



· 论 著 ·

软组织肉瘤患者可溶性ST2的临床价值：一项单中心横断面研究

林瑾仪^{1,2}, 王妍³, 侯惠萍^{4, 5}, 周宇红³, 刘天舒³, 程蕾蕾^{2,5,6}

1. 复旦大学附属中山医院心内科, 上海 200032 ;
2. 上海市心血管病研究所, 上海 200032 ;
3. 复旦大学附属中山医院肿瘤内科, 上海 200032 ;
4. 复旦大学附属中山医院厦门医院心脏超声诊断科, 福建 厦门 361015 ;
5. 复旦大学附属中山医院心脏超声诊断科, 上海 200032 ;
6. 上海市影像医学研究所, 上海 200032

[摘要] **背景与目的:** 可溶性肿瘤抑制因子2 (soluble suppression of tumorigenicity2, sST2) 是反映心肌肥厚和心肌纤维化的生物标志物。探讨软组织肉瘤患者sST2检测的临床价值。**方法:** 横断面收集2019年7—8月在复旦大学附属中山医院接受治疗的软组织肉瘤患者的临床信息, 包括人口统计学特点、软组织肉瘤分类分期、心血管疾病类型。收集患者治疗前血清sST2、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 和D-二聚体 (D-dimer)、高敏C反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、心肌肌钙蛋白 (cardiac troponin T, cTnT) 和氨基末端脑钠肽前体 (amino terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 检测结果, 以及超声心动图左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)。采用SPSS 21.0统计软件进行分析。**结果:** 共收集软组织肉瘤患者64例, 包括男性29例, 女性35例, 平均年龄 (45.9±14.6) 岁。其中具有心血管病史患者12例、糖尿病2例。sST2、LDH、D-dimer、NT-proBNP、hs-CRP、cTnT指标经自然对数转换后符合正态分布。以lnsST2为因变量, 各指标自然对数转换后数据和LVEF为自变量进行单因素Spearman相关线性分析显示, sST2与LDH、D-dimer、hs-CRP、NT-proBNP存在相关性, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。进一步将以上自变量纳入sST2多因素线性回归分析, 回归方程中LDH偏回归系数差异有统计学意义 ($P = 0.01$)。**结论:** 在心功能相对正常的软组织肉瘤患者中, sST2有望成为新型肿瘤标志物。

[关键词] 软组织肉瘤; ST2; 可溶性

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.12.005

中图分类号: R738.6 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)12-0996-06

Clinical value of soluble ST2 in patients with soft tissue sarcomas: a single center cross-sectional study LIN Jinyi^{1,2}, WANG Yan³, HOU Huiping^{4, 5}, ZHOU Yuhong³, LIU Tianshu³, CHENG Leilei^{2,5,6} (1. Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Shanghai 200032, China; 3. Department of Internal Medicine of Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 4. Department of Echocardiography, Xiamen Hospital Affiliated to Zhongshan Hospital, Fudan University, Xiamen 361015, Fujian Province, China; 5. Department of Echocardiography, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 6. Shanghai Institute of Medical Imaging, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: CHENG Leilei E-mail: cheng.leilei@zs-hospital.sh.cn

[Abstract] **Background and purpose:** Soluble suppression of tumorigenicity2 (sST2) is a biomarker of myocardial hypertrophy and myocardial fibrosis. This study aimed to investigate the clinical value of sST2 in patients with soft tissue sarcomas. **Methods:** A cross-sectional survey was conducted in the patients with soft tissue sarcomas treated in Zhongshan Hospital, Fudan University from

基金项目: 国家自然科学基金 (81771840)。

通信作者: 程蕾蕾 E-mail: cheng.leilei@zs-hospital.sh.cn

Jul. 2019 to Aug. 2019. The data were collected, including demographic characteristics, soft tissue sarcoma staging and combined cardiovascular disease. Serum sST2, lactate dehydrogenase (LDH), D-dimer, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), cardiac troponin T (cTnT) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were tested in the laboratory before treatment. Data of left ventricular ejection fraction (LVEF) were collected via echocardiography. **Results:** A total of 64 patients with soft tissue tumor were enrolled, including 29 males and 35 females, average age of 45.9 ± 14.6 years. There were 12 patients with medical history of cardiovascular disease and 2 patients with diabetes mellitus. After natural logarithm transformation, ST2, LDH, D-dimer, NT proBNP, hs-CRP and cTnT were in accordance with normal distribution. Single factor Spearman correlation linear analysis showed that sST2 was highly correlated with LDH, D-dimer, hs-CRP and NT-proBNP ($P < 0.01$). Furthermore, the above independent variables were included in the multiple factor linear regression analysis of sST2. The results showed that sST2 had a high correlation with LDH. **Conclusion:** In patients with soft tissue sarcomas and relatively normal cardiac function, sST2 is expected to become a new tumor marker.

[Key words] Soft tissue sarcomas; ST2; Soluble

可溶性肿瘤抑制因子2 (soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2) 是白细胞介素 (interleukin, IL) 受体家族成员, 国内外心力衰竭诊断和治疗指南中推荐其作为心衰患者危险分层和预后信息的预测因子^[1-2]。进一步研究发现, 白介素-33 (interleukin-33, IL-33) 及其跨膜受体ST2所构成的生物学轴, 即IL-33/ST2L信号通路也参与炎症反应和免疫反应^[3], 可能与恶性肿瘤生长和转移的病理机制相关。本研究通过横断面观察软组织肉瘤患者血清sST2水平, 探讨sST2在软组织肉瘤患者中作为心肌标志物和肿瘤负荷评估的应用价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

研究为回顾性横断面研究, 选取2019年7—8月就诊于复旦大学附属中山医院, 因软组织肉瘤拟行治疗的住院患者64例, 均获得病理学诊断。入选标准: 软组织肉瘤诊断明确, 病史资料完整, 性别、年龄不限。排除标准: 排除合并严重的心血管疾病和其他抗肿瘤治疗禁忌证者。多次入院患者以第1次入院情况为准。

1.2 研究方法

收集并记录所有入选患者的人口统计学特点、软组织肉瘤类型和分期、心血管疾病类型。收集患者该次入院超声心动图检查结果。收集患者于入院当天或第2天化疗前生化和免疫检查结果, 包括血清sST2水平、高敏C反应蛋白

(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、心肌肌钙蛋白T (cardiac troponin T, cTnT)、氨基末端脑钠肽前体 (amino terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、D-二聚体 (D-dimer)。

1.3 统计学处理

采用Excel软件记录和整理数据, SPSS 21.0统计软件进行统计学分析。计量资料的正态性分布采用Kolmogorov-Smirnov检验, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布的计量资料采用中位数 (M) 及范围 ($Q_1 \sim Q_3$) 表示, 计数资料以频率或率表示。对于呈对数正态分布的参数经自然对数转换后进行回归分析, 表示为 $\ln sST2$ 、 $\ln LDH$ 等, 双变量相关采用Spearman相关分析, 采用逐步回归法建立线性回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入选患者基本情况

回顾研究共入选64例软组织肉瘤患者。其中男性29例 (45.3%), 女性35例 (54.7%); 平均年龄 (45.9 ± 14.6) 岁。具体软组织肉瘤类型包括平滑肌肉瘤、尤文肉瘤、脂肪肉瘤、滑膜肉瘤、滤泡状软组织肉瘤、横纹肌肉瘤、胃肠道间质瘤和未分化肉瘤。无心血管疾病史患者52例 (81.3%), 具有心血管病史患者12例 (18.8%, 其中高血压12例、冠心病1例), 糖尿病2例

(3.1%)。患者肿瘤类型、分期、体能分级、生化和免疫检查结果见表1。

表 1 入选64例患者临床资料
Tab.1 Clinical data of 64 patients

Variant	Statistics	n (%)
Age/year ($\bar{x}\pm s$)	45.9 \pm 14.6	
Gender		
Male	29 (45.3)	
Female	35 (54.7)	
Classification of soft tissue sarcoma		
Leiomyosarcoma	20 (31.2)	
Liposarcoma	10 (15.6)	
Ewing's sarcoma	11 (17.2)	
Synovial sarcoma	8 (12.5)	
Rhabdomyosarcoma	1 (1.6)	
Follicular soft tissue sarcoma	3 (4.7)	
Gastrointestinal stromal tumor	1 (1.6)	
Undifferentiated sarcoma	10 (15.6)	
Staging of soft tissue sarcoma		
2	2 (3.1)	
3	13 (20.3)	
4	49 (76.6)	
Physical fitness grading		
1	43 (67.2)	
2	16 (25.0)	
3	5 (7.8)	
No cardiovascular disease	52 (81.3)	
Cardiovascular disease	12 (18.8)	
Hypertension	12 (18.7)	
Coronary atherosclerotic heart disease	1 (1.6)	
Diabetes	2 (3.1)	
Laboratory indicators		
sST2 ρ_B /(ng·mL ⁻¹) M(Q ₁ -Q ₃)	24.5 (7.5-223.9)	
LDH [U/L, M(Q ₁ -Q ₃)	202.0 (147.0-1 096.0)	
D-D ρ_B /(mg·mL ⁻¹) M(Q ₁ -Q ₃)	0.5 (0.19-21.24)	
NT-proBNP ρ_B /(pg·mL ⁻¹) M(Q ₁ -Q ₃)	45.1 (7.2-1031.0)	
hs-CRP ρ_B /(mg·mL ⁻¹) M(Q ₁ -Q ₃)	3.5 (0.3-271.3)	
cTnT ρ_B /(ng·mL ⁻¹) M(Q ₁ -Q ₃)	0.006 (0.003-0.045)	
LVEF/% ($\bar{x}\pm s$)	65.9 \pm 3.2	

2.2 sST2与各变量的单因素线性回归分析

sST2、LDH、D-dimer、NT-proBNP、hs-CRP、cTnT指标经自然对数转换后符合正态分布。以35 ng/mL为切点, 有16例患者sST2高于正常阈值。以lnsST2为因变量, NT-proBNP、

cTnT、CKMB和LDH、D-dimer、hs-CRP自然对数转换后的数据和LVEF为自变量进行单因素线性相关分析。Spearman相关分析显示, sST2与LDH、D-dimer、hs-CRP、NT-proBNP存在相关性, 差异有统计学意义 ($P<0.01$, 表2, 图1~4)。而sST2与cTnT和LVEF无显著相关性 (表2)。

表 2 lnsST2与心血管和肿瘤指标单因素线性回归分析

Tab.2 Single factor linear regression analysis of lnsST2 and cardiovascular/tumor biomarker

Item	β value	Standard error	P value
lnLDH	0.977	0.180	<0.001
lnD-dimer	0.251	0.063	<0.001
lnhs-CRP	0.161	0.035	<0.001
lnNT-proBNP	0.181	0.064	0.006
ln cTnT	0.039	0.132	0.769
LVEF	-0.018	0.026	0.500

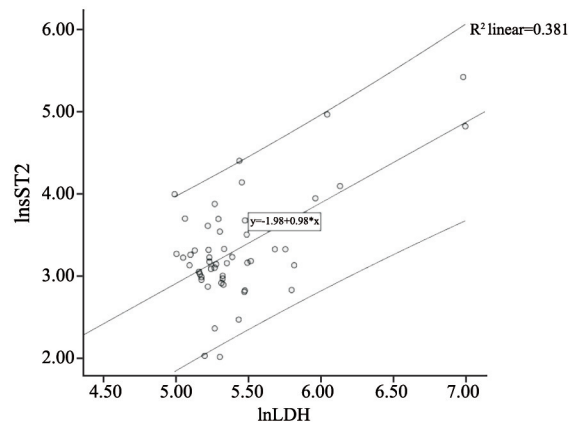


图 1 lnsST2与lnLDH相关散点图

Fig.1 Correlation scatter plot of lnsST2 and lnLDH

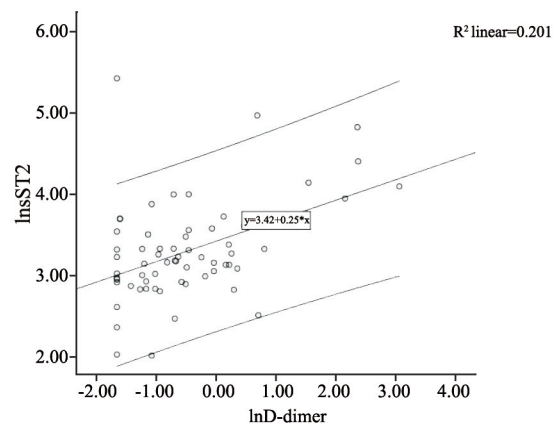


图 2 lnsST2与lnD-dimer相关散点图

Fig.2 Correlation scatter plot of lnsST2 and lnD-dimer

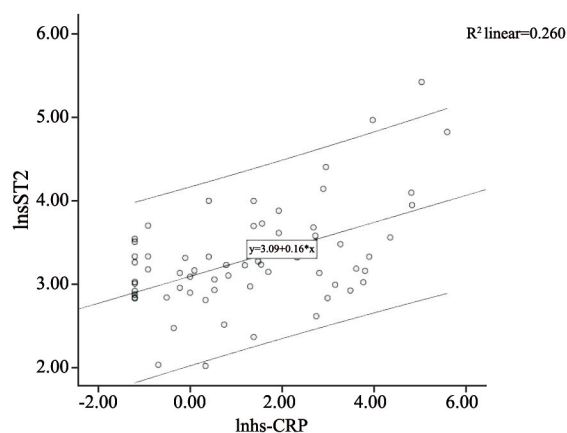


图3 lnST2与lnhs-CRP相关散点图

Fig.3 Correlation scatter plot of lnST2 and lnhs-CRP

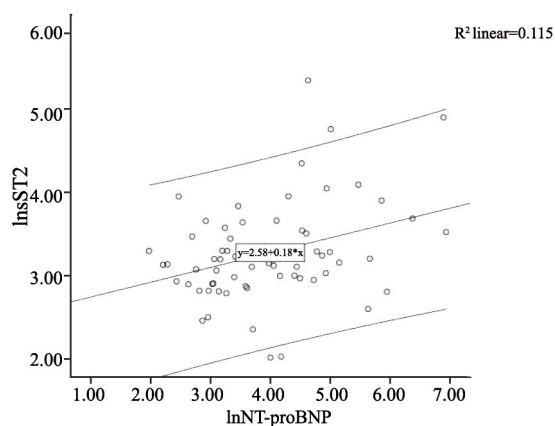


图4 lnST2与lnNT-proBNP相关散点图

Fig. 4 Correlation scatter plot of lnST2 and lnNT-proBNP

2.3 sST2多因素线性回归分析

将sST2对数转换后作为因变量，单因素分析中得出有显著相关性的变量LDH、D-dimer、hs-CRP、NT-proBNP对数转换后作为自变量纳入多因素线性回归分析（表3），得出回归方程 $\ln sST2 = 0.619 \ln LDH + 0.078 \ln D\text{-dimer} + 0.072 \ln hs\text{-CRP} + 0.047 \ln NT\text{-proBNP} - 0.271$ 。方程中 $\ln LDH$ 的偏回归系数差异有统计学意义（ $P = 0.01$ ）。 $\ln D\text{-dimer}$ 、 $\ln hs\text{-CRP}$ 、 $\ln NT\text{-proBNP}$ 和常数项的偏回归系数差异无统计学意义（ $P = 0.309$ 、 0.196 、 0.522 和 0.827 ）。结果显示，在我们观察的患者中，血清sST2水平与LDH具有显著相关性，与D-dimer、hs-CRP表现出相关趋势。

表3 lnST2与心血管和肿瘤指标多因素线性回归分析

Tab. 3 Multivariate linear regression analysis of lnST2 and cardiovascular/tumor biomarkers			
Variable	B value	Standard error	P value
Constant	-0.271	1.233	0.827
lnLDH	0.619	0.232	0.010
lnD-dimer	0.078	0.076	0.309
lnhs-CRP	0.072	0.055	0.196
lnNT-proBNP	0.047	0.072	0.522

3 讨论

ST2是IL受体家族成员，包括跨膜受体ST2和可溶性受体sST2两种异构体，可与其配体IL-33结合发挥生物学作用。研究发现IL-33/ST2信号通路存在于心肌组织中，当心肌受到机械性牵张时，心肌细胞及成纤维细胞中蛋白表达水平升高，其中以sST2升高为主。IL-33/ST2信号通路可抑制心肌肥厚，拮抗心肌重塑，而sST2作为“诱饵受体”可与ST2竞争性结合IL-33，从而抑制IL-33/ST2通路的心脏保护作用。sST2作为一种新型的心肌标志物，在慢性心力衰竭患者中反映心肌纤维化^[4-5]，在急性心力衰竭中可提供危险分层的信息^[6-7]。本研究在软组织肉瘤患者中，将血清sST2作为患者心肌标志物进行基线观察，发现血清sST2水平单因素回归分析不仅与NT-proBNP相关，与LDH、hs-CRP和D-dimer也具有显著相关性（ $P < 0.01$ ）。将上述单因素分析得出有显著相关性的自变量进一步纳入sST2的多元线性回归分析，可以透过变量间纷繁的表面现象深入了解几个自变量与sST2间的数量关系。多因素分析中，患者血清sST2水平与LDH仍高度相关（ $P = 0.01$ ），与D-dimer和hs-CRP也表现出相关趋势（偏回归系数 $P = 0.309$ 和 0.196 ）。LDH是一种糖酵解酶，存在于人体各种组织中，在恶性淋巴瘤、肺癌、结肠癌、乳腺癌、胃癌、宫颈癌中LDH明显升高；hs-CRP是一种急性时相反应蛋白；D-dimer是交联纤维蛋白降解产物之一，由于恶性肿瘤中存在凝血和纤溶的异常激活，

常常出现D-dimer的升高。以上LDH、hs-CRP和D-dimer常被作为恶性肿瘤的非特异性标志物来反映肿瘤负荷。血清sST2因何与多种恶性肿瘤标志物呈现高度相关? 回顾文献, “无限增殖潜能”、“引发炎症反应”、“免疫逃避”是肿瘤细胞的特征^[8], 而早在30年前, ST2即被看成是与细胞增殖相关的因子^[9], 后来的研究又发现ST2与自身免疫和炎症性疾病^[10-11]有关。而肿瘤的病理机制中, 涉及炎性因子和趋化因子的异常分泌, 同样可能引起IL-33/ST2信号通路的改变。2019年, Pusceddu等^[12]总结了IL-33/ST2信号通路的病理生理学意义, 指出除了心血管系统疾病之外, 该信号通路还参与肺疾病、烧伤、移植抗宿主病等病理生理学过程。日本学者抗肿瘤治疗耐药中的机制研究中重点研究了IL33-ST2信号通路^[13]。此外国外还有多篇文献报道了IL-33/ST2信号通路改变在胃肿瘤、肠道肿瘤、骨髓瘤患者中对T细胞调控、血管生成等肿瘤发生、发展关键机制的影响^[14-16]。根据以上文献报道, IL-33/ST2信号通路在肿瘤的病理生理学过程中的确占有一席之地, 可以解释本研究中, sST2与多个肿瘤负荷指标显著相关。软组织肉瘤是一种发病率低、临床研究相对匮乏的恶性肿瘤, 起病隐匿, 缺乏可筛可查的敏感生物学标志物, 既往文献中对软组织肉瘤患者中sST2的研究尚未见到报道。sST2是否可以作为一种新型肿瘤标志物, 其在这类患者诊断治疗、预后评估中的应用前景值得进一步探讨。

sST2目前在肿瘤心脏病学中临床应用经验有限。是否可以通过检测sST2水平来早期定量监测抗肿瘤治疗的心肌损伤, 也是本研究的目的之一。临床上广泛应用的心肌标志物包括NT-proBNP、cTnT。脑钠肽原通过酶切作用生成NT-proBNP和BNP。BNP具有利钠利尿、提高肾小球滤过率、扩血管调节血容量、抑制成纤维细胞增殖和心肌细胞增生肥大等生物学功能, 在心室负荷过重或扩张时合成和分泌增多, 是一种代偿产物, 可以反映心室负荷和液体潴留程度。NT-proBNP作为BNP等分子分泌产物, 具有生理波动小、室温和冷冻条件下稳定、多种检测方法

高度一致的优势, 在心力衰竭的诊断和预后评价中广泛应用。本研究观察软组织肉瘤患者中, sST2水平与NT-proBNP单因素分析中存在相关性($P=0.006$), 多因素分析中, 二者无显著相关性(偏回归系数 $P=0.522$)。sST2与反映左心室收缩功能的LVEF更是无相关性, 这与既往在心力衰竭患者中观察到的情况相左。分析原因, 考虑我们入选的这部分准备进行化疗的软组织肉瘤患者, 入院前对心功能有一定要求, 筛选中已经去除心功能失代偿的患者, 所有入选患者中LVEF($65.9\% \pm 3.2\%$)处在正常水平。由于选取样本的偏倚, 以及肿瘤患者中LDH、hs-CRP、D-dimer与NT-proBNP之间的错综复杂的相互影响, sST2和NT-proBNP、LVEF的相关性极可能被弱化。既往心血管领域所进行的临床试验排除了肿瘤患者, 那么究竟在软组织肉瘤和其他恶性肿瘤患者中, sST2能否像在一般人群中那样, 作为一个理想的心力衰竭生物学标志物, 有待进一步研究明确。此外, 这部分入选患者具有相对稳定的心血管系统情况, 并非急性心肌损伤的人群, 可以解释sST2作为反映心肌纤维化的指标, 与心肌损伤急性期标志物cTnT无统计学相关的结果。

本研究属于横断面观察、小样本分析, 存在明显不足之处。患者选取的偏倚可能影响到sST2作为肿瘤心脏病学心肌标志物的价值判断。同时也由于观察患者人数较少, 对于软组织肉瘤患者未进一步分类进行分析。研究中得出sST2与多种肿瘤标志物高度相关, 提示sST2在软组织肉瘤患者中有望作为新型肿瘤标志物, 后续可扩大研究人群、设计更为完善的方案、考虑软组织肉瘤分类分期、并前瞻性观察患者预后情况加以研究。尤其对于缺乏特异性肿瘤标志物的软组织肉瘤更具有临床价值。同时, IL-33/ST2信号通路在肿瘤发生、发展过程中的作用及其机制也值得进一步的基础研究和临床探索。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 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2018 [J]. 中华心血管病杂志,

- 2018, 46(10): 760–789.
- Heart failure group, Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association; Professional Committee of Heart Failure of Chinese Medical Doctor Association; Editorial Board of Chinese Journal of Cardiovascular Disease. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of heart failure, 2018 [J]. *Chin J Cardiol*, 2018, 46(10): 760–789.
- [2] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, 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 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(16): e147–239.
- [3] MUELLER T, JAFFE A S. Soluble ST2--analytical considerations [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(7 Suppl): 8B–21B.
- [4] JANUZZI J L, PASCUAL-FIGAL D, DANIELS L B. ST2 testing for chronic heart failure therapy monitoring: the International ST2 Consensus Panel [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(Suppl 7): 70B–75B.
- [5] DIEPLINGER B, MUELLER T. Soluble ST2 in heart failure [J]. *Clin Chim Acta*, 2015(443): 57–70.
- [6] JANUZZI J L, MEBAZAA A, DI SOMMA S. ST2 and prognosis in acutely decompensated heart failure: the International ST2 Consensus Panel [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(Suppl 7): 26B–31B.
- [7] VAN VALK L C, LESMAN-LEEGTE I, BAART S J, et al. Prognostic value of serial ST2 measurements in patients with acute heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(19): 2378–2388.
- [8] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646–674.
- [9] WERENSKIOLD A K, HOFFMANN S, KLEMENZ R. Induction of a mitogen-responsive gene after expression of the Ha-ras oncogene in NIH 3T3 fibroblasts [J]. *Mol Cell Biol*, 1989, 9(11): 5207–5214.
- [10] KUROIWA K, ARAI T, OKAZAKI H, et al. Identification of human ST2 protein in the sera of patients with autoimmune diseases [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 284(5): 1104–1108.
- [11] KUMAR S, TZIMAS M N, GRISWOLD D E, et al. Expression of ST2, an interleukin-1 receptor homologue, is induced by proinflammatory stimuli [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 235(3): 474–478.
- [12] PUSCEDDU I, DIEPLINGER B, MUELLER T. ST2 and the ST2/IL-33 signalling pathway--biochemistry and pathophysiology in animal models and humans [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495: 493–500.
- [13] CHIE K S, TAKAHIRO M, HIROSHI I, et al. IL33 is a key driver of treatment resistance of cancer [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(10): 1981–1990.
- [14] PASTILLE E, WASMER M H, ADAMCZYK A, et al. The IL-33/ST2 pathway shapes the regulatory T cell phenotype to promote intestinal cancer [J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(4): 990–1003.
- [15] BAI F, BA F, YOU Y, et al. Decreased ST2 expression is associated with gastric cancer progression and pathogenesis [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6): 5761–5767.
- [16] YANG F, WEN M, PAN D, et al. IL-33/ST2 axis regulates vasculogenic mimicry via ERK1/2-MMP-2/9 pathway in melanoma [J]. *Dermatology*, 2019, 235(3): 225–233.

(收稿日期: 2020-07-15 修回日期: 2020-10-21)