



B 型利钠肽在心衰应用的研究进展*

余怡嫔¹⁾ 谭朵廷¹⁾ 杨 柳²⁾ 钟俐芹¹⁾ 盛 丹¹⁾ 黄汝佳³⁾ 胡志希²⁾ 梁 昊^{2)**}¹⁾ 湖南中医药大学研究生院, 长沙 410208; ²⁾ 湖南中医药大学中医诊断研究所, 长沙 410208;³⁾ 湖南中医药大学中西医结合学院, 长沙 410208)

摘要 利钠肽 (natriuretic peptides, NPs) 的发现已有 30 年历史, 其中 B 型利钠肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) 及氨基末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP) 的临床应用对心血管疾病诊治具有里程碑意义, 特别是对心衰的综合价值最高。BNP 具备强大的心血管保护效应, 但心衰后 BNP 水平大幅升高, 却没展现出相应的活性, 被称为“利钠肽悖论”。近几年, 随着质谱、核磁共振技术的运用, 逐渐从代谢途径和检测技术上解开了“利钠肽悖论”这一谜题: 外周循环中存在多种不同生物活性的 BNP 亚型且心衰后的 BNP 代谢与生理状态下不同。所以, 纵然检测到心衰后 BNP 大幅升高, 但本质上是由于传统检测技术的瓶颈, 使各类 BNP 亚型与检测试剂交叉反应, 活性成分被高估而造成假阳性。因此, 要加强对 BNP 在病理生理等不同情况下的认识, 还要借助生物化学手段建立具有敏感性和特异性的检测方法来识别 BNP₁₋₃₂、BNP₁₋₃₀、BNP₃₋₃₂ 及 B 型利钠肽原 (pro-B-type natriuretic peptide, proBNP) 等特殊形式。从而有助于探索心衰更深层次的病理生理机制, 还可协助临床对心衰的诊断及预后做出更准确的判断。

关键词 B 型利钠肽, 氨基末端脑钠肽前体, B 型利钠肽原, 心力衰竭, 利钠肽悖论

中图分类号 Q58, R34, R44

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0180

利钠肽 (natriuretic peptides, NPs) 家族自发现以来, 就获得了医学界的广泛关注, 主要包括心房利钠肽 (atrial natriuretic polypeptide, ANP)、B 型利钠肽 (B-type natriuretic peptide, BNP)、C 型利钠肽 (C-type natriuretic peptide, CNP) 3 种, 这些肽通过 N 端信号肽的裂解生成具备活性的激素^[1]。它们的来源虽不同, 但都具有明显的心血管效应: 平衡血循环、系统的容积、渗透压和压力, 通过自分泌和旁分泌控制心脏的结构和功能, 最终降低心脏前、后负荷。其中, BNP 在心血管领域最具应用价值, 它广泛分布于心、脑、垂体、脊髓、肺等组织, 尤其在心脏中含量最高^[2]。在生理情况下, 心室心肌细胞合成与分泌有限的 BNP; 相反, 在心室肥厚、心肌纤维化、炎症、心肌缺血及自身缺氧等病理条件下, 心脏室壁张力增加或循环血量增加, 心室心肌细胞合成和分泌 BNP 会显著增加。当 BNP 与利钠肽受体 A (natriuretic peptide receptor A, NPR-A) 结合, 可催化三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP)

生成环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP), 作为第二信使激活众多下游级联反应^[3], 其主要在调节血压和体液量方面发挥关键作用, 包括利尿、利钠、血管舒张和抑制醛固酮合成和肾素分泌^[4-5], 大都对心脏和相关组织具有保护效果。此外, BNP 还能阻止血管平滑肌细胞的生长、增殖以及血管纤维化^[6]。

内源性 BNP 水平与心衰程度成正相关, 所以在全世界范围内的临床实践中, BNP 和 BNP 的同源产物氨基末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP) 已作为生物标志物用于急性和慢性心力衰竭的诊断、风险分层和监测治疗反应^[7-9], 且最近也有研究提出将它们

* 国家自然科学基金 (81774208), 中国博士后科学基金 (2020M682578), 广东省重点领域研发项目 (2020B1111100001), 湖南省自然科学基金 (2022JJ40300) 和湖南省教育厅科学研究项目 (21B0366) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 0731-88458217, E-mail: lianghao@hnu.edu.cn

收稿日期: 2022-04-22, 接受日期: 2022-08-23

作为非心衰的风险预测指标^[10], 如作为心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 的预后指标^[11-12]。但心衰后急速升高的BNP没有发挥原本强大的生物学效应, 机体对利钠肽系统的作用似乎无动于衷, 许多学者将这种现象称为心衰“利钠肽悖论”(BNP paradox in heart failure)^[13]。显然, 这是一种“认知偏差”, 出现这种偏差的原因, 不仅是由于对BNP的代谢分型等生理机制认识不足, 本质上更是因为当前开发的BNP和NT-proBNP检测方法遇到了技术瓶颈, 使得现有的BNP和NT-proBNP检测系统都与proBNP或者BNP裂解片段有不同程度的交叉反应, 测量结果不具有等效性, 迷惑了临床判断。所以要从根本上认识“利钠肽悖论”, 需要丰富BNP相关理论知识, 了解BNP在心衰状态下的生成代谢情况, 同时尽快对BNP和NT-proBNP等检测的精度和标准进行改进。

1 BNP代谢传统认知

1988年, Sudoh等^[14]首次在猪脑中发现BNP。后来进一步的研究发现, 人类也存在BNP, 并且人类的BNP是一个单拷贝基因编码, 该基因包括3个外显子和2个内含子, 其mRNA在非翻译区域内存在4个AUUUA重复序列, 以确保mRNA的稳定性^[15]。刺激BNP基因表达的因素也很广泛, 包括心脏机械性拉伸、缺血损伤、缺氧、血管紧张素II、内皮素1、甲状腺激素、糖皮质激素和性类固醇、炎症细胞因子如白介素-1和白介素-6以及肿瘤坏死因子 α 等^[16-17]。另外, 需要注意的是, BNP基因启动区有多个上调基因的靶点和不同的信号通路, 包括心室牵拉和促炎刺激, 而且多数BNP调节是在基因表达期间完成的, 并在肽分泌发生时爆发性升高^[18], 所以引起BNP升高的因素很复杂。

BNP释放后经基因翻译, 初始基因产物是134个氨基酸前体蛋白, 即pre-proBNP₁₋₁₃₄。该肽在激素C端合成前快速切掉1段含26个氨基酸信号肽后成为含108个氨基酸的激素原proBNP₁₋₁₀₈^[19], 然后被弗林蛋白酶 (furin)^[20]和丝氨酸蛋白酶 (corin)^[21]分解为两部分: 一部分为不具有生物活性的含76个氨基酸且只通过肾脏清除的NT-proBNP₁₋₇₆; 另一部分是有生物活性的含32个氨基酸的BNP₁₋₃₂。它具有典型的环状结构, 由2个半胱氨酸残基, 9个氨基末端和6个氨基酸的羧基末端组成了二硫键封闭以保持生物活性^[22] (图1)。BNP的清除途径则主要有3条^[23-24]: a. 与利钠肽受

体C (natriuretic peptide receptor C, NPR-C) 结合, NPR-C是表达最广泛、最丰富的利钠肽受体, 位于血管内皮、平滑肌、心脏、肾上腺和肾脏等多种组织中, 通过NPR-C介导将BNP内吞入胞内, 再由溶酶体酶降解; b. 由脑啡肽酶 (neprilysin, NEP) 对BNP降解, 此酶在肺脏及肾脏中浓度较高, 还有几种蛋白水解酶如二肽基肽酶IV (dipeptidyl peptidase-IV, DPPIV)、胰岛素降解酶 (insulin-degrading enzyme, IDE) 和肽基精氨酸醛蛋白酶等都可以对BNP进行裂解; c. 被肾脏等高血流量器官排泄。但是NT-proBNP则缺乏主动的清除机制, 主要通过肾脏、肌肉、肝脏等高血流量器官被动清除。

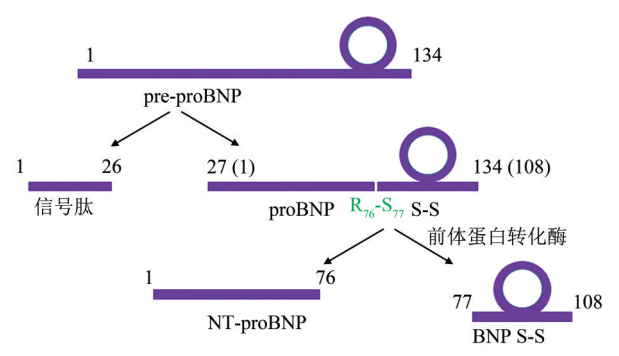


Fig. 1 Traditional metabolic process of BNP
图1 BNP传统的代谢过程

2 外周循环中到底有几种类型BNP

之前学者一直认为具有生物活性的BNP和不具活性的NT-proBNP在蛋白酶的作用下从proBNP裂解而来, 并且以1:1的化学计量等比释放到血液循环中^[25], 即外周循环中应当只存在两个循环的proBNP衍生片段: BNP₁₋₃₂ (成熟、带活性的BNP) 和NT-proBNP₁₋₇₆。然而, 后来许多研究表明, 血液循环中BNP以多种形式存在。例如, 2005年Hawkrige等^[26]研究显示美国纽约心脏病协会分级 (NYHA) IV级患者的循环BNP水平非常高, 但通过质谱技术却发现在严重的心衰患者中难以检测到完整的内源性BNP₁₋₃₂。针对这一点, 有学者认为, BNP₁₋₃₂可能在采血时已经分解, 或者BNP₁₋₃₂在各个色谱步骤中因为回收率低而丢失。2008年, Niederkofler等^[27]在小心保存BNP₁₋₃₂后, 通过免疫提取和定量质谱的方法检测了12份心衰患者的血浆样本, 发现有11份样本存在完整的

BNP₁₋₃₂。但心衰患者完整的BNP₁₋₃₂含量和比例非常小,即在总BNP相关多肽中占比非常少。他们深入研究后发现了BNP₁₋₃₂和它不同形式的N端和C端的片段,如BNP₄₋₃₂、BNP₅₋₃₂、BNP₅₋₃₁、BNP₁₋₂₆和BNP₁₋₂₅,这就是为什么之前Hawkrige等未能在晚期心衰患者血浆样本中检测到完整的BNP₁₋₃₂的原因。同样,Miller等^[28]对完整的BNP₁₋₃₂及其片段进行定量质谱免疫分析发现,BNP₁₋₃₂的实际水平显著低于使用常规检测方法(如ELISA)测量的血清BNP水平,而BNP₃₋₃₂、BNP₄₋₃₂和BNP₅₋₃₂的含量更丰富且与血浆BNP的水平相关。这项研究还发现了其他BNP碎片,如BNP₂₋₃₁、BNP₃₋₂₇、BNP₃₋₃₉、BNP₄₋₂₇、BNP₄₋₄₀、BNP₄₋₃₁、BNP₅₋₃₁和BNP₆₋₃₂。这些碎片出现的原因是,DPPIV作为一种广泛表达的跨膜蛋白,它具有同型二聚体催化活

性,所以BNP₁₋₃₂一旦进入循环,就会迅速被去除两个N端氨基酸(Ser、Pro),产生BNP₃₋₃₂。当心衰患者血浆BNP₃₋₃₂升高,其他氨基肽酶会进一步消化BNP₁₋₃₂和BNP₃₋₃₂的N端区域,进而产生BNP₄₋₃₂和BNP₅₋₃₂循环于外周循环中^[29],或者也可以通过其他酶(如IDE)降解为其他肽段。但在2006年,Heublein等^[30]的一份体外分析报告表明,在培养的心脏成纤维细胞中,只有BNP₃₋₃₂对cGMP的激活程度与BNP₁₋₃₂相似,从而发挥生理学效应。因此,心衰患者外周循环中完整的BNP₁₋₃₂仅是其中一种片段并且占很小的比例,还存在有大量不具备生物活性的BNP片段^[31],也正是这些不具有生物活性的片段干扰了人们的视线,造成了“BNP悖论”。BNP各亚型的具体生成及代谢途径见图2。

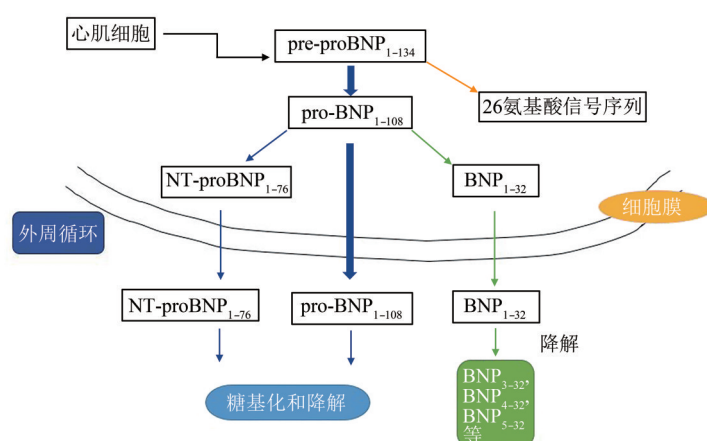


Fig. 2 Schematic representation of biosynthesis, secretion and distribution of BNP related natriuretic peptides

图2 BNP相关利钠肽的生物合成、分泌和分布示意图

BNP合成134个氨基酸前体蛋白(pre-proBNP),包括26个氨基酸的信号肽,随后加工形成108个氨基酸的前体肽(proBNP)。在心肌细胞和血浆中,proBNP可在蛋白酶的作用下,形成76个氨基酸N端肽(NT-proBNP)和32个具有生物活性的氨基酸C端肽(BNP₁₋₃₂)。在血浆中,proBNP、NT-proBNP和BNP₁₋₃₂被一些蛋白酶进一步降解。

另外,一项凝胶过滤和免疫检测相结合的研究表明,外周循环中的BNP主要有两种不同分子质量的多肽片段,其中高分子质量片段约30~40 ku,低分子质量片段约3 ku^[32]。Yandle等^[33]和Shimiza等^[34]使用竞争法放射免疫检测试剂检测心衰患者血浆样本,发现高分子质量和低分子质量的片段分别对应的是proBNP₁₋₁₀₈和BNP₁₋₃₂,这就说明外周循环中仍然存在proBNP。并且后来通过质谱技术也验证了人体血浆中存在大量的proBNP,包括完整和糖基化形式的proBNP^[35-37]。

3 心衰时BNP代谢发生了怎样改变

心衰发生时血循环中BNP水平会升高,例如,在NYHAIV级心衰患者中,BNP中位数与健康受试者相比可高出57倍,而NT-proBNP中位数水平更是高出107倍^[38]。然而,BNP自身的生物学效应在心衰患者中完全得不到体现。为此,研究者们做了大量的工作,发现主要有4点原因。其一,Heublein等^[39]和Ichiki等^[13]的研究发现心衰患者BNP的增加主要以激素原proBNP₁₋₁₀₈的形式出现,该激素原几乎没有生物活性。因为proBNP激活

cGMP 的效力远低于 BNP₁₋₃₂, 并且这项研究还发现, 在离体循环实验中, 与正常人相比, 心衰患者的 proBNP 会发生延迟处理, 也就是说生物活性低的 proBNP 很难被进一步转化^[40-41]。这是由于 proBNP 的加工酶 corin 在心衰患者中显著减少从而造成 proBNP 加工障碍。例如, Dong 等^[42] 报告称, 与健康对照组相比, 心衰患者 proBNP 处理中涉及的 corin 血浆水平显著降低, 且降低的程度与疾病的严重程度相关。所以, 在心衰患者中, 当生物活性较低的 proBNP 升高时, 会导致心脏失代偿, 这也从另一个方面揭示了“BNP 悖论”的机制。其二, 研究显示心衰患者的 DPPIV 水平是降低的^[43], 但 BNP₁₋₃₂ 通过 DPPIV 裂解的产物 BNP₃₋₃₂ 水平在心衰患者中是显著升高的, 这就提示心衰患者体内存在循环水平较低但活性较高的 DPPIV, 高活性的 DPPIV 会迅速促使 BNP 生成各种截断形式, 降低总的生物活性^[44]。其三, 与其他许多分泌蛋白类似, proBNP 在成熟过程中会经历翻译后修饰, Schellenberge 等^[45] 的研究表明 proBNP 在分子的 1~76 个氨基酸区域通过 O-糖基化修饰。从基于细胞和体外研究的结果分析, 如果 Thr71 被 O-聚糖修饰, 则 furin 和 corin 介导的 proBNP 加工不会发生。而在慢性心衰患者中, 大约 70% 的循环 proBNP 是糖基化的^[46], 因此, 对 corin^[42] 或 furin^[47] 处理 proBNP 产生 NT-proBNP 和 BNP 存在障碍。其四, 也有研究表示在心衰患者中, 利钠肽受体 (NPR-A、NPR-B、NPR-C) 表达可能会产生改变, 进一步降低 BNP 的生物学效应^[48-50], 但是具体的机制还需要大量的临床试验来佐证。因此, 疾病状态下 proBNP 的代谢、BNP 的裂解和清除都是不同的, BNP 的生物活性也有所差异。

4 BNP作为心衰检测指标效果如何

多项研究已经证实, 血液 BNP 检测对心力衰竭的诊断具有重要意义, 在欧洲心脏病学会 (ESC) 心力衰竭指南中, 也多次推荐其作为心衰诊断和预后的评估指标^[51-52]。目前, BNP 检测系统是使用两种抗体同时识别待测抗原的不同位点, 其中一种是捕获抗体, 识别 BNP 的 C 端或者 N 端; 另一种是检测抗体, 结合 BNP 的环状结构 (图 3)^[53]。所以, 该检测系统不需测量从环状结构衍生出来的 N 端片段长度, 即可独立评估 BNP 水平。但它仍存在一个问题: 同时检测到了 proBNP

及血浆中任何截断形式的 BNP 代谢物总和。然而, 即使从生理学角度, proBNP 能够结合特定的 NPR-A, 但它刺激生成 cGMP 的效力是 BNP 的 1/13^[54-55]。Liang 等^[56] 也报道了重组 proBNP 在人内皮细胞和血管平滑肌细胞中的生物活性远低于 BNP。至于 BNP 各代谢物之间的生物活性和生理特性更是“大相径庭”。例如, 2020 年 Schwiebs 等^[57] 发现, 与 BNP₁₋₃₂ 相比, BNP₁₋₃₀ 的作用不仅更强, 而且更复杂。另外, BNP₃₋₃₂ 和 BNP₁₋₃₂ 在心肌细胞中虽具有相似的生理特性, 但研究显示 BNP₃₋₃₂ 的生物活性较低, 利尿作用也较差, 在健康犬模型中, BNP₃₋₃₂ 的利尿作用更是仅为 BNP₁₋₃₂ 的 1/3^[58]。这就使得当前所有的 BNP 检测结果都受到 proBNP 和 BNP 各代谢物浓度的影响, 导致具有生物活性的 BNP₁₋₃₂ 浓度无法被精准检测到, 造成 BNP 活性被误解甚至高估^[59]。也就是说常见商用的 BNP 分析是测量所有 BNP 类型的总和, 而非具备生物活性的 BNP 片段^[60-62]。

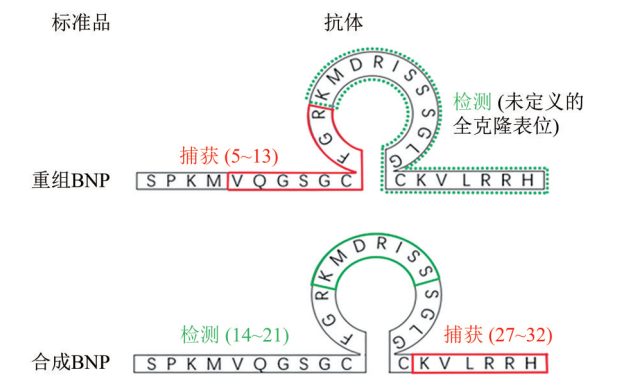


Fig. 3 Antibody recognition sites and standards for different BNP detection reagents
图3 不同的BNP检测试剂的抗体识别位点及标准物质

根据以上讨论, 具有活性的 BNP 亚型 (如 BNP₁₋₃₂、BNP₃₋₃₂ 或 BNP₁₋₃₀) 可能是更好的标志物, 因为它们可以真正发挥 BNP 的生理学效应, 能为心衰的诊断和治疗提供更好的依据。基于这种思路, 研究者们做出了一些新尝试。例如, Lewis 等^[63] 在 2017 年开发了一种基于 Luminx 特异性的 BNP₁₋₃₂ 免疫分析方法。他们通过检测 42 名心衰患者和 22 名健康者的血浆样本验证了这种分析方法, 可以事先不进行 HPLC 分离, 免受 proBNP 和主要 BNP 代谢产物干扰下, 在样本中测量到 BNP₁₋₃₂,

该方法对 proBNP 和大多数 BNP 代谢物仅具有 0.1% 的交叉反应性。虽然仍与 BNP₂₋₃₂ 有交叉反应，它的特异性也比现有商用检测手段更具优势。2021 年 Dillon 等^[64] 也开发了利用质谱技术来准确测量活性肽 BNP₁₋₃₂ 的浓度的检测方法，该方法还可以在样本采集时抑制各类酶，以确保在肽的快速降解之前将其全部获取。并且该研究再一次证实，在心衰患者中，BNP₁₋₃₂ 仅占传统临床免疫测定法检测到的 BNP 片段的 20%~25%。Lam 等^[65] 研发了一种特异性识别 BNP₃₋₃₂ 而不识别 proBNP 的试剂，但实验数据表明在诊断心衰和左心室功能障碍上，该检测试剂并不具优势。虽然这些检测手段的准确性

和前景尚待大规模验证，但无疑使得 BNP 检测更具有特异性，为 BNP 更好地服务于心衰临床评估和诊断打开了新思路。

5 NT-proBNP和BNP作为心衰标志物有何差异

NT-proBNP 和 BNP 同属于利钠肽家族，均用于临床检验，尤其在心衰患者的诊断和预后判断生物标志物方面，更是成了“金标准”和“基石”。虽然两者都有共同的生物学来源——proBNP，但生物学效应和临床意义不完全相同。二者的主要区别见表 1。

Table 1 Physiological and biochemical characteristics of BNP and NT-proBNP

表 1 BNP与NT-proBNP的生理生化特征

	BNP	NT-proBNP
来源	由 proBNP 裂解而来	由 proBNP 裂解而来
氨基酸数量	32	76
分子质量/ku	3.5	8.5
生物学活性	利尿、扩血管、抑制RAAS	无生物学作用
主要清除机制	在肺、肾脏经内切酶降解或受体清除	经肾脏排出
半衰期/min	20	120
年龄增长影响	+	++++
受肾功能影响	+	++++
性别、体重影响	+	++
体内浓度	低	高
体外稳定性	差，常温保存半天	好，常温可保存7 d
试管要求	需抗凝剂，非硅化玻璃试管	无要求

RAAS: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system)。

首先，BNP 含有 32 个氨基酸且具有生物活性，而 NT-proBNP 含有 76 个氨基酸但不具备生物活性。除此之外，与 BNP 相比，NT-proBNP 具有较高的分子质量、较长的生物血浆半衰期和较低的个体内生物学差异，使得 NT-proBNP 在体内和体外更加稳定，于是在样本选择上 NT-proBNP 受到的限制也会小一些，例如，NT-proBNP 检测可选择血清或血浆，包括肝素、乙二胺四乙酸 (ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)，即时检验 (point-of-care testing, POCT) 方法可用全血，但 EDTA 抗凝血浆较血清或肝素血浆检测结果低 10%~13%。BNP 只能使用 EDTA 抗凝血^[66]。因此，NT-proBNP 在临床上不仅有更长的检测窗口，还降低了检测难度。其次，在心衰患者使用药物治疗后，BNP 更容易受到药物的影响^[67]。例如，使用

人重组 BNP (新活素) 治疗心衰时，由于检测所采用的抗体无法区分内源性和外源性 BNP，导致检测的 BNP 水平会假性增高，影响结果判读，不过新活素的影响在 4~5 个半衰期 (约 2 h) 后会消失；此外治疗慢性心衰的新药 LCZ696 (中性内肽酶抑制剂) 会减缓 BNP 的降解速度，这会导致一些 BNP 的免疫检测试剂对脑啡肽酶 (NEP) 降解 BNP 的现象非常敏感从而使得 BNP 水平也产生假性升高^[68-69]。所以，与 BNP 相比，NT-proBNP 的临床范围更广，理论上能更好地区分心衰的临床分期^[38]，并且来自外部质量评估的研究数据表明，NT-proBNP 免疫方法有更好的灵敏度而使分析性能优于 BNP 的分析方法^[70-73]。

当然，NT-proBNP 检测也有一些亟待解决的问题，如：在商业检测试剂中，同时测量了 NT-proBNP

和proBNP,发现NT-proBNP的检测值和proBNP之间存在大量的交叉反应,这一点与BNP的测量有着相同的弊端^[74]。另外,NT-proBNP的主要清除器官是肾脏^[66, 75],相较BNP,NT-proBNP更容易受到肾功能的影响。同样NT-proBNP会受患者自身生理条件的影响,包括性别、胖瘦、年龄因素,例如,正常健康女性NT-proBNP要明显高于健康男性,肥胖人群NT-proBNP水平要低于非肥胖人群,而年龄对NT-proBNP影响就更大。综上,与活性肽BNP相比,非活性肽NT-proBNP更具备实验室理想生物标志物所需的特征,因为NT-proBNP检测分析前的影响因素要少于BNP,而在临床判读上,NT-proBNP指标对于医务工作者的临床知识和经验要求更高一些。但是,最近日本一项研究^[76]开发了一个从BNP到NT-proBNP值的转换公式,有助于临床医生从BNP值中计算NT-proBNP值检测结果,且得到了验证^[77],这种新思路使得两者结果间更具有可比性和参考性。

6 Pro-BNP是否可以作为临床检测的新指标

如上所述,外周循环中存在大量的proBNP,心衰患者proBNP升高的幅度还反映了患者病情的严重程度。并且在大多数情况下,proBNP代表心衰患者循环中BNP免疫反应性的主要部分。例如,Nishikimi等^[78]研发了proBNP的特异检测性系统,这个系统使用两种单克隆抗体BC203和18H5检测proBNP,BC203识别proBNP的C端表位,18H5识别N端表位,还可以同时测量血浆总BNP和proBNP(图4),并且推测出了血浆中的proBNP/BNP的比值,结果显示正常人血浆中的proBNP/BNP的比值约为60%~70%。而Seferian等^[79]重点关注心衰患者血浆样本中proBNP/BNP比例,并用免疫夹心法检测试剂定量检测样本中proBNP、BNP和NT-proBNP的浓度,结果显示个体间proBNP/BNP比值有很大变化,达到1.8~10.8不等。

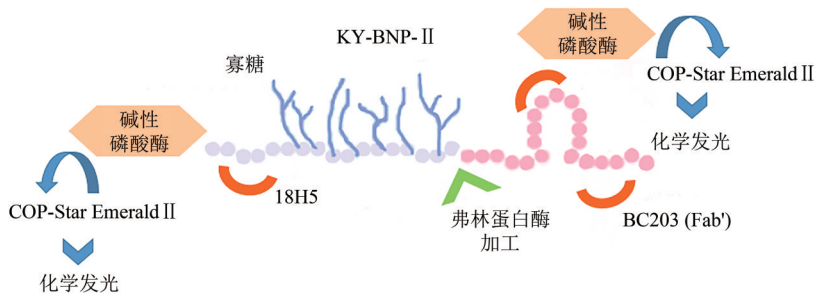


Fig. 4 Schematic diagram of the total BNP and proBNP assay system studied by Nishikimi *et al.*^[78]
图4 Nishikimi等^[78]研究的总BNP和proBNP检测系统示意图
BC203: 总BNP和proBNP检测的通用捕获抗体; KY-BNP-II: 总BNP的检测抗体; 18H5: proBNP的检测抗体; CDP-Star Emerald II: 一种即用型化学发光碱性磷酸酶底物。

不仅如此,proBNP因其自身的优势(即分子更稳定、分子质量更大、生物变异性更低),似乎更适合临床当作心衰的新生物标志物来检测^[80]。并且多种检测方法结合可以更准确地估计心肌细胞B型相关肽的产生/分泌和心脏内分泌功能的真实活动,所以如果有一种专门针对proBNP全自动免疫分析方法将非常有用。之前,也有研究者根据此思路开发了proBNP的特异性检测系统^[36-37],但结果不太理想。例如,Giuliani等^[35]开发proBNP特异性检测系统所用的单克隆抗体识别proBNP分子的铰链区域(Arg-Ala-Pro-Arg76-Ser77-Pro),可能

会低估心衰患者血浆样本中proBNP的含量。Lam等^[65]研究的proBNP检测系统特异性识别proBNP₃₋₁₀₈,它使用的多克隆抗体识别BNP区域,单克隆抗体识别完整的proBNP₃₋₁₀₈N端,证明了proBNP₃₋₁₀₈是在人群中是普遍存在的,但用此法并不优于市售的其他检测方法。目前来说,proBNP检测系统并不成熟,且对比BNP和NT-proBNP检测系统没有显著优势^[81],但是如果在未来能够加以改进并联合其他的BNP类指标,无疑会增加临床心衰诊断的能力和参考价值。

7 检测标准化与差异化

7.1 检测标准化

随着人类寿命的延长,心衰的发病率也会逐渐上升,所以临床对于BNP和NT-proBNP检测要求也会越来越高。然而,此前有研究提出常用的免疫分析方法测得的BNP值之间存在较大的系统差异(可高达2倍)^[66],并在一项心肺筛查的研究中得到了证实^[71],另外,这项研究还发现应用最广泛的BNP检测试剂之间也有着巨大的系统性差异,如TRIAGE Beckman-Coulter检测系统的检测平均值比ADVIA Centaur Siemens检测系统高2倍。出现这些差异的原因是由于截断的BNPs和proBNP与完整的BNP在循环中共存,产生的交叉反应是导致这些方法间差异的主要因素^[74];另一种原因是,不同商家的检测试剂使用了不同的抗体和校准品,导致捕获位点、检测位点和校准BNP检测试剂的通用标准品都不相同^[2, 71];还有一种新的说法是由于现有的分析方法很少关注与BNP结构相似的杂质(BNPstrimp化合物)^[82],这些低丰度结构相似的肽会降低校准品和药物的测量精度和安全水平^[83]。而NT-proBNP的检测,因为它们使用同一制造商(Roche公司)的校准品和材料使得不同方法间变异性低于20%^[71],但正是由于现有的抗体和校准品的来源是共同的,想再通过调整抗体和校准品来降低NT-proBNP检测试剂之间的差异性就相对困难。或许随着NT-proBNP检测试剂种类的增加,可以考虑引入新的NT-proBNP检测试剂的参考物质来降低检测差异。当然,还需要丰富利钠肽相关知识,并加深了解相应的检测试剂,才能推动BNP和NT-proBNP检测试剂标准化,使BNP检测结果和NT-proBNP检测结果更具有等效性。

7.2 临床判读

临床医生判读BNP相关检测结果应考虑心衰患者治疗措施和基本状况。原因是由于BNP具有利钠、利尿、扩张血管、拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)和交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)的作用,所以凡是参与促进这一神经内分泌轴的激素,如肾上腺素、糖皮质激素、甲状腺素等都会引起BNP/NT-proBNP的升高,同样这些激素的拮抗剂即可使这些激素降低的药物,如ACEI、 β 受体阻滞剂、肾上腺素拮抗剂和利尿剂等,会使BNP/NT-proBNP浓度下降。沙坦类、胺

碘酮也会使其降低,而洋地黄类药物会使其升高。应用新活素类药物须在5个半衰期(2h)后进行检测方可避免对BNP检测结果的影响^[66]。众所周知,NT-proBNP检测结果更易受到年龄、性别、肥胖和肾功能的影响。现有的临床诊断虽针对不同的影响因素设定了不同的阈值(cut-off值),但还是比较笼统,没有将多种因素同时考虑进去。例如,70岁的重度肥胖女性,她的NT-proBNP检测值在哪个生物参考区间是正常?排除心衰的阈值又是多少?因而,临床判读不应该根据检验结果参考区间刻舟求剑,而是具体问题具体分析。

8 总结与展望

综上所述,尽管BNP和NT-ProBNP已广泛应用于心衰诊断,但因为BNP复杂的代谢途径和病理生理机制以及检测技术上的壁垒,仍然具有很大的研究空间。首先,BNP在外周循环中的存在形式具有多样性,且不同的BNP形式可能有不同的生物活性和生理作用,这提示仅仅检测BNP大类过于粗放。在未来的研究中还需检测BNP的不同形式,并且必须阐明这些不同形式(如BNP₁₋₃₂、BNP₁₋₃₀或者BNP₃₋₃₂)在心力衰竭发展中的作用。如果能够创建可充分发挥不同BNP形式特异性的新疗法,可能会打开新的治疗窗口。其次,现有的BNP/NT-proBNP检测试剂均或多或少地发生了交叉反应,致使不能精准检测到对临床诊断及治疗更有意义的BNP片段和NT-proBNP。所以,在今后的研究中可以借助生物化学手段,寻求对活性肽BNP₁₋₃₂、BNP₁₋₃₀、BNP₃₋₃₂和非活性肽NT-proBNP更加敏感和特异的分析方法,使临床更加快速地诊断和治疗心衰成为可能。另外,注意免疫测定结果的全面性,例如,可通过建立proBNP的高度特异性免疫分析法对proBNP升高背后蕴含的病理生理学信息进行更深入的研究,理论上proBNP的准确检测可以提供与BNP/NT-proBNP检测不同但互补的病理生理学信息,让三者同时测量具有互补性和等效性。最后,对于不同的检测平台和检测试剂之间应该考虑建立相同的标准品,或者建立可以转换的公式,使不同的检测方法更加“标准化”和具备互通性,检测结果也能够减少偏倚而更加具有等效性和参考性。

这些新的、更具体的方法的临床有效性还需要根据循证医学原则,通过诊断试验加以验证。希望在未来可以实现对BNP、NT-proBNP和proBNP更

加精准的测量, 加深对心衰的病理生理机制与心脏内分泌之间关系的理解。

参 考 文 献

- [1] Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: hormones secreted from the heart. *Peptides*, 2019, **111**:18-25
- [2] Semenov A G, Feygina E E. Standardization of BNP and NT-proBNP immunoassays in light of the diverse and complex nature of circulating BNP-related peptides. *Adv Clin Chem*, 2018, **85**:1-30
- [3] Yata M, Kooistra H S, Beijerink N J. Cardiorenal and endocrine effects of synthetic canine BNP1-32 in dogs with compensated congestive heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 2019, **33**(2): 462-470
- [4] Yoshimura M, Yasue H, Ogawa H. Pathophysiological significance and clinical application of ANP and BNP in patients with heart failure. *Can J Physiol Pharmacol*, 2001, **79**(8): 730-735
- [5] Semenov A G, Katrukha A G. Different susceptibility of B-type natriuretic peptide (BNP) and BNP precursor (proBNP) to cleavage by neprilysin: the N-terminal part does matter. *Clin Chem*, 2016, **62**(4):617-622
- [6] 邵攀, 黄岚. BNP抑制血管平滑肌细胞增殖的机制研究. *中国病理生理杂志*, 2010, **26**(10): 1954-1955
Gao P, Huang L. *Chin J Pathophysiol*, 2010, **26**(10): 1954-1955
- [7] Jessup M, Marwick T H, Ponikowski P, *et al.* 2016 ESC and ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update - what is new and why is it important?. *Nat Rev Cardiol*, 2016, **13**(10): 623-628
- [8] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, *et al.* 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016, **37**(27): 2129-2200
- [9] Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, *et al.* Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*, 2022, **27**(2): 625-643
- [10] Hendricks S, Mahabadi A A, Vogel L, *et al.* BNP/ NT-proBNP thresholds for the assessment of the prognosis in patients without heart failure. *Eur Heart J*, 2021, **42**(Supplement_1): ehab724.2504
- [11] Hamatani Y, Iguchi M, Ueno K, *et al.* Prognostic significance of natriuretic peptide levels in atrial fibrillation without heart failure. *Heart*, 2020, **107**(9): 705-712
- [12] Sepehri Shamloo A, Bollmann A, Dagres N, *et al.* Natriuretic peptides: biomarkers for atrial fibrillation management. *Clin Res Cardiol*, 2020, **109**(8): 957-966
- [13] Ichiki T, Huntley B K, Burnett J C. BNP molecular forms and processing by the cardiac serine protease corin. *Adv Clin Chem*, 2013, **61**: 1-31
- [14] Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, *et al.* A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*, 1988, **332**(6159): 78-81
- [15] Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail*, 2004, **6**(3): 261-268
- [16] Ma K K, Ogawa T, De Bold A J. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions *via* p38 MAP kinase. *J Mol Cell Cardiol*, 2004, **36**(4): 505-513
- [17] Tanaka T, Kanda T, Takahashi T, *et al.* Interleukin-6-induced reciprocal expression of SERCA and natriuretic peptides mRNA in cultured rat ventricular myocytes. *J Int Med Res*, 2004, **32**(1): 57-61
- [18] Martinez-Rumayor A, Richards A M, Burnett J C, *et al.* Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol*, 2008, **101**(3a): 3-8
- [19] Sudoh T, Maekawa K, Kojima M, *et al.* Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human brain natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, **159**(3): 1427-1434
- [20] Sawada Y, Suda M, Yokoyama H, *et al.* Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. *J Biol Chem*, 1997, **272**(33): 20545-20554
- [21] Yan W, Wu F, Morser J, *et al.* Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**(15): 8525-8529
- [22] Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med*, 1999, **134**(5): 437-444
- [23] Potter L R. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *FEBS J*, 2011, **278**(11): 1808-1817
- [24] Ralat L A, Guo Q, Ren M, *et al.* Insulin-degrading enzyme modulates the natriuretic peptide-mediated signaling response. *J Biol Chem*, 2011, **286**(6): 4670-4679
- [25] Semenov A G, Seferian K R. Biochemistry of the human B-type natriuretic peptide precursor and molecular aspects of its processing. *Clin Chim Acta*, 2011, **412**(11-12): 850-860
- [26] Hawkrigde A M, Heublein D M, Bergen H R, *et al.* Quantitative mass spectral evidence for the absence of circulating brain natriuretic peptide (BNP-32) in severe human heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(48): 17442-17447
- [27] Niederkofler E E, Kiernan U A, O'rear J, *et al.* Detection of endogenous B-type natriuretic peptide at very low concentrations in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*, 2008, **1**(4): 258-264
- [28] Miller W L, Phelps M A, Wood C M, *et al.* Comparison of mass spectrometry and clinical assay measurements of circulating fragments of B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail*, 2011, **4**(3): 355-360
- [29] Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M, *et al.* Dipeptidyl-peptidase IV and B-type natriuretic peptide. From bench to bedside. *Clin Chem Lab Med*, 2009, **47**(3): 248-252
- [30] Heublein DM, Huntley BK, Boerrigter G, *et al.* Differential

- biological actions and assay detection of altered forms of BNP *in vitro* (abstr). J Card Fail, 2006, **12**(6):S29
- [31] Vasile V C, Jaffe A S. Natriuretic peptides and analytical barriers. Clin Chem, 2017, **63**(1): 50-58
- [32] Tateyama H, Hino J, Minamino N, *et al.* Concentrations and molecular forms of human brain natriuretic peptide in plasma. Biochem Biophys Res Commun, 1992, **185**(2): 760-767
- [33] Yandle T G, Richards A M, Gilbert A, *et al.* Assay of brain natriuretic peptide (BNP) in human plasma: evidence for high molecular weight BNP as a major plasma component in heart failure. J Clin Endocrinol Metab, 1993, **76**(4): 832-838
- [34] Shimizu H, Masuta K, Asada H, *et al.* Characterization of molecular forms of probrain natriuretic peptide in human plasma. Clin Chim Acta, 2003, **334**(1-2): 233-239
- [35] Giuliani I, Rieunier F, Larue C, *et al.* Assay for measurement of intact B-type natriuretic peptide prohormone in blood. Clin Chem, 2006, **52**(6): 1054-1061
- [36] Hammerer-Lercher A, Halfinger B, Sarg B, *et al.* Analysis of circulating forms of proBNP and NT-proBNP in patients with severe heart failure. Clin Chem, 2008, **54**(5): 858-865
- [37] Macheret F, Boerrigter G, Mckie P, *et al.* Pro-B-type natriuretic peptide(1-108) circulates in the general community: plasma determinants and detection of left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol, 2011, **57**(12): 1386-1395
- [38] Emdin M, Passino C, Prontera C, *et al.* Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal ProBNP for early diagnosis of heart failure. Clin Chem, 2007, **53**(7): 1289-1297
- [39] Heublein D M, Huntley B K, Boerrigter G, *et al.* Immunoreactivity and guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate activating actions of various molecular forms of human B-type natriuretic peptide. Hypertension, 2007, **49**(5): 1114-1119
- [40] Goetze J P. Biosynthesis of cardiac natriuretic peptides. Results Probl Cell Differ, 2010, **50**: 97-120
- [41] Dries D L, Ky B, Wu A H, *et al.* Simultaneous assessment of unprocessed ProBNP1-108 in addition to processed BNP32 improves identification of high-risk ambulatory patients with heart failure. Circ Heart Fail, 2010, **3**(2): 220-227
- [42] Dong N, Chen S, Yang J, *et al.* Plasma soluble corin in patients with heart failure. Circ Heart Fail, 2010, **3**(2): 207-211
- [43] Huntley B K, Sandberg S M, Heublein D M, *et al.* Pro-B-type natriuretic peptide-1-108 processing and degradation in human heart failure. Circ Heart Fail, 2015, **8**(1): 89-97
- [44] Dos Santos L, Salles T A, Arruda-Junior D F, *et al.* Circulating dipeptidyl peptidase IV activity correlates with cardiac dysfunction in human and experimental heart failure. Circ Heart Fail, 2013, **6**(5): 1029-1038
- [45] Schellenberger U, O'rear J, Guzzetta A, *et al.* The precursor to B-type natriuretic peptide is an O-linked glycoprotein. Arch Biochem Biophys, 2006, **451**(2): 160-166
- [46] Semenov A G, Tamm N N, Seferian K R, *et al.* Processing of pro-B-type natriuretic peptide: furin and corin as candidate convertases. Clin Chem, 2010, **56**(7): 1166-1176
- [47] Vidricaire G, Denault J B, Leduc R. Characterization of a secreted form of human furin endoprotease. Biochem Biophys Res Commun, 1993, **195**(2): 1011-1018
- [48] Andreassi M G, Del Ry S, Palmieri C, *et al.* Up-regulation of 'clearance' receptors in patients with chronic heart failure: a possible explanation for the resistance to biological effects of cardiac natriuretic hormones. Eur J Heart Fail, 2001, **3**(4): 407-414
- [49] Kuhn M, Voss M, Mitko D, *et al.* Left ventricular assist device support reverses altered cardiac expression and function of natriuretic peptides and receptors in end-stage heart failure. Cardiovasc Res, 2004, **64**(2): 308-314
- [50] Singh G, Kuc R E, Maguire J J, *et al.* Novel snake venom ligand dendroaspis natriuretic peptide is selective for natriuretic peptide receptor-A in human heart: downregulation of natriuretic peptide receptor-A in heart failure. Circ Res, 2006, **99**(2): 183-190
- [51] Maisel A S, Krishnaswamy P, Nowak R M, *et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med, 2002, **347**(3): 161-167
- [52] McDonagh T A, Metra M, Adamo M, *et al.* 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J, 2021, **42**(36): 3599-3726
- [53] Semenov A G, Katrukha A G. Analytical issues with natriuretic peptides - has this been overly simplified?. EJIFCC, 2016, **27**(3): 189-207
- [54] Potter L R. Guanylyl cyclase structure, function and regulation. Cell Signal, 2011, **23**(12): 1921-1926
- [55] Dickey D M, Potter L R. ProBNP(1-108) is resistant to degradation and activates guanylyl cyclase-A with reduced potency. Clin Chem, 2011, **57**(9): 1272-1278
- [56] Liang F, O'rear J, Schellenberger U, *et al.* Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide. J Am Coll Cardiol, 2007, **49**(10): 1071-1078
- [57] Schwiebs A, Wang Y, Moore A M, *et al.* The virtually mature B-type natriuretic peptide (BNP1-32) is a precursor for the more effective BNP1-30. Br J Pharmacol, 2020, **177**(6): 1424-1433
- [58] Vanderheyden M, Vrints C, Verstreken S, *et al.* B-type natriuretic peptide as a marker of heart failure: new insights from biochemistry and clinical implications. Biomark Med, 2010, **4**(2): 315-320
- [59] Cauliez B, Santos H, Bauer F, *et al.* Cross-reactivity with endogenous proBNP from heart failure patients for three commercial BNP immunoassays. Clin Chim Acta, 2012, **413**(1-2): 337-338
- [60] Clerico A, Zaninotto M, Passino C, *et al.* New issues on measurement of B-type natriuretic peptides. Clin Chem Lab Med, 2017, **56**(1): 32-39
- [61] Clerico A, Franzini M, Masotti S, *et al.* State of the art of immunoassay methods for B-type natriuretic peptides: an update. Crit Rev Clin Lab Sci, 2015, **52**(2): 56-69
- [62] Yandle T G, Richards A M. B-type natriuretic peptide circulating forms: Analytical and bioactivity issues. Clin Chim Acta, 2015, **448**: 195-205

- [63] Lewis L K, Raudsepp S D, Yandle T G, *et al.* Development of a BNP1-32 immunoassay that does not cross-react with proBNP. *Clin Chem*, 2017, **63**(6): 1110-1117
- [64] Dillon E M, Wei S D, Gupta D K, *et al.* Active B-type natriuretic peptide measured by mass spectrometry and response to sacubitril/valsartan. *J Card Fail*, **27**(11): 1231-1239
- [65] Lam C S, Burnett J C, Jr., Costello-Boerrigter L, *et al.* Alternate circulating pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide forms in the general population. *J Am Coll Cardiol*, 2007, **49**(11): 1193-1202
- [66] 张真路. B型利钠肽和N末端B型利钠肽原的过去、现在和未来. *中华心血管病杂志(网络版)*, 2019, **2**(1): 1-8
Zhang Z L. *Chin J Cardiovasc Med*, 2019, **2**(1): 1-8
- [67] Nishikimi T, Nakagawa Y. Potential pitfalls when interpreting plasma BNP levels in heart failure practice. *J Cardiol*, 2021, **78**(4): 269-274
- [68] Myhre P L, Vaduganathan M, Claggett B, *et al.* B-type natriuretic peptide during treatment with sacubitril/valsartan: the PARADIGM-HF trial. *J Am Coll Cardiol*, 2019, **73**(11): 1264-1272
- [69] Sbolli M, Defilippi C. BNP and NT-proBNP interpretation in the neprilysin inhibitor era. *Curr Cardiol Rep*, 2020, **22**(11): 150
- [70] Prontera C, Zaninotto M, Giovannini S, *et al.* Proficiency testing project for brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP (NT-proBNP) immunoassays: the CardioOrmocheck study. *Clin Chem Lab Med*, 2009, **47**(6): 762-768
- [71] Clerico A, Zaninotto M, Prontera C, *et al.* State of the art of BNP and NT-proBNP immunoassays: the CardioOrmoCheck study. *Clin Chim Acta*, 2012, **414**: 112-119
- [72] Clerico A, Passino C, Franzini M, *et al.* Cardiac biomarker testing in the clinical laboratory: where do we stand? General overview of the methodology with special emphasis on natriuretic peptides. *Clin Chim Acta*, 2015, **443**: 17-24
- [73] Prontera C, Emdin M, Zucchelli G C, *et al.* Analytical performance and diagnostic accuracy of a fully-automated electrochemiluminescent assay for the N-terminal fragment of the pro-peptide of brain natriuretic peptide in patients with cardiomyopathy: comparison with immunoradiometric assay methods for brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide. *Clin Chem Lab Med*, 2004, **42**(1): 37-44
- [74] Saenger A K, Rodriguez-Fraga O, Ler R, *et al.* Specificity of B-type natriuretic peptide assays: cross-reactivity with different BNP, NT-proBNP, and proBNP peptides. *Clin Chem*, 2017, **63**(1): 351-358
- [75] 中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会, 海峡两岸医药卫生交流协会老年医学专业委员会. 心力衰竭生物标志物中国专家共识. *中华检验医学杂志*, 2020, **43**(2): 130-141
Evidence-based Medicine Branch of China Association for International Exchange and Promotion of Healthcare, Geriatric Medicine Professional Committee of Cross-Strait Medicine and Health Exchange Association. *Chinese J Lab Med*, 2020, **43**(2): 130-141
- [76] Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, *et al.* Conversion formula from B-type natriuretic peptide to N-terminal proBNP values in patients with cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*, 2019, **280**: 184-189
- [77] Nabeshima Y, Sakanishi Y, Otani K, *et al.* Estimation of B-type natriuretic peptide values from N-terminal proBNP levels. *J UOEH*, 2020, **42**(1): 1-12
- [78] Nishikimi T, Okamoto H, Nakamura M, *et al.* Direct immunochemiluminescent assay for proBNP and total BNP in human plasma proBNP and total BNP levels in normal and heart failure. *PLoS One*, 2013, **8**(1): e53233
- [79] Seferian K R, Tamm N N, Semenov A G, *et al.* The brain natriuretic peptide (BNP) precursor is the major immunoreactive form of BNP in patients with heart failure. *Clin Chem*, 2007, **53**(5): 866-873
- [80] Davidovski F S, Goetze J P. ProANP and proBNP in plasma as biomarkers of heart failure. *Biomark Med*, 2019, **13**(13): 1129-1135
- [81] Waldo S W, Beede J, Isakson S, *et al.* Pro-B-type natriuretic peptide levels in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2008, **51**(19): 1874-1882
- [82] Deweison P a H a X A. Analytical barriers in clinical B-type natriuretic peptide measurement and the promising analytical methods based on mass spectrometry technology. *Clin Chem Lab Med*, 2019, **57**(7): 954-966
- [83] Xiao P, Zhang F, Wang X, *et al.* Analysis of B-type natriuretic peptide impurities using label-free data-independent acquisition mass spectrometry technology. *Clin Chem Lab Med*, 2021, **59**(1): 217-226

Advances in The Use of B-type Natriuretic Peptide in Heart Failure*

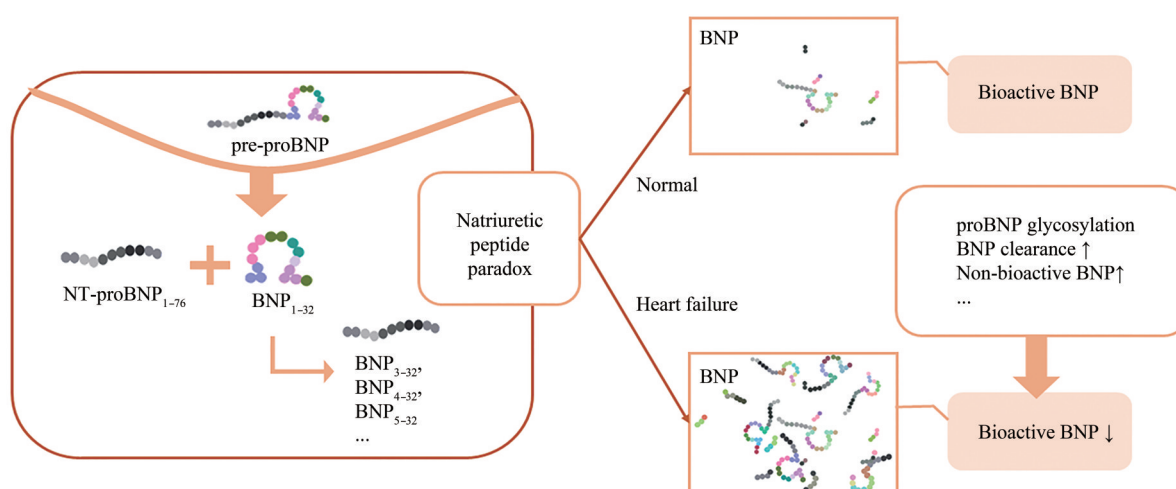
YU Yi-Pin¹⁾, TAN Duo-Ting¹⁾, YANG Liu²⁾, ZHONG Li-Qin¹⁾, SHENG Dan¹⁾,
HUANG Ru-Jia³⁾, HU Zhi-Xi²⁾, LIANG Hao^{2)**}

¹⁾Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

²⁾Institute of TCM Diagnostics, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

³⁾School of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

Graphical abstract



Abstract Natriuretic peptides (NPs) have been discovered for 30 years, and the clinical use of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-proBNP) precursors have been a landmark in the management of cardiovascular disease, particularly in heart failure. The BNP has a powerful cardioprotective effect, but the BNP that rises dramatically after heart failure does not show corresponding activity, which is known as the “natriuretic peptide paradox”. In recent years, with the use of mass spectrometry and nuclear magnetic resonance techniques, “natriuretic peptide paradox” is being revealed through novel metabolic findings and testing technology. There are many different biologically active BNP isoforms in the peripheral circulation, and BNP metabolism after heart failure is different from that in the physiological state. Although the significant increase of BNP is detected after heart failure, it is essentially false positive due to bottlenecks in conventional the assay reagents of cross-react to various BNP isoforms, and therefore the bioactive levels of BNPs have been overestimated. So, we believe that it is necessary to strengthen the understanding of BNP in different pathophysiological conditions, and establish sensitive and specific detection methods by biochemical means to identify BNP₁₋₃₂, BNP₁₋₃₀, BNP₃₋₃₂ and pro-B-type natriuretic peptide (proBNP). Accurate detection of BNPs will help us understand the deeper pathophysiological mechanisms of heart failure, and make precise clinical decision on the diagnosis and treatment.

Key words BNP, NT-proBNP, pro-BNP, heart failure, natriuretic peptide paradox

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0180

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81774208), China Postdoctoral Science Foundation Project (2020M682578), Research and Development Project in Key Fields of Guangdong Province (2020B1111100001), General Project of Natural Science Foundation of Hunan Province (2022JJ40300), and Scientific Research Project of Hunan Provincial Department of Education (21B0366).

** Corresponding author.

Tel: 86-731-88458217, E-mail: lianghao@hnucm.edu.cn

Received: April 22, 2022 Accepted: August 23, 2022