

# 心力衰竭生物标志物临床应用中国专家共识

中国医师协会心力衰竭专业委员会 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会  
中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会

共同通信作者:张宇辉,Email: yuhuizhangjoy@163.com;张健,Email: fwzhangjian62@126.com;唐其柱,Email: 13507192218@163.com;周洲,Email: fwcomd@126.com

**【摘要】** 心力衰竭(心衰)的多种病理生理改变均涉及相关生物标志物的表达,生物标志物在心衰预测、诊断、指导治疗及预后评估方面发挥着重要的作用。监测心衰患者生物标志物水平是心衰管理的重要部分。本共识结合国内外最新研究结果和我国实践经验,对目前心衰生物标志物临床应用进行总结,旨在指导和规范我国心衰患者的生物标志物管理,从而改善心衰患者的诊疗和预后。

**【关键词】** 心力衰竭; 生物标志物; 利钠肽; 心肌肌钙蛋白

## Chinese Expert Consensus on Clinical Application of Biomarkers for Heart Failure

Chinese Heart Failure Association of Chinese Medical Doctor Association, National Expert Committee on Cardiovascular Diseases and Professional Committee on Heart Failure, Editorial Board of Chinese Journal of Heart Failure and Cardiomyopathy

Co-corresponding authors: Zhang Yuhui, Email: yuhuizhangjoy@163.com; Zhang Jian, Email: fwzhangjian62@126.com; Tang Qizhu, Email: 13507192218@163.com; Zhou Zhou, Email: fwcomd@126.com

**【Abstract】** The pathophysiologic mechanisms of heart failure involve the expression of associated biomarkers, which may play an important role in the prediction, diagnosis, treatment guidance and prognosis for heart failure. Monitoring the levels of biomarkers is of importance in the management of patients with heart failure. This expert consensus summarizes the clinical application of biomarkers for heart failure according to the updated research results home and abroad and the practical experience of our country, with the aim to guide and standardize the management of biomarkers, so as to improve the diagnosis, treatment and prognosis of patients with heart failure in China.

**【Key words】** Heart Failure; Biomarkers; Natriuretic peptide; Cardiac troponin

目前全球心力衰竭(心衰)患者估计 6 430 万人<sup>[1]</sup>。我国心衰流行病学的最新调查结果显示,35 岁及以上的居民患病率为 1.3%,估计现有心衰患者约为 890 万人<sup>[2]</sup>。在过去 20 余年,已发现多种反映心衰时神经内分泌激活、心肌牵拉、心肌损伤、心脏基质重构、炎症、氧化应激及肾功能不全等病

理生理改变的生物标志物(图 1),这些生物标志物的应用有助于心衰的预防、诊断和治疗,其重要性日益受到关注。专家组结合国内外最新循证医学证据和专家意见,制定了本共识,针对已知或具有重要应用前景的生物标志物在心衰预测、诊断、指导治疗及预后评估方面提出诊疗建议,供专业人士

DOI: 10.3760/cma.j.cn101460-20220810-00071

收稿日期 2022-08-10 本文编辑 邹长虹 王茜

引用本文:中国医师协会心力衰竭专业委员会,国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会,中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会.心力衰竭生物标志物临床应用中国专家共识[J].中华心力衰竭和心肌病杂志,2022,6(3):175-192. DOI: 10.3760/cma.j.cn101460-20220810-00071.





注:BNP:B型利钠肽;NT-proBNP:N末端B型利钠肽原;MR-proANP:心房利钠肽原中间片段;sST2:可溶性生长刺激表达基因2蛋白;TIMP:基质金属蛋白酶组织抑制因子;PINP:I型前胶原氨基端原肽;PIIINP:III型前胶原氨基端原肽;eGFR:估算肾小球滤过率;NGAL:中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白

图1 心力衰竭相关生物标志物

NT-proBNP)和心房利钠肽原中间片段(mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, MR-proANP),其中ANP又称心房利钠肽,BNP又称脑钠肽。ANP和BNP是膜结合型鸟苷酸环化酶受体的天然配体,与这些受体结合后通过增加细胞内第二信使——环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)浓度来介导利钠肽的生物学功能。

1. BNP/NT-proBNP:利钠肽家族中的BNP和NT-proBNP是目前临床检验科常规开展的项目,在心衰所有生物标志物中推荐类别最高,现已成为心衰高危人群识别、诊断及预后评估的最主要的生物标志物。(1)利钠肽在心衰中的病理生理机制:70%以上的BNP释放来自心室,心脏容量和/或压力负荷超负荷时导致室壁张力增加,其他如缺血、缺氧等因素均可刺激心肌的BNP基因表达增加,初始产物为pre-proBNP1-134,被快速酶切割后成为激素原proBNP1-108,随后被蛋白水解酶分解为等摩尔的两部分:一部分为含76个氨基酸的

NT-proBNP 1-76,另一部分为含32个氨基酸的BNP1-32。BNP主要结合BNP受体A发挥生物学活性:抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin aldosterone system, RAAS),促进利尿、排钠、扩张血管、改善心肌张力及减少心肌纤维化。(2)BNP与NT-proBNP的异同点:BNP与NT-proBNP间无线性关系,两者不同检测方法间的结果因受到糖基化和proBNP交叉反应影响,无法相互换算。一般情况下,NT-proBNP的水平比BNP高,总体而言,BNP和NT-proBNP在心衰患者中的临床应用价值相当,但两者间也存在一些差异

临床决策时参考。

本共识对推荐类别和证据水平的表述沿用国际通用的方式,详见表1和表2。

一、心衰生物标志物的种类及其在临床中的应用

(一)心脏负荷/室壁张力相关生物标志物

利钠肽家族中的A型利钠肽(A-type natriuretic peptide, ANP)和B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)是反映心脏负荷/室壁张力的主要生物标志物。临床检验科检测和具有临床数据的利钠肽种类包括BNP、N末端B型利钠肽原(N terminal pro-B type natriuretic peptide,

表1 推荐类别分类、定义及相关术语

推荐类别	定义	术语
I类	指有证据已证实和(或)一致公认有益、有用和有效的操作或治疗	推荐/建议
II类	指有用和(或)有效的证据尚有矛盾或存在不同观点的操作或治疗	
II a类	指有关的证据/观点倾向于有用和(或)有效,应用这些操作或治疗是合理的	应该考虑
II b类	指有关的证据/观点尚不能被充分证明有用和(或)有效,应用这些操作或治疗可能是合理的	可以考虑
III类	指有证据已证实和(或)一致公认为无用和(或)无效,甚至对一些病例可能有有害的操作或治疗	不推荐/不建议

表 2 证据水平分类及定义

证据水平	定义
证据水平 A	指资料来源于多项随机对照研究或荟萃分析
证据水平 B	指资料来源于单项随机对照研究或多项非随机对照研究
证据水平 C	指仅为专家共识、建议、小型临床研究、回顾性研究或注册登记研究

(表 3)。(3)利钠肽相关影响因素:除心衰外,还需注意引起利钠肽水平升高的其他因素及利钠肽水平较预期低的相关因素(表 4)。(4)利钠肽在心衰中的临床应用(图 2):①心衰高危人群的筛查:利钠肽可作为心室功能障碍的筛查指标,是新发心衰的独立预测因子。一项纳入 28 820 例社区无心衰人群的长期随访结果显示,利钠肽是新发心衰事件的独立预测因子;利钠肽对射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)的预测能力最强,对射血分数轻度降低的心力衰竭(heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF)和射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)的预测能力相似<sup>[3]</sup>。心衰高危人群(心衰 A 期)通过筛查利钠肽(BNP>50 pg/mL 或 NT-proBNP>

125 pg/mL),并进行相应干预,可预防或延缓心衰的发生。②心衰的诊断和鉴别诊断:对于有症状怀疑心衰的患者,推荐利钠肽作为心衰诊断的初筛检查,利钠肽水平在正常范围通常可排除心衰,利钠肽水平升高可支持心衰诊断(表 5)。然而,部分有症状的 HFpEF 患者表现为低水平的 BNP/NT-proBNP,发生率为 13%~37%<sup>[4-5]</sup>,因此对于某些 HFpEF 患者,低水平利钠肽并不能排除 HFpEF 诊断。③心衰的危险分层及预后评估:基线及出院前的利钠肽检测均有助于评估住院心衰患者的病情严重程度及预后<sup>[6-7]</sup>。出院前利钠肽值较低或较入院时有较大程度的降低,提示患者的预后较好。对于急性心衰,NT-proBNP<5000 pg/mL 与短期预后较好相关,NT-proBNP<1000 pg/mL 与长期预后较好相关。慢性心衰患者经标准药物治疗后,BNP/NT-proBNP 水平降低与心室逆重构及改善心衰预后密切相关。动态监测 BNP/NT-proBNP 水平有利于监测风险、评估治疗决策及为个体化地调整治疗提供客观依据,同时结合症状、体重增加,有助于早期发现心衰失代偿。对于慢性心衰,BNP<100 pg/mL 或 NT-proBNP<1000 pg/mL 与预后较好相关。与 HFrEF 相比,HFpEF 患者的利钠肽水平较低,但

表 3 BNP 与 NT-proBNP 的特征比较

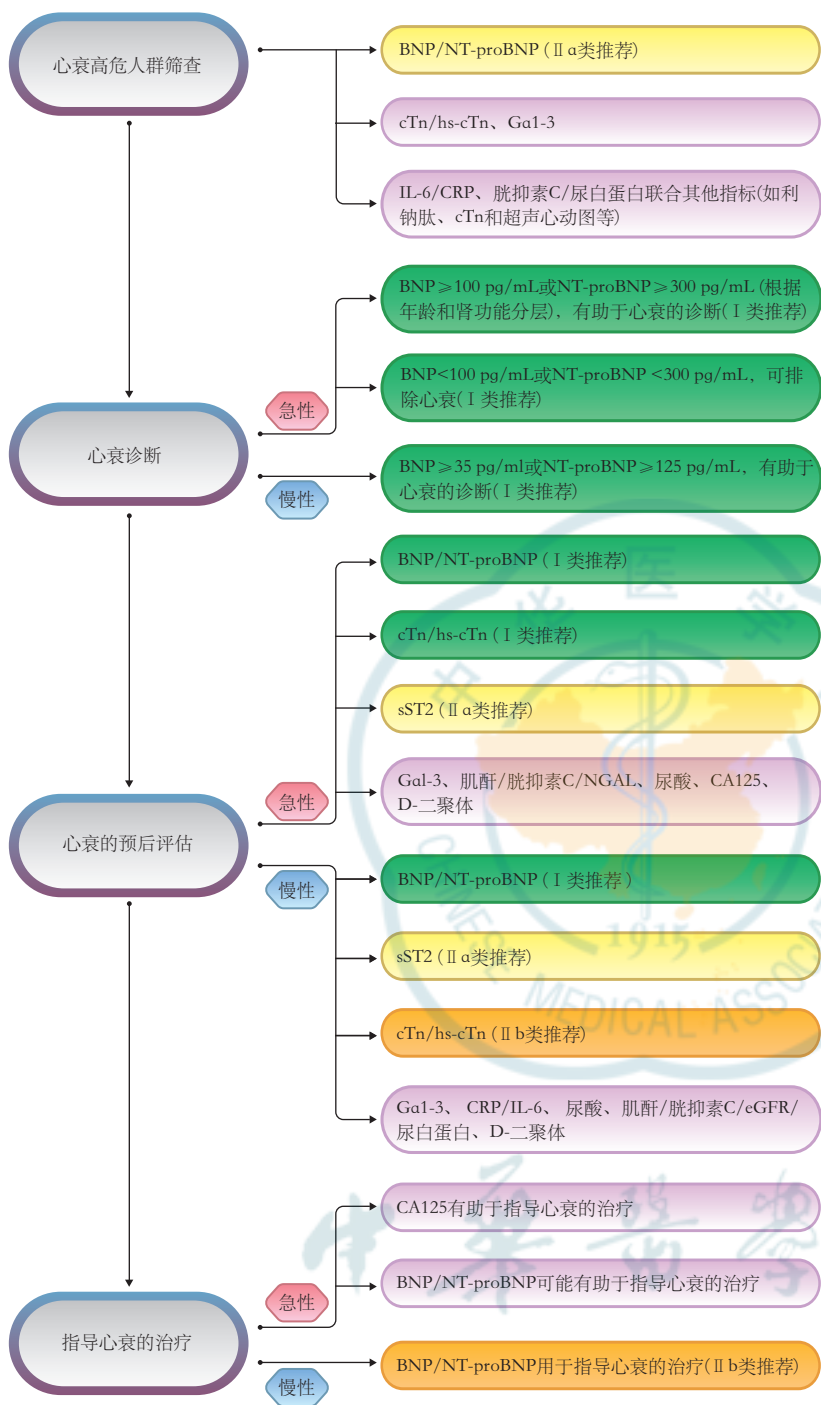
指标	BNP	NT-proBNP
分子量	3.5KD	8.5KD
半衰期	20 min	120 min
生物学活性	利尿、排钠、扩管、抑制 RAAS 系统	无
稳定性	室温 4h	室温 72h
标本采集	EDTA 血浆	血浆或血清
清除机制	主要通过 BNP 受体 C 和中性内肽酶降解清除,也可通过高血流量脏器(包括肾脏)的被动排泄来清除	主要通过肾脏等脏器的血流来被动清除
年龄	影响小	影响较大
肾功能	影响小	影响较大
药物影响(重组人 BNP 和脑啡肽酶抑制剂)	均可使 BNP 水平升高	不受影响

注:BNP: B 型利钠肽;NT-proBNP: N 末端 B 型利钠肽原;RAAS: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统;EDTA: 乙二胺四乙酸

表 4 利钠肽相关影响因素

因素类型	利钠肽水平升高	利钠肽水平较预期低
心源性因素	急性冠脉综合征、肺栓塞、肺动脉高压、心肌炎、左心室肥厚、肥厚型或限制型心肌病、心脏瓣膜病、先天性心脏病、房性或室性心律失常(如心房颤动)、心脏浸润性或恶性疾病、心包疾病、心脏挫伤、电复律、ICD 电击、心脏相关的侵入性或外科操作、药物相关的心脏毒性损伤(如肿瘤化疗药物)等	左心室上游障碍引起的心衰(如二尖瓣狭窄或关闭不全)、突发肺水肿(如 1 小时内)、以乏力为主要症状、终末期心衰或右心衰、某些心包疾病(如心包填塞、缩窄性心包炎)等
非心源性因素	高龄、肾功能不全、炎症、脓毒症、细胞因子综合征、卒中、肺部疾病(如肺炎、慢性阻塞性肺疾病、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征)、肝硬化、肿瘤伴随综合征、严重贫血、严重代谢或激素异常(如甲状腺功能亢进症、糖尿病酮症酸中毒、严重烧伤)等	肥胖*

注:ICD: 植入型心律转复除颤器;BNP: B 型利钠肽;NT-proBNP: N 末端 B 型利钠肽原;proBNP: B 型利钠肽原;\*: 包括生成减少(如心外膜脂肪增加降低室壁张力、proBNP 糖基化增加抑制 proBNP 向 BNP/NT-proBNP 的转化、高胰岛素血症减弱利钠肽的分泌和激活)和清除增加(如 BNP 受体 C 表达增加、肾脏滤过率增加)



注:BNP:B型利钠肽;NT-proBNP:N末端B型利钠肽原;cTn:心肌肌钙蛋白;hs-cTn:高敏心肌肌钙蛋白;Gal-3:半乳糖凝集素-3;IL-6:白细胞介素-6;CRP:C反应蛋白;sST2:可溶性生长刺激表达基因2蛋白;NGAL:中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;CA125:糖蛋白抗原125;eGFR:估算肾小球滤过率。●:I类推荐;●:IIa类推荐;●:IIb类推荐;●:可考虑临床应用

图2 心力衰竭生物标志物的临床应用

对于相同的利钠肽水平,两者预后相似。④ 指导心衰的治疗:GUIDE-IT研究结果表明,与常规治疗相比,NT-proBNP指导的治疗并未显著改善HFrEF的预后,也未改善HFrEF的生活质量<sup>[8]</sup>。但荟萃分

析结果显示,与常规治疗相比,BNP/NT-proBNP指导的治疗可降低慢性心衰患者发生全因死亡及心衰再住院的风险<sup>[9-10]</sup>。目前关于利钠肽用于指导慢性心衰治疗的证据仍然不足,仍需更多的研究。关于利钠肽用于指导急性心衰治疗,两项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究结果均表明,与常规治疗相比,NT-proBNP指导急性心衰的治疗(出院前NT-proBNP值降至3000 pg/mL以下或较入院时降低30%以上)主要增加了急性期利尿剂的使用剂量,然而并未改善急性心衰出院后6个月的预后<sup>[11-12]</sup>。

2. MR-proANP:与BNP相似,ANP亦是在心脏受到牵拉时表达上调并释放入血,但其主要由心房释放。MR-proANP为心房利钠肽原相对稳定的中间区域,体外稳定性好,可作为ANP/N末端心房利钠肽原的替代指标。多项研究表明,MR-proANP是新发心衰事件的预测因子<sup>[13]</sup>,对急性心衰和慢性心衰的诊断价值与BNP/NT-proBNP相似<sup>[14-16]</sup>。此外,研究表明,MR-proANP对急性心衰的预后价值与NT-proBNP相似<sup>[15]</sup>,其亦是慢性心衰预后不良的独立预测因子,且在NT-proBNP基础上可提供额外的预测价值<sup>[17]</sup>。

【推荐要点】

1. 心衰高危人群应考虑筛查利钠肽,并对BNP>50 pg/mL或NT-proBNP>125 pg/mL的患者进行相应干预,以预防或延缓左心室功能障碍及新发心衰(IIa, B)。

2. 对于有症状怀疑心衰的患者,推荐检测BNP/NT-proBNP用于心衰的诊断和鉴别诊断(I, A)。

3. 对于急性心衰,推荐检测基线BNP/NT-proBNP水平用于心衰严重程度及预后评估(I, A),检测出院前BNP/NT-proBNP水平用于心衰严重程度及出院后预后评估(I, B)。对于慢性心衰,推荐动态监测BNP/NT-proBNP水平用于心衰

表 5 诊断/排除心力衰竭的 BNP/NT-proBNP/MR-proANP 界值

心衰类型	NT-proBNP(pg/mL)			BNP(pg/mL)	MR-proANP(pg/mL)
	年龄<50岁	年龄50~75岁	年龄>75岁		
急性心衰					
排除标准	<300	<300	<300	<100	<120
灰色区域*	300~450	300~900	300~1800		
诊断标准					
eGFR≥60 ml/min	>450	>900	>1800	≥100	≥120
eGFR<60 ml/min	>1200	>1200	>1800	≥100	≥120
慢性心衰					
排除标准		<125		<35	<40
诊断标准					
HFrEF/HFmrEF/HFpEF(SR)		≥125		≥35	≥40
HFpEF(AF)		>365		>105	≥40

注:肥胖患者(BMI≥30 kg/m<sup>2</sup>)的 BNP/NT-proBNP 界值应降低 50%。\*急性呼吸困难约有 20% 患者出现灰色区域利钠肽值,其中 50% 患者将有急性心衰,其他病因包括非心源性病因、肺动脉高压、肺栓塞后继发右心功能不全、肺炎及肺源性心脏病等;合并心衰病史、颈静脉怒张及存在利尿剂使用史等临床特征时,高度疑诊心衰。NT-proBNP:N 末端 B 型利钠肽原;BNP:B 型利钠肽;MR-proANP:心房利钠肽原中间片段;eGFR:估算肾小球滤过率;HFrEF:射血分数降低的心力衰竭;HFmrEF:射血分数轻度降低的心力衰竭;HFpEF:射血分数保留的心力衰竭;SR:窦性心律;AF:心房颤动

患者的危险分层及预后评估(I, A)。

4. 对于慢性心衰,可考虑检测 BNP/NT-proBNP 用于指导心衰的治疗(IIb, B)。对于急性心衰, BNP/NT-proBNP 检测可能有助于指导心衰的治疗。

5. MR-proANP 是具有心衰预测、诊断及预后评估潜力的生物标志物。

#### (二) 心肌损伤相关生物标志物

心衰常合并不同程度的心肌损伤,以心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)为代表的肌损伤标志物对心衰高危人群筛查、鉴别诊断、危险分层及预后评估具有重要价值。临床上,以 cTn/高敏心肌肌钙蛋白(high-sensitivity cardiac troponin, hs-cTn)最为常用。无论是否合并心肌缺血,cTn 的检出率在急性心衰约 17%~75%,在慢性心衰约 10%~60%,使用 hs-cTn 法检测时检出率均超过 90%<sup>[18-19]</sup>。

1. 心肌肌钙蛋白 T 与心肌肌钙蛋白 I 的异同点:心肌肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTnT)与心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)是目前临床最常用的反映心肌损伤的生物标志物,两者间主要存在以下区别:(1)cTnI 半衰期为 90 min,而 cTnT 半衰期较长为 120 min;(2)cTnI 分子量为 24KD,而 cTnT 分子量较大为 37KD;(3)cTnI 受肾功能影响较 cTnT 小;(4)cTnI 较 cTnT 心脏组织特异性更强,除心肌损伤外,cTnT 也可见于神经肌肉性疾病。

2. cTn 相关影响因素:除心衰外,多种因素亦可引起 cTn 水平升高,心源性因素包括冠心病、心肌炎、主动脉夹层、肺源性心脏病、应激性心肌病、心

脏淀粉样变、快室率心律失常、心脏手术、电除颤及心脏创伤等;非心源性因素包括肺栓塞、肾功能不全、脑卒中、感染性疾病(如新型冠状病毒肺炎、脓毒症)、药物的心脏毒性损伤、横纹肌溶解、高强度运动及烧伤等。

3. cTn 在心衰中的临床应用:(1)心衰高危人群的筛查:ARIC、BiomarCaRE 等多项大型社区人群队列研究表明,高敏心肌肌钙蛋白 T(high-sensitivity cardiac troponin T, hs-cTnT)/高敏心肌肌钙蛋白 I(high-sensitivity cardiac troponin I, hs-cTnI)升高或其较基线升高>50%与高危人群发生新发心衰事件相关,其中基线 hs-cTnT/hs-cTnI 升高者未来发生心衰风险可高达 6 倍<sup>[20-21]</sup>。hs-cTnT/hs-cTnI 亦是心衰高危人群发生 HFpEF 及 HFrEF 事件的独立预测因素<sup>[22-23]</sup>。(2)心衰的诊断和鉴别诊断:急性心衰常合并急性冠脉综合征,即使在不存在急性冠脉综合征时,急性心衰亦常引起 cTn 升高,使得急性心衰时诊断急性冠脉综合征极具挑战性。对于疑诊急性心衰合并急性冠脉综合征,cTn 升高常有典型的动态演变,结合心电图的动态变化、超声心动图、冠脉造影等检查可协助诊断。(3)心衰的危险分层及预后评估:对于急性心衰,ADHERE、RELAX-HF 等多项研究证实,cTn/hs-cTn 水平升高是患者发生院内不良事件(包括住院时间延长、心衰恶化及院内死亡)的独立预测因素<sup>[24]</sup>,亦与出院后短期和长期不良预后相关<sup>[25-26]</sup>。对于慢性心衰,Val-HeFT 等大型队列研究

及荟萃分析结果表明, cTn/hs-cTn (尤其是动态升高) 是患者发生全因死亡、心血管相关死亡及心血管疾病再住院的独立预测因子<sup>[27-28]</sup>, 并可显著增加上述不良事件的预测效能, 提高慢性心衰患者危险分层能力。hs-cTn 在非缺血性心衰患者中也体现出重要的预后价值, 一项国人的研究表明, hs-cTnI 升高与慢性非缺血性心衰患者长期预后不良相关, 并可在 NT-proBNP 基础上进一步增加非缺血性心衰患者全因死亡风险分层及预测能力<sup>[29]</sup>。

4. 其他心肌损伤相关生物标志物: 心型脂肪酸结合蛋白 (heart-type fatty acid binding protein, H-FABP) 是由位于人类染色体 1 上的 FABP3 基因编码的一种由 132 个氨基酸组成的蛋白, 主要在心肌细胞内表达, 在正常心脏的脂肪酸代谢中起着重要作用。心肌损伤后 20 min 内即可见 H-FABP 水平升高, 3~4 h 达到峰值, 18~30 h 恢复至基线水平, 是一种早期反映心肌损伤的新型生物标志物。小样本量研究表明, H-FABP 是慢性心衰患者发生心血管不良事件的独立预测因子<sup>[30]</sup>, 基线、出院前及住院期间 H-FABP 升高是急性心衰不良预后的预测因子<sup>[31]</sup>。国人一项纳入 877 例患者的研究结果显示, 基线 H-FABP 是住院心衰患者发生全因死亡或心脏移植的独立预测因子, 在基础模型和基线 NT-proBNP 基础上, 联用基线 H-FABP 可为心衰预后评估提供额外的预测价值<sup>[32]</sup>。

#### 【推荐要点】

1. 心衰高危人群筛查 cTn/hs-cTn, 有助于预防或延缓左心室功能障碍及新发心衰。

2. 对于有症状怀疑急性心衰合并急性冠脉综合征的患者, 推荐检测基线及动态监测 cTn/hs-cTn 水平用于急性冠脉综合征的诊断和排除 (I, A)。

3. 对于急性心衰, 推荐检测基线 cTn/hs-cTn 水平用于评估心衰患者的病情严重程度及预后 (I, A)。对于慢性心衰, 可考虑动态监测 cTn/hs-cTn 水平用于心衰患者的危险分层及预后评估 (IIb, B)。

4. H-FABP 是一种早期反映心肌损伤的新型生物标志物, 有助于急性心衰和慢性心衰的危险分层及预后评估。

#### (三) 心脏基质重构相关生物标志物

心脏基质重构是对心脏衰竭的一种内生、次优的修复应答, 当心肌细胞丢失缺乏合适的心肌细胞替代时, 提供结构支持。心脏基质重构相关生物标志物包括可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白 (soluble growth stimulation expressed gene 2, sST2)、半乳糖

凝集素-3 (galectin-3, Gal-3)、I 型前胶原氨基端原肽、III 型前胶原氨基端原肽、骨膜蛋白、单核细胞趋化蛋白-1、基质金属蛋白酶及基质金属蛋白酶组织抑制因子等。

1. sST2: (1) sST2 在心衰中的病理生理机制: 生长刺激表达基因 2 蛋白 (growth stimulation expressed gene 2, ST2) 是白细胞介素 (interleukin, IL)-1 家族中的一员, 有膜结合型 ST2 (ST2 ligand, ST2L) 和 sST2 两种类型。在正常心脏, IL-33 与 ST2L 结合, 介导抗心肌肥厚和心肌纤维化作用。心衰发生时室壁张力增加, 大量分泌 sST2, sST2 作为诱骗受体, 可诱导 IL-33 与其结合, 抑制 IL-33/ST2L 介导的抗心肌肥厚和心肌纤维化作用。(2) sST2 相关影响因素: 除心衰外, 其他多种因素亦可影响 sST2 水平, 包括肺部疾病 (如肺炎、哮喘、急性呼吸窘迫综合征)、肝脏疾病 (如肝硬化、肝癌)、急性冠脉综合征、脓毒症、创伤、脑卒中、肿瘤、自身免疫性疾病等, 但 sST2 不受年龄、性别、体重指数、肾功能、心房颤动等的影响。(3) sST2 在心衰中的临床应用: ① 心衰高危人群的筛查: 研究表明, sST2 是心衰高危人群发生新发心衰事件的预测因子<sup>[33-34]</sup>。然而, 亦有研究结果显示, sST2 不是新发心衰事件的预测因子<sup>[35]</sup>。② 心衰的诊断和鉴别诊断: PRIDE 等多项研究表明, 与其他原因引起的呼吸困难相比, 急性心衰患者 sST2 水平更高, 但 sST2 对急性心衰不具有诊断价值<sup>[36-37]</sup>。然而, 荟萃分析结果显示, sST2 对心衰的诊断具有一定辅助诊断价值<sup>[38]</sup>。另有研究表明, 对于同时伴有心衰症状和 BNP/NT-proBNP 升高的患者, sST2 可进一步辅助急性心衰的诊断: sST2 < 35 ng/mL 时, 提示急性心衰可能性较小, 应考虑是否存在其他混杂因素; sST2 介于 35~70 ng/mL 时, 常见于急性心衰, 但病情严重程度较轻, 为轻中度心衰; sST2 > 70 ng/mL 时, 提示急性心衰可能性较大, 且患者炎症反应和心肌纤维化机制已被过度激活, 需加强抗心肌重构治疗<sup>[39]</sup>。③ 心衰的危险分层及预后评估: 对于住院心衰患者, 研究结果表明, 基线 sST2 是心衰患者发生全因死亡或心脏移植的独立预测因子, 且在 NT-proBNP 基础上可提供额外的预测价值<sup>[40-41]</sup>。荟萃分析结果显示, 基线及出院前 sST2 是急性心衰患者发生全因死亡、心血管相关死亡及心衰再住院的预测因子, 亦是全因死亡或心衰再住院复合终点事件的预测因子<sup>[42]</sup>。与单一检测 sST2 水平相比, 系列监测 sST2 水平更有助于识别高危人群及指导

治疗。对于慢性心衰, PARADIGM-HF 等多项研究表明,在校正其他混杂因素(包括 NT-proBNP 和 hs-cTnT), sST2 是慢性心衰患者发生全因死亡、心血管相关死亡和心衰再住院的独立预测因子<sup>[43-44]</sup>。荟萃分析结果亦显示, sST2 是慢性心衰患者发生全因死亡和心血管相关死亡的预测因子<sup>[45]</sup>。

2. Gal-3: (1) Gal-3 在心衰中的病理生理机制及其相关影响因素: Gal-3 是唯一的嵌合型半乳糖凝集素, 当心肌损伤时, 炎症信号释放, 巨噬细胞活化并迁移到心脏组织, Gal-3 表达增加, 诱导心脏成纤维细胞增殖, 导致胶原沉积增多, 进而参与心衰的发生和发展。引起 Gal-3 水平升高的其他因素包括肾功能不全、肺部疾病(如肺炎、慢性阻塞性肺疾病)、脓毒症、急性脑卒中、急性冠脉综合征、肿瘤等。(2) Gal-3 在心衰中的临床应用: ① 心衰高危人群的筛查: 多项研究表明, Gal-3 是社区人群发生新发心衰事件的预测因子<sup>[46-47]</sup>。荟萃分析结果亦显示, Gal-3 是一般人群发生新发心衰事件的预测因子<sup>[48]</sup>。② 心衰的诊断和鉴别诊断: PRIDE 研究显示, Gal-3 对急性心衰具有诊断价值<sup>[49]</sup>。然而亦有研究显示不同的结果<sup>[36]</sup>。另有研究显示, 低水平的利钠肽不能排除 HFpEF, 联合 Gal-3 可提高 HFpEF 的诊断价值<sup>[50]</sup>。③ 心衰的危险分层及预后评估: 多项研究表明, 基线 Gal-3 是急性心衰短期和长期不良预后的独立预测因子<sup>[49, 51]</sup>。COACH 研究显示, 系列监测 Gal-3, Gal-3 水平升高是急性心衰发生死亡和心衰再住院的预测因子<sup>[52]</sup>。此外, 多项研究表明, 系列监测 Gal-3, Gal-3 水平升高与慢性心衰不良预后相关<sup>[52-53]</sup>。

#### 【推荐要点】

1. 对于急性心衰, 应考虑检测基线、出院前及动态监测 sST2 水平用于评估心衰病情严重程度及预后 (IIa, B)。对于慢性心衰, 应考虑动态监测 sST2 水平用于心衰危险分层及预后评估 (IIa, B)。

2. 动态监测 Gal-3 水平有助于新发心衰的预测、急性心衰和慢性心衰的危险分层及预后评估。

#### (四) 肾功能不全相关生物标志物

肾功能不全包括肾小球损伤和肾小管损伤。目前临床中常用的反映肾小球损伤的生物标志物包括肌酐、胱抑素 C、估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 及尿白蛋白等。反映肾小管损伤的生物标志物包括中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、 $\beta_2$  微球蛋白

及肾损伤分子-1 等。

1. NGAL: NGAL 是人脂质运载蛋白家族中的一种 25KD 糖蛋白, 在急性肾小管损伤 2h 后即可检测到 NGAL 水平的升高, 是比肌酐更敏感的早期反映急性肾损伤的生物标志物。然而 NGAL 除了反映肾小管损伤, 同时受炎症、冠心病、肿瘤等多种因素影响。多项研究结果表明, NGAL 是急性心衰患者发生肾功能恶化的独立预测因子<sup>[54]</sup>, 亦是急性心衰患者发生短期和长期不良预后事件的独立预测因子<sup>[55-56]</sup>。AKINESIS 研究结果显示, 在预测急性心衰发生肾功能恶化或不良事件时, NGAL 对 eGFR < 60 ml/min 的急性心衰的预测价值较好<sup>[57]</sup>。

2. 胱抑素 C: 胱抑素 C 是由有核细胞产生的一种低分子量、碱性非糖化蛋白质, 肥胖、器质性肾病、糖尿病、炎症及白蛋白等多种因素会影响胱抑素 C 水平, 但其不受饮食和骨骼肌降解的影响。多项研究表明, 胱抑素 C 是心衰高危人群发生新发心衰事件的预测因子<sup>[3, 23]</sup>。FINN-AKVA 研究结果显示, 即使血肌酐在正常范围内, 基线胱抑素 C 仍是急性心衰患者不良预后的预测因子<sup>[58]</sup>。胱抑素 C 亦是慢性心衰患者不良预后的独立预测因子, 且可增加肌酐的预测价值, 尤其是 eGFR  $\geq$  60 ml/min 患者<sup>[59-60]</sup>。此外, 胱抑素 C 对慢性心衰发生慢性肾衰竭有预测价值, 对急性心衰发生肾功能恶化亦具有预测价值。

3. 尿白蛋白: 白蛋白分子量大, 正常情况下不能通过肾小球基底膜, 肾小球基底膜受损时, 可导致尿白蛋白水平升高。除心衰外, 器质性肾病、尿路感染、糖尿病、高血压、妊娠子痫前期等多种因素亦可引起尿白蛋白水平升高。CRIC 等多项研究表明, 尿白蛋白是心衰高危人群发生新发心衰事件的预测因子<sup>[23, 61]</sup>。慢性心衰患者中尿白蛋白对慢性肾衰竭有预测价值, 且与心衰不良预后相关<sup>[62]</sup>。一项国人研究结果表明, 基线尿白蛋白亦是急性心衰不良预后的预测因子<sup>[63]</sup>。

4. 其他肾功能不全相关生物标志物: 对于急性心衰患者, 血肌酐、尿素氮、eGFR 对肾功能恶化有预测价值; 对于慢性心衰患者, 血肌酐及 eGFR 对慢性肾衰竭有预测价值。eGFR 随时间的动态变化比某一时间点的 eGFR 更有意义。研究表明, eGFR 斜率是心衰高危人群发生新发心衰事件的预测因素<sup>[64]</sup>, 且可作为心衰疗效评估的一项指标<sup>[65]</sup>。此外, 研究表明, 基线血肌酐、尿素氮及入院后 7 天内肌酐变化值与急性心衰发生全因死亡及心血管疾



病相关住院风险密切相关<sup>[66]</sup>,而肌酐及 eGFR 是慢性心衰不良预后的独立预测因子<sup>[60]</sup>。

#### 【推荐要点】

1. 胱抑素 C 或尿白蛋白联合其他指标(如利钠肽、cTn 和超声心动图等)用于心衰高危人群筛查,有助于预防或延缓左心室功能障碍及新发心衰。

2. 对于急性心衰,血肌酐、胱抑素 C 及 NGAL 检测有助于评估心衰患者的病情严重程度及预后。对于慢性心衰,血肌酐、胱抑素 C、eGFR 及尿白蛋白检测有助于心衰的危险分层及预后评估。

3. 对于急性心衰,动态监测血肌酐、胱抑素 C、尿素氮、eGFR 及 NGAL 有助于 1 型心肾综合征的预测。对于慢性心衰,动态监测血肌酐、胱抑素 C、eGFR 及尿白蛋白有助于 2 型心肾综合征的预测。

#### (五)炎症相关生物标志物

目前有多种与心衰相关的炎症生物标志物,其中临床常用的包括 IL-6、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及降钙素原(procalcitonin, PCT),均为非特异性炎症生物标志物。

1. IL-6:IL-6 是趋化因子家族的一种细胞因子,炎症、感染、应激、手术创伤、脑卒中、肿瘤、自身免疫性疾病等多种因素亦可引起 IL-6 水平升高。Framingham 等多项研究表明,IL-6 是心衰高危人群发生新发心衰事件(尤其是 HFpEF)的预测因子<sup>[61, 67]</sup>,亦是 HFpEF 患者发生全因死亡和心衰住院的独立预测因子<sup>[68]</sup>。与慢性心衰相比,急性心衰的炎症生物标志物(IL-6/CRP)水平更高,且炎症应答可持续到出院后 1 个月,但 IL-6/CRP 与急性心衰不良预后无关<sup>[69]</sup>。

2. CRP:CRP 是由肝细胞合成的一种急性时相蛋白,感染及组织损伤如急性心肌梗死、急性胰腺炎、肺炎、手术创伤、肿瘤等多种因素亦可引起 CRP 水平升高。多项研究表明,CRP 是心衰高危人群发生新发心衰事件的预测因子<sup>[23, 67]</sup>。CRP 水平升高是慢性心衰患者发生全因死亡及心血管相关死亡的预测因子,与 HFrEF 相比,CRP 可为 HFpEF 提供更好的预后价值<sup>[70]</sup>。

3. PCT:PCT 是由内毒素直接释放或通过细胞因子(如 IL-6)间接释放的一种蛋白质,是临床诊断细菌感染的一种生物标志物,然而外伤、心源性休克、热休克、急性移植物抗宿主反应、自身免疫性疾病及副癌综合征等多种因素亦可引起 PCT 水平升高。非感染性心衰患者 PCT 水平显著升高的可能原因为内毒素从肠道重吸收。当心衰合并细菌感

染时,诊断细菌感染的 PCT 界值应相应提高。对于急性呼吸困难,PCT 检测有助于心衰的鉴别诊断及细菌性肺炎的诊断。对于急性心衰患者不确定是否存在细菌感染时,PCT 有助于指导抗生素治疗。然而,IMPACT EU 研究结果表明,与常规治疗相比,PCT 指导急性心衰的治疗并未改善患者出院后 3 个月的预后<sup>[71]</sup>。

#### 【推荐要点】

1. IL-6 或 CRP 联合其他指标(如利钠肽、cTn 和超声心动图等)用于心衰高危人群筛查,有助于预防或延缓左心室功能障碍及新发心衰。

2. 检测 CRP 或 IL-6 有助于慢性心衰(尤其是 HFpEF)的危险分层及预后评估。

3. 对于有症状怀疑急性心衰的患者,检测基线 PCT 水平有助于心衰的鉴别诊断。对于急性心衰,检测基线及动态监测 PCT 水平有助于指导抗生素治疗。

#### (六)神经内分泌激活相关生物标志物

神经内分泌激活相关生物标志物包括肾上腺髓质素(adrenomedullin, ADM)、精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)、和肽素、去甲肾上腺素、肾素、血管紧张素 II 及醛固酮等。

1. ADM:ADM 是血管张力和内皮屏障功能的重要调节因子,缺乏 ADM 可导致血管渗漏、全身及肺水肿。心衰患者血浆中有生物活性 ADM(biologically active ADM, bio-ADM)水平显著升高,与充血的临床症状和体征如外周水肿、颈静脉压升高、端坐呼吸等相关,因此血浆 bio-ADM 可作为充血的生物标志物,且 bio-ADM 升高与全因死亡和心衰再住院风险增加独立相关<sup>[72]</sup>。检测出院时血浆 bio-ADM 水平,有助于评估患者残留充血、指导缓解充血治疗,以及早期再住院风险较高患者的识别。

2. AVP 和和肽素:和肽素是 AVP 前体的 C 末端片段,AVP 具有利尿和收缩外周血管的作用,导致水潴留,增加心脏前/后负荷。研究表明,心衰时 AVP 水平显著升高,并与心衰严重程度及预后相关<sup>[73]</sup>,但 AVP 半衰期短、体外不稳定等特点限制了其在临床中的应用,和肽素可作为 AVP 的替代指标。和肽素水平与心衰严重程度相关,亦是慢性心衰患者发生死亡和心衰再住院的独立预测因子<sup>[74]</sup>。

#### 【推荐要点】

1. 血浆 bio-ADM 可作为充血的一种生物标志物,检测基线及出院前 bio-ADM 水平有助于评估急性心衰的病情严重程度及预后。





2. 和肽素检测有助于慢性心衰的危险分层及预后评估。

#### (七)氧化应激相关生物标志物

氧化应激相关生物标志物包括髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、尿酸、丙二醛及氧化低密度脂蛋白等。

1. MPO: MPO 在心源性呼吸困难和非心源性呼吸困难患者中均可见升高,但对急性心衰诊断的准确性有限。慢性心衰患者血浆 MPO 水平显著升高,并与纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级及血浆 BNP 水平相关。血浆 MPO 水平可预测慢性心衰患者长期预后,联合 BNP 和 MPO 可提高患者不良临床事件的预测准确性<sup>[75]</sup>。

2. 尿酸:基线及出院前尿酸升高是急性心衰短期和长期不良预后的预测因子<sup>[76-77]</sup>。荟萃分析结果显示,高尿酸血症与新发心衰事件相关,同时与心衰(包括急性心衰和慢性心衰)不良预后相关<sup>[78]</sup>。

#### 【推荐要点】

1. MPO 检测有助于慢性心衰的危险分层及预后评估。

2. 尿酸检测有助于急性心衰和慢性心衰的危险分层及预后评估。

#### (八)其他心衰相关生物标志物

1. 糖蛋白抗原 125:糖蛋白抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)是一种由人类 MUC16 基因编码的复杂糖蛋白物质,在卵巢癌、宫颈癌等肿瘤中表达水平升高。心衰时静水压增加、机械应力和炎症因子激活是促进间皮细胞分泌 CA125 的重要机制。研究发现 CA125 可反映心衰充血状态,且不受年龄、肾功能及左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)等因素影响,约 60% 急性心衰患者的 CA125>35U/mL。卵巢癌等恶性肿瘤患者 CA125 水平通常显著高于急性心衰和慢性心衰患者。心衰合并浆膜腔积液的 CA125 水平显著高于无浆膜腔积液患者。CA125 水平升高与急性心衰患者发生全因死亡和心衰再住院相关<sup>[79]</sup>。CHANCE-HF 和 IMPROVE-HF 研究结果均显示,与常规治疗相比,CA125 指导急性心衰的治疗可降低不良事件风险<sup>[80-81]</sup>。

2. 微小 RNA:微小 RNA(microRNA)是一种可以调节基因表达且高度保守的非编码小 RNA,可在循环中保持稳定,主要参与心肌重构的病理过

程,包括心肌细胞增殖、凋亡、肥大、纤维化及缺血后新生血管形成的调节等。目前研究表明,miR-133a 与扩张型心肌病患者的心肌炎症和心肌纤维化有关,可作为其不良预后的独立预测因子<sup>[82]</sup>。miR-126 和 miR-508-5P 在心衰患者内皮祖细胞中的表达水平与预后相关<sup>[83]</sup>。miR-423-5P 在心衰患者中表达增加,有助于心衰的诊断。miRNA 的不同表达可能有助于区分 HFpEF 和 HFrEF<sup>[84]</sup>。

3. 内皮素-1:内皮素-1(endothelin-1, ET-1)是已知最强的内源性血管收缩物质,可直接作用于心脏和血管,同时也通过激活 RAAS 系统发挥作用。缺氧、剪切力、脂蛋白、自由基及内皮毒性作用等可刺激内皮细胞产生 ET-1,进而导致血液中 ET-1 水平升高。ET-1 及其前体(大内皮素 1(big ET-1)、C 末端内皮素原)水平升高与急性心衰和慢性心衰不良预后相关<sup>[85]</sup>。一项国人研究结果显示,基线 big ET-1 是住院心衰患者发生全因死亡或心脏移植的独立预测因子,且在 NT-proBNP 基础上可为心衰预后评估提供额外的预测价值<sup>[86]</sup>。

4. 铁调素:慢性心衰患者中铁缺乏的发病率约为 30%~50%,急性心衰患者铁缺乏的发病率更是高达 50%~80%。铁缺乏与心衰严重程度相关,增加心衰患者的死亡率、住院率,是心衰不良预后的预测因子。铁调素作为铁稳态的核心调节因子,其表达增加可降低循环铁浓度,且心衰等慢性炎症性疾病也可通过 IL-6 增加铁调素的转录。研究表明,无论是否合并贫血,铁调素水平降低均是慢性心衰不良预后的独立预测因子<sup>[87]</sup>。

5. D-二聚体:心衰患者常合并制动、室壁僵硬、血液高凝状态、心内膜及血管内皮异常和炎症状态等,因此,在心衰患者中,凝血相关生物标志物常显著升高。D-二聚体是一种简便的反映凝血和纤溶的标志物,既往研究表明 D-二聚体升高与心衰患者不良事件相关<sup>[88-89]</sup>。近来研究发现,心衰患者 D-二聚体升高不仅与总体人群 1 年全因死亡相关,与 HFpEF 人群的相关性更为显著<sup>[90]</sup>,提示在 HFpEF 患者中,D-二聚体具有特殊的预后价值,可能对心衰表型病理生理途径的认识尤为重要。此外,D-二聚体还能预测心衰患者血栓发生风险,Mebazaa 等<sup>[91]</sup>通过分析 MAGELLAN 研究数据,发现心衰患者中高 D-二聚体水平与短期及中期静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)风险增加相关。

#### 【推荐要点】



1. CA125 可作为反映心衰充血的一种生物标志物,基线、出院前及动态监测 CA125 水平有助于评估急性心衰的病情严重程度及预后。CA125 用于指导急性心衰的治疗,有助于降低不良事件的风险。

2. microRNA 参与心肌重构的病理过程,是心衰诊断及预后评估的潜力指标。

3. ET-1 及其前体(big ET-1、C 末端内皮素原)检测有助于急性心衰和慢性心衰的危险分层及预后评估。

4. 铁调素检测有助于慢性心衰的危险分层及预后评估。

5. 动态监测 D-二聚体水平有助于心衰的预后评估和血栓相关性疾病的筛查。

## 二、心衰生物标志物在特殊人群中的临床应用

### (一)接受潜在心脏毒性抗肿瘤治疗的患者

肿瘤治疗包括化疗、靶向治疗、免疫治疗、放射治疗等均有潜在的心血管毒性。现有证据支持肿瘤治疗期间监测心脏生物标志物,以帮助肿瘤治疗相关心血管毒性的风险分层、筛查诊断、指导治疗及预后评估等(图 3)。目前 cTn/hs-cTn 和 BNP/NT-proBNP 的证据相对充分。

1. cTn 在肿瘤治疗相关心脏毒性中的应用:(1)cTn 在肿瘤治疗相关心脏毒性危险分层、诊断和预后评价中的应用:荟萃分析显示,抗肿瘤治疗可伴随 cTn 升高,并且 cTn 升高的患者发生左室功能不全的风险更高<sup>[92]</sup>。对于接受大剂量蒽环类药物化疗的患者,cTn 升高可区分化疗后 3 年内不同心脏事件风险。此外,cTn 升高(尤其是基线升高)可预测曲妥单抗相关心功能不全,并且可能对之前接受过蒽环类药物治疗患者的预测价值更大。放射治疗也可引起 hs-cTnT 升高,且呈心脏辐射剂量依赖性,放射治疗过程中高水平的 hs-cTnT 与心脏事件和死亡率相关。cTn 在应用抗血管内皮生

长因子和蛋白酶体抑制剂的患者中也观察到升高,但目前无明确预测心血管不良事件的证据。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)相关的主要心脏毒性是心肌炎,约 90% 的 ICIs 相关心肌炎患者出现 cTn 升高。研究显示,cTnT≥1.5 μg/L 时,ICIs 患者发生心血管死亡、心源性休克、心脏骤停和血流动力学显著恶化的完全性心脏传导阻滞的复合风险增加 4 倍<sup>[93]</sup>。(2)cTn 在肿瘤治疗相关心脏毒性治疗中的应用:在两项 RCT 研究中,β 受体阻滞剂作为一种主要预防策略,可有效预防蒽环类药物化疗相关 cTn 升高,提示 cTn 有助于确定可能受益于心脏毒性预防治疗的患者,并监测对



注:cTn:心肌肌钙蛋白;hs-cTn:高敏心肌肌钙蛋白;BNP:B 型利钠肽;NT-proBNP:N 末端 B 型利钠肽原;ICIs:免疫检查点抑制剂;CA:心脏淀粉样变;sFLC:血清游离轻链;AL-CA:轻链型心脏淀粉样变;dFLC:差异游离轻链;COVID-19:新型冠状病毒肺炎。

●: I 类推荐;●: IIa 类推荐;●: 可考虑临床应用

图 3 心力衰竭生物标志物在特殊人群中的临床应用

心脏保护治疗的反应<sup>[94-95]</sup>。ICIs 相关心肌炎患者应考虑在临床、心电图和 cTn 监测下调整激素等治疗。

2. 利钠肽在肿瘤治疗相关心脏毒性中的应用: (1) 利钠肽在肿瘤治疗相关心脏毒性危险分层、诊断和预后评价中的应用: 研究显示, 接受蒽环类药物治疗的肿瘤患者, 治疗过程中 BNP>100pg/mL 可预测心衰的发生, 使用 30pg/mL 的 BNP 界值排除未来发生心衰的阴性预测值达 98%<sup>[96]</sup>。当 BNP>500 pg/mL, 结合其他临床表现和异常的检查结果, 可帮助诊断 3 级及以上 ICIs 相关心肌炎, 此时建议停用 ICIs, 并给予最佳相关治疗<sup>[97]</sup>。大型前瞻性队列研究数据表明, NT-proBNP 的变化与 LVEF 之间存在关联, 在连续使用蒽环类药物和曲妥珠单抗时最为明显<sup>[98]</sup>。另有研究显示, 接受了蒽环类、紫杉类和曲妥珠单抗治疗的乳腺癌患者, 化疗后 NT-proBNP 升高与 1 年死亡率增加显著相关<sup>[99]</sup>。在预测曲妥珠单抗治疗期间 LVEF 后续下降方面, 连续 BNP/NT-proBNP 测量比 cTn 更敏感。此外, 少数研究也观察到接受抗血管内皮生长因子、蛋白酶体抑制剂、放射治疗的患者利钠肽水平升高, 尤其是早期升高, 可能与后续心血管事件有关。BNP/NT-proBNP 升高有时可比超声心动图更早地识别出左心室功能障碍, 因此 BNP/NT-proBNP 有可能早期识别心脏毒性。(2) 利钠肽在肿瘤治疗相关心脏毒性治疗中的应用: 一项荟萃分析显示, 沙库巴曲缬沙坦用于肿瘤治疗相关心脏功能障碍时, 显著增加患者 LVEF 并降低利钠肽水平, 提示利钠肽

可监测患者对心脏保护治疗的反应<sup>[100]</sup>。

### 【推荐要点】

1. 所有拟接受潜在心脏毒性抗肿瘤治疗的患者, 和/或存在基础心血管疾病或有心血管疾病危险因素的患者, 建议于抗肿瘤治疗前检测基线 cTn/hs-cTn 和 BNP/NT-proBNP。高危患者每 1~2 个治疗周期、中低危患者每 2~4 个治疗周期复查心脏生物标志物。肿瘤治疗过程中出现心肌损伤的症状、体征或危险因素时, 应及时复查心脏生物标志物。不同抗肿瘤治疗患者的心脏生物标志物监测方案见表 6。

2. 所有接受潜在心脏毒性抗肿瘤治疗的患者应考虑动态监测 cTn/hs-cTn 和 BNP/NT-proBNP 水平用于心衰的预测 (IIa, B)。

3. 推荐动态监测 cTn/hs-cTn 和 BNP/NT-proBNP 水平用于接受潜在心脏毒性抗肿瘤治疗的患者的危险分层及预后评估 (I, A)。

4. 对于临床怀疑 ICIs 相关心肌炎的患者, 推荐检测 cTn/hs-cTn 用于 ICIs 相关心肌炎的诊断和鉴别诊断 (I, A)。

5. 应考虑动态监测 cTn/hs-cTn 水平用于指导 ICIs 相关心肌炎的治疗 (IIa, B)。

### (二) 心脏淀粉样变

心衰相关生物标志物在心脏淀粉样变 (cardiac amyloidosis, CA) 的早期筛查、诊断、预后及危险分层和疗效评价等过程中发挥着重要的作用。

1. 游离轻链: 轻链型心脏淀粉样变 (light-chain cardiac amyloidosis, AL-CA) 患者在疾病早期即可

表 6 接受抗肿瘤治疗患者的心脏生物标志物监测方案

基线 CV 风险评估	生物标志物	监测频率
接受蒽环类药物的肿瘤患者		
低危/中危	BNP/NT-proBNP cTn	• 基线 • 每 2 个治疗周期前 • 治疗结束后 3 个月
高危/极高危	BNP/NT-proBNP cTn	• 基线 • 每个治疗周期前 • 治疗结束后 3 个月 • 治疗结束后 12 个月
接受 Her-2 抑制剂的肿瘤患者		
低危/中危	BNP/NT-proBNP cTn	• 基线 • 化疗期间每 3 个月 • 治疗结束后 12 个月
高危/极高危	BNP/NT-proBNP cTn	• 基线 • 每 2~3 个治疗周期前 • 治疗结束后 3 个月 • 治疗结束后 12 个月
接受 ICIs 的肿瘤患者		
不同危险等级患者	BNP/NT-proBNP cTn	• 基线 • 第 2、3、4 治疗周期前 (仅 cTn) • 若正常, 此后每 3 个治疗周期前 (仅 cTn) • 需要长期 (>12 个月) ICIs 治疗的患者, 每 6~12 个月 (仅 BNP/NT-proBNP)

注: CV: 心血管; BNP: B 型利钠肽; NT-proBNP: N 末端 B 型利钠肽原; cTn: 心肌肌钙蛋白; Her-2: 人类表皮生长因子受体 2; ICIs: 免疫检查点抑制剂

出现血清游离轻链(serum free light chain, sFLC)水平的升高及  $\kappa/\lambda$  比值的改变。临床怀疑 CA 的患者,推荐首先筛查 sFLC,阳性患者进入 AL-CA 诊断流程。差异游离轻链(difference between involved and uninvolved FLC, dFLC)  $\geq 180$  mg/L 与 AL-CA 不良预后相关,是目前 AL-CA 危险分层和预后评估常用的一项评估指标<sup>[101]</sup>。此外,dFLC 可反映单克隆 FLC 的数量,推荐用于病因治疗的血液学疗效评估,基线 dFLC  $> 50$  mg/L 的患者治疗后 dFLC 水平下降  $> 50\%$  及基线 dFLC 水平在 20~50 mg/L 的患者治疗后 dFLC  $< 10$  mg/L 视为血液学缓解<sup>[102]</sup>。

2. 利钠肽:淀粉样蛋白浸润心肌会导致利钠肽水平升高,与转甲状腺素蛋白型心脏淀粉样变(transsthyretin cardiac amyloidosis, ATTR-CA)相比,AL-CA 的利钠肽水平更高,与轻链本身具有心脏毒性,可直接导致心肌损伤,激活 p38 MAPK 通路引起利钠肽水平升高相关。与心衰程度不符的 NT-proBNP 升高为 CA 的“示警信号”,对 CA 诊断具有提示作用。BNP/NT-proBNP 与 CA 不良预后相关,是 CA 预后分期常用指标。此外,NT-proBNP 可作为 CA 病因治疗后心脏器官学疗效评价指标,评价标准为治疗后 NT-proBNP 水平下降  $> 30\%$ ,或基线 NT-proBNP  $> 650$  pg/mL 时下降  $> 300$  pg/mL<sup>[103]</sup>。

3. cTn:沉积于心肌间质的淀粉样纤维可激活心肌细胞凋亡通路导致 cTn 水平升高。cTn 在 CA 病程早期即可升高,持续低水平升高的 cTn 为 CA 诊断的重要示警信号。cTn/hs-cTn 可作为 CA 危险分层和预后评估指标,不同预后分期模型中的界值如图 4 所示。而 cTn 水平变化与治疗反应之间的关系尚未完全阐明,治疗后水平升高  $> 33\%$  通常预示预后较差。

4. 其他相关生物标志物:有研究提出,将转甲状腺素蛋白及视黄醇结合蛋白 4 作为 ATTR-CA 早期筛查的生物标志物<sup>[104]</sup>,但目前尚未经过大规模的临床验证。研究表明,sST2 是 AL-CA 患者发生全因死亡的独立预测因子,且可提高梅奥临床分期的预测价值<sup>[105]</sup>。生长分化因子-15、肝细胞生长因子等与 AL-CA 不良心血管预后相关。目前关于这些生物标志物与 CA 之间的关系尚处于研究阶段,其临床应用价值有待进一步探索。

#### 【推荐要点】

1. 持续低水平升高的 cTn/hs-cTn 及与心衰程度不符的 NT-proBNP 升高均对 CA 有示警作用(IIa, B)。

2. 对于临床怀疑 AL-CA 的患者,推荐检测 sFLC 用于 AL-CA 的诊断和鉴别诊断(I, A)。

3. 推荐检测基线 dFLC、BNP/NT-proBNP 及 cTn/hs-cTn,并动态监测治疗后其水平变化,AL-CA 患者抗浆细胞治疗开始后每月复查 dFLC、BNP/NT-proBNP 及 cTn/hs-cTn,达到血液学缓解标准后复查周期可延长至 3 个月,ATTR-CA 患者每 3 个月复查 BNP/NT-proBNP 及 cTn/hs-cTn,以用于 CA 患者的危险分层及疗效评估(I, A)。

#### (三)心衰合并肺部疾病

心衰患者常合并慢性阻塞性肺疾病,BNP/NT-proBNP 检测有助于两者的鉴别诊断。cTn/hs-cTn 和/或 BNP/NT-proBNP 水平升高与肺栓塞不良预后相关,且在临床和影像学资料基础上,可进一步提高患者的风险分层和预测能力。肺动脉高压患者多合并右心功能障碍,右心压力负荷增加和心肌损伤也与 BNP/NT-proBNP 水平升高有关,BNP/NT-proBNP 是目前公认的唯一可作为肺动脉高压患者的危险分层和预后评估的生物标志物。此外,研究表明,sST2 在特发性肺动脉高压中表达水平升高,可能与肺血管重构密切相关,且与肺动脉高压患者的不良预后相关<sup>[106]</sup>。

#### 【推荐要点】

1. BNP/NT-proBNP 有助于心衰和肺部疾病的鉴别诊断(IIa, B)。

2. 应考虑动态监测 BNP/NT-proBNP 和 cTn/hs-cTn 水平用于心衰合并肺栓塞的危险分层及预后评估(IIa, B)。

3. 应考虑动态监测 BNP/NT-proBNP 水平用于心衰合并肺动脉高压的危险分层及预后评估(IIa, B)。

#### (四)心衰合并甲状腺激素异常

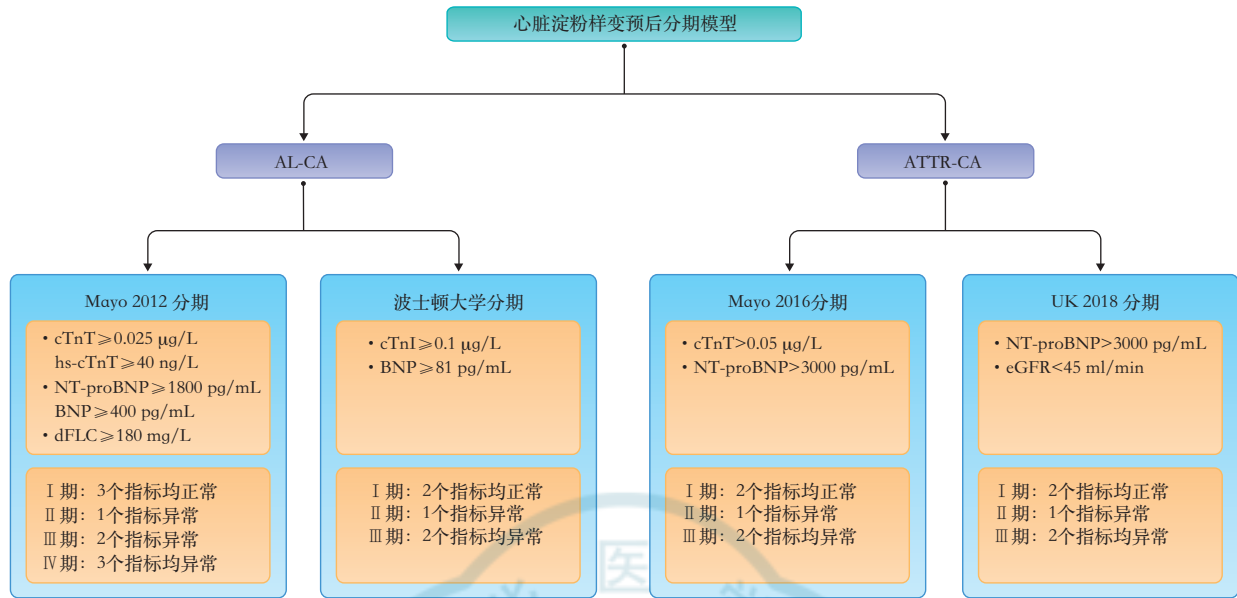
亚临床甲状腺功能异常可增加心衰患者心血管事件或心血管死亡风险,尤其在促甲状腺激素  $\geq 7$  mIU/L 时<sup>[107]</sup>。低 T3 综合征(low triiodothyronine syndrome, LT3S)是机体的一种适应性变化,可见于 15%~30% 的心衰患者。心衰合并 LT3S 与住院时间延长、重症监护室住院风险、心血管死亡或全因死亡风险增高密切相关,是心衰不良预后的独立危险因素<sup>[107-108]</sup>。

【推荐要点】 心衰患者监测甲状腺激素水平有助于心衰的危险分层及预后评估。

#### (五)新型冠状病毒肺炎合并心血管损伤

心血管损伤是新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)常见并发症之一,发生率





注: AL-CA: 轻链型心脏淀粉样变; ATTR-CA: 转甲状腺素蛋白型心脏淀粉样变; cTnT: 心肌肌钙蛋白 T; cTnI: 心肌肌钙蛋白 I; hs-cTnT: 高敏心肌肌钙蛋白 T; NT-proBNP: N 末端 B 型利钠肽原; BNP: B 型利钠肽; dFLC: 差异游离轻链; eGFR: 估算肾小球滤过率

图 4 心脏淀粉样变预后分期模型

20%~30%。心衰生物标志物对评估 COVID-19 相关心血管损伤程度及预后具有重要价值。

1. cTn: COVID-19 常并发心肌损伤,其主要机制包括:新型冠状病毒的直接与间接损伤作用;低氧血症诱发心肌细胞能量代谢紊乱;微循环血栓导致心肌细胞缺血;机体应激反应等。研究表明,COVID-19 合并心肌损伤与预后不良相关,不论是否合并心血管疾病,cTn/hs-cTn 升高均显著增加院内死亡风险,可作为患者院内死亡的独立预测因素<sup>[109]</sup>。另有研究表明,基线 hs-cTnT < 6 ng/L 是 COVID-19 患者预后良好标志,可用于风险分层<sup>[110]</sup>。

2. 利钠肽:心肌损伤常并发心功能异常,研究表明,48.5% 的 COVID-19 患者出现 NT-proBNP 升高<sup>[111]</sup>。不论是否合并心衰,NT-proBNP 升高是 COVID-19 患者住院期间不良预后事件(包括死亡、休克、心脏骤停、气管插管、机械通气、重症监护等)的独立危险因素,与 cTn/hs-cTn 联合应用可进一步增加高危患者的识别能力。

3. 其他相关生物标志物:约 20% 的 COVID-19 患者合并凝血功能异常,常由病毒感染引起血管内皮损伤及炎症反应所致。国人研究结果表明,D-二聚体升高与患者预后不良相关,是院内死亡的独立危险因素<sup>[112]</sup>,且有助于预测住院期间血栓栓塞性疾病的风险<sup>[109]</sup>。IL-6 升高亦与 COVID-19 患者住院期间不良预后事件发生相关,

可作为患者预后不良的指标<sup>[113]</sup>。

**【推荐要点】** 推荐检测 cTn/hs-cTn 及 BNP/NT-proBNP 水平用于评估 COVID-19 患者心肌损伤程度、危险分层及预后(I,C)。

### 三、心衰生物标志物的应用挑战与未来展望

生物标志物在心衰预测、诊断、预后评估及指导治疗方面具有重要的应用前景,但目前关于生物标志物在心衰诊疗中的应用,尤其是新型生物标志物,仍存在着诸多挑战:在传统生物标志物(包括利钠肽和 cTn)方面,目前关于利钠肽指导心衰治疗的证据仍然不足,关于 cTn 对心衰的预测价值仍有待更多的证据支持;目前有多种心衰相关的新生物标志物,新型生物标志物与心衰预后之间的研究较多,但缺乏相关大样本量研究,关于新型生物标志物与心衰预后之间的最佳界值尚存争议,此外,缺乏新型生物标志物在心衰预测、诊断及指导治疗方面相关研究,且缺乏前瞻性研究来探究新型生物标志物的应用能否改善结局或给临床诊疗过程中带来额外的益处;生物标志物用于鉴别心衰的分型,并在不同分型心衰中的临床应用价值;生物标志物在心衰不同治疗应答中的预测价值,及在心衰诊疗过程中提供最佳信息的时间;生物标志物信号通路可作为心衰治疗的途径,但由于多条通路为非特异性,其临床应用及药物研发极具挑战性;多种生物标志物联合应用于心衰的预测、诊断、预后评估及指导治疗等。

**执笔专家:**张健,张宇辉,陈雨意(中国医学科学院阜外医院)

**指导专家:**黄峻(江苏省人民医院),唐其柱(武汉大学人民医院),邹云增(复旦大学附属中山医院),周洲(中国医学科学院阜外医院)

**专家组成员:**白玲(西安交通大学第一附属医院),陈还珍(山西医科大学第一医院),陈维(上海第十人民医院),董建增(首都医科大学附属北京安贞医院),高传玉(阜外华中心血管病医院),郭延松(福建省立医院),韩秀敏(沈阳军区总医院),洪华山(福建医科大学附属协和医院),黄峻(江苏省人民医院),黄晓红(中国医学科学院阜外医院),季晓平(山东大学齐鲁医院),孔洪(四川省人民医院),李勇(复旦大学附属华山医院),马爱群(西安交通大学第一附属医院),马根山(东南大学附属中大医院),孙志军(中国医科大学附属盛京医院),唐其柱(武汉大学人民医院),田庄(北京协和医院),王江(陆军军医大学附属新桥医院),王宇石(吉林大学第一医院),徐大春(上海第十人民医院),许顶立(南方医科大学南方医院),杨萍(吉林大学中日联谊医院),姚亚丽(兰州大学第一医院),余静(兰州大学第二医院),张健(中国医学科学院阜外医院),张庆(四川大学华西医院),张瑶(中国医学科学院阜外医院),张宇辉(中国医学科学院阜外医院),赵兴胜(内蒙古自治区人民医院),赵燕(云南省人民医院),郑昭芬(湖南省人民医院),周蕾(江苏省人民医院),周胜华(中南大学湘雅二医院),邹云增(复旦大学附属中山医院)

**学术秘书:**庄晓峰 田鹏超 李心晴 周琼 刘慧慧 周萍 翟玫 黄燕 王锦溪 韩慧乔(中国医学科学院阜外医院)

## 参 考 文 献

- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1789-1858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- Hao G, Wang X, Chen Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012-2015[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11): 1329-1337. DOI: 10.1002/ejhf.1629.
- Bhambhani V, Kizer JR, Lima JAC, et al. Predictors and outcomes of heart failure with mid-range ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(4): 651-659. DOI: 10.1002/ejhf.1091.
- Tate S, Griem A, Durbin-Johnson B, et al. Marked elevation of B-type natriuretic peptide in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *J Biomed Res*, 2014, 28(4): 255-261. DOI: 10.7555/JBR.28.20140021.
- Verbrugge FH, Omote K, Reddy YNV, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(20): 1941-1951. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab911.
- Salah K, Kok WE, Eurlings LW, et al. A novel discharge risk model for patients hospitalised for acutely decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European collaboration on Acute decompensated Heart Failure: ELAN-HF Score[J]. *Heart*, 2014, 100(2): 115-125. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-303632.
- 张荣成, 张宇辉, 张健, 等. 血浆三种标志物变化在晚期心力衰竭患者心血管事件预测中的步分析[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(5): 428-432. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2015.05.005.
- Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial[J]. *Jama*, 2017, 318(8): 713-720. DOI: 10.1001/jama.2017.10565.
- Bajaj NS, Patel N, Prabhu SD, et al. Effect of NT-proBNP-Guided Therapy on All-Cause Mortality in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(8): 951-952. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.070.
- Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(23): 1559-1567. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu090.
- Carubelli V, Lombardi C, Lazzarini V, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided therapy in patients hospitalized for acute heart failure[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2016, 17(11): 828-839. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000419.
- Stienen S, Salah K, Moons AH, et al. NT-proBNP (N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: PRIMA II Randomized Controlled Trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?) [J]. *Circulation*, 2018, 137(16): 1671-1683. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029882.
- Suthahar N, Meems LMG, Groothof D, et al. Relationship between body mass index, cardiovascular biomarkers and incident heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(3): 396-402. DOI: 10.1002/ejhf.2102.
- Gegenhuber A, Struck J, Poelz W, et al. Midregional pro-A-type natriuretic peptide measurements for diagnosis of acute destabilized heart failure in short-of-breath patients: comparison with B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP[J]. *Clin Chem*, 2006, 52(5): 827-831. DOI: 10.1373/clinchem.2005.065441.
- Pervez MO, Winther JA, Brynildsen J, et al. Prognostic and diagnostic significance of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and acute heart failure: data from the ACE 2 Study[J]. *Biomarkers*, 2018, 23(7): 654-663. DOI: 10.1080/1354750X.2018.1474258.
- Gohar A, Rutten FH, den Ruijter H, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for the early detection of non-acute heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(10): 1219-1227. DOI: 10.1002/ejhf.1495.



- [17] Masson S, Latini R, Carbonieri E, et al. The predictive value of stable precursor fragments of vasoactive peptides in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-heart failure (GISSIHf) trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(4): 338-347. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp206.
- [18] Yousufuddin M, Abdalrhim AD, Wang Z, et al. Cardiac troponin in patients hospitalized with acutedecompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Hosp Med*, 2016, 11(6): 446-454. DOI: 10.1002/jhm.2558.
- [19] Januzzi JL Jr, Filippatos G, Nieminen M, et al. Troponin elevation in patients with heart failure: onbehalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(18): 2265-2271. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs191.
- [20] 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. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.12.008.
- [21] deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, et al. Association of Serial Measures of Cardiac Troponin T Using a Sensitive Assay With Incident Heart Failure and Cardiovascular Mortality in Older Adults[J]. *JAMA*, 2010, 304(22): 2494-2502. DOI: 10.1001/jama.2010.1708.
- [22] Watson CJ, Gallagher J, Wilkinson M, et al. Biomarker profiling for risk of future heart failure (HFpEF) development [J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 61. DOI: 10.1186/s12967-021-02735-3.
- [23] de Boer RA, Naylor M, deFilippi CR, et al. Association of Cardiovascular Biomarkers With Incident Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction[J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(3): 215-224. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.4987.
- [24] Peacock WF 4th, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(20): 2117-2126. DOI: 10.1056/NEJMoa0706824.
- [25] Felker GM, Mentz RJ, Teerlink JR, et al. Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(12): 1262-1270. DOI: 10.1002/ejhf.341.
- [26] You JJ, Austin PC, Alter DA, et al. Relation between cardiac troponin I and mortality in acute decompensated heart failure[J]. *Am Heart J*, 2007, 153(4): 462-470. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.01.027.
- [27] Aimo A, Januzzi JL Jr, Vergaro G, et al. Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin T in Chronic Heart Failure: An Individual Patient Data Meta-Analysis[J]. *Circulation*, 2018, 137(3): 286-297. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031560.
- [28] Masson S, Anand I, Favero C, et al. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from 2 large randomized clinical trials[J]. *Circulation*, 2012, 125(2): 280-288. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.044149.
- [29] Tian P, Zhao X, Huang L, et al. Prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin I in patients with non-ischaemic heart failure: insights from China[J]. *ESC Heart Fail*, 2022. DOI: 10.1002/ehf2.14065.
- [30] Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, et al. Combination of heart-type fatty acid binding protein and brain natriuretic peptide can reliably risk stratify patients hospitalized for chronic heart failure[J]. *Circ J*, 2005, 69(8): 922-927. DOI: 10.1253/circj.69.922.
- [31] Pourafkari L, Tajlil A, Nader ND. Biomarkers in diagnosing and treatment of acute heart failure[J]. *Biomark Med*, 2019, 13(14): 1235-1249. DOI: 10.2217/bmm-2019-0134.
- [32] 陈雨意, 田鹏超, 邹长虹, 等. 心型脂肪酸结合蛋白的相关影响因素及其对心力衰竭的预后价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45(9): 968-976. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20220622-00364.
- [33] Stenemo M, Nowak C, Byberg L, et al. Circulating proteins as predictors of incident heart failure in the elderly[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(1): 55-62. DOI: 10.1002/ejhf.980.
- [34] Bansal N, Zelnick L, Go A, et al. Cardiac Biomarkers and Risk of Incident Heart Failure in Chronic Kidney Disease: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(21): e012336. DOI: 10.1161/JAHA.119.012336.
- [35] Hughes ME, Appelbaum S, Havulinna AS, et al. ST2 may not be a useful predictor for incident cardiovascular events, heart failure and mortality[J]. *Heart*, 2014, 100(21): 1715-1721. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305968.
- [36] Mueller T, Gegenhuber A, Leitner I, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of galectin-3 and soluble ST2 for acute heart failure[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 463: 158-164. DOI: 10.1016/j.cca.2016.10.034.
- [37] Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(7): 607-613. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.014.
- [38] Yang C, Fan Z, Wu J, et al. The Diagnostic Value of Soluble ST2 in Heart Failure: A Meta-Analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 685904. DOI: 10.3389/fcvm.2021.685904.
- [39] Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, et al. Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome-There is Meaton the Bone[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(2): 270. DOI: 10.3390/jcm8020270.
- [40] Zhang R, Zhang Y, Zhang J, et al. The prognostic value of plasma soluble ST2 in hospitalized Chinese patients with heart failure[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110976. DOI: 10.1371/journal.pone.0110976.
- [41] 陈雨意, 田鹏超, 冯佳禹, 等. 即时检验 (POCT) 检测的 sST2 相关影响因素及其对心力衰竭的预后价值[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(6): 595-601. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.06.005.
- [42] Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, et al. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(4): 287-296. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.12.016.
- [43] Emdin M, Aimo A, Vergaro G, et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(19): 2309-2320. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2165.
- [44] O'Meara E, Prescott MF, Claggett B, et al. Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) [J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(5): e004446. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004446.



- [45] Aimo A, Vergaro G, Passino C, et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(4): 280-286. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.010.
- [46] Ghorbani A, Bhambhani V, Christenson RH, et al. Longitudinal Change in Galectin-3 and Incident Cardiovascular Outcomes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(25): 3246-3254. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.076.
- [47] Florido R, Kwak L, Echouffo-Tcheugui JB, et al. Obesity, Galectin-3, and Incident Heart Failure: The ARIC Study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(9): e023238. DOI: 10.1161/JAHA.121.023238.
- [48] Imran TF, Shin HJ, Mathenge N, et al. Meta-Analysis of the Usefulness of Plasma Galectin-3 to Predict the Risk of Mortality in Patients With Heart Failure and in the General Population[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(1): 57-64. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.09.019.
- [49] van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(6): 1217-1224. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.061.
- [50] 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. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.08.009.
- [51] Zhang Y, Zhang R, An T, et al. The utility of galectin-3 for predicting cause-specific death in hospitalized patients with heart failure[J]. *J Card Fail*, 2015, 21(1): 51-59. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.10.006.
- [52] van der Velde AR, Gullestad L, Ueland T, et al. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(2): 219-226. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000129.
- [53] Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, et al. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(5): 511-518. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs205.
- [54] 赵雪梅, 成军霞, 甘天翊, 等. 血浆中性粒细胞膜胶酶相关脂质运载蛋白对住院心力衰竭患者肾功能的预测[J]. *中国医师杂志*, 2016, 18(7): 964-967. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2016.07.002.
- [55] Maisel AS, Mueller C, Fitzgerald R, et al. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(8): 846-851. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr087.
- [56] 陈雨意, 田鹏超, 吴易航, 等. 即时检验检测的中性粒细胞膜胶酶相关脂质运载蛋白相关影响因素及其对心力衰竭预后的预测价值[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(9): 895-901. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.09.005.
- [57] Maisel AS, Wettersten N, van Veldhuisen DJ, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Acute Kidney Injury During Acute Heart Failure Hospitalizations: The AKINESIS Study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(13): 1420-1431. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.055.
- [58] Lassus J, Harjola VP, Sund R, et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(15): 1841-1847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl507.
- [59] Dupont M, Wu Y, Hazen SL, et al. Cystatin C identifies patients with stable chronic heart failure at increased risk for adverse cardiovascular events[J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(5): 602-609. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.966960.
- [60] Brankovic M, Akkerhuis KM, van Boven N, et al. Patient-specific evolution of renal function in chronic heart failure patients dynamically predicts clinical outcome in the Bio-SHiFT study[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(4): 952-960. DOI: 10.1016/j.kint.2017.09.013.
- [61] He J, Shlipak M, Anderson A, et al. Risk Factors for Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(5): e005336. DOI: 10.1161/JAHA.116.005336.
- [62] Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance[J]. *Lancet*, 2009, 374(9689): 543-550. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61378-7.
- [63] Wang Y, Zhao X, Zhai M, et al. Elevated urinary albumin concentration predicts worse clinical outcomes in hospitalized acute decompensated heart failure patients[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(4): 3037-3048. DOI: 10.1002/ehf2.13399.
- [64] Cohen JB, Yang W, Li L, et al. Time-Updated Changes in Estimated GFR and Proteinuria and Major Adverse Cardiac Events: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 79(1): 36-44. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.03.021.
- [65] Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced[J]. *Circulation*, 2021, 143(4): 310-321. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685.
- [66] Givertz MM, Postmus D, Hillege HL, et al. Renal function trajectories and clinical outcomes in acute heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(1): 59-67. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000556.
- [67] Vasan RS, Sullivan LM, Rouvenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study[J]. *Circulation*, 2003, 107(11): 1486-1491. DOI: 10.1161/01.cir.0000057810.48709.f6.
- [68] AlBadri A, Lai K, Wei J, et al. Inflammatory biomarkers as predictors of heart failure in women without obstructive coronary artery disease: A report from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177684. DOI: 10.1371/journal.pone.0177684.
- [69] Boulogne M, Sadoune M, Launay JM, et al. Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely decompensated heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 226: 53-59. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.10.038.
- [70] Koller L, Kleber M, Goliash G, et al. C-reactive protein predicts mortality in patients referred for coronary angiography and symptoms of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(7): 758-766. DOI: 10.1002/ejhf.104.
- [71] Möckel M, de Boer RA, Slagman AC, et al. Improve Man-





- agement of acute heart failure with ProcAICiTonin in EU-rop: results of the randomized clinical trial IMPACT EU Biomarkers in Cardiology (BIC) 18[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(2): 267-275. DOI: 10.1002/ejhf.1667.
- [72] Ter Maaten JM, Kremer D, Demissei BG, et al. Bio-adrenomedullin as a marker of congestion inpatients with new-onset and worsening heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(6): 732-743. DOI: 10.1002/ejhf.1437.
- [73] Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) [J]. *Circulation*, 1990, 82(5): 1724-1729. DOI: 10.1161/01.cir.82.5.1724.
- [74] Tentzeris I, Jarai R, Farhan S, et al. Complementary role of copeptin and high-sensitivity troponin in predicting outcome in patients with stable chronic heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(7): 726-733. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr049.
- [75] Tang WH, Tong W, Troughton RW, et al. Prognostic value and echocardiographic determinants of plasma myeloperoxidase levels in chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(24): 2364-2370. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.053.
- [76] Pascual-Figal DA, Hurtado-Martínez JA, Redondo B, et al. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients[J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9(5): 518-524. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.09.001.
- [77] Málek F, Ošťádal P, Pařenica J, et al. Uric acid, allopurinol therapy, and mortality in patients with acute heart failure--results of the Acute HEart FAilure Database registry [J]. *J Crit Care*, 2012, 27(6): 737.e11-24. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.03.011.
- [78] Huang H, Huang B, Li Y, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(1): 15-24. DOI: 10.1093/eurjhf/hft132.
- [79] Li KHC, Gong M, Li G, et al. Cancer antigen-125 and outcomes in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Heart Asia*, 2018, 10(2): e011044. DOI: 10.1136/heartasia-2018-011044.
- [80] Núñez J, Llàcer P, Bertomeu-González V, et al. Carbohydrate Antigen-125-Guided Therapy in Acute Heart Failure: CHANCE-HF: A Randomized Study[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(11): 833-843. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.06.007.
- [81] Núñez J, Llàcer P, García-Blas S, et al. CA125-Guided Diuretic Treatment Versus Usual Care in Patients With Acute Heart Failure and Renal Dysfunction[J]. *Am J Med*, 2020, 133(3): 370-380. e4. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.07.041.
- [82] Besler C, Urban D, Watzka S, et al. Endomyocardial miR-133a levels correlate with myocardial inflammation, improved left ventricular function, and clinical outcome in patients with inflammatory cardiomyopathy[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(12): 1442-1451. DOI: 10.1002/ejhf.579.
- [83] Qiang L, Hong L, Ningfu W, et al. Expression of miR-126 and miR-508-5p in endothelial progenitor cells is associated with the prognosis of chronic heart failure patients [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 2082-2088. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.160.
- [84] Vegter EL, van der Meer P, de Windt LJ, et al. MicroRNAs in heart failure: from biomarker to target for therapy[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(5): 457-468. DOI: 10.1002/ejhf.495.
- [85] Zhang CL, Xie S, Qiao X, et al. Plasma endothelin-1-related peptides as the prognostic biomarkers for heart failure: A PRISMA-compliant meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(50): e9342. DOI: 10.1097/MD.0000000000009342.
- [86] 王锦溪,周萍,翟玫,等. 大内皮素与心力衰竭患者预后的关系[J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2022, 06(2): 132-139. DOI: 10.3760.cma.j.cn101460-20220609-00056.
- [87] Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, et al. Iron status in patients with chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(11):827-834. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs377.
- [88] Alehagen U, Dahlström U, Lindahl TL. Elevated D-dimer level is an independent risk factor for cardiovascular death in out-patients with symptoms compatible with heart failure[J]. *ThrombHaemost*, 2004, 92(6): 1250-1258. DOI: 10.1160/TH04-05-0278.
- [89] Minami Y, Haruki S, Jujo K, et al. Elevated D-dimer levels predict an adverse outcome in hospitalized patients with acute decompensated heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 204:42-44. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.11.156.
- [90] Huang L, Liang L, Tian P, et al. D-dimer and outcomes in hospitalized heart failure patients across the ejection fraction phenotypes[J]. *ESC Heart Fail*, 2022. DOI: 10.1002/ehf2.14049.
- [91] Mebazaa A, Spiro TE, Büller HR, et al. Predicting the risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure[J]. *Circulation*, 2014, 130(5): 410-418. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003126.
- [92] Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(2): 350-361. DOI: 10.1002/ejhf.1631.
- [93] Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16): 1755-1764. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.
- [94] Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(20): 2281-2290. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.049.
- [95] Gulati G, Heck SL, Røsjø H, et al. Neurohormonal Blockade and Circulating Cardiovascular Biomarkers During Anthracycline Therapy in Breast Cancer Patients: Results From the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) Study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(11): e006513. DOI: 10.1161/JAHA.117.006513.
- [96] Skovgaard D, Hasbak P, Kjaer A. BNP predicts chemotherapy-related cardiotoxicity and death: comparison with gated equilibrium radionuclide ventriculography [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96736. DOI: 10.1371/journal.pone.0096736.
- [97] Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 95. DOI: 10.1186/

- s40425-017-0300-z.
- [98] Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, et al. Changes in Cardiovascular Biomarkers With Breast Cancer Therapy and Associations With Cardiac Dysfunction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(2): e014708. DOI: 10.1161/JAHA.119.014708.
- [99] De Iulii F, Salerno G, Taglieri L, et al. Serum biomarkers evaluation to predict chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 3379-3387. DOI: 10.1007/s13277-015-4183-7.
- [100] Duraes AR, de Souza Lima Bitar Y, Neto MG, et al. Effectiveness of sacubitril-valsartan in patients with cancer therapy-related cardiac dysfunction: a systematic review of clinical and preclinical studies[J]. *Minerva Med*, 2022, 113(3): 551-557. DOI: 10.23736/S0026-4806.22.08029-6.
- [101] Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(9): 989-995. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.5724.
- [102] Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 38. DOI: 10.1038/s41572-018-0034-3.
- [103] Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(36): 4541-4549. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.7614.
- [104] Arvanitis M, Koch CM, Chan GG, et al. Identification of Transthyretin Cardiac Amyloidosis Using Serum Retinol-Binding Protein 4 and a Clinical Prediction Model[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(3): 305-313. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.5864.
- [105] Dispenzieri A, Gertz MA, Saenger A, et al. Soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2), but not galactin-3, adds to prognostication in patients with systemic AL amyloidosis independent of NT-proBNP and troponin T[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(6): 524-528. DOI: 10.1002/ajh.24001.
- [106] Carlomagno G, Messalli G, Melillo RM, et al. Serum soluble ST2 and interleukin-33 levels in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2): 1545-1547. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.12.031.
- [107] Kannan L, Shaw PA, Morley MP, et al. Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes[J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(12): e005266. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005266.
- [108] Rothberger GD, Gadhvi S, Michelakis N, et al. Usefulness of Serum Triiodothyronine (T3) to Predict Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(4): 599-603. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.10.045.
- [109] Zhang Y, Coats AJS, Zheng Z, et al. Management of heart failure patients with COVID-19: a joint position paper of the Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(6): 941-956. DOI: 10.1002/ejhf.1915.
- [110] De Michieli L, Ola O, Knott JD, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T for the Detection of Myocardial Injury and Risk Stratification in COVID-19[J]. *Clin Chem*, 2021, 67(8): 1080-1089. DOI: 10.1093/clinchem/hvab062.
- [111] Caro-Codon J, Rey JR, Buno A, et al. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(3): 456-464. DOI: 10.1002/ejhf.2095.
- [112] Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(4): 844-847. DOI: 10.1111/jth.14768.
- [113] Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(10): 1666-1687. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106.

中华医学会

