

第一章 599个病人就能发二十几篇SCI论文： PRIDE研究给我们的启示

青年：禅师，你也没有发过高水平的论文，貌似没啥资格去点评别人的研究哦？

禅师：难道我跑得没高铁快就不能吐槽高铁？

——题记

建立高质量的数据库对于临床研究具有不言而喻的重要意义，但建立数据库之后如何合理利用数据库高效地产出论文却是一个值得讨论的话题。国内很多医院或医生建立了颇具规模、数据完整的数据库，但产出论文的质和量却不尽如人意。很多数据库在产出一两篇论文后就被闲置在一边不再利用，这种研究模式就是典型的“粗放型”研究。如何转变思维，从“粗放型”研究转变为“节约型”研究呢？笔者在此以PRIDE研究为例谈谈自己的看法。

1 PRIDE研究产生的背景以及其实验设计

呼吸困难是导致患者就诊于急诊科最常见的原因之一，对呼吸困难患者的病因做出及时的诊断是制定科学的治疗措施，改善患者预后的关键。PRIDE研究的全称是ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department，即探讨NT-proBNP测定在因呼吸困难而就诊于急诊科的人群中的临床价值。该研究的主持者是麻省总医院心脏科的Januzzi, J. L., Jr.教授。研究者在2003年5月-9月期间招募到了600名因呼吸困难而就诊于急诊科的患者。排除标准为：

- ❖ 年龄<21周岁的患者；
- ❖ 肾功能不足的患者(肌酐>2.5 mg/dL)；

- ❖ 因胸部创伤而导致呼吸困难的患者；
- ❖ 因冠状动脉缺血而导致呼吸困难的患者(ST段抬高 >0.1 Mv或ST段受抑制)；
- ❖ 建立了静脉循环2 h以后的患者。

这些研究对象入组后，研究者做了三件事情：

(1)抽取了约5 mL的静脉血液，分离血清后将标本冻存起来，用于检测NT-proBNP等指标；

(2)将患者就诊时的检查结果(NT-proBNP除外)进行汇总交由接诊医师进行初步诊断。让接诊医师看完所有的资料后给出一个心衰概率(即临床评分)：0分表示肯定没有心衰，100分表示肯定是心衰；

(3)按照急诊流程开始对患者进行诊断和治疗，并对患者进行了60 d随访。最后，临床医师调阅了患者就诊时的资料、治疗过程以及60 d随访的情况，对患者进行最终的诊断。

在60 d的随访期内，有1名患者撤销了知情同意书，退出了研究，因此PRIDE研究的总样本量最终为599名，包括209名心衰患者和390名非心衰患者。390名心衰患者中包括慢性阻塞性肺病(COPD)或哮喘150名，肺炎64名，急性冠状动脉综合征(ACS)31名，肺栓塞19名，急性支气管炎10名，其他疾病150名。

2 浅析PRIDE研究如何做到高产

PRIDE研究的初衷可能是为了探讨NT-proBNP在呼吸困难人群中诊断心力衰竭的价值。2005年，PRIDE研究的成果第一次在学术杂志上发表，该研究主要是评价NT-proBNP在呼吸困难人群中诊断心力衰竭的能力^[1]。研究结果显示NT-proBNP诊断心衰的曲线下面积为0.94。NT-proBNP <300 pg/mL就足以排除急性充血性心力衰竭(阴性预测值为0.99)，若 >900 pg/mL则有助于诊断心力衰竭(阳性预测值为0.77)。相比之下，临床评分诊断心衰的受试者工作特征(ROC)曲线下面积仅为0.90。如果采用logistic回归对临床评分和NT-proBNP进行联合，ROC曲线下面积则提高为0.96。这一结果表明，在呼吸困难人群中，NT-proBNP对心力衰竭具有极高的诊断价值。

按多数人的想法，发表了这样一篇优秀的论文之后，这599个患者似乎也没啥用了。应该可以刀枪入库马放南山，开展下一个研究了。但PRIDE研究组的成员显然都是经验丰富的临床研究专家，他们利用这599个患者又陆陆续续发表了20多篇高水平的论文，其中不乏*J Am Coll Cardiol*、*Eur Heart J*、*Arch Intern Med*、*Clin Chem*和*Heart*等杂志。

2.1 从不同的角度分析影响NT-proBNP在心衰或呼吸困难人群中的诊断和预后评估价值

如前所述，PRIDE研究确认了NT-proBNP对心力衰竭具有极高的诊断价值，但是仔细想想，这只是一个笼统的结论。呼吸困难患者的症状和体征千变万化，而NT-proBNP本身会受很多因素的影响，因此有必要进一步探讨：(1)NT-proBNP受那些因素的影响？(2)这些因素是否会影响NT-proBNP的诊断效能。

2.1.1 NT-proBNP与体重的关系

既往的研究表明在普通人群和心衰患者中，BNP水平受体重指数(BMI)影响，那么作为BNP的“兄弟分子”，NT-proBNP是否也会受BMI影响呢？研究者对204名资料相对详细的心衰患者进行分析后发现^[2]：BMI与NT-proBNP和BNP呈负相关。在采用了多元线性回归校正了年龄、性别和肾功能等因素后，NT-proBNP仍然与BMI呈负相关，BMI每增加一个单位。NT-proBNP水平下降3%。这一研究结果也提示，在采用NT-proBNP诊断心衰时，应该考虑BMI。

2.1.2 NT-proBNP与糖尿病的关系

已知糖尿病会导致NT-proBNP增高，而糖尿病心衰的风险也较高，那么在具有糖尿病的呼吸困难患者中，NT-proBNP诊断心衰的效能如何呢？PRIDE研究的亚组分析结果表明^[3]：NT-proBNP在糖尿病患者中诊断心衰的曲线下面积为0.94，糖尿病对NT-proBNP诊断性能的影响并不是很显著，因此在呼吸困难人群中诊断心衰时，没有必要考虑糖尿病对其诊断性能的影响。此外，该研究还发现，NT-proBNP与有糖尿病的呼吸困难患者1年预后密切相关。

2.1.3 NT-proBNP与房颤的关系

既往的研究表明房颤会导致NT-proBNP水平增高，但是其是否也会影响NT-proBNP尚不明确。PRIDE研究探讨了房颤对NT-proBNP水平的影响，发现不论是在心衰患者还是在非心衰患者中，房颤患者的NT-proBNP均高于非房颤患者。在多元Logistic回归模型中，不论是在所有人群中还是非心衰人群中，房颤均与NT-proBNP增高独立相关^[4]。

2.1.4 NT-proBNP与左室射血分数的关系

研究者首先分析了LVEF对NT-proBNP水平的影响。通常认为，LVEF>50%

的心衰患者为收缩期心力衰竭，<50%则为非收缩期心力衰竭。在209名心衰患者中，共有153名患者有LVEF结果，对这153名患者的分析结果表明^[5]：非收缩期心力衰竭患者的NT-proBNP和BNP水平均显著高于收缩期心力衰竭患者；相关性分析结果也表明二者与LVEF呈负相关；不论是在收缩期心力衰竭患者还是在非收缩期心力衰竭患者中，BNP和NT-proBNP的水平均随着NYHA分期的增高而显著增高。

2.1.5 NT-proBNP与肾功能的关系

很多心血管疾病标志物都受肾功能影响，且肾功能受损本身也是心血管疾病的危险因素。因此有必要探讨肾功能是否会影响NT-proBNP的诊断和预后评估功能。PRIDE研究发现在599名呼吸困难患者中，NT-proBNP随着肾功能的下降而逐渐增高，不论是在心衰患者还是在非心衰患者中，都存在这种趋势^[6]。进一步根据肾功能(以60 mL/min/1.73 m²为界)将患者分为肾功能正常组和肾功能下降组，然后分别用ROC曲线分析法分析NT-proBNP在这两类人群中诊断心衰的能力，结果发现：NT-proBNP在肾功能降低的患者中诊断心衰的能力要劣于其在肾功能正常的患者中诊断心衰的能力。此外，NT-proBNP和肾功能都是60 d内死亡的危险因素。

2.1.6 民族和性别对NT-proBNP的影响

研究者分析了种族和性别对NT-proBNP的影响，发现NT-proBNP不受二者影响，最重要的是，这两个因素不会影响NT-proBNP的诊断效能^[7]。

2.1.7 NT-proBNP与超声心动图的关系

在599名患者中，134人具有超声心动图结果，探讨超声心动图与NT-proBNP的关系有助于更好地了解NT-proBNP在呼吸困难患者中的应用价值。研究者分析了超声心动图检查结果与NT-proBNP的关系^[8]，结果发现NT-proBNP与很多超声心动图的重要参数有关。此外，NT-proBNP和LVEF是1年内死亡最强烈的预测因子。

诊断心衰的方式之一就是检测LVEF，了解左房收缩功能。检测LVEF最常用的方法是超声心动图，一般认为LVEF<50%则为左室功能降低。但超声心动图价格，临床应用受限。心电图作为一种替代措施，也在一定程度上可以反映LVEF，特别是QRS波时限延长，是相对较为特异的左室功能降低的指标。另一方面，研究证实NT-proBNP是相对敏感的预测左室功能降低的指标。那么，联合敏感性较高的NT-proBNP和特异性较高的心电图的QRS波能否预测较为准确地预测左室功能降低(LVEF<50%)呢？PRIDE研究也对此进行了论证。结

果表明：联合NT-proBNP和心电图的QRS波，预测左室功能降低的敏感性高达100%，特异性为71%^[9]。

2.1.8 NT-proBNP与胸片的关系

心衰患者具有的胸片有很多独特的特征，尽管这些特征都不是心衰特异性的。因此，有必要分析NT-proBNP在具备不同胸片特征的呼吸困难人群中诊断心衰的价值。同时，分析NT-proBNP与胸片结果的关系，也有助于我们更好地利用这项指标来管理呼吸困难人群。PRIDE研究分析了呼吸困难人群中NT-proBNP与胸片特征的关系后发现：虽然胸片结果可以辅助诊断心衰，但是其诊断价值有限。不论是在胸片结果正常还是异常的患者中，NT-proBNP都对心衰有极其重要的诊断价值^[10]。

2.1.9 NT-proBNP在有慢性阻塞性肺病(COPD)和哮喘病史的患者中诊断心衰的能力

在呼吸困难的换种，有一部分患者曾经有COPD或哮喘，而长期的哮喘或COPD又会引起心衰。对于此类患者，心衰的诊断就颇具挑战性，临床医师往往难以判断导致呼吸困难的原因到底是旧疾复发还是心衰。因此，PRIDE研究进一步分析在具有COPD和哮喘病史的患者中诊断心衰的能力。结果发现^[11]，NT-proBNP在此类患者中诊断心衰的曲线下面积为0.90，而临床评分的曲线下面积仅为0.83，二者联合后曲线下面积可以提高至0.94。这一结果表明：即便是在具有COPD或哮喘病史的患者中，NT-proBNP对心力衰竭仍然具有极高的诊断价值。

2.1.10 NT-proBNP与临床评分的关系

599名研究对象中共有592人具有临床评分，其中185名患者的评分在21分79分之间，这些人群被称为不确定人群^[12]，即根据临床评分无法很确定地得出患者是否患有心衰。与确定人群(临床评分<20分或>80分)相比，不确定人群的1年死亡率明显较高，多元Cox模型结果表明这种不确定是1年死亡率的独立危险因素。这一结果提示在呼吸困难人群中如果不能及时诊断出心衰，会增加预后不良的风险。在确定人群中，临床评分诊断心衰的曲线下面积为0.88，NT-proBNP则为0.96；在不确定人群中，临床评分诊断心衰的曲线下面积为0.76，NT-proBNP则为0.91。联合临床评分和NT-proBNP则可以显著提高ROC曲线下面积^[12]。这一结果也进一步表明，NT-proBNP可以改善心衰患者的诊断准确性，提供常规临床资料所不能提供的诊断信息。

2.1.11 NT-proBNP与心衰预后的关系

实验室标志物在与疾病的关系主要集中在3个方面：预防、诊断和预后评估。由于纳入的研究对象是呼吸困难人群，因此PRIDE研究不可能探讨这些标志物在心力衰竭预防中的价值，只能探讨实验室指标与心衰诊断和预后评估的价值。在讨论诊断价值及其影响因素的同时，对患者的随访并没有停歇。随着随访资料的不断完善，探讨实验室标志物在心衰或者呼吸困难人群预后中的价值也逐渐开展起来。

经过1年的随访后，599名呼吸困难人群中91人死亡，508人存活。研究者发现死亡患者就诊时的NT-proBNP水平显著高于存活患者，NT-proBNP预测患者死亡的曲线下面积为0.76^[13]。不论是在心衰患者还是在非心衰患者中，NT-proBNP均为1年死亡的独立危险因素。后续的研究证实，炎症因子CRP也是呼吸困难患者1年预后指标，其预后价值在校正了NT-proBNP之后仍然存在^[14]。

2.1.12 在呼吸困难人群中引入NT-proBNP是否会节约医疗费用

PRIDE研究有力地证实了在呼吸困难人群中，NT-proBNP可以改善心衰的诊断准确性，但问题在于，诊断上的获益不一定意味着能节约医疗费用，毕竟多引入了一个新的检查会增加患者的医疗费用。因此PRIDE研究又采用决策树的方式论证了引入NT-proBNP是否会使呼吸困难人群的管理得到优化，是否避免了一些不必要的检查^[15]。研究结果表明：与常规的管理手段相比，引入NT-proBNP可以为每位患者节约475美元的费用，这些节约的费用主要是：某些患者因为NT-proBNP增高或降低而无需接受一些不必要的检查(如超声心动图)或留观了。

2.1.13 统计建模

对于呼吸困难的患者而言，有很多信息可以辅助临床医师判断患者是否患有心衰。鉴于此，PRIDE研究探讨了能否通过建立数学模型的方式改善心衰的诊断准确性。研究者采用logistic回归分析了所有临床特征中与心衰相关的因素，并创建了一个评分系统，该评分系统包括NT-proBNP增高、年龄、发热、端坐呼吸、咳嗽等特征，结果表明该方程对心衰具有较高的诊断价值^[16]。

除了在诊断方面外，PRIDE研究还开发出了基于生物标志物的预后评估的数学模型。在分析了所有与呼吸困难患者1年死亡率相关的指标后，研究者发现年龄、心率、尿素氮、NYHA分级、NT-proBNP、收缩压和心脏杂音与患者的1年死亡率相关。研究者对这些特征进行了不同的赋值，创建了一个1年以后评估模型，该模型在呼吸困难人群中预测1年死亡的ROC曲线下面积高达0.82，在心衰和非心衰患者中预测1年死亡的曲线下面积分别为0.73和0.83^[17]。

2.2 通过留下的血清标本开展研究

PRIDE研究还采集了患者就诊时的血清并且进行了保存，因此，当心的心血管疾病标志物出现以后，PRIDE研究就可以利用这些血清开展相关研究。近年来，新的心血管疾病标志物不断涌现，利用这些保存的血清，PRIDE研究对研究较为热门的心血管疾病标志物的临床价值进行了探讨。

2.2.1 MR-proANP在呼吸困难人群中诊断心力衰竭的价值

MR-proANP是近年来新发现的一类心力衰竭标志物，此前的研究发现其具有和NT-proBNP相媲美的诊断能力。以PRIDE研究的人群为基础，研究者进一步探讨了MR-proANP诊断心衰的能力，由于开展这项研究是在2010年左右，有的患者血清已经用尽，只剩下了180名心衰患者和380名非心衰患者。研究者发现心衰患者的MR-proANP水平高于非心衰患者，且MR-proANP与NT-proBNP水平呈正相关($r=0.81$)。MR-proANP的ROC曲线下面积为0.90，低于NT-proBNP的曲线下面积(0.94)^[18]。MR-proANP随着纽约心功能分级(NYHA)的增高而增高。生存分析结果表明，MR-proANP与心衰患者的远期预后密切相关，其预后价值独立于NT-proBNP。该研究还同时评价了MR-proADM对心衰诊断和预后评估的价值，发现MR-proADM诊断心衰的能力较差，但是具有独立的预后评估价值。

2.2.2 可溶性ST2(sST2)在呼吸困难人群管理中的作用

在纳入研究的599名研究对象中，593人具有sST2的结果。sST2诊断心衰的能力一般，ROC曲线下面积仅为0.74，明显劣于NT-proBNP。经过1年的随访后，93人死亡。sST2预测1年内死亡的曲线下面积为0.80，显著高于NT-proBNP(0.76)。多参数Cox风险比例模型结果表明，sST2水平与患者1年预后独立相关。亚组分析也表明，在心力衰竭患者中，sST2水平也与患者1年预后独立相关^[19]。599名呼吸困难患者中，共有237人具有肺部疾病，包括肺炎、慢性阻塞性肺病和肺栓塞等。对这些研究对象进行了一年的随访之后，发现25人死亡^[20]。死亡患者的sST2水平明显高于存活患者，sST2预测1年内死亡的曲线下面积为0.72。多参数的Cox风险比例模型也进一步证实，sST2是肺部疾病患者1年预后的独立危险因素。

2008年，研究者采用logistic回归发现只有五个参数与呼吸困难群众1年预后有关，分别是：sST2、NT-proBNP、尿素、血红蛋白和高敏C反应蛋白。根据这五个指标建立了一个预后评分系统，发现这个预后评分系统可以很好地预测呼吸困难患者的预后^[21]。并且这个预后模型在Linz研究(另一个与PRIDE相似的研究)中也得到了很好的验证。2010年，采用同样的分析思路，研究者分析

了与呼吸困难患者4年预后有关的标志物，发现sST2仍然与呼吸困难患者预后独立相关。其他与呼吸困难患者4年预后有关的因素还包括年龄、吸烟、NT-proBNP、血红蛋白。研究者利用上述五个参数建立了一个名为PRIDE评分的预后评估模型^[22]，发现该模型评价呼吸困难患者预后的准确性较好，ROC曲线下面积为0.84，这一模型在Linz队列中也得到了很好的验证。

2.2.3 galectin-3在呼吸困难人群管理中的作用

2006年，PRIDE研究第1次发表有关galectin-3的论文，研究者评价了其在呼吸困难人群中诊断心衰的价值，发现其诊断效率一般，ROC曲线下面积仅为0.72^[23]，明显劣于NT-proBNP。但是其在心衰患者预后评估中价值较为明显，其预测60 d内死亡的曲线下面积为0.74，优于NT-proBNP(0.67)，且galectin-3对心衰患者中的预后评估价值独立于NT-proBNP。2010年，研究者继续评价了galectin-3与心衰患者4年预后的关系发现，发现患者就诊时的galectin-3水平与很多心脏超声指标有关，其预测患者4年预后的价值独立于NT-proBNP等指标^[24]。此外，研究者还将PRIDE研究的数据与UMD H-23258、COACH研究进行了合并，分析了galectin-3与心衰患者再次入院的关系，发现galectin-3增高会增加心衰患者再次入院的风险^[25]。

2.3 充分利用病历资料开展一些研究

除了利用新型标志物开展研究外，一些已经在实验室广泛应用的指标仍然具有很大的研究价值。比如，PRIDE研究就利用了D-二聚体、红细胞体积分布宽度(RDW)等传统的实验室指标开展了研究。

2.3.1 D-二聚体与肺栓塞的关系

599名呼吸困难人群中，19人被确诊为肺栓塞。既往虽然有一些研究探讨了D-二聚体在肺栓塞排除诊断中的价值，但是研究D-二聚体在呼吸困难人群中排除肺栓塞的研究还相对较少。研究者以这19人作为疾病组，从剩余的人群中随机挑选了199名呼吸困难患者作为对照，分析了D-二聚体以及NT-proBNP在肺栓塞鉴别诊断中的价值^[26]。结果发现D-二聚体在呼吸困难人群中排除肺栓塞的能力极佳，但NT-proBNP能力一般。

2.3.2 红细胞体积分布宽度(RDW)与心衰患者预后

RDW是传统的血液病指标，主要用于贫血的鉴别诊断，但是今年啦越来越多的研究显示RDW与心血管疾病的发生以及预后密切相关。因此研究者分析了RDW与心力衰竭患者预后的关系^[27]：在209名心衰患者中，只有205人有

RDW结果。这205人中，共有63名患者在1年以内死亡，死亡患者的RDW明显高于存活患者。多元Cox模型分析结果表明，RDW增高是全因死亡的危险因子，RDW每增加一个单位，患者死亡风险增加3%。

3 PRIDE研究给我们的启示

笔者检索了PubMed数据库，发现PRIDE研究迄今为止发表了至少二十余篇论文，多数论文发表在心血管和实验室医学领域的主流杂志上。表1详细列举了目前能够检索到的PRIDE研究的成果。当然，文献检索是一项十分复杂和繁琐的工作，不排除可能会漏掉一些经典的论文，且可以预见的是，PRIDE研究还将陆陆续续发表一些论文，因此PRIDE研究最终发表论文的数量可能不止这个数。

上述表格仅包括单独出自PRIDE研究的论文，不包括PRIDE和其他研究合作的论文。实际上，PRIDE研究还与其他研究合作，在*J Am Coll Cardiol*、*Eur Heart J*、*Am Heart J*和*Am J Cardiol*上发表了多篇论文。毫无疑问，PRIDE研究是一项典型的“节约型”研究，依靠599个呼吸困难人群发表了二十余篇经典论文。

表1 PRIDE研究目前发表的论文

杂志名	2016年影响因子	论文数
<i>J Am Coll Cardiol</i>	17.759	3
<i>Arch Intern Med</i>	17.330	2
<i>Eur Heart J</i>	15.064	2
<i>Clin Chem</i>	7.457	1
<i>Heart</i>	5.693	1
<i>Eur J Heart Fail</i>	5.135	2
<i>Ann Emerg Med</i>	5.008	1
<i>Am Heart J</i>	4.332	4
<i>J Card Fail</i>	3.259	2
<i>Am J Cardiol</i>	3.154	4
<i>Clin Chim Acta</i>	2.799	1
<i>Arch Pathol Lab Med</i>	2.631	1
<i>Am J Clin Pathol</i>	2.278	2
<i>Biomarkers</i>	2.016	1

如何建立数据库并高效的利用数据库发表论文了，笔者谈一些自己的看法。

3.1 严谨的实验设计是关键

PRIDE研究有很多试验细节值得大家关注：①PRIDE研究中，NT-proBNP的检测结果完全是对临床医师设盲的，因此保证研究者可以客观地评价NT-proBNP的诊断价值。试想，如果NT-proBNP结果不对临床医师设盲，则很有可能先入为主地影响患者的最终诊断，进而夸大NT-proBNP的诊断价值；②PRIDE研究采用了连续招募的方式招募呼吸困难患者，样本来源具有较好的代表性，保证了结论具有良好的外推性；③患者的最终诊断是根据临床资料以及随访资料确定的，误诊和漏诊的可能性极小；④PRIDE研究巧妙地引入了临床评分这一手段，较为直观地反映了NT-proBNP对心力衰竭的诊断具有极高的价值。因为不靠NT-proBNP的话，临床医师根据就诊时的资料诊断心衰的曲线下面积仅为0.90，但NT-proBNP单独使用就可以把曲线下面积提高到0.94。曲线下面积0.04的改进，看似微小，对诊断准确性的影响却是十分巨大的。

3.2 一定要留取了患者的基线血清，便于开展新型标志物的研究

我们试想，如果现在要评价一个新的极具潜质的心衰诊断标志物。PRIDE研究完全可以直接拿出血清出来就检测，而无需重新招募患者。实际上，MR-proANP的研究就是这样来的。在MR-proANP的文章发表以前，已经有4项研究发现MR-proANP对心衰具有极高的诊断价值。PRIDE研究可能是看出了MR-proANP有极高的诊断性能，因此拿出了血清进行检测，结果论文发表在*Eur Heart J*上。如果将来某一天，又有一个新的心衰诊断标志物又被发现了，PRIDE研究完全可以继续拿出冻存血清进行检测。毫无疑问，这将又是一篇不错的论文。

3.3 数据库必须具备完整的随访资料

当前很多医院热衷于建立标本库，这本身是一件好事，但是很多标本库的建立者没有意识到：没有随访资料，甚至连基线资料都不完整的数据库是无法开展研究的。PRIDE研究发表的论文中，一半左右是预后研究。开展预后研究最大的难题是：必须有患者的随访资料。PRIDE研究坚持对患者随访，先后发布了1年预后的结果和4年预后的结果。笔者不是很清楚PRIDE研究组是否还对患者进行了随访，如果还有6年甚至10年的随访资料，那必定又是不错的论文。注意，PRIDE研究的失访率极小，可以说随访资料的质量极高。

3.4 一点之见即可成文

医学研究的典型特点就是即便是同样一个问题，也需要从不同的角度予以论证。换句话说，医学研究允许百家争鸣。PRIDE研究的很多结果并不是首创的，但是却完全可以发表在高水平的杂志上。比如MR-proANP在呼吸困难人群中对心衰具有极高的诊断价值。在PRIDE研究之前的几个研究之前就有至少四项研究已经证实MR-proANP是十分具有潜质的心衰诊断标志物；在分析RDW与心衰患者预后之前至少有十项研究已经对此进行了论证，但这并不影响PRIDE研究发布其研究成果。PRIDE研究总体上围绕两个问题在进行探讨：①如何利用标志物在呼吸困难人群中诊断心衰；②利用标志物对呼吸困难人群（重点是心衰患者）进行预后评估。虽然研究的人群具有同样的就诊原因，但是每个人的特征又不一樣，比如有的患者可能具有慢性阻塞性肺病病史、有的患者在胸片上可能会有异常、有的患者肾功能可能已经受损。因此有必要进行亚组分析，探讨NT-proBNP在各类人群中诊断心衰的能力。PRIDE研究到目前为止开展了多个亚组分析，每个亚组分析都能发一篇不错的论文。

3.5 数据库是取之不完用之不尽的宝库

PRIDE研究发表的论文多是关于NT-proBNP的，但是仔细想想，现在研究者至少有了MR-proANP、sST2和galectin-3等3个心血管疾病标志物。如果把之前发表NT-proBNP的文章的思路再套用到这些标志物中，岂不又能产出不少论文？比如研究在具有COPD病史和哮喘病史的呼吸困难患者中，MR-proANP诊断心力衰竭的能力；研究galectin-3与超声心动图、性别、胸片、肾功能的关系。实际上，很多心血管疾病的标志物，放在呼吸困难人群中研究也未尝不可，比如：PRIDE研究证实galectin-3与呼吸困难人群预后有关，也与心衰患者的预后研究；同时PRIDE研究还证明RDW与心衰患者预后有关，那么我们是否可以依葫芦画瓢地论证RDW是否与呼吸困难患者预后有关呢？近期*Clin Chim Acta*上确实有关于RDW与呼吸困难患者预后的报道。

3.6 传统的标志物也能发表不错的论文

除了新型的心血管疾病标志物以外，PRIDE研究还发表了两篇常规标志物的文章，一篇是论证D-二聚体在肺栓塞排除中的作用，另一篇则是分析RDW在心衰患者预后中的价值。笔者认为，这只是冰山一角。实际上，如果PRIDE研究进行深度挖掘，很容易再找出一些与心衰的诊断和预后、呼吸困难患者预后的标志物，比如中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)与心衰患者预后的关系、NLR在肺炎诊断中的价值、尿素/肌酐比值在心衰预后评估中的价值等。

4 总结

高质量的数据库是开展高效临床研究的基础，但如何建立高质量的数据库并利用数据库开展高效的研究，却困扰着很多临床医师。笔者认为，PRIDE研究对我们最大的启示在于：建立高质量的数据库，最重要的是在构建数据库之初就有明确的研究目的或者说研究假说，然后才能根据研究目的设立统一的纳入排除标准、决定是否采用盲法等。同时，只有预先明确研究目的，才能保证患者在就诊时的基线特征尽可能地清晰完整，为后续的各种分析提供支持。此外，纳入研究对象后必须坚持随访，记录各种终点事件发生的时间，这样才能陆陆续续开展预后研究。在国际杂志上，尤其是高水平的国际杂志上，没有随访资料的临床研究是很难发表的！

国际上很多类似于PRIDE研究之类的研究，有的是随机对照试验、有的是前瞻性队列研究，这些研究的特点都是基于一个研究队列陆续产出多篇论文，这种“节约型”临床研究的模式很值得我们学习。

参考文献

- [1] Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-954.
- [2] Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J* 2005; 149: 744-750.
- [3] O' Donoghue M, Kenney P, Oestreicher E, et al. Usefulness of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide testing for the diagnostic and prognostic evaluation of dyspneic patients with diabetes mellitus seen in the emergency department (from the PRIDE Study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 1336-1340.
- [4] Morello A, Lloyd-Jones DM, Chae CU, et al. Association of atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in dyspneic subjects with and without acute heart failure: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am Heart J* 2007; 153: 90-97.
- [5] O' Donoghue M, Chen A, Baggish AL, et al. The effects of ejection fraction on N-terminal ProBNP and BNP levels in patients with acute CHF: analysis from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *J Card Fail* 2005; 11: S9-S14.
- [6] Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 91-97.
- [7] Krauser DG, Chen AA, Tung R, et al. Neither race nor gender influences the usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in dyspneic subjects: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *J Card Fail* 2006;

12: 452-457.

- [8] Chen AA, Wood MJ, Krauser DG, et al. NT-proBNP levels, echocardiographic findings, and outcomes in breathless patients: results from the ProBNP Investigation of Dyspnoea in the Emergency Department (PRIDE) echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006; 27: 839-845.
- [9] Sakhuja R, Chen AA, Anwaruddin S, et al. Combined use of amino terminal-pro-brain natriuretic peptide levels and QRS duration to predict left ventricular systolic dysfunction in patients with dyspnea. *Am J Cardiol* 2005; 96: 263-266.
- [10] Martinez-Rumayor AA, Vazquez J, Rehman SU, et al. Relative value of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing and radiographic standards for the diagnostic evaluation of heart failure in acutely dyspneic subjects. *Biomarkers* 2010; 15: 175-182.
- [11] Tung RH, Camargo CA Jr, Krauser D, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide for the diagnosis of acute heart failure in patients with previous obstructive airway disease. *Ann Emerg Med* 2006; 48: 66-74.
- [12] Green SM, Martinez-Rumayor A, Gregory SA, et al. Clinical uncertainty, diagnostic accuracy, and outcomes in emergency department patients presenting with dyspnea. *Arch Intern Med* 2008; 168: 741-748.
- [13] Januzzi JL Jr, Sakhuja R, O' Donoghue M, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department. *Arch Intern Med* 2006; 166: 315-320.
- [14] Rehman S, Lloyd-Jones DM, Martinez-Rumayor A, et al. Inflammatory markers, amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, and mortality risk in dyspneic patients. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 305-311.
- [15] Siebert U, Januzzi JL Jr, Beinfeld MT, et al. Cost-effectiveness of using N-terminal pro-brain natriuretic peptide to guide the diagnostic assessment and management of dyspneic patients in the emergency department. *Am J Cardiol* 2006; 98: 800-805.
- [16] Baggish AL, Siebert U, Lainchbury JG, et al. A validated clinical and biochemical score for the diagnosis of acute heart failure: the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Acute Heart Failure Score. *Am Heart J* 2006; 151: 48-54.
- [17] Baggish AL, Lloyd-Jones DM, Blatt J, et al. A clinical and biochemical score for mortality prediction in patients with acute dyspnoea: derivation, validation and incorporation into a bedside programme. *Heart* 2008; 94: 1032-1037.
- [18] Shah RV, Truong QA, Gaggin HK, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *Eur Heart J* 2012; 33: 2197-2205.
- [19] Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 607-613.
- [20] Martinez-Rumayor A, Camargo CA, Green SM, et al. Soluble ST2 plasma concentrations predict 1-year mortality in acutely dyspneic emergency department patients with pulmonary disease. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 578-584.

- [21] Rehman SU, Martinez-Rumayor A, Mueller T, et al. Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea : results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Clin Chim Acta* 2008 ; 392 : 41-45.
- [22] Januzzi JL Jr, Rehman S, Mueller T, et al. Importance of biomarkers for long-term mortality prediction in acutely dyspneic patients. *Clin Chem* 2010 ; 56 : 1814-1821.
- [23] van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide , galectin-3 , and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 48 : 1217-1224.
- [24] Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, et al. Galectin-3 , cardiac structure and function , and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010 ; 12 : 826-832.
- [25] Meijers WC, Januzzi JL, deFilippi C, et al. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure : a pooled analysis of 3 clinical trials. *Am Heart J* 2014 ; 167 : 853-860 e4.
- [26] Melanson SE, Laposata M, Camargo CA Jr, et al. Combination of D-dimer and amino-terminal pro-B-type natriuretic Peptide testing for the evaluation of dyspneic patients with and without acute pulmonary embolism. *Arch Pathol Lab Med* 2006 ; 130 : 1326-1329.
- [27] van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, et al. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010 ; 12 : 129-136.

(胡志德)