

可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白在急性心肌梗死中的研究进展

王宙 王天娇 芦中林 季朝红 秦智峰 张静

【摘要】 生长刺激表达基因 2 蛋白(ST2)有可溶性 ST2(sST2)和跨膜型 ST2(ST2L)两种亚型,其特异性配体为白细胞介素(IL)-33。ST2L 与 IL-33 结合能够对心肌产生保护作用。当血 sST2 水平升高时,其作为诱骗受体,可以阻断 ST2L 与 IL-33 的结合,从而对心肌造成损伤。sST2 对心肌梗死严重程度、治疗及预后评估具有一定价值,该文介绍 sST2 在急性心肌梗死中的研究进展。

【关键词】 急性心肌梗死;可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白;生物标志物

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2019.05.007

急性心肌梗死(AMI)是冠状动脉急性、持续性缺血缺氧所致的心肌坏死,是临床常见的危急重症。随着经皮冠状动脉介入术(PCI)的广泛应用,心肌梗死患者得到了有效治疗,但术后出现的再发心肌梗死、心力衰竭、死亡等仍是治疗的难点。尽早识别心肌梗死后高危人群,给予个体化治疗,对于心肌梗死患者的管理至关重要。近年来,肌钙蛋白 I(cTnI)、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)、心房利钠肽前体中间片段(MR-proANP)等多种生物标志物在心肌梗死发生发展中的变化情况成为了研究重点。sST2 是白细胞介素(IL)-1 受体家族成员,对 AMI 严重程度、治疗和预后评估具有一定的指导作用。

1 sST2 概述

人心肌细胞、肥大细胞、巨噬细胞以及激活的辅助性 T 细胞 2 均能广泛表达生长刺激表达基因 2 蛋白(ST2)^[1]。ST2 主要存在跨膜型 ST2(ST2L)和 sST2 两种异构体,二者可竞争性结合 IL-33 而发挥生物学效应^[2-3]。ST2L 含有完整的胞内区域、胞外区域和跨膜片段,ST2L 与 IL-33 结合后可以激活在心肌肥厚中起关键作用的核因子 κ B(NF- κ B)通路^[4-5],拮抗血管紧张素 II 和去甲肾上腺素介导的心肌肥厚作用^[4]。IL-33/ST2L 信号通路还在拮抗心室重构、减少心肌细胞凋亡、改善心功能等方面发

挥重要作用^[5]。sST2 是一种循环亚型,仅含有胞外区域,在炎症性疾病和心脏疾病时升高。当血 sST2 水平升高时,其作为一种诱骗受体,可以阻断 ST2L 与 IL-33 的结合,从而拮抗 IL-33/ST2L 信号通路的心脏保护作用,加快疾病进程,影响患者预后。

2 sST2 的检测方法

Presage sST2 是采用酶联免疫吸附试验检测血 sST2 水平的方法,其使用的抗体基于含有完整 ST2 序列的人类 cDNA 文库^[6]。该方法以完整的 ST2 序列作为序列源,利用聚合酶链式反应构建包含人类全部 sST2 序列且具有重组六聚组氨酸提纯标志物的表达载体,通过瞬时转染技术转染人胚胎肾 293 细胞(HEK293)而获得重组蛋白,故该方法所使用的抗体拥有完整的 sST2 序列,能够灵敏地检测血 sST2 水平^[6]。有研究发现,采用 Presage sST2 检测方法,样本可以在室温条件下放置 48 h,4℃放置 7 d,-20℃~-80℃放置至少 1.5 年^[7]。ASPECT-PLUS ST2 是快速定量测定人血浆中 sST2 水平的侧流免疫分析方法,从样品制备到结果判读的总时间不超过 35 min^[8]。这些方法使 sST2 的临床检测更为便捷,应用更加广泛。

3 sST2 与 AMI 的关系及临床意义

3.1 sST2 与 AMI 病情严重程度的相关性

研究表明,急性冠脉综合征(ACS)患者的 sST2 水平高于稳定型冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)和非 ACS 患者,并且 sST2 水平与 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者的死亡率相关,但与非 ST

段抬高型心肌梗死(NSTEMI)或稳定型心绞痛患者关系不大^[9]。Wang 等^[10]研究发现,心肌梗死患者血 sST2 水平与 Gensini 评分呈正相关。王君实^[11]的研究发现,STEMI 患者血 sST2 水平显著高于 NSTEMI 患者,而 NSTEMI 患者血 sST2 水平高于不稳定型心绞痛患者,该研究表明,sST2 水平与 AMI 严重程度相关,但与罪犯血管部位无相关性。以上研究均说明,血 sST2 水平可能与心肌梗死病情严重程度相关,有望为心肌梗死严重程度的初步判断提供信息。

3.2 sST2 在 AMI 患者治疗中的价值

Huang 等^[12]根据基线 sST2 水平(>56 ng/mL 或 ≤ 56 ng/mL)和 β 受体阻滞剂用量(≥ 47.5 mg 或 <47.5 mg)将 STEMI 患者分为 4 组,发现基线 sST2 水平升高而 β 受体阻滞剂用量低是患者 1 年内出现心血管事件的独立预测指标;通过 sST2 升高水平定义心血管事件高风险人群,当 β 受体阻滞剂用量达到较高水平时,该人群心血管事件发生风险降低,提示 sST2 可以筛选出从大剂量 β 受体阻滞剂治疗中获益的 STEMI 患者。通过结扎冠状动脉左前降支构建心肌梗死大鼠模型,发现与安慰剂组相比, β 受体阻滞剂可使心肌梗死大鼠血 sST2 水平显著降低,左室功能显著改善,梗死面积显著减少,而不影响对心脏有保护作用的 IL-33 的表达^[13]。Sánchez-Más 等^[14]通过结扎冠状动脉左前降支构建心肌梗死大鼠模型,发现其血 sST2 水平明显升高,且与 IL-6、肿瘤生长因子- α 、转化生长因子- β 、单核细胞趋化蛋白-1、I 型胶原、III 型胶原等炎症反应和纤维化标志物的水平呈正相关,提示 sST2 在心肌缺血性损伤的早期发挥重要作用,早期干预 sST2 的表达有望抑制心室重构的发生发展。

3.3 sST2 水平与 AMI 患者预后的关系

有研究发现,在接受 PCI 治疗的心肌梗死患者中,血清 sST2 >58.7 ng/mL 的患者在 1 年随访中发生心血管不良事件的概率明显增加^[15];sST2 为 58.7 ng/mL 时,预测 1 年不良事件发生率的敏感度和特异度分别为 57.9%和 73.9%;预测 1 年全因死亡率的敏感度和特异度分别为 70.0%和 77.2%。Yu 等^[16]的研究也发现,血 sST2 水平可以作为接受 PCI 治疗的 STEMI 患者 1 年不良事件发生率的独立预测因子^[16]。一项纳入 180 例 AMI 患者的研究表明,血 sST2 水平对预测 PCI 后 AMI 患者 1 年不良事件发生率具有潜在价值^[10]。何蕾等^[17]的研究

则发现,sST2 >56.68 ng/mL 可以作为 STEMI 患者出院后 30 d 内发生主要不良事件的独立预测因子。一项即时测定 STEMI 患者血 sST2 水平的研究发现,sST2 水平可用于评估急性重症监护期间心血管不良事件的发生情况^[8]。Jenkins 等^[18]在一项纳入了 1 401 例 AMI 患者的研究中发现,在为期 5 年的随访中,随着 sST2 水平的升高,AMI 患者死亡和心力衰竭的风险显著增加,即使在校正了年龄、性别、伴随疾病、Killip 分级、肌钙蛋白 I(cTnI)峰值等因素后,这种风险仍未显著降低,说明 sST2 独立于心肌梗死严重程度和其他相关伴随疾病,是心肌梗死患者发生心血管不良事件的独立预测因子。Kohli 等^[19]的研究显示,sST2 >35 ng/mL 的 ACS 患者,在出院后 30 d 和 1 年内发生心源性死亡和心力衰竭的风险增加了 3 倍。在 2013 年美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)指南中,sST2 被认为可以用于心力衰竭患者的危险分层,尤其是在心力衰竭急性期^[20]。但 sST2 水平的变化是否可以用于指导 AMI 的诊疗,尚有待进一步的循证医学证据支持。

4 AMI 患者血 sST2 与其他心肌梗死标志物的相关性

利钠肽被广泛认为是多种心血管疾病的标志物,与 AMI 的预后呈负相关^[21-22]。有研究发现,与其他心肌损伤标志物如 NT-proBNP、MR-proANP 相比,sST2 预测 STEMI 患者 30 d 心血管死亡和心力衰竭风险的优势比最强^[23]。Barbarash 等^[24]研究了 sST2 水平与 STEMI 患者住院期间不良事件发生率的相关性,发现 sST2 水平增加使 STEMI 患者住院期间发生并发症的风险增加 1.7 倍,其预测不良事件发生的敏感度为 76.9%,特异度为 69.4%;而 NT-proBNP 水平增加使 STEMI 患者住院期间发生并发症的风险增加 1.2 倍,其预测不良事件发生的敏感度和特异度分别为 69.6%和 65.3%^[24];在心肌梗死早期联合检测 sST2 和 NT-proBNP,其预测 STEMI 患者住院期间发生不良事件的敏感度达 81%,特异度达 72%^[24]。Marino 等^[25]的研究发现,sST2 与高敏 cTnI(hs-cTnI)相比,预测 ACS 患者住院期间及出院后 30 d 死亡的价值更高,而且 sST2 对 STEMI 患者的预后评估价值高于 NSTEMI 患者。但也有研究指出,与其他标志物相比,sST2 在预测心肌梗死患者主要心血管不良事件和死亡的发生方面并没有显

示出统计学上的改善,联合评估 sST2 并不能提高其他标志物的预测效率^[15]。因此,sST2 是否能较其他标志物提供更有意义的临床信息,尚需更多的临床和基础研究支持。

5 局限与展望

sST2 不受年龄、性别、肾功能等危险因素影响^[26],作为心肌梗死的一种新型生物标志物,已展现出相较于传统标志物的优势,具有临床应用前景。鉴于目前的研究随访时间均较短,血 sST2 是否能作为预后标志物应用于临床,还需要更多的临床试验去验证。在某些炎症性疾病及免疫性疾病中,血 sST2 水平也会升高^[26],sST2 缺乏特异性。此外,血 sST2 的最佳界值尚未统一,还有待进一步研究明确。

参 考 文 献

- [1] Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: the international ST2 consensus panel[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(7 Suppl):3B-7B.
- [2] Stundl A, Lünstedt NS, Courtz F, et al. Soluble ST2 for risk stratification and the prediction of mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(6):986-993.
- [3] Yucel O, Gul I, Zararsiz A, et al. Association of soluble ST2 with functional capacity in outpatients with heart failure[J]. *Herz*, 2018, 43(5):455-460.
- [4] 周环宇. 血清 sST2 水平对慢性心力衰竭患者预后预测价值的荟萃分析[D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [5] Lopes D, Menezes Falcão L. Mid-regional pro-adrenomedullin and ST2 in heart failure: contributions to diagnosis and prognosis[J]. *Rev Port Cardiol*, 2017, 36(6): 465-472.
- [6] Dieplinger B, Januzzi JL, Steinmair M, et al. Analytical and cliniclevaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma-the presage ST2 assay[J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 409(1/2):33-40.
- [7] Thomas M, Benjamin D. The Presage® ST2 assay: analytical considerations and clinical applications for a high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2013, 13(1):13-30.
- [8] Hartopo AB, Sukmasari I, Puspitawati I. The utility of point of care test for soluble ST2 in predicting adverse cardiac events during acute care of ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Cardiol Res Pract*, 2018, 2018:30046467.
- [9] Demyanets S, Speidl WS, Tentzeris I, et al. Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e95055.
- [10] Wang YP, Wang JH, Wang XL, et al. Roles of ST2, IL-33 and BNP in predicting major adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(11):2677-2684.
- [11] 王君实. 血清可溶性 ST2 与急性心肌梗死的关系及其对心肌梗死短期预后价值的研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.
- [12] Huang WP, Zheng X, He L, et al. Role of soluble ST2 levels and beta-blockers dosage on cardiovascular events of patients with unselected ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Chin Med J*, 2018, 131(11):1282-1288.
- [13] Xia J, Qu Y, Yin C, et al. Preliminary study of beta-blocker therapy on modulation of interleukin-33/ST2 signaling during ventricular remodeling after acute myocardial infarction[J]. *Cardiol J*, 2017, 24(2):188-194.
- [14] Sánchez-Más J, Lax A, Asensio-López Mdel C, et al. Modulation of IL-33/ST2 system in postinfarction heart failure: correlation with cardiac remodelling markers[J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(7):643-651.
- [15] Liu X, Hu Y, Huang W, et al. Soluble ST2 for prediction of clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary PCI[J]. *Int Heart J*, 2019, 60(1):19-26.
- [16] Yu J, Oh PC, Kim M, et al. Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8):e182829.
- [17] 何蕾, 彭剑, 郑璇, 等. 血清可溶性致癌抑制因子 2 水平与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者近期临床预后的相关性研究[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(1):41-45.
- [18] Jenkins WS, Roger VL, Jaffe AS, et al. Prognostic value of soluble ST2 after myocardial infarction: a community perspective[J]. *Am J Med*, 2017, 130(9):1112E9-1112E15.
- [19] Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial [J]. *Clin Chem*, 2012, 58(1): 257-266.
- [20] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(16):e147-e239.
- [21] Niizuma S, Iwanaga Y, Yahata T, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels reflect the presence and severity of stable coronary artery disease in chronic haemodialysis patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(2): 597-603.
- [22] Mayr A, Mair J, Schocke M, et al. Predictive value of NT-pro BNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 147(1):118-123.
- [23] O'donoghue ML, Morrow DA, Cannon CP, et al.

Multimarker risk stratification in patients with acute myocardial infarction [J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5 (5):e002568.

- [24] Barbarash O, Gruzdeva O, Uchasova E, et al. Prognostic value of soluble ST2 during hospitalization for ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Ann Lab Med, 2016, 36 (4):313-319.

- [25] Marino R, Magrini L, Orsini F, et al. Comparison between soluble ST2 and high-sensitivity troponin I in predicting

short-term mortality for patients presenting to the emergency department with chest pain[J]. Ann Lab Med, 2017, 37(2): 137-146.

- [26] 王宙, 张春鹏, 季朝红, 等. 可溶性基质裂解素-2 在慢性心力衰竭患者诊断, 治疗和预后评估中的研究现状[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(5):511-513.

(收稿:2019-03-28 修回:2019-07-01)

(本文编辑:胡晓静)

**To cure sometimes,
to relieve often,
to comfort always.**

—Edward Livingston Trudeau

有时, 去治愈,
常常, 去帮助,
总是, 去安慰。

—爱德华·利文斯顿·特鲁多

