

序

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

及疾病治疗的相关费用，这是解决公共医疗费用巨大负担的根本出路。

促进疾病防治措施的规范化是提高心血管病防治水平的关键环节，而制定并推广落实疾病防治的指南性文件将对此起到积极作用。近年来，中华医学会心血管病学分会、中国医师协会心血管内科医师分会、中国医师协会循证医学专业委员会以及中国老年学学会心脑血管病专业委员会等学术机构一直致力于此项工作，先后推出了一系列中国专家共识。由于我国相关研究证据较少，这些指南及专家共识所参照的大部分研究证据来自于西方国家，但这仍对我国临床实践具有指导价值。与欧美国家指南性文件有所不同，中国专家共识更加注重简洁性与实用性，便于我国广大临床医生应用。

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

制定专家共识，不但组织相关专家讨论，也要发动广大临床医生的参与。专家共识的制定应更重视过

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

在指南与共识的制定和推广中我们应始终坚持保护公众健康与广大患者的利益，指南与共识的文字还有一定程度的“译文色彩”，也反映了需要加强我们这一代医务工作者文学修养的必要性，不但要学好英文，更要学好中文。对于已经发表的指南和共识推广的力度还不够，亟待继续加强。我们衷心希望在今后的工作中能够有更多的临床医生参与到中国专家共识的制定工作中来，更希望此项工作能够对我国心血管疾病的防治起到积极促进作用。

中华医学会心血管病学分会主任委员
中国医师协会心血管内科医师分会会长
中华心血管病杂志总编辑
中华高血压杂志总编辑
胡大一

2010年9月

NT-proBNP临床应用

中国专家共识

发起专家

胡大一

共识起草专家

范维琥 刘梅颜

核心专家团(按汉语拼音排序)

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

目 录 Contents

前言	1
一、NT-proBNP 检测方法及其参照值	4
NT-proBNP 检测方法及其注意点	4
正常人 NT-proBNP 的影响因素及其参考值	5
小结与摘要	6
二、NT-proBNP 在急性呼吸困难鉴别诊断、预后判断和 指导治疗中的应用	6
NT-proBNP 在急性呼吸困难鉴别诊断中的应用	7
NT-proBNP 在急性呼吸困难患者预后判断中的 作用	10
NT-proBNP 在急性呼吸困难患者治疗监测中的 作用	11
小结与建议	11

三、NT-proBNP 在慢性心力衰竭诊断、预后判断和治疗 指导中的作用·····	13
NT-proBNP 在有症状的初诊患者中辅助诊断评价心 力衰竭·····	13
NT-proBNP 在慢性心力衰竭预后判断和危险分层中的 应用·····	14
NT-proBNP 检测指导门诊慢性心力衰竭患者的监测和 治疗·····	15
小结与建议·····	17
四、NT-proBNP 在冠心病中的应用·····	19
急性冠状动脉综合征（ACS）时的 NT-proBNP·····	19
NT-proBNP 与慢性稳定性冠心病·····	20
小结与建议·····	20
五、参考文献·····	21

前 言

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

NT-proBNP和BNP同属利钠肽家族，均用于临床检测。虽然两者有相同的生物学来源，但生物学效应和临床意义不完全相同。心肌细胞受刺激后，产生含134个氨基酸的B型利钠肽原前体（pre-proBNP），随后形

成含108个氨基酸的BNP前体（proBNP），后者在内切酶的作用下裂解为含有76个氨基酸、无生物活性的N末端B型利钠肽原（NT-proBNP）和含有32个氨基酸、有活性的B型利钠肽（BNP）。BNP的清除主要通过与其清除受体结合，而NT-proBNP则主要由肾小球滤过，因此其血浓度受肾功能影响大于BNP。BNP半衰期短（22分钟），体外稳定性差，而NT-proBNP半衰期较长（120分钟），体外稳定性强，在心力衰竭患者中的浓度较BNP高，在有些情况下更有利于心力衰竭的诊断。在应用基因重组技术产生的重组人B型利钠肽（rhBNP）进行治疗时，测定NT-proBNP不受干扰。美国在2004年和2008年分别发表了BNP临床应用的专家共识和国际NT-proBNP专家共识^[6]，系统阐述了BNP和NT-proBNP的生物学和临床应用特点。

BNP和NT-proBNP检测在本世纪初先后进入我国，十年来已经为各级医院和医师广泛用于临床实践，成为心血管病尤其是心力衰竭诊断和评估十分有用的生物标志物。我国2007年《慢性心力衰竭诊断治疗指南》^[20]和2010年《急性性心力衰竭诊断治疗指南》^[21]也推荐将NT-proBNP和BNP用于心力衰竭的诊断和预后判断。有关NT-proBNP的应用，国内尚无系统的专家共识，2008年12月16日由胡大一教授和黄峻教授主持在上海举行了NT-proBNP共识的专家研讨会，就国内外有

关资料 and 观点进行了交流和讨论。本建议书系在此次专家研讨会的基础上吸取国内有关专家的意见多次修改而形成，为国内同道提供目前有关NT-proBNP临床应用的背景和现状，旨在进一步规范和优化这一生物标志物的临床应用。

1 NT-proBNP 检测方法及其参照值

1.1 NT-proBNP 检测方法及其注意点

目前临床上用于NT-proBNP测定的方法有多种，其中FDA批准使用的检测系统包括：Roche proBNP I Elecsys, E170；Roche proBNP II Elecsys, E170, 601, 2010；Siemens (Dade) Dimension Rxl, Stratus CS, Dimension VISTA；Ortho Clinical Diagnostics Vitros Eci；Response Biomedical RAMP；bioMerieux VIDAS；Mitsubishi Kagaku Iatron Pathfast；Nanogen LifeSign Dxpess Reader等。国内电化学发光法采用Roche公司的Elecsys2010电化学全自动免疫分析仪和相应试剂盒。与其它测定方法相比，其检测线性范围更宽，精密度更好，测定结果在各种不同的温度下都有良好的稳定性，适合临床不同的需求^[7]。

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

NT-proBNP的检测基本不受体位改变和日常活动影响，且不存在日间生理学波动，故无需固定体位和时间，但要避免剧烈运动。检测NT-proBNP既可以选择血清也

可以选择血浆（POCT 方法还可用全血），但 EDTA 抗凝血浆较血清或肝素血浆检测结果低 10% ~ 13%。抽血后宜尽快送检、尽快检测，但 NT-proBNP 离体后稳定性远好于 BNP。25℃ 可稳定 3 天，4℃ 稳定 5 天，-20℃ 或以上至少可以稳定 6 个月。

1.2 正常人 NT-proBNP 的影响因素及其参考值

研究显示，影响正常人血 NT-proBNP 水平的生理因素包括年龄、性别、肥胖和肾功能。

美国 FDA 和 Roche 公司建议正常人群 NT-proBNP 的参考值为：75 岁以下者 < 125pg/mL，75 岁或以上者 < 450pg/mL。

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

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

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

龄校正的参照值中得到体现。

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

除了生理因素之外，地域和种族差异也可能影响 NT-proBNP 的参照值，在分析检测结果的意义时也需要注意。目前有研究显示中国正常人群的参考值略低于欧美人群的水平。北京、上海和青岛体检健康人群的调查显示^[8-10]，年龄、性别和肾功能对 NT-proBNP 水平的影响与国外结论相似。

1.3 小结与摘要

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

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

随着年龄的增长，NT-proBNP 逐渐增高。健康女性的 NT-proBNP 水平明显高于健康男性。NT-proBNP 水平在肥胖人群中比非肥胖人群中低。因此，在确定正常人群的参考值要考虑这些因素。

我国正常人群正常参考值略低于国外人群数值。

2 NT-proBNP 在急性呼吸困难鉴别诊断、预后判断和指

导治疗中的应用

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

2.1 NT-proBNP在急性呼吸困难鉴别诊断中的应用

在早期临床观察发现心力衰竭患者血中NT-proBNP水平升高后，随后的临床研究侧重观察因急性呼吸困难到急诊就诊的患者侧重观察NT-proBNP水平在心力衰竭鉴别诊断中的作用。

(1) 新西兰 Christchurch 研究^[11] (2003年) 显示，急性心力衰竭患者的NT-proBNP水平明显高于其它原因所致的急性呼吸困难 (COPD、肺炎、哮喘、肺癌并发症、肺栓塞、间质性肺病等) 患者。

(2) 西班牙 Barcelona 研究^[12] (2004年) 与新西兰的研究结果相同，显示NT-proBNP检测用于诊断急性呼吸困难病因有意义。并提出双截点策略，即NT-proBNP值253pg/mL以下可“排除”急性心力衰竭 (即测值低于此则急性心力衰竭所致呼吸困难的可能性很小)，以及NT-proBNP值973pg/mL以上可“诊断”急性心力衰竭 (即测值高于此则急性心力衰竭所致呼吸困难

的可能性很大)。

(3)PRIDE 研究^[13](2005年)进一步证实了上述发现,指出急性心力衰竭患者的 NT-proBNP 水平远高于非急性心力衰竭引起的呼吸困难者(4,435pg/mL 比 131pg/mL),NT-proBNP 水平与心力衰竭严重程度相平行,NT-proBNP 是急性心力衰竭最强的预测指标。该研究得出用于评价急性心力衰竭的最佳截点,300mg/L 以下用于排除诊断,阴性预测值 99%;超过 900pg/mL 可诊断急性心力衰竭,阳性预测值为 79%。与健康人群的情况不同,用于急性呼吸困难人群时,NT-proBNP 的最适截定点不受性别的影响。

(4)为了进一步明确与年龄相关的最佳截点,ICON 研究^[14](2006年)将上述研究综合分析,指出 NT-proBNP 用于诊断心力衰竭的最佳截点为 1,243pg/mL。由于年龄对其有明显的影响,随后据对不同年龄组分层,分别采用 450pg/mL、900pg/mL 和 1,800pg/mL 为截点(表 1),可以将总体阳性预测值提高至 88%,并不降低总的敏感性或特异性。这样虽然比单一截定点策略更复杂,但使 NT-proBNP 用于年轻心力衰竭患者的敏感性增高,老年心力衰竭诊断的特异性提高。应用年龄分层后,存在肾功能损害时无需再作进一步的调整,除非偶尔有年轻患者存在显著的慢性肾脏疾病。体重对 NT-proBNP 诊断截点的影响在采用年龄分层的截点后也无需再作调整。

表 1. 鉴别急性呼吸困难者心力衰竭是否为其病因的 NT-proBNP 的最佳截点^[14]（按年龄分层）

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

应注意以上研究有特定的适用范围，由于鉴别的对象不同，此截点也不能直接用于慢性心力衰竭的鉴别诊断（见后文）。

目前尚无适合我国患者的 NT-proBNP 最佳截点。国内有研究报告^[15-16]最佳“排除”截点（分别为 300 pg/mL 和 50pg/mL）和较合适的诊断截点（900 pg/mL），但都强调排除截点比诊断截点更可靠。国内对 NT-proBNP 截点的研究尚未作过年龄分层研究和其它因素对截点影响的研究，急需大样本的前瞻性观察。

NT-proBNP 介于“排除”和“诊断”急性心力衰竭截点之间的区域为“灰区”或“中间值”。虽然按年龄分层的 NT-proBNP 截点可减少灰区值出现的可能，但仍有 20%左右的急诊呼吸困难患者的诊断难以避免受其局限性影响。许多心力衰竭以外的疾病（如心肌缺血、心房颤动、感染/炎症性肺部疾病、肺癌和其它导致右心

室压力升高的心脏病包括肺动脉高压或肺栓塞) 都可能是检测值处于“灰区”的原因。在急性心力衰竭引发的呼吸困难, 灰区值更多见于症状较轻的心力衰竭 (NYHA II 级)、舒张性心力衰竭、以及体重指数增高者。对 NT-proBNP 处于灰区者时, 应当结合传统的临床指标, 如有无咳嗽, 是否已经接受利尿剂治疗, 有无夜间阵发性呼吸困难、颈静脉怒张、既往心力衰竭史等。

2.2 NT-proBNP 在急性呼吸困难患者预后判断中的作用

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

(1) 住院期预后

国内阜外医院报告^[17]采用奥地利 Biomedica 公司生产的 ELISA 试剂盒和美国 BIO—Tek、ELx800 型自动酶标仪检测 804 名急性失代偿性心力衰竭患者 (其中 366 例为收缩性心力衰竭) 入院时的血浆 NT-proBNP 浓度, 以评价住院期间死亡风险。结果显示, 血浆 NT-proBNP 水平越高, 死亡风险越大。血浆 NT-proBNP 是失代偿心力衰竭患者住院死亡的独立预测因素。

(2) 近期预后

ICON 研究^[14]报告了 NT-proBNP 对急性心力衰竭近期预后的判断能力。该研究中 720 例就诊于急诊室的急性心力衰竭患者中, 就诊后 76 天内死亡者的就诊时 NT-

proBNP 水平（中位数 10,426 pg/mL）显著高于存活者（中位数 4,873 pg/mL）（ $p < 0.001$ ）。预测 76 天内死亡的最佳截点为 5,180 pg/mL。

（3）远期预后

PRIDE 研究^[13]显示急性心力衰竭患者中，就诊后一年内死亡风险与就诊时 NT-proBNP 水平相关（中位数 3,277 pg/mL），显著高于存活者（299 pg/mL， $p < 0.001$ ）。将此队列按 NT-proBNP 的十分位数细分，发现患者病死率于 972 pg/mL 处明显上升。进一步的 ROC 曲线分析显示，预测 1 年内死亡的最佳截点为 1,000 pg/mL（986 pg/mL）。

2.3 NT-proBNP 在急性呼吸困难患者治疗监测中的作用

NT-proBNP 水平还可用于住院期间心力衰竭治疗的疗效评价，有数据显示^[18]连续检测 NT-proBNP 对判断住院期预后有价值。NT-proBNP 水平升高的各种病理情况很不一致，同一个体也有显著的生物学变异，建议用治疗前后 NT-proBNP 水平变化的百分比作为是否有效的依据。急性心力衰竭治疗后 NT-proBNP 较治疗前下降达 30% 较为合理；如果没有基线时 NT-proBNP 水平的信息，也可将急性期治疗的目标定为 NT-ProBNP $< 4,000$ pg/mL^[19]。如果治疗后患者 NT-proBNP 水平未下降，则需加强治疗措施和出院后监测。

2.4 小结与建议

无论是新发生的急性心力衰竭，还是慢性心力衰竭

的急性加重，血中 NT-proBNP 水平均有非常显著的上升，上升的程度与心力衰竭的严重程度平行，在病情缓解或有效的治疗后回降。

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

采用“双截点”策略：如就诊时测定 NT-proBNP 低于 300 pg/mL，则该患者急性心力衰竭的可能性很小（“排除”截点）；如高于相应年龄层次的截点（50 岁以下，50 ~ 75 岁和 75 岁以上者分别为 450、900 和 1,800 pg/mL），则该患者急性心力衰竭的可能很大（“诊断”截点）。如检测值介于上述两截点之间（“灰区”），可能是程度较轻的急性心力衰竭，或是非急性心力衰竭原因所致的 NT-proBNP 轻增高（如心肌缺血、心房颤动、肺部感染、肺癌、肺动脉高压或肺栓塞等），此时应结合其它检查结果进一步鉴别诊断。

急性心力衰竭患者就诊时和治疗后的 NT-proBNP 水平具有重要的预后（预测近期或远期心血管病死亡或心力衰竭加重住院）价值，NT-proBNP 越高，患者预后越差。

急性心力衰竭治疗有效者 NT-proBNP 水平迅速降低。因此，建议在患者就诊时（治疗前）和治疗后病情稳定时作 NT-proBNP 的系列检测，如治疗后 NT-proBNP

下降 30%以上，则考虑患者预后良好。如无治疗前 NT-proBNP 检测数据，则 $< 4.000\text{ng/mL}$ 也可作为治疗后预后得到改善的指标。

3 NT-proBNP 在慢性心力衰竭诊断、预后判断和治疗指导中的作用

3.1 NT-proBNP 在有症状的初诊患者中辅助诊断评价心力衰竭

慢性心力衰竭是临床常见的心血管症候群，以往无理想的诊断金标准，临床诊断主要根据病史、临床表现、超声心动图、胸片而综合确定。九十年代后，NT-BNP 和 BNP 因其与心功能关系密切被认为是心力衰竭检测中的客观指标。目前认为，慢性心力衰竭患者 NT-proBNP 水平增高的程度与 NYHA 心功能分级和左心室射血分数存在相关性：NYHA 分级越高、LVEF 越低，NT-proBNP 增高越显著。

(1) “排除”心力衰竭

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

(2) “诊断”心力衰竭

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

2008 年 ESC《欧洲急性与慢性心力衰竭诊疗指南》提出，心力衰竭诊断应遵循相关流程，推荐在临床检查、心电图、胸片和超声心动图检查的基础上检测 NT-BNP 和 BNP，其中 NT-proBNP < 400pg/mL 者可除外心力衰竭，NT-proBNP > 2,000pg/mL 者可诊断，而 NT-proBNP 介于 400pg/mL 和 2,000pg/mL 之间者诊断不确定，需做进一步的鉴别诊断。

3.2 NT-proBNP 在慢性心力衰竭预后判断和危险分层中的应用

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

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

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

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

3.3 NT-proBNP 检测指导门诊慢性心力衰竭患者的监测和治疗

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

(1) Christchurch 新西兰预试验^[32]显示将门诊心力衰竭患者(NYHA II-III级, LVEF < 40%)随机分组, 接受NT-proBNP水平指导下的治疗或根据临床症状和体征评分指导下的治疗, 前者接受的治疗方案逐步加强, 直至NT-proBNP达到靶目标(<1,691 pg/mL)。研究结果显示NT-proBNP指导组的联合终点(心血管死亡、住院或心力衰竭失代偿)发生率显著低于对照组(19对54, $p=0.02$)。两组间生活质量、肾功能或心力衰竭症状无差别。

(2) TIME-CHF研究^[33]旨在比较老年心力衰竭患者对NT-proBNP指导策略或症状指导下的治疗的结果。显示NT-proBNP指导组的患者经过治疗, NT-proBNP达到正常上限的两倍(75岁以下者<400 pg/mL, ≥75岁者<800 pg/mL), 较症状指导组全因住院率和生活质量均无明显改善。但NT-proBNP指导组患者因心力衰竭住院率低, 主要见于75岁以下的患者。而75岁以上的患者未见从NT-proBNP指导的治疗策略中获益。

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

(4) PRIMA试验^[35]纳入了345名住院伴有NT-

proBNP 增高 ($\geq 1,700$ pg/mL) 的心力衰竭患者。与其它试验不同, 该试验未排除肾功能不全的患者。在治疗心力衰竭后 NT-proBNP 水平下降 $\geq 10\%$ (> 850 pg/mL) 时, 患者被随机分配接受 NT-proBNP 指导下的治疗或临床指导治疗。在 NT-proBNP 指导治疗组, 并不是对所有患者采用统一的 NT-proBNP 靶目标, 而是要求临床医师根据患者出院时或随访 2 周后 (取决于哪个更低), 决定其 NT-proBNP 水平的靶目标。在随访期间 (中位数 23 个月), 两组患者生存天数和未住院天数无显著差别, 两组间病死率亦无显著差别; 但 NT-proBNP 指导治疗组内 NT-proBNP 治疗达标的患者心血管获益 (无住院生存率及死亡率) 优于临床指导治疗组的患者。

3.4 小结与建议

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

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

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

常的心力衰竭。

我国目前尚无较大病例数的比较研究，因此建议采用2008年ESC《欧洲急性与慢性心力衰竭诊疗指南》推荐的慢性心力衰竭NT-proBNP排除和诊断截点：NT-proBNP < 400pg/mL者慢性心力衰竭可能性甚小，NT-proBNP > 2,000pg/mL者慢性心力衰竭十分可能，而NT-proBNP介于400pg/mL和2,000pg/mL之间者诊断不确定，需做进一步的鉴别诊断试验。需强调，应当结合患者的临床表现、心电图、胸片和超声心动图检查进行多指标的鉴别诊断。不宜将NT-proBNP作为唯一的诊断依据。

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

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

4 NT-proBNP在冠心病中的应用

急性心肌缺血可迅速激活心肌的利钠肽系统，导致NT-proBNP分泌增多。其机制涉及多方面，其中缺血使心室舒缩功能障碍引起心肌牵拉是最重要的因素，而心肌缺

血缺氧也能刺激 NT-proBNP 的产生。其它因素还包括心率增快、血管收缩、抗利尿作用、心肌肥厚和细胞增生等。

4.1 急性冠状动脉综合征（ACS）时的 NT-proBNP

ACS 患者血浆 NT-proBNP 水平增高的程度和持续时间，与心肌梗死范围和左心室功能不全的程度成正比。ACS 后 NT-proBNP 水平与心脏事件有关的报告^[36]最早见于 1998 年，研究对象主要是 STEMI 患者。以后的一些研究发现，不稳定性心绞痛患者 NT-proBNP 增高，在 PCI 术后回复正常，由此推论 NT-proBNP 对各种类型的 ACS 均有预后意义。2002 年以后，一系列大样本的观察性研究明确显示，NSTEMI 患者的急性期 NT-proBNP 水平与近期或远期心血管死亡和 / 或全因死亡密切相关，其作用独立于其它危险因素（肌钙蛋白水平、临床心力衰竭或左心室功能不全）。国内一项研究^[37]入选 164 名急性心肌梗死患者，入院时测定 NT-proBNP 水平，发现基线水平在 75 百分位数以上者 1、6 和 ≥ 12 个月的死亡风险分别为 75 百分位数以下者的 4.1、5.56 和 4.0 倍。多因素 Logistic 回归分析表明 NT-proBNP 仍为 ACS 患者近期、中期和远期不良事件的独立危险因素（ $p < 0.05$ ）。NT-proBNP 越高，死亡危险越大。研究也发现，其预测死亡的能力与预测以后泵衰竭发生的能力有关，而不是预测缺血事件的再发。

4.2 NT-proBNP 与慢性稳定性冠心病

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

4.3 小结与建议

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

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

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

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

BNP(brain natriuretic peptide)B型利钠肽（脑钠素、脑钠肽、脑利尿钠肽、脑利钠肽、B型利钠肽、B型钠利尿肽、B型钠尿肽、B型促尿钠排泄肽、B钠尿肽）^[41]（鄢盛恺等，关于规范“BNP”、“NT-proBNP”中文译名的建议 中华心血管病杂志 2008；36（9）：830）

参考文献

1. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S, Shirakami G, Jougasaki M, Imura H. Human brain natriuretic peptide, a novel cardiac hormone. Lancet 1990;335:801 - 802.
2. W. J. Remme and K. Swedberg. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. European Heart Journal (2001) 22, 1527 - 1560.
3. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. Circulation September 20, 2005.
4. ESC guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Europe Heart Journal (2008) 29, 2388-2442.
5. 2009 Focused Update: ACC/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. Circulation April 14, 2009.
6. An International Consensus Statement

Regarding Amino-Terminal Pro - BType Natriuretic Peptide Testing: The International NT-proBNP Consensus Panel. The American Journal of Cardiology Vol 101 (3A) February 4, 2008.

7. 潘柏申, 蔡乃绳, 李清, 范维琥。表面健康人群氨基末端 B 型利钠肽参考范围调查 中华检验医学杂志 2006 年 1 月第 29 卷第 1 期。

8. 史晓敏, 徐国宾, 夏铁安, 王宏伟。人血清 N 末端 B 型钠尿肽原参考值调查 诊断学理论与实践 2005 年第 4 卷第 4 期。

9. 刘红, 汪芳, 黄一玲, 王杨, 段兵, 边文彦, 李一石。健康人群血清 NT-proBNP 浓度水平评估。中国实验诊断学 2007 年 3 月第 11 卷第 3 期。

10. 龙云霞, 李香。青岛市表面健康人群 N 一端 B 型钠尿肽参考范围调查研究。医学检验与临床 2008 年第 19 卷第 4 期。

11. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. J Am Coll Cardiol 2003;42:728 - 735.

12. Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-

Muniz E, Lopez L, Cotes C, Bellido J, Leta R, Casan P, Ordonez-Llanos J. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2004;6:301 - 308.

13. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948 - 954.

14. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006;27:330 - 337.

15. 王俊军, 丁奇龙, 和明丽, 刘建成, 俞春娟. 氨基末端B型尿钠肽前体对心源性与呼吸源性呼吸困难的鉴别诊断价值. *中国临床医学* 2009年8月第16卷第4期.

16. 陈国锋, 李子龙, 高金丹, 汪正权。氨基末端脑利钠肽前体对呼吸困难的鉴别诊断价值研究。中国医师杂志 2009 年 4 月第 11 卷第 4 期。

17. 韦丙奇, 杨跃进, 张健, 窦克非。血浆 N 末端 B 型利钠肽原对预测心力衰竭患者住院病死率的价值。中华心血管病杂志 2009 年 6 月第 37 卷第 6 期。

18. Bayes-Genis et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. Eur J Heart Fail 2004; 6:301.

19. Bettencourt et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. Circulation, 2004; 110:2168

20. 2007 年中华医学会心血管病学分会、中华心血管病杂志编辑委员会《慢性心力衰竭诊断治疗指南》中华心血管病杂志 2007 年 12 月第 35 卷第 12 期。

21. 2010 年中华医学会心血管病学分会、中华心血管病杂志编辑委员会《急性性心力衰竭诊断治疗指南》中华心血管病杂志 2010 年 3 月第 38 卷第 3 期。

22. FINN GUSTAFSSON, MD, PhD, FRANK STEENSGAARD-HANSEN, MD. Diagnostic and Prognostic

Performance of N-Terminal ProBNP in Primary Care Patients With Suspected Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* Vol. 11 No. 5 Suppl. 2005.

23. Alex Zaphiriou, Stephen Robb, Tarita Murray-Thomas. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study. *The European Journal of Heart Failure* 7 (2005) 537 - 541.

24. Richards AM et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Australia-New Zealand Heart Failure Group. J Am Coll Cardiol* 2001;37:1781 - 1787.

25. Mason S, Latini R, Anand IS et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006;52:1528 - 1538.

26. Hartmann F et al. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic p

peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation* 2004;110:1780-1786.

27. 曾高峰, 祁述善, 周胜华. N端脑钠尿肽激素原血浆浓度与慢性心衰严重程度的关系. *中国医师杂志* 2003年5卷第7期881页.

28. 汪芳, 黄洁, 庞会敏. 慢性心力衰竭患者血浆氨基末端脑钠素前体水平对病情的评. *临床心血管病杂志* 2006年22卷第7期407页.

29. 黎志明, 朱明, 辉许红. 血浆氨基末端脑利钠前体水平对心力衰竭患者的近期预后价值. *中国现代医药杂志* 2007; 9(12): 1.

30. 史晓敏, 徐国宾, 夏铁安. N末端B型钠尿肽原对充血性心力衰竭患者预后及危险分层评价的价值. *中华检验医学杂志* 2006年29卷第1期27页.

31. 董静, 黄振文, 张菲斐. 血浆NT-proBNP水平对心力衰竭患者近期死亡风险的预测价值. *临床医学* 2007年27(7): 83.

32. Richard W Troughton, Christopher M Frampton. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *LANCET*. 2000;Vol 355 April 1.

33. Pfisterer et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. JAMA. 2009; 301(4):383-392.

34. John G. Lainchbury, Richard W. Troughton et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided Treatment for Chronic Heart Failure: Results From the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) Trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2010;55:53-60.

35. Eurlings. 2009 ACC, oral presentation.

36. A. Mark Richards, M. Gary Nicholls, Tim G. Yandle. Plasma N-Terminal Pro - Brain Natriuretic Peptide and Adrenomedullin : New Neurohormonal Predictors of Left Ventricular Function and Prognosis After Myocardial Infarction. Circulation 1998;97:1921-1929.

37. 北京 301 医院李小鹰教授研究资料

38. Kragelund C, et al, N-terminal pro-B-Type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. N Engl J Med 2005; 352: 666

39. Bibbins-Domingo, et al, N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide(NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease. JAMA, 2007; 297:169

40. Omland et al, Prognostic value of B-Type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE Trial. J Am Coll Cardiol 2007; 50:205

41. 鄢盛恺等, 关于规范“BNP”、“NT-proBNP”中文译名的建议 中华心血管病杂志 2008; 36(9): 830

征求《心血管疾病防治指南和共识2010》 修改意见

由中国医师协会心血管内科医师分会编辑的《心血管疾病防治指南和共识2010》于2010年11月出版发行。同时在中国医师协会心血管内科医师分会（CCCCP）、长城会官方网站（www.gw-icc.org）及心血管网（www.365heart.com）开辟了共识专栏全文刊载。欢迎全国医务工作者通过网络、邮件、信函、传真等方式提交反馈意见，以使《心血管疾病防治指南和共识2010》不断完善，更适合广大医生的临床应用。

请将下列共识修改意见回执表寄至：
中国医师协会心血管内科医师分会办公室

地址：北京西城区西直门南大街11号
北京大学人民医院科研楼412室

邮编：100044

电话：010-88324726

传真：010-88381733

邮箱：zhuangjiagongshi@126.com

征求《心血管疾病防治指南和共识2010》修改意见 回执表

姓名	所属医院			
科室	职务	职称		
办公室电话	手机号码	传真		
通讯地址:				
Email信箱				
关于《NT-proBNP临床应用中国专家共识》的意见及建议				



罗氏高敏肌钙蛋白T 协助及时发现心梗，帮助挽救更多生命



- 高敏肌钙蛋白T可帮助多发现NSTEMI患者
- 高敏肌钙蛋白T可帮助早发现NSTEMI患者

高敏肌钙蛋白T检测试剂盒(电化学发光法)
生产企业: 德国 Roche Diagnostics GmbH

国食药监械(进)字2009第2402915号
沪医械广审(文)第2010020079号

罗氏诊断产品(上海)有限公司
上海市淮海中路1045号淮海国际广场12楼
邮编: 200031
Tel: +86 21 3397 1000
Fax: +86 21 3397 1888

北京分公司
北京市东城区东长安街1号东方广场东方经贸城
中二办公楼六层09室 邮编: 100738
Tel: +86 10 8515 4100
Fax: +86 10 8515 4188

广州分公司
广州市环市东路403号广州国际电子大厦25楼
邮编: 510095
Tel: +86 20 8713 2600
Fax: +86 20 8713 2700

免费服务热线: 800 820 8864 400 820 8864

1. 慢性稳定性冠心病管理中国专家共识
2. 急性ST段抬高心肌梗死PCI中国专家共识
3. “胸痛中心”建设中国专家共识
4. 胆固醇吸收抑制剂临床应用中国专家共识
5. 冠心病介入诊疗对比剂应用中国专家共识
6. 硝酸酯在心血管疾病中规范化应用中国专家共识
7. 苯磺酸左旋氨氯地平临床应用中国专家共识
8. 匹伐他汀临床应用中国专家共识
9. 急性心力衰竭诊断和治疗指南中国专家共识
10. 关于心腔定量分析的建议
11. 糖尿病患者多重心血管危险因素综合管理中国专家共识
12. 2010年中国肺高血压诊治指南中国专家共识
13. NT-proBNP临床应用中国专家共识

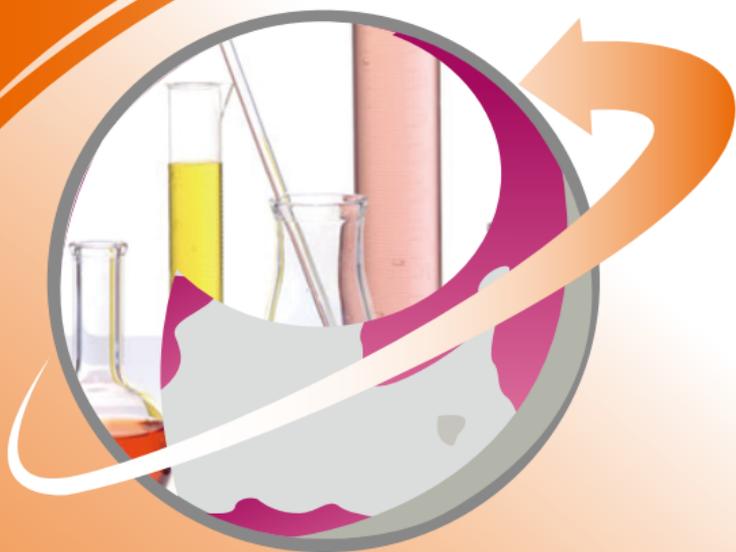
健康从“心”做起

百字宣言

中国正面临心血管疾病的严峻挑战，心血管疾病防控事业任重道远。“健康中国2020”规划是推动这一宏伟事业的重要历史机遇。“健康从心做起，领跑健康中国”是我们的神圣历史使命，责无旁贷。让我们团结起来，为提高全民的健康意识和水平而奋斗。



《心血管疾病防治指南和共识2010》分册版



中国专家共识 NT-proBNP临床应用

中华医学会心血管病学分会
中国老年学学会心脑血管病专业委员会
中国医师协会心血管内科医师分会
长城国际心脏病学会议组委会
2011年1月