

N 端脑钠肽前体在心血管疾病中的研究进展 *

翟蒙恩¹ 狄守印¹ 李书凯¹ 时全星² 李娟^{2△} 王跃民² 裴建明^{2△}

(第四军医大学 :1 口腔医学系学员 16 队 2 生理学教研室 陕西 西安 710032)

摘要 N 端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 为脑钠肽 (BNP) 生成过程中产生的无活性肽段残片, 其与 BNP 等摩尔量分泌。近年来, NT-proBNP 的检测在心血管领域的作用越来越得到国内外学者的关注。NT-proBNP 在心血管疾病的诊断、预后、分级等方面都具有重要的价值。本文主要介绍 NT-proBNP 在心血管疾病中的研究进展。

关键词 NT-proBNP; 心衰; 左室肥厚; 二尖瓣狭窄; 急性冠脉综合征

中图分类号 :R54 **文献标识码** :A **文章编号** :1673-6273(2011)20-3984-04

Progress of NT-proBNP in Cardiovascular Diseases*

ZHAI Meng-en¹, DI Shou-yin¹, LI Shu-kai¹, SHI Quan-xing², LI Juan^{2△}, WANG Yue-min², PEI Jian-ming^{2△}

(1 Cadet Squadron 16, Department of Stomatology, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China;

2 Department of Physiology, Fourth Military Medical University, Xi'an, 710032, China)

ABSTRACT: The N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), as a non-active peptides fragment, which is generated during the formation of the brain natriuretic peptide (BNP), is equimolarly secreted with BNP. Recent years, examination of NT-proBNP in the cardiovascular diseases has gained more and more attentions. Great values have been identified about NT-proBNP on diagnosis, prognosis and classification of cardiovascular diseases. This review is mainly about the progress of NT-proBNP in cardiovascular diseases.

Key Words: NT-proBNP; Heart failure; Left ventricular hypertrophy; Mitral valve stenosis; Acute coronary syndrome

Chinese library classification: R54 **Document code:** A

Article ID :1673-6273(2011)20-3984-04

最近一项研究报道, 血浆 NT-proBNP 浓度的提高可以导致心血管事件发生率显著增加, NT-proBNP 浓度 940 pg/ml 作为临界值用于预测心血管事件发生率敏感性 86.7%, 特异性 64.7%。显示血浆 NT-proBNP 水平可以作为一个标记分子, 评价心血管事件的发生^[1]。以往的研究主要集中在具有生物活性的 BNP 上, 而对无生物学活性的 NT-proBNP 的研究很少。近年来许多临床研究显示, NT-proBNP 对心血管疾病具有重要的临床指导价值, 现就此作以综述。

1 NT-proBNP 概述

NT-proBNP 属于钠尿肽家族, 钠尿肽家族有心房钠尿肽 (ANP)、B 型钠尿肽 (BNP)、C 型钠尿肽 (CNP) 和血管钠尿肽 (VNP)。此外, 树眼镜蛇属的尿钠肽(DNP)也是其成员。

1.1 NT-proBNP 的产生

1988 年, 日本学者 Sudoh 等^[2]首先从猪脑分离纯化出一环状利钠尿多肽物质, 由于在脑中发现, 所以命名为 BNP。BNP 主要在心室合成与分泌, 反映心室压力与容量负荷的变化, 同时也受机械和神经刺激的调节。人类的 BNP 基因片段位于 1 号染色体短臂的远端, 它可表达生成由 134 个氨基酸构成的前脑钠肽原(preProBNP), 随后被蛋白酶在 N 端切掉 1 条 26 个氨基酸的片段, 形成具有 108 个氨基酸的脑钠肽前体 (ProBNP)。

脑钠肽前体并不储存于分泌颗粒, 在其分泌或进入血液循环的过程中, 被蛋白水解酶裂解成的由 76 个氨基酸组成的没有生物活性的 NT-proBNP 和有 32 个氨基酸组成的有生物活性的 BNP。

1.2 NT-proBNP 的清除

虽然 BNP 和 NT-proBNP 等摩尔释放, 但 NT-proBNP 的分子质量较大, 没有清除受体, 主要通过肾脏排泄, 此外, 近期的研究提示, NT-proBNP 可能存在新的清除机制。相对于 BNP 的半衰期(21 min), NT-proBNP 的半衰期更长(120 min), 因此血清浓度升高更为明显, 近似于 6 倍^[3]。

1.3 NT-proBNP 的临床检验特性

NT-proBNP 的正常值依赖于年龄, 随着年龄的增长而增加, 在女性稍微更高一些^[3]。

BNP 对急性血流变化更加敏感, 而 NT-proBNP 相对稳定。除此之外, NT-proBNP 半衰期更长、血浆浓度更高, 是一个理想的指标。有研究表明, 心脏功能受损时, 血浆 NT-proBNP 的水平增加比 BNP 的增加更加敏感, 说明 NT-proBNP 是一项更好的检测指标^[4]。

2 NT-proBNP 与心血管疾病

2.1 NT-proBNP 与左室功能

* 基金项目 国家自然科学基金 (NO: 30900535, 30971060, 30700345); 国家重大新药创制项目(2009ZX09103-671)

作者简介 翟蒙恩(1990-) 男, 本科在读, E-mail: zhaimeng@126.com

△ 通讯作者 李娟 E-mail: lijuan2162008@163.com 裴建明 E-mail: jmpei8@fmmu.edu.cn

(收稿日期 2011-02-26 接受日期 2011-03-21)

因为 NT-proBNP 主要由心室细胞合成和分泌,所以升高的血浆 NT-proBNP 水平更能反映心室的结构和功能的改变。左室射血分数(LVEF)是临床上评价左室功能的常用指标。由于 LVEF 是一项晚期指标,因此,找到诊断左室收缩功能障碍的早期而可靠的指标至关重要。大量研究发现血浆 NT-proBNP 水平可以预测 LVEF 水平。有研究显示^[5] NT-proBNP 升高(≥ 357 pmol/l)识别 LVEF $\leq 40\%$ 的敏感性为 73% 特异性 82%。NT-proBNP 浓度低于 357 pmol/l 的阴性预测值为 98%。这与以下二位学者的研究结果相近似。Kallistratos 等^[6]研究发现血浆 NT-proBNP 水平 >760 pg/ml 用于预测 LVEF $<28\%$,敏感性 77% 特异性 69%。Koç 等^[1]也发现血浆 NT-proBNP 浓度与 LVEF 强阴性相关。NT-proBNP 浓度 940 pg/ml 作为临界值用于预测 LVEF $<30\%$,敏感性 89.8% 特异性 71.4%。除此之外, Romano 等^[7]也发现 NT-proBNP 可用于筛选左室收缩功能障碍的病人,他们发现,收缩功能障碍病人 NT-proBNP 水平显著增高。在临界值为 114 pg/ml 进行预测,其阴性预测值为 98% 敏感度 83% 特异度 80%。结果提示,对于因为有高血压病史,高危险发展为心衰的无症状病人,检测 NT-proBNP 对于筛选左室收缩功能障碍的病人是有用的。这些结果都说明血浆 NT-proBNP 水平可以预测 LVEF,间接说明可定量地反映左心室收缩功能。

2.2 NT-proBNP 与心衰

心衰主要由收缩功能不全和(或)舒张功能不全导致,但早期因缺少症状很难发现,容易延误治疗时机。因此亟需寻找一种对早期心功能不全较敏感的方法。心力衰竭时血流动力学发生改变,全身及局部激素参与心肌、血管及肾脏的适应性改变、利钠肽系统也被激活。因此由心室细胞合成和分泌 NT-proBNP 更能反映心室的结构和功能的改变,可以早期预测心功能不全情况。近年研究显示,NT-proBNP 是比 BNP 在识别和诊断心衰上具有更高的敏感性和特异性的生物标志物,被认为是心衰早期诊断、评价预后和治疗疗效的有用指标^[8]。

2.2.1 NT-proBNP 与心衰的诊断 目前,临床医生诊断心衰除了以病人病史、症状、体征、心电图和 X 线征进行判断外,主要以超声心动检查为客观依据,LVEF 越低表明左心室收缩功能越差。利用超声心动对心功能进行检查特异性强,但是,超声心动图容易受操作者技术水平的限制。而检测 NT-proBNP 操作简单、速度快,方便病人。国内外均有实验表明,NT-proBNP 可以用于心力衰竭的诊断。Januzzi 等^[9]发现,NT-proBNP 在心力衰竭组的中位数为 4639 ng/l,在对照组仅 108 ng/l,数值随心功能 NYHA 分级增加而增加。50 岁以下组、50~75 岁组和超过 75 岁组的心力衰竭的诊断标准分别为 450、900 和 1800 ng/l,诊断心力衰竭均有较高的敏感度和特异度。国内也有类似的研究。杨春莉等^[10]应用 NT-proBNP 来诊断心衰患者和筛查健康成人,发现心血管病患者多数血清 NT-proBNP 升高,NT-proBNP 浓度 <100 pg/ml 时的人群基本以正常人为主,而 >458 pg/ml 的心血管病患者大多可考虑为心力衰竭,但 200~400 pg/ml 这个范围对心衰的诊断价值有待探讨。

2.2.2 NT-proBNP 与心衰的预后

2.2.2.1 预测因心衰恶化而住院病人的死亡风险 最近一项临

床研究显示了 NT-proBNP 出院水平 3.5 g/ml 的预测价值。Mazovets 等^[11]发现,有 67 例病人(97.1%)NT-proBNP 入院水平都超过了正常值上线,NT-proBNP 出院水平显著降低,有统计学意义。他们发现,NT-proBNP 出院水平 ≥ 3.5 g/ml 能够独立预测随访期间死亡。结果说明在这组由于心衰恶化而住院的病人 NT-proBNP 出院水平和随后 6-12 月的死亡风险独立相关,而 NT-proBNP 入院水平没有观察到这种预测价值。

2.2.2.2 预测稳定性心衰预后 Dini 等^[12]在一项研究中评价了血浆 NT-proBNP 水平和多普勒左室舒张变量与稳定性心衰病人预后的相关性。结果发现 E 峰减速时间 <150 ms,组织多普勒 Em <8 cm/s,以及 NT-proBNP >1129 pg/ml 都能独立的预测代偿性心衰病人的死亡和心衰相关住院事件。他们认为,血浆 NT-proBNP 水平和多普勒左室舒张变量能够预测通过医学处理而稳定的心衰病人的危险分级。

2.2.2.3 预测收缩性心衰的预后 Bruch 等^[13]在 73 例收缩性心衰的病人中评价血浆 NT-proBNP 水平和 E/Em 比对存活率的影响。结果发现限制性充盈,血浆 NT-proBNP 水平 2283 pg/ml 以及 E/Em ≥ 12 是对收缩性心衰的病人临床后果的最强的预测因素。他们认为,运用多普勒回声心动描记术,多普勒组织成像技术以及血浆 NT-proBNP 水平测定可以提供独立的和增加的预后信息。

Dini 等^[14]也发现 NT-proBNP 能够预测收缩性心衰的病人死亡和心衰相关住院事件的发生。他们发现,NT-proBNP >544 pg/ml,EF $<37\%$,E ≤ 8 cm/s 以及 EDT <150 ms 与死亡和心衰相关住院事件显著相关。他们认为,在 NYHA 功能分级为 I 到 II 级的收缩性心衰病人中,NT-proBNP,左室二尖瓣流速测定以及多普勒左室舒张变量对各种原因死亡和心衰相关住院事件有很强的预测能力。

2.2.2.4 预测急性心衰病人的死亡风险 最近一项临床研究发现 NT-proBNP 降低幅度与急性心衰病人的死亡风险有关。Kaubler 等^[15]观察到,血浆 NT-proBNP 水平降低 65%对预测死亡有最高准确度,敏感性 90% 特异性 37%。Kaplan-Meier 分析显示随访期间血浆 NT-proBNP 水平降低大于或等于 65%的病人存活率显著高于血浆 NT-proBNP 水平降低小于 65%的病人存活率。他们认为对急性心衰的病人监测血浆 NT-proBNP 水平降低幅度有助于区分有死亡危险的病人,血浆 NT-proBNP 水平的监测对这组病人危险分级很重要。这提示对于临床上急性心衰的病人,可以常规的进行 NT-proBNP 检测,以此指导医生的决策。

2.3 NT-proBNP 用于确定左室肥厚

临床上一般采用心电图、超声心动图等无创方法来诊断 LVH,而近年来一些研究显示,血浆 NT-proBNP 水平可用于预测和排除左室肥厚,显示出良好的临床价值。Morillas 等^[16]观察到,血浆 NT-proBNP 水平与左室体积显著相关。使用血浆 NT-proBNP 水平临界值 35pg/ml 来确定左室肥厚敏感性 100% 特异性 70.6%。结果说明血浆 NT-proBNP 水平可能对于确定左室肥厚的病人是有价值的。这与另一学者的研究也是一致的。Mouly-Bertin 等^[17]用 ROC 曲线来评估 NT-proBNP 对诊断左室肥厚的准确度。他们认为,对于女性,单独运用

NT-proBNP 似乎已经充分证实或排除左心室肥厚 联合运用心电图检查效果更好;而对于男性,只有在心电图检查和 NT-proBNP 水平测量都是阴性的情况下才需要进行超声心动图检查。

2.4 NT-proBNP 与二尖瓣狭窄(MS)

2.4.1 用于评价二尖瓣分离术是否成功 Chadha 等^[18]观察到,二尖瓣分离术后患者血浆 NT-proBNP 水平显著降低,在窦性心律的病人比房颤病人降低更加明显。他们认为,血浆 NT-proBNP 水平的测定在证明窦性心律的病人进行经皮经静脉二尖瓣分离术的成功方面是一种有效的非侵入的方法。

2.4.2 用于评价二尖瓣狭窄程度 Arat-Ozkan 等^[19]发现 MS 组血浆 NT-proBNP 水平显著高于对照组;有房颤的病人血浆 NT-proBNP 水平显著高于窦性心律的病人,MS 组窦性心律的病人血浆 NT-proBNP 水平显著高于对照组;血浆 NT-proBNP 水平与 MS 病人超声心动图参数和 NYHA 功能分级有着很好相关性。他们认为,血浆 NT-proBNP 水平可能被做为 MS 严重度的标志。这一观点很快被另一实验证实。Iltumur 等^[20]观察到 MS 组血浆 NT-proBNP 水平显著高于二尖瓣置换术后组和对照组,重度 MS 组显著高于中度 MS 组。以上结果说明,在风湿性二尖瓣狭窄的病人中,血浆 NT-proBNP 水平与二尖瓣狭窄程度正性相关;血浆 NT-proBNP 水平在二尖瓣狭窄的病人显著增高而二尖瓣置换术后显著降低。

2.5 NT-proBNP 与急性冠脉综合征(ACS)

ACS 是指因急性心肌缺血所致的一组临床症候群,包括 ST 段抬高型心肌梗塞、非 ST 段抬高型心肌梗塞和不稳定型心绞痛,是目前心血管领域常见的急危重症。由于其进展快,病情凶险,所以临床上亟需一种早期的检测指标。近年来有大量研究表明 NT-proBNP 与急性冠脉综合征有着密切的联系。Talwar 等^[21]纳入 50 例受试者分别检测血浆 NT-proBNP 水平。受试者分为 3 组:不稳定性心绞痛组(15 例病人)、稳定性心绞痛组(10 例病人)以及对照组(15 例受试者)。他们观察到血浆 NT-proBNP 水平中位数分别为 714 fmol/ml,169.5 fmol/ml,150.5 fmol/ml。结果说明,不稳定性心绞痛病人血浆 NT-proBNP 水平显著升高。Galvani 等^[22]报道,ACS 患者,无论 ST 段是否升高,血浆 NT-proBNP 水平均升高。研究表明 ACS 患者血浆 NT-proBNP 水平升高机制可能为 ACS 患者粥样斑块破裂,形成血栓,影响冠状血流或引起血管痉挛,导致心肌缺血,进而导致心脏收缩和舒张障碍,左心室充盈压与室壁张力增加,促进心肌细胞合成和分泌。

2.5.1 用于肌钙蛋白正常的病人的危险分级 近年来,生化指标的应用对于了解 ACS 的潜在发病机制起了很大作用,而且提高了对急性胸痛患者的早期诊断率。肌钙蛋白的出现克服了 CPK-MB 与肌红蛋白在检测心肌坏死方面的局限性。TnT 和 TnI 特异性在心肌中表达,因此 TnT 和 TnI 成为判断心肌损害的特异性金指标。但是对临床上肌钙蛋白水平正常的病人危险分级目前还没有很好的生化指标。Weber 等^[23]研究发现,对 TnT 阴性病人,血浆 NT-proBNP 水平最佳临界值为 474 pg/ml 能区分病人是否有高危险。Kaplan-Meier 分析显示血浆 NT-proBNP 水平 >474 pg/ml 的病人有更高的死亡风险。他们

认为,在因为肌钙蛋白水平正常而被认为低风险的可疑 ACS 病人中,血浆 NT-proBNP 水平 >474 pg/ml 可以区别那些高风险的病人,血浆 NT-proBNP 水平的测定在临床应被常规用于肌钙蛋白水平正常的病人的危险分级。

2.5.2 用于预测急性冠脉综合征的预后 研究发现,NT-proBNP 浓度升高是 AMI 死亡危险的独立预测因子^[24]。AMI 患者发病时 NT-proBNP 浓度与近期心血管事件发生率或死亡率有关,可作为预测预后的指标之一^[25]。Galvani 等^[26]也证实,NT-proBNP 对于非 ST 段抬高性心肌梗死具有预测价值。这与其他学者的研究结果相近似。Khan 等^[27]观察到,NT-proBNP 对 GRACE 危险评分预测早期(30 天)和晚期(6 个月)死亡率能够提供补充信息。他们认为,血浆 NT-proBNP 的浓度检测对急性冠脉综合征病人的危险分级是有用的。

在另一项研究中,Coppola 等^[28]在 70 个急性冠脉综合征入院的病人中评价了 NT-proBNP 的短期预后价值。经过 6 个月的随访发现有害事件发生率为 28%。发生有害事件的病人的 NT-proBNP 水平显著高于未发生有害事件的病人。逻辑回归分析也证实 NT-proBNP 水平和 ST 段抬高性心肌梗死是有害事件的最佳预测因素。

3 展望

血浆 NT-proBNP 浓度作为一项生化指标对于心功能的诊断、预后的判断已展示了良好的前景。作为一个无创的检查,它具有简单、重复性强的优点。但受到实验室的条件、测定方法和研究方法的限制,其有效性有待于大规模的临床实验予以证实。期望随着研究的深入,血浆 NT-proBNP 浓度测定有望成为心血管疾病的一项常规检查。

参考文献(References)

- [1] Koç M, Bozkurt A, Yildiray-Sahin D, et al. Cutoff values of NT-proBNP for the prediction of low functional capacity, decreased ejection fraction and cardiovascular events in patients with heart failure [J]. *Cardiol J*, 2009, 16(1):43-49
- [2] Sodoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain [J]. *Nature*, 1988, 322(6159):78-81
- [3] Thejus J, Francis J. N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Atrial Fibrillation [J]. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2009, 9(1):1-4
- [4] Clerico A, Fontana M, Zyw L, et al. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Brain Natriuretic Peptide (BNP) and the N-Terminal Part of the Propeptide of BNP Immunoassays in Chronic and Acute Heart Failure: A Systematic Review [J]. *Clin Chem*, 2007, 53(9):1719-1720
- [5] Bay M, Kirk V, Parner J, et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function [J]. *Heart*, 2003, 89(2):150-154
- [6] Kallistratos MS, Dritsas A, Laoutaris ID, et al. Incremental value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide over left ventricle ejection fraction and aerobic capacity for estimating prognosis in heart failure patients [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2008, 27(11):1251-1256
- [7] Romano S, Necozone S, Guarracini L, et al. Accuracy of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in the identification of left ventricular dysfunction in high-risk asymptomatic patients [J]. *J Cardiovasc Med*, 2009, 10(3):238-244

- [8] Bettencourt P. NT-proBNP and BNP: biomarkers for heart failure management [J]. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6:359-363
- [9] Januzzi JL, van Kimmennade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(3):330-337
- [10] 杨春莉, 袁宇容, 周芳, 等. 血清 N 端前体脑钠肽在心血管病患者的表达及其临床意义 [J]. *南方医科大学学报*, 2008, 28(5):866-869
Yang Chun-li, Qiu Yu-rong, ZHou Fang, et al. Changes of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with cardiovascular diseases and its clinical significance [J]. *Journal of Southern Medical University*, 2008, 28(5):866-869 (In Chinese)
- [11] Mazovets OL, Trifonov IR, Katrukha AG, et al. Admission and Predischage Levels of NT pre Brain Natriuretic Peptide in Patients Hospitalized Because of Worsening Heart Failure. Relation to Risk of Death in the Next 6-12 Months [J]. *Kardiologiya*, 2009, 49(1):34-38
- [12] Dini FL, Conti U, Fontanive P, et al. Prognostic Value of N-Terminal Pro-Type-B Natriuretic Peptide and Doppler Left Ventricular Diastolic Variables in Patients With Chronic Systolic Heart Failure Stabilized by Therapy [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(4):463-468
- [13] Bruch C, Rothenburger M, Gotzmann M, et al. Risk stratification in chronic heart failure: independent and incremental prognostic value of echocardiography and brain natriuretic peptide and its N-terminal fragment [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2006, 19:522-528
- [14] Dini FL, Fontanive P, Buralli S, et al. N-terminal prototype-B natriuretic peptide and Doppler diastolic variables are incremental for risk stratification of patients with NYHA class I-II systolic heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2009, 136(2):144-50
- [15] Kubler P, Jankowska EA, Majda J, et al. Lack of decrease in plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide identifies acute heart failure patients with very poor outcome [J]. *Int J Cardiol*, 2008, 129:373-378
- [16] Morillas P, Castillo J, Quiles J, et al. Usefulness of NT-proBNP level for diagnosing left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A cardiac magnetic resonance study [J]. *Rev Esp Cardiol*, 2008, 61(9):972-975
- [17] Mouly-Bertin C, Bissery A, Milon H, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide--a promising biomarker for the diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertensive women [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2008, 101(5):307-315
- [18] Chadha DS, Karthikeyan G, Goel K, et al. N-terminal pro-BNP plasma levels before and after percutaneous transvenous mitral commissurotomy for mitral stenosis [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 144(2):238-40
- [19] Arat-Ozkan A, Kaya A, Yigit Z, et al. Serum N-terminal pro-BNP levels correlate with symptoms and echocardiographic findings in patients with mitral stenosis [J]. *Echocardiography*, 2005, 22 (6):473-478
- [20] Iltumur K, Karabulut A, Yokus B, et al. N-terminal proBNP plasma levels correlate with severity of mitral stenosis [J]. *J Heart Valve Dis*, 2005, 14(6):735-741
- [21] Talwar S, Squire IB, Downie PF, et al. Plasma N terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin 1 are raised in unstable angina [J]. *Heart*, 2000, 84(4):421-424
- [22] Galvani M, Ferrini D, Ottani F, et al. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes [J]. *Eur J Heart fail*, 2004, 6(3):327-333
- [23] Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, et al. N-terminal B-type natriuretic peptide assessment provides incremental prognostic information in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values upon admission [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51 (12):1188-1195
- [24] Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2003, 107(22):2786-2792
- [25] Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission in patients with acute myocardial infarction and correlation with scintigraphic infarct size, efficacy of reperfusion, and prognosis [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8):1151-1156
- [26] Galvani M, Ottani F, Oltrona L, et al. N-Terminal Pro-Brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2004, 110:128-134
- [27] Khan SQ, Narayan H, Ng KH, et al. N-terminal pro B type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2009, 117(1):31-39
- [28] Coppola G, Corrado E, Augugliaro S, et al. Short term prognostic role of NT-proBNP in patients after myocardial infarction [J]. *Minerva Cardioangiolog*, 2009, 57(1):13-21