

ST2 与心力衰竭的研究进展

山东省商河县中医院(251600) 信秀明

潍坊医学院附属文登中心医院 刘鹏涛 别自东

ST2 是心肌细胞受到生物机械应力后产生的一种心肌蛋白,它早于 1989 年被发现,但因未发现其功能性配体一直被误认为是孤儿受体。2005 年其特异性功能配体白细胞介素(IL)-33 被 Schmitz 等^[1]发现,IL-33 的发现也为 ST2 的信号通路的研究提供了新思路。近年来研究表明,ST2/IL-33 信号通路在哮喘、自身免疫性疾病^[2-4]、抗动脉粥样硬化、抗心肌纤维化和心肌细胞肥大^[5]等的过程中发挥重要作用,并且对心力衰竭(HF)、急性心肌梗死(AMI)患者的病情及预后的评估有重要价值^[6,7]。本研究主要对 ST2、IL-33 的生物学特性、转导路径及其与心力衰竭的关系进行综述。

1 ST2 的生物学特性

1.1 ST2 的结构、分型及表达 ST2 的研究首先始于小鼠,继而人们开始关心人类的同源物。人类的 ST2 同源物被国际人类基因组组织(HUGO)命名为 IL-1 受体(IL1-R),由于它具有 Toll/IL-1(TIR)结构域而成为 IL1-R/Toll 样超家族成员。他们的共同点是均通过信号刺激激活核因子(NF)- κ B 和 Map 激酶^[8]。目前已知的 ST2 蛋白存在 4 种亚型:sST2、ST2L、ST2V 和 ST2LV。sST2 为可溶型 ST2,其无跨膜序列,可分泌到细胞外,主要在嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞表达,亦可在皮肤、视网膜、乳房及成骨中诱发表达。ST2L 为跨膜型 ST2,具有跨膜序列,表达于调节性 T 细胞(Th)2 细胞和肥大细胞表面,是 IL1-R 的反向调控位点。ST2V 和 ST2LV 是 ST2 的两个剪切变体,ST2 去掉第 3 个免疫球蛋白模序,并在 C 端选择性剪接 1 个疏水尾即称为 ST2V,ST2V 主要表达于肺脏、胃、小肠、结肠、脾脏、胎盘和睾丸。ST2L 的跨膜结构域选择性剪切掉即为 ST2LV。

1.2 ST2 功能:既往研究证实,ST2 参与哮喘、肺纤维化和风湿性关节炎等炎症性疾病的病理生理过程。近年来研究表明,ST2 除了参与炎症反应外,还与心血管疾病关系密切。新近研究发现,sST2 与其配体 IL-33 结合可削弱 IL-33/ST2 信号通路的心血管保护作用。另外,sST2 也是心力衰竭新的生化标志物,可提高对心力衰竭的诊断价值,并且与心力衰竭的严重程度密切相关。Shimpo 等^[9]研究发现,ST2 可成为预测 AMI 预后的新型的生物指标,并独立于其他预测因子。

2 ST2/IL-33 信号通路

研究表明,心脏成纤维细胞受到机械应力刺激后可产生 IL-33,而 IL-33 与其受体 ST2 结合后,将会活化信号传递至细胞内,经过下游的 IL-1 相关蛋白激酶、髓样分化因子 88 和肿瘤坏死因子受体相关因子 6 等一系列信号分子,激活核转录因子(NF)- κ B 和 Map 激酶,从而影响基因的转录,诱发 Th2 细胞效应分子 IL-4、IL-5 等的释放。当心脏成纤维细胞和

心肌细胞受到强压力负荷时,这些效应分子可使心脏作出保护性变化,拮抗牵拉过度导致的心肌肥大并心肌纤维化发生。另一方面,sST2 能够结合并中和 IL-33,表现为对 ST2/IL-33 信号通路信号通路的负性调节。

3 ST2 与急性心力衰竭的预后

随着对 ST2 的研究深入,人们发现 ST2 在急性心力衰竭的预后评估中可能占有较为重要的地位。许多研究结果均显示,sST2 是急性心力衰竭患者结构和功能恶化的预测性生物指标,并且是独立于 BNP 的预测因子。Januzzi 等^[10]研究了一组因急性呼吸困难住进了急诊室的患者,共计 593 例,并随访 1 年,该研究中发现,血液中的 sST2 浓度可预测 1 年内患者病死率(急性左心力衰竭所致呼吸困难患者),血清 sST2 浓度高于平均值 0.23 ng/mL 的患者对比血清 sST2 浓度较低的患者,其 1 年内病死率要高 11 倍,sST2 浓度处于最高十分位者病死率约为 45%,而 sST2 浓度在最低十分位的患者 1 年内病死率仅仅为 5%。Rehman 等^[11]对 346 例急性心力衰竭患者的研究表明,ST2 的浓度与心力衰竭严重程度、左心室射血分数、脑钠肽(BNP)、B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)及肌酐清除率等相关,而与年龄、既往心力衰竭病史、心房颤动病史及体质指数无关。而 BNP、NT-proBNP 常受到这些因素的影响,因此,ST2 联合 BNP 或(和)NT-proBNP 的测定可以提高评估心力衰竭预后的准确度。Mueller 等^[12]针对急性心力衰竭患者的研究中,测量了 137 例患者的血浆 sST2 浓度并随访 1 年,将死亡作为观察的终点,其中 41 例患者死亡。该试验发现,急性心力衰竭患者血浆中 sST2 的浓度在发病初期升高预示患者远期的高病死率;血清 sST2 的浓度与急性心力衰竭患者 1 年病死率有显著的相关性,血清 sST2 的浓度 >700 ng/L 可以独立预测此类患者 1 年内病死率(不考虑死亡原因)。

4 ST2 与心脏结构、功能和长期病死率

近期由 Shah 等^[13]完成的一项研究解决了一些急性心力衰竭患者 ST2 问题,尤其是 sST2 与急性呼吸困难患者心脏结构、功能和长期病死率的关系。这是一项针对 PRIDE 研究进行的超声心动图分析,详细说明了 sST2 水平和心室收缩和舒张功能标记物和长期预后指标的关系。这项研究发现,sST2 水平和更高左心室收缩末直径及容积、低射血分数、右室面积变化分数($P=-0.18$; $P=0.046$)、更高右心室收缩末压力($P=0.26$; $P=0.005$)及运动功能减退密切相关。在多元回归分析模型中,ST2 独立预测因子包括右心室收缩压($t=2.29$; $P=0.002$)、左心室射血分数($t=2.15$; $P=0.05$)和左心室直径(收缩末期 $t=2.57$; 舒张末期 $t=2.98$; P 均 < 0.05), NT-proBNP($t=3.31$; $P=0.009$), 心率($t=2.59$; $P=0.01$), 颈静脉扩张($t=2.00$; $P=0.05$)。这些数据结合基本的科学数据表明 ST2 的生物学作

通信作者:别自东,Email: xinneike5@163.com

用与不良心室重构有关,并且和不良预后有关。此项研究发现,ST2 可预测 4 年病死率,并且独立于传统的临床、实验室检查和超声心动图指标,心率($t=2.70$; $P=0.003$)。

5 动态观察急性、慢性心力衰竭患者 ST2 水平

一项入选了 150 例急性心力衰竭患者由退伍军人管理局医疗中心的研究^[14]提示: sST2 水平与患者住院 90 d 的病死率相关,而结果与 NT-proBNP 类似。在这个研究中, sST2 浓度在住院期间减少 >15.5% 的患者,处于一个低死亡风险(7%),而那些住院期间 sST2 浓度未见明显减少患者却有显著高的死亡风险(33%)。住院期间 sST2 浓度变化对 90 d 内病死率的影响是独立于的 BNP 浓度的。此外,对与中晚期慢性心力衰竭患者, sST2 高浓度往往预示电复律治疗和猝死。最近刚公布的 PROTECT 研究,探讨了 sST2、生长分化因子-15 及高敏肌钙蛋白在与慢性心力衰竭的关系,结果提示 sST2 浓度可以预测左心室功能及预后。在一项横断面研究中发现,血清 sST2 在重度心力衰竭患者中显著升高。控制明确的危险因素如年龄、心率、血压等,然后对慢性心力衰竭患者进行多变量分析,发现起始 sST2 浓度与 BNP 及基线去甲肾上腺素水平呈正相关。sST2 的变化与 BNP 变化及基线多巴胺水平、年龄呈显著正相关,而与基线去甲肾上腺素水平呈负相关。有研究认为, sST2 在慢性心力衰竭患者外周血中缓慢升高,而在重度慢性心力衰竭患者中异常高表达,与神经激素和交感神经活动度密切相关,并且 sST2 水平不受性别和发病机制影响。

6 ST2 与心力衰竭的病理生理过程

在心室压力和容积负荷过大的情况下,ST2 的转录产物(sST2)表现出不良病理作用,如导致不受抑制的心肌肥厚、房室扩张以及心脏射血分数下降等类似于 AMI 或严重心力衰竭后心室重构的表现。研究发现,在众多基因当中,ST2 基因是最易受到心肌细胞机械张力诱导影响的。Sanada 等^[15]最近发现 ST2/IL-33 信号通路是一个新力学激活系统, sST2 与 IL-33 结合,阻止 ST2/IL-33 信号通路,控制心肌细胞肥大及心脏纤维化,发挥心脏保护作用。外源性给予 IL-33 可抑制心室重构及成纤维成分分泌,减少心肌间质胶原纤维,并发现血管紧张素增加和 NF- κ B 激活剂均可增加 IL-33 的表达。

7 ST2 与急性冠状动脉综合征

根据美国心脏协会(AHA)的心力衰竭分期标准,急性冠状动脉综合征患者可被认为阶段 A(风险)、B 期(无症状心力衰竭)或阶段的 C/D(有心力衰竭症状)。此外,急性冠状动脉综合征高危人群可快速经历 A、B、C 及 D 期。因此,寻找可靠的生物标志物,帮助预测急性冠状动脉综合征患者发生渐进的心衰风险是极其重要的。Weir 等^[16]的研究获得关于 ST2 的重要信息。他们选取了 AMI 并且左心室射血分数 <40% 的患者,对入组患者行对比增强心脏磁共振(contrast-enhanced cardiac magnetic resonance, μ ceCMR)检查,后将患者完全随机化分为依普利酮治疗组和安慰剂组,并在 12 周和 24 周后复查相关指标。该试验将 sST2 浓度与心脏影像检查的多项结果(左心室射血分数、左心室容积以及心肌梗死容积等)做了相关性分析。结果显示,基线 sST2 与 24 周时左心室射血分数、

心肌梗死容积指数(infarct volume index, μ ceCMR)标准对照中的高密度区域与体表面积的比值,反映心肌重构程度明显相关, μ ceCMR 也证实与心内膜梗死范围有关,该研究说明 sST2 浓度与 AMI 严重程度有较强的相关性,这是心肌梗死患者预后不良的重要预测因素之一。Shimpo 等^[9]认为机械超负荷诱导 ST2 产生,损伤组织中的促炎细胞因子激活相邻的细胞产生 ST2,并通过调节巨噬细胞中促炎因子的表达参与该过程来影响预后。Sabatine 等^[17]在 CLARITY-TIM-28 临床试验中选取了 1 239 例急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)的患者,发现 ST2 水平在最高四分位数的 sST2 浓度的患者有近 3.5 倍的心血管死亡风险。另外,一项研究对 1 200 例接受药物溶栓并服用氯吡格雷治疗的 STEMI 患者进行分析,结果显示血清 sST2 与受损冠状动脉血流量及后期的心源性死亡及慢性心力衰竭发病率密切相关;多变量分析显示,在控制危险因素(年龄、血压、心肌梗死范围等已明确的危险因素)的影响后,处于高基线水平的 sST2 对于 STEMI 患者 30 d 内发生心源性死亡及慢性心力衰竭有着较强的预测价值^[9,17],其预测价值及对 AMI 后左心室功能恢复程度的评估价值均好过基线 NT-proBNP 水平^[18]。

到目前为止,ST2/IL-33 信号传导是一种新型生物力学途径,在某些心血管疾病中具有抗损害作用,且参与多种心血管疾病中病理生理过程。sST2 可阻断 IL-33 抗心肌细胞肥大、心肌纤维化以及抗动脉粥样硬化作用。ST2/IL-33 在心血管疾病中发挥重要的作用,通过干预其信号传导环节,可对心血管疾病诊治及新型心血管药物开发提供广阔的思路。

参考文献

- [1] 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 [J]. *Immunity*, 2005, 23(5): 479-490.
- [2] Fouteris E, Melidonis A, Panoutsopoulos G, et al. Toll /interleukin-1 receptor member ST2 exhibits higher soluble levels in type 2 diabetes especially when accompanied with left ventricular diastolic dysfunction[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10: 101.
- [3] Carriere V, Roussel L, Ortega N, et al. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor *in vivo*[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(1): 282-287.
- [4] Sweet MJ, Leung BP, Kang D, et al. A novel pathway regulatillg lipopolysaccharide-induced shock by ST2/T1 via inhibition of toll-like receptor 4 expression[J]. *J Immunol*, 2001, 166: 6633-6639.
- [5] Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(6): 1538-1549.
- [6] Sabatine MS, Cannon CP, Michael Gibson C, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1179-1189.

- [7] Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, et al. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure[J]. Clin Chem, 2008, 54 : 752-756.
- [8] Ali S, Huber M, Kollwe C, et al. IL-1 receptor accessory protein is essential for IL-33-induced activation of T lymphocytes and mast cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104 : 18660-18665.
- [9] Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, 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.
- [10] 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 study[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50 : 607-613.
- [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 : 1458-1465.
- [12] Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, et al. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure[J]. Clin Chem, 2008, 54 : 752-756.
- [13] Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, et al. 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 : 311-319.
- [14] 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 : 732-738.
- [15] Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system[J]. J Clin Invest, 2007, 117 : 1538-1549.
- [16] Weir RA, Miller AM, Murphy GE, et al. Serum soluble ST2: a Potential novel Mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55 : 243-250.
- [17] Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal pro-hormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. Circulation, 2008, 117 : 1936-1944.
- [18] Sabatine MS, Cannon CP, Michael Gibson C, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation[J]. N Engl J Med, 2005, 352 : 1179-1189.

(收稿日期:2014-10-21)

脑梗死出血性转化的分型及影像学诊断

山西医科大学(030001) 张跃武 张 辉 郭兴华

出血性转化(hemorrhagic transformation, HT)指的是急性缺血性脑梗死后发生的脑出血,包括自发性出血和治疗后出血。随着治疗方法的改进和 CT、磁共振成像(MRI)新技术的应用普及,HT 的报道逐渐增多,现成为了脑梗死治疗过程中的重点关注问题之一。本研究就目前 HT 的分型及影像学诊断手段的研究进展作一综述。

1 HT 的概念及分型

1986 年 Ott 提出了 HT 的概念,指首次 CT 未发现而复查 CT 证实的脑梗死区内出血。国内教科书上的定义为脑血管闭塞或血流动力学障碍引起的脑组织缺血、缺氧和坏死基础上继发的出血,即在脑梗死基础上继发的出血。

意大利多中心急性卒中试验^[1]根据 CT 表现将 HT 分为 4 类:①点状出血性脑梗死(型),在梗死部位出现单个或多个小的点状或线状高密度灶;②中等出血性脑梗死(型),梗死部位出现单个或多个中等大小高密度灶;③大的出血性脑梗死(型),单个均匀的高密度灶占据整个梗死区;④颅内血肿(型),单个均匀高密度灶超过闭塞血管供血区的梗死范围。根据欧洲急性中风合作研究(EGASS)^[2]CT 诊断及分型方法将 HT 分为 2 型:出血性脑梗死(hemorrhagic infarction, HI)和脑实质血肿(parenchymal hematoma, PH)。两者又分别分为 2 个亚

型:HI1 型:梗死边缘的小片状出血;HI2 型:梗死区内融合片状出血,均无占位效应;PH1 型:血肿小于梗死面积的 30%,占位效应轻;PH2 型:血肿超过梗死面积的 30%,有明显占位效应。目前,后一种分类方法应用较多。

上述两类方法不足之处是均以 CT 图像为基础进行分型,有一定的不足之处,CT 难以显示微小出血,可能遗漏 HI1 类病灶。研究发现以 MRI 为基准得出的结论与 CT 不同,主要是由于 MRI 对 HT 敏感度增高,分级也会偏高。部分学者研究了根据 MRI 资料进行分型的标准^[3],型(脑叶 HT):出血部位为皮质和(或)皮质下白质,主要呈脑回状或斑片状;型(脑深部 HT):出血部位为梗死区内或边缘,主要呈斑片状或线状;型(小脑 HT):出血部位为梗死区内或边缘,主要呈斑片状或线状;型(混合型):上述 3 种类型任意混合。这种标准更侧重于 HT 的发生位置,尚未得到普遍认可,同时运用不同的 MRI 成像方法对出血的敏感度不同,因此,需要在临床应用过程中制定能得到广泛认可的用于 HT 检查的脉冲序列及 HT 的 MRI 分类标准。

2 HT 的影像学诊断

2.1 CT

2.1.1 CT 平扫:由于 CT 较 MRI 应用广泛,操作简单快速,仍