

心血管疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.001595

心力衰竭生物学标志物的临床意义及研究进展

魏 峰,张松林,张玉顺,马爱群

(西安交通大学第一附属医院心血管内科结构性心脏病病区、教育部环境与疾病相关基因重点实验室、
陕西省分子心脏病学重点实验室,西安 710061)

【摘要】心力衰竭是大多数心脏疾病的终末期表现,其生物学标志物能够反映心力衰竭病理发展过程中不同程度及不同方面的变化,对于心力衰竭的诊断、治疗及预后评判具有重要的临床意义。近年随着研究的进展,发现了许多新的标志物,但不同的标志物目前对于临床实践的指导意义不同。本文主要结合最新的国内外临床诊治指南及相关研究进展对心力衰竭的生物学标志物作一系统综述,重点评述此类标志物对目前临床实践的指导价值以及未来在心衰诊断、风险评估、指导治疗、预后评价和早期预警等方面的应用前景。

【关键词】心力衰竭;标志物;生物学;进展

【中图分类号】R541.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2017-04-25

Research progress and clinical significance of biological markers in heart failure

Wei Feng, Zhang Songlin, Zhang Yushun, Ma Aiqun

(The Ward of Structural Heart Disease in Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of
Xi'an Jiaotong University; Key Laboratory of Environment and Genes Related to Diseases Founded by Ministry of
Education; Key Laboratory of Molecular Cardiology)

【Abstract】Heart failure is the end stage of most cardiac diseases. Biomarkers can indicate pathological changes in different stages and aspects during development of heart failure. They have significant roles in the diagnosis, treatment and prognosis of heart failure. In recent years, many studies have revealed some new biomarkers in heart failure. However, different biomarkers have different clinical significance. Based on latest guidelines and recent reports of heart failure, this review summarizes most of biomarkers in heart failure, focusing on their clinical value and prospects to be used widely in the early diagnosis, proper treatment and prognosis assessment of heart failure.

【Key words】heart failure; markers; biology; progress

心力衰竭(简称心衰)是大多数心脏疾病的终末期表现,其发病率高,病死率高,已成为全球严重危害人类健康的重大疾病。心力衰竭的发生发展伴随着血流动力学及各种神经体液因子的复杂变化,其相关症状及体征往往出现较晚,不具有特异性,不能及时准确地反映患者的心功能状态。而心衰生物学标志物能够反映心力衰竭病理发展过程中不同程度及不同方面的变化(如室壁应激、血流动力学异常、炎症、

心肌损伤、神经激素上调、心肌重塑和细胞外基质改变等),有助于心力衰竭的早期诊断、及时治疗及其预后评判。在心衰相关生物学标志物中,各种标志物目前对临床实践的指导价值不同。本文结合最新的国内外临床诊治指南及相关研究进展对心力衰竭的生物学标志物作一系统综述,重点评述此类标志物对于目前临床实践的指导价值以及未来在临床心衰诊断、风险评估、指导治疗、预后评价和早期预警等方面的应用前景。

1 脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)在心衰的诊断、治疗及预后评判中起重要作用

1.1 心衰时 BNP 的激活释放与生物学作用

心衰时随着心腔内压力负荷和(或)容量负荷的增加,室

作者简介:魏 峰, Email: wf_cn2000@163.com,

研究方向:心肌病与心力衰竭。

通信作者:马爱群, Email: maaiqun@medmail.com.cn。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81000063)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180408.1437.032.html>
(2018-04-08)

壁张力增高,促进心房、心室肌细胞分泌 pre-proBNP。首先 pre-proBNP 在信号肽酶的作用下剪除其信号肽(26 个氨基酸组成),成为由 108 个氨基酸组成的前体 proBNP1-108,之后又被蛋白水解酶 Furin 和 Corin 剪切成由具有生物学活性的 BNP1-32 和无活性的氨基末端片段(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide,NT-proBNP)^[1-2]。BNP 分子结构中存在重要的由二硫键连接构成的环状结构,可与 A 型利钠肽受体(type-A natriuretic peptide receptors,NPR-A)结合,从而激活鸟苷酸环化酶(guanylate cyclase,GC),使细胞内 cGMP (cyclic guanosine monophosphate)升高,进而激活蛋白激酶,促进细胞内 Ca^{2+} 外流,抑制细胞外 Ca^{2+} 内流。同时可抑制磷酸肌醇和甘油三酯的产生,间接抑制胞浆内 Ca^{2+} 释放,使细胞内游离 Ca^{2+} 浓度降低。其作用于肾脏、血管、心脏、神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system,RAAS)系统,具有增加肾小球滤过率,抑制钠重吸收而促进尿钠排泄;降低血管张力;通过抑制心肌肥大和纤维化拮抗 RAAS 激活对心脏重构的影响;增强迷走神经张力,降低交感神经活性,减少肾素及醛固酮的合成与释放。通过上述作用可引起血管扩张、降低肺血管阻力及心室前后负荷。

1.2 心衰时 BNP、NT-proBNP 可作为协助诊断、判断预后及指导治疗的生物学标记

1.2.1 BNP、NT-proBNP 可作为协助诊断及鉴别诊断的生物学标记 对于正常个体,血浆中 BNP 和 NT-proBNP 的水平比较接近,但当合并心衰等心血管病时,血浆 BNP 和 NT-proBNP 水平会明显升高,其中 NT-proBNP 水平升高较 BNP 显著,其血浆浓度高出 BNP 近 4 倍^[1],且 NT-proBNP 半衰期长,更稳定,更能反映 BNP 通路的激活。尽管血浆 BNP 和 NT-proBNP 水平受到年龄、性别、肥胖、合并用药及肾功能等影响,但两者在协助心衰诊断及鉴别诊断方面均具有很高的特异性^[1]。对于慢性心衰,2014 年中国心衰诊治指南^[3]及 2016 年欧洲心脏病协会(European Society of Cardiology,ESC)心衰诊治指南^[4]中将血浆 BNP 和 NT-proBNP 的检测作为 I 级推荐(A 类证据),建议用于因呼吸困难而疑为心衰患者的诊断和鉴别诊断,即当 BNP<35 ng/L 和(或)NT-proBNP<125 ng/L 时不支持心衰诊断。对于急性心衰,2013 年美国心衰管理指南^[6]和 2014 年中国心衰诊治指南^[3]及 2016 年 ESC 心衰诊治指南均推荐:BNP<100 ng/L,NT-proBNP<300 ng/L 可排除急性心衰(I A 类);MR-proANP(中间段的心房利钠肽前体,mid-regional pro A-type natriuretic peptide)<120 pmol/L,也可作为排除心衰的切点^[4];已有研究证实其用于急性心衰的诊断价值不劣于 BNP 或 NT-proBNP^[7]。这些诊断标准的阴性预测值较高(在急、慢性心衰可达到 0.94~0.98),而其阳性预测值较低(慢性心衰为 0.44~0.57,急性心衰为 0.66~0.67)^[4]。因此当利钠肽升高时,并不能确定心衰诊断;而在心衰诊断中,利钠肽排除诊断的价值大于其确定诊断的价值。

1.2.2 BNP、NT-ProBNP 可作为心衰时判断预后的生物学标记 BNP 和 NT-proBNP 用于评定心衰进程和预后的临床指

导价值已在美国心衰管理指南^[6](I A 类)和中国心衰诊治指南^[3](I A 类)及 2016 年 ESC 心衰诊治指南^[4](II a 类,C 级)中得到强烈推荐。NT-proBNP>5 000 ng/L 提示心衰患者短期死亡风险较高;NT-proBNP>1 000 ng/L 提示长期死亡风险较高;心衰患者住院期间 BNP 和(或)NT-proBNP 水平明显升高或居高不下或降幅<30%,则预示再住院和死亡风险增加^[8-10]。相关 Meta 分析显示血浆 BNP 每升高 100 ng/L,其相关死亡风险将增加 35%^[11]。

1.2.3 BNP、NT-proBNP 对心衰治疗的指导作用 BNP 和 NT-proBNP 对于急性失代偿性心衰的治疗指导作用尚不确定^[6],其在 2013 年美国心衰管理指南作为 II b 类 C 级推荐。动态测定 BNP 和 NT-proBNP 能否用来指导心衰治疗尚有争论^[12-14]。但利钠肽用于指导心衰治疗可降低年龄<75 岁患者的病死率^[14-15],降低中期(9~15 个月)心衰住院风险^[16-17],可作为评价治疗效果的一种辅助方法(II a 类,B 级)^[3]。2016 年 ESC 心衰诊治指南对有症状的射血分数减低的心衰(heart failure with reduced ejection fraction,HFrEF)患者的治疗推荐中将 BNP 和 NT-proBNP 作为指导药物分层治疗,即在血管紧张素转化酶抑制剂和 β 受体阻滞剂最大耐受剂量治疗的基础上,是否加用盐皮质激素受体拮抗剂和血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂的重要依据之一^[4]。

2 肌钙蛋白有助于急性心衰的危险分层及预后评价

心脏肌钙蛋白(cardiac troponin,cTn 包括 cTnT 和 cTnI)的测定用于评价心肌坏死、损伤的严重程度,其特异性和敏感性均较高。急性心肌梗死时,心脏肌钙蛋白可明显升高 3~5 倍,其升高程度和心肌梗死面积、心功能及远期预后密切相关。对于急性心肌缺血引起的急性心衰的诊断可明确病因并进行危险分层、评价疾病预后风险(I 类,A 级)^[3]。对于无明显心肌缺血的重症心衰患者,往往也存在着心肌细胞坏死、肌原纤维崩解,血清中 cTn 水平可持续升高,检测急性心衰患者血清 cTn 水平,有助于评估其严重程度和预后,为急性心衰的危险分层提供信息(I 类,A 级)^[3]。最新的 1 项研究通过对急诊的 13 656 例急性心衰综合征患者进行 cTn-和 cTn+ 分层分析后发现:cTn+组校正的 30 d 死亡风险是 cTn-组的 9.17 倍,心血管再入院风险是 cTn-组的 5.14 倍^[8]。另有 RELAX-AHF 研究连续动态观察了高敏肌钙蛋白 T(high sensitive cardiac troponin T,hs-cTnT)在 1 074 例急性心衰患者症状缓解过程中不同时间点(2 d、5 d 和 14 d)的血浆水平,随访观察后发现:hs-cTnT 在 90%患者中升高,其与 60 d 不良结局及 180 d 死亡风险强相关($\text{HR}=1.36, 95\% \text{CI}=1.15\sim1.60$)^[19]。同时也需要注意在测定心脏肌钙蛋白时检测方法之间的差异,有研究发现在慢性心衰患者中,高敏 cTn 比标准 cTn 更敏感,可能相对标准测定的 cTn 能更好地评价预后及死亡风险^[20]。

3 可溶性基质裂解素 2 有助于心衰的危险分层,但作为心衰诊断及预后评价的特异性生物学标记尚缺确切的临床证据

3.1 可溶性基质裂解素 2 的生物学作用

基质裂解素 2 (suppression of tumorigenicity-2, ST2) 也称白介素-1 受体样 1 (interleukin 1 receptor-like 1, IL1RL1), 属于白介素受体家族, ST2 基因编码两种形式的蛋白: 跨膜蛋白 (transmembrane ST2, ST2L) 和可溶性蛋白 (soluble ST2, sST2), 其中 ST2L 的配体为白介素-33 (interleukin-33, IL33), 当 IL-33 与 ST2L 结合时, IL-33/ST2L 信号通路激活, 该信号通路是一个由机械应力激活的传导系统, 具有抗心肌梗大、心肌纤维化及心肌凋亡等保护作用; 而 sST2 作为诱骗受体可诱导 IL-33 与其结合, 从而阻碍了 IL-33 与 ST2L 结合, 减弱了 ST2L 的心脏保护作用^[21]。当发生心衰或心脏负荷增加时, 心室壁机械应力增加, 心肌受到生物机械应力牵拉后, 心肌细胞和心脏成纤维细胞分泌 sST2, 使血清 sST2 升高, 升高的 sST2 可诱导 IL-33 与其结合, 从而减弱 ST2L 与 IL-33 结合所产生的“通过阻止心肌细胞上血管紧张素 II 或苯肾上腺素诱导的 MAPK 通路的激活而发挥抗心肌梗大及纤维化的作用”, 进而促进心肌重构, 加重心衰的进展^[22]。

3.2 可溶性基质裂解素 2 在急性心衰评价中的作用

可溶性 ST2 有助于急性心力衰竭的危险评估。在 2013 年美国心衰管理指南^[6]及 2014 年中国心衰诊治指南^[3]中将 sST2 作为 II b 类推荐, 为心衰的危险分层可提供额外信息。PRIDE^[23]研究入选了 593 例因呼吸困难紧急就诊的患者, 发现因急性失代偿性心力衰竭所致呼吸困难的患者比因其他非心衰原因所致呼吸困难的患者其血浆中 sST2 的浓度更高 (0.50 ng/mL, IQR 0.27 to 1.22 ng/mL vs. 0.15 ng/mL, IQR 0.06 to 0.42 ng/mL; $P=0.000$); 通过进一步分层分析后发现: sST2 水平在纽约心功能分级心功能越差的患者中其浓度越高^[24]。通过随访发现 sST2 与急性心力衰竭患者 1 年后的死亡风险呈浓度依赖关系^[24]。进一步较长期 (4 年) 随访发现: ST2 是一个独立于 BNP 和 NT-proBNP 的急性心力衰竭患者预后指标, 其与 BNP 或 NT-proBNP 联合使用能更好地预测急性心力衰竭患者远期死亡风险^[25]。

3.3 可溶性基质裂解素 2 在慢性心衰预后评价中的作用

研究显示可溶性 ST2 有助于慢性心衰的预后评价。Penn 多中心心衰研究^[26] (Penn Heart Failure Study, PHFS) 发现: 联合 sST2 和 NT-proBNP 对慢性心衰患者 1 年死亡及心脏移植风险评估的价值与西雅图心衰模型 (Seattle Heart Failure Model, SHFM) 相似。另有来自巴塞罗那的一项多中心研究^[27]发现: 相对于其他危险因素, sST2 和 NT-proBNP 预测心衰患者死亡风险的价值更显著。若在已建立的风险预测模型中单独加入 sST2 可明显提高预测死亡的风险; 而且 sST2 不受肾功能变化的影响, 与其他生物标志物一起可以提高肾功能不

全患者的预后评价^[21]。来自 MUSIC^[28] (Muerte Subita en Insuficiencia Cardiaca) 的病例对照研究提示 sST2 可以预测慢性心衰患者的猝死风险。研究发现 sST2 和 NT-proBNP 高于诊断切点 (sST2 > 0.15 ng/mL, NT-proBNP > 2 000 ng/L) 的患者存在 71% 的高猝死率, 而对照组 (低于诊断切点: sST2 < 0.15 ng/mL, NT-proBNP < 2 000 ng/L) 却只有 4% 的猝死率。近期 HF-ACTION^[29]、CORONA^[30] 和 Gruson 等^[31] 研究证实: 在慢性心衰患者中, sST2 是心衰长期预后评价一个很强的预测因子。2013 年美国心衰管理指南^[6]将 sST2 作为 II b 类推荐用于慢性心衰危险分层, 而 2014 年中国心衰诊治指南^[3]则将其作为 II a 类推荐, 认为 sST2 可为心衰的危险分层提供额外的信息。

4 半乳凝素-3 可用于评价心衰患者再住院与死亡风险, 有助于心衰的危险分层

半乳凝素-3 (galectin-3) 是半乳糖凝集素家族的一个成员, 是由活化的巨噬细胞产生的一种糖蛋白, 可诱导胶原沉积及成纤维细胞增生, 参与纤维化及炎症反应多种生理和病理过程。当心肌损伤时, 免疫炎症细胞浸润, 醛固酮等可激活巨噬细胞分泌 Galectin-3, Galectin-3 作用于心肌成纤维细胞, 促进转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和周期素 D1 (cyclin D1) 表达, 导致心肌成纤维细胞增殖和胶原沉积, 促进了心肌纤维化和心衰的发生^[32]。当外源性给予 Galectin-3 也可直接导致心脏成纤维细胞增生和胶原沉积, 使左室射血分数明显降低^[33]。临床研究^[34]发现: Galectin-3 随着心衰严重程度的增加其血浆水平也明显增加, 重度心衰患者在接受左室辅助装置治疗 6 个月后, Galectin-3 水平较治疗前明显下降。这些提示 Galectin-3 在心衰发生、发展及临床转归中起着重要作用。相关研究显示 Galectin-3 可用于评价心衰死亡与再发风险。Lok 等^[35]在 DEAL-HF 研究中对 232 例纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能 III-IV 级的慢性心衰患者随访 6.5 年发现: 在死亡患者中 Galectin-3 水平明显高于存活组 [(20.1 $\pm$ 8.1) ng/mL vs. (17.5 $\pm$ 7.4) ng/mL, $P=0.01$], 在校正了年龄、性别、心衰严重程度和肾功能不全后, Galectin-3 是一个显著的死亡风险预测因子。Van Kimmenade 等^[36]对 599 例因呼吸困难就诊急诊科的患者进行了 Galectin-3 水平测定, 发现心衰组 Galectin-3 水平明显高于非心衰组, 经多因素 logistic 回归分析显示 Galectin-3 是 60 d 死亡风险最好的独立预测因子 ($OR=10.3$, 95%CI=1.6~174.1; $P<0.01$), 也是 60 d 心衰再发的独立预测因子 ($OR=14.3$, 95%CI=5.6~45.1; $P=0.000$)。最近有研究显示: Galectin-3 与急性冠脉综合征 (ACS) 后发生心衰的风险显著相关^[37]; TSAI 等^[38]研究也发现 Galectin-3 是急性 ST 段抬高型心肌梗死患者接受急诊 PCI 治疗后 30 d 内发生主要不良心脏事件 (心衰加重或死亡) 的独立预测因子, 提示 Galectin-3 可作为 ACS 患者发生心衰风险预测的良好指标。在 2014 年中国心衰诊治指南^[3]中, 将 Galectin-3 作为 II b 类推荐为急性慢性

心衰的危险分层提供信息。综上所述,Galectin-3 有助于心衰的危险分层,但仍缺乏心衰诊断及独立评价预后的确切的临床证据。

5 microRNA 有望成为心衰诊断、预后评判及指导治疗的一种新的生物标记

5.1 microRNA 及循环 microRNA

microRNA(miRNA)是一类由内源基因编码的长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,它们参与基因转录后的表达调控,通过与靶 mRNA 的互补碱基配对,抑制翻译和诱导特异性 mRNA 的降解,从而调控基因的表达。既往认为 microRNA 在细胞内抑制 mRNA 翻译,但 2008 年 microRNA 在细胞外的循环血中被发现,而循环 microRNA 很稳定,甚至在反复冻融、煮沸和长期存储等条件下都很稳定。这些使得许多研究开始评价循环 microRNA 作为疾病(包括心衰)潜在生物标记的可能。

5.2 循环 microRNA 有望成为心衰诊断、预后评判及指导治疗的生物标记

5.2.1 可能成为协助心衰诊断的生物标记 多项研究显示:循环 microRNA 有可能成为协助心衰诊断的一种新的标志物。在慢性心衰中,多个 miRNAs(miR-22、miR-926、miR-122、miR-210、miR-320a、miR-423-5p、miR-520d-5p、miR-1180、miR-1908)表达上调,部分 miRNAs(miR-107、miR-139、miR-142-5p、miR-203、miR-558)表达下调^[39-42]。Tijssen 等^[43]研究发现 miR-423-5p 相对其他在心衰患者中表达升高的 miRNAs(miR18b、miR129-5p、miR1254、miR675、miR62)具有显著的特异性;其在心衰患者和健康对照以及其他非心衰原因导致呼吸困难的患者中表达存在显著差异,且受试者特征曲线(ROC)下面积为 0.91,对于区分心衰或其他原因导致的呼吸困难具有重要价值。在急性心衰中,Ovchinnikova 等^[44]研究发现一组心衰特异性的 miRNAs(miR-18a-5p、miR-266-5p、miR-27a-3p、miR-30e-5p、miR-106a-5p、miR-199a-3p、miR-652-3p)相对于慢性阻塞性肺病加重和健康对照组,在急性心衰患者中明显降低。最新研究显示 miRNAs 有望能够区分 HFrEF 和射血分数保留的心衰(heart failure with preserved ejection fraction,HFpEF):相对于 HFrEF,HFpEF 部分 miRNAs 表达下调(miR-30c、miR-146a、miR-190a、miR-550a-5p)^[45-46]。

5.2.2 可能成为判断心衰预后的生物标记 Qiang 等^[47]测定了 106 例心衰患者外周血中内皮祖细胞中 miRNAs 的表达发现:低水平的 miR-126 与缺血性心脏病导致心衰的死亡有一定相关性,而高水平的 miR-508a-5p 与非缺血性心脏病导致心衰的死亡之间也存在相关性。也有研究发现心衰住院期间下调的 miR-18a-5p 和 miR-652-3p 一定程度上可以预测心衰患者 180 d 的死亡风险^[44]。

5.2.3 可能成为指导心衰治疗的生物标记 部分终末期心衰患者可以接受左室辅助装置(left ventricular assist device,

LVAD)治疗。Morley-Smith 等^[48]研究发现接受 LVAD 治疗后患者外周血循环和心肌 miR-483-3p 表达上调。在 LVAD 植入前,循环 miR-1202 能够区分对 LVAD 治疗有反应和无反应的患者。另有研究^[49]发现 LVAD 植入后 3 个月,多个循环 miRNAs(miR-208a/208b、miR-499、miR-1)水平下调。Marfella 等^[49]发现对于接受心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy,CRT)治疗有效的患者,血循环 miRNAs(miR-26b-5p、miR-145-5p、miR-92a-3p、miR-30e-5p、miR-29a-3p)水平相对于治疗无反应的患者明显升高。最近的研究也发现接受 CRT 治疗 6 个月后,对治疗有反应的患者循环 miR-30d 水平明显升高^[50]。

6 其他与心衰相关的生物学标记

近年来,随着研究的进展,发现越来越多的生物标记物和心衰相关。如和肽素(copeptin)与心衰严重程度、心衰住院和死亡风险相关,并联合其他预测指标可评价心衰严重程度。肾上腺髓质素(adrenomedullin,ADM)与中段肾上腺髓质素前体(mid regional pro-adrenomedullin,MR-proADM)有助于预测心衰患者的死亡风险;MR-proADM 联合 BNP 或 NT-proBNP 可提高心衰患者 90 d 死亡风险的预测价值^[51]。生长分化因子-15(growth differentiation factor 15,GDF-15)可反映肥胖症患者心肌对慢性超负荷的反应,联合 NT-proBNP 检测,有助于对左室收缩功能障碍的肥胖心衰患者进行重新分级,提高 NT-proBNP 的诊断价值^[52]。甲状旁腺激素(parathyroid hormone,PTH)与心衰患者的住院、死亡风险及 HFpEF 的 NYHA 心功能严重程度相关^[53]。这些新发现的标志物可为心衰诊断、预后评价和指导治疗提供一定的辅助价值,但作为独立的心衰生物标志物的价值尚需进一步研究评价。

7 总结与展望

虽然目前发现许多标志物与心衰密切相关,但基于临床证据可靠性,不同的标志物对于临床实践的指导意义不同。BNP、NT-proBNP、MR-proANP 目前可作为协助心衰诊断、鉴别诊断、评定心衰进程及预后的指标。肌钙蛋白有助于急性心衰的危险分层及预后评价。可溶性 ST2 和 Galectin-3 尚不能作为心衰诊断的生物学标志物,但其有助于心衰的危险分层。循环 microRNA 有望成为心衰诊断、预后评判及指导治疗的一种新的生物标记,但目前没有足够证据能够证实循环 microRNA 可以作为确定的心衰生物标志物而应用于临床。未来仍需要进一步的多中心随机对照研究并与临床广泛应用的 BNP 或 NT-proBNP 的比较研究。Copeptin、adrenomedullin 与 MR-proADM、GDF-15、PTH 等与心衰的严重程度及预后也密切相关,可为心衰诊断、预后评价和指导治疗提供一定的辅助价值,但作为独立的心衰生物标志物的价值尚需进一

步研究评价。而多种生物标志物联合检测可进一步提高心衰患者的危险分层,更有助于心衰的诊治与评估。

参 考 文 献

- [1] Torres-Courchoud I, Chen HH. B-type natriuretic peptide and acute heart failure; fluid homeostasis, biomarker and therapeutics[J]. *Rev Clin Esp*, 2016, 216(7): 393–398.
- [2] Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, et al. Biology of the natriuretic peptides[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(3A): 3–8.
- [3] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断与治疗指南 2014[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2): 98–120.
- [4] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891–975.
- [5] 王吉耀, 廖二元, 黄从新, 等. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [6] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2013, 128(16): 1810–1852.
- [7] Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(19): 2062–2076.
- [8] Silver MA, Maisel A, Yancy CW, et al. BNP Consensus Panel 2004: a clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases[J]. *Congestive Heart Failure*, 2004, 10(5S3): 1–30.
- [9] Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure[J]. *J Card Fail*, 2005, 11(5S): 15–20.
- [10] Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data[J]. *Clin Chem*, 2006, 52(8): 1528–1538.
- [11] Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(7): 1934–1941.
- [12] Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations[J]. *Lancet*, 2000, 355(9210): 1126–1130.
- [13] Pfisterer M, Buser P, Rickli H, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial[J]. *JAMA*, 2009, 301(4): 383–392.
- [14] Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 55(1): 53–60.
- [15] Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, et al. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis[J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(6): 507–514.
- [16] Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58287.
- [17] Jang JS, Jin HY, Seo JS, et al. The role of brain natriuretic peptide-guided heart failure therapy: an updated meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(10): E743.
- [18] Braga JR, Tu JV, Austin PC, et al. Outcomes and care of patients with acute heart failure syndromes and cardiac troponin elevation[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(2): 193–202.
- [19] Felker GM, Mentz RJ, Teerlink JR, et al. Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(12): 1262–1270.
- [20] Grodin JL, Neale S, Wu Y, et al. Prognostic comparison of different sensitivity cardiac troponin assays in stable heart failure[J]. *Am J Med*, 2015, 128(3): 276–282.
- [21] Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 testing: a promising biomarker in the management of heart failure[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2016, 106(2): 145–152.
- [22] Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, et al. A novel cardiac biomarker: ST2: a review[J]. *Molecules*, 2013, 18(12): 15314–15328.
- [23] Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(7): 607–613.
- [24] 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(18): 1458–1465.
- [25] Januzzi JL, Mebazaa A, Di Somma S. ST2 and prognosis in acutely decompensated heart failure: the International ST2 Consensus Panel[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(7): 26B–31B.
- [26] Weinberg EO, Shimp M, Hurwitz S, et al. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker[J]. *Circulation*, 2003, 107(5): 721–726.
- [27] Bayes-Genis A, Antonio M, Gal NA, et al. Combined use of high-sensitivity ST2 and NTproBNP to improve the prediction of death in heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(1): 32–38.
- [28] Pascual-Figal DA, Ordo Ez-Llanos J, Tornel PL, et al. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(23): 2174–2179.

- [29] Felker GM,Fiuzat M,Thompson V,et al. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure:association with functional capacity and long-term outcomes[J]. *Circ Heart Fail*,2013,6(6):1172-1179.
- [30] Broch K,Ueland T,Nymo SH,et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology[J]. *Eur J Heart Fail*,2012,14(3):268-277.
- [31] Gruson D,Lepoutre T,Ahn SA,et al. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction[J]. *Int J Cardiol*,2014,172(1):e250-252.
- [32] Zile MR,Baicu CF,Gaasch WH. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle[J]. *N Engl J Med*,2004,350(19):1953-1959.
- [33] Liu YH,D'ambrosio M,Liao TD,et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3,a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2009,296(2):H404-412.
- [34] Coromilas E,Que-Xu EC,Moore D,et al. Dynamics and prognostic role of galectin-3 in patients with advanced heart failure,during left ventricular assist device support and following heart transplantation [J]. *BMC Cardiovasc Disord*,2016,16:138.
- [35] Lok DJ, Van Der Meer P,de la Porte PW,et al. Prognostic value of galectin-3,a novel marker of fibrosis,in patients with chronic heart failure:data from the DEAL-HF study[J]. *Clin Res Cardiol*,2010,99(5):323-328.
- [36] Van Kimmenade RR,Januzzi JL,Ellinor PT,et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide,galectin-3,and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*,2006,48(6):1217-1224.
- [37] Grandin EW,Jarolim P,Murphy SA,et al. Galectin-3 and the development of heart failure after acute coronary syndrome:pilot experience from PROVE IT-TIMI 22[J]. *Clin Chem*,2012,58(1):267-273.
- [38] Tsai TH,Sung PH,Chang LT,et al. Value and level of galectin-3 in acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *J Atheroscler Thromb*,2012,19(12):1073-1082.
- [39] Akat KM,Moore-Mcgriff DV,Morozov P,et al. Comparative RNA-sequencing analysis of myocardial and circulating small RNAs in human heart failure and their utility as biomarkers[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2014,111(30):11151-11156.
- [40] Goren Y,Kushnir M,Zafir B,et al. Serum levels of microRNAs in patients with heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*,2012,14(2):147-154.
- [41] Voellenkle C, Van Rooij J,Cappuzzello C,et al. MicroRNA signatures in peripheral blood mononuclear cells of chronic heart failure patients[J]. *Physiol Genomics*,2010,42(3):420-426.
- [42] Vogel B,Keller A,Frese KS,et al. Multivariate miRNA signatures as biomarkers for non-ischaemic systolic heart failure[J]. *Eur Heart J*,2013,34(36):2812-2823.
- [43] Tijssen AJ,Creemers EE,Moerland PD,et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure[J]. *Circ Res*,2010,106(6):1035-1039.
- [44] Ovchinnikova ES,Schmitter D,Vegter EL,et al. Signature of circulating microRNAs in patients with acute heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*,2016,18(4):414-423.
- [45] Watson CJ,Gupta SK,O'connell E,et al. MicroRNA signatures differentiate preserved from reduced ejection fraction heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*,2015,17(4):405-415.
- [46] Wong LL,Armugam A,Sepramaniam S,et al. Circulating microRNAs in heart failure with reduced and preserved left ventricular ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*,2015,17(4):393-404.
- [47] Qiang L,Hong L,Ningfu W,et al. Expression of miR-126 and miR-508-5p in endothelial progenitor cells is associated with the prognosis of chronic heart failure patients[J]. *Int J Cardiol*,2013,168(3):2082-2088.
- [48] Morley-Smith AC,Mills A,Jacobs S,et al. Circulating microRNAs for predicting and monitoring response to mechanical circulatory support from a left ventricular assist device[J]. *Eur J Heart Fail*,2014,16(8):871-879.
- [49] Marfella R,Di Filippo C,Potenza N,et al. Circulating microRNA changes in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy:responders vs. non-responders[J]. *Eur J Heart Fail*,2013,15(11):1277-1288.
- [50] Melman YF,Shah R,Danielson K,et al. Circulating MicroRNA-30d is associated with response to cardiac resynchronization therapy in heart failure and regulates cardiomyocyte apoptosis;a translational pilot study[J]. *Circulation*,2015,131(25):2202-2216.
- [51] Peacock WF. Novel biomarkers in acute heart failure:MR-pro-adrenomedullin[J]. *Clin Chem Lab Med*,2014,52(10):1433-1435.
- [52] Baessler A,Strack C,Rousseva E,et al. Growth-differentiation factor-15 improves reclassification for the diagnosis of heart failure with normal ejection fraction in morbid obesity[J]. *Eur J Heart Fail*,2012,14(11):1240-1248.
- [53] Altay H,Colkesen Y. Parathyroid hormone and heart failure:novel biomarker strategy[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*,2013,13(1):100-104.

(责任编辑:张辉洁)