

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002526

非 ST 段抬高性急性冠脉综合征患者血浆可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白与 GRACE 评分相关性的临床研究

徐 慧, 李志刚, 韩 冰, 张毅刚
(徐州市中心医院心内科, 徐州 221000)

【摘要】目的:探讨非 ST 段抬高性急性冠脉综合征(non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTE-ACS)患者血浆可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(soluble ST2, sST2)水平与 GRACE 评分的关系, 为 ACS 患者早期的风险评估及随后的临床治疗提供帮助。**方法:**入选符合标准的 NSTE-ACS 患者 121 例, 分为非 ST 段抬高性心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)组和不稳定性心绞痛(unstable angina pectoris, UA)组, 入院后进行 GRACE 评分并分组, 同时第 2 天清晨空腹采集肘静脉血, 应用 ELISA 法测定血浆 sST2 水平, 与 60 例稳定型冠心病患者进行对照比较。**结果:**与对照组相比, 低危、中危、高危组的 sST2 呈上升趋势, 高危组 sST2 明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 即 sST2 水平随 GRACE 危险程度增加而明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 相关性分析显示 NSTE-ACS 患者 sST2 与 GRACE 评分呈正相关($r=0.444, P<0.01$); sST2 和中性粒细胞与淋巴细胞的比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)呈正相关($r=0.442, P<0.01$)。sST2 诊断急性冠脉综合征的 ROC 曲线下面积为 0.788, 最佳临界点为 44.5 ng/mL, 灵敏度为 66.3%, 特异度为 86.4%。**结论:**在 NSTE-ACS 患者中血浆可溶性 ST2 水平明显升高, 与冠心病危险程度密切相关, 联合运用对早期危险分层、评估预后及诊疗方案的选择有重要临床价值。

【关键词】非 ST 段抬高性急性冠脉综合征; 可溶性 ST2; GRACE 评分

【中图分类号】R541.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-08-17

Research on relationship between plasma soluble ST2 and global registry of acute coronary events score in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome

Xu Hui, Li Zhigang, Han Bing, Zhang Yigang
(Department of Cardiology, Xuzhou Central Hospital)

【Abstract】Objective: To evaluate the relationship between soluble ST2(sST2) and global registry of acute coronary events (GRACE) score in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS), so as to provide early risk assessment in the early stage and subsequent clinical treatment for patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods:** A total of 121 patients with NSTE-ACS who made a definite diagnosis were selected and were divided into the non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) group and the unstable angina pectoris (UA) group. After admission, patients' GRACE score was obtained and patients were grouped. Ulnar vein blood was collected on an empty stomach at the second day. The plasma expression level of soluble ST2 was detected with ELISA method. And 60 patients with stable coronary heart disease were taken as the control group. **Results:** Compared with the control group, the level of sST2 in the low-risk, medium-risk and high-risk groups showed an upward trend and the level of sST2 in the high-risk group showed a significant increase, with statistically significant differences ($P<0.05$); the sST2 level was increased with the increasing degree of GRACE risk, with statistically significant difference ($P<0.05$). Results of correlation analysis showed that sST2 had a positive correlation with GRACE scores ($r=0.444, P<0.01$); the level of sST2 was positively associated with neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) ($r=0.442, P=0.000, P<0.01$). The area under ROC curve of ST2 diagnosing ACS was 0.788, with the optimal critical point of 44.5 ng/mL, sensitivity of 66.3% and specificity of 86.4%. **Conclusion:** The level of plasma sST2 in patients with NSTE-ACS is significantly increased and is closely related. Combination of sST2 and GRACE score has vital clinical value on

early risk classification, prognosis evaluation and selecting treatment.

【Key words】non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; soluble ST2; the global registry of acute coronary events (GRACE) score

作者介绍:徐 慧, Email: xuhuimz11655@126.com,

研究方向: 冠心病的研究和治疗。

通信作者:李志刚, Email: liguoquantcm@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200610.1655.020.html>

(2020-06-11)

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)包括 ST 段抬高性心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)、非 ST 段抬高性心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)和不稳定性心绞痛(unstable angina pectoris, UA),是临床上常见的急危重症之一,其发病率及死亡率逐年增加,并且趋于年轻化,早期风险评估对治疗、病情监测有重要临床意义。全球急性冠状动脉事件注册(the global register of acute coronary events, GRACE)被认为是最有效的预测 ACS 风险的工具,能够系统、准确地筛选出高危患者^[1-2]。ST2 是一种新型心肌蛋白,属 Toll 样/IL-1 超受体家庭的成员,主要在 Th2 细胞、肥大细胞、成纤维细胞中表达^[3],包括跨膜型 ST2(transmembrane ST2, ST2L)和可溶性 ST2(soluble ST2, sST2)。研究表明,ST2L 和 sST2 都是因心肌细胞受到生物机械应力牵拉诱导产生的生物标志物^[4-5]。ST2 可参与多种炎症反应过程,在动脉粥样硬化及心室重构等过程中起重要作用^[4-6]。本研究探讨 NSTEMI-ACS 患者血浆可溶性 ST2 水平与 GRACE 评分的相关性,为 ACS 患者早期风险评估及随后的临床治疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 一般资料回顾性分析 2018 年 1 月至 9 月在徐州市中心医院住院诊治的 NSTEMI-ACS(NSTEMI/UA)患者 121 例,平均年龄(66.28 ± 11.78)岁。同时以 60 例稳定型冠心病患者为对照组,平均年龄(61.82 ± 11.08)岁。所选患者各组间年龄、性别、高血压病史、糖尿病史、吸烟史、血脂、肝肾功能无统计学差异($P>0.05$)。

1.1.2 入选标准 根据文献标准^[7],患者因胸痛入院(安静状态下胸痛或胸痛加重)或其他能提示 ACS 的症状,并伴有

至少下列 1 项指标:①心电图 ST 段压低或抬高或 T 波倒置;②心肌损伤标志物有意义升高(肌钙蛋白 I >0.1 g/L 或肌酸激酶同工酶 >5 g/L);既往有明确冠心病史(既往有心肌梗死、冠状动脉造影至少有 1 支主要血管的管腔狭窄 $>50\%$ 或曾经经皮冠状动脉介入治疗或冠状动脉旁路移植术),包括不稳定性心绞痛(心肌损伤标志物正常)及非 ST 段抬高型心肌梗死;③肝肾功能正常,均无大量蛋白尿,并排除原发性肾脏疾病、泌尿系感染等。

1.1.3 排除标准 ①持续性 ST 段抬高的急性心肌梗死或其他原因所致的胸痛;②心脏瓣膜病、心肌炎、心肌病,未加控制的心律失常如持续心房颤动引起的心肌损伤等;③严重感染、恶性肿瘤、肝肾功能衰竭、急性脑血管意外、严重贫血、甲状腺疾病、免疫及血液系统疾病、代谢性疾病(糖尿病除外)等情况。

1.2 研究方法

1.2.1 基本资料记录 入院时详细询问病史,行体格检查,记录患者的基线特征,包括年龄、性别、心率、血压、既往史(高血压史、糖尿病史、高脂血症史、入院前心血管事件、心功能 Killip 分级、吸烟史、饮酒史等)、初始实验室检查(血常规、肝肾功能、胱抑素、尿酸、心肌标记物水平、血糖、血脂等)、心电图 ST 段变化等。

1.2.2 样本采集及血清学检测 所有患者至少禁食 8 h,入院次日清晨空腹抽取肘静脉血,完成血液可溶性 ST2、血常规、生化、心肌标记物等检验。采用美国 Critical Diagnostics 公司的 Presage ST2 试剂盒用 ELISA 法测定血清 sST2 值。采用全自动生化分析仪测定生化指标。实验室其他检查仪器的准确性、敏感性、稳定性在检测前进行质控。

1.2.3 GRACE 危险评分方法 根据 GRACE 危险评分系统的 8 个变量指标,即年龄、收缩压、心率、心肌酶升高、入院前心脏停搏、ST 段下移、Killip 分级、血肌酐,对患者入院后的临床资料进行评分,最后将各积分加和,所有患者均在 24 h 内完善 GRACE 评分。将患者分为 3 组:Ⅰ组(低危组) ≤ 99 分,33 例,平均年龄(58.82 ± 10.93)岁;Ⅱ组(中危组)100~140 分,50 例,平均年龄(66.06 ± 12.06)岁;Ⅲ组(高危组) > 140 分,38 例,平均年龄(73.05 ± 7.56)岁。详细评分见表 1。

表 1 GRACE 危险评分系统

Killip 分级	得分	收缩压 /mmHg	得分	心率 /次·min ⁻¹	得分	年龄 /岁	得分	肌酐 /mg·L ⁻¹	得分	危险因素	得分
Ⅰ	0	<80	58	<50	0	<30	0	0~0.39	1	入院前心脏骤停	39
	20	80~99	53	50~69	3	30~39	8	0.40~0.79	4	ST段下移	
Ⅱ	39	100~119	43	70~89	9	40~49	25	0.80~1.19	7	心肌酶升高	28
Ⅲ	5	120~139	34	90~109	15	50~59	41	1.20~1.59	10		
		140~159	24	110~149	24	60~69	58	1.60~1.99	13		14
		160~199	10	150~199	38	70~79	75	2.00~3.99	21		
		≥ 200	0	≥ 200	46	80~89	91	≥ 4.0	28		
						≥ 90	100				

1.3 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。非正态分布的计量资料经函数转换为正态分布资料; 对同一指标多组间比较采用单因素方差分析; 双变量间相关性分析应用 Pearson 等级相关系数作线性相关分析。利用受试者工作特征曲线分析 sST2 水平及其变化值对心血管事件的预测价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床资料

所有 NSTE-ACS 患者根据 GRACE 危险评分系统分为 3 组, 低危组、中危组和高危组。与对照组比较, 性别、高血压

史、糖尿病史、吸烟史、高血脂、心率、收缩压、肌酐、尿酸、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、脂蛋白 a 等具有可比性。年龄、胱抑素、sST2、NLR 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。与对照组相比, 低危、中危、高危组的 ST2 呈上升趋势, 高危组 sST2 明显升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 表明随着冠心病危险程度越高, sST2 水平越高 (表 2)。

2.2 相关性分析

NSTE-ACS 患者 sST2 与 GRACE 评分呈正相关 ($r=0.444$, $P<0.01$); sST2 与 NLR 呈正相关 ($r=0.442$, $P<0.01$); 多元线性回归分析发现, sST2 与 GRACE 评分、NLR 密切相关 (表 3)。

2.3 sST2、GRACE 评分危险评估的预测价值

以 sST2、GRACE 评分值为检测变量, 以分组 (1=冠心病组, 2=对照组) 为状态变量, 定义状态变量值为 1, 建立 ROC 曲线, 提示 sST2 最佳临界点为 44.5 mg/L, 此时的 AUC 面积

表 2 所有患者入院时临床特征比较 ($\bar{x} \pm s$; n , %)

	低危组 ($n=33$)	中危组 ($n=50$)	高危组 ($n=38$)	对照组 ($n=60$)	P 值
年龄/岁	58.82 $\pm$ 10.93	66.06 $\pm$ 12.06	73.05 $\pm$ 7.56	61.82 $\pm$ 11.08	0.000
男性	23 (70)	33 (66)	26 (68)	41 (68)	0.987
收缩压/mmHg	146.64 $\pm$ 15.06	139.12 $\pm$ 20.41	131.92 $\pm$ 28.34	135.32 $\pm$ 16.09	0.056
心率/次 $\cdot$ min ⁻¹	71.85 $\pm$ 10.07	76.00 $\pm$ 14.67	80.82 $\pm$ 19.38	73.40 $\pm$ 8.56	0.052
肌酐/mg $\cdot$ L ⁻¹	0.63 $\pm$ 0.14	0.81 $\pm$ 0.68	1.14 $\pm$ 1.26	0.65 $\pm$ 0.18	0.123
高血压史	21 (64)	28 (56)	25 (66)	34 (57)	0.726
糖尿病史	6 (18)	16 (32)	14 (37)	18 (30)	0.345
吸烟史	15 (45)	16 (32)	12 (32)	15 (25)	0.251
高血脂	8 (24)	7 (14)	8 (21)	11 (18)	0.675
尿酸/ μ mol $\cdot$ L ⁻¹	342.29 $\pm$ 127.55	326.07 $\pm$ 90.48	386.43 $\pm$ 124.18	312.45 $\pm$ 98.25	0.054
脂蛋白 a/mg $\cdot$ L ⁻¹	199.66 $\pm$ 192.77	225.50 $\pm$ 196.75	195.61 $\pm$ 169.01	223.10 $\pm$ 170.09	0.808
HDL/mmol $\cdot$ L ⁻¹	1.06 $\pm$ 0.32	1.01 $\pm$ 0.22	1.04 $\pm$ 0.20	1.06 $\pm$ 0.23	0.628
LDL/mmol $\cdot$ L ⁻¹	2.79 $\pm$ 0.94	2.51 $\pm$ 0.91	2.98 $\pm$ 0.69	61.82 $\pm$ 11.08	0.121
胱抑素/mg $\cdot$ L ⁻¹	0.77 $\pm$ 0.14	0.91 $\pm$ 0.29	1.17 $\pm$ 0.61	2.70 $\pm$ 0.94	0.000
sST2/ng $\cdot$ mL ⁻¹	32.94 $\pm$ 22.04	48.14 $\pm$ 37.12	100.79 $\pm$ 113.47	31.77 $\pm$ 11.41	0.000
NLR	2.58 $\pm$ 1.45	3.65 $\pm$ 2.53	4.48 $\pm$ 2.41	2.12 $\pm$ 0.91	0.000

表 3 ST2 与其他危险因素多元回归分析

	非标准化系数		标准化系数	t 值	P 值
	系数 B	标准误	系数 B		
量	2.913	3.932		-0.066	0.947
GRACE 评分	0.571	0.193	0.372	2.968	0.003
尿酸	0.010	0.043	0.016	0.222	0.825
脂蛋白 a	0.009	0.023	0.027	0.411	0.682
年龄	-0.689	0.543	-0.135	-1.268	0.207
收缩压	-0.162	0.228	-0.054	-0.709	0.479
心率	-0.547	0.300	-0.138	-1.823	0.070
肌酐	-17.552	7.709	-0.201	-2.277	0.124
HDL	1.867	17.754	0.003	0.049	0.961
LDL	7.876	5.089	0.108	1.554	0.122
N/L	6.155	2.489	0.208	2.473	0.014
胱抑素	31.366	17.184	0.185	1.825	0.070

表 4 sST2、GRACE 评分值对冠心病诊断价值的评价

检测项目	AUC面积	标准误	最佳临界点	灵敏度/%	特异度/%	95%CI		P 值
						下限	上限	
sST2/mg·L ⁻¹	0.788	0.0400	44.5	66.3	86.4	0.711	0.866	0.000
GRACE 评分值	0.893	0.027	126	81.7	81.5	0.839	0.9546	0.000

最大(0.788),因 Grace 评分能较好反映冠心病危险程度,sST2 与 Grace 评分趋势相似,sST2 也是反映冠心病危险程度的指标之一(表 4、图 1)。

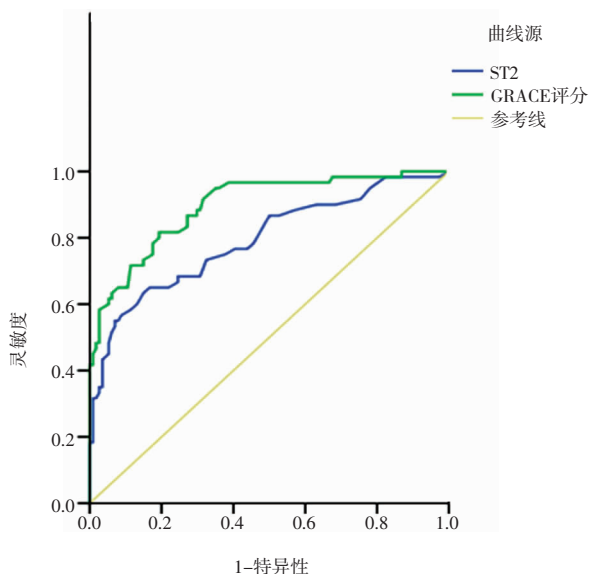


图 1 sST2 诊断 NSTE-ACS 的 ROC 面积

3 讨论

急性冠脉综合征是临床上常见的急危重症,临床症状不典型,个体差异较大,其病理基础是动脉粥样硬化,是一种慢性炎症性疾病,且炎症直接参与动脉粥样硬化斑块的破裂。炎症细胞刺激炎症因子表达,诱导组织因子及一氧化氮产生,使血小板聚集、凝血过程激活,不稳定斑块破裂,血栓形成,继发冠脉管腔严重狭窄或闭塞,最后导致 ACS 发生^[8-9]。早期病情评估对 ACS 患者的诊疗及预后具有重大临床价值。GRACE 危险评分研究是很少经过筛选的多国患者注册研究,是目前最大规模的多中心、国际性、前瞻性注册研究,可以反映真实的诊疗环境,不干涉现有治疗模式,真实地反映医生治疗决策和病情转归^[10-11]。且 GRACE 评分能更准确地选择出高危患者,成为判断病情的有力工具^[12]。

ST2 是一种新型心肌蛋白,属于白介素-1 受体

基因家族成员,主要在 2 型 T 辅助细胞(Th2)、肥大细胞、成纤维细胞中表达^[5,13-14],可参与多种炎症反应过程。ST2 包括 ST2L 和 sST2,ST2L 主要是在 Th2 细胞及肥大细胞中明显表达,研究证实 ST2 通过 IL-33 产生生物学效应^[5-6,15-16]。IL-33 是其特异性受体,ST2L 与 Th2 细胞结合后促进 IL-4、IL-5、IL-10 分泌,诱导氧化修饰低密度脂蛋白抗体表达,抑制 Th2 细胞向 Th1 亚群分化,抑制炎症反应的发生发展^[4,17-18]。而 sST2 也称分泌型 ST2,主要在嗜碱性和嗜酸性粒细胞表面表达,sST2 能够作为一种诱饵受体,与 ST2L 竞争结合 IL-33 的结合位点,对 IL-33/ST2L 信号转导通路的效应进行负调节^[19]。目前研究发现,当心肌细胞受到生物机械应力过度牵拉或炎症刺激时,跨膜型 ST2 和可溶性 ST2 也可大量表达^[5,20-21]。研究表明 ST2 与炎症反应通路密切相关,IL-33/ST2 信号通路具有抗动脉硬化和稳定斑块的作用^[22]。而冠脉斑块的稳定性取决于病变处炎症反应程度。

本研究发现,多元线性回归分析提示 sST2 与 GRACE 评分、NLR 密切相关,提示 sST2 与炎症反应相关,血浆 sST2 浓度可以反映机体炎症反应程度。推测受损心肌细胞释放炎症因子刺激邻近心肌成纤维细胞及巨噬细胞释放大量 sST2,从而使 ACS 患者血浆中水平升高。与对照组相比,低危、中危、高危组的 ST2 呈上升趋势,高危组 sST2 出现显著性升高,表明随着冠心病危险程度越高,sST2 水平越高。sST2 对急性冠脉综合征患者的 ROC 曲线下面积为 0.788,其最佳临界点的灵敏度、特异度较高,表明对 ACS 患者的诊断有优势,结果提示血浆 sST2 检测对 ACS 患者的危险分层及临床评估有一定的意义,是反映冠心病危险程度的指标之一,可以为早期诊治提供一定的指导信息。

综上所述,sST2 与冠心病存在一定的相关性,sST2 水平可能是冠状动脉粥样硬化进展过程中危险性增加的一个预测因子,可反映易损斑块的稳定性,作为评价易损斑块的新指标。sST2 可用于指导

评估心血管疾病的诊断、治疗、危险分层、预后等,为冠心病患者的病情评估提供一定的依据。由于本研究入选样本量偏少,研究结果可能存在一定偏倚。

参 考 文 献

- [1] D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in acute coronary syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients[J]. *Contemp Clin Trials*, 2012, 33(3): 507-514.
- [2] Huang W, Fitzgerald G, Goldberg RJ, et al. Performance of the GRACE risk score 2.0 simplified algorithm for predicting 1-year death after hospitalization for an acute coronary syndrome in a contemporary multiracial cohort[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(8): 1105-1110.
- [3] Upadhyay RK. Emerging risk biomarkers in cardiovascular diseases and disorders[J]. *J Lipids*, 2015, 2015: 971453.
- [4] Jiang M, Liu X, Zhang D, et al. Celastrol treatment protects against acute ischemic stroke-induced brain injury by promoting an IL-33/ST2 axis-mediated microglia/macrophage M2 polarization[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 78.
- [5] Chen Y, Qian J. Increased serum levels of IL-33 and soluble ST2 in neonates with human cytomegalovirus infection[J]. *J Med Virol*, 2018, 90(8): 1383-1388.
- [6] Wu F, Li L, Wen Q, et al. A functional variant in ST2 gene is associated with risk of hypertension via interfering MiR-202-3p[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(7): 1292-1299.
- [7] Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2011, 123(18): 2022-2060.
- [8] Teague H, Mehta NN. The link between inflammatory disorders and coronary heart disease: a look at recent studies and novel drugs in development[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2016, 18(1): 3.
- [9] Chmiela M, Gajewski A, Rudnicka K. Helicobacter pylori vs coronary heart disease—searching for connections[J]. *World J Cardiol*, 2015, 7(4): 187-203.
- [10] van den Berg VJ, van Toorenburg M, Drexhage O, et al. Dataset on blood biomarkers and GRACE score measured at admission for myocardial infarction in a large secondary hospital[J]. *Data Brief*, 2018, 21: 371-376.
- [11] Bradshaw PJ, Katzenellenbogen JM, Sanfilippo FM, et al. Validation study of GRACE risk scores in indigenous and non-indigenous patients hospitalized with acute coronary syndrome[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15: 151.
- [12] Li Y, Han C, Zhang P, et al. Association between serum S100A1 level and global registry of acute coronary events score in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(7): 2670-2678.
- [13] Fernandes BA, Maher KO, Deshpande SR. Cardiac biomarkers in pediatric heart disease: a state of art review[J]. *World J Cardiol*, 2016, 8(12): 719-727.
- [14] Wang EW, Jia XS, Ruan CW, et al. miR-487b mitigates chronic heart failure through inhibition of the IL-33/ST2 signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 51688-51702.
- [15] Laqqan M, Schwaighofer C, Graeber S, et al. Predictive value of soluble ST2 in adolescent and adult patients with complex congenital heart disease[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0202406.
- [16] Laake K, Seljeflot I, Schmidt EB, et al. Galectin-3, a marker of cardiac remodeling, is inversely related to serum levels of marine omega-3 fatty acids. A cross-sectional study[J]. *JRSM Cardiovasc Dis*, 2017, 6: 2048004017729984.
- [17] Chackerian AA, Oldham ER, Murphy EE, et al. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex[J]. *J Immunol*, 2007, 179(4): 2551-2555.
- [18] Jiang M, Liu X, Zhang D, et al. Celastrol treatment protects against acute ischemic stroke-induced brain injury by promoting an IL-33/ST2 axis-mediated microglia/macrophage M2 polarization[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 78.
- [19] 孙爱梅, 刘 婷, 陈还珍. 可溶性 ST2 对冠心病的危险分层价值及其与心功能关系[J]. *中国心血管杂志*, 2017, 22(1): 19-23.
- [20] Han P, Liu S, Zhang M, et al. Inhibition of spinal interleukin-33/ST2 signaling and downstream ERK and JNK pathways in electroacupuncture analgesia in formalin mice[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129576.
- [21] Meijers WC, van der Velde AR, de Boer RA. ST2 and galectin-3: ready for prime time?[J]. *EJIFCC*, 2016, 27(3): 238-252.
- [22] Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 axis in immune cells during inflammatory diseases[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 475.

(责任编辑:唐秋姗)