



生物学标志物在心力衰竭早期诊断中作用的研究进展

张辉¹, 周晓慧^{2*}, 范慧敏^{1,2}, 刘中民^{1,2*}

(1. 同济大学附属东方医院心外科, 上海 200120; 2. 同济大学附属东方医院, 心衰研究所, 上海 200120)

【摘要】 心力衰竭是各种心脏疾病的最后阶段, 心力衰竭早期阶段选取适当的生物学标志物, 对心衰识别、风险评估和患者管理都具有重要的临床意义。本文主要对近年文献报道的心肌应激标志物、心肌损伤相关的标志物、细胞外基质、循环中的微小 RNA 和炎症因子等在心衰的早期诊断中的重要作用做一综述, 并评价了这些标志物在早期心衰诊断、预防和患者管理中的价值。

【关键词】 心力衰竭; 生物学标志物; 诊断; 预后

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2016) 01-0102-05

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2016.01.018

Research progress of the role of biological markers in early diagnosis of heart failure

ZHANG hui¹, ZHOU Xiao-hui^{2*}, FAN Hui-min^{1,2}, LIU Zhong-min^{1,2*}

(1. Department of Cardiac Surgery, 2. Research Institute of Heart Failure, East Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200120, China)

【Abstract】 Heart failure (HF) is the final stage of various cardiac diseases. It's important to use appropriate biomarkers for identifying heart failure in the early stage, managing patients, and optimizing risk stratification in clinical setting. This review summarizes the important roles of markers related to cardiac stress, myocardial injury, extracellular matrix, micro RNA and inflammatory factors which were reported in literatures in recent years, and assessed their clinical value in the early diagnosis and prevention of heart failure.

【Key words】 Heart failure; Biomarkers; Diagnosis; Prognosis

Corresponding author: LIU Zhong-min, E-mail: liu.zhongmin@tongji.edu.cn or ZHOU Xiao-hui, E-mail: xhzhou100@hotmail.com

心血管疾病目前是发达国家人口最主要的死亡原因, 其中心力衰竭 (HF) 是各种心脏疾病的最后阶段。在美国, 目前有近 600 万人患有心脏衰竭^[1], 在大于 65 岁的患者中, 急性心脏衰竭 (AHF) 是住院治疗的首要原因^[2]。美国每年与心衰相关的医疗费用约为 209 亿美元^[3]。这种复杂的综合症正在成为一个公共健康问题, 尤其是在老龄化人口中。要建立诊断、治疗和预后策略, 可靠的识别心衰的生物学标志物是必要的。理想的标志物应满足一定的标准: 1) 非侵入性的样品采集途径, 2) 高度的敏感性

和特异性, 3) 可用于检测该疾病的早期阶段, 4) 能灵敏地反应病情变化, 5) 样品内长半衰期, 6) 满足临床需要的快速测量系统, 7) 较低的成本。

近年的研究发现: 心肌应激标志物、心肌损伤标志物和细胞外基质循环中的微小 RNA 等在心衰的早期诊断中发挥重要作用。

1 心肌应激标志物

1.1 B 型利钠肽

B 型利钠肽 (B-type natriuretic peptide, BNP), 是

【基金项目】 国家自然科学基金 (81170084, 81470393; 81370434, 81400363, 81170084); 上海市领军人才 (2012053); 上海市浦东新区卫生和计划生育委员会 (PWZxq2014-01); 上海市浦东新区科委 (Pkj2013-z3)。

【作者简介】 张辉 (1988 -), 男, 住院医师, 硕士研究生, 研究方向: 糖尿病的心肌保护。

【通讯作者】 刘中民 E-mail: liu.zhongmin@tongji.edu.cn; 周晓慧 E-mail: xhzhou100@hotmail.com

一种心脏激素,被确认为利钠肽家族的第二复合物,主要在心室机械收缩负荷过重时分泌,扩张血管,减少肾素和醛固酮分泌。心功能逐渐下降时,心室壁压的升高和神经内分泌的激活促进了心室肌细胞对 BNP 的分泌。

血清 BNP 水平可以提供预后信息。Burke 等^[4]指出,对于不同病因引起的和不同左室收缩功能障碍程度的患者,BNP 血清浓度的测定已被证明是用于识别各种心脏疾病患者的一个非常有效的筛选技术,而左室收缩功能障碍具有发展成可证实性心脏衰竭和心血管事件的风险。在二尖瓣关闭不全的患者中,无论瓣膜返流的程度如何,BNP 水平的升高均与心源性死亡和充血性心脏衰竭的发生相关,血 BNP 水平诊断症状性、无症状性和舒张性心衰时的分界值分别为大于 100、大于 75、大于 300 pg/mL。至今,有研究已经报道了 BNP 在心衰诊断和预后判断中的作用^[5]。Sonoda^[6]认为,BNP 作为一种行之有效的诊断标记物,可用于充血性心衰危险分层、预后以及治疗。

除了血清 BNP 水平的预后价值,BNP 浓度的动态监测可能有利于进一步的危险分层。在缬沙坦心力衰竭试验(Val-HeFT)中^[7,8],有 4305 例患者参与其中,研究结果显示 BNP 的动态变化与患者的死亡率和发病率有关,血清 BNP 水平从基线至第 4 和 12 个月下降百分比最大的患者,首次事件发生率和死亡率也最低;而 BNP 增加百分比最大的患者死亡率和首次发病事件最高。这些结果对临床治疗的潜在性帮助,可能会激发临床医生对 BNP 连续测量的兴趣,以引导和改善心脏衰竭的治疗。虽然已经有心衰患者监测 BNP 水平的相关报道^[9],但是利钠肽连续测量是否有益于心衰患者的健康管理,仍然存有争议。

1.2 氨基末端 B 型利钠肽

氨基末端 B 型利钠肽(amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP),在心肌细胞受机械拉伸刺激时合成和分泌增多。在分泌过程中,前肽被拆分为具有生物活性的 BNP,和激素原 NT-proBNP。

衰竭的心脏中,心室的 NT-proBNP 合成显著增加。根据 Yancy CW 等的报道,用于管理心衰患者的 2013 年 ACC/AHA 指南就建议,把 NT-proBNP 作为诊断和建立慢性心脏衰竭预后的 I 类指标,和指导循证治疗的 IIa 级指标^[10]。纽约心功能分级

(NYHA) I、II、III、IV 级的患者 NT-proBNP 分别为 (102 ± 50) 、 (380 ± 110) 、 (800 ± 230) 、 (1350 ± 415) pg/mL ($P < 0.05$), NT-proBNP 与心衰严重程度呈正相关。此外,考虑到心衰患者病因及左室收缩功能障碍程度的不确定性,诸如 PRIDE(急诊科呼吸困难病人的 ProBNP 水平调查)等研究,建议把 NT-proBNP 对心脏衰竭的诊断设定在最高级别。Keiichi Hirono 等^[11]则指出,相对于 BNP 的短半衰期,NT-BNP 前体在体外环境中较稳定,因此认为 NT-BNP 前体在评价心脏衰竭时比 BNP 更有价值。值得提出的是,一项 PRIDE 的子研究表明,在同时诊断为心衰和肾衰的患者中,NT-proBNP 的灵敏性和特异性都有下降^[47]。与 BNP 相比,NT-proBNP 在血清中的浓度也更容易受到肾功能的影响。

1.3 ST2

ST2 是白细胞介素(IL-1)受体家族的成员,包括跨膜型(ST2L)和可溶型(sST2)。多项临床研究表明^[12],高浓度的 sST2 与患者发生急性心肌梗死, HF^[13-17]和呼吸困难^[18,19]等不良事件的发生率相关联。此外,Bayes-Genis^[20]研究表明,ST2 在 CHF 中的远期独立预后价值超过了多种传统因子,与其他标志物如 BNP 和 NT-proBNP 相比, sST2 不受年龄、肾功能或者体质量指数的影响。Weinberg^[21]发现,早期急性心肌梗死患者的血清中可检测到一过性 sST2,且 ST2 的水平与射血分数呈负相关。此外,在体外实验中,生物力学的刺激可以诱导 ST2 的产生,这与机械收缩可以刺激 BNP 的产生相类似^[21]。虽然 ST2 还没有广泛用于临床,但例如 Damien 等^[48]在对布鲁塞尔 137 位收缩性心力衰竭患者进行追踪随访时发现, sST2 中位数在心力衰竭患者中是 43.8 ng/mL,而在纽约心功能 II 级患者 36.5 ng/mL,在心功能 III 级患者是 54.3 ng/mL,心功能 IV 级患者是 72.2 ng/mL,证实了 sST2 与心力衰竭的严重程度呈正相关。

1.4 Galectin-3

半乳糖凝集素 3,是半乳糖凝集素家族的一个成员,参与炎症和纤维化等多种生理和病理过程,并在 HF 进展中发挥关键作用。多项研究已评估了 galectin-3 及其预后价值。van Kimmenade 等^[23]发现,在 240 例稳定的慢性心衰患者中,血浆 galectin-3 水平与预后密切相关。在另一项试验中,Savarese 等^[24]对 599 例急诊科呼吸困难患者的数据进行了受试者处理特征分析。结果显示,具有较高的血浆半乳糖凝集素-

3 水平的患者,与 NT-proBNP 组相比,在 2 个月内的死亡率也更高。Lok 等^[22]发现,galectin-3 水平可以直接反应心肌纤维化的程度,不会因为心衰的失代偿而发生急剧变化。大多数情况下,血清 galectin-3 一旦升高就会保持在高水平,并不会受到医疗处理的影响。检测血清 galectin-3 水平有助于心衰患者的预后、危险分层和管理。

2 心肌损伤标志物

2.1 肌钙蛋白

心脏特异性肌钙蛋白 I 和 T 是心肌细胞收缩装置的一部分,在心肌损伤后被释放到循环系统中^[25],心脏衰竭的进程与心肌细胞的逐渐丧失有关,临床上表现为不断增加的血清肌钙蛋白水平。全美急性失代偿性心衰登记(Acute Decompensated Heart Failure National Registry, ADHERE)^[26]显示,67 924 例因急性失代偿而入院的心衰患者,其中 4240 例(6.2%)在入院时肌钙蛋白呈阳性,包括肌钙蛋白 T 或 I。以人群为基础的达拉斯心脏研究(The Dallas Heart Study)^[27-30],使用更为灵敏的检测手段,结果显示在 25% 的大体人群中,肌钙蛋白 T 是可检测的,而肌钙蛋白 T 阳性多与左心室肥厚及收缩功能障碍,以及高度全因死亡率或心血管死亡率相关。

2.2 心型脂肪酸结合蛋白(Heart-type fatty acid binding protein, H-FABP)

H-FABP 是低相对分子质量($14 \times 10^3 \sim 15 \times 10^3$)的非酶蛋白,存在于细胞质中,可以转运长链脂肪酸进入心肌细胞。当心肌细胞受损时,H-FABP 被迅速释放到循环系统中^[31]。已经证明,晚期心衰患者的血清 H-FABP 水平增加,H-FABP 为心肌细胞损伤和慢性心衰预后的标志物^[32]。Niizeki 等^[33]连续检测了 126 个心衰患者入院时的血清 H-FABP 和肌钙蛋白 T 水平,表明 HFABP 在确定高风险患者比肌钙蛋白 T 具有更大的预测能力。

但是,应该指出的是,大样本实验($n = 2,099$)显示,H-FABP 的水平受到年龄、性别、肥胖和肾功能的影响^[34]。因此,在合理评估 H-FABP 的参考价值时,应该考虑到这些因素的影响。

3 细胞外基质

血浆中的基质金属蛋白酶(metalloproteinases, MMP)是细胞外基质降解的关键因素,在心脏衰竭

时升高。根据作用底物以及片断同源性,将 MMPs 分为 6 类,为胶原酶、明胶酶、基质降解素、基质溶解素、furin 活化的 MMP 和其他分泌型 MMP。

MMPs 家族已分离鉴别出 26 个成员,编号分别为 MMP1 ~ 26。其中,Framingham 心脏研究(The Framingham Heart Study)^[35]发现,血浆 MMP-9 水平与左室舒张末期内径和心室壁厚度的增加相关,这表明血浆 MMP-9 的水平可能为心肌细胞外基质降解和左室重构的标志物。Radauceanu 等^[36]则测定了 1009 名参加“依那西普细胞因子拮抗在心室功能障碍中的作用(RECOVER)”试验的患者血清中 III 型胶原的氨基末端肽、MMP-1 和白细胞介素水平,表明过多的细胞外基质降解与心脏重构、心功能恶化和较差的心脏衰竭预后有关。

4 循环中的微小 RNA

已经有报道指出^[37],微小 RNA(miRNA)在心衰患者中的表达有差异性,对心脏所必需的各种细胞过程具有调控作用。另一方面,也有文献指出,miRNA 可在血浆中稳定存在^[38]。因为它们可在循环中被识别,miRNA 作为心血管疾病的新生物标志物,引起了学者们的广泛兴趣^[39]。

Tijssen 等^[40]指出,在心衰患者血液中,miR423-5p 的浓度较高,并且与心脏衰竭的诊断和严重程度有关。Goren 等^[41]细致检测了 186 个 miRNAs 的表达水平后指出,miR423-5p、miR320a、miR22 和 miR92b 在心脏衰竭病人血循环中的水平明显增加。另外一些 miRNA 如 miR195 等也被发现与心衰的诊断有关。Ellis 等^[42]则证实,miRNA 可诊断性应用于鉴别诊断心脏衰竭和非心脏衰竭性呼吸困难的病人。但对于心衰患者血液中上述 miRNA 具体浓度与心衰严重程度分级的关系,还有待研究测定。

5 炎症因子

C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)炎性系统的激活在心脏衰竭的发病机制中起着重要作用,心衰患者血浆中升高的 TNF- α 和 IL 与心脏功能的下降有关,并可以对患者的发病率和死亡率提供重要的预测信息^[43,44]。CRP 是其中之一,肝脏 CRP 的产生过程受多种细胞因子的影响,其中最主要的刺激因子为 IL-6。已经有报道指出,高灵敏度的 CRP 检测对心脏衰竭患者的预后具有独立的诊断价值。Kamioka 等^[45]曾探究过,心脏再同步治疗(cardiac

resynchronization therapy, CRT) 植入前,高灵敏度的 CRP 检测方式能够预测患者对 CRT 的反应和严重心脏衰竭的心源性死亡率,与对 CRT 有反应的患者相比,未应答者的 CRP 水平显著升高($P < 0.01$)。

在心力衰竭早期阶段选取适当的生物学标志物,对诊断疾病,评估风险,以及管理患者都具有重要的临床意义。本文介绍了一些传统的标志物,和某些反映心肌应激,心肌损伤,以及细胞外基质和 microRNAs 变化的新兴标志物。随着这些新兴的生物学标志物的发现,新颖的检测策略对于确保心衰患者获得及时诊断和有效治疗,以及进行合理的疾病管理均具有重要的临床意义。比如 sST2 在心衰的诊断应用中,尤其是预后方面,联合 NT-proBNP 有更高的预测价值,有助于提高其危险分层。但目前对生物学标志物的认识和了解仍有局限性,比如 NT-proBNP 在血清中的浓度很容易受到肾功能的影响,心衰患者血液中某些 miRNA 具体浓度与心衰严重程度分级的关系也不甚明了,这一定程度上限制了临床工作中更高效的使用这些心衰标志物。此外,随着心衰机制研究的免疫学发展,T 细胞等炎症细胞在左室重构和心衰进展中的作用也开始被逐渐重视^[46],因此一些特异性的细胞,细胞因子或者趋化因子等的标志物也可能会体现出一定的临床研究和应用价值,从而丰富和补充心衰标志物的种类,帮助心衰患者的诊疗管理。

参 考 文 献

- [1] Cuyjet AB, Akinboboye O. Acute heart failure in the African American patient [J]. J Card Fail. 2014, 20(7): 533 – 540.
- [2] Giamouzis G, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, et al. Hospitalization epidemic in patients with heart failure; risk factors, risk prediction, knowledge gaps, and future directions [J]. J Card Fail. 2011, 17(1): 54 – 75.
- [3] Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States; a policy statement from the American Heart Association [J]. Circ Heart Fail, 2013, 6: 606e19.
- [4] Burke MA, Cotts WC. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions [J]. Heart Fail Rev, 2007, 12: 23 – 36.
- [5] Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure [J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 38: 1934 – 1941.
- [6] Sonoda H, Ohte N, Goto T, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels identifying left ventricular diastolic dysfunction in patients with preserved ejection fraction [J]. Circ J, 2002, 76: 2599 – 2605.
- [7] Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Circ J, 2003, 107: 1278 – 1283.
- [8] Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, et al. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure; a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Am Heart J, 2009, 158: 422 – 430.
- [9] Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations [J]. Lancet 2000; 355: 1126 – 1130.
- [10] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure; executive summary; a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines [J]. Circ J, 2013, 128(16): 1810 – 1852.
- [11] Hirono K, Sekine M, Shiba N, et al. (2014) N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a predictor of reoperation in children with surgically corrected tetralogy of Fallot [J]. Circ J, 2014, 78 (3): 693 – 700.
- [12] Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. Circ J, 2008, 117: 1936 – 1944.
- [13] Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52: 1458 – 1465.
- [14] Pascual-Figal DA, Manzano-Fernandez S, Boronat M, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13: 718 – 725.
- [15] Boissot S, Beede J, Isakson S, et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure [J]. J Card Fail, 2008, 14: 732 – 738.
- [16] Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, et al. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure [J]. Clin Chem, 2008, 54: 752 – 756.
- [17] Ky B, French B, McCloskey K, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure [J]. Circ Heart Fail, 2011, 4: 180 – 187.
- [18] 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: 607 – 613.
- [19] Socrates T, deFilippi C, Reichlin T, et al. Interleukin family member ST2 and mortality in acute dyspnea [J]. J Intern Med, 2010, 268: 493 – 500.

- [20] Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3 [J]. *J Am Coll Cardiol*. 2014, 63(2):158–166.
- [21] Weinberg EO, Shimp M, Hurwitz S, et al. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker [J]. *Circ J*, 2003, 107: 721–726.
- [22] Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study [J]. *Clin Res Cardiol*. 2010, 99(5): 323–328.
- [23] 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.
- [24] Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials [J]. *PLoS ONE*. 2013, 8(3): e58287
- [25] Omland T. New features of troponin testing in different clinical settings [J]. *J Intern Med*, 2010, 268(3): 207–217.
- [26] 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: 2117–2126.
- [27] de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population [J]. *JAMA*, 2010, 304: 2503–2512.
- [28] Roongsritong C, Warraich I, Bradley C. et al. Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction: Incidence and clinical significance [J]. *Chest*, 2004, 125: 1877–1884.
- [29] Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, et al. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32: 404–411.
- [30] Nakamura Y, Yoshihisa A, Takiguchi M, et al. High-sensitivity cardiac troponin T predicts non-cardiac mortality in heart failure [J]. *Circ J*, 2014, 78: 890–895.
- [31] Glatz JF, Klein AH, van Nieuwenhoven FA, et al. Fatty-acid-binding protein as a plasma marker for the estimation of myocardial infarct size in humans [J]. *Br Heart J*, 1994, 71: 135–140.
- [32] Arimoto T, Takeishi Y, Shiga R, et al. Prognostic value of elevated circulating heart-type fatty acid binding protein in patients with congestive heart failure [J]. *J Card Fail*, 2005, 11: 56–60.
- [33] 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: 120–127.
- [34] Niizeki T, Takeishi Y, Takabatake N, et al. Circulating levels of heart-type fatty acid-binding protein in a general Japanese population: effects of age, gender, and physiologic characteristics [J]. *Circ J*, 2007, 71: 1452–1457.
- [35] Sundstrom J, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study [J]. *Circ J*, 2004, 109: 2850–2856.
- [36] Radauceanu A, Ducki C, Virion JM, et al. Extracellular matrix turnover and inflammatory markers independently predict functional status and outcome in chronic heart failure [J]. *J Card Fail*, 2008, 14: 467–474.
- [37] van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103: 18255–18260.
- [38] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105: 10513–10518.
- [39] Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases [J]. *Cell Res*, 2008, 18: 997–1006.
- [40] Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD, et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure [J]. *Circ Res*, 2010, 106: 1035–1039.
- [41] Goren Y, Kushnir M, Zafir B, et al. Serum levels of microRNAs in patients with heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14: 147–154.
- [42] Ellis KL, Cameron VA, Troughton RW, et al. Circulating microRNAs as candidate markers to distinguish heart failure in breathless patients [J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15: 1138–1147
- [43] Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure [J]. *Circ J*, 2000, 102: 3060–3067.
- [44] Kinugawa T, Kato M, Yamamoto K, et al. Proinflammatory cytokine activation is linked to apoptotic mediator, soluble Fas level in patients with chronic heart failure [J]. *Int Heart J*, 2012, 53: 182–186.
- [45] Kamioka M, Suzuki H, Yamada S, et al. High sensitivity C-reactive protein predicts nonresponders and cardiac deaths in severe heart failure patients after CRT implantation [J]. *Int Heart J*, 2012, 53: 306–312.
- [46] Nevers T, Salvador AM, Grodecki-Pena A, et al. Left ventricular t-cell recruitment contributes to the pathogenesis of heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(4): 776–787.
- [47] Januzzi J, Camargo C, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95: 948–954.
- [48] Damien G, Thibault L, Sylvie AA, et al. (2014) Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(1): 250–252.