

- [15] 解绪红,姚慧青,杨秀华,等. 添加 SNP 改变储存红细胞血流变学和一氧化氮含量研究[J]. 中国输血杂志, 2014, 27(2): 136-139.
- [16] Kucukatay M, Wenby RB, Meiselman HJ, et al. Effects of nitric oxide on red blood cell deformability[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 284(5): 1577-1584.
- [17] Kuwai T, Hayashi J. Nitric oxide pathway activation and impaired red blood cell deformability with hypercholesterolemia[J]. J Atheroscler Thromb, 2006, 13(6): 286-294.
- [18] Barodka V, Mohanty JG, Mustafa AK, et al. Nitroprusside inhibits calcium-induced impairment of red blood cell deformability[J]. Transfusion, 2014, 54(2): 434-444.
- [19] Rey J, Buffet PA, Ciceron L, et al. Reduced erythrocyte deformability associated with hypoargininemia during Plasmodium falciparum malaria[J]. Sci Rep, 2014, 4(12): 3767.
- [20] 张洪为,李代渝,赵华,等. 一氧化氮对库血红细胞变形性的影响特征之探讨[J]. 重庆医学, 2009, 38(21): 2695-2697.
- [21] Carvalho FA, Maria AV, Braz Nogueira JM, et al. The relation between the erythrocyte nitric oxide and hemorheological parameters[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2006, 35(1/2): 341-347.
- [22] 冯双利. 库存血乏氧性血管舒张功能的重建[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2011.
- [23] 魏天静. 一氧化氮供体 SNP 对全血保存质量影响的初步研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2011.
- [24] 于青. 红细胞老化及一氧化氮对红细胞保存质量影响的初步研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2012.
- [25] Wlodek PJ, Kucharczyk J, Sokolowska MM, et al. Alteration in plasma levels of nonprotein sulfhydryl compounds and S-nitrosothiols in chronic renal failure patients[J]. Clin Chim Acta, 2003, 327(1/2): 87-94.
- [26] Ignarro LJ. The unique role of nitric oxide as a signaling molecule in the cardiovascular system[J]. Ital Heart J, 2000, 1(suppl 3): S28-S29.
- [27] 张洪为,李代渝,古天明. 一氧化氮的生理学及对输血的影响[J]. 中国输血杂志, 2008, 21(5): 384-386.
- [28] 黄斌. 一氧化氮及其供体在儿科的临床应用新进展[J]. 医学综述, 2012, 18(14): 2175-2177.
- [29] 李晋辉. 吸入一氧化氮治疗早产儿低氧性呼吸衰竭的应用[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(12): 1100-1103.
- [30] Robert WT, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al. Low-dose Inhaled Nitric Oxide in Patients With Acute Lung Injury[J]. JAMA, 2004, 291(13): 1603-1609.
- [31] Yu B, Raheer MJ, Volpato GP, et al. Inhaled nitric oxide enables artificial blood transfusion without hypertension[J]. Circulation, 2008, 117(15): 1982-1990.
- [32] Yu B, Shahid M, Egorina EM, et al. Endothelial dysfunction enhances vasoconstriction due to scavenging of nitric oxide by a hemoglobin-based Oxygen carrier[J]. Anesthesiology, 2010, 112(3): 586-594.
- [33] Baron DM, Yu B, Lei C, et al. Pulmonary hypertension in lambs transfused with stored blood is prevented by breathing nitric oxide[J]. Anesthesiology, 2012, 116(3): 637-647.
- [34] Lei C, Yu B, Shahid M, et al. Inhaled nitric oxide attenuates the adverse effects of transfusing stored syngeneic erythrocytes in mice with endothelial dysfunction after hemorrhagic shock[J]. Anesthesiology, 2012, 117(6): 1190-1202.
- [35] Yu BL, Chong L, David MB, et al. Diabets augments and inhaled nitric oxide prevents the adverse hemodynamic effects of transfusing syngeneic stroed blood in mice[J]. NIH Public Access, 2012, 52(7): 1410-1422.
- [36] Scherrer U, Vollenweider L, Delabays A, et al. Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema[J]. N Engl J Med, 1996, 334(10): 624-629.
- [37] Hoit BD, Dalton ND, Erzurum SC, et al. Nitric oxide and cardiopulmonary hemodynamics in Tibetan highlanders[J]. J Appl Physiol, 2005, 99(5): 1796-1801.
- [38] Erzurum SC, Ghosh S, Janocha AJ, et al. Higher blood flow and circulating NO products offset high-altitude hypoxia among Tibetans[J]. PNAS, 2007, 104(45): 17593-17598.
- [39] Beall CM, Laskowski D, Erzurum SC. Nitric oxide in adaptation to altitude[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 52(7): 1123-1134.
- [40] 刘嘉馨,钟锐,王红,等. 一氧化氮与血液贮存质量的研究进展[J]. 中国输血杂志, 2008, 21(7): 558-559.

(收稿日期: 2014-10-06)

• 综 述 •

可溶性 ST2 在心力衰竭中的临床应用前景

王霞综述,张秀明 审校

(中山大学附属中山医院检验科, 广东中山 528403)

关键词: 可溶性 ST2; 心力衰竭; 诊断; 预后

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 03. 043

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)03-0387-03

ST2 是白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)受体超家族成员之一,有跨膜型(ST2L)和可溶性(sST2)两种形式,一直以来被认为是一种孤儿受体,主要表达于 Th2 细胞、肥大细胞和成纤维细胞中,参与多种炎症过程并发挥免疫调节功能。2005 年,IL-33 作为 ST2 的特异性功能配体被发现^[1],后来证实 IL-33 和 ST2L 结合具有心脏保护作用。研究表明,心力衰竭患者血清中 sST2 明显增高,并能够竞争性结合 IL-33,阻断 IL-33/ST2L 信号通路,参与心肌纤维化和心室重构^[2]。sST2 作为心

力衰竭的一种新的标志物近年来受到广泛的关注。近年来众多研究表明 sST2 在心力衰竭中的应用价值至少与 NT-proBNP 相当。本文主要就 sST2 的生物学特性以及在心力衰竭中的临床应用进行综述。ST2 的生物学特性 1989 年 Tominaga 等^[3]首先发现了 ST2 基因。人的 ST2 基因约 40 kb,位于人类染色体 2q12,可编码一种可溶性蛋白(sST2)和一种跨膜形式蛋白(ST2L),两者的转录分别受到不同的启动子调控。现已知 ST2 存在 4 种亚型:sST2、ST2L、ST2V 和 ST2LV。ST2V

和 ST2LV 是 ST2L 的两个剪接体, ST2L 包括一个胞外结构域(3 个连续的免疫球蛋白体)、一个跨膜片段和一个 Toll/IL-1 受体(TIR)胞内结构域;而 sST2 则缺失跨膜及胞内结构域,只有一个由 9 个氨基酸组成的独特的 C 末端序列。

ST2 基因表达于肥大细胞、辅助性 T 细胞 2(Th2)、成纤维细胞、心肌细胞等。IL-33 和靶细胞膜表面的 ST2L 结合通过下游的一系列分子激活 NF- κ B,从而促进 Th2 细胞释放促炎因子 IL-4、IL-5、IL-13。已经证实,在哮喘、自身免疫性疾病、肺纤维化和风湿性关节炎等疾病的病理生理过程中均有 ST2 的参与。近年来研究表明,ST2 除了参与炎症反应外,还与心血管疾病关系密切。

1 sST2 在心力衰竭中的临床应用

已发现许多标志物与心力衰竭有关,但作为心衰标志物需要满足以下条件:(1)能够很容易地被精确测量;(2)能够反映心衰发生、进展中的一些重要病理生理过程;(3)不能仅仅概括已有标志物所提供的临床信息;(4)必须有助于快速地建立诊断或者排除诊断,有助于精确的评估预后及为治疗方案提供信息^[4]。目前只有 SNP 能够完全符合这些要求。在众多新发现的标志物中,ST2 是最有前途和希望的,2013 年 ACCF/AHA 指南提出了一些与心力衰竭心肌纤维化和心室重构有关的标志物,sST2 就是其中之一^[5]。

研究表明在受到机械牵拉刺激后,心肌成纤维细胞释放 IL-33 增多,与此同时,成纤维细胞与心肌细胞也会释放 ST2(其可溶性形式 sST2 水平要明显高于跨膜形式 ST2L),IL-33 通过与 ST2L 结合在调节拉伸的心肌成纤维细胞和心肌细胞中发挥重要的保护作用。最新的理论认为 sST2 是 IL-33 的诱骗受体,大量的 sST2 能够竞争性结合 IL-33 从而削弱 IL-33/ST2L 的内源性心肌保护作用,这一点在体内体外都得到了证实。另外在小鼠模型中,敲除 ST2 基因会导致严重的心肌细胞肥大和心脏间质纤维化;用抗体封闭 sST2,大大减弱了心肌纤维化和心室肥大程度^[6]。因而 sST2 与心肌纤维化和心室重构过程有密切关系。

1.1 sST2 与急性心力衰竭

1.1.1 sST2 与急性心力衰竭的诊断 急性心力衰竭(acute heart failure,AHF)通常是急性起病或者在原有慢性心力衰竭基础上急性加重,直接危及生命。临床上常以突发严重呼吸困难为首要症状。对于急诊科就诊的呼吸困难的患者,快速地鉴别是心源性还是其他疾病引起的将直接影响患者的治疗和预后。James 等^[4]随访了 593 位因呼吸困难去急诊科就医的患者,发现心衰引起的呼吸困难患者体内 sST2 水平明显高于非心血管疾病引起的呼吸困难患者(0.50 ng/mL vs. 0.15 ng/mL; $P < 0.001$),而且 sST2 水平直接与 NYHA 症状的严重程度呈正相关。但是在诊断 AHF 方面,sST2 曲线下面积是 0.74($P < 0.001$),NT-proBNP 曲线下面积是 0.94($P < 0.0001$),sST2 不如 NT-proBNP^[6]。也有研究显示,sST2 诊断以胸痛为首发症状的急性心力衰竭的灵敏度是 73.5(55.8%~86.4%),特异度是 79.6%(79.0%~80.1%),NT-proBNP 的灵敏度是 88.2%(73.6%~95.3%),特异度是 66.2%(65.7%~66.4%)。sST2 灵敏度不如 NT-proBNP^[7]。因此对于 sST2 在急性心力衰竭中的诊断价值尚没有统一的定论,还需要进一步的研究。

1.1.2 sST2 与急性心力衰竭的预后 众多研究支持在心力衰竭的预后和危险分层方面,sST2 有很高的价值。sST2 预测急性心力衰竭病死率的灵敏度达 72%(95%CI:62%~81%),

特异度达 56%(95%CI:49%~62%),阳性预测值是 39%,阴性预测值是 84%^[6]。ROC 分析表明,对于 AHF 1 年病死率,sST2 曲线下面积是 0.80,NT-proBNP 是 0.76,sST2 的价值高于 NT-proBNP^[8]。但 Socrates 等^[9]报道,在预测 30 d、90 d、1 年病死率方面,sST2、BNP 和 NT-proBNP 没有差异(30 d $AUC_{sST2} = 0.76$ vs. $AUC_{BNP} = 0.63$, $P = 0.14$;vs. $AUC_{NT-proBNP} = 0.71$, $P = 0.79$;90 d $AUC_{sST2} = 0.74$ vs. $AUC_{BNP} = 0.71$, $P = 0.5$;vs. $AUC_{NT-proBNP} = 0.75$, $P = 0.72$;1 年 $AUC_{sST2} = 0.72$ vs. $AUC_{BNP} = 0.71$, $P = 0.76$;vs. $AUC_{NT-proBNP} = 0.73$, $P = 0.68$)。Boisot 等^[10]认为 sST2 和 NT-proBNP 在 90 d 病死率预测方面没有差异($AUC_{sST2} = 0.78$,95%CI=0.69~0.88 vs. $AUC_{NT-proBNP} = 0.78$,95%CI=0.67~0.90),支持了 Socrates 等的结论。由此可得出 sST2 预测急性心力衰竭病死率的价值至少与 NT-proBNP 相当。另外,James 等^[4]发现 sST2 水平的改变程度对 90 d 病死率有预测价值,sST2 水平下降大于 16%时病死率是 7%,sST2 水平下降小于 16%时病死率达 33%。连续检测 AHF 患者 sST2 水平的改变对 90 d 病死率的预测独立于 NT-proBNP,且与 NT-proBNP 的预测价值相当。也有研究证实,sST2 水平的改变也是 AHF 1 年病死率强有力的预测因子^[11-12]。Kaplan-Meie 曲线显示,sST2、BNP 和 NT-proBNP 三者联合检测能够明显增加 AHF 高风险预测的准确性^[6]。总之,大量的研究表明 sST2 对 AHF 的预后价值至少与 NT-proBNP 相当,并且联合检测可以提高 AHF 的危险分层,将为临床提供更多信息。

1.2 sST2 与慢性心力衰竭

1.2.1 sST2 慢性心力衰竭的诊断 慢性心力衰竭(Chronic heart failure,CHF)是各种心脏疾病的严重表现或终末阶段,其 5 年生存率与肿瘤相仿,成为严重威胁人类生命的重要问题。在具有典型心力衰竭临床症状的患者中,约 1/3 的患者射血分数正常或者轻微降低,对于这些患者难以及早诊断。近年来 sST2 作为心力衰竭的新的生化指标成为研究的热点,邸玉青等^[13]研究得出数据 sST2 诊断 CHF 的 ROC 曲线下面积为 0.775,NT-proBNP 为 0.889,两者联合诊断的 ROC 曲线下面积为 0.926。sST2 或可作为 NT-proBNP 和超声心动图的补充手段,提高对 CHF 的诊断与鉴别。Ky 等^[14]选取了 107 个射血分数均大于 50%的高血压患者为研究对象,其中 68 个是稳定性心力衰竭患者,心功能 II~III 级,该研究将这 68 个个体称作射血分数正常的心力衰竭患者(即 HFNEF),sST2 的曲线下面积是 0.80(95%CI:0.70~0.89; $P < 0.01$),NT-proBNP 是 0.70(95%CI:0.58~0.79; $P = 0.03$),因此 sST2 诊断 HFNEF 较 NT-proBNP 有更好的价值。多变量分析表明 sST2 > 13.5 ng/mL 与高血压患者中 HFNEF 有独立相关性,以 13.5 ng/mL 作为截点,sST2 诊断 HFNEF 的灵敏度是 74%,特异度是 74%,阳性预测值是 83%,阴性预测值是 62%,sST2 水平能够为高血压患者中 HFNEF 提供诊断价值。

1.2.2 sST2 慢性心力衰竭的预后 Bayes-Genis 等^[15]研究表明 ST2 在 CHF 中的远期独立预后价值超过了 12 种传统因子(年龄、性别、纽约心功能分级、肾小球滤过率、LVEF、糖尿病、Na⁺、血红蛋白、缺血性心力衰竭、血管紧张素转换酶抑制剂或者血管紧张素 II 受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂治疗以及 NT-proBNP)。与其他标志物如 BNP 和 NT-proBNP 相比,sST2 不受年龄、肾功能或者体质量指数的影响。有文献报道,sST2 和 NT-proBNP 预测 CHF1 年病死率的价值相当($AUC_{sST2} = 0.75$,95%CI:0.69~0.79 vs. $AUC_{NT-proBNP} = 0.77$,95%CI:

0.72~0.81; $P=0.24$), 二者结合可提高预测价值, 曲线下面积达 0.80(95%CI: 0.76~0.84)^[16]。Damien 等^[5]在布鲁塞尔的一个医院对 137 位收缩性心力衰竭患者进行了平均 4.2 年的追踪随访, 最终 86 人死亡(恶化性心力衰竭 46 例; 突然死亡 29 例; 其他心血管事件死亡 1 例), 10 人进行了心脏移植, 51 人存活。统计结果发现, sST2 中位数在心力衰竭患者中是 43.8 ng/mL, 而在纽约心功能 II 级患者是 36.5 ng/mL, 在心功能 III 级患者是 54.3 ng/mL, 心功能 IV 级患者是 72.2 ng/mL, sST2 与 BNP($\rho=0.65, P<0.0001$)和 NT-proBNP($\rho=0.56, P<0.0001$)有明显的正相关, 与左室射血分数呈明显负相关($\rho=-0.20, P=0.0177$), 证实了 sST2 与心力衰竭的严重程度呈正相关。在接下来的多变量 COX 回归分析中, 以心血管死亡作为随访的终点, $AUC_{sST2}=0.76(95\%CI: 0.67\sim 0.83)$, $AUC_{BNP}=0.75(95\%CI: 0.66\sim 0.82)$, $AUC_{NT-proBNP}=0.74(95\%CI: 0.66\sim 0.82)$, $AUC_{proBNP}=0.72(95\%CI: 0.67\sim 0.87)$, 表明 sST2 是收缩性心力衰竭患者远期心血管病死率相对最有价值的预测因子。同时表明, 当 $sST2<43.8\text{ ng/mL}$ 且 $BNP<380\text{ ng/mL}$, 对心血管病死率的预测达 33%; $sST2>43.8\text{ ng/mL}$ 或者 $BNP>380\text{ ng/mL}$, 对心血管病死率的预测达 77%; 而当 $sST2>43.8\text{ ng/mL}$ 且 $BNP>380\text{ ng/mL}$ 时, 对心血管病死率的预测达 84%, 说明两者联合预测价值更高。

2 sST2 实验室检测

sST2 还没有广泛用于临床。实验室检测的标本主要是血清或者 EDTA 抗凝血浆, 可在室温稳定 48 h, 4℃ 保存 7 d, -20℃ 保存 1.5 年, -80℃ 保存数年。其检测主要用酶联免疫吸附试验(ELISA)双抗体夹心法。该类试剂盒目前有三种: (1) MBL ST2 ELISA 检测试剂盒产自美国 MBL 公司, 通过全球显微阅读生物计数有限公司, ELX800uv 酶标仪 450 nm 处进行比色分析, $CV_{\text{批内}}<5\%$, $CV_{\text{批间}}<15\%$; (2) R&D 公司 ST2 检测试剂盒, 人 ST2/IL-1 R4 DuoSet; (3) 最近美国食品药品监督管理局(FDA)认可的高灵敏度 sST2 检测方法, 其检测下限是 2 ng/mL, 检测上限是 200 ng/mL, 批内变异系数是 2.5%, 批间变异系数是 4.6%。目前尚无文献报道其他检测方法^[17]。

3 存在问题及展望

sST2 在炎症、风湿、自身免疫性疾病, 甚至肿瘤等疾病也都有升高, 因而缺乏特异性。在心力衰竭中, sST2 促进心肌纤维化和心室重构, 但其具体作用机制尚不完全清楚。另外, sST2 对心力衰竭的诊断及预后价值还需要大样本病例资料进行前瞻性研究。

当前研究表明, sST2 在心力衰竭的诊断, 尤其是预后方面至少与 NT-proBNP 价值相当, 并且联合 NT-proBNP 有更高的预测价值, 有助于提高其危险分层。心肌重构过程常常无明显临床症状, 也很难确定重构开始出现的时间, 不借助超声心动图等影像学手段就无法发现重构, 这使得利用生物学标记物发现心肌重构这一病理过程变得很有吸引力。考虑到 HF 早期心肌重构的重要性, 进一步探索 sST2 在高风险人群未来心力衰竭发展中的评估作用就显得更有意义。

参考文献

[1] 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.

[2] Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(15): 1538-1549.

[3] Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB-c3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor[J]. *FEBS Lett*, 1989, 258(3): 301-304.

[4] James L, Januzzi J. ST2 as a Cardiovascular Risk Biomarker: From the Bench to the Bedside. *J. of Cardiovasc*[J]. *Trans Res*, 2013, 6(4): 493-500.

[5] Damien G, Thibault L, Sylvie AA, et al. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(1): 250-252.

[6] Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, et al. A novel cardiac biomarker ST2: a review[J]. *Molecules*, 2013, 18(12): 15314-15328.

[7] Wang YC, Yu CC, Chiu FC, et al. Soluble ST2 as a biomarker for detecting stable heart failure with a normal ejection fraction in hypertensive patients[J]. *J Card Fail*, 2013, 19(3): 163-168.

[8] Januzzi JL Jr, Rehman S, Mueller T, et al. Importance of biomarkers for long-term mortality prediction in acutely dyspneic patients[J]. *Clin Chem*, 2010, 56(12): 1814-1821.

[9] Socrates T, defilippi C, Reichlin T, et al. Interleukin family member ST2 and mortality in acute dyspnoea[J]. *J Intern Med*, 2010, 268(5): 493-500.

[10] Boisot S, Beede J, Isakson S, et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure Fail[J]. *J Card Fail*, 2008, 14(9): 732-738.

[11] Breidthardt T, Balmelli C, Twerenbold R, et al. Heart failure therapy-induced early ST2 changes may offer long-term therapy guidance[J]. *J Card Fail*, 2013, 19(12): 821-828.

[12] Manzano-Fernández S, Januzzi JL, Pastor-Pérez FJ, et al. Serial monitoring of soluble interleukin family member ST2 in patients with acutely decompensated heart failure[J]. *Cardiology*, 2012, 122(3): 158-166.

[13] 邸玉青, 彭道泉. 可溶性 ST2 对慢性心力衰竭患者的诊断价值探讨[J]. *中国心血管杂志*, 2013, 18(5): 334-338.

[14] Ky B, French B, Levy WC, et al. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(2): 183-143.

[15] Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(2): 158-166.

[16] Aldous SJ, Richards AM, Troughton R, et al. ST2 has diagnostic and prognostic utility for all-cause mortality and heart failure in patients presenting to the emergency department with chest pain[J]. *J Card Fail*, 2012, 18(4): 304-310.

[17] Mueller T, Dieplinger B. 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.