

# B 型利钠肽及 N 末端 B 型利钠肽前体 实验室检测与临床应用 中国专家共识

中国医师协会检验医师分会心血管专家委员会

通信作者:周洲,中国医学科学院阜外医院实验诊断中心,北京 100037, Email:  
zhouzhou@fuwaihospital.org

**【摘要】** B 型利钠肽(BNP)及 N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)是心脏功能生物标志物,同时也是心力衰竭诊断与鉴别诊断、病情严重程度及预后评估的首选生物标志物。但随着临床研究不断深入,以及新型心力衰竭治疗药物的广泛应用,BNP/NT-proBNP 的实验室检测和临床应用面临诸多问题需进一步达成共识:(1)BNP 和 NT-proBNP,哪个更“好用”?是否需要同时开展 BNP 和 NT-proBNP 检测?(2)BNP/NT-proBNP 体外稳定时间是否与其体内半衰期相同?(3)BNP 或 NT-proBNP 各检测平台间的一致性如何?BNP 与 NT-proBNP 检测结果是否可以相互换算?(4)影响 BNP/NT-proBNP 检测的因素众多,如何保证 BNP/NT-proBNP 检验质量?如何开展性能验证?(5)如何标准化报告 BNP/NT-proBNP 检测结果?解释 BNP/NT-proBNP 检测结果时需要考虑哪些影响因素?(6)是否需要建立中国人 BNP/NT-proBNP 参考区间及医学决定水平?(7)排除和诊断心力衰竭的 BNP/NT-proBNP 界值是否适用于射血分数保留的心力衰竭?评估心力衰竭预后的 BNP/NT-proBNP 目标值是多少?预防心力衰竭的 BNP/NT-proBNP 干预界值是多少?如何确定心力衰竭患者 BNP/NT-proBNP 监测频率?(8)肾功能不全、肥胖等患者排除和诊断心力衰竭的 BNP/NT-proBNP 界值如何确定?(9)BNP/NT-proBNP 均可用于奈西立肽、沙库巴曲/缬沙坦等新型心力衰竭治疗药物的疗效评价及相关患者的预后评估吗?(10)除心力衰竭外,BNP/NT-proBNP 还可应用于哪些疾病?鉴于此,中国医师协会检验医师分会心血管专家委员会组织国内检验专家以及临床专家撰写了本共识,针对上述 10 个关键问题,从检验和临床两个角度分别阐述了 BNP/NT-proBNP 最新研究进展和国内现阶段应用要求,用以指导和规范 BNP/NT-proBNP 实验室检测与临床应用。

**【关键词】** B 型利钠肽; N 末端 B 型利钠肽前体; 实验室; 检测; 临床应用

利钠肽(natriuretic peptides, NPs)家族中的 B 型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)及其无活性同源片段—N 末端 B 型利钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)已在临床应用超过 20 年,对疑似心力衰竭(简称:心衰)的诊断和预后评估具有重要价值,被多个临床实践指南作为 I 级推荐<sup>[1-2]</sup>。随着临床研究不断深入,以及

新型心衰治疗药物的广泛应用,BNP/NT-proBNP 的实验室检测和临床应用有多个问题需进一步达成共识。鉴于此,中国医师协会检验医师分会心血管专家委员会组织国内检验专家以及临床专家撰写了本共识,从检验和临床两个角度分别阐述了 BNP/NT-proBNP 最新研究进展和国内现阶段应用要求,用以指导和规范 BNP/NT-proBNP 实验室检测

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220714-01553

收稿日期 2022-07-14 本文编辑 张媛

引用本文:中国医师协会检验医师分会心血管专家委员会. B 型利钠肽及 N 末端 B 型利钠肽前体实验室检测与临床应用中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(35): 2738-2754. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220714-01553.



与临床应用。

### 制定过程及推荐意见分级

#### 一、制定过程

本共识由来自全国临床检验、心血管疾病、急诊医学等相关领域的多学科专家历经 7 个月 4 轮共同讨论制定。专家委员会讨论了共识题目、需要解答的关键问题、证据检索与分类,以及推荐意见分级等;并对有争议的问题进行公开讨论改进,并逐一调整和反馈。

#### 二、证据检索与推荐意见分级

在制定推荐意见时,专家委员会使用了基于所有可用数据的循证方法。分别在 PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(维普)、万方全文数据库中采用倒查法检索了 2000 年以后的相关文献,检索的文献类型包括病理生理和机制研究、随机对照试验、荟萃分析、描述性研究、队列研究和综述等。专家委员会对推荐意见进行了以下分级:(1)强推荐;(2)推荐;(3)弱推荐。

### NPs 病理生理学

NPs 家族包括 5 个已知成员:A 型利钠肽(A-type natriuretic peptide, ANP)、BNP、C 型利钠肽(C-type natriuretic peptide, CNP)、D 型利钠肽(D-type natriuretic peptide, DNP)和尿扩张素;均具有 1 个 17-氨基酸二硫环的活性结构<sup>[3]</sup>。其中,与心脏内分泌相关的是 ANP、BNP 和 DNP。NPs 受体有 3 种:利钠肽受体 A(natriuretic peptide receptor-A, NPR-A)、利钠肽受体 B(natriuretic peptide receptor-B, NPR-B)和利钠肽受体 C(natriuretic peptide receptor-C, NPR-C)<sup>[4]</sup>。NPR-A、NPR-B 为颗粒型鸟苷酸环化酶受体,介导 NPs 生物学功能;NPR-C 细胞内结构域较 NPR-A/B 短,无鸟苷酸环化酶活性,主要负责 NPs 清除。ANP 主要由心房肌细胞分泌,BNP 主要由心室肌细胞分泌,NPR-A 是 ANP 和 BNP 的主要受体。ANP/BNP 与 NPR-A 结合后通过增加细胞内第二信使环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的生成,发挥利钠、利尿和扩张血管作用(降低血压和心脏前/后负荷)<sup>[5]</sup>。同时,ANP 和 BNP 还具有抑制心肌纤维化和心肌重构等生物学功能,是反映心脏功能的生物标志物<sup>[6]</sup>。尿扩张素来自 ANP 前体,定位于肾远端

小管,与 NPs 受体亲和力较小,主要调节肾内钠、氯转运<sup>[3]</sup>。DNP 通过 NPs 受体和 cGMP 信号通路发挥生物学功能,具有较强地利钠、利尿和降血压作用<sup>[3]</sup>。与其他 NPs 不同,CNP 是一种旁分泌激素,在调节局部血管张力和细胞生长中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。

目前,临床实验室检测的 NPs 相关项目包括 BNP、NT-proBNP、BNP 前体(pro-B-type natriuretic peptide, proBNP)和心房利钠肽前体中间片段(midregion of pro-atrial natriuretic peptide, MR-proANP),后两种项目目前国内没有开展,因此,本共识将着重讨论 BNP 和 NT-proBNP。

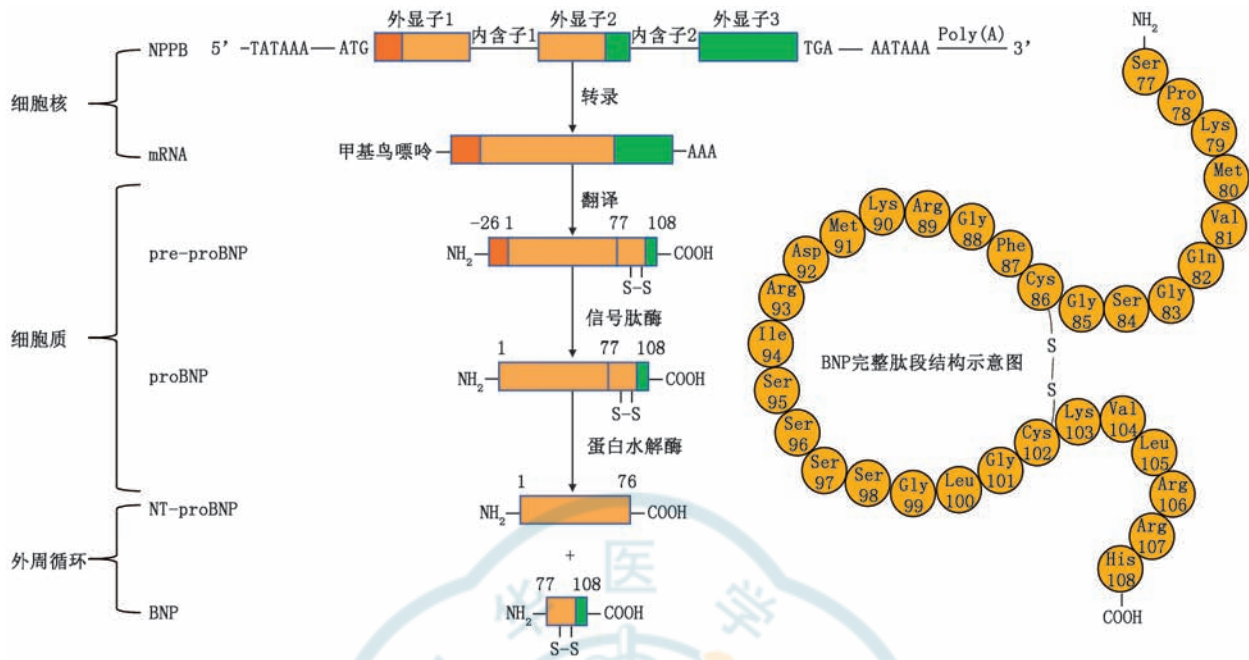
人 BNP 编码基因(NPPB)的初始表达产物是 proBNP 前体(precursor pro-B-type natriuretic peptide, pre-proBNP),被信号肽酶剪切掉 N 端 26 个氨基酸成为 proBNP,proBNP 进一步被蛋白水解酶裂解为等摩尔两部分,并分泌到外周循环中:N 端无生物学活性的直链 NT-proBNP,即 NT-proBNP<sub>1-76</sub>;C 端具有生物学活性的环状 BNP,即 BNP<sub>1-32</sub><sup>[4]</sup>(图 1)。NT-proBNP 在体内的半衰期为 90 min,而 BNP 的半衰期仅有 20 min<sup>[4]</sup>。健康状态下,ANP 是外周循环中主要的 NPs,BNP 浓度仅为 ANP 的 1/10 左右<sup>[2]</sup>。而在缺血、应激及心室容积压力增大等病理状态下,BNP 合成释放显著增加,成为外周循环中主要的 NPs<sup>[3]</sup>,如心衰患者 BNP/NT-proBNP 水平升高 200~300 倍,甚至更高(图 2)。健康个体和患者间 BNP/NT-proBNP 水平的巨大差异使其成为心脏功能的理想指标。

### 实验室检测

#### 一、检测方法原理

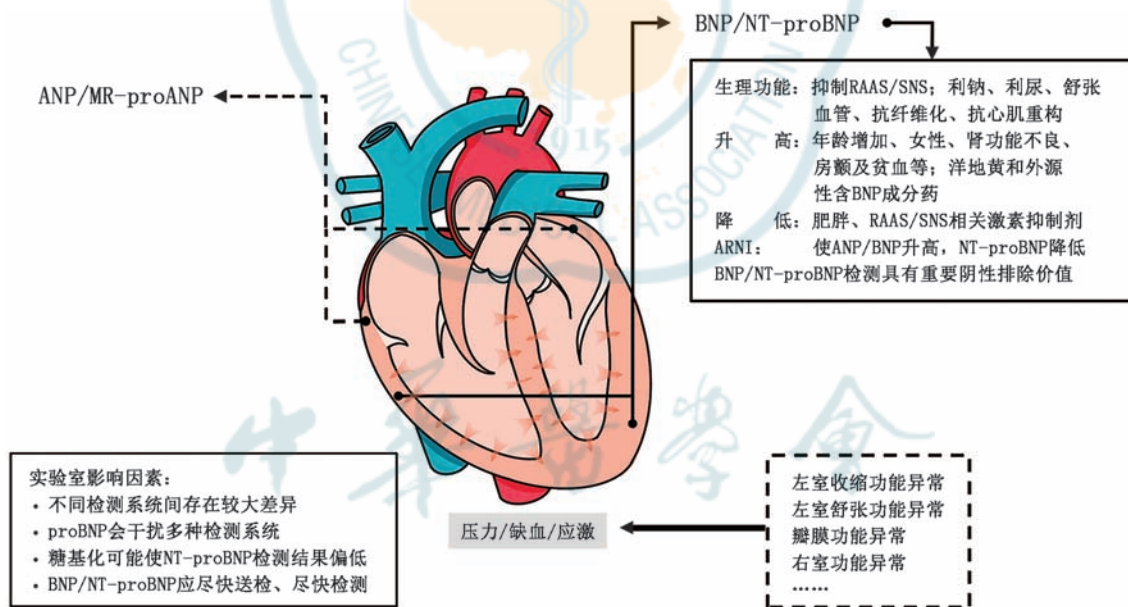
免疫分析法是临床实验室检测 BNP/NT-proBNP 的主要方法。外周血中有 BNP、NT-proBNP 和 proBNP 三种相关肽段,并且在各种蛋白水解酶的作用下进一步降解为长度不一的多种短肽段,实验室检测的 BNP/NT-proBNP 实则为多种混合肽段<sup>[7-9]</sup>。此外,BNP 与 NT-proBNP 浓度不呈完全平行关系,不能相互转换<sup>[10]</sup>。

1. BNP 实验室检测:BNP 检测方法常见模式为采用识别不同表位的抗体与 BNP 形成抗原抗体复合物,其中一个抗体识别代表 BNP 活性形式的环状区表位,另一个识别 BNP 的 N 端或 C 端。亦有检测方法(SES-BNP™)采用一个抗体特异识别 BNP 环状区单一表位(BNP<sub>11-17</sub>),而另外一个抗体仅识别抗



注:BNP:B 型利钠肽;NT-proBNP:N 末端 B 型利钠肽前体;NPPB:人 BNP 编码基因;mRNA:信使 RNA;pre-proBNP:proBNP 前体;proBNP:BNP 前体

图 1 BNP/NT-proBNP 的合成、加工与分泌<sup>[4]</sup>



注:ANP 为 A 型利钠肽;MR-proANP 为心房利钠肽前体中间片段;BNP 为 B 型利钠肽;NT-proBNP 为 N 末端 B 型利钠肽前体;RAAS 为肾素-血管紧张素-醛固酮系统;SNS 为交感神经系统;ARNI 为血管紧张素脑啡肽酶抑制剂;感谢潘墨霏同学提供手绘插图

图 2 利钠肽病理生理机制

原抗体复合物。BNP 检测试剂与 proBNP 间的交叉反应约为 0.1%~40.0%<sup>[9, 11-12]</sup>。此外,由于 BNP 检测试剂使用的抗体种类较多,且不同抗体所能检测到的 BNP 降解片段差异有统计学意义,导致 BNP 检测平台间差异达 15%~50%<sup>[8, 13-14]</sup>。

外周循环中的 BNP<sub>1-32</sub> 可被脑啡肽酶(中性肽链

内切酶)、二肽基肽酶-4 及胰岛素降解酶等降解为多个肽段,如 BNP<sub>1-30}</sub>、BNP<sub>1-29}</sub>、BNP<sub>1-25}</sub>、BNP<sub>1-26}</sub>、BNP<sub>3-32}</sub>、BNP<sub>3-29}</sub>、BNP<sub>4-32}</sub>、BNP<sub>4-31}</sub>、BNP<sub>4-29}</sub>、BNP<sub>5-32}</sub>、BNP<sub>5-31}</sub>、BNP<sub>5-29}</sub>、BNP<sub>5-27}</sub> 和 BNP<sub>5-26}</sub> 等,体外细胞实验结果显示这些 BNP 短肽段的生物活性与 BNP<sub>1-32}</sub> 完整肽段相比差异无统计学意义<sup>[13]</sup>。为降低不同 BNP 检测



平台间的差异,最佳的抗体靶表位位于 BNP<sub>6-26</sub> 区段(包含环状区在内),这可避免漏检 N 端或 C 端被降解的 BNP 短肽段<sup>[15]</sup>。

2. NT-proBNP 实验室检测:绝大多数 NT-proBNP 商业化检测方法采用相同的抗体和校准品,但不同平台间仍有 8%~23% 的差异<sup>[15-17]</sup>。NT-proBNP 检测与 proBNP 存在交叉,但不与 BNP 交叉。检测的物质为 NT-proBNP 和 proBNP 混合物。糖基化修饰对于识别 NT-proBNP 中心区的检测方法有负性影响,这类方法学仅能识别非糖基化 NT-proBNP 或 proBNP,但是无法识别糖基化 NT-proBNP 或 proBNP,可能导致 NT-proBNP 真实水平被低估<sup>[14]</sup>。因此,NT-proBNP 检测抗体的靶表位推荐选用 NT-proBNP 非糖基化位点区域,以减少糖基化的影响<sup>[18-19]</sup>。

高效液相色谱质谱联用法(high performance liquid chromatography coupled mass spectrum, HPLC-MS)、离子交换色谱质谱联用法(ion exchange chromatography MS, IEC-MS)和毛细管电泳质谱联用法(capillary electrophoresis coupled MS, CE-MS)也是检测 BNP/NT-proBNP 的方法之一,主要用于基础研究和心衰精准诊断<sup>[20]</sup>。

心衰患者外周循环中的 proBNP 水平远高于 BNP 水平,由于 BNP 与 proBNP 的检测存在交叉,外周循环中 BNP 浓度并不能反映心衰患者体内的活性 BNP 水平。体内活性 BNP 水平可通过质谱方法直接检测,亦可通过检测其下游因子—cGMP 来间接评估,cGMP 水平高提示体内活性 BNP 水平高,反之,则活性 BNP 水平低。

BNP/NT-proBNP 肽段多样化是实现其标准化的难点。目前,尚无参考物质可用,无法实现 BNP/NT-proBNP 标准化。建议开发 BNP/NT-proBNP 的高阶参考方法和互换性参考物质,并通过标准化降低 BNP/NT-proBNP 检测差异对检测结果可比性的影响。

**【推荐意见 1】**(1)同一医疗机构应采用同一种 BNP/NT-proBNP 检测方法(强推荐);(2)BNP 和 NT-proBNP 不呈完全平行关系,检测结果不能互相转换(强推荐);(3)不同检测平台间的 BNP/NT-proBNP 结果不能互相比较,应在同一检测平台进行 BNP/NT-proBNP 连续监测(强推荐);(4)检验工作者应了解 BNP/NT-proBNP 检测方法的抗体靶表位与交叉反应、检测灵敏度和校准品溯源等(强推荐)。

## 二、质量要求与性能评价

1. 精密度:BNP/NT-proBNP 检测不精密度以变异系数(CV)表示,应满足临床治疗监测需求。国际临床化学和检验医学联合会(the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC)心脏生物标志物临床应用委员会(the Committee on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers, C-CB)推荐 BNP/NT-proBNP 目标 CV 应 $<10\%$ <sup>[10]</sup>。

2. 线性范围:因 BNP/NT-proBNP 水平在患者中分布范围较宽,BNP 检测上限推荐至少达到 5 000 ng/L, NT-proBNP 检测上限推荐至少达到 30 000 ng/L。超出检测上限的样本,实验室应根据稀释验证试验为临床报告具体浓度值。由于低水平 BNP/NT-proBNP 具有重要临床价值,因此,BNP/NT-proBNP 检测下限推荐至少达到 5 ng/L。

3. 质量控制:所有开展 BNP/NT-proBNP 检测的实验室应至少选择包括医学决定水平附近浓度在内的 2 个水平质控品,并参加上级管理机构开展的室间质评活动。对于有多台设备的机构,其他设备应与被室间质评活动认定合格的设备进行每年不少于 2 次的比对,设备间的检测偏倚应 $<10\%$ 。

**【推荐意见 2】**(1)临床应用前应对 BNP/NT-proBNP 检测方法学的精密度、线性范围及临床可报告范围等性能指标进行验证(强推荐);(2)BNP/NT-proBNP 检测方法 CV 应 $<10\%$ (强推荐);(3)BNP/NT-proBNP 检测下限应达到 5 ng/L, BNP 检测上限应达到 5 000 ng/L, NT-proBNP 检测上限应达到 30 000 ng/L;对于超出检测上限的样本,实验室应根据稀释验证试验为临床报告 BNP/NT-proBNP 具体浓度值(强推荐)。

## 三、结果报告

1. 参考区间:年龄、性别及体重均对 BNP/NT-proBNP 的参考区间产生影响;不同地域与种族人群中 BNP/NT-proBNP 参考区间亦存在差异,且受限于所使用的检测方法;这些因素导致相关人群中 BNP/NT-proBNP 的参考区间有所不同<sup>[21]</sup>。外周循环中 BNP/NT-proBNP 水平随着年龄增长而升高,女性略高于男性。健康婴儿出生时 BNP 水平是成人 25~30 倍,3 个月后降至成人水平。国内关于 BNP/NT-proBNP 参考区间的研究正不断完善,基于同一平台的中国人 NT-proBNP 整体水平略低于欧美人群水平,但年龄、性别和肾功能对 NT-proBNP 的影响与国外研究一致<sup>[22-25]</sup>。此外,不



同检测平台来源的中国人NT-proBNP参考区间也有所不同<sup>[26-28]</sup>。据报道<sup>[29]</sup>,目前实验室使用的NT-proBNP参考区间主要来源于试剂说明书(76.97%)、仪器说明书(13.64%)和实验室自行确定(4.24%);BNP参考区间主要来源于试剂说明书(89.08%)、仪器说明书(5.88%)、实验室自行确定(1.68%)和全国临床检验操作规程(1.68%)。因此,应通过更多的研究建立中国人BNP/NT-proBNP参考区间。

2. 参考区间的建立:我国尚未发布BNP/NT-proBNP参考区间行业标准。IFCC C-CB建议以间隔10岁为年龄段分别建立男性、女性的BNP/NT-proBNP参考区间上限(upper reference limits, URLs),并取第97.5百分位值为参考区间上限值。同时,要参考估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)、体质指数(body mass index, BMI)等测定结果,即肾功能不全、糖尿病、肥胖等因素对BNP/NT-proBNP浓度的影响,并用高敏心肌肌钙蛋白(high sensitivity cardiac troponin, hs-cTn)排除潜在心肌损伤患者<sup>[10]</sup>。

3. 医学决定水平的建立:BNP/NT-proBNP的医学决定水平(如排除和诊断心衰的界值)与参考区间有所不同,因此,需建立适合中国人BNP/NT-proBNP医学决定水平,并且要具备较高的阴/阳性预测值。界定医学决定水平入选的受试者包括对照人群与疾病人群;确定疾病排除、诊断、分级、分类、疗效观察等医学决定水平时,需明确上述各指标的金标准,并做双盲平行试验,以及受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)分析等<sup>[29]</sup>。

BNP/NT-proBNP检测报告单推荐使用统一格式:检测结果参考值以参考区间为准,而非医学决定水平,但应在报告单上备注其各医学决定水平的临床意义。

**【推荐意见3】**BNP/NT-proBNP检测报告单中的参考值应以参考区间为准,并在报告上注释其各医学决定水平(强推荐)。

#### 四、检测影响因素

影响BNP/NT-proBNP检测及结果解读的因素众多,检测工作者及临床医生应关注与检测过程直接相关的分析前及分析中影响因素,并掌握检测分析后与结果解读相关的影响因素。遇到与患者临床表现不相符合的可疑结果,临床医生应第一时间

与实验室沟通,实验室应积极回应临床质疑。

#### (一)检测分析前影响因素

1. 样本类型:BNP检测只能使用乙二胺四乙酸(ethylenediamine tetraacetic acid, EDTA)抗凝血浆。而NT-proBNP检测可选择血浆或血清,但EDTA抗凝血浆检测值较肝素抗凝血浆或血清检测值约低10%<sup>[30]</sup>,推荐同一实验室固定一种类型样本进行NT-proBNP检测。BNP只能使用塑料采血管,非硅化的玻璃采血管可激活血中蛋白酶导致BNP快速降解<sup>[31]</sup>。有学者建议,应将含有蛋白酶抑制剂的采血管用于大规模BNP试验,并验证适当的样本存储条件,以减少BNP降解对检测结果的影响<sup>[32]</sup>。NT-proBNP对采血管无严格要求,玻璃或塑料采血管均可。

2. 样本采集:BNP分泌存在昼夜节律性,下午较高,而夜间较低,与血压类似<sup>[33]</sup>,对于连续监测BNP的患者需固定采血时间。体位改变和运动对BNP水平具有一定影响,站立或步行30 min以上,BNP水平约上升15%,推荐抽血前静息10~15 min,并固定采血体位<sup>[34-35]</sup>。由于NT-proBNP与BNP是由心肌细胞同步分泌的,因此建议对NT-proBNP检测样本的采集要求与BNP一致。

3. 样本送检:BNP/NT-proBNP的半衰期不代表其体外稳定时间。NT-proBNP在体外的稳定性优于BNP,血清或血浆样本室温至少可稳定7 d,且冻存样本可反复冻融5次<sup>[30, 35]</sup>,常规送检即可。而BNP需采血后尽快送检,尽快检测。全血置于室温24 h后,BNP检测值平均下降21%;EDTA抗凝血浆置于室温8 h后,BNP检测值平均下降10%,且此时蛋白酶抑制剂不能起到保护作用;冻存于-20℃的血浆复融1次后,BNP检测值平均下降10%,与置于室温8 h相当<sup>[36]</sup>。IFCC关于BNP检测的质量规范建议:保存于室温的EDTA抗凝血浆,应在采集后4 h内检测BNP<sup>[37]</sup>。

4. 糖基化修饰:NT-proBNP中段区域存在9个糖基化位点(Ser5、Thr14/Ser15、Thr36、Ser37、Ser44、Thr48、Ser53、Thr58和Thr71)。慢性心衰患者的糖基化程度显著高于急性心衰患者。糖基化会阻碍NT-proBNP抗体与靶表位的结合,导致NT-proBNP检测值低于真实值<sup>[38-39]</sup>。

5. 溶血和生物素:溶血对不同BNP/NT-proBNP检测方法产生干扰的血红蛋白阈值有所不同,基本在1~10 g/L区间<sup>[40]</sup>。国内大部分免疫分析平台无自动溶血检测功能,视觉检测溶血过于主观,会影响BNP/NT-proBNP检测结果的准确性。此外,对于



全血标本,溶血不易被准确识别。由生物素(维生素 B7)标记抗体或生物素-链霉亲和素标记复合物组成的免疫分析法特别容易受到血中生物素的干扰,但存在剂量效应,在摄入量>5 mg/d 人群中可见假阴性<sup>[40-41]</sup>。

**【推荐意见 4】**BNP/NT-proBNP 应在采血后 4 h 内完成送检及检测(强推荐)。

## (二)检测分析中影响因素

为保证 BNP/NT-proBNP 的检测质量,实验室应每天检测包括医学决定水平附近浓度在内的 2 个水平质控品,且设定 CV 应<10%(详见质量要求与性能评价部分)。推荐使用国际单位(ng/L)报告 BNP/NT-proBNP 结果,而不是 pg/ml 或 pmol/L<sup>[10]</sup>。

**【推荐意见 5】**使用国际单位(ng/L)报告 BNP/NT-proBNP 检测结果(强推荐)。

## (三)检测分析后影响结果解读的因素

1.引起 BNP/NT-proBNP 水平升高的因素(表 1):除心衰外,以下几种情况亦会导致 BNP/NT-proBNP 水平升高,包括:(1)年龄:BNP/NT-proBNP 血浆水平随着年龄增长而升高,这可能与老年人心脏结构和(或)功能改变、肾功能减弱、甚至心脏重量增加有关;亦可能是 BNP/NT-proBNP 合成与代谢随年龄增长发生了改变<sup>[10, 42]</sup>;(2)性别:正常女性 BNP/NT-proBNP 血浆水平高于男性,可能与激素水平(特别是睾酮)有关<sup>[10]</sup>;(3)肾功能:心功能障碍和肾功能不全关系密切。约有 1/3 的慢性心衰门诊患者合并肾功能不全<sup>[43]</sup>。研究表明,肾功能不全患者 BNP/NT-proBNP 水平升高的原因有多种,一部分表现为心脏对肾的负反馈调节以对抗水钠潴留,而不仅仅是由于肾清除减少<sup>[44-45]</sup>。外周循环中的 NT-proBNP 主要通过肾脏清除,而 BNP 主要通过中性肽链内切酶和 NPs 受体清除。因此,与 BNP 相比,肾功能不全对 NT-proBNP 水平的影响更大<sup>[39, 46-47]</sup>。为保证最佳临床应用性能,当 eGFR<60 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>时,NT-proBNP 诊断心衰界值应>1 200 ng/L<sup>[48]</sup>,而 BNP 排除心衰界值应<200 ng/L<sup>[49]</sup>;(4)房性心律失常:房性心律失常(房颤

或房扑)与较高的 BNP/NT-proBNP 水平有关<sup>[50]</sup>。有时,BNP/NT-proBNP 水平会超过心衰诊断阈值。房性心律失常患者外周循环中 BNP/NT-proBNP 水平升高一方面是心房释放量增加所致,另一方面是心动过速引起的心室释放增加所致<sup>[51]</sup>。房性心律失常是失代偿性心衰的常见原因,合并房性心律失常的心衰往往更严重,且预后更差<sup>[52]</sup>。推荐将用于房颤患者心衰诊断的 BNP/NT-proBNP 界值提高 20%~30%<sup>[53]</sup>;(5)炎症:白细胞介素 1β(interleukin-1β, IL-1β)、肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和脂多糖等炎症介质可刺激 NPPB 表达。IL-1β 与 TNF-α 通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen activated protein kinase, p38 MAPK)信号通路增强 NPPB 启动子活性,上调 NPPB 表达,但这种刺激作用可被 p38 MAPK 抑制剂(SB203580)消除<sup>[54]</sup>。革兰阴性菌释放的脂多糖与 NPPB 启动子近端的 GATA 元件相互作用,亦可上调 NPPB 表达<sup>[55]</sup>;(6)甲状腺功能:与炎症介质一样,甲状腺激素可直接上调 NPPB 表达。在亚临床甲状腺功能亢进患者中,血浆 BNP 水平与 T3 和 T4 水平呈正相关<sup>[42]</sup>;(7)药物:患者在接受沙库巴曲/缬沙坦治疗 2~3 个月内 BNP 水平会升高,而 NT-proBNP 水平罕有升高<sup>[56]</sup>,但 BNP/NT-proBNP 均可用于预测沙库巴曲/缬沙坦治疗后出现主要不良事件的风险,且预测价值相当<sup>[57]</sup>。此外,由于检测试剂无法区分内源性 & 外源性 BNP,患者在使用奈西立肽 2 h 内,BNP 水平会显著升高,但 2 h 后不影响 BNP 常规监测;(8)其他:肺动脉高压、肺栓塞、右心室功能不全、急性冠脉综合征、瓣膜性疾病、容量不足或利尿过度、贫血或高输出状态、脓毒症和巨 proBNP 血症等也会引起 BNP/NT-proBNP 水平升高。

2.引起 BNP/NT-proBNP 水平降低的因素(表 1):(1)肥胖:肥胖人群中,BNP/NT-proBNP 水平较低,一方面可能是脂肪组织产生的雄激素等抑制 NPPB 表达,导致 BNP/NT-proBNP 合成释放减少<sup>[58]</sup>;另一方面可能是脂肪细胞上大量的 NPs 受体使 BNP 清除率增加,导致其水平降低<sup>[49]</sup>。BNP/NT-proBNP 水

表 1 引起 BNP/NT-proBNP 水平升高和降低的因素

因素	BNP/NT-proBNP 水平升高	BNP/NT-proBNP 水平降低
生理性因素	年龄、性别	肥胖
病理性因素	肾功能不全、房性心律失常、炎症、甲状腺功能亢进、心力衰竭、肺动脉高压、肺栓塞、右心室功能不全、急性冠脉综合征、瓣膜性疾病、容量不足或利尿过度、贫血或高输出状态、脓毒症和巨 proBNP 血症等	一过性肺水肿、心包积液、缩窄性心包炎
外源性因素	药物(沙库巴曲/缬沙坦、奈西立肽等)	-

注:BNP 为 B 型利钠肽;NT-proBNP 为 N 末端 B 型利钠肽前体



平与 BMI 呈线性负相关, BMI 越高, BNP/NT-proBNP 水平越低<sup>[59]</sup>。临床上, 对于 BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> 患者, 用于诊断心衰的 BNP/NT-proBNP 界值应降低 50%<sup>[58]</sup>, 并用更低的 BNP 界值 (< 50 ng/L) 来排除心衰<sup>[60]</sup>。肥胖和射血分数保留的心衰 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 之间有很大重叠, 且 HFpEF 患者中 BNP/NT-proBNP 水平普遍较低, 因此, 正确认识肥胖对 BNP/NT-proBNP 水平的影响对于 HFpEF 的诊断尤为重要<sup>[60-62]</sup>。(2) 一过性肺水肿: 在出现心衰症状且 1 h 内病情进展突然加剧的一过性肺水肿患者中, BNP/NT-proBNP 水平相对较低<sup>[63-66]</sup>。这是由于 BNP/NT-proBNP 释放初始触发与检测之间的时间间隔非常短, 心肌细胞分泌颗粒中只储存了极少量 BNP/NT-proBNP, 短时间内不足以上调 BNP/NT-proBNP 的从头合成和分泌。但这种现象发生率较低, 因为发展为一过性肺水肿的患者本身存在潜在的充血状态。(3) 心包积液和缩窄性心包炎: 在心脏外部延伸受限情况下, 外周血 BNP/NT-proBNP 低于预期, 表现为大量心包积液患者在心包穿刺后 BNP 水平显著升高<sup>[67]</sup>。此外, 缩窄性心包炎患者 BNP 水平较低, 明显低于限制性心肌病患者, 这可能有助于两种疾病的鉴别诊断<sup>[68]</sup>。

**【推荐意见 6】**(1) 解读 BNP/NT-proBNP 检测结果时应始终考虑年龄、肾功能和 BMI 等影响因素(强

推荐); (2) BNP 和 NT-proBNP 均可用于沙库巴曲/缬沙坦治疗的预后评估, 且预测价值相当(推荐)。

### 临床应用

#### 一、BNP/NT-proBNP 在心衰中的应用

1. 心衰通用定义: 心衰是一种临床综合征, 目前或既往存在由心脏结构和(或)功能异常[包括射血分数 (ejection fraction, EF) < 50%, 心腔异常扩大, 舒张早期二尖瓣血流速度/舒张早期二尖瓣环运动速度 (E/E') > 15, 中度/重度心室肥厚, 中度/重度心脏瓣膜狭窄或反流]引起的症状和(或)体征, 同时存在下列项目中至少一项: NPs 水平升高; 心源性肺循环和(或)体循环淤血的客观证据, 包括影像学检查(如胸片、超声心动图提示的充盈压升高)、静息或负荷(如锻炼)血液动力学监测(如右心导管、肺动脉导管等)<sup>[53]</sup>。

最新心衰分期: A 期(心衰风险期)、B 期(心衰前期)、C 期(心衰期)和 D 期(心衰晚期), 详见图 3<sup>[53]</sup>。心衰是不断进展的过程, 病程不可能逆转, 对心衰患者而言, 只能是停留在某个分期或向更高分期进展。基于左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 可以将心衰分为 4 种类型, 除前面提到的 HFpEF 外, 还包括射血分数降低的心衰

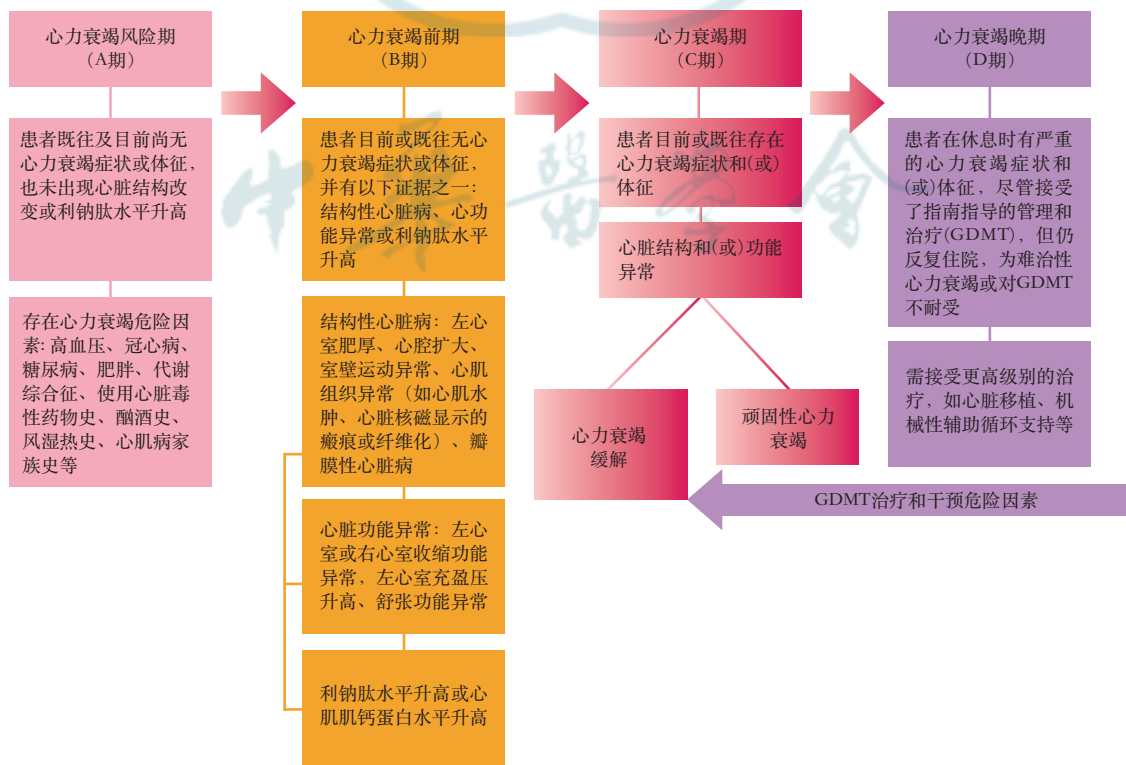


图3 心力衰竭的进展和分期<sup>[53]</sup>

(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)、射血分数轻度降低的心衰(heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF)和射血分数改善的心衰(heart failure with improved ejection fraction, HFimpEF)(表2)。2018中国心力衰竭诊断和治疗指南推荐NPs检测用于心衰筛查(Ⅱa,B)、诊断和鉴别诊断(Ⅰ,A)、病情严重程度及预后评估(Ⅰ,A)<sup>[48]</sup>。

2. BNP/NT-proBNP用于心衰A期和B期人群的早期筛查:一级预防对于心衰风险期(A期)或心衰前期(B期)的患者非常重要。BNP/NT-proBNP既是心室功能障碍的筛查指标<sup>[69]</sup>,也是新发心衰的独立预测因子<sup>[70]</sup>。心衰A期和B期患者通过筛查BNP/NT-proBNP,并进行相应干预(BNP>35 ng/L或NT-proBNP>125 ng/L),即改变危险因素、干预生活方式(A期),并在此基础上治疗结构性心脏病(B期),可预防或延缓心衰的发生<sup>[1, 71-72]</sup>。

**【推荐意见7】**心衰A期和B期患者应早期筛查BNP/NT-proBNP,并对BNP>35 ng/L或NT-proBNP>125 ng/L的患者进行相应干预,有助于预防和延缓心衰的发生(推荐)。

3. BNP/NT-proBNP用于心衰诊断和鉴别诊断:对于有症状、怀疑心衰的患者,推荐将BNP/NT-proBNP作为心衰诊断的初筛检查<sup>[48]</sup>,用于排除和诊断心衰的BNP/NT-proBNP界值详见表3<sup>[49]</sup>。

在急性呼吸困难中,约有20%患者的BNP/NT-proBNP水平处于灰区,其中约50%患者患有急性心衰<sup>[49]</sup>。因此,当BNP/NT-proBNP水平处于灰区时,需给予额外的关注,但亦需考虑引起BNP/NT-proBNP水平升高的其他原因(表1)。此外,当心衰患者合并心衰病史、颈静脉怒张及存在利尿剂使用史等临床特征时,BNP/NT-proBNP检测值多处于灰区。

在慢性心衰稳定期患者中,BNP/NT-proBNP诊断HFpEF的界值应根据心脏节律进行分层:窦性心律患者BNP>35 ng/L或NT-proBNP>125 ng/L,房颤患者BNP>105 ng/L或NT-proBNP>365 ng/L<sup>[2]</sup>。需注意高达20% HFpEF患者的BNP/NT-proBNP水

平在诊断阈值以下,尤其是肥胖患者。

**【推荐意见8】**(1)BNP/NT-proBNP是心衰诊断和鉴别诊断的首选标志物,但应始终与其他临床信息结合使用(强推荐);(2)BNP<35 ng/L或NT-proBNP<125 ng/L,可排除慢性心衰(强推荐);(3)BNP<100 ng/L或NT-proBNP<300 ng/L,可排除急性心衰;BNP>400 ng/L,可诊断急性心衰,而NT-proBNP水平应根据年龄进行分层:<50岁患者,NT-proBNP>450 ng/L;50~75岁患者,NT-proBNP>900 ng/L;>75岁患者,NT-proBNP>1 800 ng/L(强推荐);(4)肥胖患者(BMI≥30 kg/m<sup>2</sup>)BNP排除心衰的界值应<50 ng/L, BNP/NT-proBNP诊断界值应降低50%;房颤患者BNP/NT-proBNP诊断界值应提高20%~30%;肾功能不全[eGFR<60 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>]患者,NT-proBNP诊断心衰界值应>1 200 ng/L,而BNP排除心衰界值应<200 ng/L(推荐);(5)在慢性心衰稳定期患者中,BNP/NT-proBNP诊断HFpEF的界值应根据心脏节律进行分层:窦性心律患者BNP>35 ng/L或NT-proBNP>125 ng/L,房颤患者BNP>105 ng/L或NT-proBNP>365 ng/L(弱推荐)。

4. BNP/NT-proBNP用于心衰治疗监测和预后评估:多项研究显示,心衰患者出院时依然存在充血,且充血程度与死亡和心衰再入院密切相关<sup>[73-74]</sup>。监测心衰患者BNP/NT-proBNP水平,可了解患者是否得到足够的去充血治疗。治疗期间监测BNP/NT-proBNP水平对预后具有重要作用,基线及出院前的BNP/NT-proBNP检测有助于评估心衰患者的病情严重程度及预后,与入院时及出入院变化值相比,出院前BNP/NT-proBNP水平可为急性心衰患者提供更好的出院后评估<sup>[75-76]</sup>。心衰患者经住院治疗后,出院前BNP/NT-proBNP水平较低或较入院时有较大程度的降低,预后较好;反之,则预后较差<sup>[76-77]</sup>。临床评估已无水钠潴留的患者,出院前应常规检测BNP/NT-proBNP水平。对于急性心衰,NT-proBNP短期预后目标值为5 000 ng/L,NT-proBNP长期预后目标值为1 000 ng/L<sup>[78]</sup>。对于

表2 基于左室射血分数的心力衰竭分类

类别	分类依据
射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)	LVEF ≥ 50%
射血分数轻度降低的心力衰竭(HFmrEF)	LVEF 41%~49%
射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)	LVEF ≤ 40%
射血分数改善的心力衰竭(HFimpEF)	基线LVEF ≤ 40%,第二次测量时LVEF比基线增加≥10%,且>40%

注:LVEF为左室射血分数





表3 BNP/NT-proBNP 排除/诊断心力衰竭的界值(ng/L)

项目	急性心力衰竭			慢性心力衰竭		
	排除界值	灰区	诊断界值	排除界值	灰区	诊断界值
NT-proBNP	<300			<125	125~600	>600
<50 岁		300~450	>450			
50~75 岁		300~900	>900			
>75 岁		300~1 800	>1 800			
BNP	<100	100~400	>400	<35	35~150	>150

注:BNP 为 B 型利钠肽;NT-proBNP 为 N 末端 B 型利钠肽前体;肥胖患者(BMI $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>)BNP 排除心衰的界值应 $< 50$  ng/L, BNP/NT-proBNP 诊断界值应降低 50%;房颤患者 BNP/NT-proBNP 诊断界值应提高 20%~30%;肾功能不全[估算肾小球滤过率(eGFR) $< 60$  ml·min<sup>-1</sup>·(1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>]患者,NT-proBNP 诊断心衰界值应 $> 1 200$  ng/L,而 BNP 排除心衰界值应 $< 200$  ng/L

慢性心衰患者,建议动态监测 BNP/NT-proBNP 的变化,不仅可以预测住院及死亡的风险,同时可以预测左室大小和心功能的变化<sup>[79-80]</sup>。心衰经标准药物治疗后,BNP/NT-proBNP 水平会降低,与心室逆重构及心衰预后改善密切相关;反之,则与心室重构进展及心衰预后不良密切相关<sup>[81-83]</sup>。监测 BNP/NT-proBNP 有利于监测风险、评估治疗决策,并可为制定进一步治疗决策提供客观依据。联合症状、体重增加及 BNP/NT-proBNP 水平,是早期发现心衰失代偿最好的方法。对于慢性心衰,建议将 BNP/NT-proBNP 水平控制在:BNP $< 100$  ng/L 或 NT-proBNP $< 1 000$  ng/L<sup>[49]</sup>。与 HF<sub>r</sub>EF 相比,HF<sub>p</sub>EF 患者的 BNP 水平较低,但对于同一给定的 BNP/NT-proBNP 水平,两者的预后相似<sup>[84-85]</sup>。目前关于 BNP/NT-proBNP 用于指导 HF<sub>r</sub>EF 治疗的观点尚存争议<sup>[86-89]</sup>。欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)心衰管理指南(2021 版)不推荐将 BNP/NT-proBNP 用于指导 HF<sub>r</sub>EF 的治疗<sup>[2]</sup>。

**【推荐意见 9】**(1)心衰住院患者应在入院、出院及病情变化时进行 BNP/NT-proBNP 检测(推荐);(2)急性心衰患者 NT-proBNP 短期预后界值 5 000 ng/L,长期预后界值 1 000 ng/L(推荐);(3)慢性心衰患者应将 BNP/NT-proBNP 水平控制在:BNP $< 100$  ng/L 或 NT-proBNP $< 1 000$  ng/L(推荐)。

5. BNP/NT-proBNP 随访监测频率:心衰住院患者出院后 2~3 个月内死亡率和再住院率高达 15% 和 30%,通常将出院后这一早期心血管事件高发时段称为心衰易损期<sup>[90]</sup>。因此,对于新出院的心衰患者应适当增加 BNP/NT-proBNP 随访监测频率,每 2~4 周 1 次,待病情稳定后改为每 2~3 个月 1 次。

**【推荐意见 10】**心衰患者出院后,每 2~4 周检测 1 次 BNP/NT-proBNP,病情稳定后改为每 2~3 个月 1 次(推荐)。

二、BNP/NT-proBNP 在其他疾病危险分层或预后评估中的应用

1. BNP/NT-proBNP 用于肺栓塞预后评估:在急性肺栓塞患者中,BNP/NT-proBNP 水平能够有效反映右心功能不全和血流动力学改变的严重程度,具有极高的阴性预测值<sup>[91]</sup>。2019 年 ESC 肺栓塞诊治指南中指出:NT-proBNP $< 500$  ng/L 的患者,3 个月内发生不良临床结局(死亡、大出血或复发性静脉血栓)的风险较小,院外治疗的安全性高;而 NT-proBNP $> 600$  ng/L 的患者,30 d 内发生不良临床结局(肺栓塞相关死亡或并发症)的风险较高<sup>[92-94]</sup>。需注意,BNP/NT-proBNP 应与临床评分和影像学检查结合使用,用于评估右心室功能不全。

**【推荐意见 11】**BNP/NT-proBNP 是肺栓塞预后评估生物标志物,NT-proBNP $< 500$  ng/L 患者发生不良预后的风险较小,NT-proBNP $> 600$  ng/L 患者发生早期不良预后的风险较高(推荐)。

2. BNP/NT-proBNP 用于肺动脉高压预后评估:在众多生物学标记物中,目前仅推荐 BNP/NT-proBNP 作为肺动脉高压的预后评估指标。REVEAL 注册研究显示,BNP $> 180$  ng/L 或 NT-proBNP $> 1 500$  ng/L 的肺动脉高压患者,1 年内死亡率显著升高<sup>[95]</sup>。2022 年 ESC/欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)肺动脉高压诊断和治疗指南强调 BNP/NT-proBNP 仍是肺动脉高压临床实践中常规使用的唯一生物标志物<sup>[96]</sup>。对于新诊断的肺动脉高压患者,推荐使用基于右心衰临床体征、症状进展与临床表现、晕厥、世界卫生组织功能分级、6 分钟步行试验、心肺运动试验、BNP/NT-proBNP、心脏超声、心脏磁共振成像及血流动力学多个参数的 3 层风险分层模型,包括低风险(年死亡率 $< 5\%$ ):BNP $< 50$  ng/L 或 NT-proBNP $< 300$  ng/L;中风险(年死亡率 5%~20%):BNP 50~800 ng/L 或 NT-proBNP 300~1 100 ng/L;高风险(年死亡率 $> 20\%$ ):BNP $> 800$  ng/L 或 NT-proBNP $> 1 100$  ng/L。对于随访的肺动脉高压患者,推荐使用基于世界卫生组织功能分级、6 分钟步行试验和 BNP/NT-proBNP 的四层风险分层模型,包括低风险:BNP $< 50$  ng/L 或 NT-proBNP $< 300$  ng/L;中-低风险:BNP 200~199 ng/L 或 NT-proBNP 300~649 ng/L;中-高风险:BNP 200~800 ng/L 或

NT-proBNP 650~1 100 ng/L; 高风险:BNP>800 ng/L 或 NT-proBNP>1 100 ng/L。

**【推荐意见 12】**BNP/NT-proBNP 是肺动脉高压风险分层的唯一生物标志物。对于诊断时的风险分层,使用多参数三层模型:低风险(BNP<50 ng/L 或 NT-proBNP<300 ng/L),中风险(BNP 50~800 ng/L 或 NT-proBNP 300~1 100 ng/L),高风险(BNP>800 ng/L 或 NT-proBNP>1 100 ng/L)。对于随访期间的风险分层,使用基于世界卫生组织功能分级、6 分钟步行试验和 BNP/NT-proBNP 的四层风险分层模型:低风险(BNP<50 ng/L 或 NT-proBNP<300 ng/L),中-低风险(BNP 200~199 ng/L 或 NT-proBNP 300~649 ng/L),中-高风险(BNP 200~800 ng/L 或 NT-proBNP 650~1 100 ng/L),高风险(BNP>800 ng/L 或 NT-proBNP>1 100 ng/L)(强推荐)。

3. BNP/NT-proBNP 用于冠心病预后评估:一项入选 13 164 例患者的队列研究评估了心脏标志物对稳定性冠心病的预后评估作用,结果显示:与其他标志物相比,NT-proBNP 具有更强的预后评估作用,在联合年龄、吸烟、高敏肌钙蛋白、低密度脂蛋白胆固醇等其他指标后,能够较为准确地预测稳定性冠心病患者的死亡率(C 指数为 0.81)<sup>[97]</sup>。在非 ST 抬高型急性冠脉综合征(non-ST-elevation acute coronary syndromes, NSTEMI-ACS)患者中,肌钙蛋白联合 BNP/NT-proBNP 能够为患者提供更多的预后评估信息,包括死亡风险、急性心衰与房颤发生风险等<sup>[98]</sup>。此外,使用 BNP/NT-proBNP 评估血流动力学紊乱程度及左心压力负荷能够指导左主干或三支血管病变的再灌注治疗策略,不过这一应用还需要随机对照试验进一步验证<sup>[99-101]</sup>。在 2020 年 ESC NSTEMI-ACS 诊治指南中,推荐将 BNP/NT-proBNP 作为 NSTEMI-ACS 危险分层指标<sup>[102]</sup>。在急性 ST 抬高型心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)患者中,BNP/NT-proBNP 被证实能够在预后评估方面发挥重要价值<sup>[103]</sup>,在传统预后评估模型中加入 BNP/NT-proBNP 能改善其预测能力<sup>[104]</sup>。在心肌梗死和不稳定性心绞痛患者中,BNP 浓度在检测 16 年后仍是心血管疾病死亡的独立预测因子<sup>[105]</sup>。

**【推荐意见 13】**BNP/NT-proBNP 是冠心病(稳定性冠心病、急性冠脉综合征、心肌梗死)预后评估生物标志物(推荐)。

4. BNP/NT-proBNP 用于慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)预后评估:BNP/NT-proBNP 基

线水平可用于评估 CKD 患者的病情进展。一项针对非糖尿病型轻中度 CKD 患者的前瞻性多中心队列研究结果显示:BNP/NT-proBNP 基线水平高的患者更易发生终点事件(血清肌酐水平翻倍或需要肾移植治疗),BNP 和 NT-proBNP 的风险比(hazard ratio, HR)分别为 1.38(95%CI: 1.09~1.76)和 2.28(95%CI: 1.76~2.95)<sup>[106]</sup>。另一项注册研究结果显示:在伴有轻中度贫血的 3~4 期 CKD 患者中,NT-proBNP>400 ng/L 组进入透析治疗的患者例数显著高于 NT-proBNP<400 ng/L 组<sup>[107]</sup>。

BNP/NT-proBNP 水平与透析患者的死亡率具有独立相关性。一项囊括 61 项研究并涉及 19 688 例终末期肾病患者的荟萃分析显示:患者心血管死亡率和全因死亡率与 BNP/NT-proBNP 水平呈线性正相关<sup>[108]</sup>。另一项随机对照试验显示:NT-proBNP 能够预测腹膜透析患者的全因死亡和心血管死亡<sup>[109]</sup>。但是,由于患者异质性的存在,目前尚无公认的预测界值,需要进一步探索。

**【推荐意见 14】**BNP/NT-proBNP 可作为 CKD 预后评估生物标志物(弱推荐)。

5. BNP/NT-proBNP 用于脑血管病危险分层及预后评估:NT-proBNP 与缺血性卒中患者预后的关系已得到证实,一项囊括 10 498 例缺血性卒中患者的系统综述显示,NT-proBNP 升高患者较未升高患者死亡率升高 2 倍<sup>[110]</sup>。另一项系统综述也得出类似结论,但将 NT-proBNP 纳入缺血性卒中患者经典死亡风险预估模型(美国国立卫生研究院卒中评分、年龄、性别)中后,模型的预估能力仅有微小提升<sup>[111]</sup>。因此,BNP/NT-proBNP 在临床缺血性卒中患者预后评估中的作用尚需进一步探讨。

BNP/NT-proBNP 在心源性卒中患者早期识别中具有重要临床意义<sup>[112-113]</sup>。AF-SCREEN 国际合作组织(AF-SCREEN International Collaboration)在 2019 年卒中后房颤筛查共识中指出,BNP>100 ng/L 或 NT-proBNP>400 ng/L 的卒中患者为心源性卒中高风险患者,需进行进一步的房颤筛查<sup>[114]</sup>。

在出血性卒中患者中,有研究证实 NT-proBNP 与患者死亡率、功能恢复不良、心血管事件存在正相关,但尚未形成广泛共识,临床意义尚有限<sup>[115]</sup>。

**【推荐意见 15】**BNP/NT-proBNP 是心源性卒中风险评估生物标志物,且需对 BNP>100 ng/L 或 NT-proBNP>400 ng/L 的心源性卒中高危患者进行房颤筛查(推荐)。

6. BNP/NT-proBNP 用于恶性肿瘤患者心血管



风险评估:恶性肿瘤治疗过程中产生的心脏毒性是肿瘤心脏病学关注重点<sup>[116]</sup>。多项研究表明,化疗后 NT-proBNP 水平能够预测蒽环类药物治疗过程中的心脏并发症和死亡率<sup>[117-118]</sup>。化疗前 NT-proBNP 水平同蒽环类药物相关的心脏病并发症呈独立相关<sup>[118]</sup>。在酪氨酸受体激酶抑制剂等靶向药物治疗中,也有类似报道<sup>[119]</sup>。2020 年,ESC 心力衰竭协会心脏肿瘤学研究小组与 ESC 心脏肿瘤学委员会联合发布共识指出,肿瘤患者在接受心脏毒性抗癌药物(蒽环类、HER2 靶向药物、血管内皮生长因子抑制剂、多发性骨髓瘤蛋白酶抑制剂/免疫调节剂、RAF+MEK 抑制剂联合治疗、免疫检查点抑制剂等)治疗前,应检测 BNP/NT-proBNP 进行心血管风险评估;并在治疗中和治疗后检测 BNP/NT-proBNP 用于药物心脏毒性的监测<sup>[120]</sup>。

**【推荐意见 16】**BNP/NT-proBNP 是肿瘤患者接受心脏毒性抗癌药物治疗前心血管风险评估生物标志物,亦是治疗中和治疗后药物心脏毒性监测生物标志物(推荐)。

7. BNP/NT-proBNP 用于非心脏手术术前风险分层:BNP/NT-proBNP 与非心脏手术心血管风险的关系已在多项研究中得到证实。一项多中心队列研究包括 10 402 例非心脏手术患者,NT-proBNP > 1 500 ng/L 患者术后心血管事件发生率较 NT-proBNP < 100 ng/L 患者增加 5.8 倍<sup>[121]</sup>。另一项前瞻性研究分析了 2 519 例急诊非心脏手术患者,术后心血管事件发生率与 NT-proBNP 水平独立相关<sup>[122]</sup>。即使在低风险患者中,术前 BNP 水平仍与术后心血管事件独立相关<sup>[123]</sup>。然而,由于不同研究人群的异质性较大,目前尚无相关的 BNP/NT-proBNP 界值。2014 年 ESC 非心脏手术评估指南仅推荐在术前高风险和近期发生过心脏事件的患者中测定 BNP/NT-proBNP 作为辅助判断<sup>[124]</sup>。2017 年加拿大心血管协会非心脏手术指南则推荐在 65 岁以上,或 45~64 岁且改良心脏风险评分(revised cardiac risk index, RCRI) > 1 分的患者中测定 BNP 或 NT-proBNP,用于手术风险的进一步预测<sup>[125]</sup>。

**【推荐意见 17】**≥65 岁患者或 45~64 岁合并心血管疾病患者,非心脏手术术前应检测 BNP/NT-proBNP 进行术前风险评估(强推荐)。

此外,BNP/NT-proBNP 也被越来越多地应用于其他疾病,包括先天性心脏病、瓣膜性心脏病和心律失常等。

### 三、BNP/NT-proBNP 在心血管疾病一级预防中的应用

BNP/NT-proBNP 可用于包括冠心病、卒中和心衰在内的心血管疾病一级预防<sup>[126]</sup>。一项针对利钠肽和心血管疾病综合风险评估的荟萃分析结果显示:在一般人群(无基础心血管疾病)中,调整常规危险因素(年龄、性别、吸烟状况、收缩压、糖尿病史、总胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇浓度)后,高水平 NT-proBNP 与冠心病、卒中和心衰的发生风险密切相关,HR 为 2.00(95%CI: 1.77~2.26)。在常规预测模型中加入 NT-proBNP 后,联合预测冠心病和卒中的 C 指数增加 0.012(95%CI: 0.010~0.014),净重分类改善(net reclassification improvement, NRI)为 0.027(95%CI: 0.019~0.036);联合预测冠心病、卒中和心衰的 C 指数增加 0.019(95%CI: 0.016~0.022),NRI 为 0.028(95%CI: 0.019~0.038)。此外,BNP/NT-proBNP 用于心衰 A 期和 B 期人群的早期筛查,亦是心血管疾病一级预防的一部分<sup>[1]</sup>。由于 BNP/NT-proBNP 用于心血管疾病一级预防的界值较低,这对 BNP/NT-proBNP 低值检测质量提出了更高的要求。因此,BNP/NT-proBNP 低值的高质量检测是其用于心血管疾病一级预防的基础。

**【推荐意见 18】**BNP/NT-proBNP 是心血管疾病风险评估的生物标志物(推荐)。

## 结 论

BNP/NT-proBNP 是临床应用广泛的 cardiac 功能生物标志物,代谢过程复杂、检测结果影响因素众多。BNP/NT-proBNP 检测结果应在特定临床背景下进行解释。BNP/NT-proBNP 是心衰诊断与鉴别诊断的首选生物标志物,但应始终与其他临床信息结合使用。BNP/NT-proBNP 可以帮助临床医生管理心衰患者,既能用于心衰一级与二级预防,又可评估心衰患者的病情严重程度及预后,但 BNP/NT-proBNP 指导心衰治疗的增量价值仍然存在争议。BNP/NT-proBNP 可用于肺动脉高压、肺栓塞、冠心病及慢性肾病等患者的预后评估,亦用于非心脏手术患者术前及肿瘤患者化疗前的心血管风险评估。此外,BNP/NT-proBNP 还可用于心血管疾病的一级预防。

共识专家组组长:周洲(中国医学科学院阜外医院实验诊断中心)





**执笔者(按姓氏汉语拼音排序):** 简亚晖(中国医学科学院阜外医院实验诊断中心);徐芬(中国医学科学院阜外医院实验诊断中心);俞梦越(中国医学科学院阜外医院冠心病中心);张真路(武汉亚洲心脏病医院检验科);张宇辉(中国医学科学院阜外医院心衰中心);周洲(中国医学科学院阜外医院实验诊断中心)

**共识专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):** 曹永彤(中日友好医院检验科);陈牧雷(首都医科大学附属北京朝阳医院CCU);陈葳(西安交通大学第一附属医院检验科);程黎明(华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科);范列英[上海市东方医院(同济大学附属东方医院)检验科];关坤萍(山西医科大学第二医院检验科);韩薇(上海市东方医院心内科);韩志君(无锡市第二人民医院);侯铁英(广东省人民医院检验科);胡敏(中南大学湘雅二医院检验医学科);胡炎伟(广州市妇女儿童医疗中心检验部);贾克刚(泰达国际心血管病医院检验科);蒋黎(四川省医学科学院四川省人民医院临床医学检验中心);李珣(厦门大学附属第一医院检验科);李贵星(四川大学华西医院实验医学科);梁岩(中国医学科学院阜外医院急诊科);廖璞(重庆市临检中心/重庆市人民医院三院区检验科);刘敏(中山大学附属第一医院医学检验科);卢丽萍(中国医科大学附属盛京医院检验科);吕春兰(北京市怀柔区中医医院检验科);马丽娟(首都儿科研究所附属儿童医院检验中心);欧红玲(中国人民解放军火箭军特色医学中心检验科);潘柏申(复旦大学附属中山医院检验科);孙艺红(中日友好医院国际部);王蓓丽(复旦大学附属中山医院检验科);王波(大连市中心医院检验科);王华梁(上海市实验医学研究院);王利新(宁夏医科大学总医院检验科);王玉明(昆明医科大学第二附属医院);魏毅东(同济大学附属第十人民医院心内科);谢林森(郑州大学附属郑州中心医院检验科);许建成(吉林大学第一医院检验科);许俊堂(北京大学人民医院心内科);许波实(阜外华中心血管病医院检验科);杨军(武汉亚洲心脏病医院检验中心);袁慧(首都医科大学附属北京安贞医院检验科);张健(中国医学科学院阜外医院心力衰竭中心);张大庆(中国医科大学附属盛京医院);赵鸿梅(辽宁省人民医院检验科);周厚清(中国医学科学院阜外医院深圳医院);周铁丽(温州医科大学附属第一医院医学检验中心)

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e895-e1032. DOI: 10.1161/CIR.000000000001063.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Das BB, Solinger R. Role of natriuretic peptide family in cardiovascular medicine[J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2009, 7(1): 29-42. DOI: 10.2174/187152509787047630.
- Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, et al. Cardiac natriuretic peptides[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(11): 698-717. DOI: 10.1038/s41569-020-0381-0.
- Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: hormones secreted from the heart [J]. *Peptides*, 2019, 111: 18-25. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.05.012.
- Potter LR, Yoder AR, Flora DR, et al. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2009, (191):341-366. DOI: 10.1007/978-3-540-68964-5\_15.
- Farnsworth CW, Bailey AL, Jaffe AS, et al. Diagnostic concordance between NT-proBNP and BNP for suspected heart failure[J]. *Clin Biochem*, 2018, 59: 50-55. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.07.002.
- Collin-Chavagnac D, Dehoux M, Schellenberg F, et al. Head-to-head comparison of 10 natriuretic peptide assays [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2015, 53(11): 1825-1837. DOI: 10.1515/cclm-2014-0592.
- Saenger AK, Rodriguez-Fraga O, Ler R, et al. Specificity of B-type natriuretic peptide assays: cross-reactivity with different BNP, NT-proBNP, and proBNP peptides[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1):351-358. DOI: 10.1373/clinchem.2016.263749.
- Kavsak PA, Lam C, Saenger AK, et al. Educational recommendations on selected analytical and clinical aspects of natriuretic peptides with a focus on heart failure: a report from the IFCC committee on clinical applications of cardiac bio-markers[J]. *Clin Chem*, 2019, 65(10):1221-1227. DOI: 10.1373/clinchem.2019.306621.
- Luckenbill KN, Christenson RH, Jaffe AS, et al. Cross-reactivity of BNP, NT-proBNP, and proBNP in commercial BNP and NT-proBNP assays: preliminary observations from the IFCC committee for standardization of markers of cardiac damage[J]. *Clin Chem*, 2008, 54(3): 619-621. DOI: 10.1373/clinchem.2007.097998.
- Lewis LK, Raudsepp SD, Yandle TG, et al. Development of a BNP1-32 immunoassay that does not cross-react with proBNP[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(6): 1110-1117. DOI: 10.1373/clinchem.2016.269712.
- Vasile VC, Jaffe AS. Natriuretic peptides and analytical barriers[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1):50-58. DOI: 10.1373/clinchem.2016.254714.
- Masotti S, Musetti V, Prontera C, et al. Evaluation of analytical performances using standardized analytical protocols and comparison of clinical results of the new ADVIA BNP and NT-proBNP immunoassays for the centaur XPT platform[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(6): 911-917. DOI: 10.1515/cclm-2018-0760.
- Niederkofler EE, Kiernan UA, O'Rear J, et al. Detection of endogenous B-type natriuretic peptide at very low concentrations in patients with heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2008, 1(4): 258-264. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.790774.

- [16] Yandle TG, Richards AM. B-type natriuretic peptide circulating forms: analytical and bioactivity issues[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 448: 195-205. DOI: 10.1016/j.cca.2015.07.004.
- [17] Clerico A, Zaninotto M, Passino C, et al. New issues on measurement of B-type natriuretic peptides[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 56(1): 32-39. DOI: 10.1515/cclm-2017-0433.
- [18] Nishikimi T, Ikeda M, Takeda Y, et al. The effect of glycosylation on plasma N-terminal proBNP-76 levels in patients with heart or renal failure[J]. *Heart*, 2012, 98(2): 152-161. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300102.
- [19] Halfinger B, Hammerer-Lercher A, Amplatz B, et al. Unraveling the molecular complexity of o-glycosylated endogenous (N-terminal) pro-B-type natriuretic peptide forms in blood plasma of patients with severe heart failure[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1):359-368. DOI: 10.1373/clinchem.2016.265397.
- [20] Xiao P, Li H, Li X, et al. Analytical barriers in clinical B-type natriuretic peptide measurement and the promising analytical methods based on mass spectrometry technology[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(7):954-966. DOI: 10.1515/cclm-2018-0956.
- [21] 《基层医院心力衰竭临床诊疗中B型利钠肽和N末端B型利钠肽原的应用中国专家建议》专家组. 基层医院心力衰竭临床诊疗中B型利钠肽和N末端B型利钠肽原的应用中国专家建议[J]. *中华全科医师杂志*, 2017, 16(3):169-173. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2017.03.001.
- [22] 潘柏申, 蔡乃绳, 李清, 等. 表面健康人群氨基末端B型利钠肽参考范围调查[J]. *中华检验医学杂志*, 2006, 29(1): 23-26. DOI: 10.3760/j.issn:1009-9158.2006.01.009.
- [23] 龙云霞, 李香. 青岛市表面健康人群N-端B型利钠肽参考范围调查研究[J]. *医学检验与临床*, 2008, 19(4):61-62. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5013.2008.04.026.
- [24] 邓枢丽, 林爱珍, 陈润钿, 等. 健康人群血清NT-proBNP参考范围调查[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2010, 18(3): 312-313. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2010.03.005.
- [25] 金雪娟, 周京敏, 周俊, 等. 我国中老年人N末端B型利钠肽原的正常参考值范围[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(12): 1045-1049. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2013.12.013.
- [26] He B, Xu PY, Zhou Q, et al. Serum nterminal-pro-B-type natriuretic peptide is dependent on age and sex: a crosssectional analysis in healthy adults from Northeast China[J]. *Cardiology Plus*, 2022, 7: 48-55. DOI: 10.1097/CP9.000000000000004.
- [27] 黄惠慧, 林士云, 余湘宁, 等. 南宁市健康人群N末端B型利钠肽原水平的影响因素及正常参考范围的预测[J]. *广西医学*, 2016, 38(7):956-959. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2016.07.18.
- [28] 李庆科, 王彬, 韩荣花, 等. 武威地区健康成年人血浆N末端脑钠肽参考范围的调查[J]. *卫生职业教育*, 2014, 32(14): 109-110.
- [29] 张路, 王薇, 钟堃, 等. 中国N末端B型利钠肽原、B型利钠肽和同型半胱氨酸参考区间来源及决定限的分布[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(11):965-968. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.11.009.
- [30] Sokoll LJ, Baum H, Collinson PO, et al. Multicenter analytical performance evaluation of the elecsys proBNP assay[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2004, 42(8): 965-972. DOI: 10.1515/CCLM.2004.157.
- [31] Apple FS, Wu AH, Jaffe AS, et al. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC committee for standardization of markers of cardiac damage laboratory medicine practice guidelines: analytical issues for biomarkers of heart failure[J]. *Circulation*, 2007, 116(5): e95-e98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185266.
- [32] Kavsak PA, Beattie J, Ma J. Effect of storage temperature for B-type natriuretic peptide concentrations for primary healthcare populations[J]. *Clin Chem*, 2019, 65(6): 811-812. DOI: 10.1373/clinchem.2018.300749.
- [33] Parcha V, Patel N, Gutierrez OM, et al. Chronobiology of natriuretic peptides and blood pressure in lean and obese individuals[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(18):2291-2303. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.03.291.
- [34] 张真路. B型利钠肽和N端B型利钠肽原检测结果判断要考虑的影响因素[J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(2): 134-136. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2012.02.008.
- [35] Ordonez-Llanos J, Collinson PO, Christenson RH. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: analytic considerations[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(3A):9-15. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.11.013.
- [36] Gruson D, Rousseau MF, de Coninck V, et al. Influence of sampling and storage conditions on B-type natriuretic peptide immunoreactivity for 3 automated assays[J]. *Clin Chem*, 2006, 52(4): 766-767. DOI: 10.1373/clinchem.2005.062455.
- [37] Apple FS, Panteghini M, Ravkilde J, et al. Quality specifications for B-type natriuretic peptide assays[J]. *Clin Chem*, 2005, 51: 486-493. DOI: 10.1373/clinchem.2004.044594.
- [38] Vasile VC, Jaffe AS. Natriuretic peptides and analytical barriers[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1):50-58. DOI: 10.1373/clinchem.2016.254714.
- [39] Semenov AG, Feygina EE. Standardization of BNP and NT-proBNP immunoassays in light of the diverse and complex nature of circulating BNP-related peptides[J]. *Adv Clin Chem*, 2018, 85: 1-30. DOI: 10.1016/bs.acc.2018.02.001.
- [40] Saenger AK, Jaffe AS, Body R, et al. Cardiac troponin and natriuretic peptide analytical interferences from hemolysis and biotin: educational aids from the IFCC committee on cardiac biomarkers (IFCC C-CB) [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(5): 633-640. DOI: 10.1515/cclm-2018-0905.
- [41] Piketty ML, Prie D, Sedel F, et al. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55(6):817-825. DOI: 10.1515/cclm-2016-1183.
- [42] Nishikimi T, Nakagawa Y. Potential pitfalls when interpreting plasma BNP levels in heart failure practice[J]. *J Cardiol*, 2021, 78(4): 269-274. DOI: 10.1016/j.jjcc.2021.05.003.
- [43] Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(3): 681-689. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00608-7.
- [44] Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, et al. Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP



- and NT-proBNP levels in patients with heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9(8): 787-794. DOI: 10.1016/j.ejheart.2007.04.001.
- [45] McCullough PA, Duc P, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the breathing not properly multinational study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41(3): 571-579. DOI: 10.1053/ajkd.2003.50118.
- [46] van Kimmenade RR, Januzzi JL, Bakker JA, et al. Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide a mechanistic study in hypertensive subjects[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(10):884-890. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.032.
- [47] Palmer SC, Yandle TG, Nicholls MG, et al. Regional clearance of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide from human plasma[J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(9): 832-839. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp099.
- [48] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [49] Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(6): 715-731. DOI: 10.1002/ejhf.1494.
- [50] 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[J]. *Am Heart J*, 2007, 153(1): 90-97. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.10.005.
- [51] Gould PA, Gula LJ, Bhayana V, et al. Characterization of cardiac brain natriuretic peptide release in patients with paroxysmal atrial fibrillation undergoing left atrial ablation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010, 3(1): 18-23. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.831586.
- [52] Mogensen UM, Jhund PS, Abraham WT, et al. Type of atrial fibrillation and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(20):2490-2500. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.027.
- [53] Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(3): 352-380. DOI: 10.1002/ejhf.2115.
- [54] Ma KK, Ogawa T, de Bold AJ. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38 MAP kinase[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2004, 36(4): 505-513. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2004.01.001.
- [55] Tomaru Ki K, Arai M, Yokoyama T, et al. Transcriptional activation of the BNP gene by lipopolysaccharide is mediated through GATA elements in neonatal rat cardiac myocytes[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, 34(6):649-659. DOI: 10.1006/jmcc.2002.2005.
- [56] Mair J, Lindahl B, Giannitsis E, et al. Will sacubitril-valsartan diminish the clinical utility of B-type natriuretic peptide testing in acute cardiac care? [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2017, 6(4):321-328. DOI: 10.1177/2048872615626355.
- [57] Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, et al. B-type natriuretic peptide during treatment with sacubitril/valsartan: the PARADIGM-HF trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(11): 1264-1272. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.018.
- [58] Chang AY, Abdullah SM, Jain T, et al. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the dallas heart study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(1): 109-116. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.040.
- [59] Bayes-Genis A, Lloyd-Jones DM, van Kimmenade RR, et al. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea[J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(4): 400-407. DOI: 10.1001/archinte.167.4.400.
- [60] Reddy Y, Carter RE, Obokata M, et al. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circulation*, 2018, 138(9):861-870. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
- [61] Suthahar N, Meijers WC, Ho JE, et al. Sex-specific associations of obesity and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in the general population[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(8): 1205-1214. DOI: 10.1002/ejhf.1209.
- [62] Savarese G, Orsini N, Hage C, et al. Associations with and prognostic and discriminatory role of N-Terminal Pro-B-type natriuretic peptide in heart failure with preserved versus mid-range versus reduced ejection fraction[J]. *J Card Fail*, 2018, 24(6): 365-374. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.03.010.
- [63] Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(7): 647-654. DOI: 10.1056/NEJMoa031681.
- [64] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(3):161-167. DOI: 10.1056/NEJMoa020233.
- [65] Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(8): 948-954. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.12.032.
- [66] Van Aelst L, Arrigo M, Placido R, et al. Acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction present with comparable haemodynamic congestion[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(4):738-747. DOI: 10.1002/ejhf.1050.
- [67] Minai K, Komukai K, Arase S, et al. Cardiac tamponade as an independent condition affecting the relationship



- between the plasma B-type natriuretic peptide levels and cardiac function[J]. *Heart Vessels*, 2013, 28(4): 510-513. DOI: 10.1007/s00380-012-0278-x.
- [68] Leya FS, Arab D, Joyal D, et al. The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(11): 1900-1902. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.050.
- [69] Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study[J]. *Circulation*, 2004, 109(25): 3176-3181. DOI: 10.1161/01.CIR.0000130845.38133.8F.
- [70] Adlbrecht C, Neuhold S, Hülsmann M, et al. NT-proBNP as a means of triage for the risk of hospitalisation in primary care[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2012, 19(1): 55-61. DOI: 10.1177/1741826710391545.
- [71] Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial[J]. *JAMA*, 2013, 310(1):66-74. DOI: 10.1001/jama.2013.7588.
- [72] Hülsmann M, Neuhold S, Resl M, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(15):1365-1372. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.069.
- [73] Noveanu M, Breidthardt T, Potocki M, et al. Direct comparison of serial B-type natriuretic peptide and NT-proBNP levels for prediction of short-and long-term outcome in acute decompensated heart failure[J]. *Crit Care*, 2011, 15(1):R1. DOI: 10.1186/cc9398.
- [74] Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(4): 635-641. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.09.044.
- [75] Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, et al. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure (OPTIMIZE-HF) linked to medicare claims[J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(5): 628-636. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962290.
- [76] Salah K, Kok WE, Eurlings LW, et al. A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European collaboration on acute decompensated heart failure: ELAN-HF score[J]. *Heart*, 2014, 100(2): 115-125. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-303632.
- [77] Stienen S, Salah K, Eurlings LW, et al. Challenging the two concepts in determining the appropriate pre-discharge N-terminal pro-brain natriuretic peptide treatment target in acute decompensated heart failure patients: absolute or relative discharge levels? [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(9):936-944. DOI: 10.1002/ejhf.320.
- [78] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2016, 8(9):19-66. DOI: 10.12037/YXQY.2016.09-06.
- [79] Kubánek M, Goode KM, Lánská V, et al. The prognostic value of repeated measurement of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(4):367-377. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp003.
- [80] Weiner RB, Baggish AL, Chen-Tournoux A, et al. Improvement in structural and functional echocardiographic parameters during chronic heart failure therapy guided by natriuretic peptides: mechanistic insights from the ProBNP outpatient tailored chronic heart failure (PROTECT) study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(3):342-351. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs180.
- [81] Januzzi JL, Butler J, Fombu E, et al. Rationale and methods of the prospective study of biomarkers, symptom improvement, and ventricular remodeling during sacubitril/valsartan therapy for heart failure (PROVE-HF) [J]. *Am Heart J*, 2018, 199: 130-136. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.12.021.
- [82] Januzzi JL, Camacho A, Piña IL, et al. Reverse cardiac remodeling and outcome after initiation of sacubitril/valsartan[J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(6): e006946. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006946.
- [83] Ibrahim NE, Januzzi JL. The future of biomarker-guided therapy for heart failure after the guiding evidence-based therapy using biomarker intensified treatment in heart failure (GUIDE-IT) study[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2018, 15(2):37-43. DOI: 10.1007/s11897-018-0381-0.
- [84] Van Aelst L, Arrigo M, Placido R, et al. Acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction present with comparable haemodynamic congestion[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(4):738-747. DOI: 10.1002/ejhf.1050.
- [85] van Veldhuisen DJ, Linszen GC, Jaarsma T, et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(14): 1498-1506. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.044.
- [86] Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(8): 713-720. DOI: 10.1001/jama.2017.10565.
- [87] Bajaj NS, Patel N, Prabhu SD, et al. Effect of NT-proBNP-guided therapy on all-cause mortality in chronic heart failure with reduced ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(8): 951-952. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.070.
- [88] Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP multicenter study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(16): 1733-1739. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.081.
- [89] Porapakham P, Porapakham P, Zimmet H, et al. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis[J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(6):507-514. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.35.
- [90] Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, et al. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(4): 220-229. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.14.
- [91] Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, et al. The prognostic



- value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2011, 15(2):R103. DOI: 10.1186/cc10119.
- [92] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(3): 1901647. DOI: 10.1183/13993003.01647-2019.
- [93] Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(6): 1235-1241. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03831.x.
- [94] Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism[J]. *Eur Respir J*, 2014, 43(6):1669-1677. DOI: 10.1183/09031936.00211613.
- [95] Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL) [J]. *Circulation*, 2010, 122(2): 164-172. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122.
- [96] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2022: ehac237. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237.
- [97] Lindholm D, Lindbäck J, Armstrong PW, et al. Biomarker-based risk model to predict cardiovascular mortality in patients with stable coronary disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(7): 813-826. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.06.030.
- [98] Thygesen K, Mair J, Mueller C, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the study group on biomarkers in cardiology of the ESC working group on acute cardiac care[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(16): 2001-2006. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq509.
- [99] Redfors B, Chen S, Crowley A, et al. B-type natriuretic peptide assessment in patients undergoing revascularization for left main coronary artery disease: analysis from the EXCEL trial[J]. *Circulation*, 2018, 138(5): 469-478. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033631.
- [100] Michou E, Fahrni G, Mueller C. Quantifying heart failure using natriuretic peptides may help the HEART team in decision-making[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(41):3406-3408. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz572.
- [101] Zhang C, Jiang L, Xu L, et al. Implications of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with three-vessel disease[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(41): 3397-3405. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz394.
- [102] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42:1289-1367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
- [103] Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA, et al. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(2): 335-339. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.04.033.
- [104] Damman P, Beijk MA, Kuijt WJ, et al. Multiple biomarkers at admission significantly improve the prediction of mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(1): 29-36. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.053.
- [105] Stewart R, Kirby A, White HD, et al. B-type natriuretic peptide and long-term cardiovascular mortality in patients with coronary heart disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(13):e024616. DOI: 10.1161/JAHA.121.024616.
- [106] Spanaus KS, Kronenberg F, Ritz E, et al. B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of non diabetic chronic kidney disease: the mild-to-moderate kidney disease study[J]. *Clin Chem*, 2007, 53: 1264-1272. DOI: 10.1373/clinchem.2006.083170.
- [107] Locatelli F, Eckardt KU, Macdougall IC, et al. Value of N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic marker in patients with CKD: results from the CREATE study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(11): 2543-2552. DOI: 10.1185/03007995.2010.516237.
- [108] Harrison TG, Shukalek CB, Hemmelgarn BR, et al. Association of NT-proBNP and BNP with future clinical outcomes in patients with ESKD: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(2): 233-247. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.12.017.
- [109] Paniagua R, Amato D, Mujais S, et al. Predictive value of brain natriuretic peptides in patients on peritoneal dialysis: results from the ADEMEX trial[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(2): 407-415. DOI: 10.2215/CJN.03820907.
- [110] Zhao YH, Gao H, Pan ZY, et al. Prognostic value of NT-proBNP after ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(4): 104659. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104659.
- [111] García-Berrocó T, Giral D, Bustamante A, et al. B-type natriuretic peptides and mortality after stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2013, 81(23): 1976-1985. DOI: 10.1212/01.wnl.0000436937.32410.32.
- [112] Cameron A, Cheng HK, Lee RP, et al. Biomarkers for atrial fibrillation detection after stroke: systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2021, 97(18): e1775- e1789. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012769.
- [113] Lombart V, Antolin-Fontes A, Bustamante A, et al. B-type natriuretic peptides help in cardioembolic stroke diagnosis: pooled data meta-analysis[J]. *Stroke*, 2015, 46(5):1187-1195. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008311.
- [114] Schnabel RB, Haeusler KG, Healey JS, et al. Searching for atrial fibrillation poststroke: a white paper of the AF-SCREEN international collaboration [J]. *Circulation*, 2019, 140(22): 1834-1850. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040267.
- [115] Wang J, Wang J, Tang Z, et al. Association of natriuretic peptide with adverse outcomes and disease severity after intracerebral hemorrhage: a systematic review[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 775085. DOI: 10.3389/fneur.2021.

- 775085.
- [116] Tan LL, Lyon AR. Role of biomarkers in prediction of cardiotoxicity during cancer treatment[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2018, 20(7):55. DOI: 10.1007/s11936-018-0641-z.
- [117] De Iulius F, Salerno G, Taglieri L, et al. Serum biomarkers evaluation to predict chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 3379-3387. DOI: 10.1007/s13277-015-4183-7.
- [118] Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? [J]. *Clin Chem*, 2005, 51(8):1405-1410. DOI: 10.1373/clinchem.2005.050153.
- [119] Hall PS, Harshman LC, Srinivas S, et al. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients[J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(1):72-78. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.09.001.
- [120] Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(11):1966-1983. DOI: 10.1002/ejhf.2017.
- [121] Duceppe E, Patel A, Chan M, et al. Preoperative n-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiovascular events after noncardiac surgery: a cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(2):96-104. DOI: 10.7326/M19-2501.
- [122] Ma J, Xin Q, Wang X, et al. Prediction of perioperative cardiac events through preoperative NT-pro-BNP and cTnI after emergent non-cardiac surgery in elderly patients[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121306. DOI: 10.1371/journal.pone.0121306.
- [123] Kim SE, Park DG, Lee JH, et al. Utility of B-type natriuretic peptide for predicting perioperative cardiovascular events in patients without history of cardiovascular disease undergoing major non-cardiac surgery[J]. *Korean Circ J*, 2011, 41(1):11-15. DOI: 10.4070/kcj.2011.41.1.11.
- [124] Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the joint task force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2014, 31(10):517-573. DOI: 10.1097/EJA.000000000000150.
- [125] Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery[J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(1):17-32. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.09.008.
- [126] Collaboration NPS, Willeit P, Kaptoge S, et al. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(10): 840-849. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30196-6.

·读者·作者·编者·

## 关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

为维护中华医学杂志的声誉和广大读者的利益,根据中华医学会杂志社的统一要求,中华医学杂志编辑委员会就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1. 一稿两投和一稿两用的认定:凡属原始研究的报告,同语种一式两份投寄不同的杂志,或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿,分别投寄不同的杂志,属一稿两投;一经为两个杂志刊用,则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志,以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一种杂志,不属一稿两投。但作者若要重复投稿,应向有关杂志编辑部作出说明。

2. 作者在接到收稿回执后满2个月未接到退稿通知,表明稿件仍在处理中,若欲投他刊,应先与本刊编辑部联系。

3. 编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时,由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4. 一稿两投一经证实,则立即退稿,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2年内将拒绝在本刊发表;一稿两用一经证实,将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2年内将拒绝在中华医学会系列杂志发表。本刊还将就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

## 关于关键词的标引

我刊要求论著类文章需标引2~5个关键词。请使用中国医学科学院医学信息研究所的《中文医学主题词表》(CmeSH)所列的词,或登录万方医学网: <http://med.wanfangdata.com.cn/Mesh/Mesh.aspx> 查找。如果查不到相应

的关键词,处理办法有:(1)可选用直接相关的几个主题词进行组配。(2)可根据树状结构表选用最直接的上位主题词。(3)必要时,可采用习用的自由词并列于最后。每个英文关键词第一个字母大写,各词汇之间空2个字。

