

氨基末端脑利钠肽前体在预测慢性肾脏病 心血管疾病中的研究进展

朱星宇¹, 谢席胜^{1,2,3*}

¹川北医学院附属南充市中心医院肾内科, 四川 南充

²南充市慢性肾脏病基础与临床研究重点实验室, 四川 南充

³南充市临床医学研究中心, 四川 南充

收稿日期: 2024年4月19日; 录用日期: 2024年5月14日; 发布日期: 2024年5月21日

摘要

慢性肾脏病(CKD)的全球患病率一直呈现较高的趋势, 疾病负担严重。心血管疾病(CVD)是CKD的等危症, 也是CKD患者死亡的主要原因。通过对CKD患者早期预测及干预可降低CKD患者的死亡率并改善预后。氨基末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)和B型脑钠肽(BNP)是诊断心力衰竭(HF)患者的标志物也与CKD关系密切。本文重点综述了NT-proBNP及BNP对CKD患者发生CVD的预测及风险分层方面的作用。

关键词

慢性肾脏病, 心血管疾病, 氨基末端脑利钠肽前体, B型脑钠肽

Research Progress of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Predicting Cardiovascular Disease of Chronic Kidney Disease

Xingyu Zhu¹, Xisheng Xie^{1,2,3*}

¹Department of Nephrology, Nanchong Central Hospital Affiliated to North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan

²Nanchong Key Laboratory of Basic and Clinical Research of Chronic Kidney Disease, Nanchong Sichuan

³Nanchong Clinical Medical Research Center, Nanchong Sichuan

Received: Apr. 19th, 2024; accepted: May 14th, 2024; published: May 21st, 2024

*通讯作者。

文章引用: 朱星宇, 谢席胜. 氨基末端脑利钠肽前体在预测慢性肾脏病心血管疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 1194-1204. DOI: 10.12677/acm.2024.1451541

Abstract

The global prevalence of chronic kidney disease (CKD) has been high, with a significant burden on patients. Cardiovascular disease (CVD) is the risk equivalent of CKD and the main cause of death in patients with CKD. The early prediction and intervention of CKD patients can reduce the mortality rate and improve the prognosis of CKD patients. N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) are diagnostic markers in patients with heart failure (HF) and are closely associated with CVD. This paper focuses on the role of NT-proBNP and BNP in the prediction and risk stratification of CVD in patients with CKD.

Keywords

Chronic Kidney Disease, Cardiovascular Disease, N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Brain Natriuretic Peptide

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的全球平均患病率为 13.4% [1], 给全球造成了巨大的经济负担。在中国, 2018 年纳入 176,874 名受试者的横断面研究显示, 中国 CKD 的患病率高达 8.2%, 该研究表明 CKD 患病率增高通常与高龄、女性、非汉族、居住在农村或华北地区、受教育程度较低或收入较低、既往吸烟、不饮酒、缺乏体育锻炼以及存在肥胖、高血压、糖尿病、血脂异常和自我报告的心血管疾病等因素有关[2], 同时 CKD 的发病也与血压、心率、低密度脂蛋白、血脂尿酸的升高、肥胖和糖尿病导致肌酐水平升高等因素有关[3]。以上流行病学调查表明, CKD 患者与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)患者有着共同交叉的发病基础, 因此, CKD 患者非常容易罹患 CVD。

CVD 在全球有较高的发病率和死亡率[4], 同时 CVD 也是 CKD 患者的主要并发症和死亡原因, 美国 2020 肾脏数据系统(USRDS)显示 CKD4-5 期患者 CVD 的患病率为 75.3%, CKD3 期患者为 66.6%, CKD1-2 期患者为 63.4% [5]。在欧美国家, CKD 患者中冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)占 40% [6], 我国的调查显示 CKD 合并 CAD 的患病率为 16.5% (203/1230) [7]。CKD 患者主要合并的 CVD 类型包括 CAD、心肌病、心脏瓣膜病、脑血管疾病和外周血管疾病[6]。我国五省、市、自治区 CKD 患者 CVD 的危险因素调查发现, CKD 合并左心室肥厚的患病率为 58.5% (612/1047), 合并慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)的患病率为 27.7% (343/1239) [7]。研究表明, 与未患 CKD 的人群相比, CKD 患者发生 CVD 事件的概率高出 2 倍, 一旦合并 CVD, 患者预后更差[8]。因此早期发现并预防 CKD 患者 CVD 至关重要。鉴于此, 本文综述了氨基末端脑利钠肽前体(N-terminal pro-Brain natriuretic peptide, NT-proBNP)和 B 型脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)对 CKD 患者 CVD 预测及风险分层的作用与价值。

2. NT-proBNP 和 BNP 概述

利钠肽(Natriuretic Peptide, NP)系统由心脏、大脑和其他器官合成的神经激素组成[9], 包括心房利钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)、BNP、c 型利钠肽(c-type natriuretic peptide, CNP)和 NT-proBNP。BNP

在心室合成, 当心肌细胞收到牵拉刺激后, 首先分泌 B 型利钠肽原前体(precursor pro-B-type natriuretic peptide, pre-proBNP), 随后在蛋白酶的作用下形成 B 型利钠肽原(Pro-Brain Natriuretic peptide, proBNP)。proBNP 在内切酶的作用下裂解成 BNP 和无生物活性的 NT-proBNP, 并释放入血液循环, BNP 产生利钠、利尿、扩血管的作用[10] [11] [12] [13]。

影响 NP 水平的因素很多, 除了心肌细胞受到牵拉刺激引发释放外, NP 水平升高也与年龄、肾功能、急性冠脉综合征、肺部疾病、高输出状态(脓毒症、肝硬化、甲状腺亢进)、心房颤动等因素有关。而 NP 水平降低与肥胖、突发性肺水肿、急性二尖瓣反流、二尖瓣狭窄、心包填塞、心包收缩等因素有关[11] [12]。因此, 该指标影响因素较多, 其升高与降低需要认真甄别原因。

3. BNP 和 NT-proBNP 的在预测 CKD 患者心力衰竭方面的作用

CKD 患者最常见的 CVD 是心力衰竭(heart failure, HF) [14], 近几十年 HF 患病率逐渐上升, 全球 HF 患病人数超过 2300 万[15], 不同种族、地区、收入的人群的发病率不尽相同[16] [17] [18]。大部分 HF 可归因于缺血性心脏病、慢性阻塞性肺病、高血压性心脏病和风湿性心脏病[19]。

CKD 状态下, NT-proBNP 和 BNP 水平均有改变, 但两个指标哪个影响更显著尚不明确。在一项纳入 229 名 CKD 门诊病人和 53 名接受血液透析患者的研究探讨了这个问题。该研究发现, 随着肾功能恶化, BNP 和 NT-proBNP 水平以及 NT-proBNP/BNP 比值升高, 在血液透析患者中达到最高。在未透析患者中, eGFR 与 BNP, NT-proBNP 呈负相关且相关性极高, 并且与 BNP 相比, 肾功能对 NT-proBNP 的影响更显著[20], 表明 NT-proBNP 与肾功能的联系较 BNP 更紧密, 这可能与 NT-proBNP 主要由肾脏清除, 而 BNP 主要被特异性受体介导至溶酶体降解和中性内肽酶清除有关[21]。

NT-proBNP 与 CKD 患者 HF 的发生也密切相关, 研究表明 NT-proBNP 的升高与 CKD 患者 HF 发生率的增加相关, 一项包含多种族 3483 名参与者的 CKD 队列研究(CRIC)发现, 在随访的 6 年期间, NT-proBNP 水平最高的参与者发生 HF 的风险比 NT-proBNP 基线水平的参与者增大 10 倍[22]。另一研究表明, NT-proBNP 对诊断充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)具有高度特异性和敏感性。Januzzi J 等纳入了 599 名因呼吸困难就诊于急诊科的人群, 结果显示, NT-proBNP < 300 ng/ml 是排除急性 CHF 的最佳值, 研究者认为将 NT-proBNP 值结合临床资料, 对提高诊断 CKD 合并 CHF 的准确性有较好的应用前景[23]。而 Fu 等在 358 例 CKD 合并 CAD 的患者中发现, NT-proBNP 水平升高且大于 435.7 pg/ml 的患者发生 CHF 可能性比小于 435.7 pg/ml 发生 CHF 的概率更大(HR: 8.750, 95%CI: 4.978~15.380, P < 0.001) [24]。Wang 等发现在 216 例 CKD 合并 HF 患者的 NT-proBNP 值明显高于 180 例未合并 HF 的 CKD 患者(合并 HF 的 CKD 患者基线 NT-proBNP 水平: 8505 pg/ml, 未合并 HF 的 CKD 患者基线 NT-proBNP 水平: 4271 pg/ml), 表明 NT-proBNP 的升高预示着 CKD 患者 HF 的不良结局[25]。

Bansal 等在上述 CRIC 研究中发现, 高敏肌钙蛋白 T (hsTnT)的早期小幅增加可能代表亚临床损伤进展为 HF, 同时 hsTnT 最高四分位数的参与者发生 HF 的风险比基线水平的参与者增大 5 倍, 在调整潜在的混杂因素后, 这种关系仍然稳健。hsTnT 与 HF 的关系不受到肾功能、成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23)、射血分数(ejection fraction, EF)、左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)、蛋白尿、糖尿病状态、种族、民族和性别等因素的影响[22], 基于此, 可将 NT-proBNP 联合 hsTnT 作为 CKD 患者合并 HF 的预测因子, 同时未来有望将更多的生物标志物与 NT-proBNP 结合起来提高预测 HF 的敏感性。

4. NT-proBNP 和 BNP 预测 CKD 患者其他 CVD 的作用

4.1. NT-proBNP 预测 CKD 4~5 期患者心血管事件的能力优于 BNP

BNP 和 NT-proBNP 均对 CKD 患者 CVD 有一定的预测能力, 但是哪种生物标志物预测能力更强尚

不明确, 对此, 一直有研究在积极探索。Horii 等在一项纳入 1083 名心血管疾病患者的回顾性队列研究中发现, 在 CKD 1~3 期患者中, NT-proBNP 和 BNP 在预测 CKD 患者复合终点(全因死亡、非致死性急性心肌梗死、非致死性脑梗死、开始血液透析和因严重心力衰竭住院的复合终点)和全因死亡上 ROC 曲线下面积(AUC)相似, NT-proBNP 和 BNP 在预测全因死亡上的 AUC 分别为 0.743 和 0.745, 预测复合终点的 AUC 分别为 0.702 和 0.699, 然而在 CKD 4~5 期患者中, NT-proBNP 和 BNP 预测全因死亡的 AUC 分别为 0.760 和 0.713, 预测复合终点的 AUC 分别为 0.720 和 0.666, 提示 NT-proBNP 在预测 CKD 4~5 期患者终点结局的效果优于 BNP [26]。但该研究存在群体规模小、试剂盒使用差异, 可能导致其结果应用有所局限, 因此, 以上结论需要进一步研究证实。

4.2. NT-proBNP 可以预测早期心脏结构的异常

CKD 患者早期出现左心室结构和功能的改变, 往往提示预后较差, 但早期诊断有一定的困难[27]。鲁等将 NT-proBNP、高敏 C 反应蛋白联合超声心动图参数应用于评估冠心病心衰患者心功能, 研究发现联合参数比单一使用各个参数评估价值更高(敏感性: 90%, 特异性: 96.5%) [28]。但应用于预测 CKD 患者 CVD 事件的研究较少, Bansal 等在 CRIC 研究中发现, 发生 HF 且 NT-proBNP 均升高的人群与不存在 EF 降低及 LVH 的人群患 HF 的风险相似, 在调整左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)和 EF 后, 这种关系没有发生变化, 表明 NT-proBNP 可以在 CKD 患者未出现心脏结构和功能异常之前预测亚临床疾病[22]。DeFilippi 等在 207 例未接受透析的 CKD 患者进行相关研究, 116 例 NT-proBNP 水平升高的患者中, 67 例(33%)既往存在 CAD 事件(心肌梗死或血运重建), 在 NT-proBNP 四分位数中, LVH 的患病率增加, 表明 NT-proBNP 水平升高预示潜在的心肌缺血和肥大[29]。将 NT-proBNP 指标与超声心动图检查结合起来, 以提高 CKD 患者早期左心室结构和功能改变的诊断率, 以期方便早期干预并改善 CKD 患者的临床结局, 也许是未来的研究方向。

有研究表明, NT-proBNP 对 CVD 事件的预测价值较超声心动图参数更高。Untersteller 等招募了 496 名 CKD 2~4 期患者, 定义心血管事件主要结局为失代偿性心力衰竭/全因死亡率(HF/ACM)和动脉粥样硬化事件/全因死亡率(AE/ACM), 研究发现, 在单变量 Cox 回归分析中, 超声心动图参数和 NT-proBNP 水平均对 CVD 事件有一定的预测能力, 但当将所有超声心动图变量、临床参数与 NT-proBNP 一起纳入 Cox 回归分析模型后, 只有 NT-proBNP 能够独立预测 CV 事件, 而超声心动图参数则不能[30]。该研究提示了 NT-proBNP 在未来是否能作为超声心动图检查之前的筛查指标来预测 CKD 患者 CVD 事件的发生, 值得临床多加应用和验证。

关于 NT-proBNP 预测 CKD 患者 LVH 的效能, 有研究纳入 2019 年 8 月~2020 年 12 月于复旦大学附属中山医院肾内科治疗的 652 名 NDD-CKD 患者, 比较了 hsTnT、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(soluble growth stimulation expressed gene 2 protein, sST2)与 NT-proBNP 对预测 CKD 患者 LVH 的效能, 通过经胸超声心动图检查显示: NT-proBNP 诊断 CKD 患者发生 LVH 的 AUC 为 0.832 (95%CI: 0.800~0.864), hsTnT 诊断 LVH 的 AUC 为 0.785 (95%CI: 0.750~0.821), sST2 诊断 AUC 为 0.544 (95%CI: 0.497~0.591) [31]。上述研究证实 NT-proBNP 有助于帮助 CKD 患者预测心脏结构改变。

Mishra 等在肾功能不全队列(CRIC)观察性研究中, 评估了 CKD 患者进展为终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)和 CVD 的相关因素。该研究将 NT-proBNP 作为线性变量添加到预测 LVH 的临床模型后发现, ROC 曲线下面积(AUC)有显著的增加(0.822 vs. 0.815, $p = 0.01$), 将 NT-proBNP 加入收缩功能障碍的临床模型中, AUC 增加更显著(0.716 vs. 0.666, $p < 0.002$), 在舒张功能障碍的临床模型中加入 NT-proBNP 后, AUC 没有明显增加(0.652 vs. 0.640, $p = 0.11$)。表明 NT-proBNP 虽然提高了临床模型预测 LVH 和左心室收缩功能障碍的能力, 但对于预测左心室舒张功能的能力较弱。同时在该研究中, 中度或

重度舒张功能障碍与舒张功能正常或轻度异常的受试者中位 NT-proBNP 之间无显著差异, 即 NT-proBNP 不能有效区分出超声心动图上有异常与没有异常的患者[32]。这个研究提示, NT-proBNP 对预测 CKD 患者心脏结构改变方面有所局限, 需要今后进一步深入探讨。鉴于以上研究结论的不一致性, NT-proBNP 预测 CKD 患者心脏结构改变的关系, 仍需要深入研究。

4.3. NT-proBNP 与 CKD 患者心房颤动的发生呈强相关性

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是 CKD 患者第二常见的并发症[33]。心衰、高血压和心肌细胞损伤是导致 CKD 患者 AF 负担高的重要因素[34]。Lamprea 等进行了一项涉及大样本 CKD 患者的前瞻性多中心队列研究, 探讨了五种心脏生物标志物(NT-proBNP、hsTnt、半乳糖凝集素 3, 生长分化因子-15、sST2)与 CKD 患者发生 AF 的关联。研究显示, NT-proBNP、hsTnT 水平升高与心房颤动的发生有很强的相关性, sST2 与心房颤动有一定相关性, 半乳糖凝集素 3 或 GDF-15 中未观察到与心房颤动有相关性[34]。该研究的结果揭示了 NT-proBNP 与 AF 的关联, 但该研究虽然样本量大, 但存在招募志愿者通单一, 未纳入门诊病人, 心房颤动不能分型, 以及可能存在混杂因素影响等缺陷, 因此结论需要谨慎解读。

4.4. NT-proBNP 对 CKD 患者其他合并症的预测能力

关于 NT-proBNP 与 CKD 患者贫血的关系, 目前研究发现, 在 CKD 4~5 期患者中, Hb < 10.3 g/dl 的患者, 左心功能往往比 Hb \geq 10.3 g/dl 的患者更差, NT-proBNP 水平往往也越高, 表明 NT-proBNP 可以在一定程度上预测 CKD 4~5 期患者贫血程度[35]。研究还发现, NT-proBNP 与 HD 患者的营养不良有关[36]。在 97 例 HD 患者中, NT-proBNP 仅与水合状态中度相关, 但在重度分解代谢患者中极高[37], 另一研究在 44 名 HD 患者中发现, 营养不良伴有容量超负荷与 NT-proBNP 升高相关[38]。而在另一项 321 名 HD 患者的研究中发现, NT-proBNP 与几乎所有的营养指标(血清白蛋白、胆固醇、BMI)呈负相关[39], 上述这些研究, 究竟是因为贫血、营养不良导致心衰, 出现 NT-proBNP 升高, 还是 NT-proBNP 可以预测这些合并症, 值得进一步探讨。一项前瞻性纵向研究表明, 在无 HF 的老年人群中, NT-proBNP 的升高(\geq 116 pg/ml)与肾功能快速下降、CKD 的发生有关, 且这种关联与 EGFR 基线水平、其他 CKD 危险因素、其他心脏生物标志物无关[40]。这提示在临床工作中, 可以纳入 NT-proBNP 长期随访, 以综合评判高风险人群肾功能的进展。

5. NT-proBNP 截断值的意义

5.1. CKD 患者 HF 的 NT-proBNP 截断值

通过设立 NT-proBNP 截断值能更好的对 CKD 患者 CVD 风险进行分层, 从而在临床上对患者更好的治疗与管理, 因此, 该截断值的探讨一直是一大热点。NT-proBNP 提供慢性心力衰竭(CHF)的预后信息及截断值的研究也是临床关注话题。Bruch 等在 148 例 CHF 患者的多因素分析中发现, NT-proBNP (AUC: 0.70 ± 0.07 , 敏感性 79%, 特异性 61%, $p = 0.004$)和血红蛋白(AUC: 0.68 ± 0.07 , 灵敏度 55%, 特异度 89%, $p = 0.006$)是终点事件(心脏死亡或紧急心脏移植)的独立预测因子, NT-proBNP 区分终点事件的截断值为 1129 pg/ml, 血红蛋白的截断值为 12.2 g/dl, NT-proBNP、血红蛋白大于截断值的患者的生存率明显差于小于截断值的患者, 且合并存在 CKD 的 62 例患者预后明显更差。通过多因素分析, NT-proBNP 与较差的 NYHA 心功能分级、较低的 EF、较低的肾小球滤过率(estimate glomerular filtration rate, EGFR)独立相关[41]。但由于该研究群体量小, 受试者排除了严重瓣膜病、先天性心脏病和 ESRD 合并 CHF 患者, 且大多数患者都有中度或严重的收缩功能受损, 因此可推及的人群范围较小。

关于 NT-proBNP 对诊断 CKD 患者 HF 截断值的研究不断增加。在中国一项包含 269 例 CKD 病人的研

究中发现,CKD分期不同NT-proBNP的诊断界值有所不同。CKD 1期诊断HF的截断值为407 pg/mL,CKD 2期为1211.5 pg/mL,CKD 3期为3482 pg/mL,CKD 4~5期为6512 pg/mL [42],当NT-proBNP大于截断值时,表明可能存在HF。这个研究结果需要临床更多中心,更大样本验证,以真正能指导临床实践。

Palmer等研究了心脏指标(NT-proBNP、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF))与肾脏指标(EGFR)联合评估急性心肌梗死(myocardial infarction, MI)后患者10年死亡率和HF,研究表明eGFR < 60 mL/min/1.73 m²、NT-proBNP > 1000 pg/mL和LVEF < 50%与患者HF和全因死亡率明显增加有关。eGFR结合NT-proBNP可以对MI患者10年后死亡率和HF率进行风险分层,且LVEF与eGFR联合可以对HF进行额外的风险分层[43]。虽然该研究特征鲜明,但是排除了心肌梗死占比部分大的大于80岁的老人,且人群种族单一,人群来源范围单一,因此结果不具有普遍性。上述研究NT-proBNP截断值虽然不尽相同,但是均显示了NT-proBNP截断值有助于CKD患者进行HF风险分层,并有针对性的对CKD患者实施治疗和预防。

5.2. NT-proBNP 预测 CKD 患者死亡或透析治疗的截断值

5.2.1. NT-proBNP 截断值与 CKD 患者死亡相关

一项多中心多种族的研究,探讨了NT-proBNP与CKD患者死亡相关的一些指标,该研究提示,NT-proBNP(HR: 1.92)、生长分化因子-15(HR: 1.61)、hsTnT(HR: 1.62)、sST2(HR: 1.26)、血红蛋白的基线水平升高均与CKD患者的全因死亡相关,且NT-proBNP的关联性最强,在2年内NT-proBNP、sST2下降,对改善CKD患者的结局有利[44]。因此,将临床CKD患者的NT-proBNP结合其他因子,可以综合判断患者死亡风险,对于临床上以降低NT-proBNP来改善CKD患者的结局提供了依据。

5.2.2. NT-proBNP 预测 3~5 期 CKD 患者死亡率或透析治疗的截断值

2019年Gromadziński等在70名3~5期CKD患者中发现,NT-proBNP是复合终点[全因死亡率、死亡率或肾脏替代疗法(RRT)]最相关的因子,NT-proBNP > 384.9 pg/ml(敏感性: 70.8%,特异性: 72.7%)是预测死亡率或者行透析的最佳临界值(AUC: 0.755, 95%CI: 0.635~0.851),具有高敏感性和特异性,当NT-proBNP > 569.8 pg/ml(敏感性: 53.8%,特异性: 89.1%)时患者全因死亡率明显增加(AUC: 0.714, 95%CI: 0.591~0.817),因此NT-proBNP > 569.8 pg/ml是3~5期CKD患者死亡率的最佳分层值[45]。2020年Şimşek等在HAPPY研究中的结果显示,在CKD 3~4期的研究人群中,NT-proBNP为197 pg/ml(敏感性: 76%,特异性: 72%)是患者的总死亡率截断值,而NT-proBNP为251 pg/ml(敏感性: 78%,特异性: 77%)是研究人群心血管死亡率的截断值,当NT-proBNP大于截断值时,患者死亡率明显增加[46]。研究表明不同分期的CKD患者NT-proBNP的截断值也有差别,Horii等在2013年的研究表明证明了这一点,在CKD 1~3期,血浆NT-proBNP对全因死亡的最佳临界值为258.6 pg/ml,在CKD 4~5期患者中,NT-proBNP对全因死亡的最佳临界值为5809.0 pg/ml [26]。

5.2.3. NT-proBNP 截断值在冠状动脉疾病老年患者中的应用

一项在中国CAD老年患者中展开的研究发现,NT-proBNP水平与老年CAD患者合并与不合并CKD的慢性心力衰竭(CHF)患病率和全因死亡率显著相关。研究表明,中位年龄为86岁的受试者中,在非CKD患者中,检测CHF的截断值为298.4 pg/ml,预测平均随访417天全因死亡率的截断值为369.5 pg/mL。而在CKD患者中,检测CHF的截断值为435.7 pg/mL,检测死亡率的截断值为2584.1 pg/MI [47]。在CKD患者中NT-proBNP截断值明显更高,可能与CKD患者肾小球滤过率下降有关。

上述研究均表明NT-proBNP对预测CKD病人预后有一定的临床意义,根据CKD分期制定患者死亡风险分层极其重要,最近在国内,Tang等通过对4个中心386名接受维持性血液透析(maintenance he-

modialysis, MHD)患者的随访, 建立并验证了 MHD 患者的预测模型, 确定了 NT-proBNP > 12,414 pg/mL 是增加 MHD 患者 HF 住院及死亡风险的独立预测因子[48]。

5.3. NT-proBNP 截断值在血液透析患者中的应用

排除了血液透析患者液体超负荷的因素后, David 等在 62 名 CKD5 期接受血液透析(hemodialysis, HD) 治疗的患者中发现, NT-proBNP \geq 7200 ng/L 可区分这些患者有无左心室功能障碍(left ventricular dysfunction, LVD) (EF < 45%) (特异性: 90%, 敏感性: 79%) [49]。这个截断值值得临床加以验证。一项研究发现, NT-proBNP 是稳定 HD 患者死亡率的独立预测因子。该研究纳入 98 名无症状 HD 患者, 随访 24 个月, 结果表明, 在单因素 Cox 分析中, NT-proBNP > 14,275 pg/ml (敏感性: 68.7%, 特异性: 79.3%) 和 hs-cTnT > 69.43 ng/l (敏感性: 68%, 特异性: 79%) 是患者全因死亡率的独立预测因子, 而在多因素 Cox 比例风险模型中, 仅 NT-proBNP 水平大于截断值有预测价值, 在这些患者中未发现 hsTnT 联合 NT-proBNP 比 NT-proBNP 单独预测患者死亡率的效果好[50]。上述研究提示, NT-proBNP 是预测 HD 患者心脏结构改变及死亡率的强有力因子, 这为临床利用该指标对 HD 患者的 CVD 事件及死亡早期预警, 早期干预, 改善不良结局提供了帮助。

5.4. NT-proBNP 截断值在肾移植受者中的应用

许多研究探讨了 NT-proBNP 与 CKD 患者死亡率之间的关系, 也有研究观察了该指标与肾移植受者 (renal transplant recipients, RTR) 生存的关系。Yeung 等对 658 名 RTR 进行了长达 12.7 年的随访, 研究发现, 死亡患者 NT-proBNP 中位浓度为 2913 ng/L, 比存活患者的中位 NT-proBNP 浓度 1594 ng/L 高, 年龄越大、透析时间越长、男性、移植前有心血管疾病、糖尿病、糖尿病肾病使患者 NT-proBNP 较高, 增加了 RTR 的死亡率[51], 该研究说明 NT-proBNP 不仅能预测 CKD 患者的预后, 也对 RTR 的死亡率存在预测能力。但是该研究未设置对照组, 结论需要进一步落实。另一研究, 将 606 名 RTR 与 3234 名普通人群(GP)进行了对照研究, 在 GP 中, 男性是人群死亡率的唯一危险因素, 而在 RTR 中 NT-proBNP、肌酐清除率、使用降压药物对人群的死亡有着显著的作用, 当 NT-proBNP < 100 pg/ml 时, RTR 与 GP 之间的死亡率无明显差异[52]。表明 NT-proBNP 预测了 RTR 的死亡风险, 提示我们, 对 CKD 肾移植受者随访 NT-proBNP 这个指标, 以早期干预, 减少并发症, 对提高 RTR 的生存率有一定的临床意义。

在 CKD 患者及 RTR 中, NT-proBNP 均预测了患者的预后, 这可能与合并心血管疾病有关。今后需要更进一步大规模、多中心的临床队列中探讨 NT-proBNP 的截断值, 从而更好的在临床中应用, 以降低患者的死亡率。

6. NT-proBNP 面临的局限性与进一步研究方向

NT-proBNP 和 BNP 均由肾脏排出, NT-proBNP 在 CKD 及肾功能下降患者中升高, 但是不排除是 CKD 患者容量超负荷与排泄减少所致[37]。因此一项将患者干体重与 NT-proBNP 相关联的研究, 排除了液体超负荷的因素。该研究纳入 8266 名参与者, 在中位随访时间 11.9 年里发现, 与肾脏标志物胱抑素 C、 β_2 -微球蛋白和 β 微量蛋白相比, 心脏损伤标志物 NT-proBNP 与 cTnT 对 CKD 患者 CVD 的预测效果更好[53]。肾脏标志物与心脏标志物均对 CKD 患者 CVD 有一定的预测能力, 但哪种生物标志物预测能力更强还有待进一步研究, 联合指标的优势, 也有待进一步明确。

7. 结论与展望

NT-proBNP 作为心脏标志物对 CKD 患者 CVD 有着独立的预测能力, 通过监测 NT-proBNP 以及将 NT-proBNP 纳入作为 CKD 患者 CVD 风险分层的危险因素从而对 CKD 患者早期进行干预, 降低 CKD 患

者 CVD 的死亡率是可行的。然而目前的研究受到研究人群规模小、种族局限、地域等的影响, 使得研究结果不能推广, 因此, 需要扩大研究规模, 提高研究方法科学性, 确定 NT-proBNP 在 CKD 患者 CVD 方面的潜在作用, 使研究结果让更多人获益。

基金项目

四川省中医药管理局科研专项基金(2020JC0079); 四川省科技厅科研专项基金(2021YFS0259)。

参考文献

- [1] Hill, N.R., Fatoba, S.T., Oke, J.L., Hirst, J.A., O'Callaghan, C.A., Lasserson, D.S. and Hobbs, F.D. (2016) Global Prevalence of Chronic Kidney Disease—A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **11**, e0158765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
- [2] Wang, L., Xu, X., Zhang, M., Hu, C., Zhang, X., Li, C., Nie, S., Huang, Z., Zhao, Z., Hou, F.F. and Zhou, M. (2023) Prevalence of Chronic Kidney Disease in China: Results from the Sixth China Chronic Disease and Risk Factor Surveillance. *JAMA Internal Medicine*, **183**, 298-310. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.6817>
- [3] Zhuang, Z., Tong, M., Clarke, R., Wang, B., Huang, T. and Li, L. (2022) Probability of Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors in Chinese Adults: A Cross-Sectional Study of 9 Million Chinese Adults in the Meinian One-health Screening Survey. *Clinical Kidney Journal*, **15**, 2228-2236. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac176>
- [4] Liprandi, Á.S., Liprandi, M.I.S., Zaidel, E.J., Aisenberg, G.M., Baranchuk, A., Barbosa, E.C.D., Sánchez, G.B., Alexander, B., Zanetti, F.T.L., Santi, R.L., Múnera-Echeverri, A.G., Perel, P., Piskorz, D., Ruiz-Mori, C.E., Saucedo, J., Valdez, O., Juanatey, J.R.G., Piñeiro, D.J., Pinto, F.J. and Quintana, F.S.W. (2021) Influenza Vaccination for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Americas: Consensus Document of the Inter-American Society of Cardiology and the World Heart Federation. *Global Heart*, **16**, 55. <https://doi.org/10.5334/gh.1069>
- [5] Johansen, K.L., Chertow, G.M., Foley, R.N., Gilbertson, D.T., Herzog, C.A., Ishani, A., Israni, A.K., Ku, E., Kurella Tamura, M., Li, S., Li, S., Liu, J., Obrador, G.T., O'Hare, A.M., Peng, Y., Powe, N.R., Roetker, N.S., St Peter, W.L., Abbott, K.C., Chan, K.E., Wetmore, J.B., et al. (2021) US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*, **77**, A7-A8. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.002>
- [6] 黄燕萍, 陈楠. 慢性肾脏病患者心血管疾病的研究现状[J]. 国际泌尿系统杂志, 2007, 27(2): 234-237.
- [7] 侯凡凡, 马志刚, 梅长林, 等. 中国五省市自治区慢性肾脏病患者心血管疾病的患病率调查[J]. 中华医学杂志, 2005(7): 458-463.
- [8] Vanholder, R., Massy, Z., Argiles, A., Spasovski, G., Verbeke, F., Lameire, N. and European Uremic Toxin Work Group (2005) Chronic Kidney Disease as Cause of Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, **20**, 1048-1056. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh813>
- [9] Rosenzweig, A. and Seidman, C.E. (1991) Atrial Natriuretic Factor and Related Peptide Hormones. *Annual Review of Biochemistry*, **60**, 229-255. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.60.070191.001305>
- [10] Federico, C. (2010) Natriuretic Peptide System and Cardiovascular Disease. *Heart Views*, **11**, 10-15.
- [11] Nakagawa, O., Ogawa, Y., Itoh, H., Suga, S., Komatsu, Y., Kishimoto, I., Nishino, K., Yoshimasa, T. and Nakao, K. (1995) Rapid Transcriptional Activation and Early mRNA Turnover of Brain Natriuretic Peptide in Cardiocyte Hypertrophy. Evidence for Brain Natriuretic Peptide as an "Emergency" Cardiac Hormone against Ventricular Overload. *The Journal of Clinical Investigation*, **96**, 1280-1287. <https://doi.org/10.1172/JCI118162>
- [12] Daniels, L.B. and Maisel, A.S. (2007) Natriuretic Peptides. *Journal of the American College of Cardiology*, **50**, 2357-2368. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.021>
- [13] Miettinen, K.H., Lassus, J., Harjola, V.P., Siirilä-Waris, K., Melin, J., Punnonen, K.R., Nieminen, M.S., Laakso, M. and Peuhkurinen, K.J. (2008) Prognostic Role of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines and Their Polymorphisms in Acute Decompensated Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*, **10**, 396-403. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.02.008>
- [14] Kottgen, A., Russell, S.D., Loehr, L.R., Crainiceanu, C.M., Rosamond, W.D., Chang, P.P., Chambless, L.E. and Coresh, J. (2007) Reduced Kidney Function as a Risk Factor for Incident Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 1307-1315. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006101159>
- [15] McMurray, J.J., Petrie, M.C., Murdoch, D.R. and Davie, A.P. (1998) Clinical Epidemiology of Heart Failure: Public and Private Health Burden. *European Heart Journal*, **19**, 9-16.

- [16] Dokainish, H., Teo, K., Zhu, J., Roy, A., Al-Habib, K., ElSayed, A., Palileo, L., Jaramillo, P.L., Karaye, K., Yusoff, K., Orlandini, A., Sliwa, K., Mondo, C., Lanas, F., Dorairaj, P., Huffman, M., Badr, A., Elmaghawry, M., Damasceno, A., Belley-Cote, E., Yusuf, S., *et al.* (2015) Heart Failure in Low- and Middle-Income Countries: Background, Rationale, and Design of the INTERnational Congestive Heart Failure Study (INTER-CHF) *American Heart Journal*, **170**, 627-634.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.07.008>
- [17] Yeboah, J., Rodriguez, C.J., Stacey, B., Lima, J.A., Liu, S., Carr, J.J., Hundley, W.G. and Herrington, D.M. (2012) Prognosis of Individuals with Asymptomatic Left Ventricular Systolic Dysfunction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) *Circulation*, **126**, 2713-2719. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.112201>
- [18] Mujib, M., Zhang, Y., Feller, M.A. and Ahmed, A. (2011) Evidence of a “Heart Failure Belt” in the Southeastern United States. *The American Journal of Cardiology*, **107**, 935-937. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.11.012>
- [19] Ziaieian, B. and Fonarow, G.C. (2016) Epidemiology and Aetiology of Heart Failure. *Nature Reviews. Cardiology*, **13**, 368-378. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.25>
- [20] Takase, H. and Dohi, Y. (2014) Kidney Function Crucially Affects B-Type Natriuretic Peptide (BNP), N-Terminal ProBNP and Their Relationship. *European Journal of Clinical Investigation*, **44**, 303-308. <https://doi.org/10.1111/eci.12234>
- [21] Yoshimura, M., Mizuno, Y., Harada, E., Nakayama, M., Shimasaki, Y., Ito, T., Nakamura, S., Soejima, H., Miyamoto, S., Takazoe, K., Ogawa, H., Kugiyama, K., Saito, Y., Nakao, K. and Yasue, H. (2000) Interaction on Metabolic Clearance between A-Type and B-Type Natriuretic Peptides in Patients with Heart Failure. *Metabolism: Clinical and Experimental*, **49**, 1228-1233. <https://doi.org/10.1053/meta.2000.8602>
- [22] Bansal, N., Hyre Anderson, A., Yang, W., Christenson, R.H., DeFilippi, C.R., Deo, R., Dries, D.L., Go, A.S., He, J., Kusek, J.W., Lash, J.P., Raj, D., Rosas, S., Wolf, M., Zhang, X., Shlipak, M.G. and Feldman, H.I. (2015) High-Sensitivity Troponin T and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-ProBNP) and Risk of Incident Heart Failure in Patients with CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, **26**, 946-956. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014010108>
- [23] Januzzi Jr., J.L., Camargo, C.A., Anwaruddin, S., Baggish, A.L., Chen, A.A., Krauser, D.G., Tung, R., Cameron, R., Nagurney, J.T., Chae, C.U., Lloyd-Jones, D.M., Brown, D.F., Foran-Melanson, S., Sluss, P.M., Lee-Lewandrowski, E. and Lewandrowski, K.B. (2005) The N-Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *The American Journal of Cardiology*, **95**, 948-954. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.12.032>
- [24] Fu, S., Luo, L., Ye, P., Yi, S., Liu, Y., Zhu, B., Wang, L., Xiao, T. and Bai, Y. (2013) The Ability of NT-ProBNP to Detect Chronic Heart Failure and Predict All-Cause Mortality Is Higher in Elderly Chinese Coronary Artery Disease Patients with Chronic Kidney Disease. *Clinical Interventions in Aging*, **8**, 409-417. <https://doi.org/10.2147/CIA.S42700>
- [25] Wang, S., Li, M., Wang, X., Luo, J., Zou, Y., Hu, Y., Liu, X., Ao, H., Yao, X., Li, C. and Yang, T. (2021) The Ratio of NT-ProBNP to CysC^{1.53} Predicts Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article 731864. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.731864>
- [26] Horii, M., Matsumoto, T., Uemura, S., Sugawara, Y., Takitsume, A., Ueda, T., Nakagawa, H., Nishida, T., Soeda, T., Okayama, S., Somekawa, S., Ishigami, K., Takeda, Y., Kawata, H., Kawakami, R. and Saito, Y. (2013) Prognostic Value of B-Type Natriuretic Peptide and Its Amino-Terminal ProBNP Fragment for Cardiovascular Events with Stratification By Renal Function. *Journal of Cardiology*, **61**, 410-416. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.01.015>
- [27] Yamada, S., Ishii, H., Takahashi, H., Aoyama, T., Morita, Y., Kasuga, H., Kimura, K., Ito, Y., Takahashi, R., Toriyama, T., Yasuda, Y., Hayashi, M., Kamiya, H., Yuzawa, Y., Maruyama, S., Matsuo, S., Matsubara, T. and Murohara, T. (2010) Prognostic Value of Reduced Left Ventricular Ejection Fraction at Start of Hemodialysis Therapy on Cardiovascular and All-Cause Mortality in End-Stage Renal Disease Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **5**, 1793-1798. <https://doi.org/10.2215/CJN.00050110>
- [28] 鲁凤瑾, 李馨, 李萌, 等. 超声心动图联合血清高敏 C 反应蛋白及 N 末端 B 型钠尿肽前体水平评估冠心病心衰患者心功能的价值研究[J]. 中国医学装备, 2024, 21(2): 84-88, 93.
- [29] DeFilippi, C.R., Fink, J.C., Nass, C.M., Chen, H. and Christenson, R. (2005) N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide for Predicting Coronary Disease and Left Ventricular Hypertrophy in Asymptomatic CKD Not Requiring Dialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, **46**, 35-44. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.04.007>
- [30] Untersteller, K., Girerd, N., Duarte, K., Rogacev, K.S., Seiler-Mussler, S., Fliser, D., Rossignol, P. and Heine, G.H. (2016) NT-ProBNP and Echocardiographic Parameters for Prediction of Cardiovascular Outcomes in Patients with CKD Stages G2-G4. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **11**, 1978-1988. <https://doi.org/10.2215/CJN.01660216>
- [31] 林琳, 林雪萍, 沈波, 等. 非透析慢性肾脏病患者 SST2、NT-ProBNP、Hs-CTnT 与左心室构型的相关性[J]. 中国临床医学, 2023, 30(6): 919-926.

- [32] Mishra, R.K., Li, Y., Ricardo, A.C., Yang, W., Keane, M., Cuevas, M., Christenson, R., DeFilippi, C., Chen, J., He, J., Kallem, R.R., Raj, D.S., Schelling, J.R., Wright, J., Go, A.S., Shlipak, M.G. and Chronic Renal Insufficiency Cohort Investigators (2013) Association of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide with Left Ventricular Structure and Function in Chronic Kidney Disease (From the Chronic Renal Insufficiency Cohort [CRIC]). *The American Journal of Cardiology*, **111**, 432-438. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.10.019>
- [33] Go, A.S., Mozaffarian, D., Roger, V.L., Benjamin, E.J., Berry, J.D., Blaha, M.J., Dai, S., Ford, E.S., Fox, C.S., Franco, S., Fullerton, H.J., Gillespie, C., Hailpern, S.M., Heit, J.A., Howard, V.J., Huffman, M.D., Judd, S.E., Kissela, B.M., Kittner, S.J., Lackland, D.T. and American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2014) Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **129**, e28-e292. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80>
- [34] Lamprea-Montealegre, J.A., Zelnick, L.R., Shlipak, M.G., Floyd, J.S., Anderson, A.H., He, J., Christenson, R., Seliger, S.L., Soliman, E.Z., Deo, R., Ky, B., Feldman, H.I., Kusek, J.W., DeFilippi, C.R., Wolf, M.S., Shafi, T., Go, A.S., Bansal, N. and CRIC Study Investigators (2019) Cardiac Biomarkers and Risk of Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: The CRIC Study. *Journal of the American Heart Association*, **8**, e012200. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012200>
- [35] Tirmenstajn-Jankovic, B., Dimkovic, N., Perunicic-Pekovic, G., Radojicic, Z., Bastac, D., Zikic, S. and Zivanovic, M. (2013) Anemia Is Independently Associated with NT-ProBNP Levels in Asymptomatic Predialysis Patients with Chronic Kidney Disease. *Hippokratia*, **17**, 307-312.
- [36] Ducros, J., Larifla, L., Merault, H., Galantine, V., Bassien-Capsa, V. and Foucan, L. (2020) N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Malnutrition in Patients on Hemodialysis. *International Journal of Nephrology*, **2020**, Article ID: 9528014. <https://doi.org/10.1155/2020/9528014>
- [37] Bednarek-Skublewska, A., Zaluska, W. and Ksiazek, A. (2010) The Relationship between Serum Level of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Nutritional Status, and Inflammation in Chronic Hemodialysis Patients. *Clinical Nephrology*, **73**, 14-20. <https://doi.org/10.5414/CNP73014>
- [38] Lee, Y.J., Song, B.G., Kim, M.S., Cho, S., Chun, W.J., Oh, J.H. and Kim, S.R. (2013) Interaction of Malnutrition, N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Ventricular Remodeling in Patients on Maintenance Hemodialysis. *Clinical Nephrology*, **79**, 253-260. <https://doi.org/10.5414/CN107684>
- [39] Schwermer, K., Hoppe, K., Radziszewska, D., Klysz, P., Sawatiuk, P., Nealis, J., Kałużna, M., Kaczmarek, J., Baum, E., Lindholm, B., Pawlaczek, K. and Oko, A. (2015) N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide as a Marker of Hypervolemia and Predictor of Increased Mortality in Patients on Hemodialysis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, **125**, 560-569. <https://doi.org/10.20452/pamw.2969>
- [40] Bansal, N., Katz, R., Dalrymple, L., De Boer, I., DeFilippi, C., Kestenbaum, B., Park, M., Sarnak, M., Seliger, S. and Shlipak, M. (2015) NT-ProBNP and Troponin T and Risk of Rapid Kidney Function Decline and Incident CKD in Elderly Adults. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **10**, 205-214. <https://doi.org/10.2215/CJN.04910514>
- [41] Bruch, C., Reinecke, H., Stypmann, J., Rothenburger, M., Schmid, C., Breithardt, G., Wichter, T. and Gradaus, R. (2006) N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Kidney Disease and Outcome in Patients with Chronic Heart Failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **25**, 1135-1141. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2006.05.006>
- [42] 马洪珍, 周军, 高飞, 等. NT-ProBNP 联合可溶性 ST2 蛋白对老年慢性肾脏病合并心力衰竭病人的诊断价值[J]. 实用老年医学, 2023, 37(5): 459-463, 469.
- [43] Palmer, S.C., Yandle, T.G., Frampton, C.M., Troughton, R.W., Nicholls, M.G. and Richards, A.M. (2009) Renal and Cardiac Function for Long-Term (10 Year) Risk Stratification after Myocardial Infarction. *European Heart Journal*, **30**, 1486-1494. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp132>
- [44] Wang, K., Zelnick, L.R., Anderson, A., Cohen, J., Dobre, M., Deo, R., Feldman, H., Go, A., Hsu, J., Jaar, B., Kansal, M., Shlipak, M., Soliman, E., Rao, P., Weir, M., Bansal, N. and CRIC Study Investigators (2020) Cardiac Biomarkers and Risk of Mortality in CKD (The CRIC Study). *Kidney International Reports*, **5**, 2002-2012. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.08.028>
- [45] Gromadziński, L., Januszko-Giergielewicz, B., Czarnacka, K. and Pruszczyk, P. (2019) NT-ProBNP in the Prognosis of Death or Need for Renal Replacement Therapy in Patients with Stage 3-5 Chronic Kidney Disease. *Cardiorenal Medicine*, **9**, 125-134. <https://doi.org/10.1159/000496238>
- [46] Şimşek, M.A., Değertekin, M., Türercabbar, A., Hünük, B., Aktürk, S., Erdoğan, S., Mutlu, B. and Kozan, Ö. (2020) NT-ProBNP Level in Stage 3-4 Chronic Kidney Disease and Mortality in Long-Term Follow-Up: HAPPY Study Subgroup Analysis. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*, **48**, 454-460. <https://doi.org/10.5543/tkda.2020.57746>
- [47] Fu, S., Luo, L., Ye, P., Yi, S., Liu, Y., Zhu, B., Wang, L., Xiao, T. and Bai, Y. (2013) The Ability of NT-ProBNP to Detect Chronic Heart Failure and Predict All-Cause Mortality Is Higher in Elderly Chinese Coronary Artery Disease Patients with Chronic Kidney Disease. *Clinical Interventions in Aging*, **8**, 409-417.

- <https://doi.org/10.2147/CIA.S42700>
- [48] Tang, W., Zhang, Y., Wang, Z., Yuan, X., Chen, X., Yang, X., Qi, Z., Zhang, J., Li, J. and Xie, X. (2023) Development and Validation of a Multivariate Model for Predicting Heart Failure Hospitalization and Mortality in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis. *Renal Failure*, **45**, 2255-2686. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2023.2255686>
- [49] David, S., Kümpers, P., Seidler, V., Biertz, F., Haller, H. and Fliser, D. (2008) Diagnostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-ProBNP) for Left Ventricular Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease Stage 5 on Haemodialysis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, **23**, 1370-1377. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm700>
- [50] Voroneanu, L., Siroopol, D., Nistor, I., Apetrii, M., Hogas, S., Onofriescu, M. and Covic, A. (2014) Superior Predictive Value for NTproBNP Compared with High Sensitivity CTnT in Dialysis Patients: A Pilot Prospective Observational Study. *Kidney & Blood Pressure Research*, **39**, 636-647. <https://doi.org/10.1159/000368452>
- [51] Yeung, S.M.H., Van Londen, M., Nakshbandi, U., Said, M.Y., Eisenga, M.F., Hepkema, B.G., Nolte, I.M., Berger, S.P., De Borst, M.H. and Bakker, S.J.L. (2020) Pretransplant NT-ProBNP, Dialysis Vintage, and Posttransplant Mortality in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*, **104**, 2158-2165. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003125>
- [52] Oterdoom, L.H., De Vries, A.P., Van Ree, R.M., Gansevoort, R.T., Van Son, W.J., Van Der Heide, J.J., Navis, G., De Jong, P.E., Gans, R.O. and Bakker, S.J. (2009) N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Mortality in Renal Transplant Recipients Versus the General Population. *Transplantation*, **87**, 1562-1570. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181a4bb80>
- [53] Matsushita, K., Sang, Y., Ballew, S.H., Astor, B.C., Hoogeveen, R.C., Solomon, S.D., Ballantyne, C.M., Woodward, M. and Coresh, J. (2014) Cardiac and Kidney Markers for Cardiovascular Prediction in Individuals with Chronic Kidney Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **34**, 1770-1777. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303465>