

# 射血分数保留的心力衰竭生物标志物的研究进展

孙贵佳 胡桃红

**【摘要】** 射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)是收缩功能正常(左心室射血分数 $>50\%$ )而舒张功能障碍的心力衰竭,该文介绍 HFpEF 的生物标志物在诊断、危险分层和预后评估中的研究进展。

**【关键词】** 射血分数保留;心力衰竭;生物标志物;病理机制;诊断;预后

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.06.004

射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)曾被称为舒张性心力衰竭(DHF)、收缩功能正常的心力衰竭(HF-PSF),2008 年正式纳入临床指南。该病好发于老年,女性,肥胖及合并高血压病、心房颤动、糖尿病、肺动脉高压等人群,在心力衰竭中占 50%左右<sup>[1]</sup>,死亡率与射血分数减低的心力衰竭(HFrEF)相近<sup>[2]</sup>。HFpEF 的发病机制较为复杂,涉及微血管病变、心肌纤维化、炎症级联反应等多种机制<sup>[3-5]</sup>。超声心动图显示,HFpEF 除有心脏舒张功能障碍以外,还常伴有室壁增厚、左室质量增加及左房容积增大等特征<sup>[6]</sup>。研究发现,一系列新型生物标志物与 HFpEF 的发病机制、诊断、治疗和预后有关。

## 1 基因标志物——微小 RNA(miRNA)

Watson 等<sup>[7]</sup>对 HFpEF、HFrEF 和无心力衰竭者各 90 例进行研究,发现 miR-30c、miR-146a、miR-221、miR-328 和 miR-375 的表达水平在 3 组中各不相同,其中 2 个或多个 miRNA 联合脑钠肽(BNP)可用于 HFpEF 与 HFrEF 的鉴别诊断,优于使用单个 miRNA 或 BNP。该研究提示可以建立 miRNA 的最优组合用于 HFpEF 的诊断。

## 2 神经激素类生物标志物

### 2.1 BNP 及 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)

脑钠肽前体在心脏压力负荷和(或)容量负荷增加时可裂解为 NT-proBNP 和 BNP。二者在心肌细胞受牵张刺激时释放,可反映心脏的收缩功能下降和舒张功能不全。2016 欧洲心脏病学会(ESC)指南<sup>[8]</sup>中诊断 HFpEF 要求 BNP $>25$  pg/mL 和(或)NT-proBNP $>125$  pg/mL,低于诊断 HFrEF

的要求。而 Anjan 等<sup>[9]</sup>研究证实,HFpEF 患者中 BNP 和 NT-proBNP 水平正常的达 29%。非心脏因素如老年、肾功能不全等也可使 BNP 和 NT-proBNP 水平升高。因此,不能将 BNP 和 NT-proBNP 作为唯一的诊断 HFpEF 的标志物。与 HFrEF 类似,BNP 和 NT-proBNP 的升高往往预示 HFpEF 患者预后不良<sup>[10]</sup>。但低水平 BNP 也需重视。Meijers 等<sup>[11]</sup>研究表明,BNP $<100$  pg/mL 的 HFpEF 患者和 BNP $\geq 100$  pg/mL 的 HFpEF 患者有相似的预后和并发症;同样的,NT-proBNP $<300$  pg/mL 的 HFpEF 患者和 NT-proBNP $\geq 300$  pg/mL 的 HFpEF 患者也有相似的预后和并发症。此外,PARAMOUNT 临床试验发现 BNP 和 NT-proBNP 可以用于 HFpEF 患者药物治疗效果的评价<sup>[12]</sup>。

BNP 和 NT-proBNP 可作为 HFpEF 诊断、预后及疗效评价指标,但尚存在缺陷,建议联合其他检查指标。

### 2.2 肽素(CP)

精氨酸加压素(AVP)是心血管关键的调节激素,可引起血管收缩、血压升高、心脏后负荷增加和心肌肥厚等。CP 是精氨酸加压素原羧基末端的片段,与 AVP 成比例释放,因其较为稳定并可快速测定,可作为 AVP 的替代标志物。目前 CP 在心力衰竭中的研究较多,在 HFpEF 中的研究较少。Mason 等<sup>[13]</sup>的研究中 HFpEF 患者 CP 平均为 22 pmol/L。在 KaRen 研究中,HFpEF 患者 CP 中位数水平为 13.56 pmol/L(8.56~20.55 pmol/L),明显高于健康对照组的 5.98 pmol/L(4.16~9.42 pmol/L)( $P<0.001$ )<sup>[14]</sup>。两项研究结果的差异受患者入选标准、实验室条件等多种因素影响,

CP 是否可用于 HFpEF 的诊断仍需大样本研究进一步证实。另外, KaRen 研究还发现 CP 是独立于 NT-proBNP 和心脏舒张功能障碍程度并可预测 HFpEF 患者预后的指标, 提示该神经激素通过另一种独立的病理机制作用于 HFpEF 患者<sup>[14]</sup>。

### 3 炎症相关生物标志物

#### 3.1 半乳糖凝集素-3(Gal-3)

Gal-3 是  $\beta$ -半乳糖苷结合蛋白家族成员, 在人体多种组织细胞中均有表达。Gal-3 参与炎症反应, 刺激纤维母细胞活化, 在心肌纤维化和心肌重构中发挥重要作用。Gal-3 升高与动脉硬化和心室-动脉失耦联相关<sup>[15]</sup>, 而这两种情况均可导致心脏舒张功能障碍, 进而引起 HFpEF。Polat 等<sup>[16]</sup>研究发现, HFpEF 患者 Gal-3 中位数水平为 5.35 ng/mL, 明显高于健康对照组的 0.51 ng/mL ( $P < 0.0001$ )。RELAX 试验表明 Gal-3 受肾功能不全的影响, Beltrami 等<sup>[17]</sup>在校正肾功能的影响后, 发现 Gal-3 对 HFpEF 预后仍有预测价值 ( $HR = 16.32$ )。

#### 3.2 人基质裂解素 2(ST2)

ST2 是白细胞介素-1(IL-1)受体家族成员。ST2 包括可溶性 ST2(sST2)和跨膜 ST2(ST2L), 两者均可结合白细胞介素-33(IL-33), 其中 sST2 可竞争性抑制 IL-33 与 ST2L 结合后对心脏的保护作用, 导致心肌肥厚和纤维化, 进而导致心脏舒张功能不全及 HFpEF 进展。sST2 可作为 HFpEF 的生物标志物, 研究发现 HFpEF 患者 sST2 的中位数水平为 0.118  $\mu\text{g/L}$ , 明显高于非心力衰竭组的 0.067  $\mu\text{g/L}$  ( $P < 0.01$ ), 且诊断 HFpEF 的受试者工作特征(ROC)曲线的曲线下面积(AUC)为 0.763, 在 IL-33  $> 0.117 \mu\text{g/L}$  的 HFpEF 患者中, sST2 的 AUC 可升高至 0.884<sup>[18]</sup>。

#### 3.3 穿透素 3(PTX3)

PTX3 是由多种细胞(包括平滑肌细胞、内皮细胞和成纤维细胞等)产生的新型炎症标记物。Matsubara 等<sup>[19]</sup>研究表明, HFpEF 患者血浆 PTX3 中位数水平为 3.26 ng/mL(2.36~4.35 ng/mL), 较无心力衰竭患者的 2.18 ng/mL(1.51~2.90 ng/mL)明显升高( $P < 0.001$ )。另有研究表明, HFpEF 患者以 PTX3 = 3.0 ng/mL 为分界点, 有高水平 PTX3 的患者发生心血管事件的可能性较大( $HR = 1.16$ )<sup>[20]</sup>。PTX3 可作为 HFpEF 的新型生物标志物, 并有助于 HFpEF 的危险分层。

### 4 其他新型生物标志物

#### 4.1 生长转化因子-15(GDF-15)

GDF-15 属于转化生长因子- $\beta$  家族成员, 与心肌纤维化有关。正常生理情况下, GDF-15 不表达, 但在心脏负荷过重、缺氧时 GDF-15 表达增加。有研究表明, HFpEF 患者 GDF-15 的最佳诊断界值为 1.16 ng/mL, 且 GDF-15 与 NT-proBNP 的单独诊断价值相似, 两者联合诊断的精确度更高( $AUC = 0.942$ )<sup>[21]</sup>。一项对 149 例 HFpEF 患者的随访研究发现, 高 GDF-15 组( $GDF-15 > 3.694 \text{ ng/mL}$ )患者心血管事件发生率明显高于低 GDF-15 组( $GDF-15 < 3.694 \text{ ng/mL}$ ), 对于 HFpEF 患者发生心血管事件的多因素 Cox 分析发现, GDF-15 的风险比( $HR = 4.74$ )高于 BNP( $HR = 3.37$ )<sup>[22]</sup>。GDF-15 可作为 HFpEF 的生物标志物, 对 HFpEF 患者的预后评估价值优于 BNP。

#### 4.2 成纤维细胞生长因子-21(FGF-21)

FGF-21 是一种新型多肽配体, 可调节葡萄糖和脂质代谢, 减少动脉粥样硬化斑块形成。FGF-21 作为心肌细胞的自分泌因子可通过抑制组蛋白去乙酰化酶 SIRT1、细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)-环腺苷酸反应元件结合蛋白(CREB)及 SIRT1-过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$ (PPAR $\alpha$ ) 信号通路抑制心肌重构和心肌肥厚<sup>[23]</sup>。研究发现, HFpEF 组 lgFGF-21 明显高于对照组( $2.42 \pm 0.41$  对  $2.18 \pm 0.38$ ,  $P < 0.001$ ), 且与超声心动图心脏舒张功能障碍的指标呈显著正相关( $OR = 2.97$ )<sup>[24]</sup>。HFpEF 患者可能通过分泌 FGF-21 保护心脏, FGF-21 可能是 HFpEF 患者的潜在治疗靶点。

#### 4.3 胰岛素样生长因子结合蛋白-7(IGFBP-7)/胰岛素样生长因子-1(IGF-1)

IGFBP-7 和 IGF-1 参与构成胰岛素样生长因子(IGF)轴。研究发现 HFpEF 患者 IGFBP-7 中位数水平为 61.9 ng/mL(51.6~69.7 ng/mL), 较无心力衰竭者的 50.30 ng/mL(43.1~55.3 ng/mL)及无症状左室舒张功能障碍者的 54.40 ng/mL(48.15~63.4 ng/mL)均明显升高( $P$  均  $< 0.001$ ), 且 HFpEF 患者的 IGFBP-7/IGF-1 比值(0.68)明显高于无心力衰竭者(0.43)及无症状左室舒张功能障碍者(0.48)( $P$  均  $< 0.001$ )<sup>[25]</sup>。IGFBP-7 及 IGFBP-7/IGF-1 可反映心脏舒张功能恶化和心脏不良重构, 有可能成为 HFpEF 的新型生物标志物, 但仍需进一步的前瞻性研究来证实其在 HFpEF 诊

断、预后判断及治疗中的作用。

#### 4.4 卵泡抑素样蛋白 1(FSTL1)

FSTL1 是细胞外基质糖蛋白,属于卵泡抑素家族。体内和体外实验证实 FSTL1 可通过调节心肌肥厚在 HFpEF 中发挥治疗作用。Tanaka 等<sup>[26]</sup>发现病情稳定的 HFpEF 患者的 FSTL1 水平明显高于病情进展组[(167.2 ± 14) ng/mL 对 (95.6 ± 16) ng/mL,  $P = 0.018$ ],提示 FSTL1 可抑制 HFpEF 病情进展<sup>[26]</sup>。

#### 4.5 血浆新喋呤

血浆新喋呤通过活性氧(ROS)和细胞凋亡参与 HFpEF 的疾病进程,它比超敏 C 反应蛋白有更高的敏感性和特异性。有研究表明,HFpEF 患者血浆新喋呤的中位数水平为 51.5 nmol/L(43.6 ~ 57.2 nmol/L),较无心力衰竭者的 37.2 nmol/L(30.6 ~ 46.1 nmol/L)显著增加( $P < 0.001$ )。此外,高水平的血浆新喋呤( $> 51.5$  nmol/L)与 HFpEF 患者的心血管事件显著相关,提示血浆新喋呤可能有助于 HFpEF 患者的危险分层<sup>[27]</sup>。

#### 4.6 血管性血友病因子(vWF)

vWF 是内皮损伤标记物,LURIC 研究发现,HFpEF 患者血浆 vWF 的中位数水平为 162 U/dL(124 ~ 204 U/dL),预测 10 年后死亡的 HR 为 2.94,提示内皮功能障碍是 HFpEF 的病理机制之一,vWF 是 HFpEF 患者预后的独立预测因子<sup>[28]</sup>。

### 5 展望

对新型生物标志物的研究有助于 HFpEF 更为精确的诊断和治疗,但大多数研究为单中心小样本,后续仍需进一步研究以期找到敏感性和特异性俱佳的生物标志物。

### 参 考 文 献

- [1] Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(3):317-327.
- [2] Burkhoff D. Mortality in heart failure with preserved ejection fraction: an unacceptably high rate[J]. Eur Heart J, 2012, 33(14):1718-1720.
- [3] Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure[J]. Cardiol Clin, 2011, 29(3):447-459.
- [4] Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction [J]. Circulation, 2015, 131(6):550-559.
- [5] Wang JW, Khoury DS, Yue Y, et al. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but

depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure[J]. Eur Heart J, 2008, 29(10): 1283-1289.

- [6] Omar AM, Bansal M, Sengupta PP. Advances in echocardiographic imaging in heart failure with reduced and preserved ejection fraction[J]. Circ Res, 2016, 119(2): 357-374.
- [7] 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.
- [8] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Kardiol Pol, 2016, 74(10):1037-1147.
- [9] Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, et al. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Am J Cardiol, 2012, 110(6): 870-876.
- [10] Anand IS, Rector TS, Cleland JG, et al. Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction findings from the I-PRESERVE trial[J]. Circ Heart Fail, 2011, 4(5):569-577.
- [11] Meijers WC, Hoekstra T, Jaarsma T, et al. Patients with heart failure with preserved ejection fraction and low levels of natriuretic peptides [J]. Neth Heart J, 2016, 24(4): 287-295.
- [12] Mair J, Lindahl B, Giannitsis E, et al. Will sacubitril-valsartan diminish the clinical utility of B-type natriuretic peptide testing in acute cardiac care?[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2017, 6(4):321-328.
- [13] Mason JM, Hancock HC, Close H, et al. Utility of biomarkers in the differential diagnosis of heart failure in older people: findings from the heart failure in care homes (HFinCH) diagnostic accuracy study[J]. PLoS One, 2013, 8(1):e53560.
- [14] Hage C, Lund LH, Donal E, et al. Copeptin in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the prospective KaRen-study [J]. Open Heart, 2015, 2(1):e000260.
- [15] Lala RI, Darabantiu D, Pilat L, et al. Galectin-3: a link between myocardial and arterial stiffening in patients with acute decompensated heart failure?[J]. Arq Bras Cardiol, 2016, 106(2):121-129.
- [16] Polat V, Bozcali E, Uygun T, et al. Diagnostic significance of serum galectin-3 levels in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Acta Cardiol, 2016, 71(2):191-197.
- [17] Beltrami M, Ruocco G, Dastidar AG, et al. Additional value of Galectin-3 to BNP in acute heart failure patients with preserved ejection fraction[J]. Clin Chim Acta, 2016, 457:

- 99-105.
- [18] 罗年桑,张海峰,刘品明,等. 血清可溶性 ST2 联合白细胞介素-33 对射血分数保留的心力衰竭辅助诊断价值的初探[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45 (3):198-203.
- [19] Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction[J]. Am Coll Cardiol, 2011, 57(7):861-869.
- [20] Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Incremental prognostic significance of the elevated levels of pentraxin 3 in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction [J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3 (4):e000928.
- [21] Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction[J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12 (12):1309-1316.
- [22] Izumiya Y, Hanatani S, Kimura Y, et al. Growth differentiation factor-15 is a useful prognostic marker in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. Can J Cardiol, 2014, 30(3):338-344.
- [23] Tanajak P, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Effects of fibroblast growth factor 21 on the heart[J]. J Endocrinol, 2015, 227(2):R13-R30.
- [24] Chou RH, Huang PH, Hsu CY, et al. Circulating fibroblast growth factor 21 is associated with diastolic dysfunction in heart failure patients with preserved ejection fraction[J]. Sci Rep, 2016, 6:33953.
- [25] Barroso MC, Kramer F, Greene SJ, et al. Serum insulin-like growth factor-1 and its binding protein-7: potential novel biomarkers for heart failure with preserved ejection fraction [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2016, 16(1):199.
- [26] Tanaka K, Valero-Muñoz M, Wilson RM, et al. Follistatin like 1 regulates hypertrophy in heart failure with preserved ejection fraction [J]. JACC Basic Transl Sci, 2016, 1(4): 207-221.
- [27] Yamamoto E, Hirata Y, Tokitsu T, et al. The clinical significance of plasma neopterin in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction[J]. ESC Heart Fail, 2016, 3(1):53-59.
- [28] Kleber ME, Koller L, Goliasch G, et al. Von Willebrand factor improves risk prediction in addition to N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients referred to coronary angiography and signs and symptoms of heart failure and preserved ejection fraction[J]. Circ Heart Fail, 2015, 8(1): 25-32.

(收稿:2017-01-09 修回:2017-07-09)

(本文编辑:胡晓静)

**NONSOMKING**  
THE LIFE WILL BE MORE BEAUTIFUL

不吸烟，生活更美好

