

可溶性 ST-2 对接受阿霉素化疗乳腺癌患者的左心功能及结构变化预测价值的研究



段奇¹, 杨颖涛¹, 杨青², 刘晓哲¹

1. 郑州大学第五附属医院乳腺外科 (郑州 450052)

2. 郑州大学第五附属医院超声诊断科 (郑州 450052)

【摘要】 目的 通过检测乳腺癌患者接受阿霉素化疗后的可溶性致癌抑制因子 2 (sST-2) 水平以及心脏功能指标, 评估 sST-2 水平对左心功能损害的预测价值。方法 回顾性收集 2016 年 9 月至 2018 年 6 月期间于郑州大学第五附属医院乳腺外科接受阿霉素 (吡柔比星) 化疗的 90 例乳腺癌患者的临床病理资料。所有患者均于化疗前以及接受蒽环类化疗药物治疗 1 年时抽取外周静脉血样检测 sST-2 水平和心功能指标, 同时行超声心动图检查。结果 与化疗前比较, 化疗 1 年时的 sST-2、左心室收缩末期容积 (left ventricular end-systolic volume, LVESV)、左心室舒张末期容积 (left ventricular end diastolic volume, LVEDV)、左心室收缩末期内径 (left ventricular systolic diameter, LVESD)、左心室舒张末期内径 (left ventricular diastolic internal diameter, LVEDD) 和二尖瓣舒张早期血流峰值速度与二尖瓣舒张早期运动峰值速度比值 (E/e') 升高, LVEF 值降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。sST-2 水平与 LVEF 值存在负相关关系 ($r = -0.618$, $P < 0.05$)。受试者工作特征曲线结果显示, sST-2 水平为 11.9 ng/mL 时为最佳临界值, 以此预测左心室功能损害的灵敏度和特异度分别为 90.6% 和 69.2%, ROC 曲线下面积为 0.836 ($P < 0.05$)。结论 sST-2 对预测接受阿霉素类化疗的乳腺癌患者的左心功能有一定的辅助诊断价值。

【关键词】 乳腺癌; 蒽环类; 可溶性致癌抑制因子 2; 心功能

Predictive value of soluble ST-2 in left ventricular function and structural changes in breast cancer patients receiving doxorubicin chemotherapy

DUAN Qi¹, YANG Yingtao¹, YANG Qing², LIU Xiaozhe¹

1. Department of Breast Surgery, The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, P. R. China

2. Department of Ultrasound Diagnosis, The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, P. R. China

Corresponding author: YANG Yingtao, Email: yangyingtao001@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate whether soluble carcinogenesis inhibitor 2 (ST-2) level can be used as indicators for predicting left ventricular dysfunction by detecting sST-2 and other cardiac function indexes in patients with breast cancer who receiving doxorubicin chemotherapy. **Methods** A retrospective study of 90 breast cancer patients who received doxorubicin (pyrubicin) chemotherapy in the Department of Breast Surgery, The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University from September 2016 to June 2018 was performed. Peripheral venous blood samples were collected before chemotherapy and one year after receiving doxorubicin chemotherapy, to detect sST-2 level and cardiac function indexes, and echocardiography was performed at the same time. **Results** Compared with pre-chemotherapy, sST-2, left ventricular end-systolic volume (LVESV), left ventricular end diastolic volume (LVEDV), left ventricular systolic diameter (LVESD), left ventricular diastolic internal diameter (LVEDD), and E/e' value increased at one year after chemotherapy, while left ventricular ejection fraction (LVEF) decreased, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was a negative correlation between the level of sST-2 and LVEF ($r = -0.618$, $P < 0.05$). The receiver operating characteristic curve (ROC) showed that the 11.9 ng/mL of sST-2 concentration was the best threshold to predict left ventricular dysfunction, and the sensitivity and specificity were 90.6% and 69.2%, respectively, the area under the ROC curve was 0.836 ($P < 0.05$). **Conclusion** sST-2 has a certain diagnostic value for predicting left ventricular function and structural changes in breast

DOI: 10.7507/1007-9424.201906089

基金项目: 河南省科技厅科技计划项目 (项目编号: 172102310491)

通信作者: 杨颖涛, Email: yangyingtao001@126.com

cancer patients who receiving doxorubicin chemotherapy.

【Keywords】 breast cancer; anthracycline; soluble carcinogenesis inhibitor 2; cardiac function

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤^[1],全世界女性乳腺癌每年新发病例数高达168万例,占女性恶性肿瘤的1/4;每年大约有52万人因乳腺癌而死亡,占有女性肿瘤死亡的14.7%;乳腺癌严重威胁着女性的生活质量,是我国重点关注的公共卫生问题^[2-3]。目前乳腺癌的治疗方式多采用以手术、化疗、放疗、内分泌治疗及靶向治疗联合的全身性综合治疗方案^[4]。蒽环类化疗药物作为临床上常用的抗肿瘤药物,在乳腺癌患者的治疗过程中发挥着重要的作用,是辅助化疗方案中常用的药物。中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会专家组讨论认为:蒽环类药物是早期乳腺癌辅助化疗的基石,蒽环类药物在乳腺癌化疗中的单药有效率能够达到38%~50%^[5],多年来其在乳腺癌患者化疗中占据着重要的地位,也是包括乳腺癌在内的许多恶性肿瘤的全身化疗的主要支柱。虽然蒽环类化疗药物的临床效果较好,但是有研究^[6]表明,其可能会对患者的心脏功能造成一定的影响,具有一定的心脏毒性。临床研究^[7-8]表明,有9%~26%的接受阿霉素治疗的患者出现左心室功能不全。大部分患者心功能衰竭发生在接受蒽环类治疗后的1年内^[9],定期评估化疗前后的心脏功能和结构变化可以检测及预防接受阿霉素治疗患者充血性心力衰竭(CHF)的发展。可溶性致癌抑制因子2(sST-2)是白细胞介素(IL)-1受体家族的一员,其具有多效作用,对于细胞增殖、炎症反应状态及氧化应激都有影响^[10-11]。实验模型^[12]中证明,血清sST-2对心脏具有保护作用,具有减少心肌细胞凋亡、改善心脏纤维化和心脏功能的作用。本研究的目的是评估接受阿霉素治疗1年的乳腺癌患者的sST-2水平及左心室射血分数(left ventricular eject fraction, LVEF)的变化,以评估是否可以通过检测sST-2水平来预测左心室功能的受损,从而开启新的临床思路。

1 资料与方法

1.1 病例纳入及排除标准

纳入标准:①所有患者术前均未接受过化疗、内分泌治疗以及放疗;②无冠心病、心肌梗塞、瓣膜性心脏病、心肌病、CHF等心血管相关疾病;③无相关的药物过敏史;④无罹患其他肿瘤相关的病史;⑤取得患者及家属的知情同意。排除标准:排除免疫组织化学染色示人表皮生长因子受

体-2(HER-2)阳性及Luminal B型(HER-2阳性)者,以排除靶向药物的心脏毒副作用对研究的影响。本研究方案得到了郑州大学第五附属医院医院伦理审查委员会的批准(伦理审查编号:K201711)。

1.2 临床资料

回顾性收集2016年9月至2018年6月期间在郑州大学第五附属医院乳腺外科接受蒽环类化疗的乳腺癌患者90例,所有患者均为女性;年龄25~79岁,中位年龄为54岁;行乳腺癌改良根治术58例,行保乳术32例;免疫组织化学结果:Luminal A型22例,Luminal B型(HER-2阴性)58例,三阴性10例;临床分期:I期25例,II期65例。

蒽环类化疗方案为“AC→T”方案,总疗程为8个周期,具体为:前4个周期为多柔比星(辉瑞制药有限公司),50 mg/m²,静脉注射,第1天;环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司),600 mg/m²,静脉注射,第1天。后4个周期序贯多西他赛(江苏恒瑞医药股份有限公司)75 mg/m²,静脉注射,第1天。每个化疗周期间隔时间为21 d。

1.3 方法

所有患者均在入院后24 h内用内含惰性分离胶及促凝剂的黄头生化管(空腹12 h)抽取外周静脉血5 mL,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA),并按照产品使用说明(上海西唐生物科技有限公司)测定血清sST-2水平,同时由两名郑州大学第五附属医院副高及以上职称的超声科医师进行超声心动图检查。患者取左侧卧位,应用飞利浦health care彩色多普勒超声诊断仪(X5-1探头,探头频率为1.2~3.2 MHz),对患者行经胸超声心动图。分别于化疗前及化疗1年时记录每例患者的左心室舒张末期内径(left ventricular diastolic internal diameter, LVEDD)、左心室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)、左心室舒张末期容积(left ventricular end diastolic volume, LVEDV)、左心室收缩末期内径(left ventricular systolic diameter, LVESD)、LVEF及二尖瓣舒张早期血流峰值速度与二尖瓣舒张早期运动峰值速度比值(E/e')。心脏毒性定义为:治疗后LVEF<50%或LVEF较基线水平降低>20%,或LVEF较基线降低<5%但绝对值仍>55%并存在心功能衰竭症状,或者LVEF降低>10%且绝对值仍>55%但不存在心功能衰竭症状^[13]。

1.4 统计学方法

运用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。采用非参数 K-S 检验进行正态分布评价, 本研究计量资料均符合正态分布, 以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 统计方法采用配对 *t* 检验, 相关性检验采用 Pearson 相关性分析。患者的 LVEF 值反映了左心功能 (LVEF 的参考值范围: 55% ~ 80%), 使用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 来评测 sST-2 指标对左心功能受损的预测价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 化疗前后的 sST-2 与心脏功能指标比较

与化疗前比较, 化疗 1 年时的 sST-2、LVESV、LVEDV、LVESD、LVEDD 和 E/e' 值均升高、LVEF 值降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 具体见表 1。

2.2 sST-2 水平与 LEVF 值的相关性

sST-2 水平与 LEVF 值的相关关系散点图见图 1a, 由图 1a 可见, sST-2 水平与 LVEF 值存在负相关关系 ($r = -0.618, P < 0.05$), 表明 ST-2 水平的变化与乳腺癌患者接受蒽环类化疗后的心功能受损具有一定的关联性。

2.3 sST-2 预测左心功能受损的 ROC 曲线分析

图 1b 显示了应用 sST-2 水平预测左心功能受损的 ROC 曲线, 结果显示, sST-2 水平 11.9 ng/mL 为最佳临界值, 以此预测左心功能受损的灵敏度和特异度分别为 90.6% 和 69.2%, ROC 曲线下面积为 0.836 ($P < 0.05$), 表明 sST-2 水平具有一定的诊断价值。

3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤。各大中心的多样本数据结果显示, 乳腺癌从单纯手术治疗疾病演变成为需全身综合治疗的疾病, 其中含蒽环类药物的化疗是乳腺癌辅助治疗基石的地位不可动摇^[14]。但是, 蒽环类药物剂量累积造成的心脏毒性

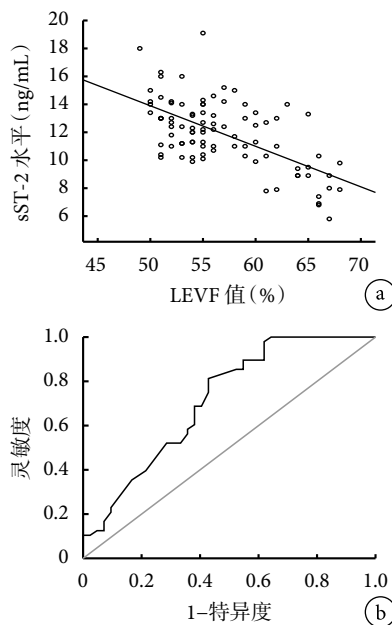


图 1 示 sST-2 水平与 LEVF 值相关性的散点图, 以及 sST-2 水平预测左心功能受损的 ROC 曲线

a: sST-2 水平与 LEVF 值呈负相关; b: sST-2 水平预测左心功能异常的 ROC 曲线

限制了其在临床中的应用, 且蒽环类药物在第 1 次使用时就可以对心脏造成不可逆的损伤^[15]。蒽环类药物造成心脏毒性的作用机理, 目前考虑与铁螯合物形成有关, 它通过催化自由基的形成, 在此之后严重干扰心肌细胞内线粒体的功能和作用, 从而对心脏的收缩功能造成影响; 此外, 氧化应激可以导致脂质过氧化, 使心肌细胞空泡化和坏死。也有研究^[16]表明, 蒽环类药物导致的心脏毒性可能与心肌细胞内的拓扑异构酶- $\text{II} \beta$ 有关, 它通过与拓扑异构酶- $\text{II} \beta$ 以及 DNA 的结合, 从而造成心肌细胞的坏死; 在动物实验^[17-18]中也得出前述结论。

血清 sST-2 是 IL-1 受体家族的一员, 是一种新型的左心功能衰竭预测因子, 它分为 2 种异构体: 跨膜型 ST-2 (ST-2L) 和 sST-2^[19], IL-33/ST-2L 信号通路抑制心肌肥厚、拮抗心肌重塑的作用已被证实, sST-2 则主要通过竞争 ST-2L 的 IL-33 结合位点, 从而达到抑制 IL-33/ST-2L 信号通路的作用, 进而起到保护心肌的作用^[20-21]。研究^[22]表明, 当心脏受到机械性牵张等刺激时, 心肌细胞及其成纤维细胞中的致癌抑制因子 2 (ST-2) 蛋白的表达水平明显升高, 且以 sST-2 的升高为主。此外, 与 N 末端脑钠肽前体 (NTPro-BNP) 不同的是, sST-2 的表达水平并不受性别、高龄、肾功能不全、肥胖等因素的影响, 对于这类左心功能衰竭患者, sST-2 水平对左心功能衰竭的预测可能具有更大的指导意义; 而乳腺癌

表 1 本组患者在化疗前后的心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n=90$)

指标	化疗前	化疗 1 年时	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
sST-2 (ng/mL)	6.5±1.5	11.9±2.4	-17.1	<0.001
LVEF (%)	62.4±3.3	55.1±5.2	10.6	<0.001
LVESV (mL)	50.1±2.1	54.3±2.2	-12.4	<0.001
LVEDV (mL)	105.2±10.2	112.7±10.5	-4.6	<0.001
LVESD (cm)	3.4±0.4	3.7±0.7	-3.3	0.001
LVEDD (cm)	4.8±0.6	5.4±0.9	-5.0	<0.001
E/e' 值	1.5±0.4	2.4±0.5	-12.6	<0.001

患者高发年龄集中在 50~65 岁,因而 sST-2 对接受蒽环类化疗的老年患者可能指导意义更大。其与 NTPro-BNP 另外不同的一点是: sST-2 反映的是长期持续过程,反映心肌纤维化的程度,而心功能衰竭发生和发展的基本病理生理机制是心肌重构,主要表现为心肌纤维化和心室肥大。因此, sST-2 水平持续升高更多地反映了心肌纤维化和心肌重构的持续进展,对于接受蒽环类化疗的患者来说,意义更大。

本研究结果显示,患者的 sST-2 水平在接受蒽环类化疗 1 年时较化疗前数值明显上升,差异具有统计学意义;经 Pearson 相关性分析:患者血清 sST-2 水平与 LVEF 值具有负相关性 ($P<0.05$)。我们在使用很多具有心脏毒副作用的药物之前,为了明确患者使用该药物的适应证及禁忌证,或者为了监测治疗过程中心脏功能的变化,都习惯依赖于 LVEF 水平的测定, LVEF 在预测心脏收缩功能的能力上毋庸置疑。牛琳等^[23]发现,最小左房容积 (LAVmin) 及最大左房容积 (LAVmax) 与左室舒张压存在明显的相关性,可用于评价乳腺癌化疗患者蒽环类药物的心脏毒性。此外,研究^[24-25]表明,对于心功能衰竭的诊断, sST-2 具有一定价值。Aimo 等^[26]在最近的研究中也分析证实了 sST-2 对于预测慢性心功能衰竭的重要性。韩荣丽等^[27]的研究显示,在一些无症状甚至 LVEF 并不降低的老年心功能衰竭患者中,血清 sST-2 水平也显著升高,说明 sST-2 对于识别一些早期的心功能衰竭患者意义更大。本研究通过超声心动图检测了 LVEF 水平等指标,提示 sST-2 水平可以预测左心功能,从而可用于预防 CHF 的发生,当 sST-2 浓度为 11.9 ng/mL 时为最佳临界值,以此预测左心功能损害的灵敏度和特异度分别为 90.6% 和 69.2%,这与 Huang 等^[28]的研究相吻合,提示检测 sST-2 水平对于接受蒽环类化疗的乳腺癌患者具有一定的临床意义。

通过本研究,笔者认为, sST-2 可以作为一个预测接受含蒽环类方案化疗的乳腺癌患者左心功能受损的早期敏感指标,可通过在化疗期间对接受蒽环类药物治疗的行血清 sST-2 检查,来预测左心室功能及结构变化,以便更有效地监测蒽环类药物的心脏毒性作用。然而,目前该研究存在一定的局限性:由于该研究为一单中心研究、且样本量较小,无法得出其中的因果必然关系,但其为今后的进一步研究提供了一定的临床思路。血清 sST-2 的临床应用仍需要大样本多中心数据提供支持。

重要声明

利益冲突声明:本文全体作者阅读并理解了《中国普外基础与临床杂志》的政策声明,我们没有相互竞争的利益。

作者贡献声明:段奇,负责病例信息收集、疾病诊治和论文撰写,杨颖涛负责论文审校修改,杨青负责疾病诊治,刘晓哲负责病例信息收集和疾病诊治。

伦理声明:本研究已通过郑州大学第五附属医院伦理委员会的伦理审核批准(批准文号:K201711)。

参考文献

- 1 Stewart B, Wild C. World cancer report 2014. Lyon: WHO Press, 2014: 362-373.
- 2 World Health Organization. Globocan 2012 v1.0. 2017-03-04. <http://globocan.iarc.fr>.
- 3 Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *JAMA*, 2015, 314(15): 1599-1614.
- 4 Apuri S. Neoadjuvant and adjuvant therapies for breast cancer. *South Med J*, 2017, 110(10): 638-642.
- 5 司徒红林,张蓉,陈前军. 蒽环类化疗药物在治疗乳腺癌中的应用. *广东医学*, 2006, 27(10): 1579-1581.
- 6 Rygiel K. Benefits of antihypertensive medications for anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer: insights from recent clinical trials. *Indian J Pharmacol*, 2016, 48(5): 490-497.
- 7 Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*, 2015, 131(22): 1981-1988.
- 8 Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R Jr, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(8): 877-885.
- 9 Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*, 1979, 91(5): 710-717.
- 10 Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*, 2002, 20(5): 1215-1221.
- 11 Bayes-Genis A, Januzzi JL, Gaggin HK, et al. ST2 pathogenetic profile in ambulatory heart failure patients. *J Card Fail*, 2015, 21(4): 355-361.
- 12 Zheng L, Tan W, Zhang J, et al. Combining trastuzumab and cetuximab combats trastuzumab-resistant gastric cancer by effective inhibition of EGFR/ErbB2 heterodimerization and signaling. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(6): 581-586.
- 13 Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Maedica (Buchar)*, 2013, 8(1): 59-67.
- 14 胡夕春,张剑,陈德滇,等. 中国蒽环类药物化疗乳腺癌专家共识. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(3): 120-125.
- 15 Lukianova NY, Andriiv AV, Chekhun VF. Correlation of iodine symporter expression in highly and low malignant cell lines of human breast cancer differed in their sensitivity to doxorubicin. *Exp Oncol*, 2016, 38(3): 169-171.
- 16 McGowan JV, Chung R, Maulik A, et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(1): 63-75.

- 17 Sawyer DB. Anthracyclines and heart failure. *N Engl J Med*, 2013, 368(12): 1154-1156.
- 18 Bansal N, Amdani S, Lipshultz ER, *et al.* Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2017, 13(8): 817-832.
- 19 Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, *et al.* Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chem*, 2008, 54(4): 752-756.
- 20 孙爱梅, 刘婷, 陈还珍. 可溶性 ST2 对冠心病的危险分层价值及其与心功能的关系. *中国心血管杂志*, 2017, 22(1): 19-23.
- 21 Ky B, French B, McCloskey K, *et al.* High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(2): 180-187.
- 22 Broch K, Ueland T, Nymo SH, *et al.* Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(3): 268-277.
- 23 牛琳, 赵敏, 周芳, 等. 重复测量分析左心房最小容积与最大容积在评价蒽环类药物所致心脏毒性中的应用价值. *温州医科大学学报*, 2018, 48(11): 807-812.
- 24 Huang DH, Sun H, Shi JP. Diagnostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 for heart failure. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(5): 570-577.
- 25 Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, *et al.* Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(7): 607-613.
- 26 Aimo A, Vergaro G, Passino C, *et al.* Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(4): 280-286.
- 27 韩荣丽, 张焱, 薛红梅, 等. 老年慢性心力衰竭患者可溶性致癌抑制因子 2 的水平及临床意义. *中国老年学杂志*, 2017, 37(1): 97-99.
- 28 Huang G, Zhai J, Huang X, *et al.* Predictive value of soluble ST-2 for changes of cardiac function and structure in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(38): e12447.

收稿日期: 2019-06-22 修回日期: 2019-10-08

本文编辑: 罗云梅