

· 综 述 ·

生物标志物在射血分数保留的心力衰竭中的研究进展

李甜甜¹, 郭丽^{1*}, 张书虎²

(¹ 佳木斯大学附属第一医院心内三科, 黑龙江 佳木斯 154002; ² 哈尔滨医科大学附属第二医院老年病科, 哈尔滨 150086)

【摘要】 心力衰竭是一种复杂的临床综合征, 严重危害人类健康。随着对心力衰竭的不断深入研究, 人们发现生物标志物在心力衰竭、尤其是在射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)中扮演着越来越重要的角色。不同途径(包括神经激素激活、心肌损伤、炎症和纤维化等)的生物标志物对HFpEF具有超出诊断范围的临床效用。本文主要对钠尿肽和新型生物标志物如乳糖凝集素-3及转化生长因子-15等在HFpEF患者诊断及预后中的研究进展进行综述。

【关键词】 心力衰竭; 射血分数保留; 生物标志物; 诊断; 预后

【中图分类号】 R541.6

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.08.146

Research progress of biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction

LI Tian-Tian¹, GUO Li^{1*}, ZHANG Shu-Hu²

(¹Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154002, Heilongjiang Province, China;

²Department of Geriatrics, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China)

【Abstract】 Heart failure is a complex clinical syndrome that seriously harms human health. The deepening studies found biomarkers play an increasingly important role in the field of heart failure, especially in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). Biomarkers of different pathways (including neurohormone activation, myocardial injury, inflammation and fibrosis) have clinical effects beyond the diagnostic range for HFpEF. This article reviews the advances of natriuretic peptide and new biomarkers (lactose agglutinin-3 and growth differentiation factor-15) in the diagnosis and prognosis of HFpEF patients.

【Key words】 heart failure, preserved ejection fraction; biomarker; diagnosis; prognosis

Corresponding author: GUO Li, E-mail: 597847372@qq.com

心力衰竭(heart failure, HF)的特点是由于心脏结构或功能障碍导致的心脏射血能力下降, 造成组织和器官血液灌注不足而无法满足组织代谢需求。据统计, >75岁患者的患病率约10%, 并且是住院和死亡的主要原因之一^[1]。因此, HF治疗的关键是早期诊断和对疾病做出预后评估, 以便及时对疾病做出针对性治疗。

近年来, HF领域出现了大量新的生物标志物, 与此相关的研究也在逐步增多^[2]。在过去, HF被认为是一种以收缩功能障碍为特征的疾病, 因此, 关于生物标志物的研究数据大多数是在伴有射血分数降低(射血分数<40%)的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者中收集得到的。如今, 人们发现许多HF患者的射血分数并不降低, 根据最新指南, 将其称为射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction,

HFpEF), 其特征在于射血分数>50%, 以及左心室(left ventricle, LV)舒张功能障碍^[3]。本综述主要描述在HF中被普遍接受的标志物和几种新型生物标志物, 重点介绍这些生物标志物在HFpEF中诊断和预后方面的临床潜在应用价值。

1 利钠肽

1.1 脑钠肽及氨基末端脑钠肽前体在HF中的病理生理机制、检测方法及正常值

利钠肽是参与维持人体水盐平衡、血压调控、肾脏及心血管等器官功能稳定的多肽类物质。到目前为止, 利钠肽是研究最深入、最广泛的应用于HF的生物标志物, 其中以脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)研究最多。

BNP是由心肌细胞合成的具有生物学活性的天然激素。在产生机制上, BNP的合成和释放均发

生在心肌牵张反应过程中^[4],心脏BNP分泌加快为慢性HF神经体液重要的补偿机制,可导致血管扩张,增加血管容量,降低心室前负荷。除了BNP外,目前临床上应用更多的检测指标是氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP),NT-proBNP是在活化酶的作用下将proBNP裂解为活性激素BNP后形成的无活性的多肽片段。NT-proBNP的清除只能通过肾脏代谢,而BNP既可通过肾脏也可通过肝脏被代谢清除,由此造成二者代谢半衰期的不同。由于NT-proBNP的半衰期更长,因此NT-proBNP比BNP在临床上得到更广泛的应用。

在HF诊断中BNP及NT-proBNP是2个重要指标,敏感性强。血浆BNP及NT-proBNP浓度主要有竞争性免疫分析及非竞争性免疫分析两种测量方法,两者比较,后者精确度及灵敏度更高,约为前者的5~20倍,且检测时不需要分离、纯化,血样量也比前者减少0.05~0.30 ml。Mukoyama指出HF患者血浆中BNP的浓度显著高于正常值,正常人心室BNP浓度为 (0.9 ± 0.07) fmol/ml, NYHA I级、II级、III级、IV级BNP浓度分别为 (14.3 ± 1.8) 、 (68.9 ± 37.9) 、 (155.4 ± 39.1) 、 (267.3 ± 79.9) fmol/ml, HF患者心室BNP合成分泌增加是因为血浆BNP升高所致,且随着HF的严重程度而增加^[5]。血浆BNP升高为HF的诊断提供了依据。随着临床研究不断深入,对患者抽取外周血检测BNP及NT-proBNP浓度,并同检验学科联动,在HF筛查、诊断及鉴别诊断中拥有较大临床价值。

1.2 BNP、NT-proBNP在HFpEF诊断中的价值

BNP及NT-proBNP主要用于HFpEF患者的诊断。中华医学会心血管病学分会于2014年提出的《中国心力衰竭诊断和治疗指南》^[6]中指出BNP及NT-proBNP可用于HF的诊断及鉴别诊断,亦是评估HF病情严重程度及预后的重要指标。周建文等^[7]通过回顾性分析发现在诊断心脏疾病时,血浆BNP能够有效地反映HF的程度,并与心功能分级有着密切关系。然而血清BNP及NT-proBNP水平受年龄、性别、体质量指数等因素的影响,HF又是许多疾病发展的一个终末阶段,病情变化十分复杂,因此针对血清BNP及NT-proBNP水平的评估结果判断一定要结合临床背景^[8]。血清BNP及NT-proBNP水平在鉴别HFpEF及HFrEF亦有较大的临床价值,既往学者发现HFpEF患者血清BNP、NT-proBNP、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、肌钙蛋白T(troponin T, TnT)水平等均显著高于HFrEF患者,

血清BNP、NT-proBNP对HF类型的鉴别诊断有重要的参考价值^[9]。HFpEF患者血清利钠肽水平轻至中度升高,在无症状期,利钠肽水平可下降至正常或接近正常水平,这主要因为利钠肽的产生和释放受心肌壁压力的影响,其升高程度与左室舒张充盈压力的增加密切相关。相关研究已证实其与心脏超声心动图所评估的心脏舒张异常的严重程度呈正相关,即随着心脏舒张功能异常程度增加,利钠肽水平越高。陈国英等^[10]认为HFpEF患者的无创性检查中,均衡灵敏度、费用、可操作性、实用性等指标,认为组织多普勒成像与BNP联合NT-proBNP较好,临床应依据实际情况选用合适的检测方法。临床有气促无HF体征患者,如 $\text{BNP} \leq 100$ ng/L或 $\text{NT-proBNP} \leq 120$ ng/L,基本能除外HFpEF。但BNP/NT-proBNP不能作为HFpEF单独诊断依据,应同其他无创检查技术结合诊断。因HFpEF患者BNP/NT-proBNP升高程度小,学者们在诊断节点上没有共识,但HFpEF患者诊断时BNP/NT-proBNP测定值至少应轻、中度升高,或至少处于“灰色区域”。

1.3 BNP在HFpEF治疗中的价值

既往研究结果显示, HF患者应用血管紧张素受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、醛固酮受体拮抗剂等可降低血清BNP、NT-proBNP水平。故当前部分学者认为可依据血清BNP、NT-proBNP水平指导HF患者的临床治疗,以维持血清 $\text{BNP} < 100$ pg/ml为治疗目标的HF患者死亡率及入院率显著低于依据临床指南治疗的HF患者^[11]。BNP具有促进钠排出、延缓心肌纤维化、改善心室重构、舒张血管等多种功效,目前已逐渐被用于HF治疗,重组人脑利钠肽(recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP)近年来已被证实可改善HF患者呼吸困难、血流动力学障碍、降低患者死亡率,极少出现耐药性,不良反应少。重组人脑利钠肽多中心研究协作组^[12]采用多中心、随机、开放、剂量对照的方法观察及统计2160例急性HF和慢性HF治疗过程及结果,发现rhBNP治疗HF的不良事件发生率低,能明显改善患者呼吸困难程度,降低NT-proBNP,改善左室射血分数。近来较多学者发现rhBNP可显著改善HFpEF心功能,缩短住院时间、卧床时间,认为rhBNP可作为HFpEF有效的治疗措施。李静等^[13]发现rhBNP联合左西孟旦治疗HFPEF效果较为突出,能有效改善患者左心室功能,有利于疾病快速转归。

1.4 BNP在HFpEF预后评估中的价值

除诊断及治疗价值外, BNP还可用于普

通人群、中老年人群中新发 HFpEF 的风险评估。最新的《中国心力衰竭诊断与诊疗指南 2018》(以下简称《指南》)明确, HF 患者出院前进行 BNP/NT-proBNP 检测有助对患者出院后的心血管事件风险进行评估。邵红霞等^[14]研究显示充血性 HF 患者血 BNP 水平越高,提示 HF 程度越严重,患者近期预后越差;经治疗 BNP 持续增高的患者可能系高危人群,值得警惕。蔡文标等^[15]发现严重 HF 患者的近期死亡与血浆 BNP 的水平有关,其水平高的患者在近期内发生死亡的可能性大于其水平低者,这种改变独立于平均年龄、左室射血分数及左室舒张末期容积。有学者研究显示患者住院期间如 NT-proBNP 显著升高,其再住院及死亡风险也相应增加;患者治疗之后如果 BNP/NT-proBNP 浓度下降较基线值降幅 $\geq 30\%$,则提示治疗有效;而患者病情已稳定,但如 BNP/NT-proBNP 仍明显增高的话则需加强治疗,继续随访,NT-proBNP 变化值与 HF 再入院率呈显著相关。但单纯的利钠肽缺乏识别这些患者预后的能力,需与临床症状、心电图和生化等因素相结合,更需要不断寻找 HFpEF 的新型生物标志物来联合利钠肽准确诊断 HFpEF 及判断预后。

2 新型生物标志物

2.1 乳糖凝集素-3

乳糖凝集素-3 (galectin-3, Gal-3) 是由 LGALS3 基因编码的一种蛋白质,可与 β -半乳糖苷进行特异性结合,在细胞黏附、巨噬细胞活化、血管生成、凋亡等方面起着重要作用。Gal-3 诱导成纤维细胞活化,使 1 型胶原纤维沉积,促进心肌纤维化和心脏重塑,最终导致 HFpEF 的病理性改变^[16]。目前, Gal-3 已成为欧美国家 HF 患者临床诊断和评估预后的重要工具, Gal-3 可以识别有发生 HFpEF 风险的患者,我国最新 HF 指南也已将其作为评估 HF 的生物标志物。这预示着 Gal-3 联合利钠肽可能成为更加有效的诊断及治疗 HFpEF 患者的一个潜在靶点。Gal-3 在急性和慢性 HF 患者血清中均升高,且与疾病的严重程度相关,由于 NT-proBNP 的低值并不排除 HFpEF 诊断,故 Gal-3 水平的升高会增加对 HFpEF 的诊断。ALDO-DHF 试验研究发现, HFpEF 患者血浆中 Gal-3 水平的升高与心功能直接相关。尽管大量的数据证实了它在 HFpEF 中的预后作用,但关于 Gal-3 检测是否有助于调整治疗策略的证据仍然有限,需要进一步研究发现。

2.2 GDF-15

GDF-15 是转化生长因子 β (transforming growth

factor β , TGF- β) 细胞因子超家族的成员之一,正常情况下,在大多数器官中低表达,当心、肝、肾、肺等器官损伤、线粒体疾病(包括线粒体缺失和点突变综合征)及炎症应激时高表达^[17]。GDF-15 的生物功能尚未完全明确,但相关研究已发现其在调节炎症通路、调节细胞凋亡、细胞修复与细胞生长方面发挥重要作用,且与心肌肥厚和纤维化密切相关,在 HFpEF 患者的血浆中已发现 GDF-15 水平的增高。Izumiya 等^[18]研究发现, GDF-15 水平的高低与 NYHA 分级和 BNP 水平呈正相关。此外,在高血压和肥厚性心脏病中, GDF-15 水平与左心室肥大程度也呈强相关性。由此可见, GDF-15 在诊断 HFpEF 及判断预后等多方面有一定价值,但需要研究者继续探究其在 HFpEF 患者临床实践中的应用。

3 总结与展望

随着对 HFpEF 的不断深入研究,越来越多的生物标志物被认为可能对 HFpEF 患者诊断及预后具有重要作用,但 HFpEF 仍然是当今心脏病学中尚未解决的最大挑战之一。BNP 和 NT-proBNP 仍然是 HFpEF 诊断和风险预测中最重要的循环生物标志物,具有潜在的治疗指导价值。新型生物标志物虽然还没有在临床实践中常规使用,但在 HFpEF 诊断和风险预测方面可能单独或在已建立的生物标志物的基础上具有附加价值。上述几个生物标志物为 HFpEF 的诊断和预后提供了有力的、具有临床意义的信息,为 HFpEF 精确的诊断、治疗和判断预后提供了新的方向。

【参考文献】

- [1] Dhungana SP, Karki P. Utility of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction in asymptomatic hypertensive patients: comparison with echocardiography[J]. J Cardiovasc Thorac Res, 2019, 11(1): 14-18. DOI: 10.1097/01.hjh.0000500607.23628.b1.
- [2] Westenbrink BD, Alings M, Connolly SJ, et al. Anemia predicts thromboembolic events, bleeding complications and mortality in patients with atrial fibrillation: insights from the RE-LY trial[J]. J Throm Haemost, 2015, 13(5): 699-707. DOI: 10.1111/jth.12874.
- [3] Monika Š, Jaroslav M, Helena P, et al. New echocardiographic parameters in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2017, 34(1): 229-235. DOI: 10.1007/s10554-017-1230-z.
- [4] Jaarsma T. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(14): 1498-1506. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.044.

- [5] Li S, Li S, Hao X, *et al.* Perindopril and a Galectin-3 inhibitor improve ischemic heart failure in rabbits by reducing Gal-3 expression and myocardial fibrosis[J]. *Front Physiol*, 2019, 10(6): 267. DOI:10.3389/fphys.2019.00267.
- [6] 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. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2): 98-122. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.02.004.
Chinese Society of Cardiology, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese heart failure diagnosis and treatment guidelines 2014[J]. *Chin J Cardiol*, 2014, 42(2): 98-122. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.02.004.
- [7] 周建文, 陈燕新, 钱大钧. 慢性心力衰竭患者血浆 BNP 水平与左室功能的相关性探究[J]. *中华全科医学*, 2015, 13(11): 1896-1898. DOI:CNKI:SUN:SYQY.0.2015-11-061.
Zhou JW, Chen YX, Qian DJ. Correlation between plasma BNP level and left ventricular function in patients with chronic heart failure[J]. *Chin J Gen Pract*, 2015, 13(11): 1896-1898. DOI: CNKI:SUN:SYQY.0.2015-11-061.
- [8] 张真路. BNP 和 NT-proBNP 结果判断一定要结合临床背景[J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(10): 874-877. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2012.10.003.
Zhang ZL. BNP/NT-proBNP test result should be comprehended in clinical context[J]. *Chin J Lab Med*, 2012, 35(10): 874-877. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2012.10.003.
- [9] 刘士立, 赵丽, 苗利辉, 等. 射血分数保留和射血分数降低心力衰竭患者临床资料分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(10): 1296-1300. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.10.016.
Liu SL, Zhao L, Miao LH, *et al.* Study in clinical data from heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction[J]. *Chin J Emerg Med*, 2016, 25(10): 1296-1300. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.10.016.
- [10] 陈国英, 傅文中, 蔡燕军, 等. 不同诊断方法对射血分数保留心力衰竭患者的诊断价值分析[J]. *中国全科医学*, 2015, 18(14): 1708-1710. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2015.14.026.
Chen GY, Fu WZ, Cai YJ, *et al.* Clinical value of different diagnostic methods on patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Chin Gen Pract*, 2015, (14): 1708-1710. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2015.14.026.
- [11] 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.
- [12] 重组人脑利钠肽多中心研究协作组. 重组人脑利钠肽治疗心力衰竭安全性和疗效的开放性随机对照多中心临床研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(4): 305-308. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2011.04.005.
Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide Multicenter Clinical Study Group. Efficacy and safety of intravenous recombinant human brain natriuretic peptide in patients with decompensated acute heart failure: a multicenter, randomized, open label, controlled study[J]. *Chin J Cardiol*, 2011, 39(4): 305-308. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2011.04.005.
- [13] 李静, 高天林, 宋辉. 重组人脑利钠肽联合左西孟旦对射血分数保留性心力衰竭患者左心室功能的影响[J]. *安徽医学*, 2018, 39(12): 1510-1513. DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2018.12.026.
Li J, Gao TL, Song H. Effect of recombinant human brain natriuretic peptide combined with levosimendan on left ventricular function in patients with ejection fraction preserved heart failure[J]. *Anhui Med J*, 2018, 39(12): 1510-1513. DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2018.12.026.
- [14] 邵红霞, 杨达性, 秦广芳. BNP 判断心力衰竭严重程度及其预后的价值[J]. *海南医学*, 2011, 22(20): 27-28. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2011.20.011.
Shao HX, Yang DX, Qin GF. The value of BNP in judging the severity and prognosis of heart failure[J]. *Hainan Med J*, 2011, 22(20): 27-28. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2011.20.011.
- [15] 蔡文标, 武维恒, 刁军, 等. 严重心力衰竭患者血浆 BNP 水平与近期死亡事件的临床研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(z1): 594-595. DOI:10.3760/j.issn.0253-3758.2004.z1.678.
Cai WB, Wu WH, Diao J, *et al.* The clinical study of plasma BNP level and recent death events in patients with severe heart failure[J]. *Chin J Cardiol*, 2004, 32(z1): 594-595. DOI:10.3760/j.issn.0253-3758.2004.z1.678.
- [16] Lok DJ, Lok SI, Bruggink-André de la Porte PW, *et al.* Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure[J]. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102(2): 103-110. DOI:10.1007/s00392-012-0500-y.
- [17] Zhu ZD, Sun T. Association between growth differentiation factor-15 and chronic heart failure in coronary atherosclerosis patients[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(1): 2225-2233. DOI:10.4238/2015.March.27.8.
- [18] Izumiya Y, Hanatani S, Kimura Y, *et al.* Growth differentiation factor-15 is a useful prognostic marker in patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(3): 338-344. DOI:10.1016/j.cjca.2013.12.010.

(编辑: 门可)