

# 心肌梗死诊断性生物标记物--ST2 的认识及研究进展

孙文静<sup>1</sup> 张文晨<sup>1</sup> 杜川<sup>1</sup> 金磊<sup>1</sup> 周何<sup>1</sup> 卢红宇<sup>1</sup> 金春子<sup>1</sup> 赵光贤<sup>1\*</sup>

(1.延吉市 延边大学附属医院 心内一科)

**【摘要】**心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 作为冠心病分类中致死率较高的类型, 发病率逐年增加, 而现有的心肌梗死标记物包括血清肌酸激酶 (Creatine Kinase, CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、心脏肌钙蛋白 T/I (Cardiac troponin, cTnT/cTnI) 等, 但会受到性别、年龄、肾脏功能等因素的影响, 一定程度上限制了对 MI 诊断和预后的评估。新型生物标记物生长刺激表达基因 2 蛋白或肿瘤发生抑制蛋白 2 (Growth stimulating expressed gene 2, suppression of tumorigenicity 2 protein, ST2) 不易受到其他因素影响, 稳定性较高, 其标记物特征显著, 具有临床应用价值, 对 MI 的诊断及预后评估有极高特异性。

**【关键词】**心肌梗死; 生物标记物; 新型生物标记物肿瘤发生抑制蛋白 2; 预后

## Understanding and progress of the diagnostic biomarker of myocardial infarction--ST2

Sun Wenjing<sup>1</sup> Zhang Wenchen<sup>1</sup> Du Chuan<sup>1</sup> Jin Lei<sup>1</sup> Zhou He<sup>1</sup> Lu Hongyu<sup>1</sup> Jin Chunzi<sup>1</sup> Zhao Guangxian<sup>1\*</sup>

(1. Department of Yanbian University Affiliated Hospital)

**[Abstract]** Myocardial infarction (myocardial infarction, MI), as the type of coronary heart disease mortality, incidence increased year by year, and the existing markers of myocardial infarction including serum creatine kinase (Creatine Kinase, CK), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), cardiac troponin T/I (Cardiac troponin, cTnT/cTnI), but will be affected by gender, age, kidney function and other factors, which limits the evaluation of MI diagnosis and prognosis to some extent. Novel biomarkers growth stimulation expression gene 2 protein or tumorigenesis inhibition protein 2 (Growth stimulating expressed gene 2, suppression of tumorigenicity 2 protein, ST2) are not easy to be affected by other factors, with high stability, significant marker characteristics, clinical application value, and high specificity for the diagnosis and prognostic evaluation of MI.

**[Key words]** Myocardial infarction; biomarkers; novel biomarkers of tumorigenesis suppression protein 2; prognosis

随着人口老龄化的加剧及人口数量的减少, 冠心病 (Coronary Heart Disease, CHD) 作为心血管疾病的重要疾病之一, 其死亡率也在持续上升, 严重威胁人类的健康。急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 指在冠状动脉粥样病变的基础上, 因血流迅速减少, 心肌缺血缺氧, 从而使部分心肌发生急性坏死, 病情严重会导致心律失常, 心力衰竭等, 其死亡率呈持续上升趋势<sup>[1]</sup>。近年来, 经过研究发现, IL-1 受体家族成员——ST2 作为新型生物标记物在血清中具有相对稳定的生物学活性, 具有较高的临床应用的价值, 对心肌梗死的诊断和预后评估有重要的意义, 越来越受到人们的关注。本文重点探讨 ST2 的来源和机制以及其对心肌梗死诊断及预后的影响。

## 1. 心肌梗死标记物

冠状动脉闭塞后 20~30 分钟, 受其供血的心肌细胞少数发生坏死, 开始 AMI 的病理过程。1~2 小时内心肌间质充血水肿, 绝大部分心肌细胞发生凝固性坏死, 同时有大量的炎症细胞浸润。心室肌细胞在心房及心室压力及容量负荷增加时分泌的 B 型利钠尿多肽 (BNP) 和 N 末端前体脑利钠肽 (NT-pro BNP) 特异度较低, 在房颤、肺栓塞、急性呼吸窘迫综合征等情况下也会升高<sup>[2]</sup>。cTnT/I 具有较高的敏感度, 当心肌受损后, cTnT/I 会释放进入血液, cTnI 是肌钙蛋白的重要亚型, 但在严重感染、创伤等其他心肌损伤的情况下也会异常, 使其特异度降低<sup>[3]</sup>。作为急性心肌梗死后较早出现的指标, MYO 及 CK-MB 均有较高灵敏度, 但特异性较差。而新型生物标记物 ST2 不易被其他因素影响, 对疾病

的诊断和治疗、选择用药方案以及对预后都有重要意义。

## 2. ST2 生物学特征

### 2.1 ST2 的来源

ST2 是由 Tominaga 等人<sup>[4]</sup>于 1989 年发现, 具有 Toll/IL-1R 结构域位于人类染色体 2q12 上, 是 IL-33 (Interleukin-33, IL-33) 的受体。ST2 基因通过选择性剪接来编码 4 种不同的亚型, 其中包括跨膜型 ST2 (ST2 ligand, ST2L)、分泌型 (soluble ST2, sST2) 和多变型 ST2 (ST2 variant form, ST2V)、ST2LV 四种形式。ST2 主要表达于心肌细胞、肥大细胞、激活的 Th2 淋巴细胞和巨噬细胞。114kb 转录本发现于骨骼肌、脑及心脏等脏器, 在肾脏、肝脏、肺脏及胎盘等脏器中又发现了 215kb 和 412kb 两种转录本, 不同组织表达决定了转录本的差异。sST2 与 ST2L 来自促进 mRNA 差异表达的双重启动子; ST2V 是 ST2 去掉第三个免疫球蛋白模序, 并对 C 端加以选择性切割后产生独特的疏水尾, ST2V 和 ST2LV 是 ST2L 的两个剪接体; 而 ST2LV 则选择性切割了 ST2L 的跨膜结构域。IL-33 与 ST2L 结合 IL-33/ST2L 信号通路有效的起到了对心脏的保护作用, 而 IL-33/sST2 信号通路阻断了这种保护功效, 使心肌细胞肥厚和纤维化过程加速。

### 2.2 ST2 的特点

Alberto Aimo 等人对 5301 例慢性心衰患者的数据以及 NT-proBNP、血清高敏肌钙蛋白 T (high-sensitive troponin T, hs-TnT) 和 sST2 数据进行评估, 1 至 12 个月心衰住院以及 1 年和 5 年心血管死亡率的最佳 NT-proBNP 和 hs-TnT 临界

值会随着年龄的增长而随之增加,而最佳 sST2 临界值则无此变化。说明 sST2 受年龄的影响小于 NT-proBNP 和 hs-TnT<sup>[5]</sup>。与此不同的是, sST2 水平不受以上因素影响。诊断价值独立于 BNP、NT-proBNP、TnT/TnI 和肾功能,而且变化范围很小,也很少受性别、年龄、体质指数以及其他因素的影响<sup>[6]</sup>。

### 2.3 ST2 的内源性作用机制

多功能细胞因子 IL-33 被发现其基因序列和结构与 IL-1 家族成员的 IL-1 $\beta$  和 IL18 很相近,属于 IL-1 家族的细胞因子,IL-33 是一种双功能蛋白,在细胞核中充当转录因子,它也可以分泌至细胞外,通过与其受体 ST2 结合来发挥细胞因子的作用<sup>[7]</sup>。ST2 与心血管疾病的发生发展相关的还有 ST2L 和 sST2 两种形式。ST2 多年来一直被认为是一种“孤儿”受体,缺乏特异性配体,2005 年 Schmitz<sup>[8]</sup>等人通过免疫共沉淀等实验证明了 IL33 可作为 ST2 的内源性配体,IL33 通过与 ST2 结合介导其生物学效应,激活 MAP 激酶和核因子(NF- $\kappa$ B)信号通路,并驱动 TH2 相关细胞因子(IL-4、IL-5、IL-13 等)的表达,TH2 细胞因子已被证明是继发于 IL-1 信号的心脏病中的抗炎细胞因子。ST2 最初被认为是通过诱导 t 辅助性细胞 2 型应答来调节免疫耐受的。IL-33 主要位于细胞核内,在基因调控中发挥作用。在发生心肌梗死时,心脏负荷过重,细胞张力负荷增加,心脏成纤维细胞、心肌细胞及血管内皮细胞被激活,IL-1 家族成员 ST2 的两种形式的释放均增加,IL-33 与 ST2L 结合,促进细胞存活,阻断细胞内促纤维化细胞信号,维持心室功能;相反,当血清中 sST2 亚型增加,通过阻止 IL-33 与 ST2L 的结合和竞争性结合 IL-33,阻断了 IL-33 在细胞外空间的表达,失去了 ST2L/IL-33 信号转导介导的细胞和组织保护,增加心肌梗厚和纤维化的风险<sup>[9]</sup>。

另外 sST2 可抑制 Th2 细胞的活化,抑制释放 IL-4、IL-5、IL-13 等细胞因子,激活 Th1 细胞释放肿瘤坏死因子,加速冠心病的进展<sup>[10]</sup>。sST2 与 IL-33 结合,被认为是人体调节 IL-33/ST2 通路平衡的诱骗受体“关闭开关”。sST2 反映心肌损伤和炎症等反应,其水平增高会加快心肌重构、心肌纤维化和肥厚的发生以及心衰的进展。sST2 水平被证实与多种指标呈正相关,如前  $\beta$ -钠尿肽和左室射血分数、心力衰竭严重程度等,且 sST2 检测不受年龄、性别、肝、肾功能不全的影响。

最近研究发现,IL-33/ST2 信号通路在心血管疾病中发挥显著作用,会使斑块中新生血管生成,影响斑块稳定性,甚至会促进斑块的破裂<sup>[11]</sup>。

## 3. ST2 与 AMI 关系

### 3.1 ST2 在 AMI 中的作用机制

根据心电图 ST 段是否抬高 AMI 可分为两类:一种称为跨壁心肌梗死,是指冠状动脉完全闭塞,使相应区域的血液供应受阻发生心肌细胞的坏死,ST 段抬高则为 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment myocardial infarction, STEMI);而 ST 段未抬高,甚至压低则称为非 ST 段抬高型心肌梗死(non ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI),其病理生理学表现为血流受阻且未完全中断,心肌细胞缺血缺氧坏死。经研究发现,急性心肌梗死时心肌细胞超负荷受到机械应力的改变,血清 ST2 增加, sST2 比 ST2L 有更强的表达。这表明 sST2 是急性心肌梗死有潜力的生物标记物<sup>[12]</sup>。一些临床研究也表明 sST2 值与患者预后之间有重要关系,并在

缺血损伤后的心脏重构中发挥作用。

### 3.2 ST2 在 AMI 中治疗的意义

Shimpo<sup>[13]</sup>等人经研究,在心肌梗死溶栓(TIMI)14(362例)和 STEMI(ENTIRE)-TIMI 23(448例)临床试验中,测定了参与研究的 810 例急性心肌梗死患者血清中 ST2 的水平,发现 sST2 作为预测因素可以有效提示 STEMI 患者 30 天内心血管死亡或心衰等情况。早期较高的 sST2 水平与死亡率以及 STEMI 后 30 天发生新的充血性心衰或心力衰竭恶化有关系。sST2 水平在多数患者梗死后第一天开始升高,12 小时达到峰值。与 NT-proBNP 在 STEMI 后 4 天呈指数增长相反, sST2 在 12 小时峰值之后显著下降。12 小时后的 sST2 水平也与 30 天时的死亡独立相关<sup>[14]</sup>。Sabatine 等通过对 1239 例 STEMI 患者接受氯吡格雷辅助再灌注治疗-心肌梗死溶栓 28 (clarif-timi 28) 试验的研究中,发现 1 个月时 ST2 水平升高与不良结局呈正相关。在 STEMI 患者中, ST2 是一种生物力学菌株的新型生物标记物,是心血管死亡和心力衰竭的强预测因子,可以提供了更好的风险分层和鉴别能力<sup>[15]</sup>。另外,通过对 17 例接受原发性 PCI 治疗的 STEMI 患者进行随访, sST2 水平的增加反映了心肌的损伤,并有助于早期识别有较高心衰发展风险的患者。同时,测定 sST2 浓度可以预测发生心肌梗死后 1 年内心血管死亡或心衰住院的情况<sup>[16]</sup>。

经研究,在 403 例 NSTEMI 患者血清 sST2 与其他生物标记物之间的关系发现, sST2 水平在 NSTEMI 中升高,并表明 IL-33/ST2 系统反映了缺血相关心肌功能障碍的一种新的病理生理机制,这是第一个评估 sST2 及其在 NSTEMI 患者中的临床意义的分析<sup>[17]</sup>。另外,血清 sST2 水平与 NSTEMI 患者的冠状动脉斑块成分相关,血清 sST2 水平较高患者的冠状动脉较易产生斑块。血清 sST2 水平可能是非 ST 段抬高型 ACS 患者斑块易损性的有用预测指标。而且 ST2 水平在很大程度上独立于心血管合并症或风险因素,包括年龄、糖尿病或肾功能等。说明 sST2 有作为心脏生物标记物的重大价值。

## 4. ST2 与预后

ST2 是一种新的生物标记物,可提供独立于临床预测因素的预后信息。改善预后的关键是能够在早期判断其发生心室重塑的风险,及时的进行干预治疗,延缓心血管死亡及心力衰竭的进展。WANG Y<sup>[18]</sup>等人研究血清 ST2 在经皮冠状动脉介入治疗后急性心肌梗死主要不良心血管事件中的预测作用,并采用酶联免疫吸附法检测血清 ST2,同样也发现 sST2 水平较高的心肌梗死患者一年生存率较低,对其预测具有潜在价值。到目前,许多研究都表明血清 sST2 基础水平及其波动变化对心肌梗死的预后有很大的联系。但 ST2 有一定的局限性,在发生心肌梗死时,心肌细胞可因机械负荷过重分泌 ST2。但在非心脏疾病情况下也会有血清 ST2 的升高。除了非缺血性心力衰竭,过敏性(如哮喘)、自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮)、败血症、恶性肿瘤以及某些感染性休克或创伤下血清 ST2 水平也会升高,限制了血清 ST2 升高在心肌梗死方面的特异性。所以需要加强心室功能的评估或其他指标,来判断心肌梗死患者的血清 ST2 水平升高是否是心肌细胞超负荷产生的。

单个生物标记物临床价值是有限的, sST2 和 hs-TnT 相比其特异性没有显著的优势,但 sST2 在心肌梗死后发生心血管疾病和心室重塑中有更好的预测性,所以测量 sST2 与

hs-TnT、BNP 或 NT-proBNP 等联合指标比仅测量 sST2 更好,可以提高对心衰死亡的预测能力。在发生心肌梗死时,使用多生物标记物联合检查对于诊断、治疗、风险分层以及预后的评估比单一指标更具有价值。

## 5.前景与展望

心肌梗死后心室重塑引起的心衰事件和心血管疾病持续上升,严重影响心肌梗死患者的生存及其预后状况。随着心肌梗死后心血管死亡率的增加,会更加注重发生心肌梗死

后的风险分层,对有发生心血管事件的高风险患者及早干预治疗,可有效延缓心衰进展及心血管死亡率升高。ST2 是近年来广泛研究的生物标记物,在心血管领域取得重大研究进展。经过大量的研究及临床数据显示,可以根据 sST2 水平进行评估,对心肌梗死患者诊断、预后及治疗决策上有所帮助。尤其是预后方面,与 hs-TnT、BNP 或 NT-proBNP 或其他指标联合更有助于对风险的分层,提高对心血管疾病及心梗后心衰的预测价值。我们有理由相信, sST2 会成为心肌梗死患者预测性心血管事件的生物标记物,发挥其临床价值。

## 参考文献:

- [1]马丽媛,王增武,樊静,胡盛寿.《中国心血管健康与疾病报告 2021》概要[J].中国介入心脏病学杂志,2022,30(07):481-496.
- [2]李春兰,贺延平,何瑾.新型生物标记物在心衰患者中的研究进展[J].中国心血管病研究,2021,19(12):1095-1098.
- [3]杨淑娟,梁锦荣,李盘石,覃炳军.血清 cTnI、hs-CRP、NT-pro BNP 联合检测对急性心肌梗死的诊断价值[J].山东医药,2020,60(02):75-77.
- [4]孙爱梅,陈还珍.IL-33/ST2 信号通路在心血管疾病中的研究进展[J].中华临床医师杂志(电子版),2016,10(10):1484-1487.
- [5]Aimo Alberto, Januzzi James L, Vergaro Giuseppe et al. Circulating levels and prognostic value of soluble ST2 in heart failure are less influenced by age than N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity troponin T.[J].Eur J Heart Fail, 2020, 22: 2078-2088.
- [6]Dattagupta Aditi, Immaneni Sathyamurthy, ST2: Current status.[J].Indian Heart J, 2018, null: S96-S101.
- [7]Vianello Elena, Dozio Elena, Tacchini Lorenza et al. ST2/IL-33 signaling in cardiac fibrosis.[J].Int J Biochem Cell Biol, 2019, 116: 105619.
- [8]Homsak Evgenija, Gruson Damien, Soluble ST2: A complex and diverse role in several diseases.[J].Clin Chim Acta, 2020, 507: 75-87.
- [9]Vianello Elena, Dozio Elena, Tacchini Lorenza et al. ST2/IL-33 signaling in cardiac fibrosis.[J].Int J Biochem Cell Biol, 2019, 116: 105619.
- [10]王硕,齐云燕,王普,王亚茹,张晓婵,李柳.sST2 水平与冠心病预后相关性分析[J].昆明医科大学学报,2022,43(01):112-117.
- [11]李长平,张明茹,余翠,陈忠.急性冠状动脉综合征患者血清 ST2、MK、CPP 的表达及临床意义[J].重庆医学,2022,51(06):991-994.
- [12]Kercheva Maria, Ryabova Tamara, Gusakova Anna et al. Serum Soluble ST2 and Adverse Left Ventricular Remodeling in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction.[J].Clin Med Insights Cardiol, 2019, 13: 1179546819842804.
- [13]Shimpo Masahisa, Morrow David A, Weinberg Ellen 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: 2186-90.
- [14]Sabatine Marc S, Morrow David A, Higgins Luke J et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction.[J].Circulation, 2008, 117: 1936-44.
- [15]Tymińska Agata, Kapłon-Ciełlicka Agnieszka, Ozierański Krzysztof et al. Association of galectin-3 and soluble ST2 with in-hospital and 1-year outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention.[J].Pol Arch Intern Med, 2019, 129: 770-780.
- [16]Eggers Kai M, Armstrong Paul W, Califf Robert M et al. ST2 and mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome.[J].Am Heart J, 2010, 159: 788-94.
- [17]Kohli Payal, Bonaca Marc P, Kakkar Rahul et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial.[J].Clin Chem, 2012, 58: 257-66.
- [18]Wang Yan-Peng, Wang Jian-Hua, Wang Xiao-Long 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: 2677-2684.

基金项目:吉林省卫生健康科技能力提升项目(2022C071)

作者简介:孙文静(1998-),女,硕士研究生,研究方向:心血管疾病。