

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.030

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.030>

## 炎性生物标志物在心力衰竭中的研究进展

满婧 综述 赵德超 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科, 哈尔滨 150001)

**[摘要]** 心力衰竭(heart failure, HF)是各种心脏疾病发展的晚期阶段,患病率和病死率始终居高不下, HF患者的诊治工作一直是临床研究的重点。传统生物标志物B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)和N末端B型利钠肽(N-terminal pro-BNP, NT-proBNP)虽已广泛应用于临床,却易受其他因素影响,限制了其应用,因此寻找其他有效生物标志物是未来的发展方向。炎症反应在HF发生、发展过程中起关键作用,此过程伴随着循环中一系列炎性生物标志物的变化,这些生物标志物可作为HF发生风险及不良预后的预测因子,与传统生物标志物联合应用有助于提高HF患者临床诊断和病情严重程度评估的准确性。

**[关键词]** 心力衰竭; 炎症; 生物标志物

## Research progress of inflammatory biomarkers in heart failure

MAN Jing, ZHAO Dechao

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

**Abstract** Heart failure (HF) is a serious condition that various heart diseases develop in their advanced stages, and the morbidity and case fatality remain high. The diagnosis and treatment of patients with HF have always been the focus of clinical research. Although the traditional biomarkers B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) have been widely used in clinic, they are easily affected by other factors, which limits their application. Therefore, looking for other effective biomarkers is the future direction. Inflammatory response plays a key role in the occurrence and development of HF, and is accompanied by a series of changes in circulating inflammatory biomarkers. These biomarkers can be used as predictors of the risk and poor prognosis in HF, and their combined application with traditional biomarkers can help improve the accuracy of clinical diagnosis and severity assessment of patients with HF.

**Keywords** heart failure; inflammation; biomarkers

收稿日期 (Date of reception): 2020-10-10

通信作者 (Corresponding author): 赵德超, Email: drzhaodechao@163.com

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心脏疾病发展的终末阶段,在我国,由于人口老龄化加剧和心血管疾病发病率的升高, HF的患病率和病死率居高不下。对HF患者的及时诊断、危险分层和预后评估等一直是临床研究的重点,目前已广泛应用于临床的传统生物标志物B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)和N末端B型利钠肽(N-terminal pro-BNP, NT-proBNP)虽然在HF的诊治方面有重要作用,但易受年龄、体重和肾功等影响而降低对HF的评估准确性,因此,寻找其他的有效生物标志物并将其联合应用于HF诊治是未来的发展方向<sup>[1]</sup>。大量研究<sup>[2-3]</sup>显示:炎症反应是HF发生、发展的关键因素,此过程伴随着一系列生物标志物水平的变化,研究表明这些炎性标志物在协助HF的诊疗中发挥重要作用。

## 1 炎症反应

HF的病理生理学机制十分复杂,炎症反应参与HF的发生、发展。目前多数学者认为HF患者的血流动力学障碍、组织损伤和胃肠黏膜缺血等均会直接或间接启动体内的免疫系统,引起循环中炎性细胞因子的增加,这些细胞因子通过与细胞膜上的特定受体相互作用激活靶细胞,从而触发全身炎症反应。这些炎症反应启动后一方面通过多种途径对心脏本身造成损害,加重心脏的结构改变及功能障碍;另一方面通过对其他器官(如骨髓、肺血管和肾脏等)的影响,引起贫血、肺动脉高压和急性肾损伤等并发症,从而导致HF患者的病情恶化<sup>[3-4]</sup>。

## 2 炎性生物标志物

炎症反应过程伴随一系列相关生物标志物水平的变化,目前已知的对HF具有临床诊疗前景的炎性标志物主要有促炎细胞因子,如生长分化因子-15(growth differentiation factor-15, GDF-15)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6);促炎细胞因子受体,如可溶性生长刺激表达因子2蛋白(soluble suppression of tumorigenesis-2, sST2);免疫细胞(主要是巨噬细胞)分泌的分子,如半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3)、C反应蛋白(C-reactive

protein, CRP);以及炎症途径作用于其他器官过程中的标志物,如红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)<sup>[3-5]</sup>。这些标志物在HF诊疗过程中有参考价值,然而,上述研究受制于样本量,未能区分射血分数减低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)和射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF),进一步研究这些炎性生物标志物在HFrEF和HFpEF的作用更具临床指导意义。

### 2.1 GDF-15

GDF-15属于转化生长因子超家族,是一类由心肌细胞合成并分泌的促炎细胞因子,主要在急、慢性组织损伤中调节炎症和凋亡通路<sup>[3]</sup>。Mueller等<sup>[6]</sup>通过检测不同疾病分组的112名受试者的GDF-15发现:GDF-15不仅在HF中升高,在一些非心脏疾病(如肺炎和慢性阻塞性肺疾病)中也升高,说明GDF-15在HF的诊断上缺乏特异性,因此临床上仅依据GDF-15水平高低无法将HF与其他疾病相鉴别。Kempf等<sup>[7]</sup>曾观察到GDF-15在HF中的水平与纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级和NT-proBNP等指标呈正相关,这表明GDF-15水平在一定程度上可反应HF患者病情的严重程度,GDF-15可成为预测HF病情进展的新型标志物。

由于HF的发生受到许多因素干扰,因此临床上对HF的发生风险的预测较为困难<sup>[3]</sup>。近年来,不断有学者研究发现一些生物标志物有助于预测HF的发生风险。Framingham心脏研究所<sup>[8]</sup>对3 428名随访超过11年的HF患者的研究证实:GDF-15水平与HF的发生风险独立相关。随后,Fluschnik等<sup>[9]</sup>的研究也表明:GDF-15水平越高, HF的发生风险越大,并提出与单次测量相比,长期反复测量GDF-15在HF风险预测中的作用并不大。由此可见GDF-15可作为HF发生风险的独立预测因子,对于GDF-15水平升高的人群来说,应早期干预以降低其HF的发生风险。

GDF-15是HF患者病死率和再入院率的独立预测因子,与NT-proBNP等传统标志物联合应用可为HF患者的不良预后提供更高的预测价值<sup>[10]</sup>。Chan等<sup>[11]</sup>分别对730名HFrEF及186名HFpEF患者GDF-15水平进行测定并随访,观察到GDF-15水平与HFrEF及HFpEF的病死率和再住院率均呈正相

关, 表明GDF-15在HF的病理生理中作用与射血分数无关。

## 2.2 sST2

sST2属于白细胞介素1(interleukin 1, IL-1)家族<sup>[12]</sup>, 是一类主要来源于心外组织的促炎细胞因子受体, 在心肌细胞及血管内皮细胞也有少量分泌<sup>[13]</sup>; 在心肌细胞受到牵拉刺激时大量分泌, 并作为“诱导”受体与促炎细胞因子IL-33结合以阻断其抗纤维化、抗凋亡、抗肥大等细胞保护作用, 从而加重心肌重构和心肌功能障碍, 促进HF的发生、发展<sup>[12,14]</sup>。

与BNP和NT-proBNP相比, sST2的优点在于其不受年龄和肾功能等因素影响<sup>[15-16]</sup>, 但与GDF-15相似, sST2对HF患者的诊断同样缺乏特异性<sup>[6]</sup>, 尤其是对于以呼吸困难为主要症状的就诊患者难以进行鉴别<sup>[17]</sup>, 故在临床上应与BNP联合使用以提高诊断准确率。

sST2可作为急、慢性HF患者病死率和再入院率等不良预后的独立预测因子<sup>[18-20]</sup>。Pascual-Figal等<sup>[14]</sup>在一项包含316名急性失代偿性HF住院患者的研究中发现: sST2水平升高与急性HF患者不良预后相关, 并提出这种预测作用可能与循环中的IL-1 $\beta$ 水平有关, 即只有当IL-1 $\beta$ 也升高时, 高水平的sST2才有预测不良预后的作用。目前关于IL-1 $\beta$ 与sST2之间相关性的研究不多, 对于Pascual-Figal等<sup>[14]</sup>所得出的结论仍需更多的研究来证实, 未来需要进一步探索以明确sST2与IL-1 $\beta$ 之间的相关性以及IL-1 $\beta$ 是否有可能成为新的标志物。

## 2.3 Gal-3

Gal-3属于 $\beta$ -半乳糖苷结合凝集素家族, 主要由活化的巨噬细胞产生, 正常情况下在组织中处于低水平状态, 发生炎症反应时水平上调, 继而诱导心室重构, 加重HF患者左室功能障碍<sup>[21-22]</sup>。与GDF-15、sST2相同, Mueller等<sup>[6]</sup>的实验也证实了Gal-3对HF患者的诊断缺乏特异性。

Imran等<sup>[23]</sup>在一篇荟萃分析中指出: Gal水平升高的普通人群中发生HF的风险显著增加, 这表明Gal-3有可能成为普通群体预防HF发生的监测指标。此外, van der Velde等<sup>[24]</sup>通过对5 985名受试者长达8年的随访并连续测量Gal-3的实验中发现: 相较于Gal-3水平不变的个体, Gal-3水平持续升高的个体HF发生率显著升高。随后, Ghorbani

等<sup>[25]</sup>的实验也证实连续测量所获得的Gal-3长期变化的数据在预防HF方面比单一测量更有意义, 这可能是由于Gal-3参与心肌纤维化及心室重构等过程, 故对Gal-3连续测量所获得的动态变化数据更能体现HF发生、发展的进程。

Gal-3水平也可以作为HF患者全因病死率、再入院率等不良预后的独立预测因子, 与BNP联合应用可以提高对再入院率预测的准确性<sup>[26]</sup>。Meijers等<sup>[27]</sup>曾在研究中发现: Gal-3水平较高的患者出院后因HF再入院的风险将显著增高, 并提出与入院时Gal-3水平相比, 评估出院时的Gal-3水平可能更有助于早期识别具有再住院风险的HF患者。相较于HFrEF, Gal-3对不良结局的这种预测作用在HFpEF中更为明显<sup>[28]</sup>。

## 2.4 IL-6

IL-6属于IL家族, 主要由巨噬细胞和T淋巴细胞产生, 是一类兼具促炎和抗炎作用的细胞因子, 在心肌细胞损伤早期起心肌保护作用, 然而当其水平长期处于升高状态时, 会导致心肌细胞肥厚及收缩/舒张功能障碍<sup>[29-30]</sup>。与上述炎性标志物相同, IL-6水平在非HF患者中也有升高, 且易受年龄、性别等影响, 故其对HF患者的诊断同样缺乏特异性<sup>[31-32]</sup>。Markousis-Mavrogenis等<sup>[33]</sup>通过测量2 329名HF患者IL-6水平发现其与NT-proBNP水平呈正相关, 随后对这些患者进行2年的随访证实IL-6与HF患者的病死率、再入院率独立相关, 表明IL-6水平可以反映HF患者病情严重程度并作为其不良预后的一项监测指标。

Savvatis等<sup>[34]</sup>在研究中指出: 使用IL-6受体拮抗剂可以阻断IL-6信号通路对心脏结构和功能的不良影响, 从而减少心肌纤维化、改善心肌舒张功能。此外, Xie等<sup>[35]</sup>在一项对类风湿性关节炎患者抗炎治疗的研究中发现: 与对照组相比, 使用IL-6受体拮抗剂治疗的患者左室射血分数、左室肥厚等指标有所改善。这表明IL-6有可能成为新的HF治疗靶点, 但目前尚无临床研究明确抗IL-6治疗在HF患者中的效果, 未来需进行大量研究证实IL-6与HF治疗的相关性。

## 2.5 RDW

促炎细胞因子(如TNF- $\alpha$ 和IL-6<sup>[36]</sup>)通过改变红细胞膜结构、减少促红细胞生成素合成和损害骨髓功能等, 造成循环中RDW水平升高。炎症途径

被激活后也会通过活性氧过量产生等一系列反应导致未成熟的红细胞释放入外周血, 进一步促进RDW升高, 未成熟的红细胞携氧能力降低, 从而使许多外周组织和细胞(包括心肌细胞)的氧合减少, 此外异常红细胞可以放大炎症反应, 加重心肌细胞凋亡和重塑, 进而加重HF患者病情<sup>[37]</sup>。

有学者<sup>[37]</sup>曾通过对2 679名慢性HF患者常规实验室检测结果的评估首次发现RDW水平在HF患者中显著升高。随后, 不断有学者研究RDW与HF之间的相关性, Liu等<sup>[38]</sup>通过测量179名HF患者血清RDW水平并与其他血液生化指标进行对比, 发现其与NT-proBNP和NYHA心功能呈正相关, 表明RDW水平可以作为反映HF患者病情严重程度的一项指标。

Huang等<sup>[39]</sup>的一项纳入17项研究的荟萃分析结果表明: RDW水平较高的HF患者预后较差, 并提出入院时RDW、出院时RDW及治疗过程中RDW的变化均对HF患者的预后具有预测意义。Turcato等<sup>[40]</sup>通过对588名HF住院患者测量入院时、入院后48 h和96 h的RDW值发现, 住院期间RDW水平升高的患者出院后30 d内病死率也同样增加。

RDW作为入院患者常规检测项目的血液学参数之一, 优点在于其简便易得, 有利于社区医院及基层医院对HF患者进行早期预防及长期管理, 此外, 关于RDW与HF相关性的研究有助于进一步了解血液系统在HF病情发展方面的作用机制及其与炎症之间的关联。

## 2.6 其他标志物

### 2.6.1 TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$ 属于肿瘤坏死因子超家族, 主要由活化的巨噬细胞和中性粒细胞产生, 是一类具有广泛生物学活性的促炎细胞因子, TNF- $\alpha$ 水平较高时可引起心肌细胞凋亡、心肌肥厚和收缩功能障碍, 并通过与交感神经系统交叉激活对心肌产生负性肌力作用<sup>[32,41]</sup>。Chaikijurajai等<sup>[42]</sup>指出TNF- $\alpha$ 与HF的发生风险、病情严重程度、预后等均有一定相关性。Tang等<sup>[43]</sup>通过建立CHF大鼠模型并检测其血清TNF- $\alpha$ 水平发现TNF- $\alpha$ 水平较高的大鼠心肌功能及生存能力较差, 表明TNF- $\alpha$ 可以反映HF的不良预后。研究<sup>[4,41]</sup>证实: 尽管降低TNF- $\alpha$ 水平可以改善左室射血分数和心肌功能状态, 但对HF

患者进行抗TNF- $\alpha$ 治疗反而会导致其病情加重及再入院率增加, 故目前临床上不主张对心功能不全患者行抗TNF- $\alpha$ 治疗。目前对TNF- $\alpha$ 在HF中作用的研究尚不充足, 未来仍需进行大量临床实验及基础研究来探索其相关性。

### 2.6.2 CRP

CRP属于正五聚蛋白家族, 主要由肝产生, 是全身炎症反应的一部分<sup>[3]</sup>。van Boven等<sup>[44]</sup>在一项前瞻性研究中指出CRP水平与NYHA分级不存在相关性, 表明CRP水平与HF病情严重程度无关。Lourenço等<sup>[45]</sup>研究发现: 在HFpEF患者中, 住院期间的CRP水平下降的患者3年后死亡风险也相应降低, 而在HFrfEF患者中则不存在这种相关性。这表明在HFpEF患者中, 急性HF发作期间的CRP动态变化与长期病死率呈正相关, 这一结果将有助于我们后续探究炎症在HF不同亚型病理生理学中的作用。

### 2.6.3 OPN

OPN是由单核细胞和淋巴细胞分泌的一类促炎细胞因子, 在心肌细胞中起促纤维化的作用<sup>[46]</sup>。Behnes等<sup>[47]</sup>通过测量401名HF患者OPN水平并随访5年, 发现OPN水平较高的患者病死率和再入院率明显增加, 说明OPN可以作为HF患者的不良预后的预测因子。Abdelaziz Mohamed等<sup>[48]</sup>指出OPN水平升高可以促进心肌纤维化及心肌重塑, 从而使HF患者病情加重, 并认为OPN有可能成为HF新的治疗靶点。OPN作为新型炎症标志物, 在HF中的研究并不多, 其与HF的临床相关性有待进一步研究证实。

## 3 结语

炎症反应和HF发生、发展之间的关系已得到越来越多的研究证实, 炎症相关生物标志物在HF患者中的应用也日益广泛。大多数标志物在HF的诊断中缺乏特异性, 其主要作用在于反映HF患者病情严重程度及预测HF的发生风险和不良预后(炎症标志物在HF中的表达及作用总结见表1)。目前的研究尚不能明确这些标志物是否可以成为HF抗炎治疗的新靶点, 且许多新型炎症标志物在HFrfEF和HFpEF中的研究尚不充分, 未来仍需要更多实验进一步探究这些炎症标志物与HF的临床相关性, 以便对HF的诊疗提供新的指导方向。

表1 炎性生物标志物在HF中的表达及作用

Table 1 Expression and role of inflammatory biomarkers in HF

炎性生物标志物	类别	来源	HF诊断	HF严重程度	HF发生风险	HF预后	HF治疗
GDF-15	促炎细胞因子 <sup>[3]</sup>	心肌细胞 <sup>[3]</sup>	缺乏特异性 <sup>[6]</sup>	与NYHA和NT-proBNP呈正相关 <sup>[7]</sup>	独立预测 <sup>[8]</sup> ；重复测量意义不大 <sup>[9]</sup>	独立预测 <sup>[10]</sup> ；与射血分数无关 <sup>[11]</sup>	暂不明确
sST2	促炎细胞因子受体 <sup>[3]</sup>	心外组织、心肌细胞、血管内皮细胞 <sup>[13]</sup>	缺乏特异性 <sup>[6,17]</sup>	暂不明确	暂不明确	独立预测 <sup>[18-20]</sup> ；可能与IL-1 $\beta$ 有关 <sup>[14]</sup>	暂不明确
Gal-3	免疫系统 <sup>[3]</sup>	巨噬细胞 <sup>[21]</sup>	缺乏特异性 <sup>[6]</sup>	暂不明确	独立预测 <sup>[23]</sup> ；连续测量更有意义 <sup>[24-25]</sup>	独立预测 <sup>[26]</sup> ；出院指标更有意义 <sup>[27]</sup> ；对HFpEF更有价值 <sup>[28]</sup>	暂不明确
IL-6	兼具促炎及抗炎细胞因子 <sup>[30]</sup>	巨噬细胞、T淋巴细胞 <sup>[30]</sup>	缺乏特异性 <sup>[31-32]</sup>	与NT-proBNP呈正相关 <sup>[33]</sup>	暂不明确	独立预测 <sup>[33]</sup>	抗IL-6受体有望成为新靶点 <sup>[34-35]</sup>
RDW	炎症途径对其他器官影响 <sup>[37]</sup>	未成熟红细胞 <sup>[37]</sup>	暂不明确	与NYHA和NT-proBNP呈正相关 <sup>[38]</sup>	暂不明确	独立预测 <sup>[39-40]</sup>	暂不明确
TNF- $\alpha$	促炎细胞因子 <sup>[32]</sup>	巨噬细胞、中性粒细胞 <sup>[41]</sup>	暂不明确	独立相关 <sup>[42]</sup>	独立相关 <sup>[42]</sup>	独立预测 <sup>[42-43]</sup>	无效 <sup>[441]</sup>
CRP	免疫系统 <sup>[3]</sup>	肝 <sup>[3]</sup>	暂不明确	无相关性 <sup>[44]</sup>	暂不明确	独立预测 <sup>[45]</sup>	暂不明确
OPN	促炎细胞因子 <sup>[46]</sup>	淋巴细胞、单核细胞 <sup>[46]</sup>	暂不明确	暂不明确	暂不明确	独立预测 <sup>[47]</sup>	有望成为新靶点 <sup>[48]</sup>

参考文献

- 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789. Chinese Society of Cardiology Heart Failure Group, Professional Committee of Heart failure of Chinese Physicians Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiovascular Diseases. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of Heart failure 2018[J]. Chinese Journal of Cardiology, 2018, 46(10): 760-789.
- Ueland T, Gullestad L, Nymo SH, et al. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure[J]. Clin Chim Acta, 2015, 443: 71-78.
- Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2017, 135(22): e1054-e1091.
- Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, et al. Inflammation in heart failure: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(11): 1324-1340.
- Hartupee J, Mann DL. Positioning of inflammatory biomarkers in the heart failure landscape[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2013, 6(4): 485-492.
- Mueller T, Leitner I, Egger M, et al. Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases[J]. Clin Chim Acta, 2015, 445: 155-160.
- Kempf T, von Haehling S, Peter T, et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(11): 1054-1060.
- Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study[J]. Circulation, 2012, 126(13): 1596-1604.
- Fluschnik N, Ojeda F, Zeller T, et al. Predictive value of long-term changes of growth differentiation factor-15 over a 27-year-period for

- heart failure and death due to coronary heart disease[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0197497.
10. Zeng X, Li L, Wen H, et al. Growth-differentiation factor 15 as a predictor of mortality in patients with heart failure: a meta-analysis[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2017, 18(2): 53-59.
  11. Chan MM, Santhanakrishnan R, Chong JP, et al. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(1): 81-88.
  12. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: the international ST2 consensus panel[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(7): 3B-7B.
  13. Pascual-Figal DA, Pérez-Martínez MT, Asensio-Lopez MC, et al. Pulmonary production of soluble ST2 in heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(12): e005488.
  14. Pascual-Figal DA, Bayes-Genis A, Asensio-Lopez MC, et al. The interleukin-1 axis and risk of death in patients with acutely decompensated heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(9): 1016-1025.
  15. Aimo A, Januzzi JL, Vergaro G, et al. Circulating levels and prognostic value of soluble ST2 in heart failure are less influenced by age than N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity troponin T[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(11): 2078-2088.
  16. Homsak E, Ekart R. ST2 as a novel prognostic marker in end-stage renal disease patients on hemodiafiltration[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 477: 105-112.
  17. Aimo A, Januzzi JL, Bayes-Genis A, et al. Clinical and prognostic significance of sST2 in heart failure: JACC Review Topic of the Week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(17): 2193-2203.
  18. 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.
  19. Borovac JA, Glavas D, Susilovic Grabovac Z, et al. Circulating sST2 and catestatin levels in patients with acute worsening of heart failure: a report from the CATSTAT-HF study[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(5): 2818-2828.
  20. 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.
  21. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction[J]. *Circulation*, 2004, 110(19): 3121-3128.
  22. 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.
  23. 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.
  24. van der Velde AR, Meijers WC, Ho JE, et al. Serial galectin-3 and future cardiovascular disease in the general population[J]. *Heart*, 2016, 102(14): 1134-1141.
  25. 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.
  26. Sudharshan S, Novak E, Hock K, et al. Use of biomarkers to predict readmission for congestive heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(3): 445-451.
  27. Meijers WC, Januzzi JL, deFilippi C, et al. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials[J]. *Am Heart J*, 2014, 167(6): 853-860.e4.
  28. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction[J]. *Ann Med*, 2011, 43(1): 60-68.
  29. Piek A, Du W, de Boer RA, et al. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential?[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2018, 55(4): 246-263.
  30. Fontes JA, Rose NR, Čiháková D. The varying faces of IL-6: from cardiac protection to cardiac failure[J]. *Cytokine*, 2015, 74(1): 62-68.
  31. Lyngbakken MN, Myhre PL, Omland T, et al. Novel biomarkers of cardiovascular disease: Applications in clinical practice[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2019, 56(1): 33-60.
  32. Schumacher SM, Naga Prasad SV. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in heart failure: an updated review[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2018, 20(11): 117.
  33. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(8): 965-973.
  34. Savvatis K, Muller I, Frohlich M, et al. Interleukin-6 receptor inhibition modulates the immune reaction and restores titin phosphorylation in experimental myocarditis[J]. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109(6): 449.
  35. Xie F, Yun H, Levitan EB, et al. Tocilizumab and the risk of cardiovascular disease: direct comparison among biologic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis patients[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2019, 71: 1004-1018.
  36. Dinkla S, van Eijk LT, Fuchs B, et al. Inflammation-associated changes in lipid composition and the organization of the erythrocyte membrane[J]. *BBA Clin*, 2016, 5: 186-192.
  37. Lippi G, Turcato G, Cervellin G, et al. Red blood cell distribution width in heart failure: a narrative review[J]. *World J Cardiol*, 2018, 10(2): 6-14.
  38. Liu S, Wang P, Shen PP, et al. Predictive values of red blood cell distribution width in assessing severity of chronic heart failure[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 2119-2125.
  39. Huang YL, Hu ZD, Liu SJ, et al. Prognostic value of red blood cell distribution width for patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):

- e104861.
40. Turcato G, Zorzi E, Prati D, et al. Early in-hospital variation of red blood cell distribution width predicts mortality in patients with acute heart failure[J]. *Int J Cardiol* 2017, 243: 306-310.
  41. Kotyla PJ. Bimodal function of anti-TNF treatment: shall we be concerned about anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis and heart failure?[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1739.
  42. Chaikijurajai T, Tang WH. Reappraisal of inflammatory biomarkers in heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2020, 17(1): 9-19.
  43. Tang J, Xie Q, Ma D, et al. Effects of ET-1 and TNF- $\alpha$  levels on the cardiac function and prognosis in rats with chronic heart failure[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(24), 11004-11010.
  44. van Boven N, Akkerhuis KM, Anroedh SS, et al. In search of an efficient strategy to monitor disease status of chronic heart failure outpatients: added value of blood biomarkers to clinical assessment[J]. *Neth Heart J*, 2017, 25(11): 634-642.
  45. Lourenço P, Pereira J, Ribeiro A, et al. C-reactive protein decrease associates with mortality reduction only in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2019, 20(1): 23-29.
  46. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, et al. Inflammation to fibrosis-molecular and cellular mechanisms of myocardial tissue remodelling and perspectives on differential treatment opportunities[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2017, 14(4): 235-250.
  47. Behnes M, Bertsch T, Weiss C, et al. Triple head-to-head comparison of fibrotic biomarkers galectin-3, osteopontin and gremlin-1 for long-term prognosis in suspected and proven acute heart failure patients[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203: 398-406.
  48. Abdelaziz Mohamed I, Gadeau AP, Hasan A, et al. Osteopontin: a promising therapeutic target in cardiac fibrosis[J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1558.

**本文引用:** 满婧, 赵德超. 炎症生物标志物在心力衰竭中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(2): 455-461. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.030

**Cite this article as:** MAN Jing, ZHAO Dechao. Research progress of inflammatory biomarkers in heart failure[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(2): 455-461. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.030