

# sST2 对慢性心力衰竭患者预后评价的研究进展

杨潇哈<sup>1</sup> 张琦<sup>2</sup>

(1.河北医科大学 2.唐山市工人医院)

摘要:慢性心力衰竭是全球关注的健康问题。全身性治疗后,慢性心衰患者仍易复发,预后不良,部分患者甚至面临死亡结局。借助客观工具全面评价患者预后、降低死亡风险已成为当下临床研究的热点。新型生物标志物可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)近年来表现出的在预后方面的潜能和独特的优势使其备受关注,并被列入多个指南。本文就 sST2 对慢性心力衰竭患者预后评价的研究进展进行综述。

关键词:sST2 慢性心力衰竭 预后评价 研究进展

【Abstract】Chronic heart failure is a global health problem. After systemic treatment, patients with chronic heart failure are still prone to relapse, and some patients even face death outcomes, with a poor prognosis. Using objective tools to comprehensively evaluate the prognosis of patients and reduce the risk of death has become a hot spot of clinical research. Soluble growth stimulating gene 2 protein (sST2), a new biomarker, has attracted much attention in recent years because of its prognostic potential and unique advantages, and has been included in many guidelines. This article reviews the research progress of sST2 in evaluating the prognosis of patients with chronic heart failure.

【Key words】sST2 Chronic heart failure Prognosis evaluation Research progress

慢性心力衰竭(CHF)是一种流行率高、再住院率高、合并症多、死亡率高的临床综合征,随着心力衰竭的进展,临床症状通过心功能障碍和不适应的代偿过程之间的相互作用而出现,患者往往预后不良。在此基础上,依靠客观工具进一步分析其危险分级,全面评估患者预后,完善诊疗方案,降低死亡风险已成为当下临床研究的热点。近年来,基于不同的研究思路,多种生物标志物已经进入心衰患者预后评估的领域,一些血清标志物已被证明与心衰患者的预后紧密相关,其中可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(Growth stimulation expressed gene 2 protein,sST2)是一种新型的心衰标记因子,其近年来表现出的在预后方面的潜能超过了传统的利钠肽。sST2 已被大量研究证实是心脏机械应变、炎症反应、心肌纤维化和重塑的标志物[1],它所产生的增量信息反映了在复杂的慢性心衰病理进展中涉及到的多种病理生理通路。自 sST2 被发现以来备受关注,俨然已成为一种很有前景的辅助工具。

## 一、sST2 的生物学特性

生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)以两种剪接变体的形式表达,一种是可溶性 ST2(sST2),无胞内受体或跨膜结构;另一种是跨膜型 ST2(ST2L),具有 IL-1 受体样结构,二者互为异构体。ST2 是白细胞介素-1(IL-1)受体(TIR)家族中的一员,由位于人类 2 号染色体上的 ST2 基因编码。ST2 在心脏机械应变和心肌拉伸过程中生成,它通过与成纤维细胞释放的配体细胞因子白介素-33(IL-33)结合来发挥作用,然而两种异构体在心血管病中表现出相反的生物学效应。IL-33 通过与 ST2L 受体结合,从而减慢心肌细胞肥大及心肌纤维化进程[2];心脏负荷的大幅增加和心肌受到的过度牵张刺激是发生心力衰竭时心肌细胞和心脏成纤维细胞分泌过量 sST2 的主要原因,适量的 sST2 可以防止不受控制的炎症,然而,冗余的 sST2 可能由于占据对机体有益的 ST2L 的结合位点,阻断 ST2/IL-33 信息通道,导致其对心脏的保护作用丧失,加速心肌肥厚和纤维化的发生,加速心衰进展[3]。sST2 在 IL-33/ST2 信息通道中的调适作用揭示了其作为心衰标志物的潜在价值。

## 二、sST2 作为慢性心衰的预测因子的优势

慢性心衰是一种复杂的疾病,涉及多种病理生理途径,由众多的生物因子反映。多种预测因子已经进入慢性心衰的预后评估领域,其中利钠肽(b 型利钠肽(BNP)和 n 端 proBNP (NT-proBNP))是最突出的,并且在全世界范围内被广泛应用于临床,但它的局限性仍不容忽视,年龄、肾功能、肥胖、心律失常、心脏毒性药物以及结构性心脏病[4]等均可影响其检测结果,使心衰预后的解释复杂化,因此我们迫切需要新的标志物来弥补这一缺陷,在这种情况下,sST2 近年来成为慢性心力衰竭有希望的预后因子。sST2 符合临床上适用的生物标志物的两个基本标准:一是它可以以合理的成本进行准确、重复的测量,未来的自动化分析可能会进一步推动其传播;二是它提供了从临床评价中无法获取的资讯,特别是为风险分层提供了附加信息。同时,低生物学变异和个体指数<0.6 的标志物可以通过其测量的微小变

化,来对患者进行连续监测。在慢性心衰患者中,sST2 的参考变化值(RCV)低于 BNP(分别为 43%和 105%),sST2 的低 RCV 增加了连续测量的实用性。另外,个体指数为 0.25 的 sST2 相对于其他的心衰预后因子如 NT-proBNP 的 0.91 和 galectin-3(Gal-3)的 1.01 更具有优势[5]。sST2 相对于利钠肽和 Gal-3 还有其他优势,在慢性心衰中,sST2 的循环浓度和预后意义没有明显的性别、年龄、身体质量指数或肾功能差异等的报道[6],并且它的含量随病情变化而迅速变化,便于药物治疗的优化。由此可见 sST2 不失为对慢性心衰患者进行连续监测和随访的最佳选择,可能对患者的预后提供一个更加全面和准确的评估。

## 三、sST2 与慢性心力衰竭的预后

越来越多的证据表明可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)的临床相关性,进入 21 世纪以来,大量临床研究证实 sST2 可作为慢性心力衰竭患者不良临床结局的预测指标,并被写入多个指南。sST2 的预后意义首次报道于 2003 年,Weinberg 等人[7]在对 161 名 NYHA 心功能分级为 III 或 IV 级的心衰患者开展的 PRAISE-2(氨氯地平前瞻性随机生存评估-2)的研究中发现,基线 sST2 水平与利钠肽水平呈现相关性,并且它在两周内的变化能够预测全因死亡和心脏移植的需要。之后的一些研究也发现 sST2 评价可以作为稳定的慢性心衰患者的随访策略。2011 年宾夕法尼亚大学医院在一项包含 1141 例慢性心衰的门诊患者的多中心前瞻性队列研究(PHFS)[8]中揭示了 sST2 水平与死亡风险之间的关系,该研究发现 sST2>36、3ng/ml 比 sST2≤22、3 ng/ml 的患者有更大的可能性面对不良结局。同时该研究认识到在这些患者中,sST2 对 BNP/NT-proBNP 存在协同附加作用。sST2 联合 NT-proBNP 在受试者工作特征曲线下的面积最大,两项指标都升高的患者发生需要心脏移植治疗的终末期心衰的可能性最大。他们发现两种生物标志物的联合应用比任何单一生物标志物的独立应用更有优势,这是对传统临床评价的有益扩充,使患者能够被更得当的界定在准确的风险层次上。另外在一项多中心自动除颤器植入试验[9]中发现,在 D 期心力衰竭患者中,sST2 浓度升高预示着心力衰竭治疗的失败,或者接受心脏移植、放置心室辅助装置的必要,甚至是即将面临死亡结局的危险。一项 3428 人参与的 Framingham 心脏研究中发现,sST2 水平在预测死亡、心衰事件和主要心血管事件[10]中独立于标准心血管危险因素以及其他心血管应激生物标志物(生长分化因子-15、hs-TnI、BNP、hs-c 反应蛋白)。Bayes-Genis 等人对肾功能不全和心力衰竭不同严重程度的患者进行了研究[6],结果表明对于严重的心力衰竭(NYHA 心功能分级 III-IV 级),sST2 与肾功能的相关性似乎比 NT-proBNP 小,并且研究者发现 sST2 的循环浓度不受其他混杂因素如性别、年龄和体重指数的影响,COX 回归分析发现,sST2>28、8 ng/ml 与 CVD 死亡率、非致死性心肌梗死和卒中相关。之后 Wu 等人进行的研究[11]揭示了与 BNP 或 NT-proBNP 相比,sST2 的低生物学变异性使它的连续监测优于单次检测。人们特别关注多见于老年女性的射血分数保留的心衰(HFpEF)中 sST2 的研究,已经明确炎症反应与 HFpEF 的病生理

理过程显著相关[12]，人们发现 sST2 可以通过反应纤维化环境的变化，来检测向 HFpEF 的过渡。在一项纳入了 216 例 HFpEF 患者的试验[13]中发现，高水平 sST2 组的患者更容易并发高血压、糖尿病、充血等，他们得出 sST2 是连接炎症前共病和心衰严重相关的全身充血的炎症标志物的结论。最近的一项研究还评估了慢性心衰常用的风险临界值(35 ng/ml)，其显示出适度的预后表现[14]，因此更高的风险阈值(65 ng/ml)[15]已经被提出对患者进行更准确的预后评价，这项研究表明 sST2 水平是进行预后评价和监测并指导治疗的一个有用参数。越来越多的临床实践证明，对于心衰患者而言，sST2 是一个很有前景的预后评价指标，它可以成为慢性心衰患者随访期间持续监测和预后评价的标志物，同时也是一个用于风险分层的得力工具。鉴于 ST2 的预测意义，2013 年，美国心脏病学会基金会(ACC)/美国心脏协会(AHA)推荐可溶性 ST2 作为长期监测[16]心衰患者的关键生物标志物。同时也被写入慢性心衰[17]患者的风险分层指南。除了传统的 BNP 之外，ACC/AHA 也推选 sST2 作为慢性心衰患者住院和死亡的预测因子[16]。2017 年 8 月在全面更新的加拿大心血管学会心衰管理指南中指明，不论左心室射血分数(LVEF)如何，sST2 都能够为心衰患者的短期和长期预后提供附加价值[18]。此外，该指南突出了 sST2 值在优化诊疗方案来改善临床结果方面的可行性和有益性。美国食品和药物管理局(FDA)也将目光聚焦于 sST2，在 2020 年将它纳入慢性心力衰竭患者预后的生物标志物[18]。然而，Friões 等人[19]的研究得出了相反的结论，队列研究随访了出院后六个月的两组患者，分别包含 76 例和 135 例病例，结果发现，sST2 的高表达与心衰的不良预后并没有显著相关性。一项关于心衰患者心脏再同步化治疗(CRT)的研究[20]也发现，sST2 并不能反映 CRT 前后心衰的状态与左室射血分数的变化，这表明 sST2 在慢性心衰中的预测作用在某些情况下是有限的。sST2 作为预后因子的证据还不足以令人信服地推荐它们在日常临床实践中使用。

#### 四、sST2 对慢性心衰合并其他病症的人群的预后评价

合并症在慢性心力衰竭患者中非常常见，是一个经常使疾病管理复杂化和使预后不良的主要问题。多种与心血管相关或者无关的病种的存在会对心衰患者的确诊和医疗管理造成影响，并有可能致使这类患者面对不良的临床结局，例如增高的住院率和死亡率。

##### (1)慢性心力衰竭合并高血压

高血压是慢性心力衰竭重要的危险因素，心肌细胞通过增大对压力过载做出的应激反应使心脏逐渐失代偿进入心衰状态。在一项共有 5143 名受试者的长达 20 年(平均 14.1 年)的随访的 Framingham 心脏队列研究[21]中发现，与正常血压的受试者相比，高血压患者发生心力衰竭的危险约为正常男性的 2 倍，女性的 3 倍。在一项对在高血压心衰患者队列(77 名受试者)进行的研究[22]中生物标志物 sST2 中发挥了良好的作用，研究显示 sST2 和几个超声心动图指标之间存在良好的相关性。尽管这一发现需要在更大的队列中得到证实，但在评估继发于高血压心脏病的心衰时，sST2 是一个比 NT-proBNP 更好的循环生物标志物。

##### (2)慢性心力衰竭合并 2 型糖尿病

临床上的心衰患者大多同时患有 2 型糖尿病。2 型糖尿病可以通过不同的病理生理机制推动心力衰竭进程，例如致炎、加重纤维化、氧化应激和内皮功能障碍等。二者合并显著恶化了患者的预后，使死亡率显著上升[23]。而能够同时反应炎症和纤维化的 sST2 就显示出了独特的优势，较早升高的 sST2 即可早期识别这类患者的死亡风险。

##### (3)慢性心力衰竭合并慢性肾脏疾病

心脏和肾脏是紧密关联的，复杂的双向机制也注定慢性肾脏疾病和心衰之间会相互影响，据报道，慢性肾脏疾病(CKD)在心衰患者中的患病率为 30%–50%[24]。心脏和肾脏的相互依赖将导致恶性循环，其中任何一方状态的恶化都会导致严重的、潜在的、自我维持的后果，甚至是高死亡率。Plawecki 等人[25]证实了 sST2 相对于 eGFR 和年龄的独立性，并将 sST2 纳入非透析性慢性肾脏疾病(CKD)患者心血管风险分层的多标记策略中，为这类心衰亚群的患者提供了更佳的的诊疗和管理方案。

#### 五、总结和展望

近年来人们聚焦于新型预后生物标志物 sST2，越来越多的证据证实，sST2 的血浆浓度可以独立于或附加于其他临床已经建立的标记物(如利钠肽)，为慢性心衰患者的预后提供更加可靠的信息。相对于利钠肽等传统的预测因子，鉴于临床上的慢性心衰患者多为高龄、肥胖且多合并其他病症，而 sST2 的检测并不受这些特定条件的影响，并且它还具备较低的生物变异性和个体指数，因此，sST2 可能更适合作为心衰预后评价的一个指标，并且可用于定制特定的治疗方案，这将有利于慢性心衰的管理。然而，我们还需要在未来更大样本量的研究中确定更精确的截止值。参考 sST2 水平来促进积极全面的治疗，从而减少再住院及死亡的风险是一项艰巨的医学挑战，我们仍需为慢性心衰患者更全面准确的预后评价做出努力。

#### 参考文献：

- [1] de Boer RA, Daniels LB, Maisel AS, Januzzi JL Jr. State of the Art: Newer biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17(6): 559 - 69.
- [2] Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation.* (2002) 106:2961 - 6. doi:10.1161/01.CIR.0000038705.69871.D9
- [3] Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest.* (2007) 117:1538 - 49. doi:10.1172/JCI30634
- [4] Balion CM, Santaguida P, McKelvie R, et al. Physiological, pathological, pharmacological, biochemical and hematological factors affecting BNP and NT-proBNP. *Clin Biochem* 2008; 41: 231-9.
- [5] W.C. Meijers, et al., Variability of biomarkers in patients with chronic heart failure and healthy controls, *Eur. J. Heart Fail.* 19 (2017) 357 - 365, <https://doi.org/10.1002/ehfj.669>.
- [6] A. Bayes-Genis, E. Zamora, M. de Antonio, A. Galán, J. Vila, A. Urrutia, C. Díez, R. Coll, S. Altinir, J. Lupón, Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure, *J. Card. Fail.* 19 (2013) 768 - 775, <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.09.005>.
- [7] Weinberg EO, Shimpo M, Hurwitz S, et al. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation* 2003;107:721 - 6.
- [8] 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- -7.
- [9] 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. *Crit Care* 2012;16:R135.
- [10] Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2012;126:1596-604.
- [11] Wu AHB, Wians F, Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: Implication on interpretation of test results. *Am Heart J.* (2013) 165:995-9. doi:10.1016/j.ahj.2013.02.029
- [12] W.J. Paulus, C. Tschöpe, A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation, *J. Am. Coll. Cardiol.* 62 (2013) 263 - 271, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092>.
- [13] O.F. AbouEzzeddine, P.M. McKie, S.M. Dunlay, S.R. Stevens, G.M. Felker, B.A. Borlaug, H.H. Chen, R.P. Tracy, E. Braunwald, M.M. Redfield, Suppression of Tumorigenicity 2 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction, *J. Am. Heart Assoc.* 6 (2017), <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004382>.
- [14] Pascual-Figal DA, Bayes-Genis A, Asensio-Lopez MC, et al. The interleukin-1 axis and risk of death in patients with acutely

decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1016 - 25.

[15] Aimo A, Maisel AS, Castiglione V, et al. sST2 for outcome prediction in acute heart failure: which is the best cut-off? *J Am Coll Cardiol* 2019;74:478 - 9.

[16] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. (2013) 128:e240 - 327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776

[17] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.

[18] E. Najjar, U.L. Faxén, C. Hage, E. Donal, J.-C. Daubert, C. Linde, L.H. Lund, ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction, *Scand. Cardiovasc. J*.

[19] FDA. Substantial Equivalence Determination Decision Summary Assay Only Template 2020 [cited 2020/07/2020]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/reviews/K111452.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K111452.pdf).

[20] Moliner P, López J, Barallat J et al. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Int J Cardiol* 2018;257:188 - 92.

[21] Maass AH, Vernooij K, Wijers SC, van't Sant J, Cramer MJ, Meine M, et al. Refining success of cardiac resynchronization therapy

using a simple score predicting the amount of reverse ventricular remodelling: results from the Markers and Response to CRT (MARC) study. *EP Europace*. (2018) 20:e1 - 10. doi: 10.1093/europace/euw445

[22] Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557 - 62.

[23] D.B. Ojji, S. Lecour, O.M. Adeyemi, K. Sliwa, Soluble ST2 correlates with some indicators of right ventricular function in hypertensive heart failure, *Vasc. Health Risk Manag*. 13 (2017) 311 - 316, <https://doi.org/10.2147/VHRM.S127430>.

[24] F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans et al., "2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD," *European Heart Journal*, vol. 41, no. 2, pp. 255 - 323, 2020.

[25] Ruocco G, Palazzuoli A, Ter Maaten JM, et al. Loop diuretics in acute heart failure: beyond the decongestive relief for the kidney. *Crit Care*. 2015;19(1):296-118, doi:10.1186/s13054-015-1017-3, indexed in Pubmed:26335137.

[26] M. Plawecki, M. Morena, N. Kuster, L. Chenine, H. Leray-Moragues, B. Jover, P. Fesler, M. Lotierzo, A.-M. Dupuy, K. Klouche, J.-P. Cristol, sST2 as a new biomarker of chronic kidney disease-induced cardiac remodeling: impact on risk prediction, *Mediators Inflamm*. 2018 (2018) 1 - 9, <https://doi.org/10.1155/2018/3952526>.

第一作者简介: 姓名: 杨潇晗, 性别: 女, 民族: 汉族, 出生年月: 1997年1月, 籍贯: 河北保定, 学历: 研究生, 研究方向: 心血管内科