

心力衰竭生物标志物中国专家共识

中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会 海峡两岸医药卫生交流协会老年医学专业委员会

通信作者:俞梦越,Email:Yumy73@163.com

【摘要】 心力衰竭(以下简称“心衰”)的发病率正在随着人口老龄化不断增加,对其早期诊断和优化治疗非常重要。心衰生物标志物可以辅助心衰的预测、早期诊断、预后评估和指导治疗,对心衰的防治非常重要。钠尿肽是发现最早和应用最广的心衰标志物,在各项临床应用中均发挥重要的作用,但其缺点在于不同临床情境下特异度并不一致。近年来,各种新型生物标志物不断问世,为心衰的诊断和治疗提供了更多的帮助。本专家共识基于国内外最新临床指南、专家共识以及临床研究,对目前已在临床应用的心衰生物标志物进行总结,希望能够为心衰生物标志物在临床的应用提供参考。

【关键词】 心力衰竭; 生物标记; 促尿钠排泄肽类; 心钠素; 肌钙蛋白

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2020.02.007

Chinese expert consensus on biomarkers for heart failure

Evidence Based Medicine Committee Affiliated to China International Exchange and Promotion Association for Medical and Healthcare, Committee Geriatric Medicine Affiliated to Cross-straits Medicine Exchange Association

Corresponding author: Yu Mengyue, Email:Yumy73@163.com

【Abstract】 The morbidity and mortality of heart failure (HF) are increasing with the rise of life expectancy in recent years, which emphasize the early diagnosis and optimal treatment. Biomarkers for HF play an important role in the prediction, diagnosis, prognosis and treatment guiding of HF. Natriuretic peptide (NP) is the most widely used biomarkers for HF. However, NP is not an ideal biomarker due to low specificity. Recently, more biomarkers were found to be valuable on the basis of NP in the evaluation of HF. This consensus summarized the biomarkers for HF according to latest clinical guidelines, expert statements and clinical trials. It is meant to provide reference in the application of biomarkers for HF.

【Key words】 Heart failure; Biomarkers; Natriuretic peptides; Atrial natriuretic factor; Troponin

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2020.02.007

心力衰竭(以下简称“心衰”)是所有心血管疾病的必然终点,心衰的早期诊断、疗效评估对于患者的治疗方案选择和预后有很大的意义。心衰涉及神经内分泌激素激活、心肌牵拉、心肌损伤、心脏基质重构、炎症、氧化应激及肾功能不全等病理生理学过程,其中每个方面均涉及相关生物标志物。早在 20 余年前,B 型钠尿肽(B-type natriuretic peptides, BNP)已经开始作为心衰诊断的标志物被广泛应用。近年来,一些新型生物标志物也开始应用于心衰的诊断和疗效监测。本专家共识拟对目前已在临床应用的心衰生物标志物进行总结,希望能够为生物标志物的临床应用提供参考,为心衰的预防、诊断和精准治疗提供更多的依据。

为保持与现行临床指南的一致性,本专家共识做出的推荐基于近年来各大医学协会公布的基于循证医学证据的临床指南或共识^[1-4],对于尚未经过指南推荐但存在较高价值的议题,本共识也将列出作为参考。本专家共识证据推荐分为以下四个等级:Ⅰ类推荐指经过多项指南或共识推荐或多项大型研究证实存在可靠的检验价值的证据;Ⅱa类推荐指经过指南或共识推荐或多项研究证实存在一定的检验价值的证据;Ⅱb类推荐指研究证实存在一定的检验价值,但未得到指南或共识推荐的证据;Ⅲ类推荐指指南或共识不推荐或大型研究未能证实其检验价值的证据。既往指南或共识中对心衰标志物的临床应用和推荐等级见表 1。

表 1 ACC/AHA/HFSA2017 年心衰指南对心衰生物标志物临床应用的推荐

标志物	临床应用	推荐等级	证据等级
BNP/NT-proBNP	诊断	I	A
	住院期间预后	I	A
	预防	II a	B
	出院后预后	II a	B
	指导治疗	II b	B
TnI/TnT	住院期间预后	I	A
sST-2, Gal-3	慢性心衰预后	II b	B

注:BNP 示 B 型钠尿肽,NT-proBNP 示 N 末端前体 BNP,TnI 示肌钙蛋白 I,TnT 示肌钙蛋白 T,sST-2 示可溶性肿瘤生成抑制因子 2;Gal-3 示半乳糖凝集素 3;ACC 示美国心脏病学院;AHA 示美国心脏病协会;HFSA 示美国心衰学会

一、常用心衰生物标志物的病理生理学作用

生物标志物可以指导心衰的诊断、预后以及疗效的监测。临床应用的生物标志物应符合以下特点:可重复、准确地测量,生化结构稳定,测试时间短,价格合理,能够在常规检查的基础上提供额外的信息,可反映诊断、预后或指导治疗,有较高的敏感度或特异度。本共识所讨论的心衰生物标志物均符合以上特点,按照其病理生理学机制分类如下。

(一)心肌损伤和心肌负荷标志物

由于心输出量下降,心衰患者可能出现氧供失衡,心脏前负荷的逐步增加会使氧供失衡进一步恶化,进而发生心肌缺血及心肌损伤。因此,心肌损伤标志物肌钙蛋白 T(troponin T, TnT)和肌钙蛋白 I(troponin I, TnI)与心衰的病程进展有很大相关性,两者均为特异性的心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)。尽管很多心衰患者同时患有冠心病,但是,TnI/TnT 的动态变化仍然是心衰患者预后不良的重要体现,在无冠心病的患者中,这些提示作用更为显著^[5]。然而,仅有 6%~10% 的心衰患者会出现 cTn 阳性,其敏感度较低。高敏肌钙蛋白(high sensitive cTn, hs-cTn)问世后,90% 以上的患者都可以检测到 hs-cTn 的表达,有效提高了 cTn 在心衰诊疗过程中的敏感度,使得 hs-cTn 能在更多的心衰患者中发挥评估作用。

钠尿肽(natriuretic peptides, NP)是反映心肌容量负荷最经典的标志物,反映室壁压力变化情况。心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)主要由心房肌细胞分泌,储存在心房颗粒中;不同于 ANP,BNP 由心室肌细胞分泌后即入血,因此更适

合作为心衰的生物标志物^[6]。BNP 前体形成后被水解为 BNP 和无活性的 N 末端前体 BNP(N-terminal proBNP, NT-proBNP),BNP 由血清中的钠尿肽受体 C 和中性内肽酶降解,NT-proBNP 在肌肉、肝脏等组织器官中降解^[7]。BNP 与 NT-proBNP 的应用价值相当,但 NT-proBNP 的半衰期长于 BNP(120 min 比 20 min),此外,NT-proBNP 含量受脑啡肽酶抑制剂等药物的影响更小,因此更适合心衰药物治疗期间,监测疗效。

(二)炎症介质及心肌纤维化标志物

组织损伤通常可以引发自身炎症反应,炎症反应的组分(包括促炎因子、细胞黏附因子、趋化因子)能够参与应激反应和组织修复过程,但长期的慢性炎症反应同样导致心肌纤维化和心衰的进展。细胞表面受体可以被蛋白酶降解并分泌入血,与其他入血的炎症因子一起可以作为心衰的潜在生物标志物。近些年来,这些生物标志物得到大量研究,已被证明与心衰病程显著相关的标志物包括:C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 1(interleukin -1, IL-1)、白介素 6(interleukin-6, IL-6)等经典炎症因子^[8]。

此外,一些新型的炎症标志物同时能够直接参与心肌纤维化和心肌重构的病理生理过程,也被证实能够作为心衰生物标志物。生长分化因子 15(growth differentiation factor 15, GDF-15)是一种跨膜蛋白,能够作为细胞损伤和炎症反应的标志物;肿瘤生成抑制因子 2(suppression of tumorigenicity 2, ST2)是 IL-1 家族中的一员,膜结合 ST2 与 IL-33 的结合能够发挥抗心肌肥厚和抗纤维化作用,而可溶性 ST2(soluble ST2, sST2)则发挥相反作用^[9-10];半乳糖凝集素 3(galactin-3, Gal-3)能够激活巨噬细胞和促进纤维增殖^[11]。这些新型的标志物均与心衰病程有显著相关性。

(三)心肌重构标志物

心肌重构表现为心脏的大小、形状和收缩力随着心衰病程逐步改变的过程,是心衰病程中最主要的解剖学特点。在组织学方面,心肌重构涉及心肌细胞的肥大、凋亡和心脏间质细胞的增殖,后者还会引起心肌细胞外间质(如胶原纤维)的堆积。因此,心肌重构可以通过检测分泌到血液中的细胞外间质的表达量和活性来反映,这些分泌物包括胶原的代谢产物和影响基质代谢的基质金属蛋白酶(matrix metalloprotein protein, MMP)及其抑制剂。

近年来, MMP 在评估心肌重构中的应用得到了广泛研究, MMP 及其抑制剂的水平以及二者之间的比值被认为与心肌重构的进程存在较大的相关性, 对心衰患者的预后有一定的指导价值。

(四) 神经内分泌激素

系统性的神经内分泌激活是心衰发病过程中的重要病理生理机制。心功能不全发生时, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 和交感神经系统相继激活, 其引起的血管收缩和水钠潴留在短期内可以提高心输出量, 但其持续升高会导致心脏负荷增加和心肌重构, 导致心功能恶化和心衰进展。血清中神经内分泌激素的含量能够反映心衰患者病情的严重程度, 能够作为心衰的生物标志物。无论是否存在症状, 心衰患者血清中去甲肾上腺素和醛固酮的含量均显著增加^[12], 并随着病情的进展进一步升高^[13]。然而, 神经内分泌激素的测量存在一定难度, 客观上限制了其作为心衰生物标志物的临床应用。

(五) 其他标志物

微小 RNA 和其他非编码 RNA 在心衰的调节过程中也发挥重要作用, 在血清中较为稳定^[14], 也可以作为心衰的生物标志物。

二、心衰生物标志物在临床中的应用

(一) 预测心衰的发生

心衰的发病率与年龄呈正相关, 50 岁以下人口心衰的发病率 < 1%, 80 岁以上人口可高达 30%。心衰的基础疾病异质性很高, 因此, 心衰的发生很难预测。过去数十年来, 一些研究对心衰预测的标志物进行探讨, 结果表明, 一些生物标志物在单独使用或联合使用时可以预测心衰的发生, 但是, 对于射血分数下降的心衰 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 和射血分数保留的心衰 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF), 其区分能力有限。

1. 心脏负荷标志物和损伤标志物: 年龄、身高体重指数 (body mass index, BMI), 合并高血压、糖尿病、高脂血症、瓣膜病及冠心病等是心衰发病的危险因素, 在此基础上, 多项大型前瞻性研究证实了 NP 在预测心衰发生中的作用。在 NP 的预测能力方面, 研究提示 BNP/NT-proBNP 优于 ANP/NT-proANP^[15]。在心衰病程的早期阶段, NT-proBNP 尤其能发挥重要的预测作用。同时, 伴有基础危险因素的患者可出现 TnT/TnI 表达量升

高, 应用高敏 TnT/TnI 方法进行检测时, 心肌损伤标志物升高的患者比例出现进一步上升, 心肌损伤标志物的动态升高与心衰的发生率呈显著相关性^[16-18]。

2. 肾功能不全标志物: 肾功能不全是心衰的重要危险因素, 多项研究证实, 肾功能不全标志物, 包括肌酐、胱抑素 C 等也能在心衰的预测中发挥作用^[19]。此外, 尿白蛋白肌酐比 (urinary albumin to creatine ratio, UACR) 也可以发挥一定的预测作用^[20]。不过, 上述几项指标的优劣需要更多的研究进行探讨。

3. 炎症标志物: 传统的炎症标志物 TNF- α 、IL-6 和 CRP 能够在一定程度上预测新发心衰事件, 其中 IL-6 的预测作用最强^[8]。在 Framingham 研究中, Gal-3 与心衰的发生有较弱的相关性^[21], 在另一项 PREVENT 研究中, Gal-3 在全人群中并不能预测心衰的发生, 但在高危患者中有较弱的预测作用^[22]。单独应用 sST2 也不能预测心衰的发生^[23]。

4. 多种标志物结合对心衰的预测作用: 多个指标相结合的方法对心衰发生的预测能力可进一步提高。Framingham 心脏病研究中, BNP 与 UACR 联合可预测心衰的发生^[20]。在另外一项研究中, 多次测量 BNP/NT-proBNP 较基线值上升 > 25%, 同时 cTn 较基线值上升 > 50%, 也是预测心衰发生的重要指标^[24]。此外, 其他研究也证实, BNP/NT-proBNP 联合 TnT/TnI 及肾功能不全的标志物胱抑素-C、UACR 等也能够预测心衰的发生^[22]。同时, BNP、hsTnI 和炎症指标 sST2、GDF-15 结合也是新发心衰的预测因子^[21]。结合多项研究结果, 预测心衰的最佳标志物组合是 BNP/NT-proBNP、TnT/TnI 及 UACR^[21, 25-28]。

推荐:

① 测量心肌负荷标志物 (BNP)、心肌损伤标志物 (cTn)、肾功能不全标志物能有效预测心衰的发生, 联合测量能显著提高预测价值。(I 类推荐)

② BNP/NT-proBNP 单独应用或联合 TnT/TnI 或联合 UACR 对新发心衰有一定的预测作用。(I 类推荐)

③ BNP/NT-proBNP, TnT/TnI 联合炎症指标 sST2, GDF-15 对新发心衰有一定的预测作用。(II a 类推荐)

④ 单独应用肾功能不全标志物 (胱抑素-C, UACR)、炎症因子 (TNF- α , IL-6, CRP 或 Gal-3) 对新发心衰的预测作用较弱。(II b 类推荐)

(二) 心衰的诊断

生物标志物联合临床表现可以极大地提高心衰诊断的准确性。BNP/NT-proBNP 是目前最有价值的心衰诊断生物标志物,可用于多种类型的心衰诊断,包括无症状性心衰、慢性失代偿性心衰和急性失代偿性心衰^[29]。

1. 急性失代偿性心衰的诊断:包括 BNP/NT-proBNP 和 sST2。

BNP/NT-proBNP: NP 是急性心衰最重要的生物标志物,其价值在于极高的敏感性和阴性预测值,因此 BNP 低于 100 pg/ml^[30]和 NT-proBNP 低于各年龄层界值^[31](见下文)是排除急性失代偿性心衰的可靠标准,但同时应注意,也有一小部分心衰患者 BNP 升高水平有限,如过度肥胖、心包炎/心包填塞、终末期心肌病以及某些遗传因素等。但是,多种临床情境均可导致 NP 的上升,包括高龄、急性冠脉综合征、肾功能不全、房颤、肺高压、急性肺栓塞、贫血、脓毒血症、二尖瓣反流以及应用特定药物(如重组钠尿肽、脑啡肽酶抑制剂)等^[32],因此其特异性较差,这也导致 NP 诊断心衰的界值较难确定,尤其是在伴有以上混杂因素时,其诊断界值相应提高。但是,不论何种情境的 BNP 升高,均提示心脏的容量负荷出现升高,即使当时不能诊断为心衰,也提示未来心衰的发病风险提高。目前多推荐 BNP 大于 400 pg/ml 或 NT-proBNP 大于各年龄层界值应考虑心衰的诊断^[33]。目前推荐对 BNP/NT-proBNP 的诊断界值推荐见表 2。

sST2: sST2 在急性心衰的诊断中有重要的辅助作用。与 BNP 不同, sST2 的表达量不受年龄、BMI、

房颤、冠心病等因素的影响,具有较高特异度。对于同时伴有心衰症状和 BNP/NT-proBNP 升高的患者, sST2 可进一步辅助急性心衰的诊断。若 sST2 < 35 ng/ml, 仅有 10% 以内的患者发生了急性心衰, 应考虑是否存在其他混杂因素, sST2 介于 35~70 ng/ml 时, 急性心衰的可能性达到 40% 左右, 但病情严重程度较低, sST2 大于 70 mg/ml 时, 提示急性心衰可能性较大, 且患者的炎症反应和心肌纤维化机制已被过度激活, 需要加强抗心肌重构治疗^[35-36]。需要注意的是, sST2 作为炎症指标, 在并发感染性疾病或自身免疫性疾病时, 特异度会受到较大影响。

推荐:

①BNP 和 NT-proBNP 可用作急性心衰的诊断标志物,尤其在临床情况不明的情况下,具有很高的阴性预测值。(I 类推荐)

②BNP < 100 pg/ml 可用于排除急性失代偿性心衰的诊断,有较高的阴性预测值。(I 类推荐)

③NT-proBNP 可用作急性心衰标志物,界值 450 pg/ml (<50 岁), 900 pg/ml (50~75 岁), 1 800 pg/ml (大于 75 岁), 有较高阴性预测值。(I 类推荐)

④BNP > 400 pg/ml 或 NT-proBNP > 450 pg/ml (<50 岁), 900 pg/ml (50~75 岁), 1 800 pg/ml (大于 75 岁)应考虑心衰的诊断。(II a 类推荐)

⑤房颤或脓毒血症时 BNP 对心衰的诊断价值有限。(II b 类推荐)

⑥sST2 对急性失代偿性心衰的诊断有重要的辅助作用,具有较高的阴性预测值。(II a 类推荐)

2. HFpEF 的诊断:包括心肌负荷标志物、心肌

表 2 BNP/NT-proBNP 应用于排除和诊断急性心衰时的推荐界值^[34]

组别	界值	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
排除急性心衰					
BNP	<30~50 pg/ml	97%	-	-	96%
NT-proBNP	<300 pg/ml	99%	-	-	99%
诊断急性心衰					
单一界值法					
BNP	>100 pg/ml	90%	76%	79%	89%
NT-proBNP	>900 pg/ml	90%	85%	76%	94%
复合界值法					
BNP	<100 pg/ml (排除)	90%	73%	75%	90%
	100~400 pg/ml (灰区)	-	-	-	-
	>400 pg/ml (诊断)	63%	91%	86%	74%
NT-proBNP	<450 pg/ml (<50 岁)	90%	84%	88%	66%
	<900 pg/ml (50~75 岁)	90%	84%	88%	66%
	<1 800 pg/ml (>75 岁)	90%	84%	88%	66%

注:BNP 示 B 型钠尿肽;NT-proBNP 示 N 末端前体 BNP;“-”示无相关数据

负荷标志物以及多种标志物结合对 HFpEF 的诊断。HFpEF 的诊断尚缺乏公认的可靠标准,目前将之定义为出现心衰症状但射血分数(ejection fraction, EF)未出现显著降低的临床情况,具有很强的主观性。因此,结合生物标志物对 HFpEF 的诊断很有意义,目前这一领域正在进行广泛的研究和探索。

心肌负荷标志物: HFpEF 患者多表现为心室肌的增厚、心室容量降低和室壁张力的轻度增高。因此,其 NP 水平较正常人升高,但低于 HFrEF 患者。目前推荐将 BNP $\geq 35\sim 100$ pg/ml 或 NT-proBNP $\geq 125\sim 800$ pg/ml(不同指南定义界值存在差异)定为 HFpEF 的诊断界值^[37]。然而,如果同时存在使 BNP 升高或降低的混杂因素,应对这一界值进行调整,但具体调整幅度尚无定论。

其他可能有诊断价值的标志物:包括舒张功能不全标志物、心肌重构标志物、炎症标志物和微小 RNA。

舒张功能不全标志物:大部分 HFpEF 患者伴有室舒张功能障碍。胰岛素样生长因子结合蛋白-7 被证实能够反映心室的舒张功能,研究提示,其水平与心脏彩超测得的 E/E', E/A 比值和左房容积指数等指标相关^[38-39]。因此,该标志物可能为 HFpEF 的诊断提供参考,但目前尚缺乏可靠的临床试验。

心肌重构标志物: HFpEF 患者常伴有心肌重构和细胞外基质的堆积,因此,心肌重构标志物也能在一定程度上为 HFpEF 的诊断提供线索,包括胶原代谢产物、MMP 等^[40-41]。但目前尚缺乏可靠的界值和证据。

炎症标志物:炎症标志物 sST2 被证实与左室舒张末压有相关性,能够指导 HFpEF 的诊断^[42], Gal-3 也被证实有一定的诊断价值^[43],尚待进一步研究证实。

微小 RNA:研究表明, HFpEF 患者的血清中,微小 RNA29a、1、21 和 133a 可能与心肌重构有关^[44],未来也有可能指导 HFpEF 的诊断,但目前其快速检测手段尚不成熟。

多种标志物结合对 HFpEF 的诊断:多种标志物结合能够增加 HFpEF 的诊断效能,有研究显示,结合心肌重构标志物 MMP2、MMP8、MMP4 抑制剂, N 末端前体胶原蛋白 III 和 BNP 能够提高 HFpEF 的诊断效能(曲线下面积 0.79)^[40]。多种标志物结合也是未来 HFpEF 诊断手段的一个研究方向。

推荐:

①BNP ≥ 100 pg/ml 或 NT-proBNP ≥ 800 pg/ml 可作为 HFpEF 的诊断界值,合并肺疾病、肾功能不全、肥胖等临床情况时,BNP 的界值应上下微调。(II a 类推荐)

②BNP 联合舒张功能标志物、心肌重构标志物、炎症标志物等可以提高 HFpEF 的诊断效能。(II b 类推荐)

(三) 心衰的预后评估

1. 慢性心衰的预后评估:包括 BNP / NT-proBNP、TnT/TnI、炎症和心肌纤维化标志物和神经内分泌激素。心衰患者的预后与心衰的进程和进展速度有很大关系,这些信息不能通过常规检查获得。心衰生物标志物能够体现心肌负荷状态、心肌损伤、心肌重构及诱发重构的慢性炎症水平,因此对预后的评估有很大的意义^[45]。

BNP/NT-proBNP:BNP/NT-proBNP 的水平与心衰的严重程度呈正相关,患者的纽约心功能分级、舒张末压、血流动力学紊乱程度均与 BNP / NT-proBNP 水平密切相关^[46]。因此,BNP / NT-proBNP 可作为评估心衰患者预后的标志物。研究显示,BNP 水平每升高 100 pg/ml,死亡风险升高 35%^[47]。

TnT/TnI:在不伴有冠心病或急性冠脉综合征的心衰患者中,TnT/TnI 也可能轻度升高,提示心衰会造成心肌细胞损伤。心肌损伤标志物水平与心功能分级、血流动力学和死亡率呈独立正相关^[48-49]。在高敏 cTn 时代,几乎所有心衰患者的血清中都可以检测到 cTn,因此,cTn 作为心衰患者预后评估标志物的可行性得到了提升^[50]。研究提示,无论心衰患者的基础疾病是否存在缺血因素,当 TnT 水平 >0.018 ng/ml 时,全因死亡、心源性死亡及住院率均上升 2 倍以上^[51]。

炎症和心肌纤维化标志物:血清 sST2 较为稳定,与 NP 和心肌损伤标志物相比,其水平不受年龄、肾功能、BMI 的影响,因此,sST2 的特异度较高,尤其在心肌纤维化相关的疾病中,具有较高的预后评估价值。一些研究显示,sST2 的水平与慢性心衰患者的预后呈负相关,sST2 界值定为 35 pg/ml 时,可以较好地地区分高危和低危患者^[52]。不过,单次测量 sST2 对心衰患者预后的评价效能,在另外一些研究中并不令人满意。重复测量 sST2 能够获得更高的预测效能,若心衰患者的 sST2 水平呈动态上升,则提示预后不良^[53]。研究显示,首次测量 sST2 <35 pg/ml

的心衰患者,若治疗后再次测量上升至 35 pg/ml 以上,提示预后不良($HR\ 3.64, P<0.001$)^[54]。

Gal-3 在一些研究中也证实与心衰患者的死亡率存在一定联系^[55-56],但其预测效能较弱。并且,由于 Gal-3 水平与肾功能直接相关,因此,在心衰合并肾功能不全的患者中, Gal-3 对预后的评估效能较弱^[57]。

神经内分泌激素:肾上腺髓质素前体中段肽(mid-region pro-adrenomedullin, MR-proADM)是肾上腺髓质激素产生过程中的代谢产物,其升高意味着交感系统的激活。研究显示,MR-proADM 与心衰患者的死亡率独立相关^[58],MR-proADM 升高的患者可能需要更多的抗交感治疗。但是 MR-proADM 评估心衰预后具体界值和预测效能尚待进一步研究证实。

推荐:

①BNP/NT-proBNP 可作为预后评估的有效手段,伴随心功能分级、血流动力学数据的恶化,指导意义更大。(I 类推荐)

②cTn 也可作为预后评估的指标,hs-cTn 具有更高的灵敏度,对心衰患者预后价值更大。(I 类推荐)

③sST2 可作为心衰患者预后评估的参考,重复测量出现动态升高者提示预后差。(II a)

④MR-proADM 对评估心衰患者的短期预后有一定意义。(II b)

2. 急性心衰的预后评估:包括 BNP/NT-proBNP、TnT/TnI、炎症和心肌纤维化标志物和 MR-proADM。急性失代偿性心衰患者的 3 个月死亡率约为 10%,1 年死亡率约为 30%,3 个月再住院率约为 1/3。因此,对高危患者的识别和预后的评估以及早期的强化治疗非常重要。依靠症状、体征和常规检查对预后的评估能力有限,因此,生物标志物对急性心衰患者的危险分层非常重要。这些标志物包括负荷标志物(NP),心肌损伤标志物(cTn),炎症和心肌重构标志物(CRP、sST2、Gal3),神经内分泌标志物(MR-proADM、C 末端前体血管加压素 CT-proAVP)等。

BNP/NT-proBNP:急性心衰患者入院时的 BNP/NT-proBNP 水平与患者预后独立相关。研究显示,入院时 BNP 水平大于 480 pg/ml 急性心衰患者 6 个月内再发心衰的风险大于 50%^[59],>840 ng/ml 者机械通气率和住院时间大幅上升^[33]。NT-proBNP>986 pg/ml 的急性心衰患者 1 年内死亡率较界值以

下患者提高接近 3 倍($P<0.001$)^[60]。

与入院时 NP 水平相比,出院前 BNP/NT-proBNP 水平和住院期间变化率与急性心衰患者预后的关系更为显著。研究显示,出院前 BNP 水平<430 pg/ml 的急性心衰患者,30 d 再入院率显著下降^[61];住院期间 NT-proBNP 水平下降小于 30% 的患者,死亡率和再次住院率较其他患者升高 1 倍以上^[62-63]。

TnT/TnI:急性心衰患者 cTn 的升高同样反映预后变差,cTn 阳性的患者 1 年内死亡率较阴性患者升高 3 倍左右。cTn 阴性可帮助识别急性心衰的低危患者^[64]。同时,cTn 的动态上升更加提示预后不良。hs-cTn 为急性心衰预后评估开启了新的时代,急性心衰患者仅 6%~10% 能检测到 cTn 的表达,但几乎所有患者就能检测到 hs-cTn 阳性,hs-cTn 的基础水平、住院期间的变化均与急性心衰的预后密切相关^[50]。

炎症和心肌纤维化标志物:sST2 在急性心衰中也是特异性较高的一种标志物,其水平与心功能分级、射血分数独立相关,同时不受年龄、BMI、缺血因素、房颤等混杂因素的影响,具有很好的应用前景。单次测量 sST2 大于 35 ng/ml 及多次测量动态升高均是预后不良的重要提示^[35,65-66]。

Gal-3 能在一定程度上反映急性心衰患者的短期预后和长期预后^[67-68],与其他标志物不同, Gal-3 的水平较为稳定,受治疗的影响不大,作为生物标志物很有前景,但其具体界值还需要进一步研究。

MR-proADM:MR-proADM 在评估急性心衰的短期预后方面有重要作用。研究显示,与 BNP 或 cTn 相比,MR-proADM 对急性心衰患者 90 d 死亡率的预测作用更强。对于通过 BNP 和 cTn 被分层为高危的急性心衰患者,约 1/3 在测量 MR-proADM 后被重新划分为低危患者,且其预测能力更准确。MR-proADM 界值为 1.985 nmol/ml 时,急性心衰患者 90 d 死亡率差异可达 3 倍以上^[69]。

推荐:

①BNP/NT-proBNP 可作为急性心衰的预后评估指标,BNP 大于 480~840 ng/ml 或 NT-proBNP 大于 1 000 pg/ml 的患者事件率显著升高,出院前 BNP/NT-proBNP 水平及住院期间变化率对于急性心衰预后评估更有意义。(I 类推荐)

②cTn 阴性可作为急性心衰高危患者的排除标准之一。(I 类推荐)

③sST2 单次测量或多次测量动态升高提示急

性心衰患者预后不良,可作为BNP/NT-proBNP的补充。(II a类推荐)

④MR-proADM的升高对急性心衰短期预后具有指导作用。(II b类推荐)

3.HFpEF的预后评估:包括BNP/NT-proBNP和炎症和心肌纤维化标志物。HFpEF近些年来才被提出,其死亡率比HFrEF低1/3左右。尽管如此,对HFpEF患者的预后评估也很重要,一些生物标志物在其中发挥了一定作用。

BNP / NT-proBNP: 尽管 BNP / NT-proBNP 在 HFrEF 中的作用被广泛证实,但其在 HFpEF 预后评估中的证据相对较少^[70-71]。有研究证实,虽然 NT-proBNP 在 HFpEF 中的上升程度低于 HFrEF 患者,但其对预后评估能力在两种类型的心衰中类似^[72]。同时,NT-proBNP 的动态升高也提示 HFpEF 患者预后不良。

炎症和心肌纤维化标志物:一些研究提示 Gal-3 升高提示 HFpEF 患者预后不良, Gal-3<17.8 ng/ml 提示低危; Gal-3 介于 17.9~25.9 ng/ml 之间提示中危, Gal-3>25.9 ng/ml 提示高危^[55,73]。不过,伴有房颤、肾功能衰竭等疾病时,该界值是否需要调整尚需进一步研究。

sST2 在 HFpEF 患者中升高与舒张功能障碍、室壁僵硬程度相关。sST2>32 ng/ml 提示预后不良^[74],但伴有混杂因素时是否需要调整尚不明确。另有研究显示,在 HFrEF 和 HFpEF 中,sST2 升高均提示不良预后,提示 sST2 对 HFpEF 的预后评估也有一定的价值^[75]。

推荐:

①NT-proBNP 也可用作 HFpEF 预后的评估,但证据较少。NT-proBNP>300 pg/ml 提示预后不良。(II a类推荐)

②Gal-3 在 HFpEF 的预后评估和危险分层中有一定作用,但在肾功能不全患者中评估价值有限。(II b类推荐)

③sST2 对 HFpEF 的预后评估有一定作用。(II b类推荐)

(四) 指导心衰治疗

1. 评估急性心衰的治疗效果:急性心衰的主要诱因是心室容量负荷的迅速增加以及后续的氧供失衡导致的心肌缺血和心肌损伤,在有效的减负荷治疗后,BNP/NT-proBNP 和 cTn 都能在一定程度上回落,BNP/NT-proBNP 的回落水平可能达到 25%~40%。sST2 主要反映心肌的炎症水平和重构情况,

同时与室壁张力存在相关性,因此,减负荷治疗后 sST2 也可以出现回落,治疗有效的情况下,sST2 的回落水平可达到 20% 以上。如果这些指标在治疗后没有达到应有的回落水平或反而上升,则提示治疗效果不佳。但是,各项指标的理想回落水平目前并无定论,尚待进一步研究。

Gal-3 主要反映心肌的炎症水平和纤维化情况,因此急性心衰期间即使接受了有效的治疗,短期内 Gal-3 水平也不会出现大幅波动,不适宜指导急性心衰的治疗。

急性心衰可能引发心肾综合征,影响肾功能。因此,肾功能的标志物(包括血肌酐、尿素、胱抑素-C)的波动也可以反映急性心衰的治疗效果,但目前并无公认的评估界值。

推荐:

①BNP/NT-proBNP、cTn 和 sST2 在急性心衰治疗期间的回落水平有助于评价治疗效果,但其理想回落水平尚未确定。(II a类推荐)

②Gal-3 不适合急性心衰治疗效果的评估。(III类推荐)

③肾功能标志物(血肌酐、尿素、胱抑素-C)对急性心衰的治疗效果有一定的指导作用。(II b类推荐)

2. 指导慢性心衰的治疗:包括以 BNP / NT-proBNP 作为治疗目标和其他生物标志物对心衰治疗的指导。目前慢性心衰的治疗目标多基于患者心衰症状以及对改善预后治疗的耐受程度,属于经验性治疗,而目前的指南对改善预后治疗也仅仅做出了目标剂量的推荐,缺乏指导个体化治疗的评估手段。自其诞生起,心衰的生物标志物是否能够作为慢性心衰的治疗靶点就一直是研究热点。多项研究就以生物标志物为治疗目标和经验性治疗对慢性心衰患者的治疗效果进行了评估。

以 BNP / NT-proBNP 作为治疗目标:BNP / NT-proBNP 是迄今为止应用最广泛的心衰生物标志物,因此,以其为治疗目标的研究最为丰富,其中,近年来研究多以 NT-proBNP 为靶点。各项研究制定的 NT-proBNP 靶点不尽相同,介于 850~1 700 pg/ml 之间,或是以 NT-proBNP 较基线水平的降幅作为靶点。尽管一些研究取得了阳性结果,提示以 BNP/NT-proBNP 指导治疗能够改善慢性心衰患者的预后^[76-77],但更多的研究取得了中性结果^[78-80]。并且,以 BNP/NT-proBNP 指导治疗多数应用了更多的 β 受体抑制剂、RAAS 抑制剂及利尿剂等药物,其安

全性终点结果也存在较大差异。有 meta 分析显示以 NT-proBNP 为治疗目标能够为慢性心衰带来获益,但其入选的随机对照试验均未能取得统计学差异,仅通过统计学处理才得到显著获益的综合结果^[81]。因此,BNP/NT-proBNP 指导治疗能否获益目前仍存在争议,也未能确立合适的 BNP/NT-proBNP 水平作为慢性心衰的治疗目标。

近年来,血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor-nepriylsin inhibitor, ARNI)逐渐在临床广泛应用。BNP 作为 ARNI 的主要作用靶点,其治疗后的水平变化受到了广泛关注。PARADIGM-HF 研究显示,接受 ARNI 治疗 8~10 周后,患者的中位 BNP 水平出现升高,其中 18% 的患者出现 2 倍以上升高,6% 的患者出现 3 倍以上升高,但患者的 NT-proBNP 水平并未出现显著变化,提示在 ARNI 治疗人群中,NT-proBNP 受到药物治疗的影响更小。但是,在该项研究中,BNP 升高明显的患者预后显著恶化,提示 BNP 仍旧是接受 ARNI 治疗的心衰患者预后评估的有效指标^[82]。

此外,在重组钠尿肽治疗的患者中,药物应用对 BNP 监测值影响较大,药物输注 24 h 内 BNP 水平存在大幅升高。监测 BNP 至少要在药物半衰期后,代谢完成后采血,在一定程度上延误疗效监测。因此,BNP 在这部分患者中并不适合疗效评估使用,但 NT-proBNP 的测量值则受药物影响较小,仍可作为可靠的监测手段^[83]。

其他生物标志物对心衰治疗的指导:一些回顾性研究提示,sST2 和 Gal-3 作为炎症指标和心肌纤维化的标志物,能够在心衰治疗策略选择过程中发挥一定的作用。有研究提示,sST2 升高的心衰患者心肌纤维化激活显著,使用大剂量的 RAAS 抑制剂和 β 受体抑制剂可以取得较好的治疗效果^[11,54,84]。也有研究提示 Gal-3 升高的患者对他汀治疗的反应不佳^[85]。然而,这些结果均为回顾性研究取得的结论,对治疗选择有一定的提示,真正用于治疗指导尚需前瞻性研究进行探索。

推荐:

①以 BNP/NT-proBNP 作为慢性心衰的治疗目标是否能够获益尚缺乏可靠的证据。(IIb 类推荐)

②sST2 和 Gal-3 水平对慢性心衰的治疗选择可能有一定的提示作用。(IIb 类推荐)

三、心衰生物标志物的应用前景和挑战

心衰的发病率与年龄呈正相关,随着老龄化的进展,心衰的发病率会进一步升高,根据生物标志

物对心衰进行早期诊断、预后评估并指导治疗非常必要,虽然近年来已发现多个有应用前景的标志物,但将这些标志物用于指导临床仍然面临很多障碍和挑战。

在诊断方面,虽然大量研究证实 BNP/NT-proBNP 拥有极高的敏感度,但特异度较低影响了诊断的效率,在应用于不同临床情境时,BNP/NT-proBNP 的界值也多有调整。同时,BNP/NT-proBNP 对各种类型的心衰区分能力较弱。近年来发现的 sST2 和 Gal-3 的特异度相对较高,为将来增加特异度指标提供了有力的支撑。此外,对于不同病因和不同类型心衰进行鉴别对治疗的影响很大,然而目前缺乏生物标志物可以对心衰的各种亚型进行识别,未来需要进一步探索。

在评估预后和指导治疗方面,生物标志物还有很大的发展空间。一些标志物虽然被证实可以评估预后,但其对治疗决策的指导标准目前还未能建立。临床既需要一些标志物对患者的治疗侧重方向进行指导,也需要一些标志物作为治疗目标,帮助心衰患者的治疗实现个体化、精准化,而不是单纯按照指南提出的药物目标剂量进行治疗。

本专家共识汇总了目前得到认可的心衰生物标志物的应用和缺陷,希望能够对临床应用和未来的进一步探索提供参考。

(俞梦越、武德崑 执笔)

参与编写的专家委员会成员(按姓氏汉语拼音排序):陈晖(首都医科大学附属北京友谊医院心脏中心);陈兴明(战略支援部队特色医学中心检验科);戴天然(北京航天总医院心血管内科);郭瑞威(解放军昆明总医院心血管内科);黄改荣(河南省人民医院心血管内科);贾克刚(天津泰达心血管病医院检验科);柯大智(重庆医科大学附属第二医院老年病科);李贵华(北京市垂杨柳医院心血管内科);李琦(中国中医科学院西苑医院检验科);刘健(北京大学人民医院心脏中心);卢长林(首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心);钱海燕(中国医学科学院阜外医院心内科);饶向荣(中国中医科学院广安门中医院肾病科);宋庆桥(中国中医科学院广安门中医院心内科);苏明(北京大学人民医院检验科);王贵松(北京大学第三医院心内科);王红石(首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心);韦丙奇(中国医学科学院阜外医院心内科);许骥(首都医科大学宣武医院心脏内科);武德崑(北京航天总医院心血管内科);俞梦越(中国医学科学院阜外医院心内科);袁慧(首都医科大学安贞医院检验科);曾宪涛(武汉大学中南医院循证与转化医学中心);曾勇(首都医科大学安贞医院心内科);张宇辉

(中国医学科学院阜外医院心内科);钟久昌(上海交通大学医学院附属瑞金医院高血压科);周洲(中国医学科学院阜外医院实验诊断中心)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(6): 776-803. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.025.
- [2] Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2017, 135(22): e1054-e1091. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000490.
- [3] de Boer RA, Daniels LB, Maisel AS, et al. State of the art: newer biomarkers in heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2015, 17(6): 559-569. DOI: 10.1002/ehf.273.
- [4] 中华医学会检验分会, 卫生部全国临床检验标准委员会临床应用准则专家委员会, 卫生部临床检验中心, 中华检验医学杂志编辑委员会. 冠状动脉疾病和心力衰竭时心脏标志物临床检测应用建议[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(9): 774-778. DOI: 10.3760/j.issn:1009-9158.2006.09.002.
- [5] De Boer RA, Pinto YM, Van Veldhuisen DJ. The imbalance between oxygen demand and supply as a potential mechanism in the pathophysiology of heart failure: the role of microvascular growth and abnormalities[J]. Microcirculation, 2003, 10(2): 113-126. DOI: 10.1038/sj.mn.7800188.
- [6] Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload[J]. J Clin Invest, 1995, 96(3): 1280-1287. DOI: 10.1172/JCI118162.
- [7] Schou M, Dalsgaard MK, Clemmesen O, et al. Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men[J]. J Appl Physiol (1985), 2005, 99(5): 1676-1680. DOI: 10.1152/jappphysiol.00641.2005.
- [8] Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, et al. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(19): 2129-2137. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.045.
- [9] Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker[J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(10): 827-840. DOI: 10.1038/nrd2660.
- [10] 王运红, 周琼, 安涛, 等. 中国社区人群可溶性ST2血浆水平的参考值范围及影响因素[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(10): 900-903. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.10.012.
- [11] Du XJ, Zhao WB, Nguyen MN. beta-Adrenoceptor activation affects galectin-3 as a biomarker and therapeutic target in heart disease[J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(14): 2449-2464. DOI: 10.1111/bph.14620.
- [12] Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)[J]. Circulation, 1990, 82(5): 1724-1729. DOI: 10.1161/01.cir.82.5.1724.
- [13] Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure[J]. N Engl J Med, 1984, 311(13): 819-823. DOI: 10.1056/NEJM198409273111303.
- [14] Tijssen AJ, Pinto YM, Creemers EE. Circulating microRNAs as diagnostic biomarkers for cardiovascular diseases[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2012, 303(9): H1085-H1095. DOI: 10.1152/ajpheart.00191.2012.
- [15] McKie PM, Cataliotti A, Sangaralingham SJ, et al. Predictive utility of atrial, N-terminal pro-atrial, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides for mortality and cardiovascular events in the general community: a 9-year follow-up study[J]. Mayo Clin Proc, 2011, 86(12): 1154-1160. DOI: 10.4065/mcp.2011.0437.
- [16] Daniels LB, Laughlin GA, Clopton P, et al. Minimally elevated cardiac troponin T and elevated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality in older adults: results from the Rancho Bernardo Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(6): 450-459. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.033.
- [17] Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population[J]. Circulation, 2006, 113(16): 1958-1965. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.609974.
- [18] Evans JDW, Dobbin SJH, Pettit SJ, et al. High-sensitivity cardiac troponin and new-onset heart failure: a systematic review and meta-analysis of 67, 063 patients with 4, 165 incident heart failure events[J]. JACC Heart Fail, 2018, 6(3): 187-197. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.11.003.
- [19] Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35(6): 1628-1637. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00582-9.
- [20] Velagaleti RS, Gona P, Larson MG, et al. Multimarker approach for the prediction of heart failure incidence in the community[J]. Circulation, 2010, 122(17): 1700-1706. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.929661.
- [21] 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.129437.
- [22] Brouwers FP, van Gilst WH, Damman K, et al. Clinical risk stratification optimizes value of biomarkers to predict new-onset heart failure in a community-based cohort[J]. Circ Heart Fail, 2014, 7(5): 723-731. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001185.
- [23] Hughes MF, Appelbaum S, Havulinna AS, et al. ST2 may not be a useful predictor for incident cardiovascular events, heart failure and mortality[J]. Heart, 2014, 100(21): 1715-1721. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305968.
- [24] Glick D, deFilippi CR, Christenson R, et al. Long-term trajectory of two unique cardiac biomarkers and subsequent left ventricular structural pathology and risk of incident heart failure in community-dwelling older adults at low baseline risk [J]. JACC Heart Fail, 2013, 1(4): 353-360. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.04.007.
- [25] Smith JG, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Assessment of

- conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(21): 1712-1719. DOI:10.1016/j.jacc.2010.05.049.
- [26] McKie PM, AbouEzzeddine OF, Scott CG, et al. High-sensitivity troponin I and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict heart failure and mortality in the general population[J]. *Clin Chem*, 2014, 60(9): 1225-1233. DOI: 10.1373/clinchem.2014.222778.
- [27] Wannamethee SG, Welsh P, Whincup PH, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide but not copeptin improves prediction of heart failure over other routine clinical risk parameters in older men with and without cardiovascular disease: population-based study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(1): 25-32. DOI:10.1093/eurjhf/hft124.
- [28] Agarwal SK, Chambless LE, Ballantyne CM, et al. Prediction of incident heart failure in general practice: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study[J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(4): 422-429. DOI: 10.1161 / CIRCHEARTFAILURE.111.964841.
- [29] Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting [J]. *Bmj*, 2015, 350:h910. DOI:10.1136/bmj.h910.
- [30] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(3): 161-167. DOI:10.1056/NEJMoa020233.
- [31] Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(11): 1191-1200. DOI: 10.1016 / j. jacc.2018.01.021.
- [32] Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(6): 715-731. DOI:10.1002/ejhf.1494.
- [33] Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(9): 824-839. DOI:10.1016/j.ejheart.2008.07.014.
- [34] Ibrahim NE, Januzzi J Jr. Established and emerging roles of biomarkers in heart failure[J]. *Circ Res*, 2018, 123(5): 614-629. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.312706.
- [35] Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, et al. Cardiac biomarkers in the emergency department: the role of soluble ST2 (sST2) in acute heart failure and acute coronary syndrome-there is meat on the bone[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(2). pii: E270. DOI:10.3390/jcm8020270.
- [36] 戴谦, 吴炯, 郭玮, 等. 可溶性 ST2 的检测性能评价及对心力衰竭患者的诊断价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2014, 37(5): 394-398. DOI:10.3760/ema.j.issn.1009-9158.2014.05.019.
- [37] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(14): 1787-1847. DOI: 10.1093 / eurheartj / ehs104.
- [38] Gandhi PU, Gaggin HK, Sheftel AD, et al. Prognostic usefulness of insulin-like growth factor-binding protein 7 in heart failure with reduced ejection fraction: a novel biomarker of myocardial diastolic function? [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(10): 1543-1549. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.08.018.
- [39] Gandhi PU, Gaggin HK, Redfield MM, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-7 as a biomarker of diastolic dysfunction and functional capacity in heart failure with preserved ejection fraction: results from the RELAX trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(11): 860-869. DOI: 10.1016 / j. jchf.2016.08.002.
- [40] Zile MR, Desantis SM, Baicu CF, et al. Plasma biomarkers that reflect determinants of matrix composition identify the presence of left ventricular hypertrophy and diastolic heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(3): 246-256. DOI: 10.1161 / CIRCHEARTFAILURE.110.958199.
- [41] González A, López B, Querejeta R, et al. Filling pressures and collagen metabolism in hypertensive patients with heart failure and normal ejection fraction[J]. *Hypertension*, 2010, 55(6): 1418-1424. DOI: 10.1161 / HYPERTENSIONAHA.109.149112.
- [42] Bartunek J, Delrue L, Van Durme F, et al. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(25): 2166-2174. DOI:10.1016/j.jacc.2008.09.027.
- [43] Gopal DM, Kommineni M, Ayalon N, et al. Relationship of plasma galectin-3 to renal function in patients with heart failure: effects of clinical status, pathophysiology of heart failure, and presence or absence of heart failure[J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1(5): e000760. DOI: 10.1161 / JAHA.112.000760.
- [44] Cruz MS, da Silva AMG, de Souza KSC, et al. miRNAs emerge as circulating biomarkers of post-myocardial infarction heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2019. DOI: 10.1007 / s10741-019-09821-1.
- [45] Bouwens E, Brankovic M, Mouthaan H, et al. Temporal patterns of 14 blood biomarker candidates of cardiac remodeling in relation to prognosis of patients with chronic heart failure-the bio-shift study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(4): e009555. DOI:10.1161/jaha.118.009555.
- [46] Stienen S, Salah K, Eurlings LW, et al. Challenging the two concepts in determining the appropriate pre-discharge N-terminal pro-brain natriuretic peptide treatment target in acute decompensated heart failure patients: absolute or relative discharge levels? [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(9): 936-944. DOI:10.1002/ejhf.320.
- [47] Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, et al. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review[J]. *BMJ*, 2005, 330(7492): 625. DOI:10.1136/bmj.330.7492.625.
- [48] Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, et al. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure[J]. *Circulation*, 2003, 108(7): 833-838. DOI:10.1161/01.CIR.0000084543.79097.34.
- [49] Hudson MP, O'Connor CM, Gattis WA, et al. Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: a prospective analysis[J]. *Am Heart J*, 2004, 147(3): 546-552. DOI:10.1016/j.ahj.2003.10.014.
- [50] 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. DOI:10.1002/ejhf.341.

- [51] Aimo A, Januzzi J Jr, Vergaro G, et al. prognostic value of high-sensitivity troponin T in chronic heart failure: an individual patient data meta-analysis[J]. *Circulation*, 2018, 137(3):286-297. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031560.
- [52] Ky B, French B, McCloskey K, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(2): 180-187. DOI: 10.1161 / CIRCHEARTFAILURE.110.958223.
- [53] Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, et al. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(3): 418-426. DOI: 10.1161 / CIRCHEARTFAILURE.113.001036.
- [54] Gaggin HK, Motiwala S, Bhardwaj A, et al. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and beta-blocker therapy in chronic heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(6): 1206-1213. DOI: 10.1161 / CIRCHEARTFAILURE.113.000457.
- [55] 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. DOI: 10.1007 / s00392-010-0125-y.
- [56] Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, et al. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(5):511-518. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs205.
- [57] Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(2): 158-166. DOI: 10.1016 / j.jacc.2013.07.087.
- [58] Zairis MN, Tsiaousis GZ, Georgilas AT, et al. Multimarker strategy for the prediction of 31 days cardiac death in patients with acutely decompensated chronic heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 141(3): 284-290. DOI: 10.1016 / j.ijcard.2008.12.017.
- [59] Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea[J]. *Ann Emerg Med*, 2002, 39(2): 131-138. DOI: 10.1067 / mem.2002.121483.
- [60] Januzzi J Jr, Sakhuja R, O'Donoghue M, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(3): 315-320. DOI:10.1001/archinte.166.3.315.
- [61] Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, et al. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims[J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(5): 628-636. DOI: 10.1161 / CIRCHEARTFAILURE.111.962290.
- [62] Stienen S, Salah K, Eurlings LW, et al. Targeting N-terminal pro-brain natriuretic peptide in older versus younger acute decompensated heart failure patients[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(9):736-745. DOI:10.1016/j.jchf.2016.05.007.
- [63] Salah K, Kok WE, Eurlings LW, et al. A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European collaboration on acute decompensated heart failure: ELAN-HF Score[J]. *Heart*, 2014, 100(2):115-125. DOI:10.1136/heartjnl-2013-303632.
- [64] Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(20):2117-2126. DOI:10.1056/NEJMoa0706824.
- [65] van Vark LC, Lesman-Leege I, Baart SJ, et al. Prognostic value of serial ST2 measurements in patients with acute heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(19): 2378-2388. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.026.
- [66] Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with acute decompensated heart failure randomized to sacubitril-valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(40): 3345-3352. DOI:10.1093/eurheartj/ehz240.
- [67] Chen A, Hou W, Zhang Y, et al. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: a meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 182: 168-170. DOI: 10.1016 / j.ijcard.2014.12.137.
- [68] van der Velde AR, Gullestad L, Ueland T, et al. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(2): 219-226. DOI: 10.1161 / circheartfailure.112.000129.
- [69] Maisel A, Mueller C, Nowak RM, et al. Midregion pro-hormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(10): 1057-1067. DOI:10.1016/j.jacc.2011.06.006.
- [70] Cleland JG, Taylor J, Tendera M. Prognosis in heart failure with a normal ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(8): 829-830. DOI:10.1056/NEJMc076179.
- [71] Grewal J, McKelvie RS, Persson H, et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic Peptide and brain natriuretic peptide to predict cardiovascular outcomes in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(6): 733-737. DOI: 10.1016 / j.amjcard.2008.04.048.
- [72] Anand IS, Rector TS, Cleland JG, et al. Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE trial[J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(5): 569-577. DOI: 10.1161 / CIRCHEARTFAILURE. 111.962654.
- [73] Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study[J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(1):72-78. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963637.
- [74] Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin[J]. *Circulation*, 2015, 131(14): 1247-1259. DOI: 10.1161 / CIRCULATIONAHA. 114.013215.
- [75] Manzano-Fernandez S, Mueller T, Pascual-Figal D, et al. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(2):259-267. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.09.011.
- [76] 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. DOI:10.1016/s0140-6736(00)02060-2.
- [77] Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(16): 1733-1739. DOI: 10.1016 / j. jacc.2006.10.081.
- [78] Eurlings LW, van Pol PE, Kok WE, et al. Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro-B-type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can PRo-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure improve heart failure morbidity and mortality?) study[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(25): 2090-2100. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.07.030.
- [79] Januzzi JL Jr, Rehman SU, Mohammed AA, et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(18): 1881-1889. DOI:10.1016/j.jacc.2011.03.072.
- [80] Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-Risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial[J]. Jama, 2017, 318(8):713-720. DOI:10.1001/jama.2017.10565.
- [81] Bajaj NS, Patel N, Prabhu SD, et al. Effect of NT-proBNP-guided therapy on all-cause mortality in chronic heart failure with reduced ejection fraction[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(8):951-952. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.070.
- [82] Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, et al. B-type natriuretic peptide during treatment with sacubitril/valsartan: The PARADIGM-HF trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(11): 1264-1272. DOI:10.1016/j.jacc.2019.01.018.
- [83] Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, et al. Biomarker responses during and after treatment with nesiritide infusion in patients with decompensated chronic heart failure[J]. Clin Chem, 2005, 51(3): 569-577. DOI: 10.1373 / clinchem.2004.041582.
- [84] Weir RA, Miller AM, Murphy GE, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(3):243-250. DOI:10.1016/j.jacc.2009.08.047.
- [85] Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, et al. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA)[J]. Eur Heart J, 2012, 33(18):2290-2296. DOI:10.1093/eurheartj/ehs077.

(收稿日期:2019-09-11)

(本文编辑:武昱)

·学界与业内新动态·

ISO15189 实验室认可与新技术进展学习班顺利举办

2019年11月15日,由北京大学深圳医院检验科主办的国家级继续医学教育项目“ISO15189实验室认可与新技术进展”学习班圆满举办,云集了来自国内检验届的大咖们,举行了一场探讨检验学科体系建设、质量管理、人才培养、科研申请、新技术进展的学术研讨会,为广大检验同仁呈上了一场丰盛的学术盛宴。

本次会议邀请了众多国内检验届的专家学者们授课,他们既有长期从事检验医学教育的广东医科大学刘新光副校长及检验学院徐军发院长;也有长期从事科研工作的深圳大学医学院副院长陈心春教授,中科院生物物理研究所李岩教授;更有长期从事检验管理工作的国内知名医院检验科主任如西京医院检验科主任郝晓柯教授、华西医院检验科主任应斌武教授、珠江医院检验科主任周宏伟教授、武汉大学人民医院检验中心主任李艳教授、西南医院检验科主任陈鸣教授等以及深圳各大医院的检验科主任。

刘新光副校长、周宏伟教授分别讲述了检验专业的前世今生,历史演变,学科教育的转型,未来人才培养的方向及人才如何成长的问题,通过自己长期的工作经验和观察,提出了未来检验人才培养应多元化、与时俱进,打造适应大数据、信息化时代的检验人才。应斌武教授和郝晓柯教授以及深圳市第二人民医院刘文兰主任则针对当前检验学科建设作了分享。郝晓柯教授分享了美国 Mayo 医学中心

检验体系建设的经验,他山之石,可以攻玉,对比中美之间的差异,指出了国内学科建设的不足及努力的方向;应斌武教授则分享了华西医院检验学科建设的经验,应用生动有趣的语言和翔实的案例,给大家展现了华西医院检验科是如何搭建好高水平的平台,建设服务临床、运行高效、管理有序、因材施教、良性竞争的学科氛围的;刘文兰主任则用旁征博引的方式,从另一个高度阐述了如何建设高水平医学检验科。北京大学深圳医院检验科纪玲主任和深圳市罗湖医院集团张秀明主任则重点解读了 ISO15189 认可质量管理体系构建、持续改进及内部审核。作为深圳市首家通过 ISO15189 认可的医学实验室,纪玲主任就认可体系构建中遇到的问题及如何持续改进,结合医院检验科的实际经验作了分享,她认为质量管理体系的构建需要结合自己实验室的实际情况,并且在工作中不断发现不足,持续改进,才能构建完善、有效运行的体系。张秀明主任则介绍了如何进行评估和审核。徐军发院长、李艳教授、李岩教授及陈鸣教授则和大家分享了各自领域专业最新技术和热点方向,包括:质谱、生物传感器、纳米孔测序技术等。

专家们的精彩讲座获得了阵阵热烈的掌声,这次讲座对大家的职业困惑、未来的发展方向及如何做科研、如何建立质量体系解决工作中的问题都有很好的帮助,获益匪浅。

北京大学深圳医院