

• 论 著 •

血浆大内皮素-1 作为急性失代偿性心力衰竭患者不良结局预测因子的临床研究^{*}

王建平¹, 符大鹏¹, 何邦立²

1. 文昌市人民医院心血管内科, 海南文昌 571300; 2. 海口市第四人民医院急诊科, 海南海口 571100

摘要:目的 探讨血浆大内皮素-1(Big ET-1)作为急性失代偿性心力衰竭(ADHF)患者不良结局预测因子的可行性。方法 回顾性分析 2012—2020 年文昌市人民医院的 787 例 ADHF 患者的临床资料、血液标本。采用酶联免疫吸附试验检测血浆 Big ET-1 水平,采用 Spearman 相关进行相关性分析。随访患者出院后复合终点事件(心源性死亡、因心力衰竭再入院、左心室辅助装置植入及心脏移植)的发生情况,采用单因素及多因素 Cox 回归分析 ADHF 患者不良结局的影响因素。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,分析 ADHF 患者无复合终点事件发生的生存率。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC),分析血浆 Big ET-1、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)对 ADHF 患者不良结局的预测价值。结果 血浆 Big ET-1 水平与糖化血红蛋白、尿酸、肌酐、NT-proBNP 均呈正相关($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线结果显示,血浆 Big ET-1 水平 >0.54 pmol/L 的 ADHF 患者随访期间达到复合终点及心源性死亡的发生率更高($\chi^2=11.035, 5.596, P<0.05$)。单因素及多因素 Cox 回归分析结果显示,血浆 Big ET-1 水平 >0.54 pmol/L 是 ADHF 患者不良结局的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线结果显示,NT-proBNP 联合血浆 Big ET-1 水平预测 ADHF 患者不良结局的(AUC 为 0.902)效能较二者单独预测更佳($P<0.001$)。结论 血浆 Big ET-1 水平升高与 ADHF 患者不良结局有关。

关键词:大内皮素-1; 急性失代偿心力衰竭; 不良结局; 氨基末端脑钠肽前体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.016

中图法分类号:R541.6

文章编号:1673-4130(2023)12-1490-07

文献标志码:A

Clinical study of plasma big endothelin-1 as a predictor of adverse outcomes in patients with acute decompensated heart failure^{*}

WANG Jianping¹, FU Dapeng¹, HE Bangli²

1. Department of Cardiovascular Medicine, Wenchang People's Hospital, Wenchang, Hainan 571300, China; 2. Department of Emergency, Haikou Fourth People's Hospital, Haikou, Hainan 571100, China

Abstract: **Objective** To investigate the feasibility of plasma big endothelin-1 (Big ET-1) as a predictor of adverse outcomes in patients with acute decompensated heart failure (ADHF). **Methods** The clinical data and blood samples of 787 patients with ADHF in Wenchang People's Hospital from 2012 to 2020 were retrospectively analyzed. The plasma level of Big ET-1 was measured by enzyme-linked immunosorbent assay, and the correlation was analyzed by Spearman correlation analysis. The composite end-point (cardiac death, readmission due to heart failure, left ventricular assist device implantation and heart transplantation) was followed up after discharge. Univariate and multivariate Cox regression analysis were used to analyze the influencing factors of adverse outcomes in ADHF patients. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the composite end-point event-free survival rate of ADHF patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn and the area under the curve (AUC) was calculated to analyze the predictive value of plasma Big ET-1 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) for the adverse outcomes of ADHF patients. **Results** The plasma level of Big ET-1 was positively correlated with glycosylated hemoglobin, uric acid, creatinine and NT-proBNP ($P<0.05$). Kaplan-Meier survival curve showed that ADHF patients with plasma Big ET-1 level >0.54 pmol/L had higher incidence of composite end-point and cardiac death ($\chi^2=11.035, 5.596, P<0.05$). Univariate and multivariate Cox regression analysis showed that plasma Big ET-1 level $>$

^{*} 基金项目:海南省自然科学基金面上项目(818MS132)。

作者简介:王建平,男,主治医师,主要从事心肌梗死、扩张型心肌病相关研究。

0.54 pmol/L was an independent risk factor for adverse outcomes in ADHF patients ($P < 0.05$). The ROC curve showed that NT-proBNP combined with plasma Big ET-1 level ($AUC = 0.902$) was better than the two alone in predicting adverse outcomes in ADHF patients ($P < 0.001$). **Conclusion** Increased plasma Big ET-1 level is associated with adverse outcomes in ADHF patients.

Key words: big endothelin-1; acute decompensated heart failure; adverse outcomes; N-terminal pro-brain natriuretic peptide

心力衰竭(HF)是一个主要的全球公共卫生问题,且患病率逐年升高。急性失代偿性心力衰竭(ADHF)是临床常见危重症之一,患者短期内可出现呼吸困难加重、水肿等心脏充血症状或体征,导致患者心、肾功能损伤,1年内病死率高达34%,严重影响老年人群的生活质量。尽管近年来HF管理取得了进展,但长期临床结局仍然很差^[1-2]。内皮素(ET)-1为血管收缩肽物质,可因各种刺激(包括心脏缺血、壁应力增加等)而释放入血。据报道,ET-1与左心房扩张、纤维化和心房颤动(AF)等心脏疾病有关^[3]。大内皮素-1(Big ET-1)是ET-1的前体物质,由于ET在血液循环中不易测定,而Big ET-1的测定更准确、简便,因此临床可通过测定血浆Big ET-1水平来判断ET浓度的变化^[4]。已有研究证实了血浆Big ET-1水平与ADHF患者的短期不良结局风险增加有关,可联合氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)预测患者预后^[5],因此本研究试图探讨血浆Big ET-1水平对ADHF患者的长期预后价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究是一项由文昌市人民医院机构审查委员会及伦理委员会批准的单中心、回顾性队列研究,连续收集2012—2020年文昌市人民医院重症监护病房(ICU)的787例ADHF患者临床资料、血液标本。ADHF被定义为新发急性心力衰竭或慢性心力衰竭失代偿^[6]。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)具有典型的ADHF症状或体征;(3)脑钠肽(BNP) > 100 pg/mL或NT-proBNP > 300 pg/mL。ADHF的诊断和治疗参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[7]的相关标准。排除标准:(1)住院时间 < 24 h(拒绝进一步治疗或要求转诊至上级医院)者;(2)合并急性心肌梗死、心源性休克、心包疾病、严重心律失常、严重血容量不足或收缩压 < 140 mmHg、对血管扩张剂过敏或无法耐受者;(3)既往行心脏移植或肾脏替代疗法者;(4)合并大面积脑梗死、急慢性感染性疾病、严重肝、肾功能不全或恶性肿瘤者;(5)失访者。所有患者均签署了知情同意书,且临床数据在分析前被匿名化。

1.2 数据收集 收集患者临床数据:(1)人口统计学资料[年龄、性别、体重指数(BMI)];(2)合并症史(高血压、糖尿病、血脂代谢异常)、吸烟史、饮酒史;(3)体格检查;(4)实验室检测结果[血红蛋白(Hb)、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿酸(UA)、尿素氮(BUN)、血清肌

酐(SCr)、肾小球滤过率(eGFR)、血清钠(Na)、血清钾(K)、NT-proBNP];(5)HF病因及类型[射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)、射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)、射血分数中间值的心力衰竭(HFmrEF)];(6)12导联心电图[AF和心房扑动(AFL)];(7)超声心动图[左室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)];(8)医疗记录[血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、钙通道阻滞剂(CCB)、盐皮质激素受体(MR)阻滞剂、 β 受体阻滞剂、袢利尿剂、噻嗪类利尿剂、洋地黄、口服强心剂、胺碘酮、他汀类药物使用情况]。LVEF采用改进的双平面Simpson法计算,eGFR应用中文版的MDRD方程^[8]计算。

1.3 血浆Big ET-1水平检测 根据标准静脉血液标本采集程序,所有患者均在入院时立即抽取静脉血液标本,并收集在Eppendorf试管中分成3等份。每管含0.1 mL EDTA、1.5 mL血液和0.1 mL抑肽酶。然后使用离心机(model 5418R, Eppendorf AG, 德国),于0℃下1 600 r/min离心15 min。取上清液(300 mL)转移到新的试管中,并在-70℃冰箱中储存,以便后续采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测Big ET-1水平。

1.4 随访观察 本研究的研究终点设定为复合终点,将达到复合终点视作不良结局。复合终点事件为患者出院后心源性死亡或因HF再入院或左心室辅助装置(LVAD)植入或心脏移植事件的发生。通过医疗记录、门诊或电话获得随访数据。

1.5 统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行数据处理和分析。首先对连续变量进行Kolmogorov-Smirnov正态性检验,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney非参数检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素及多因素Cox回归分析影响ADHF患者不良结局的临床因素;采用Spearman相关对不同参数间的相关性进行成对分析;绘制Kaplan-Meier生存曲线,并对ADHF患者无复合终点事件发生的生存时间进行分析;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC),并利用净重新分类指数(NRI)和综合判别改进(IDI)分析预测性能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血浆 Big ET-1 水平与 ADHF 患者临床病理特征的关系 根据 ADHF 患者的血浆 Big ET-1 水平中位值(0.54 pmol/L),将患者分为低 Big ET-1 水平亚组(≤ 0.54 pmol/L, $n=417$)及高 Big ET-1 水平亚组

(>0.54 pmol/L, $n=370$)。与低 Big ET-1 水平亚组比较,高 Big ET-1 水平亚组 ADHF 患者 HbAlc、UA、SCr、NT-proBNP 水平更高,同时 BMI >28 kg/m²、合并糖尿病、高尿酸血症、AF/AFL,以及使用 CCB、袢利尿剂的患者比例更高($P<0.05$)。见表 1。

表 1 血浆 Big ET-1 水平与 ADHF 患者临床病理特征的关系[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

指标	<i>n</i>	低 Big ET-1 水平亚组($n=417$)	高 Big ET-1 水平亚组($n=370$)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
年龄(岁)				2.515	0.113
18~60	269	132(31.65)	137(37.03)		
>60	518	285(68.35)	233(62.97)		
男性	530	269(64.51)	261(70.54)	3.244	0.072
BMI(kg/m ²)				17.421	<0.001
≤ 28	636	360(86.33)	276(74.59)		
>28	151	57(13.67)	94(25.41)		
高血压	414	211(50.60)	203(54.86)	1.431	0.232
糖尿病	275	129(30.94)	146(39.46)	6.266	0.012
高脂血症	346	180(43.17)	166(44.86)	0.230	0.632
高尿酸血症	424	207(49.64)	217(58.65)	6.402	0.011
慢性阻塞性肺疾病	21	13(3.12)	8(2.16)	0.689	0.407
AF/AFL	358	174(41.73)	184(49.73)	5.064	0.024
HF 病因				1.033	0.793
缺血性心脏病	93	48(11.51)	45(12.16)		
瓣膜性心脏病	184	103(24.70)	81(21.89)		
心肌病	68	37(8.87)	31(8.38)		
未知	442	229(54.92)	213(57.57)		
HF 分型				3.611	0.100
HFrEF	412	210(50.36)	202(54.59)		
HFpEF	102	64(15.35)	38(10.27)		
HFmrEF	273	143(34.29)	130(35.14)		
心率(次/分)	787	72.78 $\pm$ 15.42	73.21 $\pm$ 18.25	0.358	0.720
收缩压(mmHg)	787	130.20 $\pm$ 30.06	129.71 $\pm$ 28.37	0.234	0.815
舒张压(mmHg)	787	79.26 $\pm$ 21.48	81.05 $\pm$ 21.37	1.170	0.243
LVEF(%)	787	41.61 $\pm$ 17.48	41.26 $\pm$ 18.76	0.787	0.271
LVEDD(mm)	787	58.95 $\pm$ 10.82	59.79 $\pm$ 10.96	1.080	0.280
Hb(g/dL)	787	13.48 $\pm$ 2.09	13.29 $\pm$ 2.29	1.217	0.224
HbAlc(%)	787	6.29 $\pm$ 1.18	7.39 $\pm$ 1.05	13.740	<0.001
BUN(mg/dL)	787	21.22 $\pm$ 10.23	22.16 $\pm$ 10.99	1.242	0.215
Na(mmol/L)	787	139.35 $\pm$ 3.44	139.44 $\pm$ 3.44	0.366	0.714
K(mmol/L)	787	4.25 $\pm$ 0.54	4.29 $\pm$ 0.49	1.083	0.279
UA(mg/dL)	787	7.05 $\pm$ 2.36	7.48 $\pm$ 2.24	2.613	0.010
SCr(mg/dL)	787	0.99 $\pm$ 0.47	1.10 $\pm$ 0.56	2.995	0.003
eGFR[L/(min $\cdot$ 1.73 m ²)]	787	62.25 $\pm$ 22.12	61.25 $\pm$ 20.30	0.658	0.511
NT-proBNP(pg/mL)	787	405.10(248.90,788.10)	575.20(255.95,1018.35)	-3.453	0.004
使用 ACEI	426	220(52.76)	206(55.68)	0.672	0.412
使用 ARB	197	114(27.34)	83(22.43)	2.514	0.113
使用 MR 阻滞剂	414	221(53.00)	193(52.16)	0.055	0.815
使用 CCB	170	72(17.27)	98(26.49)	9.842	0.002

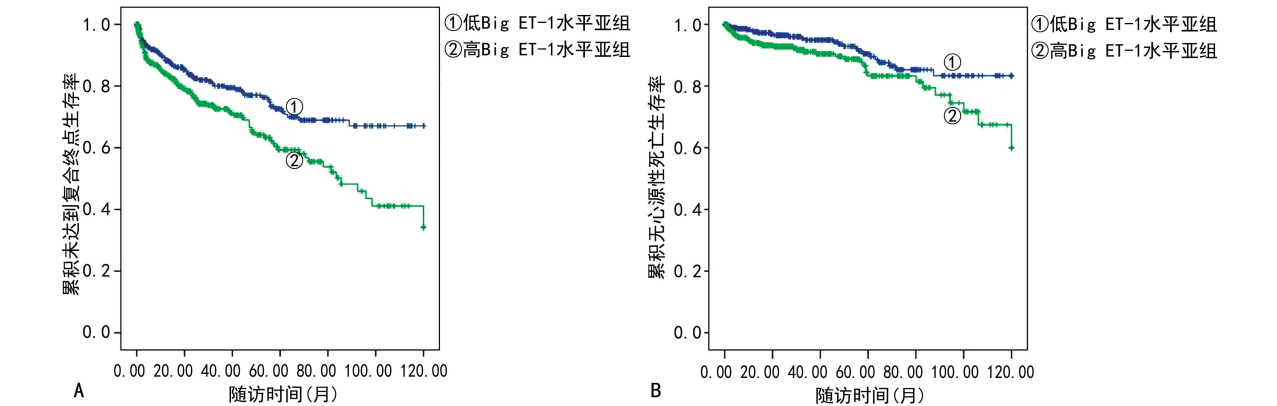
续表 1 血浆 Big ET-1 水平与 ADHF 患者临床病理特征的关系[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

指标	<i>n</i>	低 Big ET-1 水平亚组(<i>n</i> =417)	高 Big ET-1 水平亚组(<i>n</i> =370)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
使用β受体阻滞剂	644	344(82.49)	300(81.08)	0.263	0.608
使用袢利尿剂	669	340(81.53)	329(88.92)	8.387	0.004
使用噻嗪类利尿剂	30	14(3.36)	16(4.32)	0.500	0.480
使用洋地黄	46	26(6.24)	20(5.41)	0.245	0.621
使用口服强心剂	6	3(0.72)	3(0.81)	0.022	0.883
使用胺碘酮	61	34(8.15)	27(7.30)	0.192	0.661
使用他汀类药物	311	167(40.05)	144(38.92)	0.105	0.746

2.2 ADHF 患者血浆 Big ET-1 水平与实验室检测指标的相关性 经 Spearman 相关分析,血浆 Big ET-1 水平与 HbA1c($r=0.075, P=0.039$)、UA($r=0.256, P<0.001$)、SCr($r=0.346, P<0.001$)、NT-proBNP($r=0.438, P<0.001$)均呈正相关。

2.3 血浆 Big ET-1 水平与 ADHF 患者预后结局的关系 在 31.2 个月的平均随访期内,共有 181 例患

者达到复合终点;其中,66 例患者发生心源性死亡。Kaplan-Meier 生存曲线结果显示,高 Big ET-1 水平亚组 ADHF 患者随访期间达到复合终点(28.38% *vs.* 18.23%)及心源性死亡(10.81% *vs.* 6.24%)的发生率均高于低 Big ET-1 水平亚组($\chi^2=11.035, 5.596, P<0.05$)。见图 1。



注:A为血浆 Big ET-1 水平与 ADHF 患者复合终点事件发生的 Kaplan-Meier 生存曲线;B 为 Big ET-1 水平与 ADHF 患者心源性死亡发生的 Kaplan-Meier 生存曲线。

图 1 血浆 Big ET-1 水平与 ADHF 患者预后结局的 Kaplan-Meier 生存曲线

2.4 血浆 Big ET-1 水平与 ADHF 患者不良结局的关系 经单因素及多因素 Cox 回归分析结果显示,年龄>60 岁、Na>145 mmol/L、NT-proBNP>125 pg/mL 及血浆 Big ET-1 水平>0.54 pmol/L 是 ADHF 患者不良结局的独立危险因素($P<0.05$),见表 2、3。

2.5 血浆 Big ET-1、NT-proBNP 对 ADHF 患者不良结局的预测价值 NT-proBNP(AUC 为 0.869)、

血浆 Big ET-1 水平(AUC 为 0.800)均有良好的单独预测 ADHF 患者不良结局的效能,但二者联合预测(AUC 为 0.902)的效能更佳($P<0.001$)。此外,经 NRI 和 IDI 分析,血浆 Big ET-1 被证明与 NT-proBNP 具有相似的风险分层($NRI=5.40\%, 95\% CI 0.16\sim 0.27, P=0.627$; $IDI=2.53\%, 95\% CI 0.002\sim 0.053, P=0.072$)。见表 4。

表 2 单因素 Cox 回归分析 ADHF 患者不良结局的影响因素

变量	OR (95%CI)	<i>P</i>
年龄(18~60 岁 <i>vs.</i> >60 岁)	1.017(1.005~1.030)	0.006
性别(男 <i>vs.</i> 女)	1.021(0.751~1.389)	0.894
BMI(≤ 28 kg/m ² <i>vs.</i> >28 kg/m ²)	0.989(0.959~1.021)	0.502
高血压(是 <i>vs.</i> 否)	1.128(0.842~1.512)	0.419
糖尿病(是 <i>vs.</i> 否)	1.329(0.987~1.788)	0.061
高脂血症(是 <i>vs.</i> 否)	1.407(1.051~1.884)	0.022
高尿酸血症(是 <i>vs.</i> 否)	1.032(0.771~1.383)	0.831
慢性阻塞性肺疾病(是 <i>vs.</i> 否)	1.677(0.688~4.086)	0.255

续表 2 单因素 Cox 回归分析 ADHF 患者不良结局的影响因素

变量	OR (95 %CI)	P
AF/AFL(是 <i>vs.</i> 否)	1.020(0.760~1.369)	0.896
HF 病因(缺血性心脏病 <i>vs.</i> 其他)	0.935(0.822~1.064)	0.311
HF 分型(HFrEF <i>vs.</i> 其他)	0.842(0.715~0.992)	0.040
心率(≤100 次/min <i>vs.</i> >100 次/min)	0.999(0.994~1.005)	0.845
收缩压(≤120 mmHg <i>vs.</i> >120 mmHg)	0.996(0.990~1.002)	0.151
舒张压(≤90 mmHg <i>vs.</i> >90 mmHg)	0.995(0.988~1.003)	0.211
LVEF(<50 % <i>vs.</i> ≥50 %)	0.992(0.984~1.001)	0.070
LVEDD(≤55 mm <i>vs.</i> >55 mm)	1.007(0.993~1.021)	0.350
Hb(≤12 g/dL <i>vs.</i> >12 g/dL)	0.934(0.872~0.999)	0.047
HbA1c(≤6 % <i>vs.</i> >6 %)	1.027(0.907~1.164)	0.670
BUN(≤20 mg/dL <i>vs.</i> >20 mg/dL)	1.015(1.003~1.028)	0.015
Na(≤145 mmol/L <i>vs.</i> >145 mmol/L)	0.941(0.905~0.978)	0.002
K(<3.5 mmol/L <i>vs.</i> ≥3.5 mmol/L)	1.188(0.895~1.576)	0.233
UA(≤7 mg/dL <i>vs.</i> >7 mg/dL)	1.026(0.963~1.095)	0.425
SCr(≤1.2 mg/dL <i>vs.</i> >1.2 mg/dL)	1.341(1.089~1.652)	0.006
eGFR[≤120 mL(min • 1.73 m ²) <i>vs.</i> >120 mL(min • 1.73 m ²)]	0.987(0.979~0.994)	<0.001
NT-proBNP (≤125 pg/mL <i>vs.</i> >125 pg/mL)	2.415(1.188~4.907)	0.015
使用 ACEI(是 <i>vs.</i> 否)	0.884(0.660~1.184)	0.408
使用 ARB(是 <i>vs.</i> 否)	0.918(0.657~1.284)	0.619
使用 MR 阻滞剂(是 <i>vs.</i> 否)	1.520(1.002~2.306)	0.049
使用 CCB(是 <i>vs.</i> 否)	1.200(0.844~1.706)	0.311
使用 β 受体阻滞剂(是 <i>vs.</i> 否)	1.203(0.896~1.616)	0.219
使用袢利尿剂(是 <i>vs.</i> 否)	1.118(0.733~1.705)	0.606
使用噻嗪类利尿剂(是 <i>vs.</i> 否)	1.520(0.803~2.876)	0.199
使用洋地黄(是 <i>vs.</i> 否)	0.659(0.347~1.253)	0.204
使用口服强心剂(是 <i>vs.</i> 否)	3.891(1.441~10.506)	0.007
使用胺碘酮(是 <i>vs.</i> 否)	1.524(0.975~2.382)	0.065
使用他汀类药物(是 <i>vs.</i> 否)	1.363(1.017~1.827)	0.038
血浆 Big ET-1 水平(≤0.54 pmol/L <i>vs.</i> >0.54 pmol/L)	1.642(1.222~2.207)	0.001

表 3 多因素 Cox 回归分析 ADHF 患者不良结局的影响因素

变量	OR (95 %CI)	P
年龄(18~60 岁 <i>vs.</i> >60 岁)	1.018(1.003~1.034)	0.020
高脂血症(是 <i>vs.</i> 否)	1.361(0.935~1.982)	0.108
HF 分型(HFrEF <i>vs.</i> 其他)	0.818(0.678~1.001)	0.315
Hb(≤12 g/dL <i>vs.</i> >12 g/dL)	0.955(0.884~1.031)	0.238
BUN(≤20 mg/dL <i>vs.</i> >20 mg/dL)	0.997(0.978~1.016)	0.759
Na(≤145 mmol/L <i>vs.</i> >145 mmol/L)	0.956(0.918~0.995)	0.026
SCr(≤1.2 mg/dL <i>vs.</i> >1.2 mg/dL)	1.050(0.644~1.712)	0.846
eGFR(≤120 mL/min/1.73 m ² <i>vs.</i> >120 mL/min/1.73 m ²)	0.992(0.979~1.005)	0.214
NT-proBNP (≤125 pg/mL <i>vs.</i> >125 pg/mL)	2.330(1.887~3.558)	0.038
使用 MR 阻滞剂(是 <i>vs.</i> 否)	1.183(0.868~7.211)	0.094
使用口服强心剂(是 <i>vs.</i> 否)	2.484(0.856~7.211)	0.094
使用他汀类药物(是 <i>vs.</i> 否)	0.950(0.649~1.390)	0.792
血浆 Big ET-1 水平(≤0.54 pmol/L <i>vs.</i> >0.54 pmol/L)	1.565(1.158~3.267)	0.004

表 4 血浆 Big ET-1 水平、NT-proBNP 对 ADHF 患者不良结局的预测价值

变量	AUC	P	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	最佳临界值	95%CI
Big ET-1	0.800	<0.001	92.3	59.1	0.514	0.525 pmol/L	0.768~0.833
NT-proBNP	0.869	<0.001	95.6	63.3	0.589	577.7 pg/mL	0.844~0.894
联合预测	0.902	<0.001	84.5	82.1	0.666	—	0.880~0.925

注：—为此项无数据。

3 讨 论

在过去 30 年中,尽管 HF 的治疗取得了巨大进展,但由于潜在病因的高度异质性,患者的治疗结局仍差强人意,患者病死率和再住院的风险仍然较高^[9-10]。预后生物标志物的检测有助于患者的危险分层,本研究结果显示,血浆 Big ET-1 水平与首次入院的 ADHF 患者的短期不良结局风险增加有关。在调整其他临床指标后,这种预测能力仍然存在。因此, Big ET-1 作为一种新的实用生物标志物可能有助于辅助 NT-proBNP 识别 ADHF 患者心源性死亡、因 HF 再入院、LVAD 植入及心脏移植事件的发生风险。

ET-1 被认为是最有效和疗效持久的血管收缩剂,可以在许多细胞类型中合成和分泌,包括心肌细胞、肝细胞、肾上皮细胞、白细胞、巨噬细胞和内皮细胞^[11]。循环中的 ET-1 通过与两种特定受体结合产生生物学效应,即 ETA 和 ETB^[12]。在 HF 患者中,ETA 上调,而 ETB 下调,导致负性变力和促心律失常效应^[13]。一方面,ET-1 通过诱导炎症和肾素-血管紧张素-醛固酮系统刺激心脏重塑。另一方面,ET-1 也促进血管加压素与去甲肾上腺素的形成^[14-15]。Big ET-1 是 ET-1 的非活性前体, Big ET-1 在体内的半衰期远长于 ET-1,约为 23 min,这种特征可能使 Big ET-1 比 ET-1 更具有作为预后生物标志物的优势^[16]。血浆 Big ET-1 水平已被确定为冠状动脉疾病病情严重程度和临床结局的新标志物^[17-18]。既往研究报道表明, Big ET-1 使预测 AF 患者全因死亡率和主要心血管不良事件风险的准确性提高了 32%^[18]。此外,已有研究发现了 Big ET-1 与稳定有症状的 HF 患者住院/长期结局及 ADHF 短期结局均有相关性^[5],而本研究进一步证实了其可预测 ADHF 患者不良结局。本研究招募了 787 例连续入院的 ADHF 患者,并计算出 Big ET-1 水平预测不良结局的 AUC 为 0.800。Big ET-1 与 NT-proBNP 具有相似的分层能力,可独立地指示复合终点事件的发生;且二者联合后,能够提高不良结局的预测效能,说明 Big ET-1 与 NT-proBNP 在 ADHF 进展中可能具有不同的作用机制,它们协同作用,通过各种途径和机制促进疾病进展。

然而本研究也存在局限性。第一,本研究数据来源为单中心患者,且患者仅限于入住 ICU 的患者,而随后入住其他病房的 ADHF 患者未纳入,应扩大研究人群进一步分析。第二,血浆 Big ET-1 水平对治疗后的 ADHF 患者预后的预测能力尚不清楚。第

三,本研究未进一步探究 Big ET-1 水平与 ADHF 患者肾功能的相关性。最后,在随访期间未进行监测,无法确定 ADHF 患者血浆 Big ET-1 水平变化是暂时的还是永久性的,也无法分析其动态变化。

综上所述,血浆 Big ET-1 水平升高与 ADHF 患者预后不良结局相关,可作为有效的预测 ADHF 的生物标志物。

参考文献

[1] 梁倩,刘静,柳红娟,等.急性失代偿性心力衰竭患者运动康复的研究进展[J].中华护理杂志,2022,57(5):625-630.

[2] HEIDARPOUR M,BASHIRI S,VAKHSHOORI M,et al. The association between platelet-to-lymphocyte ratio with mortality among patients suffering from acute decompensated heart failure[J]. BMC Cardiovasc Disord,2021,21(1):454.

[3] SONG C P,WANG S W,GUO Y,et al. Plasma big endothelin-1 predicts new-onset atrial fibrillation after surgical septal myectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. BMC Cardiovasc Disord,2019,19(1):122.

[4] 郑阳,刘晓唤,马维冬,等.冠脉支架植入后患者血浆 big ET-1、NT-proBNP 与支架内再狭窄的关系[J].西安交通大学学报(医学版),2018,39(3):332-335.

[5] MO R,YANG Y M,YU L T,et al. Elevated plasma big endothelin-1 at admission is associated with poor short-term outcomes in patients with acute decompensated heart failure[J]. Front Cardiovasc Med,2021,8:629268.

[6] KURMANI S,SQUIRE I. Acute heart failure: definition, classification and epidemiology[J]. Curr Heart Fail Rep, 2017,14(5):385-392.

[7] 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):760-89.

[8] 张琰,黎剑泉,缪绯,等.难治性高血压患者血压变异性及肾功能损害的相关性[J].广东医学,2018,39(2):259-260.

[9] 刘睿,邢玉,李荣,等.左西孟旦联合托伐普坦在急性失代偿性心力衰竭中的应用[J].实用医学杂志,2017,33(18):3107-3109.

[10] SONI S,PANWAR Y,BHARANI A. Do we need a simplified model to predict outcomes in patients hospitalized with acute decompensated heart failure? Results from the role of sodium in heart failure outcomes prediction ('SHOUT-PREDICTION') study[J]. Indian Heart J, 2021,73(4):458-463.

(下转第 1501 页)

[7] 路保赛, 国平英, 刘凯隆, 等. 核因子- κ B/白细胞介素 1β 在脂多糖诱导小鼠附睾炎中的作用研究[J]. 浙江医学, 2020, 42(12):1232-1236.

[8] 邓春华, 商学军. 精索静脉曲张诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华男科杂志, 2015, 22(11):1035-1042.

[9] BERTOLOTTO M, CANTISANI V, DRUDI F M, et al. Varicocele. Classification and pitfalls [J]. Andrology, 2021, 9(5):1322-1330.

[10] COLLODEL G, MORETTI E, NOTO D, et al. Fatty acid profile and metabolism are related to human sperm parameters and are relevant in idiopathic infertility and varicocele[J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020:3640450.

[11] 袁启龙, 蒋满波, 陆杉, 等. 轻中度精索静脉曲张所致精子 DNA 碎片异常行保守干预对体外受精胚胎质量的影响[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(12):1644-1648.

[12] 聂载辉, 宁金卓, 余伟民, 等. 大黄素对精索静脉曲张缺氧模型精原细胞的保护作用[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(3):500-502.

[13] REZAEIAN A H, LI C F, WU C Y, et al. Author correction; a hypoxia-responsive TRAF6-ATM-H2AX signaling axis promotes HIF1 α activation, tumorigenesis and metastasis[J]. Nat Cell Biol, 2020, 22(7):907.

[14] 李宏军, 王裕中, 张志超. MSV 术结合葡萄糖酸锌治疗精索静脉曲张性不育症效果及对血清 INHB、HIF-1 α 影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(8):1204-1207.

[15] WANG D F, ZHAO W, LIU J R, et al. Effects of HIF-1 α on spermatogenesis of varicocele rats by regulating VEGF/PI3K/Akt signaling pathway [J]. Reprod Sci, 2021, 28(4):1161-1174.

[16] WU Y H, WANG J K, ZHAO T X, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate exposure leads to ferroptosis via the HIF-1 α /HO-1 signaling pathway in mouse testes[J]. J Hazard Mater, 2022, 426(1):127807.

[17] LIU Y, MO C F, LUO X Y, et al. Activation of toll-like receptor 3 induces interleukin-1 receptor antagonist expression by activating the interferon regulatory factor 3 [J]. J Innate Immun, 2020, 12(4):304-320.

[18] CUI Z W, KONG L L, ZHAO F, et al. Bacteria-induced IL-1 β and its receptors in snakehead (channa argus): evidence for their involvement in antibacterial innate immunity[J]. Fish Shellfish Immunol, 2020, 100(1):309-316.

[19] 胡素芹, 胡珂, 刘殿龙, 等. 急性热应激对睾丸免疫微环境相关蛋白的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(5):521-524.

[20] KIZILAY G, BAYRAM S, ERSOY O, et al. Role of JNK, TGF- β 1, Akt, IL-1 β and INSL-3 in proanthocyanidin protection against apoptosis in diabetic rat testis[J]. Biotech Histochem, 2022, 97(5):363-371.

[21] PAIRA D A, SILVERA-RUIZ S, TISSERA A, et al. Interferon γ , IL-17, and IL-1 β impair sperm motility and viability and induce sperm apoptosis [J]. Cytokine, 2022, 152:155834.

[22] VAZ A D C, PACCOLA C C, MENDES T B, et al. Sertoli cell alterations in peripubertal varicocele rats: evidence of primary damage on spermatogenesis [J]. J Histochem Cytochem, 2020, 68(3):185-198.

[23] WANG M M, CHEN Y, PAN Q J, et al. Co-culture of sperm with sertoli cells can improve IVF outcomes by increasing sperm motility in mice[J]. Theriogenology, 2021, 172(1):20-26.

(收稿日期:2022-10-13 修回日期:2023-02-17)

(上接第 1495 页)

[11] HARTOPO A B, SUKMASARI I, PUSPITAWATI I, et al. Serum endothelin-1 correlates with myocardial injury and independently predicts adverse cardiac events in non-ST-elevation acute myocardial infarction[J]. Int J Vasc Med, 2020, 2020:9260812.

[12] JENKINS H N, RIVERA-GONZALEZ O, GIBERT Y, et al. Endothelin-1 in the pathophysiology of obesity and insulin resistance[J]. Obes Rev, 2020, 21(12):e13086.

[13] 林先萍, 林丽霞, 陈耿仟, 等. 血浆内皮素-1、D-二聚体水平与老年急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓预后的关系[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(5):1050-1053.

[14] ZYMLINSKI R, SIERPINSKI R, METRA M, et al. Elevated plasma endothelin-1 is related to low natriuresis, clinical signs of congestion, and poor outcome in acute heart failure[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(6):3536-3544.

[15] CASTIGLIONE V, AIMO A, VERGARO G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2022, 27(2):625-643.

[16] ZHANG C L, XIE S, QIAO X, et al. Plasma endothelin-1-related peptides as the prognostic biomarkers for heart failure: a PRISMA-compliant meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(50):e9342.

[17] ZHANG C, TIAN J, JIANG L, et al. Prognostic value of plasma big endothelin-1 level among patients with three-vessel disease: a cohort study[J]. J Atheroscler Thromb, 2019, 26(11):959-969.

[18] WU S, YANG Y M, ZHU J, et al. The association between plasma big endothelin-1 levels at admission and long-term outcomes in patients with atrial fibrillation[J]. Atherosclerosis, 2018, 272:1-7.

(收稿日期:2022-09-26 修回日期:2023-01-29)