·综述·

心力衰竭相关新型生物标记物研究现状与问题

邢冬梅[1]，屈建新[2]，张银康[2]，李叔宝[2]，刘新灿[1]，朱明军[1]

【中图分类号】R541.61
【文献标志码】A
开放科学（源服务）标识码（OSID）

心力衰竭（心衰）是一组复杂的临床综合征，以心功能下降和心输出量不足难以满足外周组织代谢需求为特征。心输出量下降导致液体潴留在肺和其他组织，引起呼吸困难、外周水肿和乏力。心衰并不局限于心功能不全，同时还伴随心外组织和器官功能异常，其作为一种全球性疾病，患病率及死亡率均较高。对心衰患者早期诊断，尽早有效干预，提高生活质量，降低再住院率是其治疗的首要任务。仅靠心衰的临床症状和心功能测定很难做出正确的诊断，近年来发现了很多潜在心衰生物标记物，可反映心衰时不同的基因表达通路和心衰的病理过程，并帮助医师对心衰患者进行危险分层，识别高危及心衰高发人群。本文就心衰的新型生物标记物做一概述，以期为后续研究提供参考。

1 心衰新型生物标记物

1.1 心肌细胞损伤 心型脂肪酸结合蛋白（hFABP）主要分布在心肌细胞的细胞质（5%~15%的胞浆蛋白池），参与脂肪酸代谢和运输到线粒体进行β-氧化。心肌细胞一旦受损便释放hFABP，其反映心肌受损的价值已在大鼠和人体得到验证[1]。HFABP可减少细胞内Ca^{2+}内流，影响心肌收缩力，导致心衰进一步加重，细胞外产生更多的hFABP，并形成恶性循环[1]。心衰并伴持续性心肌损伤的患者中hFABP水平持续增加，hFABP水平可反映心衰患者的预后[2,3]。有趣的是，hFABP的预测价值比肌钙蛋白高，是急性冠脉综合征预后的独立预测因子，其水平与急性冠脉征患者心血管事件和死亡风险密切相关[4]。Setsuta等[5]发现hFABP与心衰患者预后密切相关。hFABP水平受运动、血脂水平等因素的影响。未来需更多研究证实hFABP在慢性心衰患者诊断和预后评价方面的应用价值。

1.2 炎症指标 生长分化因子15（GDF-15），又称为巨噬细胞抑制因子（MIC-1），是转化生长因子家族成员之一，通过上调线粒体功能，广泛参与细胞的炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、纤维化与修复等过程[6]。研究提示GDF-15主要参与心室重构的过程。大鼠心肌细胞培养中发现缺血再灌注损伤时可上调GDF-15表达和分泌，是GDF-15自分泌/旁分泌功能的体现[7]。GDF-15缺失大鼠更易发生缺血再灌注损伤，提示GDF-15在心肌缺血再灌注损伤时可发挥心肌保护作用[7]。GDF-15似乎参与心肌细胞肥大，可能与激活SMAD蛋白有关[8]。HF-ACTION研究发现GDF-15与心衰患者疾病严重程度、全因死亡率及N末端脑钠肽前体（NT-ProBNP）的最高值呈正相关[9]。研究还发现GDF-15是不良结局的强预测因子，可预测新发心衰的发生[10]。其他疾病状态下如肺栓塞、肺动脉高压、肺炎、败血症及肾损伤时循环中GDF-15水平亦会升高[11-13]，因此，循环中GDF-15水平不能直接反映心肌炎症，但是包含GDF-15的多指标模型可作为机体炎症反应的指标[14]。

1.3 内皮功能损伤标记物 心血管疾病包括心衰以内皮功能受损为主要特征[15]。可溶性CD146（sCD146）反映内皮功能受损标记物的水平，有望成为反映疾病严重程度的指标；此外，还能提高关于内皮状态的其他信息，导致内皮细胞受损的病因不同，内皮细胞表达不同的标记物[7]。可溶性sCD146是新型的内皮受损标记物，是内皮细胞间连接处的一部分，主要负责维持组织结构的完整性[16]。内皮细胞连接的机械性破坏可引起sCD1461的释放入血，并促进血管新生。急性失代偿心衰患者循环中sCD146水平升高，对于根据NT-proBNP水平难以判定的是否属于急性心衰时，sCD146有助于诊断急性心衰。研究显示，左室sCD146基因表达增加，与肺重量及肺水肿相关[17]。sCD146与心衰患者的心血管死亡和再住院显著相关。肝硬化、肾功能不全、动脉硬化和慢性阻塞性肺疾病患者中sCD146水平也会升高[18]。

1.4 心肌纤维化 galectin-3是巨噬细胞的特异性标志物，在炎症反应、组织修复特别是左室重构等方面有重要作用。Framingham后代队列研究显示调整BNP和其他几个临床变量后，galectin-3与新发心衰和全因死亡风险密切相关[19]。FINRISK研究显示，galectin-3水平升高与心血管事件风险呈正相关。调整NT-proBNP后，galectin-3与心衰发生率无明显相关性[20]。Val-HeFT研究证实galectin-3对慢性心衰具有预后价值。调整NT-proBNP和eGFR后，galectin-3与心衰再住院、全因死亡和首次出现并发症相关。此外，基线galectin-3＜16.2 ng/ml时心衰住院率明显下降[21]。但有研究认为，在慢性心衰危险分层方面，可溶性ST2比galectin-3价值更大[22]。2013年美国心脏病学会发布的心衰指南中推荐采用galectin-3作为心衰的危险分层和中重度心衰患者的预后评估指标[23]。但欧洲心脏病心衰指南中并不推荐galectin-3指导临床实践。

1.5 miRNAs 除了循环中的蛋白质可作为心衰标记物外，近年来其他循环物质也被认为有望成为心衰的新型生物标记物，包括循环miRNAs（miRNAs，miRs）。miRNA是高度保守性内源性非编码的小核糖核酸，包含21-25个核苷酸，具有脂质双分子结构，可携带蛋白质、RNA等，调节基因表

基金项目：国家自然科学基金(81703889),2020年河南省青年人才托举工程项目(2020HYTP060),河南省中医药专项研究课题(2017ZY2038,2018JDZX008),河南省重点研发与推广专项项目(科技攻关)(182102311155),国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项(2019YFC1710000,2019YFC1710003)

作者单位：[1] 450000 郑州,河南中医药大学第一附属医院;[2] 450000 郑州,河南中医药大学
通讯作者：朱明军,E-mail:zhumingjun317@163.com

doi：10.3969/j.issn.1674-4055.2022.03.27

达和转录过程，参与细胞间信息传递[24,25]。miRNA-21与心肌纤维化程度密切相关，循环中miRNAs包括miRNA-20a、miRNA-208b、miRNA-34a与心室重构相关[26]。miRNA-22-3p，miRNA-148b-3p和miRNA-409-3p也与心衰相关[27]。研究证实miRNA-145与血浆脑钠肽（BNP）呈显著负相关，发生心衰患者的血浆miRNA浓度与未发生心衰患者相比显著降低[28]。Matsumoto等研究提示，miRNA-192、miRNA-194、miRNA-34a水平在急性心肌梗死后心衰时明显升高，有助于急性心肌梗后心衰的早期诊断[29]。Goren等通过对比心衰患者和健康人群血浆中miRNAs发现，心衰患者血浆中miRNA-423-5p、miRNA-320a、miRNA-22、miRNA-92b等显著升高，此外这4种miRNAs联合应用时对心衰患者预测价值高于单独应用其中一种miRNA[30]。

2 新型生物标记物临床应用存在的问题

血浆新型生物标记物可提供导致心衰患者心脏功能异常的特定过程，如心肌纤维化、内皮功能异常等相关信息，还可有助于评估心衰患者预后，指导治疗。然而，除了心脏牵拉力和心肌特定细胞凋亡，其他组织器官与心脏在细胞层面和分子层面相同。心衰是一个多系统疾病，影响全身多个组织和器官，并引起一系列并发症，所以心衰患者循环中的血浆生物标记物不仅来源于心脏，也可来源于其他组织器官，这也就说明为何血浆生物标志物具有预后指导价值。因此，尽管新型生物标记物反映了特定病理过程的某一阶段，缺乏心脏或心衰特异性，限制了其在临床中的应用。我们推断这也是为何仅心脏相关的心衰标记物特别是BNP和肌钙蛋白广泛用于指导临床实践，而其非心脏特异性的生物标志物仍需进一步评价。需要从不同视角来评价这些标记物，来挖掘其潜在价值。

AHA科学声明提出了如何评价反映心血管风险的新型生物标记物[31]，此外，还需评价这些新型生物标记物的临床实用性及能否真实客观反映治疗手段的卫生经济学。Ahmad指出新型生物标记物应以一种更系统的方式来反映其临床实用性[32]。新型生物标记物相对临床研究提示有很好的相关性，但心衰基础研究中很少研究血浆新型生物标记物与其他指标的相关性。基础研究可准确提供与新型生物标记物有关特定组织和细胞的信息，此外，基础研究还可揭示同一个新型生物标记物在血浆和其他组织中随时间变化的情况。大多数新型生物标志物都是非心脏特异性和/或非心衰特异性的，但与心衰影响到的其他器官和组织相关。建议在基础研究中转换研究思路，从多层面研究新型生物标记物，以便与临床研究保持一致。这些临床前研究结果应系统呈现，遵循相关指南，如ARRIVE动物研究指南[33]，在动物模型中应用合适的试剂来研究生物标记物。目前已成为动物研究中的主要问题，甚至已明确的心衰生物标记物如N末端脑钠肽前体（NT-proBNP）和NT-proANP在大鼠或小鼠研究中很少测定。

3 小结

心源性生物标记物血浆浓度的测定，如BNP是临床常用的心衰诊断工具，可为临床医生提供预后相关信息。目前仅有两个新型生物标记物gal-3和sST-2被纳入ACC/AHA心衰指南，其临床价值仍不确定。尽管这些生物标记物可反映心衰过程中分子和细胞层面的生理病理变化，但缺乏心脏或/和心衰特异性。因此建议在动物模型中深入开展临床前研究，以期获得血浆生物标记物水平与心脏重构程度的关系，以及与其他脏器和组织的关系，最终获得一个多生物标记物模型。这一模型可用来评价疗效，指导治疗。此外，多个指标的联用可能对提高心衰诊断的准确性具有一定的帮助。

总之，很多新型生物标记物从分子和细胞层面上提供了一定证据，但非心脏特异性。目前尚不能确定血浆生物标记物是否仅为心脏产生分泌，并直接与心脏重构相关。临床关联性研究不能提供足够的信息来解决这些问题，因为心脏样本不可获得，且全身生物标记物分析不显示，也不可能实现。因此，我们建议心衰模型的临床前研究中进行全面的血浆生物标记物和组织生物标记物测定，临床队列研究中行全面的血浆生物标记测定，以全面展示潜在的生物标记物。

参 考 文 献

[1] Otaki Y,Watanabe T,Kubota I. Heart-type fatty acidbinding protein in cardiovascular disease:a systemic review[J]. Clin Chim Acta,2017,474:44-53.

[2] Kutsuzawa D,Arimoto T,Watanabe T,*et al*. Ongoing myocardial damage in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. J Cardiol,2012,60(6):454-61.

[3] Niizeki T,Takeishi Y,Arimoto T,*et al*. Heart-type fatty acid-binding protein is more sensitive than troponin T to detect the ongoing myocardial damage in chronic heart failure patients[J]. J Card Fail,2007,13(2):120-7.

[4] Karthik Viswanathan,Niamh Kilcullen,Christine Morrell,*et al*. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponinnegative[J]. J Am Coll Cardiol,2010,55(23):2590-8.

[5] Koichi Setsuta,Yoshihiko Seino,Takeshi Ogawa,*et al*. Use of cytosolic and myofibril markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure[J]. Am J Med 2002,113(9):717-22.

[6] Wollert KC,Kempf T,Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. 2017 Jan;63(1):140-51.

[7] Kempf T,Eden M,Strelau J,*et al*. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury[J]. Circ Res,2006,98(3):351-60.

[8] Xu J,Kimball TR,Lorenz JN,*et al*. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation[J]. Circ Res,2006,98(3):342-50.

[9] Xiong Y,Walker K,Min X,*et al*. Long-acting MIC-1/GDF15 molecules to treat obesity: evidence from mice to monkeys[J]. Sci Transl Med,2017,9(412):8732.

[10] Wang TJ,Wollert KC,Larson MG,*et al*. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress:the Framingham Heart Study[J]. Circulation,2012,26(13):1596-604.

[11] Lankeit M,Kempf T,Dellas C,*et al*. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism[J]. Am J Respir Crit Care Med,2008,177(9):1018-25.

[12] Nickel N,Kempf T,Tapken H,*et al*. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med,2008,178(5):534-41.

（下转373页）