

# 射血分数保留的心力衰竭的生物标志物临床应用研究进展

徐静 刘春萍 杜晓玲 吕湛

(川北医学院附属医院, 四川 南充 637000)

**【摘要】** 射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)是一组复杂的临床综合征,患病率逐年上升,但迄今为止关于 HFpEF 的发病机制仍不明确,在临床诊断和药物治疗方面也存在局限,难以评估患者预后。近年来,随着对心力衰竭的深入研究,越来越多 HFpEF 相关生物标志物被发现,它们对 HFpEF 具有潜在的诊断、治疗和预后评估指导价值。现介绍 HFpEF 相关生物标志物在诊断及预后评估应用中的研究进展。

**【关键词】** 射血分数保留的心力衰竭;生物标志物;诊断;预后

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.06.012

## Clinical Application of Biomarkers for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

XU Jing, LIU Chunping, DU Xiaoling, LYU Zhan

(Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

**【Abstract】** Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a complex clinical syndrome, and its prevalence is increasing year by year. However, so far, the pathogenesis of HFpEF is still unclear, and there are also limitations in clinical diagnosis and drug treatment, and it is difficult to evaluate the prognosis of patients. In recent years, with the in-depth study of heart failure, more and more HFpEF-related biomarkers have been found, which have potential diagnostic, therapeutic and prognostic evaluation guiding value for HFpEF. This review will introduce the research progress of relevant biomarkers in the diagnosis and prognosis evaluation of HFpEF.

**【Key words】** Heart failure with preserved ejection fraction; Biomarkers; Diagnosis; Prognosis

心力衰竭(heart failure, HF)是一组心血管综合征,是所有心血管疾病的最终结局。欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)指南提出,根据左室射血分数将心力衰竭分为射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)、射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)和中间范围射血分数心力衰竭,其中 HFpEF 逐渐成为最常见类型<sup>[1]</sup>。流行病学资料表明, HFpEF 具有高发病率和高死亡率的特点,已逐渐成为全球公共卫生问题,但因其涉及微血管内皮功能受损、氧化应激、心肌纤维化、中性粒细胞脱落和炎症级联反应等多种复杂的病理生理机制,且常与糖尿病、慢性肾脏病、心房颤动和肥胖等多种疾病共存,现有的检查仍不能快速准确地对 HFpEF 做出诊断。近年来,因其诊断、治疗的困难性及其对社会的巨大危害性引起了人们的广泛关注,越来越多的临床研究发现 HFpEF 会表达一些特异生物标志物,有利于 HFpEF 的早期发现、早期诊断和早期治疗,同时

对 HFpEF 患者的预后和生存质量等方面也提供了一些新的线索和思路。现就 HFpEF 的生物标志物临床应用研究进展进行综述。

### 1 HFpEF 相关生物标志物

#### 1.1 心脏负荷标志物利尿钠肽

目前人类的利尿钠肽(natriuretic peptide, NP)主要有三种,即心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和 C 型利尿钠肽(C-type natriuretic peptide, CNP),其中 ANP 和 BNP 分别主要由心房肌细胞和心室肌细胞分泌, CNP 主要来源于血管内皮细胞。NP 为内源性神经激素,当心脏血容量增加,即心腔内压力增高时,心室壁张力增大,心肌细胞受到牵张, ANP 和 BNP 分泌增加,发挥扩张血管和利尿排钠的作用,以抑制交感神经系统、肾上腺素、肾素-血管紧张素-醛固酮系统和精氨酸加压素系统的水钠潴留效应,从而对抗心肌纤维化和肥厚。

##### 1.1.1 BNP 和 N 末端脑钠肽前体

当心室壁张力增大,心室肌细胞分泌脑钠肽原前

体,进入血液循环后降解为脑钠肽前体,脑钠肽前体在内切酶作用下形成有生物活性的 BNP 和无活性的 N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)。NT-proBNP 在外周血中的生物半衰期较 BNP 长,其浓度也较 BNP 高,BNP 和 NT-proBNP 在一般条件下都能稳定检测。目前关于 BNP 和 NT-proBNP 在 HF 中的诊断价值和意义明确(见表 1)。但 NT-proBNP 和 BNP 并不是 HF 的特异性指标,肥胖、

性别、年龄、心房颤动及肾功能不全等都会引起其变化,共识和指南中均认为 BNP 和 NT-proBNP 不应单独用来确诊 HFpEF,而应联合症状、体征、心电图、超声心动图以及电解质和肌酐等实验室检查综合考虑。虽然 NT-proBNP 和 BNP 受多种因素的影响,但在 HFpEF 的诊断方面还是具有相当高的敏感性和特异性,且往往与 HF 严重程度呈正相关,动态监测 NT-proBNP 可作为 HF 疗效评估及预后的辅助手段。

表 1 NP 在 HFpEF 中的临床应用

NP	作者/指南及发表年份	研究结果
NT-proBNP/BNP	ESC-HFA 指南 <sup>[2]</sup> (以下简称“指南”),2020	NT-proBNP > 220 pg/mL 或 BNP > 80 pg/mL 作为窦性心律患者诊断 HFpEF 的主要生物标志物标准;NT-proBNP > 660 pg/mL 或 BNP > 240 pg/mL 作为心房颤动患者诊断 HFpEF 的主要生物标志物标准
	《心力衰竭生物标志物中国专家共识》 <sup>[3]</sup> (以下简称“共识”),2020	BNP ≥ 100 pg/mL 或 NT-proBNP ≥ 800 pg/mL 作为 HFpEF 的诊断界值 II a 类推荐;NT-proBNP 水平的动态升高提示 HFpEF 患者预后不良
	Chen 等 <sup>[4]</sup> ,2021	NT-proBNP 诊断慢性 HFpEF 的特异性(0.882)高于 BNP(0.796),而 BNP 的敏感性(0.787)高于 NT-proBNP(0.696)
	Rommelzwaal 等 <sup>[5]</sup> ,2020	NT-proBNP 诊断 HFpEF 特异性相对较高,而 BNP 的敏感性相对较高
	Salah 等 <sup>[6]</sup> ,2019	HFpEF 患者 NT-proBNP 的水平较 HFrEF 患者低;NT-proBNP 对 HFpEF 和 HFrEF 的死亡风险预测作用相似
	Khan 等 <sup>[7]</sup> ,2021	NT-proBNP 水平的改变是 6 个月内再住院率和死亡风险的强有力的预测指标
MR-proANP	Cui 等 <sup>[8]</sup> ,2018	MR-proANP 水平在 HF 中明显升高,但升高水平不能区分 HFpEF 和 HFrEF ( $P > 0.05$ );NT-proBNP 和 MR-proANP 诊断价值 ROC 曲线下面积分别为 0.518 和 0.844 ( $P < 0.001$ ),MR-proANP 对 HFpEF 的诊断价值可能优于 NT-proBNP;MR-proANP 水平与纽约心功能分级呈正相关
	ESC 心力衰竭指南 <sup>[9]</sup> ,2021	MR-proANP < 40 pmol/L 作为排除 HF 的阈值
NT-proCNP	Lok 等 <sup>[10]</sup> ,2014	NT-proCNP 对 HFpEF 全因死亡率及住院率具有较强的预测能力( $P < 0.05$ ),但对 HFrEF 不具有预测作用( $P = 0.616$ );NT-proCNP 水平与 HFpEF 严重程度相关

注:MR-proANP,中区心房钠尿肽前体;NT-proCNP,N 末端 C 型利尿钠肽前体。

### 1.1.2 中区心房钠尿肽前体

中区心房钠尿肽前体(mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, MR-proANP)是前 A 型钠尿肽的中段序列,其较 ANP 半衰期更长,稳定性更好,是 HFpEF 患者心房容量负荷过重和左室舒张功能不全的较强指标<sup>[8]</sup>。研究表明 MR-proANP 可能成为评估 HFpEF 患者心功能水平、严重程度和预后的指标(见表 1),但需更进一步的临床研究证实。

### 1.1.3 CNP 和 N 末端 C 型利尿钠肽前体

越来越多的证据<sup>[11]</sup>表明,CNP 不仅能调节血管张力和血压,还具有广泛的心血管效应,包括对炎症、白细胞活化、血管生成、平滑肌和内皮细胞增殖、血管完整性、动脉粥样硬化、心肌细胞收缩、肥厚、纤维化和心脏电生理的调节。与 BNP 和 ANP 相似,CNP 水平在外周循环血中很低,半衰期短,但 N 末端 C 型利尿钠肽前体(N-terminal pro C-type natriuretic peptide, NT-proCNP)循环浓度较高,与 CNP 相比更易在外周血循

环中测量,故通常检测 NT-proCNP。

近年来临床研究表明,NT-proCNP 对 HFpEF 预后有一定预测作用(见表 1),NT-proBNP 和 NT-proCNP 的联合应用可能会对 HFpEF 患者的短期及长期预后给出更精确的估计。目前关于 CNP 和 NT-proCNP 作为 HFpEF 的诊断依据的证据较少,对预后及疗效评价的证据也极少,目前将其作为 HFpEF 标志物尚存在缺陷,需进一步的临床研究或联合其他检查指标。

## 1.2 炎症介质及心肌纤维化标志物

HFpEF 发生机制之一为慢性炎症反应和心肌纤维化,其中传统炎症指标 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子-α 等已被证明与 HFpEF 相关。近年来一些新型炎症标志物,如生长分化因子-15(growth differentiation factor-15, GDF-15)、基质裂解素 2 和半乳糖凝集素 3(galectin-3, Gal-3)被研究证实,在 HFpEF 心肌纤维化及心室重塑过程中发挥着重要

作用<sup>[3]</sup>。

### 1.2.1 GDF-15

GDF-15 属于转化生长因子- $\beta$  超家族成员之一, 其作为一种跨膜蛋白, 在缺血再灌注损伤、氧化应激、炎症反应及压力超负荷等状态下心肌细胞高表达, 是细

胞损伤和炎症反应的标志物<sup>[12]</sup>。研究表明 GDF-15 对 HFpEF 预后评估价值较高, 而诊断价值较预后评估能力稍弱(见表 2), 因此可作为 HFpEF 的生物标志物, 但目前临床尚无 GDF-15 在 HFpEF 中的应用, 需大规模人群的临床研究进一步支持。

表 2 炎症介质及心肌纤维化标志物的临床应用

标志物	作者及发表年份	研究结果
GDF-15	Rabkin 等 <sup>[13]</sup> , 2021, 系统评价	GDF-15 水平的升高幅度与心肌舒张功能障碍的严重程度相关; HFrEF 和 HFpEF 患者的 GDF-15 水平相似, GDF-15 对 HFpEF 和 HFrEF 的鉴别能力较弱; NT-proBNP 不能增加 GDF-15 的诊断意义, GDF-15 和 NT-proBNP 的联合应用与单独使用这两个生物标志物无统计学差异, 而 NT-proBNP/GDF-15 的比值能有效区分 HFrEF 和 HFpEF
	Mendez Fernandez 等 <sup>[14]</sup> , 2020	GDF-15 评估 HFpEF 患者预后的能力优于 NT-proBNP, 高水平 GDF-15 组(GDF-15 > 4 330 ng/L)患者较中间水平 GDF-15 组(1 625 ~ 4 330 ng/L)患者和低水平 GDF-15 组(GDF-15 < 1 625 ng/L)患者 5 年存活率明显降低( $P < 0.001$ ); 在无 GDF-15 的死亡率预测模型中纳入 GDF-15 后, 预测死亡的能力提高 3.3% ( $P = 0.004$ )
sST2	Rabkin 等 <sup>[13]</sup> , 2021	sST2 水平在 HFpEF 及 HFrEF 患者中均显著升高, 二者无显著差异; (CRP + GDF-15 + sST2)/NT-proBNP 比值有望用于区分 HFpEF 和 HFrEF, 纳入多种生物标志物的公式将提高 HFpEF 诊断的准确性和特异性
	Huttin 等 <sup>[15]</sup> , 2021	ST2 水平与心室舒张期僵硬指数(E/e')、左心室舒张末内径的比率和肺毛细血管楔压(左心室舒张末压)相关, 对左心室肥厚和舒张期功能障碍有一定预测价值, 对高发 HFpEF 风险的无症状临床前 HF 患者有预测作用
Gal-3	Jiang 等 <sup>[16]</sup> , 2022	HFpEF 患者 Gal-3 水平明显升高, Gal-3 对 HFpEF 有中等诊断价值; 由于 BNP 对容量超负荷更敏感, Gal-3 对纤维化更敏感, 二者结合起来可提高对 HFpEF 诊断的准确性
	Rabkin 等 <sup>[13]</sup> , 2021	HFpEF 患者 Gal-3 水平明显升高, 且与左心室僵硬相关, Gal-3 水平升高的幅度与 HFpEF 的严重程度相关, 但 HFrEF 和 HFpEF 患者的 Gal-3 水平无显著差异
	Shi 等 <sup>[17]</sup> , 2022, 荟萃分析	Gal-3 可作为新发 HFpEF 患者的不良预后(包括全因死亡、HF 住院和心血管死亡)以及 HFpEF 人群中左心室舒张功能障碍严重程度的预测因子

注: sST2, 可溶性肿瘤发生抑制蛋白 2; ST2, 肿瘤发生抑制蛋白 2。

### 1.2.2 肿瘤发生抑制蛋白 2

肿瘤发生抑制蛋白 2 (suppression of tumorigenicity 2, ST2) 是白细胞介素 (interleukin, IL)-1 受体家族成员, 其中包括跨膜型肿瘤发生抑制蛋白 2 (membrane-bound ST2, ST2L) 和可溶性肿瘤发生抑制蛋白 2 (soluble ST2, sST2) 两种亚型, 二者均能与 IL-33 结合发挥作用, 其中 ST2L 与 IL-33 结合后能抑制炎症反应, 从而发挥抗心肌细胞肥厚和纤维化作用; 而 sST2 能与 ST2L 竞争性结合 IL-33, 从而抑制 ST2L 对心脏的保护作用, 加速心肌肥厚、纤维化和心室功能障碍。

Rabkin 等<sup>[13]</sup> 和 Huttin 等<sup>[15]</sup> 多项研究表明, ST2 对 HFpEF 具有诊断意义(见表 2)。在预后方面, 既往有多项研究发现 ST2 水平升高与有症状的 HFpEF 患者死亡率增加相关。最近一项社区研究<sup>[18]</sup> 表明, 性别特异性 ST2 的应用对无症状女性 HFpEF 有很强的预测作用, 能提高 HF 患者发现率、主要不良心血管事件和死亡率的预测价值, 但对 HFrEF 的预测作用较小, 故可为有高发 HF 风险的无症状女性患者早期确定积极的治疗方案, 这可能会改善有可能发展为 HFpEF 的女性患者的长期预后, 但目前尚无相关临床试验或动

物实验的证据。

### 1.2.3 Gal-3

Gal-3 是一种可溶性  $\beta$ -半乳糖苷结合凝集素, 能参与细胞的增殖、黏附、迁移和凋亡等过程。在心脏中, 主要由活化的巨噬细胞分泌, 参与炎症和纤维化的病理生理过程, 以诱导心脏成纤维细胞增殖, 导致心脏胶原沉积, 促进心肌纤维化和心脏重塑, 从而导致心室功能不全<sup>[19]</sup>。多项研究表明 Gal-3 诊断 HFpEF 具有较高的敏感性和特异性, 也是 HFpEF 患者不良预后的重要预测因子, 且经济成本、时间成本和人工成本较低, 故 Gal-3 有望早期应用于临床(见表 2)。

### 1.3 心肌重构标志物

心肌重构是 HFpEF 发生和发展过程中的重要的病理生理过程之一, 目前为止还无一种方法被推荐用于特定的心肌重构进展的评估, 但目前研究表明可通过检测细胞外基质的表达来反映心肌重构的存在, 主要包括基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、金属蛋白酶组织抑制因子 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP) 和胶原纤维代谢合成物 III 型前胶原 N 末端前肽 (the amino-terminal propeptide of

type III procollagen, PⅢNP)。MMP 和 TIMP 是细胞外基质组成的关键调节因子, MMP 和 TIMP 的动态平衡能保证细胞外基质的稳态, 从而维持心肌细胞正常的大小及形态; 而 MMP 和 TIMP 的失衡, 则会导致心肌细胞的肥大、凋亡和心脏间质细胞的增殖, 引起心肌细胞外间质、胶原纤维的堆积, 从而导致心肌纤维化, 引起心室重塑。此外, MMP 和 TIMP 还可直接诱导细胞外基质沉积和重塑。

Duprez 等<sup>[20]</sup>的一项前瞻性研究表明, HFpEF 患者的 PⅢNP 水平较非 HF 患者显著升高。Pecherina 等<sup>[21]</sup>研究表明, TIMP1 和 MMP2、MMP9 是独立预测急性 HFpEF 患者长期死亡风险的生物标志物。Krebbber 等<sup>[22]</sup>的荟萃分析表明, MMP 和 TIMP 可能有提高 HFpEF 的临床诊断特异性和预后预测准确性的价值。

#### 1.4 非编码 RNA 标志物

Hahn 等<sup>[23]</sup>研究发现 HFpEF 表现出独特的广泛

转录组和分子亚群特征, 在氧化磷酸化、氧化应激、炎症及自噬等信号通路表达特异基因, 使 HFpEF 表现出特定的临床特征和结局。目前微 RNA (microRNA, miRNA) 由于其高调控潜力而被研究得最为全面。

miRNA 由一组非编码 RNA 组成, 既能通过转录后自主调控大多数蛋白质编码的基因, 又能通过细胞外小泡或外体发挥旁分泌作用调节靶器官的生物功能, 因此可通过血浆检测循环 miRNA<sup>[24]</sup>。研究<sup>[25]</sup>发现 miRNA 失调参与不同的心血管病理途径, 在心血管疾病的发生和发展中发挥着重要作用。近年来, 研究发现 miRNA 对 HFpEF 的诊断价值明确, 预后研究相对有限 (见表 3), 但 miRNA 在组织和体液中含量丰富, 循环中稳定, 因此可作为 HFpEF 的生物标志物, 有望早期应用于临床。此外, 对 miRNA 的研究可能进一步发现 HFpEF 病理生理等方面的信息, 可进一步揭示 HFpEF 精准治疗的新信号靶点。

表 3 miRNA 在 HFpEF 中的临床应用相关研究

作者及发表年份	样本量 (n)	实验方法	研究结果
Watson 等 <sup>[26]</sup> , 2015	45	逆转录聚合酶链反应	(1) miRNA 对 HFpEF 有诊断价值; (2) miRNA 结合 NT-proBNP 提高了 HFpEF 诊断的敏感性和特异性 (AUC = 0.904); (3) miRNA 与 NT-proBNP 的联合应用比单独使用 NP 更能有效区分 HFpEF 和 HFrEF (AUC = 0.854)
Wong 等 <sup>[27]</sup> , 2015	86	微阵列芯片技术	4 种 miRNA 能显著区分 HFrEF 和 HFpEF, miRNA 与 NT-proBNP 联合应用可提高 HFpEF 诊断敏感性和特异性
Chen 等 <sup>[24]</sup> , 2019	16	逆转录聚合酶链反应 + 微阵列芯片技术	(1) HF 能表达特异性 miRNA 谱; (2) 2 种 miRNA 可区分 HFrEF 和 HFpEF, 1 种 miRNA 与心功能程度 (纽约心功能分级) 相关
Wong 等 <sup>[28]</sup> , 2019	546	逆转录聚合酶链反应	miRNA 联合 NT-proBNP 可作为非急性代偿性 HFpEF 的诊断工具
Marketou 等 <sup>[29]</sup> , 2018	42	逆转录聚合酶链反应	miRNA 表达与 HFpEF 临床严重程度呈正相关, 高水平 miRNA 可能提示 HFpEF 患者预后不良

## 2 总结

HFpEF 是当今心血管病学中尚未解决的难题之一, 因其涉及的病理生理过程复杂且常与多种疾病共存, 目前对 HFpEF 的诊断及预后评估仍较困难, BNP 和 NT-proBNP 仍是评估 HFpEF 最重要的循环生物标志物, 但在接受治疗或 HF 早期阶段的患者中, 因其受肾功能、心房颤动和肥胖等多种因素影响, NP 的诊断敏感性和特异性削弱。近年来, HFpEF 的其他循环生物标志物也不断被发现, 虽然其在临床实践中还未常规使用, 但具有潜在的诊断、治疗和预后评估指导价值。深入研究这些生物标志物有助于阐明 HFpEF 相关的病理生理学机制, 从而确定更精准和个性化的治疗方法, 以降低患者死亡率及改善长期预后。此外, 还可通过对高危人群进行早期

相关循环标志物检测, 预测疾病的首次发生或预后, 从而尽早施加干预措施以阻止疾病发生或减缓疾病进展, 改善患者长期结局。

## 参考文献

- [1] Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(9): 559-573.
- [2] Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm; a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(3): 391-412.
- [3] 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. 心力衰竭生物标志物中国专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 43(2): 130-141.
- [4] Chen H, Chhor M, Rayner BS, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of current biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2021, 114(12): 793-804.

- [5] Remmelzwaal S, van Ballegooijen AJ, Schoonmade LJ, et al. Natriuretic peptides for the detection of diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction—A systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Med*, 2020, 18 (1):290.
- [6] Salah K, Stienen S, Pinto YM, et al. Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction [J]. *Heart*, 2019, 105 (15):1182-1189.
- [7] Khan S, Rasool ST. Current use of cardiac biomarkers in various heart conditions [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(6):980-993.
- [8] Cui K, Huang W, Fan J, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide is a superior biomarker to N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure patients with preserved ejection fraction [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(36):e12277.
- [9] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (36):3599-3726.
- [10] Lok DJ, Klip IT, Voors AA, et al. Prognostic value of N-terminal pro C-type natriuretic peptide in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(9):958-966.
- [11] Moyes AJ, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide; a multifaceted paracrine regulator in the heart and vasculature [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9):2281.
- [12] 刘宏斌, 陈建桥. 射血分数保留的心力衰竭的心肌纤维化及炎症相关标志物 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(2):208-210.
- [13] Rabkin SW, Tang JKK. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review [J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(4):799-812.
- [14] Mendez Fernandez AB, Ferrero-Gregori A, Garcia-Osuna A, et al. Growth differentiation factor 15 as mortality predictor in heart failure patients with non-reduced ejection fraction [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(5):2223-2229.
- [15] Huttin O, Kobayashi M, Ferreira JP, et al. Circulating multimarker approach to identify patients with preclinical left ventricular remodelling and/or diastolic dysfunction [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(2):1700-1705.
- [16] Jiang J, Yang B, Sun Y, et al. Diagnostic value of serum concentration of galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 8:829151.
- [17] Shi Y, Dong G, Liu J, et al. Clinical implications of plasma galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:854501.
- [18] Harmon DM, AbouEzzeddine OF, McKie PM, et al. Sex-specific cut-off values for soluble suppression of tumorigenicity 2 (ST2) biomarker increase its cardiovascular prognostic value in the community [J]. *Biomarkers*, 2021, 26 (7):639-646.
- [19] Sun Z, Zhang L, Li L, et al. Galectin-3 mediates cardiac remodeling caused by impaired glucose and lipid metabolism through inhibiting two pathways of activating Akt [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320 (1):H364-H380.
- [20] Duprez DA, Gross MD, Kizer JR, et al. Predictive value of collagen biomarkers for heart failure with and without preserved ejection fraction: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(5):e007885.
- [21] Pecherina T, Kutikhin A, Kashtalap V, et al. Serum and echocardiographic markers may synergistically predict adverse cardiac remodeling after ST-segment elevation myocardial infarction in patients with preserved ejection fraction [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(5):301.
- [22] Krebber MM, 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.
- [23] Hahn VS, Knutsdottir H, Luo X, et al. Myocardial gene expression signatures in human heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circulation*, 2021, 143 (2):120-134.
- [24] Chen YT, Wong LL, Liew OW, et al. Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and preserved ejection fraction (HFpEF): the diagnostic value of circulating microRNAs [J]. *Cells*, 2019, 8(12):1651.
- [25] Wong LL, Wang J, Liew OW, et al. MicroRNA and heart failure [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4):502.
- [26] Watson CJ, Gupta SK, O'Connell E, et al. MicroRNA signatures differentiate preserved from reduced ejection fraction heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(4):405-415.
- [27] Wong LL, Armugam A, Sepramaniam S, et al. Circulating microRNAs in heart failure with reduced and preserved left ventricular ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(4):393-404.
- [28] Wong LL, Zou R, Zhou L, et al. Combining circulating microRNA and NT-proBNP to detect and categorize heart failure subtypes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(11):1300-1313.
- [29] Marketou ME, Kontaraki JE, Maragkoudakis S, et al. MicroRNAs in peripheral mononuclear cells as potential biomarkers in hypertensive patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Am J Hypertens*, 2018, 31(6):651-657.

收稿日期:2022-09-12