

可溶性ST2在冠心病中的研究进展

于明霞^{1,2}, 张露萍^{1,3}, 任晓艺^{1,2}, 刘美霞^{1*}

¹华北理工大学研究生院, 河北 唐山

²河北北方学院, 河北 张家口

³河北省人民医院心血管内四科, 河北 石家庄

收稿日期: 2022年2月14日; 录用日期: 2022年3月8日; 发布日期: 2022年3月16日

摘要

近年来, 可溶性生长刺激表达基因2蛋白(soluble growth stimulation expressed gene 2, sST2)逐渐被列为心衰预后标志物, 可反应心肌纤维化程度, 有助于心衰患者的危险分层和预后评估。但是目前国内关于sST2与冠心病的研究相对较少, 因此本文就可溶性ST2在冠心病中的研究进展进行阐述。

关键词

可溶性ST2, 冠心病, 生物标志物

Research Progress of Soluble ST2 in Coronary Heart Disease

Mingxia Yu^{1,2}, Luping Zhang^{1,3}, Xiaoyi Ren^{1,2}, Meixia Liu^{1*}

¹Graduate School of North China University of Technology, Tangshan Hebei

²Hebei North University, Zhangjiakou Hebei

³The Fourth Department of Cardiovascular, Hebei General Hospital, Shijiazhuang Hebei

Received: Feb. 14th, 2022; accepted: Mar. 8th, 2022; published: Mar. 16th, 2022

Abstract

In recent years, soluble ST2 (sST2) has gradually been listed as a prognostic marker of heart failure, which can reflect the degree of myocardial fibrosis and contribute to the risk stratification and prognosis evaluation of patients with heart failure. However, there are relatively few studies on sST2 and coronary heart disease in China, so this paper describes the research progress of soluble ST2 in coronary heart disease.

*通讯作者。

Keywords

Soluble ST2, Coronary Heart Disease, Biomarkers

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

生长刺激表达基因 2 蛋白(ST2)是白介素 1 (interleukin 1, IL-1)受体家族的成员,具有跨膜型(ST2L)和可溶性(sST2)两种亚型,白介素 33 (IL-33)是 ST2 目前已知的唯一配体,在免疫和炎症反应中起到关键作用[1]。近期研究表明,sST2 可作为判断冠心病患者预后,并应用于临床诊疗的一种新型生物标志物。

2. sST2 与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系

冠状动脉粥样硬化是冠心病的主要原因,炎症在粥样硬化形成的过程中也发挥着一定作用,包括斑块内血管形成和斑块破裂[2]。可溶性 ST2 就是参与这个过程的一员,且 sST2 高表达的冠心病患者心血管死亡和心衰的可能性更大[3]。其之所以可以在冠心病的诊疗中发挥作用,基本可以归因于两个方面,一方面可能是由于 sST2 减弱了 IL-33 与 ST2L 结合后的心脏保护作用,另一方面可能是因为它与动脉粥样硬化倾向有关[4]。

2.1. sST2 减弱 IL-33 与 ST2L 结合后的心脏保护作用

2005 年, Schmitz 等人发现 IL-33 是 ST2 的配体,这使得学者们对 ST2 功能的认识与理解有所提高[5]。IL-33 通过结合由 ST2L 和 IL-1 辅助蛋白(IL-1RAcP)组成的受体复合物来发挥其细胞功能,从而减少心肌纤维化、改善心肌功能。然而由于 sST2 与 ST2L 的细胞外结构域相同,sST2 可以诱骗 IL-33 与之结合,从而阻止了 IL-33/ST2 通路对心脏的保护作用[6] [7]。

2.2. sST2 与动脉粥样硬化倾向有关

动脉粥样硬化不仅是脂质的简单积累,而且与免疫炎症反应密切相关。研究表明,以 CD4⁺ T 细胞为主的 T 淋巴细胞广泛存在于动脉硬化斑块中,其活化后可分化为不同辅助型 T 细胞(Th), Th1 细胞、Th2 细胞等。其中, Th1 细胞可以促进炎症的发生,加速动脉粥样硬化的发生及发展。而 Th2 细胞可以分泌 IL-4、IL-5、IL-10 等炎症因子,促进过敏反应和辅助 B 细胞产生抗体,具有防止动脉粥样硬化的作用[8]。因此,我们可以认为将 Th1 转化为 Th2 可以延缓动脉粥样硬化的发生与发展。经多项实验证明, IL-33 可以在体内诱导载脂蛋白 E (ApoE)从 Th1 向 Th2 的转化, sST2 作为诱饵受体,通过隔离 IL-33 来阻断其对动脉粥样硬化斑块的保护作用[9]。

3. 可溶性 ST2 在冠状动脉粥样硬化性心脏病领域中的临床应用

目前临床上用于冠心病诊治的生物标志物多来自对已知心肌蛋白的分析,例如肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶、B 型利钠肽等。随着科技及检验手段的发展,研究者发现并将可溶性 ST2 逐渐应用于冠心病的临床诊疗的过程中。

3.1. sST2 可作为冠心病的生物标志物

孙爱梅等人通过检测疑似冠心病患者的血清 sST2 水平,发现随着冠心病危险程度的增加, sST2 水平也随之升高,急性心肌梗死患者血清中 sST2 远超过不稳定心绞痛患者和陈旧性心肌梗死患者的血清 sST2 水平[10]。而且血清中 sST2 水平可能与冠状动脉病变的复杂程度呈正相关,尤其是在斑块不稳定期间,因此它是可以用于预判动脉粥样硬化斑块不稳定性和复杂性的非侵入性标志物[11]。

可溶性 ST2 提供了独立于风险分层系统及 NT-proBNP (氨基末端脑钠肽前体)的预后信息[12]。Liu 等人评估了 sST2 与接受早期经皮冠状动脉介入治疗的 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者预后之间的相关性,结果显示, sST2 在患者行经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术平均 4 天后显著下降,而 NT-proBNP 在同一时期却增加了 6 倍,也就是说不同于 NT-proBNP,可溶性 ST2 的基线值能更早预判患者之后的不良心血管事件发生的风险,证实基线 sST2 水平与接受 PCI 治疗的 STEMI 患者的主要不良心血管事件有关[13],且 sST2 水平能预测心肌梗死的发病率和死亡率[14]。此外, sST2 水平与冠心病患者肾功能相关[15],术前 sST2 水平与术后急性肾损伤风险相关, sST2 水平越高,肾功能越差[16]。不仅如此,可溶性 ST2 和高敏肌钙蛋白 I (hs-cTnI)预测急诊胸痛患者短期死亡率的比较数据表明,在胸痛的急诊患者中,与 TIMI 评分和对数 hs-cTnI 值相比,对数 sST2 值更能预测急性冠脉综合征患者 30 天的死亡率[17],能作为预测急性冠脉综合征患者预后的重要指标[18]。因此,出现胸痛的急诊患者应立即评估 sST2 水平,从而确定更强化治疗策略以避免短期心血管死亡发生。

李晓渝等人研究了急性心肌梗死患者经 PCI 术后可溶性 ST2 的浓度曲线,发现 PCI 术后即刻的血清 sST2 浓度明显高于患者基线、术后 24 及 72 小时血清 sST2 浓度,且 PCI 术后即刻血清 sST2 浓度越高,发生心衰可能性就越大[19]。因此,可溶性 ST2 水平的测量可以提供急性心肌梗死并行 PCI 术治疗的患者的血流动力学负荷的变化。心肌梗死后左室重构是患者发生心力衰竭的主要病理生理基础, Maria 及 Gema 等人都对接受 PCI 治疗的 STEMI 患者血清 sST2 浓度进行了研究,发现对于首次接受直接经皮冠状动脉介入治疗的 ST 段抬高型心肌梗死患者,急性期 ST2 水平可预测 6 个月时左室容积和左室射血分数的动态变化幅度,与左室不良重构的发展有关[20] [21]。且似乎 sST2 的浓度越高,心脏发生不良重构的可能性越大, sST2 < 35 ng/mL 的患者几乎不发生不良重构,介于 35~70 ng/mL 发生重构可能性增加,以此类推,那么如果 sST2 > 70 ng/mL,就很有可能发生不良重构,乃至发生心力衰竭[22]。

3.2. sST2 可以作为冠心病的治疗靶点

鉴于心梗过程中 IL-33 与 ST2L 结合对心脏的保护作用,以及 IL-33 与 sST2 结合后对其的拮抗作用,有人设想将 IL-33/ST2 信号通路激动剂或是 sST2 抑制剂用于心梗的治疗中,减少不良心血管事件的发生。一项关于肥胖患者的临床研究,首次证明了 IL-33/sST2 比率的降低会促进与肥胖相关的代谢和心血管疾病的发生和发展,且 IL-33 可以阻止醛固酮诱导的脂肪细胞分化和炎症,IL-33 可能成为调节脂肪组织对醛固酮反应的潜在治疗靶点,与肥胖相关的代谢和心血管疾病的发生相关[23]。另一项评价依普利酮的研究发现,急性心肌梗死后 IL-1 β 的过度表达可诱导 sST2 的表达,从而阻断 IL-33 的保护作用,加速心衰的进展,因此 IL-1 β 和 sST2 依普利酮改善左心室功能的靶点[24]。而 β 受体阻滞剂是目前用于降低冠心病患者心肌耗氧量、改善心室重构的药物之一,在 β 受体阻滞剂治疗对急性心肌梗死后心室重构的研究中, β 受体阻滞剂治疗增强了 IL-33/ST2 信号,降低了 sST2 的表达,显著减轻了纤维化,提示 β 受体阻滞剂治疗可能在心室重构过程中调节 IL-33/ST2 信号通路中发挥有益作用,因此 IL-33/ST2 系统可能是急性心梗早期 β 受体阻滞剂的治疗靶点[25]。

近年来,去肾交感神经术(renal denervation, RDN)崭露头角,进行 RDN 可以增加水钠排泄、也可以降低全身交感神经张力,在延缓心肌肥厚的进展,减轻左心室重构和改善心脏功能方面具有显著的优势

[26]。一项动物实验显示急性心肌梗死后即刻去肾交感神经术可以抑制交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活,对心功能有保护作用,RDN的心脏保护作用主要是由于即刻RDN减弱了sST2的表达,同时IL-33/ST2和下游信号参与了心肌重塑的减少,即RDN通过减少sST2和随后调节IL33/ST2途径发挥抗重构作用[27][28]。

临床上推荐的血清可溶性ST2临界值为35 ng/mL,90%~95%的正常个体的sST2水平低于这个阈值,最主要的是sST2的长期个体内变异率仅为11%,大大低于BNP(33%~50%),较低的生物变异表明sST2可能是一个有用的生物标志物,可用于连续跟踪以指导治疗[29]。

4. 总结与展望

冠心病是目前全球疾病死亡总数排行中位列第一的疾病,并且其患病率与死亡率逐年上升,因此对患者冠心病的发生发展的预测,以及后续治疗也变得越来越重要。多项研究表明,可溶性ST2可以用于冠心病的危险分层,并且对冠心病患者出现肾功能不全、发生心衰等不良事件具有预后意义,而且sST2在未来很有可能成为冠心病的治疗靶点。但是目前sST2在心血管疾病中发挥作用的机制还需要更多的实验研究及临床研究数据证实,并对其以后在冠心病乃至其他心血管疾病中的应用提供更多的证据,为冠心病的诊治带来福音。

参考文献

- [1] Altara, R., Ghali, R., Mallat, Z., Cataliotti, A., Booz, G.W. and Zouein, F.A. (2018) Conflicting Vascular and Metabolic Impact of the IL-33/sST2 Axis. *Cardiovascular Research*, **114**, 1578-1594. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy166>
- [2] De Vries, M.R. and Quax, P.H. (2016) Plaque Angiogenesis and Its Relation to Inflammation and Atherosclerotic Plaque Destabilization. *Current Opinion in Lipidology*, **27**, 499-506. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000339>
- [3] Merino-Merino, A., Gonzalez-Bernal, J., Fernandez-Zoppino, D., Saez-Maleta, R. and Perez-Rivera, J.-A. (2021) The Role of Galectin-3 and ST2 in Cardiology: A Short Review. *Biomolecules*, **11**, Article No. 1167. <https://doi.org/10.3390/biom11081167>
- [4] Aimo, A., Migliorini, P., Vergaro, G., Franzini, M., Passino, C., Maisel, A., et al. (2018) The IL-33/ST2 Pathway, Inflammation and Atherosclerosis: Trigger and Target? *International Journal of Cardiology*, **267**, 188-192. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.056>
- [5] Schmitz, J., Owyang, A., Oldham, E., Song Y, Murphy, E., McClanahan, T.K., et al. (2005) IL-33, an Interleukin-1-Like Cytokine That Signals via the IL-1 Receptor-Related Protein ST2 and Induces T Helper Type 2-Associated Cytokines. *Immunity*, **23**, 479-490. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.09.015>
- [6] Vianello, E., Dozio, E., Tacchini, L., Frati, L. and Corsi Romanelli, M.M. (2019) ST2/IL-33 Signaling in Cardiac Fibrosis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **116**, Article ID: 105619. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.105619>
- [7] Cayrol, C. and Girard, J.P. (2018) Interleukin-33 (IL-33): A Nuclear Cytokine from the IL-1 Family. *Immunological Reviews*, **281**, 154-168. <https://doi.org/10.1111/imr.12619>
- [8] 杨涛, 邓平, 唐嘉宇, 张玲玲. IL_33 及其受体 ST2 与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 广州医药, 2015, 46(2): 95-97.
- [9] Miller, A.M., Xu, D., Asquith, D.L., Denby, L., Li, Y., Sattar, N., et al. (2012) IL-33 Reduces the Development of Atherosclerosis. *Journal of Experimental Medicine*, **209**, 2515. <https://doi.org/10.1084/jem.2007186820913c>
- [10] 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[J]. 中国心血管杂志, 2017, 22(1): 19-23.
- [11] Zhang, Y., Fan, Z., Liu, H., Ma, J. and Zhang, M. (2020) Correlation of Plasma Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 Level with the Severity and Stability of Coronary Atherosclerosis. *Coronary Artery Disease*, **31**, 628-635. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000851>
- [12] Gu, L. and Li, J. (2019) Short-Term and Long-Term Prognostic Value of Circulating Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 Concentration in Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis. *Bioscience Reports*, **39**, BSR20182441. <https://doi.org/10.1042/BSR20182441>
- [13] Liu, X., Hu, Y., Huang, W., Zhang, G., Cao, S., Yan, X., et al. (2019) Soluble ST2 for Prediction of Clinical Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Receiving Primary PCI. *International Heart Journal*, **60**,

- 19-26. <https://doi.org/10.1536/ihj.18-020>
- [14] Mzoughi, K., Chouaieb, S., Zairi, I., Fredj, S., Ben Kilani, M., Berriri, S., *et al.* (2019) Prognostic Value of ST2 in Myocardial Infarction. *Tunisie Medicale*, **97**, 335-343.
- [15] 陶俊, 戴雯, 周漫, 李艳. 血清可溶性 ST2 与冠心病患者肾功能的相关性研究[J]. 微循环学杂志, 2021, 31(3): 22-26+31.
- [16] Lobdell, K.W., Parker, D.M., Likosky, D.S., Rezaee, M., Wyler von Ballmoos, M., Alam, S.S., *et al.* (2018) Preoperative Serum ST2 Level Predicts Acute Kidney Injury after Adult Cardiac Surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **156**, 1114-1123.E2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.03.149>
- [17] Marino, R., Magrini, L., Orsini, F., Russo, V., Cardelli, P., Salerno, G., *et al.* (2017) Comparison between Soluble ST2 and High-Sensitivity Troponin I in Predicting Short-Term Mortality for Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain. *Annals of Laboratory Medicine*, **37**, 137-146. <https://doi.org/10.3343/alm.2017.37.2.137>
- [18] 李进, 王卫卫. 血清 hs-CRP 和 sST2 与急性冠脉综合征患者病情及预后的相关性[J]. 医学临床研究, 2021, 38(5): 713-716.
- [19] 李晓渝, 储岳峰, 周鑫. 急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗后血清 sST2、NT-proBNP 浓度预测心力衰竭的价值[J]. 岭南心血管病杂志, 2020, 26(2): 138-143.
- [20] Kercheva, M., Ryabova, T., Gusakova, A., Suslova, T.E., Ryabov, V., Karpov, R.S. (2019) Serum Soluble ST2 and Adverse Left Ventricular Remodeling in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clinical Medicine Insights*, **13**, Article ID: 1179546819842804. <https://doi.org/10.1177/1179546819842804>
- [21] Miñana, G., Núñez, J., Bayés-Genís, A., Revuelta-López, E., Ríos-Navarro, C., Núñez, E., *et al.* (2018) ST2 and Left Ventricular Remodeling after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Cardiac Magnetic Resonance Study. *International Journal of Cardiology*, **270**, 336-342. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.073>
- [22] Aleksova, A., Paldino, A., Beltrami, A.P., Padoan, L., Iacoviello, M., Sinagra, G., *et al.* (2019) Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome-There is Meat on the Bone. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article No. 270. <https://doi.org/10.3390/jcm8020270>
- [23] Martínez-Martínez, E., Cachafeiro, V., Rousseau, E., Álvarez, V., Calvier, L., Fernández-Celis, A., *et al.* (2015) Interleukin-33/ST2 System Attenuates Aldosterone-Induced Adipogenesis and inflammation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **411**, 20-27. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.04.007>
- [24] Chen, B., Geng, J., Gao, S.X., Yue, W.W. and Liu, Q. (2018) Eplerenone Modulates Interleukin-33/sST2 Signaling and IL-1beta in Left Ventricular Systolic Dysfunction after Acute Myocardial Infarction. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, **38**, 137-144. <https://doi.org/10.1089/jir.2017.0067>
- [25] Xia, J., Qu, Y., Yin, C. and Xu, D. (2017) Preliminary Study of Beta-Blocker Therapy on Modulation of Interleukin-33/ST2 Signaling during Ventricular Remodeling after Acute Myocardial Infarction. *Cardiology Journal*, **24**, 188-194. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2016.0096>
- [26] Feng, Q., Lu, C., Wang, L., Song, L., Li, C. and Uppada, R.C. (2017) Effects of Renal Denervation on Cardiac Oxidative Stress and Local Activity of the Sympathetic Nervous System and Renin-Angiotensin System in Acute Myocardial Infarctioned Dogs. *BMC Cardiovascular Disorders*, **17**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0498-1>
- [27] Sharp 3rd, T.E. and Lefer, D.J. (2021) Renal Denervation to Treat Heart Failure. *Annual Review of Physiology*, **83**, 39-58. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031620-093431>
- [28] Zhao, Y.N., Li, H., Zhao, C. and Liu, G.-H. (2020) ST2 Silencing Aggravates Ventricular Remodeling and Chronic Heart Failure in Rats by Mediating the IL-33/ST2 Axis. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **14**, 1201-1212. <https://doi.org/10.1002/term.3091>
- [29] Díez, J. and Bayes-Genís, A. (2017) Compelling Benefit of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Post-Myocardial Infarction Estimation of Risk: The Time Is Right for Its Routine Use in the Clinic. *Journal of the American Heart Association*, **6**, e007665. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007665>