

生物标志物 与心力衰竭

主审 胡盛寿
主编 魏英杰 白媛媛

Biomarkers in Heart Failure



中国协和医科大学出版社

生物标志物与心力衰竭

Biomarkers in Heart Failure

主 审 胡盛寿

主 编 魏英杰 白媛媛



中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

生物标志物与心力衰竭/魏英杰, 白媛媛主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2017. 10

ISBN 978 - 7 - 5679 - 0894 - 9

I. ①生… II. ①魏… ②白 III. ①生物标志化合物 - 应用 - 心力衰竭 - 诊疗
IV. ①R541. 6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 219663 号

生物标志物与心力衰竭

主 编: 魏英杰 白媛媛
责任编辑: 杨小杰

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260431)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京新华印刷有限公司

开 本: 787 × 1092 1/16 开
印 张: 18
字 数: 300 千字
版 次: 2017 年 10 月第 1 版
印 次: 2017 年 10 月第 1 次印刷
定 价: 95.00 元

ISBN 978 - 7 - 5679 - 0894 - 9

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

序 一



心力衰竭是所有心脏病的最终归宿和最主要的死亡原因之一，是人类战胜心血管疾病的最后战场，全世界大约有心力衰竭患者 2000 万。我国 2003 年调查成人心力衰竭患病率为 0.9%，据此估计有心力衰竭患者 450 万。由于我国高血压、冠心病、糖尿病等发病率仍呈上升趋势，加之人口老龄化，心力衰竭患病率继续上升不可避免。

近年来，尽管心力衰竭的神经-内分泌阻断药物治疗及多种非药物治疗，如心脏再同步治疗（CRT）、植入式心脏转复除颤器（ICD）、心脏辅助装置、体外膜肺氧合（ECMO）支持及连续血液净化技术等取得很大进展，但心力衰竭住院病死率仍高达 5% 以上，出院后因心力衰竭复发再住院率高，五年病死率高达 50%，与肺癌类似，高于乳腺癌、肠癌和前列腺癌等常见恶性肿瘤。心力衰竭患者消耗大量资源，给社会、家庭带来沉重负担。

进一步提高心力衰竭的诊断和救治水平是心血管病学领域研究的热点和重点。心力衰竭的诊断长期以来主要依靠症状和物理检查，超声心动图可提供重要诊断信息和依据。近年来，生物标志物的研究取得很大进展，科学家们一直在探索对心力衰竭早期预警/诊断、危险分层、预后评估、个性化治疗的生物标志物。其中，脑钠肽（BNP）和 N 端脑钠肽前体（NT-proBNP）对心力衰竭的诊断和预后判断具有重要价值。各国指南均作为 I 类推荐，强调对门诊或住院疑似心力衰竭患者进行 BNP/NT-proBNP 检测，以支持心力衰竭的诊断，并判断疾病的严重程度及预后。可以认为 BNP/NT-proBNP 是心力衰竭生物标志物研究的里程碑式进展。另外，近年来研究发现，可溶性致癌抑制因子 2（sST2）是心力衰竭时心肌纤维化和心肌重构的新型生物标志物，在心肌应激时表达升高，可作为急、慢性心力衰竭有价值的生物标志物。高敏肌钙蛋白（cTn）作为一种心肌损伤的标志物，也与急、慢性心衰的发生和死亡有密切关系，但



心力衰竭释放 cTn 的机制及意义仍需进一步深入研究。

国内外对心力衰竭生物标志物的研究方兴未艾，发表了大量论文，但目前缺乏一部系统介绍心力衰竭生物标志物研究现状和进展的参考书。中国医学科学院阜外医院心血管疾病国家重点实验室主要研究者（PI）魏英杰教授长期致力于心肌病和心力衰竭发病的分子机制研究，获得丰硕研究成果，已经筛选和验证了数个潜在的心力衰竭的新的生物标志物。他结合自己的研究方向，深入、系统地研读了大量心力衰竭生物标志物文献，并结合自己的研究成果编纂了《生物标志物与心力衰竭》一书，参编人员均为本实验室的研究生，对心肌病、心力衰竭分子机制均有较深入研究。

本书对心力衰竭的生物标志物分门别类进行了详尽、系统的介绍，反映了当代该领域研究的最新进展。文字深入浅出，层次分明。不仅叙述了生物标志物的基因定位、结构、体内分布和代谢、主要功能，并且用大量篇幅叙述了生物标志物的临床研究，说明生物标志物对心力衰竭诊断、危险分层及预后评价或指导个性化治疗的价值。本书不仅是从事心力衰竭基础研究和生物标志物研究的科研人员的重要参考书，对临床心血管病学医生、研究生也有参考价值。希望本书的出版能促进心力衰竭生物标志物的研究，并为临床医生正确理解和评价各种生物标志物在心力衰竭诊断、危险分层和预后评估中的价值提供重要参考。

中国工程院院士

于中国医学科学院阜外医院

2017 年 8 月

序 二



心力衰竭是心血管病最主要的死亡原因之一，已经成为危害公众健康的顽疾。任何损伤心脏的疾病都能降低心功能而最终可能导致心力衰竭。目前心力衰竭的发病率和患病率仍处于上升趋势，而且随着人口的老龄化，其患病率还会进一步升高。由于缺乏良好的治疗方法，心力衰竭患者的预后较差，五年存活率仅为 50%，与恶性肿瘤相仿。因此对心力衰竭的早期诊断和干预是本领域的主要难题，根据症状和物理检查来确诊心力衰竭常常不是很敏感，不能精确进行诊断。尽管超声检查可以作为金标准，但它耗时、花费较高，有时还受条件限制。

近年来，心肌标志物的检查为心力衰竭的早期诊断和严重程度的判别提供了新的客观指标。Morrow 和 Januzzi 等分别归纳了理想的心力衰竭生物标志物应具备的条件，概括起来包括：①可以经济快速地进行检测，而且具有较高的准确性和可重复性；②能反映心力衰竭发生、发展的病理生理过程；③提供一般临床检测所不能获得的信息；④有利于帮助临床决策。此外，循环血中的生物标志物在广泛应用于临床前还要详细了解其生物学特性，如其生物变异情况、影响其水平的各种因素等。由于生物标志物水平常常受到心力衰竭疾病以外的众多因素影响，其本身也缺乏特异性，因此生物标志物的应用必须结合已有的临床信息和检查结果，这样才有利于做出正确的判断。

国内外对心力衰竭生物标志物的研究已有较多的报道，但还缺乏系统全面介绍心力衰竭生物标志物研究现状和进展的参考书。本书作者在本领域研究多年，结合自己的经验，综合分析了目前临床心力衰竭的生物标志物进行较为详细的介绍，供相关的基础研究人员和临床医师参考。



中国科学院院士

2017 年 8 月

前言



美国国立卫生研究所 (National Institutes of Health, NIH) 在 2001 年对“生物标志物”进行了定义, 生物标志物是指可以对正常生理和病理过程及药物干预治疗反应进行客观测量和评价的一项指标。生物标志物在对疾病发生发展的评估和药物疗效的评价方面都起着重要的作用, 它甚至可以帮助确定某种药物的精确使用剂量。最近, 生物标志物还被用于临床试验的替代终点。

按照目前精准医学的观点, 生物标志物可划分为预后 (prognostic)、预测 (predictive) 和药效 (pharmacodynamic) 等三类生物标志物。预后生物标志物可以提供有关疾病转归的相关信息; 预测生物标志物可以帮助识别适合某种特定治疗或靶向治疗的患者; 药效生物标志物可以帮助评价药物对疾病的疗效。

精确、准确、较高的敏感性和特异性是一个理想生物标志物的重要特征。生物标志物应用于临床前要考虑以下几个问题。首先, 如果一个生物标志物用于筛查或预后评估目的, 生物标志物需要具有较高的特异性; 如果一个生物标志物用于诊断目的, 则生物标志物需要具有较高的敏感性。其次, 确定生物标志物的临界参考值非常重要, 不同厂家的试剂盒和检测方法都可影响参考值。最后, 生物标志物要具有较高的分辨能力, 能分辨异常水平和正常水平, 甚至能分辨异常水平和需要治疗的水平。

心力衰竭是心血管疾病最主要的死亡原因, 已经成为危害公众健康的顽疾。任何损伤心脏的疾病都能降低心功能而最终可能导致心力衰竭。心力衰竭是一种渐进发生的综合征, 它主要表现为心输出量不足而导致组织缺氧。心力衰竭的病因复杂, 它可由一种或多种原因引起, 心脏超负荷、遗传、神经激素、炎症和生化改变等都可损伤心肌细胞和 (或) 细胞间质, 从而导致心力衰竭的发生。全世界大约有 2000 万心力衰竭患者, 美国心脏病学会 2015 年的统计资料显示, 仅美国就有 570 万人患心力衰竭,



每年住院和死于心力衰竭的人数分别为 100 万和 30 万, 美国每年用于心力衰竭的医疗费用高达 200 亿美元。我国南方和北方各 5 个省市随机抽样调查了 15 518 名成年人(年龄 35 ~ 74 岁), 分析发现, 我国心衰患病率为 0.9%, 其中男性为 0.7%, 女性为 1.0%。我国的一项历经 3 年的回顾性研究显示, 住院心力衰竭患者死亡率为 8.9%, 明显高于同期住院心血管病患者的总死亡率, 而且心力衰竭患者的死亡平均年龄仅 66.4 岁。目前心力衰竭患者的发病率和患病率仍处于上升趋势, 而且随着人口的老龄化, 其患病率还会进一步升高。由于缺乏良好的治疗方法, 心力衰竭患者的预后较差, 五年存活率仅为 50%, 与恶性肿瘤相仿。

根据症状和物理检查来确诊心力衰竭常常不是很敏感, 不能精确进行诊断。尽管超声检查可以作为金标准, 但它耗时、花费较高, 有时还受条件限制。失代偿性心力衰竭患者的再住院率居高不下, 医生也很难对心力衰竭高危人群进行跟踪和随访。因此, 基础研究人员和临床医师都在积极地寻找用于心力衰竭早期预警/诊断、判断病情和预后及指导个体化治疗的生物标志物。在过去的 10 多年里, BNP/NT-proBNP、sT2 和高敏 cTns 等是得到充分临床试验研究和比较肯定的心力衰竭生物标志物, 它们在心力衰竭的诊断、预后判断和指导治疗中都起着重要的作用。其中将 BNP/NT-proBNP 用于心力衰竭的诊断和预后判断具有划时代的意义, 是目前研究最多和应用最广的心力衰竭生物标志物。

Morrow 和 Januzzi 等分别归纳了理想的心力衰竭生物标志物应具备的条件, 概括起来包括: ①可以经济快速地进行检测, 而且具有较高的准确性和可重复性; ②能反映心力衰竭发生、发展的病理生理过程; ③提供一般临床检测所不能获得的信息; ④有利于帮助临床决策。此外, 循环血中的生物标志物在广泛应用于临床前还要详细了解其生物学特性, 如其生物变异情况、影响其水平的各种因素等。因此, 一个生物标志物在进入临床前必需有大量坚实的研究工作基础。目前发现, 一些酶、激素、生物活性物质及一些参与心脏应激、重构和心肌细胞损伤等的分子, 都可能作为心力衰竭的生物标志物, 它们大多能对心力衰竭的发病机制和心力衰竭高危人群的识别提供重要的信息, 有助于心力衰竭的诊断、预测、危险分层、预后判断、治疗的监测和指导等, 其本身还可能就是危险因素, 因此成为潜在的治疗靶点。目前所发现的心力衰竭生物标志物还都不能全部满足上述的四个条件, 仅 BNP/NT-proBNP 是相对比较理想的心力衰竭生物标志物, 临床上检测 BNP/NT-proBNP 水平并结合影像和功能学检查已经被写入国际相关学会的指南, 可用于心力衰竭的诊断和危险分层等。值得一提的是, 生物



标志物水平常常受到心力衰竭疾病以外的众多因素影响，其本身也缺乏特异性，因此生物标志物的应用必须结合已有的临床信息和检查结果，这样才有利于做出正确的判断。

心力衰竭是一个复杂的疾病综合征，包括 BNP/NT-proBNP 在内的任何一个生物标志物都不能涵盖心力衰竭发生发展的整个病理生理过程。因此，2 个以上的生物标志物联合应用更为合理有效，可进一步提高临床判断能力。例如，在纳入 209 例急性失代偿性心力衰竭患者的 PRIDE 临床试验研究中，血中 galectin-3 和 NT-proBNP 水平升高都可独立预测 60 天的死亡风险，但当两者联合应用时对死亡风险的预测能力可提高 20%。Pascual-Figal 等对 107 例急性失代偿性心力衰竭住院患者进行的前瞻性临床试验研究结果显示，血中 NT-proBNP、sST2 和 hs-TnT 水平的升高都可独立预测死亡风险，当 NT-proBNP、sST2 和 hs-TnT 的水平都低于临界值时，随访 739 天时的死亡风险为 0，当其中一个、两个或三个生物标志物水平分别升高时，其死亡风险逐步升高，而当这三个生物标志物水平都升高时，死亡风险达到 53%。

生物标志物在某些情况下可能比超声检查更为敏感。例如，Ewald 等人报道，在心力衰竭患者，与超声检查对左心室收缩功能障碍的评价相比，血浆的 BNP 水平更能反映左心室功能障碍的严重程度。血浆 BNP 水平的升高还可以用于舒张性心力衰竭的诊断，而对此类患者如果单凭超声检查以射血分数（ejection fraction, EF）降低作为唯一的诊断标准，则可导致诊断的假阳性。

国内外对心力衰竭生物标志物的研究已有较多的报道，但还缺乏系统全面地介绍心力衰竭生物标志物研究现状和进展的参考书。“十一五”期间，魏英杰教授承担了国家“863”课题“重症心脏病的临床蛋白质组学研究”，利用阜外医院心脏移植手术获得的多种心肌病伴终末期心力衰竭患者的血液和组织样本进行了心力衰竭的蛋白质组学研究，既验证了国外文献报告的一些心力衰竭生物标志物，也获得了一些以前未报道的新的生物标志物，目前已经发表了相关的 SCI 论文 14 篇，核心期刊论文 13 篇，并申请获得了 2 项发明专利。目前，实验室在中国医学科学院医学与健康科技创新工程——重大协同创新项目“心肌病全景图和心力衰竭综合干预研究”的支持下，正在进行心肌病/心力衰竭发病的分子机制及相关的生物标志物研究，争取在心力衰竭生物标志物的研究和开发上能有所突破。在此也感谢中国医学科学院医学与健康科技创新工程对本书出版的资助。

历经数年的研究使我们有机会对心力衰竭生物标志物的研究现状和相关进展有了

一个较深入和系统的学习。心力衰竭是多种原因导致的心脏结构或心肌细胞异常后一系列复杂的病理生理及病理解剖过程的综合表现，因此涉及的生物标志物种类较多，其与心力衰竭发生和发展过程相关联的特异性和敏感性尚需进一步的功能学研究和临床大样本的进一步验证。2008 年 Braunwald 将心力衰竭生物标志物按其可能相关的病理生理过程分为六类，包括心肌细胞应激、氧化应激、细胞外基质、神经激素、炎症和细胞损伤，另外还包括新发现的生物标志物。此外，近年来的研究显示，微小 RNA (microRNA) 也可作为心力衰竭的生物标志物，我们也将其归入到新发现的生物标志物中。本书借鉴上述分类对心力衰竭的生物标志物进行较为详细的介绍，供相关的基础研究人员和临床医师参考。



中国工程院院士

2017 年 8 月

主编介绍

魏英杰 中国医学科学院阜外医院 心血管疾病国家重点实验室，研究员，博士研究生导师。致力于心肌病和心力衰竭发病的分子机制研究。2008 年主持完成了我国第一个心脏病蛋白质组学“863”课题，获得丰硕的研究成果。已经筛选和验证了数个潜在的心力衰竭新的生物标志物，为心力衰竭的早期预警、疾病分层和预后判断及指导个性化治疗奠定了基础。主持和完成了一项“973”课题和五项国家自然科学基金课题。



近十年作为通信作者和（或）第一作者发表 SCI 论文 25 篇，获得了 2 项发明专利。担任第十二届全国政协委员，北京市侨联副主席，北京协和医学院侨联主席，北京党外高级知识分子联谊会理事，科技部“863”计划函审专家，教育部长江学者函审专家，中国医学科学院专利审查委员会委员和医学伦理委员会委员，阜外医院学术委员会常委等。

白媛媛 山东大学附属山东省立医院临床医学检验部主管技师。2009~2012 年于中国医学科学院阜外心血管病医院攻读博士学位，师从魏英杰教授，在心血管疾病国家重点实验室从事心力衰竭生物标志物、心室重构等方面的研究。以第一作者发表相关 SCI 论文 3 篇、中文核心期刊 1 篇。现任中国微生物学会临床微生物学专业委员会青年委员。



编者介绍



王国亮 生物化学与分子生物学专业博士，首都医科大学附属北京儿童医院免疫研究室助理研究员。主要从事心力衰竭和先天性心脏病肺动脉高压相关的基础与临床研究。现任北京生理学会血管医学专业委员会青年委员。



柳胜华 生物化学与分子生物学专业博士，中国医学科学院阜外医院 心血管疾病国家重点实验室助理研究员。主要从事心肌病和心力衰竭的分子机制研究。



王 莉 生物化学与分子生物学专业博士，湖北省宜昌市中心人民医院住院医师，主要从事心肌病和心力衰竭的分子机制研究。

史 强 生物化学与分子生物学专业博士，北京航天总医院检验科医师，主要从事心肌病和心力衰竭的分子机制研究。



张洪亮 生物化学与分子生物学专业博士，佳木斯大学附属第一医院心内二科副主任，副主任医师，副教授，硕士生导师。主要从事心肌病和心力衰竭的分子机制研究以及心血管病介入治疗。



谢园园 生物化学与分子生物学专业博士，中国医学科学院阜外医院 心血管疾病国家重点实验室博士研究生。主要从事心肌病和心力衰竭的分子机制研究。



崔传珏 生物化学与分子生物学专业硕士，中国医学科学院阜外医院 心血管疾病国家重点实验室主管技师。主要从事血脂和心力衰竭的分子机制研究。



目 录



第一章 心肌细胞应激	1
第一节 利钠利尿肽	1
第二节 可溶性肿瘤抑制因子 2	28
第三节 肾上腺髓质素	41
第二章 炎症相关因子	49
第一节 促炎症细胞因子	50
第二节 C 反应蛋白	65
第三节 凋亡因子 Fas	74
第三章 氧化应激	79
第一节 氧化型低密度脂蛋白	80
第二节 髓过氧化酶	87
第三节 胆红素氧化代谢产物	93
第四节 异前列烷	97
第五节 丙二醛	101
第四章 细胞外基质重构	107
第一节 基质金属蛋白酶	107
第二节 基质金属蛋白酶组织抑制剂	118



第三节 胶原	123
--------------	-----

第五章 神经激素 141

第一节 去甲肾上腺素	142
第二节 肾素	149
第三节 血管紧张素 II	156
第四节 醛固酮	161
第五节 精氨酸加压素	167
第六节 内皮素	174

第六章 心肌损伤 183

第一节 心脏特异的肌钙蛋白 I 和 T	183
第二节 心型脂肪酸结合性蛋白	190
第三节 肌球蛋白轻链激酶 I 和肌酸激酶 MB 段	194

第七章 新的心力衰竭生物标志物 197

第一节 嗜铬粒蛋白	197
第二节 半乳糖结合蛋白-3	205
第三节 骨保护素	215
第四节 正五聚蛋白 3	223
第五节 抵抗素	229
第六节 脂联素	236
第七节 生长分化因子 15	249
第八节 微小核苷酸	259

第一章 心肌细胞应激

第一节 利钠利尿肽

利钠利尿肽 (natriuretic peptides, NPs) 包括心钠素 (atrial natriuretic peptide, ANP)、脑钠素 (brain natriuretic peptide, BNP) 和 C 型利钠肽 (C-type natriuretic peptide, CNP)。ANP 和 BNP 是利钠利尿肽家族的两个主要成员, 它们在结构和功能上类似, 在心力衰竭中的作用也有广泛的研究, 但对 CNP 的研究较少。

一、简介

(一) 基因定位和结构

ANP 是在 1983 年底和 1984 年初分别从大鼠和人的心房组织中提取、分离和纯化出来的一种生物活性多肽, 是最早发现的 NPs 家族成员。ANP 的发现改变了多年来对心脏的传统认识, 提出心脏不仅是一个循环器官, 而且亦具有重要的内分泌功能, 开创了循环系统内分泌学说的新纪元。人的 ANP 基因定位于 1 号染色体, 基因长度为 2.5kb, 含有 3 个外显子和 2 个内含子。人的 ANP 前体原 (pre-proANP) 分子含有 151 个氨基酸, 切除氨基端的由 25 个氨基酸组成的信号肽而转变为含有 126 个氨基酸组成的 ANP 原 (proANP), 羧基端区域再经酶解后即可形成由羧基端 28 个氨基酸组成的具有生物活性的 ANP, 同时生成的由氨基端 98 个氨基酸组成的片段, 称为 N 末端 ANP 前体 (N-terminal ANP, NT-proANP), 它们可以同时分泌入血。

BNP 是 1988 年从猪脑中分离纯化出来的, 其结构和功能类似于 ANP。后来在心脏中也分离出 BNP。人 BNP 基因也定位于 1 号染色体, 也由 3 个外显子和 2 个内含子组



成。人的 BNP 前体原 (pre-proBNP) 脱去氨基端 28 个氨基酸组成的信号肽, 成为由 108 个氨基酸组成的 BNP 原 (proBNP), 羧基端区域再经酶解后即可形成由羧基端 32 个氨基酸组成的具有生物活性的 BNP 和含有 76 个氨基酸的无活性的氨基端 BNP 前体 (N-terminal BNP, NT-proBNP), 与 ANP 一样它们也可以同时分泌入血。

CNP 是 1990 年从猪脑中分离出来的。不同于 ANP 和 BNP, 人的 CNP 基因定位于 2 号染色体, 最初合成的是含有 103 个氨基酸的 CNP 原 (proCNP), 随后被酶切成由 50 个氨基酸组成的 N 末端片段 NT-proCNP 和由 53 个氨基酸组成的 C 末端片段 CNP53。CNP53 可被分泌入血, 也可被进一步加工形成由 22 个氨基酸组成的羧基端片段 CNP22 和由 30 个氨基酸组成的氨基端片段 NT-CNP53。

(二) 体内分布和代谢

ANP 在体内分布广泛。含量最高的组织是心脏, 在心脏内, 心房含量高于心室, 右心房含量高于左心房。成年人心脏 ANP 含量可达 $160\mu\text{g}$ 。在心血管系统的血管内皮细胞和平滑肌细胞也含有 ANP。在其他组织器官, 如脑、肺、消化系统、腺体和生殖系统等也都含有 ANP。血浆中的 ANP 主要是由心房合成分泌的。一般成年人血浆 ANP 水平为 $50 \sim 150\text{pg/ml}$, 成年大鼠血浆 ANP 水平高于成年人, 为 $200 \sim 400\text{pg/ml}$ 。动脉血 ANP 水平高于静脉血, 年龄越小血浆中的 ANP 水平越高。ANP 主要在肾、肺和肝降解。ANP 在体内的降解极快, 其血浆生物半衰期只有 $2 \sim 5$ 分钟, 但 NT-proANP 比较稳定, 其血浆生物半衰期为 60 分钟。NT-proANP 常可进一步降解成小片段, 因此, 检测 NT-proANP 常常低估了 proANP 的实际水平, 可以通过检测其更为稳定的中段降解产物 (第 53 ~ 90 位氨基酸片段) MR-proANP 来反映 NT-proANP 的实际水平。

BNP 虽然最早是从猪脑中分离出来的, 但人的心脏组织中 BNP 的含量远多于脑组织, BNP 在右心房的含量最多, 右心房含量约为左心房的 3 倍, 心室内 BNP 的含量为心房的 $1\% \sim 2\%$, 心房储存的 BNP 远多于心室但分泌的量很少, 因此外周血中 60% 的 BNP 是由心室分泌的。成年人血浆中 BNP 水平 $< 100\text{pg/ml}$ 。此外, 在肾上腺髓质、胃肠道、肾脏和肺叶都含有 BNP。BNP 主要在肺和肾降解。尽管 NT-proBNP 与 BNP 以 1:1 的比例同时分泌入血, 但由于外周血中 BNP 和 NT-proBNP 的半衰期差别较大, BNP 约为 20 分钟, 而 NT-proBNP 为 $90 \sim 120$ 分钟, 因此, 外周血中 NT-proBNP 的水平高于 BNP。

CNP 虽然最早是从猪脑中分离出来的, 但它在肾脏的表达和含量最高, 在心血管系统, 它不同于 ANP 和 BNP 主要来源于心肌细胞, 它主要来源于血管内皮细胞, 应激