

生物标志物预测心脏再同步化治疗反应性的研究进展

吴文坚 王齐齐 周冬辰 胡晓晟 刘忠
(浙江大学医学院附属第一医院, 浙江 杭州 310003)

【摘要】心脏再同步化治疗(CRT)是治疗心力衰竭的有效策略,可以改善患者心脏功能,逆转左室重塑,提高生活质量并降低住院率与全因死亡率。然而,即使按照指南推荐的标准选择患者,仍有 30% 的患者表现为 CRT 无应答。寻找能预测 CRT 反应性的可靠指标有助于 CRT 目标患者群的筛选,推动 CRT 个体化精准治疗的落实。近年来,寻找评估 CRT 疗效的生物标志物受到越来越多研究者的重视,其中一些生物标志物在预测 CRT 反应性中显示出了良好的预测能力。现就预测 CRT 反应性的不同生物标志物予以综述。

【关键词】心脏再同步化治疗;反应性;生物标志物

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.10.002

Biomarkers for Predicting Response to Cardiac Resynchronization Therapy

WU Wenjian, WANG Qiqi, ZHOU Dongchen, HU Xiaosheng, LIU Zhong
(The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, Zhejiang, China)

【Abstract】 Cardiac resynchronization therapy (CRT) is an effective strategy for the treatment of heart failure, which can improve cardiac function, reverse left ventricular remodeling, improve quality of life, and reduce hospitalization and all-cause mortality. There are still 30% of the patients have no response to CRT, even following the inclusion guideline. Numerous attempts have already been made to find reliable biomarkers to predict the response to CRT, which is expected to be helpful to screen the target population for CRT and promote the implementation of individualized precise treatment of CRT. Nowadays, numbers of researchers found that biomarkers could evaluate the efficacy of CRT, and some of them showed good predictive ability in predicting CRT response. This review summarizes the different biomarkers in predicting CRT response.

【Key words】 Cardiac resynchronization therapy; Response; Biomarkers

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心脏疾病的终末阶段,是心血管疾病的主要致死原因之一,尽管标准抗 HF 药物治疗能够减轻心脏负荷,改善心室重塑,提高生活质量,但仍有一部分患者临床症状无明显改善,甚至出现心功能进一步恶化。众多临床试验显示,心脏再同步治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)改善心脏机械收缩不同步,提高射血分数,减轻临床症状,降低住院率和死亡率, CRT 已经成为慢性 HF 非药物治疗的另一种重要治疗方式。然而,即使临床实践中严格按照指南选择患者,仍有 30% 的患者 CRT 无反应^[1]。因此,寻找有效的 CRT 反应性预测指

标,对于患者临床症状和预后的改善,减轻疾病医疗负担有重要的临床意义。现就近年来对预测 CRT 反应性的生物标志物研究进行综述,旨在寻找能有效预测 CRT 反应性并能治疗决策提供生物标志物,为 HF 精准治疗提供依据。

1 细胞外基质和纤维化生物标志物

CRT 反应最重要的标志之一是心室逆向重塑,这一过程可能涉及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3)的周转变化^[2]。反映 ECM 代谢状态的 I 型前胶原羧基端肽(carboxy-terminal propeptide of procollagen type I, P I

CP)、I 型前胶原氨基端肽(N-terminal propeptides of type I procollagens, P I NP)、III 型前胶原氨基端肽(N-terminal propeptides of type III procollagens, P III NP)、I 型胶原羧基端肽(carboxy-terminal telopeptide of type I collagen, I CTP/C I TP)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、组织金属蛋白酶抑制物^[3], 以及与 HF、心肌纤维化密切相关的 Gal-3^[4] 等在外周循环的含量, 可作为无创性检测指标提供心肌重构的量化信息, 并可能预测 CRT 反应性。

Massoullie 等^[5] 在一项前瞻性研究中入选 60 例 HF 患者, 发现 P I NP 及 I CTP 的基线浓度在 CRT 反应者与无反应者之间无显著性差异, 另外, 与无反应者相比, CRT 反应者基线 P I CP、P III NP 的浓度明显较低($P < 0.05$), 多因素分析显示 P I CP ≤ 163 ng/mL 是 CRT 反应性的独立预测因子, 而 P III NP 则不能预测 CRT 反应性。Sokal 等^[6] 在研究 ECM 标志物(P I NP、P III NP、MMP-2 和 MMP-9)与 CRT 反应性及临床预后关系时, 却得出了相反的结论。该研究纳入了 74 例 CRT 患者, 结果显示较低的 P III NP 是 CRT 反应性的独立预测因素, 并可独立预测全因死亡率和主要心血管不良事件(major adverse cardiac events, MACE), 而 P I NP、MMP-2 和 MMP-9 与 CRT 反应性以及临床预后均无关。Lopez-Andres 等^[2] 在 CARE-HF 临床试验的子研究中, 分析了 ECM 标志物在 CRT 反应性及远期临床结局中的预测价值, 结果显示 P I NP、P III NP、I CTP 以及 MMP-1 均不能预测 CRT 反应性, 但是较高的 P III NP 以及低水平的 MMP-1 与长期心血管不良结局有关, 部分支持了 Massoullie 等^[5] 的结论。考虑到这些研究样本量较小, 其实用性需要大样本的研究证实。

Gal-3 是一种多功能的 β -半乳糖蛋白, 在炎症、组织修复、纤维化及心室重塑中起着重要作用, 是 HF 的重要标志之一^[4]。在 CARE-HF 临床试验的子研究中, 研究者发现 Gal-3 不能预测 CRT 反应性, 但是多因素分析表明 Gal-3 > 30 ng/mL 与死亡及 HF 住院有关($P = 0.004$)^[2]。Andre 等^[7] 的研究结果却与之相反, 他们严格依据指南入选 61 例植入 CRT 的 HF 患者, 结果显示 Gal-3 > 22 ng/mL 是 CRT 无反应及长期预后的独立预测因子。

总之, 现有的数据表明 ECM 和纤维化标志物在预测 CRT 反应性方面存在互相矛盾的结果, 需要大样本的前瞻性研究来阐明和确定这些标志物在 CRT 反应

性预测中的作用。但是 P III NP、Gal-3 在预测 CRT 术后的远期预后方面却显示出较为一致的结论, 这提示在临床实践中可以通过检测这些生物标志物评估患者的预后情况。

2 神经激素生物标志物

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 HF 诊断和预后评估的重要生物标志物^[8]。

在此基础上, 学者们对其预测 CRT 反应性的价值进行了研究。现有的基线 BNP 或 NT-proBNP 预测 CRT 反应性的证据尚存在争议。一些学者研究发现术前 BNP 是 CRT 反应性的独立预测因子^[9]。此外, 有学者研究发现基线 NT-proBNP 是 CRT 植入者术后全因死亡率和 MACE 的独立预测因素^[6]。但也有研究并未显示基线 BNP 与 CRT 反应有任何相关性^[10]。但是术后 BNP 或 NT-proBNP 的变化与 CRT 反应性的关联得到了较多研究的证实。Debska-Kozłowska 等^[11] 入组 46 例 HF 患者, 检测术前、术后 1 个月以及术后 3、6 和 12 个月的 NT-proBNP 浓度, 随访期间 CRT 反应组的 NT-proBNP 浓度明显降低, 结果显示 NT-proBNP 的降幅与 CRT 反应性相关, ROC 曲线分析中, 以 NT-proBNP 降幅 579 pg/mL 为截止值, 预测 CRT 反应性的敏感度和特异度分别为 75.0% 和 57.7%。Bakos 等^[12] 对 202 例植入 CRT 的 HF 患者进行 3 年的随访, 得出了相似的结论, 研究发现 NT-proBNP 的降幅与 CRT 反应性以及心血管不良预后相关。而在一项纳入 137 例 HF 患者的前瞻性观察研究中却得出了不同的结论^[13], 监测患者术前及术后 6 个月的 NT-proBNP 浓度, 研究表明 NT-proBNP 的降幅在 CRT 反应组与 CRT 无反应组无显著差异($P = 0.37$)。

基线 BNP 或 NT-proBNP 预测 CRT 反应性的价值仍存在争议, 待大规模的多中心临床研究以进一步明确, 但结合现有的研究, 动态检测 BNP 或 NT-proBNP 浓度的变化应纳入 CRT 患者随访评估的指标之中, 有助于临床医生从客观上评估患者心功能的改善并为进一步治疗提供参考。

3 代谢类生物标志物

代谢组学研究表明, HF 患者体内出现了循环代谢产物的异常, 这些代谢产物有助于认识 HF 发生发展过程中的病理生理机制。另外, 有学者研究表明 HF 患者的代谢改变可作为危险分层的评价指标^[14-15]。

目前 HF 患者代谢产物和 CRT 反应之间的关系的研究较少且存在争议。Yang 等^[16]对 32 例健康人以及 42 例植入 CRT 的 HF 患者进行前瞻性研究,研究发现 HF 患者游离脂肪酸、肉碱、 β -羟丁酸和胆红素比健康人明显升高,脂质种类在 HF 患者与健康人之间也出现了异质性改变,此外,他们发现 4 种磷脂酰胆碱代谢物在 CRT 反应组与 CRT 无反应组之间存在显著差别,在 ROC 曲线分析中,以 0.275 为最佳截止值,基于这 4 种磷脂酰胆碱代谢物的预测模型预测 CRT 反应性的敏感度和特异度分别为 83.3% 和 90.0%。在另一项研究血清代谢物与 CRT 反应性关系的小样本研究中,在 CRT 反应组与 CRT 无反应组之间也观察到不同的代谢物,并根据 L-精氨酸和牛磺酸的浓度建立预测模型,以 0.343 为截点,预测 CRT 反应性敏感度和特异度分别为 88.2% 和 87.5%^[17]。Gong 等^[18]选入 105 例 HF 患者为研究对象,研究发现异亮氨酸、色氨酸和亚油酸的组合也有助于预测 CRT 反应性。但 Padeletti 等^[19]在一项纳入 32 例接受 CRT 治疗的 HF 患者的前瞻性研究中却得出了相反的结论,他们认为代谢产物不能预测 CRT 反应性。另外,高尿酸血症是嘌呤代谢异常的反应,被认为是 HF 患者预后不佳的重要标志,2018 年一项研究评估了术前血尿酸水平预测 CRT 疗效的能力,Perge 等^[20]纳入 129 例 HF 患者,定义术后 6 个月左室射血分数增加 $\geq 15\%$ 且无死亡为临床反应,研究显示基线尿酸 $> 386 \text{ mmol/L}$ 是临床无反应和 5 年死亡率的独立预测因子。监测循环代谢产物的变化无疑为认识 HF 病理生理过程以及评估 CRT 反应性提供了新的视角,目前研究中涉及的大多代谢标志物在临床使用较少甚至未纳入临床检测体系,需要进一步的大样本量、多中心的前瞻性临床研究证实这些指标的价值,并为其临床广泛应用打下基础。

4 氧化应激类生物标志物

对 HF 发病机制的研究表明,氧化应激在 HF 的发生发展中起着重要作用。目前探讨氧化应激相关标志物预测 CRT 反应性的研究很少。Sunman 等^[21]对 44 例 CRT 患者进行了为期 1 年的随访,研究显示 CRT 反应者髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、氧化型低密度脂蛋白等氧化应激标志物较基线显著降低,并发现氧化型低密度脂蛋白是 CRT 反应性的独立预测因子。另外,Sultan 等^[22]对 53 例接受 CRT 的 HF 患者进行为期 90 d 的临床随访,研究发现 CRT 反应者基线 MPO 浓度显著高于无反应者,在 ROC 曲线分析中,

MPO $\geq 242 \text{ ng/mL}$ 预测 CRT 反应性的敏感度和特异度分别为 93.5% 和 71.4%。为了在术前有效筛选 CRT 反应者与无反应者,需要其他的指标来补充已经确认的临床参数,氧化应激类生物标志物展现出了一定的价值,但其临床实用性需要大型前瞻性研究来证实。

5 胱抑素 C

胱抑素 C (cystatin C, CysC) 是广泛分布于有核细胞和体液中的一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,不仅是肾功能的标志物,也可预测 HF 患者心血管事件发生率。已有学者对 CysC 能否评估 CRT 疗效进行了研究,一项纳入 133 例植入 CRT 的 HF 患者的前瞻性观察研究中结果表明,基线 CysC 不仅可预测术后 MACE,还与 6 个月后 CRT 无反应相关,此外,还发现术前和术后连续测量 CysC $> 1 \text{ mg/L}$ 与 CRT 无反应、6 分钟步行距离减少以及 2 年 MACE 相关 ($P < 0.04$)^[23]。另一项回顾性研究分析了 76 例患者 CRT 术前和术后血清 CysC 浓度和超声心动图各参数的变化^[24],研究发现基线血清较低水平 CysC 水平是预测 CRT 反应性的独立预测因素 ($P = 0.028$)。检测 CysC 可重复性好,且受研究人员、技术问题等因素的影响较小,有望成为监测慢性 HF 患者 CRT 植入效果的可靠、有效的早期生物标志物。现有的研究随访时间短,样本量小,CysC 评估 CRT 远期预后的价值以及研究结果的可靠性均需要未来的前瞻性临床研究进一步验证。

6 总结与展望

笔者从 ECM 重塑、神经内分泌和氧化应激等方面对预测 CRT 反应性的生物标志物的证据进行了总结,发现了有希望的候选生物标志物。但目前对于哪种生物标志物是预测 CRT 反应性的可靠标志物,尚未取得共识。笔者以为与以下局限性有关:首先,如今 CRT 反应性的定义未达成普遍共识,现有的 CRT 反应性评价标准包括临床指标、超声心动图指标、心血管事件指标和复合指标等,不同研究中 CRT 反应性的定义差异较大。其次,现有的研究大多为单中心的小样本研究,未得到大规模多中心研究的验证。再者,非缺血性心肌病与缺血性心肌病在病理生理机制和病理改变上存在较大差异,心肌基质的异质性可能会影响某些预测因子的预测价值。随着精准治疗理念的提出,应用生物标志物判断 CRT 疗效和预后,有助于为患者选择个体化的治疗决策,并可能成为提高 CRT 反应率,改善预后的有效途径。未来需要更多大样

本、多中心、前瞻性的临床研究来寻找和验证高特异度和敏感度的生物标志物,联合多个生物标志物可能会更准确地预测 CRT 反应性。

综上所述,关于生物标志物预测 CRT 反应性的临床研究,虽已经取得一定成果,但依然有诸多问题等待攻克。

参 考 文 献

- [1] Daubert C, Behar N, Martins RP, et al. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(19): 1463-1472.
- [2] Lopez-Andres N, Rossignol P, Iraqi W, et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(1): 74-81.
- [3] López B, González A, Ravassa S, et al. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis: the need for a reappraisal[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(22): 2449-2456.
- [4] Gehlken C, Suthahar N, Meijers WC, et al. Galectin-3 in heart failure: an update of the last 3 years[J]. *Heart Fail Clin*, 2018, 14(1): 75-92.
- [5] Massoulié G, Sapin V, Ploux S, et al. Low fibrosis biomarker levels predict cardiac resynchronization therapy response[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6103.
- [6] Sokal A, Lenarczyk R, Kowalski O, et al. Prognostic value of collagen turnover biomarkers in cardiac resynchronization therapy: a subanalysis of the TRUST CRT randomized trial population[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(5): 1088-1095.
- [7] Andre C, Piver E, Perault R, et al. Galectin-3 predicts response and outcomes after cardiac resynchronization therapy[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 299.
- [8] 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.
- [9] Lellouche N, de Diego C, Cesario DA, et al. Usefulness of preimplantation B-type natriuretic peptide level for predicting response to cardiac resynchronization therapy[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(2): 242-246.
- [10] Brouwers C, Versteeg H, Meine M, et al. Association between brain natriuretic peptide, markers of inflammation and the objective and subjective response to cardiac resynchronization therapy[J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 40: 211-218.
- [11] Debska-Kozłowska A, Książczyk M, Warchol I, et al. Clinical usefulness of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide and high sensitivity troponin T in patients with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(14): 1671-1678.
- [12] Bakos Z, Chatterjee NC, Reitan C, et al. Prediction of clinical outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy-the role of NT-ProBNP and a combined response score[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18(1): 70.
- [13] Arrigo M, Truong QA, Szymonifka J, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide to predict clinical course in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy[J]. *Europace*, 2017, 19(11): 1848-1854.
- [14] Stenemo M, Ganna A, Salihovic S, et al. The metabolites urobilin and sphingomyelin(30:1) are associated with incident heart failure in the general population[J]. *ESC Heart Fail*, 2019, 6(4): 764-773.
- [15] Lanfear DE, Gibbs JJ, Li J, et al. Targeted metabolomic profiling of plasma and survival in heart failure patients[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(11): 823-832.
- [16] Yang S, Hu Y, Zhao J, et al. Comprehensive plasma metabolites profiling reveals phosphatidylcholine species as potential predictors for cardiac resynchronization therapy response[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(1): 280-290.
- [17] Zhu MR, Fulati Z, Liu Y, et al. The value of serum metabolomics analysis in predicting the response to cardiac resynchronization therapy[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(7): 529-539.
- [18] Gong X, Sun Z, Huang Z, et al. Circulating metabolite profiles to predict response to cardiac resynchronization therapy[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 178.
- [19] Padeletti L, Modesti PA, Cartei S, et al. Metabolomic does not predict response to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2014, 15(4): 295-300.
- [20] Perge P, Boros AM, Zima E, et al. Hyperuricemia predicts adverse clinical outcomes after cardiac resynchronization therapy[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2018, 52(5): 250-255.
- [21] Sunman H, Ozkan A, Yorgun H, et al. Evaluating the effects of cardiac resynchronization therapy on pathophysiological pathways of heart failure using surrogate biomarkers[J]. *Cardiol J*, 2018, 25(1): 42-51.
- [22] Sultan A, Wormann J, Luker J, et al. Significance of myeloperoxidase plasma levels as a predictor for cardiac resynchronization therapy response[J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(8): 1173-1180.
- [23] Chatterjee NA, Singh JP, Szymonifka J, et al. Incremental value of cystatin C over conventional renal metrics for predicting clinical response and outcomes in cardiac resynchronization therapy: the BIOCRT study[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 205: 43-49.
- [24] Ruan ZB, Chen GC, Ren Y, et al. Prediction efficiency of serum cystatin C for clinical outcome in patients with cardiac resynchronization therapy[J]. *Ir J Med Sci*, 2018, 187(4): 909-914.

收稿日期: 2021-03-20