·老年人新型冠状病毒肺炎防控专栏·

# 生长刺激表达基因2蛋白因子在新型冠状病毒肺炎患者心血管事件诊断及预后判断中的作用和应用前景

张宪伟[1],陈韵岱[2*]

([1]联合参谋部警卫局卫生保健处,北京 100017;[2]解放军总医院第一医学中心心血管内科,北京 100853)

【摘 要】 新型冠状病毒肺炎疫情自武汉爆发以来,已在全国范围出现流行趋势。对危重症患者临床救治过程中发现,患有心血管疾病、糖尿病等基础疾病的老年患者死亡风险更高。同时发现多数危重症患者出现心肌损伤、心功能衰竭等心血管功能受损情况,临床迫切需要能够尽早识别心肌损伤的指标和方法,这对提高新型冠状病毒肺炎危重症患者的救治成功率至关重要。生长刺激表达基因2蛋白(ST2)是一种血浆蛋白,是白介素-33的配体,作为新型心力衰竭及心肌损伤标志物,依据其独特信号传导通路和病理生理机制,有望与脑利钠肽等指标联合应用,对新型冠状病毒肺炎患者心力衰竭及心肌损伤诊疗及预后提供参考依据。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎;生长刺激表达基因2蛋白;心肌损伤;急性心力衰竭;标志物

【中图分类号】 R541; R18 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.04.067

# Role and application prospect of growth stimulation expressed gene 2 factor in diagnosis and prognosis of cardiovascular events in patients with coronavirus disease 2019

ZHANG Xian-Wei[1], CHEN Yun-Dai[2*]

([1]Department of Health Service, Guard Bureau of the Joint Staff, Beijing 100017, China; [2]Department of Cardiology, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Since the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, the epidemic subsequently reached other provinces in China. From the clinical treatment of critical patients, evidence shows that the elderly patients with cardiovascular diseases, diabetes and other underlying medical conditions have higher risk of death. Meanwhile, COVID-19 patients were found to be bearing myocardial damage, heart failure and other cardiovascular function impairment. It is quite urgent for us to identify the indicators and detection methods of myocardial injury as soon as possible, which is of great importance to improve the success rate of rescuing critical patients with COVID-19. Growth stimulation expressed gene 2 (ST2), a plasma protein, is confirmed to act as a decoy receptor for interleukin-33. Based on its unique signal transduction pathway and pathophysiological mechanism, ST2, a novel cardiac marker for heart failure and myocardial injury, is expected to be combined with B-type natriuretic peptide (BNP) and other indicators to provide a reference of diagnosis and treatment for heart failure and myocardial damage in COVID-19 patients.

【Key words】 coronavirus disease 2019; growth stimulation expressed gene 2; myocardial damage; acute heart failure; marker

*Corresponding author*: *CHEN Yun-Dai*, *E-mail*: *cyundai@vip.163.com*

自新型冠状病毒肺炎疫情在武汉暴发以来,已在全国范围出现流行趋势。临床实践中发现,患有心血管疾病、糖尿病等基础疾病的危重症老年患者死亡风险更高,且多数危重症患者出现了心肌损伤、心功能衰竭等心血管功能受损情况。Vicente等[1]研究显示,新型冠状病毒肺炎患者一旦出现心血管相关并发症,死亡率将增加60%。脑利钠肽(B-type natriuretic peptide,BNP)或N氨基末端B型脑利钠肽原(N-terminal B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)升高提示心功能受损,二者是诊断心功能不全及预

收稿日期:2020-02-28;接受日期:2020-03-03

通信作者:陈韵岱,E-mail:cyundai@vip.163.com

后判断的重要指标,但用于心肌损伤、心功能衰竭等疾病的早期识别诊断以及心源性呼吸困难的鉴别诊断仍存在很多不足[2]。临床迫切需要能够尽早识别心肌损伤的指标和方法,这对提高新型状病毒肺炎危重症患者的救治成功率至关重要。

王福生团队对因新型冠状病毒肺炎死亡患者的病理研究显示[3],死亡患者外周血 CD4 和 CD8 T 细胞的数量显著减少,但是 CD4 T 细胞中的 CCR4+、CCR6+和辅助 T 细胞 17(T helper cell 17,Th17)的浓度增加,CD8 T 细胞含有高浓度的细胞毒性颗粒。Th17 的增加以及 CD8 T 细胞的高细胞毒性表明 T 细胞过度活化,这可以部分解释新型冠状病毒肺炎患者免疫严重损伤的原因。我们由此推断可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(growth stimulation expressed gene 2,ST2)在新型冠状病毒肺炎的免疫损伤机制中可能发挥一定作用。ST2 是一种血浆蛋白,也是白介素-33(interleukin 33,IL-33)的配体。研究表明[4],通过检测血浆 ST2 水平可早期识别急性心力衰竭发作、慢性心力衰竭恶化及心肌梗死等疾病。ST2 产生及分泌的途径与常见的肌钙蛋白 I、BNP 或 NT-proBNP 等临床指标明显不同,其可能是通过独特的通路刺激产生的,所以 ST2 在心血管事件的早期预测及预后判断中具有一定作用和价值,值得进一步研究。

## 1 ST2 蛋白的生化结构和功能

ST2 于 1989 年首次被发现,其基因位于 2q12 染色体,是 IL-1 基因家族的成员之一,具有 4 种亚型,其中最重要的两种是 IL1RL1-b(ST2L)和 IL1RL1-a(ST2a)。IL1RL1-b(ST2L)即跨膜型受体,属于 IL-1 受体家族成员,表达于 Th2 细胞和肥大细胞表面,由 3 个细胞外的免疫球蛋白 G 结构域、跨膜部分及 T1R 胞浆结构区组成。IL1RL1-a(ST2a)即分泌型受体,可以在血浆中检测到,主要表达于嗜碱性和嗜酸性粒细胞,可分泌到细胞外,含有 9 个氨基酸组成的独特 C 端序列。ST2 没有跨膜和细胞内结构域,可以自由通过血管内皮[5]。

IL-33 是 ST2L 的功能配体,与 ST2L 在炎症细胞膜上结合,从而激活有丝分裂原蛋白激酶和其他的生化旁路,最终导致核因子 κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)激酶复合物抑制剂激活,使 NF-κB 激活后发挥其促炎性反应。ST2 是 IL-33 的诱饵受体,ST2 与 IL-33 结合后,减少分子与 ST2L 的相互作用。ST2 与 IL-33 相互作用可减少 NF-κB 的产生,从而减轻炎性反应。曾推断 IL-33 自身可调控 ST2L 和 ST2 的 mRNA 转录。Schmieder 等[6]在高转移性人胰腺癌细胞株 COLO357 试验研究中发现,不同浓度的 IL-33 和 IL-1 对 ST2L 和 ST2 的 mRNA 基因表达均有影响。这两种细胞因子特别之处在于:二者均是通过增加 ST2L mRNA 基因表达,减少 ST2 mRNA 基因表达。当给予低剂量 IL-33 mRNA 时,其表达的 IL-1 可显著上调 ST2LmRNA 基因转录,同时增多的干扰素-γ(interferon gamma,IFN-γ)可促进 ST2L 的 mRNA 基因和蛋白表达。这些都反映出 ST2 的炎性调节作用较以前的研究结果更为复杂。Sweet 等[7]研究表明,当细菌脂多糖(lipopolysaccharides,LPS)在血液中流动时,ST2 可直接与巨噬细胞结合并产生相互作用,抑制 IL-6、IL-12 和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α,TNF-α)等细胞因子产生,从而调节炎性反应。此外,ST2L 可激活 Th2 淋巴细胞并诱导产生 IL-4、IL-5 和 IL-13 等几种细胞因子,增强 Th2 淋巴细胞对炎症的反应,在免疫系统细胞、细胞因子的分泌以及 ST2 的最终表达之间存在着相互影响。抗原刺激细胞产生的 IL-6 在 Th2 分化过程中能够增加 ST2 的表达。ST2 能够激活原始 T 细胞,使其进入 2 型免疫细胞,同时免疫系统也能够增强 ST2 的表达,但其内在相互作用机制尚未被完全阐明。

Sanada 等[8]研究发现,IL-33/ST2 具有更多的生物学特性及临床实际应用价值。特别是 ST2 除了可以作为生物标志物,还可以作为真正的治疗靶点。为了表明 IL-33/ST2 相互作用的生物学特点,Sanada 等对 IL-33 进行了体内及体外试验研究,发现 IL-33 可降低 p38 蛋白丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)以及被血管紧张素Ⅱ激活的 MAPK 旁路中 N 末端激酶磷酸化的活性。由于产生几种活性氧自由基,血管紧张素Ⅱ可导致心脏受损,在实验中发现外部给予 IL-33 可以减少

由血管紧张素Ⅱ诱发产生的氧自由基活性。在 ST2 受体的功能和表达研究中发现一个有趣的结果[8]：野生型小鼠模型腹腔注射纯化 IL-33，2 μg/d，共 4 周，与对照组相比可减低心肌细胞和心脏结构的纤维化及肥厚性负荷。Sanada 等[8]推断他们的实验仅部分说明了 ST2 缺失在承受血管紧张素 II 作用的心脏结构中的重要性，但是 ST2 可作为治疗靶点是一个大胆的推测：心脏病患者经外源性给予 IL-33 能增强 ST2L 活性和其细胞内生化旁路，从而阻止或减轻心脏病恶化。同样 Sanada 等[8]研究发现，给予经 IL-33 激活的 ST2 后，患者心脏的心肌肥厚和收缩功能得到改善。尽管上述研究尚属于动物模型实验结果，研制可增强人类心肌细胞 ST2 活性药物的思路或许可作为未来临床发展的目标。

邱菊等[9]研究显示，IL-17$^+$、ST2$^+$、Ⅱ型天然免疫细胞（group Ⅱ innate lymphoid cells，ILC2）在肺部炎症过程中起致病作用。ILC2 是固有免疫细胞的一个亚群，主要分泌 IL-5 和 IL-13。IL-25 和 IL-33 可作用于 ILC2 使其扩增并促进其功能。既往研究发现，IL-33 可分别作用于两种 ILC2：iILC2 和 nILC2。iILC2 可表达 IL-17，在肺的感染中发挥免疫防御作用；而 nILC2 在非感染条件下不分泌 IL-17。邱菊研究组发现，在 IL-33 和木瓜蛋白酶（papain）诱导出肺部炎症状况时，可以通过 ST2 刺激 ILC2 分泌 IL-17，该现象不依赖于适应性免疫系统，即在 T、B 细胞缺乏的 Rag1$^{-/-}$小鼠中也存在这种现象。同时发现 ST2 刺激 ILC2 分泌 IL-17 依赖于转录因子芳香族化合物受体（aryl hydrocarbon receptor，AhR）而非经典调控的转录因子孤独受体 γt（retinoicacid-related orphan nuclear receptor γt，RORγt）。利用骨髓移植技术研究发现，来自于造血系统的 IL-33 下游信号 Myd88 是 ST2 刺激 ILC2 分泌 IL-17 的必要因素。但是，IL-33 并不能直接通过 ST2 促进 ILC2 中 IL-17 mRNA 基因的表达，而是和白三烯（leukotriene）介导的活化 T 细胞核因子信号通路协同促进 IL-17 的表达。同时研究人员发现，体内 ILC2 中 IL-17 的持续性表达依赖于 IL-33，在停止注射 IL-33 后，ST2 刺激 ILC2 分泌 IL-17 的能力显著减弱。

## 2 ST2 在临床实践中的作用

ST2 在急诊科可用于鉴别主观症状呼吸困难患者有无合并失代偿心功能不全，是一个潜在的生物标志物，及时对呼吸困难患者进行鉴别诊断，有助于针对性调整其治疗和管理策略，改善预后。PRIDE 项目[10]是一项在马萨诸塞总医院急诊科对呼吸困难患者进行调查的前瞻性、盲法研究，旨在对 599 例呼吸困难入院患者评估检测其 ST2、NT-proBNP 和 C-反应蛋白（C-reactive protein，CRP）浓度，结果显示，合并有急性心力衰竭患者的 ST2 血清浓度高于无心力衰竭患者（0.50 和 0.15 ng/ml，$P<0.001$）；在急性心力衰竭亚组中，对 ST2 与 1 年死亡率之间相关性进行受试者工作特征曲线分析发现，ST2 的曲线下面积显著高于 NT-proBNP（$P<0.001$），提示 ST2 有助于预后判断。

Socrates 等[11]对 ST2、BNP 和 NT-proBNP 预测 30 d、90 d 和 1 年的死亡率进行受试者工作特征曲线分析，结果显示，3 种指标的曲线下面积差异无统计学意义，但 Kaplan-Meier 曲线进一步分析显示：ST2、BNP 和 NT-proBNP 联合应用可以提高因急性心力衰竭呼吸困难患者诊断的准确性。Dieplinger 等[12]对 251 例呼吸困难患者的研究也证实，ST2 是可预测患者 1 年死亡率的生物标志物，尤其是与其他血浆因子联合检测效果更佳。

PRIDE 研究[13]对 139 例患者（包括心力衰竭和非心力衰竭患者）进行多变量分析，结果显示，ST2 与心脏功能密切相关，ST2 与左、右心室功能以及其他形态学参数呈独立相关。Boisot 等[14]纳入了 150 例失代偿急性心力衰竭患者，对 ST2 的预测价值进行评估，并与常用的心力衰竭生物标志物如 BNP 或 NT-proBNP 进行对比，受试者工作特征曲线分析显示，ST2 与 NT-proBNP 对 90 d 死亡率的预测价值相当，均优于 BNP。1 年后随访结果显示，ST2 独立预测价值仍持续存在，ST2 血浆水平越高，死亡率也越高。Rehman 等[15]研究结果显示，CRP、体温、心率、BNP、血尿素氮、吸烟史和收缩压均与 ST2 呈正相关，对急性失代偿心力衰竭患者血 ST2 的浓度有预测价值。将 ST2、NT-proBNP、BNP 及 CRP 联合应用

能明显提高患者1年死亡率的预测值,曲线下面积可增加到0.80,差异具有显著统计学意义。以上研究均证实ST2因子是失代偿心力衰竭患者的急性心力衰竭发作的良好标志物,并对死亡率有可靠的预测价值。

通过以上综述发现,肺炎不仅仅是呼吸系统疾病,更准确地说,肺炎是一个系统性疾病。新型冠状病毒肺炎危重症患者心肌损伤情况比较常见,及时发现并诊治,有助于降低新型冠状病毒肺炎患者的死亡率。但在临床实践中发现,在冠状病毒感染的情况下,急性心肌损伤的症状和体征可能被掩盖,呼吸困难患者是否伴有心源性因素较难鉴别,容易导致漏诊或诊断延迟。另外,肌钙蛋白Ⅰ、BNP或NT-proBNP等指标对于早期识别心肌损伤有一定局限性,还需要与ST2等敏感指标联合应用,进一步提高新型冠状病毒肺炎患者心肌损伤和心功能不全的早期识别及鉴别能力。

**【参考文献】**


[1] Corrales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S, *et al*. Acute pneumonia and the cardiovascular system[J]. Lancet, 2013, 381(9865): 496-505. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61266-5.

[2] 黄樱硕, 孙颖. 心力衰竭预后评估模型与评价[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2013, 12(11): 863-867. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2013.00220.
Huang YS, Sun Y. Different prognostic models of heart failure and their evaluation[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2013, 12(11): 863-867. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2013.00220.

[3] Xu Z, Shi L, Wang Y, *et al*. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respir Med, 2020. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. [Epub ahead of print].

[4] Socrates T, Filippi C, Reichlin T, *et al*. Interleukin family member ST2 and mortality in acute dyspnoea[J]. J Intern Med, 2010, 268(5): 493-500. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02263.x.

[5] Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, *et al*. A novel cardiac biomarker: ST2. A review[J]. Molecules, 2013, 18(12): 15314-15328. DOI: 10.3390/molecules181215314.

[6] Schmieder A, Multhoff G, Radons J. Interleukin-33 acts as a pro-inflammatory cytokine and modulates its receptor gene expression in highly metastatic human pancreatic carcinoma cells[J]. Cytokine, 2012, 60(2): 514-521.

[7] Sweet MJ, Leung BP, Kang D, *et al*. A novel pathway regulating lipopolysaccharide-induced shock by ST2/T1 *via* inhibition of Toll-like receptor 4 expression[J]. Immunol, 2001, 166(11): 6633-6639. DOI: 10.4049/jimmunol.166.11.6633.

[8] 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(6): 1538-1549. DOI: 10.1172/JCI30634.

[9] Cai T, Qiu J, Ji Y, *et al*. IL-17-producing ST2(+) group 2 innate lymphoid cells play a pathogenic role in lung inflammation[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 143(1): 229-244e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.03.007.

[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 (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(7): 607-613. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.014.

[11] Socrates T, Filippi C, Reichlin T, *et al*. Interleukin family member ST2 and mortality in acute dyspnoea[J]. J Intern Med, 2010, 268(5): 493-500. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02263.x.

[12] Dieplinger B, Gegenhuber A, Kaar G, *et al*. Prognostic value of established and novel biomarkers in patients with shortness of breath attending an emergency department[J]. Clin Biochem, 2010, 43(9): 714-719. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2010.02.002.

[13] Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, *et al*. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study[J]. Cardiol, 2005, 95(8): 948-954. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.12.032.

[14] Boisot S, Beede J, Isakson S, *et al*. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized HF[J]. J Card Fail, 2008, 14(9): 732-738. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.06.415.

[15] Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute HF[J]. Am Coll Cardiol, 2008, 52(18): 1458-1465. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.042.


(编辑: 吕青远)