

血清 ET-1、NT-proBNP、HIF-1 α 水平与急性左心衰竭患者预后的相关性

吴倩, 杨娟, 孙斌

(皖西卫生职业学院附属医院检验科, 安徽 六安 237008)

【摘要】目的: 探讨血清内皮素 1 (ET-1)、N 端 B 型钠尿肽前体 (NT-proBNP)、缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 水平与急性左心衰竭 (AHF) 患者预后的相关性。**方法:** 纳入 AHF 患者作为研究对象 (AHF 组, $n = 108$); 另纳入同期健康体检者为对照 (对照组, $n = 100$)。受试者均进行血清 ET-1、NT-proBNP、HIF-1 α 水平检测。根据随访 1 年患者是否发生心血管不良事件, 将患者分为预后不良组 ($n = 50$) 与预后良好组 ($n = 58$)。使用 Logistic 回归模型分析 AHF 患者预后的相关因素, 并使用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价各指标对预后的预测能力。**结果:** AHF 组血清 ET-1、NT-proBNP、HIF-1 α 水平均高于对照组 ($P < 0.05$), 且随着心功能分级提高, 患者血清 ET-1、NT-proBNP、HIF-1 α 水平逐渐增高 ($P < 0.05$)。与预后良好组比较, 预后不良组血清 ET-1、NT-proBNP、HIF-1 α 水平均更高 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, 血清 NT-proBNP ($OR = 1.273$)、ET-1 ($OR = 1.365$)、HIF-1 α ($OR = 1.670$) 是 AHF 患者预后不良的危险因素 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 ET-1、NT-proBNP、HIF-1 α 水平对于患者预后不良均有一定预测能力 ($AUC = 0.751, 0.730, 0.744$), 三者联合的 AUC 为 0.862, 高于单一指标的诊断效能 ($P < 0.05$)。**结论:** 血清 ET-1、NT-proBNP、HIF-1 α 水平与 AHF 患者心功能分级及预后均存在相关性, 三者均可作为预后参考指标, 联合应用可提高对预后不良的预测能力。

【关键词】 急性左心衰竭; 预后; 内皮素 1; N 端 B 型钠尿肽前体; 缺氧诱导因子 1 α

【中图分类号】 R541.6 **【文献标志码】** A

Correlation between serum ET-1, NT-proBNP, HIF-1 α levels and prognosis of patients with acute heart failure

WU Qian, YANG Juan, SUN Bin

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of West Anhui Health Vocational College, Lu'an 237008, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between serum endothelin-1 (ET-1), B-type natriuretic peptide precursor (NT-proBNP), hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) levels and prognosis of patients with acute heart failure (AHF). **Methods:** 108 patients with AHF were selected as the AHF group, and 100 healthy subjects were selected as the control group. The levels of serum ET-1, NT-proBNP and HIF-1 α were detected in all subjects. The patients were divided into poor prognosis group ($n = 50$) and good prognosis group ($n = 58$) according to the occurrence of cardiovascular adverse events during the 1-year follow-up. Logistic regression model was used to analyze the prognostic factors of AHF patients, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the prognostic predictive ability of each index. **Results:** The levels of serum ET-1, NT-proBNP and HIF-1 α in AHF group were higher than those in control group ($P < 0.05$), and the levels of serum ET-1, NT-proBNP and HIF-1 α gradually increased with the increase of cardiac function classification ($P < 0.05$). Compared with the good prognosis group, the levels of serum, ET-1, NT-proBNP and HIF-1 α in the poor prognosis group were higher ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that serum NT-proBNP ($OR = 1.273$), ET-1 ($OR = 1.365$), HIF-1 α ($OR = 1.670$) were risk factors for poor prognosis in patients with AHF ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that serum ET-1, NT-proBNP and HIF-1 α levels had certain predictive ability in predicting poor prognosis of patients, and their AUC were 0.751, 0.730 and 0.744 respectively. The AUC of the combination of the three reached 0.862, which was higher than that of each single index ($P < 0.05$). **Conclusion:** Serum ET-1, NT-proBNP and HIF-1 α levels are associated with cardiac function classification and prognosis in patients with AHF. All three can be used as prognostic reference indicators, and combined application can improve the predictive ability of poor prognosis.

【Key words】 Acute left heart failure; Prognosis; Endothelin-1; B-type natriuretic peptide precursor; Hypoxia-inducible factor-1 α

基金项目: 安徽省卫生健康科研项目 (AHWJ2022c056)

作者简介: 吴倩 (1986 -), 女, 主管检验技师。E-mail: 546219338@qq.com

通讯作者: 孙斌。E-mail: 381360886@qq.com

心力衰竭是由心脏结构和功能异常使得心肌组织氧供不足而导致的临床综合征,是心血管疾病的终末阶段。急性左心衰竭(acute left heart failure, AHF)是指心力衰竭骤发或先前心力衰竭病情加重,表现为心肌收缩力显著降低,心输出量明显减小,可引起心肌功能损伤,严重影响患者预后^[1]。近年来,虽然医疗技术获得了极大突破,但 AHF 患者再住院率及病死率仍处于较高水平,给家庭及医疗卫生带来沉重负担^[2]。因此,探寻可靠的预后评估指标以优化心衰管理有重要意义。N 端 B 型钠尿肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)是反映心衰病情的常用标志物,但其预测预后的效能有限^[3]。内皮素 1(Endothelin-1, ET-1)作为一种心血管功能调节因子,参与了心力衰竭的病理机制,且研究提示与心力衰竭预后相关^[4-5]。缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 α)在机体组织缺氧时大量合成。研究^[6]发现,外周血 HIF-1 α 与急性心肌损伤密切相关。目前,关于 ET-1、HIF-1 α 与 AHF 患者预后的研究尚少见。为此,本研究检测 AHF 患者 ET-1、HIF-1 α 水平,分析其与患者短期预后的相关性,探讨其联合 NT-proBNP 评估患者预后的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 2 月至 2022 年 10 月皖西卫生职业学院附属医院的 108 例 AHF 患者作为 AHF 组。纳入标准:(1)满足指南^[7]中关于 AHF 诊断标准;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)有完整病历资料,且完成随访。排除标准:(1)患有先天性心脏病者;(2)有过脑血管疾病病史者;(3)有严重血液系统疾病者;(4)恶性肿瘤;(5)严重肝肾功能不全者;(6)合并严重感染者;(7)伴呼吸衰竭者。AHF 组中,男性 59 例,女性 49 例;年龄(69.20 ± 9.17)岁;Killip 心功能分级,II 级者 41 例,III 级者 36 例,IV 级者 31 例。此外,选取同期健康体检者 100 名为对照组,其中男性 58 例,女性 42 例;年龄(67.93 ± 9.16)岁。两组性别、年龄均无统计学差异($P > 0.05$)。本研究通过本院伦理委员会审查。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 查阅患者入院时病例,收集患者年龄、性别、体质指数、有无吸烟史、有无饮酒史、既往病史(高血压、糖尿病等)及病因等。

1.2.2 实验室指标检测 患者于入院后抽取静脉血 5 mL,将其离心(3 000 r/min)分离血清。使用罗氏 Cobas8000 免疫分析仪电化学发光法测定血清

NT-proBNP、ET-1、HIF-1 α 水平,试剂盒为罗氏公司产品。对照组于体检时采血,同法完成 NT-proBNP、ET-1、HIF-1 α 水平的检测。

1.2.3 随访 对患者予以 1 年时间随访,记录患者心衰再入院、恶性心律失常、心肌梗死、心源性死亡等主要不良心血管事件(MACE)发生情况。并按是否发生 MACE 将患者分为预后不良组($n = 50$)与预后良好组($n = 58$)。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析,两两比较用 LSD- t 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较使用独立样本 χ^2 检验;AHF 患者预后的相关因素使用 Logistic 回归模型来筛选;使用受试者工作特征(ROC)曲线评估 ET-1、NT-proBNP、HIF-1 α 水平对患者预后不良的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AHF 组与对照组血清 ET-1、NT-proBNP、HIF-1 α 水平比较

与对照组比较,AHF 组血清 ET-1、NT-proBNP、HIF-1 α 水平均增高($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 AHF 组与对照组血清 ET-1、NT-proBNP、HIF-1 α 水平比较($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

组别	ET-1	NT-proBNP	HIF-1 α
AHF 组($n = 108$)	312.55 \pm 54.69	1 714.55 \pm 426.36	358.41 \pm 62.36
对照组($n = 100$)	164.25 \pm 36.31	121.36 \pm 34.78	261.78 \pm 40.74
t 值	22.850	37.246	13.118
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同心功能分级患者血清 ET-1、NT-proBNP、HIF-1 α 水平比较

不同心功能分级患者血清 ET-1、NT-proBNP、HIF-1 α 水平均有统计学差异($P < 0.05$);且随着心功能提高,患者血清 ET-1、NT-proBNP、HIF-1 α 水平均逐渐增高($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同心功能分级患者血清 ET-1、NT-proBNP、HIF-1 α 水平比较($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

心功能分级	ET-1	NT-proBNP	HIF-1 α
II 级($n = 41$)	275.47 \pm 49.76	1 587.21 \pm 389.41	327.78 \pm 57.49
III 级($n = 36$)	314.29 \pm 50.39 *	1 721.63 \pm 399.54 *	361.23 \pm 58.74 *
IV 级($n = 31$)	359.57 \pm 51.23 *#	1 874.75 \pm 391.48 *#	395.65 \pm 56.49 *#
F 值	89.511	182.361	101.364
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与 II 级比较;# $P < 0.05$,与 III 级比较。

2.3 不同预后患者血清 ET-1、NT-proBNP、HIF-1 α 水平及其他临床资料比较

与预后良好组比较,预后不良组血清 ET-1、NT-proBNP、HIF-1 α 水平均较高 ($P < 0.05$);两组性别、年龄等其他临床资料比较,无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 不同预后患者血清 ET-1、NT-proBNP、HIF-1 α 水平及其他临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	预后良好组($n=58$)	预后不良组($n=50$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	68.67 \pm 10.51	69.82 \pm 7.36	0.649	0.518
性别			0.071	0.791
男	31(53.44)	28(56.00)		
女	27(46.55)	22(44.00)		
体质量指数(kg/m ²)	24.58 \pm 3.87	24.64 \pm 3.96	0.079	0.937
吸烟史	34(58.62)	29(58.00)	0.004	0.948
饮酒史	28(48.28)	27(54.00)	0.352	0.553
高血压史	39(67.24)	32(61.54)	0.390	0.532
糖尿病史	32(55.17)	31(62.00)	0.515	0.473
病因			0.105	0.949
冠心病	43(74.14)	36(72.00)		
心肌病	8(13.79)	8(16.00)		
风湿性心脏病	7(12.07)	6(12.00)		
NT-proBNP(pg/mL)	1 602.69 \pm 399.78	1 844.31 \pm 402.57	3.122	0.002
ET-1(pg/mL)	285.93 \pm 50.78	343.43 \pm 48.47	5.992	<0.001
HIF-1 α (pg/mL)	343.41 \pm 53.47	375.81 \pm 58.49	3.006	0.003

2.4 AHF 患者预后相关因素的 Logistic 回归分析

将表 3 中有统计学差异的变量作为自变量,以随访 1 年预后情况(发生 MACE = 1,未发生 = 0)作为因变量,经 Logistic 回归分析得出,血清 NT-proBNP($OR = 1.273$)、ET-1($OR = 1.365$)、HIF-1 α ($OR = 1.670$)均是 AHF 患者预后不良的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 AHF 患者预后相关因素的 Logistic 回归分析

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
NT-proBNP	0.241	0.094	6.573	0.011	1.273	1.058 ~ 1.530
ET-1	0.311	0.125	6.190	0.013	1.365	1.068 ~ 1.744
HIF-1 α	0.513	0.233	4.848	0.028	1.670	1.058 ~ 2.637

2.5 血清 ET-1、NT-proBNP、HIF-1 α 水平对 AHF 患者预后的预测效能分析

ROC 曲线分析显示,血清 ET-1、NT-proBNP、HIF-1 α 水平对预测患者预后不良均有一定预测能力, AUC 分别为 0.751、0.730、0.744,三者联合的 AUC 为 0.862,高于单一指标诊断 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 血清 ET-1、NT-proBNP、HIF-1 α 水平对 AHF 患者预后的预测效能

指标	截断值 (pg/mL)	AUC 值	95% CI	P 值	敏感度 (%)	特异度 (%)
NT-proBNP	>1 694.6	0.730	0.646 ~ 0.803	<0.001	82.8	52.5
ET-1	>303.4	0.751	0.668 ~ 0.822	<0.001	71.9	72.5
HIF-1 α	>375.2	0.744	0.661 ~ 0.816	<0.001	67.2	69.6
三者联合	-	0.862	0.792 ~ 0.916	<0.001	78.1	82.6

3 讨论

AHF 发病急骤,病情进展快,对患者生命健康构成严重威胁。报道^[8-9]显示,AHF 患者再入院率为 27% ~ 50%,病死率超过 30%。因此临床实践中,对具有不良预后风险的 AHF 患者进行早期诊断,并指导疾病管理有重要意义,探寻可靠的预后标志物便成为了研究的热点。

ET-1 是一种血管收缩因子,能够调控机体内环境稳态,调节炎症反应,在多种病理生理过程中有着重要作用^[10]。近年发现,ET-1 表达与心肌肥厚、心房颤动等心血管病变密切相关,其可通过诱发炎症及激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统而诱导心脏重塑的发生^[11]。心肌细胞中分布有大量 ET-1,当出现心肌缺血、缺氧时,心肌细胞会释放出大量 ET-1。Shah 等^[12]研究发现,持续性心动过速可引起 ET-1 表达增高。ET-1 已被认为可作为反映心脏疾病病情及临床结局的参考标志物。Cui 等^[13]研究显示,ET-1 与心房颤动的患者心血管不良事件的发生相关,并能预测全因死亡风险。且有研究^[14]发现,血 ET-1 与心力衰竭患者猝死相关。本研究显示,相比于对照组,AHF 组血清 ET-1 增高,且随着心功能分级提高而升高,这提示血清 ET-1 可能与 AHF 及心功能分级相关,能够反映病情。分析可能原因:ET-1 作为血管收缩肽,在心脏缺血应激下会释放入血,并且随着心肌缺血缺氧、心肌损伤的加重而增高。故血清 ET-1 能够反映 AHF 患者病情。本研究还发现,相比预后良好组,预后不良组血清 ET-1 水平更高,且 Logistic 分析得出,ET-1 水平是患者预后不良的危险因素,这表明 ET-1 与 AHF 患者预后高度相关,可能是判断患者预后的潜在标志物。

HIF-1 α 是一种核转录因子,参与患者机体氧稳态的维持,与心肌细胞凋亡、心室重塑及血管生成密切相关^[15]。HIF-1 α 对低氧状态极为敏感,当发生心肌缺血缺氧时,其表达增高,可促进新生血管生成,代偿性减轻机体炎症和血管内皮细胞损伤^[16]。研究^[17]显示,HIF-1 α 与心力衰竭的发生发展相关。本研究发现,AHF 患者血清 HIF-1 α 水平明显增高,且随着心功能分级提高而上升,可见 HIF-1 α 能够反

映 AHF 患者病情严重程度。分析可能原因: AHF 患者心肌收缩力减弱,心排血量减少,致使肺循环淤血,通气功能障碍,产生低氧血症,进而引起 HIF-1 α 表达上调。刘李平等^[18]研究表明,血清 HIF-1 α 水平与心肌梗死后心力衰竭患者心功能相关,且能够提示不良预后。本研究发现,预后不良组血清 HIF-1 α 水平高于预后良好组,且 HIF-1 α 水平是 AHF 患者预后不良的危险因素,这表明 HIF-1 α 也与 AHF 患者预后相关,与既往报道^[19]类似。

NT-proBNP 是临床用于心衰诊断和预后评估的常用生物标志物,多项研究^[20-21]表明,NT-proBNP 对心力衰竭患者 MACE 发生有预测价值。本研究显示,NT-proBNP 与 AHF 患者心功能及预后相关,证实了 NT-proBNP 的临床应用价值。本研究进一步使用 ROC 曲线评价各指标对 AHF 患者预后不良的预测价值,结果显示,ET-1、HIF-1 α 预测的 AUC 分别为 0.751、0.744,均具有一定的预后预测能力,进一步发现,ET-1、HIF-1 α 联合 NT-proBNP 预测的 AUC 为 0.862,表明 ET-1、HIF-1 α 联合 NT-proBNP 可提高对 AHF 患者预后的预测能力。因此,可将 ET-1、HIF-1 α 作为 AHF 标志物,辅助 NT-proBNP 用于早期诊断不良预后风险的 AHF 的患者,更好地指导临床管理。

综上,AHF 患者血清 ET-1、HIF-1 α 及 NT-proBNP 均增高,三项指标均与患者心功能及预后密切相关,联合应用可提高对患者不良预后的预测能力。

参考文献

- [1] Srivastava M, Harrison N, Caetano AFS, *et al.* Ultrafiltration for acute heart failure [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022, 1(1): CD013593.
- [2] Huang G, Qin J, Deng X, *et al.* Prognostic value of serum uric acid in patients with acute heart failure: a meta-analysis [J]. *Medicine*, 2019, 98(8): e14525.
- [3] 戴书连, 诸波, 高发林, 等. 心力衰竭患者血清 D-D、Cys-C、NT-proBNP、hs-cTnI 和 CRP 水平及其对预后评估的价值 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(11): 1152 - 1155.
- [4] 胡红平, 文媛, 张元元, 等. 康复运动对慢性心衰患者血浆脑钠肽、醛固酮、血管紧张素 II 及内皮素-1 水平的影响 [J]. *中国心血管病研究*, 2018, 16(3): 227 - 230.
- [5] 王建平, 符大鹏, 何邦立. 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 [J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(12): 1490 - 1495, 1501.
- [6] Sarkar K, Cai Z, Gupta R, *et al.* Hypoxia-inducible factor 1 transcriptional activity in endothelial cells is required for acute phase cardioprotection induced by ischemic preconditioning [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(26): 10504 - 10509.

- [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 - 789.
- [8] 陈婉斐, 陈晨. 急性心力衰竭患者血清 microRNA-1 水平及与心功能和预后的关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(12): 104 - 108.
- [9] 尹玉莲, 戴朝晖, 李利, 等. 超声心动图参数联合系统性炎症反应指数对急性心力衰竭患者短期预后的预测价值 [J]. *放射学实践*, 2022, 37(9): 1166 - 1170.
- [10] Abdul Y, Jamil S, He L, *et al.* Endothelin-1 (ET-1) promotes a proinflammatory microglia phenotype in diabetic conditions [J]. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2020, 98(9): 596 - 603.
- [11] Rezaeian AH, Li CF, Wu CY, *et al.* Author Correction: a hypoxia-responsive TRAF6-ATM-H2AX signalling axis promotes HIF1 α activation, tumorigenesis and metastasis [J]. *Nature Cell Biology*, 2020, 22(7): 907.
- [12] Shah AP, Youngquist ST, McClung CD, *et al.* Endothelin-1 attenuates the hemodynamic response to exogenous epinephrine in a porcine ischemic ventricular fibrillation cardiac arrest model [J]. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2011, 31(9): 679 - 684.
- [13] Cui ZW, Kong LL, 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 Immunology*, 2020, 100: 309 - 316.
- [14] 李晓瑶, 赵爽, 樊晓寒, 等. 血浆大内皮素-1 对心力衰竭患者心脏性猝死的预测价值 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2021, 25(1): 67 - 72.
- [15] Knight M, Braverman J, Asfaha K, *et al.* Lipid droplet formation in *Mycobacterium tuberculosis* infected macrophages requires IFN- γ /HIF-1 α signaling and supports host defense [J]. *PLoS Pathogens*, 2018, 14(1): e1006874.
- [16] 陆文江, 刘雨辰, 高想, 等. 利心冲剂通过 SIRT3/PFKFB3/HIF-1 α 信号通路促进心肌梗死后心力衰竭小鼠心肌血管新生的作用机制 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(8): 1392 - 1399.
- [17] 杜鹏, 张向立, 朱勇锋. 血清肌钙蛋白 I、内皮素-1 联合缺氧诱导因子-1 α 对心力衰竭预测价值 [J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(24): 3077 - 3080.
- [18] 刘李平, 赵月妍. 老年急性心肌梗死后心力衰竭患者 sFRP5、HIF-1 α 水平表达及与心功能和预后的关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(16): 3894 - 3897.
- [19] 龚倩, 罗彩东, 黎东, 等. HIF-1 α 、IMA 水平对射血分数正常的心力衰竭患者的预后评估价值 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2021, 13(3): 309 - 312.
- [20] 沈青青, 彭辉, 王计亮, 等. 血乳酸、NT-proBNP 水平与急性心力衰竭患者病情程度的关系及对 MACE 发生的预测 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2022, 17(3): 331 - 333, 338.
- [21] 曹荣元, 赵思源, 顾遵才. 冠心病合并慢性心力衰竭患者血清 miR-133a 表达与冠状动脉病变程度的相关性 [J]. *川北医学院学报*, 2023, 38(3): 333 - 336.

(收稿日期: 2024-02-05)

修回日期: 2024-03-20