

心力衰竭相关标志物研究进展

莘琳琳 李禹龙 袁 慧

摘 要 心力衰竭是多种心血管疾病的共同终末阶段,心力衰竭标志物是心力衰竭早期发现并进行病程监测的重要手段。NP 类标志物包括常见的 BNP 和 NT-proBNP 是心力衰竭疾病中最常用的标志物之一,但在疾病的诊断方面仍存在缺陷。sST2 是近年来较为热门的判断心力衰竭预后的标志物,与其他标志物联合在心力衰竭的诊断方面有一定的价值。GDF-15 和 Gal-3 具体的应用价值仍不明确,多生物学标志物的联合诊断也越来越表现出优越性。本文现将上述几种心力衰竭标志物近年来在心血管或其他疾病诊疗方面的研究进展做一回顾综述,以期为其应用提供新的研究思路。

关键词 心力衰竭 生物学标志物 利钠肽 sST2 冠心病

中图分类号 R446.11

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.02.002

当前中国作为人口大国,居民心血管疾病的发生率仍在不断升高。根据 2018 年心血管疾病流行病学调查结果显示,心血管疾病病死率位居榜首,占国内死亡人数总数的 40% 以上。心力衰竭患病人数庞大且预后较差,具有很大的社会影响,因此,寻找适当的方式对其进行早期诊断、病情监测和预后判断具有重要意义。

对血液中的心力衰竭标志物进行检测是进行早期心力衰竭诊断和治疗过程监测的一种重要且便捷的方法。近年来关于心力衰竭标志物的各方面研究取得了较大进步,除了脑钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)和氨基末端脑钠肽前体(N-terminal fragment brain natriuretic peptides, NT-proBNP)作为经典的心力衰竭诊断标志物外,还涌现出了多种新型的标志物,这些标志物在心力衰竭或其他相关疾病的早期诊断、危险分层或预后评估等方面有一定的意义。现将几个较有意义的标志物近年来的研究进展进行简单介绍。

一、单一标志物的研究进展

1. 脑钠肽:脑钠肽是一种心室肌细胞受到压力刺激时分泌的一种由 32 个氨基酸构成的,具有排钠利尿舒张血管功能的神经激素。脑钠肽(BNP)于 1988 年由日本学者 Tetsuji Sudoh 首先发现于猪脑中。NT-proBNP 和 BNP 具有共同的前体 proBNP,但 NT-proBNP 不具有生物学活性,只是与 BNP 同摩尔

数的存在于循环中,他们是目前最为经典和研究最为成熟的心力衰竭标志物。

(1) 临床应用研究:Passantino 等^[1]和 Wettersten 等^[2]的研究证明,BNP 或 NT-proBNP 对老年急性心力衰竭患者来说,是判断预后的重要的独立预测因子。Fudim 等^[3]研究认为,NT-proBNP 在反映非卧床的心力衰竭患者的心肺功能改善变化情况时表现较好,并且当把诊断效能类推到儿童时,NT-proBNP 的诊断效能仍保持良好的稳定性,这对于 NT-proBNP 作为儿童心力衰竭心肺功能改善恢复指标,提供了一个支持依据^[4]。说明 NP 类在各类心力衰竭预后评估方面的应用受到支持。此外,关于老年人体内的 NT-proBNP 水平与其胰岛素抵抗有负性关系这一说法也得到了新的证据,较高的 NT-proBNP 与较低的胰岛素抵抗相关联,进一步验证了之前较高水平的 NT-proBNP 与较低的成年人糖尿病患病风险相关的说法^[5]。但目前二者之间仍然只能证明是相关关系,孰因孰果并没能得到确切解答,仍有待进一步研究。

(2) NP 类横向对比:2018 年 Hamatani 等^[6]做了一项 NP 类指标能力的横向比较,分别收集了急性心力衰竭患者的入院基线 BNP、住院过程中 BNP 以及出院 BNP3 个指标,对患者长期不良结局的预测能力进行了比较,结果显示,出院时的 BNP 水平相比于其他 BNP 指标,是患者长期预后的更为可靠的指标。2019 年 Schreinlechner 等^[7]研究了毛细血管血液即时检验(point-of-care testing, POCT)检测 BNP 和传统的静脉全血 BNP、血浆 BNP 和血浆 NT-proBNP 不同的样本对急性心力衰竭在诊断性能上的差异,结果

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81770353)

作者单位:100029 首都医科大学附属北京安贞医院检验科

通讯作者:袁慧,副教授,硕士生导师,电子邮箱:18911662931@

189.cn

显示, BNP 和 NT - proBNP 诊断能力比较, 差异无统计学意义, 这使急诊应用更加快捷方便的毛细血管 POCT 来检测 BNP, 快速诊断急性心力衰竭得到了支持。

2. 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白: 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白 (sST2) 是白介素 1 受体家族成员之一, 由心肌细胞受到机械牵拉刺激诱导分泌产生, 通常在心肌梗死和心力衰竭患者体内能发现明显升高。其机制为 sST2 因与 ST2L 结构类似, 能够竞争性结合 ST2L 的受体——白介素 33 (IL - 33), 从而抑制 IL - 33/ST2L 下游通路, 减弱了 ST2L 原本对心肌的保护作用, 加速心肌细胞损伤。

(1) 临床研究方面: 经典实验证明, sST2 是评估心力衰竭或心肌梗死预后情况的独立预测因子。这一点在近几年的实验中得到了印证。2017 年, Pfetsch 等^[8]的研究显示, 在稳定型冠心病患者中, 升高的 sST2 与致死性心血管病风险和全因病死率均有关。2019 年研究者证实基线水平的 sST2 是 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者发生心力衰竭的较好预测指标, 并且相比于 BNP 对心力衰竭患者发生心血管死亡有显著预测能力, sST2 是其发生非心血管原因死亡的显著预测因子^[9]。提示也许可以通过患者 sST2 和 BNP 水平的变化对患者病死率及死亡方式进行预判, 从而加强对应的预防和治疗。2019 年 You 等^[10]研究发现在小儿扩张性心肌病中, sST2 水平与其短期和长期不良事件的发生率有明显的正相关, 对 sST2 进行连续测量有助于该儿童治疗后的监测。

但是 sST2 对于预后的判断价值, 尤其是针对健康人群, 有结果相矛盾的研究出现。2012 年弗雷明翰心脏研究中心对健康人群进行平均 11.3 年的随访研究, 其结果显示 sST2 较高者比 sST2 较低者会更早地发生心脏不良事件^[11]。但不久之后, 2014 年芬兰的一项前瞻性健康队列研究则提出 sST2 对于健康人来说可能并不是一个很好的预后指标^[12]。他们在实验预测模型中加入 sST2, 但并没有增加该模型对心血管事件等结局的长期预测能力, 所以认为不支持将 sST2 纳入作为 CVD 一级预防的风险评分, 但表示可以考虑 sST2 作为急性心力衰竭患者的管理与治疗指标。

(2) 基础研究方面: 2019 年开展的一项关于主动脉狭窄的体内外实验提出, sST2 会下调线粒体融合蛋白 - 1 的表达, 同时增加硝基酪氨酸、蛋白质氧化和过氧化物的生成, 通过增加整体的氧化水平来实现

对心肌的伤害^[13]。这提出了另一种除 IL - 33/ST2L 通路外, sST2 对心肌的调节方式假说。其次, Pascual - Figal 等^[14]在急性失代偿性心力衰竭患者的实验中发现, 外周循环血液中的 IL - 1 β 与 sST2 呈正相关关系, 且 IL - 1 β 与 sST2 都高的患者死亡风险将明显升高。对此, 有动物实验表明, 作为白介素家族受体之一的 IL - 1 β , 可以诱导心室收缩功能产生可逆性的损伤, 作为一种炎性细胞因子来参与心肌损伤的过程。如对 IL - 1 β 进行抑制, 可以对急性心肌梗死心肌损伤产生良好影响^[15]。

3. 半乳糖甘凝集素 - 3: 半乳糖甘凝集素 - 3 (gallectin - 3, Gal - 3) 是凝集素家族成员之一, 能特异性识别糖蛋白结构并且与之共价结合的蛋白。在应激的心肌中, 可以活化巨噬细胞, 嗜碱性细胞和单核细胞等的表达, 上调 Gal - 3 的分泌, 促进心肌细胞的纤维化和心室重塑。因其能特异的反映心肌的炎症和纤维化状态, 故被认为是心力衰竭的潜在生物学标志物之一。

(1) 临床研究: 对 Gal - 3 在临床治疗方面出现了一些争论。2013 年 Yu 等^[16]研究发现, 如果使用基因或药理的手段对心肌细胞中 Gal - 3 的合成进行抑制, 将有助于减弱心肌细胞的纤维化和心室重构的发展, 从而减缓或阻碍心力衰竭的形成, 甚至也许可以使用 Gal - 3 的抑制剂作为预防或者逆转心肌纤维化的一种治疗方式应用于临床。2015 年, López 等^[17]研究认为, 将 Gal - 3 作为治疗靶点进行心肌纤维化的预防甚至扭转的方法是不可行的。他们的实验结果显示, 无论是在血液中还是心脏内膜组织活检中, Gal - 3 的升高均与心肌纤维化相关的组织学、分子和生化参数无关。因此认为升高的 Gal - 3 与心肌重塑之间的联系并不一定与心肌纤维化的过程有关, 有可能与其他部分, 如微循环的影响有关。

2019 年 Asleh 等^[18]研究表明, Gal - 3 是心肌梗死患者发生心力衰竭和死亡的独立预测因子, 并且推荐 Gal - 3 作为心肌梗死后患者的危险分层因子。Daniels 等^[19]也发表了对此研究的述评, 认为 Asleh 团队的实验仍有很多限制与不足, 比如 Gal - 3 较高组人群分组时的基线水平也偏高等, 而且对于 Gal - 3 或高或低的水平与心力衰竭的特异治疗之间的相互作用还不清楚, 所以认为文献中提到 Gal - 3 应用于临床用药指导尚为时过早, 仍需要开展大量的前瞻性的随机对照研究予以证实。可见, 对于 Gal - 3 在心力衰竭预后方面究竟价值几何, 是否可以作为新的

心力衰竭治疗靶点这一问题,各家实验结论差异很大,仍无定数。

(2) 机制研究:近年来对 Gal-3 是否是通过氧化与抗氧化系统对心肌进行影响的研究出现了一些讨论。2018 年 Al-Salam 等^[20]研究了野生型小鼠和 Gal-3 基因敲除小鼠的心肌缺血再灌注模型 Gal-3 的变化,发现野生型小鼠的心肌中抗氧化酶的含量明显高于 Gal-3 基因敲除组小鼠,认为 Gal-3 参与心肌内抗氧化酶的合成和抗氧化的过程,对缺血心肌再灌注损伤起到了保护作用。但是 Ibarrola 等^[21]开展的研究却认为 Gal-3 介导了心力衰竭患者心肌的损伤,而且该过程有可能与 Gal-3 下调抗氧化酶 Prx-4 在心肌活检中的表达同时上调氧化系统,导致整体抗氧化能力下降、氧化和抗氧化系统的失调有关。两个实验研究在实验对象和检测的抗氧化指标方面存在较大区别,最后得到的矛盾结论可能是由于体内外实验条件差异或者不同抗氧化指标的变化不同引起的。由此,对于 Gal-3 在体内外对不同的抗氧化酶分别产生什么样的调节作用,机制通路是怎样的,还没有达成明确共识,仍需要分别继续进行动物实验和临床研究。

4. 生长分化因子 15:生长分化因子 15 (GDF-15) 是转化生长因子-细胞因子超家族的成员之一,生理条件下在大多数组织中表达较弱,但在损伤的血管组织中表达会显著上升,被认为对于心血管疾病的发病风险判断有一定的指导意义。

(1) 发病风险与预后:近年来研究发现,GDF-15 与不同人群中多种心血管疾病的发病风险有相关性。研究发现在健康人群、慢性肾病和先天性心脏病的老年患者中,GDF-15 的升高与其未来心血管事件的发生密切相关^[11,22]。GDF-15 在预后评估方面的价值也得到了很多研究的支持。GDF-15 用于心力衰竭或冠心病等心血管患者发生心血管不良事件和不良预后风险的评估也不断地被实验证实非常有价值^[23]。有研究认为,GDF-15 所代表的感染途径,在心力衰竭的发生、发展中起着重要的作用。Chan 等^[24]研究显示,除了 NT-proBNP 所代表的心肌压力之外,GDF-15 所代表的心肌炎症可能也是导致心力衰竭的重要原因之一,有待于进一步的研究。

(2) 临床用药指导:研究证明 GDF-15 在临床用药后受到的药物干扰较小,可推荐用于服药人群的预后监测。如 2018 年 Bouabdallaoui 等^[25]发表的 PARADIGM-HF 实验结果表明,心力衰竭患者服用药物

沙卡布曲缬沙坦对血液中 GDF-15 的水平不会产生干扰,其水平仍与患者心血管事件的发生和死亡有良好的相关性,因此建议 GDF-15 可作为服药的射血分数降低型心力衰竭患者不良预后的临床判断指标。

二、多生物学标志物联合诊断研究进展

心力衰竭的发生、发展是一个多过程、多机制联合作用的综合结果,大多数时候仅通过一个指标很难做出具体准确的判断,不利于采取进一步的临床应对方案。例如 2017 年开展的一项对急诊中没有外伤而出现呼吸困难的患者的研究表明,单独使用 NT-proBNP 进行急性心力衰竭的诊断时,敏感度达到 97.59%,但特异性仅为 27.56%,表明单独使用 NT-proBNP 只能对心力衰竭的阴性结果进行排除。

多生物学标志物进行联合应用诊断和预后是一个很好的将各个生物学标志物进行优势互补的方法。近年来大量实验也表明了这一思路的可行性。2019 年 Wong 等^[26]将多个 microRNA 相组合并与 NT-proBNP 进行联合应用于诊断,能显著提高对非急性心力衰竭诊断的特异性和准确性,降低了对非急性心力衰竭临床诊断的难度。多生物学标志物联合还可以提高诊断的精度,实现更细小的划分,2017 年发表的两项研究,分别使用性别特异性的 (CRP + GDF-15s + sST2)/NT-proBNP 的比值和转录组学和蛋白质组学的标志物集合显著提高了临床对射血分数降低型和射血分数保留型心力衰竭的鉴别诊断能力,更好地对心力衰竭进行管理。

三、展 望

综上所述,以上几个被认为具有较大潜力的心力衰竭标志物近年来在心血管疾病的诊断、危险分层和预后判断等不同方面的研究都取得了一定的进展,但很多实验也表现出相矛盾的结论和观点,正是这些地方需要继续研究突破。得益于越来越多更加细致的检测指标不断被发现,能够综合各指标的优势,多生物学标志物的联合诊断是当前临床检验诊断发展的大势所趋。然而,目前针对不同标志物联合应用诊断与传统诊断在不同方面的性能比较的研究数据相对较少,需要今后重点关注。

最后,面对当前众多新型标志物的不断涌现,如何进行有效地筛选,并对其进行临床性能的验证,从而筛选出具有较高临床意义的诊断指标,是实现临床检验诊断学更准确地为临床科室提供疾病科学诊疗所面临的新的挑战。

参考文献

- 1 Passantino A, Guida P, Lagioia R, *et al.* Predictors of long – term mortality in older patients hospitalized for acutely decompensated heart failure; clinical relevance of natriuretic peptides [J]. J Am Geriatr Soc, 2017, 65(4): 822 – 826
- 2 Wettersten N, Horiuchi Y, Van Veldhuisen DJ, *et al.* B – type natriuretic peptide trend predicts clinical significance of worsening renal function in acute heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(12): 1553 – 1560
- 3 Fudim M, Kelly JP, Jones AD, *et al.* Are existing and emerging biomarkers associated with cardiorespiratory fitness in patients with chronic heart failure? [J]. Am Heart J, 2020, 220: 97 – 107
- 4 Hauser JA, Demyanets S, Rusai K, *et al.* Diagnostic performance and reference values of novel biomarkers of paediatric heart failure [J]. Heart (British Cardiac Society), 2016, 102(20): 1633 – 1639
- 5 Kim F, Biggs ML, Kizer JR, *et al.* Brain natriuretic peptide and insulin resistance in older adults [J]. Diabetic Med, 2017, 34(2): 235 – 238
- 6 Hamatani Y, Nagai T, Shiraishi Y, *et al.* Long – term prognostic significance of plasma B – type natriuretic peptide level in patients with acute heart failure with reduced, mid – range, and preserved ejection fractions [J]. Am J Cardiol, 2018, 121(6): 731 – 738
- 7 Schreinlechner M, Mrakovic A, Laschober G, *et al.* Clinical evaluation of capillary B – type natriuretic peptide testing [J]. Clin Chem Lab Med, 2020, 58(4): 618 – 624
- 8 Pfetsch V, Sanin V, Jaensch A, *et al.* Increased plasma concentrations of soluble ST2 independently predict mortality but not cardiovascular events in stable coronary heart disease patients; 13 – year follow – up of the KAROLA study [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2017, 31(2): 167 – 177
- 9 Sugano A, Seo Y, Ishizu T, *et al.* Soluble ST2 and brain natriuretic peptide predict different mode of death in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. J Cardiol, 2019, 73(4): 326 – 332
- 10 You H, Jiang W, Jiao M, *et al.* Association of soluble ST2 serum levels with outcomes in pediatric dilated cardiomyopathy [J]. Canadian J Cardiol, 2019, 35(6): 727 – 735
- 11 Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, *et al.* Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress; the Framingham Heart Study [J]. Circulation, 2012, 126(13): 1596 – 1604
- 12 Huhes MF, Appelbaum S, Havulinna AS, *et al.* ST2 may not be a useful predictor for incident cardiovascular events, heart failure and mortality [J]. Heart (British Cardiac Society), 2014, 100(21): 1715 – 1721
- 13 Matilla L, Ibarrola J, Arrieta V, *et al.* Soluble ST2 promotes oxidative stress and inflammation in cardiac fibroblasts; an in vitro and in vivo study in aortic stenosis [J]. Clin Sci (London, England; 1979), 2019, 133(14): 1537 – 1548
- 14 Pascual – Figal DA, Bayes – Genis A, Asensio – Lopez MC, *et al.* The interleukin – 1 axis and risk of death in patients with acutely decompensated heart failure [J]. J Am College Cardiol, 2019, 73(9): 1016 – 1025
- 15 Van Tassell BW, Seropian IM, Toldo S, *et al.* Interleukin – 1beta induces a reversible cardiomyopathy in the mouse [J]. Inf Res, 2013, 62(7): 637 – 640
- 16 Yu L, Ruifrok WP, Meissner M, *et al.* Genetic and pharmacological inhibition of galectin – 3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis [J]. Circ Heart Fail, 2013, 6(1): 107 – 117
- 17 López B, González A, Querejeta R, *et al.* Galectin – 3 and histological, molecular and biochemical aspects of myocardial fibrosis in heart failure of hypertensive origin [J]. Eur J Heart Fail, 2015, 17(4): 385 – 392
- 18 Asleh R, Eneiquez – Sarano M, Jaffe AS, *et al.* Galectin – 3 levels and outcomes after myocardial infarction: a population – based study [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(18): 2286 – 2295
- 19 Daniels LB, Bui QM. Should a high Gal – 3 have us scared stiff? [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(18): 2296 – 2298
- 20 Al – Salam S, Hashmi S. Myocardial ischemia reperfusion injury; apoptotic, inflammatory and oxidative stress role of galectin – 3 [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(3): 1123 – 1139
- 21 Ibarrola J, Arrieta V, Sadaba R, *et al.* Galectin – 3 down – regulates antioxidant peroxiredoxin – 4 in human cardiac fibroblasts; a new pathway to induce cardiac damage [J]. Clin Sci (London, England; 1979), 2018, 132(13): 1471 – 1485
- 22 Tuegel C, Katz R, Alam M, *et al.* GDF – 15, galectin 3, soluble ST2, and risk of mortality and cardiovascular events in CKD [J]. Am J Kidney Dis, 2018, 72(4): 519 – 528
- 23 Hagstrom E, Held C, Stewart RA, *et al.* Growth differentiation factor 15 predicts all – cause morbidity and mortality in stable coronary heart disease [J]. Clin Chem, 2017, 63(1): 325 – 333
- 24 Chan MM, Santhanakrishnan R, Chong JP, *et al.* Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(1): 81 – 88
- 25 Bouabdallaoui N, Claggett B, Zile MR, *et al.* Growth differentiation factor – 15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction; the PARADIGM – HF trial [J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(12): 1701 – 1709
- 26 Wong LL, Zou R, Zhou L, *et al.* Combining circulating microRNA and NT – proBNP to detect and categorize heart failure subtypes [J]. J Am College Cardiol, 2019, 73(11): 1300 – 1313

(收稿日期: 2020 – 07 – 26)

(修回日期: 2020 – 09 – 21)