

· 临床研究 ·

血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白、N 末端脑钠肽前体、神经酰胺风险评分联合 Fried 衰弱量表对老年慢性心力衰竭患者预后的评估价值

赵娟¹, 卢海龙^{2*}, 杨雪¹, 高卉¹, 林天素¹, 杨荣礼²⁽¹⁾ 徐州医科大学第一临床医学院老年医学科, 江苏 徐州 221000; ⁽²⁾ 徐州医科大学附属医院老年医学科, 江苏 徐州 221004)

【摘要】 目的 探讨血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白 (sST2)、N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、神经酰胺风险 (CERT) 评分联合 Fried 衰弱量表对老年慢性心力衰竭 (CHF) 患者预后的评估价值。方法 回顾性分析 2020 年 7 月至 2021 年 7 月于徐州医科大学附属医院收治住院治疗的 304 例老年慢性心力衰竭患者的临床资料。随访 1 年, 根据随访期间是否发生不良心血管事件 (MACE) 将患者分为 MACE 组 (76 例) 和非 MACE 组 (228 例)。比较 2 组患者血清 sST2、NT-proBNP、CERT 评分及衰弱的差异。采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。根据数据类型, 分别采用 *t* 检验、秩和检验或 χ^2 检验进行组间比较。采用 Spearman 相关分析左心室射血分数 (LVEF) 与 sST2、NT-proBNP、CERT 评分等指标的相关性。采用 logistic 回归分析 MACE 的影响因素。绘制受试者工作特征曲线 (ROC), 分析血清 sST2、NT-proBNP、CERT 评分及衰弱对老年慢性心力衰竭患者预后的评估价值。结果 sST2、NT-proBNP、CERT 评分与 LVEF 呈负相关 ($r = -0.241, -0.193, -0.183; P < 0.05$)。与非 MACE 组比较, MACE 组患者 sST2、NT-proBNP、CERT 评分、衰弱比例更高, LVEF 值更低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 sST2、NT-proBNP 水平、CERT 评分、衰弱对 CHF 患者预后不良的预测的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.695、0.713、0.636、0.658, 四项联合预测 AUC 为 0.800。结论 血清 sST2、NT-proBNP、CERT 评分及衰弱是老年 CHF 患者发生 MACE 的重要影响因素, 具有较高的预后预测价值, 且联合预测价值更高。

【关键词】 老年人; 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白; N 末端脑钠肽前体; 神经酰胺评分; 衰弱; 慢性心力衰竭**【中图分类号】** R592**【文献标志码】** A**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.01.006

Predictive value of serum sST2, NT-proBNP and CERT score combined with Fried frailty scale for prognosis of elderly patients with chronic heart failure

ZHAO Juan¹, LU Hai-Long^{2*}, YANG Xue¹, GAO Hui¹, LIN Tian-Su¹, YANG Rong-Li²⁽¹⁾ Department of Geriatric Medicine, First Clinical Medical College, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China; ⁽²⁾ Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China)

【Abstract】 Objective To investigate the assessment value of serum soluble growth stimulation expressed gene 2 (sST2), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and ceramide test (CERT) score combined with Fried frailty scale in evaluating the prognosis of chronic heart failure (CHF) in elderly patients. **Methods** A retrospective study was conducted on the 304 elderly CHF patients who were hospitalized in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from July 2020 to July 2021. According to whether major adverse cardiovascular events (MACE) occurred during the follow-up period of 1 year, they were divided into MACE group (76 cases) and non-MACE group (288 cases). The serum sST2, NT-proBNP, CERT score and frailty status were compared between the two groups. SPSS statistics 25.0 was used for data analysis. Based on the data type, student's *t* test, rank sum test or Chi-square test was employed for intergroup comparison. Spearman correlation was applied to analyze the correlation of left ventricular ejection fraction (LVEF) with sST2, NT-proBNP, CERT score and other indicators. The influencing factors of MACE were analyzed by logistic regression analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the prognostic value of serum sST2, NT proBNP, CERT scores and frailty status in elderly CHF patients. **Results** Serum sST2, NT-proBNP and CERT score were negatively correlated with LVEF ($r = -0.241, -0.193, -0.183; P < 0.05$). The MACE group had higher sST2, NT-proBNP and CERT score, larger proportion of frail patients, and lower LVEF when compared with the non-MACE group ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of poor prognosis of CHF patients predicted by serum sST2, NT-proBNP, CERT scores and frailty were 0.695, 0.713, 0.636 and 0.658, respectively, and the AUC of combined prediction was 0.800. **Conclusion** Serum sST2, NT-proBNP, CERT score and frailty are important factors affecting the occurrence of MACE in elderly patients with CHF. They have high prognostic value, and even higher prognostic value when combined together.

收稿日期: 2022-08-03; 接受日期: 2022-09-16

基金项目: 徐州市科技局资助课题 (KC16SH078)

通信作者: 卢海龙, E-mail: victor5769@126.com

【Key words】 aged; soluble growth stimulation expressed gene 2; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; ceramide test; frailty; chronic heart failure

This work was supported by the Project of Xuzhou Science and Technology Bureau (KC16SH078).

Corresponding author: LU Hai-Long, E-mail: victor5769@126.com

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种心血管疾病发展的最终结局。随着人口老龄化日益加重,CHF再住院率与死亡率不断上升,严重影响患者的生活质量和预后^[1]。因此早期预测并及时采取有效的治疗措施对于改善CHF患者的预后具有重要价值。

N末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)是诊断心力衰竭最完善的生物标志物之一^[2],目前已广泛应用于CHF患者的诊断及预后。可溶性生长刺激表达基因2蛋白(soluble growth stimulation expressed gene 2, sST2)作为一种新型心脏标志物,血管充血、炎症和促纤维化均可刺激其释放^[3],与心力衰竭预后密切相关。神经酰胺是一类生物活性鞘脂,在细胞凋亡、炎症和动脉粥样硬化的发生发展中具有重要作用^[4],许多证据表明神经酰胺对心血管不良结局有独立预测价值。神经酰胺风险评分(ceramide test, CERT)是根据不同类型的神经酰胺浓度及其比率制定的风险评分模型,用以预测心血管死亡风险,因其简单、直观的特点目前已被开发适用于临床实践。有研究表明,CERT高风险患者较低风险患者心血管死亡风险显著增加^[5]。衰弱是一种以多种生理系统功能和储备过度下降为特征的综合征^[6]。研究发现衰弱是老年CHF事件的独立危险因素^[7]。但是目前关于血清sST2、NT-proBNP、CERT评分与衰弱联合预测老年CHF预后的相关报道相对较少,本研究旨在探讨血清sST2、NT-proBNP、CERT评分及衰弱对老年CHF患者近期预后的评估价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2020年7月至2021年7月于徐州医科大学附属医院收治住院治疗的304例老年CHF患者的临床资料,其中射血分数降低者119例、射血分数中间值者76例、射血分数保留的心力衰竭患者109例。根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[8]给予患者规范化治疗,结合患者个体差异给予强心、利尿、扩血管等治疗,选用美托洛尔、螺内酯、依那普利等药物。通过复查、再住院、电话联系等方式对患者进行1年随访,记录1年内患者主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular

events, MACE)的发生情况:心力衰竭再入院或心源性死亡。根据患者是否发生MACE将患者分为MACE组(76例)和非MACE组(228例),其中MACE组中心力衰竭再入院65例,心源性死亡11例。收集患者一般资料,包括年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、吸烟史(>20支/年即认为有吸烟史)、高血压史、糖尿病史、脑血管病史等。纳入标准:(1)年龄≥60岁;(2)符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》CHF诊断的相关标准^[8]。排除标准:(1)伴有先心病、心肌病、肺源性心脏病、急性心肌梗死;(2)伴有重症感染、严重肝肾功能不全;(3)伴有恶性肿瘤;(4)伴有痴呆、认知障碍等精神疾病;(5)出院后随访丢失者。

1.2 观察指标

(1)所有患者在入院次日清晨空腹采血,检测白细胞计数、血红蛋白、白蛋白、血肌酐、尿素、胱抑素C、空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇等水平。(2)利用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immuno sorbent, ELISA)测定sST2水平,试剂盒来自广州春康生物科技有限公司;利用电化学发光全自动免疫分析仪测定NT-proBNP水平,试剂盒来自罗氏有限公司;利用高效液相色谱串联质谱(high performance liquid chromatograph tandem mass spectrometer, HPLC-MS/MS)法检测血清神经酰胺水平,试剂盒来自浙江佰辰医疗科技有限公司。(3)所有患者入院后采用多普勒彩色超声仪(飞利浦iE Elite)检测患者心脏情况,记录左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)水平。

1.3 Fried衰弱量表评估

采用Fried衰弱表型量表对患者进行衰弱评估^[9],包括:(1)不明原因的体质量下降;(2)疲乏;(3)握力下降;(4)行走速度下降;(5)躯体活动能力降低即体力活动下降。符合3项或3项以上定义为衰弱,低于3项为非衰弱。

1.4 CERT风险评分

采用神经酰胺风险评分系统1(ceramide test 1, CERT1)对患者血液中检测出的神经酰胺具体数值进行打分,将棕榈酰-鞘氨醇[ceramide with palmitic acid, Cer(16:0)]、硬脂酰-鞘氨醇[ceramide with stearic acid, Cer(18:0)]、二十四烷酰-鞘氨醇

[ceramide with lignoceric acid, Cer(24:0)]、神经酰-鞘氨醇[ceramide with lignoceric acid:1 double bond, Cer(24:1)]的浓度或比率在第4个四分位数的值分配2分,第3个四分位数的值分配1分,第1和第2个四分位数分配0分, CERT1总分从0到12。根据评分将患者分为4个风险类别,0~2分低风险,3~6分中风险,7~9分高风险,10~12分极高风险。评分标准^[5]详见表1。

表1 神经酰胺项目检测及评分标准

Table 1 Testing and scoring criteria of ceramide items

Item	Measurement result(μmol/L)		
	0 point	1 point	2 points
Cer(16:0)	<0.29	0.29-0.33	≥0.34
Cer(18:0)	<0.11	0.11-0.13	≥0.14
Cer(24:1)	<1.14	1.14-1.33	≥1.34
Cer(16:0)/Cer(24:0)	<0.08	0.08-0.10	≥0.11
Cer(18:0)/Cer(24:0)	<0.03	0.03-0.04	≥0.05
Cer(24:1)/Cer(24:0)	<0.35	0.35-0.42	≥0.43

1.5 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料使

用中位数(四分位数间距)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析 LVEF 与 sST2、NT-proBNP、CERT 评分等指标的相关性。采用多因素 logistic 回归分析 MACE 的影响因素。使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MACE 组与非 MACE 组一般资料比较

MACE 组年龄、高血压病、合并症数量、血清 sST2、NT-proBNP、CERT 评分、衰弱比例均高于非 MACE 组,而 LVEF 低于非 MACE 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2 组患者性别、BMI、吸烟史、糖尿病、脑血管病及其他实验室指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$;表2)。

2.2 血清 sST2、NT-proBNP、CERT 评分与 LVEF 的相关性

Spearman 相关分析结果显示,血清 sST2、NT-proBNP、CERT 评分与 LVEF 呈负相关($r = -0.241, -0.193, -0.183; P < 0.05$);与年龄及合并症数量无明显相关性($P > 0.05$)。

表2 2组患者基线资料比较

Table 2 Comparison of baseline data between two groups

Item	Non-MACE group (n=228)	MACE group (n=76)	$\chi^2/t/Z$	P value
Gender(male/female, n)	138/90	40/36	1.464	0.226
Age[years, $M(Q_1, Q_3)$]	70.00(64.00,77.00)	76.50(71.00,81.00)	-4.093	<0.001
BMI[kg/m ² , $M(Q_1, Q_3)$]	23.66(21.54,26.58)	24.55(21.70,27.54)	-1.426	0.154
Smoking history[n(%)]	65(28.51)	17(22.37)	1.091	0.296
Hypertension[n(%)]	99(43.42)	48(63.16)	8.891	0.003
DM[n(%)]	49(21.49)	20(26.32)	0.756	0.385
CVD[n(%)]	44(19.30)	21(27.63)	2.355	0.125
Complication[$M(Q_1, Q_3)$]	1.00(0.00,2.00)	2.00(1.00,3.00)	-3.967	<0.001
Frailty[n(%)]	111(48.68)	61(80.26)	23.137	<0.001
LVEF[% , $M(Q_1, Q_3)$]	46.00(37.00,55.00)	40.50(32.00,50.75)	-2.879	0.004
WBC[$\times 10^9/L, M(Q_1, Q_3)$]	6.70(5.20,8.62)	6.95(5.57,9.25)	-1.164	0.244
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	128.48±22.89	123.17±20.41	1.798	0.073
ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	38.29±5.21	38.17±4.19	0.189	0.851
Urea[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	6.84(5.37,9.02)	6.92(5.71,12.22)	-1.823	0.068
SCr(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	89.79±60.15	102.89±68.16	-1.590	0.113
CysC[mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.13(0.93,1.49)	1.21(1.00,1.72)	-1.563	0.118
FBG[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	5.61(4.94,7.16)	5.70(4.96,7.34)	-0.369	0.712
TC[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	3.88(2.99,4.71)	3.68(3.01,4.57)	-0.310	0.757
TG[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.18(0.79,1.57)	1.11(0.77,1.57)	-0.435	0.664
HDL-C[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.02(0.82,1.24)	0.99(0.80,1.23)	-0.152	0.879
LDL-C[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	2.28(1.72,2.96)	2.21(1.73,3.01)	-0.217	0.828
sST2[ng/ml, $M(Q_1, Q_3)$]	41.91(26.58,72.42)	70.60(44.78,124.33)	-5.104	<0.001
NT-proBNP[pg/ml, $M(Q_1, Q_3)$]	2394.50(1113.39,5496.93)	4883.50(2789.25,18102.25)	-5.563	<0.001
CERT[points, $M(Q_1, Q_3)$]	5.00(4.00,10.00)	9.00(6.00,10.00)	-3.569	<0.001

BMI: body mass index; DM: diabetes mellitus; CVD: cerebrovascular disease; LVEF: left ventricular ejection fraction; WBC: white blood cell; Hb: hemoglobin; ALB: albumin; SCr: serum creatinine; CysC: cystatin C; FBG: fasting blood glucose; TC: total cholesterol; TG: triglyceride; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; sST2: soluble growth stimulation expressed gene 2; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; CERT: ceramide test.

2.3 多因素 logistic 回归分析 MACE 的影响因素

以 MACE 组为因变量(有 MACE 赋值为 1、非 MACE 赋值为 0),将单因素中差异存在统计学意义的因素(年龄、高血压病、合并症数量、LVEF、NT-proBNP、sST2、CERT 评分、衰弱)作为自变量,进行多因素 logistic 回归分析,结果显示 LVEF、sST2、NT-proBNP、CERT 评分及衰弱均是 CHF 发生 MACE 的重要影响因素($P<0.05$;表 3)。

2.4 ROC 曲线分析血清 sST2、NT-proBNP、CERT 评分及衰弱对 MACE 的预测价值

将 sST2、NT-proBNP、CERT 评分 3 个指标通过 logistic 回归分析形成联合指标($0.982740 \times \text{衰弱} + 0.006327 \times \text{sST2} + 0.000037 \times \text{NT-proBNP} + 0.094285 \times \text{CERT 评分} - 4.835933$),ROC 曲线显示 sST2、NT-proBNP、CERT 评分、衰弱均能够预测 MACE 的发生($P<0.05$),且 4 项联合预测的曲线下面积(area under the curve, AUC=0.800)明显大于 sST2、NT-proBNP、CERT 评分和衰弱单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$;表 4,图 1)。

3 讨论

CHF 常发生在循环系统疾病的终末期,具有高发病率和高死亡率的特点,老年患者是 CHF 的高发人群。因此对老年 CHF 的早期诊断、病情评估和预

后预测非常重要。目前许多循环分子已被提议作为 CHF 的生物标志物,其中一些作为风险预测工具正获得越来越多的认可^[10]。

随着患者心力衰竭严重程度的增加,其心脏压力或容量负荷也在增加,血浆 NT-proBNP 的水平也相应升高^[11]。因此,NT-proBNP 被认为是诊断心力衰竭的敏感指标,并且可以独立预测 CHF 预后。ST2 是白细胞介素 1 受体家族的成员,主要以跨膜型 ST2(transmembrane growth stimulation expressed gene 2, ST2L)和 sST2 两种形式存在。sST2 通过竞争性结合白细胞介素 33(interleukin 33, IL-33),抑制 IL-33/ST2L 信号通路从而引起促纤维化和促凋亡信号,加速心脏重构和心室功能障碍^[12]。sST2 对 CHF 患者的心血管死亡率及 CHF 住院率都有较强的独立预测价值^[10]。本研究 Spearman 相关性分析显示,年龄、合并症数量与 LVEF 无明显相关性,而血清 sST2、NT-proBNP 与 LVEF 呈负相关,且两者在 MACE 组明显高于非 MACE 组,进一步说明血清 sST2、NT-proBNP 水平与心室负荷增加、心功能受损有密切联系,加大了 CHF 患者不良预后风险,这与国外研究报道相一致^[13]。

神经酰胺是鞘磷脂代谢的核心分子,其参与的细胞凋亡、炎症和应激反应都是心力衰竭的致病因素^[14]。神经酰胺与心力衰竭的相关机制尚不清楚,

表 3 多因素 logistic 回归分析 MACE 的危险因素

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of risk factors of MACE

Factor	B	SE	Wald	P value	OR	95%CI
Age	0.032	0.022	2.072	0.150	1.033	0.988-1.079
Hypertension	0.332	0.388	0.732	0.392	1.394	0.651-2.985
Complication	0.189	0.162	1.357	0.244	1.208	0.879-1.659
LVEF	-0.027	0.013	3.963	0.047	0.948	0.951-1.000
Frailty	0.983	0.432	5.181	0.023	2.672	1.146-6.227
sST2	0.006	0.003	4.565	0.033	1.006	1.001-1.012
NT-proBNP	0.000	0.000	3.980	0.046	1.000	1.000-1.000
CERT scores	0.094	0.046	4.128	0.042	1.099	1.003-1.204
Constant	-4.836	1.668	8.407	0.004	0.008	

MACE: major adverse cardiovascular events; LVEF: left ventricular ejection fraction; sST2: soluble growth stimulation expressed gene 2; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; CERT: ceramide test.

表 4 血清 sST2、NT-proBNP、CERT 评分及衰弱预测 CHF 患者预后的价值

Table 4 Value of serum sST2, NT-proBNP, CERT scores and frailty in predicting prognosis of CHF patients

Factor	AUC	Cutoff value	Sensitivity	Specificity	P value	95%CI
Frailty	0.658	0.035	0.803	0.513	<0.001	0.59-0.725
sST2	0.695	56.15	0.684	0.640	<0.001	0.629-0.762
NT-proBNP	0.713	1990.855	0.882	0.439	<0.001	0.650-0.776
CERT scores	0.636	5.50	0.803	0.509	0.004	0.572-0.700
Joint prediction	0.800	-2.970	0.882	0.667	<0.001	0.746-0.854

sST2: soluble growth STimulation expressed gene 2; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; CERT: coronary event risk; CHF: chronic heart failure; AUC: area under the curve.

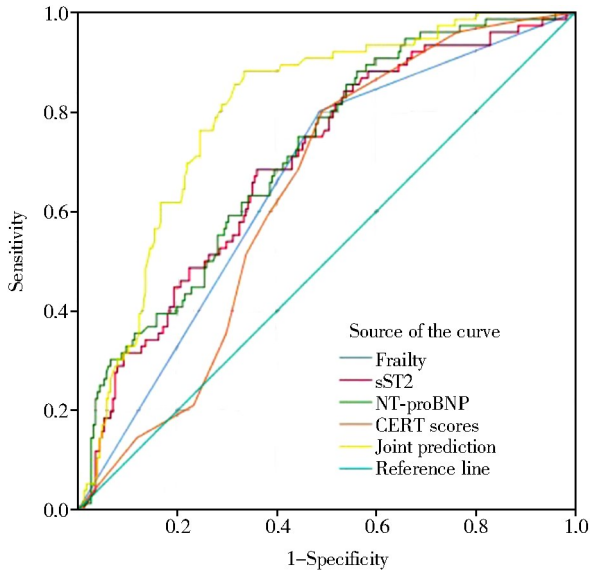


图1 ROC曲线分析血清sST2、NT-proBNP、CERT评分及衰弱预测CHF患者预后的价值

Figure 1 Value of serum sST2, NT-proBNP, CERT scores and frailty in predicting prognosis of CHF patients by ROC curve
sST2: soluble growth STimulation expressed gene 2; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; CERT: ceramide test; CHF: chronic heart failure; ROC: receiver operating characteristic.

可能是神经酰胺通过脂蛋白在组织之间进行运输,在心力衰竭中起着因果作用,使神经酰胺和神经酰胺合成酶在衰竭的心肌中升高,进而加速心室重构和纤维化^[15]。神经酰胺已被证明是CHF和左心室收缩功能减退患者死亡的独立危险因素^[14]。CERT评分因其形式简明、图形易懂的特点在临床具有实用性。CERT1最初主要应用于冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)患者,是社区心血管疾病和MACE的有力预测因子^[16]。现有研究发现^[17], Cer16:0、Cer24:1在心力衰竭患者心脏组织中显著积累,且Cer16:0、Cer18:0与心力衰竭患者死亡或再入院的风险增加相关, Cer24:0与之无关, CERT1可能也影响着心力衰竭的不良预后。本研究结果显示, CERT评分与LVEF呈负相关,说明循环中神经酰胺水平的升高可促进病理性心室重塑和心功能恶化。MACE组CERT评分明显高于非MACE组,这表明高水平的神经酰胺会增加心血管不良事件的发生率, CERT评分可以预测MACE的发生。血清神经酰胺浓度受到某些药物和生活方式的影响^[18,19],包括饮食和运动,因此动态监测CERT评分可以为患者的个性化治疗提供附加价值。

人口老龄化的进展使得越来越多的老年CHF

患者表现出衰弱的迹象。衰弱常与心力衰竭共存,它们有一些共同的病理生理机制,如慢性炎症、氧化应激、骨骼肌异常和神经内分泌失调等^[6]。衰弱影响着心力衰竭的健康结局。一项meta分析显示^[20],衰弱增加了老年人心力衰竭风险和全因死亡率。本研究结果显示, MACE组的衰弱患者比例明显高于非MACE组,可能是衰弱加重了炎症因子进展、动脉粥样硬化和共病的发生等,增加了心力衰竭预后不良的风险。因此对老年CHF患者进行衰弱评估尤为重要,方便早期预防和干预。

本研究结果显示, MACE组中除了年龄高、高血压病、合并症数量多和LVEF低外,血清sST-2、NT-proBNP水平、CERT评分和衰弱比例也高于非MACE组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素logistic回归分析提示LVEF、血清sST2、NT-proBNP、CERT评分和衰弱都是影响MACE发生的重要危险因素。CHF的预后受很多因素影响,需要综合参考多项指标变化才能较为全面地判断患者预后。本研究中, ROC曲线结果显示sST2、NT-proBNP、CERT评分和衰弱预测的AUC分别为0.695、0.713、0.636、0.658,联合检测AUC为0.800,明显高于单个指标的检测,且灵敏度和特异度也有较大提高,说明血清sST2、NT-proBNP、CERT评分和衰弱在老年CHF患者中可能存在内在联系,联合检测更有助于预测MACE的发生。因此临床上应密切关注患者sST2、NT-proBNP、CERT评分的水平及是否存在衰弱,对可能有心力衰竭再发或心血管死亡风险的患者予重点关注,并实施长期规范化治疗。

本研究的不足之处:(1)纳入的样本量较少,且所选取的研究对象均来自同一家医院,可能存在一定的偏倚;(2)随访时间较短,只对血清sST2、NT-proBNP、CERT评分和衰弱在老年CHF患者中的预测价值进行了初步评估,未能对CHF患者进行高危人群的筛选和危险分层;(3)只探讨了神经酰胺评分对心力衰竭结局的预测,在后续研究中还需进一步分析不同类型神经酰胺的功能及对心力衰竭风险的影响。关于CERT对心力衰竭MACE的预测价值,目前尚缺乏相关前瞻性的研究,本研究结果具有参考性。

综上,血清sST2、NT-proBNP水平、CERT评分和衰弱预测老年慢性心力衰竭患者MACE发生具有重要临床价值,且联合预测价值更高,可为临床CHF的治疗和管理提供指导方向。

【参考文献】

[1] Tanaka S, Yamashita M, Saito H, *et al.* Multidomain frailty in heart failure: current status and future perspectives [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2021, 18(3): 107–120. DOI: 10.1007/s11897-021-00513-2.

[2] Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, *et al.* Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization; an individual patient meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(23): 1559–1567. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu090.

[3] Aimo A, Januzzi JL Jr, 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.

[4] Hilvo M, Vasile VC, Donato LJ, *et al.* Ceramides and ceramide scores; clinical applications for cardiometabolic risk stratification[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 570628. DOI: 10.3389/fendo.2020.570628.

[5] de Carvalho LP, Tan SH, Ow GS, *et al.* Plasma ceramides as prognostic biomarkers and their arterial and myocardial tissue correlates in acute myocardial infarction[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(2): 163–175. DOI: 10.1016/j.jacbs.2017.12.005.

[6] Pandey A, Kitzman D, Reeves G. Frailty is intertwined with heart failure: mechanisms, prevalence, prognosis, assessment, and management[J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(12): 1001–1011. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.10.005.

[7] Uchmanowicz I, Nessler J, Gobbens R, *et al.* Coexisting frailty with heart failure[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 791. DOI: 10.3389/fphys.2019.00791.

[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 Study Group of Chinese Society of Cardiology, Heart Failure Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guidelines for diagnosis and treatment of heart failure in China 2018 [J]. *Chin J Cardiol*, 2018, 46(10): 760–789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.

[9] Fried LP, Tangen CM, Walston J, *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56(3): M146–M156. DOI: 10.1093/gerona/56.3.m146.

[10] Emdin M, Aimo A, Vergaro G, *et al.* sST2 predicts outcome in

chronic heart failure beyond NT-proBNP and high-sensitivity troponin T[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(19): 2309–2320. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2165.

[11] Pan W, Yang DH, Yu P, *et al.* Comparison of predictive value of NT-proBNP, sST2 and MMPs in heart failure patients with different ejection fractions [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 208. DOI: 10.1186/s12872-020-01493-2.

[12] 崔雪飞, 许官学, 马懿. 可溶性 ST2 在心力衰竭中的研究进展[J]. *海南医学*, 2020, 31(21): 2800–2803. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2020.21.023.

Cui XF, Xu GX, Ma Y. Research progress of soluble ST2 in heart failure[J]. *Hainan Med J*, 2020, 31(21): 2800–2803. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2020.21.023.

[13] Huang A, Qi X, Hou WG, *et al.* Prognostic value of sST2 and NT-proBNP at admission in heart failure with preserved, mid-ranged and reduced ejection fraction [J]. *Acta Cardiol*, 2018, 73(1): 41–48. DOI: 10.1080/00015385.2017.1325617.

[14] Shu H, Peng Y, Hang W, *et al.* Emerging roles of ceramide in cardiovascular diseases[J]. *Aging Dis*, 2022, 13(1): 232–245. DOI: 10.14336/AD.2021.0710.

[15] Ji R, Akashi H, Drosatos K, *et al.* Increased de novo ceramide synthesis and accumulation in failing myocardium [J]. *JCI Insight*, 2017, 2(9): e82922. DOI: 10.1172/jci.insight.82922.

[16] Hoffman M, Palioura D, Kyriazis ID, *et al.* Cardiomyocyte Krüppel-like factor 5 promotes de novo ceramide biosynthesis and contributes to eccentric remodeling in ischemic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2021, 143(11): 1139–1156. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047420.

[17] Vasile VC, Meeusen JW, Medina Inojosa JR, *et al.* Ceramide scores predict cardiovascular risk in the community[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(4): 1558–1569. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315530.

[18] Cirillo F, Piccoli M, Ghiroldi A, *et al.* The antithetic role of ceramide and sphingosine-1-phosphate in cardiac dysfunction[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(7): 4857–4873. DOI: 10.1002/jcp.30235.

[19] Javaheri A, Allegood JC, Cowart LA, *et al.* Circulating ceramide 16:0 in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(17): 2273–2275. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.02.062.

[20] Wang XG, Zhou CL, Li YW, *et al.* Prognostic value of frailty for older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 8739058. DOI: 10.1155/2018/8739058.

(编辑: 郑真真)