

· 临床研究 ·

## 老年慢性射血分数保留心力衰竭的危险因素分析及其与脑啡肽酶的相关性研究

黄樱硕, 王倩倩, 黄蔚, 王梦然, 邢云利, 孙颖\*

(首都医科大学附属北京友谊医院医疗保健中心心血管内科, 北京 100050)

**【摘要】** 目的 明确老年慢性射血分数保留心力衰竭(HFpEF)的独立危险因素及 HFpEF 与血清脑啡肽酶(NEP)的关系。方法 入选 2014 年 1 月至 2017 年 1 月在北京医科大学附属北京友谊医院医疗保健中心心血管病房住院的老年慢性 HFpEF 患者 31 例。同时选取性别、年龄、患病及用药情况与之相匹配的同期住院的非心力衰竭患者 25 例作为对照组。通过酶联免疫法测定血清 NEP 的浓度, 比较两组 NEP 及其他参数的差异。采用 SPSS 16.0 软件进行数据处理。根据数据类型, 分别采用 *t* 检验或  $\chi^2$  检验。参数检验采用 Pearson 相关分析, 非参数检验采用 Spearman 相关分析。建立 logistic 回归模型, 采用逐步向后法分析 HFpEF 的独立危险因素。结果 与对照组相比, HFpEF 组的 NT-proBNP [ (3857.7 ± 618.7) vs (1960.3 ± 331.4) ng/L, *P* = 0.000 ]、尿酸 [ (363.34 ± 147.56) vs (332.11 ± 84.58)  $\mu$ mol/L, *P* = 0.042 ]、左房内径 [ (44.29 ± 7.34) vs (37.59 ± 2.97) mm, *P* = 0.007 ] 及左心室舒张末期径 [ (54.43 ± 8.41) vs (49.13 ± 2.77) mm, *P* = 0.013 ] 均显著增加, 而血清 NEP [ (0.82 ± 0.33) vs (0.98 ± 0.62) ng/ml, *P* = 0.001 ] 水平显著降低, 差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05)。调整混杂变量后, 仅 NT-proBNP (95% *CI*: 1.000 ~ 1.004, *P* = 0.037) 是 HFpEF 的独立预测因子。NEP 与 NT-proBNP、NYHA 分级及超声心动指标均不具有相关性, 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。结论 NT-proBNP 是老年 HFpEF 的独立危险因素, 血清 NEP 与 NT-proBNP 无相关性, 对老年 HFpEF 风险的预测价值有限。

**【关键词】** 老年人; 心力衰竭; 脑啡肽酶; 利尿钠肽; N 末端 B 型利尿钠肽前体

**【中图分类号】** R592; R541.4

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.11.188

## Risk factors for heart failure with preserved ejection fraction and its correlation with serum neprilysin in the elderly

HUANG Ying-Shuo, WANG Qian-Qian, HUANG Wei, WANG Meng-Ran, XING Yun-Li, SUN Ying\*

(Department of Geriatric Cardiology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

**【Abstract】 Objective** To determine the independent risk factors for chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in the elderly and investigate the correlation between HFpEF and serum neprilysin (NEP). **Methods** A total of 56 consecutive patients admitted in the cardiovascular ward of the healthcare center of our hospital from January 2014 to January 2017 were enrolled in this study. Thirty-one HFpEF patients served as HFpEF group. Another 25 non-heart failure patients who matched with the HFpEF group in age, gender, comorbidity and medication and hospitalized in the same period served as control group. Serum NEP level was tested in the 2 groups by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the results and other parameters were compared between the 2 groups. SPSS statistics 16.0 was used to perform the statistical analysis. Data were analyzed by Student's *t* test or Chi-square test as appropriate. Parametric and non-parametric test were performed by Pearson and Spearman correlation analysis, respectively. Binary stepwise backwards logistic regression analysis was carried out to assess the independent risk factors for HFpEF. **Results** Compared with control group, the HFpEF group had significantly higher serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) level [ (3857.7 ± 618.7) vs (1960.3 ± 331.4) ng/L, *P* = 0.000 ], serum uric acid level [ (363.34 ± 147.56) vs (332.11 ± 84.58)  $\mu$ mol/L, *P* = 0.042 ], left atrial diameter [ (44.29 ± 7.34) vs (37.59 ± 2.97) mm, *P* = 0.007 ], and left ventricular end diastolic diameter [ (54.43 ± 8.41) vs (49.13 ± 2.77) mm, *P* = 0.013 ], while obviously lower serum NEP level [ (0.82 ± 0.33) vs (0.98 ± 0.62) ng/ml, *P* = 0.001 ]. Only NT-proBNP was the independent risk factor for HFpEF in this cohort (95% *CI*: 1.000 - 1.004,

收稿日期: 2017-07-10; 修回日期: 2017-09-05

基金项目: 北京市优秀人才青年骨干项目(2014000021469G265); 首都医科大学附属北京友谊医院科研启动基金(yyqdk2015-26)

通信作者: 孙颖, E-mail: ysun15@163.com

$P=0.037$ ) after adjustment of the confounding variables. There was no correlations of serum NEP level with NT-proBNP level, NYHA class and echocardiographic parameters (all  $P>0.05$ ). **Conclusion** NT-proBNP is an independent risk factor for HFpEF in the elderly. Serum NEP has no correlation with NT-proBNP, and shows limited predictive value for HFpEF.

**【Key words】** aged; heart failure; neprilysin; natriuretic peptide; N-terminal pro-brain natriuretic peptide

This work was supported by the Beijing Excellent Talents Training Program (2014000021469G265) and the Starting Fund of Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University (yyqdk2015-26).

Corresponding author: SUN Ying, E-mail: ysun15@163.com

在所有慢性心力衰竭的患者中,将近50%为射血分数保留心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)<sup>[1]</sup>。随着年龄增长和对此类心力衰竭认识的增加,其发生率逐渐增多<sup>[2]</sup>。HFpEF消耗了巨大的费用,总体病死率和其他收缩功能不全的心力衰竭一样严重<sup>[3]</sup>。有研究表明, HFpEF患者的危险因素主要是高血压、心房颤动和糖尿病<sup>[4]</sup>。脑啡肽酶(neprilysin, NEP)也称为神经内分泌肽酶,能够降解一系列包括利钠肽、血管紧张素 I、缓激肽和内皮素-1在内的内源性血管活性肽。NEP抑制剂能增加血浆利尿钠肽的浓度,产生利钠、利尿、舒张血管的作用,近年来对其认识和研究逐渐增加。本研究以老年慢性 HFpEF 患者为研究对象,同时选取与其已知危险因素匹配的同期住院患者作为对照,进一步明确老年慢性 HFpEF 发病的独立危险因素以及其与血清 NEP 的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

入选2014年1月至2017年1月在首都医科大学附属北京友谊医院医疗保健中心心血管病房住院的老年慢性 HFpEF 患者31例。慢性 HFpEF 符合2013年美国心脏病学会基金会(American College of Cardiology Foundation, ACCF)/美国心脏联合会(American Heart Association, AHA)心力衰竭诊治指南的慢性 HFpEF 的诊断标准<sup>[5]</sup>:(1)心力衰竭症状或体征;(2)保留或正常的左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)值;(3)通过多普勒超声或心脏导管证实的异常左室舒张功能不全。纳入标准:(1)≥65岁;(2)纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)的心功能分级2~4级。同时选取性别、年龄、患病及用药情况与之相匹配的同期住院的非心力衰竭患者25例作为对照组。

### 1.2 方法

所有患者入院时记录一般情况、合并疾病及用药情况。

#### 1.2.1 实验室检测

入院后取次日清晨空腹静脉血送检。检测项目包括白细胞、血红蛋白、血小板、血清肌酐、应用肾脏病饮食改良(modification of diet in renal disease, MDRD)公式计算的估测肾小球滤过率、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、血清 N-末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)。

#### 1.2.2 经胸超声心动图检查

包括 M 型、二维和多普勒,采用 Vivid 7 超声心动仪(GE medical systems, 美国)。由同一名有经验的超声科医师检查,测量标准参考美国超声协会推荐<sup>[6]</sup>。

#### 1.2.3 血清 NEP 检测

入院后取次日清晨空腹静脉血,离心后取上清,通过酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定(人 NEP ELISA 试剂盒, Hermes Criterion Eitechnology Elixir 公司, 加拿大)。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验。计数资料以百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。参数检验采用 Pearson 相关分析,非参数检验采用 Spearman 相关分析。建立 logistic 回归模型,采用逐步向后法分析 HFpEF 的独立危险因素。 $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般情况

HFpEF 组患者应用利尿剂比例显著高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),两组患者的年龄、性别分布、合并疾病及其他用药情况间差异无统计学意义( $P>0.05$ ;表1)。

### 2.2 两组患者实验室指标及超声指标比较

与对照组相比, HFpEF 组的 NT-proBNP、尿酸(uric acid, UA)、左房内径(left atrial diameter, LAD)及左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)均显著增加,而血清 NEP 水平显著降低,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ;表2)。

### 2.3 HFpEF 的危险因素分析

以有无 HFpEF 为因变量,以 NEP、NT-proBNP、

表1 基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	HFpEF group (n = 31)	Control group (n = 25)	P value
Age (years, $\bar{x} \pm s$ )	80.52 ± 8.41	79.28 ± 8.73	0.506
Male [n (%)]	20 (64.5)	19 (76.0)	0.395
Smoking [n (%)]	20 (64.5)	20 (80.0)	0.532
Coronary artery disease [n (%)]	23 (74.2)	20 (80.0)	0.754
Hypertension [n (%)]	26 (83.9)	18 (72.0)	0.338
Type 2 diabetes [n (%)]	19 (61.3)	17 (68.0)	0.780
Chronic kidney disease [n (%)]	12 (38.7)	6 (24.0)	0.503
Atrial fibrillation [n (%)]	16 (51.6)	6 (24.0)	0.054
Chronic obstructive pulmonary disease [n (%)]	6 (19.4)	7 (28.0)	0.532
Drug usage [n (%)]			
Aspirin	11 (35.5)	13 (52.0)	0.280
Nitrates	16 (51.6)	6 (24.0)	0.054
Diuretics	17 (54.8)	4 (16.0)	0.005
ACEI/ARBs	18 (58.1)	12 (48.0)	0.591
CCBs	7 (22.6)	9 (36.0)	0.374
Beta blockers	20 (64.5)	10 (40.0)	0.106
Statins [n (%)]	16 (51.6)	12 (48.0)	0.788

HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARBs: angiotensin receptor blockers; CCBs: calcium channel blockers

表2 HFpEF组与对照组的实验室指标及超声心动图参数

Table 2 Biochemical and echocardiographic characteristics of two groups

( $\bar{x} \pm s$ )

Item	HFpEF group (n = 31)	Control group (n = 25)	P value
NT-proBNP (ng/L)	3857.7 ± 618.7	1960.3 ± 331.4	0.000
Nephrilysin (ng/ml)	0.82 ± 0.33	0.98 ± 0.62	0.001
SCr (μmol/L)	94.31 ± 30.82	84.88 ± 28.16	0.833
Uric acid (μmol/L)	363.34 ± 147.56	332.11 ± 84.58	0.042
eGFR (ml/min)	73.05 ± 16.26	73.68 ± 18.33	0.503
Serum albumin (g/L)	39.26 ± 4.54	39.17 ± 4.90	0.652
Total cholesterol (mmol/L)	3.67 ± 0.92	3.77 ± 0.88	0.761
Triglycerides (mmol/L)	1.34 ± 0.74	1.48 ± 0.87	0.859
LDL-C (mmol/L)	2.09 ± 0.65	2.11 ± 0.60	0.438
Leukocyte (× 10 <sup>9</sup> /L)	6.03 ± 1.74	6.92 ± 2.12	0.819
Hemoglobin (g/dl)	12.39 ± 1.99	12.19 ± 1.84	0.454
Platelet (× 10 <sup>9</sup> /L)	172.16 ± 71.29	184.52 ± 60.17	0.619
LAD (mm)	44.29 ± 7.34	37.59 ± 2.97	0.007
LVEDD (mm)	54.43 ± 8.41	49.13 ± 2.77	0.013
LVEF (%)	59.57 ± 5.98	65.14 ± 3.98	0.254

HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; SCr: serum creatinine; eGFR: estimated glomerular filtration rate; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; LAD: left atrial diameter; LVEDD: left ventricular end diastolic diameter; LVEF: left ventricular ejection fraction

LVEDD、LAD 和 UA 为自变量代入回归方程,经过调整混杂变量,仅 NT-proBNP 是 HFpEF 的独立预测因子(表3)。

#### 2.4 NEP 与 NT-proBNP、LVEF 和 NYHA 分级的相关性分析

分别对 NEP 与 NT-proBNP、LVEF 及 NYHA 分级进行相关分析,结果提示 NEP 与 NT-proBNP、NYHA 分级及超声心动指标均不具有相关性,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ; 表4)。

表3 HFpEF 危险因素的 logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of the risk factors of HFpEF

Factor	OR (95% CI)	P value
NEP	0.756 (0.135 - 4.247)	0.751
NT-proBNP	1.002 (1.000 - 1.004)	0.037
UA	1.009 (0.997 - 11.021)	0.152
LAD	1.079 (0.820 - 1.421)	0.586
LVEDD	1.170 (0.875 - 1.565)	0.289

HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction; NEP: nephrilysin; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; UA: uric acid; LAD: left atrial diameter; LVEDD: left ventricular end diastolic diameter

表 4 NEP 与心力衰竭部分参数的相关分析

Table 4 Correlations of NEP with several parameters of HFpEF

Variable	Rho	P value
NT-proBNP	-0.197	0.145
NYHA classification	-0.082	0.548
LVEF	-0.038	0.804
LAD	-0.127	0.391
LVEDD	0.052	0.725

NEP: neprilysin; HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NYHA: New York Heart Association; LVEF: left ventricular ejection fraction; LAD: left atrial diameter; LVEDD: left ventricular end diastolic diameter

### 3 讨论

冠状动脉疾病、心房颤动、肾功能不全、糖尿病等均可能影响 HFpEF 的发生发展<sup>[7,8]</sup>,而且 HFpEF 随着年龄增长,发病率逐渐增加;已有小样本研究表明,老年患者中,冠心病、高血压及慢性阻塞性肺疾病与 HFpEF 相关<sup>[9]</sup>。因此本研究纳入的对照组为年龄、性别及基础疾病与 HFpEF 组相匹配的同期住院的非心力衰竭患者,有利于在基线情况较为一致以及已知危险因素可控的情况下,比较 HFpEF 与非心力衰竭患者血清 NEP 的差异,减轻混淆因素对 HFpEF 的影响。

HFpEF 是由于舒张功能和收缩功能共同异常导致的活动耐力下降的一组临床综合征。舒张功能不全是 HFpEF 的重要组成部分,利尿钠肽在液体平衡中发挥重要作用,具有使左室伸展、血管舒张、尿钠排泄和心肌松弛等作用,能够减轻舒张功能不全。NEP 可催化多种血管扩张肽类的降解,包括尿钠肽、血管紧张素 II、缓激肽、P 物质、肾上腺髓质素和内皮素-1<sup>[10]</sup>。

本研究发现,HFpEF 患者中 NT-proBNP 水平显著增高,而 NEP 水平显著降低,且与对照组相比,HFpEF 组存在舒张功能不全,结合上述因子水平的差异,提示 HFpEF 患者的利尿钠肽活性增加。可能原因在于:(1)NEP 的生成减少,可导致利尿钠肽的降解减少,即 NEP 水平降低是心力衰竭发展过程的一个保护性因素;(2)心力衰竭状态下,NEP 的产生受到抑制,即 NEP 水平降低是心力衰竭病理生理发展过程的一种反馈;(3)NEP 生成减少,导致对血管紧张素的降解减少,从而加重了舒张功能不全及心力衰竭。另需说明的是,NEP 广泛表达于人体的肾脏、肺、内皮细胞、血管平滑肌细胞、心肌细胞、成纤维细胞、中性粒细胞、脂肪细胞以及脑部等多个部

位,血清 NEP 水平不能反映体内全部的 NEP 的含量和活性。

本研究结果表明,NEP 与 NT-proBNP、NYHA 分级及超声心动指标均不具有相关性,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。NEP 对不同利尿钠肽的催化活性是不同的。NEP 可以直接作用于脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP),而并不直接作用于 NT-proBNP,因此可解释血清 NEP 与 NT-proBNP 缺少直接的相关性<sup>[11]</sup>。首个针对较大规模人群进行循环中 NEP 测量的观察性研究表明<sup>[12]</sup>,NEP 与年龄具有弱、但是显著的相关性( $r = 0.16, P < 0.001$ ),而与 NT-proBNP、LVEF 和 NYHA 分级无相关性。

有文献报道<sup>[12]</sup>,入选患者的中位 NEP 为 0.642 ng/ml,而本研究结果显示,HFpEF 组的 NEP 为(0.82 ± 0.33) ng/ml,略高于既往研究。其原因在于:(1)研究对象不同,文献中入选者为射血分数减少心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者,本研究为 HFpEF 患者,HFrEF 与 HFpEF 的病生理机制有较大的差异,后者主要存在左室松弛受损以及左房功能受损<sup>[13,14]</sup>,而 HFrEF 以左室收缩功能下降为突出特点,因此这两种心力衰竭中 NEP 的变化水平及反馈调节机制均有可能不同;(2)年龄不同,本研究平均年龄近 80 岁,显著高于文献入选者的平均年龄 66 岁;(3)本研究中血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockers, ARBs)及 β 受体阻滞剂等药物治疗的比例偏低,与入选人群的高龄化、合并疾病多、可能存在用药禁忌有关,因此可能由于对血管紧张素的抑制不充分,促使 NEP 生成增加而发挥降解血管紧张素的作用,故其水平略高于既往研究。

本研究结果显示,在控制已知危险因素的情况下,NT-proBNP 为 HFpEF 的独立预测因子。NT-proBNP 为反映心室功能不良的灵敏指标,在心力衰竭诊断及预后评估中具有重要作用,是终点事件重要的预测因子<sup>[15,16]</sup>。

本研究是一项小样本量的观察性研究,结果表明,尽管老年慢性 HFpEF 患者血清 NEP 显著低于非心力衰竭患者,但 NEP 与 NT-proBNP 并无相关性,也并非 HFpEF 的独立预测因子,提示临床评价 HFpEF 的发病风险时,应继续关注已知的危险因素如高血压、心房颤动、糖尿病以及 NT-proBNP 水平等,而 NEP 对老年 HFpEF 的影响有限,缺少预测价值。

## 【参考文献】

- [1] Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, *et al.* Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic [J]. *JAMA*, 2003, 289(2): 194 – 202.
- [2] Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, *et al.* Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved *vs.* reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVENTD [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(19): 1424 – 1431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu066.
- [3] Wong CM, Hawkins NM, Petrie MC, *et al.* Heart failure in younger patients: the Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(39): 2714 – 2721. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu216.
- [4] Brouwers FP, Hillege HL, van Gilst WH, *et al.* Comparing new onset heart failure with reduced ejection fraction and new onset heart failure with preserved ejection fraction: an epidemiologic perspective [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2012, 9(4): 363 – 368. DOI: 10.1007/s11897-012-0115-7.
- [5] Writing Committee Members, Yancy CW, Jessup M, *et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines [J]. *Circulation*, 2013, 128(16): e240 – e327. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
- [6] Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, *et al.* Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements [J]. *Circulation*, 1978, 58(6): 1072 – 1083.
- [7] Zakeri R, Borlaug BA, McNulty SE, *et al.* Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction; a RELAX trial ancillary study [J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(1): 123 – 130. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000568.
- [8] Gori M, Senni M, Gupta DK, *et al.* Association between renal function and cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(48): 3442 – 3451. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu254.
- [9] 黄樱硕, 张健, 王丹, 等. 老年射血分数保留心力衰竭患者危险因素分析 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(9): 671 – 675. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.000156.
- Huang YS, Zhang J, Wang D, *et al.* Risk factors for heart failure with preserved ejection fraction in the elderly [J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2014, 13(9): 671 – 675. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.000156.
- [10] Vijayaraghavan J, Scicli AG, Carretero OA, *et al.* The hydrolysis of endothelins by neutral endopeptidase 24.11 (enkephalinase) [J]. *J Biol Chem*, 1990, 265(24): 14150 – 14155.
- [11] D'Elia E, Iacovoni A, Vaduganathan M, *et al.* Nephilysin inhibition in heart failure: mechanisms and substrates beyond modulating natriuretic peptides [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(6): 710 – 717. DOI: 10.1002/ejhf.799.
- [12] Bayes-Genis A, Barallat J, Galan A, *et al.* Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(7): 657 – 665. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.048.
- [13] Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, *et al.* Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(5): 447 – 456. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.052.
- [14] Santos AB, Kraigher-Krainer E, Bello N, *et al.* Left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(1): 42 – 47. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu427.
- [15] Cheng JM, Akkerhuis KM, Battes LC, *et al.* Biomarkers of heart failure with normal ejection fraction: a systematic review [J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(12): 1350 – 1362. DOI: 10.1093/eurjhf/hft106.
- [16] Savarese G, Musella F, D'Amore C, *et al.* Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis [J]. *JACC Heart fail*, 2014, 2(2): 148 – 158. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.11.007.

(编辑: 吕青远)