

sST2 在急性冠脉综合征中的研究概述

李东军 王青雷 石明明 黄贤胜*
承德医学院附属医院南院区心血管内科
DOI:10.12238/bmtr.v7i1.11831

[摘要] 可溶性生长刺激表达基因2蛋白(soluble suppression of tumorigenicity-2,sST2)与心血管疾病的发展密切相关,但sST2的水平与急性冠状动脉综合征(ACS)的关系尚不清楚。

[关键词] 可溶性生长刺激表达基因2蛋白; 急性冠脉综合征; 不稳定型心绞痛; 非ST段抬高型心肌梗死; ST段抬高型心肌梗死

中图分类号: R543.3 文献标识码: A

Overview of the sST2 Studies in acute coronary syndrome

Dongjun Li Qinglei Wang Mingming Shi Xiansheng Huang*

Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Chengde Medical University

[Abstract] Soluble suppression of tumorigenicity-2 (sST2) is closely related to the development of cardiovascular disease, but the relationship between sST2 and ACS are unclear.

[Key words] soluble suppression of tumorigenicity-2; Acute coronary syndrome; Unstable angina pectoris; Non ST segment elevation myocardial infarction; ST segment elevation myocardial infarction

引言

急性冠脉综合征(ACS)是全球范围内导致死亡的主要原因。随着年龄和动脉粥样硬化相关疾病的发生频率增加,ACS的发生率也在逐年增加。动脉粥样硬化不稳定斑块破裂或糜烂导致冠状动脉内急性血栓形成,是ACS的主要病理基础。根据临床表现可将ACS分为非ST段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)及ST段抬高型心肌梗死(STEMI)。目前心电图、肌钙蛋白、心肌酶、脑钠肽及冠脉造影等相关检查已经广泛地用于临床评估急性冠脉综合征。可溶性生长刺激表达基因2蛋白(soluble suppression of tumorigenicity-2, sST2)作为一种新型的心血管标志物,多项研究已证实它能够反映心肌纤维化和心室重构^[1]。本文就sST2在评估急性冠脉综合征的病情及预后的价值做一综述。

1 sST2的生物学特性

生长刺激表达基因2蛋白(suppression of tumorigenicity-2, ST2)在1989年被两个独立的研究小组确定为IL-1受体家族的成员。位于人的2号染色体(2q12)上,包括至少三种同工型形式,即膜结合受体ST2L、分泌可溶性形式sST2和变体形式。这些同工型与心血管相关以两种形式存在:跨膜受体(ST2L)和可溶性受体(sST2)^[2]。ST2包含胞外、跨膜和胞内结构域;而sST2则是由9个氨基酸C末端序列组成,仅包含3个胞外免疫球蛋白结构域。炎症在斑块易损的发病机制中扮演关键的角色,sST2是ST2的一种可溶形式,当其释放到循环系统中时,能够调节炎症反应并发挥促炎作用^[2]。一些研究集中在血清sST2与心血管疾

病的关系,既往有研究表明ST2作为一种新的、有前景的生物标志物可评估急性冠脉综合征的预后。

2 IL-33/sST2信号转导通路与冠心病

IL-33是sST2/ST2L的配体,它是IL-1家族的一员,既可以作为传统的细胞因子,也可以作为转录因子。IL-1RAcP是一种能与IL-33和ST2L结合的蛋白,形成受体-受体辅助蛋白复合物,组成IL-33/ST2信号转导通路,通过IL-1R相关蛋白激酶1、IL-1R相关激酶4等一系列信号分子的作用,最终激活核因子 κ B和丝裂原活化蛋白激酶,从而调控基因的转录,引发Th1细胞向Th2细胞的转化,导致Th2源性细胞因子(IL-4、IL-5、IL-13)的分泌增加。同时,IL-33还能使血清中IgA、IgE、IgG1的水平提高^[3]。这些炎症因子,可以在心肌缺血、缺氧中发挥抗凋亡的作用。在动物实验中,有表明IL-33可能通过诱导缺血/再灌注损伤后的抗凋亡蛋白来抑制细胞凋亡,同时IL-33/ST2信号传导通路能够提高心肌梗死后的生存率^[4]。IL-33/ST2在动脉粥样硬化中控制Th1/Th2平衡和产生保护性自身抗体中的新作用。

3 sST2在评估非ST段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)病情及预后的价值

在非ST段抬高型急性冠脉综合征中,包括不稳定型心绞痛(UA)和非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI),是由于不稳定粥样硬化斑块破裂或糜烂,导致冠状动脉血栓形成、痉挛收缩、微血管栓塞,从而引起急性或亚急性心肌供氧减少和缺血恶化。在诊断为非ST段抬高型心肌梗死后24、48、72小时检测ST2水平,ST2

值在症状出现后6-17小时达到最大值^[5]。以4226例NSTEMI-ACS患者为研究标准实验中,平均随访1年,以心源性猝死、再发梗死为研究终点,结果发现:患者在30天及1年内的心力衰竭、脑血管病发生率与其sST2的水平密切相关,ST2>35 μg/L的患者在接下来的一年中发生心力衰竭、脑血管病的风险增加了3倍^[6]。此外,ACS患者的sST2水平高于那些患有稳定型冠状动脉疾病的患者,而且sST2水平与STEMI患者的死亡率有关,但与NSTEMI或稳定型心绞痛患者的死亡率无关^[7]。由于ST2及其相关通路在室室重构中合理作用,ST2及其相关通路正成为高风险NSTEMI患者临床分层和治疗的潜在治疗靶点^[6]。GRACE危险评分能准确地识别出高危患者,成为评估病情的强有力工具^[8]。sST2水平随GRACE危险程度的增加而显著升高,有相关性分析显示出NSTEMI-ACS患者的sST2水平与GRACE评分呈正相关,在NSTEMI-ACS患者中,血浆可溶性ST2水平明显升高,与冠心病危险程度密切相关,联合运用对早期危险分层、评估预后及诊疗方案有重要临床意义。

4 sST2在评估ST段抬高型心肌梗死(STEMI)病情及预后的价值

IL-33/ST2信号转导通路对STEMI同样发挥着重要的作用。在大多数患者中,sST2的峰值出现在STEMI的12小时,在14天左右恢复正常,这与NT-proBNP在STEMI后4天呈指数增长相反^[9]。此外,与NT-proBNP相比,早期sST2的水平与年龄、高血压或既往心肌梗死无关,这就是为什么早期sST2比NT-proBNP更能预测心血管结局的原因^[10]。在STEMI的患者中,35ng/mL的sST2临界值可以区分30天内死亡或心力衰竭患者的数量^[13]。一项具有前瞻性的研究揭示,AMI患者体内sST2水平显著上升,sST2可作为AMI患者的预测指标,因此在对AMI患者进行危险分层时应将sST2指标纳入范围内^[11]。将sST2及NT-proBNP纳入TIMI风险评分显示:TIMI危险评分高且基线sST2和NT-proBNP的水平位于最高四分位者,30天发生心血管事件的风险增加25倍,提示sST2对TIMI和NT-proBNP预测AMI患者心血管事件的发生具有补充作用。有研究发现sST2水平与心肌梗死的部位和病变血管支数无关,也未发现在前壁心肌梗死患者中sST2水平较高^[12]。

5 sST2在临床上的应用局限

sST2是一个很好的预测因子,能够预测心力衰竭、心肌梗死患者等不良事件的发生率。sST2的水平在心力衰竭、冠心病、哮喘、类风湿性关节炎、败血症、烧伤、阿尔西海默症、移植宿主病中表达^[14],IL-33在人类脂肪细胞、冠状动脉平滑肌细胞、冠状动脉内皮细胞,心肌细胞、心脏成纤维细胞中有表达^[15]。因此,对心脏疾病诊断缺乏特异性,需要更多的基础研究来明确sST2的来源,以便更好的应用于临床实践。另外sST2水平的动态变化不确定,疾病治疗后什么时候下降,下降多少,数值下降是否与症状缓解有关系,这些还没有定论^[16]。

除了以上IL-33/ST2在抗动脉粥样硬化的作用外,也有学者发现了IL-33/ST2信号通路可以诱导血管的活化及损伤,从而促进动脉粥样硬化的进展^[17]。

6 结语

尽管在过去的几十年中已经开发了许多评估心血管疾病的病情及预后方面的生物标志物,但大量研究仍在努力寻找可靠、可预测的生物标志物。随着人类对分子研究不断深入、检验技术不断提高,越来越多的生物标志物将被应用于医疗领域,从而为患者提供更精准的治疗方案。sST2蛋白能促进炎症反应和动脉粥样斑块的形成,并且在心肌纤维化、心肌肥厚和心肌细胞凋亡的病理生理过程中发挥着重要的作用。而且sST2因检测等问题,并没有普及在临床中,且需要更多更全面的研究来进一步明确其功能^[18]。因此,对sST2的临床应用仍需要广大临床工作人员共同努力,进一步探索。

【参考文献】

[1] Rossella M, Laura M, Francesca O, 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]. *Annals of Laboratory Medicine*, 2017, 37(2): 137.

[2] Zhang Y, Fan Z, Liu H, et al. Correlation of plasma soluble ST2 with the severity and stability of coronary atherosclerosis[J]. *Coronary Artery Disease*, 2020.

[3] Park S, Kim I C, Kim H, et al. Ability of soluble ST2 to predict left ventricular remodeling in patients with acute coronary syndrome[J]. *Heart and Vessels*, 2021.

[4] Seki K, Sanada S, Kudinova AY, Steinhauser ML, Handa V, Gannon J, Lee RT. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling[J]. *Circ Heart Fail*. 2009; 2(6): 684-691.

[5] Kokkoz Ç, Bilge A, Irik M, Dayangaç HI, Hayran M, Akarca FK, Erdem NB, Çavuş M. Prognostic value of plasma ST2 in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Turk J Emerg Med*. 2018 Feb; 18(2): 62-66.

[6] Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clin Chem*, 2012, 58(1): 257-266.

[7] Demyanets S, Speidl WS, Tentzeris I, Jarai R, Katsaros KM, Farhan S, et al. Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome. *PLoS One* 2014; 9:e95055.

[8] Li Y, Han C, Zhang P, et al. Association between serum ST2 level and global registry of acute coronary events score in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(7): 2670-2678.

[9] Shimpo M, Morrow D A, Weinberg E O, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2004, 109(18): 2186-2190.

[10]Engelbertsen D, Andersson L, Ljungcrantz I, Wigren M, Hedblad B, Nilsson J, Björkbacka H. T-helper 2 immunity is associated with reduced risk of myocardial infarction and stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*2013 Mar;33(3):637-44.

[11]P,Kohli,M,et al.Role of ST2 in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome in the MERLIN-TIMI 36 Trial[J].*Clinical Chemistry*,2011,58(1).

[12]Weir R A , Miller A M , Murphy G .Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction.[J].*Journal of the American College of Cardiology*,2010,55(3).

[13]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.

[14]Schmitz J,Owyang A,Oldham E,et al.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[J].*Immunity*,2005,23(5):479-490.

[15]Weinberg E O,Shimpo M,De Keulenaer G W, et al.Expression and Regulation of ST2, an Interleukin-1 Receptor Family Member, in Cardiomyocytes and Myocardial Infarction

[J].*Circulation*,2003,106(23):2961-2966.

[16]Benoit J L,Hicks C W,Engineer R S,et al.ST2 in Emergency Department Patients With Noncardiac Dyspnea[J].*Academic Emergency Medicine*,2013,20(11).

[17]Palmer G,Talbot-Ayer D,Céline Lamacchia,et al.Inhibition of interleukin-33 signaling attenuates the severity of experimental arthritis.[J].*Arthritis & Rheumatology*, 2014, 60(3):738-749.

[18]A C I T , B S K , A D M R ,et al.Sensitivity and binding kinetics of an ultra-sensitive chemiluminescent enzyme-linked immunosorbent assay at arrays of antibodies[J].*Journal of Immunological Methods*,2019,474:112643.

作者简介:

李东军(1996--),女,汉族,中国天津宁河人,硕士,从事心血管病研究。

*通讯作者:

黄贤胜(1969--),男,汉族,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。