

bone disease in multiple myeloma [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17 (6):1278-1286.

- 26 Heath DJ, Chantry AD, Buckle CH, et al. Inhibiting Dickkopf-1 (Dkk1) removes suppression of bone formation and prevents the de-

velopment of osteolytic bone disease in multiple myeloma [J]. J Bone Miner Res, 2009, 24 (3):425-436.

[收稿日期 2014-01-16][本文编辑 谭毅 蓝斯琪]

新进展综述

利钠肽/N-末端利钠肽前体及其在心血管疾病中的应用研究进展

胡荷花, 李姜娥(综述), 谭毅(审校)

作者单位: 415900 湖南, 汉寿县人民医院检验科

作者简介: 胡荷花(1975), 女, 大学本科, 副主任检验师, 研究方向: 临床生化检验和科室管理。E-mail: 18907362836@126.com

[摘要] 利钠肽(BNP)是一类多肽类神经内分泌激素, 广泛表达于人体的心、脑、肺等重要组织和器官。BNP/N-末端利钠肽前体(NT-proBNP)作为一个重要的生物学标志物, 在心血管疾病的诊断、治疗、危险分层及预后评估中发挥重要作用。该文综述 BNP/NT-proBNP 的分子生物学特征、实验室检测、使用价值及临床应用的研究进展和临床新知识。

[关键词] 利钠肽/N-末端利钠肽前体; 生物学特征; 实验室检测; 心血管疾病; 临床应用

[中图分类号] R 54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)06-0572-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.06.32

Research progress on B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and their application in cardiovascular disease HU He-hua, LI Jiang-e, TAN Yi. Department of Laboratory Medicine, the People's Hospital of Hanshou County, Hunan 415900, China

[Abstract] B-type natriuretic peptide (BNP) is a kind of polypeptide neuroendocrine hormone. It has been widely expressed in human heart, brain, lung and other important tissues and organs. BNP and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) could be used as an important biological markers which play important roles in the diagnosis, treatment, risk stratification and prognosis of patients in cardiovascular disease. This paper reviews new research advance and new recognition on BNP and NT-proBNP, and its features of molecular biology, Laboratory detection technology, used value and clinical application.

[Key words] B-type natriuretic peptide/N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (BNP/NT-proBNP); Features of biology; Laboratory detection; Cardiovascular disease; Clinical application

利钠肽(Brain natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, BNP)是主要由人体心肌细胞合成和释放的一种多肽类神经内分泌激素。随着科技的进步, BNP 和 N-末端利钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)在心血管疾病、糖尿病、脑梗死等临床应用中发挥重要作用。目前, BNP/NT-proBNP 已被美国临床生化学院(National Academy of Clinical Biochemistry, NACB)作为有临床价值的心脏标志物收录到相关指南中^[1]。我国先

后于 2008 年^[2]和 2011 年^[3]也分别制定出相关的共识, 指导临床应用。本文就 BNP/NT-proBNP 及其在心血管疾病中的应用研究进展综述如下。

1 BNP/NT-proBNP 的分子生物学特征

BNP 是 1988 年由日本学者 Sudoh 等首次从猪脑内分离出来的一种利钠肽激素。1995 年 Hunt 首次报道了在人类血液中发现 NT-proBNP^[3]。现已明确, BNP 是由 32 个氨基酸组成的包含 3 个外显子和 2 个内含子的氨基酸多肽, 编码该多肽的基因位于

人类第 1 号染色体短臂上。该 32 个氨基酸是由一对二硫键相连,组成一个环状结构,从而构成了 BNP 的结构域。当心肌细胞受刺激后,产生 134 个氨基酸的利钠肽原前体(pre-BNP),随后合成 108 个氨基酸残基的 pro-BNP,后者在酶的作用下分解为有生物活性的 32 个氨基酸残基的 BNP 和没有活性的 76 个氨基酸残基的 NT-proBNP。二者来源相同,且等摩尔分泌。BN 大部分是与利钠肽受体(NPC)结合被清除,少部分通过循环中的中心肽链内切酶和肾脏降解;NT-proBNP 的排泄主要通过肾脏。研究发现,BNP/NT-proBNP 的肾脏清除率相同,且只有 15%~20%^[4]。左心室收缩强度增加,容量负荷压力增大,心肌细胞伸展调节是 BNP 与 NT-proBNP 生成和释放的主要调节因素。年龄、性别、肥胖、贫血、肾功能和甲状腺功能等影响因素对 BNP/NT-proBNP 生物参考区间有一定影响,充分考虑这些因素有助于正确诠释检测结果的临床意义。BNP 在心、脑、肺、消化道等组织器官中广泛表达,其中以心脏含量最高。Fukuyama 等^[5]认为,BNP 具有利尿、减少钠潴留、舒张血管、抑制交感神经、抗平滑肌及内皮细胞增殖、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统并参与调节血压、血容量及盐平衡等多种生物学效应。

2 BNP/NT-proBNP 的临床应用价值与检测

业已证实,BNP/NT-proBNP 均可作为心血管疾病的生物标志物。临床应用中两者有差异,但差异

不大,多数文献将两者统称为利钠肽(natriuretic peptide,Np)。不过,在临床实验室检测时,不可转换这两种物质的监测指标,以免影响参考价值。

2.1 BNP/NT-proBNP 临床应用价值的异同 BNP/NT-proBNP 的临床应用价值基本相同,又有以下差别^[6]。见表 1。在实验室检测中,NT-proBNP 比 BNP 更为方便,包括^[6]:(1)可使用多种标本种类,可在血浆和肝素中测定,而 BNP 检测需用乙二胺四乙酸抗凝。(2)NT-proBNP 的检测标本可使用玻璃和塑料管而不改变其稳定性,而 BNP 则不能使用非硅化玻璃管,后者与血液中激肽释放酶接触,使其活化并迅速降解 BNP。(3)NT-proBNP 的检测较少受湿度、体位和昼夜节律变化的影响,而 BNP 有昼夜节律变化。(4)在不同的储存条件下,血清或血浆 NT-proBNP 浓度均较稳定,如可在室温下保存 7 d,4℃保存 10 d,-20℃或更低温度下保存若干个月。研究^[7]认为,由于 NT-proBNP 比 BNP 分子链更长、浓度更高、半衰期更长,更能反映心功能受损情况。对诊断和检测心力衰竭预后有更高的灵敏度和特异度。王伟佳等^[8]研究认为,BNP 作为有活性分子,半衰期短的特性,使得人们开始倾向于应用 NT-proBNP 检测,很多医学实验室已经开展 NT-proBNP 检测替代 BNP 检测来对心力衰竭(HF)进行诊断与预后判断,然而,BNP 是否成为被淘汰的检测项目,现尚不能轻易下此结论。

表 1 BNP 与 NT-proBNP 临床应用价值的差别

	相对分子质量	活性片段	半衰期	体外存放时间	外周血浓度	检测范围
BNP	小(3 500)	有	短(20 min)	常温 4 h	/	0~5 000 pg/ml
NT-proBNP	大(8 500)	无	长(60~120 min)	72 h(更稳定)	高于 BNP	0~35 000 pg/ml

2.2 BNP/NT-proBNP 的实验室检测 临床常用的 BNP 检测方法有电化学发光法、荧光免疫定量法、酶联吸附法等多种免疫检测方法^[9]。这些方法均以美国临床实验室标准委员会(NCCLS)指南为依据,其中放射免疫法可测定的批间变异指数(CV)能达到 15%,而批内 CV 能达到 10%;免疫放射测量法较放射免疫法则更加准确且敏感性更强,可测定两种 CV 分别能达到 6%和 5.5%;电化学发光法又优于免疫放射法,可测定 BNP 的两种 CV 能达到 5.9%和 2.8%,但其成本较高,不易为患者所接受^[9]。研究^[10]发现,化学发光免疫法测定 BNP 不同浓度的批内 CV、总 CV 均低于厂家声明的精密度,说明化学发光免疫法测定 BNP 的精密度性能良好,可满足

临床要求。NT-proBNP 的检测目前大多采用电化学全自动免疫分析仪和相应的试剂盒,与其他测定方法相比,其检测范围更宽、精密度更好,且具有良好的稳定性,可满足临床的不同需求^[11]。影响正常人的 BNP 水平的常见因素包括性别、年龄、肥胖、肾功能^[12]。NT-proBNP 的检测基本不受日常活动和体位改变的影响,但影响血中 NT-proBNP 水平的生理因素同样也包括年龄、性别、肥胖和肾功能。新近,Palmer 等^[13]研究表明,NT-proBNP 可由骨骼组织、肝脏、肾脏等各种器官清除。床旁快速检测(point of care testing, POCT)是由美国食品和药物管理局(FDA)最先批准,由 Biosite 生产的 triage BNP 检测试剂,采用双抗夹心免疫荧光法检测,因其操作便

捷、快速准确,尤其适合急诊科使用。

3 BNP/NT-proBNP 在心血管疾病中的应用

3.1 在心力衰竭(HF)中的应用 BNP/NT-proBNP 对 HF 的诊断及危险分层具有重要价值^[1]。Palazzuoli 等^[14]研究表明, NP (BNP 和 NT-proBNP) 水平升高的幅度与 HF 的严重程度一致。药物治疗能显著降低 NT-proBNP 水平^[15]。复查和检测 NT-proBNP 及其水平变化有助临床医师调整用药。Jamuzzi 等^[16]研究表明, NT-proBNP 与 HF 的预后密切相关, 连续测定 BNP 或 NT-proBNP 浓度比单次测定更具有预后价值。Kim 等^[17]认为, 在 HF 的各个阶段, BNP 或 NT-proBNP 浓度升高的预后价值至少与传统预测指标相当, 浓度越高预后越差。

3.2 在冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)中的应用 近期, Mayr 等^[18]研究发现, NT-proBNP 水平在急性心肌梗死(AMI)中与心肌梗死的区域大小和心肌梗死后的心脏功能有关, 且是慢性冠状动脉病的强预测因子和独立的预后判断标志。在 AMI 发生后, BNP 浓度升高预示着心功能降低及 HF 发生的可能性^[19]。在对急性冠状动脉综合征(ACS)患者使用血管内超声分析斑块时发现, NT-proBNP ≥ 200 pg/ml 与不稳定斑块组成相关^[20]。McKie 等^[21]在九年随访研究中发现, 高水平的 NT-proBNP 有较高的病死率, NT-proBNP 可作为判断病死率的生物学指标。

3.3 在心律失常中的应用 BNP 对预测心房颤动(AF)的复发、血栓栓塞具有重要意义。研究^[22]表明, 在孤立性房颤患者持续心电监测 4 周, NT-proBNP > 900 pg/ml 时, 可明显预测持续性 AF 电复率 4 周后窦性心率的维持情况。该浓度的敏感性为 84.2%, 特异性为 73.5%, 阳性预测值为 64.0%, 阴性预测值为 89.3%。Sanna 等^[23]认为, 当 NT-proBNP $> 1\,707$ pg/ml 时, 具有 92% 的特异性和 35% 的敏感性来预测 6 个月后 AF 是否复发。不过, 也有研究^[24]表明, NT-proBNP 浓度高低不能在 AF 电复率前预测复率成功与否及复律后是否复发。Blangy 等^[25]研究发现, BNP 与室性心动过速的发生明显相关, 在心肌梗死后 BNP 水平升高提示室性心动过速将会有较高的发生率。Abreu 等^[26]在对 85 例安装起搏器(单腔或双腔)患者, 分析其心室肌不同步收缩对 BNP 浓度的影响后指出, 除年龄、左心室射血分数外, 心室肌不同步收缩是 BNP 浓度升高的另一独立因素。因此, BNP 浓度变化可为临床医师选择起搏器提供帮助。

3.4 在其他方面的应用 在肥厚性心肌病患者,

NT-proBNP 升高与肥厚程度而非梗阻程度密切相关^[27]。研究表明 BNP 等位基因 rs198389 与糖尿病风险密切相关, Pfister 等^[28]对 11 例 rs198389 与糖尿病相关性进行病例—队列荟萃分析后发现, 合并后的 OR 为 0.94 (95% CI = 0.91 ~ 0.97, $P < 0.01$)。提示 BNP 激素系统可能为糖尿病患者提供潜在保护。此外, 对瓣膜性心脏病患者, NT-proBNP 也可对其诊断、危险分层提供重要信息。

4 结语

综上所述, BNP/NT-proBNP 作为一个重要的生物学标志物, 已愈来愈广泛地应用于心血管疾病诸如心力衰竭、冠心病、心律失常等的诊断、治疗、危险分层及预后评估。目前认为, 在心力衰竭诊断中, 未经治疗者若 BNP/NT-proBNP 水平正常可基本排除心力衰竭诊断, 已接受治疗者其水平高则提示预后差, 在肥厚性心肌病其升高与肥厚程度密切相关。BNP/NT-proBNP 水平与房颤的发生发展相关, 临床医师可依据其浓度变化为患者选配适合的起搏器。此外, 在糖尿病、原发性高血压中, BNP/NT-proBNP 水平也可见具有临床意义的变化。可以预期 BNP/NT-proBNP 将有可能作为患者的常规检测项目给临床提供更大帮助, 其临床应用前景也将愈加广阔。

参考文献

- 1 Tang WH, Francis GS, Morrow DA, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure[J]. Circulation, 2007, 116(5): e99 - e109.
- 2 Maisie A, Mueller C, Peacock WF. 胡大一, 刘梅颜, 吴寸草, 等, 译. 2008BNP 中西方专家共识[J]. 中国医药导刊, 2009, 11(10): 1628 - 1637.
- 3 NT-proBNP 临床应用中国专家共识小组. NT-proBNP 临床应用中国专家共识[J]. 中国心血管研究, 2011, 9(6): 401 - 408.
- 4 Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, et al. Biology of the natriuretic peptides[J]. Am J Cardiol, 2008, 101(3A): 3 - 8.
- 5 Fukuyama H, Ishida T, Tachibana H, et al. Validation of scoring systems for predicting severe community-acquired pneumonia[J]. Inter Med, 2011, 50(18): 1917 - 1922.
- 6 杨跃进, 赵雪燕. NT-proBNP 在心血管疾病诊断中的应用进展[J]. 中国检验医学杂志, 2012, 35(10): 865 - 869.
- 7 Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide(BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure(Val-HeFT) data[J]. Clin Chem, 2006, 52(8): 1528 - 1538.
- 8 王伟佳, 张秀明, 王 前, 等. 心力衰竭时 N 末端 B 型利钠肽原与 B 型利钠肽检测时受干扰的分析[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(8): 695 - 699.

- 9 金朝霞, 吴安定, 程金凤. 脑钠肽与心力衰竭关系的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(10): 1751-1753.
- 10 欧阳能亮, 王伟佳, 李 飞, 等. 应用 CLSI EP15-A2 文件评价 BNP 和 NT-proBNP 测定的精密度性能[J]. 国际医学检验杂志, 2011, 32(5): 538-540.
- 11 Braunwald E. Biomarkers in heart failure[J]. N Engl J Med, 2008, 358(20): 2148-2159.
- 12 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): 32-26.
- 13 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.
- 14 Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, et al. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure[J]. Vasc Health Risk Manag, 2010, 6: 411-418.
- 15 Al-Meslmani BM, Fahoum SK, Shamia MG. NT-proBNP in monitoring treatment of patients with congestive heart failure[J]. Clin Lab, 2007, 53(1-2): 35-39.
- 16 Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients The International Collaborative of NT-proBNP Study[J]. Eur Heart J, 2006, 27(3): 330-337.
- 17 Kim HN, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure[J]. Circulation, 2011, 123(18): 2015-2019.
- 18 Mayr A, Mair J, Schocke M, et al. Predictive value of NT-proBNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function[J]. Int J Cardiol, 2011, 147(1): 118-123.
- 19 Jensen JK, Atar D, Kristensen SR, et al. Usefulness of natriuretic peptide testing for long-term risk assessment following acute ischemic stroke[J]. Am J Cardiol, 2009, 104(2): 287-291.
- 20 Hong YJ, Ahn Y, Sim DS. Relation between N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and coronary plaque components in patients with acute coronary syndrome: virtual histology-intrasonography analysis[J]. Coron Artery Dis, 2009, 20(6): 518-524.
- 21 McKie PM, Cataliotti A, Sangaralingham SJ, et al. Predictive utility of atrial, N-terminal pro-atrial, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides for mortality and cardiovascular events in the general community and cardiovascular events in the general community: a 9-year follow-up study[J]. Mayo Clin Proc, 2011, 86(12): 1154-1160.
- 22 Mollmann H, Weber M, Elsasser A, et al. NT-proBNP predicts rhythm stability after cardioversion of lone atrial fibrillation[J]. Circ J, 2008, 72(6): 921-925.
- 23 Sanna T, Sonaglioni A, Pieroni M, et al. Baseline NT-proBNP levels and arrhythmia recurrence in outpatients undergoing elective cardioversion of persistent atrial fibrillation: a survival analysis[J]. Indian Pacing Electrophysiol J, 2009, 9(1): 15-24.
- 24 Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, et al. Candesartan, NT-proBNP and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion[J]. Int J Cardiol, 2009, 131(2): 234-239.
- 25 Blangy H, Sadoul N, Dessert B, et al. Serum BNP, hs-C-reactive protein, precollege to assess the risk of ventricular tachycardia in ICD recipients after myocardial infarction[J]. Europace, 2007, 9(9): 724-729.
- 26 Abreu CD, Nunes Mdo C, Barbosa MM, et al. Ventricular dyssynchrony and increased BNP levels in right ventricular apical pacing[J]. Arq Bras Cardiol, 2011, 97(2): 156-162.
- 27 Kim SW, Park SW, Lim SH, et al. Amount of left ventricular hypertrophy determines the plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level in patients with hypertrophic cardiomyopathy and normal left ventricular ejection fraction[J]. Clin Cardiol, 2006, 29(4): 155-160.
- 28 Pfister R, Sharp S, Luben R, et al. Mendelian randomization study of B-type natriuretic peptide and type 2 diabetes: evidence of causal association from population studies[J]. PLoS Med, 2011, 8(10): e1001112.

[收稿日期 2013-12-20][本文编辑 谭毅 韦所苏]

《国外英文生物医学期刊中文译名对照手册》

邮购启事

随着医学科学和信息技术的快速发展,医学学术论文写作和医学期刊编辑出版的标准化、规范化的要求越来越严格。目前我国生物医学药学期刊已达 1 400 多种,每年所刊发的学术论文数十万篇,但我们在长期的期刊编辑工作中发现,在众多的医学论文中发生引用、参考、著录、编译外文医学期刊期名不全、不规范、不标准、错漏及缩写语不正确等问题较为普遍,严重影响了论文和期刊的学术质量。因此,为了方便、有效、快捷地使广大的医药卫生科技人员和广大的读者、论文作者、期刊编者全面、正确地掌握和标准、规范使用和参考及著录国外英文期刊及缩写语,我们收集了国外 3 000 多种英文生物医学、药学期刊,对其规范的英文全名、缩写语和中文名称进行了编译,并注明出版(地),按英文字母顺序进行编排,便于读者、论文作者和期刊编者查阅和对照。本书能有效地帮助广大的医学科研、教学、临床业务人员,在校的博士生、硕士生、本科生,医学期刊编辑人员和图书情报信息人员解决在撰写、修改和编辑科研报告、学位论文,学术论文中查阅、参考外文医学期刊不方便,引用、著录不规范、不标准的问题,以提高广大医学业务技术人员学术论文写作的水平和期刊的编辑学术质量。

本书大 32 开本,彩色封面,精美印刷,已由接力出版社出版,定价每册 30 元,由《中国临床新医学》杂志编辑部发行。订阅者请通过邮局直接汇款(书价 30 元,挂号邮费 5 元,共计 35 元)到编辑部订购(请在汇单上注明“购手册”)。款到即发书并开具正式发票。

汇款邮编、单位及地址:530021 广西南宁市桃源路 6 号《中国临床新医学》杂志编辑部

收款人:韦 颖