

- patients[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(9):2977-2982.
- [15] 杨恩月, 金光, 金贞玉, 等. 白细胞介素-1 $\beta$  基因 rs1143627 与冠心病的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(11):2590-2591.
- [16] Sreekanth MS, Esdan Basha SK, Arun Kumar G, et al. Association of IL-1 $\beta$  +3953 C and HLA-DRB1 \*15 with coronary artery and rheumatic heart diseases in South India[J]. *Hum Immunol*, 2016, 77(12):1275-1279.
- [17] Hall SK, Perregaux DG, Gabel CA, et al. Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 beta gene with secretion of interleukin-1 beta protein[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(6):1976-1983.
- [18] Berger P, McConnell JP, Nunn M, et al. C-reactive protein levels are influenced by common IL-1 gene variations[J]. *Cytokine*, 2002, 17(4):171-174.
- [19] Li L, Li E, Zhang LH, et al. IL-6-174G/C and IL-6-572C/G polymorphisms are associated with increased risk of coronary artery disease[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(3):8451-8457.
- [20] 刘世林, 黄文军, 闫博宇. Homer1, IL-1 $\beta$ , RBP4, TNF- $\alpha$  及 LKB1 在冠心病中的表达及意义[J]. *广东医学*, 2019, 40(3):399-402.
- [21] Patti G, D'Ambrosio A, Dobrina A, et al. Interleukin-1 receptor antagonist: a sensitive marker of instability in patients with coronary artery disease[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2002, 14:139-143.
- [22] Patti G, di Sciascio G, D'Ambrosio A, et al. Prognostic value of interleukin-1 receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89:372-376.
- [23] Schofer N, Ludwig S, Rübtsamen N, et al. Prognostic impact of interleukin-1 receptor antagonist in patients with documented coronary artery disease[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 257:24-29.
- [24] Correia LC, Andrade BB, Borges VM, et al. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes[J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(7-8):540-545.
- [25] Ørn S, Ueland T, Manhenke C, et al. Increased interleukin-1 $\beta$  levels are associated with left ventricular hypertrophy and remodelling following acute ST segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention[J]. *J Intern Med*, 2012, 272(3):267-276.
- [26] Prondzinsky R, Unverzagt S, Lemm H, et al. Interleukin-6, -7, -8 and -10 predict outcome in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock[J]. *Clin Res Cardiol*, 2012, 101(5):375-384.
- [27] Abbate A, Kontos MC, Abouzaki NA, et al. Comparative safety of interleukin-1 blockade with anakinra in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (from the VCU-ART and VCU-ART2 pilot studies)[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(3):288-292.
- [28] Choudhury RP, Birks JS, Mani V, et al. Arterial effects of canakinumab in patients with atherosclerosis and type 2 diabetes or glucose intolerance[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(16):1769-1780.
- [29] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12):1119-1131.
- [30] Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial[J]. *Lancet (London, England)*, 2018, 391(10118):319-328.

收稿日期:2019-06-03

## IL-33/ST2 在冠心病中的研究进展

林春尧<sup>1</sup> 刘晓辉<sup>1,2</sup>

(1. 锦州医科大学大连市友谊医院研究生培养基地, 辽宁 大连 116002; 2. 大连市友谊医院心内科, 辽宁 大连 116002)

**【摘要】** 白介素(IL)-33 是一种近年来新发现的 IL-1 细胞因子家族成员, 作为致瘤性抑制因子(ST2)的特异性功能配体被发现后, 对 IL-33/ST2 系统的研究提供了新思路。IL-33 与跨膜型 ST2 结合可以维持 Th1/Th2 平衡, 具有动脉粥样硬化保护作用。研究表明, 可溶性 ST2 对心肌梗死和心力衰竭具有诊断和预后价值, 然而 IL-33 的作用受到可溶性 ST2 的抑制。IL-33/ST2 的基因变异增加了冠心病发生的风险, IL-33/ST2 系统不仅有希望成为新型的血管生物标志物, 而且可能成为冠心病和心力衰竭治疗的靶点。

**【关键词】** 白介素-33; ST2; 冠心病; 动脉粥样硬化

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.007

## IL-33/ST2 in Coronary Heart Disease

LIN Chunyao<sup>1</sup>, LIU Xiaohui<sup>1,2</sup>

(1. Graduate Student Training Center, Dalian Friendship Hospital, Jinzhou Medical University, Dalian 116002, Liaoning, China; 2. Department of Cardiology, Dalian Friendship Hospital, Dalian 116002, Liaoning, China)

**【Abstract】** Interleukin-3 (IL-33) is a member of IL-1 cytokine family newly discovered in recent years. After being discovered as a specific functional ligand of suppressor of tumorigenicity 2 (ST2), IL-33 provides a new idea for the study of IL-33/ST2 system. IL-33 binding to transmembrane ST2 can maintain Th1/Th2 balance and has atherosclerotic protective effect. Studies have shown that soluble ST2

(sST2) has diagnostic and prognostic value in myocardial infarction and heart failure, but the effect of IL-33 is inhibited by sST2. Genetic variants of IL-33/ST2 increase the risk of coronary heart disease. IL-33/ST2 system is not only a promising new cardiovascular biomarker, but also a potential target for the treatment of coronary heart disease and heart failure.

【Key words】IL-33; ST2; Coronary heart disease; Atherosclerosis

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是由多种遗传和环境因素及其相互作用引起的,是对人类健康造成很大伤害的心血管疾病之一,该病已经严重影响人们的生活质量。临床上对于心血管疾病的早期诊断和预测的常规检查在敏感性和特异性上存在一定局限性。近年来,已经进行了大量研究以寻找具有高灵敏度和特异性的新型心脏标志物,白介素(interleukin, IL)-33/致瘤性抑制因子(suppression of tumorigenicity 2, ST2)系统是研究的热点之一。自2002年发现ST2在新生大鼠心肌细胞中可被机械应变所诱导,2005年IL-33又被确定为ST2受体的配体后,IL-33/ST2系统就引起了心脏病学家的特别关注<sup>[1]</sup>。本文回顾了IL-33/ST2系统的当前认识,就近年来IL-33/ST2与冠心病的相关研究进行综述。

## 1 IL-33/ST2 系统

### 1.1 IL-33 的结构与生物学特性

IL-33,又名IL-1F11,主要由内皮细胞、上皮细胞以及成纤维细胞表达<sup>[2]</sup>。IL-33作为“警报”或应激反应细胞因子参与和调节免疫应答,一旦通过机械应激,炎性细胞因子或坏死组织从细胞释放,细胞外IL-33被蛋白水解加工以自分泌/旁分泌方式起作用,与ST2L结合后引起并调控多种炎症反应<sup>[3]</sup>。肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ ,干扰素(IFN)- $\gamma$ 和IL-1 $\beta$ 显著增加心肌细胞、成纤维细胞及冠状动脉平滑肌细胞中的IL-33蛋白和IL-33/ST2mRNA表达<sup>[2]</sup>。

### 1.2 ST2 的结构与生物学特性

在发现IL-33之前,ST2被称为孤儿受体,属于IL-1受体家族。ST2有四种亚型:跨膜型ST2(ST2L)、可溶性ST2(sST2)、ST2V和ST2LV<sup>[4]</sup>。ST2L具有与IL-1受体相似的结构,包括一个细胞外免疫球蛋白结构域、一个跨膜片段和一个Toll/IL-1R胞内结构域<sup>[5]</sup>。sST2不具备跨膜序列和胞内结构域,为sST2,可分泌至胞外。它作为一种诱骗受体,可与ST2L竞争结合IL-33,进而抑制IL-33/ST2信号转导<sup>[6]</sup>。研究表明,ST2L和sST2 mRNA在心肌细胞、心脏成纤维细胞和血管平滑肌细胞中以低水平表达,但广泛存在于心脏血管系统的内皮细胞中<sup>[7]</sup>。ST2V和ST2LV的生理功能暂不明确,是ST2的两个剪切变体。

### 1.3 IL-33/ST2 系统作用途径

IL-33结合ST2L受体,与IL-1受体辅助蛋白形成异二聚体复合物,招募蛋白髓样细胞分化因子88、IL-1R相关激酶1、IL-1R相关激酶4及泛素连接酶肿瘤坏死因子受体相关因子6,然后激活MAPK1/ERK2、

MAPK3/ERK1、p38 $\alpha$ MAPK、JNK1和NF- $\kappa$ B等多种信号通路<sup>[8]</sup>,使Th2型免疫应答增强,产生大量的IL-4、IL-5和IL-13等Th2型细胞因子,对动脉粥样硬化性心脏病的发展起抑制作用,而sST2则可封闭IL-33的这种抑制作用<sup>[9]</sup>。

## 2 IL-33/ST2 在冠心病中的作用

### 2.1 IL-33/ST2 对动脉粥样硬化的保护作用

动脉粥样硬化是多种缺血性心血管疾病的病理基础。动脉粥样硬化的发病机制复杂,既往认为其是机体发生脂质代谢障碍的结果,近年来研究表明冠状动脉粥样硬化是一种慢性炎症性血管疾病<sup>[10]</sup>,炎症是导致动脉粥样硬化斑块不稳定甚至破裂的重要因素。在人动脉粥样斑块内检测到Th1细胞,Th1型免疫应答被认为可加速动脉粥样硬化,而Th2型的免疫反应抑制动脉粥样硬化发展<sup>[11]</sup>。

IL-33可抑制动脉粥样硬化的发生发展。它可以降低粥样斑块的炎症反应,减轻血管内皮的损伤,并抑制不稳定性斑块的形成。IL-33通过显著增加Th2细胞因子产生(IL-4、IL-5和IL-13)和降低Th1细胞因子(IL-2、IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 等因子)水平,诱导Th1从促动脉粥样硬化免疫应答转变为Th2保护性和促分化免疫应答的转变<sup>[12]</sup>。Mueller等<sup>[13]</sup>发现在高脂肪摄入的小鼠中,IL-33治疗显著降低巨噬细胞源性泡沫细胞在动脉粥样硬化斑块中的聚积。实验发现,IL-33可能通过抑制乙酰化低密度脂蛋白和氧化低密度脂蛋白摄取以及增强胆固醇外流来抑制巨噬细胞源性泡沫细胞形成,最终发挥抗动脉粥样硬化作用<sup>[14]</sup>。

越来越多的证据支持IL-33通过参与第2组先天淋巴细胞(group 2 innate lymphoid cells, ILC2s)和激活下游2型免疫(主要是IL-5和IL-13),进而产生动脉粥样硬化保护作用<sup>[15]</sup>。IL-5可刺激B1细胞增殖和抗动脉粥样硬化天然IgM抗体的产生。活化的ILC2还可以通过增加和刺激IL-13将巨噬细胞极化为“M2”样表型来减弱动脉粥样硬化的进展<sup>[16]</sup>。此外,ILC2s在调节脂肪组织稳态和限制肥胖中的作用可能是IL-33发挥其冠状动脉保护作用的另一种手段<sup>[17]</sup>。

IL-33还可以通过促进调节性T细胞的增加来发挥抗动脉粥样硬化作用。最近,在炎症环境中的Tregs细胞上发现了IL-33受体ST2的表达,ST2+Tregs表现出Th2偏向特征,产生Th2细胞因子特别是IL-5和IL-13响应于IL-33,还可通过释放IL-10和TGF- $\beta$ 发挥抗炎作用并抑制CD4+T细胞增殖<sup>[18]</sup>。

以上研究支持IL-33具有动脉粥样硬化保护作用

的结论,包括 T 细胞极化从 Th1 向 Th2 的转变和 Tregs 细胞的增加、天然 IgM 抗体和抗氧化低密度脂蛋白抗体水平的增加、泡沫细胞形成的抑制、IL2 的刺激以及巨噬细胞向“M2”样表型的极化。因此,IL-33 抗粥样斑块形成有望成为临床治疗的分子靶点。

## 2.2 IL-33 和 sST2 作为冠状动脉疾病和心肌梗死的生物标志物

### 2.2.1 预测不良心血管事件

主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)包括非致死性心肌梗死、心绞痛、恶性心律失常和死亡等,严重影响急性心肌梗死(AMI)患者的预后。Wang 等<sup>[19]</sup>对 180 例接受经皮冠脉介入术(PCI)的 AMI 患者随访 1 年,分为 MACE 组和无 MACE 组,发现 MACE 组 AMI 患者的血清 ST2、IL-33 和脑钠肽水平明显升高,并且血清 ST2、IL-33 和脑钠肽水平高的 AMI 患者 1 年生存率较低。Liu 等<sup>[20]</sup>同样对 295 例接受 PCI 的 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者随访 1 年,以评估 sST2 与预后之间的相关性,结果显示 sST2 可用于预测接受 PCI 的 STEMI 患者的 MACE,尤其是死亡率。最新一项队列研究对 744 例心肌梗死后并发心力衰竭或单纯心力衰竭的门诊患者随访 5 年,发现 ST2 与心脏性猝死独立相关<sup>[21]</sup>。Grakova 等<sup>[22]</sup>对 118 例冠心病随访 1 年,探讨 ST2 在冠心病和慢性心力衰竭合并糖代谢紊乱患者心血管不良事件危险分层中的作用,结果表明,sST2 的预后意义可作为心血管不良事件发展的生物标志物。

### 2.2.2 预测死亡和心力衰竭风险

IL-33 在与 sST2 结合后,对心血管系统的作用被中和或减弱,促使 sST2 作为预后生物标志物。血清 sST2 水平与心力衰竭相关,已被列入 2013 年 ACCF/AHA 指南和 2014 年中国心力衰竭诊断和治疗指南<sup>[23]</sup>。一项涉及 1 243 例冠心病患者和 649 例健康对照人群的 ARTEMIS 研究表示,在多变量分析中,只有 sST2 和超敏 C 反应蛋白是糖尿病合并冠心病患者和单纯糖尿病患者,心脏病死亡或心力衰竭住院的预测因子<sup>[24]</sup>。KAROLA 研究的结果显示,sST2 水平独立预测冠心病总死亡率的短期(4.5 年)和长期(12.3 年)风险,以及致命的心血管疾病相关事件的短期风险<sup>[25]</sup>。O'Donoghue 等<sup>[26]</sup>在氯吡格雷作为辅助再灌注治疗心肌梗死溶栓治疗 28 (CLARITYTIMI 28)试验中,对 1 258 例入组的患者进行 30 d 的随访,发现 sST2 是心力衰竭或短期心血管死亡(30 d 内)的重要预测指标。同年,Barbarash 等<sup>[27]</sup>研究发现在 AMI 患者住院第 1 天,sST2 和 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)的浓度比对照组分别增加了 2.4 倍和 4.5 倍,第 12 天的测量显示 sST2 水平显著降低,而 NT-proBNP 水平没有变化,因此提出 sST2 预测心肌梗死后不良心血管事件比 NT-proBNP 更为敏感。随后

Marino 等<sup>[28]</sup>发现在 STEMI 和非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者中,sST2 对 30 d 内心脏病死亡率的预后价值高于高敏肌钙蛋白 I。Jenkins 等<sup>[29]</sup>研究了 1 401 例 AMI 患者(79% 为 NSTEMI)并随访了 5 年,发现较高水平 sST2 增加死亡和心力衰竭的风险。

### 2.2.3 预测 PCI 后支架内再狭窄率

Demyanets 等<sup>[30]</sup>研究发现,在患有稳定和不稳定性冠状动脉疾病的患者中,支架植入后 IL-33 血清水平的增加与更高的支架内再狭窄率相关,并提出 IL-33 作为一种新的循环生物标志物和一种识别患者发生支架内再狭窄风险增加的工具。

## 2.3 IL-33/ST2 基因变异与冠心病

IL-33/ST2 的基因变异增加了冠心病发生的风险。Tu 等<sup>[31]</sup>研究了中国汉族人群冠心病患者的 3 种 IL-33 标签基因(rs7025417、rs10975514 和 rs10975519),发现 rs7025417 多态性与冠心病相关,IL-33 的基因表达对血浆 IL-33 水平具有调节作用。最近,Angeles-Martínez 等<sup>[32]</sup>在墨西哥人群中选取了 1 095 例冠心病组及 1 118 例健康对照组作为研究对象,发现 IL-33 的等位基因 rs7044343 与早发性冠心病和向心性肥胖风险降低相关,并且可能参与调节 IL-33 的产生。Nie 等<sup>[33]</sup>近期选取了 3 628 例中国冠心病患者和 3 776 例对照病例,对 IL-33 中 rs7025417 基因位点与胸腺基质淋巴细胞生成素中 rs3806933 基因位点的相互作用分析显示,胸腺基质淋巴细胞生成素和 IL-33 的两个基因可能在冠心病的发展中产生上位作用。

## 3 结论与展望

越来越多的证据支持 sST2 是血管健康生物标志物的结论,其在各种心血管疾病中具有诊断和/或预后价值,包括冠状动脉疾病、心肌梗死、动脉粥样硬化、巨细胞动脉炎、急性主动脉夹层和缺血性卒中。在冠心病中,IL-33 发挥有益作用,IL-33 补充剂可能具有动脉粥样硬化保护作用,可能有助于治疗 AMI 和缺血性卒中。IL-33 还可通过调节脂质代谢来预防肥胖和 2 型糖尿病,进一步发挥抗动脉粥样硬化作用。但这些作用背后的机制尚未完全确定,所以进一步探索 IL-33/ST2 系统在心血管疾病中的作用,可为疾病的诊断、治疗和药物研发提供新思路和新方法。另外,IL-33/ST2 在动脉粥样硬化中的免疫治疗与基因研究将是新的热点。

## 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] Demyanets S, Kaun C, Pentz R, et al. Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 60: 16-26.
- [3] Altara R, Ghali R, Mallat Z, et al. Conflicting vascular and metabolic impact of the IL-33/ST2 axis[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(12): 1578-1594.

- [4] 马波. 血清白介素-33 水平与 C-反应蛋白及冠状动脉病变程度关系的研究 [D]. 苏州大学, 2017.
- [5] McLaren JE, Michael DR, Salter RC, et al. IL-33 reduces macrophage foam cell formation[J]. *J Immunol*, 2010, 185(2):1222-1229.
- [6] Palmer G, Lipsky BP, Smithgall MD, et al. The IL-1 receptor accessory protein (AcP) is required for IL-33 signaling and soluble AcP enhances the ability of soluble ST2 to inhibit IL-33[J]. *Cytokine*, 2008, 42(3):358-364.
- [7] Demyanets S, Kaun C, Pentz R, et al. Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 60:16-26.
- [8] Liew FY, Girard JP, Turnquist HR. Interleukin-33 in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16:676-689.
- [9] 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, 117:1538-1549.
- [10] 王建旗, 史旭波, 马长生, 等. 炎症预测和预防动脉粥样硬化性心血管事件的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(5):687-690.
- [11] 刘丹. 白介素-33 对高糖诱导心肌细胞凋亡的保护作用及机制研究[D]. 武汉大学, 2016.
- [12] Miller AM, Xu D, Asquith DL, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(2):339-346.
- [13] Mueller T, Jaffe AS. Soluble ST2—Analytical considerations[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(7):8B-21B.
- [14] Ye F, Wang JA, Daugherty A, et al. Macrophage-mediated mechanisms in atherosclerosis: still tangled[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2017, 28(3):286-287.
- [15] Engelbertsen D, Lichtman AH. Innate lymphoid cells in atherosclerosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 816:32-36.
- [16] Cardillo-Reis L, Gruber S, Schreier SM, et al. Interleukin-13 protects from atherosclerosis and modulates plaque composition by skewing the macrophage phenotype[J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(10):1072-1086.
- [17] Min SY, Kady J, Nam M, et al. Human 'brite/beige' adipocytes develop from capillary networks, and their implantation improves metabolic homeostasis in mice[J]. *Nat Med*, 2016, 22(3):312-318.
- [18] Zhang C, Li L, Feng K, et al. 'Repair' Treg cells in tissue injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(6):2155-2169.
- [19] Wang YP, Wang JH, Wang XL, et al. Roles of ST2, IL-33 and BNP in predicting major adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(11):2677-2684.
- [20] Liu X, Hu Y, Huang W, et al. Soluble ST2 for prediction of clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary PCI[J]. *Int Heart J*, 2019, 60(1):19-26.
- [21] Lupón J, Cadiel G, Moliner P, et al. A bio-clinical approach for prediction of sudden cardiac death in outpatients with heart failure: The ST2-SCD score[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 293:148-152.
- [22] Grakova EV, Kopeva KV, Teplyakov AT, et al. Prognostic role of ST2 in patients with chronic heart failure of ischemic etiology and carbohydrate metabolism disorders[J]. *Ter Arkh*, 2019, 91(1):32-37.
- [23] 燕亚茹, 刘美霞. 血清可溶性 ST2 水平与心力衰竭的相关性研究[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(2):214-217.
- [24] Lepojärvi ES, Piira OP, Kiviniemi AM, et al. Usefulness of highly sensitive troponin as a predictor of short-term outcome in patients with diabetes mellitus and stable coronary artery disease (from the ARTEMIS Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(4):515-521.
- [25] Pfetsch V, Sanin V, Jaensch A, et al. Increased plasma concentrations of soluble ST2 independently predict mortality but not cardiovascular events in stable coronary heart disease patients: 13-year follow-up of the KAROLA Study [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(2):167-177.
- [26] O'Donoghue ML, Morrow DA, Cannon CP, et al. Multimarker risk stratification in patients with acute myocardial infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(5):e002586.
- [27] Barbarash O, Gruzdeva O, Uchasova E, et al. Prognostic value of soluble ST2 during hospitalization for ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Ann Lab Med*, 2016, 36(4):313-319.
- [28] Marino R, Magrini L, Orsini F, 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]. *Ann Lab Med*, 2017, 37(2):137-146.
- [29] Jenkins WS, Roger VL, Jaffe AS, et al. Prognostic value of soluble ST2 after myocardial infarction: a community perspective[J]. *Am J Med*, 2017, 130(9):1112.e9-1112.e15.
- [30] Demyanets S, Tentzeris I, Jarai R, et al. An increase of interleukin-33 serum levels after coronary stent implantation is associated with coronary in-stent restenosis[J]. *Cytokine*, 2014, 67(2):65-70.
- [31] Tu X, Nie S, Liao Y, et al. The IL-33-ST2L pathway is associated with coronary artery disease in a Chinese Han population[J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 93(4):652-660.
- [32] Angeles-Martínez J, Posadas-Sánchez R, Llorente L, et al. The rs7044343 polymorphism of the interleukin 33 gene is associated with decreased risk of developing premature coronary artery disease and central obesity, and could be involved in regulating the production of IL-33 [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1):e0168828.
- [33] Nie SF, Zha LF, Fan Q, et al. Genetic regulation of the thymic stromal lymphopoietin (TSLP)/TSLP receptor (TSLPR) gene expression and influence of epistatic interactions between IL-33 and the TSLP/TSLPR axis on risk of coronary artery disease[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1775.

收稿日期: 2019-08-12