

· 综述 ·

可溶性ST2在心力衰竭中的研究进展

董浩¹, 安永强¹, 刘巍¹

【中图分类号】R541.61 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4055(2017)08-1010-03

心力衰竭(心衰)是由于心脏结构或功能异常导致的心室充盈或射血能力受损的一种复杂的临床综合征^[1]。生物标志物在心衰中具有重要作用,其不但从不同机制反映心衰的病理生理,而且在心衰的诊断与预后评估中发挥了关键的作用,从而有助于临床决策。可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)作为一种能同时反映炎症、纤维化及心肌牵张力的新型生物标志物,可对心衰患者进行危险分层、预后评估及个体化治疗^[2]。

1 sST2的生物学效应

生长刺激表达基因2蛋白(ST2)是白细胞介素-1(IL-1)受体家族的一员,也称为1型白细胞介素-1受体(IL1RL-1),于1989年首次发现。位于人类2号染色体的ST2基因由基因启动子剪接后,主要编码两种亚型——跨膜受体形式的ST2(ST2L)和sST2^[2]。

白介素-33(IL-33)作为ST2L的配体,直至2005年才被发现^[3]。IL-33是一种IL-1类细胞因子。IL-33通过与ST2L结合而发挥减轻心肌纤维化、抗心肌肥厚及细胞凋亡和改善心肌功能等心脏保护作用^[3]。这种保护作用只通过IL-33与ST2L触发,而不通过IL-33与sST2触发。当各种原因所致的心肌损伤时,心脏成纤维细胞与心肌细胞中的IL33/ST2信号通路会发生上调^[3]。此时sST2与ST2L竞争结合IL-33,阻断IL33/ST2L信号传导通路,减轻心脏保护作用^[3]。因此,对于IL-33, sST2是一种诱骗受体。

sST2主要来源于心脏成纤维细胞以及心肌细胞,部分来源于主动脉与冠状动脉等大血管以及心脏微血管的内皮细胞。而心脏外这部分的sST2对于sST2循环水平的总量及心衰的病理生理的影响尚不清楚^[3,4]。

此外,ST2尤其与肥大细胞、2型辅助性T细胞(TH2)及TH2相关细胞因子相关的炎症反应和免疫过程关系密切。IL-33/ST2信号通路参与了多种由TH2免疫应答占主导地位的疾病,如哮喘、肺纤维化、类风湿性关节炎、胶原血管病、脓毒症、创伤、恶性肿瘤和溃疡性结肠炎等疾病, sST2在这些疾病中也会升高^[2,3]。

2 sST2与心力衰竭的诊断

sST2对心衰的诊断价值的首次评估是在PRIDE研究^[5]中进行的。该研究入组了593例因急性呼吸困难就诊的急诊科患者。尽管急性心衰患者sST2的水平高于其他非心源

性呼吸困难患者,但对于心衰的诊断,氨基末端-B型脑钠肽前体(NT-proBNP)优于sST2[AUC=0.94 vs. 0.80; ($P < 0.001$)]。另一项入组了259例具有疑似急性心衰症状及体征的急诊患者的临床研究表明, sST2对于心衰的诊断无法提供独立的诊断价值,但sST2水平与心衰症状的严重程度、心衰的近、远期预后关系密切^[6]。而对于急性非心源性呼吸困难的急性加重期和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)等患者, sST2仍是一个强有力的预后指标^[7,8]。

总之,基于sST2缺乏疾病特异性, sST2对心衰的诊断不是一个有价值的标志物。但sST2具有潜在临床应用,即能对不明原因的、诊断不详的呼吸困难患者进行危险分层。

3 sST2与急性心力衰竭

与利钠肽及肌钙蛋白等传统的生物标志物相比, sST2能对急性心衰患者进行危险分层,能提供额外的预后评估价值。在PRIDE研究^[5]中,与NT-proBNP及包括半乳糖凝集素-3(Gal-3)在内的其他新型生物标志物相比, sST2能较好地评估急性心衰患者30 d、1年及4年的死亡率。Shah等^[9]分析了PRIDE研究中的心脏超声数据后发现, sST2水平与心室扩大、左室射血分数(LVEF)下降、舒张功能障碍及肺动脉高压等心脏功能与结构的异常改变关系密切。更重要的是,基于多重生物标志物策略,同时测定急性心衰患者sST2与NT-proBNP,与单独检测任何一种标志物相比,可更有效地预测1年死亡率。若这两种标志物均显著升高,则意味着该患者具有较高的1年死亡率^[10]。

在另一入组了346例急性心衰患者的研究中,入院时的sST2水平与患者的NYHA分级、LVEF、肾功能、B型利钠肽(BNP)及C反应蛋白等均具有一定相关性^[11]。说明sST2与炎症、血流动力学改变及肾功能不全等心衰病理生理学机制关系密切。在一个多变量COX回归分析模型中,经其他危险因素校正后,较高水平的sST2与明显升高的1年死亡风险相关,且不受左室功能影响^[6]。因此, sST2对射血分数减低的心衰(HFrEF)与射血分数保留的心衰(HFpEF)患者均能进行危险分层与预后评估^[6]。

入院时测定基线水平的sST2除可用于急性心衰的预后评估外,动态检测sST2水平还可用于急性心衰患者住院期间的疗效评估,且更有效地进行预后评估。sST2具有较低生物变异率,与其他指标相比,更适用于检测心衰病情,指导治疗^[12]。Boiost等^[13]研究表明,短期迅速下降的sST2水平提示心衰治疗反应良好,且预后佳, sST2反而升高,则提示6个月死亡风险明显升高,这种预后评估是独立于BNP的。Bredthard等^[14]研究表明,急性心衰患者可根据48 h的sST2水平变化进行危险分层。早期的sST2水平的变化能独立提供额外的预测信息。Manzano Fernandez等^[15]研究得出的相似结

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81270310)、中国博士后第7批特别资助项目(2014T70365)、于维汉杰出青年基金(3010001000005)

作者单位: ¹ 150001 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第一医院内科危重症病房

通讯作者: 刘巍, E-mail: doctor_liuwei@126.com

doi: 10.3969/j.issn.1674-4055.2017.08.41

论, 即持续升高的sST2水平提示较高的死亡风险。

4 sST2与慢性心力衰竭

在慢性心衰患者中, 升高的sST2水平与严重的心衰病情及不良预后密切相关。一项针对慢性心衰门诊患者的大型多中心临床研究结果显示, 经中位数为2.8年的随访, sST2明显升高的患者死亡率或心脏移植的风险显著升高^[16]。对于慢性心衰患者的危险分层, sST2不亚于NT-proBNP, 且能提供独立的额外价值^[16]。在一项对慢性心衰患者为期4年的随访研究中, 升高的sST2水平是心脏病住院强力、独立的预测指标^[17]。此外, 在慢性心衰患者中, sST2基线水平不受肾功能影响, 且能评估心衰合并肾功能不全的患者的远期全因死亡率^[18]。

sST2也可用于症状轻微或无症状的慢性心衰患者猝死风险的评估。MUSIC研究^[19]表明, 如果sST2与NT-proBNP同时升高, 则意味高达71%的猝死发生率。相反如果sST2与NT-proBNP同时低于临界值, 此时猝死发生率仅为4%。在近年大型临床研究中, 如CORONA研究^[20]与HF-ACTION研究^[21], sST2在慢性心衰中的预测作用也被证实。Gruson等^[22]研究表明, 与BNP、NT-proBNP及年龄、LVEF、肾小球滤过率(GFR)等传统危险因素相比, sST2是最佳心血管死亡率的预测因子, 且能在危险分层中提供额外的预测信息。

与sST2的基线水平测定相比, sST2的动态检测能更有效地对慢性心衰患者进行危险分层及预后评估, 并提供更多额外信息。在CORONA研究^[20]中, 研究者测定了慢性心衰患者基线水平及3个月后的sST2水平, 并对患者进行了中位数2.6年的随访。该研究表明, 如果sST2水平变化不明显, 则与复合终点(心血管死亡、非致死性心肌梗死或脑卒中)发生率不具相关性; 如果sST2水平下降, 则与较低的心衰再入院风险及心血管疾病再入院风险具有相关性^[20]。在PROTECT研究^[23]中, 慢性心衰患者的sST2及其他能用于风险评估的生物标志物分别于基线水平、随后的3月、6月及9月予以测定。sST2、生长分化因子-15(GDF-15)和超敏肌钙蛋白T(hs-cTnT)的基线水平均能提供额外的预后信息, 且与含有NT-proBNP的临床评估模型相比, sST2、GDF-15和hs-cTnT的三联基线水平的测定能实现最佳的预后评估^[23]。然而, 在动态检测的指标中, 只有sST2的动态检测能提供额外的预后信息^[24]。Val-HeFT研究^[25]表明, 慢性心衰患者的sST2水平分别于基线水平、随后的4月及12月予以测定, 如果sST2水平只增不减, 则意味着较高的全因死亡率, 有助于高危患者筛选。因此, sST2的动态监测不仅可以对慢性心衰患者危险分层, 且能提供额外的预测信息, 有助于对高危患者的识别, 并予以相应的干预措施。

5 sST2与心衰的个体化治疗

基于sST2能在心衰的病理生理中同时反映炎症、纤维化及心肌牵张力等不同机制, 并反映心衰的病情、血流动力学及心室重塑等方面, 且能对心衰患者进行危险分层与预后评估, 故检测sST2水平能有助于心衰的个体化治疗。PROTECT研究^[23]分析了sST2水平与慢性心衰患者应用 β 受体阻滞剂治疗的临床获益情况的关系。在sST2高水平组的心衰患者中, 与应用较低剂量 β 受体阻滞剂的患者相比, 应用较高剂量的患者临床获益更多。因此, 在能够耐受 β 受

体阻滞剂的前提下, sST2水平升高的患者能更多临床获益于适当的高剂量 β 受体阻滞剂^[23]。在HF-ACTION研究^[21]中, sST2水平不但与心衰患者的心功能及生活质量呈中度相关, 且能评估患者对运动康复治疗反应。与sST2水平较高的心衰相比, sST2水平较低的心衰患者对运动康复治疗具有良好反应, 且能从中临床获益更多^[21]。Gaggin等^[24]研究表明, sST2水平与血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)、 β 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)等药物间的关系可能有助于检测心衰药物治疗的疗效。MADIT-CRT研究的亚组分析^[25]表明: ①sST2基线水平与室性心律失常事件不直接相关, 但分别与全因死亡率、非致死性心衰与全因死亡所组成的复合终点和全因死亡与室性心律失常事件所构成的复合终点发生率相关。②连续升高的sST2水平与室性心律失常事件和全因死亡与室性心律失常事件构成的复合终点的高发生率具有相关性。③与较高sST2基线水平的患者相比, 较低sST2基线水平的患者可能会更多地临床获益于心脏再同步化治疗加心律转复除颤器(CRT-D)治疗。Caselli等^[26]研究表明, sST2水平变化与左心室辅助装置(LVAD)介导的血流动力学状态改变有关, 故检测sST2水平可能有助于指导LVAD治疗。在行右心漂浮导管有创监测的终末期心衰患者中, sST2的水平与肺毛细血管楔压(PCWP)相关, 故联合两者可能更有利于心衰的治疗方案动态调整^[27]。此外, 基于sST2是一个强力的预测因子, 当患者对于植入型心律转复除颤器(ICD)、LVAD、心脏再同步治疗(CRT)、CRT-D及有创循环监测等治疗存在争议时, 检测sST2水平可能有助于临床决策。

6 sST2与其他生物标志物的比较

一些研究将sST2与其他的预测因子进行比较, 其中包括NT-proBNP、BNP、Gal-3、GDF-15及hs-cTnT, 结果表明sST2在预后评估方面具有独特的自身优势。Gruson等^[22]研究表明, 在年龄、LVEF、NT-proBNP、BNP、GFR和sST2等风险因素中, sST2对心血管死亡的预测能力最强, 且能较BNP和NT-proBNP更佳地对心衰患者进行危险分层。一项sST2与Gal-3头对头比较的研究表明, 在慢性心衰患者的危险分层与预后评估中, sST2优于Gal-3^[28]。在另外一项sST2、GDF-15及hs-cTnT之间的头对头比较的研究表明, 这三种生物标志物的基线水平测定均能提供额外的预后信息, 且独立于其他临床变量及NT-proBNP, 但对于动态检测, 只有sST2的动态检测能够提供额外的预后信息, 预测左心功能的变化^[24]。

7 总结与展望

sST2是一个能够同时反映炎症、纤维化及心肌牵张力的新型生物标志物。与其他生物标志物相比, sST2生物变异率较低, 并能更佳地对急慢性心衰患者进行危险分层、预后评估及指导个体化治疗。虽sST2不像BNP与NT-proBNP受年龄、体质指数(BMI)、房颤及脑啡肽酶抑制剂等药物的影响, 但会在哮喘、肺纤维化、类风湿性关节炎、胶原血管病、脓毒症、创伤、恶性肿瘤等TH2免疫应答占主导地位的疾病中异常升高, 故在其临床应用时应注意是否合并上述这些疾病^[29]。基于sST2缺乏疾病特异性, sST2不适用于心衰的诊断。

最近,《2016 ESC急性慢性心衰的诊断与治疗指南》^[1]对LVEF在40%~49%的心衰患者,推出了一个新术语--射血分数中间值的心衰(HFmrEF)。然而,在既往的指南中,承认在HF_rEF和HF_pEF之间存在一个“灰区”,LVEF在40%~49%范围的患者代表这个“灰区”,但之前临床试验中通常将这部分患者归类为HF_pEF。将这部分患者独立出来,这将有助于对此人群进行更深入的相关研究。而对于HF_pEF,目前仍未发现能明确改善患者预后的治疗手段^[1]。因此,我们可以借助sST2这个强力的生物标志物,将其充分用于HFmrEF和HFpEF的研究中,这可能具有很大的推进作用。随着生物标志物指导治疗的治疗理念的兴起及心衰相关研究的不断深入,sST2作为一个极具前景的生物标志物,心衰患者将会更多临床获益于sST2的临床应用。

参考文献

- [1] Ponikowski P,Voors AA,Anker SD,et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure:The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur Heart J,2016,37(27):2129-200.
- [2] Pascual-Figal DA,Januzzi JL. The biology of ST2:the International ST2 Consensus Panel[J]. Am J Cardiol,2015,115(7):3B-7B.
- [3] Weinberg EO,Shimpo M,De Keulenaer GW,et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction[J]. Circulation,2002,106(23):2961-6.
- [4] 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(100):16-26.
- [5] 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):607-13.
- [6] 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):259-67.
- [7] Martinez-Rumayor A,Camargo CA,Green SM,et al. Soluble ST2 plasma concentrations predict 1-year mortality in acutely dyspneic emergency department patients with pulmonary disease[J]. Am J Clin Pathol,2008,130(4):578-84.
- [8] Bajwa EK,Volk JA,Christiani DC,et al. Prognostic and diagnostic value of plasma soluble suppression of tumorigenicity-2 concentrations in acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Med,2013,41(11):2521-31.
- [9] Shah RV,CAA,Picard MH,vKRR,Januzzi JL. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2,cardiac structure and function,and long-term mortality in patients with acute dyspnea[J]. Circ Heart Fail,2009,2(4):311-9.
- [10] Lassus J,Gayat E,Mueller C,et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure:the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study[J]. Int J Cardiol,2013,168(3):2186-94.
- [11] Rehman SU,Mueller T,Januzzi JL Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure[J]. J Am Coll Cardiol,2008,52(18):1458-65.
- [12] Wu AH,Wians F,Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: implication on interpretation of test results[J]. Am Heart J,2013,165(6):995-9.
- [13] Boisot S,Beede J,Isakson S,et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure[J]. J Card Fail,2008,14(9):732-8.
- [14] Breidhardt 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):821-8.
- [15] Manzano-Fernandez S,Januzzi JL,Pastor-Perez FJ,et al. Serial monitoring of soluble interleukin family member ST2 in patients with acutely decompensated heart failure[J]. Cardiology,2012,122(3):158-66.
- [16] 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):180-7.
- [17] Vorovich E,French B,Ky B,et al. Biomarker predictors of cardiac hospitalization in chronic heart failure:a recurrent event analysis[J]. J Card Fail,2014,20(8):569-76.
- [18] Bayes-Genis A,Zamora E,de Antonio M,et al. Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure[J]. J Card Fail,2013,19(11):768-75.
- [19] Pascual-Figal DA,Ordenez-Llanos J,Tornel PL,et al. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction[J]. J Am Coll Cardiol,2009,54(23):2174-9.
- [20] Broch K,Ueland T,Nymo SH,et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology[J]. Eur J Heart Fail,2012,14(3):268-77.
- [21] Felker GM,Fiuzat M,Thompson V,et al. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: Association with functional capacity and long-term outcomes[J]. Circ Heart Fail,2013,6(6):1172-9.
- [22] Gruson D,Lepoutre T,Ahn SA,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):e250-2.
- [23] Gaggin HK,Motiwala S,Bhardwaj A,et al. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and beta-blocker therapy in chronic heart failure[J]. Circ Heart Fail,2013,6(6):1206-13.
- [24] 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.
- [25] Skali H,Gerwien R,Meyer TE,et al. Soluble ST2 and Risk of Arrhythmias, Heart Failure, or Death in Patients with Mildly Symptomatic Heart Failure: Results from MADIT-CRT[J]. J Cardiovasc Transl Res,2016,9(5-6):421-8.
- [26] Caselli C,D'Amico A,Ragusa R,et al. IL-33/ST2 pathway and classical cytokines in end-stage heart failure patients submitted to left ventricular assist device support: a paradoxical role for inflammatory mediators?[J]. Mediators Inflamm,2013,2013(2):498703.
- [27] Zilinski JL,Shah RV,Gaggin HK,et al. Measurement of multiple biomarkers in advanced stage heart failure patients treated with pulmonary artery catheter guided therapy[J]. Crit Care,2012,16(4):R135.
- [28] 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):158-66.
- [29] Ibrahim N,Januzzi JL. The potential role of natriuretic peptides and other biomarkers in heart failure diagnosis, prognosis and management[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther,2015,13(9):1017-30.