

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.06.002

心血管疾病专题

慢性心力衰竭患者血清 hs-CRP、sST2 水平与心脏再同步化治疗后室性心律失常的相关性

叶为, 刘小燕, 赵茂宇, 潘文旭, 朱佑君



基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目(2020MSXM093)

作者单位: 400037 重庆, 陆军军医大学第二附属医院心内科

通信作者: 刘小燕, E-mail: liuxiaoyan_good@126.com

【摘要】目的 探究血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、可溶性致癌抑制因子 2(sST2)水平与慢性心力衰竭患者经心脏再同步化治疗(CRT)后发生室性心律失常(VA)的关系。**方法** 收集 2018 年 1 月—2021 年 7 月陆军军医大学第二附属医院心内科收治并行 CRT 的慢性心力衰竭患者 179 例为研究对象,根据 CRT 后 1 年是否发生室性心律失常将患者分为未发生 VA 组 141 例和发生 VA 组 38 例。收集 2 组患者临床资料,记录患者 CRT 后 1 年室性心律失常指标[校正的 QT 间期(QTc)、校正后 Tp-Te 间期(Tp-Tec)],采用双抗体夹心—酶联免疫吸附法检测血清 hs-CRP、sST2 水平;采用 Spearman 法分析血清 hs-CRP、sST2 与纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级、室性心律失常的相关性, Pearson 法分析血清 hs-CRP 与 sST2 以及二者分别与左心室射血分数(LVEF)、血红蛋白(Hb)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、QTc、Tp-Tec 的相关性;采用受试者工作特征曲线(ROC)评价血清 hs-CRP、sST2 水平对慢性心力衰竭患者 CRT 后发生室性心律失常的预测价值;采用多因素 Logistic 回归分析影响慢性心力衰竭患者 CRT 后发生室性心律失常的危险因素。**结果** 发生 VA 组 NYHA 心功能分级 \geq II 级人数所占比例及 cTnI、QTc、Tp-Tec、hs-CRP、sST2 水平高于未发生 VA 组($\chi^2/t=12.604, 11.417, 9.135, 9.513, 12.967, 23.484, P$ 均 < 0.001), LVEF、Hb 水平低于未发生 VA 组($t/P=4.312/ < 0.001, 2.531/0.012$)。慢性心力衰竭患者血清 hs-CRP 与 sST2 水平呈正相关($r/P=0.716/ < 0.001$),血清 hs-CRP、sST2 水平与 NYHA 心功能分级、cTnI、QTc、Tp-Tec、室性心律失常呈正相关(hs-CRP: $r=0.629, 0.558, 0.672, 0.704, 0.764, P$ 均 < 0.001 ; sST2: $r=0.657, 0.542, 0.618, 0.693, 0.782, P$ 均 < 0.001),与 LVEF、Hb 水平呈负相关(hs-CRP: $r=-0.583, -0.605, P$ 均 < 0.001 ; sST2: $r=-0.551, -0.629, P$ 均 < 0.001)。血清 hs-CRP、sST2 及两者联合预测慢性心力衰竭患者 CRT 后发生室性心律失常的曲线下面积(AUC)分别为 0.862、0.887、0.964,两者联合预测的 AUC 高于单项预测($Z/P=2.882/0.004, 2.250/0.025$); NYHA 心功能分级 \geq II 级、cTnI 高、QTc 高、Tp-Tec 高、hs-CRP 高、sST2 高是影响慢性心力衰竭患者 CRT 后发生室性心律失常的独立危险因素[OR(95% CI) = 1.772(1.158 ~ 2.711)、2.066(1.243 ~ 3.431)、1.488(1.120 ~ 1.977)、1.596(1.095 ~ 2.325)、2.307(1.343 ~ 3.963)、1.819(1.210 ~ 2.735)], LVEF 高为其独立保护因素[OR(95% CI) = 0.853(0.738 ~ 0.986)]。**结论** 慢性心力衰竭 CRT 后发生室性心律失常患者血清 hs-CRP、sST2 水平呈高表达,两者联合对室性心律失常的发生有一定预测价值,两者升高是发生室性心律失常的危险因素。

【关键词】 心力衰竭;慢性;室性心律失常;高敏 C 反应蛋白;可溶性致癌抑制因子 2;心脏再同步化治疗**【中图分类号】** R541.6;R541.7**【文献标识码】** A

The correlation between serum hs-CRP, sST2 levels and ventricular arrhythmia after cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure Ye Wei, Liu Xiaoyan, Zhao Maoyu, Pan Wenxu, Zhu Youjun. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China

Corresponding author: Liu Xiaoyan, E-mail: liuxiaoyan_good@126.com

Funding program: Chongqing Joint Scientific Research Project of Science and Technology (2020MSXM093)

【Abstract】 Objective To explore the relationship between the levels of serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and soluble carcinogenic inhibitor 2 (sST2) and the occurrence of ventricular arrhythmia in patients with chronic heart failure after cardiac resynchronization therapy (CRT). **Methods** One hundred and seventy-nine patients with chronic heart failure admitted to the Department of Cardiology of the Second Affiliated Hospital of the Military Medical University of the Army from January 2018 to July 2021 were selected as the study subjects. According to whether ventricular arrhyth-

mia occurred one year after CRT, the patients were divided into 141 patients in the non-occurrence group and 38 patients in the occurrence group. The clinical data of two groups of patients were collected, and the indexes of ventricular arrhythmias [corrected QT interval (QTc) and corrected Tp-Te interval (TP-Tec)] were recorded one year after CRT; Spearman method was used to analyze the correlation between serum hs-CRP, sST2 and NYHA cardiac function classification and ventricular arrhythmia. Pearson method was used to analyze the correlation between serum hs-CRP, sST2 and left ventricular ejection fraction (LVEF), hemoglobin (Hb), cardiac troponin I (cTnI), QTc, TP-Tec, respectively; To evaluate the predictive value of serum hs-CRP and sST2 levels on the occurrence of ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure after CRT by using the subject working characteristic curve (ROC); Multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors of ventricular arrhythmia in patients with chronic heart failure after CRT. **Results** The proportion of people with NYHA cardiac function grade \geq grade II and the levels of cTnI, QTc, TP-Tec, hs-CRP and sST2 in the occurrence group were higher than those in the non-occurrence group ($\chi^2/t=12.604, 11.417, 9.135, 9.513, 12.967, 23.484, P<0.001$), LVEF and Hb levels were lower than those in the non-occurrence group ($t/P=4.312/<0.001, 2.531/0.012$). In patients with chronic heart failure, serum hs-CRP and sST2 levels were positively correlated ($r/P=0.716/<0.001$), and serum hs-CRP and sST2 levels were positively correlated with NYHA cardiac function grading, cTn I, QTc, TP-Tec, and ventricular arrhythmia (hs-CRP: $r=0.629, 0.558, 0.672, 0.704, 0.764, P<0.001$; sST2: $r=0.657, 0.542, 0.618, 0.693, 0.782, P<0.001$), and LVEF The Hb level was negatively correlated (hs-CRP: $r=-0.583, -0.605, P<0.001$; sST2: $r=-0.551, -0.629, P<0.001$). The area under the curve (AUC) of serum hs-CRP, sST2 and their combination in predicting ventricular arrhythmia after CRT in patients with chronic heart failure were 0.862, 0.887 and 0.964, respectively. The AUC predicted by the combination of the two was higher than that predicted by the single prediction ($Z/P=2.882/0.004, 2.250/0.025$). NYHA cardiac function grade \geq grade II, high cTnI, high QTc, high TP-Tec, high hs-CRP, and high sST2 are independent risk factors for the occurrence of ventricular arrhythmia after CRT in patients with chronic heart failure [OR (95% CI)=1.772 (1.158 - 2.711), 2.066 (1.243 - 3.431), 1.488 (1.120 - 1.977), 1.596 (1.095 - 2.325), 2.307 (1.343 - 3.963), 1.819 (1.210 - 2.735)], High LVEF is an independent protective factor [OR (95% CI)=0.853 (0.738 - 0.986)]. **Conclusion** The serum levels of hs-CRP and sST2 were highly expressed in patients with ventricular arrhythmia after CRT in chronic heart failure. The combination of the two had certain predictive value for the occurrence of ventricular arrhythmia, and the increase of both was a risk factor for the occurrence of ventricular arrhythmia.

【Key words】 Heart failure, chronic; Ventricular arrhythmia; High sensitivity C-reactive protein; Soluble suppression of tumorigenicity 2; Cardiac resynchronization therapy

心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)是慢性心力衰竭非药物治疗的重要方法之一,可改善慢性心力衰竭患者临床症状,从而改善预后^[1]。但大多数慢性心力衰竭患者常常预后不佳,引起患者预后不良的主要因素是心功能恶化和/或心源性猝死,而心源性猝死主要发生于室性心律失常(ventricular arrhythmia, VA)患者^[2]。老年人是慢性心力衰竭高发人群,其病情发展受多个因素、多种机制调控。高敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)作为炎症反应的标志性因子之一,是心血管疾病患者入院后常用的检测指标,可反映患者炎症反应程度^[3-4]。可溶性致癌抑制因子2(soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2)是白介素(interleukin, IL)-1受体超家族成员之一,其作用最初主要反映炎症反应和自身免疫疾病,后研究发现,血清sST2水平可诊断心血管疾病,并作为急性和慢性心律失常患者危险分层的依据^[5-7]。因此,现分析慢性心力衰竭患者血清hs-CRP、sST2水平与CRT后发生室性心律失常的关系,

报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性收集2018年1月—2021年7月陆军军医大学第二附属医院心内科收治并行CRT的慢性心力衰竭患者179例为研究对象,其中男96例,女83例,年龄58~87(74.81±4.55)岁。根据患者CRT后1年是否发生室性心律失常分为未发生VA组141例和发生VA组38例。2组性别、年龄、体质量指数(BMI)、病程、高血压史、糖尿病史、高脂血症史、冠心病史、吸烟史、饮酒史、病因、入院时收缩压和舒张压、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、血肌酐(SCr)、尿酸(UA)水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);发生VA组纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级 \geq II级比例、心肌肌钙蛋白I(cTnI)水平高于未发生VA组($P<0.01$),左心室射血分数(LVEF)、血红蛋白(Hb)水平低于未发生VA组($P<0.01$),见表1。本研究获得医院伦理委员会批准(2023-研第041-01),患者及家属均知情同意并自愿签署知情同意书。

表 1 未发生 VA 组和发生 VA 组慢性心力衰竭患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data of patients with chronic heart failure without VA and with VA

项 目	未发生 VA 组 (n=141)	发生 VA 组 (n=38)	t/χ^2 值	P 值
男/女	71/70	25/13	2.868	0.090
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	74.96 ± 4.63	74.26 ± 4.24	0.841	0.401
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.64 ± 2.39	23.52 ± 2.24	0.278	0.781
病程($\bar{x} \pm s$, 年)	4.06 ± 0.82	3.82 ± 0.65	1.667	0.097
高血压史[例(%)]	72(51.06)	24(63.16)	1.761	0.185
糖尿病史[例(%)]	38(26.95)	14(36.84)	1.421	0.233
高脂血症史[例(%)]	42(29.79)	16(42.11)	2.074	0.150
冠心病史[例(%)]	56(39.72)	21(55.26)	2.952	0.086
吸烟史[例(%)]	32(22.70)	12(31.58)	1.274	0.259
饮酒史[例(%)]	49(34.75)	19(50.00)	2.954	0.086
病因[例(%)]			1.594	0.451
高血压性心脏病	79(56.02)	17(44.74)		
扩张型心肌病	43(30.50)	14(36.84)		
缺血性心肌病	19(13.48)	7(18.42)		
NYHA 心功能分级 ≥ II 级[例(%)]	15(10.64)	13(34.21)	12.604	<0.001
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	130.18 ± 12.48	134.26 ± 14.32	1.732	0.085
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	75.24 ± 5.63	76.81 ± 7.62	1.408	0.161
LVEF($\bar{x} \pm s$, %)	51.24 ± 7.56	43.16 ± 6.53	4.312	<0.001
Hb($\bar{x} \pm s$, g/L)	128.69 ± 9.64	124.16 ± 10.34	2.531	0.012
FPG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.84 ± 1.12	5.68 ± 1.06	0.790	0.430
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.48 ± 0.90	4.56 ± 0.82	0.255	0.799
SCr($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	129.82 ± 20.31	136.58 ± 24.63	1.738	0.084
UA($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	439.16 ± 69.34	468.28 ± 77.54	1.540	0.125
cTnI($\bar{x} \pm s$, μg/L)	0.13 ± 0.02	0.86 ± 0.16	11.417	<0.001

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①患者均符合慢性心力衰竭诊断标准^[8];②符合 CRT 适应证^[9];③临床资料完整。(2) 排除标准:①伴有恶性肿瘤或血液系统疾病;②近期发生过急性感染性疾病患者;③存在语言、意识障碍患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 室性心律失常指标检测:记录慢性心力衰竭患者 CRT 后 1 年发生室性心律失常情况^[9],室性心律失常包括室性早搏、室性心动过速、心室颤动,由 24 h 心电图证实,12 导联同步心电图检查 QT 间期、R-R 间期、Tp-Te 间期等参数,并计算校正的 QT 间期(QTc) = QT/(R-R)^{0.5},校正后 Tp-Te 间期(Tp-Tec) = (Tp-Te)/(R-R)^{0.5}。

1.3.2 血清 hs-CRP、sST2 水平检测:患者入院当天采集空腹静脉血 6 ml,离心收集上层血清于 -70℃ 冷冻冰箱保存待测,采用双抗体夹心—酶联免疫吸附法检测血清 hs-CRP、sST2 水平,试剂盒购自北京汉藤生物医学科技有限公司,操作步骤严格按照说明书进行。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;采用 Spearman 法分析血清 hs-CRP、sST2 与 NYHA 心功能分级、室性心律失常的相关性;Pearson 法分析血清 hs-CRP 与 sST2,以及二者分别与临床指标、QTc、Tp-Tec 的相关性;利用受试者工作特征曲线(ROC)评价血清 hs-CRP、sST2 水平对慢性心力衰竭患者 CRT 后发生室性心律失常的预测价值;多因素 Logistic 回归分析影响慢性心力衰竭患者 CRT 后发生室性心律失常的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组室性心律失常指标比较 发生 VA 组出现室性早搏 12 例,室性心动过速 19 例,心室颤动 7 例。发生 VA 组 QTc、Tp-Tec 水平高于未发生 VA 组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 未发生 VA 组和发生 VA 组慢性心力衰竭患者 QTc、Tp-Tec 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ms)

Tab.2 Comparison of QTc and TP-Tec levels in patients with chronic heart failure without VA and in patients with VA

组 别	例数	QTc	Tp-Tec
未发生 VA 组	141	459.37 ± 11.84	106.26 ± 10.52
发生 VA 组	38	478.63 ± 10.30	124.08 ± 9.15
t 值		9.135	9.513
P 值		<0.001	<0.001

2.2 2 组血清 hs-CRP、sST2 水平比较 发生 VA 组血清 hs-CRP、sST2 水平均高于未发生 VA 组($P < 0.01$),见表 3。

表 3 发生 VA 组和未发生 VA 组慢性心力衰竭患者血清 hs-CRP、sST2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of serum hs-CRP and sST2 levels in patients with chronic heart failure in VA group and non-VA group

组 别	例数	hs-CRP(mg/L)	sST2(μg/L)
未发生 VA 组	141	17.34 ± 3.43	34.16 ± 6.23
发生 VA 组	38	26.46 ± 5.13	62.81 ± 8.14
t 值		12.967	23.484
P 值		<0.001	<0.001

2.3 血清 hs-CRP、sST2 水平与室性心律失常及临床指标的相关性 慢性心力衰竭患者血清 hs-CRP 与 sST2 水平呈正相关($r = 0.716, P < 0.001$);血清 hs-CRP、sST2 水平与 NYHA 心功能分级、cTnI、QTc、Tp-

Tec、室性心律失常呈正相关($P < 0.01$), 与 LVEF、Hb 水平呈负相关($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 慢性心力衰竭患者血清 hs-CRP、sST2 水平与室性心律失常及临床指标的相关性分析

Tab. 4 Correlation analysis of serum hs-CRP, sST2 levels with ventricular arrhythmia and clinical indicators in patients with chronic heart failure

指 标	hs-CRP		sST2	
	r 值	P 值	r 值	P 值
NYHA 心功能分级	0.629	<0.001	0.657	<0.001
LVEF	-0.583	<0.001	-0.551	<0.001
Hb	-0.605	<0.001	-0.629	<0.001
cTnI	0.558	<0.001	0.542	<0.001
QTc	0.672	<0.001	0.618	<0.001
Tp-Tec	0.704	<0.001	0.693	<0.001
室性心律失常	0.764	<0.001	0.782	<0.001

2.4 血清 hs-CRP、sST2 对慢性心力衰竭患者 CRT 后发生室性心律失常的预测价值 绘制 ROC 曲线结果显示, 血清 hs-CRP、sST2 及两者联合预测慢性心力衰竭患者 CRT 后发生室性心律失常的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.862、0.887、0.964; 两者联合预测的 AUC 高于血清 hs-CRP、sST2 各自单独预测 ($Z/P = 2.882/0.004$ 、 $2.250/0.025$), 见图 1、表 5。

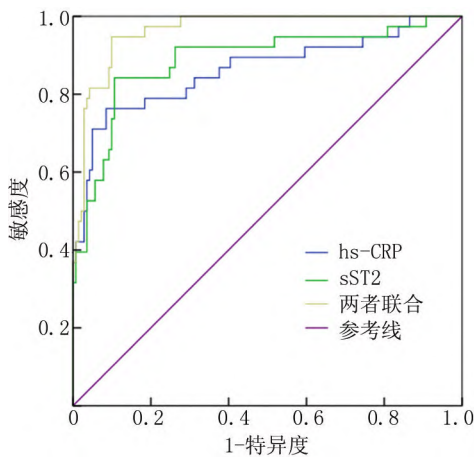


图 1 血清 hs-CRP、sST2 水平单独与联合预测慢性心力衰竭患者 CRT 后发生室性心律失常的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum hs-CRP and sST2 levels predicting ventricular arrhythmia after CRT in patients with chronic heart failure

2.5 影响慢性心力衰竭患者 CRT 后发生室性心律失常的危险因素分析 以慢性心力衰竭患者 CRT 后是否发生室性心律失常为因变量 (1 = 是, 0 = 否), 以

NYHA 心功能分级 \geq II 级 (1 = 是, 0 = 否) 及 LVEF、Hb、cTnI、QTc、Tp-Tec、hs-CRP、sST2 (均为连续变量) 为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, NYHA 心功能分级 \geq II 级、cTnI 高、QTc 高、Tp-Tec 高、hs-CRP 高、sST2 高是影响慢性心力衰竭患者 CRT 后发生室性心律失常的独立危险因素 ($P < 0.05$), LVEF 高为其独立保护因素 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 5 血清 hs-CRP、sST2 水平单独与联合预测慢性心力衰竭患者 CRT 后发生室性心律失常的效能

Tab. 5 The efficacy of serum hs-CRP and sST2 levels alone and in combination to predict ventricular arrhythmia after CRT in patients with chronic heart failure

指 标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
血清 hs-CRP	22.64 mg/L	0.862	0.783 ~ 0.942	0.763	0.915	0.678
血清 sST2	55.14 μ g/L	0.887	0.818 ~ 0.956	0.842	0.894	0.736
两者联合	—	0.964	0.939 ~ 0.989	0.947	0.887	0.834

表 6 慢性心力衰竭患者 CRT 后发生室性心律失常的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 6 Multifactor logistic regression analysis of ventricular arrhythmia after CRT in patients with chronic heart failure

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
NYHA \geq II 级	0.572	0.217	6.951	0.008	1.772	1.158 ~ 2.711
LVEF 高	-0.159	0.074	4.616	0.032	0.853	0.738 ~ 0.986
Hb 高	-0.061	0.085	0.512	0.474	0.941	0.797 ~ 1.112
cTnI 高	0.725	0.259	7.838	0.005	2.066	1.243 ~ 3.431
QTc 高	0.397	0.145	7.513	0.006	1.488	1.120 ~ 1.977
Tp-Tec 高	0.468	0.192	5.929	0.015	1.596	1.095 ~ 2.325
hs-CRP 高	0.836	0.276	9.174	0.002	2.307	1.343 ~ 3.963
sST2 高	0.598	0.208	8.274	0.004	1.819	1.210 ~ 2.735

3 讨论

慢性心力衰竭是冠心病等心血管疾病发展的终末阶段, 其 5 年生存率较低, 而 CRT 主要通过植入起搏器来纠正患者心电传导延迟和机械收缩不同步性问题, 已证实能够逆转左心室功能, 改善临床症状^[10]。但室性心律失常是导致患者心源性猝死的常见病因, 慢性心力衰竭患者 CRT 后仍存在室性心律失常风险, 导致预后不佳^[11]。以往研究显示, QT 间期变异度与慢性心力衰竭等并发室性心律失常风险密切相关; QTc 是标准心率下的 QT 间期值, 越大表明静息态下心肌电位越高^[12]。Tp-Te 是预测室性心律失常的有效指标^[13]。本研究结果显示, 慢性心力衰竭 CRT 后发生室性心律失常患者 QTc、Tp-Tec 高于未发生室性心律失常患者, 且 QTc、Tp-Tec 水平高是影响 CRT 后室性心律失常的独立危险因素, 与杨荣等^[14]研究一致。

hs-CRP 是一种急性时相蛋白,在机体炎性反应发生的数小时以内,其水平急速上升。多项研究报道称,hs-CRP 与心肌梗死、慢性心力衰竭、冠心病等心肌损伤疾病的病情发展有关,随着心功能分级加重,hs-CRP 水平逐渐升高^[15-17]。本研究结果发现,慢性心力衰竭 CRT 后发生室性心律失常患者中 NYHA 心功能分级 \geq II 级所占比例、血清 hs-CRP 水平高于未发生室性心律失常患者,提示心功能分级和血清 hs-CRP 水平越高,发生室性心律失常的风险越大。可能原因是心功能分级和血清 hs-CRP 水平高的慢性心力衰竭患者心脏损伤较重,体内炎性反应应激较高,这类患者在进行 CRT 后容易出现室性心律失常的不良预后情况。

ST2 基因位于人类染色体 2q12 上,是 IL-1 基因簇的一部分,其表达蛋白包含 2 种异构体,分别是 ST2L 和 sST2,均为 IL-1 家族成员^[18]。早在 2005 年研究发现,IL-33 是 ST2 的受体配体,人们逐渐对 ST2 信号传递有了新认识^[19]。后研究发现,IL-33 在 ST2 介导的心肌损伤中表现出抗氧化和抗纤维化作用,动物实验表明 IL-33/ST2 信号通路可抑制慢性心力衰竭大鼠体内心肌重构^[20]。Aimo 等^[21]报道称,IL-33 通过结合 ST2L 发挥心肌保护作用,ST2L 是心肌细胞和成纤维细胞质膜上表达的受体,而 sST2 是该受体的一种循环形式,它缺乏跨膜和胞质结构域,可与 IL-33 结合,从而抑制 IL-33 的心脏保护作用。这种抑制作用可导致心肌肥厚、心肌纤维化及心室功能障碍等。越来越多研究证实,sST2 可参与炎性反应、心肌纤维化的发生和进展过程,对慢性心力衰竭患者心血管事件、预后具有重要的预测价值^[22-23]。本研究显示,发生 VA 组患者血清 sST2 水平异常升高,与 Scheirlynck 等^[24]研究一致,提示血清 sST2 水平高的慢性心力衰竭患者 CRT 后发生室性心律失常的风险较大。

cTnI 是反映心肌损伤的公认指标^[25-27]。在本研究中,发生 VA 组患者 cTnI 水平较未发生 VA 组高,LVEF、Hb 水平较未发生 VA 组低,表明发生 VA 组慢性心力衰竭患者心功能损伤更严重。相关性分析结果显示,慢性心力衰竭患者血清 hs-CRP 与 sST2 水平呈正相关,二者均与 NYHA 心功能分级、cTnI、QTc、Tp-Tec、室性心律失常呈正相关,与 LVEF、Hb 水平呈负相关,提示血清 hs-CRP、sST2 水平可能通过一定方式相互影响,共同参与室性心律失常和心肌损伤,推测与长期炎性反应、血管纤维化、基质重构、应激损伤等有关。ROC 曲线结果显示,血清 hs-CRP、sST2 对慢性心力衰竭患者 CRT 后发生室性心律失常有一定预测价值,且两者联合预测效能优于单一指标,提示血清 hs-CRP 联

合 sST2 可用于慢性心力衰竭患者 CRT 后发生室性心律失常的预测。多因素 Logistic 分析结果显示,NYHA 心功能分级 \geq II 级、LVEF 低、cTnI 高、QTc 高、Tp-Tec 高、hs-CRP 高、sST2 高均是影响慢性心力衰竭患者 CRT 后发生室性心律失常的独立危险因素。提示临床上要关注上述指标水平,及时给予干预来预防慢性心力衰竭患者 CRT 后室性心律失常的发生。

综上所述,慢性心力衰竭 CRT 后发生室性心律失常患者血清 hs-CRP、sST2 水平呈高表达,与室性心律失常、QTc、Tp-Tec 存在相关性,二者是室性心律失常发生的危险因素且可预测室性心律失常的发生。但慢性心力衰竭是所有心肌损伤的终末期结果,涉及多个生理、病理信号通路,而非单一因素或通路造成,仍需后续实验探究其作用机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

叶为:研究选题,设计研究方案,论文撰写;刘小燕:实施研究过程,收集数据;赵茂宇:资料调研、整理数据;潘文旭:进行统计学分析;朱佑君:提出研究思路,论文终审

参考文献

- [1] Hayashi H, Yasuda S, Nakano M, et al. Utilization and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure - A report from the CHART-2 study[J]. *Circ Rep*, 2022, 4(6): 264-273. DOI:10.1253/circrep. CR-22-0036.
- [2] Zhang D, Tu H, Wang C, et al. Inhibition of N-type calcium channels in cardiac sympathetic neurons attenuates ventricular arrhythmogenesis in heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(1): 137-148. DOI:10.1093/cvr/cvaa018.
- [3] 黄永跃,宋迎婧,黄潇潇,等.高敏 C-反应蛋白与初发急性心肌梗死患者心肌功能障碍及心力衰竭的关联[J]. *中国急救医学*, 2022, 42(9): 798-802. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2022.09.012.
- [4] Huang YY, Song YJ, Huang XX, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein with myocardial dysfunction and heart failure in the patients with initial acute myocardial infarction [J]. *Chinese Journal of Critical Care Medicine*, 2022, 42(9): 798-802. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2022.09.012.
- [4] Hofer F, Perkman T, Gager G, et al. Comparison of high-sensitivity C-reactive protein vs. C-reactive protein for diagnostic accuracy and prediction of mortality in patients with acute myocardial infarction[J]. *Ann Clin Biochem*, 2021, 58(4): 342-349. DOI:10.1177/00045632211004651.
- [5] Song Y, Li F, Xu Y, et al. Prognostic value of sST2 in patients with heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 304(1): 95-100. DOI:10.1016/j.ijcard.2020.01.039.
- [6] Akdis D, Chen L, Saguner Ardan M, et al. Novel plasma biomarkers predicting biventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy[J]. *Am Heart J*, 2022, 244(1): 66-76. DOI: 10.1016/j.ahj.2021.10.187.

- [7] Lotierzo M, Dupuy AM, Kalmanovich E, et al. sST2 as a value-added biomarker in heart failure[J]. Clin Chim Acta, 2020, 501(1):120-130. DOI:10.1016/j.cca.2019.10.029.
- [8] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10):760-789. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- Heart Failure Group of Cardiovascular Branch, Chinese Medical Association, Heart Failure Committee of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Committee of Chinese Journal of Cardiovascular Diseases. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2018[J]. Chinese Journal of Cardiology, 2018, 46(10):760-789. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [9] Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) [J]. Eur Heart J, 2015, 36(41):2793-2867. DOI:10.1093/eurheartj/ehv316.
- [10] 张晨君, 邱建平, 杨晓英, 等. 心脏再同步化治疗不同应答率与室性心律失常的关系研究[J]. 中国心血管杂志, 2021, 26(4):337-341. DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2021.04.006.
- Zhang CJ, Qiu JP, Yang XY, et al. The study of correlation between different response rates for cardiac resynchronization treatment and ventricular arrhythmias[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Medicine, 2021, 26(4):337-341. DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2021.04.006.
- [11] 陈菲菲, 赵谊昶, 尹晓盟, 等. 慢性心力衰竭患者心脏再同步化治疗后心律失常导管消融现状[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(11):927-930. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.11.016.
- Chen FF, Zhao YC, Yin XM, et al. Current status of catheter ablation for arrhythmia after cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure[J]. Chinese Journal of Cardiology, 2019, 47(11):927-930. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.11.016.
- [12] Funck-Brentano C, Salem JE. Influence of baseline QTc on totalol-induced prolongation of ventricular repolarization in men and women[J]. Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(7):3510-3515. DOI:10.1111/bcp.15188.
- [13] 刘晓慧, 同兴国, 张学萍. AMI 病人心电图 Tp-Te、Tp-Te/QT 与室性心律失常及心功能的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(13):2491-2493. DOI:10.12102/j.issn.1672-1349.2022.13.041.
- Liu XH, Yan XG, Zhang XP. The relationship between electrocardiogram Tp Te, Tp Te/QT and ventricular arrhythmia and cardiac function in patients with AMI[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease, 2022, 20(13):2491-2493. DOI:10.12102/j.issn.1672-1349.2022.13.041.
- [14] 杨荣, 朱曙光, 鲁兰兰, 等. 心电图参数联合血清学指标对慢性心力衰竭患者发生室性心律失常的诊断价值[J]. 医学综述, 2021, 27(17):3509-3514. DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2021.17.033.
- Yang R, Zhu SG, Lu LL, et al. Diagnostic value of electrocardiogram parameters combined with serum indexes for ventricular arrhythmia in patients with chronic heart failure[J]. Medical Recapitulate, 2021, 27(17):3509-3514. DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2021.17.033.
- [15] 师树田, 李艳芳, 蒋志丽, 等. 高敏 C 反应蛋白对老年急性心肌梗死合并射血分数减低的心力衰竭患者预后的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(7):693-696. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2022.07.006.
- Shi ST, Li YF, Jiang ZL, et al. Effect of hs-CRP on prognosis in the elderly with acute myocardial infarction and heart failure with reduced ejection fraction[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2022, 24(7):693-696. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2022.07.006.
- [16] 任芳, 王一丹, 甘丰. 血清 hs-CRP、sICAM-1 在慢性心力衰竭患者中的变化及与近期预后的相关性[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(8):1107-1111. DOI:10.3969/j.issn.1007-4287.2021.08.001.
- Ren F, Wang YD, Gan F. Changes of serum hs-CRP and sICAM-1 in patients with chronic heart failure and their correlation with short-term prognosis[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2021, 25(8):1107-1111. DOI:10.3969/j.issn.1007-4287.2021.08.001.
- [17] Pellicori P, Zhang J, Cuthbert J, et al. High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes, and mode of death[J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(1):91-100. DOI:10.1093/cvr/cvz198.
- [18] Zhang Q, He X, Ling J, et al. Association between circulating cell-free DNA level at admission and the risk of heart failure incidence in acute myocardial infarction patients[J]. DNA Cell Biol, 2022, 41(8):742-749. DOI:10.1089/dna.2022.0238.
- [19] 张晓芙, 颜上程, 程馨仪, 等. IL-33/ST2 信号通路在肿瘤发生、发展和抗肿瘤免疫应答中的作用及其机制[J]. 现代免疫学, 2022, 42(3):236-242.
- Zhang XF, Yan SC, Chen XY, et al. The role and mechanism of IL-33/ST2 signaling pathway in tumor genesis, development and anti-tumor immune response[J]. Current Immunology, 2022, 42(3):236-242.
- [20] Zhao YN, Li H, Zhao C, et al. ST2 silencing aggravates ventricular remodeling and chronic heart failure in rats by mediating the IL-33/ST2 axis[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2020, 14(9):1201-1212. DOI:10.1002/term.3091.
- [21] 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. DOI:10.1016/j.jacc.2019.08.1039.
- [22] 姜炜, 尹析凡, 朱洁琳. 慢性心力衰竭患者血清肝细胞生长因子、可溶性 ST2 及 D-二聚体水平与心功能及心血管事件的关系[J]. 心脑血管病防治, 2021, 21(5):426-429. DOI:10.3969/j.issn.1009-816x.2021.05.003. (下转 577 页)

- 效及临床安全性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(5): 577-579, 583.
- Gong YM, Si L, Guo XJ, et al. Curative effect and clinical safety of Shexiang Tongxin Gutta Pills in treatment of microvascular angina[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2021, 13(5): 577-579, 583.
- [11] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 227.
- [12] 中国医师协会中西医结合医师分会, 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中国中西医结合学会重症医学专业委员会, 等. 急性心肌梗死中西医结合诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(3): 272-284. DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210802. 095. Doctor Society of Integrative Medicine, Chinese Association of Integrated Traditional and Western Medicine Cardiovascular Disease Committee, Chinese Association of Integrated Traditional and Western Medicine Intensive Medicine Committee, et al. Diagnosis and treatment Guidelines of Integrated Chinese and Western Medicine for acute myocardial infarction [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2018, 38(3): 272-284. DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210802. 095.
- [13] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 69.
- [14] 林书坡, 郑艳秋, 郑春贵, 等. 前列地尔对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者经 PCI 后心肌缺血再灌注、血清炎症因子、氧化应激和血管内皮功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(24): 5153-5156. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2020. 24. 001. Lin SP, Zheng YQ, Zheng CG, et al. Effects of alprostadil on myocardial ischemia-reperfusion, serum inflammatory factors, oxidative stress and vascular endothelial function after PCI in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2020, 40(24): 5153-5156. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2020. 24. 001.
- [15] 蔡宜婷, 邢浩然, 郝明辉, 等. STEMI 再灌注微血管损伤的心脏磁共振成像新进展[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(12): 1237-1242. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112148-20220403-00240. Cai YT, Xing HR, Hao MH, et al. Recent advances in cardiac magnetic resonance imaging after STEMI reperfusion microvascular injury [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2022, 50(12): 1237-1242. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112148-20220403-00240.
- [16] Mui D, Zhang Y. Mitochondrial scenario: Roles of mitochondrial dynamics in acute myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. J Recept Signal Transduct Res, 2021, 41(1): 1-5. DOI: 10. 1080/10799893. 2020. 1784938.
- [17] 王明亮, 刘敏, 徐亚伟, 等. 心肌缺血再灌注时内皮功能紊乱与心肌细胞凋亡的相关性研究[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(4): 501-505. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2021. 04. 020.
- [18] 杨杉杉. 基于 TGF- β_1 /ALK1/Smad1/5 信号通路的麝香通心滴丸促血管新生作用机制研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2021.
- [19] 齐娜, 段文娟, 李雅婧, 等. 麝香酮药理作用的研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(8): 3042-3047. DOI: 10. 11842/wst. 20181223004.
- [20] 苏坤莲, 凡永杰, 刘原, 等. 冰片对心脑血管系统药理作用及其机制的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(9): 2001-2003. DOI: 10. 13192/j. issn. 1000-1719. 2018. 09. 066.
- [21] 李占鹰, 贾林, 袁丽君, 等. 丹参素药理作用的研究进展[J]. 华西药学杂志, 2021, 36(5): 600-603. DOI: 10. 13375/j. cnki. wjps. 2021. 05. 024.
- [22] 廖思勤. 人参皂苷药理作用的研究[J]. 当代医药论丛, 2022, 20(12): 20-23. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-7629. 2022. 12. 006.
- [23] 陈瀛澜, 郝艳艳, 郭夫江, 等. 蟾酥化学成分及药理活性研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(12): 2579-2588. DOI: 10. 7501/j. issn. 0253-2670. 2017. 12. 033.

(收稿日期: 2023-02-03)

(上接 571 页)

- Jiang W, Yin XF, Zhu JL. The relationship between the levels of hepatocyte growth factor, solubility suppression of tumorigenicity 2, D-dimer and cardiac function and cardiovascular events in patients with chronic heart failure [J]. Cardio-cerebrovascular Disease Prevention and Treatment, 2021, 21(5): 426-429. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-816x. 2021. 05. 003.
- [23] Vergaro G, Gentile F, Aimò 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. DOI: 10. 1002/ehf2. 13883.
- [24] Scheirlynck E, Dejgaard LA, Skjolsvik E, et al. Increased levels of sST2 in patients with mitral annulus disjunction and ventricular arrhythmias [J]. Open Heart, 2019, 6(1): 1-12. DOI: 10. 1136/openhrt-2019-001016.
- [25] 张海平, 赵静敏, 屠艳辉, 等. 慢性心力衰竭患者血清 SDC4、CatS 水平与心室重构及预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(7): 700-705, 710. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 07. 006. Zhang HP, Zhao JM, Tu YH, et al. Relationship between serum SDC4 and CatS levels and ventricular remodeling and prognosis in patients with chronic heart failure [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21(7): 700-705, 710. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 07. 006.
- [26] 王丽响, 商秀洋, 吴华芹, 等. 芪苈强心胶囊对扩张型心肌病失代偿心力衰竭治疗好转出院患者易损期心功能的影响[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(2): 134-138. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 02. 006. Wang LY, Shang XY, Wu HQ, et al. Effects of Qiliqiangxin capsule on cardiac function in vulnerable stage patients with dilated cardiomyopathy and de-compensated heart failure [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21(2): 134-138. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 02. 006.
- [27] Luo J, Zhao W, Gan Y, et al. Cardiac Troponin I R193H mutation is associated with mitochondrial damage in cardiomyocytes [J]. DNA Cell Biol, 2021, 40(2): 184-191. DOI: 10. 1089/dna. 2020. 5828. (收稿日期: 2022-11-08)