

sST2 在心力衰竭中的研究概述

Overview of the sST2 Studies in Heart Failure

李兴荣 黄贤胜* 高海超 王青雷 王晓晓

Xingrong Li Xiansheng Huang* Haichao Gao Qinglei Wang Xiaoxiao Wang

承德医学院附属医院南院区心血管内科 中国·河北承德 067000

Department of Cardiovascular Medicine, South Hospital, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

摘要: 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白 (Soluble Suppression of Tumorigenicity-2, sST2) 是一种与心力衰竭相关的新生物标记物, 因其表达能力不受年岁、性别、肾功等条件限制而成了一个热点。

Abstract: Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 (sST2) is a new Biomarker related to heart failure, which has become a hot topic because its expression ability is not restricted by age, gender, kidney function and other conditions.

关键词: 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白; 心力衰竭; 研究

Keywords: soluble suppression of tumorigenicity-2; heart failure; research

DOI: 10.12346/pmr.v4i6.7938

心力衰竭是最常见的心血管疾病之一, 但随着病情迁延, 寻找可以确定心力衰竭的发病和预后的标志物至关重要, 而 sST2 则作为与心力衰竭相关的一类新标记物, 与心衰的明确、分类、治疗、预后密切相关, 以及 sST2 不受年岁、性别和肾功等因素的干扰, 但同样具有相当的争议与局限。论文对 sST2 与心力衰竭的关系进行综述。

生长刺激表达基因 2 蛋白 (Suppression of Tumorigenicity-2, ST2): 属白细胞介素 -1 (Interleukin-1, IL-1) 的受体家族一员, 该基因在染色体 2q12 上, 主要以两种亚型表现, 其中一种为可溶类型 (sST2), 主要为诱饵受体, 另一种为膜结合类型 (ST2L) [1]。

试验结果表明, 白细胞介素 -33 (Interleukin-33, IL-33) 是 ST2 的受体配体 [2], 参与 ST2 的信号转导, IL-33/ST2 在心脏纤维细胞和心肌细胞中表达, 其表达随着心肌应激的增加, 进而对心脏进行保护, 并可减少心肌纤维化、预防心肌细胞肥大、降低细胞凋亡率和提高心肌功能 [3]。IL-33 对心脏的有益功能, 主要是通过 ST2L 相结合而实现的, 但在心肌细胞受到强烈的机械牵拉之后, 自身将会分泌大量的 sST2, sST2 与 ST2L 竞争性地与 IL-33 结合, 并由此阻碍了 IL-33/ST2L 的信号传导, 也因此降低了 IL-33

对心脏的保护功能, 从而引起心肌纤维化、心肌细胞肥大, 心肌细胞坏死凋亡 [3]。

sST2 对急性心力衰竭 (Acute Heart Failure, AHF) 有一定的诊断价值。实验结果表明: AHF 病人血清的 sST2 水平较正常人组明显增高 [4], 血清 sST2 水平诊断 AHF 的曲线下面积 (AUC) 为 0.786, 敏感性、特异性分别为 83.00% 和 66.08% [5], 故 sST2 的单独检测可作为 AHF 的诊断依据。Dieplinger 等 [6] 研究表明 BNP、NT-proBNP 可以单独作为 AHF 的诊断生物标记物, 而单独使用 sST2 不能作为 AHF 的诊断标准。这很可能与生物标记物释放的速度有关, 在心衰急性发作时 sST2 其灵敏度低于 BNP。sST2 对急性心力衰竭的诊断效果仍存在着巨大争议。

sST2 对 AHF 的预后预测价值。Libre 等 [7] 通过动态监测 AHF 患者入院时、出院时及出院后 sST2 的水平, 得出 sST2 与 AHF 患者 1 年内全因死亡率和心衰再住院率呈正相关。

sST2 对慢性心力衰竭 (Chronic Heart Failure, CHF) 的分级标准密切相关。有资料显示 [8]: 心功能 IV 级 sST2 水平分别显著高于 III 级和 II 级, 心功能 III 级水平显著高于 II 级, 表明 sST2 水平越高, 患者心功能水平越差, 说明 sST2 可

【作者简介】李兴荣 (1996-), 男, 中国河北秦皇岛人, 硕士, 从事心力衰竭诊疗研究。

【通讯作者】黄贤胜 (1969-), 男, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 从事快速型心律失常的射频消融, 缓慢型心律失常的起搏器植入治疗, 对冠心病、高血压、心肌病的诊治研究。

为 CHF 的严重程度判断提供新的生物标志物。但杨等^[9]研究表明 sST2 诊断 CHF 的灵敏度及特异性不高,尤其是轻度 HF 患者,诊断价值不大。Mueller^[10]等也通过研究 sST2 在心力衰竭与其他非心脏疾病的关系中得出,sST2 组织特异性不强,在其他系统的疾病中也会表达,故不能用来单独诊断 CHF。sST2 对 CHF 的诊断及严重程度评估,尚存在争议。

sST2 在 CHF 预后中的作用。Emdin 等人^[11]共同评价了 4268 名 CHF 病人,并得出 sST2 每增加一倍,全因死亡率、心血管死亡和因心衰住院的危险性分别提高 26%、25% 和 30%。Gaggin 等人^[12]通过连续检测 sST2、生长分化因子-15 和高度敏感肌钙蛋白 T 在 CHF 患者中的作用中得出,只有 sST2 对预测不良心血管事件的发生有意义。所以,sST2 对 CHF 的全因和心血管患者死亡率,和 CHF 病人心力衰竭再住院率都有重要的独立预测价值^[11,12]。尽管 sST2 在评价心衰预后方向有很大的使用价值,但其具体的临床使用价值尚需进一步开展大样本病例观察研究,与医学中常见的生物标志物如何结合应用,以及 sST2 的预后阈值为多少尚不清楚,有待进一步的探讨与确定。

临床中,调整利尿剂用量在心衰的治疗中至关重要,Espriella 等^[13]研究得出 sST2 水平与 24 小时和 72 小时累计的利尿效率呈负相关,sST2 水平越高,累计利尿效率越低,因此可根据 sST2 的水平来调整利尿剂的用量。Mrara 等人^[14]的研究指出和依那普利比较,沙库巴曲缬沙坦所导致 sST2 水平的降低幅度更大,表明在心衰的治疗中,沙库巴曲缬沙坦明显优于依那普利。因此,sST2 可以用于评估治疗心力衰竭的药物的疗效,在心衰治疗过程中监测 sST2 的水平可以为药物的调整提供参考。但实际上^[15]sST2 在指导个体化临床治疗上是缺乏数据支持的,具体的 sST2 阈值也无明确提出。

综上所述,sST2 作为心力衰竭相关新型生物标记物,目前国内外仍处于初步研究阶段,且尚存在许多盲点与局限,值得进一步研究。

参考文献

- [1] Iwahana H, Yanagisawa K, Ito-Kosaka A, et al. Different promoter usage and multiple transcription initiation sites of the interleukin-1 receptor-related human ST2 gene in UT-7 and TM12 cells[J]. *Febs Journal*, 2010,264(2):397-406.
- [2] Sanada S, Hakuno D, Higgins L J, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2007,117(6):1538-1549.
- [3] Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel[J]. *Am J Cardiol*, 2015 Apr 2;115(7 Suppl):3B-7B.
- [4] 武希梅.可溶性ST2在急性心力衰竭患者中的诊断及预后评估价值[D].呼和浩特:内蒙古医科大学,2019.
- [5] 衡奇霞,肖莉莉.血清sST2、sLOX-1检测在AHF诊断及预后中的评估价值[J].*实验与检验医学*,2021,39(2):302-304+312.
- [6] Dieplinger B, Gegenhuber A, Haltmayer M, et al. Evaluation of novel biomarkers for the diagnosis of acute destabilised heart failure in patients with shortness of breath[J].*Heart*, 2009 Sep;95(18):1508-1513.
- [7] Llibre C, Zamora E, Caballero À, et al. The real-life value of ST2 monitoring during heart failure decompensation: impact on long-term readmission and mortality[J]. *Biomarkers*, 2016,21(3): 225-232.
- [8] Jin Y, Wei S, Yao L. Diagnostic performance of miR-214, BNP, NT-proBNP and soluble ST2 in acute heart failure[J]. *Int J Clin Pract*, 2021 Oct;75(10):e14643.
- [9] 杨阳,罗义.心力衰竭患者B型利钠肽、B型氨基端利钠肽原和可溶性ST2水平变化及意义[J].*广东医学*,2013,34(13):2022-2025.
- [10] Mueller T, Leitner I, Egger M, et al. Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases[J]. *Clin Chim Acta*, 2015 May 20;445:155-60.
- [11] 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 Nov 6;72(19):2309-2320.
- [12] Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, et al. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2014 Feb;2(1):65-72.
- [13] Espriella R, Bayés-Genis A, Revuelta-López E, et al. IMPROVE-HF Investigators. Soluble ST2 and Diuretic Efficiency in Acute Heart Failure and Concomitant Renal Dysfunction[J].*J Card Fail*, 2021 Apr;27(4):427-434.
- [14] O'Meara E, Prescott MF, Claggett B, et al. Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure)[J]. *Circ Heart Fail*, 2018 May;11(5):e004446.
- [15] JANUZZI J, PASCUAL F D, DANIELS L.,ST2 testing for chronic heart failure therapy monitoring: the International ST2 Consensus Panel[J].*Am J Cardiol*, 2015,115(7):70B-75B.