



(OSID 码)

· 论著 ·

尿脑钠肽和 β_2 -微球蛋白与慢性心力衰竭的关系研究

袁晓红¹, 李鹏², 李雨微³, 李雯¹, 赵帆¹

【摘要】 背景 由于慢性心力衰竭 (CHF) 诊断尚无统一的金标准, 且缺乏客观准确的诊断标准, 而找到一种无创的、客观的诊断手段和指标是目前面临的主要问题。目的 分析尿脑钠肽 (BNP) 和 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG) 与 CHF 的关系。方法 选取 2017 年 1 月—2018 年 6 月西安交通大学第一附属医院心内科收治的 CHF 患者 133 例作为观察组, 选取同时期于本院体检健康者 100 例作为对照组, 比较两组受试者尿 BNP、 β_2 -MG, 不同纽约心脏病协会 (NYHA) 分级 CHF 患者尿 BNP、 β_2 -MG。对 CHF 患者进行至少 1 年的随访, 记录患者一般资料及尿 BNP、 β_2 -MG、生存情况, 并根据生存情况将所有 CHF 患者分为预后良好组 ($n=104$) 和预后不良组 ($n=29$)。尿 BNP、 β_2 -MG 与 CHF 患者 NYHA 分级的相关性分析采用 Spearman 秩相关分析; CHF 患者预后的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。结果 观察组患者尿 BNP、 β_2 -MG 高于对照组 ($P<0.05$)。NYHA 分级 II、III、IV 级患者尿 BNP、 β_2 -MG 高于 I 级 ($P<0.05$), NYHA 分级 III、IV 级患者尿 BNP、 β_2 -MG 高于 II 级 ($P<0.05$), NYHA 分级 IV 级患者尿 BNP、 β_2 -MG 高于 III 级 ($P<0.05$)。Spearman 秩相关分析结果显示, CHF 患者的尿 BNP、 β_2 -MG 与 NYHA 分级呈正相关 (r_s 值分别为 0.705、0.437, $P<0.05$)。预后不良组与预后良好组患者年龄、心力衰竭部位、NYHA 分级、左心室射血分数、尿 BNP 及 β_2 -MG 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, NYHA 分级 III 级 ~ IV 级 [$OR=5.249$, 95% CI (2.771, 9.944)]、左心室射血分数 $<40\%$ [$OR=3.916$, 95% CI (1.618, 9.478)]、尿 BNP ≥ 100 ng/L [$OR=5.286$, 95% CI (2.490, 11.219)]、 β_2 -MG ≥ 3.0 mg/L [$OR=2.901$, 95% CI (1.555, 5.410)] 是 CHF 患者预后的危险因素 ($P<0.05$)。结论 CHF 患者尿 BNP 和 β_2 -MG 升高, 并与患者心功能分级呈正相关, 且尿 BNP ≥ 100 ng/L、 β_2 -MG ≥ 3.0 mg/L 是 CHF 患者预后的危险因素。

【关键词】 心力衰竭; 利钠肽; 脑; β_2 -微球蛋白; 预后; 影响因素研究

【中图分类号】 R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.06.004

袁晓红, 李鹏, 李雨微, 等. 尿脑钠肽和 β_2 -微球蛋白与慢性心力衰竭的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (6): 17-21. [www.syxnf.net]

YUAN X H, LI P, LI Y W, et al. Relationship between levels of urinary brain natriuretic peptide and beta 2-microglobulin and chronic heart failure [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (6): 17-21.

Relationship between Levels of Urinary Brain Natriuretic Peptide and Beta 2-microglobulin and Chronic Heart Failure

YUAN Xiaohong¹, LI Peng², LI Yuwei³, LI Wen¹, ZHAO Fan¹

1. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

2. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

3. Genetic Center, Northwest Women and Children's Hospital, Xi'an 710061, China

Corresponding author: LI Peng, E-mail: lipeng982@yeah.net

【Abstract】 **Background** At present, there is no unified gold standard for chronic heart failure (CHF) diagnosis, and there is a lack of objective and accurate diagnostic standard, therefore finding a noninvasive and objective diagnostic method and indicators is the main problem now. **Objective** To investigate the relationship between levels of urinary brain natriuretic peptide (BNP) and beta 2-microglobulin (β_2 -MG) and CHF. **Methods** A total of 133 CHF patients were selected from the Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University as observation group from January 2017 to June 2018, and 100 normal people who underwent physical examination at the same time in this hospital were selected as control group. Urine BNP, β_2 -MG levels were compared between the observation group and control group and patients with different NYHA grades. CHF patients were followed up for at least one year. General data, levels of urine BNP, β_2 -MG and survival

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (2019SF-230)

1. 710004 陕西省西安市, 西安交通大学第二附属医院检验科 2. 710061 陕西省西安市, 西安交通大学第一附属医院检验科 3. 710061 陕西省西安市, 西北妇女儿童医院遗传中心

通信作者: 李鹏, E-mail: lipeng982@yeah.net

condition were recorded. All CHF patients were divided into good prognosis group ($n=104$) and poor prognosis group ($n=29$). Correlation of levels of urine BNP, β_2 -MG and NYHA grades of CHF patients was analyzed by Spearman rank correlation analysis; multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influence factors of prognosis of CHF patients.

Results Urine BNP and β_2 -MG levels in observation group were statistically significantly higher than those in control group ($P<0.05$). Urine BNP and β_2 -MG levels in patients with NYHA grade- II, - III and - IV were statistically significantly higher than those in patients with NYHA grade- I ($P<0.05$); levels of urine BNP and β_2 -MG in patients with NYHA grade- III and - IV were statistically significantly higher than those in patients with NYHA grade- II ($P<0.05$); levels of urine BNP and β_2 -MG in patients with NYHA grade-IV were statistically significantly higher than those in patients with grade- III ($P<0.05$). Spearman rank correlation analysis result showed that, levels of urine BNP and β_2 -MG in CHF patients were positively correlated with NYHA classification (r_s values were 0.705, 0.437, respectively, $P<0.05$). There were statistically significant differences in age, heart failure site, NYHA grade, left ventricular ejection fraction, levels of urine BNP and β_2 -MG between poor prognosis group and good prognosis group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that, NYHA grade- III - IV [$OR=5.249$, 95% CI (2.771, 9.944)], LVEF $<40\%$ [$OR=3.916$, 95% CI (1.618, 9.478)], urine BNP ≥ 100 ng/L [$OR=5.286$, 95% CI (2.490, 11.219)] and β_2 -MG ≥ 3.0 mg/L [$OR=2.901$, 95% CI (1.555, 5.410)] were the risk factors for prognosis of CHF patients ($P<0.05$).

Conclusion Urine BNP and β_2 -MG levels increased in CHF patients, and are positively correlated with the cardiac function grading. Urine BNP ≥ 100 ng/L and β_2 -MG ≥ 3.0 mg/L are the risk factors for prognosis of CHF patients.

【Key words】 Heart failure; Natriuretic peptide, brain; Beta 2-microglobulin; Prognosis; Root case analysis

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是由于心脏器质性或功能性损伤造成的心脏射血充盈能力不足引起的一系列综合征, 以心脏功能不全、外周血流分布异常及神经内分泌激活为主要表现^[1]。CHF 的发生与多种因素有关, 也是各种心血管疾病的终末阶段表现, 具有较高的发病率和病死率。研究表明, CHF 患者的生存时间与恶性肿瘤患者的生存时间相似, 已严重威胁人们的生命健康^[2]。CHF 诊断尚无统一金标准, 缺乏客观准确的诊断标准, 这也是患者病死率高的主要原因^[3]。目前, 临床上主要采用纽约心脏病协会 (NYHA) 分级评价患者心力衰竭的严重程度、预测预后, 但 NYHA 分级主要取决于患者的症状自评, 其准确性受到医生的临床判断和患者配合程度的影响^[4], 而找到一种无创的、客观的诊断手段和指标是现在面临的主要问题。脑钠肽 (BNP)、N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 在调节心脏自身稳定方面具有重要作用, 且经大量研究证实, BNP 和 NT-proBNP 对 CHF 患者具有较高的诊断价值, 并能有效预测患者预后^[5]。但对于 CHF 患者尿中的相关指标研究较少, 且不同病因引起 CHF 的过程、临床表现和预后也有所差异, 而在这个差异中蛋白质的特征发挥了决定性作用^[6]。本研究旨在分析尿 BNP 和 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG) 在 CHF 患者中的变化, 并探讨其对患者预后的影响, 为临床上诊断 CHF 和预测患者预后提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月—2018 年 6 月西安交通大学第一附属医院内科收治的 CHF 患者 133 例作为观察组, 均符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南

2014》^[7]中 CHF 的诊断标准; 其中男 75 例, 女 58 例; 年龄 41~80 岁, 平均年龄为 (58.3 ± 7.1) 岁; 左心衰竭 55 例, 右心衰竭 42 例, 全心衰竭 36 例; 主要病因: 冠心病 51 例, 高血压心脏病 30 例, 瓣膜性心脏病 25 例, 风湿性心脏病 16 例, 扩张性心肌病 11 例; NYHA 分级: I 级 33 例, II 级 42 例, III 级 36 例, IV 级 22 例。排除标准: (1) 合并急性心力衰竭、急性冠脉综合征、急性心肌梗死、脑血管意外或近 3 个月内有心肌梗死病史者; (2) 合并慢性阻塞性肺疾病、肺功能不全或肺栓塞等者; (3) 伴有肝功能异常、甲状腺功能异常或其他代谢性疾病者; (4) 合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病等者。选取同时期于本院体检健康者 100 例作为对照组, 其中男 53 例, 女 47 例; 年龄 35~75 岁, 平均年龄为 (57.1 ± 6.8) 岁。两组受试者性别 ($\chi^2=0.265$, $P=0.607$)、年龄 ($t=1.300$, $P=0.195$) 比较, 差异无统计学意义。本研究经西安交通大学第一附属医院医学伦理委员会审核批准, 所有受试者对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 BNP 及 β_2 -MG 所有受试者在入院 24 h 内抽取晨尿, 采用微粒子酶免疫分析法检测尿 BNP, 使用德国 Alegria 全自动免疫分析仪及相关配套试剂盒检测, 严格按照说明书进行操作。同时采用迈瑞 UA-5800 全自动干化学尿液分析仪检测尿 β_2 -MG, 为避免尿液结晶, 取尿后采用普通离心机 (Eppendorf 公司) 3 000 r/min 离心 10 min (离心半径 10 cm), 取上清液进行检测。

1.3 随访 对所有 CHF 患者进行至少 1 年的随访, 随访方式为电话或门诊随访, 记录患者性别、年龄、心力衰竭部位、NYHA 分级、使用 β -受体阻滞剂情况、使

用血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) / 血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB) 情况、使用地高辛情况、使用螺内酯情况、左心室射血分数、尿 BNP 及 β_2 -MG、心肌酶谱、心动过速、生存情况, 并根据生存情况将所有 CHF 患者分为预后良好组 ($n=104$) 和预后不良组 ($n=29$), 即死亡为预后不良。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。计数资料比较采用 χ^2 检验; 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间分析采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 q 检验; 尿 BNP、 β_2 -MG 与 CHF 患者 NYHA 分析采用 Spearman 秩相关; CHF 患者预后的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与观察组受试者尿 BNP、 β_2 -MG 比较 对照组受试者尿 BNP 为 (15 ± 6) ng/L、 β_2 -MG 为 (1.3 ± 0.3) mg/L; 观察组患者尿 BNP 为 (90 ± 16) ng/L、 β_2 -MG 为 (2.9 ± 0.7) mg/L。观察组患者尿 BNP、 β_2 -MG 高于对照组, 差异有统计学意义 (t 值分别为 16.294、9.815, $P<0.001$)。

2.2 不同 NYHA 分级 CHF 患者尿 BNP、 β_2 -MG 比较 不同 NYHA 分级 CHF 患者尿 BNP、 β_2 -MG 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 其中 NYHA 分级 II、III、IV 级患者尿 BNP、 β_2 -MG 高于 I 级, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), NYHA 分级 III、IV 级患者尿 BNP、 β_2 -MG 高于 II 级, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), NYHA 分级 IV 级患者尿 BNP、 β_2 -MG 高于 III 级, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 1)。

表 1 不同 NYHA 分级 CHF 患者尿 BNP、 β_2 -MG 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of urine BNP and β_2 -MG in CHF patients with different NYHA grades

NYHA 分级 (级)	例数	尿 BNP (ng/L)	β_2 -MG (mg/L)
I	33	36 ± 12	1.9 ± 0.3
II	42	68 ± 20^a	2.4 ± 0.5^a
III	36	107 ± 22^{ab}	3.1 ± 0.9^{ab}
IV	22	133 ± 25^{abc}	5.4 ± 1.2^{abc}
F 值		134.654	109.128
P 值		<0.001	<0.001

注: NYHA= 纽约心脏病协会, BNP= 脑钠肽, β_2 -MG= β_2 微球蛋白; 与 I 级比较, $^aP<0.05$; 与 II 级比较, $^bP<0.05$; 与 III 级比较, $^cP<0.05$

2.3 相关性分析 经 Spearman 秩相关分析结果显示, CHF 患者的尿 BNP、 β_2 -MG 与 NYHA 分级呈正相关 (r_s 值分别为 0.705、0.437, $P<0.05$)。

2.4 随访 CHF 患者随访期间, 有 37 例患者于出院后

3 个月内因心力衰竭复发后再次入院, 41 例患者出现心脏不良事件, 29 例患者死亡 (其中心力衰竭 13 例、心脏不良事件 8 例、多器官功能衰竭 8 例)。

2.5 CHF 患者预后影响因素的单因素分析 预后不良组与预后良好组患者年龄、心力衰竭部位、NYHA 分级、左心室射血分数、尿 BNP 及 β_2 -MG 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 预后不良组与预后良好组患者性别、心肌酶谱、心动过速及使用 β -受体阻滞剂、ACEI/ARB、地高辛、螺内酯者所占比例比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 2)。

2.6 多因素分析 以患者预后为因变量 (赋值: 预后良好 =0, 预后不良 =1), 以单因素分析有统计学差异的指标为自变量 (赋值: 年龄 <60 岁 =0, ≥ 60 岁 =1; 心力衰竭部位: 左心衰竭 =0, 右心衰竭 =1, 全心衰竭 =2; NYHA 分级: I 级 ~ II 级 =0, III ~ IV 级 =1; 左心室射血分数: $\geq 40\%$ =0, $<40\%$ =1; 尿 BNP: <100 ng/L =0, ≥ 100 ng/L =1; 尿 β_2 -MG: <3.0 mg/L =0, ≥ 3.0 mg/L =1) 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, NYHA 分级 III ~ IV 级、左心室射血分数 $<40\%$ 、尿 BNP ≥ 100 ng/L、 β_2 -MG ≥ 3.0 mg/L 是 CHF 患者预后的危险因素 ($P<0.05$, 见表 3)。

表 3 CHF 患者预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of prognosis in CHF patients

变量	β	SE	Wald χ^2 值	OR (95%CI)	P 值
NYHA 分级 III ~ IV 级	1.658	0.326	25.866	5.249 (2.771, 9.944)	<0.001
左心室射血分数 $<40\%$	1.365	0.451	9.160	3.916 (1.618, 9.478)	0.001
BNP ≥ 100 ng/L	1.655	0.384	18.800	5.286 (2.490, 11.219)	<0.001
β_2 -MG ≥ 3.0 mg/L	1.065	0.318	11.216	2.901 (1.555, 5.410)	<0.001

3 讨论

心脏在维持全身血供的过程中不仅受到自身结构和功能影响, 还受到其他系统的调控, 而心脏负荷过重、感染、心律失常、心肌收缩力异常等是 CHF 常见的致病因素^[8]。因此 CHF 的发生不但受多种因素的共同作用, 还会对全身各个系统造成直接或间接损伤。相关研究表明, 心力衰竭患者大多伴有不同程度的肾脏功能损伤, 病死率明显高于肾功能正常的 CHF 患者^[9], 此外, CHF 患者在治疗过程中使用的利尿剂、抗生素等药物会通过肾脏排泄而造成肾脏的进一步损伤, 使患者病情加重, 影响预后^[10]。

目前, 临床上已经明确了 BNP 是诊断、评价心力衰竭最常用的指标, 其在机体的多个环节中发挥了重要作用, 并具有较强的扩张血管、排钠利尿、维持血压及体液平衡、调控心室结构和血流动力学等特点, 其也是抵抗心脏超负荷和心肌纤维化的重要因素^[11]。CHF 患

表2 CHF患者预后影响因素的单因素分析 [n(%)]

Table 2 Single factor analysis of influencing factors of prognosis in CHF patients

临床特征	预后不良组 (n=29)	预后良好组 (n=104)	χ^2 值	P 值
性别			0.061	0.516
男	17 (58.6)	58 (55.8)		
女	12 (41.4)	46 (44.2)		
年龄 (岁)			6.182	0.025
≥ 60	19 (65.5)	53 (51.0)		
<60	10 (34.5)	51 (49.0)		
心力衰竭部位			8.164	0.013
左心衰竭	9 (31.0)	46 (44.2)		
右心衰竭	4 (13.8)	38 (36.6)		
全心衰竭	16 (55.2)	20 (19.2)		
NYHA 分级 (级)			15.265	<0.001
I	0	33 (31.7)		
II	2 (6.9)	40 (38.5)		
III	10 (34.5)	26 (25.0)		
IV	17 (58.6)	5 (4.8)		
使用 β -受体阻滞剂	12 (41.4)	53 (51.0)	2.162	0.056
使用 ACEI/ARB	15 (51.7)	46 (44.2)	2.081	0.058
使用地高辛	10 (34.5)	50 (48.1)	1.619	0.073
使用螺内酯	16 (55.2)	49 (47.1)	0.615	0.315
左心室射血分数 (%)			11.846	<0.001
≥ 40	5 (17.2)	63 (60.6)		
<40	24 (82.8)	41 (39.4)		
BNP (ng/L)			10.681	0.001
≥ 100	8 (27.6)	36 (34.6)		
<100	21 (72.4)	68 (65.4)		
β_2 -MG (mg/L)			7.346	0.018
≥ 3.0	10 (34.6)	49 (47.1)		
<3.0	19 (65.5)	55 (52.9)		
心肌酶谱			0.615	0.284
异常	9 (31.0)	45 (43.3)		
正常	20 (69.0)	59 (56.7)		
心动过速			0.668	0.267
有	11 (37.9)	48 (46.2)		
无	18 (62.1)	56 (53.8)		

注: ACEI= 血管紧张素转化酶抑制剂, ARB= 血管紧张素 II 受体阻滞剂

者交感神经和肾素血管紧张素系统的过度激活导致外周血管阻力、心脏负荷、血容量增加, 为抵抗或延缓心脏负荷增加和肾脏钠潴留, 可促进心肌细胞 BNP 的分泌^[12]。近年来发现 BNP 不仅能反映 CHF 患者心室功能改变情况, 还与 CHF 的严重程度密切相关^[13], 但对于 CHF 患者尿 BNP 变化的研究和临床报道较少。

β_2 -MG 是人体白细胞抗原分子的一个轻链, 主要由

淋巴细胞产生, 参与了淋巴细胞识别和杀伤作用的过程, 以往大多数研究着眼于血清 β_2 -MG 与肾功能关系^[14], 而近些年部分研究发现, β_2 -MG 与 CHF 的发生、发展也有重要的关联^[15]。有研究显示, β_2 -MG 主要是通过参与炎性机制促进 CHF 的发生、发展^[16-17]。正常情况下, β_2 -MG 多存在于血清当中, 尿液中极低且较稳定, 当机体受损伤, 肾脏功能不全时 β_2 -MG 会以游离的形式出现在尿液中^[18]。

本研究结果显示, 观察组患者的尿 BNP、 β_2 -MG 高于对照组; NYHA 分级 II、III、IV 级患者尿 BNP 和 β_2 -MG 高于 I 级, III、IV 级患者尿 BNP、 β_2 -MG 高于 II 级, IV 级患者尿 BNP、 β_2 -MG 高于 III 级; 且 CHF 患者的尿 BNP、 β_2 -MG 与 NYHA 分级呈正相关, 提示 CHF 患者中尿 BNP、 β_2 -MG 较高, 且随着 NYHA 分级增加而升高, 与杨庆业等^[19]研究结果相一致, 分析其发生机制可能是 CHF 患者在心功能损伤过程中 BNP 和 β_2 -MG 升高, 通过炎性反应和对肾功能影响, 使尿液中的 BNP 和 β_2 -MG 明显升高, 并和心力衰竭的严重程度具有明显相关性。

本研究结果还显示, 尿 BNP ≥ 100 ng/L、 β_2 -MG ≥ 3.0 mg/L 是 CHF 患者预后的危险因素, 说明 CHF 患者尿 BNP、 β_2 -MG 可反映其病情的严重程度, 也预示患者的不良预后。既往研究表明, CHF 患者心功能越差、肾功能损伤也越严重, 导致患者病死率、心血管事件发生风险明显提高^[20], 本研究结果与之一致。但还有研究表明, β_2 -MG 对 CHF 患者心功能分级的敏感性较差^[21], 因此尿 BNP 和 β_2 -MG 能在一定程度上说明 CHF 患者的病情和预后, 但不能完全替代目前的传统检测指标和方法。

综上所述, CHF 患者中尿 BNP 和 β_2 -MG 升高, 并与患者心功能严重程度呈正相关, 且尿 BNP ≥ 100 ng/L、 β_2 -MG ≥ 3.0 mg/L 是 CHF 患者预后的独立危险因素, 但尿液会受到肾功能和其他代谢疾病的影响, 且本研究样本量较小, 因此需进一步深入研究。

作者贡献: 袁晓红进行试验设计与实施、资料收集整理、撰写论文并对文章负责; 袁晓红、李鹏、李雯、赵帆进行试验实施、评估、资料收集; 李雨微进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 倪晶宇, 李澜, 李敏, 等. 慢性心力衰竭与能量代谢重构关系的研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33 (5): 474-477. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.05.025.
- NI J Y, LI L, LI M, et al. Research progress of energy metabolism in chronic heart failure [J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2017, 33 (5): 474-477. DOI: 10.13699/

- j.cnki.1001-6821.2017.05.025.
- [2] SHARMA A, LAVIE C J, BORER J S, et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115 (10): 1428-1434. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.02.024.
- [3] GIBELIN P. An evaluation of symptom classification systems used for the assessment of patients with heart failure in France [J]. *Eur J Heart Fail*, 2001, 3 (6): 739-746. DOI: 10.1016/s1388-9842(01)00206-9.
- [4] BALDASSERONI S, CAPPUGI M, DILAGHI B, et al. Chronic heart failure in the elderly: NYHA vs 6-minute walk test as valid instruments to evaluate cardiac functional capacity [J]. *Eur J Heart Fail*, 2000, 2: 29. DOI: 10.1016/s1388-9842(00)80104-x.
- [5] TROUGHTON R W, FRAMPTON C M, BRUNNER-LA ROCCA H P, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (23): 1559-1567. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu090.
- [6] RODRÍGUEZ-SUÁREZ E, SIWY J, ZÜRBIG P, et al. Urine as a source for clinical proteome analysis: from discovery to clinical application [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1844 (5): 884-898. DOI: 10.1016/j.bbapap.2013.06.016.
- [7] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.02.004.
- [8] MÖCKEL M, MULLER R, SEARLE J, et al. Usefulness of beta 2-microglobulin as a predictor of all-cause and nonculprit lesion-related cardiovascular events in acute coronary syndromes (from the PROSPECT study) [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116 (7): 1034-1040. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.07.017.
- [9] SCHIMMEL A M, BARENTS M, DE JONGSTE M J, et al. High intraindividual variation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in urine of patients with stable chronic heart failure: comparison with plasma [J]. *Clin Chem*, 2016, 62 (2): 407-408. DOI: 10.1373/clinchem.2015.242909.
- [10] KUBÁNEK M, GOODE K M, LÁNSKÁ V, et al. The prognostic value of repeated measurement of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11 (4): 367-377. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp003.
- [11] HAHN R G, JAARSMA T, WALDRÉUS N, et al. Urine measurement indicates the plasma brain natriuretic peptide concentration during optimization of heart failure treatment [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2016, 76 (2): 112-117. DOI: 10.3109/00365513.2015.1108454.
- [12] RIVERAOTERO M, MARIN F, CORTES R, et al. 442 obese subjects with heart failure have lower urinary N-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma levels irrespective of the etiology [J]. *Eur J Heart Fail Suppl*, 2006, 5 (1): 105-106. DOI: 10.1016/s1567-4215(06)80304-8.
- [13] OTAKI Y, WATANABE T, TAKAHASHI H, et al. Comorbid renal tubular damage and hypoalbuminemia exacerbate cardiac prognosis in patients with chronic heart failure [J]. *Clin Res Cardiol*, 2016, 105 (2): 162-171. DOI: 10.1007/s00392-015-0899-z.
- [14] VAN VELDHUISEN D J, RUILOPE L M, MAISEL A S, et al. Biomarkers of renal injury and function: diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (33): 2577-2585. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv588.
- [15] YANG C H, CHANG C H, CHEN T H, et al. Combination of urinary biomarkers improves early detection of acute kidney injury in patients with heart failure [J]. *Circ J*, 2016, 80 (4): 1017-1023. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0886.
- [16] DICK S A, EPELMAN S. Chronic heart failure and inflammation: what do we really know? [J]. *Circ Res*, 2016, 119 (1): 159-176. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308030.
- [17] 周助权, 张民军, 周仁芳, 等. 慢性心力衰竭患者尿液 BNP 检测及其临床意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33 (23): 2911-2912.
- [18] 明亮, 刘瑞涵, 王欣, 等. 急性心力衰竭患者血清胱抑素 C、尿液蛋白标志物水平变化与预后的关系 [J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38 (20): 2915-2917.
- [19] 杨庆业, 王娇, 陈宝珍. B 型利钠肽联合胱抑素 C、 β_2 微球蛋白对慢性心力衰竭的诊断价值 [J]. *中国医师杂志*, 2017, 19 (3): 442-444.
- [20] 宋鉴清, 王齐晖, 李花, 等. 尿液 B 型钠尿肽水平在慢性心力衰竭诊断中的意义 [J]. *中华检验医学杂志*, 2011, 34 (9): 775-778.
- SONG J Q, WANG Q H, LI H, et al. The clinical significance of urinary B-type natriuretic peptide assay for the diagnosis of chronic heart failure [J]. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*, 2011, 34 (9): 775-778.
- [21] 陈运起, 李海丽. 血清胱抑素 C 表达及尿液蛋白标志物水平在急性心力衰竭患者预后评估中的价值 [J]. *河北医药*, 2016, 38 (14): 2117-2120.
- CHEN Y Q, LI H L. The significance of expression levels of serum cystatin C and urine protein markers in prognosis evaluation for patients with acute heart failure [J]. *Hebei Medical Journal*, 2016, 38 (14): 2117-2120.

(收稿日期: 2019-11-30; 修回日期: 2020-04-21)

(本文编辑: 刘新蒙)