



## ST2 - 一种心脏应激标志物



**S**T2是白介素1受体蛋白家族的成员,也被称为白介素1受体样蛋白1(IL1RL-1)。ST2有两种亚型,分别为跨膜型或细胞型ST2(ST2L)和可溶型或循环型ST2(sST2)。ST2是白介素33(IL-33)的受体,IL-33是一种IL-1样的细胞因子,由活细胞在损伤应激时分泌。IL-33通过与ST2L

结合发挥生物功能。目前已知,IL-33与ST2L的相互作用具有心脏保护功能、减少心肌纤维化、减少心肌肥大及细胞凋亡功能和改善心脏等功能。IL-33/ST2系统是心肌细胞和成纤维细胞在心肌损伤应激时的一种正调控。sST2与ST2L会竞争性地与IL-33结合,sST2与IL-33的结合会阻断IL-33/ST2L系统,导致IL-33/ST2L系统心脏保护功能的清除。

ST2L含有一个胞外结构域(由三个免疫球蛋白样的基序组成),一个跨膜区以及一个胞内胞质结构域。而sST2则不含跨膜结构域和胞质结构域。由三个相连的免疫球蛋白基序组成的sST2全长为310个氨基酸。sST2的表达大部分是可诱导的,这在活细胞(如静息的成纤维细胞)中几乎无处不在。目前已知,当机体对心肌损伤或心脏压力产生应激时,sST2会由心肌成纤维细胞和心肌细胞产生;当机体对舒张压负荷产生应激时,sST2会由大血管(主动脉和冠状动脉)和心脏微血管内皮细胞产生。

### ST2的参考值

根据主要的ST2参考试剂(Presage® ST2, Critical Diagnostics)的信息,ST2男性和女性的中位数浓度分别为23.6 ng/ml和16.2ng/ml。正常人群的ST2中位数为18.8 ng/ml。

### 临床用途

✓ 心衰预后标志物

### ST2的临床价值

sST2作为一种生物标志物可用于心衰(HF)患者的危险分层以及预后评估。相比BNP和NT-proBNP,ST2不受年龄、BMI指数以及肾功能不全等因素影响。与其他众多心脏标志物不同,ST2的水平会随着患者病情的变化而快速改变。这意味着ST2可以帮助临床医师更快地做出响应。急慢性心衰患者的sST2水平的升高(>35ng/ml)与心衰严重程度高度相关,并且可用于再入院及死亡率预测。

慢性心衰患者的ST2水平检测可用于治疗评估,即sST2水平的下降可提示治疗生效,这也与患者更好的预后结局相关。大量文献均显示ST2是一种全因心脏死亡率的独立预测因子,同时ST2还可以提供与NT-proBNP(BNP)以及超敏肌钙蛋白T互补的预后信息。

### 可用于ST2免疫检测系统开发的试剂原料

HyTest提供若干株sST2特异性单克隆抗体(货号4ST2)。同时,我们还提供重组ST2抗原(货号8STR4),可用于检测系统的校准品或标准品制备。

### ST2特异性单克隆抗体

我们提供的ST2特异性单克隆抗体经过了充分的验证,可用于开发灵敏准确的ST2检测系统。这些抗体经由免疫了重组人ST2抗原的不同种属动物(鼠、兔和大鼠)而获得,并由哺乳细胞系表达生产。这些由HyTest科学家开发的抗体包括体外杂交瘤细胞培养生产的抗体,也包括重组及重组嵌合抗体(详见订购信息)。

不同类型的抗体可适用于不同的应用平台,有助于客户更具针对性地选择最适合自身平台的抗体。我们使用了ELISA和免疫荧光检测系统对抗体进行验证。结果显示,两种反应平台均可用于开发高灵敏准确的ST2免疫检测系统。

### 夹心免疫检测系统

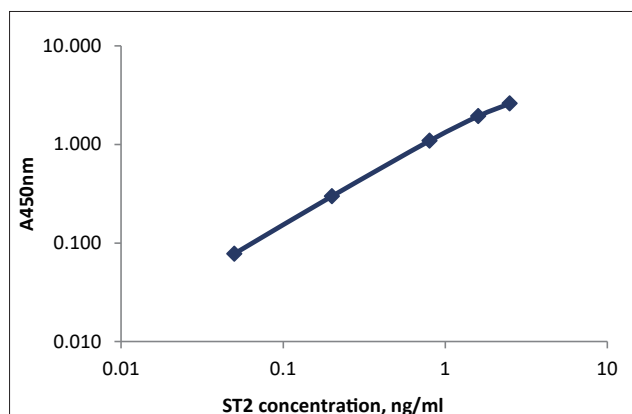
我们推荐若干不同的配对组合,可用于检测HF患者血浆中的ST2(见表1)。其中一些配对在ELISA平台上展示出了更好的灵敏度,而另一些配对在免疫荧光(FIA)平台上则展示出了更快的反应速率。

**表 1. 配对推荐 (经ELISA验证的配对为黑色字体, 经FIA验证的配对为蓝色字体)。**最低检测限 (LoD)经空白值平均值 (TBST buffer (ELISA)/assay buffer (FIA)) +2\*SD计算而来。待测分析物为溶解于缓冲液的重组ST2抗原 (货号8STR4)。

捕获抗体	检测抗体	LoD (pg/ml) for ELISA/FIA	Assay format, ELISA/FIA
S207	S103	30	+/-
S207	S501	40	+/-
S501	S103	40/70	+/+
S215	S103	30/70	+/+ (in revers orientation)
S512	S103	40	+/-
S985	S501	90	-/+
S985	S512	70	-/+
S985	S103	50	-/+
S101	S985	70	-/+

使用HF患者的混合血浆进行系列稀释,所有推荐用于ELISA的配对推荐均展示出了与参考试剂Presage® ST2相当或更好的灵敏度。配对S215-S103原型试剂的校准曲线如图1所示。

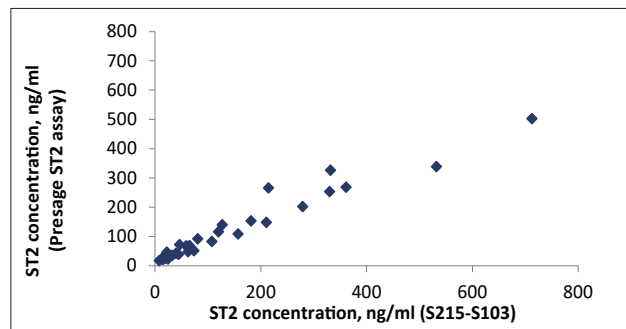
我们对所有FIA原型试剂的反应饱和率进行了评估。结果显示,使用单抗S985作为捕获抗体,单抗S501、S512或S103作为检测抗体组成的配对以及配对S101-S985具有着更高的反应饱和率,因此这些配对可用于快速检测试剂的开发。



**图 1. 配对S215-S103的校准曲线 (ELISA), 校准品抗原为重组ST2 (HyTest, 货号 8STR4)。**

### ST2的临床样本检测

我们通过对5例健康人以及26例心衰患者的EDTA血浆进行ST2检测,对HyTest ST2原型试剂与参考试剂Presage® ST2试剂的相关性进行了研究。图2为配对S215-S103原型试剂与 Presage® ST2 试剂的相关性结果。结果显示,两种试剂具有可比性,相关系数为0.98。

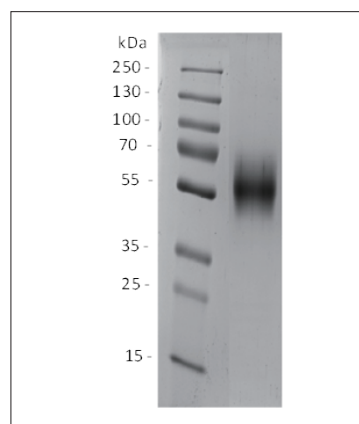


**图 2. 配对S215-S103的原型试剂与 Presage® ST2 试剂的相关性结果。**两种试剂的相关系数R为0.98。两种试剂均为ELISA试剂, HyTest原型试剂的操作步骤与Presage® ST2 试剂类似。

### 重组 ST2

HyTest重组ST2 (Cat.# 8STR4)可用于免疫检测系统的校准品或标准品制备。合成的DNA片段为编码人ST2的19-328氨基酸序列(UniProtKB Q01638, ILRL1\_HUMAN, isoform B),蛋白表达系统为哺乳细胞系。重组ST2含有310个氨基酸残基,同时在N末端含有一个His6-Tag的亲亲和标签。该蛋白的理论分子量约为36 KDa,同时该蛋白含有若干个N-糖基化位点。重组ST2的SDS-PAGE结果显示其条带为弥散性条带,分子量约为58KDa,这是由N-糖基化所致(图3)。

重组ST2具有形成二聚体的倾向,因此纯化后的重组ST2可能含有少量的ST2二聚体。



**图3. 重组ST2的还原性SDS-PAGE结果。**蛋白上样量为2μg,结果显示重组ST2的纯度高于95%。

### 重组ST2的冻融循环测试

我们对重组ST2在经历若干个冻融循环后的免疫化学稳定性进行了测试。结果显示,在5个冻融循环后,使用配对为S207-S103的原型试剂(钨标记)进行免疫活性测试,免疫活性未发生显著变化(见图4)。

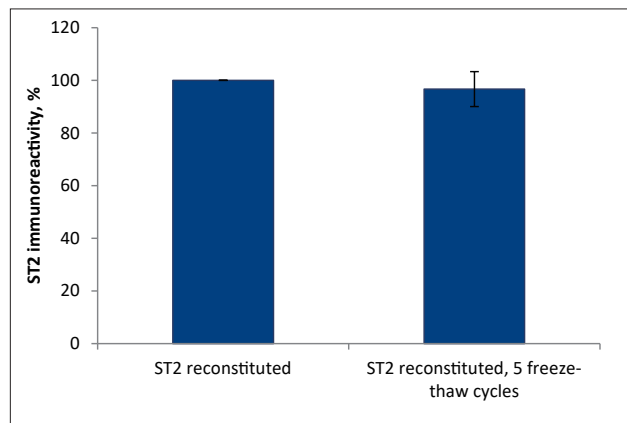


图4. 复溶后的ST2在5个冻融循环后的免疫活性测试。数据取自于三次测试平均值的方差。

## 订购信息

### 单克隆抗体

产品名称	货号	克隆	亚型	备注
Anti-ST2	4ST2	S985	IgG1	体外生产, FIA
		S101	IgG1	体外生产, FIA
		S103	IgG1	重组人-鼠嵌合抗体, EIA, FIA
		S207	IgG	重组兔单抗, EIA
		S215	IgG	重组兔单抗, EIA, FIA
		S501	IgG1	重组大鼠-人嵌合抗体, EIA, FIA
		S512	IgG1	重组大鼠-人嵌合抗体, EIA, FIA

### 抗原

产品名称	货号	纯度	来源
人 ST2, 重组	8STR4	>95%	重组