

## 综述

## 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白与急性心肌梗死的研究进展

李超综述, 彭瑜、张钰审校

**摘要** 生长刺激表达基因 2 蛋白(ST2)是白细胞介素(IL)-1 受体超家族成员, 主要有跨膜型 ST2(ST2L)和可溶性 ST2(sST2)两种亚型。ST2L 和配体 IL-33 相互作用启动下游通路, 具有心脏保护作用。sST2 作为 IL-33 的诱骗受体, 可阻断 IL-33/ST2 通路, 且具有预测急性心肌梗死患者预后不良心血管事件发生和评估冠状动脉病变程度的能力。本文主要对 sST2 与急性心肌梗死的相关性研究新进展进行综述。

**关键词** 综述; 心肌梗死; 生长调节素类

急性心肌梗死(AMI)是心血管内科常见急症之一, 发病率和死亡率逐年快速上升<sup>[1]</sup>, 易发生心源性休克、心力衰竭(心衰)、心律失常及心脏破裂等并发症, 严重危害人民的健康。因此, 临床医生需要更多的指标帮助其在 AMI 早期对患者冠状动脉(冠脉)病变程度进行分层, 指导选择合理的治疗方案, 评估疾病预后。可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)具有评估冠脉病变严重程度, 预测不良心血管事件发生和潜在的指导治疗作用, 而白细胞介素(IL)-33 与生长刺激表达基因 2 蛋白(ST2)组成的通路具有心脏保护作用, 有望成为治疗的潜在靶点。

### 1 ST2 的生物学特征

ST2 是 IL-1 受体超家族成员, 最先由 Tominaga 在 1989 年发现, 长期以来被认为是一个孤儿受体与炎症和免疫性疾病相关, 到 2005 年发现了它的特异性配体 IL-33, 于是对 ST2 的研究扩展到一个新的领域<sup>[2, 3]</sup>。

人 ST2 的基因位于染色体 2q12, 约 40 KD, 表达于肥大细胞、巨噬细胞、激活的辅助性 T 细胞 2(Th2)、心肌细胞和心肌成纤维细胞<sup>[2-4]</sup>。ST2 基因有 4 种转录产物, 其中 2 个最重要的亚型是跨膜型 ST2(ST2L)和可溶性 ST2(sST2), 是由启动子选择性剪切和 3' 端加工形成的。ST2L 包括一个胞外结构域是由 3 个连续的免疫球蛋白模体组成、一个跨膜结构域和一个 Toll/IL-1 受体(TIR)胞内结构域; 与 ST2L 相比, sST2 缺失跨膜及胞内结构域, 仅由一个含 9 个氨基酸的 C 末端序列组成, 可以分泌到细胞外; 而 ST2V 缺失第 3 个免疫球蛋白模体, 并在 C 末端选择性剪接形成一个特殊的疏水区; ST2LV 是选择性剪切掉了 ST2L 的跨膜结构域而形成的<sup>[3-5]</sup>。

ST2 基因在心肌细胞和心肌成纤维细胞遭受机械张力时均会上调表达<sup>[4-6]</sup>, sST2 作为 IL-33 的诱骗受体, 与 IL-33 结合后阻断 IL-33 与 ST2L 的结合, 减弱其下游通路激活所起的心脏保护作用, 进而加重心肌重塑和心功能障碍, 并与增加心衰、心肌梗死、心血管性死亡等不良心血管事件的发生相关。因此, sST2 近年来广受关注。

### 2 IL-33 与 ST2 信号转导通路及功能

#### 2.1 IL-33 的生物学特征

IL-33 是 IL-1 家族成员, 具有  $\beta$ -三叶草结构, 曾被称为 DVS-27 基因编码蛋白和高壁内皮细胞来源的核因子<sup>[7]</sup>。研究表明, IL-33 在冠脉平滑肌细胞、冠脉内皮、脂肪细胞和心肌成纤维细胞中表达<sup>[8]</sup>。这说明 IL-33 可能在多种冠脉疾病中发挥作用。当活细胞受到急性循环生物力学压力变化时, 刺激分泌 IL-33, 其通过与 ST2 受体相互作用发挥生物活性作用<sup>[9]</sup>。传统观点认为, IL-33 参与 Th2 相关的自身免疫疾病(如关节炎、哮喘)的病理过程, 近年来研究证实 IL-33 具有抑制心肌细胞肥大、心脏纤维化和抗动脉粥样硬化的心血管保护作用<sup>[7, 10]</sup>。

#### 2.2 IL-33 与 ST2 信号转导通路简介

IL-33 发挥其生物活性作用需要与靶细胞膜上的 ST2L 结合介导下游信号通路, 或者被转运进靶细胞核作为脱氧核糖核酸(DNA)结合因子发挥调控转录的功能<sup>[8]</sup>。IL-33 与靶细胞膜上的 ST2L 和 IL-1 受体辅助蛋白(IL-1RAcP)组成的受体复合物结合, IL-1RAcP 的存在是必需的, 它可以增强 IL-33 与 ST2L 的亲和力, 通过 TIR 域将信号传到胞内, 募集下游信号分子: 髓样分化因子 88(MyD88)、MyD88 样衔接蛋白(MAL), 进而调节 IL-1 相关激酶(1-RAK)、肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TrAF-6)的活性, 激活下游的有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK), MAPK 又通过 C-JUN 的 N 端激酶(JNK)活化蛋白-1(AP-1), TrAF-6 还能激活核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B), 从而调控转录, 最终使 Th2 细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13 产生并发挥生物学功能, 但可溶性 IL-1 受体辅助蛋白可增强 sST2 对 IL-33 信号转导的阻断作用<sup>[2, 11]</sup>。

#### 2.3 IL-33 与 ST2 信号转导通路的心脏保护作用

心肌纤维化是包括动脉粥样硬化等多种心脏疾病的共同病理过程, 而在这一过程中成纤维细胞起着至关重要的作用<sup>[7]</sup>。研究表明<sup>[12]</sup>, 给予主动脉缩窄的野生型小鼠 IL-33, 可显著减少心脏间质的纤维化, 然而这一现象在 ST2 受体基因敲除的小鼠中没有发生, 并会导致心肌细胞肥大和心脏间

作者单位: 730000 甘肃省兰州市, 兰州大学第一医院 心血管内科 卫生部国家心血管病重点专科 甘肃省心脏临床医学中心 甘肃省心血管疾病重点实验室

作者简介: 李超 硕士研究生 研究方向为冠心病发病机制与治疗 Email: lichao7746335@126.com 通讯作者: 张钰 Email: zhangccu@163.com  
中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 02-0200-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.02.021

质纤维化。证实 IL-33 通过与 ST2L 相互作用在心脏机械负荷增加时对抗心脏纤维化和心肌细胞肥大。

动脉粥样硬化是炎症因子介导的慢性炎症性疾病,辅助性 T 细胞 1 (Th1) 可促进炎症反应和斑块进展, IL-33 可诱导 Th1 向 Th2 的转化,增高 IL-4、IL-5 和 IL-13 这些 Th2 细胞因子的水平,抑制动脉粥样硬化<sup>[8,10]</sup>。Miller 等<sup>[10]</sup> 研究显示在高脂饮食饲养的载脂蛋白 E 缺失的小鼠动脉粥样硬化模型中,给予 IL-33 可诱导产生 Th2 细胞因子和特异的抗氧化低密度脂蛋白的抗体,并可显著减少主动脉窦区的动脉粥样硬化斑块;而给小鼠注射 IL-33 的诱骗受体 sST2,则会显著增大主动脉窦区的动脉粥样硬化斑块。在体外细胞实验中也证实了 IL-33 可减少巨噬细胞源性泡沫细胞的形成<sup>[13]</sup>。这说明 IL-33/ST2 信号通路在动脉粥样硬化中起防护性作用。Tu 等关于中国冠心病患者的研究证实, IL-33 和 ST2 基因多态性不仅与严重冠脉狭窄显著相关,也与心肌梗死或血管再生显著相关<sup>[14]</sup>,提示 IL-33 / ST2 信号通路可能参与心肌梗死的病程进展,可将其作为心肌梗死防治的潜在靶点。

### 3 sST2 与 AMI

#### 3.1 sST2 与疾病严重程度的相关性

一项关于稳定性心绞痛(SA 组)、非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI 组)、ST 段抬高型心肌梗死(STEMI 组)和对照组(冠脉造影显示没有明显的狭窄)间 sST2 水平关系的研究<sup>[15]</sup>,结果显示,STEMI 组患者 sST2 水平高于 NSTEMI 组、SA 组及对照组,并且发现患者 sST2 水平从 SA 到 NSTEMI 再到 STEMI 持续升高,说明其与冠脉疾病的发展阶段和严重程度相关。另一项研究<sup>[16]</sup>,纳入 100 例 AMI 伴左心室收缩功能障碍[左心室射血分数(LVEF) < 40%] 的患者,分别于基线、12 周、24 周时测血清 sST2 浓度,发现基线 sST2 水平与患者早期 LVEF 呈负相关,且患者基线 sST2 水平与梗死体积、心内膜梗死范围、透壁分数、左心室重塑严重程度呈正相关,但与梗死的位置无关,还发现基线 sST2 水平与中期(24 周时)患者 LVEF、梗死体积变化量呈负相关。毛雅晶等<sup>[17]</sup> 的一项 sST2 与冠脉病变程度相关性的研究,纳入 44 例 AMI 发病 12 h 内需急诊经皮冠脉介入治疗(PCI)的患者,术前测患者血浆 sST2 浓度,观察其与冠脉病变程度的关系,研究显示患者血浆 sST2 水平与 Gensini 评分显著正相关;冠脉多支病变组的患者血浆 sST2 浓度高于单支病变组,并随冠脉病变支数的增加血浆 sST2 浓度呈升高趋势。关于 sST2 与冠脉病变程度相关性的研究还较少,需要深入和大样本的研究来进一步证实。

#### 3.2 sST2 的潜在指导治疗作用

在心肌梗死后,心肌的炎症和纤维化过程介导心室重塑的进程。一项经结扎冠脉左前降支造成大鼠心肌梗死的研究显示<sup>[18]</sup>,AMI 后梗死心肌中的 sST2 的信使核糖核酸(mRNA)表达迅速上调,同样纤维化标志物(I 型胶原、III 型胶原、基质金属蛋白酶抑制物-1)和炎症标志物(IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、转化生长因子- $\beta$  或单核细胞趋化蛋白-1)的 mRNA 也在 AMI 后表达上调,并且 sST2 与这些炎症和纤维化标志物基因的表达呈正相关。说明 sST2 可能与 AMI 后心室的重塑相关,有望成为心室重塑早期的潜在干预靶点。Weir 等<sup>[16]</sup> 的研究将 AMI 患者按基线 sST2 浓度和是否给予依普利酮治疗分为 4 组,即低 sST2 浓度安慰剂组、低 sST2 浓

度依普利酮治疗组、高 sST2 浓度安慰剂组和高 sST2 浓度依普利酮治疗组,结果发现左心室不良重塑仅发生在高 sST2 浓度安慰剂组,而在低 sST2 浓度安慰剂组与依普利酮治疗组中变化不大。因此证明了这样一种可能性:给予更高 sST2 水平的 AMI 患者依普利酮治疗,与对照组相比能发挥更明显的抗左心室重塑作用。sST2 的这些潜在作用令人振奋,但仍需更多研究证明。

#### 3.3 sST2 与 AMI 预后的相关性

在心肌梗死发作后第一天患者循环中 sST2 便会升高<sup>[19]</sup>。与传统生物标志物 N 末端 B 型钠肽原(NT-proBNP)相比, sST2 水平可能独立于传统临床危险因素,如:年龄、性别、高血压、陈旧性心肌梗死,而且与 NT-proBNP 相关性不强<sup>[4, 20]</sup>。因此, sST2 作为 AMI 后预测不良心血管事件发生的标志物备受瞩目。

不管是在 STEMI 还是非 ST 段抬高的急性冠脉综合征(NSTE-ACS)中,高水平的 sST2 都与患者预后不良心血管事件发生的风险增加相关。在一项 STEMI 的研究中,纳入 1 239 例 STEMI 患者,随访 30 天发现高基线水平的 sST2 可以独立于患者基线临床特征和 NT-proBNP 预测其心血管性死亡和心衰发生的风险<sup>[4]</sup>。而另一项在 NSTEMI 患者中关于 IL-33 和 sST2 与发生不良心血管事件关系的研究<sup>[21]</sup>,共纳入 577 例 NSTEMI 患者,并于入院后 3~5 天测患者 IL-33 和 sST2 水平,平均随访 532 天,有 156 例患者在随访期间发生不良心血管事件,和没有发生不良心血管事件的患者相比其 sST2 水平更高,且患者基线 sST2 水平的增高与在随访中发生不良心血管事件风险增加显著相关,但 IL-33 及其与 sST2 的比率均与研究的终点事件没有相关性。随后一项关于 NSTE-ACS 的研究,共纳入 4 426 例患者测其基线 sST2 浓度并随访 30 天和 1 年,结果也证实高 sST2 水平与预后发生心血管死亡、新发和(或)加重心衰相关<sup>[20]</sup>。

2012 年发表的基于社区群众的研究<sup>[22]</sup>,纳入 3 428 例平均年龄 59 岁的参与者进行检测并平均随访 11 年,表明高水平的 sST2 与其发生死亡、心衰和初次心血管事件相关。这说明不论是在已患心血管疾病的患者(如 AMI)还是社区居民 sST2 都可以作为不良心血管事件发生的预测指标,拓宽了 sST2 的应用范围。但随后纳入 3 111 名平均年龄 58 岁社区居民的横断面研究,其通过超声波检测颈内动脉(ICA)内-中膜厚度(IMT)、存在斑块(定义为 ICAIMT > 1.5 mm)和颈总动脉 IMT,探讨它们与生物标志物的相关性,并没有发现 sST2 浓度与动脉粥样硬化斑块存在的相关性<sup>[23]</sup>。这种差异需要进一步研究,以便使 sST2 在社区居民或亚临床人群中更好的发挥预测价值。

有意思的是一篇关于 AMI 后患者血浆生物标志物与预后不良心血管事件发生风险相关性的研究<sup>[19]</sup>,结果显示 sST2 水平并不能预测这类患者不良心血管事件的发生,此项研究共纳入 430 例患者,均在 AMI 后 1 个月测血浆标志物并随访 3 年,对于这种差异作者认为可能与 sST2 浓度在心肌梗死发生 14 天内恢复正常有关。需要注意的是, sST2 在急性哮喘、创伤、脓毒症、恶性肿瘤和自身免疫性疾病时也会升高,与糖尿病和肾功能损害有关<sup>[4,16,20]</sup>,说明其并非是心脏特异性标志物。而且对于不同病因所致以急性胸痛收入急诊的患者, sST2 并没有诊断 AMI 或 ACS 的价值<sup>[24]</sup>,所以对于 sST2 的

使用关键在于分清它的适用范围。研究指出<sup>[4]</sup>联合应用 sST2 和 NT-proBNP 两者可起互补作用,可显著提高对患者危险分层的能力。因此,在临床应用时联合多个标志物进行综合评价,会更有帮助。

#### 4 小结与展望

sST2 已显示出相对于传统标志物的优势,但也存在自身的不足和尚未研究透彻的地方,尤其是与心肌细胞功能之间的关系仍然有很大的空间去进一步发掘,来提高临床医生对 AMI 患者或 AMI 高危人群的临床评价和危险分层。对于患者 sST2 水平与其行 PCI 的相关性尚不明确,值得进一步研究,以帮助临床医生及时选择合理的治疗方案。IL-33 / ST2 信号转导通路有望成为 AMI 治疗的一个靶点。

#### 参考文献

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2014》概要.中国循环杂志,2015,30: 617-622.
- [2] Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7: 827-840.
- [3] Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The Biology of ST2: The International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol*, 2015, 115: 3B-7B.
- [4] Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, 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. *Circulation*, 2008, 117: 1936-1944.
- [5] Iwahana H, Hayakawa M, Kuroiwa K, et al. Molecular cloning of the chicken ST2 gene and a novel variant from of the ST2 gene product, ST2LV. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1681: 1-14.
- [6] 张荣成,张宇辉,张健,等.血浆三种标志物变化在晚期心力衰竭患者心血管事件预测中的初步分析.中国循环杂志,2015,30: 428-432.
- [7] Zhu J, Carver W. Effects of interleukin-33 on cardiac fibroblast gene expression and activity. *Cytokine*, 2012, 58: 368-379.
- [8] Miller AM. Role of IL-33 in inflammation and disease. *J Inflamm*, 2011, 8: 6419-6426.
- [9] Kakkar R, Hei H, Dobner S, et al. Interleukin 33 as a mechanically responsive cytokine secreted by living cells. *J Biol Chem*, 2012, 287: 6941-6948.
- [10] Miller AM, Xu D, Asquith DL, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med*, 2008, 205: 339-346.
- [11] 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. *Cytokine*, 2008, 42: 358-364.
- [12] Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*, 2007, 117: 1538-1549.
- [13] McLaren JE, Michael DR, Salter RC, et al. IL-33 reduces macrophage foam cell formation. *J Immunol*, 2010, 185: 1222-1229.
- [14] Xin T, Shaofang N, Yuhua L, et al. The IL-33-ST2L pathway is associated with coronary artery disease in a Chinese Han population. *Am J of Hum Genet*, 2013, 93: 652-660.
- [15] Demyanets S, Speidl WS, Tentzeris I, et al. Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: Relation to Disease Activity and Adverse Outcome. *Plos One*, 2014, 9: e95055.
- [16] Weir RAP, Miller AM, Murphy GEJ, et al. Serum Soluble ST2 : A Potential Novel Mediator in Left Ventricular and Infarct Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 243-250.
- [17] 毛雅晶,凌琳,叶家欣,等.急性心肌梗死患者血浆 sST2 水平与冠状动脉病变程度的相关性.中国动脉硬化杂志,2012,20: 557-560.
- [18] Jesús Sánchez-Más, Antonio Lax, Asensio-López MDC, et al. Modulation of IL-33/ST2 system in postinfarction heart failure: correlation with cardiac remodelling markers. *Euro J Clin Invest*, 2014, 44: 643-651.
- [19] Minamisawa M, Motoki H, Izawa A, et al. Comparison of inflammatory biomarkers in outpatients with prior myocardial infarction. *International Heart J*, 2016, 57: 11-17.
- [20] Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clin Chem*, 2012, 58: 257-266.
- [21] Dhillon OS, Narayan HK, Quinn PA, et al. Interleukin 33 and ST2 in non-ST-elevation myocardial infarction: comparison with Global Registry of Acute Coronary Events Risk Scoring and NT-proBNP. *Am Heart J*, 2011, 161: 1163-1170.
- [22] Wang TJ, Kai CW, Larson MG, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2012, 126: 1596-1604.
- [23] Gopal DM, Larson MG, Januzzi JL, et al. Biomarkers of cardiovascular stress and subclinical atherosclerosis in the community. *Clin Chem*, 2014, 60: 1402-1408.
- [24] Thomas M, Benjamin D. The Presage ST2 Assay: analytical considerations and clinical applications for a high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2. *Expert Rev Mol Diagn*, 2013, 13: 13-30.

(收稿日期:2016-03-23)

(编辑:梅平)