

sST2与NT-proBNP乘积及比值指标与心力衰竭患者NYHA心功能分级和LVEF $\geq 50\%$ 相关表型的关联分析

韩宇阳, 范鲍涵, 曾子康, 徐舒涵, 沈童童*

安徽医科大学附属滁州医院(滁州市第一人民医院), 安徽 滁州

收稿日期: 2026年8月2日; 录用日期: 2026年8月26日; 发布日期: 2026年9月2日

摘要

目的: 探讨sST2与NT-proBNP乘积指标对心力衰竭患者NYHA III~IV级心功能状态的识别价值, 并探索sST2/NT-proBNP比值与LVEF $\geq 50\%$ 相关表型的关联。方法: 回顾性纳入心力衰竭住院患者111例, 按NYHA心功能分级分为NYHA II级和NYHA III~IV级, 以后者作为主要心功能严重程度结局。LVEF $\geq 50\%$ 定义为保留射血分数相关表型, hs-CRP ≥ 10 mg/L定义为hs-CRP升高的探索性界值。构建sST2 $\times$ NT-proBNP、ln[sST2 $\times$ NT-proBNP]及ln[sST2/NT-proBNP]指标。采用ROC曲线、logistic回归、限制性立方样条、分层及敏感性分析评价其与NYHA III~IV级及相关表型的关联; 模型调整年龄、性别和肌酐, 并以CKD-EPI 2021公式计算的eGFR替代肌酐进行肾功能敏感性分析。结果: 111例患者中, NYHA II级30例、NYHA III~IV级81例。sST2、NT-proBNP及sST2 $\times$ NT-proBNP识别NYHA III~IV级心功能状态的AUC分别为0.776 (95% CI: 0.688~0.864)、0.874 (95% CI: 0.811~0.938)和0.895 (95% CI: 0.838~0.953)。DeLong检验显示, 乘积指标AUC高于sST2 ($P < 0.001$), 但与NT-proBNP比较差异无统计学意义($P = 0.430$)。调整年龄、性别和肌酐后, ln[sST2 $\times$ NT-proBNP]每升高1个标准差与NYHA III~IV级相关(OR = 10.83, 95% CI: 3.981~29.44, $P < 0.001$); 以eGFR替代肌酐后结果稳定(OR = 10.68, 95% CI: 3.948~28.87, $P < 0.001$)。Bootstrap内部验证显示调整模型校正后AUC为0.869。ln[sST2/NT-proBNP]升高与LVEF $\geq 50\%$ 相关(OR = 1.839, 95% CI: 1.142~2.962, $P = 0.012$), 但与NYHA III~IV级呈反向关联。在107例完整病例中, 临床基础模型加入ln[sST2 $\times$ NT-proBNP]的连续型NRI为1.176 (95% CI: 0.802~1.683), IDI为0.403 (95% CI: 0.232~0.600); 在含NT-proBNP的基础模型中再加入sST2时, 连续型NRI为0.025 (95% CI: -0.543~1.238), IDI为0.019 (95% CI: -0.001~0.123)。结论: sST2 $\times$ NT-proBNP对识别心力衰竭患者NYHA III~IV级心功能状态具有一定探索性判别价值; 其判别效能优于单独sST2, 但未显示出相较NT-proBNP的显著AUC增益。sST2/NT-proBNP比值不宜作为NYHA心功能严重程度的正向判别指标, 但其与LVEF $\geq 50\%$ 相关表型的关联提示, 该比值可能反映“sST2相对NT-proBNP突出”的生物标志物模式。NRI/IDI提示乘积相对于临床基础模型具有增量判别价值, 但sST2在NT-proBNP基础上的额外增益有限。上述结果仍需在更大样本及外部队列中验证。

关键词

心力衰竭, 可溶性生长刺激表达基因2蛋白, N末端B型利钠肽原, 左心室射血分数

*通讯作者。

文章引用: 韩宇阳, 范鲍涵, 曾子康, 徐舒涵, 沈童童. sST2 与 NT-proBNP 乘积及比值指标与心力衰竭患者 NYHA 心功能分级和 LVEF $\geq 50\%$ 相关表型的关联分析[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 315-329. DOI: 10.12677/acm.2026.1693050

Association Analysis of Product and Ratio Indices Derived from sST2 and NT-proBNP with NYHA Functional Class and Phenotypes Related to LVEF $\geq 50\%$ in Patients with Heart Failure

Yuyang Han, Baohan Fan, Zikang Zeng, Shuhan Xu, Tongtong Shen*

Chuzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University (The First People's Hospital of Chuzhou), Chuzhou Anhui

Received: August 2, 2026; accepted: August 26, 2026; published: September 2, 2026

Abstract

Objective: To evaluate the discriminatory value of the sST2 $\times$ NT-proBNP product index for identifying NYHA class III~IV functional status in patients hospitalized with heart failure, and to explore the association between the sST2/NT-proBNP ratio and LVEF $\geq 50\%$ related phenotype. **Methods:** We retrospectively included 111 hospitalized patients with heart failure. According to NYHA functional class, the patients were divided into NYHA class II and class III~IV groups, with the latter serving as the primary outcome for cardiac functional severity. LVEF $\geq 50\%$ was used as an operational definition of a preserved-ejection-fraction related phenotype, and hs-CRP ≥ 10 mg/L as an exploratory inflammatory phenotype. The sST2 $\times$ NT-proBNP product, $\ln[sST2 \times NT-proBNP]$, and $\ln[sST2/NT-proBNP]$ were constructed. Associations with NYHA class III~IV and related phenotypes were evaluated using ROC curve analysis, logistic regression, restricted cubic spline analyses, stratified analyses, and sensitivity analyses. Models were adjusted for age, sex, and creatinine. In the renal-function sensitivity analysis, creatinine was replaced by eGFR calculated using the 2021 CKD-EPI equation. **Results:** Of 111 patients, 30 had NYHA class II and 81 had NYHA class III~IV. The AUCs of sST2, NT-proBNP, and sST2 $\times$ NT-proBNP for identifying NYHA class III~IV were 0.776 (95% CI: 0.688~0.864), 0.874 (95% CI: 0.811~0.938), and 0.895 (95% CI: 0.838~0.953), respectively. The product index outperformed sST2 (DeLong $P < 0.001$), but not NT-proBNP ($P = 0.430$). After adjustment for age, sex, and creatinine, each SD increase in $\ln[sST2 \times NT-proBNP]$ was associated with NYHA class III~IV (odds ratio, 10.83; 95% CI: 3.981~29.44; $P < 0.001$); the association remained stable after substitution of eGFR for creatinine (odds ratio, 10.68; 95% CI: 3.948~28.87; $P < 0.001$). The bootstrap-corrected AUC was 0.869. Higher $\ln[sST2/NT-proBNP]$ was associated with the LVEF $\geq 50\%$ related phenotype (odds ratio, 1.839; 95% CI: 1.142~2.962; $P = 0.012$) but was inversely associated with NYHA class III~IV. In 107 complete cases, adding $\ln[sST2 \times NT-proBNP]$ to the clinical model yielded a continuous NRI of 1.176 (95% CI: 0.802~1.683) and IDI of 0.403 (95% CI: 0.232~0.600); adding sST2 to a model already containing NT-proBNP yielded a continuous NRI of 0.025 (95% CI: -0.543~1.238) and IDI of 0.019 (95% CI: -0.001~0.123). **Conclusion:** The sST2 $\times$ NT-proBNP product showed exploratory discriminatory value for NYHA class III~IV functional status and outperformed sST2, but did not provide a significant AUC gain over NT-proBNP. The sST2/NT-proBNP ratio was not a positive marker of functional severity, but may reflect a biomarker pattern characterized by relatively higher sST2 in patients with an LVEF $\geq 50\%$ related phenotype. NRI/IDI supported incremental discrimination of the product beyond the clinical model, but showed limited additional improvement of sST2 beyond NT-proBNP. Larger external cohorts are required for validation.

Keywords

Heart Failure, Soluble Suppression of Tumorigenicity 2, N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide, Left Ventricular Ejection Fraction

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

心力衰竭是多种心血管疾病进展的终末阶段,诊疗需综合症状、体征、影像学 and 生物标志物进行判断[1][2]。国内指南和专家共识强调心力衰竭的早期识别及规范化管理[3][4]。近期指南解读进一步梳理了诊断和治疗策略[5][6]。心力衰竭的疾病负担及分期相关风险已在国际统计和中国人群研究中得到提示[7][8]。住院患者的临床严重程度不仅与容量和压力负荷有关,也受炎症反应、心肌纤维化及心室重构影响[7][9]。NYHA 心功能分级是评估症状负荷和活动耐量的常用工具,但具有一定主观性,同一分级患者的血流动力学状态和生物学负荷仍可能存在差异[1][9]。因此,寻求能够补充临床分级的客观生物标志物组合具有实际意义。

NT-proBNP 主要反映心肌壁张力以及容量和压力负荷,在心衰筛查、诊断、严重程度和预后评估中应用广泛[10][11]。中国心衰指南推荐利钠肽用于心衰筛查、诊断、严重程度和预后评估[1][3]。但其水平受年龄、肾功能、心房颤动和感染等因素影响,单独使用难以充分反映炎症、纤维化和心室重构负荷[10][11]。

sST2 是 IL-33/ST2 通路中的可溶性受体,与机械应激、炎症激活、免疫反应、纤维化和心室重构有关[12][13]。既往研究提示,sST2 可为心衰风险分层和预后评估提供补充信息[14][15]。由于 sST2 与 NT-proBNP 反映的病理维度不同,将二者联合具有生物学合理性[16][17]。

乘积和比值反映两种不同的联合信息。sST2 × NT-proBNP 强调两类病理信号同时升高所代表的总体负荷,因而可能与心功能严重程度相关;sST2/NT-proBNP 则反映 sST2 相对于 NT-proBNP 的相对突出程度,更可能与特定表型相关,而未必适合作为严重程度指标。LVEF 保留患者的 NT-proBNP 水平还可受年龄、肾功能、肥胖和充盈压状态影响,其症状负荷亦常伴随炎症、纤维化及多种合并症[18][19]。然而,乘积和比值这两种构建方式在心衰患者中可能对应何种临床信息,仍缺乏直接的探索性证据。

基于上述考虑,本研究构建 sST2 × NT-proBNP、ln[sST2 × NT-proBNP]及 ln[sST2/NT-proBNP]。主要分析乘积指标与 NYHA III~IV 级心功能状态的关联及其判别效能,次要分析比值指标与 LVEF ≥ 50%相关表型、hs-CRP 升高及 NYHA 严重程度方向的关系,以探索两种联合构建方式在心衰患者中的不同临床含义。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

本研究为回顾性观察性研究,研究对象来源于滁州市第一人民医院(安徽医科大学附属滁州医院)2024 年 1 月至 2026 年 7 月收治的住院心力衰竭患者,共纳入 111 例;最终分析队列中 NYHA II 级 30 例、NYHA III 级 66 例、NYHA IV 级 15 例,未见 NYHA I 级病例。心力衰竭诊断依据《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024》[1],结合心衰相关症状和/或体征、超声心动图提示的心脏结构或功能异常,以及 NT-proBNP 等利钠肽检测结果由两位医生综合判定。纳入标准:1) 年龄 ≥ 18 岁;2) 符合心力衰竭诊断标准;3) 入院 24 h 内完成 NYHA 心功能分级;4) 入院 48 h 内完成 sST2 和 NT-proBNP 检测。排除标

准: 1) 关键暴露或主要结局资料缺失; 2) 同一患者重复住院, 仅保留首次住院资料; 3) 急性严重感染、活动性恶性肿瘤、系统性自身免疫/炎症性疾病等可能显著干扰 sST2 或 NT-proBNP 解释的情况; 4) 终末期肾病并接受透析、严重肝功能衰竭或妊娠; 5) 明显录入错误或生物学不合理值。

2.2. 指标检测与变量定义

所有检验指标均取自入院 48 h 内在安徽医科大学附属滁州医院检验科完成的首次检测结果。sST2 采用酶联免疫吸附法(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA)检测, NT-proBNP 采用电化学发光免疫分析法(Electrochemiluminescence Immunoassay, ECLIA)检测。NYHA 心功能分级于入院 24 h 内完成。对于具有复测资料的患者, sST2 和 NT-proBNP 于出院后 1 个月复测。

本研究的主要联合指标为 $sST2 \times NT\text{-}proBNP$, 即 $sST2$ (ng/mL)与 $NT\text{-}proBNP$ (pg/mL)的乘积。鉴于该乘积分布右偏, 进一步构建 $\ln[sST2 \times NT\text{-}proBNP] = \ln(sST2) + \ln(NT\text{-}proBNP)$, 作为回归和 RCS 分析的主要连续变量。为统一量纲, 比值指标定义为 $sST2$ (ng/mL) $\times 1000/NT\text{-}proBNP$ (pg/mL); 其对数形式为 $\ln[sST2 \times 1000/NT\text{-}proBNP]$ 。由于 $\ln(1000)$ 为常数, ROC 排序及回归斜率与 $\ln(sST2) - \ln(NT\text{-}proBNP)$ 完全一致, 故回归和作图中采用后者表示。比较指标包括单独 $sST2$ 、 $NT\text{-}proBNP$ 和 $NT\text{-}proBNP/sST2$ 。 $NT\text{-}proBNP$ 的临床诊断阈值不用于本研究的病例再判定或主要统计分组。

主要结局为 NYHA III~IV 级心功能状态, NYHA II 级为参照。次要探索性结局包括 $LVEF \geq 50\%$ 相关表型、 $hs\text{-}CRP \geq 10$ mg/L 和 NYHA III~IV 级的方向性对照。由于缺少完整舒张功能、结构性心脏病及部分临床评分资料, $LVEF \geq 50\%$ 仅作为保留射血分数相关表型的操作性定义, $LVEF < 50\%$ 合并为参照组[9][18]。 $hs\text{-}CRP \geq 10$ mg/L 用于 $hs\text{-}CRP$ 升高分层和敏感性分析。肌酐按 $\mu\text{mol/L}$ 处理, 采用 CKD-EPI 2021 肌酐公式、年龄和性别计算 eGFR, 用于肾功能替代调整的敏感性分析[20]。

2.3. 统计学方法

偏态连续变量以 M (P_{25} , P_{75})表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 分类变量以例数(百分比)表示。采用 ROC 曲线评估各指标识别 NYHA III~IV 级的效能, 并报告 AUC、95% CI、最佳截点、敏感度和特异度; 对于呈反向关联的单位统一后 $sST2/NT\text{-}proBNP$ 比值, 仅报告 AUC 及方向, 不报告最佳截点。采用 logistic 回归评估 $\ln[sST2 \times NT\text{-}proBNP]$ 与 NYHA III~IV 级的关联, 以每升高 1 个标准差的 OR 及 95% CI 表示。模型 1 未调整; 模型 2 调整年龄和性别; 模型 3 进一步调整肌酐; 模型 4 在 $LVEF$ 完整病例中进一步调整 $LVEF$ 。

采用 DeLong 检验比较联合指标与单独指标的 AUC。为探索相对基础模型的增量拟合, 分别在年龄、性别和肌酐构建的基础模型中加入 $\ln(sST2)$ 、 $\ln(NT\text{-}proBNP)$ 、 $\ln[sST2 \times NT\text{-}proBNP]$ 或 $\ln(sST2) + \ln(NT\text{-}proBNP)$, 比较模型 AUC、AIC 和似然比检验结果; 标志物回归 P 值与似然比检验 P 值分别报告。采用 Bootstrap 重抽样 500 次进行内部验证, 计算表观 AUC、平均乐观校正值和校正后 AUC。

采用限制性立方样条评估 $\ln[sST2 \times NT\text{-}proBNP]$ 与 NYHA III~IV 级优势比的剂量反应关系, 结点设于第 5、35、65 和 95 百分位, 以中位数为参照。进一步进行三分位分组、基于 ROC 最佳截点的 $sST2$ 与 $NT\text{-}proBNP$ 四象限分组, 以及性别、年龄、 $LVEF \geq 50\%$ 相关表型、eGFR 和 $hs\text{-}CRP$ 亚组分析。比值分析采用 Mann-Whitney U 检验比较不同表型组的 $\ln[sST2/NT\text{-}proBNP]$, 并采用 logistic 回归评估其与 $LVEF \geq 50\%$ 、 $hs\text{-}CRP \geq 10$ mg/L 及 NYHA III~IV 级的关联, 调整年龄、性别和肌酐。敏感性分析包括以 eGFR 替代肌酐、 $LVEF$ 完整病例、CRP 完整病例、剔除 $hs\text{-}CRP > 10$ mg/L 及剔除联合指标极端值。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。缺失数据不进行插补; 描述性统计按各变量实际可用例数计算, 回归、亚组及比值分析采用相应变量完整病例。为评价增量判别价值, 构建年龄、性别和肌酐组成的临床基础模型,

以及进一步含 $\ln(\text{NT-proBNP})$ 的标志物基础模型；分别加入 $\ln[\text{sST2} \times \text{NT-proBNP}]$ 或 $\ln(\text{sST2})$ ，以连续型净重分类指数(Net Reclassification Improvement, NRI)和综合判别改善指数(Integrated Discrimination Improvement, IDI)评价模型改善，95% CI 采用 2000 次 Bootstrap 重抽样获得。

3. 结果

3.1. 基线特征

共纳入 111 例患者，其中 NYHA II 级 30 例、NYHA III~IV 级 81 例。各组基线特征见表 1。与 NYHA II 组相比，NYHA III~IV 组的 sST2、NT-proBNP 及 $\text{sST2} \times \text{NT-proBNP}$ 水平均较高。

Table 1. Comparison of baseline data of patients by different NYHA functional classes

表 1. 不同 NYHA 心功能分组患者基线资料比较

变量(可用 N)	总体	NYHA II 组	NYHA III~IV 组	P 值
性别(n = 111)	男 58 (52.3)	男 15 (50.0)	男 43 (53.1)	0.772
年龄(岁, n = 111)	71.00 (63.00, 77.50)	69.50 (55.25, 72.75)	72.00 (65.00, 79.00)	0.017
LVEF (% , n = 100)	53.00 (41.00, 60.00)	53.50 (43.25, 61.50)	52.50 (40.25, 59.75)	0.320
LVEF $\geq 50\%$ 相关表型(n = 100)	LVEF $\geq 50\%$ 56 (56.0)	LVEF $\geq 50\%$ 17 (65.4)	LVEF $\geq 50\%$ 39 (52.7)	0.262
白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$, n = 109)	6.760 (5.520, 8.540)	6.535 (5.452, 7.868)	6.770 (5.675, 8.546)	0.576
血红蛋白(g/L, n = 109)	132.0 (120.0, 144.0)	129.0 (118.2, 141.5)	133.0 (122.0, 144.5)	0.513
白蛋白(g/L, n = 106)	40.40 (36.82, 43.63)	41.71 (40.19, 45.10)	39.60 (35.90, 43.28)	0.024
肌酐($\mu\text{mol/L}$, n = 107)	85.40 (69.60, 108.7)	73.20 (57.00, 94.00)	91.10 (70.62, 114.0)	0.013
eGFR (CKD-EPI 2021, mL/min/1.73m^2 , n = 107)	76.68 (49.23, 92.09)	87.43 (74.72, 95.92)	71.96 (46.77, 89.31)	0.017
尿素(mmol/L , n = 107)	6.736 (5.500, 10.19)	6.620 (5.500, 8.767)	7.400 (5.600, 11.57)	0.174
尿酸($\mu\text{mol/L}$, n = 107)	376.0 (296.0, 454.4)	368.0 (291.0, 410.0)	387.1 (301.6, 477.1)	0.398
hs-CRP (mg/L, n = 51)	4.820 (3.183, 34.43)	3.850 (3.106, 5.030)	5.480 (3.414, 35.20)	0.266
cTNI (ng/mL, n = 103)	0.660 (0.270, 1.139)	0.870 (0.302, 1.203)	0.539 (0.268, 1.042)	0.154
sST2 (ng/mL, n = 111)	20.30 (12.30, 37.75)	11.65 (8.000, 21.15)	26.70 (15.80, 49.30)	<0.001
NT-proBNP (pg/mL, n = 111)	2346.6 (1416.0, 4031.4)	887.0 (286.0, 1424.9)	2767.1 (1952.9, 4944.2)	<0.001
$\text{sST2} \times \text{NT-proBNP}$ (n = 111)	50,054 (17459, 132345)	9143.0 (4094.5, 19452)	83,264 (34486, 187741)	<0.001
$\ln[\text{sST2} \times \text{NT-proBNP}]$ (n = 111)	10.82 (9.768, 11.79)	9.121 (8.260, 9.874)	11.33 (10.45, 12.14)	<0.001

3.2. ROC 曲线分析

$\text{sST2} \times \text{NT-proBNP}$ 识别 NYHA III~IV 级的 AUC 为 0.895 (95% CI: 0.838~0.953)；单独 sST2 和 NT-proBNP 的 AUC 分别为 0.776 (95% CI: 0.688~0.864) 和 0.874 (95% CI: 0.811~0.938)。ln 转换不改变指标的排序，故其 AUC 与原始乘积一致。单位统一后 sST2/NT-proBNP 比值的 AUC 为 0.305 (95% CI: 0.189~0.422)，提示其与 NYHA III~IV 级呈反向方向；不报告该反向指标的 ROC 最佳截点(见图 1 和表 2)。

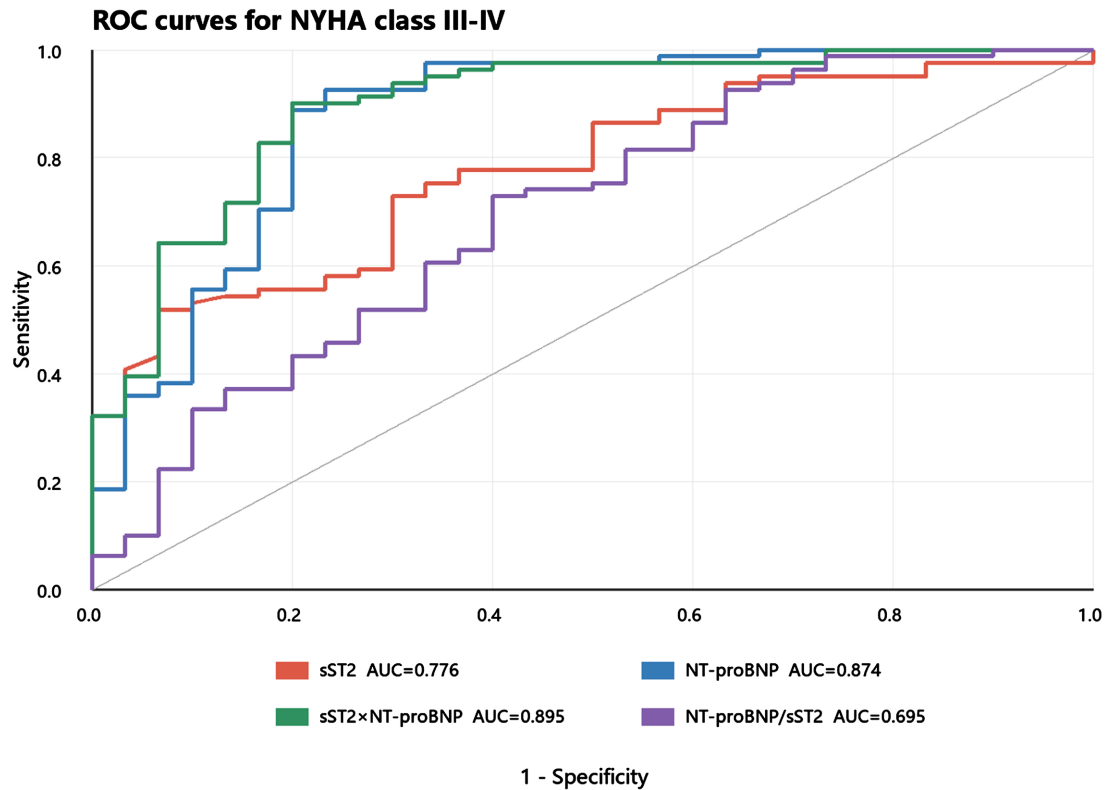


Figure 1. ROC curves of markers for identifying NYHA class III~IV functional status
图 1. 各指标识别 NYHA III~IV 级心功能状态的 ROC 曲线

Table 2. ROC analyses and DeLong tests for AUC differences
表 2. ROC 分析及 DeLong 法 AUC 差异检验

指标/比较	N	AUC (95% CI)	截点/差值	敏感度/Z 值	特异度/P 值
sST2	111	0.776 (0.688, 0.864)	26.30	0.519	0.933
NT-proBNP	111	0.874 (0.811, 0.938)	1455.5	0.926	0.767
sST2 × NT-proBNP	111	0.895 (0.838, 0.953)	21205	0.901	0.800
ln[sST2 × NT-proBNP]	111	0.895 (0.838, 0.953)	9.962	0.901	0.800
单位统一后 sST2/NT-proBNP*	111	0.305 (0.189, 0.422)	不报告	反向关联	-
NT-proBNP/sST2	111	0.695 (0.592, 0.798)	86.34	0.728	0.600
sST2 × NT-proBNP vs sST2	111	0.895 vs 0.776	0.119	3.357	<0.001
sST2 × NT-proBNP vs NT-proBNP	111	0.895 vs 0.874	0.021	0.790	0.430
ln[sST2 × NT-proBNP] vs sST2	111	0.895 vs 0.776	0.119	3.357	<0.001
ln[sST2 × NT-proBNP] vs NT-proBNP	111	0.895 vs 0.874	0.021	0.790	0.430

注：*单位统一后比值 = sST2 (ng/mL) × 1000/NT-proBNP (pg/mL)。该指标与 NYHA III~IV 级方向相反，故不报告 ROC 最佳截点、敏感度和特异度。

DeLong 检验显示，sST2 × NT-proBNP 与 sST2 的 AUC 差异有统计学意义(P < 0.001)，而与 NT-proBNP 的 AUC 差异无统计学意义(P = 0.430)。

3.3. Logistic 回归、增量价值与内部验证

未调整模型中, $\ln[sST2 \times NT\text{-}proBNP]$ 与 NYHA III~IV 级相关($OR = 10.65$, 95% CI: 4.093~27.72, $P < 0.001$)。调整年龄、性别和肌酐后, 该关联仍存在($OR = 10.83$, 95% CI: 3.981~29.44, $P < 0.001$)。在 LVEF 完整病例中进一步调整 LVEF 后, 关联方向保持一致(表 3)。

Table 3. Logistic regression and incremental-value model comparisons

表 3. Logistic 回归及增量价值模型比较

模型	N	AUC	AIC	标志物 OR (95% CI)	标志物回归 P 值	较基础 模型 LR χ^2	LR 检验 P 值
模型 1: 未调整	111	0.895	81.43	10.65 (4.093, 27.72)	<0.001		
模型 2: 调整年龄、性别	111	0.893	83.86	10.92 (4.139, 28.84)	<0.001		
模型 3: 调整年龄、性别、肌酐	107	0.892	84.06	10.83 (3.981, 29.44)	<0.001		
模型 4: 进一步调整 LVEF	98	0.885	80.79	10.09 (3.672, 27.73)	<0.001		
基础模型: 年龄 + 性别 + 肌酐	107	0.667	126.2				
基础模型 + sST2	107	0.784	113.9	2.734 (1.533, 4.877)	<0.001	14.38	<0.001
基础模型 + NT-proBNP	107	0.883	82.93	20.70 (4.598, 93.15)	<0.001	45.31	<0.001
基础模型 + $\ln[sST2 \times NT\text{-}proBNP]$	107	0.892	84.06	10.83 (3.981, 29.44)	<0.001	44.18	<0.001
基础模型 + sST2 + NT-proBNP	107	0.895	81.61		sST2 = 0.082; NT-proBNP < 0.001	48.63	<0.001

以 CKD-EPI 2021 eGFR 替代肌酐后, $\ln[sST2 \times NT\text{-}proBNP]$ 与 NYHA III~IV 级的关联仍存在($OR = 10.68$, 95% CI: 3.948~28.87, $P < 0.001$)。模型 AUC 为 0.890。Spearman 相关分析显示, NT-proBNP 与年龄($r = 0.397$, $P < 0.001$)和肌酐($r = 0.342$, $P < 0.001$)呈正相关, 与 eGFR 呈负相关($r = -0.418$, $P < 0.001$)。

在年龄、性别和肌酐构建的基础模型中加入 $\ln[sST2 \times NT\text{-}proBNP]$ 后, 模型 AUC 升高、AIC 降低(表 3); 但该模型 AUC 为 0.892, 仅略高于加入 $\ln(NT\text{-}proBNP)$ 模型的 0.883, 且原始乘积与 NT-proBNP 的 DeLong 比较未达统计学意义, 故不将其解释为优于 NT-proBNP 的确定性增量。Bootstrap 内部验证显示, 调整模型的校正后 AUC 为 0.869。

在 107 例年龄、性别、肌酐、sST2 和 NT-proBNP 资料完整者中, 与临床基础模型相比, 加入 $\ln[sST2 \times NT\text{-}proBNP]$ 后连续型 NRI 为 1.176 (95% CI: 0.802~1.683), IDI 为 0.403 (95% CI: 0.232~0.600)。在含 $\ln(NT\text{-}proBNP)$ 的基础模型中再加入 $\ln(sST2)$ 后, 连续型 NRI 为 0.025 (95% CI: -0.543~1.238), IDI 为 0.019 (95% CI: -0.001~0.123)。前一比较的 95% CI 未跨 0, 后一比较的 95% CI 均跨 0, 提示乘积指标相对于临床变量具有增量判别价值, 而 sST2 在 NT-proBNP 基础上的额外增益尚不明确(见表 4, 图 2)。

Table 4. Continuous NRI and IDI for incremental-value analyses
表 4. 连续型 NRI 和 IDI 增量价值分析

比较	基础模型	扩展模型	连续型 NRI (95% CI)	IDI (95% CI)
临床基础模型 加入乘积指标	年龄 + 性别 + 肌酐	年龄 + 性别 + 肌酐 + ln[sST2 × NT-proBNP]	1.176 (0.802, 1.683)	0.403 (0.232, 0.600)
NT-proBNP 基础 模型加入 sST2	年龄 + 性别 + 肌酐 + ln(NT-proBNP)	年龄 + 性别 + 肌酐 + ln(NT-proBNP) + ln(sST2)	0.025 (-0.543, 1.238)	0.019 (-0.001, 0.123)

注：NRI 为连续型净重分类指数，IDI 为综合判别改善指数；95% CI 采用 2000 次 Bootstrap 重抽样获得。两组比较均纳入 107 例完整病例(NYHA III~IV 级 78 例、NYHA II 级 29 例)。

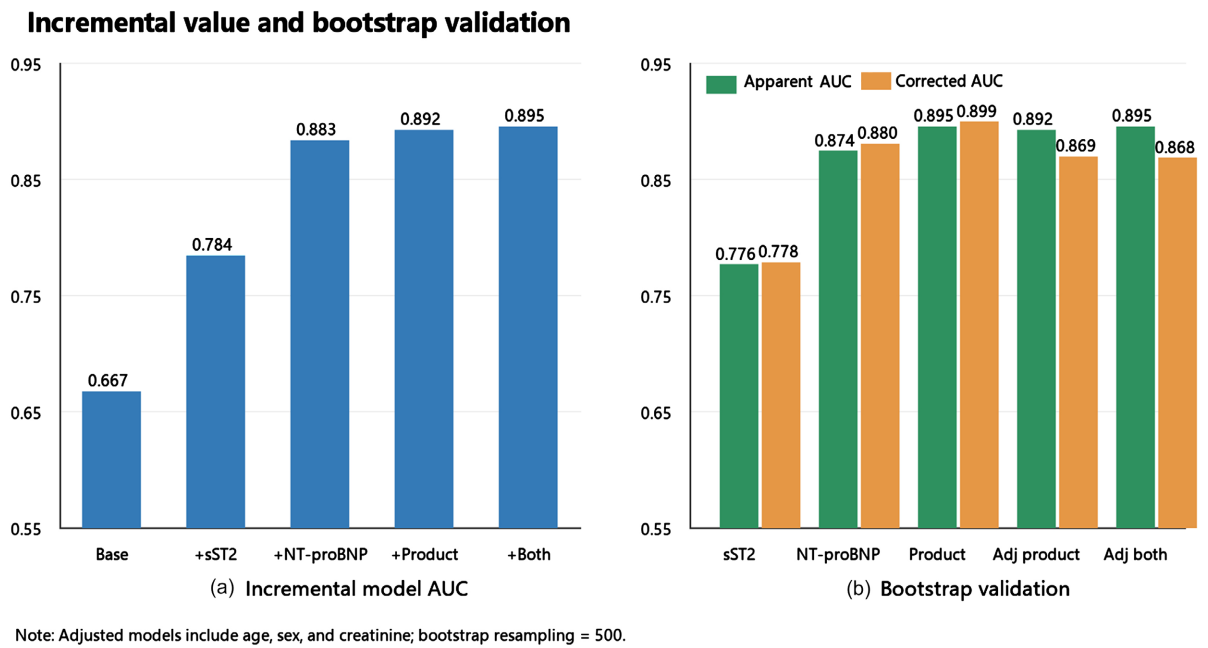


Figure 2. Incremental-value models and Bootstrap internal validation
图 2. 增量价值模型与 Bootstrap 内部验证

3.4. RCS 剂量反应关系

RCS 分析显示，ln[sST2 × NT-proBNP]与 NYHA III~IV 级的优势比总体呈上升趋势。以中位数 10.82 为参照，非线性检验 $P = 0.937$ ，未发现明确的非线性关联证据(见图 3)。

3.5. 三分位与四象限探索性分析

按 ln[sST2 × NT-proBNP]三分位分组后，NYHA III~IV 级比例由 T1 组的 35.1% (13/37)升至 T2 组的 89.2% (33/37)和 T3 组的 94.6% (35/37)，趋势检验 $P < 0.001$ 。以 T1 组为参照，T2 组和 T3 组与 NYHA III~IV 级的 OR 分别为 15.23 (95% CI: 4.417~52.52)和 32.31 (95% CI: 6.676~156.3)，均 $P < 0.001$ 。按 ROC 最佳截点进行四象限分组后，sST2 低/NT-proBNP 低组、sST2 低/NT-proBNP 高组和双高组的 NYHA III~IV 级比例分别为 15.4% (4/26)、85.4% (35/41)和 97.6% (40/41)。sST2 高/NT-proBNP 低组仅 3 例，相关结果不作稳定性解释(见图 4)。

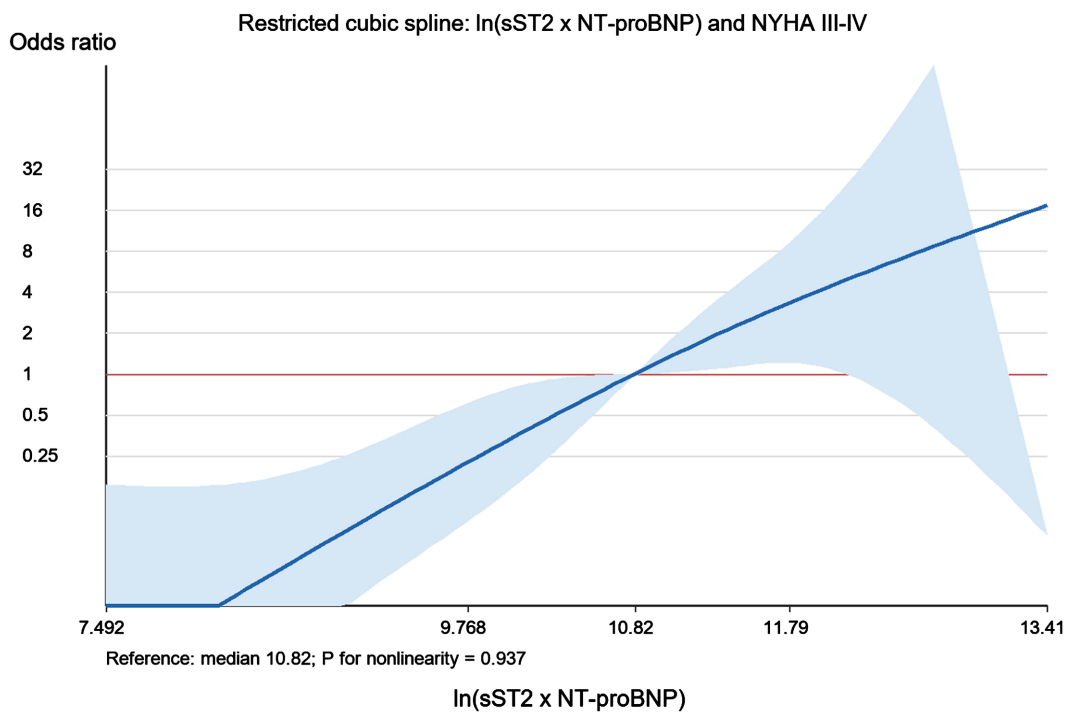
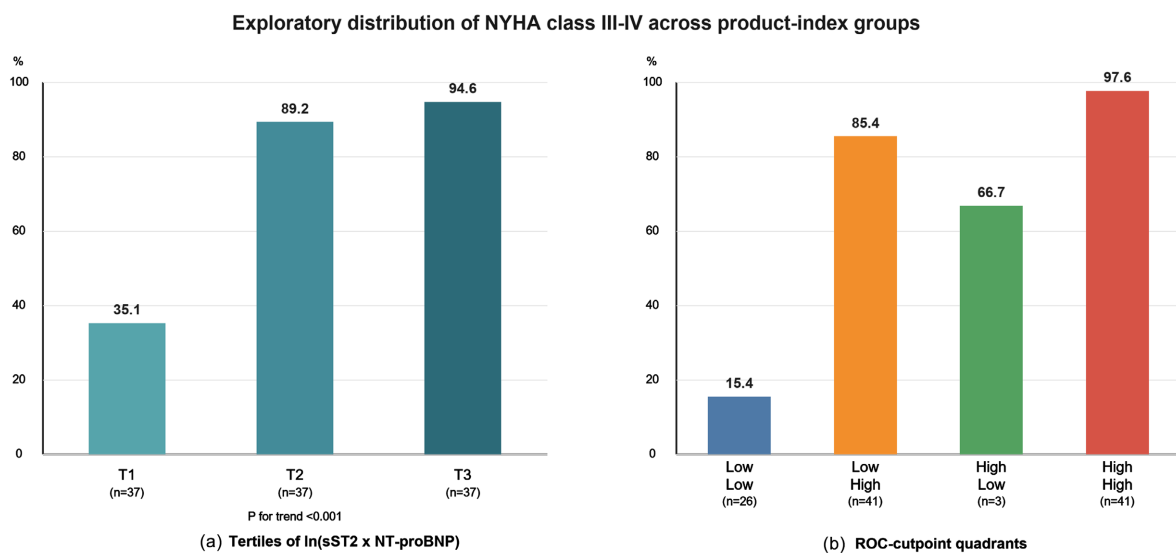


Figure 3. Restricted cubic spline for $\ln[\text{sST2} \times \text{NT-proBNP}]$ and NYHA class III~IV functional status
图 3. $\ln[\text{sST2} \times \text{NT-proBNP}]$ 与 NYHA III~IV 级心功能状态的限制性立方样条分析



Note: High/low categories were defined using ROC-derived cut points. The high $\text{sST2}/\text{low NT-proBNP}$ group was small ($n=3$).

Figure 4. Proportions of patients with NYHA class III~IV in tertile groups of the $\text{sST2} \times \text{NT-proBNP}$ product and quadrant groups defined by sST2 and NT-proBNP

图 4. $\ln[\text{sST2} \times \text{NT-proBNP}]$ 三分位及 sST2 和 NT-proBNP 四象限组中 NYHA III~IV 级患者比例

3.6. 亚组分析

在性别、年龄、 $\text{LVEF} \geq 50\%$ 相关表型、 eGFR 和 hs-CRP 分层中， $\ln[\text{sST2} \times \text{NT-proBNP}]$ 与 NYHA III~IV 级的关联方向总体一致。受样本量限制，部分亚组的置信区间较宽，交互检验仅作探索性解释(见图 5)。

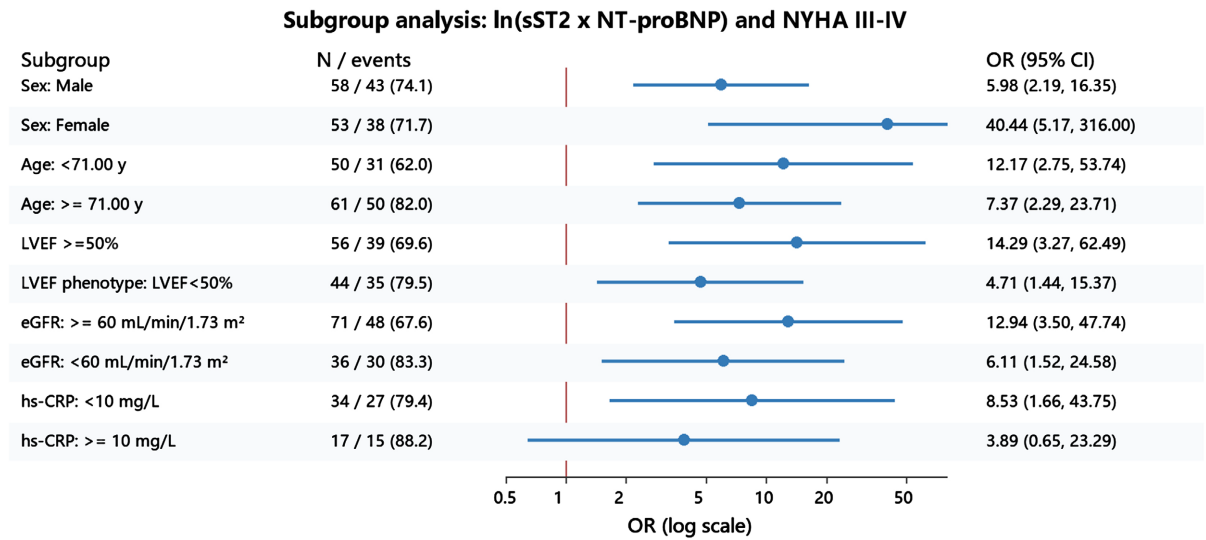


Figure 5. Subgroup analyses for ln[sST2 × NT-proBNP] and NYHA class III~IV functional status

图 5. ln[sST2 × NT-proBNP]与 NYHA III~IV 级心功能状态的亚组分析

3.7. 敏感性分析与复测

以 eGFR 替代肌酐后, ln[sST2 × NT-proBNP]与 NYHA III~IV 级的关联仍存在(OR = 10.68, 95% CI: 3.948~28.87, $P < 0.001$)。在 LVEF 完整病例中进一步调整 LVEF 后(OR = 10.09, 95% CI: 3.672~27.73, $P < 0.001$)、在 hs-CRP 完整病例中进一步调整 hs-CRP 后(OR = 17.41, 95% CI: 2.037~148.9, $P = 0.009$) , 以及剔除联合指标 1%和 99%极端值后(OR = 8.480, 95% CI: 3.399~21.16, $P < 0.001$) , 关联方向均保持一致。CRP ≤ 10 mg/L 的完整病例仅 32 例, 估计不稳定($P = 0.097$) , 不作为主要证据。出院后 1 个月配对复测中, 18 例患者的 sST2 中位数由 12.95 (8.35, 26.83) ng/mL 变为 15.20 (9.76, 20.30) ng/mL, 差异无统计学意义($P = 0.862$) ; 37 例患者的 NT-proBNP 中位数由 2471.5 (1580.5, 3625.3) pg/mL 降至 1471.3 (712.4, 3349.2) pg/mL ($P < 0.001$) 。仅 11 例患者同时完成两项指标复测, 故动态结果仅作描述性分析(见图 6 和图 7)。

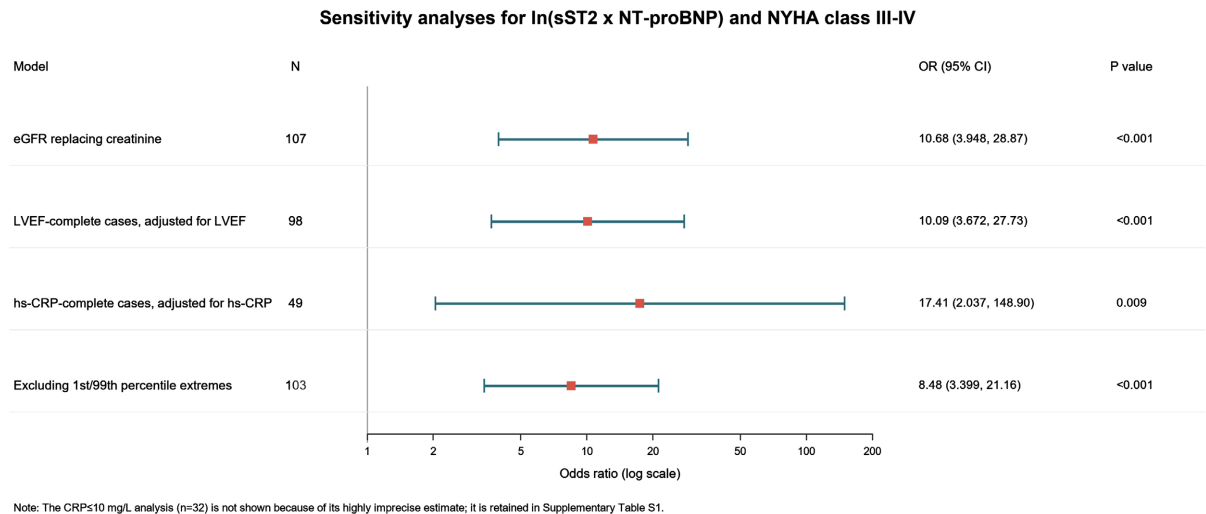


Figure 6. Forest plot of sensitivity analyses evaluating the association between ln[sST2 × NT-proBNP] and NYHA class III~IV

图 6. ln[sST2 × NT-proBNP]与 NYHA III~IV 级关联的敏感性分析森林图

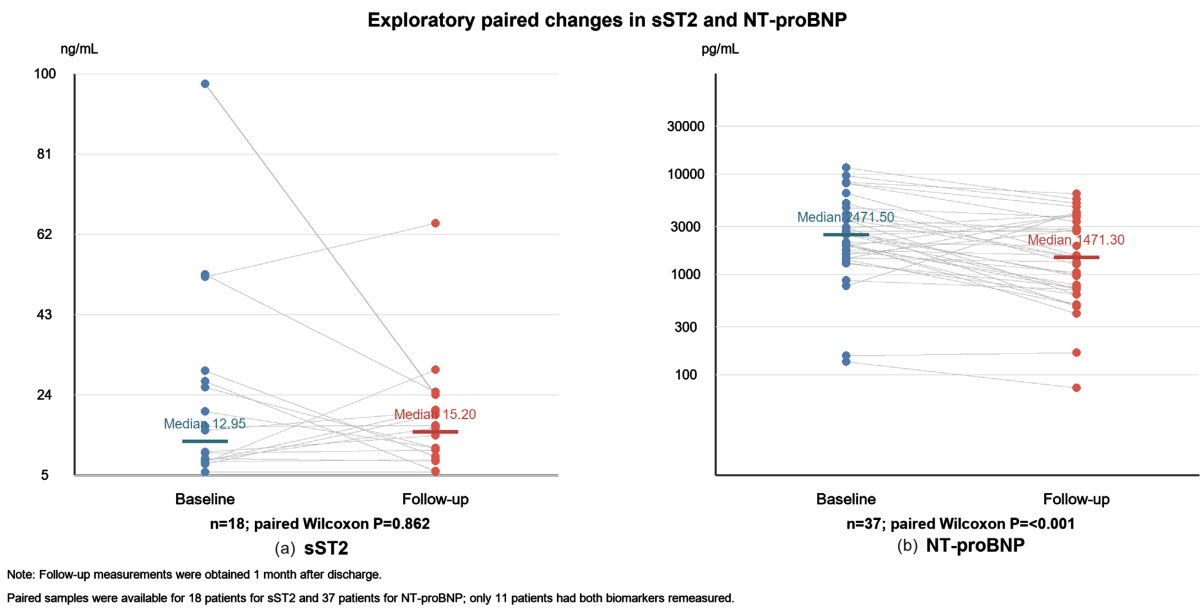


Figure 7. Paired changes in sST2 and NT-proBNP from admission to 1 month after discharge
图 7. sST2 与 NT-proBNP 入院及出院后 1 个月的配对变化

3.8. sST2/NT-proBNP 比值与 LVEF $\geq$ 50% 相关表型分析

作为次要探索性分析，LVEF $\geq$ 50% 组的 $\ln[sST2/NT\text{-}proBNP]$ 高于 LVEF $<$ 50% 组 ($P = 0.049$)。调整年龄、性别和肌酐后， $\ln[sST2/NT\text{-}proBNP]$ 升高仍与 LVEF $\geq$ 50% 相关 ($OR = 1.839$, 95% CI: 1.142~2.962, $P = 0.012$) (见表 5)。

Table 5. Association of the sST2/NT-proBNP ratio with the LVEF $\geq$ 50% related phenotype
表 5. sST2/NT-proBNP 比值与 LVEF $\geq$ 50% 相关表型的关系

分型/表型 结局	参照组 $\ln$ 比值	目标组 $\ln$ 比值	组间 P 值	调整 OR (95% CI)	调整 P 值	模型 AUC	调整 模型 N/事件
LVEF $\geq$ 50% 相关表型	LVEF $<$ 50%, n = 44: -4.840 (-5.616, -4.483)	LVEF $\geq$ 50%, n = 56: -4.748 (-5.182, -3.630)	0.049	1.839 (1.142, 2.962)	0.012	0.685	98/55
hs-CRP $\geq$ 10 mg/L	hs-CRP $<$ 10 mg/L, n = 34: -4.904 (-5.609, -4.485)	hs-CRP $\geq$ 10 mg/L, n = 17: -4.843 (-5.192, -4.555)	0.472	1.538 (0.789, 2.997)	0.206	0.658	49/17
NYHA III~IV	NYHA II, n = 30: -4.343 (-4.920, -2.957)	NYHA III~IV, n = 81: -4.843 (-5.459, -4.334)	0.002	0.435 (0.258, 0.732)	0.002	0.729	107/78

$\ln[sST2/NT\text{-}proBNP]$ 与 hs-CRP $\geq$ 10 mg/L 的关联未达到统计学意义 (调整后 $OR = 1.538$, 95% CI: 0.789~2.997, $P = 0.206$)。该比值与 NYHA III~IV 级呈反向关联 (调整后 $OR = 0.435$, 95% CI: 0.258~0.732, $P = 0.002$)。

四象限分析进一步显示，ST2 高/BNP 低组的 LVEF $\geq$ 50% 比例及 NYHA III~IV 比例具有一定方向性差异，但该组样本量有限，相关结果主要用于说明比值指标的相对表型含义 (见图 8)。

4. 讨论

本研究从“总体联合负荷”和“相对生物标志物模式”两个角度考察 sST2 与 NT-proBNP 的联合信息。

sST2 / NT-proBNP ratio and LVEF $\geq$ 50% related phenotype

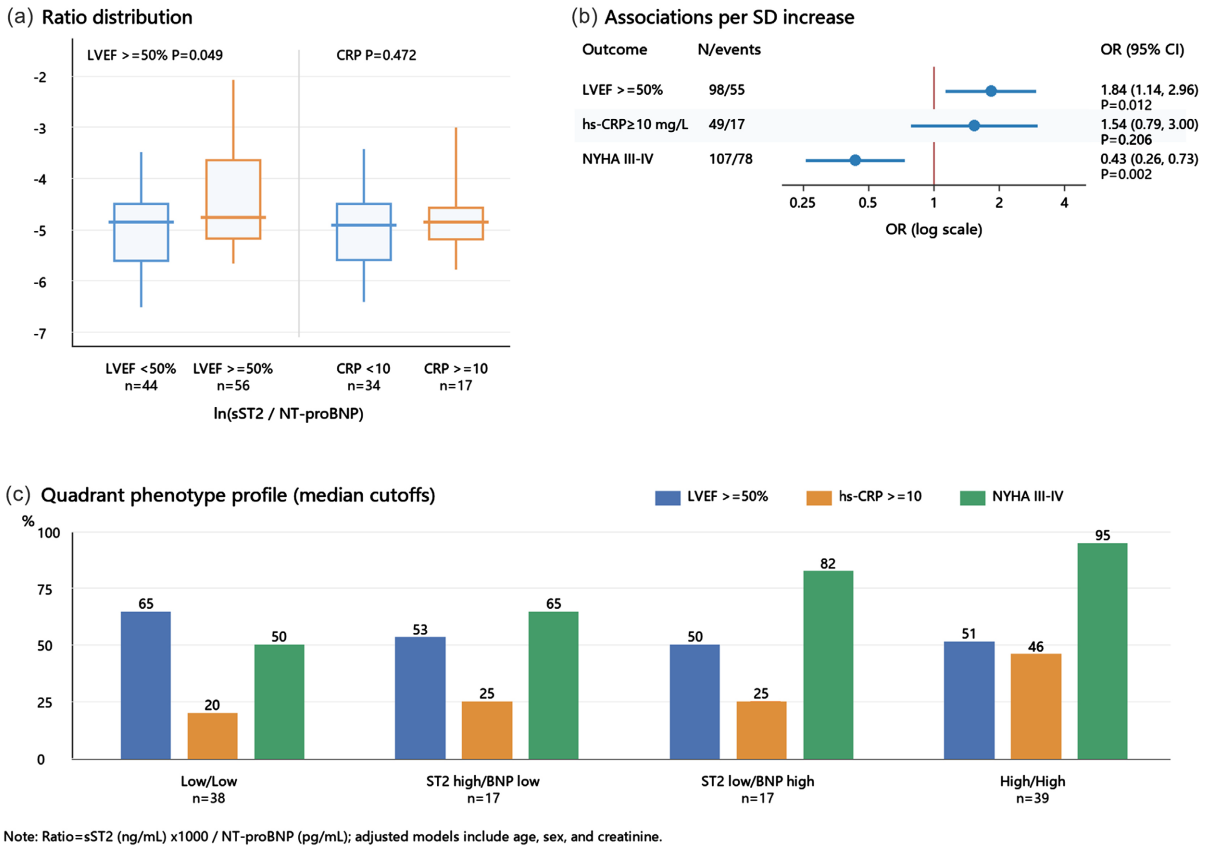


Figure 8. Analysis of the sST2/NT-proBNP ratio with the LVEF $\geq 50\%$ related phenotype
图 8. sST2/NT-proBNP 比值与 LVEF $\geq 50\%$ 相关表型分析

主要发现为：sST2 $\times$ NT-proBNP 与 NYHA III~IV 级心功能状态相关，且其表观 AUC 高于 sST2；但与 NT-proBNP 相比，未显示出统计学显著的 AUC 增益。另一方面， $\ln[sST2/NT-proBNP]$ 与 LVEF $\geq 50\%$ 相关，却与 NYHA III~IV 级呈反向关联，提示乘积和比值在本研究中承载的信息并不相同。

从病理生理学角度看，NT-proBNP 主要反映心肌壁张力及容量或压力负荷[10] [11]。sST2 更多关联 IL-33/ST2 通路、炎症激活、纤维化和心室重构[12] [13]。心衰严重程度通常由多种病理过程共同决定，既往研究亦提示 sST2 与利钠肽联合检测可补充单一标志物的临床信息[21] [22]。因而，sST2 与 NT-proBNP 同时升高在理论上可反映更高的联合疾病负荷，这为乘积指标的探索提供了生物学依据。

NT-proBNP 的绝对水平受年龄和肾功能影响是其临床解释的重要边界[10] [11]。本组资料中，NT-proBNP 与年龄和肌酐呈正相关，并与 eGFR 呈负相关。将年龄、性别和肌酐纳入主模型后，乘积指标与 NYHA III~IV 级的关联仍存在；以 eGFR 替代肌酐后结果亦稳定。这些结果提示，该关联不能完全由肌酐这一单一肾功能指标解释，但仍可能受到容量状态、合并症及未测量因素的影响。

比值指标应根据其构建含义解释。既往研究主要关注 sST2 与 NT-proBNP 的联合检测，而较少将二者直接构造成比值[16] [17]。比值强调两种信号的相对大小，当两项指标均升高时，分子与分母的相互抵消可能削弱其对总体疾病负荷的表达。因此，本研究中 sST2/NT-proBNP 与 NYHA III~IV 级呈反向关联，并不支持将其作为“数值越高、病情越重”的严重程度指标。

比值的潜在价值更可能位于相对表型层面。 $\ln[sST2/NT-proBNP]$ 升高与 LVEF $\geq 50\%$ 相关，提示其可

能反映 sST2 相对于 NT-proBNP 更突出的生物标志物模式。LVEF 保留患者常伴舒张功能障碍、系统炎症、纤维化和多种合并症[18][19]。NT-proBNP 又可受肥胖、年龄和肾功能影响[10][11]。既往研究提示 sST2 与利钠肽联合检测可补充充盈压和舒张功能的评估[22][23]。因此,该关联不能等同于炎症型、重构型或 HFpEF 的诊断证据,只能作为 LVEF $\geq 50\%$ 相关表型的补充线索。

RCS 分析未发现明确的非线性关联,支持将 $\ln[sST2 \times NT\text{-}proBNP]$ 作为连续变量纳入模型。受样本量限制,不宜依据 ROC 截点界定临床诊断阈值;相关截点仅可作为探索性分组参考。

在 LVEF 分型亚组中, $\ln[sST2 \times NT\text{-}proBNP]$ 与 NYHA III~IV 级的关联方向总体一致,但部分分层估计的置信区间较宽。LVEF 保留患者的症状负荷可受舒张功能障碍、充盈压升高、系统炎症、肾功能和合并症影响[18][19]。sST2 补充炎症和纤维化维度,可能有助于理解该类患者的严重程度和表型[12][13]。由于缺少完整 HFpEF 诊断资料、BMI、房颤及利尿剂等信息,本研究不能据此认定比值可独立识别 HFpEF。

hs-CRP 相关分析提示,炎症背景可能影响 sST2 的临床解释。sST2 并非心脏特异性指标,感染、免疫激活、肺部疾病和系统性炎症均可能导致其升高[12][13]。hs-CRP 亦与心衰风险和预后相关[24][25]。相关综述提示,炎症标志物在心衰中的解释应结合临床背景和其他生物标志物[26][27]。因此,本研究将 hs-CRP 相关分析及剔除 hs-CRP $> 10 \text{ mg/L}$ 后的结果作为补充证据。由于 hs-CRP 缺失较多,相关结果不作为主要结论。

本研究为 sST2 与 NT-proBNP 的联合使用提供了一种计算简便的探索性构建方式。既往研究已提示二者联合检测可为心衰风险分层和预后评估提供补充信息[16][17]。其潜在价值在于补充而非替代 NT-proBNP 的临床解释。由于乘积指标未显示出相较 NT-proBNP 的显著 AUC 增益,现阶段不宜将其视为独立的临床决策工具。未来需在多中心队列中结合再住院、死亡或心力衰竭恶化等硬终点,进一步评价其独立预测价值和临床增益。连续型 NRI/IDI 进一步显示,乘积指标加入年龄、性别和肌酐构成的临床模型后可改善表观风险分层;但在已纳入 NT-proBNP 的模型中加入 sST2 时, NRI 和 IDI 的 Bootstrap 95% CI 均跨 0。因此,该结果支持乘积作为临床基础模型的补充指标,而不支持其已被证实可替代或显著超越 NT-proBNP。

本研究存在若干局限。第一,样本量较小且 NYHA III~IV 级比例较高,效应估计可能不稳定。第二,主要结局为 NYHA 分级,而非死亡或再住院等硬终点。第三,sST2 和 NT-proBNP 复测例数有限,无法支持以动态变化作为主要分析。第四,hs-CRP 和 LVEF 存在缺失,且缺少房颤、BMI、用药、蛋白尿、容量状态和感染状态等潜在混杂因素;eGFR 由肌酐公式估算,不能替代完整肾脏病分期资料。第五,LVEF $\geq 50\%$ 仅为保留射血分数相关表型的操作性定义,缺少完整舒张功能、结构性心脏病和临床评分资料。第六,本研究未进行外部验证和校准评估,乘积指标不能被视为已验证的临床预测工具。

5. 结论

sST2 $\times$ NT-proBNP 对识别心力衰竭患者 NYHA III~IV 级心功能状态具有一定探索性判别价值;其判别效能优于单独 sST2,但未显示出相较 NT-proBNP 的显著 AUC 增益。sST2/NT-proBNP 比值不宜作为 NYHA 心功能严重程度的正向判别指标,但其与 LVEF $\geq 50\%$ 相关表型的关联提示,该比值可能反映“sST2 相对 NT-proBNP 突出”的生物标志物模式。上述结果仍需在更大样本及外部队列中验证。连续型 NRI/IDI 提示该乘积相对于临床基础模型存在增量判别价值,但 sST2 在 NT-proBNP 基础上的额外改善有限。

声 明

本研究经滁州市第一人民医院医学伦理委员会批准(伦理审批号:(2026)伦审【生物】第(86)号),并豁免患者知情同意。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024 [J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(3): 235-275.
- [2] 国家心血管病中心, 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 国家心力衰竭指南 2023 (精简版) [J]. 中国循环杂志, 2023, 38(12): 1207-1238.
- [3] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 中国心力衰竭基层诊疗与管理指南(2024 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2024, 23(6): 545-574.
- [4] 中国老年医学学会心电与心功能分会, 中国心衰中心联盟专家委员会, 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会. 心力衰竭早期筛查与一级预防中国专家共识(2024 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2024, 23(1): 7-18.
- [5] 田庄, 张抒扬. 《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024》要点解读[J]. 协和医学杂志, 2024, 15(4): 801-806.
- [6] 许顶立, 宋霖. 《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024》解读[J]. 临床心血管病杂志, 2024, 40(6): 437-439.
- [7] Bozkurt, B., Ahmad, T., Alexander, K., Baker, W.L., Bosak, K., Brethett, K., *et al.* (2025) HF STATS 2024: Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics an Updated 2024 Report from the Heart Failure Society of America. *Journal of Cardiac Failure*, **31**, 66-116. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2024.07.001>
- [8] Zheng, C., Cai, A., Wang, X., Qiu, J., Song, Q., Gu, R., *et al.* (2024) Prognostic Implications of Heart Failure Stages among Chinese Community Populations: Insight from a Nationwide Population-Based Study. *The Lancet Regional Health—Western Pacific*, **46**, Article ID: 101072. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2024.101072>
- [9] McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., *et al.* (2023) 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*, **44**, 3627-3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
- [10] 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/ehfj.2848>
- [11] Çelik, A., Öztürk, G.Z., Çavuşoğlu, Y., Ardiç, C., Nalbantgil, S., Arica, S., *et al.* (2025) Guideline for the Use of Natriuretic Peptides in the Early Diagnosis and Management of Heart Failure in Primary Care (Joint Consensus Report by the Eurasian Society of Heart Failure and the Turkish Association of Family Medicine). *Balkan Medical Journal*, **42**, 94-107. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2025.2024-12-110>
- [12] Riccardi, M., Myhre, P.L., Zelnik, T.A., Metra, M., Januzzi, J.L. and Inciardi, R.M. (2023) Soluble ST2 in Heart Failure: A Clinical Role Beyond B-Type Natriuretic Peptide. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, **10**, Article No. 468. <https://doi.org/10.3390/jcdd10110468>
- [13] Sciatti, E., Merlo, A., Scangiuzzi, C., Limonta, R., Gori, M., D'Elia, E., *et al.* (2023) Prognostic Value of sST2 in Heart Failure. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article No. 3970. <https://doi.org/10.3390/jcm12123970>
- [14] Zhang, Y., Liu, Y., Yang, Y., Peng, L., Zhong, P. and Jiang, X. (2026) The Prognostic Value of Circulating Soluble ST2 in Patients with Chronic Heart Failure. *Journal of International Medical Research*, **54**. <https://doi.org/10.1177/03000605251406969>
- [15] 刘一凡, 高迪, 董佳, 等. 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白对急性心力衰竭住院患者的预后评估价值[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2023, 16(1): 13-19.
- [16] 王鑫, 杨萍, 吴淼, 等. 心力衰竭患者血清 NT-proBNP 与可溶性 ST2 联合应用对住院死亡及 1 年全因死亡价值分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2024, 16(7): 789-792.
- [17] 金兆佳, 佟爱华, 陈远. 血清 NT-proBNP、sST2 及 GDF-15 联合检测对急性心力衰竭患者预后的临床价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2025, 46(4): 475-479.
- [18] Kittleson, M.M., Panjrath, G.S., Amancherla, K., Davis, L.L., Deswal, A., Dixon, D.L., *et al.* (2023) 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, **81**, 1835-1878. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.03.393>
- [19] Borlaug, B.A., Sharma, K., Shah, S.J. and Ho, J.E. (2023) Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: JACC Scientific Statement. *Journal of the American College of Cardiology*, **81**, 1810-1834. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.01.049>
- [20] Inker, L.A., Eneanya, N.D., Coresh, J., Tighiouart, H., Wang, D., Sang, Y., *et al.* (2021) New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *New England Journal of Medicine*, **385**, 1737-1749. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2102953>

-
- [21] Lazar-Poloczek, E., Romuk, E., Jacheć, W., Wróbel-Nowicka, K., Świętek, A. and Wojciechowska, C. (2024) Association of proBNP and sST2 with Left Ventricular Ejection Fraction and Oxidative Stress in Patients with Stable Dilated Cardiomyopathy. *Biomedicines*, **12**, Article No. 707. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040707>
- [22] Călburean, P.A., Lupu, S., Huțanu, A., Oprica, M., Opreș, D.R., Stan, A., *et al.* (2024) Natriuretic Peptides and Soluble ST2 Improves Echocardiographic Diagnosis of Elevated Left Ventricular Filling Pressures. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 22171. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-73349-0>
- [23] Suci, H., Călburean, P., Huțanu, A., Oprica, M., Opreș, D.R., Scurtu, A., *et al.* (2025) Natriuretic Peptides and Soluble ST2 Improve Echocardiographic and Invasive Long-Term Survival Prediction in Patients Evaluated for Diastolic Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article No. 3713. <https://doi.org/10.3390/ijms26083713>
- [24] Santas, E., Villar, S., Palau, P., Llàcer, P., de la Espriella, R., Miñana, G., *et al.* (2024) High-Sensitivity C-Reactive Protein and Risk of Clinical Outcomes in Patients with Acute Heart Failure. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 21672. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-72137-0>
- [25] Burger, P.M., Koudstaal, S., Mosterd, A., Fiolet, A.T.L., Teraa, M., van der Meer, M.G., *et al.* (2023) C-Reactive Protein and Risk of Incident Heart Failure in Patients with Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, **82**, 414-426. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.05.035>
- [26] 刘玉林, 陈莉. 新型炎症标志物联合检测在心力衰竭中的研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2026, 42(1): 7-12.
- [27] Kurt, B., Rex, K., Reugels, M., Fordyce, C.B., Fudim, M., Sharma, A., *et al.* (2025) Inflammatory Biomarkers in Heart Failure: Clinical Perspectives on hsCRP, IL-6 and Emerging Candidates. *Current Heart Failure Reports*, **22**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1007/s11897-025-00710-3>