

ST2: 新一代心衰管理标志物

段勇 宋贵波

作者单位: 650032 昆明市, 昆明医科大学第一附属医院医学检验科

【摘要】 心力衰竭(简称心衰)为各种心脏疾病的严重和终末阶段, 发病率高, 是当今最重要的心血管疾病之一。目前心衰的诊断和治疗已经取得很大进步, 但心衰患者 5 年病死率仍可高达 50%。寻找灵敏、特异的血清/血浆生物标志物对帮助诊断或鉴别诊断心衰、判断预后及危险分层具有重要的临床应用前景。目前, ST2 作为新一代心衰管理标志物, 具有不受年龄、种族、肾功能的影响以及单一阈值等特点, 在心衰患者的诊断、治疗、预后评估及风险预测中发挥着重要作用。

【关键词】 ST2; 心力衰竭; 生物标志物; 预后; 危险分层

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.01.001

随着生活方式的改变及人口老龄化程度的增加, 我国心力衰竭患者的数量日益增加。心力衰竭(简称心衰)是由于心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损的一组复杂临床综合征, 其主要临床表现为呼吸困难和乏力(活动耐量受限), 以及液体滞留(肺淤血和外周水肿)。心衰为各种心脏疾病的严重和终末阶段, 发病率和病死率高, 其 5 年存活率与恶性肿瘤相近, 是当今最重要的心血管疾病之一。

心衰标志物主要包括以下 7 类^[1]: 心肌损伤标志物、心肌牵张标志物、心肌纤维化和重构标志物、炎症标志物、氧化应激标志物、神经内分泌激活标志物以及肾功能标志物, 其分别反映不同的病理生理过程。作为心肌纤维化和重构标志物, ST2 在心衰患者管理中的应用越来越受到广泛的关注。《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[2]中提出, 反映心肌纤维化的可溶性 ST2(soluble ST2, sST2)在急慢性心衰的预后和危险分层中可提供额外信息。本文主要就 ST2 的生物学特性及其在心衰中的临床应用做一简述。

1 ST2 的生物学特性

ST2 是白细胞介素(interleukin, IL)1 受体家族成员之一, 其正式名称为白细胞介素 1 受体样蛋白 1。人 ST2 基因全长约 40 kb, 定位于染色体 2q12。目前已知的 ST2 蛋白主要有 2 种亚型: sST2 和跨膜型 ST2。

2005 年, Schmitz 等^[3]发现了可特异性激活 ST2 的功能蛋白 IL-33, 并证实其为 ST2 的功能性配体。研究证实, IL-33/ST2 信号通路是一个力学激活系统, 能够抑制心肌细胞肥大和心肌纤维化, 从而发挥心脏保护作用。sST2 在心肌受到过

度牵拉造成损伤的过程中大量生成, 作为“诱骗受体”与 IL-33 结合, 从而阻断完整的 IL-33/ST2 信号通路发挥保护作用。因此, 血清中过多的 sST2 可以使心肌在受到机械应力损伤时缺乏足够的保护作用, 进而发生心肌重构加速和心室功能障碍^[4]。

2 sST2 与急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)

2.1 sST2 与 AHF 的诊断 AHF 是指心衰症状和体征迅速发生或恶化。临床上常以突发严重呼吸困难为主要症状。对于急诊科就诊的急性呼吸困难患者, 快速地鉴别是心源性还是其他疾病引起的呼吸困难将直接影响患者的治疗和预后。Januzzi 等^[5]研究 sST2 在 593 例 AHF 患者中的临床诊断价值发现, AHF 引起的呼吸困难患者血清 sST2 水平明显高于非心脏疾病引起的呼吸困难患者血清 sST2 水平(0.50 ng/mL vs 0.15 ng/mL; $P < 0.001$), 且 sST2 水平直接与 AHF 的严重程度呈正相关; 但 sST2 诊断 AHF 的准确性不如氨基末端 B 型利钠肽前体(amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP), 其受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积分别为 0.74 及 0.94。Dieplinger 等^[6]研究表明单独的 B 型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)和心房利钠肽前体中间片段能作为 AHF 的诊断指标, 而单独的 sST2 不能作为 AHF 的诊断指标。

但有文献^[4]报道 sST2 浓度升高是急性呼吸困难患者病死率的独立预测指标。对于非心脏疾病(如肺炎、慢性阻塞性肺疾病恶化、急性呼吸窘迫综合征等)引起的呼吸困难患者, sST2 也是较好的预后判断标志物。总之, 由于 sST2 缺乏诊断

疾病的特异性,因此其并非是理想的 AHF 诊断标志物。

2.2 sST2与AHF的预后 众多研究表明,sST2检测与AHF的严重程度和预后密切相关。Januzzi等^[5]研究结果显示,sST2在AHF发病后30d内就能识别出高风险患者。Rehman等^[7]研究表明,sST2浓度与AHF患者1年病死率成正相关,在最高十分位时1年病死率超过50%。Lassus等^[8]评价了8个标志物对急性失代偿性心衰(acute decompensated heart failure, ADHF)患者30d、1年病死率的预测价值。在30d病死率的研究中,sST2的风险预测能力仅次于肾上腺髓质中段肽;在1年病死率的研究中,sST2提供了最好的风险预测能力。sST2、肾上腺髓质中段肽、BNP、C反应蛋白联合传统临床指标可更好地预测患者30d、1年病死率。Pascual-Figal等^[9]研究发现联合检测sST2、NT-proBNP和高敏肌钙蛋白T(high sensitivity-cardiac troponin T, hs-cTnT)三种标志物对AHF患者2年病死率的预测能力优于单一标志物。例如,三种标志物均升高的患者随访过程中病死率高达53%,而三种标志物均不升高的患者病死率为0%。

Zhang等^[10]对中国1528例住院心衰患者进行19.1个月的随访后发现,sST2浓度随着心衰分级的增加而增加;sST2浓度能预测心衰患者的不良预后,与1年不良事件(全因死亡和心脏移植)的发生率呈正相关,并有预测患者再次入院的能力。

总之,sST2对AHF具有较好的独立评估预后的价值,并且联合检测NT-proBNP、hs-cTnT等标志物可以提高AHF的危险分层,为临床提供更多的诊断及治疗信息。

2.3 sST2与AHF的监测 Boisot等^[11]入选了150例ADHF患者,发现治疗过程中sST2的变化百分比是心衰患者90d病死率的独立预测指标。ROC曲线分析显示sST2与NT-proBNP变化预测90d病死率的能力相当,BNP稍差。Bayes-Genis等^[12]通过检测ADHF患者基线、2w时的sST2和NT-proBNP水平,发现sST2比值(sST2 2w时与基线值的比值)是1年病死率、住院率和心脏移植的独立预测指标,并对NT-proBNP有补充价值;2w后sST2水平显著降低的患者无心血管事件的发生。Manzano-Fernández等^[13]研究结果显示,ADHF患者住院过程中sST2水平显著降低;入院及第4天时sST2水平均是1年病死率的独立预测指标,并对NT-proBNP和hs-cTnT有补充价值。对于急诊科就诊的ADHF患者,可根据入院48h内sST2的应答情况进行分层。且出院后应用β受体阻滞剂治疗的ADHF患者中,只有sST2无应答者(sST2降低<25%)的1年病死率有所改善,sST2应答者(sST2降低≥25%)则没有。

3 sST2与慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)

3.1 sST2与CHF的诊断 CHF是指在原有慢性心脏疾病基础上逐渐出现心衰的症状、体征。邸玉青等^[14]报道,CHF患

者血清sST2水平明显升高,且升高水平与心衰严重程度显著相关。血清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CHF的ROC曲线下面积为0.926。sST2有可能作为诊断CHF的新生化指标,联合NT-proBNP可能会提高对CHF诊断的准确性。戴谦等^[15]研究发现,sST2区分正常人与心力衰竭患者的ROC曲线下面积为0.815,诊断敏感性为51.2%,特异性为92.7%。联合sST2可以有助于NT-proBNP与左心室射血分数更好地区分CHF患者。

3.2 sST2与CHF的预后 国外已有多项研究表明,sST2水平与CHF患者的严重程度、死亡或心脏移植风险、心源性猝死、心血管事件及再入院风险等密切相关。Bayes-Genis等^[16]研究显示,sST2对CHF的远期独立预后价值超过11种传统危险因素(包括年龄、性别、NYHA心功能分级、估算的肾小球滤过率、左心室射血分数、糖尿病、钠离子浓度、血红蛋白、缺血性心衰、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素II受体拮抗剂治疗、β受体阻滞剂治疗)以及NT-proBNP。

一项多中心前瞻性队列研究^[17]对1141例门诊CHF患者进行了平均2.8年的随访,发现sST2基线值能预测患者的死亡或心脏移植风险,sST2和NT-proBNP对CHF1年病死率的预测价值相当(ROC曲线下面积为0.75、0.77, $P=0.24$)。Vorovich等^[18]对1512例门诊CHF患者进行了平均4年的随访,发现sST2水平也是CHF患者住院率的独立预测指标。Bayes-Genis等^[19]研究发现,与NT-proBNP、hs-cTnT相比,sST2对心衰患者的预后价值基本不受肾功能的影响,其预测心衰伴肾功能不全患者的远期病死率甚至更优。

最近,一种新的CHF风险评估工具,巴塞罗那生物标志物-心力衰竭风险计算器已经被开发出来。该计算器包含常见的临床、生化变量以及生物标志物sST2、hs-cTnT、NT-proBNP,可以简便快捷地预测CHF患者的1年、2年、3年病死率^[20]。然而,在计算器被推荐应用于临床前,还需要进一步的外部验证。

总之,sST2对CHF具有较高的独立评估预后的价值,并且联合检测NT-proBNP、hs-cTnT等标志物可以提高诊断CHF危险分层和评估预后的准确性,进而为临床提供更多的诊断及治疗信息。

3.3 sST2与CHF的监测 Gaggin等^[21]研究结果显示,sST2、生长分化因子15、cTnT的基线值对CHF患者均具有独立和补充的预后评估价值,将这3个标志物全部加入包含NT-proBNP的临床模型中能较好地预测心血管事件的发生,且只有连续检测sST2能提供更多的预后信息。此外,sST2能预测患者对β受体阻滞剂的反应,sST2浓度高、β受体阻滞剂剂量低的患者心血管事件发生率最高,sST2能帮助医生为CHF患者正确选择β受体阻滞剂治疗提供指导。

4 sST2 的实验室检测

sST2 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℃和-80℃至少保存 1.5 年。其检测方法主要为酶联免疫吸附试验双抗体夹心法。目前,商业化的检测试剂盒主要有四种^[4]:①Critical Diagnostics 公司的 Presage ST2 试剂盒;②MBL International 公司的 Human ST2 ELISA 试剂盒;③RayBiotech 公司的 Human IL-1 R4/ST2 ELISA 试剂盒;④R&D Systems 公司的 ST2/IL-1 R4 DuoSet ELISA 试剂盒。戴谦等^[15]对第 2 代高敏 sST2 检测方法进行性能验证研究,发现 Presage ST2 检测试剂盒的精密度、线性范围均符合临床检测要求(批内 CV<4%、批间 CV 均<10%;0~200 μg/L 范围内线性良好)。通过检测 300 例健康者血清 sST2 浓度,建立了中国华东地区的 sST2 参考区间分别为:男 10.2~41.0 μg/L;女 8.9~28.1 μg/L;且健康人群的 sST2 不受年龄、肾小球滤过率、体重指数等因素的影响。国外研究^[17]结果表明,sST2 预测心衰患者发生不良事件(心脏移植或死亡)风险的单一阈值为 35 ng/mL。

5 小结

sST2 在心衰的诊断、预后评估和危险分层中具有很高的应用价值,但其确切的临床应用价值还需大样本病例进行多中心的研究。此外,sST2 作为心肌纤维化和重构标志物之一,与其他标志物(如 NT-proBNP、hs-cTnT 等)联合检测构建行之有效的多指标模型用于诊断心衰、治疗、预后评估及监测具有广阔的临床应用前景。随着高敏检测技术的发展,sST2 的应用已拓宽到社区健康人群,且连续检测 sST2 水平将在心衰诊断、治疗及预后评估中发挥越来越重要的作用。

6 参考文献

- Bayes-Genis A, Januzzi JL. The International ST2 Consensus Panel: Introduction. *Am J Cardiol*, 2015, 115: 1B-2B.
- 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014. *中华心血管病杂志*, 2014, 42: 98-122.
- 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. *Immunity*, 2005, 23: 479-490.
- Dieplinger B, Mueller T. Soluble ST2 in heart failure. *Clin Chim Acta*, 2015, 443: 57-70.
- 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 Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 607-613.
- Dieplinger B, Gegenhuber A, Haltmayer M, et al. Evaluation of novel biomarkers for the diagnosis of acute destabilised heart failure in patients with shortness of breath. *Heart*, 2009, 95: 1508-1513.
- Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52: 1458-1465.
- 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. *Int J Cardiol*, 2013, 168: 2186-2194.
- Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, Boronat M, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T-and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13: 718-725.
- Zhang R, Zhang Y, Zhang J, et al. The prognostic value of plasma soluble ST2 in hospitalized Chinese patients with heart failure. *PLoS One*, 2014, 9: e110976.
- Boisot S, Beede J, Isakson S, et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure. *J Card Fail*, 2008, 14: 732-738.
- Bayes-Genis A, Pascual-Figal D, Januzzi JL, et al. Soluble ST2 monitoring provides additional risk stratification for outpatients with decompensated heart failure. *Rev Esp Cardiol*, 2010, 63: 1171-1178.
- 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. *Cardiology*, 2012, 122: 158-166.
- 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. *中国心血管杂志*, 2013, 18: 334-338.
- 戴谦, 吴炯, 郭玮, 等. 可溶性 ST2 的检测性能评价及对心力衰竭患者的诊断价值. *中华检验医学杂志*, 2014, 37: 394-398.
- 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 Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 158-166.
- Ky B, French B, McCloskey K, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*, 2011, 4: 180-187.
- Vorovich E, French B, Ky B, et al. Biomarker predictors of cardiac hospitalization in chronic heart failure: a recurrent event analysis. *J Card Fail*, 2014, 20: 569-576.
- Bayes-Genis A, Zamora E, de Antonio M, et al. Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure. *J Card Fail*, 2013, 19: 768-775.
- Lupón J, de Antonio M, Vila J, et al. Development of a novel heart failure risk tool: the barcelona bio-heart failure risk calculator (BCN

bio-HF calculator). PLoS One, 2014, 9, e85466.
21 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. JACC Heart Fail, 2014, 2, 65-72.

(收稿日期:2016-02-18)

(本文编辑:陈淑莲)

消 息

2016 大连第七届国际 DNA 和基因组活动周暨展览会

第七届国际 DNA 和基因组活动周将于 2016 年 4 月 25 日-28 日在大连国际会议中心举行。国际 DNA 和基因组活动周是国际性的遗传学和基因组学领域的专业会议,致力于为全球科技工作者、研究机构和相关企业搭建一个自由交流的平台,促进国际学术的沟通与合作。

组委会已邀请到诺贝尔奖大师、著名院士、500 强企业高管、海外华人科学家、国内外学术专家和企业家出席会议并做主题报告,将有来自近 60 个国家和地区的 2000 位专业人士参会,其中外宾 1000 人以上。本届活动周将举办“生物制造 2025”主题论坛、诺贝尔奖大师论坛、中日韩生物技术论坛、大师校园行、企业卫星会议、大型晚宴及文艺演出、海外高层次人才和项目对接会、科技考察等活动。此外还有蛋白质、抗体、疫苗、分析、分子生物学、遗传学 6 大分会和“第七届国际生物展”,将举办 200 多场专题报告,将有 400 个项目参与对接,参展商 150 家。

基因专题会议主要议题有:基因组学研究前沿、先进的基因组学和基因技术(包括测序技术、基因检测和分子诊断技术、细胞工程和基因工程技术、生物信息学、计算和统计基因组学、基因组学中的大数据技术、RNA 干扰和小 RNA 等)基因组学和基因技术的应用(包括癌症和疾病基因组学、药物基因组学和个体化医学、宏基因组与健康、基因与美容和长寿、法医基因组学及其应用、转基因技术和全球粮食危机等)基因产业的市场和行业发展趋势以及核酸论坛等内容。

同期展览和会议:第七届国际生物展览会、第六届分子和细胞生物学大会、第八届国际抗体大会、第八届世界疫苗大会、第九届国际蛋白质和多肽大会、第五届国际分析大会、首届国际遗传学大会,七会一展联动,一次注册均可参加!

1 英文分组论坛(演讲语言为英文)

Part A: The Frontier in Genome Research;Part B:Advanced Genomic and Gene Technology;Part C:Applications of

Genomics and Gene Technologies;Part D:The Market and Development Trend in Gene Industry

以上为简化版分组论坛内容,演讲详细分组论坛信息请参见网站:<http://www.dnaday.com/scientificprogram.asp>

2 中文分组论坛(演讲语言为中文)

议题一:基因组学和表观遗传学最新前沿;议题二:下一代测序技术;议题三:基因检测和分子诊断技术;议题四:大数据在基因组学中的应用;议题五:转基因技术与食品安全;议题六:药物基因组学和个体化医学;议题七:癌症和疾病基因组学及其应用;议题八:基因组辅助分子育种;议题九:法医 DNA 分析技术;议题十:基因产业投资分析及前景预测。

大会中文分组论坛及英文分组论坛演讲人正火热招募中,欢迎联系会务组报名。

3 参会报名

大会分为参会票、餐饮票两种,并设有论文投递及学术展板展示,详情如下:1)参会票:1600 元起,包含:会议资料袋、可参加所有论坛;2)餐饮票:2500 元起,套票包含:会议期间午餐、欢迎晚宴、学术展板一块或投递论文一篇、学生票两张、会议资料袋、可参加所有论坛、会议期间茶歇;3)通过网站在线报名:<http://www.dnaday.com/cn/register.asp>;4)微信报名:关注大会官方微信“DNAday”,领取 100~1000 元优惠券,然后通过微信注册报名。

4 展览展示

展览时间:2016 年 4 月 25 日-27 日

布展时间:2016 年 4 月 24 日

撤展时间:2016 年 4 月 28 日

地 点:大连国际会议中心三楼

5 会议时间及地点

会议时间:2016 年 4 月 25 日至 2016 年 4 月 28 日

会议地点:大连