

可溶性ST2在急性心肌梗死后预测价值的研究进展

王振华, 陈凤英*

内蒙古医科大学附属医院急诊内科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2022年12月19日; 录用日期: 2023年1月11日; 发布日期: 2023年1月28日

摘要

可溶性ST2 (sST2)是近年来心血管疾病研究领域的一个很重要的新型生物标志物, 是白介素1受体家族成员之一。其特异性配体为白细胞介素33 (IL-33)。IL-33/ST2L信号通路参与多种疾病的发生与发展, 其中可介导急性心肌梗死后的抗心肌纤维化等心脏保护作用。而sST2作为IL-33的诱骗受体阻断信号通路的心脏保护作用, 近年来被发现可用于预测急性心肌梗死后幸存患者的预后。

关键词

可溶性ST2蛋白(sST2), 急性心肌梗死, PCI术后, 预测价值

Progress in Investigating the Predictive Value of Soluble ST2 after Acute Myocardial Infarction

Zhenhua Wang, Fengying Chen*

Department of Emergency Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Dec. 19th, 2022; accepted: Jan. 11th, 2023; published: Jan. 28th, 2023

Abstract

Soluble ST2 (sST2) is an important new biomarker in the field of cardiovascular disease research in recent years. It is a part of the interleukin 1 receptor family. The specific ligand is interleukin

*通讯作者。

33 (IL-33). The IL-33/ST2L signaling pathway is involved in the occurrence and development of various diseases, which can mediate the cardioprotective effects such as anti-myocardial fibrosis after acute myocardial infarction. And the cardioprotective effect of sST2 as a decoy receptor-blocking signaling pathway for IL-33 has recently been found to predict the prognosis of the patients surviving it after acute myocardial infarction.

Keywords

Soluble ST2 Protein (sST2), Acute Myocardial Infarction, PCI, Predictive Value

Copyright © 2023 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

急性心肌梗死(Acute myocardial infarction, AMI)是因冠状动脉阻塞,血流量突然减少,导致心肌缺血,缺氧,从而引起心肌坏死。在 AMI 发病过程中,因受到神经体液、炎症因子以及机械应力等的相关影响,易导致心肌纤维化,心室重塑,使 AMI 患者预后不佳,引起心力衰竭、猝死等不良心血管事件的发生。因此在 AMI 后若能及早识别心肌梗死高危人群,对其进行早期干预,选择合适的治疗方案,以及进行风险评估和长期管理,可有效地降低 AMI 患者预后不良发生的风险[1]。因此,在早诊断早治疗的同时,应用有效生物标志物对患者的病情进行预测具有重要的意义。近年来,已有很多研究证明可溶性 ST2 蛋白(sST2)与 AMI 后心肌纤维化、左心室重构不良,主要不良心血管事件(MACE)的发生发展有很大关系,将在 AMI 患者的临床诊疗工作中发挥重要作用。

2. ST2 概述

可溶性 ST2 又称为可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白/可溶性致癌抑制因子/人基质裂解素 2 (sST2),是 ST2 的两种主要异构体之一[2],在急性心肌梗死病理过程中,心肌的成纤维细胞和心肌细胞受到损伤和压力负荷而产生 sST2。有研究认为包括主动脉、冠状动脉等的大血管和心肌微血管内皮细胞也可产生 sST2 蛋白,在心血管疾病中可发挥重要作用。[3]生长刺激表达基因 2 蛋白(ST2)最先是在 1989 年由 Tominaga 等人[4]在小鼠成纤维细胞中发现的,与免疫球蛋白超家族成员中的基因序列高度相似。Yanagisawak 等人[5]在 1993 年进一步发现了它的另一种形式的存在,即跨膜形的 ST2 (ST2L)。2002 年再次被发现可由心肌细胞在被刺激时表达,从而引起了研究者们对 ST2 在心血管疾病中的关注[6]。因长期以来一直未发现其特异性配体,因此被认为是一种孤儿受体。直到 2005 年一位学者经免疫沉淀等方法研究发现,白细胞介素-33 (IL-33)是 ST2 的特异性配体[7]。此后,因子 ST2 开始被越来越多的进行研究。

ST2 (growth stimulation expressed gene 2)是 IL-1 受体家族的成员,其正式名称为白细胞介素 1 受体样 1 (IL1RL1)。ST2 基因位于人类染色体 2q12 位点[8],通过转录可产生四种亚型:ST2L、sST2、ST2LV、ST2V,其中最重要的与心血管疾病相关的为跨膜型 ST2 (ST2L)与可溶性 ST2 (sST2)两种亚型。二者通过与配体 IL-33 竞争性的结合而发挥一系列的生物学效应[9]。白细胞介素 33 (IL-33) [10],是一种来源于 IL-1 家族的组织源性核因子,具有 β 三叶草结构,在内皮细胞、上皮细胞和成纤维细胞样细胞中均可大量表达,在体内稳态和炎症过程中均有表达。它的作用是在细胞损伤或组织损伤时释放警报信号,提醒表达 ST2 受体(IL-1RL1)的免疫细胞。根据 IL-33/ST2 复合物的晶体结构显示,IL-33 是通过两个不同结合位点

组成的大结合界面与 ST2 胞外域的所有三个 Ig-样结构域相互作用[11], IL-33 的酸性残基 Glu 144、Glu 148、Asp 149 和 Asp 244 与 ST2 的碱性残基 Arg 38、Lys 22、Arg 198 和 Arg 35 形成关键的盐桥相互作用。在心血管疾病中[6]当心肌细胞受到机械应力刺激时, IL-33 通过与 ST2L 结合, 起到防止心肌细胞肥大、减少心肌纤维化、改善心功能等心脏保护作用。但当心肌细胞受到严重的损伤刺激时, 心脏会产生大量可溶性 ST2 (sST2), 与 ST2L 竞争性结合 IL-33 受体, 因此中断了 IL-33/ST2 通路的心脏保护作用, 引发心肌纤维化的增多, 引起不良的心室重构, 从而严重影响患者的心功能。因此 sST2 作为可预测心肌受损后心功能预后情况的新型生物标志物备受研究者的关注。

3. sST2 与急性心肌梗死

3.1. sST2 预测 PCI 术后无再流现象

无再流现象是指冠状动脉机械性阻塞解除后, 在无其他比如残余狭窄、血栓、夹层或痉挛的情况下, 冠状动脉前向血流低于心肌梗死溶栓试验 TIMI2 级[12]。目前急性心肌梗死(AMI)患者最有效的治疗方法是急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI), 但术后常伴无再流现象, 使住院期间病死率和远期心血管不良事件明显增加。有研究统计, AMI 患者的无再流现象率可高达 50% [13], 由于治疗无再流的方法有限, 因此目前更重要的是如何防止其发生。寻找可以敏感预测无再流的生物标志物变得至关重要。有研究表明 sST2 是 AMI 患者接受 PCI 治疗后发生无再流现象的独立预测因子。在一项纳入 379 例接受 PCI 治疗的 ST 段抬高型心肌梗死患者的研究中[14], 根据 TIMI 血流分级, 分为无回流组与回流组, 分别测量入院时血浆 sST2 水平, 结果显示无回流组的 sST2 水平较高(14.2 ± 4.6 vs 11.3 ± 5.0 , $p = 0.003$), 在对潜在混杂因素进行了调整后发现, 高水平的 sST2 浓度是无回流的独立预测因子之一。Frederik T Sondergaard 等[15]也发现, 在 STEMI 患者中, 行冠状动脉造影前入院时的 sST2 水平与术后无回流或慢回流现象独立相关。此研究纳入了 1607 名具有可用 TIMI 血流分类的患者。其中正常回流见于 1520 例(94.6%), 而 87 例(5.4%)无回流或慢回流。无回流或慢回流患者的全因 30 天死亡率较高(10 例(11%), 65 例(4.3%), $p = 0.006$)。术前 sST2 在无流或慢流组中更高(47 ng/mL (IQR 33~83) vs. 39 ng/mL (IQR 29~55, $p < 0.001$), 并且与术后无回流或慢回流独立相关(sST2 增加两倍: OR 1.44 (1.15~1.78, $p = 0.0012$))。dZhang [16]等人经研究后指出, 对于非 ST 段抬高型心肌梗死患者, sST2 可以预测其无回流和 MACCE 事件, 并且是 MACCE 和无回流现象的独立预测因子。但是此研究也有一定的局限性, 这是一项单中心研究, 纳入的患者数量相对较少, 且只在入院时检测到患者的 ST2 水平, 没有观察到随后的变化。且未将上述两个不同类型的心肌梗死患者、冠状动脉稳定患者和对照组的数据进行组间比较, 因此需要更多的数据搜集与分析比较研究。

3.2. 对 AMI 患者的预后评估价值

3.2.1. sST2 与心梗后心肌纤维化及心室重塑

急性心肌梗死(AMI)后, 由于炎症反应和神经内分泌机制的激活, 使心肌细胞肥大、心肌纤维化从而导致心室重塑, 而心室重塑是 AMI 患者预后不良的重要决定因素[17]。因此, 寻找可以早期预测心梗后心肌纤维化的生物标志物, 进行及早的干预至关重要。近年来研究发现[18] IL-33/ST2 信号通路作为一种生物力学激活系统, 与心肌细胞肥大和心肌纤维化密切相关。ST2/IL-33 通路具有抗心肌细胞凋亡和心肌纤维化作用[19]。当急性心肌梗死后, 心肌细胞与成纤维细胞受到机械应力, 使 ST2 基因表达上调, 机械超负荷诱导产生 sST2 增多, 与 ST2L 竞争性的结合 IL-33 受体, 阻断 IL-33/ST2 信号通路的心脏保护作用, 引起心室重构不良, 增加不良预后的风险[20]。目前有很多研究均表明因子 sST2 水平参与了 AMI 后心肌细胞肥大、心肌纤维化及心室重塑。一项关于 sST2 在心血管疾病中诊断价值的 Meta 分析[21]显示, 心肌梗死(MI)组、缺血性心肌病(IHD)组患者的血清 sST2 水平与相应对照组相比无统计学差异。分

析其阴性结果可能的原因是,有研究发现[22] AMI 患者在超过 72 小时后,这时才通过心肌细胞肥大和心室结构改变开始进行梗死后的修复,发生心室重构,而抽血时间过早,在心肌梗死的超急性期或急性期中并没有观察到因子水平的升高。然而在接下来的几项研究中发现可以很好的验证因子 sST2 与心梗后心肌纤维化、心室重塑的相关性。Cheyenne C. S. Tseng [23]等人研究发现,在对 38 例终末期心衰患者植入左心室辅助装置(LVAD)的手术中获取心肌组织进行活检,定量测定 Fi-brosis 和促纤维化信号分子;以及检测心肌 IL-33/ST2 通路 mRNA 的表达和血浆中 sST2 的水平,结果得出,IL-33/ST2 通路 mRNA 的表达与局部心肌纤维化有关,但血浆中可溶性 ST2 的水平与心肌中该途径的表达及心肌纤维化均无相关性。可能原因是除纤维化以外的其他因素,比如炎症、负荷过重对循环中的水平影响更大,另一原因是,此研究中的患者均为终末期的心衰患者,受其他不良因素的影响较多。Tamara Pecherina [24]等人通过对心肌梗死患者的研究进一步证实了以上的分析,此研究将纳入研究的心梗患者分为 2 组(心梗后左室射血分数保留组与左室射血分数降低组),均于不同的时间行超声心动图检查,测量血清 sST2 及其他有意义的生物标志物,结果发现,sST2 与超声心动图参数存在大量的相关性,sST2 与反映心室舒张功能障碍参数及左心室收缩末期容积相关,证明了正在进行的心室重构,也说明 sST2 和超声心动图可联合预测急性心肌梗死后左室重构不良的发生,且因子 sST2 的预测效果优于 NT-ProBNP。类似方法的实验还有由 Lei Zhao 等人组成的研究小组进行的相关研究[25],本研究使用心血管磁共振(CMR)检查对实验患者心脏进行测量,同时检测血液中 sST2 及其他相关生物标志物水平,分析比较 sST2 等因子水平与 CMR 测量参数的相关性,结果表明受损心肌患者中,5 个表示左房容积、3 个表示左室应变指数的 CMR 测量参数均与 sST2 和 CRP 这两种生物标志物显著相关。上述研究均使用心脏磁共振(CMR)或超声心动图(ECHO)作为左心室重构不良的测量指标,证明了心梗心肌损伤后因子 sST2 与左心室重塑的相关性。此外一项队列研究分析指出[26],本研究分析评估了 4 种生物标志物(包括:BNP、sST2、GAL-3、PIIINP)对左心室肥厚(LVH)和舒张功能障碍(DD)的检测能力,结果表明 sST2 对左心室重构具有一定的预测价值。最近的一项在纳入了 420 例急性冠脉综合征(ACS)患者的研究中发现,可溶性 ST2 在 ACS 早期与左心室功能相关。上述研究表明了因子 sST2 与心肌纤维化,心室重塑相关,在将来有望用于临床诊疗中,对 AMI 后心肌的不良重构进行早期预测,改善心肌梗死后患者的心功能情况。

3.2.2. sST2 对心梗后 MACE 事件的预测价值

除了作为心肌纤维化和心肌重塑的生物标志物之外,多项研究证明 sST2 也是 AMI 后发生不良心血管事件(MACE)的良好预测因子之一[27]。MACE 事件定义为:心肌梗死后心衰及心衰进展、心肌梗死后再次发心绞痛(再次因心绞痛住院)、规范的药物治疗后再次出现心肌梗死、心源性猝死[28]。据报道,sST2 浓度水平与死亡率之间的关系独立于其他相关的参考指标。在一项纳入 424 例急性心肌梗死患者的研究中[29],测量患者症状出现第 4 天时血清 sST2 水平,观察患者住院期间及出院后 6 个月的心血管不良事件,结果得出,发生心源性死亡的患者血 sST2 水平明显高于生存组;血清 sST2 水平与 6 个月内心源性死亡独立相关,在纳入 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)后,因子 sST2 对心源性死亡仍有独立预测价值。由此可见,急性心肌梗死患者血清 sST2 水平可对患者的短期不良心血管事件的发生进行预测。近期的一项研究也表明因子 sST2 对急性心肌梗死患者的短期预后价值。李家伟等人[30],通过对行 PCI 治疗的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者(ASTEMI)临床资料进行回顾性分析,得出 sST2 可作为评估 ASTEMI 患者 PCI 术后早期预后的指标。而也有实验表明,可溶性 ST2 不仅可以预测 AMI 患者的早期预后,对于急性心肌梗死的长期预后也有很好的预测价值。Zagidullin [31]纳入了 147 例 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者,对其血清 sST2、NT-proBNP、Ptx-3 的水平进行评估,并随访这些患者两年期间内心血管疾病的死亡风险。结果证明,因子 sST2 与 NT-proBNP 是两年心血管死亡率的可靠预测因子,而 Ptx-3 的预测能力是

最高的, 使用三标记法(sST2 + NT-proBNP + Ptx-3)对患者 2 年心血管死亡率的预测准确性最高。后来也有类似的研究也证明了上述观点, 一项关于使用多种生物标志物对心梗患者的长期心血管预后进行预测的研究中发现, 血清 sST2 浓度升高的患者与心血管死亡率显著相关, 采用由炎症(C 反应蛋白、降钙素原)和心肌应激(NT-proBNP)标志物组成的多标志物风险分层, 可很好的提高对心梗幸存者不良事件发生的预测能力[32]。此外, 血清 sST2 除可与上述生物标志物对心梗后患者进行联合评估外, 还被发现可与白介素-17 (IL-17)联合对非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)后患者进行预后评估。刘巍等[33]对 NSTEMI 患者血清 sST2 与 IL-17 进行了研究, 对患有 NSTEMI 的行 PCI 术治疗后的患者进行为期 1 年的随访, 观察患者 MACE 事件发生情况, 分析得出, 预后良好组血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、sST2、IL-17 水平低于预后差组($P < 0.05$); sST2、IL-17 水平是 PCI 治疗 NSTEMI 患者预后的高危因素($P < 0.05$); 血清 sST2 联合 IL-17 检测诊断 PCI 治疗 NSTEMI 患者预后的曲线下面积、灵敏度、特异度、约登指数均高于两者单一检测($P < 0.05$), 由此得出, 血清 sST2、IL-17 联合检测在 PCI 治疗 NSTEMI 患者预后中的诊断价值高, 有望在将来对早期合理治疗方案的制定提供参考。上述几项研究均说明了因子 sST2 对心肌梗死后患者具有良好的预测价值。此外, 上述实验在 STEMI 与 NSTEMI 患者中分别研究了因子 sST2 与 NT-proBNP、Ptx-3 及 sST2 与 IL-17 的联合预测价值, 因上述实验并未对两种心肌梗死及相关标志物进行组间比较, 所以不能说明上述因子对两种不同心肌梗死类型的特异性, 仍需进一步的研究分析去探索。

4. 小结与展望

sST2 是一种新型生物标志物, 它被证明是预测急性心肌梗死后患者短期与长期预后的一个特别重要的生物标志物。急性心肌梗死后不良心血管事件的发生, 是目前一个重要且日益严重的医疗问题, 可对这类患者发生 MACE 事件的风险进行及早且精确的预测, 制定合理的治疗管理方案, 进行提前干预至关重要, 由此可见, sST2 是一种很有前途的心血管预测因子。希望将来可以开展更多新的研究, 使其可以成为评估预后的有用工具应用于临床中。

参考文献

- [1] 李琴, 檀鑫, 姜文溪, 袁梦, 倪慧, 王媛, 杜杰. 急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗后远期主要不良心血管事件预测模型的构建[J]. 中国全科医学, 2022, 25(24): 2965-2974.
- [2] Stundl, A., Lünstedt, N.S., Courtz, F., et al. (2017) Soluble ST2 for Risk Stratification and the Prediction of Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *American Journal of Cardiology*, **120**, 986-993. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.06.033>
- [3] Pascual-Figal, D.A., Januzzi, J.L. (2015) The Biology of ST2: The International ST2 Consensus Panel. *American Journal of Cardiology*, **115**, 3B-7B. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.034>
- [4] Tominaga, S. (1989) A Putative Protein of a Growth Specific cDNA from BALB/c-3T3 Cells Is Highly Similar to the Extracellular Portion of Mouse Interleukin 1 Receptor. *FEBS Letters*, **258**, 301-304. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(89\)81679-5](https://doi.org/10.1016/0014-5793(89)81679-5)
- [5] Yanagisawa, K., Takagi, T., Tsukamoto, T., et al. (1993) Presence of a Novel Primary Response Gene ST2L, Encoding a Product Highly Similar to the Interleukin 1 Receptor Type 1. *FEBS Letters*, **318**, 83-87. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(93\)81333-U](https://doi.org/10.1016/0014-5793(93)81333-U)
- [6] Weinberg, E.O., Shimpo, M., De Keulenaer, G.W., et al. (2002) Expression and Regulation of ST2, an Interleukin-1 Receptor Family Member, in Cardiomyocytes and Myocardial Infarction. *Circulation*, **106**, 2961-2966. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000038705.69871.D9>
- [7] Schmitz, J., Owyang, A., Oldham, E., 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>
- [8] Broch, K., andreasen, A.K., Ueland, T., et al. (2015) Soluble ST2 Reflects Hemodynamic Stress in Non-Ischemic

- Heart Failure. *International Journal of Cardiology*, **179**, 378-384. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.003>
- [9] Yucel, O., Gul, I., Zararsiz, A., *et al.* (2018) Association of Soluble ST2 with Functional Capacity in Outpatients with Heart Failure. *Herz*, **43**, 455-460. <https://doi.org/10.1007/s00059-017-4590-1>
- [10] Cayrol, C., 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>
- [11] Liu, X., Hammel, M., He, Y., *et al.* (2013) Structural Insights into the Interaction of IL-33 with Its Receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, 14918-14923. <https://doi.org/10.1073/pnas.1308651110>
- [12] Allencherril, J., Jneid, H., Atar, D., *et al.* (2019) Pathophysiology, Diagnosis, and Management of the No-Reflow Phenomenon. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **33**, 589-597. <https://doi.org/10.1007/s10557-019-06901-0>
- [13] Durante, A., Camici, P.G. (2015) Novel Insights into an “Old” Phenomenon: The No Reflow. *International Journal of Cardiology*, **187**, 273-280. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.359>
- [14] Somuncu, M.U., Akgun, T., Cakir, M.O., *et al.* (2019) The Elevated Soluble ST2 Predicts No-Reflow Phenomenon in ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **26**, 970-978. <https://doi.org/10.5551/jat.48413>
- [15] Sondergaard, F.T., Beske, R.P., Frydland, M., *et al.* (2022) Soluble ST2 in Plasma Is Associated with Post-Procedural No-or-Slow-Reflow after PCI in ST-Elevation Myocardial Infarction. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, zuac146. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuac146>
- [16] Zhang, Q., Hu, M. and Ma, S. (2021) Association of Soluble Suppression of Tumorigenicity with No-Reflow Phenomenon and Long-Term Prognosis in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **28**, 1289-1297. <https://doi.org/10.5551/jat.59832>
- [17] Yousef, Z.R., Redwood, S.R. and Marber, M.S. (2000) Post-Infarction Left Ventricular Remodelling: Where Are the Theories and Trials Leading Us? *Heart*, **83**, 76-80. <https://doi.org/10.1136/heart.83.1.76>
- [18] Yao, H.C., Li, X.Y., Han, Q.F., *et al.* (2015) Elevated Serum Soluble ST2 Levels May Predict the Fatal Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure. *International Journal of Cardiology*, **186**, 303-304. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.269>
- [19] Shah, R.V. and Januzzi, J.L. (2014) Soluble ST2 and Galectin-3 in Heart Failure. *Clinics in Laboratory Medicine*, **34**, 87-97, vi-vii. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2013.11.009>
- [20] Miller, A.M. and Liew, F.Y. (2011) The IL-33/ST2 Pathway—A New Therapeutic Target in Cardiovascular Disease. *Pharmacology & Therapeutics*, **131**, 179-186. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.02.005>
- [21] Zhang, T., Xu, C., Zhao, R. and Cao, Z. (2021) Diagnostic Value of sST2 in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article ID: 697837. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.697837>
- [22] Sutton, M.G. and Sharpe, N. (2000) Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction: Pathophysiology and Therapy. *Circulation*, **101**, 2981-2988. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.25.2981>
- [23] Tseng, C.C.S., Huijbers, M.M.H., van Kuik, J., *et al.* (2018) The Interleukin-33/ST2 Pathway Is Expressed in the Failing Human Heart and Associated with Pro-Fibrotic Remodeling of the Myocardium. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, **11**, 15-21. <https://doi.org/10.1007/s12265-017-9775-8>
- [24] Pecherina, T., Kutikhin, A., Kashtalap, V., *et al.* (2020) Serum and Echocardiographic Markers May Synergistically Predict Adverse Cardiac Remodeling after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients with Preserved Ejection Fraction. *Diagnostics (Basel)*, **10**, 301. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10050301>
- [25] Zhao, L., Li, S., Zhang, C., *et al.* (2021) Cardiovascular Magnetic Resonance-Determined Left Ventricular Myocardium Impairment Is Associated with C-Reactive Protein and ST2 in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, **23**, 30. <https://doi.org/10.1186/s12968-021-00732-5>
- [26] Huttin, O., Kobayashi, M., Ferreira, J.P., *et al.* (2021) Circulating Multimarker Approach to Identify Patients with Preclinical Left Ventricular Remodelling and/or Diastolic Dysfunction. *ESC Heart Failure*, **8**, 1700-1705. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13203>
- [27] Ip, C., Luk, K.S., Yuen, V.L.C., *et al.* (2021) International Health Informatics Study (IHIS) Network. Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 (sST2) for Predicting Disease Severity or Mortality Outcomes in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *IJC Heart & Vasculature*, **37**, Article ID: 100887. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100887>
- [28] 徐芳, 徐俊杰, 吴春苑, 匡龙, 宋佳贤, 李海刚, 钱雪松, 王莉. 左室心肌做功对急性心肌梗死患者急诊PCI术后MACE发生的预测价值[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(12): 960-966.

<https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1439.2022.12.007>

- [29] 蔡娟, 周陵. 急性心肌梗死4天时血清可溶性生长刺激表达基因2蛋白水平与6个月内心源性死亡关系的研究[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(5): 467-471.
- [30] 殷昌斌, 张健平, 李家伟, 任慧. 急性ST段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后血清C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白3、可溶性生长刺激表达基因2蛋白和Elabela水平与预后的相关性[J]. 中国医师进修杂志, 2022, 45(7): 618-623.
- [31] Zagidullin, N., Motloch, L.J., Gareeva, D., Hamitova, A., *et al.* (2020) Combining Novel Biomarkers for Risk Stratification of Two-Year Cardiovascular Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, 550. <https://doi.org/10.3390/jcm9020550>
- [32] Somuncu, M.U., Avci, A., Kalayci, B., *et al.* (2021) Predicting Long-Term Cardiovascular Outcomes in Myocardial Infarction Survivors Using Multiple Biomarkers. *Biomarkers in Medicine*, **15**, 899-910. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0875>
- [33] 刘巍, 何伶俐. 血清可溶性生长刺激表达基因2蛋白、白介素-17在经皮冠状动脉介入治疗急性非ST段抬高型心肌梗死患者预后评估中的价值研究[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(4): 218-221.