

论著 · 临床研究

心力衰竭患者血清 NT-proBNP 和 sST2 水平变化及临床意义

杜 坤, 张梦情, 邓 琳, 张广慧[△]

(上海交通大学医学院附属新华医院检验科, 上海 200092)

摘 要:目的 探讨 N 末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)和可溶性 ST2(sST2)在心力衰竭(简称心衰)患者血清中的水平变化及临床意义。方法 分析 202 例慢性心衰住院患者血清 NT-proBNP、sST2 水平,采用纽约心脏病学会(NYHA)标准和超声心动图检查判定患者心功能。分析比较 2 种生物学标志物水平在不同心功能分级患者的差异,并分析二者与 NYHA 心功能分级的相关性。结果 两组患者血清 NT-proBNP 和 sST2 水平比较,差异均有统计学意义($P=0.001, 0.002$),且随 NYHA 分级的增加,血清 NT-proBNP 和 sST2 水平均逐渐升高。低危组患者吸烟史、左室射血分数(LVEF)、肾小球滤过率估计值(eGFR)与高危组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 NT-proBNP 与 sST2 水平呈正相关($r=0.247, P=0.013$);sST2 与 NYHA 分级呈正相关($r=0.412, P=0.001$),与 LVEF 呈负相关($r=-0.167, P=0.049$)。NT-proBNP 与 NYHA 分级呈正相关($r=0.536, P=0.001$),与 LVEF、eGFR 呈负相关($r=-0.317, -0.385, P=0.001$)。NT-proBNP 和 sST2 检测评估心衰患者心功能分级的受试者工作特征曲线(ROC)的曲线下面积(AUC)分别为 0.824 和 0.701,与 NT-proBNP 相比,sST2 在评估慢性心衰患者心功能分级方面无明显优势,二者联合检测评估心衰患者心功能分级的 AUC 达 0.872,灵敏度和特异度分别达 76.1%和 93.3%。结论 血清 sST2 水平与 NT-proBNP 呈正相关,与 NT-proBNP 比较,sST2 受肾功能影响较小,sST2 联合 NT-proBNP 检测有助于提高心衰患者心功能分级评估,是对 NT-proBNP 的良好补充。

关键词:心力衰竭; 慢性病; 实验室技术和方法; N 末端 B 型脑钠肽前体; 可溶性 ST2

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.01.012

中图法分类号:R541.6+1;R446.112

文章编号:1673-4130(2019)01-0043-05

文献标识码:A

Clinical significance of serum NT-proBNP and soluble ST2 changes in patients with heart failure

DU Kun, ZHANG Mengqing, DENG Lin, ZHANG Guanghui[△]

(Department of Laboratory Medicine, Xin Hua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Abstract: Objective To investigate N-terminal B-type natriuretic peptide and soluble suppression of tumorigenicity(sST2) levels in inpatients with chronic heart failure. **Methods** The serum concentrations of NT-proBNP and sST2 in 202 hospitalized patients with chronic heart failure were analyzed. The correlation between the two biomarkers and NYHA functional classifications was analyzed and the differences in the two biomarkers between the two groups were analyzed. **Results** The levels of NT-proBNP ($P<0.001$) and sST2 ($P=0.002$) were significantly different between the two groups. The levels of NT-proBNP and sST2 gradually increased with the increase of NYHA classification. Low-risk group and high-risk group also showed statistically significant differences in smoking history, LVEF, eGFR. Spearman correlation analysis showed that there was a positive correlation between NT-proBNP and sST2 level ($r=0.247, P<0.013$). Spearman correlation analysis showed that sST2 was positively correlated with NYHA, and correlated negatively with LVEF. NT-proBNP was positively correlated with NYHA classification, negatively correlated with LVEF and eGFR. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of low-risk group and high-risk group with NT-proBNP and sST2 were 0.824 and 0.701, respectively. Compared with NT-proBNP, sST2 had no obvious advantage in the assessment of cardiac function in patients with chronic heart failure. The combined AUC area of the two biomarkers was 0.872, with a sensitivity and specificity of 0.761 and 0.933 respectively. **Conclusion** sST2 levels were positively correlated with NT-proBNP and sST2 is superior to NT-proBNP in the diagnosis of patients with heart failure who have renal dysfunction simultaneously, sST2 combined with NT-proBNP was helpful in improving heart function grading assessment in patients with heart failure, which

作者简介:杜坤,男,主管技师,主要从事临床生物化学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: zhangguanghui@xinhuaemed.com.cn.

本文引用格式:杜坤,张梦情,邓琳,等.心力衰竭患者血清 NT-proBNP 和 sST2 水平变化及临床意义[J].国际检验医学杂志,2019,40(1):43-47.

was a good supplement of NT-proBNP.

Key words: heart failure; chronic disease; laboratory techniques and procedures; N-terminal B-type brain natriuretic peptide precursor; soluble suppression of tumorigenicity

心力衰竭(简称“心衰”)是各种心脏结构或功能性疾病导致心室充盈、射血功能受损,心输出量不能满足机体代谢需要的临床综合征,是多种心血管疾病发展的终末阶段,患者预后较差。全世界有超过 2 000 万心衰患者,在成年人中心衰患病率为 2%^[1-2]。在>70 岁的老年人群中心衰患病率为 10%,是导致老年人群住院及死亡的首要因素之一^[3-4]。目前,B 型脑钠肽(BNP)、N 末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)是临床最常用的诊断心衰的生物学标志物,可对心衰进行鉴别诊断、风险评估、疾病分级及预后判断。然而由于心衰的发生、发展是多种机制共同作用的结果,单一使用脑钠肽对心衰进行诊断和评估仅能反映心衰发生机制的一个方面,且检测结果受年龄、性别及肾脏功能等多种因素的影响^[5]。因此,亟需寻找其他的生物标志物作为脑钠肽的补充,对心衰患者做出更准确和完善的评估。随着相关研究的深入,近年来,针对辅助诊断心衰的新型生物学标志物不断涌现,目前,白细胞介素(IL)-1 受体家族成员之一的可溶性 ST2(sST2)作为新生的生物标志物的代表,与心肌细胞肥厚及心肌重塑有关,在心衰的诊断和评估中具有很高的应用价值,已成为近年来国内外研究的热点^[6-8]。本研究分析了不同心功能分级患者血清 NT-proBNP 和 sST2 水平,分析血清 NT-proBNP 与 sST2 的相关性,旨在探讨 2 种标志物对于心衰患者心功能分级评估的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 8 月至 2018 年 1 月本院收治的慢性心衰住院患者 202 例,其中男 111 例,女 91 例;年龄 36~91 岁,平均(72.3±14.1)岁。按纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级,并根据患者临床表现及体征,结合超声心动图等检查,心功能级别:Ⅱ级 60 例,Ⅲ级 101 例,Ⅳ级 41 例。按 NYHA 心功能分级将 202 患者分为低危组 61 例(Ⅰ、Ⅱ级)和高危组 141 例(Ⅲ、Ⅳ级)。心衰的诊断参考 2016 年欧洲心脏病学会(ESC)心衰诊治指南。排除恶性肿瘤、严重感染、严重瓣膜疾病、怀孕、自身免疫病、严重糖尿病、严重肾病、急性心肌梗死、脑中风患者等。

1.2 标本采集 采集患者入院后第 2 天清晨空腹静脉全血 3~5 mL(无抗凝剂),4 ℃、4 000 r/min 离心 10 min 分离血清,分离得到的血清置-80 ℃冰箱保存待测 NT-proBNP 和 sST2。所有操作均严格按无菌操作进行。

1.3 仪器与试剂 Critical Diagnostics 公司提供的 Presage™ ELISA Kit、罗氏 cobas e411 电化学发光法仪、日立 7600 全自动生化分析仪、Philips Ultrasound

Diagnostic System iE33 仪等。

1.4 NT-proBNP 和 sST2 检测 sST2 采用 Critical Diagnostics 公司提供的 Presage™ ELISA Kit 进行检测,NT-proBNP 使用罗氏 cobas e411 电化学发光法仪进行检测。两项生物标志物的质控品均采用原装试剂质控品,其他常规生化指标采用日立 7600 全自动生化分析仪进行检测。批间及批内变异系数<10%。肾小球滤过率估计值(eGFR)应用 MDRD 方程计算得出。所有操作均严格按试剂盒和仪器说明书进行。

1.5 超声心动图检查 两组患者的超声心动图检查均于入院后 48 h 内进行,由超声科 2 名以上经验丰富的医生进行操作,超声心动图使用 Philips Ultrasound Diagnostic System iE33 仪器进行检查,记录的参数包括主动脉内径(AO)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)、室间隔厚度(IVS)、左室射血分数(LVEF)等,记录的数值取连续测量 3 次后得到的平均值。

1.6 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 秩相关分析,判断诊断价值采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析,最佳临界(Cut-off)值的选择由计算约登指数得出。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者年龄、性别构成和伴随疾病比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),而吸烟史、LVEF、NT-proBNP、sST2、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、eGFR 差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较				
项目	低危组 (<i>n</i> =61)	高危组 (<i>n</i> =141)	χ^2/t	<i>P</i>
性别(<i>n</i>)			0.013	0.993
男	33	78		
女	28	63		
年龄($\bar{x} \pm s$, 年)	71.2±12.7	72.7±14.7	0.848	0.359
高血压[<i>n</i> (%)]	14(23.0)	30(21.3)	1.082	0.785
吸烟史[<i>n</i> (%)]	5(8.2)	22(15.6)	24.47	0.001
LVEF($\bar{x} \pm s$, %)	60.3±9.0	52.9±14.5	9.824	0.001
NT-proBNP($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	1 411.1±117.14	525.3±373.1	25.280	0.001
sST2($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	80.1±30.8	128.4±91.1	9.976	0.002

续表 1 两组患者一般资料比较

项目	低危组 (n=61)	高危组 (n=141)	χ^2/t	P
总胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.8 $\pm$ 1.2	3.7 $\pm$ 1.1	0.195	0.660
三酰甘油($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.2 $\pm$ 0.8	1.1 $\pm$ 0.8	0.264	0.609
载脂蛋白 A($\bar{x}\pm s$,g/L)	1.5 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.3	1.518	0.221
载脂蛋白 B($\bar{x}\pm s$,g/L)	0.9 $\pm$ 0.3	0.9 $\pm$ 0.3	0.147	0.702
脂蛋白(a)($\bar{x}\pm s$,mg/dL)	9.0 $\pm$ 7.6	12.7 $\pm$ 13.5	4.133	0.045
载脂蛋白 C2($\bar{x}\pm s$,mg/dL)	4.0 $\pm$ 1.7	3.4 $\pm$ 1.2	6.156	0.015
载脂蛋白 E($\bar{x}\pm s$,mg/dL)	4.3 $\pm$ 1.4	4.2 $\pm$ 1.4	0.040	0.953
同型半胱氨酸($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	24.6 $\pm$ 9.9	24.2 $\pm$ 10.9	0.606	0.438
高密度脂蛋白($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.3 $\pm$ 0.4	1.2 $\pm$ 0.4	0.982	0.324
低密度脂蛋白($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.4 $\pm$ 1.1	2.3 $\pm$ 1.0	0.431	0.431
hs-CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	4.8 $\pm$ 7.8	21.8 $\pm$ 37.6	11.316	0.001
血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	123.4 $\pm$ 19.7	123.1 $\pm$ 20.1	0.251	0.875
血小板计数($\bar{x}\pm s$,10 ⁹ /L)	184.7 $\pm$ 74.3	192.5 $\pm$ 72.9	0.493	0.996
eGFR($\bar{x}\pm s$,mL/min)	92.6 $\pm$ 34.3	74.0 $\pm$ 24.7	4.543	0.036

2.2 血清 NT-proBNP、sST2 与相关指标的相关性 血清 NT-proBNP 与 sST2 水平呈正相关($r=0.247,P=0.013$),sST2 与 NYHA 分级呈正相关($r=0.412,P=0.001$),与 LVEF 呈负相关($r=-0.167,P=0.049$)。NT-proBNP 与 NYHA 分级呈正相关($r=0.536,P=0.001$),与 LVEF、eGFR 呈负相关(r 分别为 $-0.317,-0.385,P=0.001$)。见表 2。

表 2 血清 NT-proBNP、sST2 与相关指标的相关性

检测指标	sST2		NT-proBNP	
	r	P	r	P
LVEF	-0.167	0.049	-0.317	0.001
总胆固醇	0.045	0.652	0.225	0.023
三酰甘油	0.175	0.079	0.089	0.374
载脂蛋白 A	-0.204	0.041	-0.255	0.010
载脂蛋白 B	0.112	0.266	-0.170	0.088
脂蛋白(a)	0.147	0.142	0.056	0.574
载脂蛋白 C2	-0.139	0.172	-0.131	0.097
载脂蛋白 E	0.101	0.315	-0.152	0.128
同型半胱氨酸	0.054	0.593	0.090	0.371
高密度脂蛋白	-0.033	0.743	-0.163	0.102
低密度脂蛋白	-0.027	0.791	0.221	0.025
hs-CRP	0.496	0.000	0.157	0.115
血红蛋白	0.064	0.523	-0.073	0.464
血小板计数	0.152	0.129	-0.021	0.834
eGFR	-0.070	0.484	-0.385	0.001
NYHA 分级	0.412	0.001	0.536	0.01
NT-proBNP	0.247	0.013	—	—

注:—表示无数据

2.3 NT-proBNP、sST2 检测评估心衰患者心功能分级的价值比较 NT-proBNP 和 sST2 检测评估心衰患者心功能分级的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为

0.824 和 0.701。与 NT-proBNP 比较,sST2 检测在评估慢性心衰患者心功能分级方面无明显优势;二者联合检测评估心衰患者心功能分级的 AUC 达0.872,灵敏度和特异度分别达 76.1%和 93.3%。见表 3、图 1。

表 3 NT-proBNP、sST2 检测评估心衰患者心功能分级的价值比较

检测指标	AUC	95%可信区间	cut-off 值 (pg/mL)	灵敏度 (%)	特异性 (%)
NT-proBNP	0.824	0.741~0.907	2 264	67.6	86.7
sST2	0.701	0.611~0.803	91.44	63.4	83.3
联合检测	0.872	0.785~0.974	—	76.1	93.3

注:—表示此项无数据

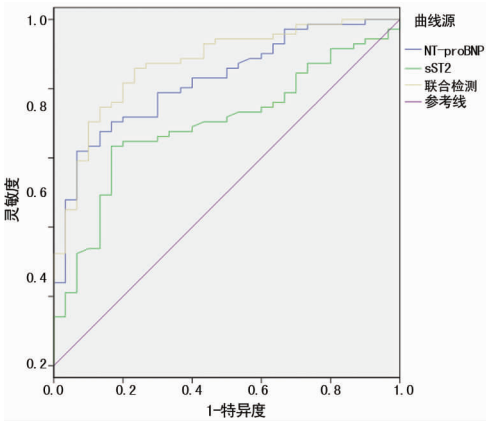


图 2 NT-proBNP、sST2 评估心衰患者心功能分级的 ROC 曲线

3 讨 论

心衰是多种心血管疾病,如扩张性心肌病、缺血性心脏病、冠心病等疾病晚期的共同结局,发生机制主要是由于机械损伤、神经内分泌调节紊乱、免疫机制受损等因素共同作用导致心室发生重塑,表现为心肌细胞肥大、坏死及心肌细胞纤维化,从而导致一系列心脏功能的衰退^[9-10]。

近年来,有研究表明,IL-1 受体家族成员之一的可溶性 sST2 可与配体 IL-33 结合而发挥生物学作用。IL-33/ST2L 信号通路在自身免疫性疾病、变态反应性疾病及慢性炎症反应等疾病中均发挥了重要作用^[11-12];有研究还发现,该信号通路具有对抗心肌细胞肥大、心肌纤维化,对抗心肌重塑的作用^[13-15]。当心肌细胞收到牵张刺激时心肌细胞 sST2 表达量增加,sST2 作为竞争受体与 ST2L 竞争结合 IL-33 从而阻断其对心脏的保护作用。以上机制说明,sST2 水平增高可能与潜在的心血管病事件有关^[16-17],因此,研究和检测血清 sST2 水平对心衰的诊断、评估及预后判断具有一定的指导意义。2013 年美国心脏病学会/美国心脏协会心衰指南和 2014 年中国心衰诊断和治疗指南将 sST2 引入生物标志物的推荐之中。2 个指南均推荐反映心肌纤维化的生物标志物——

sST2 可用于危险分层的判断,并均推荐联合应用多种生物标志物指导心衰的诊断和治疗^[18-19]。

本研究根据 NYHA 分级将住院患者分为两组,高危组与低危组比较,血清 NT-proBNP、sST2 水平均明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。通过 Spearman 相关性分析显示,血清 NT-proBNP、sST2 水平与 LVEF、NYHA 均呈正相关,提示心衰的严重程度随血清中 2 种生物标志物水平的升高而增大。本研究结果显示,NT-proBNP 与 eGFR 呈负相关,而肾功能不全为心衰患者常见并发症,单独使用 NT-proBNP 不利于对心衰合并肾功能不全患者进行准确的危险分层以评估和判断预后。sST2 与 eGFR 无关,与国外相关研究结果相符^[20-22],说明对心衰合并肾功能不全患者应用 sST2 价值优于 NT-proBNP,是对 NT-proBNP 的有力补充。

目前,大部分研究集中于 NT-proBNP、sST2 对心衰的诊断和预后评估^[23-25],然而联合应用 2 种标志物对已知心衰患者的心功能分级评估价值研究较少,本研究结果显示,NT-proBNP 和 sST2 检测评估心衰患者心功能分级的 AUC 分别为 0.824 和 0.701。与 NT-proBNP 比较,sST2 检测在评估慢性心衰患者心功能分级方面无明显优势;二者联合检测评估心衰患者心功能分级的 AUC 达 0.872,灵敏度和特异度分别达 76.1% 和 93.3%。与目前相关研究结论相符合^[26-27],提示对已知心衰患者的心功能进行分级,生物标志物的联合应用可提供更加准确的信息。

由于心衰的发生、发展是多种机制共同作用的结果,而不同的生物学标志物有其独特的生物学特性和作用机制,如能多指标联合动态监测可将心衰的鉴别诊断、心功能分级评估及预后判断提供更加详实而客观的依据。

本研究还存在一些不足:(1)纳入的样本量较小,且为单中心研究,研究结果存在一定的片面性。(2)本研究为横断面研究,未能监测不同生物标志物的动态变化来分析指标变化对心衰患者治疗和预后的影响。(3)纳入研究的样本为心衰患者,没有加入排除心衰但存在其他心脏疾病的患者进行研究,分析其他心脏疾病对该生物标志物水平的影响。因此,需在今后的工作中更加继续深入研究。

4 结 论

血清 NT-proBNP、sST2 水平与心衰患者心功能分级密切相关,与 NT-proBNP 比较,sST2 受肾功能影响较小。联合检测 NT-proBNP 和 sST2 有助于提高心衰患者心功能分级评估的准确性,是对 NT-proBNP 的良好补充。

参考文献

[1] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute

and chronic heart failure; the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2016, 37(27): 2129-2200.

- [2] FLORAS J S, PONIKOWSKI P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction[J]. Eur Heart J, 2015, 36(30): 1974-1982.
- [3] VAN RIET E E, HOES A W, WAGENAAR K P, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(3): 242-252.
- [4] MOSTERD A, HOES A W. Clinical epidemiology of heart failure[J]. Heart, 2007, 93(9): 1137-1146.
- [5] 徐亚妹, 葛均波. 新型心衰标志物 sST2 的生物学特征和临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(7): 498-501.
- [6] EGGERS K M, KEMPF T, LARSSON A, et al. Evaluation of temporal changes in cardiovascular biomarker concentrations improves risk prediction in an elderly population from the community[J]. Clin Chem, 2016, 62(3): 485-493.
- [7] DIEPLINGER B, BOCKSRUCKER C, EGGER M, et al. Prognostic value of inflammatory and cardiovascular biomarkers for prediction of 90-Day All-Cause mortality after acute ischemic stroke results from the Linz stroke unit study[J]. Clin Chem, 2017, 63(6): 1101-1109.
- [8] HUGHES M F, APPELBAUM S, HAVULINNA A S, et al. ST2 may not be a useful predictor for incident cardiovascular events, heart failure and mortality[J]. Heart, 2014, 100(21): 1715-1721.
- [9] KOVÁCS Á, PAPP Z, NAGY L. Causes and pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Heart Fail Clin, 2014, 10(3): 389-398.
- [10] SHARMA K, KASS D A. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies[J]. Circ Res, 2014, 115(1): 79-96.
- [11] VOCCA L, DI SANO C, UASUF C G, et al. IL-33/ST2 axis controls Th2/IL-31 and Th17 immune response in allergic airway diseases[J]. Immunobiology, 2015, 220(8): 954-963.
- [12] COHEN E S, SCOTT I C, MAJITHIYA J B, et al. Oxidation of the alarmin IL-33 regulates ST2-dependent inflammation[J]. Nat Commun, 2015, 6(1): 8327.
- [13] SÁNCHEZ-MÁS J, LAX A, ASENSIO-LÓPEZ M DEL C, et al. Modulation of IL-33/ST2 system in postinfarction heart failure: correlation with cardiac remodelling markers[J]. Eur J Clin Invest, 2014, 44(7): 643-651.
- [14] EMYANETS S, KAUN C, PENTZ R, et al. Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature[J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 60(1): 16-26.

- [15] LAX A, SANCHEZ-MAS J, ASENSIO-LOPEZ M C, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists modulate galectin-3 and interleukin-33/ST2 signaling in left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction[J]. JACC Heart Fail, 2015, 3(1): 50-58.
- [16] BANDARA G, BEAVEN M A, OLIVERA A, et al. Activated mast cells synthesize and release soluble ST2-a decoy receptor for IL-33[J]. Eur J Immunol, 2015, 45(11): 3034-3044.
- [17] VEERAVEEDU P T, SANADA S, OKUDA K, et al. Ablation of IL-33 gene exacerbate myocardial remodeling in mice with heart failure induced by mechanical stress[J]. Biochem Pharmacol, 2017, 138(2): 73-80.
- [18] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2013 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]. Circulation, 2013, 128(16): 1810-1852.
- [19] 中华医学会心血管病学分会, 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 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
- [20] BAYES-GENIS A, ZAMORA E, DE ANTONIO M, et al. Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure[J]. J Card Fail, 2013, 19(11): 768-775.
- [21] IMMANUEL S, MANDEY N M, MAKMUN L H. ST2 levels before and after treatment of NYHA III and IV heart failure [J]. Acta Med Indones, 2015, 47(4): 304-310.
- [22] LICHTENAUER M, JIRAK P, WERNLY B, et al. A comparative analysis of novel cardiovascular biomarkers in patients with chronic heart failure[J]. Eur J Intern Med, 2017, 44(2): 31-38.
- [23] FRIÕES F, LOURENÇO P, LASZCZYNSKA O, et al. Prognostic value of sST2 added to BNP in acute heart failure with preserved or reduced ejection fraction[J]. Clin Res Cardiol, 2015, 104(6): 491-499.
- [24] XANTHAKIS V, LARSON M G, WOLLERT K C, et al. Association of novel biomarkers of cardiovascular stress with left ventricular hypertrophy and dysfunction: implications for screening[J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(6): e000399.
- [25] DZUDIE A, DZEKEM B S, KENGNE A P. NT-pro BNP and plasma-soluble ST2 as promising biomarkers for hypertension, hypertensive heart disease and heart failure in sub-Saharan Africa[J]. Cardiovasc J Afr, 2017, 28(6): 406-407.
- [26] RUSON D, LEPOUTRE T, AHN S A, et al. 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.
- [27] POULEUR A C. Which biomarkers do clinicians need for diagnosis and management of heart failure with reduced ejection fraction? [J]. Clin Chim Acta, 2015, 443(4): 9-16.

(收稿日期: 2018-08-20 修回日期: 2018-10-26)

(上接第 42 页)

- 临床数据和样本资源库建设成果初探[J]. 中华医学管理杂志, 2013, 29(11): 863-865.
- [4] 李海燕, 张雪娇, 邵雪梅, 等. 疾病资源库建设的重要性及现状分析[J]. 中华医院管理杂志, 2010, 26(11): 801-804.
- [5] 孙焕芹, 刘梦佳, 戴北宸, 等. 用转化医学理念指导样本资源库建设[J]. 北京医学, 2012, 34(6): 495-496.
- [6] 孙坚萍, 孙焕芹, 刘宁, 等. 传染病样本资源库质量控制体系建设经验[J]. 中华医院管理杂志, 2016, 32(9): 698-699.
- [7] BOLEN C R, UDUMAN M, KLEINSTEIN S H. Cell subset prediction for blood genomic studies[J]. BMC Bioinformatics, 2011, 12(6): 258.
- [8] WIECZOREK L, KREBS S J, KALYANARAMAN V, et al. Comparable antigenicity and immunogenicity of oligomeric forms of a novel, acute HIV-1 subtype C gp145 envelope for use in preclinical and clinical vaccine research [J]. J Virol, 2015, 89(15): 7478-7493.
- [9] WETZEL K S, YI Y, ELLIOTT S T, et al. CXCR6-Mediated simian immunodeficiency virus SIVagmSab entry into sabaeus African green monkey lymphocytes implicates widespread use of Non-CCR5 pathways in natural host infections[J]. J Virol, 2017, 91(4): 91.
- [10] DONAHUE R N, LEPONE L M, GRENGA I, et al. Analyses of the peripheral immunome following multiple administrations of avelumab, a human IgG1 anti-PD-L1 monoclonal antibody[J]. J Immunother Cancer, 2017, 5(1): 20.
- [11] CHÉRET A, NEMBOT G, MÉLARD A, et al. Intensive five-drug antiretroviral therapy regimen versus standard triple-drug therapy during primary HIV-1 infection (OPTIPRIM-ANRS 147): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(4): 387-396.
- [12] SIMEON-DUBACH D, PERREN A. Better provenance for biobank samples[J]. Nature, 2011, 475(7357): 454-455.
- [13] 邵恒骏. 中国生物样本库向标准化迈进[J]. 实用器官移植电子杂志, 2017, 5(6): 453.
- [14] MALM L, TYBRING G, MORITZ T, et al. Metabolomic quality assessment of EDTA plasma and serum samples [J]. Biopreserv Biobank, 2016, 14(5): 416-423.
- [15] GRIEVINK H W, LUISMAN T, KLUFT C, et al. Comparison of three isolation techniques for human peripheral blood mononuclear cells: cell recovery and viability, population composition, and cell functionality[J]. Biopreserv Biobank, 2016, 14(5): 410-415.

(收稿日期: 2018-08-22 修回日期: 2018-10-28)