

## 血清5种生物标志物水平联合检测 对心力衰竭的诊断价值\*

夏芳<sup>1a</sup>, 汪隆海<sup>2a</sup>, 方超<sup>1a</sup>, 张求霞<sup>2a</sup>, 黄飞<sup>2a</sup>, 谷光敏<sup>1b</sup>, 王勇<sup>2b</sup>, 程刚<sup>1c</sup>, 宋川<sup>2c</sup>

(1. 安徽省含山县人民医院 a. 检验科; b. 心内科; c. 彩超室, 安徽含山 238100;

2. 宋庆龄爱心医院 a. 检验科; b. 心内科; c. 彩超室, 安徽巢湖 238000)

**摘要:**目的 评价血清5种生物标志物水平对心力衰竭(HF)患者的诊断价值。方法 采用化学发光法与定量ELISA改进法检测不同程度HF患者的血清5种生物标志物水平, 运用IBM SPSS23.0与SAS 9.4软件对结果进行统计处理。

**结果** I~IV级HF患者的血清5种生物标志物水平明显增高, N末端脑钠肽(NT-proBNP)、中段心房利钠肽原(MR-proANP)、大内皮素1(BigET-1)、和肽素(copeptin)与半乳糖凝集素-3(Gal-3)的结果分别为 $3.09 \pm 0.37$ ,  $3.53 \pm 0.55$ ,  $3.70 \pm 0.52$ 和 $3.93 \pm 0.46$  ng/L,  $2.50 \pm 0.27$ ,  $3.01 \pm 0.60$ ,  $3.21 \pm 0.58$ 和 $3.43 \pm 0.63$  pmol/L,  $3.97 \pm 1.34$ ,  $5.43 \pm 1.80$ ,  $6.14 \pm 1.80$ 和 $7.09 \pm 1.98$  pmol/L,  $16.12 \pm 3.19$ ,  $19.22 \pm 3.74$ ,  $21.30 \pm 3.86$ 和 $23.54 \pm 4.42$  pmol/L,  $29.94 \pm 4.06$ ,  $34.35 \pm 5.68$ ,  $36.58 \pm 5.90$ 和 $39.60 \pm 6.35$   $\mu$ g/L, 差异均具有统计学意义( $F=71.804 \sim 128.045$ , 均 $P<0.000$ )。5种生物标志物的实验受试者特征曲线下面积分别为0.988 5, 0.986 6, 0.949 2, 0.978 3和0.977 4, 它们两两比较, 9对有差别, 1对无差别。用NT-proBNP $\geq 719.5$  ng/L, MR-proANP $\geq 192.5$  pmol/L, Big ET-1 $\geq 3.45$  pmol/L, 和肽素 $\geq 14.0$  pmol/L与Gal-3 $\geq 27.15$   $\mu$ g/L来联合诊断HF患者, 有2项符合即可诊断。敏感度为98.6%, 特异度为98.2%, 诊断符合率为98.5%。**结论** 联合检测血清5种生物标志物, 能提高HF诊断的敏感度和特异度。

**关键词:**生物标志物; 心力衰竭; 联合检测; 诊断价值

中图分类号: R541.6; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)04-022-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.04.006

## Combined Detection of Serum 5 Biomarkers for the Diagnostic Value of Heart Failure

XIA Fang<sup>1a</sup>, WANG Long-hai<sup>2a</sup>, FANG Chao<sup>1a</sup>, ZHANG Qiu-xia<sup>2a</sup>, HUANG Fei<sup>2a</sup>,

GU Guang-min<sup>1b</sup>, WANG Yong<sup>2b</sup>, CHENG Gang<sup>1c</sup>, SONG Chuan<sup>2c</sup>

(1a. Department of Clinical Laboratory; 1b. Department of Cardiology;

1c. Room of Ultrasonic Diagnosis, the People's Hospital of Hanshan County, Anhui Hanshan 238100, China; 2a. Department of Clinical Laboratory; 2b. Department of Cardiology;

2c. Room of Ultrasonic Diagnosis, Song Qingling Caring Hospital, Anhui Chaohu 238000, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the diagnostic value of serum 5 biomarkers in patients with heart failure (HF). **Methods** The serum levels of 5 biomarkers in HF patients with different degrees were detected by chemiluminescence and modified quantitative enzyme-linked immunosorbent assay. IBM SPSS23.0 and SAS9.4 software were used for statistical processing of the results. **Results** The serum levels of 5 biomarkers were significantly elevated in patients with class I~IV HF. The results of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, midregional pro-atrial natriuretic peptide, big endothelin-1, copeptin and galectin-3 were  $3.09 \pm 0.37$ ,  $3.53 \pm 0.55$ ,  $3.70 \pm 0.52$  and  $3.93 \pm 0.46$  ng/L;  $2.50 \pm 0.27$ ,  $3.01 \pm 0.60$ ,  $3.21 \pm 0.58$  and  $3.43 \pm 0.63$  pmol/L;  $3.97 \pm 1.34$ ,  $5.43 \pm 1.80$ ,  $6.14 \pm 1.80$  and  $7.09 \pm 1.98$  pmol/L;  $16.12 \pm 3.19$ ,  $19.22 \pm 3.74$ ,  $21.30 \pm 3.86$  and  $23.54 \pm 4.42$  pmol/L,  $29.94 \pm 4.06$ ,  $34.35 \pm 5.68$ ,  $36.58 \pm 5.90$  and  $39.60 \pm 6.35$   $\mu$ g/L, respectively. The differences were statistically significant (all  $P=0.000$ ). The area under of receiver operator characteristic curve for 5 biomarkers were 0.988 5, 0.986 6, 0.949 2, 0.978 3 and 0.977 4, respectively. When they were compared in pairs, nine pairs were different and one pair was no difference. HF patients were diagnosed with NT-proBNP $\geq 719.5$  ng/L, MR-proANP $\geq 192.5$  pmol/L, Big ET-1 $\geq 3.45$  pmol/L, copeptin $\geq 14.0$  pmol/L and Gal-3 $\geq 27.15$   $\mu$ g/L, and two conformance could be diagnosed. The sensitivity, specificity and diagnostic coincidence rate were 98.6%, 98.2% and 98.5% respectively with two results to diagnose HF. **Conclusion** Combined detection of 5 biomarkers in serum can improve the sensitivity and specificity of HF diagnosis.

**Keywords:** biomarker; heart failure; joint detection; diagnostic value

\* 作者简介: 夏芳(1978—), 女, 硕士研究生, 副主任检验师, 从事临床生物化学检验与研究, E-mail: xiayueye1978@163.com。

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心血管疾病发展的最终结果,它是多种原因导致心脏结构或功能的异常改变,使心室收缩或舒张功能发生障碍,而引起的一组复杂临床综合征。HF已成为西方各国的一个发病率和流行性都在不断增加的疾病,在我国 HF 的发病率也在呈逐年上升的趋势,所以对 HF 的实验诊断项目的开发与探索已成为热点研究。笔者采用化学发光法和定量 ELISA 改进法对含山县人民医院 211 例 HF 患者的血清 N 末端脑钠肽(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、中段心房利钠肽原(midregional pro-atrial natriuretic peptide, MR-proANP)、大内皮素-1(big endothelin-1, Big ET-1)、和肽素(copeptin)与半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3)浓度进行测定,并对它们的水平与不同程度 HF 分级间及不同病因间的关系进行分析,还对这 5 项受试者特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)下面积(area under the curve, AUC)间的比较也进行分析。特别是联合检测血清 5 种生物标志物,来提高 HF 诊断的敏感度和特异度,现报告如下。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 随机选择 2014 年 3 月~2019 年 5 月在含山县人民医院心内科住院和门诊就诊的已确诊的 HF 患者 211 例,其中男性 104 例,女性 107 例,年龄 33~87 岁。其中病因是心肌病(含扩张型心肌病)35 例(男性 17 例,女性 18 例),高血压 41 例(男性 20 例,女性 21 例),风湿性心脏病 24 例(男性 11 例,女性 13 例),冠心病 51 例(男性 26 例,女性 25 例),急性心肌梗死(AMI)31 例(男性 16 例,女性 15 例)和肺心病 29 例(男性 14 例,女性 15 例)。根据美国纽约心脏病学会(NYHA)的心功能分级标准,将心功能分为 I~IV 级;还参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南》2014 版与 2018 版<sup>[1-2]</sup>的 HF 阶段的客观评定。另收集患有心血管疾病,但无 HF 的患者 57 例(心肌炎 18 例,心律失常 18 例,低危高血压 21 例),男性 28 例,女性 29 例,年龄 32~83 岁,作为对照组,并将该组患者的心功能定为零级。将上述对象按照心功能分级分组:A 组为疾病对照组(57 例),B 组为心功能 I 级患者组 68 例(男性 33 例,女性 35 例),C 组为心功能 II 级患者组 60 例(男性 31 例,女性 29 例),D 组为心功能 III 级患者组 48 例(男性 23 例,女性 25 例),E 组为心功能 IV 级患者组 35 例(男性 17 例,女性 18 例)。

HF 患者的诊断标准<sup>[1-4]</sup>:根据病史、体格检查、心电图和胸片检查异常,NT-proBNP $\geq$ 125

ng/L 或 BNP $\geq$ 35 ng/L(急性心衰 NT-proBNP $\geq$ 300 ng/L 或 BNP $\geq$ 100 ng/L),超声心动图有心脏结构或功能异常等(分左室射血分数降低和中间值及保留的 HF)。

疾病对照组的患者入选标准:患有心血管疾病(选取心肌炎和心律失常及低危高血压)<sup>[5]</sup>,但心功能正常,无舒张性 HF,还排除近期发生 AMI 和心绞痛及扩张性心肌病患者。

1.2 试剂与仪器 NT-proBNP 的化学发光试剂盒为深圳产;MR-proANP,和肽素及 Gal-3 的定量 ELISA 试剂盒为美国产;Big ET-1 的定量 ELISA 试剂盒为奥地利产。检测仪器为 Maglumi 4000 Plus 的全自动化学发光仪(深圳新产业),ST-360 多功能酶标仪(上海科华),彩色多普勒为 GE-LOGIQ7 型(美国)。

## 1.3 方法

1.3.1 标本采集:抽取被检者的早晨空腹静脉血 3 ml(不抗凝),1.5 h 内离心(3 000 r/min,5 min,离心半径为 8 cm)。如当天不能检测,将血清转移另管,放-20℃保存,30 天内检测。

1.3.2 测定方法:血清 NT-proBNP 测定采用化学发光法(按说明书操作);血清 MR-proANP, Big ET-1 及和肽素测定采用定量 ELISA 改进法<sup>[6-8]</sup>;血清 Gal-3 测定采用定量 ELISA 法(按说明书操作)。

1.4 统计学分析 采用 IBM SPSS 23.0 与 SAS9.4 统计软件进行数据分析。生物标志物的 5 组比较与 HF 的 6 种病因组比较都用单因素方差分析和 LSD 多重检验的两两比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。每项结果对 HF 的诊断截点采用 ROC 分析<sup>[9]</sup>。ROC 合并曲线图采用 Multiple 的多条折线图<sup>[10]</sup>。ROC AUC 比较用 SAS9.4 的宏程序分析<sup>[11]</sup>, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同组间(1~5 组)的血清 5 种 HF 生物标志物的浓度分析 见表 1。血清 5 种 HF 生物标志物(NT-proBNP, MR-proANP, Big ET-1, 和肽素与 Gal-3)5 组间的结果:NT-proBNP 和 MR-proANP 结果呈偏态分布,经对数转换后呈正态分布;另 3 种标志物结果都呈正态分布,都用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示与对照组比较,差异均具有统计学意义( $P$ 值均为 0.000),两两比较差异均有统计学意义( $P$ 值在 0.000~0.046)。

2.2 5 种生物标志物的不同病因组所致 HF 的结果比较 血清 5 种生物标志物(NT-proBNP, MR-proANP, Big ET-1, 和肽素与 Gal-3)的 6 种病因组(心肌病、高血压、风心病、冠心病、AMI 和肺心病

组)所致 HF 的结果:NT-proBNP 和 MR-proANP 结果呈偏态分布,经对数转换后呈正态分布;另 3 种标志物结果均呈正态分布,都用  $\bar{x} \pm s$  表示,见表 2。结果比较差异均具有统计学意义( $F$  值分别为

5.097,5.854,12.498,23.728 和 20.252,  $P$  值均为 0.000)。两两比较,有 30 对无差异( $P$  值在 0.051~0.956),45 对有差异( $P$  值在 0.000~0.049),见表 3。

表 1 不同组间 5 种 HF 生物标志物结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	A 组	B 组	C 组	D 组	E 组	F	P
lgNT-proBNP(ng/L)	2.35±0.21	3.09±0.37	3.53±0.55	3.70±0.52	3.93±0.46	104.952	0.000
lgMR-proANP(pmol/L)	2.07±0.11	2.50±0.27	3.01±0.60	3.21±0.58	3.43±0.63	71.804	0.000
Big ET-1(pmol/L)	2.26±0.72	3.97±1.34	5.43±1.80	6.14±1.80	7.09±1.98	74.046	0.000
和肽素(pmol/L)	8.30±3.65	16.12±3.19	19.22±3.74	21.30±3.86	23.54±4.42	128.045	0.000
Gal-3(μg/L)	18.94±5.72	29.94±4.06	34.35±5.68	36.58±5.90	39.60±6.35	109.987	0.000

注:每组间的两两比较,都有差异;C 组 vs D 组,各项的  $P$  值分别为 0.046,0.030,0.018,0.004 与 0.036;D 组 vs E 组,各项的  $P$  值分别为 0.020,0.035,0.006,0.007 与 0.013;其它每两组比较各项  $P$  值都为 0.000。

表 2 HF 不同病因组 5 种生物标志物检测结果( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	心脏病组	高血压组	风心病组	冠心病组	AMI 组	肺心病组
lgNT-proBNP(ng/L)	3.66±0.57	3.24±0.54	3.42±0.56	3.43±0.54	3.83±0.45	3.46±0.55
lgMR-proANP(pmol/L)	3.12±0.68	2.66±0.48	2.90±0.57	2.89±0.51	3.37±0.71	2.94±0.60
Big ET-1(pmol/L)	5.95±1.87	4.45±1.79	5.02±1.63	4.72±1.61	7.42±2.17	5.41±1.72
和肽素(pmol/L)	20.22±3.62	15.87±3.19	18.29±3.72	17.94±3.64	24.49±4.06	21.53±4.00
Gal-3(μg/L)	34.98±6.03	29.88±4.32	33.48±5.35	32.09±4.66	41.41±5.55	36.74±6.17

## 2.3 5 种生物标志物对 HF 诊断的敏感性与特异性分析

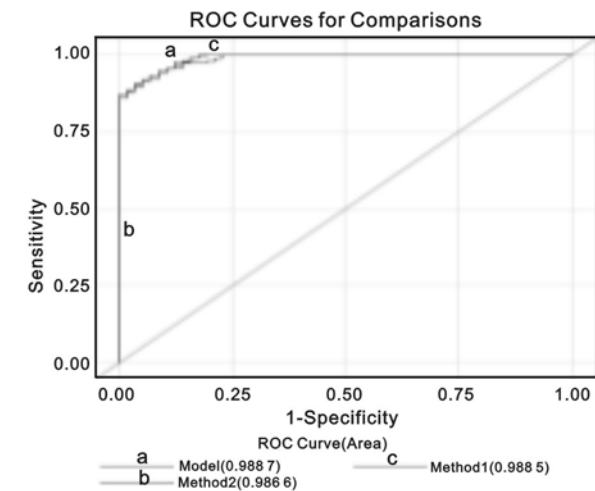
2.3.1 5 种生物标志物对 HF 诊断的 ROC 分析:血清 5 种生物标志物(NT-proBNP,MR-proANP, Big ET-1,和肽素与 Gal-3)结果(每种生物标志物的非 HF 患者与 HF 患者)的 ROC 曲线分析, AUC 为 0.949 2~0.988 5,都具有较好的诊断 HF 的意义,  $P$  值均为 0.000 0。ROC AUC 的两两比较(运用 SAS9.4 的宏程序分析),除和肽素与 Gal-

3 的 ROC AUC 无差异( $P=0.496 1$ ),其它 9 对都有差异( $P=0.029 7,0.000 0,0.003 7,0.001 3,0.000 0,0.001 7,0.003 0,0.000 1$  和 0.000 0)。其中 NT-proBNP 与 MR-proANP 的 ROC AUC 比较见图 1。Big ET-1 与 Gal-3 的 ROC AUC 比较见图 2。  $P$  值为 0.000 0~0.029 7,见表 4。它们的 ROC 合并曲线图(采用 Multiple 的多条折线图)见图 3。

表 3 HF 不同病因组 5 种生物标志物结果两两比较  $P$  值

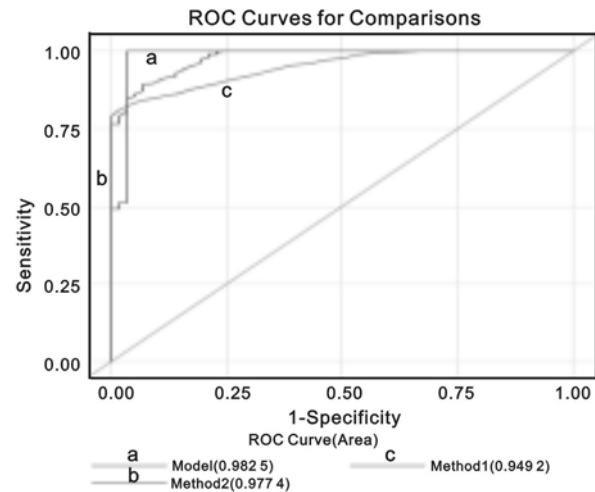
组 别	lgNT-proBNP	lgMR-proANP	Big ET-1	和肽素	Gal-3
A vs B	0.001	0.001	0.000	0.000	0.000
A vs C	0.089	0.165	0.051	0.049	0.285
A vs D	0.046	0.081	0.002	0.005	0.013
A vs E	0.225	0.088	0.001	0.000	0.000
A vs F	0.137	0.228	0.226	0.155	0.186
B vs C	0.203	0.106	0.218	0.011	0.009
B vs D	0.105	0.058	0.483	0.008	0.048
B vs E	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
B vs F	0.095	0.048	0.029	0.000	0.000
C vs D	0.956	0.948	0.493	0.704	0.288
C vs E	0.006	0.004	0.000	0.000	0.000
C vs F	0.776	0.813	0.437	0.002	0.026
D vs E	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000
D vs F	0.781	0.726	0.099	0.000	0.000
E vs F	0.010	0.005	0.000	0.002	0.001

注:A,B,C,D,E 和 F 组分别为心脏病、高血压、风心病、冠心病、AMI 和肺心病组。



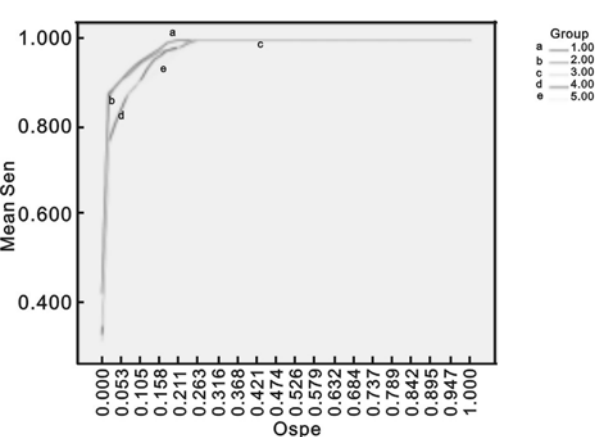
本图是 SAS 9.4 的宏程序分析图, sensitivity 为敏感度, specificity 为特异度; method1 为 NT-proBNP 的 ROC 曲线, method2 为 MR-proANP 的 ROC 曲线, Model 为模型曲线。

图 1 NT-proBNP 与 MR-proANP 的 ROC AUC 比较图



本图是 SAS 9.4 的宏程序分析图, sensitivity 为敏感度, specificity 为特异度; method1 为 Big ET-1 的 ROC 曲线, method2 为 Gal-3 的 ROC 曲线, Model 为模型曲线。

图 2 Big ET-1 与 Gal-3 的 ROC AUC 比较图



本图是 SPSS 的 Multiple 统计图, Sen 为敏感度, Ospe 为 1-特异度; 1~5 分别为 NT-proBNP, MR-proANP, Big ET-1, 和肽素与 Gal-3 对 HF 诊断的 ROC 曲线。

图 3 5 种生物标志物对 HF 诊断的 ROC 曲线

异度的截点分析:血清 5 种 HF 生物标志物(NT-proBNP, MR-proANP, Big ET-1, 和肽素与 Gal-3)结果的 ROC 分析,部分截点对 HF 诊断的敏感度与特异度见表 5。

表 4 5 种生物标志物对 HF 诊断的 ROC AUC 比较

项 目	AUC	P 值	95%CI
NT-proBNP	0.988 5	0.000 0	0.979 4~0.997 5
MR-proANP	0.986 6	0.000 0	0.976 7~0.996 5
Big ET-1	0.949 2	0.000 0	0.955 8~0.972 5
和肽素	0.978 3	0.000 0	0.962 8~0.993 7
Gal-3	0.977 4	0.000 0	0.962 1~0.992 6

表 5 5 种生物标志物对 HF 诊断截点的敏感度与特异度

项 目	诊断 HF 截点	敏感度(%)	特异度(%)
NT-proBNP(ng/L)	686	88.6	98.2
	719.5	87.2	100
	731	86.7	100
MR-proANP(pmol/L)	188.5	91.5	94.7
	192.5	90.5	96.5
	201	87.7	98.2
Big ET-1(pmol/L)	3.35	83.4	94.7
	3.45	81.0	98.2
	3.55	79.1	100
和肽素(pmol/L)	13.75	89.6	91.2
	14.0	88.6	93.0
	14.35	86.3	94.7
Gal-3( $\mu$ g/L)	27.0	89.6	91.2
	27.15	89.1	93.0
	27.45	86.3	94.7

2.4 5 种生物标志物的联合检测分析 如果用 NT-proBNP $\geq$ 719.5 ng/L, MR-proANP $\geq$ 192.5 pmol/L, Big ET-1 $\geq$ 3.45 pmol/L, 和肽素 $\geq$ 14.0 pmol/L 与 Gal-3 $\geq$ 27.15  $\mu$ g/L 单项来诊断 HF, 敏感度为 81.0%~89.1%, 特异度为 93%~100%。如采用这 5 种生物标志物联合检测, 只要有 2 种达到上述诊断数值, 则诊断为 HF。研究的 211 例 HF 患者, 有 208 例符合 HF 诊断, 敏感度为 98.6%。而研究的 57 例非 HF 患者有 1 例符合 HF 诊断, 特异度为 98.2%。

### 3 讨论

3.1 本研究结果显示 I~IV 级 HF 各组的 5 种生物标志物水平都高于非 HF 的对照组, 与国外报道相近<sup>[12-15]</sup>。

3.2 本组 NT-proBNP, MR-proANP 及和肽素结果还显示不同性别的 HF 患者有差异, 前两项女性高于男性, 和肽素是男性高于女性。5 种生物标志物水平在不同级别 HF(I~IV 级)中也有差异, 都

是随着级别增加而升高,与国内外报道相符<sup>[16-17]</sup>。

3.3 不同病因所引起 HF 患者的 5 种生物标志物水平有差异,两两比较大都有差异。结果显示,NT-proBNP 水平是 AMI 组(心肌病组) > 肺心病组(冠心病组、风心病组与高血压组),MR-proANP 水平是 AMI 组(心肌病组) > 肺心病组(风心病组、冠心病组与高血压组),Big ET-1 水平是 AMI 组 > 心肌病组(肺心病组与风心病组) > 冠心病组(高血压组),和肽素与 Gal-3 水平都是 AMI 组 > 肺心病组(心肌病组) > 风心病组(冠心病组) > 高血压组。所以笔者建议在不同病因所引起 HF 患者的 5 种生物标志物要进行 I ~ IV 级的大样本调查,以便更准确地对 HF 患者进行诊断与疗效监测。

3.4 通过 ROC 分析,5 种生物标志物的 ROC AUC 在 0.949 2~0.988 5 之间,都有较好的诊断效能。ROC AUC 两两比较的 10 对中 9 对有差异,说明它们都有互补与较好的诊断效能。如用 NT-proBNP  $\geq 719.5$  ng/L,MR-proANP  $\geq 192.5$  pmol/L, Big ET-1  $\geq 3.45$  pmol/L,和肽素  $\geq 14.0$  pmol/L 与 Gal-3  $\geq 27.15$   $\mu$ g/L 来联合诊断 HF 患者,只要有 2 项符合即可诊断。敏感度为 98.6%,特异度为 98.2%,诊断符合率为 98.5%,与国外报道一致<sup>[18]</sup>。所以笔者也建议要在不同病因与不同级别(I ~ IV 级)所引起 HF 患者的 5 种生物标志物的大样本和多中心调查,并经循证医学验证,而得出最佳的 HF 诊断截点。

3.5 本组研究认为应用化学发光法与定量 ELISA 法检测 5 种生物标志物来联合评价 HF 患者的心功能方面,是一项具有很好的敏感度与特异度的实验室诊断指标。它能为临床医生准确快速地诊断 HF 患者提供有用数据,所以在基层医院值得推广应用。

#### 参考文献:

[1] 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.  
Chinese Society of Cardiology,Chinese Journal of Cardiology Editorial Board, Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure in China 2014[J]. Chin J Cardiol,2014,42(2):98-122.

[2] 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.  
Chinese Medical Association Heart Failure Committee,Chinese Journal of Cardiology Editorial Board, Guidelines for diagnosis and treatment of heart failure in China 2018[J]. Chin J Cardiol,2018,46(10):760-

789.

- [3] 张开滋,田野,肖传宝,等.临床心力衰竭学[M].长沙:湖南科学技术出版社,2014:353-508.  
ZHANG Kaizi, TIAN Ye, XIAO Chuanbao, et al. Clinical heart failure[M]. Changsha: Hunan Science and Technology Press,2014:353-508.
- [4] 林果为,王吉耀,葛均波.实用内科学[M].15 版.北京:人民卫生出版社,2017:814-828.  
LIN Guowei, WANG Jiyao, GE Junbo. Practice of internal medicine[M]. 15th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House,2017:814-828.
- [5] 贝政平,沈卫峰,汤如勇.心血管疾病诊疗标准[M].上海:上海科学普及出版社,2013:234-477.  
BEI Zhengping, SHEN Weifeng, TANG Ruyong. Standard for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases[M]. Shanghai: Shanghai Science Popularization Press,2013:234-477.
- [6] 张华清,汪隆海,张求霞,等.改良 ELISA 法定量测定血清中段心房利钠肽原的评价及临床应用[J].现代检验医学杂志,2018,33(4):51-54,58.  
ZHANG Huaqing, WANG Longhai, ZHANG Qiuxia, et al. Evaluation and clinical application of modified enzyme-linked immunosorbent assay for quantitative determination of midregional pro-atrial natriuretic peptide in serum[J]. J Med Lab Med,2018,33(4):51-54,58.
- [7] 汪隆海,夏芳,陈启松.大内皮素-1 的定量 ELISA 法测定及临床应用[J].现代检验医学杂志,2010,25(2):97-99.  
WANG Longhai, XIA Fang, CHEN Qisong. Enzyme-linked immunosorbent assay for quantitative determination of big endothelin-1 in plasma and its clinical application[J]. J Med Lab Med,2010,25(2):97-99.
- [8] 夏芳,汪隆海,陈启松.血清和肽素 ELISA 定量测定改良法的建立和应用[J].现代检验医学杂志,2012,27(3):57-58,61.  
XIA Fang, WANG Longhai, CHEN Qisong. Establishing improvement of enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitative determination of copeptin in serum and its application[J]. J Med Lab Med,2012,27(3):57-58,61.
- [9] 孙振球,徐勇勇.医学统计学[M].4 版.北京:人民卫生出版社,2014:596-604.  
SUN Zhenqiu, XU Yongyong. Medical statistics[M]. 4th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House,2014:596-604.
- [10] 邓维斌,周玉敏,刘进,等.SPSS 23 统计分析实用教程[M].2 版.北京:电子工业出版社,2018:302-305.  
DENG Weibin, ZHOU Yumin, LIU Jin, et al. SPSS 23 statistical analysis utility tutorial[M]. 2th Ed. Beijing: Publishing House of Electronics Industry,

- 2018;302-305.
- [11] 胡良平. SAS常用统计分析教程[M]. 2版. 北京:电子工业出版社, 2015;404-410.
- HU Liangping. SAS commonly used statistical analysis tutorial[M]. 2nd Ed. Beijing: Publishing House of Electronics Industry, 2015;404-410.
- [12] GERGEI I, KRAMER B K, SCHARNAGL H, et al. Renal function, N-terminal Pro-B-Type natriuretic peptide, propeptide big-endothelin and patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *Peptides*, 2019, 111:112-117.
- [13] JENSEN J, SCHOU M, KISTORP C, et al. Prevalence of heart failure and the diagnostic value of MR-proANP in outpatients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(3):736-740.
- [14] YOSHIKAWA Y, SHIOMI H, KUWAHARA K, et al. Utility of copeptin for predicting long-term clinical outcomes in patients with heart failure[J]. *J Cardiol*, 2019, 73(5):379-385.
- [15] YUAN Hui, FAN Xuesong, JIN Yang, et al. Development of heart failure risk prediction models based on a multi-marker approach using random forest algorithms[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(7):819-826.
- [16] 王璐, 李维娟, 杨靖. 血清 NT-proBNP 和 Cys-C 水平联合检测在心力衰竭诊断与分型中的应用[J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(6):91-94.
- WANG Lu, LI Weijuan, YANG Jing. Application of combined detection of serum NT-proBNP and Cys-C levels in diagnosis and typing of heart failure[J]. *J Med Lab Med*, 2018, 33(6):91-94.
- [17] GABORIT F S, KISTORP C, KÜMLER T, et al. Prevalence of early stages of heart failure in an elderly risk population: the copenhagen heart failure risk study[J]. *Open Heart*, 2019, 6(1):e000840.
- [18] WONG Leelee, ZOU Ruiyang, ZHOU Lihan, et al. Combining circulating MicroRNA and NT-proBNP to detect and categorize heart failure subtypes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(11):1300-1313.
- 收稿日期:2019-05-05 修回日期:2019-05-20

(上接5页)

- WANG Kun, JIN Jingjun, YANG Ting, et al. Quantitative analysis of T-cell receptor excision cycles in patients after related or unrelated donor hemopoietic stem cell transplantation in early immune reconstitution period[J]. *Fujian Medical Journal*, 2017, 39(5):139-143.
- [34] HOCHBERG E P, CHILLEMI A C, WU C J, et al. Quantitation of T-cell neogenesis in vivo after allogeneic bone marrow transplantation in adults[J]. *Blood*, 2001, 98(4):1116-1121.
- [35] GEENEN V, POULIN J F, DION M L, et al. Quantification of T cell receptor rearrangement excision circles to estimate thymic function: an important new tool for endocrine-immune physiology[J]. *Journal of Endocrinology*, 2003, 176(3):305-311.
- [36] YE P, KIRSCHNER D E. Reevaluation of T cell receptor excision circles as a measure of human recent thymic emigrants[J]. *Journal of Immunology*, 2002, 168(10):4968-4979.
- [37] TOUBERT A, GLAUZY S, DOUAY C, et al. Thymus and immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in humans: never say never again[J]. *Tissue Antigens*, 2012, 79(2):7.
- [38] POULIN J F, SYLVESTRE M, CHAMPAGNE P, et al. Evidence for adequate thymic function but impaired naive T-cell survival following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the absence of chronic graft-versus-host disease[J]. *Blood*, 2003, 102(13):4600-4607.
- [39] CHAO N J, LIU C X, ROONEY B, et al. Nonmyeloablative regimen preserves "niches" allowing for peripheral expansion of donor T-cells[J]. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2002, 8(5):249-256.
- [40] STOREK J, GOOLEY T, WITHERSPOON R P, et al. Infectious morbidity in long-term survivors of allogeneic marrow transplantation is associated with low CD4 T cell counts[J]. *American Journal of Hematology*, 1997, 54(2):131-138.
- [41] MARANINCHI D, GLUCKMAN E, BLAISE D, et al. Impact of T-cell depletion on outcome of allogeneic bone-marrow transplantation for standard-risk leukaemias[J]. *Lancet*, 1987, 2(8552):175-178.
- [42] ROOSEN J, OOSTERLINCK W, MEYNS B. Routine thymectomy in congenital cardiac surgery changes adaptive immunity without clinical relevance[J]. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 2015, 20(1):101-106.
- [43] HAZENBERG M D, VERSCHUREN M C, HAMANN D, et al. T cell receptor excision circles as markers for recent thymic emigrants: basic aspects, technical approach, and guidelines for interpretation[J]. *Journal of Molecular Medicine*, 2001, 79(11):631-640.
- [44] IOVINO L, MAZZIOTTA F, CARULLI G, et al. High-dose zinc oral supplementation after stem cell transplantation causes an increase of TRECs and CD4<sup>+</sup> naive lymphocytes and prevents TTV reactivation[J]. *Leukemia Research*, 2018, 70:20-24.
- 收稿日期:2019-05-05 修回日期:2019-05-15