

可溶性 ST2 与心力衰竭患者预后的评价

王同霞¹ 陈章荣^{1,2}

(1. 大理大学研究生院, 云南 大理 671000; 2. 大理大学第一附属医院心内科, 云南 大理 671000)

【摘要】 心血管疾病的生物标志物是诊断、治疗和评估预后不可缺少的一种工具, 可溶性 ST2 是心肌细胞应激和纤维化的标志物, 用于对患有多种心血管疾病的患者进行风险分层, 是心力衰竭患者临床评估中利尿钠肽的补充, 可为治疗提供帮助。住院患者降低利尿钠肽水平可作为出院后发生心力衰竭风险的评估, 但出院时的较高水平仍预示着结果更差。除了利尿钠肽之外, 可溶性 ST2 已被证明可为患者评估预后, 其浓度的变化和最终浓度都能独立地预测患者的结果。

【关键词】 心力衰竭; 生物标志物; 可溶性 ST2; 利尿钠肽

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.05.013

Prognostic Value of Soluble ST2 in Heart Failure Patients

WANG Tongxia¹, CHEN Zhangrong^{1,2}

(1. Dali University Graduate School, Dali 671000, Yunnan, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali 671000, Yunnan, China)

【Abstract】 Cardiovascular disease biomarkers are an indispensable tool for diagnosis, treatment and prognosis. Soluble ST2 is a marker of cardiomyocyte stress and fibrosis, and is used to risk stratification of patients with multiple cardiovascular diseases. It is a supplement to natriuretic peptide in clinical evaluation of patients with heart failure and can help with treatment. Lowering natriuretic peptide levels in hospitalized patients can be used as an assessment of the risk of heart failure after discharge, but regardless of the reduction, higher levels at discharge still indicate worse outcomes. In addition to natriuretic peptides, soluble ST2 has been shown to assess prognosis for patients, and its changes in concentration and final concentrations independently predict patient outcomes.

【Key words】 Heart failure; Biomarker; Soluble ST2; Natriuretic peptide

随着中国人口老龄化程度增加, 以及人们生活习惯的改变, 心力衰竭(心衰)患者有增无减, 已成为一种高危疾病。心衰在西方国家中发病率和死亡率居高不下, 根据 Framingham 心脏研究、芝加哥心脏协会工业检测项目和心血管健康研究报告显示, 在一般人群中, 40 岁时发生心衰的终生风险为 20% ~ 21%, 而 45 岁时为 20% ~ 42%, 甚至更高, 其也取决于性别和种族^[1]。在过去几十年中, 对心衰患者进行更好和更有效的治疗可提高生存率, 使其发病率保持稳定, 但患者的病死率甚至预后效果仍不乐观。因此迫切需要一种新的生物标志物来对心衰患者的预后做出更好的评价, 以求提高患者的 5 年生存率, 现就可溶性 ST2 的生物学特性与心衰患者的预后评估做一综述。

1 可溶性 ST2 的生物学特性

白介素(interleukin, IL)受体样 1 蛋白, 通常被称

作 ST2(suppression of tumorigenicity 2), 可作为一种新型的生物标志物, 用于心衰等一些心血管系统疾病的检测^[2]。ST2 具有跨膜和可溶性两种类型, 是 IL-1 受体家族成员, 最初在炎症和自身免疫疾病中被发现。ST2 作为 IL-33 的诱导受体, 使其不能与介导抗纤维化和抗炎作用的 ST2 膜受体结合, 随着心肌牵张, IL-33 被释放与跨膜 ST2 配体结合参与心脏保护信号传导, 防止纤维化和肥大^[3]。另一方面, 当 IL-33 与可溶性 ST2 的“诱饵”蛋白结合时会发生相反的反应, 增加纤维化和肥大^[4]。因此, 过多可溶性 ST2 的出现可能使心肌在受到损伤时缺乏足够保护, 导致心肌重构和功能障碍。

2 心衰

2.1 心衰的生物标志物

心衰的主要症状是呼吸困难和疲劳, 心衰在有症

状和体征的情况下才能被诊断出来,在许多情况下,这是非特异性的^[5]。最近出现了脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、肌钙蛋白和 N 末端脑钠肽前体 (N-terminal proBNP, NT-proBNP) 等生物标志物,代表了诊断、风险分层和预后的重要工具,利尿钠肽和心肌肌钙蛋白的测量可用于确定心衰患者的预后和疾病严重程度^[1]。生物标志物被定义为“作为正常生物过程、致病过程或对治疗干预的药理学反应的客观测量和评估的特征”^[6]。因此,可溶性 ST2 是具有该特征的新型生物标志物。其他生物标志物在心衰中的效用已受到密切关注,可溶性 ST2 是一种整合炎症、纤维化和心脏应激的新型生物标志物,已纳入 2013 年美国心脏病学会基金会/美国心脏协会指南用于心衰患者的附加风险分层^[7]。将可溶性 ST2 添加到已建立的死亡风险因子模型中,包括利尿钠肽,可显著地改善心衰患者死亡和心衰住院的风险分层,并且优于目前正在评估的其他心脏重构生物标志物,可溶性 ST2 可纳入病情风险预测的临床实践中。

2.2 利尿钠肽

越来越多的证据表明利尿钠肽可能在指导治疗中发挥作用,在临床实践中有着更多的应用,但利尿钠肽确实存在着一些限制^[7]。虽然利尿钠肽在低浓度时不太可能诊断为心衰,也有几种非心脏性疾病可导致其浓度升高,同时浓度的高低也可能受年龄、肥胖、贫血和肾功能等因素的影响^[8]。此外,由于压力或体积超负荷引起肌细胞的应激,利尿钠肽被释放,它们可能无法完全反映心衰复杂的病理生理学中的其他机制(如肾素-血管紧张素-醛固酮系统和自主神经系统)^[9]。现阶段,以指南为导向的心衰医学治疗成为标准模式,而利尿钠肽是否能指导心衰的预后管理暂无统一论^[10]。关于使用利尿钠肽来指导治疗需更多的证据,这已在不同的试验中进行了比较,BNP 或 NT-proBNP 引导治疗的策略与通常或标准治疗相比,这些研究中很多缺乏准确的评估能力,而且结果并不总是一致^[11]。最近,一些 meta 分析表明 BNP 引导治疗策略可能与全病因减少的死亡率和心衰住院率有关,但这些发现受年龄影响,因研究主要在年龄 70~75 岁的人群中观察到^[12]。利尿钠肽在一定程度上对心衰的诊断、治疗及预后方面有一定的帮助,但仍受到各种因素的影响并具有局限性,需一种新型的生物标志物来对心衰患者的预后进行更好的评价。

3 可溶性 ST2 与心衰

3.1 可溶性 ST2 是一种新型生物标志物

可溶性 ST2 可作为新型生物标志物并且与心血管疾病密切相关,其在疾病诊断中缺乏特异性,但可在心

衰的预后评估中发挥重要作用^[13]。美国心脏病学会/美国心脏协会关于心衰管理的指南指出,ST2 可提供有关危险分层的附加值,特别是对于急性失代偿性心衰患者(II b 类,证据水平 A)和慢性心衰(chronic heart failure, CHF)患者(II b 类,证据水平 B)。分泌型 ST2 是在细胞表面表达的跨膜受体,具有细胞内结构域、单个跨膜结构域和三个免疫球蛋白样结构域^[14]。其与 IL-1 受体/Toll 样受体超家族的其他成员一样,具有细胞溶质性 Toll/IL-1 受体结构域,负责受体激活后的信号传导,并且作为 I 型 IL-1 受体样亚家族的一部分,它具有负责配体结合的细胞外免疫球蛋白样结构域^[14]。可溶性 ST2 可在循环血液中被测量到,仅由细胞外结构域组成,缺乏跨膜和细胞内结构域,它被认为是一种诱饵受体,竞争性地结合 IL-33^[15]。

在多项临床试验中,IL-33 作为可溶性 ST2 的功能性配体以及在心脏重构中起到 ST2/IL-33 信号传导作用,可溶性 ST2 已成为心血管疾病患者临床上有效的预后评估生物标志物。例如在急性心肌梗死和心衰患者中,可溶性 ST2 的血清水平升高与死亡和心衰的风险增加相关,与利尿钠肽水平无关;而在急性心衰中,升高的可溶性 ST2 水平与疾病的存在和严重程度密切相关,并且可预测短期和长期死亡率,与其他传统的临床、生物化学和超声心动图风险标记无关,许多报道进一步证实可溶性 ST2 在多种急性和慢性心血管环境中的预后能力^[16-17]。Januzzi 等^[18]在一组呼吸困难患者中测量可溶性 ST2 并得出结论,在有或无急性心衰的呼吸困难患者中,可溶性 ST2 浓度可很好地预测患者 1 年的死亡率,当单独使用可溶性 ST2 或与 NT-proBNP 一起使用时,对预后都很有帮助。Ky 等^[19]证明当加入 Seattle Risk 评分时,可溶性 ST2 和 NT-proBNP 测量改善了心衰的风险分布。为了确定可溶性 ST2 的预后表现独立于两个成熟的标志物:NT-proBNP 和高敏肌钙蛋白 T(hypersensitive troponin T, hs-TnT),除了近期发表的 PARADIGM-HF 亚组分析外,调查人员还评估了可溶性 ST2 的预后表现以及 NT-proBNP 和 hs-TnT(血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂与血管紧张素转换酶抑制剂的前瞻性比较,以确定对全球死亡率和心衰发病率的影响),该试验报道可溶性 ST2 降低 CHF 患者左室射血分数中具有超过 NT-proBNP 和 hs-TnT 独立因素的预后意义^[20]。目前从 meta 分析上,许多科研者分析,即使这是心衰中公认的标志物,但在 BNP 存在的情况下,也难以明确证明可溶性 ST2 有显著作用^[21]。因此,近年来可溶性 ST2 显著关注的原因之一是使用生物标志物来实现对心衰的风险评估,但可溶性 ST2 存在显著的动态变

化,并且还存在副作用和心肌重构的风险。

3.2 可溶性 ST2 在心衰中的作用

Sanada 等^[22]证明 IL-33/ST2 信号传导在体外可引起心肌细胞肥大和心脏纤维化(大鼠新生心肌细胞和受到生物力学应变的心脏成纤维细胞)及体内(由主动脉收缩引起的压力超负荷)的作用,可溶性 ST2 以剂量依赖性方式降低了 IL-33 的抗肥大作用,用抗 ST2L 单克隆抗体阻断可溶性 ST2 受体,同时也消除了 IL-33 的作用。这些结果已在 ST2 缺失小鼠体内进一步证实,与野生型小鼠相比,可溶性 ST2 缺失的小鼠显示心肌纤维化和心脏肥大增加、巨噬细胞浸润、收缩功能受损或左心室扩张增加、流感病毒 NP 基因表达增加,而导致死亡率增加,相反经过 IL-33 处理后,发现以上特征在野生型小鼠中降低并且使小鼠存活率提高^[23]。IL-33 通过 ST2 信号传导的心脏保护作用,IL-33 可机械地或通过损伤(局部缺血)诱导心脏成纤维细胞和心肌细胞,并作为跨膜 ST2 受体的配体,将对心脏肥大起有利作用,ST2 将充当诱导受体结合血液中的 IL-33,阻止其通过跨膜 ST2 受体起作用。

3.3 可溶性 ST2 在心衰中的预后价值

利尿钠肽在过去十年中已在心衰患者的诊断和风险分层中受到很多关注,但很多学者对可溶性 ST2 的作用越来越感兴趣,近年大量临床研究显示可溶性 ST2 的浓度在几种急性和慢性心衰疾病中具有一定的预后价值。对于急性呼吸困难患者,血清中可溶性 ST2 浓度可预测急性心衰患者和无心衰患者 1 年内的死亡率,急性心衰患者的可溶性 ST2 预测能力明显优于 NT-proBNP,在 ROC 曲线中,它们在同一队列中为 0.74 vs 0.94^[18]。可溶性 ST2 缺乏诊断心衰的特异性,但为 CHF 提供了预后信息,前瞻性随机氨氯地平存活评估研究中,161 例患者有严重 CHF(NYHA III ~ IV 级,左室射血分数<30%),Weinberg 等^[24]发现可溶性 ST2 从基线到 2 周的变化与死亡率或心脏移植显著相关,与 BNP 或 NT-proBNP 无关。可溶性 ST2 在预测死亡率 ROC 曲线中,面积显示高于其他生物标志物(如利尿钠肽、半乳糖凝集素-3、中区肾上腺髓质素、血尿素氮和肌钙蛋白等)。无论 CHF 或左室射血分数如何,可溶性 ST2 仍是死亡率的独立预测因子,提供的预后信息是由其他稳定的生物标志物提供,如利尿钠肽和肌钙蛋白^[25]。在一些研究中,有学者提出在入院后的几天内进行可溶性 ST2 连续测量可提高死亡率预测的准确性,根据患者住院期间的变化可将患者进行更好的分类管理,同时可增加预测 1 年死亡率,与急性心衰患者的数据一致,对 CHF 患者的研究证实了可溶性 ST2 在广泛人群长期随访中的预后能力,所以可

溶性 ST2 浓度改善了心血管疾病死亡率和心衰住院治疗的风险分层,并增加了其他生物标志物的独立信息^[26]。在这些预后研究中,增加的 NYHA 分级、更高的 NT-proBNP 或更差的肾功能各项指标可看出,可溶性 ST2 水平在患有更晚期疾病的受试者中更高,尽管性别以及其他因素如种族或心衰病因的影响尚未确定,一些研究还表明其在男性中的水平较高^[27]。

从一些可溶性 ST2 的试验中发现重要信息,在受控瑞舒伐他汀多因素试验研究中,Broch 等测量了由于左心室收缩功能障碍引起的 1 449 例心衰患者的可溶性 ST2 浓度,并在随机化后的 3 个月对 1 309 例受试者进行了再次测量,随访时间平均为 2.6 年,经过确定临床和生化变量的初始调整后,基线可溶性 ST2 是所有检查项目中的重要预测因子,对心血管疾病的死亡和非致死性心肌梗死等有着重要的意义,尤其可预测心衰患者住院治疗的恶化情况,再加入 NT-proBNP 和 C 反应蛋白后,可溶性 ST2 可显著预测因心衰恶化导致的死亡(HR 1.57, 95% CI 1.05 ~ 2.34, $P=0.03$)、心血管因素住院(HR 1.28, 95% CI 1.07 ~ 1.52, $P=0.006$)和心衰恶化住院治疗(HR 1.30, 95% CI 1.04 ~ 1.62, $P=0.02$),尽管大多数患者前 3 个月的可溶性 ST2 血清浓度无变化,那些患者因心衰恶化(HR 0.87, $P=0.02$)和心血管因素住院治疗的风险大大降低(HR 0.88, $P=0.006$)^[2]。与急性心衰一样,可溶性 ST2 的连续测量增加了 CHF 的基线值,在对左心室收缩功能障碍引起的 151 例 CHF 患者的分析中,Gaggin 等进行了可溶性 ST2、NT-proBNP、hs-TnT 和生长分化因子-15 的连续测量,研究发现可溶性 ST2 浓度在平均 10 个月的随访中发生变化,而相比之下,hs-TnT 和生长分化因子-15 均无显著变化。同样在用于预测心血管事件的 Cox 回归模型中,基线可溶性 ST2 水平<35 ng/mL,与首次心血管因素的较长时间相关(HR 0.30, 95% CI 0.14 ~ 0.63, $P=0.002$),可溶性 ST2 血清浓度从<35 ng/mL 变为在研究期间 ≥ 35 ng/mL,与首次心血管因素的时间明显缩短相关(HR 3.64, 95% CI 1.37 ~ 9.67, $P=0.009$),在随访 3 个月和 6 个月时的结果显示可溶性 ST2 具有显著预测的能力^[28]。

在研究 150 例男性心衰患者中,不论他们的左室射血分数如何,NT-proBNP 值>125 ng/L,进行 1 年随访,并在 2 年时进行额外的电话随访,随访结束原因为死亡或心脏移植,有 9.3% 患者在 1 年结束随访,16.7% 患者在 2 年结束随访,结果表明患者的 NT-proBNP 和可溶性 ST2 值均明显升高,在多变量分析中,可溶性 ST2 是随访 1 年时不良反应的最强预测因子,只有可溶性 ST2 是独立预测因子而 NT-proBNP 仅显示出趋势;在 2 年的随

访中,可溶性 ST2 具有更高的预后能力^[29]。尽管可溶性 ST2 在评估心衰预后方面具有很高的应用价值,但其确切的临床应用还需进行大样本病例研究,与现应用的生物标志物如何联合使用及 ST2 的预后评估阈值为多少,仍需进一步研究与确定。

4 结语

疾病的不同阶段,从发现和诊断到治疗和预后,过去几年已研究了许多生物标志物,但只有少数生物标志物被用于临床实践。如今,利尿钠肽的应用可能是心衰诊断、治疗及预后临床实践中最成熟的生物标志物,但确实存在一定的局限性,因此对新的生物标志物的研究仍有增无减。可溶性 ST2 在 CHF 诊断及预后评估中具有很高的应用价值,然而,在将可溶性 ST2 纳入日常临床实践之前,需更多专门用于评估其在心衰中阈值的工作和研究。此外,可溶性 ST2 作为心肌重构的标志物之一,与其他生物标志物联合检测可有效应用于心衰的诊断、治疗、预后评估和监测,具有广阔的临床应用前景。

参考文献

- [1] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012; the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(14):1787-1847.
- [2] Jo S, Kim E, Kwak A, et al. Reconstitution of ST2 (IL-1R4) specific for IL-33 activity; no suppression by IL-1Ra though a common chain IL-1R3 (IL-1RAcP) shared with IL-1[J]. *Cytokine*, 2016, 83:33-40.
- [3] Pusceddu I, Dieplinger B, Mueller T. ST2 and the ST2/IL-33 signalling pathway-biochemistry and pathophysiology in animal models and humans[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495:493-500.
- [4] Garbern JC, Williams J, Kristl AC, et al. Dysregulation of IL-33/ST2 signaling and myocardial periaarterial fibrosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 128:179-186.
- [5] Gelfman LP, Bakitas M, Warner SL, et al. The state of the science on integrating palliative care in heart failure[J]. *J Palliat Med*, 2017, 20(6):592-603.
- [6] Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2001, 69(3):89-95.
- [7] Ahmad T, Fiuzat M, Pencina MJ, et al. Charting a roadmap for heart failure biomarker studies[J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(5):477-488.
- [8] Farnsworth CW, Bailey AL, Jaffe AS, et al. Diagnostic concordance between NT-proBNP and BNP for suspected heart failure[J]. *Clin Biochem*, 2018, 59:50-55.
- [9] van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr. Emerging biomarkers in heart failure[J]. *Clin Chem*, 2012, 58(1):127-138.
- [10] 臧雁翔, 李为民. 以利尿钠肽为导向的心力衰竭治疗模式研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(4):554-556.
- [11] Xin W, Lin Z, Mi S. Does B-type natriuretic peptide-guided therapy improve outcomes in patients with chronic heart failure? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Heart Fail Rev*, 2015, 20(1):69-80.
- [12] Ahmad T, Fiuzat M, Neely B, et al. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(3):260-268.
- [13] 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.
- [14] O'Neill LA. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: 10 years of progress[J]. *Immunol Rev*, 2008, 226:10-18.
- [15] Kieler M, Unsel M, Wojta J, et al. Plasma levels of interleukin-33 and soluble suppression of tumorigenicity 2 in patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing systemic chemotherapy[J]. *Med Oncol*, 2018, 36(1):1.
- [16] Januzzi JL, Pascual-Figal D, Daniels LB. ST2 testing for chronic heart failure therapy monitoring: the International ST2 Consensus Panel[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(7 suppl):70B-75B.
- [17] Richards AM, di Somma S, Mueller T. ST2 in stable and unstable ischemic heart diseases[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(7 suppl):48B-58B.
- [18] Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(7):607-613.
- [19] Ky B, French B, McCloskey K, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(2):180-187.
- [20] Aimo A, Vergaro G, Passino C, et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure: a meta-analysis[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(4):280-286.
- [21] Januzzi JL Jr, Richards AM. Natriuretic peptide-guided heart failure therapy after the GUIDE-IT study[J]. *Circulation*, 2018, 137(20):2101-2103.
- [22] 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(6):1538-1549.
- [23] 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.
- [24] Weinberg EO, Shimp M, Hurwitz S, et al. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker[J]. *Circulation*, 2003, 107(5):721-726.
- [25] Manzano-Fernandez S, Mueller T, Pascual-Figal D, et al. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(2):259-267.
- [26] 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.
- [27] Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, et al. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(3):418-426.
- [28] 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, 2(1):65-72.
- [29] Dalal JJ, Digrajkhar A, Das B, et al. ST2 elevation in heart failure, predictive of a high early mortality[J]. *Indian Heart J*, 2018, 70(6):822-827.

收稿日期:2019-11-01