



CT-IGFBP-4 as a novel prognostic biomarker in acute heart failure

Alexey A. Konev¹, Alexey V. Kharitonov^{1,2}, Fedor N. Rozov¹, Evgeny P. Altshuler^{1,2}, Daria V. Serebryanaya^{1,2}, Johan Lassus³, Veli-Pekka Harjola⁴, Alexey G. Katrukha^{1,2} and Alexander B. Postnikov^{1,2}*

¹ HyTest Ltd, Intelligate 1, Joukahaisenkatu 6, Turku 20520, Finland; ² Faculty of Biology, Moscow State University, Moscow, Russian Federation; ³ Cardiology, University of Helsinki, Heart and Lung Center, Helsinki University Hospital, Finland; ⁴ Emergency Medicine, University of Helsinki, Department of Emergency Medicine and Services, Helsinki University Hospital, Finland

译：王楠 校对：奚苏静

CT-IGFBP-4可作为一种新型急性心衰的预后标志物

摘要：

目标：胰岛素样生长因子结合蛋白-4 (IGFBP-4) 已经被证实可以对包括ST段抬高心梗的冠心病患者的主要心血管不良事件进行风险预测。本文中，研究者对C末端IGFBP-4 (CT-IGFBP-4) 对于急性心衰 (AHF) 急诊患者的全因死亡率预后价值进行了评估。

方法与结果：对156例AHF患者的肝素锂血浆进行了CT-IGFBP-4、NT-proBNP和CRP检测，并对这些患者进行了一年的全因死亡考察。使用ROC曲线、Kaplan-Meier和Cox proportional hazard ratio分析对上述多种标志物及组合的预后价值进行了评估。在1年的随访中，52例 (33.3%) 患者死亡。CT-IGFBP-4与NT-proBNP呈弱相关 (皮尔森相关系数 $r=0.16$, $P=0.044$)，与CRP无相关 (皮尔森相关系数 $r=0.08$, $P=0.35$)。CT-IGFBP-4对于全因死亡率预测的ROC曲线面积为0.727，显著高于NT-proBNP (0.680, $P=0.045$)和CRP (0.669, $P=0.016$)。CT-IGFBP-4、NT-proBNP和CRP联合检测对于全因死亡率预测的ROC曲线面积为0.788，显著优于单标志物检测。将IGFBP-4加入到包含有年龄、性别、血压、肌酐、钠离子和心衰、冠状动脉疾病及高血压病史的临床预测模型后，可显著提高致死风险预测价值 (ROC AUC 0.774 vs. 0.699, $P=0.025$)。Cox hazard分析指出，通过年龄、性别、钠离子水平、相关病史、NT-proBNP、CRP、胱抑素C以及肌钙蛋白I/T等信息对模型进行校正后，CT-IGFBP-4升高与1年死亡率独立相关。对于CT-IGFBP-4、NT-proBNP和CRP三项标志物而言，若患者伴有其中至少两项标志物的升高，其致死风险会显著高于至多一项标志物水平升高的患者。

结论：CT-IGFBP-4与急性心衰患者的全因死亡率独立相关。相比于单一标志物，CT-IGFBP-4、NT-proBNP和CRP联合检测可以进一步提升对于AHF患者全因死亡率的预后价值。

介绍

急性心衰被定义为心衰的初发或恶化时所出现的表证，因此对于AHF，往往需要快速入院并进行强化治疗。在美国和欧洲，由急性心衰导致的65岁以上人群的非计划突发入院，已经对于医疗系统开销造成了巨大的负担。多项流行病学研究显示，AHF患者具有很高的院内死亡率 (4%-28%) 以及很差的中短期预后。

近数十年，我们已经在慢性心衰治疗方面取得了巨大的成就，患者的长期生存率得到了显著提高，然而急性心衰的预后结局依然很差 (一年全因死亡率和再入院率分别高

达17.4%和43.9%)。根据最近欧洲心脏协会关于心衰的数据显示，AHF的1年死亡率已经高达23.6%。

生物标志物对于心衰诊断具有重要意义。BNP和NT-proBNP作为心衰的诊断标志物，在心肌壁受到压力刺激时由心肌细胞产生。NT-proBNP还可与其他如血压及肾功能等临床因子一起用于心衰的结局预测。准确的预测对于选择合适的治疗干预以及随访至关重要，然而，对于AHF的预后至今仍然是一项艰巨挑战。

寻找一种可以与NT-proBNP联合检测以用于心衰预后诊断的标志物迫在眉睫。目前已经有诸如CRP、肌钙蛋白、半乳凝集素-3、肾上腺髓质素前体中间片段、GDF-15以及tumorigenicity-2可溶性抑制物等多项标志物被用于心衰的预后研究。

C末端IGFBP-4 (CT-IGFBP-4) 是IGFBP-4在PAPP-A的酶切作用下形成的产物之一。众所周知，PAPP-A参与胰岛素样生长因子(IGF)依赖性的动脉粥样硬化斑块内平滑肌细胞增殖的激活，从而导致了斑块的去稳定。最近的研究显示，CT-IGFBP-4可提供关于ST段抬高心梗患者的心血管事件和死亡率的附加预后信息。考虑到继发性心衰通常由缺血性心脏疾病导致，且常发生于急性心梗之后，因此，研究者假设CT-IGFBP-4还可以用于AHF的结局预测。因此，本文的研究目的即CT-IGFBP-4对于AHF患者预后价值的研究。

材料与方法学：

CT-IGFBP-4免疫检测系统的设计开发：

捕获抗体IBP163（特异识别CT-IGFBP-4新生残基表位）、检测抗体IBP182（可识别CT-IGFBP-4和NT-IGFBP-4，HRP标记）以及IGFBP-4相关抗原均由HyTest提供。更多细节性信息，请参见原文。

CT-IGFBP-4试剂的性能确认：

特异性：与NT-IGFBP-4和完整IGFBP-4的交叉反应率低于2%，线性范围为0.3-6ng/mL，分析灵敏度为0.15 ng/mL，试剂内不精密度和总不精密度分别低于6%和9.7%，300、100和30ng/mL的CT-IGFBP-4添加回收率分别为82%、86%和87%。

患者及实验设计：

受试人群共计156例AHF患者，随访期为1年；一个月及一年的全因死亡为本研究的终点。详细信息，请参见原文。

统计学分析：

患者致死率预测的基线模型由多种临床变量（年龄、性别、血压、肌酐、钠离子水平及心衰、高血压和冠状动脉疾病病史）所创建。临床变量、CT-IGFBP-4、NT-proBNP、CRP以及相关组合的预后价值通过ROC曲线进行了评估。CT-IGFBP-4、NT-proBNP和CRP的cut-off值由ROC曲线得出。

CT-IGFBP-4、NT-proBNP和CRP及其他临床变量对于全因死亡率的风险比由Cox proportional hazards模型进行评估。多变量模型的因子包括CT-IGFBP-4、NT-proBNP、CRP、胱抑素C、年龄、性别、心衰诊断结果、冠状动脉疾病、高血压、慢型肾衰竭、糖尿病史、心率、血红蛋白、血浆钠以及肌钙蛋白I/T的升高。更多细节性信息，请参见原文。

结果：

研究人群的基线特征如Table 1所示。其中有52例患者（33%）在一年随访期内死亡。

	Total (n = 156)	Non-survivors (all-cause mortality) (n = 52)	Survivors (n = 104)	P value
Age, mean (SD)	76.7 (9.9)	79.1 (9.8)	75.5 (9.7)	0.032
Mean, n = (%)	73 (47)	22 (42)	51 (49)	0.43
Underlying diseases, n = (%)				
Previous diagnosis of HF	100 (64)	37 (71)	63 (61)	0.20
Coronary artery disease	97 (62)	32 (62)	65 (63)	0.91
AMI, history	45 (29)	16 (31)	29 (28)	0.71
Hypertension	87 (56)	30 (58)	57 (55)	0.73
Stroke, cerebral infarction	24 (15)	11 (21)	13 (13)	0.16
Diabetes (type I or II)	52 (33)	19 (37)	33 (32)	0.55
Chronic obstructive pulmonary disease	24 (15)	9 (17)	15 (14)	0.64
Peripheral arterial disease	13 (8)	4 (8)	9 (9)	0.84
Hypercholesterolemia	31 (20)	8 (15)	23 (22)	0.32
Smoking	21 (13)	7 (13)	14 (13)	1
Ex-smoker	17 (11)	5 (10)	12 (12)	0.72
Medication at admission, n = (%)				
β-blocker	97 (62)	35 (67)	62 (60)	0.35
ACEI/ARB	83 (54)	26 (50)	58 (56)	0.50
Furosemide	86 (55)	32 (62)	54 (52)	0.26
Dihydropyridine Ca blocker	21 (13)	6 (12)	15 (14)	0.62
ASA	63 (40)	21 (40)	42 (40)	1
Warfarin	41 (26)	18 (35)	23 (22)	0.10
Lipid lowering	45 (29)	13 (25)	32 (31)	0.46
Spirolactone	16 (10)	9 (17)	7 (7)	0.041
ICD, n = (%)	8 (5)	1 (2)	7 (7)	0.20
Clinical presentation				
Systolic blood pressure, ¹ mmHg, mean (SD), N = 152	149 (36)	139 (34)	154 (36)	0.014
Diastolic blood pressure, ¹ mmHg, mean (SD), N = 152	83 (20)	77 (19)	86 (20)	0.009
LVEF, ¹ (%), mean (SD), N = 79	42 (16)	43 (19)	42 (14)	0.78
Heart rate, ¹ (beats/min; mean (SD), N = 151	93 (29)	97 (36)	90 (25)	0.21
Na, ¹ (mmol/L; median (IQR), N = 149	139 (135–141)	138 (134–141)	139 (136–141)	0.061
Haemoglobin, ¹ (g/L; median (IQR), N = 147	128 (115–139)	125 (115–135)	130 (114–142)	0.157
Creatinine, ¹ (μmol/L; median (IQR)	133 (111–164)	147 (133–179)	121 (96–146)	0.0001
Creatinine, ¹ (μmol/L; median (IQR)	87.0 (73.0–118.0)	106.0 (81.5–125.8)	84.5 (71.8–109.3)	0.032
CRP, ¹ (mg/L; median (IQR), N = 150	9.0 (3.6–20.4)	15.0 (6.9–27.5)	7.0 (3.0–15.6)	0.076
Elevated cTn ^{1,2} (n = (%), N = 126	52/126 (41)	20/42 (48)	32/84 (38)	0.36
CT-IGFBP-4, ng/mL; median (IQR)	106 (67–160)	136 (104–203)	58 (47–133)	0.0018
NT-proBNP, pg/mL; median (IQR)	4282 (2223–7397)	5490 (3604–14 575)	3581 (1568–6172)	0.007

ACEI/ARB, angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker; AMI, acute myocardial infarction; ASA, acetylsalicylic acid; CRP, C-reactive protein; cTn, cardiac troponin; ICD, implantable cardioverter defibrillator; IQR, interquartile range; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-proBNP, N terminal pro brain natriuretic peptide; SD, standard deviation.
¹ Some data are missing; available number of patients (N) is indicated; for CRP, 142 samples were available at admission and eight (5.3%) samples were obtained during hospitalization.
² Elevated cTn corresponds to cTnT ≥ 0.03 ng/mL or cTnI ≥ 0.035 ng/mL.

Table 1 Baseline demographic and clinical characteristics as a function of all-cause mortality during 1 year of follow-up

研究人群的CT-IGFBP-4、NT-proBNP和CRP浓度范围分别为69–52484pg/mL、9.4–1121ng/mL和0–257mg/L (Fig1)。NT-proBNP与CT-IGFBP-4呈弱相关，与CRP无相关；CT-IGFBP-4与CRP无相关。

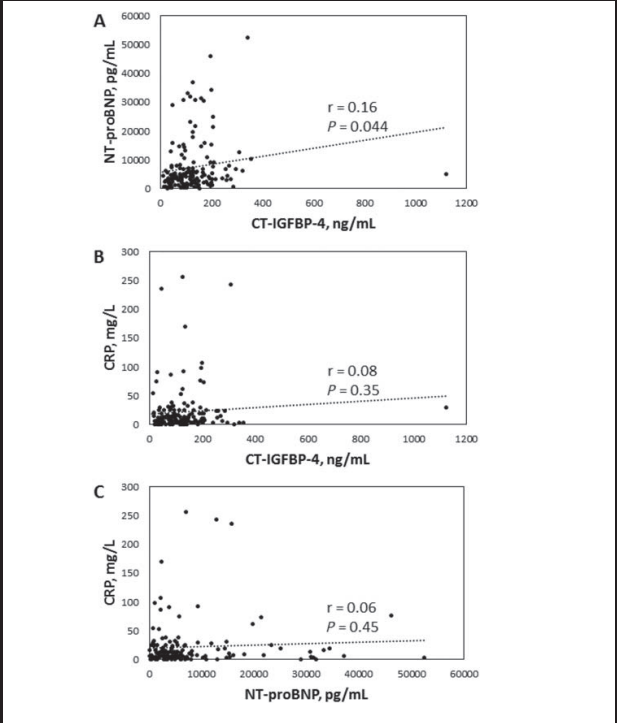
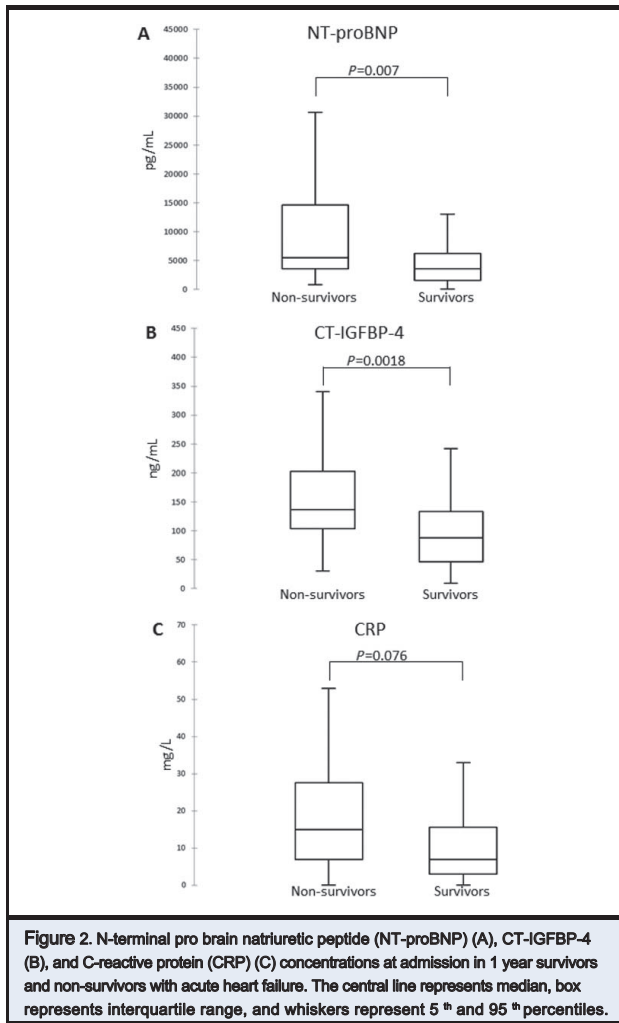
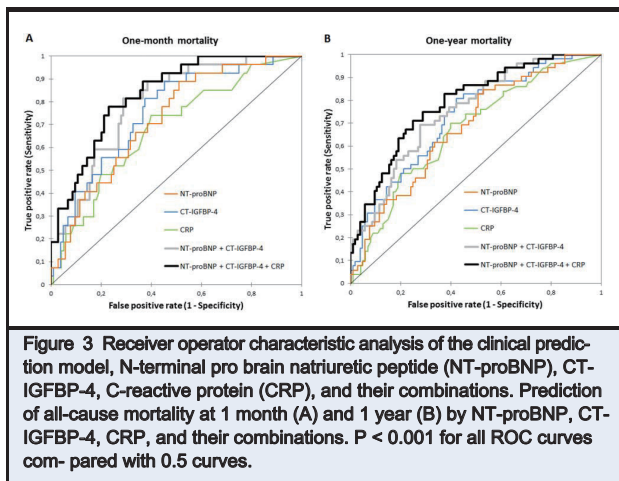


Figure 1. Correlation of N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), CT-IGFBP-4, and C-reactive protein (CRP) in a study cohort of patients with acute heart failure.

对比存活组患者，非存活组患者的NT-proBNP和CT-IGFBP-4均出现了显著升高（Table1和Fig2）。同时，一个月内死亡的患者，其NT-proBNP和CT-IGFBP-4也均出现了显著升高。非存活者组患者CRP未出现显著升高。



使用ROC曲线对CT-IGFBP-4、NT-proBNP、CRP和其他临床变量对于患者1个月和1年全因死亡率的预测价值进行了分析，如图Fig 3和Table 2所示。



对于1个月的短期死亡率预测价值而言，NT-proBNP和CT-IGFBP-4类似。然而，CT-IGFBP-4在1年死亡率预测方面要优于NT-proBNP。NT-proBNP和CT-IGFBP-4均优于CRP。对于一个月的短期死亡率，NT-proBNP和CT-IGFBP-4的单标志物ROC曲线面积均（AUC）要高于其所对应的一年的AUC。通过将NT-proBNP和CT-IGFBP-4联合检测，对于一个月和一年的死亡率预测价值均有提升。类

似的，将NT-proBNP与CRP联合使用，效果也会优于NT-proBNP单独使用。将NT-proBNP、CT-IGFBP-4和CRP三者联合使用，会进步提升其对于患者一个月和一年死亡率的预测价值。将CT-IGFBP-4加入到预测模型中可提高1个月和1年死亡风险的预测价值（Fig2）。将NT-proBNP、CT-IGFBP-4和CRP三者同时加入到预测模型中后，可得到最佳的预后价值。

NT-proBNP、CT-IGFBP-4和CRP对于AHF患者的1年全因死亡率预测的最佳cut-off值分别为3078 pg/mL、92.5 ng/mL和 8.9 mg/L。该cut-off值对应的NT-proBNP的敏感性和特异性分别为85%和47%；对应的CT-IGFBP-4敏感性和特异性分别为81%和58%；对应的CRP的敏感性和特异性分别为70%和60%。

通过cut-off值对NT-proBNP、CT-IGFBP-4和CRP以及三者联合使用的全因死亡率风险比分析如Table 2所示。将NT-proBNP、CT-IGFBP-4和CRP同时加入到含有标准临床变量的多变量模型中后，风险比得到了显著的降低。然而，上述三种标志物仍然是患者1个月和1年全因死亡率的独立预测因子。

通过对患者进行NT-proBNP、CT-IGFBP-4和CRP三项标志物联检，若其中两到三项标志物结果出现了升高，会提示该类型的患者群体会伴有很高的死亡风险。通过加入基础临床变量进行调整之后，三项标志物的联检仍然是死亡率的独立预测因子。

基于定义的cut-off值，研究者使用Kaplan-Meier分析对基于NT-proBNP、CT-IGFBP-4和CRP水平进行分组的患者群体进行了死亡率比较（如图Fig 4所示）。

根据NT-proBNP、CT-IGFBP-4和CRP结果对患者进行了两组分组后可发现，使用标志物联合检测可使风险分层结果得到显著改善。如果使用单一标志物进行分组，标志物升高后患者的死亡率为44.4-48.8%；标志物呈低水平时，死亡率为14.0-20.0%。然而，通过将三种标志物进行联检后发现，若患者出现2-3种标志物升高时，其死亡率为51.0%；若仅有至多一项标志物升高，患者死亡率仅为5%。

将患者分为低、中和高风险三组后发现，在一年的随访期内，54.8%的死亡患者来自高风险组（高NT-proBNP和高CT-IGFBP-4）；低风险组中无死亡患者（低NT-proBNP和低CT-IGFBP-4）。加入CRP检测后，可以对极高风险组进行定义（三种标志物均升高），结果显示，在一年随访期内，76.9%的死亡患者来自于极高风险组。

讨论与启示

CT-IGFBP-4升高可以作为AHF患者一个月和一年全因死亡率强有力的独立预测因子。CT-IGFBP-4与NT-proBNP和CRP基本无相关性，这说明这些标志物升高的机理可能有所不同。

NT-proBNP目前被推荐用于疑似AHF的诊断，同时还被广泛用于预测AHF患者死亡率。尽管在经过多变量临床模型（年龄、性别、高血压、心率、肾功能不全、肾小球滤过率、钠离子和血红素等）的调整后，NT-proBNP可以用于预后评估，但是效果依然差强人意。在大多数临床研究中，NT-proBNP对于AHF患者短期死亡率的AUC为0.67-0.77。而相比单独检测NT-proBNP，多标志物联合检测可以显著改善预后评估性能。研究新型标志物对于临床变量和已知预后标志物的增益价值，对于AHF高效管理是非常重要的，而该类研究在最近已经取得了显著进展。

IGFBP-4片段最初的应用是作为心肌缺血和I型糖尿病患者的主要心脏不良事件（MACE）的预后标志物。最近，Hjtorbjerg等人对656例ST段抬高的AMI患者群体进行研究时发现，NT-IGFBP-4和CT-IGFBP-4可以用于预测全因死亡率。其中，对于左心室射血分数为 46 ± 9 的患者群体，CT-IGFBP-4具有最佳的预后价值。García-Osuna等人对196例ST段抬高的AMI患者随访6个月发现，高水平CT-IGFBP-4与未来MACE风险升高相关。

本文研究者假设CT-IGFBP-4可作为AHF患者的预后标志物。本研究最为重要的发现是通过将CT-IGFBP-4与NT-proBNP联合使用可以提供对于死亡率预测的重要附加价值。CRP也可以用于全因死亡率预测，因此本研究也将CRP与CT-IGFBP-4和NT-proBNP联合检测进行了分析。结合临床变量模型进行分析发现，与NT-proBNP和CRP相比，CT-IGFBP-4可以显著增加预后价值。通过将三者联合使用后，预后价值还会进一步被强化。

统计学分析结果也进一步支持了三种标志物联合检测对于AHF全因死亡率预测的优势。关于个体之间外周循环中CT-IGFBP-4水平的差异，这可能是由于清除速率的差异所致。然而对于AHF患者而言，即使将胱抑素C添加到多变量模型中，CT-IGFBP-4依然是全因死亡率预测的独立因子。

本研究中，52%的死亡患者发生于观察期的第一个月。因此，NT-proBNP、CT-IGFBP-4和CRP联检对于一个月全因死亡率预测性能的提升是非常具有价值的。通过将三者联合使用，可将部分患者定义为高危群体，这些患者中有50%死于随访的第一个月；同时，三项标志物至多一项出现升高的患者则没有案例死于随访的第一个月。

之前的研究显示，失代偿HF患者入院的NT-proBNP水平，相比48小时后或者出院时的水平，对于不良事件

的预测价值要大打折扣。因此，将入院时NT-proBNP与CT-IGFBP-4和CRP联检可以作为AHF患者入院治疗强有力的指导工具。

标志物之间缺乏依赖关系或许也可以解释标志物联合检测的重要意义。不同标志物之间缺乏相关性，可能是由于这些标志物在HF发展过程中参与了不同的病理学机制。

CT-IGFBP-4对于AHF患者死亡率的预测价值相当超乎预料，现阶段还不能很好地与已经被广泛接受的心血管疾病PAPP-A/IGFBP-4/IGF系统相结合。由于IGFBP-4的裂解产物由PAPP-A所催化形成，因此IGFBP-4片段可以反映PAPP-A的临床价值。PAPP-A的研究主要集中于急性冠状动脉综合征和胸痛。PAPP-A的检测对于AMI诊断、全因死亡率以及AMI或MACE预测方面均有一定价值。

有少数研究已经对PAPP-A对于HF患者的预后价值的重要性进行了考察。研究通过检测PAPP-A对于683例NYHA HF分级为III-IV级的患者7年死亡率的预后价值进行了考察。结果显示，当PAPP-A > 10 mIU/L时，可作为死亡率预测的重要标志物。而在另一项研究中，则发现血清PAPP-A与HF严重程度有关，并且与MACE的高风险相关。同时，PAPP-A与BNP均为心脏事件的独立预测因子。因此，研究推测PAPP-A可能与HF病理学有关。

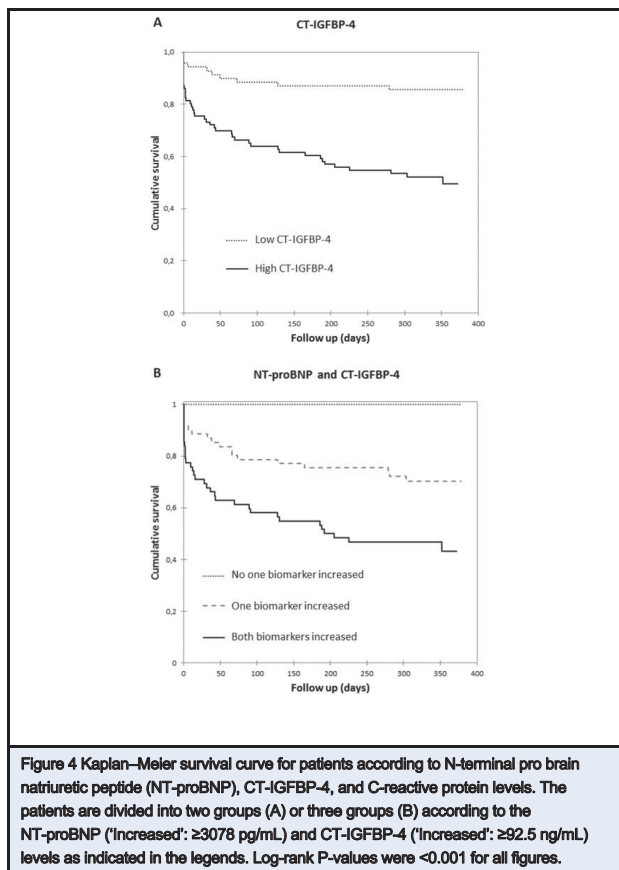
因此可以推断，PAPP-A对于心血管疾病的角色不仅局限于动脉硬化斑块中平滑肌细胞增殖活化与斑块去稳定化，还可能与AMI发作后的心室重构相关。关于PAPP-A/IGFBP-4/IGF系统在心室重构中的作用仍然有待进一步研究。

作为一种心血管标志物，相比于PAPP-A，IGFBP-4片段具有很多优点，其中包括外周循环中更高的浓度水平、干扰物少并且不会受到肝素的影响。研究提示，CT-IGFBP-4可作为AHF患者预后评估的重要组成部分。

AHF患者不良事件危险分层的最佳方式是将多临床变量与多标志物联合使用，而非单标志物检测。多标志物的优势在于不同标志物参与了心室重构的不同病理学机制，包括心肌细胞表型的改变、炎症、心肌纤维化和心衰相关的特异性免疫反应。未来，随着样本量的扩大以及更多不同类型心衰患者样本的纳入，可以帮助我们进一步揭示IGFBP-4片段的预后价值，同时也会帮助我们进一步挖掘PAPP-A/IGFBP-4/IGF系统对于心衰病理学的价值。

结论

CT-IGFBP-4是急性心衰患者全因死亡率的独立预测因子，通过与NT-proBNP和CRP联合使用，可显著改善对于AHF患者全因死亡率的危险分层及预后性能。



ROC curve analysis		
	One month mortality: ROC AUC (95% CI)	One year mortality: ROC AUC (95% CI)
Comparison of biomarkers and their combinations		
NT-proBNP	0.722 (0.624-0.820) $P = 0.2563^1$	0.680 (0.595-0.765) $P = 0.0454^1$
CT-IGFBP-4	0.753 (0.657-0.850) $P = 0.0144^1$	0.727 (0.646-0.807) $P = 0.0159^1$
CRP	0.683 (0.575-0.791) $P = 0.1740^1$	0.669 (0.565-0.770) $P = 0.0627^1$
NT-proBNP combined with CT-IGFBP-4	0.793 (0.709-0.877) $P = 0.0075^1$ $P = 0.1337^2$	0.752 (0.676-0.829) $P = 0.0015^1$ $P = 0.2375^2$
NT-proBNP combined with CRP	0.776 (0.682-0.871) $P = 0.0011^1$ $P = 0.0011^2$	0.748 (0.668-0.827) $P = 0.0035^1$ $P = 0.0005^2$
CT-IGFBP-4 combined with CRP	0.801 (0.719-0.883) $P = 0.0720^1$ $P < 0.0001^2$	0.763 (0.688-0.839) $P = 0.1048^1$ $P = 0.0001^2$
NT-proBNP combined with CT-IGFBP-4 and CRP	0.833 (0.758-0.907) $P < 0.0001^1$ $P = 0.0022^2$ $P < 0.0001^3$	0.788 (0.716-0.860) $P < 0.0001^1$ $P = 0.0004^2$ $P < 0.0001^3$
Comparison of clinical models with different biomarkers included		
Clinical prediction model	0.710 (0.594-0.825)	0.699 (0.610-0.788)
Clinical prediction model combined with NT-proBNP	0.770 (0.675-0.865) $P = 0.1062^4$	0.732 (0.648-0.816) $P = 0.1679^4$
Clinical prediction model combined with CT-IGFBP-4	0.798 (0.700-0.895) $P = 0.0357^4$	0.774 (0.696-0.853) $P = 0.0254^4$
Clinical prediction model combined with CRP	0.764 (0.681-0.846) $P = 0.0011^4$	0.747 (0.662-0.832) $P = 0.0643^4$
Clinical prediction model combined with CT-IGFBP-4, NT-proBNP, and CRP	0.870 (0.802-0.938) $P = 0.0009^4$	0.817 (0.747-0.887) $P = 0.0020^4$
Cox proportional hazard ratio analysis		
	One month mortality: Hazard ratio (95% CI)	One year mortality: Hazard ratio (95% CI)
Univariate analysis		
NT-proBNP	5.83 (1.76-19.35) $P = 0.004$	3.89 (1.83-8.26) $P = 0.0004$
CT-IGFBP-4	6.15 (2.12-17.79) $P = 0.0008$	4.20 (2.11-8.39) $P < 0.0001$
CRP	2.86 (1.48-5.53) $P = 0.0018$	2.42 (1.46-3.99) $P = 0.0006$
Combination NT-proBNP, CT-IGFBP-4, and CRP (two or three/Not applicable as no endpoint occurred within 1 month in the 13.66 (4.25-43.87) $P < 0.0001$ biomarkers above cut-off)		
Multivariate analysis ⁵		
NT-proBNP	4.05 (1.65-13.37) $P = 0.0015$	3.29 (1.66-6.55) $P = 0.0006$
CT-IGFBP-4	5.39 (2.11-13.78) $P = 0.0004$	3.26 (1.63-6.51) $P = 0.0008$
CRP	2.54 (1.37-4.72) $P = 0.0033$	2.16 (1.34-3.49) $P = 0.0017$
Combination NT-proBNP, CT-IGFBP-4, and CRP (two or three/Not applicable as no endpoint occurred within 1 month in the 10.04 (4.62-21.86) $P < 0.0001$ biomarkers above cut-off)		

Clinical prediction model included age, gender, systolic blood pressure on admission, creatinine, sodium, previous history of HF, hypertension, and coronary artery disease. $P < 0.001$ for all ROC curves compared with 0.5 curves.

CRP, C-reactive protein; NT-proBNP, N terminal pro brain natriuretic peptide; ROC AUC, receiver operator characteristic area under the curve.

¹ P-values for comparison with NT-proBNP.

² P-values for comparison with CT-IGFBP-4.

³ P-values for comparison with CRP.

⁴ P-values for comparison with clinical prediction model.

⁵ Multivariate Cox proportional hazard ratio analysis included NT-proBNP, CT-IGFBP-4, CRP, cystatin C, cTnT or cTnI, age, gender, early diagnosed HF, coronary artery disease, hypertension, chronic kidney failure, history of diabetes, heart rate, haemoglobin, and plasma sodium.

⁶ Combination NT-proBNP, CT-IGFBP-4, and CRP (two or three biomarkers above cut-off) compared with reference group: no biomarkers increased or one biomarker increased for NT-proBNP, CT-IGFBP-4, and CRP. CI, confidence interval. CT-IGFBP-4 in acute heart failure

Table 2 ROC curve and Cox proportional hazard ratio analyses of all-cause mortality within 1 year and 1 month follow-up.