

# NT-proBNP 临床应用中国专家共识

## Expert consensus of clinical application of NT-proBNP

NT-proBNP 临床应用中国专家共识小组

【关键词】 脑钠肽; N 末端 B 型利钠肽原; 心力衰竭; 心血管疾病

【Key words】 BNP; NT-proBNP; Heart failure; Cardiovascular disease

doi: 10.3969/j.issn.1672-5301.2011.06.001

中图分类号 R541; Q516 文献标识码 A 文章编号 1672-5301(2011)06-0401-08

序

当前,我国心血管疾病的防控形势依然严峻,冠心病与脑卒中等疾病的发病率与致死致残率仍未得到有效控制。其原因主要有两方面:第一,随着我国居民物质生活水平不断提高,缺乏运动、营养过剩、吸烟等不健康生活方式的流行趋势日渐严重,客观上增加了动脉粥样硬化性心血管病的发病风险;第二,“重治疗、轻预防”的传统理念。目前,我国 90% 以上的卫生资源用于终末期疾病的防治,“上游防治”(零级预防及一级预防)策略尚未引起广大医务工作者的充分重视。通过倡导健康文明的生活方式推动全民健康,促进预防危险因素和遵循证据、贯彻指南等综合干预多种心血管危险因素,芬兰心血管疾病的死亡率已显著下降,其成功经验很值得我国借鉴。我国卫生部新近启动的“健康中国 2020”规划为我国心血管疾病的防治提供了有利契机,将心血管疾病的预防战线进一步前移,从心血管疾病的一级预防和二级预防前移到心血管疾病的零级预防,不仅是治疗已具有危险因素的高危人群和患病人群,同时更要改善我们的健康水平。通过坚持健康生活方式和改变不健康生活方式,如培养及坚持适度的运动和健康的饮食习惯,保持理想体重,不吸烟或戒烟,控制精神心理紧张以达到理想健康状态,从而大幅度减少危险因素和疾病的发生以及疾病治疗的相关费用,这是解决公共医疗费用巨大负担的根本出路。

促进疾病防治措施的规范化是提高心血管病防治水平的关键环节,而制定并推广落实疾病防治的指南性文件将对此起到积极作用。近年来,中华万方数据

医学会心血管病学会、中国医师协会心血管内科医师分会、中国医师协会循证医学专业委员会以及中国老年学学会心脑血管病专业委员会等学术机构一直致力于此项工作,先后推出了一系列中国专家共识。由于我国相关研究证据较少,这些指南及专家共识所参照的大部分研究证据来自于西方国家,但这仍对我国临床实践具有指导价值。与欧美国家指南性文件有所不同,中国专家共识更加注重简洁性与实用性,便于我国广大临床医生应用。

现阶段我国医疗行业人数众多,不同层面医生接受继续教育和临床诊疗水平参差不齐,所以参照国外研究证据并结合我国国情,重视“本土化”,形成对我国临床医生有所帮助和指导,坚持公益性(保护公众健康和广大患者利益)、科学性和实用性的专家共识是有效且务实的做法。在制定共识的过程中,有关专家与时俱进,积极收集临床研究证据,贯彻循证医学的基本原则,最大限度地保证共识的科学性。

制定专家共识,不但组织相关专家讨论,也要发动广大临床医生的参与。专家共识的制定应更重视过程,中国医生对一些重大疾病的防治问题需要一些长期对话与互动的平台和机制。通过制定专家共识的流程发动各个领域的专家和广大医生,尤其是乡村医生参与讨论和评论,只有参与其中并关注才会更有利于这些共识性文件的广泛推广与应用。

在指南与共识的制定和推广中我们应始终坚持保护公众健康与广大患者的利益,指南与共识的文字还有一定程度的“译文色彩”,也反映了需要加强我们这一代医务工作者文学修养的必要性,不但

要学好英文,更要学好中文。对于已经发表的指南和共识推广的力度还不够,亟待继续加强。我们衷心希望在今后的工作中能够有更多的临床医生参与到中国专家共识的制定工作中来,更希望此项工作能够对我国心血管疾病的防治起到积极促进作用。

## 1 前言

1988 年,日本学者 Tetsuji Sudoh 首次从猪脑内分离得到一种具有强力的利钠、利尿、扩血管和降压作用的多肽,命名为脑钠肽或称钠尿肽(brain natriuretic peptide, BNP)<sup>[1]</sup>。以后的研究表明,包括 BNP 在内的一组多肽在生物进化的过程中逐渐发展产生(ANP、BNP、CNP、DNP、VNP 和 Urodilatin 等),称为利钠肽(NP)家族。其功能是维持循环系统的容量、渗透压和压力调节的稳态。BNP 主要存在于心室隔膜颗粒中,其分泌有赖于心室的容积扩张和压力负荷增加。作为心功能紊乱最敏感和最特异的指标,BNP 具有重要的临床意义。最早在 ESC 慢性心力衰竭指南<sup>[2]</sup>(2001 年),继而在美国 ACC/AHA 慢性心力衰竭指南<sup>[3]</sup>(2005 年)中推荐将血液 BNP 水平测定作为心力衰竭的诊断和预后指标。2008 年 ESC 的急性和慢性心力衰竭指南<sup>[4]</sup>和 2009 年 AHA 心力衰竭指南<sup>[5]</sup>对此作了进一步的推荐。

N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)和 BNP 同属利钠肽家族,均用于临床检测。虽然两者有相同的生物学来源,但生物学效应和临床意义不完全相同。心肌细胞受刺激后,产生含 134 个氨基酸的 B 型利钠肽原前体(pre-proBNP),随后形成含 108 个氨基酸的 BNP 前体(proBNP),后者在内切酶的作用下裂解为含有 76 个氨基酸、无生物活性的 NT-proBNP 和含有 32 个氨基酸、有活性的 B 型利钠肽(BNP)。BNP 的清除主要通过 BNP 清除受体结合,而 NT-proBNP 则主要由肾小球滤过,因此,其血浓度受肾功能影响大于 BNP。BNP 半衰期短(22 min),体外稳定性差,而 NT-proBNP 半衰期较长(120 min),体外稳定性强,在心力衰竭患者中的浓度较 BNP 高,在有些情况下更有利于心力衰竭的诊断。在应用基因重组技术产生的重组人 B 型利钠肽(rhBNP)进行治疗时,测定 NT-proBNP 不受干扰。美国在 2004 年和 2008 年分别发表了 BNP 临床应用专家共识和国际 NT-proBNP 专家共识<sup>[6]</sup>,系统阐述了 BNP 和 NT-proBNP 的生物学和临床应用特点。

BNP 和 NT-proBNP 检测在 21 世纪初先后进入我国,10 年来已经被各级医院和医师广泛用于

临床实践,成为心血管病尤其是心力衰竭诊断和评估十分有用的生物标志物。我国 2007 年《慢性心力衰竭诊断治疗指南》<sup>[7]</sup>和 2010 年《急性心力衰竭诊断治疗指南》<sup>[8]</sup>也推荐将 NT-proBNP 和 BNP 用于心力衰竭的诊断和预后判断。有关 NT-proBNP 的应用,国内尚无系统的专家共识。2008 年 12 月 16 日,由胡大一教授和黄峻教授主持在上海举行了 NT-proBNP 共识的专家研讨会,就国内外有关资料和观点进行了交流和讨论。本建议书系在此次专家研讨会的基础上吸取国内有关专家的意见多次修改而形成,为国内同道提供目前有关 NT-proBNP 临床应用的背景和现状,旨在进一步规范和优化这一生物标志物的临床应用。

## 2 NT-proBNP 检测方法及其参照值

**2.1 NT-proBNP 检测方法及其注意点** 目前临床上用于 NT-proBNP 测定的方法有多种,其中 FDA 批准使用的检测系统包括:Roche proBNP I Elecsys, E170; Roche proBNP II Elecsys, E170, 601, 2010; Siemens (Dade) Dimension Rxl, Stratus CS, Dimension VISTA; Ortho Clinical Diagnostics Vitros ECI; Response Biomedical RAMP; bioMerieux VIDAS; Mitsubishi Kagaku Iatron Pathfast; Nanogen LifeSign Express Reader 等。国内电化学发光法采用 Roche 公司的 Elecsys 2010 电化学全自动免疫分析仪和相应试剂盒。与其他测定方法相比,其检测线性范围更宽,精密度更好,测定结果在各种不同的温度下都有良好的稳定性,适合临床不同的需求<sup>[9]</sup>。

床旁检测(point of care testing, POCT)测定 NT-proBNP 可方便快速地提供可靠检验结果,有助于医生更早制订治疗策略,并节省治疗费用;它作为中心实验室的扩展,能够增加检测能力,并减轻实验室检验人员的压力;管理人员也能更合理地使用资源。

NT-proBNP 的检测基本不受体位改变和日常活动影响,且不存在日间生理学波动,故无需固定体位和时间,但要避免剧烈运动。检测 NT-proBNP 既可以选择血清也可以选择血浆(POCT 方法还可用全血),但 EDTA 抗凝血浆较血清或肝素血浆检测结果低 10%~13%。抽血后宜尽快送检、尽快检测,但 NT-proBNP 离体后稳定性远好于 BNP。25 ℃可稳定 3 天,4 ℃稳定 5 天,-20 ℃或以上至少可以稳定 6 个月。

**2.2 健康人 NT-proBNP 的影响因素及参考值** 研究显示,影响正常人血 NT-proBNP 水平的生理因素包括年龄、性别、肥胖和肾功能。

美国 FDA 和 Roche 公司建议健康人群 NT-proBNP 的参考值为:75 岁以下者 <125 pg/ml, 75 岁或以上者 <450 pg/ml。

健康女性的 NT-proBNP 水平明显高于健康男性,其机制尚不清楚。欧洲对男、女性有不同的参考值,即:男性,50 岁以下者 <84 pg/ml, 50 岁以上者 <194 pg/ml; 女性,50 岁以下者 <155 pg/ml, 50 岁以上者 <222 pg/ml。

肥胖人群的 NT-proBNP 水平比非肥胖人群低,其机理尚有争议,但其差别程度尚不足以影响正常参照范围的界定。

随着肾功能的减退,血中 NT-proBNP 水平逐渐升高。普通人群的 NT-proBNP 水平与肾小球滤过率呈相反关系,此与 NT-proBNP 主要通过肾脏清除有关。伴随增龄而产生的肾小球滤过率下降是年龄与 NT-proBNP 关系的主要机制之一,其对 NT-proBNP 正常参照值的作用已经在年龄校正的参照值中得到体现。

这些生理学的影响因素在 NT-proBNP 用于心血管病的临床诊断、预后判断,以及藉以指导治疗时必须加以考虑。

除了生理因素之外,地域和种族差异也可能影响 NT-proBNP 的参照值,在分析检测结果的意义时 also 需要注意。目前有研究显示,中国健康人群的参考值略低于欧美人群的水平。北京、上海和青岛体检健康人群的调查显示<sup>[10-12]</sup>,年龄、性别和肾功能对 NT-proBNP 水平的影响与国外结论相似。

**2.3 小结与摘要** 电化学发光法检测 NT-proBNP 的线性范围宽,精密度好,测定结果在各种不同的温度下都有良好的稳定性,可以适合临床不同的需求。

NT-proBNP 的检测基本不受体位改变和日常活动影响,一日之中和日间生理波动小,故无需固定体位和检测时间,但要避免剧烈运动。

随着年龄的增长,NT-proBNP 逐渐增高,健康女性的 NT-proBNP 水平明显高于健康男性,肥胖人群的 NT-proBNP 水平比非肥胖人群低,因此,在确定健康人群的参考值时要考虑这些因素。我国健康人群正常参考值略低于国外人群数值。

**3 NT-proBNP 在急性呼吸困难鉴别诊断、预后判断和指导治疗中的应用**

临床研究证实,无论是新发的急性心力衰竭,还是慢性心力衰竭的病情恶化,NT-proBNP 水平均会显著上升,其幅度与心力衰竭的严重程度平行;病情缓解或有效治疗后回降,但难以完全恢复到健康人水平。这些发现构成了 NT-proBNP 检测在心力衰竭患者鉴别诊断、预后评定和指导治疗中的应用依据。

康人水平。这些发现构成了 NT-proBNP 检测在心力衰竭患者鉴别诊断、预后评定和指导治疗中的应用依据。

**3.1 NT-proBNP 在急性呼吸困难鉴别诊断中的应用** 在早期临床观察发现心力衰竭患者血中 NT-proBNP 水平升高后,随后的临床研究侧重观察因急性呼吸困难急诊就医的患者 NT-proBNP 水平在心力衰竭鉴别诊断中的作用。

新西兰 Christchurch 研究<sup>[13]</sup>(2003 年)显示,急性心力衰竭患者的 NT-proBNP 水平明显高于其他原因所致的急性呼吸困难(COPD、肺炎、哮喘、肺癌并发症、肺栓塞、间质性肺病等)患者。

西班牙 Barcelona 研究<sup>[14]</sup>(2004 年)与新西兰的研究结果相同,显示 NT-proBNP 检测用于诊断急性呼吸困难病因有意义。并提出双截点策略,即 NT-proBNP 值 <253 pg/ml 可“排除”急性心力衰竭(即测值低于此则急性心力衰竭所致呼吸困难的可能性很小),以及 NT-proBNP 值 >973 pg/ml 可“诊断”急性心力衰竭(即测值高于此则急性心力衰竭所致呼吸困难的可能性很大)。

PRIDE 研究<sup>[15]</sup>(2005 年)进一步证实了上述发现,指出急性心力衰竭患者的 NT-proBNP 水平远高于非急性心力衰竭引起的呼吸困难者(4435 pg/ml 比 131 pg/ml),NT-proBNP 水平与心力衰竭严重程度相平行,NT-proBNP 是急性心力衰竭最强的预测指标。该研究得出用于评价急性心力衰竭的最佳截点,<300 mg/L 用于排除诊断,阴性预测值 99%; >900 pg/ml 可诊断急性心力衰竭,阳性预测值为 79%。与健康人群的情况不同,用于急性呼吸困难人群时,NT-proBNP 的最适截点不受性别的影响。

为了进一步明确与年龄相关的最佳截点,ICON 研究<sup>[16]</sup>(2006 年)将上述研究综合分析,指出 NT-proBNP 诊断心力衰竭的最佳截点为 1243 pg/ml。由于年龄对其有明显的影响,随后对不同年龄组分层,分别采用 450 pg/ml、900 pg/ml 和 1800 pg/ml 为截点(表 1),可将总体阳性预测值提高至 88%,并不降低总的敏感性或特异性。这样虽然比单一截点策略更复杂,但使 NT-proBNP 用于年轻心力衰竭患者的敏感性增高,老年心力衰竭诊断的特异性提高。应用年龄分层后,存在肾功能损害时无需再作进一步的调整,除非偶尔有年轻患者存在显著的慢性肾脏疾病。体重对 NT-proBNP 诊断截点的影响在采用年龄分层的截点后也无需再作调整。

应注意以上研究有特定的适用范围,由于鉴别

表 1 鉴别急性呼吸困难者心力衰竭是否为其病因的 NT-proBNP 的最佳截点(按年龄分层)

项目	年龄(岁)	最佳截点(pg/ml)
“诊断”心衰	<50	450
	50~75	900
	>75	1800
“排除”心衰	非年龄依赖性	300

的对象不同,此截点也不能直接用于慢性心力衰竭的鉴别诊断(见后文)。

目前尚无适合我国患者的 NT-proBNP 最佳截点。国内有研究报道<sup>[17,18]</sup>最佳的“排除”截点(分别为 300 pg/ml 和 50 pg/ml) 和较合适的诊断截点(900 pg/ml), 但都强调排除截点比诊断截点更可靠。国内对 NT-proBNP 截点的研究尚未作过年龄分层研究和其他因素对截点影响的研究,急需大样本的前瞻性观察。

NT-proBNP 介于“排除”和“诊断”急性心力衰竭截点之间的区域为“灰区”或“中间值”。虽然按年龄分层的 NT-proBNP 截点可减少灰区值出现的可能,但仍有 20%左右的急诊呼吸困难患者的诊断难以避免受其局限性影响。许多心力衰竭以外的疾病(如心肌缺血、心房颤动、感染/炎症性肺部疾病、肺癌和其他导致右心室压力升高的心脏病包括肺动脉高压或肺栓塞)都可能是检测值处于“灰区”的原因。在急性心力衰竭引发的呼吸困难中,灰区值更多见于症状较轻的心力衰竭(NYHA II 级)、舒张性心力衰竭,以及体重指数增高者。对 NT-proBNP 处于灰区者,应当结合传统的临床指标,如有无咳嗽、是否已经接受利尿剂治疗、有无夜间阵发性呼吸困难、颈静脉怒张、既往心力衰竭史等。

**3.2 NT-proBNP 在急性呼吸困难患者预后判断中的作用** 对以急性呼吸困难急诊就诊的患者,NT-proBNP 的检测有助于判断其近期和远期预后,对心源性和非心源性呼吸困难均有帮助。

**3.2.1 住院期预后** 国内阜外医院报道<sup>[19]</sup>,采用奥地利 Biomedica 公司生产的 ELISA 试剂盒和美国 BIO-Tek、ELx800 型自动酶标仪检测 804 名急性失代偿性心力衰竭患者(其中 366 例为收缩性心力衰竭)入院时的血浆 NT-proBNP 浓度,以评价住院期间死亡风险。结果显示,血浆 NT-proBNP 水平越高,死亡风险越大。血浆 NT-proBNP 是失代偿心力衰竭患者住院死亡的独立预测因素。

**3.2.2 近期预后** ICON 研究<sup>[16]</sup>报道 NT-proBNP 对

急性心力衰竭近期预后的判断能力。该研究中 720 例就诊于急诊室的急性心力衰竭患者,就诊后 76 d 内死亡者的就诊时 NT-proBNP 水平(中位数 10 426 pg/ml) 显著高于存活者(中位数 4873 pg/ml) ( $P < 0.001$ )。预测 76 d 内死亡的最佳截点为 5180 pg/ml。

**3.2.3 远期预后** PRIDE 研究<sup>[15]</sup>显示,急性心力衰竭患者中,就诊后 1 年内死亡风险与就诊时 NT-proBNP 水平相关(中位数 3277 pg/ml),显著高于存活者(299 pg/ml,  $P < 0.001$ )。将此队列按 NT-proBNP 的十分位数细分,发现患者病死率于 972 pg/ml 处明显上升。进一步的 ROC 曲线分析显示,预测 1 年内死亡的最佳截点为 1000 pg/ml (986 pg/ml)。

**3.3 NT-proBNP 在急性呼吸困难患者治疗监测中的作用** NT-proBNP 水平还可用于住院期间心力衰竭治疗的疗效评价。有数据显示<sup>[20]</sup>,连续检测 NT-proBNP 对判断住院期预后有价值。NT-proBNP 水平升高的各种病理情况很不一致,同一个体也有显著的生物学变异,建议用治疗前后 NT-proBNP 水平变化的百分比作为是否有效的依据。急性心力衰竭治疗后的 NT-proBNP 水平较治疗前下降达 30%较为合理;如果没有基线时 NT-proBNP 水平的信息,也可将急性期治疗的目标定为 NT-proBNP < 4000 pg/ml<sup>[21]</sup>。如果治疗后患者 NT-proBNP 水平未下降,则需加强治疗措施和出院后监测。

**3.4 小结与建议** 无论是新发生的急性心力衰竭,还是慢性心力衰竭的急性加重,血中 NT-proBNP 水平均有非常显著的上升,上升的程度与心力衰竭的严重程度平行,在病情缓解或有效的治疗后回降。

对急性呼吸困难患者,结合患者的病史、症状、体征、胸片、超声心动图和实验室检查发现,就诊时检测 NT-proBNP 对鉴别呼吸困难的原因是否为急性心力衰竭有很大帮助。

采用“双截点”策略:如就诊时 NT-proBNP < 300 pg/ml,则该患者急性心力衰竭的可能性很小(“排除”截点);如高于相应年龄层次的截点(50 岁以下、50~75 岁和 75 岁以上者分别为 450、900 和 1800 pg/ml),则该患者急性心力衰竭的可能很大(“诊断”截点)。如检测值介于上述两截点之间(“灰区”),可能是程度较轻的急性心力衰竭,或是非急性心力衰竭原因所致的 NT-proBNP 轻度增高(如心肌缺血、心房颤动、肺部感染、肺癌、肺动脉高压或肺栓塞等),此时应结合其他检查结果进一步鉴别诊断。

急性心力衰竭患者就诊时和治疗后的 NT-proBNP 水平具有重要的预后(预测近期或远期心

血管病死亡或心力衰竭加重住院)价值,NT-proBNP 越高,患者预后越差。

急性心力衰竭治疗有效者 NT-proBNP 水平迅速降低。因此,建议在患者就诊时(治疗前)和治疗后病情稳定时做 NT-proBNP 系列检测,如治疗后 NT-proBNP 下降 30%以上,则考虑患者预后良好。如无治疗前 NT-proBNP 检测数据,则 $<4.000$  ng/ml 也可作为治疗后预后得到改善的指标。

#### 4 NT-proBNP 在慢性心力衰竭诊断、预后判断和治疗指导中的作用

**4.1 NT-proBNP 在有症状的初诊患者中辅助诊断评价心力衰竭** 慢性心力衰竭是临床常见的心血管症候群,以往无理想的诊断金标准,临床诊断主要根据病史、临床表现、超声心动图、胸片而综合确定。20 世纪 90 年代后,NT-BNP 和 BNP 因其与心功能关系密切被认为是心力衰竭检测中的客观指标。目前认为,慢性心力衰竭患者 NT-proBNP 水平增高的程度与 NYHA 心功能分级和左室射血分数(LVEF)存在相关性:NYHA 分级越高、LVEF 越低,NT-proBNP 增高越显著。

**4.1.1 “排除”心力衰竭** 国外一些研究<sup>[22, 23]</sup>探讨了应用 NT-proBNP 水平评价来门诊就诊的有症状提示心力衰竭的患者的价值,一致认为 NT-proBNP 可作为排除心力衰竭的指标,对门诊患者有较高的阴性预测值。排除心力衰竭 NT-proBNP 的最佳范围为 100~160 pg/ml,可以达到 92%~100%的阴性预测值,此时保留的阳性预测值为 15%~76%(取决于该人群中心力衰竭的患病率)。

**4.1.2 “诊断”心力衰竭** 慢性心力衰竭的“诊断”截点难以确定,这是因为慢性心力衰竭患者的 NT-proBNP 水平总体低于急性心力衰竭,需要做出的鉴别诊断较多,包括各种可以伴有 NT-proBNP 不同程度增高的非心力衰竭疾病,如慢性肺部疾病、肺动脉高压、高血压、心房颤动等。临床应结合病史、临床表现和其他检查手段的结果进行分析,以进一步提高诊断的准确性。

2008 年 ESC《欧洲急性与慢性心力衰竭诊疗指南》提出,心力衰竭诊断应遵循相关流程,推荐在临床检查、心电图、胸片和超声心动图检查的基础上检测 NT-BNP 和 BNP,其中 NT-proBNP $<400$  pg/ml 者可除外心力衰竭,NT-proBNP $>2000$  pg/ml 者可诊断,而 NT-proBNP 介于 400 pg/ml 和 2000 pg/ml 之间者诊断不确定,需做进一步的鉴别诊断。

**4.2 NT-proBNP 在慢性心力衰竭预后判断和危险**  
万方数据

分层中的应用 NT-proBNP 对慢性心力衰竭预后价值的证据首先来自澳大利亚-新西兰心力衰竭研究<sup>[24]</sup>。研究显示,NT-proBNP 高于中位数者,意味着在以后 18 个月随访期间发生失代偿性心力衰竭事件和全因死亡的风险较高。Val-HeFT 试验<sup>[25, 26]</sup>发现,慢性心力衰竭患者入组时的 NT-proBNP 每增加 500 pg/ml,病死率增高 3.8%,心力衰竭住院率增加 3%。NT-proBNP 是主要的独立预后因素。

我国研究也显示,NT-proBNP 对慢性心力衰竭患者的近期预后具有预测作用,是预测心力衰竭患者是否发生终点事件的独立预测因子<sup>[27-29]</sup>。患者入院即检测 NT-proBNP 还有助于远期风险的评估<sup>[30, 31]</sup>。血浆 NT-proBNP 浓度 $>20\ 000$  pg/ml 者死亡的相对危险性是 $<20\ 000$  pg/ml 者的 48.8 倍。

对于慢性心力衰竭患者,任何时间单次测定的 NT-proBNP 均有助于危险分层。但重复测定会提供更多的预后信息,还可监测心力衰竭的进展。

在慢性心力衰竭患者中,NT-proBNP 的预后判断价值通常优于其他的生物标记物,如内皮素、肾上腺髓质素、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、C-反应蛋白、去甲肾上腺素和促红细胞生成素等。将 NT-proBNP 与心肌损伤标记物(如肌钙蛋白)及影像技术相结合,能获得较 NT-proBNP 更多的预后信息。

**4.3 NT-proBNP 检测指导门诊慢性心力衰竭患者的监测和治疗** 临床观察显示,有效的心力衰竭治疗(包括 ACE 抑制剂或 ARB、利尿剂、螺内酯、运动疗法和 CRT)会伴随 NT-proBNP 水平的降低。现认为心力衰竭治疗应设定要达到的 NT-proBNP 靶目标,有可能减少心血管事件,此即“NT-proBNP 检测指导下的心力衰竭治疗”,但目前该领域临床试验结果并不一致。

Christchurch 新西兰预试验<sup>[32]</sup>显示,将门诊心力衰竭患者(NYHA II~III 级,LVEF $<40\%$ )随机分组,接受 NT-proBNP 水平指导下的治疗或根据临床症状和体征评分指导下的治疗,前者接受的治疗方案逐步加强,直至 NT-proBNP 达到靶目标( $<1691$  pg/ml)。研究结果显示,NT-proBNP 指导组的联合终点(心血管死亡、住院或心力衰竭失代偿)发生率显著低于对照组(19 比 54, $P=0.02$ )。两组间生活质量、肾功能或心力衰竭症状比较差异无统计学意义。

TIME-CHF 研究<sup>[33]</sup>旨在比较老年心力衰竭患者对 NT-proBNP 指导策略或症状指导下的治疗的结果。显示 NT-proBNP 指导组的患者经过治疗,NT-proBNP 达到正常上限的 2 倍(75 岁以下者 $<$

400 pg/ml,  $\geq 75$  岁者  $< 800$  pg/ml), 较症状指导组全因住院率和生活质量均无明显改善。但 NT-proBNP 指导组患者因心力衰竭住院率低, 主要见于 75 岁以下的患者。而 75 岁以上的患者未见从 NT-proBNP 指导的治疗策略中获益。

BATTLESCARRED 研究<sup>[34]</sup>将心力衰竭患者随机分为普通治疗组、强化临床治疗组和 NT-proBNP 指导下的治疗组。治疗 12 个月后, 强化临床治疗组和 NT-proBNP 指导治疗组全因死亡情况接近, 均较普通治疗组减少 50%。NT-proBNP 指导组中 75 岁以下者 3 年内病死率低于普通治疗组; 而 75 岁以上者未显著增加得益。

PRIMA 试验<sup>[35]</sup> 纳入了 345 例住院伴有 NT-proBNP 增高 ( $\geq 1700$  pg/ml) 的心力衰竭患者。与其他试验不同, 该试验未排除肾功能不全的患者。在治疗心力衰竭后 NT-proBNP 水平下降  $\geq 10\%$  ( $> 850$  pg/ml) 时, 患者被随机分配接受 NT-proBNP 指导下的治疗或临床指导治疗。在 NT-proBNP 指导治疗组, 并不是对所有患者采用统一的 NT-proBNP 靶目标, 而是要求临床医师根据患者出院时或随访 2 周后的 NT-proBNP (取决于哪个更低), 决定其 NT-proBNP 水平的靶目标。在随访期间 (中位数 23 个月), 两组患者生存天数和未住院天数差异无统计学意义, 两组间病死率差异亦无统计学意义; 但 NT-proBNP 指导治疗组内 NT-proBNP 治疗达标的患者心血管获益 (无住院生存率及死亡率) 优于临床指导治疗组的患者。

**4.4 小结与建议** 慢性心力衰竭的诊断主要依据病史、临床表现、超声心动图、胸片等各项检测的综合评价结果, NT-proBNP 可以作为辅助检查指标, 为临床鉴别诊断提供更多的诊断信息, 提高诊断的准确率。

总体上, 慢性心力衰竭患者血中 NT-proBNP 水平高于健康人和非心力衰竭患者, 但增高程度不及急性心力衰竭。

慢性心力衰竭患者 NT-proBNP 水平增高的程度与临床心功能分级和左心室射血分数存在相关性: 心功能分级越高、LVEF 越低, NT-proBNP 增高越显著。LVFE 降低的收缩性心力衰竭 NT-proBNP 水平总体上也低于 LVEF 正常的心力衰竭。

我国目前尚无较大病例数的比较研究, 因此建议采用 2008 年 ESC 《欧洲急性与慢性心力衰竭诊疗指南》推荐的慢性心力衰竭 NT-proBNP 排除和诊断截点: NT-proBNP  $< 400$  pg/ml 者慢性心力衰竭

可能性甚小, NT-proBNP  $> 2000$  pg/ml 者慢性心力衰竭十分可能, 而 NT-proBNP 介于 400 pg/ml 和 2000 pg/ml 之间者诊断不确定, 需做进一步的鉴别诊断试验。需强调, 应当结合患者的临床表现、心电图、胸片和超声心动图检查进行多指标的鉴别诊断, 不宜将 NT-proBNP 作为唯一的诊断依据。

NT-proBNP 水平是慢性心力衰竭最强的独立预后因素之一, 并适用于不同严重程度的心力衰竭患者。对慢性心力衰竭, 重复检测 NT-proBNP 更有助于判断远期预后, 因此建议用于每一位患者的预后评价。

NT-proBNP 治疗监测方面的研究结果并不一致。绝大多数治疗监测研究的入选患者已处于心力衰竭终末期, 疾病本身就有很高的病死率, 这也是难以出现阳性试验结果的原因。我国尚未有 NT-proBNP 用于治疗监测方面的研究, 建议今后能进行相关研究。

## 5 NT-proBNP 在冠心病中的应用

急性心肌缺血可迅速激活心肌的利钠肽系统, 导致 NT-proBNP 分泌增多。其机制涉及多方面, 其中缺血使心室舒缩功能障碍引起心肌牵拉是最重要的因素, 而心肌缺血缺氧也能刺激 NT-proBNP 的产生。其他因素还包括心率增快、血管收缩、抗利尿作用、心肌肥厚和细胞增生等。

**5.1 急性冠状动脉综合征 (ACS) 时的 NT-proBNP**  
ACS 患者血浆 NT-proBNP 水平增高的程度和持续时间, 与心肌梗死范围和左心室功能不全的程度成正比。ACS 后 NT-proBNP 水平与心脏事件有关的报道<sup>[36]</sup>最早见于 1998 年, 研究对象主要是 STEMI 患者。以后的一些研究发现, 不稳定型心绞痛患者 NT-proBNP 增高, 在 PCI 术后恢复正常, 由此推论 NT-proBNP 对各种类型的 ACS 均有预后意义。2002 年以后, 一系列大样本的观察性研究明确显示, NSTEMI 患者的急性期 NT-proBNP 水平与近期或远期心血管死亡和 (或) 全因死亡密切相关, 其作用独立于其他危险因素 (肌钙蛋白水平、临床心力衰竭或左心室功能不全)。国内一项研究<sup>[37]</sup> 入选了 164 例急性心肌梗死患者, 入院时测定 NT-proBNP 水平, 发现基线水平在 75 百分位数以上者 1 个月、6 个月和  $\geq 12$  个月的死亡风险分别为 75 百分位数以下者的 4.10、5.56 和 4.00 倍。多因素 Logistic 回归分析表明, NT-proBNP 仍为 ACS 患者近期、中期和远期不良事件的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。NT-proBNP 越高, 死亡危险越大。研究也发现, 其预测

死亡的能力与预测以后泵衰竭发生的能力有关,而不是预测缺血事件的再发。

**5.2 NT-proBNP 与慢性稳定性冠心病** 慢性稳定性冠心病患者心肌缺血发作后 NT-proBNP 水平可以升高。一些研究<sup>[38-40]</sup>发现,稳定性冠心病患者的 NT-proBNP 水平与远期的全因死亡相关,且独立于左室收缩功能不全和其他传统危险因素之外。另一研究显示,一组就诊时无心力衰竭临床表现的稳定性冠心病患者的 NT-proBNP 水平与以后发生的血管事件(死亡、心肌梗死、脑卒中和心力衰竭)相关。NT-proBNP 提供的预后信息结合临床判断和超声心动图参数,可以进一步提高患者的预后判断能力。对进行择期 PCI 的冠心病患者,NT-proBNP 也能提供重要的预后信息。

**5.3 小结与建议** NT-proBNP 是稳定性和不稳定性冠心病重要的独立预后因素,有助于预测以后发生心力衰竭或死亡的危险。

因此,建议对 ACS 患者在就诊时应检测 NT-proBNP,作为患者预后判断和治疗决策的依据。并建议在 24~72 h 后和 3 个月后复查 NT-proBNP。

对稳定性冠心病患者,建议间隔 6~8 个月测定一次 NT-proBNP,作为预后判断的参考。在临床考虑病情有进展时,建议复查。

关于名称: NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide 或 Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide/Brain natriuretic peptide) N 末端 B 型利钠肽原。

BNP (brain natriuretic peptide) B 型利钠肽(脑钠素、脑钠肽、脑利尿钠肽、脑利钠肽、B 型利钠肽、B 型钠利尿肽、B 型钠尿肽、B 型促尿钠排泄肽、B 钠尿肽)<sup>[41]</sup>。

发起专家

胡大一

共识起草专家

范维琥 刘梅颜

核心专家团(按汉语拼音排序)

陈鲁原 陈韵岱 丛玉隆 丁云秋 董吁钢 关瑞锦  
胡大一 华琦 黄峻 柯元南 李春盛 李虹伟 李小鹰  
李勇 廖晓星 廖玉华 刘梅颜 潘柏中 戚文航 沈洪  
施海明 吴学思 吴宗贵 徐顶立 徐国斌 鄢盛凯 杨  
新春 叶平 张凤如 张健 张抒扬 张真路 周京敏  
朱继红 朱文玲 诸骏仁

## 6 参考文献

[1] Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, et al. Human brain natriuretic

peptide, a novel cardiac hormone. *Lancet*, 1990, 335: 801-802.

- [2] Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2001, 22: 1527-1560.
- [3] ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation* September 20, 2005.
- [4] ESC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*, 2008, 29: 2388-2442.
- [5] 2009 Focused Update: ACC/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *Circulation* April 14, 2009.
- [6] An International Consensus Statement Regarding Amino-Terminal Pro-BType Natriuretic Peptide Testing: The International NT-proBNP Consensus Panel. *Am J Cardiology*, 2008, 101.
- [7] 2007 年中华医学会心血管病学分会、中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 495-497.
- [8] 中华医学会心血管病学分会、中华心血管病杂志编辑委员会. 2010 年急性心力衰竭诊断治疗指南. *中华心血管病杂志*, 2010, 38: 198-208.
- [9] 潘柏中, 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. *中华检验医学杂志*, 2006, 29: 23-26.
- [10] 史晓敏, 徐国宾, 夏铁安, 等. 人血清 N 末端 B 型钠尿肽原参考值调查. *诊断学理论与实践*, 2005, 4: 291-295.
- [11] 刘红, 汪芳, 黄一玲, 等. 健康人群血清 NT-proBNP 浓度水平评估. *中国实验诊断学*, 2007, 11: 287-289.
- [12] 龙云霞, 李香. 青岛市表面健康人群 N-端 B 型钠尿肽参考范围调查研究. *医学检验与临床*, 2008, 19: 61-62.
- [13] Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, et al. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42: 728-735.
- [14] Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6: 301-308.
- [15] 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.
- [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. *Eur Heart J*, 2006, 27: 330-337.

- [17] 王俊军, 丁奇龙, 和明丽, 等. 氨基末端 B 型尿钠肽前体对心源性呼吸困难的鉴别诊断价值. 中国临床医学, 2009, 16: 528-530.
- [18] 陈国锋, 李子龙, 高金丹, 等. 氨基末端脑利钠肽前体对呼吸困难的鉴别诊断价值研究. 中国医师杂志, 2009, 11: 545-546.
- [19] 韦丙奇, 杨跃进, 张健, 等. 血浆 N 末端 B 型利钠肽原对预测心力衰竭患者住院病死率的价值. 中华心血管病杂志, 2009, 37: 481-485.
- [20] Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6: 301-308.
- [21] Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*, 2004, 110: 2168-2174.
- [22] Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Cardiac Fail*, 2005, 11: s15-20.
- [23] Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*, 2005, 7: 537-541.
- [24] Richards AM. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37: 1781-1787.
- [25] Mason 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. *Clin Chem*, 2006, 52: 1528-1538.
- [26] Hartmann F, Packer M, Coats A, et al. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation*, 2004, 110: 1780-1786.
- [27] 曾高峰, 祁述善, 周胜华. N 端脑钠肽激素原血浆浓度与慢性心衰严重程度的关系. 中国医师杂志, 2003, 5: 881.
- [28] 汪芳, 黄洁, 庞会敏. 慢性心力衰竭患者血浆氨基末端脑钠肽前体水平对病情的评. 临床心血管病杂志, 2006, 22: 407.
- [29] 黎志明, 朱明, 辉许红. 血浆氨基末端脑利钠肽前体水平对心力衰竭患者的近期预后价值. 中国现代医药杂志, 2007, 9: 1.
- [30] 史晓敏, 徐国宾, 夏铁安. N 末端 B 型尿钠肽原对充血性心力衰竭患者预后及危险分层评价的价值. 中华检验医学杂志, 2006, 29: 27.
- [31] 董静, 黄振文, 张菲斐. 血浆 NT-proBNP 水平对心力衰竭患者近期死亡风险的预测价值. 临床医学, 2007, 27: 83.
- [32] Troughton RW, Frampton CM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet*, 2000, 355: 1.
- [33] Pfisterer M, Buser P, Rickli Pfisterer H, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA*, 2009, 301: 383-392.
- [34] Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, et al. N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 53-60.
- [35] Eurlings. 2009 ACC, oral presentation.
- [36] Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation*, 1998, 97: 1921-1929.
- [37] 北京 301 医院李小鹰教授研究资料.
- [38] Kragelund C, Gronning B, Kober L, et al. N-terminal pro-B-Type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2005, 352: 666-675.
- [39] Bibbins-Domingo K, Gupta R, Beeya NA, et al. N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease. *JAMA*, 2007, 297: 169-176.
- [40] Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, et al. Prognostic value of B-Type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 205-214.
- [41] 鄢盛恺, 夏良裕. 关于规范“BNP”、“NT-proBNP”中文译名的建议. 中华心血管病杂志, 2008, 36: 830.

(收稿日期: 2011-05-23)

## NT-proBNP临床应用中国专家共识

作者: [NT-proBNP临床应用中国专家共识小组](#)  
作者单位:  
刊名: [中国心血管病研究](#)  
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF CARDIOVASCULAR REVIEW](#)  
年, 卷(期): 2011, 9(6)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zgxxgbyj201106001.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgxxgbyj201106001.aspx)