

急性心力衰竭短期预后生物标志物研究：现状、局限与未来方向

杨昊瞰, 郭长秀, 彭湘明*

暨南大学附属广州红十字会医院检验科, 广东 广州

收稿日期: 2026年6月13日; 录用日期: 2026年7月6日; 发布日期: 2026年7月13日

摘要

急性心力衰竭(AHF)起病急骤、病情演变迅速, 患者在住院期及出院后早期面临较高的死亡和再住院风险, 精准的短期预后评估对于优化临床决策至关重要。利钠肽和心肌肌钙蛋白等传统生物标志物主要反映容量负荷和心肌损伤, 构成了当前风险评估的核心框架, 但其对炎症、纤维化、系统性应激等多维病理机制覆盖不足。近年来, 可溶性ST2 (sST2)、生长分化因子-15 (GDF-15)和心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)等新型生物标志物分别从心肌应激与重构、系统性应激与整体疾病负担、早期持续性心肌损伤等维度提供了补充信息, 显示出改善短期风险分层的潜力。在此基础上, 整合多病理通路的多标志物联合检测策略较单一指标更能反映AHF的生物学异质性, 初步研究证实其具有额外的预后判别能力。然而, 该领域仍存在研究设计异质性大、检测与阈值标准化不足、终点定义不统一及独立增量价值证据有限等局限。未来研究应推进多中心前瞻性设计、标准化检测与解释框架、基于表型的精准分层, 并验证标志物导向的管理策略能否切实改善患者结局, 从而推动AHF短期预后评估从单一指标探索走向多维度整合与临床转化。

关键词

急性心力衰竭, 短期预后, 生物标志物, 利钠肽, sST2, GDF-15, 多标志物联合

Biomarkers for Short-Term Prognosis in Acute Heart Failure: Current Status, Limitations, and Future Directions

Haotun Yang, Changxiu Guo, Xiangming Peng*

Department of Laboratory Medicine, Guangzhou Red Cross Hospital Affiliated to Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: June 13, 2026; accepted: July 6, 2026; published: July 13, 2026

*通讯作者。

文章引用: 杨昊瞰, 郭长秀, 彭湘明. 急性心力衰竭短期预后生物标志物研究: 现状、局限与未来方向[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 925-934. DOI: 10.12677/acm.2026.1672602

Abstract

Acute heart failure (AHF) has an abrupt onset and a rapidly evolving clinical course. Patients face high risks of death and rehospitalization during hospitalization and in the early post-discharge period, making accurate short-term prognostic assessment crucial for optimizing clinical decision-making. Traditional biomarkers such as natriuretic peptides and cardiac troponins primarily reflect volume overload and myocardial injury, forming the core of current risk assessment frameworks, yet they provide insufficient coverage of multidimensional pathophysiological mechanisms including inflammation, fibrosis, and systemic stress. In recent years, novel biomarkers such as soluble ST2 (sST2), growth differentiation factor-15 (GDF-15), and heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) have offered complementary information from the dimensions of myocardial stress and remodeling, systemic stress and overall disease burden, and early or persistent myocardial injury, respectively, showing potential to improve short-term risk stratification. Furthermore, multi-marker combined detection strategies that integrate multiple pathological pathways can better reflect the biological heterogeneity of AHF than single markers, with preliminary studies demonstrating additional prognostic discriminatory capacity. However, this field still faces limitations including high heterogeneity in study designs, insufficient standardization of assays and thresholds, inconsistent endpoint definitions, and limited evidence for independent incremental value. Future research should advance multicenter prospective designs, standardized assay and interpretation frameworks, phenotype-based precise stratification, and verification of whether biomarker-guided management strategies can truly improve patient outcomes, thereby promoting the transition of short-term prognostic evaluation in AHF from single-marker exploration to multidimensional integration and clinical translation.

Keywords

Acute Heart Failure, Short-Term Prognosis, Biomarkers, Natriuretic Peptides, sST2, GDF-15, Multi-Marker Panel

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)是指心力衰竭症状和(或)体征急性发生或迅速恶化、通常需要紧急评估与医疗干预的临床综合征,既可表现为新发心衰,也可表现为慢性心衰基础上的急性失代偿[1]-[3]。随着人口老龄化加剧以及高血压、冠心病、糖尿病等心血管危险因素持续流行,心力衰竭总体患病与住院负担不断增加,已成为全球范围内重要的公共卫生问题[2] [4] [5]。AHF起病急、病情波动快,患者在住院期及出院后早期面临较高的死亡和再住院风险,其中出院后 30~90 d 常被视为心力衰竭管理中的“脆弱期”,不良临床事件呈明显聚集趋势[5] [6]。因此,围绕住院期及出院后早期结局开展精准风险识别和分层管理,已成为改善 AHF 患者预后的关键环节[1] [2] [6]。

短期预后评估在 AHF 全程管理中具有核心地位。一方面,院内死亡、30 d 或 90 d 死亡、心力衰竭再住院及其复合终点,能够较集中地反映急性发作本身的严重程度及住院阶段管理质量;另一方面,若能在入院早期识别短期高危患者,临床上即可更有针对性地加强容量管理、优化利尿和血流动力学治疗,并在出院决策、随访频率、药物调整及患者教育等方面实施更精细化管理,从而减少早期失代偿和再入

院事件[1] [2] [6]。相较于长期结局,短期结局更能体现急性期病理生理紊乱及早期干预效应,因此也是AHF风险评估工具和生物标志物研究中最具临床转化价值的观察终点之一[1] [6]。

目前,AHF风险评估主要建立在临床资料、生命体征、实验室检查、影像学参数及既往病史等基础之上,其中利钠肽和心肌肌钙蛋白已构成生物标志物评估的核心框架[1] [2] [7]。利钠肽可反映心室壁张力和容量负荷状态,在心力衰竭的诊断与预后分层中具有基础性价值;心肌肌钙蛋白则主要提示心肌损伤,与不良结局密切相关[1] [2] [7]。然而,AHF的病理生理过程具有显著多维性,除血流动力学异常和心肌损伤外,还涉及炎症反应、氧化应激、神经内分泌激活、细胞外基质重塑、心肌纤维化及肾脏等多器官功能变化。传统标志物虽临床价值明确,但各自所覆盖的病理维度有限,且利钠肽水平易受年龄、肾功能、肥胖及房颤等因素影响,单一指标往往难以充分反映患者真实的短期风险状态[7] [8]。在此背景下,能够从不同病理生理层面补充信息的新型生物标志物逐渐受到关注。sST2与心肌应激、炎症及纤维化重构密切相关,在AHF患者中对疾病严重程度和预后评估具有潜在价值[8] [9];GDF-15更多反映系统性炎症、氧化应激及整体疾病负担,其入院及出院动态变化与AHF患者短期死亡和再住院风险相关[10] [11];H-FABP则对心肌细胞早期和持续性损伤较为敏感,可作为传统心肌损伤标志物的重要补充。因此,生物标志物研究的重点并不在于以新指标替代现有评估体系,而在于通过整合不同病理维度的信息,构建多标志物联合策略,以提高AHF短期风险识别的准确性与精细化水平[7] [10] [12]。基于此,本文围绕急性心力衰竭短期预后评估这一核心临床问题,对传统与新型生物标志物的研究进展进行综述,重点分析其生物学特性、短期预后价值及联合应用前景,以期对AHF患者早期风险识别和个体化管理提供理论依据与研究线索。

2. 急性心力衰竭短期预后评估的临床基础

急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)是指心力衰竭症状和(或)体征新发或迅速加重,并通常需要紧急评估与干预的临床综合征,可表现为新发心衰或慢性心衰基础上的急性失代偿[1] [3]。AHF病情进展迅速、临床异质性显著,其发生发展涉及血流动力学紊乱、神经内分泌激活、心肌损伤、炎症反应以及多器官功能异常等多个环节[1] [3] [13]。与慢性稳定期心力衰竭相比,AHF患者在住院期间及出院后早期更容易发生死亡、再住院和再次失代偿等不良事件,其中出院后30~90 d被普遍视为风险高度聚集的“脆弱期”。因此,对AHF患者进行及时、准确的短期预后评估,不仅有助于住院阶段识别高危人群、优化容量管理和血流动力学治疗,也直接关系到出院时机把握、随访频率制定及个体化管理强度的调整[1] [2] [14]。

尽管上述临床资料构成了AHF短期风险判断的基础框架,但传统临床评估方法仍存在明显局限[1] [2] [13]。首先,AHF并非单一疾病实体,而是由多种诱因、多条病理通路及多器官相互作用共同驱动的综合征,不同患者在容量负荷、心肌损伤、炎症水平、氧化应激强度、神经内分泌激活程度以及肾脏、肝脏等器官受累方面可能存在显著差异,单一临床指标往往只能反映这一复杂网络中的局部信息,难以全面表征患者真实风险状态[1] [3] [13]。其次,AHF病情动态变化快,部分患者经利尿和血管扩张治疗后症状可迅速改善,但这种表面上的“临床改善”并不必然意味着潜在病理过程已经终止,持续存在的心肌损伤、残余淤血、炎症激活或器官应激仍可能使患者在短期内处于高危状态[13] [14]。再次,传统指标的解释常受高龄、慢性肾病、房颤、肥胖、感染等混杂因素影响,相同数值异常在不同临床背景下所代表的风险程度并不一致,如入院收缩压、血清钠及肾功能恶化等指标虽与预后相关,但其危险分层价值常因合并症不同而变异,从而增加了经验性判断的不确定性[1] [2] [8] [13] [15] [18]。因此,传统临床评估方法虽仍是AHF风险分层的基础,但其在精准化、动态化和多维度识别高危患者方面存在不足,这也为后续引入生物标志物以补充传统评估、提高短期预后判断精度提供了理论依据[1] [2] [13]。

3. 传统生物标志物在急性心力衰竭短期预后评估中的应用

在急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)的临床管理中,生物标志物是连接病理生理机制与风险评估实践的重要工具。相较于单纯依赖症状、体征及常规检查,生物标志物能够从分子与器官功能层面提供更直接的信息,有助于识别病情严重程度、评估治疗反应并判断短期不良结局风险。现阶段,在AHF中临床应用最成熟、证据最充分的传统生物标志物主要包括利钠肽类和心肌损伤标志物,其中以B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)、N末端B型利钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)以及心肌肌钙蛋白最具代表性。现有指南和科学声明均将其视为AHF诊断、危险分层和预后判断的核心组成部分,但同时也强调,这些传统指标主要覆盖容量负荷、心室壁应力和心肌损伤等有限病理维度,尚不足以独立完成对复杂短期风险的全面刻画[1][2][7]。

利钠肽类标志物是目前心力衰竭领域应用最广泛的生物标志物之一。BNP和NT-proBNP均来源于心肌细胞在壁张力增高状态下的分泌与裂解产物,因而能够较好反映心脏容量状态及心室壁应力变化[1][7]。在AHF患者中,利钠肽类不仅具有重要诊断价值,而且在短期预后评估中同样具有基础地位。研究显示,入院时BNP水平升高与院内死亡风险呈独立相关[19];此外,住院期间BNP或NT-proBNP的动态变化亦具有重要预后意义,若治疗后标志物下降不充分或出院前仍维持较高水平,则提示残余淤血和后续不良事件风险较高[20]-[22]。因此,利钠肽类标志物在AHF中的价值主要体现在三个层面:一是用于初始风险分层,帮助识别血流动力学负荷更重的患者;二是通过动态监测辅助判断治疗反应和残余风险;三是与年龄、血压、肾功能及既往病史等变量共同构成综合预后评估框架[20]-[22]。然而,利钠肽类标志物的解释易受年龄、肾功能不全、房颤、肺动脉高压和肥胖等因素影响,其所反映的信息也主要集中于容量负荷和心室壁应力,对持续性心肌损伤、炎症激活、氧化应激及纤维化重构等过程覆盖有限。此外,不同研究对最佳检测时点、动态变化阈值及出院前监测策略的定义并不完全一致,这也限制了其在不同研究之间的可比性与临床应用的一致性[20][22][23]。

心肌肌钙蛋白是反映心肌损伤的核心标志物。在AHF中,即使无明显急性冠脉综合征,亦常可检出肌钙蛋白水平升高,且与不良预后密切相关。研究显示,入院时高敏肌钙蛋白T水平与NT-proBNP联合可改善对AHF患者结局的预测[15];持续性心肌肌钙蛋白升高同样被证实可预测不良结局[24],cTnI水平与死亡率亦呈独立相关[25]。因此,肌钙蛋白是传统评估体系中与利钠肽并列的另一个核心支柱。

总体而言,利钠肽类标志物和肌钙蛋白构成了当前AHF短期预后评估中最重要的传统生物标志物体系。前者主要反映心室壁张力和容量负荷,后者主要提示心肌损伤,二者分别对应AHF病理生理中的两个核心维度,因此在现有指南推荐、临床诊疗流程及研究设计中均占据基础地位[1][2][7]。但应看到,传统标志物的证据优势更多体现在其与不良结局存在稳定相关,而并不意味着其已经足以支持精准、动态和全面的个体化风险分层。AHF短期结局还受到炎症反应、氧化应激、神经内分泌失衡、细胞外基质重塑、纤维化及多器官功能异常等多种机制共同影响,单靠利钠肽类和肌钙蛋白仍难以完整刻画患者真实风险[1][13]。同时,高龄、肾功能异常、房颤、肥胖及感染等临床背景也会影响传统标志物的数值解释,使相同水平在不同患者中可能具有不同预后含义[1][2][7]。因此,传统生物标志物仍是AHF短期预后评估不可替代的基础,但其更合理的定位应是综合评估体系中的核心组成部分,而非唯一依据;在此基础上,引入能够反映炎症、纤维化和全身应激等其他病理维度的新型标志物,有望进一步提高风险识别的精细化程度。

4. 新型生物标志物在急性心力衰竭短期预后评估中的研究进展

随着对急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)病理生理机制认识的不断深入,传统生物标志物在短期预后评估中的局限性日益显现。利钠肽类主要反映容量负荷和心室壁张力,肌钙蛋白主要提示心肌损伤,

而 AHF 患者的短期不良结局往往还受到炎症反应、氧化应激、纤维化重构、系统性应激及多器官功能异常等多种机制共同影响。因此,能够从不同病理生理层面提供补充信息的新型生物标志物逐渐成为 AHF 短期风险分层研究的重要方向。其中, sST2、GDF-15 和 H-FABP 分别从心肌应激与重构、系统性应激与整体疾病负担、以及早期或持续性心肌损伤等维度扩展了传统评估框架,为更全面识别高危患者提供了新的研究线索[9] [10] [26]-[30]。

可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2)是 ST2 的可溶性亚型,属于白细胞介素-1 受体家族成员。基础研究表明, IL-33/ST2L 通路具有抑制心肌肥厚和纤维化、发挥心肌保护作用的效应,而 sST2 作为诱饵受体可竞争性结合 IL-33,从而削弱这一保护信号,因此更倾向于反映心肌机械牵张、炎症激活和重构活动[26]。在 AHF 人群中, sST2 升高与疾病严重程度及不良预后密切相关。既往研究显示, sST2 水平与纽约心功能分级、左室射血分数及 NT-proBNP 存在相关性,较高 sST2 水平可独立关联出院后心血管死亡风险;在合并肾功能不全的急性失代偿性心衰患者中,出院前 sST2 仍可独立预测 3 个月死亡或心衰再入院风险,且其受肾功能影响小于 BNP [8] [27]。这提示 sST2 在 AHF 中的价值并不在于替代传统标志物,而在于帮助识别那些虽经治疗后症状缓解、但心肌应激和重构活动仍持续存在的患者。与此同时, sST2 研究仍存在人群构成、检测时点、终点定义及阈值设定不一致等问题,其升高也并非心衰特异,临床解释仍需结合感染、炎症及合并疾病状态综合判断[8] [26] [27]。

生长分化因子-15 (growth differentiation factor-15, GDF-15)是转化生长因子- β 超家族成员,在炎症、缺血、氧化应激及机械牵张等多种病理条件下表达上调,被认为是一种反映系统性应激和整体疾病负担的生物标志物[10] [28]。在 AHF 中, GDF-15 水平不仅与心功能分级和 NT-proBNP 相关,还与肾功能、贫血、虚弱等心外因素密切相关,因而可提供超出单纯血流动力学负荷的预后信息。研究显示,入院时较高 GDF-15 水平与短期全因死亡及心衰再住院风险升高相关,出院时 GDF-15 动态升高亦提示不良预后[10] [11] [28]。这提示 GDF-15 的价值恰恰在于其“非特异性”,即能够整合多器官、多系统的应激信息,有助于识别那些尽管血流动力学有所改善、但全身脆弱性仍高的患者。然而,正是由于这一非特异性, GDF-15 在 AHF 中的临床解释需更加谨慎,需注意排除感染、肿瘤等非心血管因素的影响[10] [11] [28]。

心型脂肪酸结合蛋白(heart-type fatty acid-binding protein, H-FABP)是心肌细胞内的小分子胞质蛋白,心肌受损后可较早释放入血,因此被视为反映早期或持续性心肌损伤的敏感指标之一[29] [30]。在 AHF 相关研究中, H-FABP 的潜在价值主要体现在对亚临床或低水平持续性心肌损伤的补充识别。既往研究发现,在疑似 AHF 患者中, hFABP 与 NT-proBNP 联合有助于改善诊断特异度,而较高 hFABP 水平与后续全因死亡及心衰相关再住院风险增加有关[29];另有研究显示, AHF 患者入院时较高的血清 H-FABP 水平不仅与急性肾损伤相关,也与院内死亡及 90 d 内不良结局风险升高相关[30]。这提示 H-FABP 有望从“容量负荷+心肌损伤”双重维度完善传统评估框架,尤其适用于识别肌钙蛋白尚未明显升高、但心肌细胞已处于高应激状态的患者。然而,与 sST2 和 GDF-15 相比, H-FABP 在 AHF 中的研究数量仍相对有限,且多为样本量较小的单中心研究;此外,其数值受肾功能影响较明显,在 AHF 这一肾功能异常高发的人群中,临床解释需更加谨慎[18]。因此,现阶段 H-FABP 更适合作为具有潜力的补充性指标,而非已建立常规临床地位的标准工具[29] [30]。

总体来看, sST2、GDF-15 和 H-FABP 分别对应 AHF 短期预后评估中的不同补充维度: sST2 更侧重于心肌应激、炎症和重构; GDF-15 更偏向系统性应激和整体疾病负担; H-FABP 则聚焦早期或持续性心肌损伤[9] [10] [26]-[30]。从现有证据强度看, sST2 在 AHF 预后研究中的证据相对更为充分,且与传统利钠肽类的互补逻辑较清晰; GDF-15 的优势在于反映多病共存和全身脆弱性,但其非特异性也最为突出; H-FABP 则具有较强的早期损伤识别潜力,但证据基础相对薄弱。因此,这些新型标志物的意义并不在于

替代利钠肽类和肌钙蛋白，而在于弥补传统指标在炎症、重构、系统性应激和持续性损伤等维度上的覆盖不足。未来更具临床价值的方向，可能并非寻找某一个“最佳单一标志物”，而是基于标准化检测策略，构建能够代表不同关键病理通路的多标志物联合风险分层模型，以提高 AHF 短期预后评估的精细化和个体化水平[8] [10] [27]-[30]。

5. 多标志物联合检测在急性心力衰竭短期风险分层中的应用

急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)的短期不良结局并非由单一病理过程所决定，而是容量负荷增加、心肌损伤、炎症激活、氧化应激、纤维化重构及多器官功能异常等多种机制共同作用的结果。不同生物标志物分别对应不同病理维度：利钠肽类主要反映心室壁张力和容量负荷，肌钙蛋白及 H-FABP 主要提示心肌损伤，sST2 更侧重心肌应激、炎症及重构过程，GDF-15 则更多反映系统性应激和整体疾病负担。正因如此，单一指标往往难以完整呈现患者真实的生物学异质性，而多标志物联合检测的核心价值，正在于整合不同病理通路的信息，弥补单一标志物覆盖不足所带来的判断偏差，从而为 AHF 短期风险分层提供更接近真实病理状态的依据[28] [31] [32]。

近年来，AHF 短期预后研究日益重视多标志物联合策略的潜在价值。现有较常见的组合模式包括利钠肽联合肌钙蛋白、利钠肽联合 sST2、利钠肽联合 GDF-15，以及在此基础上进一步纳入 H-FABP 等心肌损伤标志物。从现有代表性研究看，联合多个病理维度的标志物，较单一指标更可能提高对死亡、再住院及复合终点的预测能力。例如，RELAX-AHF 试验的二次分析显示，在 AHF 患者中，对 NT-proBNP、hs-cTnT、GDF-15 和 sST2 进行多时间点联合评估，可获得优于单一时间点单一标志物的预后分层能力，其中上述 4 项指标的组合取得了最大的判别增益[31]。另有研究表明，GDF-15 与 BNP 联合应用较单用任一指标更有助于识别死亡高风险患者[28]；入院时 hs-cTnT 与 NT-proBNP 联合也可改善 AHF 患者结局预测[15]；而 hFABP 与 NT-proBNP、肌钙蛋白对照分析则提示，不同损伤和负荷指标之间具有一定互补意义[29]。不过，需要指出的是，现阶段相关证据仍主要来自队列研究、注册研究及临床试验二次分析，因此多标志物策略更适宜被理解为“具有潜在增益的研究方向”，而非已经形成统一标准的常规临床方案[28] [29] [31]。

总体而言，多标志物联合检测较单一指标更符合 AHF 短期风险形成机制的复杂性。其研究意义在于推动 AHF 风险评估从单一器官、单一机制和单一指标视角，逐步转向多机制整合和多维度识别。就现阶段证据而言，多标志物策略已显示出较好的理论合理性和初步研究支持，但尚未发展为成熟定型的常规临床评估路径。其进一步应用仍有赖于检测标准化、阈值明确、外部验证充分，以及更直接证明其能够改善临床决策和患者预后的前瞻性研究[31]-[33]。

6. 生物标志物在不同急性心力衰竭临床表型中的差异化应用价值

急性心力衰竭(AHF)临床表型高度异质，不同亚型患者的病理机制及合并症负担差异显著，生物标志物的预后效能也随之变化，需采取差异化应用策略。

新发 AHF 常由急性心肌梗死等触发，容量负荷与心肌损伤骤升，利钠肽和肌钙蛋白的急剧变化直接反映急性期紊乱程度。慢性心衰急性失代偿患者则存在长期重构、纤维化和系统性炎症，利钠肽相对升幅有限，而 sST2 和 GDF-15 能更好地捕捉心肌重构与全身脆弱性，提供增量预后信息。

在 HFpEF 与 HFrEF 的对比中，HFrEF 患者利钠肽水平高且与左室射血分数负相关；HFpEF 患者利钠肽升高幅度小，易受肥胖、房颤等干扰，但其核心病理涉及心肌纤维化和炎症，因此 sST2 和 GDF-15 的风险分层价值更为突出。对于合并肾综合征的 AHF 患者，肾功能不全可被动升高利钠肽并干扰肌钙蛋白解读，此时 sST2 受肾功能影响小，GDF-15 能综合反映心肾双重应激，是更优选择。

综上,生物标志物的应用应基于 AHF 临床表型进行个体化选择,新发 AHF 侧重传统指标,慢性失代偿和 HFpEF 需强化纤维化/炎症标志物,合并肾功能不全者优先选择 sST2 和 GDF-15。这种基于表型的精准评估策略是未来多标志物联合模型临床落地的关键路径。

7. 现有研究的局限与未来方向

尽管近年来围绕急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)短期预后评估的生物标志物研究不断增多,但从整体证据质量看,该领域仍未形成稳定、统一且可广泛推广的临床证据体系。AHF 本身是一个高度异质的临床综合征,既包括新发心力衰竭,也包括慢性心力衰竭急性失代偿,并涵盖 HFrEF、HFmrEF 和 HFpEF 等不同表型;不同患者在病因、诱因、器官储备、合并症及治疗反应方面存在明显差异,因此同一标志物在不同研究中的效应大小和临床意义并不完全一致。现有指南和权威综述普遍认为,利钠肽类和肌钙蛋白仍是证据最成熟、临床转化程度最高的指标,而 sST2、GDF-15、H-FABP 及多标志物联合策略虽然显示出一定预后评估潜力,但尚不足以直接等同于已经成熟定型的常规临床工具[1] [2] [13] [32] [33]。

现有研究的主要局限首先在于研究对象和研究设计的异质性较大。当前相当一部分证据仍来自单中心研究、回顾性分析、注册研究或临床试验的二次分析,这类研究能够提示标志物与不良结局之间的相关性,但在选择偏倚、残余混杂、外部适用性和结果稳定性方面均存在限制。其次,检测平台、检测时点、截值设定及统计处理方式尚未统一,不同研究中入院时、治疗过程中和出院前检测所得结果的预后含义也并不完全相同。再次,“短期预后”本身的终点定义缺乏一致性,院内死亡、30 天或 90 天死亡、因心衰再住院以及复合终点常被交替使用,这种终点异质性会削弱不同研究之间的可比性,也增加了证据整合和临床解释的难度[14] [28]-[31] [34]。

此外,部分新型标志物及多标志物模型的独立增量价值仍缺乏充分证实。某些指标虽然与不良结局显著相关,但“存在相关性”并不等于“能够在传统临床模型基础上稳定提供具有临床意义的新增信息”。多标志物研究还面临共线性、信息重叠、模型复杂度增加及外部验证不足等问题。即使某一模型在 C 统计量、重分类指标或判别效能方面表现更优,也不必然意味着其能够真正改变住院管理、出院决策或随访策略。现有文献对多标志物联合的支持,更多体现为一种具有理论合理性和初步预测增益的研究方向,而非已被充分验证的临床常规路径[14] [28]-[31] [34]。多标志物策略走向临床常规应用,除预测效能验证外,还面临几项关键的转化壁垒。其一,卫生经济学评价严重滞后:新增 sST2、GDF-15 等指标的联合检测能否以合理增量成本换取可靠的短期结局改善,尚缺乏高质量成本-效果分析,导致难以形成纳入医保或临床路径的推荐依据。其二,检测平台的标准化与互认仍未解决:不同厂商试剂所得绝对值差异明显,各实验室间阈值难以统一,严重制约多中心证据整合与跨机构推广。其三,临床可用的简易工具缺位:目前多数研究停留于统计模型层面,真正将标志物与临床变量整合、经外部验证且便于床旁操作的实用风险评估模型仍待开发。

基于上述局限,未来 AHF 短期预后生物标志物研究应着重推进以下几个方向。首先,应进一步提高研究设计质量,更多开展多中心、前瞻性、大样本研究,并尽可能统一纳入标准、检测流程和结局定义,以提高结果的可比性和外部适用性。其次,建立标准化检测与解释框架是推动临床转化的关键,未来需要进一步明确不同标志物的最佳检测时点、合理截值范围及动态变化的临床意义,并推动不同检测平台之间的方法一致性。再次,未来研究应更加重视患者分层,而不是追求对所有 AHF 患者通用的一体化模式;不同标志物及其组合很可能更适用于特定亚群,如合并肾功能异常、高龄多病共存、持续性心肌梗死风险较高或炎症激活明显的患者。与此同时,多标志物策略的重点也应从“统计学上是否更优”逐步转向“能否形成简洁、可解释、可实施的临床方案”,优先选择病理意义明确、信息互补性较强且临床

可获得性较好的指标, 并与临床变量、影像学参数共同构建综合评估模型。更重要的是, 未来研究不应止步于证明“预测更准”, 还应进一步回答: 基于标志物风险分层所采取的管理措施, 是否真正能够优化出院评估、随访安排和患者结局。只有完成这一层面的验证, 相关研究才可能从统计学关联真正走向临床决策支持[14] [28]-[31] [34]。

8. 总结与展望

急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)起病急骤、病情演变迅速, 患者在住院期间及出院后早期均面临较高的不良事件风险。因此, 建立准确、稳定且具有临床可操作性的短期预后评估体系, 对于高危患者识别、住院管理优化及出院后随访安排具有重要意义[1] [6]。当前, 传统临床评估仍是 AHF 风险判断的基础, 脑钠肽类和肌钙蛋白等生物标志物在短期预后评估中亦已具有较为明确的应用价值。然而, 这些传统指标主要聚焦于容量负荷、心室壁张力变化及心肌损伤等方面, 对于炎症激活、氧化应激、纤维化重构以及多器官相互作用等复杂病理过程的反映仍存在一定局限[7] [13]。

近年来, 随着对 AHF 病理生理机制认识的不断深化, sST2、GDF-15 和 H-FABP 等新型生物标志物逐渐成为短期预后评估研究的重要方向。现有研究提示, 这些指标可分别从心肌应激与重构、系统性应激及整体疾病负担、心肌细胞损伤等不同维度, 对传统标志物提供补充信息, 在高危患者识别和风险分层方面显示出一定潜力[8] [10] [12]。与此同时, 多标志物联合检测较单一指标更符合 AHF 发病机制复杂、多通路共同参与的特点, 有助于从多维度整合患者的生物学信息, 为构建更加全面的短期风险分层模式提供了新的研究思路[31] [33]。

尽管如此, 当前 AHF 短期预后生物标志物研究仍存在若干不容忽视的局限。首先, 现有研究对象异质性较大, 不同研究所纳入患者在心衰类型、基础疾病、合并症、诱因及器官功能状态等方面存在明显差异, 从而影响研究结果的可比性和外部适用性。其次, 目前多数研究仍以观察性研究为主, 部分研究样本量有限, 且存在单中心、回顾性设计等问题, 证据强度仍有待提高。再次, 不同研究在检测平台、检测时点、阈值设定及终点定义等方面尚未统一, 这在一定程度上限制了证据整合和临床推广[14] [34]。此外, 无论是新型单一标志物还是多标志物联合模型, 其价值目前仍主要体现在理论合理性和统计学层面的预测潜力, 至于其是否能够稳定转化为具有明确临床收益的常规评估工具, 仍需更加严格和高质量的研究进一步验证[32] [33]。

参考文献

- [1] McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., *et al.* (2021) 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*, **42**, 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- [2] Heidenreich, P.A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L.A., Byun, J.J., Colvin, M.M., *et al.* (2022) 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, **145**, e895-e1032. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001063>
- [3] Bozkurt, B., Coats, A.J., Tsutsui, H., Abdelhamid, M., Adamopoulos, S., Albert, N., *et al.* (2021) Universal Definition and Classification of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, **27**, 387-413. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.022>
- [4] Savarese, G., Becher, P.M., Lund, L.H., Seferovic, P., Rosano, G.M.C. and Coats, A.J.S. (2022) Global Burden of Heart Failure: A Comprehensive and Updated Review of Epidemiology. *Cardiovascular Research*, **118**, 3272-3287. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
- [5] Adams, K.F., Fonarow, G.C., Emerman, C.L., LeJemtel, T.H., Costanzo, M.R., Abraham, W.T., *et al.* (2005) Characteristics and Outcomes of Patients Hospitalized for Heart Failure in the United States: Rationale, Design, and Preliminary Observations from the First 100,000 Cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *American Heart Journal*, **149**, 209-216. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.08.005>

- [6] Greene, S.J., Fonarow, G.C., Vaduganathan, M., Khan, S.S., Butler, J. and Gheorghiade, M. (2015) The Vulnerable Phase after Hospitalization for Heart Failure. *Nature Reviews Cardiology*, **12**, 220-229. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.14>
- [7] Tsutsui, H., Albert, N.M., Coats, A.J.S., Anker, S.D., Bayes-Genis, A., Butler, J., *et al.* (2023) Natriuretic Peptides: Role in the Diagnosis and Management of Heart Failure: A Scientific Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *European Journal of Heart Failure*, **25**, 616-631. <https://doi.org/10.1002/ehf.2848>
- [8] Aimo, A., Januzzi, J.L., Bayes-Genis, A., Vergaro, G., Sciarone, P., Passino, C., *et al.* (2019) Clinical and Prognostic Significance of SST2 in Heart failure: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, **74**, 2193-2203. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1039>
- [9] Wang, Z., Pan, X., Xu, H., Wu, Y., Jia, X., Fang, Y., *et al.* (2022) Serum Soluble ST2 Is a Valuable Prognostic Biomarker in Patients with Acute Heart Failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 812654. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.812654>
- [10] Kosum, P., Siranart, N., Mattanapojanat, N., Phutinart, S., Kongruttanachok, N., Sinphurmsukskul, S., *et al.* (2024) GDF-15: A Novel Biomarker of Heart Failure Predicts Short-Term and Long-Term Heart-Failure Rehospitalization and Short-Term Mortality in Patients with Acute Heart Failure Syndrome. *BMC Cardiovascular Disorders*, **24**, Article No. 151. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03802-5>
- [11] Lourenço, P., Cunha, F.M., Ferreira-Coimbra, J., Barroso, I., Guimarães, J. and Bettencourt, P. (2021) Dynamics of Growth Differentiation Factor 15 in Acute Heart Failure. *ESC Heart Failure*, **8**, 2527-2534. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13377>
- [12] Rezar, R., Jirak, P., Gschwandtner, M., Derler, R., Felder, T.K., Haslinger, M., *et al.* (2020) Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) and Its Role as a Biomarker in Heart Failure: What Do We Know So Far? *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 164. <https://doi.org/10.3390/jcm9010164>
- [13] Arrigo, M., Jessup, M., Mullens, W., Reza, N., Shah, A.M., Sliwa, K., *et al.* (2020) Acute Heart Failure. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0151-7>
- [14] Allen, L.A., Hernandez, A.F., O'Connor, C.M. and Felker, G.M. (2009) End Points for Clinical Trials in Acute Heart Failure Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*, **53**, 2248-2258. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.079>
- [15] Aimo, A., Januzzi, J.L., Mueller, C., Mirò, O., Pascual Figal, D.A., Jacob, J., *et al.* (2019) Admission High-Sensitivity Troponin T and NT-proBNP for Outcome Prediction in Acute Heart Failure. *International Journal of Cardiology*, **293**, 137-142. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.005>
- [16] Gheorghiade, M., Abraham, W.T., Albert, N.M., Greenberg, B.H., O'Connor, C.M., She, L., *et al.* (2006) Systolic Blood Pressure at Admission, Clinical Characteristics, and Outcomes in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure. *JAMA*, **296**, 2217-2226. <https://doi.org/10.1001/jama.296.18.2217>
- [17] Gheorghiade, M., Abraham, W.T., Albert, N.M., Gattis Stough, W., Greenberg, B.H., O'Connor, C.M., *et al.* (2007) Relationship between Admission Serum Sodium Concentration and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for Heart Failure: An Analysis from the OPTIMIZE-HF Registry. *European Heart Journal*, **28**, 980-988. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl542>
- [18] Metra, M., Nodari, S., Parrinello, G., Bordonali, T., Bugatti, S., Danesi, R., *et al.* (2008) Worsening Renal Function in Patients Hospitalised for Acute Heart Failure: Clinical Implications and Prognostic Significance. *European Journal of Heart Failure*, **10**, 188-195. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.01.011>
- [19] Fonarow, G.C., Peacock, W.F., Phillips, C.O., Givertz, M.M. and Lopatin, M. (2007) Admission B-Type Natriuretic Peptide Levels and In-Hospital Mortality in Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **49**, 1943-1950. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.037>
- [20] Kagiya, N., Kitai, T., Hayashida, A., Yamaguchi, T., Okumura, T., Kida, K., *et al.* (2019) Prognostic Value of BNP Reduction during Hospitalization in Patients with Acute Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, **25**, 712-721. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.04.004>
- [21] Noveanu, M., Breidthardt, T., Potocki, M., Reichlin, T., Twerenbold, R., Uthoff, H., *et al.* (2011) Direct Comparison of Serial B-Type Natriuretic Peptide and NT-proBNP Levels for Prediction of Short- And Long-Term Outcome in Acute Decompensated Heart Failure. *Critical Care*, **15**, Article No. R1. <https://doi.org/10.1186/cc9398>
- [22] Berge, K., Lyngbakken, M.N., Myhre, P.L., Brynildsen, J., Røysland, R., Strand, H., *et al.* (2021) High-Sensitivity Cardiac Troponin T and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Acute Heart Failure: Data from the ACE 2 Study. *Clinical Biochemistry*, **88**, 30-36. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.11.009>
- [23] Fonarow, G.C., Adams Jr., K.F., Abraham, W.T., *et al.* (2005) Risk Stratification for In-Hospital Mortality in Acutely Decompensated Heart Failureclassification and Regression Tree Analysis. *JAMA*, **293**, 572-580.

- <https://doi.org/10.1001/jama.293.5.572>
- [24] Kuwabara, Y., Sato, Y., Miyamoto, T., Taniguchi, R., Matsuoka, T., Isoda, K., *et al.* (2007) Persistently Increased Serum Concentrations of Cardiac Troponin in Patients with Acutely Decompensated Heart Failure Are Predictive of Adverse Outcomes. *Circulation Journal*, **71**, 1047-1051. <https://doi.org/10.1253/circj.71.1047>
- [25] You, J.J., Austin, P.C., Alter, D.A., Ko, D.T. and Tu, J.V. (2007) Relation between Cardiac Troponin I and Mortality in Acute Decompensated Heart Failure. *American Heart Journal*, **153**, 462-470. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.01.027>
- [26] Sanada, S., Hakuno, D., Higgins, L.J., Schreiter, E.R., McKenzie, A.N.J. and Lee, R.T. (2007) IL-33 and ST2 Comprise a Critical Biomechanically Induced and Cardioprotective Signaling System. *Journal of Clinical Investigation*, **117**, 1538-1549. <https://doi.org/10.1172/jci30634>
- [27] Kim, M.S., Jeong, T.D., Han, S.B., Min, W. and Kim, J. (2015) Role of Soluble ST2 as a Prognostic Marker in Patients with Acute Heart Failure and Renal Insufficiency. *Journal of Korean Medical Science*, **30**, 569-575. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.5.569>
- [28] Bettencourt, P., Ferreira-Coimbra, J., Rodrigues, P., *et al.* (2018) Towards a Multi-Marker Prognostic Strategy in Acute Heart Failure: A Role for GDF-15. *ESC Heart Failure*, **5**, 1017-1022. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12301>
- [29] Hoffmann, U., Espeter, F., Weiß, C., Ahmad-Nejad, P., Lang, S., Brueckmann, M., *et al.* (2015) Ischemic Biomarker Heart-Type Fatty Acid Binding Protein (HFABP) in Acute Heart Failure—Diagnostic and Prognostic Insights Compared to NT-proBNP and Troponin I. *BMC Cardiovascular Disorders*, **15**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0026-0>
- [30] Shirakabe, A., Hata, N., Kobayashi, N., Okazaki, H., Shinada, T., Tomita, K., *et al.* (2015) Serum Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein Level Can Be Used to Detect Acute Kidney Injury on Admission and Predict an Adverse Outcome in Patients with Acute Heart Failure. *Circulation Journal*, **79**, 119-128. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-14-0653>
- [31] Demissei, B.G., Cotter, G., Prescott, M.F., Felker, G.M., Filippatos, G., Greenberg, B.H., *et al.* (2017) A Multimarker Multi-Time Point-Based Risk Stratification Strategy in Acute Heart Failure: Results from the RELAX-AHF Trial. *European Journal of Heart Failure*, **19**, 1001-1010. <https://doi.org/10.1002/ejhf.749>
- [32] de la Espriella, R., Núñez-Marín, G., Codina, P., Núñez, J. and Bayés-Genís, A. (2023) Biomarkers to Improve Decision-Making in Acute Heart Failure. *Cardiac Failure Review*, **9**, e13. <https://doi.org/10.15420/cfr.2023.08>
- [33] Meijers, W.C., Bayes-Genis, A., Mebazaa, A., Bauersachs, J., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., *et al.* (2021) Circulating Heart Failure Biomarkers Beyond Natriuretic Peptides: Review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC). *European Journal of Heart Failure*, **23**, 1610-1632. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2346>
- [34] Lala, A., Hamo, C.E., Bozkurt, B., Fiuzat, M., Blumer, V., Bukhoff, D., *et al.* (2024) Standardized Definitions for Evaluation Of acute Decompensated Heart Failure Therapies: HF-ARC Expert Panel Paper. *JACC: Heart Failure*, **12**, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.09.030>