

心力衰竭生物标志物的研究进展

魏天天¹ 王学超² 吴海波² 杜荣品^{1,2}

(1. 华北理工大学研究生院, 河北 唐山 063200; 2. 华北理工大学附属河北省人民医院心内科, 河北 石家庄 050000)

【摘要】 目前心力衰竭(心衰)发病率随人口老龄化而增加,诊断及评估心衰主要包括心肌标志物和心脏超声相关指标。由于心衰病死率高,早期诊断和评估危险分层及预后有着重要意义,而心衰的病理生理过程复杂,涉及到心肌重塑、神经内分泌系统激活和氧化应激等。因此心衰相关标志物的研究对其诊断及治疗有重要意义。

【关键词】 心力衰竭;生物标志物;心肌细胞纤维化;炎症因子;微小 RNA

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.07.009

Biomarkers of Heart Failure

WEI Tiantian¹, WANG Xuechao², WU Haibo², DU Rongpin^{1,2}

(1. North China University of Science and Technology Graduate School, Tangshan 063200, Hebei, China; 2. Department of Cardiology, Hebei General Hospital, North China University of Science and Technology, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

【Abstract】 The incidence rate of heart failure increases with aging population. Diagnosis and assessment of heart failure mainly include myocardial markers and echocardiographic related indicators. Due to the high mortality of heart failure, the early diagnosis and assessment of risk stratification and prognosis is of great significance. The pathophysiological process of heart failure is complex, involving myocardial remodeling, neuroendocrine system activation, oxidative stress, etc. Therefore, the study of heart failure related markers is of great significance for its diagnosis and treatment.

【Key words】 Heart failure; Biomarkers; Myocardial fibrosis; Inflammatory factors; microRNA

心力衰竭(心衰)是由多种危险因素或病因引起的初始心肌损伤,导致心脏结构或功能的改变,最终伴有心室充盈障碍和/或射血分数受损为主的一系列临床综合征^[1]。目前心衰的定义局限于临床症状明显的阶段,在出现明显临床症状前,患者可出现无症状的心脏结构或功能异常。心衰的诊断和分级目前主要依靠血浆生物标志物和心脏超声,其中血浆生物标志物的潜在价值更大,更复杂。心衰不仅是由心脏负荷过重或损伤引起的,而且是由作用于心肌细胞、心脏间质或二者的遗传、神经激素、炎症和生化变化之间复杂的相互作用引起^[2]。现根据心衰生物标志物的研究进展,对生物标志物做一综述。生物标志物类型有心肌细胞牵张标志物、心肌细胞纤维化/重塑标志物、心肌细胞损伤标志物、炎症因子标志物、氧化应激标志物和微小 RNA (microRNA, miRNA) 标志物。

1 心肌细胞牵张标志物

肌细胞伸展的生物标志物中利尿钠肽家族是研究最深入和最广泛的应用于心衰的生物标志物,特别是脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和 N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP),是参考最多的生物标志物;除此之外心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)和 N 末端心房钠尿肽前体(N-terminal pro-atrial natriuretic peptide, NT-proANP)也常用于心衰的预测,如表 1 所示^[3-8]。

2 心肌细胞纤维化/重塑标志物

据报道,心室重塑和纤维化的生物标志物,如血清可溶性基质裂解素 2(soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2)和半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3),已被美国 FDA 批准用于心肌纤维化和心脏重构;基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和组织金属蛋白酶抑制物(tissue inhibitors of metalloproteinase,

TIMP)来控制细胞外基质的组成;此外,胶原代谢相关生物标志物 I 型前胶原羧基末端前肽(carboxy-terminal propeptide of type I procollagen, PICP)与 III 型前胶原氨基末端前肽(amino-terminal propeptide of type III procollagen, PⅢNP)在心脏病的诊断和预后中有重要作用,见表 2^[9-23]。

3 心肌细胞损伤标志物

有报告称心衰患者心肌细胞坏死/损伤的发生率较高,通常心肌细胞膜的中断导致几种细胞和结构蛋白的释放,如心脏型脂肪酸结合蛋白(heart-type fatty acid-binding protein, H-FABP)和心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)等,见表 3^[24-28]。

表 1 心肌细胞牵张生物标志物

| 生物标志物 | 指南推荐 | 阈值 | 主要观点 | 参考文献 |
|---------------|---------|--|---|-------|
| BNP | ACC/AHA | 正常人 ≤ 25 pg/mL | 诊断结果适用于 HFrEF 和 HFNEF; HFNEF 低于 HFrEF; 风险随浓度的升高明显增加,每增加 100 pg/mL, 风险增加约 35% | [3-4] |
| | ESC | 非急性 ≤ 35 pg/mL | | |
| | HFSA | 急性 ≤ 100 pg/mL | | |
| NT-proBNP | ACC/AHA | 正常人 ≤ 70 pg/mL | 诊断结果适用于 HFrEF 和 HFNEF; HFNEF 低于 HFrEF; 风险明显从 200 pg/mL 开始,并随着水平的增加几乎呈指数增长,特别是在 1 000 pg/mL 以上 | [5-6] |
| | ESC | 非急性 ≤ 125 pg/mL | | |
| | HFSA | 急性 ≤ 300 pg/mL | | |
| ANP/NT-proANP | HFSA | ANP 不稳定 NT-proANP ≤ 120 pmol/L | 在沙比妥/缬沙坦的作用下,ANP 在 BNP 不增加的情况下显著增加;NT-proANP 在作为心衰诊断中的排除标志物时与 NT-proBNP 有相似的诊断值;ANP 半衰期短,很难测量 | [7-8] |

注: HFrEF:射血分数降低性心衰; HFNEF:射血分数正常的心衰。

表 2 心肌细胞纤维化/重塑标志物

| 生物标志物 | 指南推荐 | 主要观点 | 参考文献 |
|-------------|---------|--|---------|
| sST2 | ACC/AHA | sST2 主要用于利尿钠肽的附加风险分层。sST2 ≤ 35 ng/mL,较高者 1 年内死亡率、全因死亡和心衰再入院的风险升高,且与射血分数无关。sST2 是急性心衰全程预后强有力的独立预测因子,且不受肾功能不全的影响 | [9-12] |
| Gal-3 | ACC/AHA | 在 ACC/AHA 中定为 II b 类,用以考虑附加风险分层,非心脏中特异性表达的标记。Gal-3 ≤ 17.8 ng/mL, Gal-3 水平的增加与新发心衰的风险增加相关, Gal-3 在考虑肾功能、NT-proBNP 和左室射血分数等因素后也可预测全因死亡率。Gal-3 可能是心肌纤维化的上游原因,而不是下游标志物,其水平的升高都应导致心肌纤维化的进展 | [13-18] |
| MMP/TIMP | — | MMP-2 和 MMP-9 及其抑制剂 TIMP-1 和 TIMP-2 在细胞外基质的沉积和重构过程中起着至关重要的作用 | [19-22] |
| PⅢNP/P I CP | — | 胶原肽是心肌重构的重要标志物, PⅢNP >5 μ g/L 是心脏死亡和充血性心衰的独立预测因子 | [23] |

表 3 心肌细胞损伤标志物

| 生物标志物 | 指南推荐 | 主要观点 | 参考文献 |
|--------|------|--|---------|
| cTn | ESC | cTn 尤其是 cTnI 具有极高的特异性,高敏性 cTnI 的临床水平与长期死亡率和心血管风险密切相关 cTnT 与心肌原纤维肌钙蛋白复合物紧密结合,采用高敏性检测 cTnT,约有 92% 的慢性心衰患者检测出 cTnT | [24-26] |
| H-FABP | — | 血清 H-FABP 比 cTn 更及时和敏感地反映心肌细胞损伤,在辅助心衰的诊断和风险分层方面具有很大的潜力 | [27-28] |

4 炎症因子标志物

众所周知,炎症在心衰的病理生理、病程进展及临床预后中有重要作用,炎症因子标志物水平与心衰患者疾病的发展和严重程度相关。炎症因子标志物主要有 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白介素(interleukin, IL)和生长分化因子-15(growth

differentiation factor-15, GDF-15),见表 4^[29-37]。

5 氧化应激标志物

由于活性氧产生和抗氧化防御机制之间的不平衡,氧化应激增加,被认为是心衰进展和发展的共同特征之一。氧化应激标志物主要包括髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和氧化型低密度脂蛋白

(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)。MPO 是血红素过氧化物酶超家族的一员,主要在中性粒细胞和单核细胞中表达。ox-LDL 是炎症分子的有效诱导剂,可在动脉中产生炎症,见表 5^[38-39]。

6 miRNA 标志物

非编码 RNA 包括长非编码 RNA、环状 RNA 和 miRNA,通过各种机制参与心血管疾病的病理发展。

miRNA 的高稳定性使其在加工过程中不易变异,因此,它们的检测比其他分子标记更可靠。miRNA 参与心脏组织重塑、肥大和缺氧的调节,并以特定阶段的方式作用于参与这些过程的不同靶点,特别是在疾病发作和疾病进展期间。此外,miRNA 还参与心肌细胞死亡、缺血后新生血管形成的调节和心肌细胞增殖的控制,这些都是心肌梗死的重要过程,见表 6^[40-43]。

表 4 炎症因子标志物

| 生物标志物 | 主要观点 | 参考文献 |
|--------|--|---------|
| CRP | CRP 无特异性,是全身炎症的主要标志。尤其是对于 HFNEF,评估 CRP 和其他参数之间的关系时需调整混杂变量,不能敏感或特异性地反映 HFNEF 中的心脏微血管炎症,所以也需研究其他生物标志物,以反映共病驱动的系统性炎症 | [29-31] |
| IL | IL-1 和 IL-6 介导并参与心衰患者心肌细胞的坏死,在心衰患者中的表达上调,与 NYHA 分级和左室射血分数成正比。IL-33 受体是由 ST2 和 IL-1 受体辅助蛋白组成的复合物,IL-33/ST2 可作为心衰检测的重要标志物 | [32-34] |
| GDF-15 | GDF-15 是一种新兴的心脏生物标志物,与炎症和纤维化过程有关。sST2 和 GDF-15 可更好地预测心衰患者的预后,但 GDF-15 相对于 sST2,可预测心衰中期事件,sST2 则主要与短期预后评估相关。血浆 GDF-15 与心衰严重程度、NT-proBNP 最高值和全因死亡率呈正相关 | [35-37] |

注:HFNEF:射血分数正常的心衰;ST2:基质裂解素 2。

表 5 氧化应激标志物

| 生物标志物 | 主要观点 | 参考文献 |
|--------|---|------|
| MPO | 在心衰的病例中发现,MPO 与 NYHA 分期和舒张功能障碍呈正相关,MPO 水平升高与预后不良相关,MPO 升高可能意味着心血管疾病风险增加。血浆 MPO 水平与心衰的患病率密切且独立相关,能以 72%的敏感性和 77%的特异性识别心衰患者 | [38] |
| ox-LDL | ox-LDL 促进动脉粥样硬化并增加心脏病发作或卒中的风险。ox-LDL 与肾功能不全和血浆氧化应激标志物显著相关 | [39] |

表 6 miRNA 标志物

| 生物标志物 | 间接影响 | 主要观点 | 参考文献 |
|----------------|---------|---|---------|
| miR-133/miR-30 | 心肌细胞重构 | miR-133 和 miR-30 调节结缔组织生长因子的表达,结缔组织生长因子诱导细胞外基质的合成 | [40-41] |
| miR-21 | 心肌细胞纤维化 | miR-21 可促进成纤维细胞的增殖和纤维化。心衰患者的血清中 miR-21 的表达增加,与疾病的严重程度无关。miR-21 表达的增加与 NT-proBNP 浓度无关,但与 Gal-3 的血清浓度增加显著相关 | [42] |
| miR-132 | 心肌细胞重构 | miR-132 对驱动病理性心肌细胞生长是必要和充分的,是不利心脏重构的标志 | [43] |

7 结论

目前对于心衰生物标志物的研究越来越深入,它与心衰的发生和发展相关联,随着对这些生物标志物的研究,在以后的临床工作中可更好地评估心衰早期的风险,指导临床治疗。另一方面,部分生物标志物的自身检测可能存在局限性,需进一步研究;或多种生物标志物联合使用,以评估心衰患者的诊疗及预后。

参 考 文 献

[1] 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 Heart J*, 2016, 37 (27): 2129-2200.

[2] Sarhene M, Wang Y, Wei J, et al. Biomarkers in heart failure: the past, current and future [J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24 (6): 867-903.
 [3] Troughton R, Michael Felker G, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide-guided heart failure management [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (1): 16-24.
 [4] Rørth R, Jhund PS, Yilmaz MB, et al. Comparison of BNP and NT-proBNP in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13 (2): e006541.
 [5] Sholli M, deFilippi C. BNP and NT-proBNP interpretation in the neprilysin inhibitor era [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22 (11): 150.
 [6] Rapatz K, Finsterer J, Voill-Glaninger A, et al. NT-pro-BNP in patients with left

- ventricular hypertrabeculation/non-compaction [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7 (6):4126-4133.
- [7] Reginald SH, Sangaralingham SJ, Iyer SR, et al. ANP production is impaired in acute decompensated heart failure[J]. *J Card Fail*, 2020, 26(10):s19.
- [8] Davidovski FS, Goetze JP. ProANP and proBNP in plasma as biomarkers of heart failure[J]. *Biomark Med*, 2019, 13(13):1129-1135.
- [9] Kriebbaum SD, Wiedenroth CB, Peters K, et al. Galectin-3, GDF-15, and sST2 for the assessment of disease severity and therapy response in patients suffering from inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Biomarkers*, 2020, 25(7):578-586.
- [10] Homsak E, Gruson D. Soluble ST2: a complex and diverse role in several diseases[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 507:75-87.
- [11] Song Y, Li F, Xu Y, et al. Prognostic value of sST2 in patients with heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 304:95-100.
- [12] Pourafkari L, Tajlil A, Nader ND, et al. Biomarkers in diagnosing and treatment of acute heart failure[J]. *Biomark Med*, 2019, 13(14):1235-1249.
- [13] Kanukurti J, Mohammed N, Sreedevi NN, et al. Evaluation of galectin-3 as a novel diagnostic biomarker in patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Lab Physicians*, 2020, 12(2):126-132.
- [14] Komici K, Gnemmi I, Bencivenga L, et al. Impact of galectin-3 circulating levels on frailty in elderly patients with systolic heart failure[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(7):2229.
- [15] Wang N, Dang M, Zhang W, et al. Galectin-3 is associated with severe heart failure and death: a hospital-based study in Chinese patients [J]. *Scand J Immunol*, 2020, 91(5):e12826.
- [16] Chen H, Chen C, Fang J, et al. Circulating galectin-3 on admission and prognosis in acute heart failure patients: a meta-analysis[J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(2):331-341.
- [17] Kriebbaum SD, van Dijk CGM, Vernooij RWM, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in extracellular matrix remodeling during left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18):6742.
- [18] Suthahar N, Meems LMG, Ho JE, et al. Sex-related differences in contemporary biomarkers for heart failure: a review [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(5):775-788.
- [19] Jordakieva G, Budge-Wolfram RM, Budinsky AC, et al. Plasma MMP-9 and TIMP-1 levels on ICU admission are associated with 30-day survival[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2021, 133(3-4):86-95.
- [20] Manka SW, Bihan D, Farndale RW. Structural studies of the MMP-3 interaction with triple-helical collagen introduce new roles for the enzyme in tissue remodelling[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):18785.
- [21] Lijnen PJ, Maharani T, Finahari N, et al. Serum collagen markers and heart failure[J]. *Cardiovasc Haematol Disord Drug Targets*, 2012, 12(1):51-55.
- [22] Kociol RD, Pang PS, Gheorghiade M, et al. Troponin elevation in heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(14):1071-1078.
- [23] Tang O, Matsushita K, Coresh J, et al. High-sensitivity cardiac troponin I and T for cardiovascular risk stratification in adults with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(10):e144-e146.
- [24] Yan I, Börschel CS, Neumann JT, et al. High-sensitivity cardiac troponin I levels and prediction of heart failure: results from the BiomarCARE consortium [J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(5):401-411.
- [25] Coldren WH, Tikunova SB, Davis JP, et al. Discovery of novel small-molecule calcium sensitizers for cardiac troponin C: a combined virtual and experimental screening approach[J]. *J Chem Inf Model*, 2020, 60(7):3648-3661.
- [26] Goel H, Melot J, Krinock MD, et al. Heart-type fatty acid-binding protein an overlooked cardiac biomarker[J]. *Ann Med*, 2020, 52(8):444-461.
- [27] Otaki Y, Watanabe T, Kubota I. Heart-type fatty acid-binding protein in cardiovascular disease: a systemic review[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 474:44-53.
- [28] Lakhani I, Wong MV, Hung JKF, et al. Diagnostic and prognostic value of serum C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis [J]. *Heart Fail Rev*, 2020 Feb 6. DOI: 10.1007/s10741-020-09927-x. Online ahead of print.
- [29] Sabbah MS, Fayyaz AU, de Denus S, et al. Obese-inflammatory phenotypes in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(8):e006414.
- [30] DuBrock HM, AbouEzzeddine OF, Redfield MM. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8):e0201836.
- [31] Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(6):849-863.
- [32] Warbrick I, Rabkin SW. Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α) as a factor mediating the relationship between obesity and heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Obes Rev*, 2019, 20(5):701-712.
- [33] Jin Y, Kong D, Liu C, et al. Role of IL-33 in transplant biology [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2019, 30(2):39-42.
- [34] Ghali R, Altara R, Louch WE, et al. IL-33 (interleukin 33)/sST2 axis in hypertension and heart failure[J]. *Hypertension*, 2018, 72(4):818-828.
- [35] Arfsten H, Cho A, Freitag C, et al. GDF-15 in solid vs non-solid treatment-naïve malignancies[J]. *Eur J Clin Invest*, 2019, 49(11):e13168.
- [36] Bettencourt P, Ferreira-Coimbra J, Rodrigues P, et al. Towards a multi-marker prognostic strategy in acute heart failure: a role for GDF-15[J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(6):1017-1022.
- [37] Jirak P, Pistulli R, Lichtenauer M, et al. Expression of the novel cardiac biomarkers sST2, GDF-15, suPAR, and H-FABP in HFpEF patients compared to ICM, DCM, and controls[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4):1130.
- [38] Chaikijurajai T, Tang WHW. Reappraisal of inflammatory biomarkers in heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2020, 17(1):9-19.
- [39] Medvedeva EA, Berezin II, Shchukin YV, et al. Galectin-3, markers of oxidative stress and renal dysfunction in patients with chronic heart failure [J]. *Kardiologiya*, 2017, 57(3):46-50.
- [40] Li M, Duan L, Li Y, et al. Long noncoding RNA/circular noncoding RNA-miRNA-mRNA axes in cardiovascular diseases[J]. *Life Sci*, 2019, 233:116440.
- [41] 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*, 2020, 25(2):321-329.
- [42] Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzębska A, Sitkiewicz D. MicroRNAs in the development of left ventricular remodeling and postmyocardial infarction heart failure[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2020, 130(1):59-65.
- [43] Wang Y, Liang Y, Zhao W, et al. Circulating miRNA-21 as a diagnostic biomarker in elderly patients with type 2 cardiorenal syndrome[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):4894.

收稿日期:2020-11-12