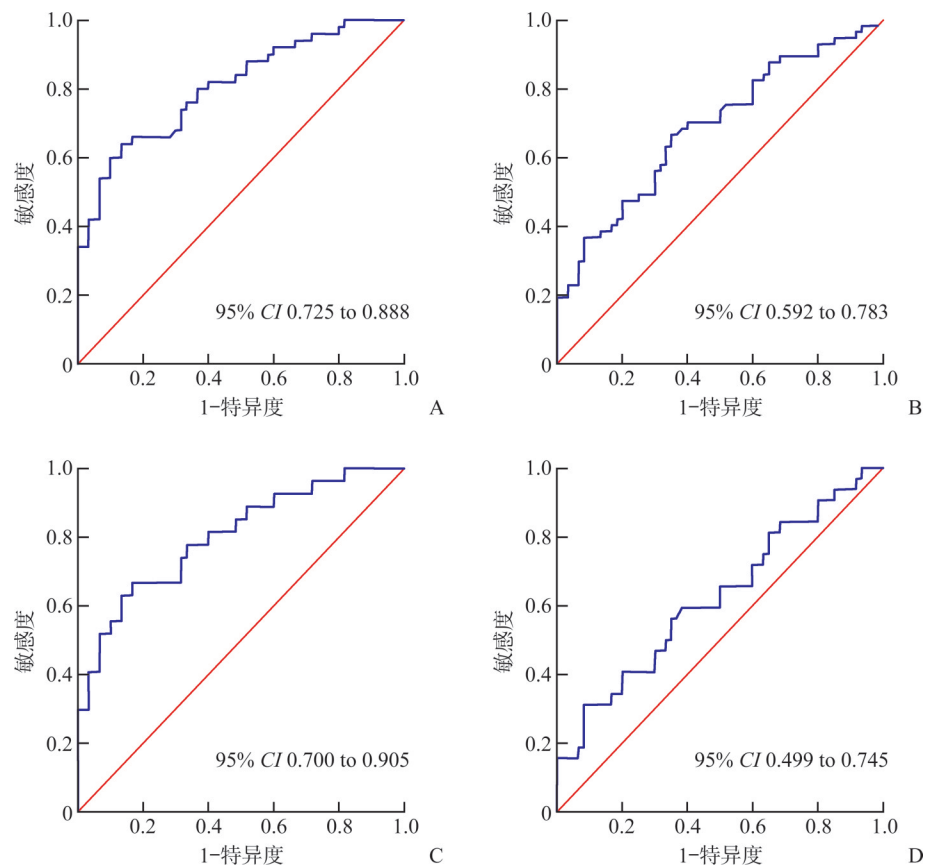


图2 sST2在不同心衰类型亚组中的诊断效能ROC曲线

Figure 2 ROC curves of sST2 for diagnosing heart failure in different heart failure subgroups

A: ROC curve for patients with HFrEF ($n=50$). B: ROC curve for patients with HFpEF ($n=57$). C: ROC curve for non-overweight/non-obese patients with HFrEF ($n=27$). D: ROC curve for overweight/obese patients with HFpEF ($n=32$). ROC: Receiver operating characteristic; sST2: Soluble growth stimulation expressed gene 2.

表6 单指标与多指标联合检测对心衰的诊断价值分析

Table 6 Diagnostic value analysis of single index and multiple index combined detection in heart failure

指标	AUC	<i>P</i>	特异度	敏感度	Youden 指数	95% <i>CI</i>	Cut-off 值
单独检测							
sST2	0.746	<0.001	0.900	0.466	0.366	0.675~0.816	13.600 ng/mL
BMI	0.773	<0.001	1.000	0.534	0.534	0.709~0.837	24.025 kg/m ²
年龄	0.852	<0.001	0.833	0.759	0.592	0.789~0.916	55.500 岁
2项指标联合检测							
sST2-BMI	0.878	<0.001	0.900	0.752	0.652	0.829~0.927	
sST2-年龄	0.887	<0.001	0.883	0.805	0.688	0.836~0.939	
sST2-HDL-C	0.949	<0.001	0.950	0.842	0.792	0.920~0.979	
3项指标联合检测							
sST2-年龄-BMI	0.942	<0.001	0.883	0.902	0.785	0.905~0.979	
sST2-BMI-HDL-C	0.959	<0.001	0.917	0.910	0.827	0.934~0.984	
BMI-年龄-HDL-C	0.973	<0.001	0.967	0.887	0.854	0.953~0.993	
sST2-年龄-HDL-C	0.978	<0.001	0.967	0.902	0.869	0.961~0.994	
4项指标联合检测							
sST2-年龄-BMI-HDL-C	0.983	<0.001	0.950	0.940	0.890	0.969~0.996	

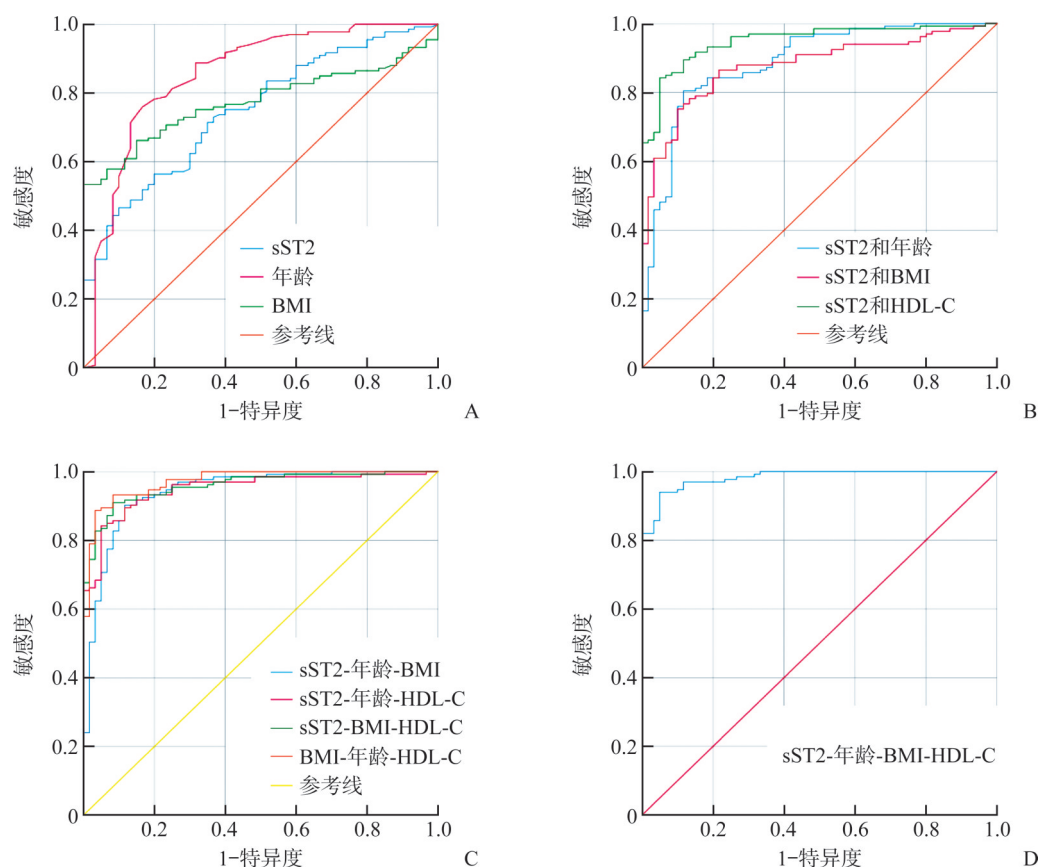


图3 sST2、年龄、HDL-C和BMI单指标及多指标检测模型诊断心衰的ROC曲线

Figure 3 ROC curves of sST2, age, HDL-C, and BMI for diagnosing heart failure: Single and combined marker models

A: ROC curves of single detection with age, BMI and sST2 for the diagnosis of heart failure. B: ROC curves of pairwise combined detection of sST2 with age, BMI, or HDL-C for the diagnosis of heart failure. C: ROC curve of combined detection of the three indicators for the diagnosis of heart failure. D: ROC curve of combined detection of all 4 indicators for the diagnosis of heart failure.

The cut-off values of combined models were calculated based on the Logistic regression formula: $P=1/[1+e^{-(\beta_0+\beta_1 \times sST2+\beta_2 \times Age+\beta_3 \times BMI+\beta_4 \times HDL-C)}]$. A result was defined as positive when $P \geq 0.5$.

3 讨论

心衰作为多种心血管疾病的终末期表现,严重影响患者的生活质量和存活率^[15]。NT-proBNP和cTnT是诊断心衰的主要生物标志物,但易受到年龄、性别、BMI、肾功能等因素的影响^[16]。近年来,sST2作为一种相对稳定的生物标志物,在心衰的诊断评估中具有一定的价值^[17]。生长刺激表达基因2(growth stimulation expressed gene 2, ST2)是白细胞介素(interleukin, IL)-1受体家族成员之一,主要以跨膜形式(trans-membrane ST2, ST2L)和可溶性形式(sST2)存在。ST2L通过IL-33/ST2通路发挥心脏保护作用,而sST2则通过与IL-33的竞争性结合抑制这一保护作用^[18-20]。此外,sST2还作为全身性炎症的标志物,与心肌纤维化、坏死等病理过程相关^[21]。尽管已有研究^[22-24]探讨了sST2在中国心衰患者中的应用价值,但本研究进一步验证了其在不同BMI亚群中的诊断

效能,并提出了新的见解。本研究证实,心衰患者无论是否合并肥胖/超重,sST2水平均显著升高,且在合并肥胖/超重患者中升高更为显著。但针对心衰患者的研究中,sST2水平在合并与未合并肥胖/超重群体间的差异对比,研究数量有限,在机制探讨上也有待深入。

sST2与NT-proBNP和cTnT呈正相关,表明sST2可能作为补充标志物提供额外的心衰相关信息。考虑到sST2检测方法的便捷性,在未进行NT-proBNP检测时,sST2或可作为重要心衰补充标志物。而sST2与TRV和LVEF这2个心脏超声参数分别存在正相关和负相关,也进一步验证了sST2作为心肌纤维化标志物与心功能的关系。

进一步通过对不合并肥胖/超重和合并肥胖/超重2组患者的sST2水平分析发现,sST2在非肥胖/超重组中的诊断效能更高(AUC=0.803),而在肥胖/超重组中较低(AUC=0.696)。这提示在肥胖/超重患者中使用

sST2时需考虑其他因素的干扰。脂肪组织 Treg 细胞对维持人体糖脂代谢稳态至关重要。Li 等^[25]在模型小鼠中证实, 肥胖状态下脂肪组织 Treg 细胞高表达 ST2 并分泌 sST2, 直接导致循环 sST2 水平升高。故肥胖/超重患者中高表达 ST2 的脂肪组织 Treg 细胞能够分泌更多的 sST2, 这会使体内 sST2 基础水平上升, 从而干扰对心衰病情的判断^[25]。Zhao 等^[26]研究发现, 肥胖小鼠脂肪组织中 sST2 表达显著上调, 且血清 sST2/IL-33 比值与体脂含量正相关, 提示 sST2 在肥胖状态下可能通过拮抗 IL-33 的心脏保护作用促进心肌损伤, 确切机制仍有待后续研究进一步探索。

本研究的亚组分析进一步揭示了 sST2 诊断效能的复杂性, 结果显示, sST2 在 HFrEF 患者中的诊断价值(AUC=0.807)显著优于 HFpEF 患者(AUC=0.688)。HFrEF 的核心病理生理改变是显著的心肌纤维化和心室重构, 而 sST2 作为 IL-33/ST2L 信号通路的拮抗剂, 其水平与心肌纤维化程度密切相关^[18-20]。因此, sST2 能够更直接、更敏感地反映 HFrEF 的病理过程。相比之下, HFpEF 的发病机制更为复杂, 涉及全身性炎症、微血管功能障碍、心肌肥厚和舒张功能障碍等多种因素, 心肌纤维化并非其唯一或最突出的特征^[27]。这可能导致 sST2 作为单一标志物在 HFpEF 中的诊断效能受限。值得注意的是, 本研究结果提示肥胖状态与心衰类型可能存在交互作用。在非肥胖的 HFrEF 患者中, sST2 表现出较佳的诊断性能(AUC=0.802); 而在肥胖的 HFpEF 患者中, 其诊断效能则下降(AUC=0.622)。这表明在临床实践中应用 sST2 时, 需要考虑“心衰类型”和“肥胖状态”这 2 个关键维度。肥胖不仅可能通过脂肪组织分泌 sST2 来干扰其作为心衰标志物的特异度^[25, 26], 还是 HFpEF 的重要驱动因素。因此, 在肥胖的 HFpEF 患者中, sST2 水平的升高可能部分源于非心脏来源, 从而稀释了其对于心衰本身的诊断价值。未来研究或可开发能够区分心脏来源和非心脏来源 sST2 的检测方法, 或构建包含更多 HFpEF 特异度标志物(如炎症、代谢指标)的综合模型, 以提高其在心衰患者中的诊断准确性。

本研究的多因素 Logistic 回归分析表明, 年龄、BMI、HDL-C 和 sST2 是心衰的独立影响因素。尽管各组年龄存在差异, 但通过多因素回归分析已将其作为独立变量纳入模型, 从而控制其对 sST2 诊断效能评估的潜在偏倚。联合这些指标可以显著提高心衰的诊断准确性(AUC=0.983), 为早期识别和干预提供了有力工具。与传统心衰标志物(如 NT-proBNP)相比, sST2 具有不受年龄、肾功能、BMI 等因素影响的优势, 在复杂临床场景中稳定性更佳, 尤其适用于肥胖/超重的心衰患者。此外, sST2 可通过快速检

测获取结果, 当无法及时进行 NT-proBNP 检测时, 其能作为关键补充标志物。再结合年龄、BMI 和 HDL-C 等常见指标, sST2 可构建更精准的诊断模型, 在急诊及基层医疗场景中, 对心衰的早期识别和风险分层展现出较高的临床应用价值。

本研究存在一定局限性。首先, 样本收集未能完全反映入院初期的真实 sST2 水平。其次, 样本量有限, 可能导致统计结果存在一定偏差。本研究未纳入腰围、体脂率等中心性肥胖指标, 未来研究将纳入更多肥胖定义及分型指标, 从而更精准评估 sST2 在合并肥胖/超重的心衰人群中的临床价值。再者, 未同步检测系统性炎症标志物[如 IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]及 sST2 的配体 IL-33 的血清水平, 无法评估心衰患者中 sST2 与上述指标的协同或拮抗作用。最后, 本研究未收集 E/e' 比值、左房容积指数(left atrial volume index, LAVI)等反映左室充盈压和左房重构的关键超声心动图参数, 无法构建包含 E/e'、LAVI 等心功能参数的联合诊断模型, 因此限制了对 sST2 与心衰严重程度及 HFpEF 表型关联的深入分析, 并影响了对 sST2 在特定临床场景(如 HFpEF 识别)中应用价值的评估。未来大样本的前瞻性研究需要将上述心功能指标纳入常规评估。

综上所述, sST2 作为一种新兴的心衰生物标志物, 在特定人群中显示出独特的诊断价值。在非肥胖心衰患者中, sST2 具有较高诊断价值, 但在肥胖患者中价值有限。联合 sST2 及年龄、BMI 和 HDL-C 等多项常规指标可显著提升对心衰的诊断价值, 该模型适用于基层医疗场景的快速心衰筛查, 但需前瞻性研究验证。

作者贡献声明: 黎思瑶 研究设计, 数据采集与分析, 论文撰写与修改; 唐浩能 研究设计, 数据分析, 论文指导与修改; 陈若虹 数据采集与分析; 章晓联 论文指导与修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

利益冲突声明: 作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] Baman JR, Ahmad FS. Heart failure[J]. *Jama*, 2020, 324(10): 1015. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13310>.
- [2] Ziaccian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13(6): 368-378. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.25>.
- [3] Arrigo M, Jessup M, Mullens W, et al. Acute heart failure[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6: 16. <https://doi.org/10.1038/s41572->

- 020-0151-7.
- [4] Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(2): 625-643. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10105-w>.
- [5] 刘满意, 方勇, 芦伟, 等. 血清sST2及galectin-3对心房颤动射频消融术后复发的预测价值[J]. *临床与病理杂志*, 2023, 43(1): 85-91. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2023.221303>.
- LIU Manyi, FANG Yong, LU Wei, et al. Predictive value of serum sST2 and galectin-3 on recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2023, 43(1): 85-91. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2023.221303>.
- [6] Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 227: 107863. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107863>.
- [7] Lotierzo M, Dupuy AM, Kalmanovich E, et al. sST2 as a value-added biomarker in heart failure[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 501: 120-130. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.10.029>.
- [8] Aimo A, Januzzi JL, Bayes-Genis A, et al. Clinical and prognostic significance of sST2 in heart failure: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(17): 2193-2203. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1039>.
- [9] Aimo A, Januzzi JL, Vergaro G, et al. Revisiting the obesity paradox in heart failure: Per cent body fat as predictor of biomarkers and outcome[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2019, 26(16): 1751-1759. <https://doi.org/10.1177/2047487319852809>.
- [10] Aryee EK, Ozkan B, Ndumele CE. Heart failure and obesity: the latest pandemic[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2023, 78: 43-48. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023.05.003>.
- [11] Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the obesity paradox in heart failure[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2018, 61(2): 151-156. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.05.005>.
- [12] Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(5): 305-313. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020245>.
- [13] 国家心血管病中心, 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 国家心力衰竭指南2023(精简版)[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(12): 1207-1238. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-3614.2023.12.001>.
- National Center for Cardiovascular Diseases, China National Heart Failure Society, Chinese Heart Failure Association of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Board of China, et al. National heart failure guideline 2023 (simplified version) [J]. *Chinese Circulation Journal*, 2023, 38(12): 1207-1238. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-3614.2023.12.001>.
- [14] 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(节录)[J]. *营养学报*, 2004, 26(1): 1-4. <https://doi.org/10.13325/j.cnki.acta.nutr.sin.2004.01.001>.
- Working Group on Obesity in China. Guidelines for prevention and control of overweight and obesity among adults in China (excerpt)[J]. *Acta Nutrimenta Sinica*, 2004, 26(1): 1-4. <https://doi.org/10.13325/j.cnki.acta.nutr.sin.2004.01.001>.
- [15] Zamorano JL, González Leal A. Advances in heart failure management[J]. *Med Clin (Barc)*, 2024, 163(1): 32-39. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.12.026>.
- [16] Berezin AE, Berezin AA. Biomarkers in heart failure: from research to clinical practice[J]. *Ann Lab Med*, 2023, 43(3): 225-236. <https://doi.org/10.3343/alm.2023.43.3.225>.
- [17] Altara R, Ghali R, Mallat Z, et al. Conflicting vascular and metabolic impact of the IL-33/sST2 axis[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(12): 1578-1594. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy166>.
- [18] Meijers WC, Bayes-Genis A, Mebazaa A, et al. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(10): 1610-1632. <https://doi.org/10.1002/ehf.2346>.
- [19] Bi J, Garg V, Yates AR. Galectin-3 and sST2 as prognosticators for heart failure requiring extracorporeal life support: jack n' jill[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(2): 166. <https://doi.org/10.3390/biom11020166>.
- [20] Dwyer GK, D'Cruz LM, Turnquist HR. Emerging functions of IL-33 in homeostasis and immunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2022, 40: 15-43. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101320-124243>.
- [21] Kotsiou OS, Gourgoulisanis KI, Zarogiannis SG. IL-33/ST2 axis in organ fibrosis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2432. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02432>.
- [22] 陈建桥, 刘宏斌. 射血分数保留的心力衰竭的心肌纤维化及炎性相关标志物[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(2): 208-210. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-0126.2021.02.026>.
- CHEN Jianqiao, LIU Hongbin. Myocardial fibrosis and inflammatory biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2021, 23(2): 208-210. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-0126.2021.02.026>.
- [23] 莘琳琳, 李禹龙, 袁慧. 心力衰竭相关标志物研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2021, 50(2): 5-8. <https://doi.org/10.11969/j.issn.1673-548X.2021.02.002>.
- SHEN Linlin, LI Yulong, YUAN Hui. Research Progress on Related Biomarkers of Heart Failure[J]. *Journal of Medical Research*, 2021, 50(2): 5-8. <https://doi.org/10.11969/j.issn.1673-548X.2021.02.002>.
- [24] Vergaro G, Gentile F, Aimo A, et al. Circulating levels and prognostic cut-offs of sST2, hs-cTnT, and NT-proBNP in women vs. men with chronic heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(4): 2084-2095. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13883>.
- [25] Li Y, Lu Y, Lin S, et al. Insulin signaling establishes a developmental trajectory of adipose regulatory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(9): 1175-1185. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01010-3>.
- [26] Zhao X, Zhou L, Chen Z, et al. The obesity-induced adipokine sST2 exacerbates adipose T_{reg} and ILC2 depletion and promotes insulin resistance[J/OL]. *Sci Adv*, 2020, 6(20): eaay6191[2025-05-02]. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay6191>.
- [27] Omote K, Verbrugge FH, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and treatment strategies[J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73: 321-337. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042220-022745>.

(责任编辑 田朴)