

目 录

B 型钠尿肽的临床应用和最新进展

B Xing Naniaotai De Linchuang Yingyong He Zuixin Jinchuan

第一章 BNP 的发展概述	1
第二章 BNP 基础医学部分	14
第一节 生物学特性	15
第二节 分子结构和合成部位	19
第三节 影响 BNP 水平及其基因表达的因素	22
第四节 BNP 的主要作用机制	27
第三章 BNP 临床医学部分	29
第一节 BNP 在心力衰竭中的应用	29
第二节 BNP 在舒张性心功能不全中的应用	48
第三节 BNP 在急性冠脉综合征时的应用	59
第四节 BNP 在心性事件的预测价值	66
第五节 BNP 在心外科的应用	69
第六节 BNP 其他的临床应用	72



第七节 BNP 与临床相关疾病	76
第八节 BNP 与 NT - proBNP 临床应用的区别	86
第九节 BNP 和 NT - proBNP 检测在门诊、急诊中的临床应用	98
第十节 B 型钠尿肽作为失代偿心力衰竭的新型治疗药物	102
 第四章 BNP 未来前景展望	113
 第五章 床旁检验简介及床旁 BNP 检测的应用价值	117
第一节 POCT——检验医学发展的新阶段	117
第二节 POCT——诊断技术的新革命	125
第三节 关于开展 POCT 的设想和建议	128
第四节 床旁 BNP 检测的应用价值	135
 附录：2004 ACC 专家 BNP 共识	140

第一章

Di Yi Zhang

BNP 的发展概述

自上个世纪以来，全球的心血管病的发病率和死亡率居高不下，因心血管疾病死亡的患者人数占全世界死亡总数的 10%。在 21 世纪初，心血管疾病在发达国家死亡原因中约占一半，发展中国家占 25%。到 2020 年，心血管疾病被认为每年将导致 2500 万人死亡，并将超过传染病，成为世界第一位死亡及伤残原因。在我国，世界卫生组织预测到 2020 年，中国心血管病的发病率将跃升至第二位，超过恶性肿瘤，因心血管疾病导致的死亡将占有所有死亡的 35% 以上。我国有巨大人口基数，老龄人口比例较大以及有 1.3 亿高血压人口，这些都造成了庞大的心血管疾病患者群，将给我国的医疗卫生事业带来沉重的负担。但对于这些患者，临床仍然表现为低知晓率、低治疗率、低达标率的特点。对于心血管疾病，临床医生迫切需要一种快速准确的手段以及早识别这一类疾病，从而能做到早期干预，及时治疗，最大限度的降低心血管疾病的发病率和死亡率。

而心力衰竭将是所有心血管疾病终末期的表现，我们非常幸运的生活于心衰这种疾病被关注的年代，很多的专业都已获得飞速发展，在心衰领域近期最令人振奋的发展就是钠尿肽系统及其对心脏结构和功能的



多效能性这又一新的发现。其促尿钠排泄和血流动力学作用非常可靠。基于探索钠尿肽系统参与广大范围的体内自我平衡、调节及反调节功能的学科已蓬勃发展。类似于床旁检测、中心实验室 BNP 检验,以及应用重组 B 型钠尿肽奈西利肽作为治疗选项等技术的进步也引起了其他的关注。在许多方面,我们就像考古学家在深挖一个古老的、遗失很久的发现,寻找一个主要的突破口以使我们更进一步接近圣杯。当然,关于钠尿肽系统最重要的发现是生物标记蛋白成为心衰诊断工具以及 B 型钠尿肽 (BNP) 用于心衰患者的治疗。

自从 BNP 1988 年在猪脑中被发现以来,医学界对它的研究就一直没有停止过,特别是在近几年关于 BNP 的研究就越来越多。自美国食品药品监督管理局 2000 年 11 月批准美国 Biosite 公司的 Triage[®] BNP 检测应用于临床以来,美国以及全世界对 BNP 测试的临床关注和应用研究数目非常惊人。据统计,美国 85% 以上的医院都采用了 BNP 检测。关于 BNP 的研究及临床应用越来越受到医学界的关注,国内外已经有许多医学专家和医院将这项医学成果应用于临床和科研。特别是最近的几年,医学界对 BNP 的临床应用研究越来越多,同时 BNP 检测也得到许多专家和学者的认可。早在 2002 年,BNP 检测就被评为国际医学十大新闻,值得关注的十大临床医学成就之一。临床医生和研究者们了解到钠尿肽系统对健康、疾病的作用和性质。最初聚焦于紧急的、床边心衰诊断,后来的研究支持了在急诊以外测试 BNP 的价值。它对于诊断和监测心衰患者不仅是一种有益的辅助,近期研究也提出 BNP 提供了预测再入院治疗和死亡率危险的独立预示信息。另外,BNP 可能具有筛选有潜在心功能障碍的高危患者的作用。

所以,世界上众多权威的心血管杂志例如《The New England Journal of Medicine》、《Journal of the American College of Cardiology》、《European of Heart Journal》、《Circulation》、《American Heart Journal》、《Clinical



Chemistry》、《General Cardiology》等，都对 BNP 检测进行了极其肯定的报导。发展到今天，美国心脏病学会（American College of Cardiology, ACC）、美国心脏病协会（American Heart Association, AHA）和欧洲心脏病协会（European Society of Cardiology, ESC）等全球心血管权威机构以及美国临床生化学院（NACB）在其制订的“心衰诊断和治疗指南”和“心脏标志物的应用指南”中，都把 BNP/N 末端 B 型钠尿肽原（NT-proBNP）列为不可缺少的心脏标志物。2004 年，ACC 还专门制订了 BNP 临床应用的 Consensus Panel（专家共识）。

一、钠尿肽家族历史

表 1-1 钠尿肽家族发现历程

时 间	发 现
20 世纪 50 年代	Gauer 发现右心房扩张引起利尿及尿钠排泄
1981 年	De bold 发现心房中一种小颗粒含利钠物质
1982 年	Needleman and Forssmann 发现了 ANP
1988 年	Sudoh 等发现 B 型钠尿肽（BNP）
1990 年	Sudoh 等发现 C 型钠尿肽（CNP）
1991 年	Takei 等在鳝鱼发现第四种钠尿肽 VNP
1992 ~ 1999 年	Schweitz 和 Schirger 分别在蛇和人体中发现 DNP

人类心脏除了是一个非常有效的弹性泵，还是一个重要的内分泌器官，与其他生理系统一起作用控制流量。心脏细胞产生结构相关的肽类激素家族，统称为钠尿肽，就是心脏分泌的一种非常重要的激素。NP（Natriuretic Peptide）是促尿钠排泄缩氨酸（又称钠尿肽或心钠素）的英文缩写，它包括多种类型，如 ANP、BNP、CNP 等。当患者出现心力衰竭时，心脏会分泌 NP 系统（NPS）进行调节，NPS 与血管紧张素系统（RAAS）相拮抗以调节失代偿的心脏功能。在上世纪特别是 90 年代，在相关的文献中，对 ANP 报导较多。NPS 在 HF 中调节作用以及用来对

HF 进行评价一直是医学界研究的课题。随着医学科学的发展, 医学界发现了 NPS 中的许多中类型, BNP 便是其中之一。通过大量的临床医学实验, 许多专家认为 BNP 能够更好地反映 HF 的状况。

研究较多的促尿钠排泄缩氨酸 (NP) 的类型及分子结构 (图 1-1):

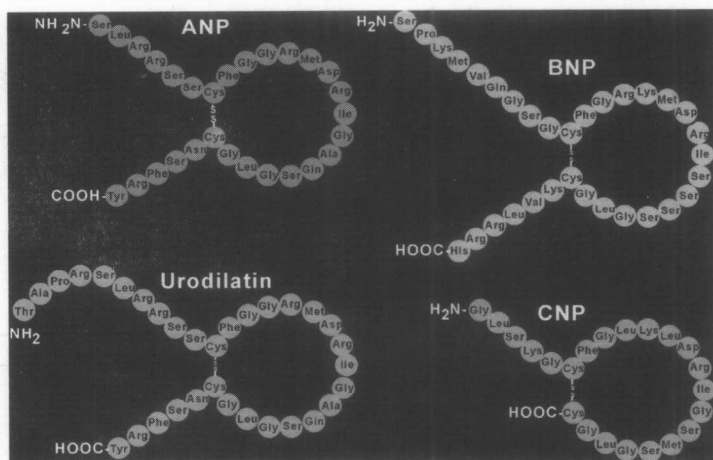


图 1-1 促尿钠排泄缩氨酸的类型及分子结构

NP 起源和应激反应 (表 1-2):

表 1-2 NP 的起源和应激反应

Peptide	全 称	主要起源	促使其生成的刺激
ANP	心房促尿钠排泄缩氨酸	心房	心房膨胀
BNP	B 型促尿钠排泄缩氨酸	心室肌	心室膨胀
CNP	C 型促尿钠排泄缩氨酸	内皮细胞	内皮细胞坏死

RAAS (血管紧张素系统) 和 NPS (促尿钠排泄缩氨酸系统) 的生理性作用表 (1-3):

表 1-3 RAAS 和 NPS 的生理作用

名 称	生理作用
RAAS	
Activation of AT_1 receptors by angiotensin II	Vasoconstriction (血管收缩) Sodium retention (保钠) Increased aldosterone release (促进醛固酮分泌) Increased cellular growth (促进内皮细胞生长) Increased sympathetic nervous activity (交感神经兴奋)
NPS	
ANP, BNP	Vasodilation (血管舒张) Sodium excretion (利钠) Decreased aldosterone levels (降低醛固酮水平) Inhibition of RAAS (拟制 RAA 系统) Inhibition of sympathetic nervous activity (拟制交感神经兴奋)
CNP	Vasodilation (血管舒张) Decreased vascular smooth muscle growth (降低血管压力) Decreased aldosterone levels (降低醛固酮水平)

ANP 和 BNP 分别由心房和心室分泌,具有利尿、利钠、抑制肾素—血管紧张素—醛固酮系统、扩张血管作用。BNP 作为心脏负荷的标志是目前研究的热门课题,其在充血性心力衰竭(CHF)、心肌肥厚、心肌损伤的诊断及预后的预测中起重要作用。尽管 CNP 在结构上与 ANP 和 BNP 有关,但其主要由动脉内皮细胞分泌,不具备 ANP 和 BNP 的所有调节功能。并且,BNP 与 ANP 也有不同,ANP 主要储存于心房和心室,而血浆 BNP 主要来源于心室,这表明,与其他 NP 相比,BNP 是心功能紊乱时更敏感和特异的指标。ANP 存储于颗粒中,即便是小的刺激如运动就可以使它释放入血流,而 BNP 存储于颗粒中的量却很少。BNP 释放与心室扩张和压力超负荷成正比。在所有的血流动力学参数中,心室腔的大小是 BNP 释放的关键因素。BNP 可以独立预测左心室舒张末期压力升高状况。在评估急性 CHF 患者的死亡率时,BNP 比 ANP 或者其他的 NP 更有价值。

二、BNP 的结构及生理作用

B 型钠尿肽 (B-Type Natriuretic Peptide; Brain Natriuretic Peptide, BNP) 是一个含 32 个氨基酸的多肽, 主要来源于心室。它的含量与心室的压力、呼吸困难的程度、神经激素调节系统的状况相关。心室的体积和压力增高可导致血浆内 BNP 值的升高, 升高的程度与心室扩张和压力超负荷成正比。

BNP 的分子结构如图 1-2:

BNP 是 1988 年由日本的 Su-doh 等从猪脑内分离纯化的一种利钠肽, 结构和功能类似于 ANP, 具有强大的利钠、利尿、扩血管和降低血压的作用, 后来在心脏中亦分离出 BNP, 且其分泌量高于脑。在人血循环中的 BNP 主要由 32 个氨基酸组成, 分子中含有一个由分子内二硫键联结而成的

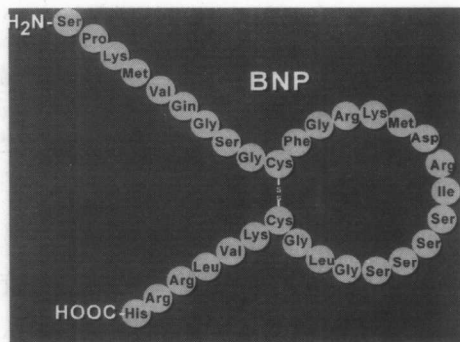


图 1-2 BNP 的分子结构

环状结构, N 端和 C 端各有一尾链, 其环状结构与 ANP 和 CNP 类似, 但它们的 N 端和 C 端尾链的长短和氨基酸的组成各不相同。BNP 两种前体, 分别含有 134 和 108 个氨基酸。不同种属的 BNP 分子结构差异很大, 猪 BNP 由 26 个氨基酸组成, 而大鼠、人和牛的 BNP 分别由 45、32 和 35 个氨基酸组成。研究发现, 人的心脏是 BNP 合成和分泌的主要部位, 正常人和 CHF 患者心室内 BNP 水平比主动脉根部及冠状动脉窦部位明显增高, 心室压力、心室容量和心脏负荷是 BNP 释放的主要刺激因素。

BNP 具有抑制血管平滑肌细胞和成纤维细胞增殖的作用, 在血管再重塑中起重要作用。并在血压调节中起重要作用。与 ANP 相比, BNP 是

一个更好的心衰和左心室功能障碍标志物。除了基因水平的激活作用以外,更长的半衰期、快速生成、稳定的释放模式以及更多的数量是由左心室产生的事实,都使 BNP 成为标志物的上乘之选。从生理学来说,血浆 ANP 双倍增长会导致负钠平衡、心收缩压及舒张压下降和心率增加;但是,BNP 促尿钠排泄及降压效果要比 ANP 强 2~3 倍。在正常情况下,血 BNP 浓度比 ANP 低,但在像心衰那样严重的流量超负荷发展中,血 BNP 浓度升高并超过 ANP。血 BNP 浓度与左心室舒张末期压力呈正相关,与左心室功能呈逆相关。BNP 可以作为一个更好的预示心衰状况的指标。

BNP 产生于心肌细胞。首先形成 ProBNP 的前体形式(134 个氨基酸),然后被蛋白酶切掉一个含 26 个氨基酸的片断(脱去 N 端的信号肽),最后形成具有 108 个氨基酸片断的 ProBNP; ProBNP 并不储存于分泌颗粒,主要从心室分泌,在其分泌过程中或进入循环血液中,被裂解成 NT-ProBNP(76 个氨基酸)及具生物活性分子 BNP(32 个氨基酸);左室牵张及室壁张力对 BNP 的释放进行基础调节;BNP 受体, NPR-A、NPR-B 介导生物活性,结合后能激活鸟苷酸环化酶,胞内 cGMP 合成增加,并以其为第二信使发挥作用, NPR-C 介导其清除。

BNP 具有利钠、利尿、抗醛固酮作用,舒张血管、降低血压的作用。在充血性心力衰竭、高血压、急性心肌梗死、心肌肥厚和心肌病等心血管疾病中,BNP 基因表达及合成分泌均明显增加,这可能是机体在疾病状态下的一种代偿和保护作用。BNP 与充血性心力衰竭近年的研究提出,CHF 患者血浆中 BNP 水平明显增高,血中 BNP 水平的变化对 CHF 的早期诊断、危险分层及预后的估测具有重要的价值。BNP 可能成为 CHF 发生发展中的一个敏感和特异性指标。BNP 是主要由心室分泌的一个心脏神经激素,在左室功能障碍时分泌增加。BNP 的分泌与左室壁张力有直接关系,与左室舒张末压呈正相关,而与心输出量(CO)、左室射血分

数 (LVEF) 呈负相关。有人认为, BNP 水平反应了长期血管内容量刺激, 而不是短暂的容量增加。但更多的人认为, BNP 的水平增高是左室负荷增加的一个即刻反应。

人类至少有 3 种钠尿肽受体 (NPR) 已被证实: NPR - A、NPR - B、NPR - C, 它们是跨膜蛋白。A、B 受体通过激活颗粒型鸟苷酸环化酶促进 cGMP 水平增高, 激活 G 蛋白激酶, 抑制肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的功能, 而 NPR - C 被称为“清除受体”, 除了参与钠尿肽的降解和清除外, 最近的研究又证实了当配基与 NPR - C 结合后, 可通过降低细胞内第二信使 cAMP 的水平发挥生物学作用, 如降低血管紧张度、抑制细胞增殖、抑制醛固酮分泌和参与免疫反应。在心血管系统的内皮细胞、平滑肌细胞和心肌细胞均有钠尿肽受体。

BNP 2004 ACC 专家共识 (翻译见附录) 可以说是对于 BNP 进行全面分析和介绍的最权威的杂志之一, 它的推出为我们临床正确使用 BNP 提供了非常宝贵的意见。该共识主要基于有效的临床试验结果和专家观点, 该程序包括所有有用的有关试验数据和专家共识。其确切目的为: 为临床医生或卫生保健服务计划者提供共同声明, 将 BNP 结合临床使用或者作为生物标志物。提供最近的当前精髓并提议将 BNP 应用为生物标志物和治疗药物。细节讨论将围绕 (图 1-3): ①诊断; ②预后; ③筛选; ④治疗监测; ⑤作为一种治疗药物的治疗/管理。

提供 BNP 在诊断和治疗中的作用回顾, 可能激发对该重要生物标志物更深远的研究。该文件结合了循证结果数据和专家观点为临床应用

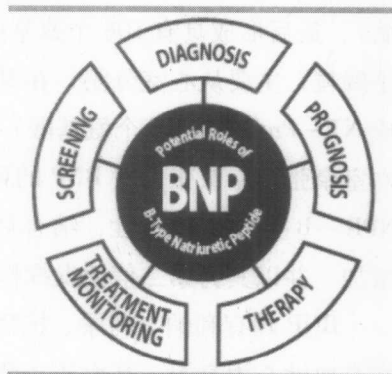


图 1-3 B 型钠尿肽 (BNP) 部分潜在作用星形示意图

BNP 提供建议。我们希望该文件能够激发对钠尿肽系统的不断研究，探索其潜能以促进更早察觉和预防疾病。

三、BNP 检测

最初的 BNP 检测是采用必需有萃取步骤的放射性免疫测定，这种方法有着很多的限制，包括：结果报告延迟（完成检验需要多达 24 小时）；需要高度熟练的医技人员以达到较高的精确度；大样本量；工作成本比自动检验要高得多。

人们努力克服这些问题并发展了更多的直接 BNP 检测方法。目前，已有四种 BNP 检测方法通过 FDA 认证。血浆样本的 BNP 浓度最初测量用 Shionoria BNP 免疫放射检测试剂盒（IRMA kit）（Shionogi & Co., Ltd., Osaka, Japan）的直接固相检测法。这种夹心检法采用了两个不同的远端关联位点抗原决定簇的单克隆抗体。检测范围为 2 ~ 2000ng/L。天内和总变异系数都是 8%，且有相容的 BNP 交叉浓度。

第一个通过 FDA 认证的 BNP 检测是 Triage[®] BNP 检测（Biosite, Inc., San Diego, CA），是一种床旁即时检测（Point Care Of Test, POCT）的快速检测方法，采用全血或血浆为样本、15 分钟以内就能得出精确的检测结果。还有采用免疫夹心的化学发光法运行在 ADVIA Centaur 仪器和 ACS: 180 平台上测定 BNP 的方法（Bayer NY）；采用微粒免疫发光法运行于 AxSYM 平台测定 BNP 的方法（Abbott Laboratories, Abbott Park, IL）；采用微粒子磁珠化学发光法运行于以下 Beckman Coulter 公司 Access, Access 2, Synchron LXI 和 UniCel DXI 等多个平台上检测 BNP 的方法（Biosite, Inc., San Diego, CA）。另一种肽类检验是电化学发光检验（Roche Diagnostics, Indianapolis, IN）可用于检测 NT - ProBNP。BNP 和 NT - ProBNP 的参考值受很多因素的影响。建议呼吸困难患者心衰的 BNP 检测 Cut-Off 值为 100pg/ml。而 NT - proBNP 检测 Cut-Off

值男女两性 75 岁以下均为 125pg/ml, 75 岁及以上为 450pg/ml。

四、BNP 在临床中的应用

1. 评估呼吸困难, 用于急性呼吸困难的鉴别诊断 在急诊的 ICU 病人当中, 我们往往很难区分到底是由肺部原因还是心脏原因引起的呼吸困难。通过测定 BNP 则可以区分二者。BNP 如果小于 100pg/ml 基本上可以直接判断是非心源性的呼吸困难; BNP 如果大于 500pg/ml 基本上可以直接判断为心源性。

2. 早期发现心力衰竭病人 传统的检测方法很难或者说是几乎不可能在早期就能对 CHF 患者做出诊断。而 BNP 通过定量检测, 用量化的标准, 使得临床医师能够及早地发现和诊断心力衰竭病人, 特别是在与早期心力衰竭临床症状相似的其他疾病的鉴别诊断时。

3. 心力衰竭病人的危险分层 利用 BNP 检测可以更好地对 CHF 病人进行危险分层。因为 BNP 是一个血液检测的量化指标, 这种量化的指标可以不受人为因素的控制, 相对来说客观性较强。BNP 值与美国 NYHA 心功能不全的分级标准密切相关。

4. 监测心力衰竭的治疗 传统的治疗对心力衰竭患者的监控是非常不完善的。住院期间对心力衰竭患者治疗情况的监控可以说没有任何一个量化的指标, 甚至可以说患者的病情是否好转以及治疗是否有效都是通过病人的主诉或临床医师的主观判断来实现的。如果我们能在治疗过程当中及时地进行 BNP 检测, 通过治疗期间 BNP 量的改变我们就能够了解或掌握治疗的效果。

CHF 病人的住院费用是一个很大的负担, 超过了 CHF 所有费用的一半。同时, CHF 病人的再住院率也非常高。部分原因是我们在他们住院时未采取足够的监测措施, 致使病人在病情还没有真正稳定、未达到等体液量之前就出院。

另外，CHF 病人入院以后，按照事先的诊断，一个疗程或一段时间下来心功能是否有好转，将来通过 BNP 检测就可以得到一个非常明确的结论，这样也有利于病人的康复。

5. 提示心力衰竭病人的预后 BNP 提示心力衰竭病人的预后主要表现在两个方面：①BNP 的值过高提示病人预后不良；②BNP 值也可以作为心力衰竭病人治疗出院后的监测指标，而传统的医学很难或是没有办法对治疗好转后出院的心力衰竭病人进行监测。

6. 检测 ACEI 等心衰治疗药物的疗效 ACEI 等药物对 CHF 治疗的效果究竟如何, 传统的医学没有任何一种有效的监测手段。相关研究表明 BNP 能达到我们所要了解的结果。

7. 急性冠脉综合症 (ACS) 的评估

8. 筛选高危人群 BNP 测试可能有一定价值用于筛选高危的亚组人群, 例如心肌梗死后、糖尿病、长时间血压未控制的高血压等疾病的高危亚组人群, 强调超声检查依然是评价这类病人左室功能的主要方法 - 监测及指导心力衰竭的治疗。

9. 用于预后评估 临床研究显示 BNP 水平能预测心源性猝死，因此 BNP 水平可以帮助筛选需要安装 ICD 的病人。

10. 作为猝死的标志物 BNP 水平能够单独地预示急性或者亚急性的 MI 患者的长期或者短期的死亡率。相对于 ANP 和 NT-ANP 来说, BNP 水平还能够进一步反应 LVEF。研究表明, BNP 和 NT-ProBNP 都能预示 AMI 后 CHF 病人的死亡率, 有类似于死亡危险分级早期窗口的功能, 能预测梗死面积的大小和反映左室代谢失调。

11. 识别有无左室功能不全

12. 其他可能的应用 例如小儿心衰的监测、高危人群的筛选、冠状动脉疾病预后评估、冠状动脉疾病治疗效果监测、血液透析病人监控、脑中风病人监控等等。

越来越多的文献支持和认可 BNP 的测定, BNP 检测除了以上的相关临床应用以外, 医学界还在进行大量 BNP 应用的研究, 如 BNP 与肾功能不全病人、与血液透析病人的关联等, 用 BNP 监控心脏移植后病人, BNP 与心房纤颤病人, BNP 与脑中风病人, BNP 在社区的普查, BNP 与正常人群心血管事件的发生率研究等等。

根据当前的研究表明, 血浆 BNP 检测在诊断舞台上是最有价值的, 它很可能可以提高非专家的临床医师对于心衰的诊断水平。在临床实践中, BNP 最好的应用就是作为一种标志物在急诊或门诊当中对新的呼吸困难的心衰病人进行排除; 如果病人的 BNP 浓度不是非常高, 那它就不能完全取代心超以及其他的心脏检查。虽然将来需要进行的工作是要进一步确定 BNP 的阳性阈值, 但现在基本上可以认为, 血浆 BNP 浓度 $< 100\text{pg/ml}$ 的患者心衰其可能性不大。

无论如何, 我们要记住, BNP 浓度的升高受到年龄、性别、相关类似疾病和治疗的影响, 血浆 BNP 检测应该结合临床而不应该作为一种孤立的指标。

对于心脏病专家, 血浆 BNP 水平可能对于治疗的指导以及治疗过程的检测是有帮助的, 尤其是在出现呼吸困难的临床信号时。血浆 BNP 浓度检测也有助于临床上对心衰病人评估, 特别是进行危险分层。比如说, 反映进行性心衰病人的危重程度的改变、对一部分病人发生的心脏猝死进行评估。在这个范围内更多的研究正在进行。

借助一个血液试验来诊断和治疗充血性心衰对此疾病的费用产生一个有利的影响。BNP 在心室合成, 它的含量与左心室压力、呼吸困难的程度、神经激素调节系统的状况相关。因此它是充血性心衰的第一个潜在的“白细胞数”。床边快速检测 BNP 试验最近已经通过了 FDA 认证, 这给了临床人员一个探索它的潜在用途的机会。对急诊的呼吸困难患者的帮助是巨大的。它还可以对要进行超声心动图检查的患者进行筛选。

BNP 含量较低基本上可以排除左心功能不全。它还可以为心功能失代偿期的患者提供改善住院治疗的有效方法。例如,有时需要通过血流动力学监控来对失代偿期的患者进行治疗,而对 BNP 含量的观察恰恰可以替代它。最后,在治疗和评估患者的神经激素系统代偿方面,BNP 会成为心脏门诊或治疗诊所的最重要的指标之一。

可以说 BNP 是一个相对较新的概念,国内曾经有专家在获悉 BNP 能够应用于临床以后鼓励我们要“敢于面对新发展”,在 BNP 领域我们尚有许多没有发现的空间等待着我们去进行探索。我们应该在继承前人研究的基础上很好地把他们的研究成果应用于临床,同时进一步加强开展对 BNP 的研究工作。

总之,我们对 BNP 的认识正在逐步走向全面,但还需要做更多的工作。很清楚 BNP 已从一项科研工具转为临床实用方法。在最近的将来,初级保健机构中的医师会应用 BNP 来确认心衰的临床诊断以及对心脏功能状态进行评估。心脏学家会用它来判断预后以决定是否要进行进一步治疗。可能最让我们激动和受益的是我们可以用它来监控心衰患者,进行一系列 BNP 测定来调整治疗措施而不是像现在这样凭主观经验进行治疗。

(邹 红)

BNP 是在结构上相似的钠尿肽家族中的一种，钠尿肽系统包括 A 型 (atrial natriuretic peptide, ANP)，B 型 (B-type natriuretic peptide, BNP)、C 型 (C-type natriuretic peptide, CNP) 钠尿肽和 urodilatin。ANP 和 BNP 是心房和心室分泌的产物，大部分 BNP 主要由左心室分泌，它是由前体蛋白 (proBNP) 分泌而来，proBNP 裂解为有活性的 BNP 和无活性的 NT-proBNP。BNP 的分泌可以产生利钠、利尿、血管舒张和平滑肌松弛等作用。ANP 具有和 BNP 相同的功能，但主要由心房分泌。血浆 ANP 和 BNP 在多种病理状态下都会导致升高，尤其是在室壁张力增高的状况下，以及循环容量增加 (如：心力衰竭、肾衰竭、醛固酮增高等) 或者钠尿肽的清除减少 (如肾衰竭)。ANP 是储存在心房的小颗粒并且是心房牵张分泌的产物，然而 BNP 的分泌是受代谢水平所控制的，通常需要较长时间的刺激。BNP 是在 1988 年第一次在猪脑中被确认，因此曾被命名为脑钠肽 (brain natriuretic peptide)。但实际上 BNP 主要来自于心室。1990 年在猪脑又发现 CNP。心力衰竭病人血浆 BNP 浓度会出现升高，而且 BNP 升高的程度与纽约心脏病学会 (NYHA) 分级是相对应的。此外相关研究表明许多与心肌损伤相关的疾病例如急性冠脉综合征的血浆

BNP 浓度都有一定的升高。血浆 BNP 浓度还受年龄、性别、肾衰竭和药物治疗的影响,尤其是一些利尿剂和 β -受体阻滞剂等药物。血浆 BNP 浓度的正常阈值已经制定,2004 年美国临床生化科学院 (NACB) 起草了“心力衰竭生化标志物应用指南”,2006 年中华医学会检验医学分会 (CMALMB) 也制定了新的“心肌标志物的应用准则”。

第一节 生物学特性

一、钠尿肽的生化功能

BNP 与 ANP 在控制血压和体液平衡上是一对钠尿系统。心脏是循环 BNP 的主要来源,心脏中的 BNP (BNP-32) 主要以循环和贮存形式组成,结构为 17-氨基酸残基环,由二硫键连接的两个半胱氨酸残基,一个 9-残基和一个 6-残基的 N-端、C-端的延长。BNP 主要存在和分泌于心室隔膜颗粒中,它连续不断地从心脏分泌以适应两个心室容积扩张和压力负荷增加。

室壁张力、心室扩张和/或压力增加等所有容量超负荷的结果都会导致钠尿肽系统分泌各种钠尿肽。低血流量和低血压也能激活促尿钠排泄系统。表 2-1 列出并概括了钠尿肽的生化特性。

表 2-1 钠尿肽生化及生理特性比较

	ANP	BNP
肽链长度	28 个氨基酸	32 个氨基酸
同源受体	NPR-A, NPR-C	NPR-A, NPR-C
前体	PreproANP (151 aa)	PreproBNP (134 aa)
激素原 (不含单一序列的前体)	ProANP (126 aa)	ProBNP (108 aa)