



Papers in Press. Published July 18, 2019 as doi:10.1373/clinchem.2018.289371  
The latest version is at <http://clinchem.aaccjnls.org/cgi/doi/10.1373/clinchem.2018.289371>

Clinical Chemistry 65:9  
000-000 (2019)

## Q&A

## Role of BNP vs NT-proBNP Testing in the Age of New Drug Therapies: Sacubitril-Valsartan

Moderator: Fred S. Apple<sup>1,2,3\*</sup>

Experts: Lori B. Daniels,<sup>4</sup> James Januzzi,<sup>5,6,7</sup> Torbjørn Omland,<sup>8,9,10</sup> Jordi Ordóñez-Llanos-Llanos,<sup>11,12</sup> and Allan Jaffe<sup>13,14</sup>

### 在新药沙库巴曲缬沙坦治疗的时代下，BNP与NT-proBNP检测的角色定位

译：杨晨辰 校对：王楠

沙库巴曲缬沙坦(诺欣妥)是一种包含血管紧张素受体抑制剂和脑啡肽酶(NEP)抑制剂(沙库巴曲)的复合药物。它能显著降低慢性心衰患者(NYHA心功能分级II-IV)和射血分数降低心衰(HFrEF)患者的心血管死亡风险和心衰住院风险。自该药物被应用于HFrEF治疗以来,遇到的最普遍的困惑为:由于诺欣妥可能会干扰BNP的清除或降解,与NT-proBNP检测结果相比,使用这种药物治疗是否会使B型利钠肽(BNP)检测结果的解读复杂化?目前针对这一问题的临床和分析性研究有限。此外,临床实验室使用的各种BNP和NT-proBNP检测试剂并未在临床试验和研究中得到充分评估。何种试剂适用于接受诺欣妥治疗后的患者仍缺乏足够的研究。在本文中,五位来自美国和欧洲的专家就这个疑问发表了他们的看法。

**问题一:在患者服用诺欣妥期间,随着时间的推移,BNP和NT-proBNP浓度似乎都是降低的,因此BNP和NT-proBNP检测结果的差异只是一个早期现象吗?**

#### James Januzzi:

在PARADIGM-HF试验中,患者服用诺欣妥后NT-proBNP值急剧下降,然后随着时间的推移持续下降,直到试验结束。在试验结束时,依那普利组和诺欣妥组的NT-proBNP都出现了缓慢、渐进的下降。这种现象反应了两种可能性的其中一种。首先,可能是在试验结束时,非完成者(患者退出或者死亡)的剔除导致NT-proBNP的进一步下降(退出或死亡的病情较重患者可能具有较高的NT-proBNP)。另外,两种治疗方法(血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂)的治疗时间越长,患者趋于稳定,结果导致NT-proBNP和BNP的合成和释放减少。

与NT-proBNP相比,BNP的浓度呈急性上升趋势,虽然幅度不大,但是效果十分显著。PARADIGM-HF受试者BNP浓度上升约19%(西门子检测试剂)。但是仍存在很大的异质性:14%的患者根本没有升高,而18%的患者升高两倍,6%的患者升高三倍。因此,与诺欣妥相关的BNP浓度增长是不可预测的。试验结束时BNP浓度“下降”不能解释为NEP抑制的“逃逸”,因为本质上BNP与NT-proBNP的减少应当是平行的。这一结果表明,它与NT-proBNP下降的原因相同:非完

成者的移除或完成试验的患者情况趋于稳定。它无法提供任何关于患者BNP浓度在诺欣妥治疗下的长期表现的信息。虽然更高浓度的BNP可能抑制NEP的活性,但是在PARADIGM试验中的浓度远低于产生阈值效应的浓度值(超过900 ng/L)。

必须指出的是,诺欣妥在PARADIGM-HF和PARAMOUNT试验中,只用一种商业化BNP检测试剂:即西门子BNP检测试剂。2018年发表在《美国心脏病学会杂志》上的一篇文章提到,不同的检测方法所观察到的变化程度必然存在着异质性。这个现象十分合理,它反映了各种BNP免疫测定试剂的不同检测位点,因为NEP的裂解位点分布于BNP分子上的不同区域。

关于诺欣妥对BNP和NT-proBNP的影响速度、是否受剂量影响以及这两种标志物在更加频繁采样时的表现,我们知之甚少。在PARADIGM试验中,分别在第0、1和9个月进行检测。由于测量之间的间隔时间比较长,目前尚不清楚BNP浓度是否会出现进一步升高并随后发生下降,或者NT-proBNP是否会出现进一步下降后又再次升高。PROVE-HF研究(NCT02887183)将检测794名开始服用诺欣妥患者的BNP/NT-proBNP浓度值,该研究使用了许多检测BNP不同区域的BNP检测试剂,以及NT-proBNP和proBNP1-108检测试剂。此外,对于接受了NEP抑制治疗的稳定型患者,其体内的BNP反应动力学也将被研究。

#### **Jordi Ordonez-Llanos:**

在PARADIGM-HF试验中,与依那普利组相比,诺欣妥组中射血分数降低的心衰患者有较高的BNP浓度和较低的NT-proBNP浓度。BNP浓度的增加归因于NEP的抑制,而NT-proBNP浓度的减少反映了心脏状况的改善,因为NT-proBNP对NEP的作用并不敏感。患者接受诺欣妥治疗后的8-10周后,BNP浓度最大增加了约20%,但在8个月的药物治疗后可以忽略不计。相比之下,NT-proBNP浓度随时间持续下降了约30%。BNP的升高是一个早期现象,并且随着时间的推移而趋于下降。从现有数据来看,我们不能确定这一趋势是由于心衰状态的改善、BNP合成和分泌过程中体内平衡的重置亦或是其它原因(例如剔除不能耐受最大剂量的患者)所导致的。

在PARADIGM-HF试验中,诺欣妥组的患者的BNP浓度变化小于其他药物的临床试验。观察到的浓度变化低于BNP本身的生物变异(BV)。在稳定的慢性心衰患者中,BNP三周的BV为22%,而3个月的BV为29%。PARADIGM-HF试验患者的平均左室射血分数或NYHA心功能分级的分布与纳入BV研究的患者相似。有必要强调的是,在一些患者中,我们很难确定诺欣妥组的患者的BNP变化是由治疗效果还是由BV导致的。积极的一面是,使用诺欣妥导致的BNP浓度的增加

并不会干扰对于急性心衰的诊断。通常急性心衰患者的BNP浓度大于500 ng/L。

#### **Allan Jaffe:**

我认为诺欣妥对BNP检测的影响被夸大了。该药物似乎对其他蛋白质例如心房利钠肽(ANP)、肾上腺髓质素和Substance P的影响更大。它对BNP和NT-proBNP检测的轻微影响可能是由于糖基化的增加,导致这两种方法检测结果差异,而非对肽本身的影响。这种轻微影响可能会持续一段时间,但只有在早期会引起临床混淆。

#### **Torbjørn Omland:**

在PARADIGM-HF试验中,BNP浓度在患者接受诺欣妥治疗后升高,但升高幅度较小,并随时间逐渐降低。在依那普利组中,患者BNP浓度的降低在第一个月最为明显,但从四周到8个月的随访发现,依那普利组患者BNP浓度降低没有诺欣妥组明显。这一结果表明诺欣妥可能对BNP浓度的影响随着时间的推移而降低,但这需要更长时间的随访来验证这一假设。值得注意的是,BNP浓度初始升高后的降低可能反应了患者接受诺欣妥治疗期间,血流动力学的改善和心室壁压力的降低,以及NEP抑制作用的减弱,也可能是两者同时作用。

#### **Lori B. Daniels:**

我不认为接受诺欣妥治疗的患者的BNP和NT-proBNP检测差异只是一个早期现象。虽然在PARADIGM-HF试验的四周时,检测差异比较明显,但这种差异一直持续到8个月。BNP和NT-proBNP在四周后呈稳定下降趋势,这种下降趋势同样存在于依那普利组。因此,利钠肽(NP)随时间下降的现象很可能反应了药物的有利作用,导致BNP和NT-proBNP的产生和释放减少,而不是诺欣妥药效减退导致的。此外,虽然BNP浓度值下降了约20%,但是仍然高于基线(接受诺欣妥治疗之前的BNP浓度)。

**问题二:如果接受诺欣妥治疗的患者只检测BNP,您是否觉得BNP和NT-proBNP之间的检测差异将对的临床诊断带来困扰?如果是,会在什么情况下发生?**

#### **James Januzzi:**

是的,会带来困扰。我已经看到了一些服用诺欣妥的稳定型患者却接受过度治疗的案例,这些治疗决策是基于BNP大幅上升的情况,BNP反应了心脏代偿失调。接受诺欣妥治疗的患者BNP浓度值升高并不一定发生了代偿失调,而增加此类患者的利尿剂用量可能会导致灾难性的后果。在PARA-

DIGM-HF试验中,在没有代偿失调的情况下,14%的受试者BNP浓度增加了2倍,6%的受试者BNP浓度增加了3倍。所以许多临床医生很难忽视这个现象。

评估此类患者的状况是否稳定,临床判断和细致的身体检查至关重要,我们有数据表明,在这些接受诺欣妥治疗的患者中,BNP增长幅度最高的患者有着更高的BNP初始值,他们有着更高的失代偿风险。我们没有数据表明患者代偿失调时,BNP数值具体升高多少。在急诊医学领域中有种假设:急性心衰患者的BNP数值会升高到一定程度,所以不难区分患者是否发生了代偿失调。

临床医生需要意识到,我们难以预期BNP上升的幅度,因为这取决于我们所用的BNP检测方法,以及在接受诺欣妥治疗的代偿失调和情况稳定的患者中BNP的表现如何。如缺乏这些意识可能会造成严重的后果。我们使用的BNP检测试剂似乎都受NEP抑制影响,其中部分试剂受影响程度更高。有时同样的患者样本在一种检测试剂显示BNP浓度升高的情况下,另外的检测试剂却显示BNP浓度没有变化,甚至下降。考虑到NEP抑制作用的机制,可以推断这些BNP浓度较高的患者是在NEP抑制效用启动后,BNP有大幅度的“增加”。诺欣妥对NT-proBNP的影响则更容易预测。所有的NT-proBNP检测试剂(经罗氏检测试剂验证)的检测结果都呈下降的趋势,NT-proBNP初始浓度较高的患者的降幅最大,这意味着患者心室负荷的减轻。PROVE-HF试验数据应该有助于我们理解BNP和NT-proBNP在不同情况下的表现。

#### **Jordi Ordonez-Llanos:**

诺欣妥是第一种使心衰患者的BNP和NT-proBNP非平行变化的药物。管理诺欣妥治疗的医生必须知道,患者接受诺欣妥治疗初期BNP浓度值会有适度增加,并在随后的治疗中逐渐降低,而NT-proBNP浓度在整个治疗过程中呈下降的趋势。认识到BNP和NT-proBNP之间缺乏平行性,可以避免诊断混淆。但是NEP抑制对BNP检测带来的影响也存在着差异,这取决于BNP检测试剂。与识别表位对NEP水解不敏感的BNP检测试剂相比,对NEP水解敏感BNP检测试剂会得到不同的检测结果。相比之下,虽然NEP抑制与NT-proBNP(推测是proBNP)糖基化程度增加有关,这可能会影响proBNP生成BNP和NT-proBNP的速率,但无论是proBNP还是NT-proBNP似乎都不受NEP的直接影响。从理论上讲,那些识别对NEP作用不敏感的表位的NT-proBNP、proBNP和BNP检测试剂将是首选。所以NT-proBNP检测试剂似乎是最值得推荐的。

#### **Allan Jaffe:**

在我看来,唯一会困扰的是在治疗初期使用利钠肽来监测治疗效果。我们多数觉得没必要这样做,因为临床症状通常十分

明显。很明显在治疗早期,BNP值略有上升,而NT-proBNP值会降低,可能是因为药物起效了。在这之后,需要重新建立BNP的基线值,BNP检测可能将不会受到影响。心衰病情加重或代偿变化通常伴有明显的症状,不太可能被诺欣妥的任何潜在影响而削弱。

#### **Torbjørn Omland:**

在PARADIGM-HF试验中,诺欣妥治疗会促使患者BNP适当升高,循环NT-proBNP则显著降低。如果对这种早期的现象缺乏认知,可能会对接受诺欣妥治疗患者的BNP检测结果感到困惑。例如,如果在患者接受诺欣妥治疗的初期,BNP浓度增加被解释为心衰代偿失调,那么提高心衰药物的使用量可能是不合适的,甚至有时候会对患者有害。但是,在诺欣妥达到目标剂量后,BNP可能会稳定性下来,该浓度可以作为进一步监测的新“基线”。因为检测的BNP既依赖于患者心室壁压力(诺欣妥可有效降低心室壁压力),也受NEP抑制影响(NEP可增加循环BNP浓度),所以解释这些变化会比较困难。

对那些已接受诺欣妥治疗的患者是否发生心衰代偿失调的诊断,问题会少一些。如果能获得这类患者BNP基线值,BNP和NT-proBNP之间的检测差异则不太可能造成主要事件的诊断混淆。在急性代偿失调的情况下,BNP升高通常更加显著,不太可能像诺欣妥那样,只引起患者BNP适度升高。尽管如此,临床医生仍需谨慎解释接受诺欣妥治疗的患者的BNP检测结果。

#### **Lori B. Daniels:**

随着我们意识到患者接受诺欣妥治疗后的BNP和NT-proBNP的预期模式,大多数混淆是可以避免的。临床医生应当了解患者在开始接受诺欣妥治疗的4周内,BNP浓度值会升高约20%。在患者开始治疗的四周后,重新调整BNP浓度的基线值可以避免诊断混淆。当患者出现症状时,应当考虑整个临床情况,而不是仅考虑一个标志物的浓度值。

#### **问题三: GUIDE-IT的结果是否影响您接受诺欣妥治疗患者的BNP和NT-proBNP差异的看法?**

#### **James Januzzi:**

GUIDE-IT试验并没有说明接受诺欣妥治疗的患者BNP和NT-proBNP之间的差异。该试验中很少有参与者使用了诺欣妥。

我们发表在《美国心脏病学会杂志》上的一篇文章表明,在GUIDE-IT试验中,无论治疗方案如何,NT-proBNP浓度的变化可以作为心室反重构的强力预测因子,这种预后是基于

NT-proBNP是否低于1000 ng/L而进行判断的。NT-proBNP的变化是临床事件(包括心衰住院或心血管死亡)的最强预测因子之一。尽管GUIDE-IT试验的结果并没有说明NT-proBNP在“指导”心衰治疗中的作用,NT-proBNP作为慢性心衰的预后因子,仍然是第一类推荐等级。此外,Zile和他的同事(JACC 2018)的研究表明,在PARADIGM-HF研究中显示,NT-proBNP的长期趋势是最强的单因素预测因子,比治疗方案本身更重要。在PARADIGM-HF实验中,那些30天内NT-proBNP值降到1000 ng/L以下的患者,被认为有更低的不良事件发生率。相比依那普利组,诺欣妥组患者的NT-proBNP浓度更有可能降到这个目标值以下。

#### Jordi Ordonez-Llanos:

GUIDE-IT对HFrEF患者进行了检查,以确定与常规护理相比,通过NT-proBNP指导的治疗是否能够减少不良事件的发生。但是由于该研究两个受试组的不良事件的发生率缺乏显著差异,该研究被提早终止了。人们通过这一结果可能会质疑NT-proBNP作为反映心衰状态的生物标志物的准确性,进一步说,NT-proBNP能否作为反映心衰状态的生物标志物。尽管这一结果令人失望,NT-proBNP作为心衰标志物,仍在接受诺欣妥治疗患者中发挥着关键作用。为什么?因为使用诺欣妥患者的NT-proBNP浓度反映了心脏对诺欣妥的反应,正如PARADIGM-HF和GUIDE-IT研究结果所示,无论患者接受何种治疗(依那普利和诺欣妥),当NT-proBNP浓度降到1000 ng/L以内时,能有效降低患者不良结局和逆转心脏重构。

#### Allan Jaffe:

一点也不。该试验没有得出各组间NT-proBNP有显著差异的结论,因此要么是研究人员没有因为NT-proBNP的变化而增强治疗,要么就是多数经验丰富的临床医生即使没有NT-proBNP指导的情况下,他们的治疗手段也是相当积极的。尽管如此,NT-proBNP在心衰加重或成功治疗后的变化如此之大,如果有人还是想用利钠肽来检测患者,这两种方法都是可以的。GUIDE-IT对我而言,只表明经验丰富的心衰专家不依赖监测利钠肽来治疗患者。

#### Torbjørn Omland:

在GUIDE-IT实验中,以NT-proBNP为指导的治疗策略未能改善心衰和射血分数降低患者的不良结局。但是,这项试验的结果不能代表真实的情况,因为对照组的患者也同样发生了NT-proBNP显著降低的情况。尽管这些发现提出了关于连续监测患者BNP和NT-proBNP浓度值的问题,但是它们并没有影响我对接受诺欣妥治疗患者的BNP和NT-proBNP之间差异的看法。

#### Lori B. Daniels:

并没有。出于许多原因,GUIDE-IT可能并未反映典型的“真实”情况。在GUIDE-IT试验中,两个试验组都得到了良好及频繁的治疗护理,比常规治疗更加积极。因此,以NT-proBNP为指导的治疗手段,并没有改变干预组的治疗模式。GUIDE-IT中,两个试验组都同样发生NT-proBNP下降的情况,大约50%的受试者的NT-proBNP浓度降到1000 ng/L以下。因此,两个试验组治疗效果相似并不意外。PARADIGM-HF试验也有相同的结论,依那普利组和诺欣妥组的患者NT-proBNP浓度降到1000 ng/L以下时,都有效降低了不良结局。GUIDE-IT中,两个受试组有相同数量的患者都达到了这个目标;而PARADIGM-HF试验中,诺欣妥组达到这个目标的人数是依那普利组的两倍。

#### 问题四:鉴于BNP检测试剂缺乏标准化,您认为对于受诺欣妥影响的利钠肽片段的了解是否有助于更好的使用这项检测来监控治疗效果?

#### James Januzzi:

我们需要更多数据来了解诺欣妥如何影响所有的NPs,包括ANP、BNP、NT-proBNP、MR-proANP和proBNP1-108。目前还未完全了解NEP抑制如何影响这些多肽的。

多数商业化和快上市的BNP检测方法都会被NEP抑制影响而导致结果上升,因为NEP作用于BNP上的多个位点,意味着检测或捕获位点在BNP降解区域上的检测试剂都会受到影响。这点我们不太确定,因为迄今为止唯一被评估过的是西门子BNP检测试剂。未公开的数据显示,许多BNP检测试剂或多或少会受到影响。临床医生不应当将PARADIGM-HF试验的结论套用到临床实践中。目前尚不清楚不受NEP影响的BNP试剂是否会被开发。因为完全可以使用NT-proBNP用来监测及预后,我不认为体外诊断公司会有足够的科学兴趣去开发这方面的诊断试剂。人们可能想知道哪种上市的BNP检测试剂在NEP抑制的影响下,检测结果上升最多,因为这会揭示哪种形式BNP会受诺欣妥影响。尽管NEP活性减弱会导致BNP浓度水平的显著上升,但我不确定明确诺欣妥特异性的BNP会有多么重要的意义,因为BNP可能是在起始阶段充当NEP的“接收器”,与之结合并降低其活性。

对于NT-proBNP而言,其在PARADIGM-HF试验中的变化具有高度的预后价值,尤其在治疗后患者结局的预后,是最强的单因素预测因子。

关于NT-proBNP随时间推移的持续性变化的情况,如前所述,我们现有的数据表明不同厂家的NT-proBNP试剂表现出了更好的一致性,虽然仍存在一定程度的差异,但是都呈下降趋势。而NT-proBNP浓度降低发生的时间有“多快”、持续

时间的长短以及这种变化是否依赖于药物剂量,都是十分重要的问题。NT-proBNP的浓度发生变化,与心脏结构和功能的改变、患者的症状、生活质量及最终结局的相关程度,都是PROVE-HF试验的研究焦点。在这项试验中,“NT-proBNP变化量”将与患者左心室重构指数、症状的严重程度、生活质量以及预后的变化相关联。使用诺欣妥是否影响NT-proBNP也将会在PROVE-HF试验中探讨。如前所述,诺欣妥治疗可能会影响NT-proBNP的N-末端的糖基化程度。研究显示心衰的严重程度会导致糖基化的改变,促使Corin蛋白酶裂解proBNP1-108释放NT-proBNP和BNP,从而促使更多的游离BNP产生。现在仍不确定诺欣妥以何种方式促使心肌细胞糖基化proBNP1-108的减小,从而释放“更多”的BNP。理论上N-末端O糖基化的减少会使不同NT-proBNP检测结果出现差异,因为目前唯一的商业化NT-proBNP检测试剂所用的抗体的识别区域高度糖基化。

与NT-proBNP相比,BNP检测方法在临床应用方面的模糊性要大得多。我基本同意FDA对诺欣妥的附加说明,即NT-proBNP检测更适合用于评估和治疗接受NEP抑制治疗的患者。PROVE-HF试验将会涉及以下问题:哪种形式的BNP浓度上升最多?NT-proBNP是否发生了某种改变?BNP是否会受到诺欣妥的影响,亦或是ANP等其它多肽,是否受诺欣妥药物作用的影响?

#### **Jordi Ordonez-Llanos:**

外周循环中的BNP是以混合形式存在的,通过半衰期较短的BNP1-32裂解形成多个BNP碎片。此外,许多BNP检测试剂的识别表位包含NEP降解BNP的位点。最近已经证明,接受诺欣妥治疗的患者BNP浓度变化不仅取决于人体分泌BNP的生理机制,还取决于BNP的检测方法。BNP检测试剂识别的大多数具有免疫活性的多肽是它的前体proBNP。它具有生物活性并且对NEP介导的水解反应不敏感。现在的问题是,我们真的需要正确评估诺欣妥对BNP检测的影响吗?

目前有两项研究可以回答这个问题。第一项研究使用了可以识别完整的循环BNP1-32的科研试剂盒。该试剂盒使用的抗体对识别位点分别位于BNP分子的两端(aa1-13和aa26-32)。它能识别完整的BNP1-32分子,仅与BNP2-32片段有交叉反应(该片段在外周循环中会被迅速清除);与糖基化和非糖基化的proBNP没有交叉反应。该试剂盒检测检出的BNP1-32浓度比商业化BNP检测试剂盒检测结果低40-50倍。但是该试剂尚未在接受NEP抑制治疗的患者中得到验证。第二个是使用可以同时检测BNP、糖基化和非糖基化的proBNP的检测试剂盒。在慢性心衰患者中,糖基化的proBNP是主要存在形式;在急性心衰患者中,非糖基化的proBNP是主要存在形式,并且它对NEP不敏感。它是“单抗原决定簇免疫夹心法”的BNP检测试剂盒,但是缺少接受诺欣

妥治疗的HFrEF患者的相关数据。定于2019年10月底一项PROVE-HF试验(NCT02887183),将使用3种商业化试剂盒检测接受诺欣妥治疗的患者的BNP浓度。这项试验的结果有望帮助我们了解不同BNP检测试剂盒的效用。

#### **Allan Jaffe:**

临床医生需要了解他们所使用的BNP检测试剂盒,并且正确认识由于检测缺乏标准化所带来的影响,这是非常重要的。我毫不怀疑,理解利钠肽降解产生的多种片段的生物特性,将为生物学和药物开发提供重要的见解。目前,我们使用的质谱检测法对大多数临床患者的特定NPs片段的检测灵敏度还不够。也许正是该原因,我们很难确定这些片段的诊断及预后意义。在我们有足够的信息之前,还需要更多的工作以及更灵敏的检测方法来确定是哪一种利钠肽片段,能更好地帮助临床诊断及预后。

#### **Torbjørn Omland:**

常规的BNP检测试剂能够检测完整的proBNP,BNP和更小的BNP片段,检测试剂之间有着不同的交叉反应性。proBNP的糖基化作用也会影响交叉反应的程度。于是,不同的BNP检测试剂会提供一些补充的信息。理论上,了解这些利钠肽片段是否受诺欣妥影响,可以更好地帮助我们解释BNP的检测结果。例如有数据显示完整的proBNP能够抵抗NEP的作用。因此,相比那些只检测BNP试剂盒,能够检测proBNP的BNP检测试剂盒,理论上更适合用来监控诺欣妥的血液动力学影响。相反,只检测BNP碎片的试剂盒可以帮助我们了解NEP抑制后的影响。所以简单的解决方案就是使用NT-proBNP检测。

#### **Lori B. Daniels:**

我们已从体外模型中得到了一些数据。我认为,与了解受诺欣妥影响的特定的利钠肽片段相比,更重要的是使用不同的检测试剂积累大量“真实世界”的临床数据,从而更全面地了解在开始使用诺欣妥和持续使用过程中,患者的BNP浓度变化百分比。虽然了解利钠肽的不同片段在生理学上是有帮助的,但它只是接受诺欣妥治疗患者BNP浓度升高的众多因素之一,真实的临床数据是不可替代的。我们已经开始积累这些重要的数据,Ibrahim和他的同事们最近发表了一篇研究,关于在稳定的心衰门诊病人中,诺欣妥对不同种类的利钠肽浓度影响。该研究使用了不同的BNP检测试剂,结果发现每种检测试剂的表现都有所不同,而MR-proANP,NT-proBNP和proBNP1-108浓度在诺欣妥使用初期和持续使用过程中,以更可预测的方式下降。像这样的研究能够帮助我们在实际临床实践中更好地解释利钠肽的浓度结果。

### 问题五：是否有其他的商业化的检测方法或新的标志物可以用于检测诺欣妥治疗的患者？

#### James Januzzi:

迄今已有许多其他标志物似乎会因诺欣妥治疗发生变化，在某些情况下，这些标志物的变化显著，并且与病人的预后结局相关。ST2作为一个预后的标志物，它的浓度水平反映了患者心血管紧张和纤维化的情况。与依那普利相比，诺欣妥会使ST2的浓度下降，患者结局明显改善。就像BNP/NT-proBNP的变化一样，我们没必要知道ST2的改变是否预示患者的心血管紧张和纤维化的情况得到改善。在PARADIGM-HF试验中，诺欣妥会使超敏TnT的浓度下降。与NT-proBNP和ST2一样，超敏TnT预示患者左室重构和结局。因此，超敏TnT似乎可以在用于患者诺欣妥治疗的监测。然而，我对此不太确定。尽管诺欣妥的影响对于TnT的影响在统计学上影响显著，但是与proBNP和ST2相比，它的临床表现不够显眼，接受诺欣妥治疗的患者在9个月内超敏TnT的浓度只变化了1 ng/mL。超敏TnT试剂能否检测出更大的差异还有待商榷。还有一些其他的标志物也会因诺欣妥治疗而下降，包括胶原生物标志物和基质金属蛋白酶，它们都与患者的心室重构有关。我们还有一些有趣的数据，关于一种新兴的心脏舒张功能的标志物（胰岛素样受体蛋白7，IGFBP7）也受诺欣妥影响，该标志物与肥胖和代谢密切相关。PARAMOUNT研究发现，与依那普利相比，对于接受诺欣妥治疗的射血分数保留型心衰患者，其IGFBP7水平与心脏舒张功能密切相关，并且浓度水平会因诺欣妥而降低。这项结果表明，NEP抑制治疗会通过某种上游机制降低衰老相关分泌表型的释放频率，也可能是IGFBP7的释放被某种机制直接抑制。

#### Jordi Ordóñez-Llanos:

是的，可以通过检测BNP和NT-proBNP以外的NPs，以及其他与心衰的病理生理途径相关的标志物。一项研究发现接受诺欣妥治疗的患者ANP浓度升高幅度高于BNP（与BNP相比，ANP是更好的NEP底物）。不幸的是，目前临床实验室没有简易的检测ANP的方法。该研究还发现，在整个治疗过程中MR-proANP（目前已有商业化试剂）的浓度下降约10%。PARADIGM-HF试验，分析了约2000位患者的sST2（一种与心脏纤维化和重塑相关的标志物）的基线和连续检测值，并评估它的预后作用。与依那普利相比，诺欣妥组患者的sST2下降幅度更大，上升幅度更小。即使在调整hs-cTnT和NT-proBNP的基线后，sST2浓度基线仍可以预测患者的结局。sST2的浓度与患者不良事件结局呈线性相关，治疗一个月后sST2浓度升高或降低与患者不良事件发生概率升高或降低有关。

#### Allan Jaffe:

有多种标志物可以考虑，但是目前还在探索阶段。首先可以考虑的是ANP或者proANP。诺欣妥对它们的影响似乎远大于BNP。此外，还有一些检测NEP的方法已被开发出来，并且研究表明它在心衰患者中具有预后价值。然而据我所知，这些分析物尚未被用来诊断药物使用时的治疗反应或重要的临床终点。同样，检测substance P或是肾上腺髓质素也在考虑范围之内。此外，这些途径，无论是直接或间接，都可能影响我们在心衰检测领域的各种分析物，例如ST2或半乳糖凝集素-3，但是目前我们还缺乏相关的数据。

#### Torbjørn Omland:

在PARADIGM-HF试验中，尿液环磷酸鸟苷（cGMP）的增加比BNP更加显著，因此可能是评估治疗效果更好的标志物。患者接受诺欣妥治疗后，尿液环磷酸鸟苷cGMP/BNP的比值升高，而且cGMP/BNP比值低的患者有着更高风险。这项发现表明外周循环中ANP和CNP的浓度变化也可能反映了患者对诺欣妥治疗的效果。因为这两个标志物半衰期短，样本需要快速处理，在临床实验室检测这样的标志物是不切实际的。超敏肌钙蛋白是很好的预后指标，并且在PARADIGM-HF中，超敏cTnT浓度在随机给量诺欣妥的患者中通常较低。检测超敏肌钙蛋白可以提供一些NPs检测以外的补充信息。

#### Lori B. Daniels:

可溶性ST2可能对接受诺欣妥治疗患者有潜在的临床应用价值。PARADIGM-HF试验数据表明，在一个月内，可溶性ST2浓度水平有着显著的变化，并且独立地与接受诺欣妥治疗患者的临床结局相关。尤其在最初的4周内，当NT-proBNP迅速下降并且BNP升高时，ST2可以用来临床指导。

### 问题六：是否有必要同时检测诺欣妥治疗患者的BNP和NT-proBNP？如果是，请说明理由。

#### James Januzzi:

一方面来说，建立BNP/NT-proBNP的比值作为监测诺欣妥的治疗效果是一个引人瞩目的想法。虽然我们暂时没有这方面的相关数据，鉴于PARADIGM-HF试验已经表明NT-proBNP的降低，相比其它标志物包括BNP，它更好地预测了患者的结局。因此增加BNP/NT-proBNP的比值不太能增加更多的价值，而且PARADIGM-HF试验最近也已经证明了这个情况。

即便如此，还有需要考虑其他的情况：这些慢性心衰人群中，被测量的循环“BNP”和“NT-proBNP”实际上是未裂解的

proBNP1-108, 可能相对于检测BNP, 检测proBNP1-108 (未裂解的) 浓度变化可能是一项有价值的尝试。

#### Jordi Ordóñez-Llanos:

PARADIGM-HF试验衍生的研究对NT-proBNP和BNP的比值作为接受诺欣妥治疗患者的预后标志物进行了分析。这个比值的下降与患者良好的预后有关, 反之亦然。令人意外的是, 这个比值在依那普利组中, 与患者的预后没有关联。初步的数据进一步表明, NT-proBNP和BNP的比值可能在接受诺欣妥治疗患者中发挥潜在的作用。

作为PARADIGM-HF试验的第二个目标, 研究将分析急性心衰后稳定下来的患者的NT-proBNP/BNP连续变化的情况。这项试验中, 这项比值的数据通过两个商业化试剂检测: 罗氏的NT-proBNP检测试剂和西门子Advia Centaur BNP检测试剂。考虑到BNP的异质性, NT-proBNP的异质性(异质程度较低) 以及接受NEP抑制治疗的患者所检测的分子的异质性, 我们还不能推荐或阻止该比值的系统化使用。但是, 已经许多证据已表明NT-proBNP可以作为心衰患者的预后、风险分级以及指导治疗的标志物可以被单独使用。

#### Allan Jaffe:

有时, 在一种检测试剂给出了极端值的情况下, 可以通过使用另一种试剂的检测结果来帮助理解, 但除此以外, 其他情况下意义不大。关于诺欣妥, 我看到的唯一潜在问题是, 如果在用新药进行治疗的初期检测一种或另一种利钠肽, 临床医生会被这些结果所困扰。如上所述, 通常可以使用患者临床表现和症状来替代利钠肽的检测。

#### Torbjørn Omland:

在诺欣妥治疗的最初一周, NT-proBNP的预期浓度降低和BNP的预期浓度升高均具有临床价值。因此, 两种标志物的比值在理论上可以用于鉴别患者在使用药物早期的反应。但是, 这种比值在临床效用仍然未知。重要的是, 尿cGMP比循环BNP可能更好地反映NEP抑制的影响。

#### Lori B. Daniels:

在患者使用诺欣妥初期, 同时检测两种标志物可能会有一些作用。NT-proBNP可以帮助评估治疗反应, 而BNP可能有助于监测与之相关的部分患者的药物依从性。用药后的4-8周, 当标志物浓度趋于稳定时, 我不认为同时检测这两种有更大的用处。

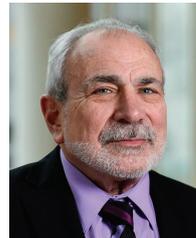
## 专家简介:



**James (Jim) Louis Januzzi, M.D.**  
美国哈佛医学院Hutter家族医学教授;  
麻省综合医院心内科医师;



**Jordi Ordóñez-Llanos, M.D. PhD.**  
西班牙巴塞罗那圣保罗医院高级顾问;  
西班牙巴塞罗那自治大学, 临床生物化学教授



**Allan Jaffe, M.D.**  
美国梅奥诊所检验医学和病理学教授,  
医学/心脏病学教授;  
美国梅奥诊所检验医学和病理学部门CCLS主席



**Torbjørn Omland, Professor**  
挪威奥斯陆大学医学教授;  
挪威阿克什胡斯大学医院医学部心胸内科研究小组组长;  
发行副编辑



**Lori B. Daniels, M.D.**  
美国加利福尼亚大学心血管重症监护单元主任;  
美国加利福尼亚大学心血管医学部医学教授

海肽生物科技（上海）有限公司  
上海市浦东新区高科中路1976号  
1幢C302室，201210

电话：021-6837 0018  
E-mail: [hytestchina@hytest.fi](mailto:hytestchina@hytest.fi)  
[www.hytest.fi](http://www.hytest.fi)

