

# IMPROVE REVIEW

免疫学诊断篇

Immunological Diagnosis

二〇一八年六月刊

June, 2018

Article Reading Guidance  
文献导读

Article Abstract Collection  
文献摘要

Featured Article  
文献精读

Original Article Reading  
文献原文

# CONTENTS

 Article Reading Guidance  
文献导读 | p01

---

 Article Abstract Collection  
文献摘要 | p06

---

 Featured Article  
文献精读 | p29

---

 Original Article Reading  
文献原文 | p35

**主编** 邓冠华 博士  
Chief Editor Dr. Guanhua Deng

**联合主编** 朱勇 博士  
Co-Editor-in-Chief Dr. Yong Zhu

**执行主编** 高勇  
Executive Editor Yong Gao

**专刊编辑** 李小林 博士 孙其岭 博士 杨艳 博士  
Special Editor Dr. Jerry Li Dr. Qiling Sun Dr. Yan Yang

田艳丽 博士 罗江兰  
Dr. Yanli Tian Jianglan Luo

**审核编辑** 吴涛明  
Audit editor Taoming Wu

**协作单位** 阳普学院  
Partnership Improve College

广东省医用材料血液相容性研究企业重点实验室  
Guangdong Enterprise Key Laboratory of  
Blood Compatibility of Medical Materials

美国吉迪思诊断有限公司  
GIMDX, Inc.

**联系方式** yxsc@improve-medical.com  
Contact Us

 **陽普醫療**  
IMPROVE IMPROVE MEDICAL



电子文献



# Article Reading Guidance

文献导读

本期文献导读关注心力衰竭生物标志物——利尿钠肽类 (natriuretic peptide, NP)，主要是 BNP 和 NT-proBNP。在阅读文献的基础上，对 BNP/NT-proBNP 的概念、功能、临床应用价值，以及当前存在的一些问题进行了总结和分析。

## 作者简介：

朱勇

第四军医大学医学学士、医学硕士和医学博士，具有多年免疫学教学和科研经历。从事过疫苗制造、质量控制和体外免疫学诊断试剂研发工作。现任阳普医疗免疫学诊断产品线首席科学家。

邮件：zhuyong@improve-medical.com

## 心衰生物标志物 BNP 和 NT-proBNP 在临床上的应用

### 一、利尿钠肽的来源和功能

利尿钠肽 (natriuretic peptides, NP) 是一类神经激素，本质上属多肽类。NP 主要来源为心脏，心肌细胞在血容量和压力负荷增加的情况下受到牵拉，从而触发其释放 NP 类多肽进入血液循环。

人体有多种形式的利尿钠肽，如心房利尿钠肽 (atrial natriuretic peptide)，亦称 ANP；B 型利尿钠肽 (B-type natriuretic peptide)，亦称 BNP；C 型利尿钠肽 (C-type natriuretic peptide)，亦称 CNP。其中 BNP 是由其前体 pro-BNP 在酶的切割下产生的，pro-BNP 被酶切割后变成有活性的激素 BNP 和无活性的片段 N 末端 BNP 前体 (NT-proBNP)。

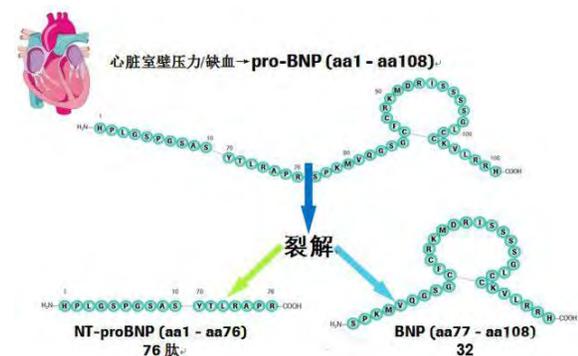
利尿钠肽是重要的心血管和肾脏调节因子，具有促进利钠、利尿、舒张血管、抗纤维化等生理学功能。

### 二、利尿钠肽的临床应用

#### (一) 心衰的早期诊断

在利尿钠肽家族中，大量研究结果已经奠定了 BNP 及其前体 NT-proBNP 是实验室诊断心衰的金标准。通过检测患者

血中的 BNP 或 NT-proBNP 的含量，可帮助临床医生对心力衰竭作出早期诊断。FDA 于 2000 年批准了第一个 BNP 检测试剂盒，为心衰诊断和治疗带来了革命性的改变。从此以后，同类产品大量涌现。



#### (二) 心衰严重程度分级

研究表明，测定心衰患者血中的 NT-proBNP 含量，有助于确定心衰的严重程度，NT-proBNP 对于射血分数保留的心衰，特别是射血分数中等的心衰，具有很好的甄别能力。



### (三) 心衰及其他心血管病的预后和风险分层

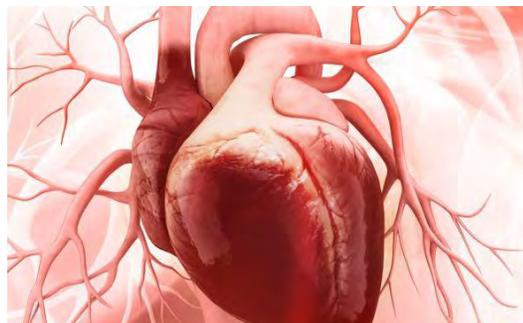
1. 成人先天性心脏病：在成人先天性心脏病的随访研究中，发现在这些患者发生心血管事件之前，特别是发生死亡事件或发展为心力衰竭事件之前，NT-proBNP 的水平即表现出升高，对 NT-proBNP 进行连续的系列检测能为成人先天性心脏病患者的预后提供价值。
2. 收缩性心力衰竭：研究显示，在收缩性心力衰竭患者中，NT-proBNP 水平对全因死亡和心血管死亡的重新分类能力优于传统的 3C-HF 评分，将 NT-proBNP 加入 3C-HF 评分和西雅图心力衰竭模型评分能显著改善收缩性心力衰竭的风险分层。
3. 肥厚型心肌病：NT-proBNP 水平的检测能够为肥厚型心肌病患者的长期不良事件风险分层提供临床相关信息。
4. 心室重建术：缺血性心肌梗塞后，部分病人发生左室功能障碍并心衰，临床上对这些病人实施外科心室重建术，术后常常发生不良心血管事件。通过检测术后不同时间点采集的患者血浆 NT-proBNP 水平，能够预测术后不良心血管事件的风险，患者血浆中 NT-proBNP 水平越高，则不良心血管事件的风险也越高。
5. 房颤：研究表明，在因房颤前往急诊室就医的患者中，较高的 NT-proBNP 值与患者全因死亡、心肌梗塞或血运重建的增加具有独立的相关性。在这些患者的管理和治疗中，NT-proBNP 可能是有用的预后指标。
6. 冠心病：在心肌缺血状态下，proBNP 在心肌细胞中的表达增高，NT-proBNP 水平也会随之升高，检测血浆中的 NT-proBNP 可用于鉴别诊断冠心病的程度，并确定患者发生的猝死是否由冠心病引起。
7. 脑卒中：对于具有高血压的缺血性脑卒中患者，其在发生脑卒中后的 1 年内，如果血中 NT-proBNP 水平升高会

显著增加死亡和血管事件复合结局的风险以及不良功能结局风险，表明 NT-proBNP 可能作为缺血性中风潜在的预后指标。



### (四) 心衰的治疗以及治疗效果评估

1. 作为药物成分间接用于心衰的治疗：2015 年 FDA 批准了新型心衰药物 Entresto 的临床研究。Entresto 是一种复合物，包含血管紧张素 II 受体阻断剂活性和脑啡肽酶抑制剂活性，而脑啡肽酶则是水解 NP 类多肽的主要酶类，抑制脑啡肽酶的活性能提升患者体内 NP 类多肽的水平。结果发现 Entresto 在降低心衰死亡和住院风险方面优于依那普利。
2. 作为药物直接用于心衰的治疗：将 NP 类多肽进行人工改造，使之保留利尿、利钠、舒张血管、抗纤维化、抑制醛固酮作用，同时又能抵抗水解酶的降解。代表性药物有 CD-NP (cenderitide) 和 MANP (ZD100)，2011 年 3 月，CD-NP 获得了 FDA 的快速通道登记，目前正在进行针对急性期后心衰患者长期使用皮下输注技术的 II 期临床试验，详见文献精读部分。
3. 他汀类药物治疗效果的监控：研究结果表明，用中等强度或高强度他汀治疗急性心肌梗塞患者的过程中，如果其血浆 NP 水平在治疗后升高，则呈现出较低风险的主要临床结局和全因死亡。



### 三、BNP 和 NT-proBNP 检测中需要注意的问题

1. 影响因素：随着年龄的增长，体内的 NP 水平会提高。随着体重的增长，体内的 NP 水平会显著下降。其次 BNP 在体内半衰期短，NT-proBNP 半衰期长。此外，患者的肾功能下降会影响到 NT-proBNP 的检测准确性，肾小球滤过率下降的患者体内 NT-proBNP 水平显著升高，且远远高于 BNP 水平的升高程度。因此临床上在诊断心衰时，针对不同肾功能状态的患者，应根据肾小球滤过率的不同设置不同的 NT-proBNP cutoff 值，肾小球滤过率越低，NT-proBNP 的 cutoff 值就应设定得越高。
2. 检测技术的问题：目前的商业化测试方法能非特异性结合患者体内的 proBNP 和 BNP 及其降解产物，并且免疫检测法检测到的“BNP 水平”可能实际上是 proBNP 水平。因此，从商品化试剂盒获得的结果不一定代表着具有生物活性的成熟 BNP 的实际水平。另外，不同试剂盒使用的抗体所针对的表位不同，有的抗体识别 proBNP 和 NT-proBNP 的糖基化位点，有的抗体识别非糖基化位点，结果就会导致对生物标志物水平的高估或低估，影响检测结果的真实性和准确性。因此，不同厂家的试剂盒可能需要采用特定的校准物质和标准品。

### 四、结语

BNP 和 NT-proBNP 生物标志物在临床上对心衰的诊断、预后和风险分层具有重要的价值，但同时因为 BNP 和/或 NT-proBNP 影响因素的复杂性以及当前检测技术上的不完善，临床诊断心衰绝不能仅仅依靠实验室对 BNP 和/或 NT-proBNP 水平的检测，还必须将升高的 BNP 和/或 NT-proBNP 水平与临床上其他检查以及临床医生的综合判断相结合，才能做出正确的心衰诊断。

虽然 BNP 和/或 NT-proBNP 是目前心衰实验室诊断的金标准，但依然难称完美无缺。一些新的心衰生物标志物的出现（如 ST2 等），越来越引起科学家的重视，其必将在未来的心衰实验室诊断中与 BNP 和/或 NT-proBNP 联袂演出。

### 参考文献

1. Büttner P, et al. The role of NT-proANP and NT-proBNP in AF patients: Association with AF progression phenotypes. *Heart Rhythm*. 2018 Mar 28.
2. Samadov F, et al. Influence of collaterals on the left ventricular end-diastolic pressure and serum NT-proBNP levels in patients with coronary chronic total occlusion. *Egypt Heart J*. 2017;69(2):127-132.

3. Lenz M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and high-sensitivity troponin T exhibit additive prognostic value for the outcome of critically ill patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018 Apr 1:2048872618768088.
4. Chen F, et al. The impact of renal function on the prognostic value of N-terminal B-type natriuretic peptide in patients with coronary artery disease. *Cardiol J*. 2018 Apr.
5. Savarese G, et al. Associations with and Prognostic and Discriminatory Role of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure with Preserved vs. Mid-Range vs. Reduced Ejection Fraction. *J Card Fail*. 2018 Mar 26.
6. Verbrugge FH, et al. Spironolactone to increase natriuresis in congestive heart failure with cardiorenal syndrome. *Acta Cardiol*. 2018 Mar 27:1-8.
7. Baggen VJM, et al. Prognostic Value of Serial N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Measurements in Adults With Congenital Heart Disease. 2018;7(7).
8. Arzilli C, et al. N-terminal fraction of pro-B-type natriuretic peptide versus clinical risk scores for prognostic stratification in chronic systolic heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2018 Jan 1:2047487318766580.
9. Meng XB, et al. Value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide on long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2018;46(3):192-197.
10. Castelvécchio S, et al. Longitudinal profile of NT-proBNP levels in ischemic heart failure patients undergoing surgical ventricular reconstruction: The Biomarker Plus study. *Int J Cardiol*. 2018;260:24-30.
11. Willner N, et al. Semaphorin 4D levels in heart failure patients: a potential novel biomarker of acute heart failure? *ESC Heart Fail*. 2018 Mar 10.
12. Holl MJ, et al. NT-proBNP is associated with mortality and adverse cardiac events in patients with atrial fibrillation presenting to the emergency department. *Clin Cardiol*. 2018;41(3):400-405.
13. Wang TKM, et al. Diagnostic Utility of High Sensitivity Troponins for Echocardiographic Markers of Structural Heart Disease. *Med Sci (Basel)*. 2018 Feb 15;6(1).
14. Choi JE, et al. C-reactive protein and N-terminal pro-brain natriuretic peptide discrepancy: a differentiation of adenoviral pharyngoconjunctival fever from Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2018;61(1):12-16.
15. Saleh ZT, et al. The Association Between Depressive Symptoms and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide With Functional Status in Patients With Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2018 Feb 13.
16. Jiang H, et al. Impact of underlying heart disease on the utility of preoperative NT-proBNP in adult cardiac surgery. *PLoS One*. 2018 ;13(2):e0192503.
17. Pan Y, et al. NT-proBNP test with improved accuracy for the diagnosis of chronic heart failure. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9181.
18. Zeng Q, et al. Expression of proBNP and NT-proBNP in Sudden Death of Coronary Heart Disease. *Fa Yi Xue Za Zhi*. 2017 Oct;33(5):476-481.
19. Yang J, et al. Association between increased N-terminal pro-brain natriuretic peptide level and poor clinical outcomes after acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2017;383:5-10.

20. Nijst P, et al. Endovascular shedding markers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: Results from a single-center exploratory study. *Microcirculation*. 2018 Feb;25(2).
21. Berghaus TM, et al. The association of N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide with hemodynamics and functional capacity in therapy-naive precapillary pulmonary hypertension: results from a cohort study. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):167.
22. Cho J, et al. Statin has more protective effects in AMI patients with higher plasma BNP or NT-proBNP level, but not with lower left ventricular ejection fraction. *J Cardiol*. 2018;71(4):375-381.
23. Richards AM. N-Terminal B-type Natriuretic Peptide in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2018;14(1):27-39.
24. Berezin AE1, et al. The utility of biomarker risk prediction score in patients with chronic heart failure. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Oct 15;8(10):18255-64.
25. Streb W, et al. The intracardiac concentrations of the N-terminal-pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and the determinants of its secretion in patients with atrial fibrillation. *Kardiol Pol*. 2018;76(2):433-439.
26. Valaperta R , et al. Cardiac involvement in myotonic dystrophy: The role of troponins and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Atherosclerosis*. 2017 Dec;267:110-115.
27. Suthahar N , et al.Heart failure and inflammation-related biomarkers as predictors of new-onset diabetes in the general population. *Int J Cardiol*. 2018 Jan 1;250:188-194.
28. Moon JM , et al. Serum N-terminal proBNP, not troponin I, at presentation predicts long-term neurologic outcome in acute charcoal-burning carbon monoxide intoxication. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017 Oct 25:1-9.
29. Zelt JGE, et al. N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels Are Related to the Extent of Hibernating Myocardium in Patients With Ischemic Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2017 Nov;33(11):1478-1488.
30. Muresan L , et al. The Role of NT-proBNP in the Diagnosis of Ventricular Arrhythmias in Patients with Systemic Sclerosis. *Iran J Public Health*. 2017 Jul;46(7):906-916.
31. Chang KW, et al. Using biomarkers to guide heart failure management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017 Oct;15(10):729-741.
32. Felker GM, 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. *JAMA*. 2017 Aug 22;318(8):713-720.
33. Dai Y, et al. In-hospital and long-term outcomes of congestive heart failure: Predictive value of B-type and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides and their ratio. *Exp Ther Med*. 2017 Aug;14(2):1715-1721.
34. Clerico A, et al. New issues on measurement of B-type natriuretic peptides. *Clin Chem Lab Med*. 2017 Nov 27;56(1):32-39.
35. Lindholm D, et al. Biomarker-Based Risk Model to Predict Cardiovascular Mortality in Patients With Stable Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug 15;70(7):813-826.
36. Luedde M , et al. Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. *ESC Heart Fail*. 2017 Aug;4(3):282-290.
37. Darce FF, et al. Comparative accuracy of NT-proBNP and MR-proANP for the diagnosis of acute heart failure in dyspnoeic patients. *ESC Heart Fail*. 2017 Aug;4(3):232-240.
38. Khan SS1, et al. Urinary NT-proBNP levels and echocardiographic parameters for patent ductus arteriosus. *J Perinatol*. 2017 Dec;37(12):1319-1324.
39. Song KS1, et al. Ultra-Sensitive NT-proBNP Quantification for Early Detection of Risk Factors Leading to Heart Failure. *Sensors (Basel)*. 2017 Sep 14;17(9).
40. Isah IA1, et al. Usefulness of amino terminal pro-B-type natriuretic peptide in evaluating children with cardiac failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017 Aug;7(4):380-388.
41. Yu J, et al. Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP. *PLoS One*. 2017 Aug 10;12(8).
42. Krzesiński P1, et al. Echocardiographic assessment and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hypertensives with metabolic syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2017 Mar-Apr;26(2):295-301.
43. Abdul Rehman S1, et al. Role of Salivary Biomarkers in Detection of Cardiovascular Diseases (CVD) . *Proteomes*. 2017 Aug 7;5(3).
44. Cao ZP1, et al. Differential expression of B-type natriuretic peptide between left and right ventricles, with particular regard to sudden cardiac death. *Mol Med Rep*. 2017 Oct;16(4):4763-4769.
45. Amdani SM1, et al. NT-pro BNP-A marker for worsening respiratory status and mortality in infants and young children with pulmonary hypertension. *Congenit Heart Dis*. 2018 Mar 25.
46. Liu XY1, et al. Predicting cardiogenic pulmonary edema in heart failure patients by using an N-terminal pro-b-type natriuretic peptide (NT-pro BNP) -based score. *Clin Chim Acta*. 2018 May;480:26-33.
47. Wei XB1, et al. Prognostic value of N-terminal prohormone brain natriuretic peptide for in-hospital and long-term outcomes in patients with infective endocarditis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 May;24(7):676-684.
48. Deng HL, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels associated with severe hand, foot and mouth disease. *BMC Infect Dis*. 2016 Oct 19;16(1):585.

小  
巧  
与  
精  
致  
难  
以  
置  
信  
的  
融  
合



# Immuno-Sign QT-200

**干式荧光免疫定量检测平台**



# Article Abstract Collection

文献摘要

本期文献摘要版块聚焦于利尿钠肽 (natriuretic peptide, NP) 类物质在心力衰竭诊断、预后、风险分层以及治疗监控中的应用, 重点是 BNP 和 NT-proBNP 的临床应用研究。

## 参考文献摘要翻译

1. Büttner P, et al. The role of NT-proANP and NT-proBNP in AF patients: Association with AF progression phenotypes. *Heart Rhythm*. 2018 Mar 28.

### 摘要

背景: 房颤 (AF) 时的电解剖学重构导致疾病的发生和延续。尽管心房利钠肽 (ANP) 在心房中特异性表达并参与心房重构, 但 B 型利钠肽 (BNP) 也与 AF 发生的死亡和心血管事件相关。

目的: 研究 NT-proBNP 和 NT-proANP 水平与三种房颤进展表现型之间的关联: 持续性房颤、左心房直径 (LAD) 扩张和左房低电压区 (LVA)。

方法: 我们在一项发现队列 (n=51) 中研究了 NT-proBNP 和 NT-proANP, 并在首次 AF 导管消融的验证队列 (n=241) 中复制了研究结果。导管消融前收集股静脉血浆标本, 使用高密度图像确定 LVA, 并定义为 <math><0.5\text{mV}</math>。

结果: 在我们的试验队列中 (62±10 岁, 63% 为男性, 其中 59% 的持续性房颤, 22% 的 LVA), LVA 患者的 NT-proANP 水平显著升高 (14.1 对 8.6ng/mL,  $p=0.009$ ), 并且与 LAD 具有相关性 ( $r^2=0.362$ ;  $p=0.011$ ), 但 NT-proBNP 水平未见显著升高。上述结果在验证群组中得到重现 (64±11 岁, 59% 为男性, 其中 59% 的持续性 AF, 27% 的 LVA): 12.7 对 8.8ng/mL,  $p=0.016$  并与 LAD 具有相关性 ( $r^2=0.180$ ;

$p=0.019$ )。NT-proANP 的水平随着四个疾病进展组而增加: 无 LVA 的阵发性房颤、无 LVA 的持续性房颤、有 LVA 的阵发性房颤和有 LVA 的持续性房颤 (平均值分别为 15、20、19 和 27ng/mL,  $p=0.004$ )。

结论: 利尿钠肽对不同的房颤进展表现型表现出不同的敏感性。有必要在更大规模的研究中解决 NT-proANP 在改善个体化治疗和疾病预防方面的作用。

关键词: 房颤进展; NT-proANP; NT-proBNP; 心房颤动; 低电压区; 持续性房颤

2. Samadov F, et al. Influence of collaterals on the left ventricular end-diastolic pressure and serum NT-proBNP levels in patients with coronary chronic total occlusion. *Egypt Heart J*. 2017; 69(2):127-132.

### 摘要

目的: 虽然大量研究显示发育良好的冠状动脉侧支对左心室功能具有保护作用, 但在慢性完全闭塞患者中侧支分级与左心室舒张末期压力之间的关系尚未见研究。另外, 关于侧支对 NT-proBNP 水平的影响数据也存在矛盾之处。本研究的目的是评估慢性完全闭塞患者冠状动脉侧支循环与左心室舒张压和 NT-proBNP 水平之间的关系。

方法: 对 2011 年 6 月至 2013 年 3 月在我院接受冠状动

脉造影的患者进行了回顾性分析。连续 199 例患者中至少有一例主要心外膜冠状动脉完全闭塞的患者，对其临床、生化、血管造影和血液动力学数据进行了评估。根据 Rentrop 分类对冠状动脉侧支循环进行分级。Rentrop 3 级被定义为发育良好，其他级别均被认为是发育差的侧支。

结果：总共在 87 名患者中发现发育良好的侧支，112 名患者的侧支发育差。就左心室末端舒张压（ $16.84 \pm 5.40 \text{ mmHg}$  vs  $16.10 \pm 6.09$ ， $p=0.632$ ）和  $\log \text{NT-proBNP}$ （ $2.46 \pm 0.58$  vs  $2.59 \pm 0.76$ ， $p=0.335$ ）而言，发育良好或发育不良的侧支患者之间没有显著差异。

结论：在冠脉慢性完全闭塞的患者中，即使发育良好的冠脉侧支也不能防止左心室末端舒张压的升高和 NT-proBNP 水平的升高，NT-proBNP 水平是左心室功能障碍的可靠标志。

关键词：冠脉侧支；冠状动脉侧支循环；慢性完全闭塞；侧支循环；冠状动脉闭塞；旋动脉；糖尿病；乙二胺四乙酸；高血压；左前降支；左心室末端舒张压；NT-proBNP；右冠状动脉



3. Lenz M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and high-sensitivity troponin T exhibit additive prognostic value for the outcome of critically ill patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018 Apr 1:2048872618768088.

#### 摘要

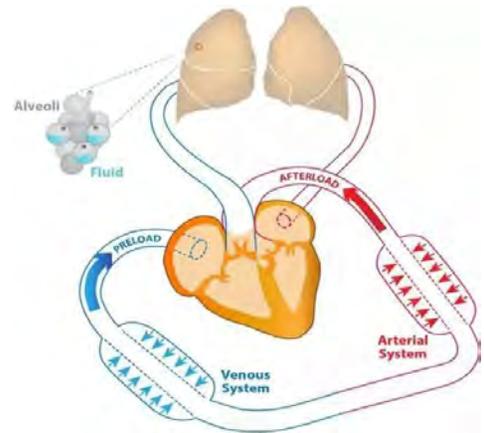
背景：在医疗重症监护室接受治疗的患者患有各种病症，并且常伴有肌钙蛋白 T（TnT）和 N 末端脑利钠肽前体（NT-proBNP）水平升高。这两种标记都可能反映了危重疾病中不同形式的心脏损害。因此，我们的研究目的是检查 NT-proBNP 和超敏 TnT（hs-TnT）对于非选择性危重症患者的协同预后潜能。

方法：我们纳入了在一年内连续入住我们重症监护室的所有患者，不包括那些患有急性心肌梗塞或进行心脏手术的患者，并在入院当天和此后 72 小时测量血浆 NT-proBNP 和 TnT 水平。

结果：纳入的 148 例患者中，男性为 52%，平均年龄为  $64.2 \pm 16.8$  岁，30 天死亡率为 33.2%。与存活者相比，死亡者具有显著升高的 NT-proBNP 和 TnT 血浆水平（ $p < 0.01$ ）。这两种标志物水平均高于中位数的患者 30 天死亡率为 51%，而两种标记物水平均低于中位数的患者的 30 天死亡率为 16.7%（风险比 3.7），因此这两种标志物水平的升高在患者的死亡率方面具有相加作用。上述这些发现与人口因素和临床参数无关（ $p < 0.05$ ）。

结论：我们关于单独的 NT-proBNP 和 TnT 预测价值的发现与文献一致。然而，我们突出了它们表现出的可加性超过了其单独的价值。这可能要归结于基础病理机制的不同以及对协同危险因素的评估。

关键词：NT-proBNP；肌钙蛋白；危重病；2 型心肌梗塞



4. Chen F, et al. The impact of renal function on the prognostic value of N-terminal B-type natriuretic peptide in patients with coronary artery disease. *Cardiol J*. 2018 Apr 3.

#### 摘要

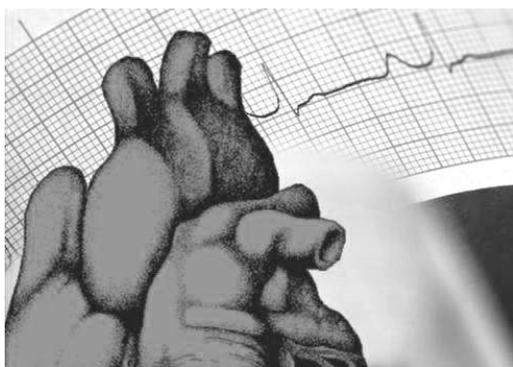
背景：肾功能对 N 末端 B 型利钠肽前体（NT-proBNP）在冠状动脉疾病（CAD）中的预后价值的影响仍不清楚。本研究旨在探讨使用 NT-proBNP 水平对于具有不同肾小球滤过率（eGFR）的 CAD 患者的预后价值。

方法：回顾性分析基于一个单一注册数据库，包括连续入选的 2087 例经冠状动脉造影证实的 CAD 患者。主要终点是全因死亡率。

结果：平均随访时间为 26.4±11.9 个月，197 例死亡。NT-proBNP 水平随着肾功能恶化而增加，基于 eGFR 分层预测终点结果的最佳 cutoff 值也发生变化（eGFR≥90mL/min/1.73m<sup>2</sup> 时为 179.4pg/mL，60<eGFR<90mL/min/1.73m<sup>2</sup> 时为 1443.0pg/mL，eGFR<60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 时为 3478.0pg/mL）。与常规 cutoff 值或总体最优 cutoff 值相比，分层的最优 cutoff 值对每个 eGFR 组的终点预测能力均表现出优异的性能（均采用了最高 Youden's J 统计处理）。随着 eGFR 水平降低，预后能力也下降（eGFR≥90 vs 60-90 vs <60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 三组的优势比分别为 7.7（置信区间 1.7-33.9）、4.8（置信区间 2.7-8.5）、3.0（置信区间 1.5-6.2））。

结论：这项研究表明 NT-proBNP 对于不同肾功能水平的 CAD 患者的预后价值也不同。根据肾功能的差异使用不同的 NT-proBNP cutoff 值提高了 CAD 预后预测的准确性。而且，eGFR 越低，用于预后预测的 NT-proBNP cutoff 值越高。

关键词：NT-proBNP；冠状动脉疾病；预后；肾功能



5. Savarese G, et al. Associations with and Prognostic and Discriminatory Role of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure with Preserved vs. Mid-Range vs. Reduced Ejection Fraction. *J Card Fail.* 2018 Mar 26. pii: S1071-9164(18)30123-4.

#### 摘要

背景：目的是确定 NT-proBNP 水平及其在射血分数中等型心衰（HFmrEF）、射血分数保留型心衰（HFpEF）

和射血分数减少型心衰（HFrEF）中的预后和甄别作用。

方法和结果：对在瑞典心力衰竭登记注册的 9847 名 HFpEF（n=1811；18%）、HFmrEF（n=2122；22%）和 HFrEF（n=5914；60%）的门诊患者进行了研究，上述患者的 NT-proBNP 中位数水平分别为 1428pg/mL、1540pg/mL 和 2288pg/mL。许多因素影响到 NT-proBNP 的水平，造成差异，心房颤动（AF）在 HFmrEF 和 HFpEF 中更为重要，糖尿病和高血压在 HFmrEF 中更为重要，年龄和体重指数在 HFrEF 和 HFmrEF 中更为重要，而不同类型心衰患者的肾功能、纽约心脏协会分类、心率和贫血均相似。因 NT-proBNP 的死亡和死亡/心衰住院的危险比范围为 1.48-2.00，其中 HFmrEF 和 HFpEF 的危险比最大。HFmrEF 与 HFpEF 和 HFrEF 相比，指示死亡和死亡/心衰住院的 AUC 更大，并且在 HFpEF 和 HFmrEF 中会因房颤的发生而变小，但在 HFrEF 中并不因房颤发生而变小。

结论：在 HFpEF，特别是 HFmrEF 中，NT-proBNP 具有更高的预后和甄别能力，但也更易受到混杂因素如房颤的影响。这些数据支持在 HFpEF 和 HFmrEF 试验中使用 NT-proBNP 测量来获得更为适合和扎实的替代终点，并且提示应为不同的合并症量身定制适合的 cutoff 值。

关键词：NT-proBNP；具有中等射血分数的心力衰竭；射血分数保留的心力衰竭；射血分数减少的心力衰竭

6. Verbrugge FH, et al. Spironolactone to increase natriuresis in congestive heart failure with cardiorenal syndrome. *Acta Cardiol.* 2018 Mar 27:1-8.

#### 摘要

背景：急性心力衰竭（AHF）患者入院的最常见原因是出现了血容量超负荷的体征和症状。利尿剂是主要的治疗方法，但仍不清楚最佳类型利尿剂和剂量方案，特别是对于心肾综合征患者的治疗。

方法：这项前瞻性研究旨在包含 80 例具有血容量超负荷和心肾综合征的 AHF 患者。通过 2×2 因子设计，患者被随机分配到：（1）联合使用乙酰唑胺和低剂量袢利尿剂与对照高剂量袢利尿剂；（2）提前口服或排尿时口服公开标签的安体舒通 25mg 相对照。这里报道的是 34/80 名患者完成随访后安体舒通治疗组的结果（由于招募缓慢因此研究停止）。主要研究终点为低钾血症

( $<3.5\text{mmol/L}$ ) 或高钾血症 ( $>5.5\text{mmol/L}$ )。

结果：提前口服安体舒通组与排尿时口服安体舒通组相比，很少出现血钾紊乱，但由于研究募集不完全，这一结果不足（高钾血症：6%比11%；低钾血症分别为13%和28%； $p=0.270$ ）。提前口服安体舒通组24小时后的尿钠排出量也比排尿时口服安体舒通组高（分别为 $314\pm 142$ 和 $200\pm 91\text{mmol/L}$ ； $p=0.010$ ）。72小时后血浆NT-proBNP水平的相对变化在两组间相似（分别为 $-16\pm 29\%$ 和 $-5\pm 45\%$ ； $p=0.393$ ），全因死亡（ $p=0.682$ ）或全因死亡和心力衰竭再入院的组合（ $p=0.799$ ）均无显著性差异。

讨论：将安体舒通提前用于心源性肾病综合征高风险的AHF患者的治疗是安全的，并且增加了钠的排泄。

关键词：利尿剂；高钾血症；低钾血症；排钠；安体舒通；收缩性心力衰竭



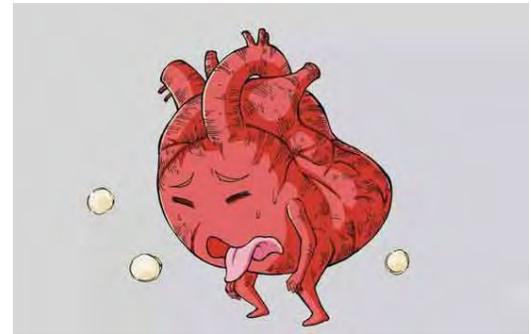
7. **Baggen VJM, et al. Prognostic Value of Serial N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Measurements in Adults With Congenital Heart Disease. 2018;7(7).**

**摘要**

背景：单一的NT-proBNP检测是成人先天性心脏病很好的预后指征。本研究调查成人先天性心脏病患者的NT-proBNP状况，并将这些状况与心血管事件相关联。

方法和结果：在这项前瞻性队列研究中，收入了2011年-2013年在门诊就诊的602名成人先天性心脏病患者。对595名患者（中位年龄33岁[IQR 25-41]，58%为男性，90%为NYHA I）在入选研究时和随后的年度随访中，测量其NT-proBNP水平。主要终点定义为死亡、心力衰竭、住院、心律失常、血栓栓塞事件或心脏

介入治疗；次要终点为死亡或心力衰竭。使用线性混合模型和联合模型对上述重复测量的NT-proBNP水平进行分析。在中位数为4.4年[IQR 3.8-4.8]的随访期间，共收集了2424次重复测量值。主要终点前一年（ $n=199$ ，34%）平均NT-proBNP增加了 $2.9\text{pmol/L}$ ，次要终点前（ $n=58$ ，10%）前一年平均NT-proBNP增加了 $18.2\text{pmol/L}$ ，与之相对比，未达终点的患者的NT-proBNP平均水平则为 $0.3\text{pmol/L}$ 。在NT-proBNP基线水平升高的患者（ $>14\text{pmol/L}$ ， $n=315$ ，53%）中，当调整为基线测量后，重复测量值既与主要终点相关（测量值2倍升高时，危险比达2.08；95%置信区间为1.31-3.87； $p<0.001$ ）和次要终点相关（危险比达2.47；95%置信区间为1.13-5.70； $p=0.017$ ）。



结论：NT-proBNP在上述事件发生之前即增加，特别是在死亡或发展为心力衰竭的患者中。在NT-proBNP升高的成人先天性心脏病患者的年度随访中，系列NT-proBNP测量值可能具有额外的预后价值。

关键词：生物标志物；先天性心脏病；利尿钠肽；预后；系列或连续测量

8. **Arzilli C, et al. N-terminal fraction of pro-B-type natriuretic peptide versus clinical risk scores for prognostic stratification in chronic systolic heart failure. Eur J Prev Cardiol. 2018 Jan 1;2047487318766580.**

**摘要**

背景：西雅图心力衰竭模型或心脏和合并症（3C-HF）评分可能有助于确定患者心力衰竭的风险。但从未直接比较过上述两种评分以及评分与NT-proBNP水平之间关系。

方法：检查稳定收缩期心力衰竭连续患者的数据及其3C-HF数据。一个亚组的患者具有西雅图心力衰竭模型数据。终点是一年全因死亡或心血管死亡。

结果：共有 2023 例患者，年龄  $68 \pm 12$  岁，75% 为男性。在一年的时间点，记录到 198 人死亡（10%），其中 124 人（63%）死于心血管原因。虽然 AUC 没有显著差异，但 NT-proBNP 水平在预测一年全因死亡和心血管死亡方面比 3C-HF 评分显示出更好的重新分类能力。将 NT-proBNP 添加到 3C-HF 评分中显著改善了风险预测。在具有西雅图心力衰竭模型数据（ $n=798$ ）的患者中，对于全因死亡和心血管死亡，西雅图心力衰竭模型评分显示出相似的结果（0.790 和 0.820），NT-proBNP（0.783 和 0.803）和 3C-HF 评分（0.770 和 0.800）也显示出相似的结果。对于两个终点，3C-HF 评分和 NT-proBNP 的组合显示出与西雅图心力衰竭模型评分相似的预后能力。在西雅图心力衰竭模型评分中添加 NT-proBNP，在重新分类方面表现得比单独的西雅图心力衰竭模型评分更好，但对鉴别诊断没有影响。

结论：在收缩性心力衰竭患者中，NT-proBNP 水平对全因死亡和心血管死亡的重新分类能力优于 3C-HF 评分。将 NT-proBNP 加入 3C-HF 评分和西雅图心力衰竭模型评分能显著改善风险分层。

关键词：慢性心力衰竭；临床评分；利尿钠肽；风险分层



9. Meng XB, et al. Value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide on long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2018;46(3):192-197.

#### 摘要

目的：确认 NT-proBNP 预测肥厚型心肌病（HCM）患者远期预后的价值。

方法：对 2009 年 10 月至 2013 年 12 月期间阜外医院 831 例连续性 HCM 患者进行 NT-proBNP 检测，并进行临床随访，时间为  $53.3 \pm 15.4$  个月。根据检测的 NT-proBNP 水平将患者分为三个组：

NT-proBNP < 860 pmol/L ( $n=276$ )，

860 pmol/L  $\leq$  NT-proBNP  $\leq$  1905 pmol/L ( $n=278$ )，

NT-proBNP > 1905 pmol/L ( $n=277$ )，

比较各组间的相关基线资料、实验室检查结果和超声心动图结果。这项研究的主要终点是全因死亡率和心脏移植。采用 Cox 比例风险模型估计风险比（HR）。采用 Kaplan-Meier 分析评估 3 组患者的生存情况。

结果：平均随访（ $53.3 \pm 15.4$ ）个月，37 例患者（4.5%）发生全因死亡或心脏移植，NT-proBNP < 860 pmol/L、860 pmol/L  $\leq$  NT-proBNP  $\leq$  1905 pmol/L、NT-proBNP > 1905 pmol/L 的三组患者中，上述事件的发生率分别为 1.4%（4/276）、4.0%（11/278）、7.9%（22/277）。多变量 Cox 回归分析确定年龄（HR 1.066；95% CI：1.027-1.107）和 NT-proBNP（HR 1.026，95% CI：1.010-1.042）是全因死亡率或心脏移植的独立预测因子。3 组中 NT-proBNP < 860 pmol/L 组存活率最高，NT-proBNP > 1905 pmol/L 组存活率最低（ $p < 0.01$ ）。

结论：NT-proBNP 水平为 HCM 患者的长期不良事件风险分层提供了临床相关信息。

关键词：心肌病；肥厚；心脏移植；死亡；N 端 B 型脑利尿钠肽前体；预后



10. Castelvécchio S, et al. Longitudinal profile of NT-proBNP levels in ischemic heart failure patients undergoing surgical ventricular reconstruction: The Biomarker Plus study. *Int J Cardiol*. 2018; 260:24-30.

#### 摘要

背景：利尿钠肽的血浆浓度对具有左心室（LV）功能障

碍的心力衰竭 (HF) 患者的预后具有预测作用。目前还不清楚心脏手术后的测量结果是否与患者病情有关。我们旨在对接受外科心室重建手术 (SVR) 的缺血性 HF 患者进行前瞻性研究, 连续检测其 N 端 B 型利尿钠肽前体 (NT-proBNP) 水平的纵向特征, 以及不同时间点的 NT-proBNP 水平如何与患者的病情相关联。

方法: 我们中心共有 143 名患有梗塞后左心室重建的患者 (122 名男性, 64±9 岁), 在手术前和手术后 6、12 和 18 个月检测其 NT-proBNP 水平。用生物标志物水平的对数和连续测量的联合建模进行分析, 联合建模是通过混合模型结合 Cox 回归来分析时间和数据的关系。

结果: 手术后第一年生物标志物的平均水平下降约 50%。随时间变化的 NT-proBNP 水平与以下风险相关: 随访期间 NT-proBNP 增加 1% 与复合事件风险增加 1.5% 相关, 与死亡风险增加 4.2% 相关。

结论: 不同时间点的系列检测结果 (增加或减少) 与不良事件风险的变化有关, 因此, 即使在心脏手术后, NT-proBNP 的系列检测也是监测疾病演变的重要指标。

关键词: 缺血性心力衰竭; 利尿钠肽; 结局; 外科心室重建



#### 11. Willner N, et al. Semaphorin 4D levels in heart failure patients: a potential novel biomarker of acute heart failure? ESC Heart Fail. 2018 Mar 10.

##### 摘要

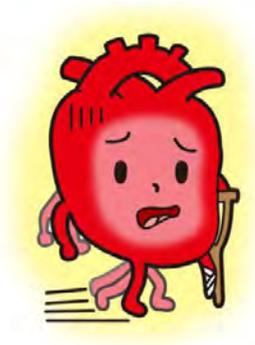
目的: 已知轴突导向因子 4D (Semaphorin 4D, Sema4D) 表达于血小板和 T 细胞上, 并且参与炎症。本研究的目的包括将心力衰竭 (HF) 患者的血清 Sema4D 和血清 NT-proBNP 水平与对照组进行比较, 评估 Sema4D 和 NT-proBNP 水平之间的相关性, 并测量

HF 患者急性加重期和缓解期的 Sema4D 血清水平。

方法和结果: 研究人群包括 45 名诊断为 HF 的患者 (基于超声心动图检查结果, NT-proBNP 水平阳性和正常水平的 C 反应蛋白) 和 11 名健康对照 (宣称无慢性疾病或药物)。采用人口因素、临床数据、实验室数据和超声心动图数据来创建研究数据库。在入院和出院时采集 NT-proBNP 和 Sema4D 血清样品。HF 组的 NT-proBNP 水平显著高于对照组 ( $p < 0.001$ )。HF 患者的 Sema4D 水平显著高于健康对照者 ( $2143.04 \pm 1253$  比  $762.18 \pm 581.6 \text{ ng/mL}$ ,  $p < 0.001$ )。采用线性回归, 发现较高的肌酐水平可以预测较高水平的 NT-proBNP 和 Sema4D (分别为  $p = 0.05$  和  $p < 0.014$ ), 而射血分数降低仅能预测较高的 NT-proBNP 水平, 不能预测较高水平的 Sema4D (分别为  $p < 0.001$  和  $p = 0.87$ )。疾病缓解期, 平均 Sema4D 水平显著降低 ( $3534.94 \pm 1650.55$  比  $2455.67 \pm 1424$ ,  $p = 0.03$ ), 而平均 NT-proBNP 水平没有显著改变。

结论: 心衰患者血清中的 Sema4D 水平显著高于健康对照。临床改善导致 Sema4D 水平迅速降低, 可能反映心衰的炎症因素。这些发现提示 Sema4D 可能用作急性 HF 的诊断性生物标志物。有必要进一步研究 Sema4D 和心衰的关系。

关键词: 心力衰竭; 炎症; NT-proBNP 水平; Semaphorin 4D



#### 12. Holl MJ, et al. NT-proBNP is associated with mortality and adverse cardiac events in patients with atrial fibrillation presenting to the emergency department. Clin Cardiol. 2018; 41(3):400-405.

##### 摘要

背景: 心房颤动 (AF) 是急诊科最常见的心律失常。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分有助于预测血栓栓塞风险; 然

而，其他心脏不良事件的发生率更难以预测。

假设：生物标志物 NT-proBNP 对患有 AF 前往急诊科就医的患者具有预后价值。

方法：在一个为期 1.5 年的时间里，对连续出现在急诊室的患者进行了一项前瞻性研究，他们的心电图时显示有房颤发生。测量这些患者的 NT-proBNP 基线水平。主要终点是全因死亡和主要不良心脏事件（MACE：全因死亡、心肌梗塞或血运重建）。

结果：共纳入了 355 名患者（平均年龄 71 岁，男性 55%）。随访的中位时间为 2 年。校正基线变量后，logNT-proBNP 与死亡（危险比[HR]：1.54；95%置信区间[CI]：1.18-1.99）和 MACE（HR：1.27；95%CI：1.03-1.58）独立相关）。校正基线变异后，NT-proBNP 高值（>500pmol/L）与死亡独立相关（HR：2.26；95%CI：1.19-4.28），当与低值（<250pmol/L）相比较时，高值与 MACE 也有相关的趋势（HR：1.67；95%CI：0.96-2.91）。

结论：在因房颤前往急诊室就医的患者中，较高的 NT-proBNP 值与死亡率和 MACE 增加独立相关。因此，该生物标志物可能在这些患者的管理和治疗中是有用的预后指标。

关键词：心房颤动；急诊科；NT-proBNP 水平；预后价值



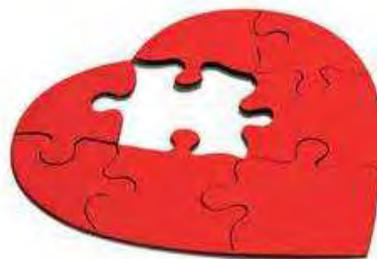
13. Wang TKM, et al. Diagnostic Utility of High Sensitivity Troponins for Echocardiographic Markers of Structural Heart Disease. *Med Sci (Basel)*. 2018 Feb 15; 6(1).

#### 摘要

超敏肌钙蛋白（hs-肌钙蛋白）常规用于诊断心肌梗塞，然而它们在慢性疾病管理中也有价值。这项初步研究评

估了 hs-肌钙蛋白与左室肥厚（LVH）和结构性心脏病（SHD）的超声心动图标记之间的关系。进行 CT 冠状动脉造影检查评估为低中风险的胸痛患者和健康志愿者纳入本研究。将 Hs-肌钙蛋白（Singulex I, Abbott I 和 Roche T）和 NT-proBNP 检测结果与超声心动图中与 SHD 各参数 [包括左室肥大（LVHEcho）和左心房肥大（LAEEcho）] 联系起来分析。本研究包括 78 名接受超声心动图检查的受试者。C 统计学处理结果（95%置信区间）显示，用于预测 LVHEcho 的四种生物标志物为 0.84（0.72-0.92）、0.84（0.73-0.92）、0.75（0.63-0.85）和 0.62（0.49-0.74）；用于预测 LAEEcho 时分别为 0.74（0.6-0.85）、0.78（0.66-0.88）、0.55（0.42-0.67）和 0.68（0.62-0.85）；和复合 SHD 0.79（0.66-0.88），0.87（0.75-0.94），0.62（0.49-0.73）和 0.74（0.62-0.84）。对于 SHD 的最佳临界点分别为 >1.2ng/L，>1.6ng/L，>8ng/L 和 >18pmol/L。这些结果主张 hs-肌钙蛋白作为结构性心脏病筛查工具的潜在作用，并具有确切的意义。

关键词：超声心动图；左室肥大；结构性心脏病；肌钙蛋白



14. Choi JE, et al. C-reactive protein and N-terminal pro-brain natriuretic peptide discrepancy: a differentiation of adenoviral pharyngoconjunctival fever from Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2018; 61(1):12-16.

#### 摘要

目的：在获得病毒-实时聚合酶链反应和眼科检查的结果之前，使用实验室测试来区分腺病毒咽结膜热（PCF）与急性川崎病（KD）。

方法：比较 40 例腺病毒感染患者和 123 例 KD 患者的患者基线特征和实验室基线检测结果。

结果：腺病毒感染患者一般年龄大于 KD 患者（中位

数：3.9年 vs 2年， $p=0.000$ ）。白细胞和血小板计数以及天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶和 NT-proBNP 水平在两组之间显示出显著差异，但是 C-反应蛋白（CRP）水平在两组之间没有显著性差异（ $6.8\pm 3.0\text{mg/dL}$  对  $8.3\pm 5.8\text{mg/dL}$ ， $p=0.126$ ）。在腺病毒感染组中，2例（5%）的 CRP 水平  $<1\text{mg/dL}$ ，3例（7.5%）的 CRP 水平  $<3\text{mg/dL}$ ，30例（75%）的 CRP 水平  $<10\text{mg/dL}$ ，5例（12.5%）的 CRP 水平  $\geq 10\text{mg/dL}$ 。NT-proBNP 水平的 cutoff 值为  $265\text{pg/mL}$ 。将区分界限定义为 CRP  $\geq 3$  或  $<3\text{mg/dL}$  时，NT-proBNP 水平  $<265$  或  $\geq 265\text{pg/mL}$ 。在 35 例腺病毒感染且 CRP 水平  $\geq 3\text{mg/dL}$  的患者中，29 例（82.9%）表现出差异。相反，在 103 例 CRP 水平  $\geq 3\text{mg/dL}$  的 KD 患者中，83 例（80.6%）无差异。两组间的差异有显著性（ $p=0.000$ ）。腺病毒感染患者的 CRP 没有  $<3\text{mg/dL}$  的，其 NT-proBNP 水平也没有  $\geq 265\text{pg/mL}$  的。

结论：CRP 和 NT-proBNP 水平可区分腺病毒 PCF 和急性 KD，灵敏度为 82.9%，特异性为 80.6%。

关键词：腺病毒；C-反应蛋白；区分；川崎病；NT-proBNP



15. Saleh ZT, et al. The Association Between Depressive Symptoms and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide With Functional Status in Patients With Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2018 Feb 13.

#### 摘要

背景：N 端 B 型利尿钠肽前体（NT-proBNP）水平和抑郁症状均各自与心力衰竭（HF）患者的功能状态有关，但它们二者组合起来与功能状态的关联尚未研究。

目的：本研究的目的是确定当抑郁症状与 NT-proBNP 水

平一起考虑时，心衰患者的功能状态评分是否有所不同。

方法：我们研究了 284 名 HF 患者，根据 NT-proBNP 水平的中位数分割和抑郁症状的分界点（贝克抑郁量表  $\geq 14$ ）将他们分为 4 组：（1）NT-proBNP 为  $562.5\text{pg/mL}$  或更低，没有抑郁症状；（2）NT-proBNP 为  $562.5\text{pg/mL}$  或更低，有抑郁症状；（3）NT-proBNP 高于  $562.5\text{pg/mL}$ ，无抑郁症状；（4）NT-proBNP 高于  $562.5\text{pg/mL}$ ，有抑郁症状。用杜克活动状态指数评估功能状态。

结果：非线性回归显示，在控制年龄、性别、处方抗抑郁药和体重指数后，无抑郁症状患者的功能状态评分比有抑郁症状的患者高 2 倍以上，并且与 NT-proBNP 水平高低无关。在存在抑郁症状的情况下，低水平 NT-proBNP 患者与高水平 NT-proBNP 患者之间的功能状态水平没有差异。

结论：仅抑郁症状能预测患者的功能状态，而 NT-proBNP 水平不能。

临床意义：无论心衰严重程度如何，对充分的抗抑郁治疗都可能改善心衰患者的功能状态。



16. Jiang H, et al. Impact of underlying heart disease on the utility of preoperative NT-proBNP in adult cardiac surgery. *PLoS One*. 2018 ; 13(2):e0192503.

#### 摘要

目的：主要目的是在调整已知的其他因素如年龄、性别、肥胖和肾功能后，调查潜在心脏疾病对成人心脏手术患者术前 NT-proBNP 水平的影响。第二个目的是调查术前 NT-proBNP 水平对严重术后心力衰竭（SPHF）和

术后死亡率的预测价值。

方法：一项基于术前 NT-proBNP 水平测量的非选择性回顾性队列研究 (n=2978)，包括 2010 年 4 月至 2016 年 8 月期间在瑞典东南部地区所有接受第一次冠状动脉疾病 (CAD；n=2226) 手术、主动脉瓣狭窄 (AS；n=406) 手术或二尖瓣反流 (MR；n=346) 手术的患者。其他处置手段不包括在内，除了迷宫或三尖瓣手术。

结果：调整其他因素后，AS 或 MR 患者术前 NT-proBNP 水平分别是 CAD 患者的 1.67 倍 ( $p<0.0001$ ) 和 1.41 倍 ( $p<0.0001$ )。NT-proBNP 水平显示出对于 CAD 中 SPHF 具有显著的鉴别诊断作用 (AUC=0.79；95% CI：0.73-0.85， $p<0.0001$ )，对 MR (AUC=0.80，95% CI：0.72-0.87， $p<0.0001$ ) 和 AS (AUC=0.66，95% CI：0.51-0.81， $p=0.047$ ) 也有显著的鉴别诊断作用。在 CAD 患者中，NT-proBNP 水平对术后 30 天或院内死亡率显示出显著的区别 (AUC=0.78；95% CI：0.71-0.85， $p<0.0001$ )。AS 组和 MR 组的死亡人数太少，无法进行分析。NT-proBNP 水平升高是 SPHF 和 CAD 术后死亡的独立风险因子。

结论：即使在调整其他因素后，AS 或 MR 患者术前 NT-proBNP 水平也高于 CAD 患者。在 CAD 和 MR 患者中证实了 NT-proBNP 水平对 SPHF 的预测价值，但在 AS 患者中不太可信。



17. Pan Y, et al. NT-proBNP test with improved accuracy for the diagnosis of chronic heart failure. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(51):e9181.

#### 摘要

已知 NT-proBNP 的循环浓度是心力衰竭的诊断工具。几个因素影响 NT-proBNP 水平，包括年龄、性别和体重指数 (BMI)。因此，NT-proBNP 水平对心力衰竭的诊断敏感性相对较高，但其特异性较低。本研究旨在通过在

诊断试验中纳入多个变量来提高该检查的诊断准确性。将怀疑为慢性心力衰竭的门诊患者分为射血分数减少心衰组、射血分数中等心衰组、保留射血分数心衰组和正常心脏功能组。采用 ROC 曲线的 AUC、cutoff 值和逻辑回归分析来选择模型变量、敏感性和特异性。纳入本研究的总共有 436 名受试者，分为 2 组：模型建立组 (n=300) 和模型验证组 (n=136)。在模型建立组中，NT-proBNP 的 AUC 和 cutoff 值分别为 0.926 和 257.4pg/mL。将年龄、肾小球滤过率、BMI、心房颤动和性别加入到诊断模型后，AUC、敏感性和特异性进一步增加至 0.955 (95% 可信区间 [CI] 0.934, 0.976)、94.2% (原来 93.0%) 和 86.7% (原来 74.2%)。经校正的 NT-proBNP 诊断心力衰竭的 ROC 曲线也显著升高 ( $p=0.037$ )。经校正的 NT-proBNP 诊断心力衰竭的 ROC 曲线可提高对慢性心力衰竭的诊断准确性。



18. Zeng Q, et al. Expression of proBNP and NT-proBNP in Sudden Death of Coronary Heart Disease. *Fa Yi Xue Za Zhi*. 2017 Oct; 33(5):476-481.

#### 摘要

目的：研究前利尿钠肽 (proBNP) 和 N 末端前利尿钠肽 (NT-proBNP) 在冠状动脉粥样硬化性心脏病猝死中的表达变化，探讨其在法医学诊断中的应用。

方法：分别收集正常对照组、冠状动脉粥样硬化性心脏病组和单冠状动脉狭窄组 (每组 20 例) 的心肌和血液标本。免疫组化和 Western blotting 检测心肌组织 proBNP 的表达，逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测 BNP mRNA 的表达。ELISA 法检测血浆 NT-proBNP 含量。

结果：免疫组织化学染色显示 proBNP 在冠状动脉粥样硬化性心脏病猝死组和单冠状动脉狭窄组均呈阳性表达，正常对照组未见阳性表达。冠状动脉粥样硬化性心脏病组和单冠状动脉狭窄组发生猝死时，心肌组织

proBNP 蛋白的相对表达量和 BNP mRNA 的相对表达量及血浆 NT-proBNP 的含量均高于正常对照组 ( $p < 0.05$ )。冠心病组猝死者的血浆 NT-proBNP 含量明显高于单冠状动脉狭窄组 ( $p < 0.05$ )。

结论：在心肌缺血状态下，proBNP 在心肌细胞中的高表达表明，检测血浆中的 NT-proBNP 可用于鉴别诊断冠状动脉粥样硬化性心脏病的程度，并确定猝死是否由冠状动脉粥样硬化性心脏病引起。

关键词：NT-proBNP；冠心病；死亡；突然；法医病理学；pro-BNP



19. Yang J, et al. Association between increased N-terminal pro-brain natriuretic peptide level and poor clinical outcomes after acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2017; 383:5-10.

#### 摘要

背景和目的：已显示 NT-proBNP 与心血管疾病的预后相关，并且急性缺血性中风患者的 NT-proBNP 水平升高。然而，NT-proBNP 与缺血性卒中后预后不良之间的关系仍不确定。本研究的目的是研究检查血清 NT-proBNP 是否与患者的总体临床结局相关，采用了一个急性缺血性卒中患者的大型研究队列。

方法：测量 3126 例急性缺血性卒中患者亚组的基线血清 NT-proBNP 水平，并在中风后 1 年内对患者进行随访以评估其临床结果。使用 Cox 比例风险模型和逻辑回归模型来评估 NT-proBNP 对主要结局（死亡和血管事件的复合结局）和不良功能结局的影响。

结果：在为期 1 年的随访中，确认了 278 例（9.0%）主要结局患者和 685 例（22.1%）功能结局差的患者。主要结局的累积发生率在血清 NT-proBNP 四分位数上增加（log-rank  $p < 0.001$ ）。对于主要结局，最高四分位数与

最低四分位数的危险比（95%置信区间）为 1.47（1.01-2.13），对于死亡，在进行多变量调整后，最高四分位数与最低四分位数的危险比（95%置信区间）为 1.79（1.07-2.98）。此外，血清 NT-proBNP 也与不良功能结局相关（比值比 1.47；95%置信区间，1.11-1.94；Ptrend=0.008）。

结论：这项研究表明，对于具有高血压的缺血性脑卒中患者，其在发生脑卒中后 1 年内 NT-proBNP 水平升高会增加死亡和血管事件复合结局的风险以及不良功能结局，表明 NT-proBNP 可能是缺血性中风潜在的预后因素。

关键词：全因死亡率；功能结局；缺血性中风；NT-proBNP；预后



20. Nijst P, et al. Endovascular shedding markers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: Results from a single-center exploratory study. *Microcirculation.* 2018 Feb; 25(2).

#### 摘要

背景：内皮糖萼降解与心血管疾病中的多种病理生理学过程相关联。

目的：探讨糖萼脱落标记在射血分数保留的心衰（HFrEF）病理生理学中的作用。

方法：在 123 名 HFrEF 患者中，研究了糖萼脱落标志物的浓度、预后价值以及其与其他疾病过程的关联。

结果：HFrEF 患者中的 HA 中位数水平和 syndecan-1 中位数水平分别为 29.4（10.7；61.6）ng/mL 和 48.5（33.6；80.8）ng/mL。总体而言，HFrEF 患者的 HA 水平显著高于健康受试者，但只有 31% 的 HFrEF 患者的 HA 水平高于正常水平。syndecan-1 水平在 HFrEF 患者和健康受试者之间没有显著差异。HA 水平升高的 HFrEF 患者的结局明显较差（logrank=0.01），即便在

对确定的危险因素 (HR2.53 (1.13-5.69) ;  $p=0.024$ ) 进行校正后仍然具有显著差异。脱落标志物水平与神经体液活化 (PRA, 血清醛固酮, NT-proBNP)、心肌损伤 (超敏心肌肌钙蛋白)、炎症 (CRP) 或其他基线特征之间没有显著性关系。

结论: 在 HFrEF 患者部分人群中, 糖萼脱落标记物 HA 显著升高, 也是更差临床结局的独立预测因子。糖萼脱落可能是心衰病理生理学中的另外一个因素, 需要进一步研究。

关键词: 糖萼; 透明质酸; 结局; syndecan-1; 收缩性心力衰竭



21. Berghaus TM, et al. The association of N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide with hemodynamics and functional capacity in therapy-naïve precapillary pulmonary hypertension: results from a cohort study. *BMC Pulm Med.* 2017; 17(1):167.

#### 摘要

背景: NT-proBNP 目前用作肺动脉高压 (PH) 中疾病严重程度的替代指标。然而, NT-proBNP 水平倾向于具有高度可变性, 并且可能与血液动力学和运动能力没有充分的相关性。

方法: 选择 84 例未经治疗的毛细血管 PH 患者, 研究 NT-proBNP 与血液动力学和心肺运动试验 (CPET) 的相关性。

结果: NT-proBNP 水平与血流动力学和 CPET 除心脏指数、扩散能力、运动峰值时的 PaO<sub>2</sub> 和峰值分钟通气量以外的参数显著相关。在大于 65 岁的女性患者中, NT-proBNP 与患者的血流动力学和 CPET 的相关性最好。与慢性血栓栓塞性 PH (CTEPH) 相比, NT-proBNP 与肺动脉高压的 CPET 相关性更好。

结论: NT-proBNP 与前毛细血管 PH 疾病严重程度具有相关性。这种相关性可能是年龄和性别依赖的。可能是由于合并症的原因, NT-proBNP 与 CTEPH 疾病的严重程度没有充分的相关性。

关键词: 年龄; 慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (CTEPH); 运动能力; 性别; 血液动力学; NT-proBNP; 肺动脉高压 (PAH)



22. Cho J, et al. Statin has more protective effects in AMI patients with higher plasma BNP or NT-proBNP level, but not with lower left ventricular ejection fraction. *J Cardiol.* 2018; 71(4):375-381.

#### 摘要

背景: 他汀类药物对更高级别心力衰竭患者的益处尚待确定。本研究根据患者血浆利尿钠肽 (NP) 水平和左室射血分数 (LVEF), 研究他汀治疗是否影响急性心肌梗塞 (AMI) 患者在发生 AMI 后 1 年内的主要复合结局 (MCOs) 和全因死亡。

方法: 分析了来自韩国的两个全国性登记数据库的总共 11492 名 AMI 患者。AMI 患者在入院时按血浆 B 型 NP (BNP) 或 N 末端前 BNP (NT-proBNP) 水平分为四分位。对初始超声心动图显示 LVEF<40% 的患者也进行了评估。评估 AMI 后 12 个月内的总死亡率和 MCO, 包括死亡、非致命性心肌梗塞和血运重建。

结果: 在 AMI 患者中, 9075 例 (79.0%) 患者出院后接受他汀类药物, 其余 2417 例患者 (21.0%) 未接受他汀类药物, 他汀类药物与 MCO 风险降低了 27.8% 具有相关性。在对风险因素进行调整后, 他汀类治疗仅在第三和第四个 NP 四分位数亚组中与较低的 MCOs 和全因死亡率风险比相关, 且仅在中度至高强度他汀类药物治疗时有效。然而, 他汀类药物并未改变 LVEF<40% 的患者的预后。

结论：我们的研究表明，中等强度或高强度他汀治疗与血浆 NP 高水平的 AMI 患者呈现出的较低风险的主要临床结局和全因死亡相关，但对于 LVEF 降低的 AMI 患者无效。

关键词：急性心肌梗塞；B 型利尿钠肽；心力衰竭；他汀类药物

**23. Richards AM. N-Terminal B-type Natriuretic Peptide in Heart Failure. Heart Fail Clin. 2018; 14(1):27-39.**

**摘要**

血浆 NT-proBNP 是心力衰竭 (HF) 指南中的强制性生物标志物。作为治疗试验的纳入标准，NT-proBNP 丰富了试验人群，并且是有效的替代终点。其诊断性能在急性失代偿性心衰 (ADHF) 中得到了最好的验证。NT-proBNP 提供了独立于标准临床预测因子以外的预后信息并改善了风险分层。随着血管紧张素 II 1 型受体阻滞剂和脑啡肽酶抑制剂 (ARNI) 组合的出现，表明 NT-proBNP 与心脏状态存在关联，并成为评估可能发生急性失代偿性心衰 (ADHF) 的生物标志物，可以为接受 ARNI 治疗的心衰患者提供连续监测。

关键词：诊断；心力衰竭；监控；NT-proBNP；预后



**24. Berezin AE1, et al. The utility of biomarker risk prediction score in patients with chronic heart failure. Int J Clin Exp Med. 2015 Oct 15; 8(10):18255-64.**

**摘要：**慢性心力衰竭 (CHF) 仍然是全球心血管死亡的主要原因。目前的风险模型可以提供更好的预测方法，但需要进一步的工具来评估风险。因此，本研究旨在评估生物标志物风险预测评分是否是 CHF 患者三年致命性和非致命性心血管事件风险评估的有力工具。

**方法：**进行了一项关于致死性和非致死性心血管事件发

生率的前瞻性研究，以及 388 例 CHF 患者 3 年观察期间任何原因死亡的发生频率。检测循环水平的 N 末端脑利钠肽前体 (NT-pro-BNP)、半乳糖凝集素-3、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、骨保护素及其可溶性受体 sRANKL、骨桥蛋白、骨连接素、脂联素、内皮细胞凋亡微粒 (EMPs) 和单核祖细胞 (MPCs) 的基数水平。

**结果：**纳入研究的患者中位随访时间为 2.76 年。确定了 285 例心血管事件，其中包括 43 例死亡和 242 例再入院。CHF 患者的临床预后的独立预测因子是 NT-pro-BNP，半乳糖凝集素-3，hs-CRP，骨保护素，CD31(+)/膜联蛋白 V(+)/EMPs 和 EMPs/CD14(+)/CD309(+)/MPC 比率。心血管疾病风险指数是通过数学总和所有等级的独立预测因子计算出来的，这些发生在研究中的患者中。研究结果显示 CHF 患者心血管风险指数的平均值为 3.17 分 (95% CI=1.65-5.10 分)。Kaplan-Meier 分析显示，CHF 患者与少于 4 个单位的患者相比，获得较高的心血管危险评分值的患者具有生存优势。

**结论：**通过测量循环 NT-pro-BNP、半乳糖凝集素-3、hs-CRP、骨保护素、CD31(+)/膜联蛋白 V(+)/EMPs 和 EMPs/CD14(+)/CD309(+)(细胞构建的累积心血管事件的生物标志物风险评分) MPCs 比率，可靠地预测 CHF 患者的概率存活率，无论年龄、性别、左心室收缩功能状态和合并症的数量如何。

关键词：慢性心力衰竭；生物标志物；心血管结局；预测价值

**25. Streb W, et al. The intracardiac concentrations of the N-terminal-pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and the determinants of its secretion in patients with atrial fibrillation. Kardiologia Pol. 2018; 76(2):433-439.**

**摘要：**

**背景：**N 末端 B 型利钠肽 (NT-proBNP) 不仅在心力衰竭 (HF) 中升高，而且在心房纤颤 (AF) 中也升高。NT-proBNP 在 AF 中的作用和分泌模式仍未确定。

**目标：**该研究目的是根据房颤的类型评估患有和未保留左心室射血分数 (LVEF) 的患者的 NT-proBNP 浓度。它也被用来定义心脏内 NT-proBNP 产生的主要来源。此外，它主要研究 NT-proBNP 与反映心室舒展度的一些超声心动图参数之间的关系以及所选择的体能参数。

方法：从 53 例接受 LA 闭塞治疗患者的右心房（RA），左心房（LA）和股动脉（FA）采集血样。30 名患者被分配到组 I（LVEF $\geq$ 50%，无 HF 症状），其余 23 名患者被分配到组 II（LVEF $<$ 50%，HF 症状）。使用 ELISA 测试确定 NT-proBNP 浓度。

结果：在组 I 中，NT-proBNP 在 RA 中的水平最低（阵发性和永久性房颤分别为 460.47 $\pm$ 723.15pg/mL 和 1097.72 $\pm$ 851.42pg/mL），在 LA 中水平较高（阵发性和永久性房颤的发生率分别为 481.5 $\pm$ 724.56pg/mL 和 1188.06 $\pm$ 851.42pg/mL），在 FA 中水平最高（537.77 $\pm$ 808.49pg/mL 和 1188.04 $\pm$ 798.28pg/mL）。在组 II 中，NT-proBNP 值显著高于组 I（ $p<0.01$ ），但类似的 RA 值最低（阵发性和永久性 AF 为 183.47 $\pm$ 1826.08pg/mL 和 2141.68 $\pm$ 1801.69pg/mL），在阵发性房颤和永久性房颤中 LA 观察到中间值（1857.57 $\pm$ 2221.39pg/mL 和 2386.81 $\pm$ 2067.2pg/mL），最高值在 FA 中（分别是 1936.27 $\pm$ 2149.85pg/mL 和 2437.33 $\pm$ 1999.37pg/mL）。在第一组中，来自 LA 的 NT-proBNP 与 LA 面积（ $r=0.56$ ）和 RA 面积（ $r=0.56$ ）相关性最好。在第二组中，来自 LA 的 NT-proBNP 与左心室收缩末期尺寸（ $r=0.57$ ）和体积（ $r=0.6$ ）之间有最强的相关性。

结论：即使没有 HF，大多数房颤患者的 NT-proBNP 也明显升高。LA 分泌 NT-proBNP 也是 HF 患者 NT-proBNP 总体增加的重要因素。在房颤患者中，NT-proBNP 的浓度与心室的重塑相关，但与身体容量无关。

关键词：NT-proBNP 水平；心房颤动；心脏衰竭



26. Valaperta R, et al. Cardiac involvement in myotonic dystrophy: The role of troponins and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Atherosclerosis*. 2017 Dec; 267:110-115.

摘要：

背景和目标：I 型肌强直营养不良（DM1）和 II 型（DM2）是关于多系统的显性遗传性肌营养不良，常常产生心脏损伤。本研究旨在确定该人群中高敏感性心肌肌钙蛋白 T 和 I（hs-cTnT 和 hs-cTnI）以及 N 末端 B 型利钠肽（NT-pro-BNP）的临床意义。

方法：60 名 DM 患者（35 名男性，25 名女性；平均年龄 45.1 岁，范围：12-73 岁）接受临床心脏检查并测量血清中的 hs-cTnT，hs-cTnI，肌酸激酶（CK）和 NT-proBNP 含量。超声心动图评估左心室（LV）射血分数（EF）。

结果：遗传分析显示，60 名患者中有 46 名是 DM1 和 14 名 DM2。血液测量显示 55/60DM 患者中 hs-cTnT 和 CK 持续升高（91.73%）。相反，在整个研究中 hs-cTnI 值持续正常。只有 2 例患者 EF $<$ 50%，这个人群的整体范围在 40%到 79%之间。我们发现 19 例患者心电图异常。其中 13 例显示一度或二度房室传导阻滞（PR 间期 $\geq$ 200ms），4 例显示左束支传导阻滞（LBBB）延长（QRS 间期 $\geq$ 120ms），2 例有不完整束分支阻滞（QRS 持续时间在 110 和 119ms 之间）。排除 EF $<$ 50%的患者后，NT-pro-BNP 测量 $>$ 125pg/mL 是 ECG 异常的独立预测因子。

结论：NT-pro-BNP 水平可被认为临床用于鉴定发生心肌传导异常的风险增加的 DM 患者。

关键词：心肌肌钙蛋白；强直性肌营养不良症；NT-PRO-BNP

27. Suthahar N, et al. Heart failure and inflammation-related biomarkers as predictors of new-onset diabetes in the general population. *Int J Cardiol*. 2018 Jan 1; 250:188-194.

摘要

背景：心力衰竭（HF）和糖尿病（DM）之间存在很强的相互关系，共同的病理生理机制可能是一个解释。因此，我们假设与 HF 相关的生物标志物也可以预测一般人群中的新型 II 型糖尿病。

方法和结果：我们利用预防血管和肾脏终末期疾病（PREVEND）组（平均年龄 48.9 岁，51%女性）研究 7953 名无基线 HF 和 DM 患者的 HF 和 DM 之间的关系。评估多发性 HF 相关炎症相关性和肾功能相关生物

标志物在新发 DM 中的预测效用。HF 发生率为 11.8%，未发生 HF 的患者为 5.4% ( $p < 0.001$ )。发生 DM 的参与者发生 HF 的发生率为 8.5%，而未发生 DM 的发生率为 3.8% ( $p < 0.001$ )。经典的 HF 生物标志物，NT-proBNP 和 hs-TnT 与新发 DM 的风险增加无关。然而，炎症生物标志物 hs-CRP[危险比 (HR) 1.16, (95% CI 1.05-1.29),  $p = 0.005$ ]，降钙素原 [HR 1.34, (95% CI 1.07-1.69),  $p = 0.012$ ]即使在 DM 确定预测因子发生多变量调整后，炎症生物标志物 hs-CRP[危险比 (HR) 1.16, (95% CI 1.05-1.29),  $p = 0.005$ ]、降钙素原 [HR 1.34, (95% CI 1.07-1.69),  $p = 0.012$ ]和 PAI-1 [HR 1.55, (95% CI 1.37-1.75)  $p < 0.001$ ] 与新发 DM 仍然显著相关。

结论：尽管 HF 和 DM 之间有很强的相关性，但预测 HF 的全身性生物标志物在新发 DM 中没有预测价值。这表明与炎症有关的其他间接的病理生理机制可能解释它们之间的强烈关系。

关键词：生物标志物；糖尿病 (DM)；心力衰竭 (HF)；炎症；新发



28. Moon JM, et al. Serum N-terminal proBNP, not troponin I, at presentation predicts long-term neurologic outcome in acute charcoal-burning carbon monoxide intoxication. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017 Oct 25:1-9.

#### 摘要

目的：本研究旨在调查急性部门 (ED) 介绍中的血清 N 末端前脑利钠肽 (NT-proBNP) 和肌钙蛋白 I 水平是否预测急性炭燃烧—氧化碳 (CO) 中毒后的长期神经学结果。

方法：这项回顾性研究包括 220 名患有炭火燃烧 CO 中毒的患者。收集 ED 呈现，治疗，住院期间的临床过程和长期神经学结果中的人口统计学，血清中 NT-proBNP 和肌钙蛋白 I 浓度水平。

结果：急性炭燃烧 CO 中毒后，血清 NT-proBNP 水平中

值为 48.8 (16.5-259) pg/mL, 78 例 (35.5%) 肌钙蛋白 I 升高 ( $> 0.04$  ng/mL)。NT-proBNP 和肌钙蛋白 I 升高组患者在住院期间呼吸衰竭，低血压和心肌损伤以及出院时心理改变 ( $GCS \leq 14$ ) 的发生率高于 NT-proBNP 和正常肌钙蛋白 I 组。急性 CO 中毒 25 个月后持续性严重神经系统后遗症的发生率为 10.9%。NT-proBNP 较高和肌钙蛋白 I 组升高的长期神经系统症状发生率比对应组高。在单因素分析中，对数转换的 NT-proBNP 和肌钙蛋白 I 升高与长期神经系统预后不良有关，但只有经校正的对数转换 NT-proBNP 仍然是多因素分析的独立因素。与包括先前提出的预测因子的预测模型相比，logNT-proBNP 的添加提高了预测长期神经学结果不良的诊断准确性。在固定敏感性分别为 95% 和 99% 时，用于预测长期神经系统恶化结果差的血清 NT-proBNP 值分别为 74.6 pg/mL 和 32.7 pg/mL。

结论：在急性炭燃烧 CO 中毒患者出院后，血管中 NT-proBNP 水平升高与神经递质释放后长期神经系统预后不良的风险相关。NT-proBNP 可显著改善 CO 中毒后长期神经系统不良的患者的危险分层。这个潜在的标志物应该进一步被验证。

关键词：NT-proBNP；肌钙蛋白 I；一氧化碳；中毒

29. Zelt JGE, et al. N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels Are Related to the Extent of Hibernating Myocardium in Patients With Ischemic Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2017 Nov; 33(11):1478-1488.

#### 摘要

背景：N 末端脑利钠肽前体 (NT-proBNP) 和高敏感性心肌肌钙蛋白 T (hs-cTnT) 浓度的升高可以鉴别出心脏事件风险增加的心力衰竭 (HF) 患者。这些生物标志物与冬眠心肌和心肌瘢痕的范围的关系在缺血性左室功能不全和 HF 患者中没有表现出来。

方法：缺血性心力衰竭患者中符合标准并进行灌注和氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描术定义的心肌冬眠和心肌瘢痕被纳入本研究。本研究选取了纽约心脏病协会 II-IV 级 HF 和缺血性心肌病 (射血分数 [EF], 27.9%  $\pm$  8.5%) 的 39 名患者 (平均年龄 67  $\pm$  8 岁)。

结果：冬眠心肌  $\geq 10\%$  的患者血清 NT-proBNP 和 hs-cTnT 水平较  $< 10\%$  的患者升高 (NT-pro-BNP,

7419.10±7169.5pg/mL 比 2894.6±2967.4pg/mL ; hs-cTnT , 789.3±1835.3pg/mL 比 44.8±78.9pg/mL ;  $p<0.05$  )。冬眠心肌的曲线下总体受试者的 NT-proBNP 和 hs-cTnT 分别为 0.76 和 0.78 (  $p<0.05$  )。NT-proBNP (  $p=0.02$  ) 和 hs-cTnT (  $p<0.0001$  ) 水平也与冬眠相关, 尤其是心肌瘢痕 $\geq 10\%$  的患者, 与 EF, 年龄和估计的肾小球滤过率无关。生物标志物水平与没有心肌瘢痕 $\geq 10\%$  的患者没有差异。

结论: 缺血性 HF 冬眠患者 NT-proBNP 和 hs-cTnT 水平升高, 并与冬眠程度相关, 但与心肌瘢痕的存在或程度无关。总之, 这些数据支持 NT-proBNP 和 hs-cTnT 在缺血性 HF 患者中释放的新概念反映了冬眠心肌的存在和程度。



30. Muresan L, et al. The Role of NT-proBNP in the Diagnosis of Ventricular Arrhythmias in Patients with Systemic Sclerosis. *Iran J Public Health*. 2017 Jul; 46(7):906-916.

#### 摘要

背景: 在系统性硬化症患者中, NT-proBNP 是肺动脉高压和心室功能不全的有用诊断标志物, 具有重要的预后意义。本研究的目的是评估 NT-proBNP 水平与硬皮病患者室性心律失常的存在和严重程度之间的关系。

方法: 根据 2014 年 1 月至 2014 年 4 月在罗马尼亚 Cluj-Napoca 风湿病诊所接受的符合 EULAR 标准的系统性硬化症诊断的连续 40 例患者纳入研究。患者接受 12 导联心电图和 24 小时动态心电图心室心律失常评估监测。进行血液样本测试 (包括 NT-proBNP 水平测量), 超声心动图, 肺活量测定, 胸部 X 光和适当的高分辨率胸部 CT 检查。

结果: 60% 的患者 (  $n=24$  ) NT-proBNP 血清水平异常 (  $>125\text{pg/mL}$  ), 10 例患者  $>100\text{PVC}/24\text{h}$ 。NT-proBNP 水平与室性早搏 (PVC) 总数 (  $r=0.445$ ,  $p=0.006$  ), 孤立性 PVC 总数 (  $r=0.493$ ,  $p=0.002$  ), 总数

(  $r=0.379$ ,  $p=0.021$  ) 和 PVC 形态学数量 (  $r=0.501$ ,  $p=0.002$  )。在 24 小时 Holter 心电图监测中, NT-proBNP 血清水平  $>287\text{pg/mL}$  的存在具有 55% 的灵敏度和 93% 的特异性以预测复杂的室性心律失常的存在。

结论: NT-proBNP 水平可能成为评估系统性硬化症患者心律失常风险的有用室性心律失常标志物。

关键词: NT-proBNP 水平; 系统性硬化症; 室性心律失常

31. ChangKW,etal.Usingbiomarkerstoguideheartfailure remanagement. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017 Oct; 15(10):729-741.

#### 摘要

生物标志物已经彻底改变了心力衰竭 (HF) 的诊断, 但目前还不清楚如何使用生物标志物来指导 HF 的管理。覆盖范围: 使用生物标志物指导 HF 管理进行了详尽的文献检索。关于这一主题的参考文献仔细审查了 HF 指南, Medline 被用来确定进一步的参考文献。本综述重点关注脑利钠肽, 肌钙蛋白和 ST2 作为指导 HF 治疗的生物标志物。大多数试验已经检查了慢性 HF 患者的二级预防, HF 的初级预防和急性 HF 治疗的数据正在出现。专家评论: 虽然目前使用生物标志物指导 HF 治疗的数据仍然混杂, 但更多的研究对于更好地理解如何利用生物标志物来改善 HF 治疗是必要的。

关键词: NT-proBNP ; BNP ; 心脏衰竭 ; N 末端 B 型利钠肽 ; NT-proBNP 水平 ; 生物标志物指导疗法 ; proBNP 水平 ; 可溶性 ST2 ; 肌钙蛋白

32. FelkerGM,etal.EffectofNatriureticPeptide-GuidedTherapyonHospitalizationorCardiovascularMortalityinHigh-RiskPatientsWithHeartFailureandReducedEjectionFraction:ARandomizedClinicalTrial. *JAMA*. 2017 Aug 22; 318(8):713-720.

#### 摘要

重要性: 利尿钠肽是心力衰竭 (HF) 严重程度的生化标志物和不良结果的预测因子。较小的研究评估了基于利钠肽水平调整 HF 疗法 (也称“指导疗法”), 结果不一致。

目的: 为了确定 N 末端脑钠利肽前体 (NT-proBNP) 引

导治疗策略是否改善高危 HF 患者和射血分数 (HFrEF) 高危患者的临床转归和常规护理。

设计、定位和参与者：使用生物标志物强化心力衰竭治疗的指导性循证治疗 (GUIDE-IT) 研究是 2013 年 1 月 16 日至 2016 年 9 月 20 日期间在美国和加拿大的 45 个临床地点进行的随机多中心临床试验。本研究计划随机抽取 1100 例 HFrEF 患者 (射血分数 $\leq$ 40%)，前 30 天内利钠肽水平升高，以及既往 HF 事件 (HF 住院或相当) 的历史与 NT-proBNP 指导的策略或常规护理。

干预：患者被随机分配到 NT-proBNP 指导的策略或常规护理。随机接受指导策略的患者 (n=446) 接受滴定的 HF 治疗，目标是实现低于 1000pg/mL 的目标 NT-proBNP。随机接受常规护理的患者 (n=448) 根据已公布的指南进行 HF 护理，重点放在已证实的用于 HF 的神经激素疗法的滴定上。在常规护理组中不鼓励进行 NT-proBNP 测试的系列测量。

主要成果和措施：主要终点是由第一次 HF 住院或心血管死亡率组成的复合终点。预先设定的次要终点包括全因死亡率，HF 住院总天数，存活天数以及因心血管原因未住院，主要终点个体因素和不良事件。

结果：数据和监测委员会建议，计划的 1100 名患者中有 894 名 (中位年龄 63 岁；286 名女性，32%) 参加随访，中位数为 15 个月，因此建议停止研究是没用的。主要终点事件发生在生物标志物指导组 164 名患者 (37%) 和常规护理组 164 名患者 (37%) (校正风险比[HR]，0.98；95%CI，0.79-1.22； $p=0.88$ )。生物标志物指导组的心血管死亡率为 12% (n=53)，常规护理组为 13% (n=57) (HR0.94；95%CI；0.65-1.37； $p=0.75$ )。各组之间的次要终点和 NT-proBNP 水平下降均无显著差异。

结论和相关性：在高风险 HFrEF 患者中，NT-proBNP 指导治疗策略在改善预后方面并不比常规护理策略更有效。



33. Dai Y, et al. In-hospital and long-term outcomes of congestive heart failure: Predictive value of B-type and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides and their ratio. *Exp Ther Med.* 2017 Aug; 14(2):1715-1721.

#### 摘要

B 型利钠肽 (BNP) 和 N 末端脑利钠肽前体 (NT-proBNP) 水平的相对变化可能有助于评估充血性心力衰竭 (CHF) 的风险。然而，入院时这些水平是否能够帮助预测急性加重的结局仍不清楚。目前的研究确定了 BNP，NT-proBNP 及其比例的能力，以预测 CHF 患者的院内和长期结果。入住 Juntendo 大学医院 (日本东京) 的心脏监护病房并发生急性 CHF 的患者连续参加了本次观察性研究。在入院时立即测量血清 BNP 和 NT-proBNP 水平，并研究其他生物标志物和临床数据。在选入的 195 例患者中，有 16 例 (8.2%) 在医院中死于 CHF，124 例 (69.3%) 在中位随访 14 个月后达到死亡率或再入院。多元线性回归分析显示体重指数，低密度脂蛋白胆固醇，血红蛋白，估计的肾小球滤过率和 C-反应蛋白是 NT-proBNP/BNP 比值的独立预测因子。BNP，NT-proBNP 及其比值显著高于住院期间 ( $p<0.05$ )。Logistic 回归分析显示，该比率是院内死亡率和长期结局的独立预测因子。总之，NT-proBNP 与 BNP 的比值更能有效地预测住院的结果，而不仅仅是单一因素，也可能有助于预测 HF 急性加重患者的预后。

关键词：生物标志物；脑利钠肽；心脏衰竭；死亡率

34. Clerico A, et al. New issues on measurement of B-type natriuretic peptides. *Clin Chem Lab Med.* 2017 Nov 27; 56(1):32-39.

#### 摘要

B 型利钠肽 (BNP) 系统的活性激素的测量实际上与无活性肽 N-末端脑利钠肽前体 (NT-proBNP) 相比在临床解释上具有若干分析限制和困难，因为它们具有不同的生物化学和病理生理学特征用于测量的两种肽和质量规格的商业免疫测定方法。由于 NT-proBNP 免疫分析更好的分析特性以及心力衰竭 (HF) 患者 NT-proBNP 水平变化的更容易的病理生理和临床解释，一些作者声称测量无活性肽 NT-proBNP 而不是活性激素 BNP 用于 HF 患者的管理。与非活性 NT-proBNP 相比，活性肽激素 BNP 的测量给出了不同的但互补的病理生理学和临床信

息。具体而言，为生物活性肽 BNP1-32 设置新的更灵敏和特异性的测定应能提供更好的关于循环利钠肽活性的准确信息。总之，目前，临床医生应该准确地考虑患者的临床情况和 BNP 和 NT-proBNP 免疫分析的分析特征，以正确解释商业上可用的实验室方法测量的利钠肽的变化，尤其是在用新型的血管紧张素受体—中性溶酶抑制剂。

关键词：ARNi；B 型利钠肽（BNP）；LCZ696；NT-proBNP 水平；生物标志物指导疗法；心脏衰竭；免疫；抑制；脑啡肽酶



35. Lindholm D, et al. Biomarker-Based Risk Model to Predict Cardiovascular Mortality in Patients With Stable Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug 15; 70(7):813-826.

#### 摘要

背景：目前还没有一个公认模型来预测稳定性冠心病（CHD）的结果。

目的：本研究评估并比较了生物标志物和临床变量的预后价值，以开发基于生物标志物的稳定性 CHD 患者的预测模型。

方法：在包括 13164 例稳定性 CHD 患者的前瞻性随机试验队列中，我们分析了几种候选生物标志物和临床变量，并使用多变量 Cox 回归建立了基于最重要标志物的临床预测模型。主要终点是心血管（CV）死亡，但同时探讨其他重要的模型效果。这是内部 bootstrap 验证，并在另一项研究中的 1547 名患者进行外部验证。

结果：在平均随访 3.7 年期间，共有 591 例 CV 死亡病例。3 种最重要的生物标志物是 NT-proBNP、hs-cTnT 和 N-末端 pro-B 型利钠肽（NT-proBNP），高敏心肌肌

钙蛋白 T（hs-cTnT）和低密度脂蛋白胆固醇，比任何其他生物标志物或临床变量具有更高的预后价值。最终的预测模型包括年龄（A），生物标志物（B）（NT-proBNP，hs-cTnT 和低密度脂蛋白胆固醇）和临床变量（C）（吸烟，糖尿病和外周动脉疾病）。该“ABC-CHD”模型对 CV 死亡具有高判别能力（推导队列中 c 指数为 0.81，验证队列中为 0.78），并且在这两个组中都能起到校准作用。

结论：该模型为预测稳定性 CHD 患者的 CV 死亡提供了一个有力的工具。由于它基于少量容易获得的生物标志物和临床因素，因此可以广泛用于基于 CV 风险补充临床评估和指导管理。（通过启动 Darapladib 治疗试验稳定动脉粥样硬化斑[稳定性]；NCT00799903）。

关键词：N 端 pro-B 型利钠肽；心肌肌钙蛋白；低密度脂蛋白胆固醇；风险预测

36. Luedde M, et al. Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. *ESC Heart Fail*. 2017 Aug; 4(3):282-290.

#### 摘要：

目的：尽管目前有医学治疗方法，慢性心力衰竭（HF）的死亡率仍然很高，因此急需新颖的治疗方式。最近的理论提出了肠道微生物组对心力衰竭发病率和临床过程的可能影响。本研究旨在系统调查心衰患者肠道微生物组是否存在特异性变化。

方法和结果：通过对细菌 16S rRNA 基因进行高通量测序，研究了由缺血性或扩张型心肌病导致射血分数降低的 20 位心力衰竭患者的肠微生物组。通过临床评估和 NT-proBNP 血清水平（n=20）排除微血管谱与其中排除心力衰竭的匹配对照的比较。根据操作分类单位（OTU）分布的 Shannon 多样性指数（其测量个体内  $\alpha$  多样性），HF 病例显示与对照相比名义上显著更低的多样性指数（ $P_{nom}=0.01$ ），并且测试对于属丰度显示出 HF 患者的  $\alpha$  多样性降低的趋势。 $\beta$ -多样性测量（个体间多样性）显示 HF 病例和对照的高度显著分离（例如， $P_{weighted UniFrac}=0.004$ ）。评估核心可测量微生物群（CMM）的个体丰度，在家庭水平上观察到了科氏杆菌科，丹毒丝菌科和 Ruminococcaceae 的显著降低。与此相符，Blautia，Collinsella，uncl。Erysipelotrichaceae 和 uncl。与对照水平的对照相比，Ruminococcaceae 显示 HF 病例显著减少。

结论：心力衰竭患者显示肠道微生物组多样性显著下降以及关键肠道细菌群体下调。我们的数据指出，改变的肠道微生物群是心力衰竭发病机制和发展的潜在参与者。

关键词：16S；多样性；肠道微生物群；心脏衰竭；微生物群



37. Darche FF, et al. Comparative accuracy of NT-proBNP and MR-proANP for the diagnosis of acute heart failure in dyspnoeic patients. *ESC Heart Fail.* 2017 Aug; 4(3):232-240.

#### 摘要

目的：比较利钠肽 ( NPs ) NT-proBNP 和 MR-proANP 在诊断急性心力衰竭 ( AHF ) 中潜在影响 NPs 解释的亚组中的表现。

方法和结果：我们研究了 312 名患者，在最近 2 周内向急诊部门报告呼吸困难发作或慢性呼吸困难加重。NPs 诊断 AHF 的效果在研究组和前面描述的条件用 C 统计进行检验和比较，以混淆 NP 的解释，如老年人肾功能衰竭、肥胖、心房颤动或节奏节律，以及 NT-proBNP 灰色区域。在 139 名患者中诊断为 AHF。在整个研究组中，NT-proBNP 的诊断性能与 MR-proANP 的诊断性能相当。受试者工作特征分析表明，在年龄较大，肾功能衰竭或节奏紊乱的情况下，最佳诊断截断值较高。然而，在总人群中分析的受试者工作特征曲线与在预先确定的亚组中严重肾衰竭、高龄、肥胖、心房颤动和起搏节律以及灰色区 NT-proBNP 值。此外，NT-proBNP 的诊断性能与 MR-proANP 在亚组中的诊断性能相当。

结论：NT-proBNP 和 MR-proANP 对于 AHF 的表现总人群和具有潜在混杂特征的诸如年龄较大，肾功能不全、肥胖、心房颤动和起搏节律的患者或具有 NT-proBNP 的患者中是可以在灰色区域中的值进行比较的。

关键词：AHF；临床亚群；MR-proANP 的；NT-proBNP 水平；ROC 曲线

38. Khan SS1, et al. Urinary NT-proBNP levels and echocardiographic parameters for patent ductus arteriosus. *J Perinatol.* 2017 Dec; 37(12):1319-1324.

#### 摘要

目的：动脉导管未闭 ( PDA ) 在早产儿中很常见，并且伴有严重的疾病。B 型利钠肽 ( BNP ) 在继发于容量超负荷的心室中合成并作为尿中的 N 末端前脑利钠肽 ( NT-proBNP ) 排泄。

学习规划：我们报告了一项对 64 名出生体重  $\geq 1000$  克早产儿的观察性前瞻性研究。超声心动图参数从临床超声心动图获得在生命的第一周进行。在超声心动图同一天测量尿 NT-proBNP/肌酐比值 ( pgmg-1 )。

结果：与中小 PDA ( n=39 ) 相比，大中小 PDA 患者 ( n=39 ) NT-proBNP/肌酐水平显著高于中小 PDA 患者 ( n=10 ) ( 中位数 ( IQ 范围 ) : 2333 ( 792-6166 ) vs 714 ( 271-1632 ) pgmg-1 ,  $p=0.01$  ) , 并与无 PDA ( n=15 ) ( 2333 ( 792-6166 ) 对 390 ( 134-1085 ) pg/mg ,  $p=0.0003$  ) 的婴儿进行比较。如果 PDA 关闭 ( n=17 ) ,  $p=0.001$  或如果 PDA 在治疗后变得更小 ( n=9 ) ,  $p=0.004$  , 则尿中 NT-proBNP/肌酐比例明显较低。尿 NT-proBNP/肌酐水平与导管直径 (  $p<0.0001$  ) 相关，但与 LA/Ao 比值 (  $p=0.69$  ) 或通过导管的血流速度无关 (  $p=0.06$  ) 。

结论：我们的研究结果表明导管直径与早产儿尿中的 NT-proBNP 之间存在正相关。

39. Song KS1, et al. Ultra-Sensitive NT-proBNP Quantification for Early Detection of Risk Factors Leading to Heart Failure. *Sensors (Basel).* 2017 Sep 14; 17(9).

#### 摘要

心血管疾病如急性心肌梗死和心力衰竭在 2015 年造成 1750 万人死亡 ( 占全球死亡人数的 31% ) 。监测循环 N-末端脑钠利肽前体 ( NT-proBNP ) 水平对于检测人群至关重要有心脏衰竭的风险。在本文中，我们描述了一种新型超敏感 NT-proBNP 测试 ( us-NT-proBNP ) ，该测试允许在 25°C 下在 30 分钟内定量循环 NT-proBNP ，线性检测范围为 7.0-600pg/mL。这是关于应用荧光标记的检测抗体，DNA 指导的检测方法和玻璃纤维膜平台

来定量临床样品中 NT-proBNP 的首次报告。空白限度，检测限和定量限分别为 2.0pg/mL、3.7pg/mL 和 7pg/mL。发现在 7-600pg/mL 的整个检测范围内变异系数小于 10%。该测试证实了 NT-proBNP 的特异性，而不受胆红素，脂质内，生物素和血红蛋白的干扰。包含各种 NT-proBNP 水平的血浆样品的连续稀释测试显示浓度线性递减，回归系数为 0.980-0.998。这些结果表明 us-NT-proBNP 测试不会受到血浆成分对临床样品中 NT-proBNP 测量的干扰。

关键词：9GDNAChip；NT-proBNP 水平；心血管疾病；心脏衰竭；左心室肥厚



40. Isah IA1, et al. Usefulness of amino terminal pro-B-type natriuretic peptide in evaluating children with cardiac failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017 Aug; 7(4):380-388.

#### 摘要

背景：已发现氨基末 B 型脑利钠肽前体 (NT-proBNP) 在血浆中的浓度水平在发达国家可用于评估患有心力衰竭的儿童，其中病因主要是结构性心脏损害。来自发展中国家的类似研究很少，这些国家心力衰竭的原因主要是传染源。本文旨在评估血浆中 NT-proBNP 水平与儿童心力衰竭的严重程度，结果和入院时间之间的关系。

方法：受试者是根据修改后的 Ross 标准向诊断为心力衰竭的儿童急诊室 (CHER) 提供的儿童。对照组与年龄相匹配的儿童后续从诊所招募。收集生物数据和社会人口统计信息，同时获得血浆 NT-proBNP 测量结果。数据分析使用 SPSS 完成。

结果：招募了 126 名受试者作为实验组，2 个月至 13 岁间的 126 名健康儿童作为对照组。受试者平均血浆 NT-proBNP 为  $1137.10 \pm 1243.78 \text{ ng/L}$ ，对照组为  $578.00 \pm 665.08 \text{ ng/L}$  ( $t=5.669$ ,  $p<0.001$ )。严重心力衰竭患者的平均血浆 NT-proBNP 明显高于轻度或中度患者 ( $p<0.001$ )。使用受试者工作曲线 (ROC) 分析

(95%CI, 0.659-0.912,  $p<0.001$ )，903.15ng/L 的血浆 NT-proBNP 对识别严重心力衰竭的敏感性和特异性分别为 73.3% 和 72.1%。

结论：心力衰竭患儿的平均 NT-proBNP 值显著高于对照组，并且与中度或轻度心力衰竭患者相比，重度心力衰竭患者的值最高。对于临床诊断为心力衰竭的儿童，应确定血浆 NT-proBNP 水平，以确定患有严重心力衰竭的患者并及时进行治疗。

关键词：心脏衰竭；儿童；N 末端 B 型脑利钠肽前体 (NT-proBNP)

41. Yu J, et al. Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP. *PLoS One.* 2017 Aug 10; 12(8)

#### 摘要

背景：虽然血清中致瘤性 2 (sST2) 的可溶性抑制已知与缺血性心脏病和心力衰竭相关，但是其对 ST 段抬高心肌梗塞 (STEMI) 的预后影响的数据是有限的。我们评估了经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 的 STEMI 患者血清 sST2 和其他血清生物标志物对预后的影响。

方法：所有 323 名接受直接 PCI 的 STEMI 患者连续入组。在急诊室取得血液测试和样本。主要终点事件为 1 年主要不良心血管和脑血管事件 (MACCE)，定义为心血管死亡，非致命性心肌梗死，非致死性中风和缺血驱动血运重建的综合。

结果：平均年龄为  $59.1 \pm 13.1$  岁 (男性 84%)。MACCE (20 例心血管死亡，7 例非致命性心肌梗死，4 例非致死性中风，7 例缺血驱动血运重建) 发生于 38 例患者 (12%)。校正混杂因素后，Cox 回归分析显示高血清 sST2 ( $>75.8 \text{ ng/mL}$  平均值，校正危险比 2.098，95% CI 1.008-4.367,  $p=0.048$ ) 和高血清 NT-proBNP 水平 ( $>400 \text{ pg/mL}$ ，调整后的危险比为 2.606，95% 置信区间为 1.086-6.257,  $p=0.032$ )，在独立预测 MACCE 的一年内。此外，当高血清 sST2 水平与高血清 NT-proBNP 水平相结合时，MACCE 的风险比最高 (校正危险比 7.93，95% CI 2.97-20.38,  $p<0.001$ )。

结论：在发病时血清 sST2 或 NT-proBNP 水平升高可独

立预测 1 年 MACCE，而 sT2 和 NT-proBNP 血清水平升高与 STEMI 直接 PCI 患者预后相关性较差。



42. Krzesiński P1, et al. Echocardiographic assessment and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hypertensives with metabolic syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2017 Mar-Apr; 26(2):295-301.

#### 摘要

背景：N 末端脑利钠肽前体 (NT-proBNP) 释放与左心室扩张和压力超负荷相关。在患有左心室收缩功能受损和保留的患者中观察到利钠肽的血清水平升高。已显示高 NT-proBNP 不仅与前负荷有关，而且与后负荷增加有关，特别是血压和动脉僵硬度。

目的：该研究的目的是评估 NT-proBNP 与高血压伴代谢综合征的超声心动图参数的关系。

材料与方法：该研究组包括 133 名患者（99 名男性，平均年龄 45.9±9.4 岁），至少有 3 个月的动脉高血压病史（1 期和 2 期），并符合代谢综合征的诊断标准。在包括 NT-proBNP 水平的初始临床评估之后，他们进行了二维超声心动图。

结果：60 例受试者（45.1%）出现超声心动图异常，包括 41 例（30.8%）左室舒张功能不全（LVDdf）和 35 例（26.3%）左室肥厚（LVH）。在 LVH 患者中观察到更高的 NT-proBNP 浓度，尤其是存在 LVDdf 时。进一步分析表明，在 LVDdf 患者中 NT-proBNP 与间隔 E'（ $r=-0.38$ ； $p=0.015$ ）和心率（ $r=-0.42$ ； $p=0.006$ ）呈负相关，与左心室舒张末期直径呈正相关  $r=0.46$ ； $p=0.006$ ）和左心室质量指数（ $r=0.49$ ； $p=0.005$ ）。然而，ROC 曲线分析显示在诊断 LVDdf/LVH（曲线下的最大面积 0.571）方面没有 NT-proBNP 水平具有良好的灵敏度和特异性。

结论：即使相对较低的 NT-proBNP 浓度也可以作为左室肥厚和舒张末期舒张的有用指标。然而，在本研究中，没有 NT-proBNP 水平的诊断 LV 异常的令人满意的预测价值。

关键词：超声心动图；左心室舒张功能障碍；左心室肥大；利尿钠肽

43. Abdul Rehman S1, et al. Role of Salivary Biomarkers in Detection of Cardiovascular Diseases (CVD). *Proteomes*. 2017 Aug 7; 5(3).

#### 摘要

人类全唾液 (WMS) 由唾液腺分泌，即口腔的腮腺，颌下/舌下及其他小腺。它是系统分泌的，含有丰富的蛋白质和多肽，可以早期发现传染病和器官相关疾病。通过肌红蛋白 (MYO)、心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、肌酸磷酸激酶 MB (CK-MB)、髓过氧化物酶 (MPO)、脑利钠肽 (NT-1) 检测心血管疾病 (CVD)、WMS 作为液体活检的作用。proBNP、外泌体 miRNA、C-反应蛋白 (CRP)、基质金属蛋白酶-8 (MMP-8)、MMP-9 和 MMP-8 组织抑制剂 (TIMP-1)、白三烯 B4、以下已经在文献中综述了这些内容。

关键词：生物标志物；心血管疾病和诊断；蛋白质；唾液

44. Cao ZP1, et al. Differential expression of B-type natriuretic peptide between left and right ventricles, with particular regard to sudden cardiac death. *Mol Med Rep*. 2017 Oct; 16(4):4763-4769.

#### 摘要：

本研究的目的是研究心脏性猝死 (SCD) 中左心室与右心室 (RV) 之间 B 型脑利钠肽 (BNP) 的差异表达。研究人员对本研究所共 26 例猝死案例进行了研究（生存时间 <30min，死后时间 <48h 或死后 6h 内冷冻）。这些病例包括急性缺血性心脏病 (AIHD, n=15) 和/或没有明显的心肌坏死作为梗塞征象（急性心肌梗死, n=6；缺血性心脏病, IHD, n=9）和致心律失常性右心室心肌病 (ARVC/D, n=5)，除了交通事故和高瀑布没有任何预先存在的心脏病作为对照 (C, 总数 n=6)。采用胶体金法，苏木精-伊红染色，免疫组织化学 (IHC) 和分子病理学方法研究 BNP 在所有病例中的表

达。IHC 结果显示所有组均检测到 BNP 阳性免疫染色；然而，死亡的不同原因没有区别。与对照组相比，AIHD 和 ARVC/D 导致死亡的 NT-proBNP 浓度显著增加。BNPmRNA 的相对定量显示，AIHD 组左心室 (LV) 和 ARVC/D 组右心室内 BNPmRNA 相对表达水平显著升高。与对照组相比，AIHD 组 LV 和 RV 之间的相对定量差异和 BNPmRNA 比率显示出显著更大的值。SCD 患者心肌中 BNPmRNA 和心包液 NT-proBNP 浓度升高，AIHD 患者以左心室功能不全为主，而 ARVC/D 患者以右心功能不全为主。本研究的结果提示可能使用 BNP 的分子病理学来确定 SCD 的终末心脏功能并分析其在法医实践中的致命机制。



45. Amdani SM1, et al. NT-pro BNP-A marker for worsening respiratory status and mortality in infants and young children with pulmonary hypertension. *Congenit Heart Dis.* 2018 Mar 25.

#### 摘要

目标：为了评价儿童肺动脉高压患者 (PH) 发病率和死亡率的预测因素，分析了 PH 的实验室和超声心动图测量。

方法：对 2011 年 1 月至 2016 年 8 月 PH <2 岁的所有婴儿和儿童进行回顾性回顾。相关性采用 Spearman 等级相关系数确定。分析幸存者和非幸存者之间的特征差异并生成 Kaplan-Meier 生存曲线。

结果：56 名患者中，大多数人非常不成熟；非裔美国人种族；并有支气管肺发育不良。死亡的患者更可能患有潜在的先天性心脏病；血液中二氧化碳浓度 ( $pCO_2$ ) 的增加较高，pH 恶化期间相应较大的平均百分比降低和 NT-proBNP 百分比升高；更可能用于肺动脉高压的药物治疗；并具有更高的 RVSP/SBP (%) 比率和 S/D 比率。NT-proBNP 百分比升高与  $pCO_2$  呈正相关；NT-

proBNP 和 RVSP/SBP (%) 比率；和 RVSP/SBP (%) 比率和 S/D 比率。

结论：婴幼儿肺动脉高压患病率和死亡率增加。NT-proBNP 是呼吸急性加重和死亡率的有用生物标志物，并且 RVSP/SBP (%) 比率和 S/D 比率是用于增加死亡率的超声心动图标志。



46. Liu XY1, et al. Predicting cardiogenic pulmonary edema in heart failure patients by using an N-terminal pro-b-type natriuretic peptide (NT-pro BNP) -based score. *Clin Chim Acta.* 2018 May; 480:26-33.

#### 摘要

背景：心源性肺水肿 (CPE) 是一种危及生命的紧急情况，需要积极管理。我们进行这项研究来检验假设，即 N 端 b 型脑利钠肽前体 (NT-pro-BNP) 和一些相关临床因素的组合可以为心力衰竭 (HF) 患者中的 CPE 提供更好的可预测性。

方法：本回顾性研究纳入 2011 年 1 月至 2013 年 12 月住院的成人 HF 患者。在确定 CPE 发生的独立预测因素后，建立了一种新的基于 NT-proBNP 的预测 CPE 的诊断评分。

结果：共纳入 269 例患者 (平均年龄  $74.5 \pm 13.6$  岁；女性 53.9%)，分为 CPE 组 (80 例，29.7%) 和非 CPE 组 (189 例，70.3%)。如“血清 NT-pro-BNP 水平  $>6980 \text{mg/dL}$ ”，“全身血压  $>170 \text{mmHg}$ ”，“心率  $>120 \text{bpm}$ ”，“呼吸音中有罗音”，“颈静脉怒张”，“与 NYHAFcIII/IV”，“与慢性肺病”和“与血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂”被发现与 CPE 的存在有关。提出了一种包含这些风险因素的基于 NT-proBNP 的新型评分系统，并证明其在预测 CPE 方面非常出色。

结论：NT-pro-BNP 评分系统可以预测 HF 患者的 CPE。

关键词：心源性肺水肿；心脏衰竭；NT-PRO-BNP；评分系统



47. Wei XB1, et al. Prognostic value of N-terminal prohormone brain natriuretic peptide for in-hospital and long-term outcomes in patients with infective endocarditis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017 May; 24(7):676-684.

#### 摘要

背景：为了评估 N 末端前 B 型利尿钠肽（NT-proBNP）对感染性心内膜炎患者院内或长期预后不良的影响，采用大样本量的有限研究进行评估。

方法：纳入 703 例感染性心内膜炎患者，根据入院 NT-pro-BNP (pg/mL) 四分位数分为四组：Q1 (<258)，Q2 (258-1054)，Q3 (1055-3522) 和 Q4 (>3522)。多变量回归分析用于确定院内和一年死亡的 NT-proBNP 独立风险。

结果：9.0% 的患者发生院内死亡。院内死亡率从最低 NT-proBNP 四分位数增加（分别为 1.1%、3.4%、9.1% 和 22.3%， $p < 0.001$ ）。在一年的随访期内，29 例患者死亡：第 1 季度 0 例，第 2 季度 7 例（4.6%），第 3 季度 8 例（5.7%），第 4 季度 14 例（12.0%）（ $p < 0.001$ ）。对数转换（lg）NT-proBNP 与 IgC 反应蛋白呈线性相关（ $r = 0.308$ ， $p < 0.001$ ）。多因素分析显示，lgNT-proBNP 是住院期间的独立预测因子（比值比 4.59，95% 置信区间 [CI] 2.45-8.61， $p < 0.001$ ）和 1 年死亡率（危险比 3.11，95% CI 1.65-5.87， $p < 0.001$ ）。此外，NT-proBNP 对于院内死亡的预测能力高于 C-反应蛋白（曲线下面积 0.797 比 0.670， $p = 0.005$ ）。NT-proBNP > 2260 pg/mL 对预测院内死亡敏感性为 76.2%，特异度为 69.1%。Kaplan-Meier 分析显示 NT-proBNP > 2260 pg/mL 的患者预后差于没有患者（log-rank test 18.84， $p < 0.001$ ）。

结论：NT-proBNP 升高与感染性心内膜炎患者的院内和一年死亡率独立相关。

关键词：NT-proBNP 水平；感染性心内膜炎；结果

48. Deng HL, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels associated with severe hand, foot and mouth disease. *BMC Infect Dis.* 2016 Oct 19; 16(1):585.

#### 摘要

背景：严重的手足口病（HFMD）有时与严重并发症有关，如可导致大量儿童死亡的急性心力衰竭。N-末端前脑利钠肽（NT-proBNP）是充血性心力衰竭的敏感和特异性生物标志物。本研究的目的是使用血浆 NT-proBNP 水平来确定儿童 HFMD 的严重程度。

方法：对 2014 年 1 月至 2015 年 10 月间收治的 128 例中国重症手足口病患者和 88 例轻度手足口病患者进行回顾性研究。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析重度手足口病的危险因素。在 128 例严重 HFMD 患者中分析 NT-proBNP 水平，并通过受试者工作特征分析评估 NT-proBNP 的预测值。

结果：控制几种潜在混杂因素的多变量分析显示，肠道病毒 71 感染 [比值比 (OR) 19.944，95% 置信区间 (CI) 6.492-61.271]，外周血白细胞计数 (OR 3.428，95% CI : 1.186-9.914)，空腹血糖或 OR 19.428，95% CI : 2.236-168.784)，降钙素原 (OR 9.084，95% CI : 3.462-23.837 和 NT-proBNP (>125 pg/mL) (OR 16.649，95% CI : 4.731-58.585) 各自与 45 例死亡重度患者 NT-proBNP 前程水平高于 83 例严重患者 (12776 ± 13115 vs 1435 ± 4201 pg/mL， $p < 0.001$ )，NT-proBNP 临界值为 982 pg/mL 预测死亡率，灵敏度为 87%，特异性为 86%。

结论：血浆 NT-pro-BNP 水平似乎是预测手足口病严重程度和死亡率的有用生物学指标。

关键词：疾病严重程度；手足口病；死亡；N-末端脑利钠肽前体



# Immuno-Sign QT-200

## 干式荧光免疫定量检测平台

**智能便捷：**7寸彩色触屏，内置电池

**简单便利：**外接条形码，内置热敏打印机

**准确高效：**重复性精密度高，检查水平可达pg级

**功能众多：**支持多种标志物检测

**高通量运行：**三个独立通道，检测速度高达720个检测/小时

**数据管理功能强大：**立数据自动存档达到十万条以上，轻松连接

HIS和LIS系统，支持WIFI连接



## Featured Article

文献精读

利尿钠肽 (natriuretic peptide, NP) 是一类重要的心血管和肾脏调节介质。其中 B 型利尿钠肽 (BNP) 和 N 末端 B 型利尿钠肽原或前体 (NT-proBNP) 是目前首屈一指的心力衰竭实验室诊断生物标志物。本期文献精读选择了一篇来自梅奥诊所的两位专家撰写的综述, 内容是关于脑啡肽酶 (NEP) 在心肾疾病中的生物化学、治疗作用和生物标志物意义, 仅从题目看似似乎与 BNP 和 NT-proBNP 没有多大关系, 但实际上 NP 类物质是 NEP 催化的底物之一, NEP 可以水解包括 BNP 在内的利尿钠肽类物质, 如 ANP、BNP、CNP 和 URO 等。

该综述还提到心衰的临床治疗, 通过使用抑制脑啡肽酶活性的药物, 可使患者血浆中 NP 浓度升高。亦可直接给予患者人工设计的、能够抵抗 NEP 降解作用的 NP 类药物, 这类人工设计的药物有望为心肾疾病治疗带来新的策略。

当然, 本文也讨论了 NEP 和利尿钠肽作为心衰生物标志物的意义, 探讨了 proBNP、BNP 和 NT-proBNP 之间的相互关系, 并指出当前市场上商品化 BNP 类免疫检测试剂的缺陷, 也为今后不断改进其检测方法及使用恰当的标准品提供了思路。通过研究 NEP 和 NP 类物质之间相互作用的关系有助于我们更清晰地认识 NP 类多肽的生理学和病理生理学意义, 从而将 NP 类多肽在心衰诊断和治疗上的应用有机统一起来。

## 脑啡肽酶在心肾疾病中的生物化学、治疗作用和生物标志物意义

### 摘要

**背景:** 脑啡肽酶 (neprilysin, NEP) 是一种膜结合形式的中性多肽内切酶, 能降解多种生物活性多肽。脑啡肽酶的底物包括利尿钠肽 (natriuretic peptides, NPs), 而利尿钠肽是心血管和肾脏生物学中重要的调节介质。抑制脑啡肽酶活性或给予外源性利尿钠肽已经被作为心肾疾病可能的治疗策略。最近, 在心力衰竭临床试验中已经将 B 型利尿钠肽 (BNP) 或 B 型 N 末端利尿钠肽原 (或称前体) (NT-proBNP)、3'-5' 单磷酸鸟苷酸 (cGMP)、以及可溶性 NEP 作为生物标志物进行研究, 并且开始对这些生物标志物在心衰中的预测价值进行识别。

**内容:** 本文对 NEP 和 NP 的生物学功能进行讨论。尽管未来还需要更多的监控研究, 但通过抑制 NEP 活性并联合肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 拮抗作用来促进 NP 活性, 在心衰治疗中已经被证明是成功的。与抑制 NEP 活性相比, 通过直接给予患者 NP 类多肽来提升 NP 活性可能有潜在的有害性。将抑制 NEP 活性与其他心肾病理生理学途径结合起来是有希望的。最后, 在抑制 NEP 活性的治疗过程中, 监控 BNP/NT-proBNP/cGMP 浓度可能为传统的生物标志物带来补充的价值。将可溶性 NEP 作为一种新的心衰生物标志物仍需进一步的研究。

**总结:** 该综述总结了 NEP 的生物学, 特别聚焦于 NEP 对 NP 调节的作用。NEP 对 NP 的降解作用提供了在心肾疾病治疗中通过抑制 NEP 酶活性这一策略的合理性。我们也描述了当前在心肾疾病治疗中抑制 NEP 酶活性和促进 NP 活性的治疗策略。而且, 我们也讨论了循环形式 NEP 的发现, 即可溶性 NEP 作为生物标志物的可能性。

**原文出处:** Clinical Chemistry 2017;63(1):108-115

**作者:** Chen Y and Burnett, Jr. JC.

脑啡肽酶 (NEP) 由 Kerr 及其合作者在兔肾近曲小管刷状缘膜发现, 也叫中性多肽内切酶 (neutral endopeptidase) 或脑啡肽酶 (enkephalinase)。

## NEP 的生物化学以及 NEP 的抑制

### NEP 的生物化学

NEP 是一种锌依赖的膜金属多肽酶, 其亚单位分子量为 90kDa, 含有糖基化位点, 在哺乳动物中 NEP 是高度保守的。在大鼠和兔子之间, NEP 呈现出高度相似性; 而在人和大鼠之间, NEP 在氨基酸序列上仅有 6 个氨基酸残基不同。NEP 属于中性多肽内切酶的 M13 亚家族, 由一个短的细胞内 N 末端结构域、一个单一的跨膜螺旋、和一个大的 C 末端细胞外结构域组成。酶活性位点位于 NEP 的细胞外结构域。

在 2.1-Å 的分辨率下, 人 NEP 细胞外结构域 (52-749aa) 与抑制剂 phosphoramidon 结合后获得的晶体结构, 揭示 NEP 在细胞外部分有 2 个多重连接的折叠结构域, 呈现出一个含有活性位点的中心腔。NEP 催化底物选择性限制在 3000Da 的原因可能是缘于结构域 2 的分子筛选, 阻止了大的多肽接近活性位点。这或许部分解释了为什么更大的利尿钠肽, 诸如树突棘 NP (DNP)、cenderitide [CD-NP (一种人工设计的含 37 个氨基酸残基的 NP, 由成熟形式的天然人 C 型 NP 的 22 个氨基酸残基与树突棘 NP C 末端 15 个氨基酸残基构成的融合蛋白)]、以及突变形式的心房 NP (MANP) 不是 NEP 催化的良好底物。

### NEP 的底物

NEP 广泛分布于各种组织, 包括肾、肺、脑、心脏和脉管系统。重要的是, 在猪肾组织中使用 NEP 单克隆抗体进行鉴定, 发现肾是其最丰富的来源。NEP 的一个关键特性是它可以裂解和降解多种生物活性多肽 (表 1)。从这个角度来看, NEP 与心血管和肾脏调节有很高的相关性, 理解 NEP 对这些底物的调节对于理解治疗以及对诊断的影响至关重要。

NEP 在疏水性残基 (例如: Phe、Leu、Tyr、Trp) 的氨基侧裂解多肽, 因为它通过切割 Gly3-Phe4 键而水解脑啡肽, 所以之前被命名为脑啡肽酶。大量的工作集中在利尿钠肽上, 因为它们可能在抑制 NEP 的治疗中起关键作用。研究已经证实, 人心房 NP (hANP) 的切割位点是 Cys7-Phe8、Arg4-Ser5、Arg11-Met12、Arg14-Ile15、Gly16-Ala17、Gly20-Leu21 和 Ser25-Phe26, 其中以 Cys7-Phe8 为主要切割位点。人 B 型 NP (hBNP) 切割位点是 Met4-Val5 和 Arg17-Ile18。人 C 型 NP (hCNP) 切割位点是 Cys6-Phe7、Gly8-Leu9、Lys10-Leu11、Arg13-Ile14、Ser16-Met17 和 Gly19-Leu20。另一种 NP, urodilatin (URO), 可以呈现出与 ANP 类似的降解模式, 在 Cys11-Phe12 处具有初始切割位点。应该指出的是, 在形成 URO 的 ANP 的 N 末端添加 4 个 AA 可使得 URO 更加抵抗降解。而 ANP 和 C-型 NP (CNP) 的开环结构则使得 NEP 可通过在 Cys-Phe 处的切割而导致其活性的丧失。

Table 1. NEP substrates and their biological actions, clinical relevance.

| Substrate             | Biological actions of key substrates   |
|-----------------------|--|
| ANP                   | Induces natriuresis, diuresis, vasodilation, antifibrosis, and anti-RAAS.  |
| BNP                   | Induces natriuresis, diuresis, vasodilation, anti-fibrosis, and anti-RAAS. More resistant to NEP degradation than ANP or CNP.              |
| Urodilatin            | Induces enhanced renal effects with vasodilation, antifibrosis, and anti-RAAS. Less susceptible to NEP degradation compared to ANP or CNP. |
| CNP                   | Induces vasodilation and antifibrosis. Highly susceptible to NEP degradation.  |
| Enkephalin            | Opioid receptor agonist, induces analgesia.  |
| Substance P           | Proinflammatory peptide, induces airway smooth muscle constriction.  |
| ANG II                | Induces vasoconstriction.  |
| Insulin B chain       | Part of the insulin chains, controls blood sugar.  |
| Endothelin            | Vasoconstrictor.   |
| A $\beta$             | Substrate of A $\beta$ polymer. A $\beta$ degradation reduces the risk for Alzheimer disease.  |
| Bradykinin            | Vasodilator, induces vasodilation of epicardial coronary and resistance arteries in humans.  |
| Bombesinlike peptides | Stimulate the growth of small-cell carcinoma of the lung.  |

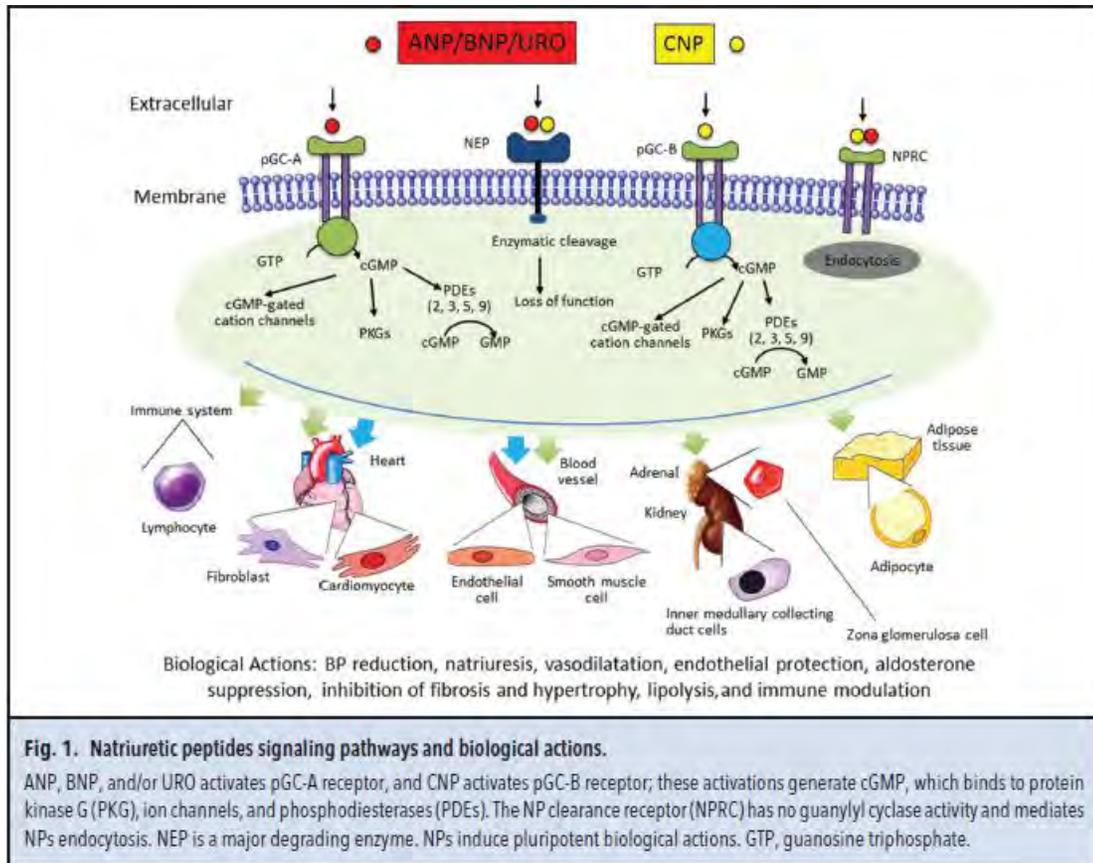
### NEP 和 NP 系统

从生物学的角度来看, NPs 的降解和清除已被认为是控制钠、水平衡和血压稳态的关键调控途径, 这已促使人们产生对 NEP 抑制剂的兴趣, 即以 NEP 抑制剂来提升体内固有 NP 浓

度的治疗策略。Sonnenberg 等人比较了大鼠 NEP 和肾皮质膜的降解产物, 以鉴定大鼠 ANP 的主要降解酶 (rANP)。他们报道 ANP 通过 NEP 裂解, 产生了与通过肾皮质膜降解一致的主要水解产物。因此, 他们得出结论认为 NEP 是 NPs 的主要降解酶, 特别是对 ANP。与野生型小鼠肾脏膜介导的鼠 ANP

降解相比较,通过与 NEP 抑制剂 candoxatrilat 和来自 NEP 缺陷型小鼠的肾脏膜孵育,能导致 ANP 降解显著延迟。与 NEP 在肾脏中的丰富分布一致,大鼠全身放射自显影显示肾脏是参与 hANP 代谢和清除的主要器官。另一种 NP, CNP, 也是 NEP 钟爱的底物, NEP 能使 hCNP 快速降解。相反, BNP 更加抵抗 NEP 的降解作用。体外将纯化的人 NEP 与 hANP、hBNP 和 hCNP 共同孵育,孵育后的 hANP、hBNP 和 hCNP 的动力学数据分别是 (Kcat/Km) CNP 7.85>ANP 5.12>BNP

0.53。其他研究也报道了 hBNP 是 NEP 的不良底物。据报道,啮齿类动物 BNP 对 NEP 降解也具有抵抗性。然而,未来还需要啮齿动物和人类 BNP 代谢差异的比较研究。与 BNP 研究中观察到的结果类似,URO 与 NEP 共同孵育时,URO 的降解速度比 ANP 降解速度相对更慢。在 URO 和 hANP 与 NEP 一起温育的实验中,URO 保持完整或部分降解,而大部分 ANP 降解。这些数据可能为我们提供了新的视野,即利尿钠肽 (NP) 可能正在对抑制 NEP 的治疗方式发挥作用。



### 抑制 NEP 活性

已开发出的 NEP 抑制剂,其通过 NP 和第二信使单磷酸环鸟苷酸 (cGMP) 显示出增强的利尿和利钠作用,特别是在实验性心力衰竭 (HF) 的情况下,内源性 ANP 和 BNP 的浓度增加。之前,我们的实验室报道,长期口服 candoxatril 来抑制 NEP 活性后,延缓了 Na<sup>+</sup>排泄减少的起始时间,增强了 ANP 活性,并抑制了醛固酮的活化。在慢性心衰患者中,NEP 抑制剂 candoxatril 增加了血浆 ANP 水平并促进利钠和利尿。因此,NEP 抑制剂可以作为常规心衰治疗的补充措施。

重要的是,鉴于 NEP 的许多底物是具有血管活性和神经调节特性的肽,抑制 NEP 可能会导致不良副作用。例如,在

阿尔茨海默病病理学中起核心作用的淀粉样蛋白 $\beta$ 也是脑中已知的 NEP 底物,而 NEP 在脑中也有分布。NEP 抑制剂,特别是小分子 NEP 抑制剂能通过心血管疾病患者血脑屏障的可能性,引发了对在治疗心衰患者中使用 NEP 抑制疗法的担忧。因此,在人类疾病中开展 NEP 抑制疗法的监测研究是有必要的。此外,NEP (也常称为急性淋巴瘤母细胞性白血病抗原,CD10) 参与肿瘤细胞增殖和细胞外基质结构调节,这提出了 NEP 功能的多面性问题,即既可抑制或也能促进肿瘤发展。研究表明,NEP 可抑制肺小细胞癌的发生或发展,或可能增强结肠癌的转移。因此,对 NEP 活性的抑制也可能影响肿瘤发生或癌症结局的风险,也需要监视策略。



## 在心衰治疗策略中靶向 NEP

### 选择性抑制 NEP

随着各种 NP 是 NEP 抑制的主要底物的认识,对 NP 生物学的广泛研究已经成为选择性 NEP 抑制剂研究的焦点。如图 1 所示, NP 靶向作用于鸟苷酸环化酶受体 A [pGC-A, 利尿钠肽受体 A (NPRA)] 和 B [pGC-B, 利尿钠肽受体 B (NPRB)]。通过激活 cGMP 和下游信号通路, NP 介导广泛的多向性有益作用。迄今为止, NEP 抑制明显增强了 NP 的生物作用,如 ANP。在肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 未被激活的轻度实验性心力衰竭中, NEP 抑制的作用是利尿钠和心脏减负。相比之下,在 RAAS 激活的严重实验性心力衰竭中, NEP 抑制后的利尿作用则减弱,从而使我们可以初步认识到抑制 NEP 需要同时抑制 RAAS。在人体研究中,也有报道指出靶向 RAAS 的重要性, NEP 抑制剂 candoxatril 也增加了循环血管紧张素 II (ANG II) 浓度。在慢性心衰中, candoxatril 治疗可增加 ANP 和 BNP, 增加利尿和利尿钠, 降低对给药的外源性 ANP 的清除速率。最后, 虽然血浆中 NPs 浓度增加并且肾脏反应增强, 但是在人类心衰中 candoxatril 不能降低全身性和肺血管阻力, 这与在实验性心衰中观察到的现象一致, 即 NEP 抑制的结果是利尿钠和醛固酮抑制, 而对血流动力学并无改善。

### NEP 抑制和血管紧张素 1 型受体拮抗作用联合下的双抑制

基于 RAAS 过度活化会减弱 NEP 抑制对肾脏的作用以及观察到循环 ANG II 随着 NEP 抑制而增加的现象, 出现了 NEP 抑制与血管紧张素 1 型受体 (AT1R) 拮抗作用的同步双重抑制的概念。Margulies 等人在实验性心衰中确认了用血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 来抑制 ANG II, 能够增强 NEP 抑制对肾小球滤过率 (GFR) 和利尿钠的促进作用。此外, ANG II 的肾内给药减弱了 NEP 抑制的作用。最初, 人们为了

追求同时靶向 NEP 和 RAAS 的策略, 开发了血管肽酶抑制剂 (VPIs)。VPI 是单分子实体, 所含的 omapatrilat 是最先进的 NEP 和 ACE 抑制剂。这一新药同时具有 NEP 抑制所发挥的肾和醛固酮抑制作用, 同时具有和 ACEIs 相同的促进血流动力学作用, 并且具有较低的心血管死亡或住院风险。然而, 由于血管性水肿的副作用, 停止了这种药物的临床开发。

VPI 策略的另一种选择是 NEP 抑制与血管紧张素受体阻断的组合。与 ACEI 不同, 血管紧张素受体阻滞剂 (ARB) 不会改变缓激肽代谢, 缓激肽被认为介导了与 VPI 相关的血管性水肿。因此, 出现了一类新的药物, 它结合了 ARBs 和 NEP 抑制剂的作用, 这种新型药物被称为血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂 (ARNis)。

LCZ696 (Entresto) 是目前临床上最先进的 ARNis, 最近已被批准用于治疗心衰。LCZ696 是口服制剂, 通过其含有的缬沙坦成分提供 1:1 比例的血管紧张素 1 型受体 (AT1R) 阻滞作用, 通过其含有的 AHU377 (沙鲁必利) 成分提供 NEP 抑制作用, 后者为前药形式, 但能迅速代谢为活性成分。在 McMurray 等人报道的具有里程碑意义的 PARADIGM-HF 试验中 (n=8442), 在射血分数降低的心衰患者中, 将 LCZ696 与依那普利进行了比较研究。由于 LCZ696 的压倒性益处, 试验提前终止。最新的发现是 LCZ696 在降低心衰死亡和住院风险方面优于依那普利。

### 人工设计的 NP 能抵抗 NEP 的降解

天然 NP 包括 ANP、BNP 和 URO。重组 ANP (卡培他滨) 和重组 BNP (奈西立肽) 已被批准用于急性心衰治疗。URO (ularitide) 目前正在进行 III 期临床试验 (TRUE AHF)。基于 NPs 的生物学 (图 1), 人工设计 NPs (designer NP) 的概念已经开始用于治疗各种心血管病、肾脏病和代谢疾病。Designer NPs 是新型多肽工程的产物, 它对 NP 的氨基酸序列进行了战略性修饰。我们在这个概念背后的理念是生产具有药理学和有益生物学特性的嵌合 NPs, 其治疗作用超越天然 NP, 同时将不良副作用降至最低。另一个目标是设计出对 NEP 高度抵抗的 designer NPs。在人体研究中, designer NPs 的给药策略是皮下注射, 预计未来也可提供口服剂型。

CD-NP (cenderitide) 是一种新型的 37 个氨基酸残基构成的 designer NP, 由天然人 CNP 的 22 个氨基酸残基成熟形式与 DNP C-末端的 15 个氨基酸残基融合构成。第一代 designer NP 保留了 CNP 通过 pGC-B 介导的抗纤维化、抗增殖和抗增生作用和 venovilatation, 以及 DNP 通过 pGC-A 介导的利尿和利尿作用以及醛固酮抑制作用。重要的是, CD-NP 对心脏成纤

维细胞具有抗增殖作用，与 BNP 相比，能刺激成纤维细胞产生更多的 cGMP。体外研究已经证明 CD-NP 是第一个在生理剂量下能够激活 pGC-A 受体和 pGC-B 受体的 NP，并且耐受蛋白水解的能力比 hANP，hBNP 和 hCNP 更强。在正常犬中，静脉输注 CD-NP 即可激活血浆 cGMP，并具有利钠、利尿、抑制 RAAS、减轻心脏负担的作用并且对血压影响最小。与 BNP（奈西立肽）相比，CD-NP 增加了 GFR，并且低血压发生率低于 BNP。在轻度肾功能不全和心脏纤维化伴舒张功能受损的模型中，长期使用 CD-NP 阻止了心脏纤维化并抑制了舒张功能障碍的发展。在健康的人类受试者中，CD-NP 增加了尿和血浆 cGMP 浓度，抑制醛固酮，诱导利尿和利钠反应，同时平均动脉压下降最少。2011 年 3 月，CD-NP 获得了 FDA 的快速通道登记，目前正在进行针对急性期后心衰患者长期使用皮下输注技术的 II 期临床试验。

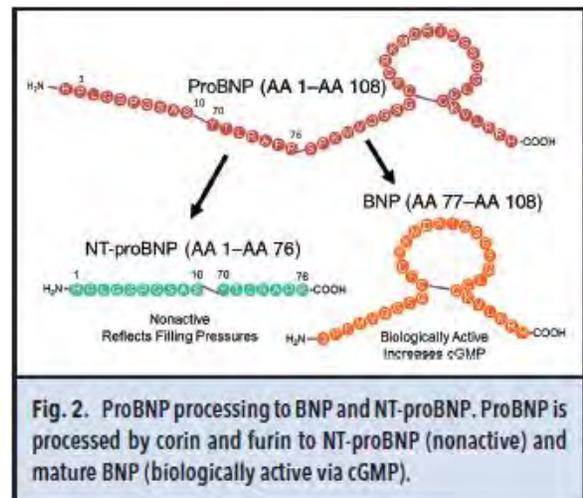


MANP (ZD100) 是梅奥诊所设计的同类最佳的 pGC-A 受体激活剂，其由 ANP 的 28 个氨基酸残基在 C-末端融合至一段新的 12 个氨基酸残基组成的线性肽段构成。在正常犬的体内研究以及高血压和高血压性心衰的模型研究中，MANP 比天然 ANP 或硝酸甘油具有更强的利尿钠、减轻心脏负担、醛固酮抑制和降压作用。这些生物活性增强的机制很可能是由于其显著抵抗 NEP 的降解作用。像 CD-NP 一样，延长的 C 端可能会让 MANP 降低对 NEP 降解的敏感性。最近完成了 MANP 对稳定性高血压人群以及顽固性高血压患者的 I 期临床试验。具体而言，Chen 和合作者报道了每天一次皮下注射 MANP 可降低顽固性高血压患者的收缩压和舒张压，效果持续 24 小时。MANP 增加 GFR 和钠排泄的同时也抑制了醛固酮。由于尚无批准的药物用于顽固性高血压的治疗，而且顽固性高血压与心衰、中风、心肌梗塞和慢性肾病的风险增加有关，所以 MANP 可能是一种治疗机会，可作为直接的 pGC-A 受体激活剂，同时又能高度抵抗 NEP 的降解。

## NEP 及其作为心衰生物标志物的可能性

### BNP 和 NT-proBNP 作为 HF 的生物标志物

BNP 和 NT-proBNP 被广泛用作诊断急性心力衰竭的金标准。Maisel 及其同事报告，BNP 的快速测量可用于确定或排除急性呼吸困难患者是否有心力衰竭。进一步对急诊室就诊的 600 名呼吸困难患者的研究确定了 NT-proBNP 对心衰的诊断价值。BNP 和 NT-proBNP 在心衰中也具有强大的预后价值，检测基线、出院前检测值和水平变化均显示与死亡和未来的结局相关。



作为前激素原，preproBNP (134 个氨基酸残基) 被加工成 proBNP (108 个氨基酸残基)，然后被弗林蛋白酶 (furin) 或丝氨酸蛋白酶 (corin) 切割以产生生物活性 BNP (77-10832 个氨基酸残基) 和无活性片段 NT-proBNP (1-76, 76 个氨基酸残基) (图 2)。BNP 是一种 pGC-A 受体激活剂并产生第二信使 cGMP，诱导多能生物学作用。NT-proBNP 在生物学上无活性并且不与 pGC-A 受体结合。人体中 BNP 的半衰期相对较短，而且在人血浆中 BNP 通过蛋白酶降解和清除受体胞吞作用被迅速降解。NT-proBNP 比 BNP 更稳定，体内保留时间更长。证据还表明，BNP/NT-proBNP 的加工在急性和慢性心衰之间存在差异。Vodovar 及其同事报道了糖基化 proBNP 释放方面的差异。在急性心力衰竭中，proBNP 的释放增加实际上是更多非糖基化 proBNP 的释放，其被弗林蛋白酶迅速加工成有活性的 BNP。相反，慢性心衰中 proBNP 的产生和释放增加实际上是更多糖基化 proBNP 的释放，而后者能抵抗诸如丝氨酸蛋白酶这样的酶的加工处理，导致循环中具有生物活性的 proBNP 浓度更低。因此，对于急性或慢性心衰患者，BNP 或 proBNP 的诊断和预后价值可能会发生某些改变。有人可能推测，就 BNP 而言，与慢性心衰相比，在急性心衰中 NEP 抑制剂更有效，其能导致急性心衰患者体内具有生物

活性的 BNP 浓度增加；相反在慢性心衰患者体内存在高浓度的非生物活性 proBNP，其对 pGC 的激活作用降低。这再次强调了 ANP 作为一种底物在慢性心衰中的重要性，在慢性心衰患者体内 proANP 缺乏糖基化，proANP 和 ANP 具有激活 pGC-A 的生物活性。

### 心衰中的“BNP 悖论”

由于血浆中的高值 BNP 已经成为心衰的有效生物标志物，其治疗益处因此受到质疑，尽管 BNP 的长期给药减轻了心衰患者的心衰症状，但人们认为增加的 BNP 不能防止充血、钠和水潴留以及血管收缩。后来用质谱技术和单克隆抗体技术对 BNP、NT-proBNP 和 proBNP 进行了更深入的分析，心衰中的这种“BNP 悖论”得到了部分解释。这些工作表明，目前的商业化测试方法能非特异性结合 proBNP 和 BNP 及其降解产物，并且免疫检测法检测到的大多数 BNP 免疫反应性形式代表着 proBNP。因此，从以前的市售试剂盒获得的结果不一定代表着具有生物活性的成熟 BNP 的实际值。我们实验室完成的工作清楚地表明，在心衰患者的血浆中，质谱未检测到 BNP 或极低浓度的 BNP。在测量过程中，由于诸如二肽基肽酶 IV 和 NEP 这样的蛋白酶的水解作用，BNP 在血浆中很快生成降解产物。较高的 proBNP 值可能是由于心衰导致 proBNP 产生过度，阻碍了 proBNP 加工成为 BNP，和/或 BNP 降解加速。然而，应该指出的是，proBNP 不同于可激活 pGC-A 的 proANP，proBNP 是 pGC-A 的不良活化剂，这强调了心衰患者体内高浓度的 proBNP 代表着受体活化能力下降的一种分子形式。

如上所述，这些研究符合 NEP 能降解 ANP、BNP，且 NPs 能通过 pGC-A 受体产生 cGMP 的概念。对心衰患者使用 NEP 抑制剂和血管紧张素受体阻断剂的双重抑制作用，其血浆 BNP 浓度随着 NT-proBNP 减少而增加。传统理论认为，心衰患者 BNP 水平升高预示着预后较差，并且是一种需要增加药物剂量/手段的信号。然而，NEP 抑制导致的 BNP 浓度增加与药物对靶标的作用是一致的。在 NEP 抑制治疗期间，底物 ANP 和 BNP 被保护免于降解，因此，它们的第二信使 cGMP 浓度也随之增加。尿中 cGMP 的增加反映了 NEP 抑制是通过增加 cGMP 含量而使得多肽水平上升的事实。此外，NT-proBNP 的下降不是因为被 NEP 所降解，而是对 NPs/cGMP 的生物反应性的一种信号，是心房压力下降和 NP 分泌的结果所致。此外，有一个假设，Entresto 可能会增加 NT-proBNP 和

proBNP 的糖基化，导致 NT-proBNP 减少和 BNP 测量值增加。Packer 等人的标志性工作支持了一个概念，即应该在 NEP 抑制治疗时测量 BNP、NT-proBNP 以及 cGMP 值，从而为深化对心衰病理生理学以及治疗手法的理解提供帮助。

### 可溶性 NEP 在心衰中的预测价值

很多研究已经展示了 NEP 的另一种形式，即可溶性 NEP，其存在于血浆和尿液中。与膜结合的 NEP 类似，可溶性 NEP 仍具有酶降解多肽的活性。在由 Aviv 等人进行的实验中，研究人员能够检测到尿液中存在大量的 NEP，其活性受到 NEP 抑制剂抑制，且呈剂量依赖性。

最近有报道可溶性 NEP 与心衰的预后和结局相关。具体而言，已显示循环血浆的 NEP 浓度与未来慢性心衰的结局相关。具有较高水平 NEP 的患者发生心血管死亡或心衰住院的几率显著高于 NEP 水平较低的患者。在另一项保留射血分数的心衰研究中，研究者没有观察到可溶性 NEP 浓度与心衰住院和/或死亡之间的显著性关联。有限的患者数量和试验支持具有二者之间具有正相关，同时有两项研究结果之间存在不一致，因而可溶性 NEP 是否是一个可靠的心衰预后生物标志物还是个问题。总之，血浆可溶性 NEP 是有希望的心衰结局预测指标，但其在临床中的应用还需要进一步研究。

### 总结

NEP 抑制和 NP 治疗已经成为有希望的心衰治疗策略。LCZ696 (Entresto) 的成功支持了这样的理念，即 NEP 抑制联合 RAAS 抑制具有更多的益处，并能降低单用 NEP 抑制引起的风险。但是，NEP 抑制产生了脱靶效应，需要密切监视。另一种策略是使用耐受 NEP 降解的 NPs，可能更具有特异性。BNP 和 NT-proBNP 是心衰诊断的金标准生物标志物。越来越多的证据支持这样的结论，即“BNP 悖论”是由不准确的分析测量引起的，由于 proBNP 的免疫反应性使得血浆 BNP 浓度被高估 (BNP 缺陷，降低了 BNP 的可用性)。重要的是，在 ARNi 治疗期间，BNP 浓度和 cGMP 浓度平行增加，而同时 NT-proBNP 浓度下降，这个发现支持使用 BNP、NT-proBNP 和 cGMP 三联生物标志物来指导 ARNis 的治疗。最后，可溶性 NEP 及其与心衰结局的正相关使其成为有希望的预后生物标志物。然而，其对心衰的预测价值尚未确立，需要进一步研究。

# Biochemistry, Therapeutics, and Biomarker Implications of Neprilysin in Cardiorenal Disease

Yang Chen<sup>1,2\*</sup> and John C. Burnett, Jr.<sup>2</sup>

**BACKGROUND:** Neprilysin (NEP) is a membrane-bound neutral endopeptidase that degrades a variety of bioactive peptides. The substrates include natriuretic peptides (NPs), which are important regulating mediators for cardiovascular and renal biology. Inhibition of NEP activity and exogenous NP administration thus have emerged as potential therapeutic strategies for treating cardiorenal diseases. More recently, B-type natriuretic peptide (BNP) or N-terminal-proBNP (NT-proBNP), 3'-5' cyclic guanosine monophosphate (cGMP), and soluble NEP as biomarkers have also been investigated in heart failure (HF) trials and their predictive value are beginning to be recognized.

**CONTENT:** The biological functions of NEP and NPs are discussed. Enhancing NPs through NEP inhibition combined with renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) antagonism has proved to be successful in HF treatment, although future surveillance studies will be required. Direct NP enhancement through peptide delivery may have fewer potentially hazardous effects compared to NEP inhibition. Strategies of combined inhibition on NEP with other cardiorenal pathophysiological pathways are promising. Finally, monitoring BNP/NT-proBNP/cGMP concentrations during NEP inhibition treatment may provide supplemental benefits to conventional biomarkers, and the identification of soluble NEP as a novel biomarker for HF needs further investigation.

**SUMMARY:** In this review, the biology of NEP is summarized, with a focus on NP regulation. The degradation of NPs by NEP provides the rationale for NEP inhibition as a strategy for cardiorenal disease treatment. We also describe the current therapeutic strategies of NEP inhibition and NP therapeutics in cardiorenal diseases. More-

over, the discovery of its circulating form, soluble NEP, as a biomarker is also discussed.

© 2016 American Association for Clinical Chemistry

Neprilysin (NEP)<sup>3</sup> (neutral endopeptidase, enkephalinase, E.C.24.11) was discovered from rabbit kidney proximal tubule brush border membranes by Kerr and coworkers (1).

## Biochemistry of NEP and NEP Inhibition

### Biochemistry of NEP

NEP is a zinc-dependent membrane metalloproteinase with a subunit molecular weight of 90 kDa and contains glycosylation sites (2). NEP is highly conserved among mammals, with strong similarity between rat and rabbit and only a 6-amino acid (AA) difference in sequences between human and rat. NEP belongs to the M13 subfamily of neutral endopeptidases and consists of a short intracellular N-terminal domain, a single transmembrane helix, and a large C-terminal extracellular domain (3). The enzyme active site is located in the C-terminal extracellular domain.

The crystal structure of the extracellular domain (residues 52–749) of human NEP bound to the inhibitor phosphoramidon at 2.1-Å resolution revealed that extracellular NEP exists as 2 multiply connected folding domains that embrace a large central cavity containing the active site (3). The selectivity of NEP substrates limited to 3000 Da (3) probably results from the molecular sieving function of domain 2, which restricts the active site access by larger peptides. This may partly explain why larger natriuretic peptides (NPs) such as dendroaspis NP

<sup>1</sup> Biochemistry and Molecular Biology Graduate Program, Mayo Graduate School, Rochester, MN; <sup>2</sup> Cardiorenal Research Laboratory, Department of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester MN.

\* Address correspondence to this author at: Research Laboratory, Guggenheim 915, Mayo Clinic, 200 First St. SW, Rochester, MN 55905. Fax 507-266-4710; e-mail chen.yang@mayo.edu.

Received June 29, 2016; accepted September 27, 2016.

Previously published online at DOI: 10.1373/clinchem.2016.262907

© 2016 American Association for Clinical Chemistry

<sup>3</sup> Nonstandard abbreviations: NEP, neprilysin; AA, amino acid; NP, natriuretic peptide; DNP, dendroaspis NP; CD-NP, cenderitide (a 37-AA designer NP consisting of the mature 22 AA form of native human C type NP fused with the 15-AA C-terminus of dendroaspis NP); MANP, mutant atrial NP; hANP, human atrial NP; hBNP, human B-type NP; hCNP, human C-type NP; URO, urodilatin; ANP, atrial NP; CNP, C-type NP; rANP, rat ANP; cGMP, cyclic guanosine monophosphate; HF, heart failure; Aβ, amyloid β; pGC-A, particulate guanylyl cyclase receptor A; pGC-B, particulate guanylyl cyclase receptor B; NPRA, natriuretic peptide receptor A; NPRB, natriuretic peptide receptor B; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; ANG II, angiotensin II; AT1R, angiotensin type 1 receptor; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; GFR, glomerular filtration rate, VPI, vasopeptidase inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNis, angiotensin receptor-neprilysin inhibitors; FDA, Food and Drug Administration; NT-proBNP, N-terminal proBNP; MS, mass spectrometry.

| Substrate             | Biological actions of key substrates   |
|-----------------------|--|
| ANP                   | Induces natriuresis, diuresis, vasodilation, antifibrosis, and anti-RAAS.  |
| BNP                   | Induces natriuresis, diuresis, vasodilation, anti-fibrosis, and anti-RAAS. More resistant to NEP degradation than ANP or CNP.              |
| Urodilatin            | Induces enhanced renal effects with vasodilation, antifibrosis, and anti-RAAS. Less susceptible to NEP degradation compared to ANP or CNP. |
| CNP                   | Induces vasodilation and antifibrosis. Highly susceptible to NEP degradation.  |
| Enkephalin            | Opioid receptor agonist, induces analgesia.  |
| Substance P           | Proinflammatory peptide, induces airway smooth muscle constriction.  |
| ANG II                | Induces vasoconstriction.  |
| Insulin B chain       | Part of the insulin chains, controls blood sugar.  |
| Endothelin            | Vasoconstrictor.   |
| A $\beta$             | Substrate of A $\beta$ polymer. A $\beta$ degradation reduces the risk for Alzheimer disease.  |
| Bradykinin            | Vasodilator, induces vasodilatation of epicardial coronary and resistance arteries in humans.  |
| Bombesinlike peptides | Stimulate the growth of small-cell carcinoma of the lung.  |

(DNP), cenderitide [CD-NP (a 37-AA designer NP consisting of the mature 22-AA form of native human C type NP fused with the 15-AA C- terminus of dendroaspis NP)], and mutant atrial NP (MANP) are poor substrates for NEP (4–6).

#### NEP SUBSTRATES

NEP is widely distributed in various tissues, which include kidney, lung, brain, heart, and vasculatures. Importantly, the kidney is the richest source, which was identified with the use of an NEP monoclonal antibody in porcine renal tissues (7). A critical property of NEP is that it cleaves and degrades a variety of bioactive peptides (Table 1). From this perspective, NEP has high relevance to cardiovascular and renal regulation, and understanding the modulations of these substrates by NEP is critical for understanding therapeutic as well as diagnostic implications.

NEP cleaves peptides at the amino side of hydrophobic residues (e.g., Phe, Leu, Tyr, Trp) and was previously given the name enkephalinase, as it hydrolyzes enkephalin at its Gly3-Phe4 bond. Extensive work has focused on the NPs, as they may play a key role in the therapeutics of NEP inhibition. Studies have established that the cleavage sites of human atrial NP (hANP) are Cys7-Phe8, Arg4-Ser5, Arg11-Met12, Arg14-Ile15, Gly16-Ala17, Gly20-Leu21, and Ser25-Phe26, with Cys7-Phe8 as the primary cleavage site (8). Human B-type NP (hBNP) cleavage sites are Met4-Val5 and Arg17-Ile18 (8). Human C-type NP (hCNP) cleavage sites are Cys6-Phe7, Gly8-Leu9, Lys10-Leu11, Arg13-Ile14, Ser16-Met17,

and Gly19-Leu20 (8). Another NP, urodilatin (URO), may present a similar degradation pattern as ANP, with an initial cleavage site at the Cys11-Phe12 (9). It should be noted that the addition of 4 AA to the N-terminus of ANP that forms URO renders URO more resistant to degradation. The open ring structure of ANP and C-type NP (CNP) by NEP cleavage at Cys-Phe leads to the loss of activity.

#### NEP AND THE NP SYSTEM

From a biological perspective, the degradation and clearance of NPs have been implicated as a critical regulatory pathway controlling sodium, water balance, and blood pressure homeostasis, which has prompted interest in NEP inhibitors as a therapeutic strategy to potentiate native NPs. Sonnenberg et al. compared the degradation products by rat NEP and kidney cortex membrane to identify the major degrading enzyme of rat ANP (rANP). They reported that ANP cleavage by NEP produces a major hydrolytic product that is consistent with kidney cortex membrane degradation (10). Thus, they concluded that NEP is the major degrading enzyme for NPs, particularly ANP. Compared to murine ANP degradation by wild-type mice kidney membranes, incubation with the NEP inhibitor candoxatrilat and membranes from NEP-deficient mice resulted in substantial delay in ANP degradation (11). Consistent with the rich distribution of NEP in the kidney, whole-body radioautography in rats revealed that the kidney is the predominant organ involved in hANP metabolism and clearance (12). Another NP, CNP, is also a preferred substrate for NEP

in which hCNP is quickly degraded (8). In contrast, BNP is more resistant to NEP degradation (8). In vitro kinetic data for hANP, hBNP, and hCNP incubated with purified human NEP were ( $K_{cat}/K_m$ ) CNP 7.85>ANP 5.12>BNP 0.53 (8). Other studies have reported that hBNP is a poor substrate of NEP (13, 14). Rodent BNP has also been reported to be resistant to NEP degradation (11, 15, 16). However, future studies to compare the difference in catabolism between rodent and human BNP are needed. Similar to what was observed with BNP, URO is degraded relatively more slowly by NEP than ANP (9, 17). In an experiment in which URO and hANP were incubated with NEP, URO remained intact or was partially degraded, while most of the ANP was degraded (17). Such data may provide insight into which NPs may be contributing to therapeutic outcomes with NEP inhibition.

#### NEP INHIBITION

NEP inhibitors have been developed that show enhanced diuretic and natriuretic actions through NPs and the second messenger cyclic guanosine monophosphate (cGMP), particularly in the setting of experimental heart failure (HF), in which endogenous ANP and BNP are increased. Previously, our laboratory reported that chronic oral NEP inhibition by candoxatril delays the onset of reduction in  $\text{Na}^+$  excretion, enhances ANP activity, and suppresses aldosterone activation in experimental HF (18). The NEP inhibitor candoxatril in human chronic HF increased plasma ANP levels and promoted natriuresis and diuresis (19). Thus, NEP inhibitors may supplement conventional HF treatment.

Importantly, given that many substrates for NEP are peptides with vasoactive as well as neuroregulatory properties, inhibiting NEP could potentially result in undesirable adverse effects. For example, amyloid  $\beta$  ( $A\beta$ ), which plays a central role in Alzheimer disease pathology, is a known substrate for NEP in the brain, where NEP is also distributed. The possibility of NEP inhibitors, especially small molecules, crossing the blood–brain barrier in patients with cardiovascular disease raises concerns regarding NEP inhibition in treating HF patients. Thus, surveillance studies are warranted with ongoing NEP inhibition in human disease (20). In addition, NEP (or common acute lymphoblastic leukemia antigen, CD10) is involved in tumor cell proliferation and extracellular matrix structure regulation, which raises the question of possible multifaceted functions either inhibiting or enhancing tumor development. Studies have shown that NEP inhibits initiation or progression of small-cell carcinoma of the lung or may enhance metastasis of colorectal cancer (21, 22). Thus, inhibition of NEP could also modulate the risk for oncogenesis or cancer outcomes also warranting surveillance strategies.

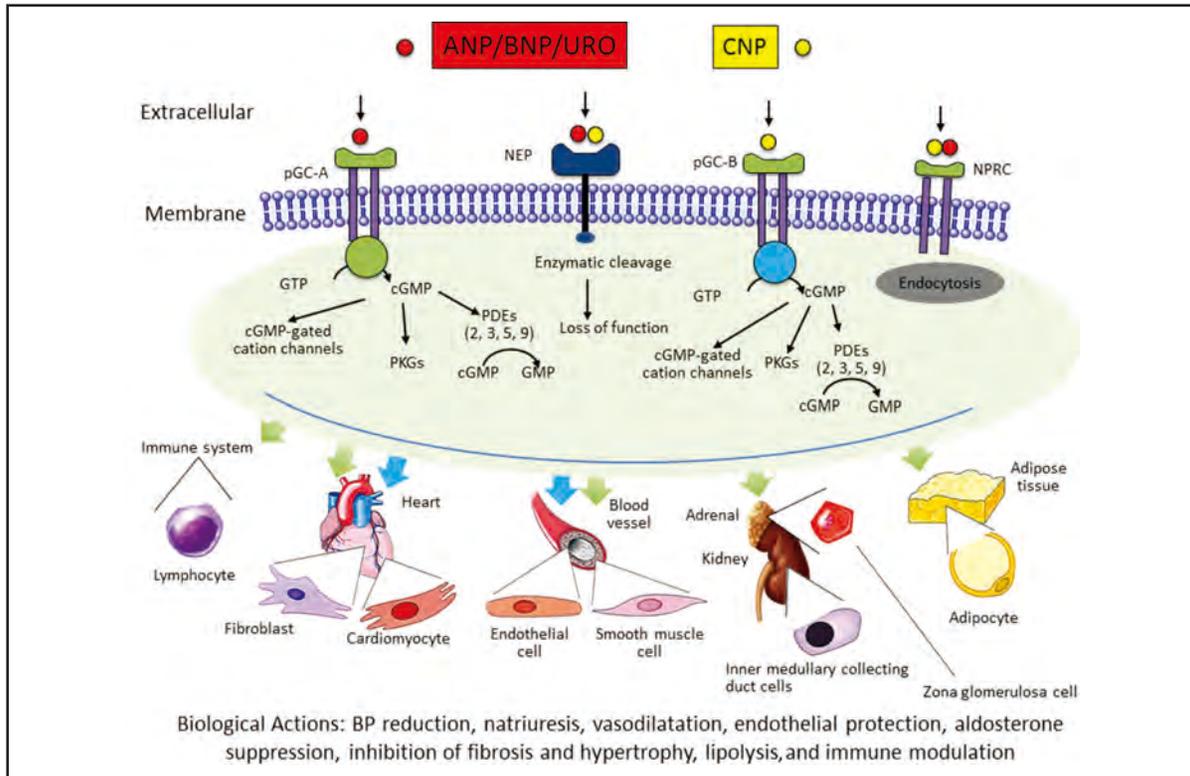
## Targeting NEP as a Therapeutic Strategy for HF

#### SELECTIVE NEP INHIBITION

With the realization that the NPs are a major substrate for NEP inhibition, their biology has been the focus of extensive investigation with selective NEP inhibitors. As illustrated in Fig. 1, the NPs target particulate guanylyl cyclase receptors A [pGC-A, natriuretic peptide receptor A (NPRA)] and B [pGC-B, natriuretic peptide receptor B (NPRB)]. Through activation of cGMP and the downstream-signaling pathways, NPs mediate widely pleotropic beneficial actions. To date, NEP inhibition clearly potentiates the biological actions of NPs such as ANP. In mild experimental HF in which the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is not activated, NEP inhibition was natriuretic and cardiac unloading (23). In contrast, in severe experimental HF in which the RAAS was activated, NEP inhibition resulted in less natriuretic actions providing initial insights into the need to cotarget the RAAS in the presence of inhibition of NEP (23). In human studies, the importance of targeting the RAAS as well was reflected in the report that candoxatril also increased circulating angiotensin II (ANG II) (24). In human chronic HF, candoxatril treatment increased both ANP and BNP, augmented diuresis and natriuresis, and reduced clearance of exogenously administered ANP (19). Finally, although plasma NPs were increased and there was an enhanced renal response, systemic and pulmonary vascular resistances were not reduced by candoxatril in human HF, which was consistent with observations in experimental HF in which NEP inhibition was natriuretic and aldosterone suppressing without hemodynamic benefit (18).

#### DUAL INHIBITION OF NEP AND ANGIOTENSIN TYPE 1 RECEPTOR ANTAGONISM

Based on the findings that RAAS overactivation attenuates the renal actions of NEP inhibition, as well as the observation of increases in circulating ANG II with NEP inhibition, the concept of dual inhibition of NEP with simultaneous angiotensin type 1 receptor (AT1R) antagonism emerged. Margulies et al. in experimental HF established that ANG II inhibition with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) potentiated the glomerular filtration rate (GFR)-enhancing and natriuretic actions of NEP inhibition (25). Further, intrarenal administration of ANG II attenuated the actions of NEP inhibition. Originally, vasopeptidase inhibitors (VPIs) were developed to pursue the strategy of targeting NEP and RAAS. VPIs were single-molecular entities, with omapatrilat as the most advanced of those that inhibited NEP and ACE. This novel class possessed the renal- and aldosterone-suppressing actions of NEP inhibition, together with the favorable hemodynamic actions of



**Fig. 1. Natriuretic peptides signaling pathways and biological actions.**

ANP, BNP, and/or URO activates pGC-A receptor, and CNP activates pGC-B receptor; these activations generate cGMP, which binds to protein kinase G (PKG), ion channels, and phosphodiesterases (PDEs). The NP clearance receptor (NRC) has no guanylyl cyclase activity and mediates NPs endocytosis. NEP is a major degrading enzyme. NPs induce pluripotent biological actions. GTP, guanosine triphosphate.

ACEIs, and had lower risk of cardiovascular death or hospitalization (26). Their clinical development was stopped owing to the development of angioedema, however.

An alternative to the VPI strategy is the combination of NEP inhibition with angiotensin receptor blockade (27). Angiotensin receptor blockers (ARBs), unlike ACEIs, do not alter bradykinin metabolism, which is thought to mediate the angioedema associated with VPIs. Thus, a new class of drugs has emerged that combines the actions of ARBs and NEP inhibition, and this novel class is called angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNis) (27).

LCZ696 (Entresto) is the most clinically advanced of the ARNis and has recently been approved for the treatment of HF (27). LCZ696 is orally available and provides a 1:1 ratio blockade of AT1R in a valsartan moiety together with NEP inhibition with AHU377 (Sacubitril), a prodrug moiety that is rapidly metabolized to an active moiety. In the landmark PARADIGM-HF trial reported by McMurray et al. (n = 8442), LCZ696 was compared with enalapril in patients who had HF with

reduced ejection fraction (28). Because of an overwhelming benefit with LCZ696, the trial was stopped early. The seminal finding was that LCZ696 was superior to enalapril in reducing the risks of death and hospitalization for HF.

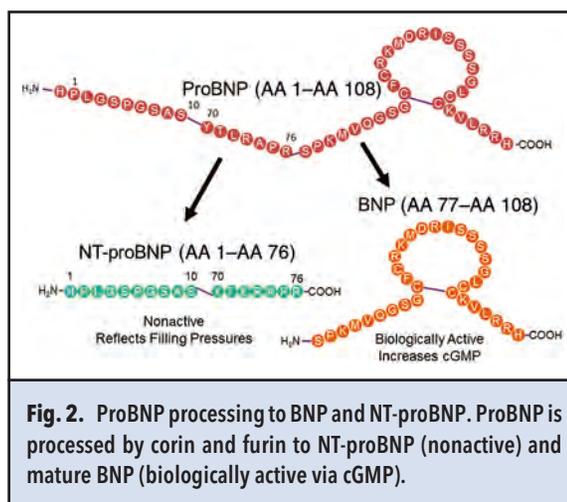
#### DESIGNER NPs RESISTANT TO NEP DEGRADATION

Native NPs include ANP, BNP, and URO. Recombinant ANP (carperitide) and BNP (nesiritide) were approved for acute HF treatment. URO (ularitide) is currently undergoing Phase III trial (TRUE AHF). Based on the biology of the NPs (Fig. 1), the concept of designer NPs has emerged for the treatment of various cardiovascular, renal, and metabolic diseases. Designer NPs are the result of novel peptide engineering in which strategic modifications in NP AA sequences are employed (29). Our rationale behind this concept is to produce chimeric NPs whose pharmacological and beneficial biological profiles go beyond those of native NPs while minimizing undesirable effects. Another goal has been to engineer designer NPs that are highly resistant to NEP. The administration strategy of designer NPs in human studies is

subcutaneous injection, and it is expected that they will be available as oral drugs in the future.

CD-NP (cenderitide) is a novel 37-AA designer NP consisting of the mature 22-AA form of native human CNP fused with the 15-AA C-terminus of DNP (30). This first-generation designer NP retains the antifibrotic, antiproliferative, and antihypertrophic effects and venodilatation of CNP via pGC-B, as well as natriuretic and diuretic and aldosterone-suppressing effects of DNP via pGC-A. Importantly, CD-NP has antiproliferative actions in cardiac fibroblasts and stimulates cGMP production in fibroblasts to a greater extent than BNP (30, 31). In vitro studies have demonstrated that CD-NP is the first NP to activate both the pGC-A and the pGC-B receptors at physiological doses and is more resistant to proteolytic degradation than hANP, hBNP, and hCNP (4). In normal canines, intravenous infusion of CD-NP activates plasma cGMP and has natriuretic, diuretic, RAAS-suppressing actions and unloads the heart with minimal effects on blood pressure (30). When compared to BNP (nesiritide), CD-NP increased GFR and was less hypotensive than BNP. In a model of mild renal insufficiency and impaired diastolic function with cardiac fibrosis, chronic CD-NP prevented cardiac fibrosis and inhibited development of diastolic impairment (32). In healthy human subjects, CD-NP increased urinary and plasma cGMP concentrations, suppressed aldosterone, and induced diuretic and natriuretic responses, with a minimal reduction in mean arterial pressure (33). In March 2011, CD-NP received a fast-track designation from the Food and Drug Administration (FDA) and currently is in Phase II clinical trials targeting post-acute HF patients using chronic subcutaneous infusion technology.

MANP (ZD100) is a best-in-class pGC-A activator designed at the Mayo Clinic, which consists of the 28-AA of ANP fused at the C-terminus to a novel 12-AA linear peptide (6). In in vivo studies in normal canines and in models of hypertension and hypertensive HF, MANP is more natriuretic, cardiac unloading, aldosterone suppressing, and blood pressure lowering than native ANP or nitroglycerin (6, 34, 35). The mechanism of these enhanced biological activities may be mediated by marked resistance to degradation by NEP. Like CD-NP, the elongated C-terminus may render MANP less susceptible to the actions of NEP (5). MANP has recently completed a Phase I trial in humans with stable hypertension, as well as in patients with resistant hypertension. Specifically, Chen and coworkers reported that subcutaneous injection of MANP once daily reduced both systolic and diastolic blood pressure in patients with resistant hypertension for 24 h. MANP increased GFR and sodium excretion while suppressing aldosterone (36). As there are no approved drugs for resistant hypertension and it is associated with increased risk for HF, stroke, myocardial



**Fig. 2.** ProBNP processing to BNP and NT-proBNP. ProBNP is processed by corin and furin to NT-proBNP (nonactive) and mature BNP (biologically active via cGMP).

infarction, and chronic kidney disease, MANP may represent a therapeutic opportunity, serving as a direct pGC-A activator but also being highly resistant to NEP degradation.

## NEP and Implications for Biomarkers in HF

### BNP and NT-proBNP AS BIOMARKERS FOR HF

BNP and the N-terminal proBNP (NT-proBNP) are widely used as gold standards for the diagnosis of acute HF (37, 38). Maisel and colleagues reported that rapid measurement of BNP is useful in establishing or excluding the diagnosis of HF in patients with acute dyspnea (37). Further, NT-proBNP's diagnostic value for HF was established in a pool of 600 dyspneic patients presenting in the emergency department (38). BNP and NT-proBNP also have powerful prognostic value in HF patients, where baseline, predischarge values and changes have been shown to be associated with mortality and future outcomes (39).

As a prohormone, preproBNP (134 AA) is processed to proBNP (108 AA), which is then cleaved by furin or corin to produce biologically active BNP (77–108, 32 AA) and the inactive fragment NT-proBNP (1–76, 76 AA) (40) (Fig. 2). BNP is a pGC-A activator and generates the second messenger cGMP, in which pluripotent biological actions are induced. NT-proBNP is biologically inactive and does not bind to the pGC-A receptor. BNP's half-life in humans is relatively short, and BNP is rapidly degraded in human plasma through protease degradation and clearance receptor endocytosis. NT-proBNP is more stable and lasts longer in vivo than BNP. Evidence also suggests that there is a difference of BNP/NT-proBNP processing between acute and chronic HF. Vodovar and coworkers reported a difference with regard to the release of glycosylated proBNP (41, 42). In acute HF, increased release of proBNP in-

involved release of more nonglycosylated proBNP, which was rapidly processed to active BNP by furin. In contrast, increased production and release of proBNP in chronic HF involved release of more glycosylated proBNP, which is more resistant to enzymatic processing such as corin, resulting in less biologically active circulating proBNP. Thus, the diagnostic and prognostic value of BNP or proBNP may alter in the settings of acute or chronic HF. One might speculate that with regard to BNP, an NEP inhibitor would be more effective in acute HF, with increased concentrations of biologically active BNP as compared to chronic HF, in which there is a high concentration of nonbiologically active proBNP, which has reduced pGC-A activity (43). This underscores again the importance of ANP as a substrate in chronic HF, recognizing the lack of glycosylation of proANP and the biologically active properties of both proANP and ANP upon pGC-A (44, 45).

#### "BNP PARADOX" IN HF

As high values of plasma BNP have emerged as an effective biomarker for HF, its therapeutic benefits have been questioned, as increased BNP was perceived as not protecting against congestion, sodium and water retention, and vasoconstriction, although chronic administration of BNP relieved HF symptoms in humans with HF. This "BNP paradox" in HF was later partially explained by more in-depth assays of BNP, NT-proBNP, and proBNP developed from mass spectrometry (MS) and specific monoclonal antibodies. Such work demonstrated that commercially available assays bind nonspecifically to both proBNP and BNP and its degradation products, and most BNP-immunoreactive forms detected by immunoassay in HF represent proBNP. The results obtained from previous commercially available kits, therefore, do not necessarily represent the actual values of mature biologically active BNP (46–48). The work done by our laboratory (46) clearly demonstrated that in HF patients' plasma, either no BNP or very low BNP concentrations were detected by MS. Degradation products of BNP are rapidly formed in the plasma by proteases such as dipeptidyl peptidase IV and NEP during measurement. Higher proBNP values may be a result of excessive production of proBNP by HF, impaired proBNP processing to BNP, and/or accelerated BNP degradation (40). It should be noted, however, that unlike proANP, which can activate pGC-A, proBNP is a poor activator of pGC-A, which underscores that high concentrations of proBNP in HF represent a molecular form with reduced receptor-activating properties.

As stated above, studies are consistent with the concept that NEP degrades ANP and BNP and NPs generate cGMP through the pGC-A receptor. HF patients with dual inhibition of NEP and angiotensin receptor blockade also show increases in plasma BNP concentrations

with reductions in NT-proBNP (49). The conventional theory is that increased BNP in HF patients indicates a worse prognosis and is a requirement for drug dose/regimen increases. However, increases in BNP with NEP inhibition are consistent with the drug effect on target. During NEP inhibition therapy, the substrates ANP and BNP are protected from degradation, and thus, their second messenger cGMP concentrations are increased as well. The increases in urinary cGMP (49) reflect the fact that the peptides' levels are enhanced by NEP inhibition acting through enhancement of cGMP. Further, the reduction in NT-proBNP, which is not degraded by NEP, is a signal for biological responsiveness to NPs/cGMP, secondary to reductions in atrial pressure and NP secretion. Also, there is a hypothesis that Entresto may increase NT-proBNP and proBNP glycosylation, resulting in reduction of NT-proBNP and an increase of BNP measurements (50). The landmark work by Packer et al. (49) supports the concept that BNP, NT-proBNP, as well as cGMP values should be measured with NEP inhibition treatment to provide a thorough insight into HF pathophysiology and therapeutic action.

#### PREDICTIVE VALUE OF SOLUBLE NEP IN HF

Studies have documented an alternative processing form of NEP, soluble NEP, which exists in the plasma and urine (51, 52). Soluble NEP still possesses enzymatic activity to degrade peptides similarly to membrane-bound NEP. In experiments performed by Aviv et al. (51), the investigators were able to measure abundant amounts of NEP in the urine, and its activity was dose-dependently inhibited by NEP inhibitors.

Soluble NEP has been reported recently to be associated with HF prognosis and outcomes. Specifically, circulating plasma NEP concentration have been shown to be associated with future outcomes in chronic HF. Patients with higher NEP have significantly worse outcomes than those with a lower value in cardiovascular death or HF hospitalization (52). In another study in HF with preserved ejection fraction, investigators did not observe a significant association between soluble NEP concentrations and hospitalization for HF and/or death (53). The limited numbers of patients and trials supporting the positive association, as well as the inconsistency between these 2 studies, raise the question of whether soluble NEP is a reliable biomarker for HF prognosis. Therefore, plasma-soluble NEP is a promising predictor for HF outcomes, but its application in the clinic needs further investigation.

#### Summary

NEP inhibition and NP therapeutics have grown as promising strategies for HF treatment. The success of LCZ696 (Entresto) supports the rationale that NEP in-

hibition with RAAS inhibition has more beneficial effects and reduces the risks caused by NEP inhibition alone. However, NEP inhibition generates off-target effects which warrant close surveillance. Another strategy, the use of NEP-resistant NPs, may be more specific. BNP and NT-proBNP are gold-standard diagnostic biomarkers for HF. More and more evidence supports the conclusion that the “BNP paradox” is caused by inaccurate assay measurement, in which plasma BNP is overestimated by proBNP immunoreactivity (BNP deficiency, reduced BNP availability). Importantly, during ARNi treatment, BNP and cGMP were increased in parallel with a reduction of NT-proBNP, which supports the use of BNP, NT-proBNP, and cGMP as a triad of biomarkers to be used with ARNis to guide treatment. Lastly, soluble NEP and its positive association with HF outcomes make it a promising prognostic biomarker. However, its predictive value for HF is not well established, and further investigations are needed.

**Author Contributions:** All authors confirmed they have contributed to the intellectual content of this paper and have met the following 3 requirements: (a) significant contributions to the conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; (b) drafting or revising the article for intellectual content; and (c) final approval of the published article.

**Authors' Disclosures or Potential Conflicts of Interest:** Upon manuscript submission, all authors completed the author disclosure form. Disclosures and/or potential conflicts of interest:

**Employment or Leadership:** J.C. Burnett, Zumbro Discovery.

**Consultant or Advisory Role:** J.C. Burnett, Ironwood, AstraZeneca, Novartis, and Theravance.

**Stock Ownership:** J. C. Burnett, Zumbro Discovery.

**Honoraria:** None declared.

**Research Funding:** Y. Chen, AHA predoctoral fellowship 16PRE30770009; John C. Burnett, NHLBI PO1 HL76611, and RO1 HL36634.

**Expert Testimony:** None declared.

**Patents:** None declared.

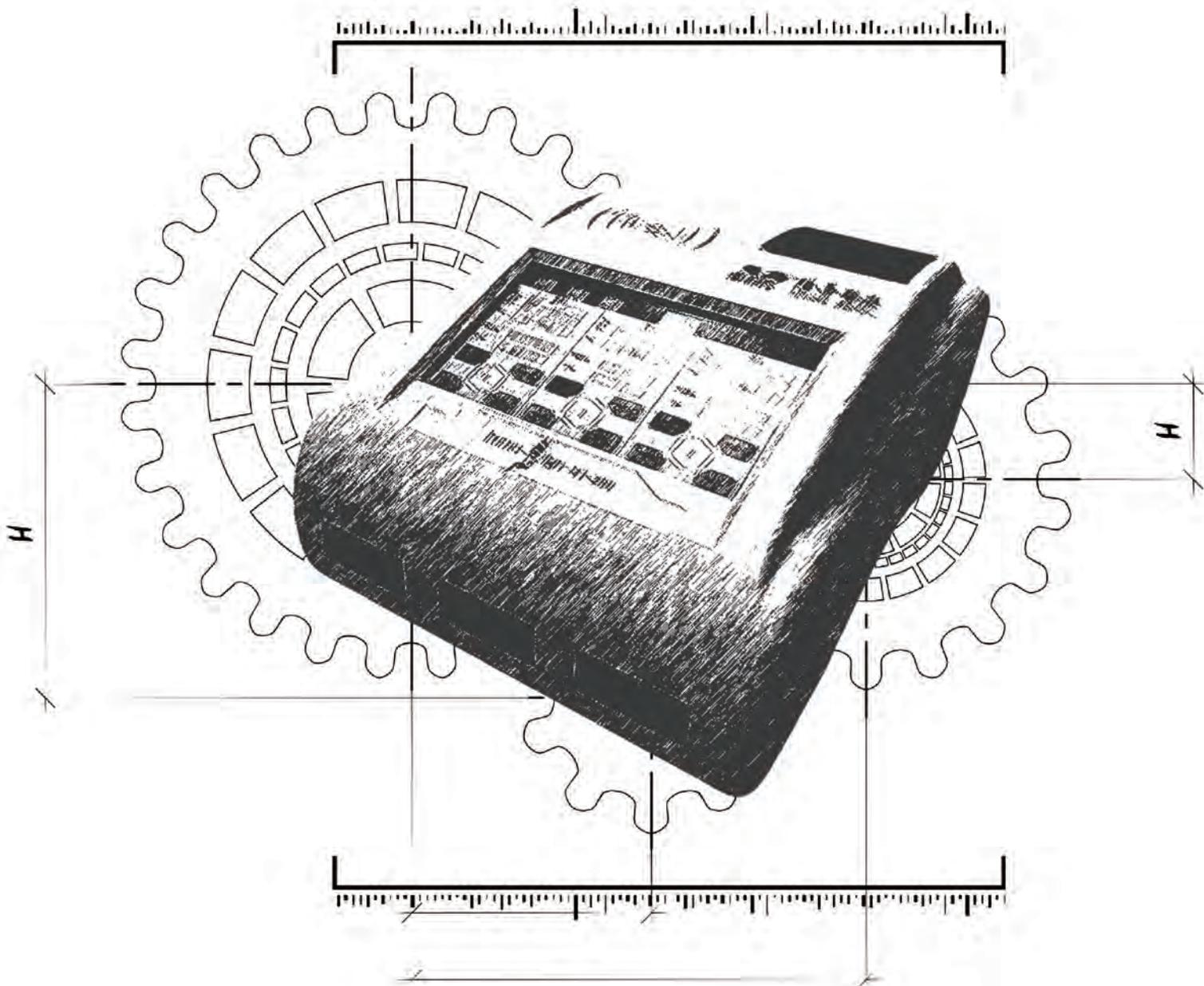
## References

- Kerr MA, Kenny AJ. The purification and specificity of a neutral endopeptidase from rabbit kidney brush border. *Biochem J* 1974;137:477–88.
- Turner AJ, Matsas R, Kenny AJ. Endopeptidase-24.11 and neuropeptide metabolism. *Biochem Soc Trans* 1985;13:39–42.
- Oefner C, D'Arcy A, Hennig M, Winkler FK, Dale GE. Structure of human neutral endopeptidase (neprilysin) complexed with phosphoramidon. *J Mol Biol* 2000;296:341–9.
- Dickey DM, Potter LR. Dendroaspis natriuretic peptide and the designer natriuretic peptide, CD-NP, are resistant to proteolytic inactivation. *J Mol Cell Cardiol* 2011;51:67–71.
- Dickey DM, Yoder AR, Potter LR. A familial mutation renders atrial natriuretic peptide resistant to proteolytic degradation. *J Biol Chem* 2009;284:19196–202.
- McKie PM, Cataliotti A, Huntley BK, Martin FL, Olson TM, Burnett JC Jr. A human atrial natriuretic peptide gene mutation reveals a novel peptide with enhanced blood pressure-lowering, renal-enhancing, and aldosterone-suppressing actions. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1024–32.
- Kenny AJ, Bowes MA, Gee NS, Matsas R. Endopeptidase-24.11: a cell-surface enzyme for metabolizing regulatory peptides. *Biochem Soc Trans* 1985;13:293–5.
- Watanabe Y, Nakajima K, Shimamori Y, Fujimoto Y. Comparison of the hydrolysis of the three types of natriuretic peptides by human kidney neutral endopeptidase 24.11. *Biochem Mol Med* 1997;61:47–51.
- Kenny AJ, Bourne A, Ingram J. Hydrolysis of human and pig brain natriuretic peptides, urodilatin, C-type natriuretic peptide and some C-receptor ligands by endopeptidase-24.11. *Biochem J* 1993;291:83–8.
- Sonnenberg JL, Sakane Y, Jeng AY, Koehn JA, Ansell JA, Wennogle LP, Ghai RD. Identification of protease 3.4.24.11 as the major atrial natriuretic factor degrading enzyme in the rat kidney. *Peptides* 1988;9:173–80.
- Walther T, Stepan H, Pankow K, Becker M, Schultheiss HP, Siems WE. Biochemical analysis of neutral endopeptidase activity reveals independent catabolism of atrial and brain natriuretic peptide. *Biol Chem* 2004;385:179–84.
- Condra CL, Leidy EA, Bunting P, Colton CD, Nutt RF, Rosenblatt M, Jacobs JW. Clearance and early hydrolysis of atrial natriuretic factor in vivo. Structural analysis of cleavage sites and design of an analogue that inhibits its hormone cleavage. *J Clin Invest* 1988;81:1348–54.
- Smith MW, Espiner EA, Yandle TG, Charles CJ, Richards AM. Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase. *J Endocrinol* 2000;167:239–46.
- Dickey DM, Potter LR. Human B-type natriuretic peptide is not degraded by meprin A. *Biochem Pharmacol* 2010;80:1007–11.
- Ozaki J, Shimizu H, Hashimoto Y, Itoh H, Nakao K, Inui K. Enzymatic inactivation of major circulating forms of atrial and brain natriuretic peptides. *Eur J Pharmacol* 1999;370:307–12.
- Pankow K, Wang Y, Gembarde F, Krause E, Sun X, Krause G, et al. Successive action of meprin A and neprilysin catabolizes B-type natriuretic peptide. *Circ Res* 2007;101:875–82.
- Abassi ZA, Golomb E, Agbaria R, Roller PP, Tate J, Keiser HR. Hydrolysis of iodine labelled urodilatin and ANP by recombinant neutral endopeptidase EC. 3.4.24.11. *Br J Pharmacol* 1994;113:204–8.
- Martin FL, Stevens TL, Cataliotti A, Schirger JA, Borgeson DD, Redfield MM, et al. Natriuretic and antialdosterone actions of chronic oral NEP inhibition during progressive congestive heart failure. *Kidney Int* 2005;67:1723–30.
- McDowell G, Nicholls DP. The endopeptidase inhibitor, candosatriol, and its therapeutic potential in the treatment of chronic cardiac failure in man. *Expert Opin Investig Drugs* 1999;8:79–84.
- Vodovar N, Paquet C, Mebazaa A, Launay JM, Hugon J, Cohen-Solal A. Neprilysin, cardiovascular, and Alzheimer's diseases: The therapeutic split? *Eur Heart J* 2015;36:902–5.
- Shipp MA, Tarr GE, Chen CY, Switzer SN, Hersh LB, Stein H, et al. CD10/neutral endopeptidase 24.11 hydrolyzes bombesin-like peptides and regulates the growth of small cell carcinomas of the lung. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:10662–6.
- Kuniyasu H, Luo Y, Fujii K, Sasahira T, Moriwaka Y, Tatsumoto N, et al. CD10 enhances metastasis of colorectal cancer by abrogating the anti-tumoural effect of methionine-enkephalin in the liver. *Gut* 2010;59:348–56.
- Chen HH, Schirger JA, Chau WL, Jougasaki M, Lisy O, Redfield MM, et al. Renal response to acute neutral endopeptidase inhibition in mild and severe experimental heart failure. *Circulation* 1999;100:2443–8.
- Richards AM, Wittert G, Espiner EA, Yandle TG, Frampton C, Ikram H. Prolonged inhibition of endopeptidase 24.11 in normal man: renal, endocrine and haemodynamic effects. *J Hypertens* 1991;9:955–62.
- Margulies KB, Perrella MA, McKinley LJ, Burnett JC Jr. Angiotensin inhibition potentiates the renal responses to neutral endopeptidase inhibition in dogs with congestive heart failure. *J Clin Invest* 1991;88:1636–42.
- Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, Swedberg K. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920–6.
- von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang BH, Kompa AR, Atar D, Burnett JC Jr, Krum H. Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure. *Circ Heart Fail* 2013;6:594–605.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
- Zakeri R, Burnett JC. Designer natriuretic peptides: a vision for the future of heart failure therapeutics. *Can J Physiol Pharmacol* 2011;89:593–601.
- Lisy O, Huntley BK, McCormick DJ, Kurlansky PA, Burnett JC Jr. Design, synthesis, and actions of a novel chimeric natriuretic peptide: CD-NP. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:60–8.

31. Ichiki T, Schirger JA, Huntley BK, Brozovich FV, Maleszewski JJ, Sandberg SM, et al. Cardiac fibrosis in end-stage human heart failure and the cardiac natriuretic peptide guanylyl cyclase system: regulation and therapeutic implications. *J Mol Cell Cardiol* 2014;75:199–205.
32. Martin FL, Sangaralingham SJ, Huntley BK, McKie PM, Ichiki T, Chen HH, et al. CD-NP: a novel engineered dual guanylyl cyclase activator with anti-fibrotic actions in the heart. *PLoS One* 2012;7:e52422.
33. Lee CY, Chen HH, Lisy O, Swan S, Cannon C, Lieu HD, Burnett JC Jr. Pharmacodynamics of a novel designer natriuretic peptide, CD-NP, in a first-in-human clinical trial in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2009;49:668–73.
34. McKie PM, Cataliotti A, Boerrigter G, Chen HH, Sangaralingham SJ, Martin FL, et al. A novel atrial natriuretic peptide based therapeutic in experimental angiotensin II mediated acute hypertension. *Hypertension* 2010;56:1152–9.
35. McKie PM, Cataliotti A, Ichiki T, Sangaralingham SJ, Chen HH, Burnett JC Jr. M-atrial natriuretic peptide and nitroglycerin in a canine model of experimental acute hypertensive heart failure: differential actions of 2 cGMP activating therapeutics. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000206.
36. Chen HH, Neutel JM, Smith DH, Heublein D, Burnett JC. A first-in-human trial of a novel designer natriuretic peptide ZD100 in human hypertension [Abstract]. *J Am Soc Hypertens* 2016;10(4 Suppl):e23.
37. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161–7.
38. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948–54.
39. Costello-Boerrigter LC, Burnett JC Jr. The prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:194–201.
40. Ichiki T, Huntley BK, Burnett JC Jr. BNP molecular forms and processing by the cardiac serine protease corin. *Adv Clin Chem* 2013;61:1–31.
41. Vodovar N, Seronde MF, Laribi S, Gayat E, Lassus J, Boukef R, et al. Post-translational modifications enhance NT-proBNP and BNP production in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2014;35:3434–41.
42. Ichiki T, Burnett JC Jr. Post-transcriptional modification of pro-BNP in heart failure: is glycosylation and circulating furin key for cardiovascular homeostasis? *Eur Heart J* 2014;35:3001–3.
43. Huntley BK, Sandberg SM, Heublein DM, Sangaralingham SJ, Burnett JC Jr, Ichiki T. Pro-B-type natriuretic peptide-1–108 processing and degradation in human heart failure. *Circ Heart Fail* 2015;8:89–97.
44. Jiang J, Pristera N, Wang W, Zhang X, Wu Q. Effect of sialylated O-glycans in pro-brain natriuretic peptide stability. *Clin Chem* 2010;56:959–66.
45. Ichiki T, Huntley BK, Sangaralingham SJ, Burnett JC Jr. Pro-atrial natriuretic peptide: A novel guanylyl cyclase-A receptor activator that goes beyond atrial and B-type natriuretic peptides. *JACC Heart Fail* 2015;3:715–23.
46. Hawkridge AM, Heublein DM, Bergen HR 3rd, Cataliotti A, Burnett JC Jr, Muddiman DC. Quantitative mass spectral evidence for the absence of circulating brain natriuretic peptide (BNP-32) in severe human heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:17442–7.
47. Seferian KR, Tamm NN, Semenov AG, Mukharyamova KS, Tolstaya AA, Koshkina EV, et al. The brain natriuretic peptide (BNP) precursor is the major immunoreactive form of BNP in patients with heart failure. *Clin Chem* 2007;53:866–73.
48. Liang F, O'Rear J, Schellenberger U, Tai L, Lasecki M, Schreiner GF, et al. Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1071–8.
49. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015;131:54–61.
50. Jaffe AS, Apple FS, Mebazaa A, Vodovar N. Unraveling N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: another piece to a very complex puzzle in heart failure patients. *Clin Chem* 2015;61:1016–8.
51. Aviv R, Gurbanov K, Hoffman A, Blumberg S, Winaver J. Urinary neutral endopeptidase 24.11 activity: Modulation by chronic salt loading. *Kidney Int* 1995;47:855–60.
52. Bayes-Genis A, Barallat J, Galan A, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, et al. Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:657–65.
53. Goliash G, Pavo N, Zotter-Tufaro C, Kammerlander A, Duca F, Mascherbauer J, Bonderman D. Soluble neprilysin does not correlate with outcome in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2016;18:89–93.

# Immu-Sign QT-200

## 干式荧光免疫定量检测平台



我们追求毫厘，  
成就您的极致体验

广州阳普医疗科技股份有限公司出版  
仅供医疗专业人士使用。  
本刊所转载及翻译文章，版权属原作者及  
阳普医疗所有，请勿用于其他用途！

# IMPROVE REVIEW



广州阳普医疗科技股份有限公司  
GuangZhou Improve Medical Instruments Co.,LTD.

广州市经济技术开发区科学城开源大道102号  
No.102 Kaiyuan Avenue, Science City, Guangzhou Economic & Technological  
Development District, Guangzhou, China  
Tel: +86 20-3231-2678  
Fax: +86 20-3201-6465  
Website: [www.improve-medical.com](http://www.improve-medical.com)  
PC:510530