

# 脑利尿钠肽及 N 末端脑钠肽前体在心肾综合征患者中的应用进展

薛超<sup>1,2</sup> 吴弘<sup>1</sup>

(1. 海军军医大学附属长海医院心内科, 上海 200433; 2. 海军军医大学海军特色医学中心心内科, 上海 200052)

**【摘要】** 心肾综合征早期缺乏典型的症状和体征, 诊断困难, 预后较差, 近年来其与脑利尿钠肽 (BNP) 和 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 之间的关系受到广泛关注。BNP 及 NT-proBNP 在心力衰竭诊断和评估中的价值已得到证实, 肾功能不全也会引起二者增高, 影响对心力衰竭严重程度的判断和评估, 现综述 BNP 及 NT-proBNP 在心肾综合征患者中的应用进展。

**【关键词】** 脑利尿钠肽; N 末端脑钠肽前体; 心肾综合征; 肾功能不全; 心力衰竭

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.06.015

## Brain Natriuretic Peptide and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Application in Cardiorenal Syndrome

XUE Chao<sup>1,2</sup>, WU Hong<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Cardiology, Naval Special Medical Center, Naval Medical University, Shanghai 200052, China)

**【Abstract】** Cardiorenal syndrome lacks typical symptoms and signs in the early stage, which is difficult to diagnose and has a poor prognosis. In recent years, it has been associated with brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), which has attracted much attention. The value of BNP and NT-proBNP in the diagnosis and evaluation of heart failure has been confirmed. Renal insufficiency can also cause the increase of BNP and NT-proBNP, which affects the judgment and evaluation of the severity of heart failure. This article reviews the application progress of BNP and NT-proBNP in patients with cardiorenal syndrome.

**【Key words】** Brain natriuretic peptide; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Cardiorenal syndrome; Renal insufficiency; Heart failure

脑利尿钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 及 N 末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 作为强有力的客观指标已用于对心力衰竭 (心衰) 诊断、严重程度和疗效价值的评估。心衰常并发肾功能不全, 2005 年荷兰学者<sup>[1]</sup> 针对心衰合并慢性肾功能不全 (chronic renal insufficiency, CRI) 两种疾病共存时预后显著恶化的临床及病理生理学改变的特点, 首次提出心肾综合征 (cardiorenal syndrome, CRS) 的概念, 器官之间相互影响的效应逐渐引起重视。研究<sup>[2]</sup> 发现 BNP 在心肾关联中具有重要作用。心衰患者在并发肾功能不全时, BNP 及 NT-proBNP 的临床意义是否会受到影响, 旨在探讨二者血浆浓度水平在 CRS 患者中的价值。

### 1 BNP 及 NT-proBNP 的生物学特性

BNP 是在结构上相同的利钠肽家族中的一种, BNP 主要存在于心脏, 其产生与分泌主要受心室壁张

力的调控, 当心室受到容量、压力负荷刺激后, BNP 表达增强, 释放入血。研究<sup>[3]</sup> 发现心室肌细胞首先合成由 108 个氨基酸残基组成的 pro-BNP, 随后以 1:1 的比例裂解为有生物活性的 BNP 和无生物活性的 NT-proBNP。BNP 由 32 个氨基酸残基构成, 在血中与利尿钠肽受体 A 结合, 发挥利尿、舒张血管、抑制肾素-血管紧张素系统及抑制心血管细胞重构的作用。BNP 在体内的清除主要有主动清除和被动清除两条途径, 主动清除通过与利尿钠肽受体 C 结合在血浆中清除, 被动清除包括通过肽链内切酶降解以及由肾脏清除。BNP 血浆半衰期约为 20 min。NT-proBNP 是由 76 个氨基酸残基组成的 N 末端氨基酸残基。相比于 BNP, 其本身并无生物学活性, 清除只依靠肾脏一条途径, 血浆半衰期为 1~2 h。

心衰是导致 BNP 和 NT-proBNP 水平升高的最常见原因, 但其他非心衰因素也可导致二者的水平升

高,由于 BNP 与 NT-proBNP 均有由肾脏清除这条途径,故二者均可受肾功能影响。相对来说,NT-proBNP 较 BNP 缺乏其他主动清除途径,故既往认为 NT-proBNP 比 BNP 更易受肾功能影响,但目前有研究<sup>[4]</sup>认为 BNP 与 NT-proBNP 在肾脏清除程度相当。其他非心衰因素还包括体重、年龄、肺炎、呼吸衰竭、心肌梗死等。

## 2 BNP 及 NT-proBNP 在 CRS 患者中的应用价值

### 2.1 早期预测心衰患者并发肾功能不全

CRI 是慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者常见的进展性并发症,是其预后不良和死亡的独立预测因子。流行病学研究<sup>[5]</sup>表明,CHF 患者极易合并 CRI,即使出现轻度的肾功能下降,也会给临床治疗带来困难,且预后不良。早期发现和诊断 CHF 合并 CRI 并采取及时有效的防治措施可延缓 CRS 的发生。BNP 及 NT-proBNP 可提供早期诊断和干预的机会。

国内研究<sup>[6]</sup>发现在无肾功能损害的单纯 CHF 组中,BNP 水平升幅不大,而在并发 CRI 早期时,BNP 水平升高显著,说明 BNP 早期诊断 CRI 具有重要价值。李岗峰等<sup>[7]</sup>研究发现 NT-proBNP 诊断 CHF 并发肾功能不全的截断值为 5 318.78 pg/mL,其特异度为 64.2%,灵敏度为 61.8%;法国对 507 例急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)患者进行的一项前瞻性研究<sup>[8]</sup>显示,与肾功能正常的患者相比,存在肾功能不全的 AHF 患者的 BNP 水平更高。二者 BNP 中位数为 1 157.5 ng/L vs 534 ng/L,  $P < 0.01$ 。Pfister 等<sup>[9]</sup>通过对 125 例来自门诊的心衰患者,每 6 个月进行一次肾功能评估。在 18 个月的随访中发现,基线 NT-proBNP 与肾功能恶化(worsening renal function, WRF)显著相关。在包括年龄、基线肾功能、射血分数、纽约心脏协会心功能分级和利尿剂剂量在内的多变量分析中,只有 NT-proBNP 和糖尿病是 WRF 的独立预测因素。在 ROC 曲线分析中,NT-proBNP 用于监测 18 个月内患有 WRF 的患者的 ROC 曲线下面积为 0.80(95% CI 0.72~0.89,  $P < 0.0001$ ),以 696 pg/mL 为临界值,NT-proBNP 的灵敏度为 92.9%,阴性预测值为 96.4%。Takahama 等<sup>[10]</sup>发现在因心衰住院的急性失代偿性心衰患者中,有无 WRF 的患者在住院期间 NT-proBNP 水平没有差异。但 WRF 患者 NT-proBNP/BNP 比值升高,估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)下降,而非 WRF 患者无明显变化。表明在 AHF 患者中,NT-proBNP/BNP 比值升高先于 WRF,可作为 CRS 危险分层的一个潜在有用的生物标志物。

也有研究显示,BNP 联合其他指标可预测心衰患者肾损伤风险。如 Ceyhun 等<sup>[11]</sup>对 157 例急性失代偿

性心衰患者的研究显示,BNP/铁蛋白比值是 AHF 患者发生急性肾损伤的重要预测因素。根据 ROC 曲线分析预测急性肾损伤风险的能力,BNP 最佳临界值为 624.84 pg/mL,灵敏度和特异度分别为 73.2% 和 86.4%;铁蛋白最佳临界值为 53.48 ng/mL,灵敏度和特异度分别为 71.2% 和 79.5%;BNP/铁蛋白的最佳临界值为 9.32,灵敏度和特异度分别为 81.8% 和 93.5%。ROC 曲线下面积分析发现,BNP 为 0.779,铁蛋白为 0.754,BNP/铁蛋白为 0.842。表明 BNP/铁蛋白可以预测 AHF 患者急性肾损伤的风险。

### 2.2 判断 CRS 患者预后

BNP 和 NT-proBNP 作为心衰患者的预后标志物已得到广泛应用。在 Val-HeFT 试验<sup>[12]</sup>中,测定 4 300 例心衰患者在基线时去甲肾上腺素、BNP、醛固酮、血浆肾素活性和内皮素-1,通过多变量分析,BNP 与死亡率关系最为密切。然而,当发生 CRS 时,肾功能不全会影响二者对心衰患者预后的判断。

在单项大型临床研究中,BNP 及 NT-proBNP 的临界值一般选择 eGFR 为 30 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)或 60 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)作为分界线。Horii 等<sup>[13]</sup>在一项前瞻性研究中指出,对于慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD) 1~3 期的患者,BNP 和 NT-proBNP 对于主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的 ROC 曲线下面积是相似的。但对于 CKD 4~5 期,NT-proBNP 的 ROC 曲线下面积 > BNP 的 ROC 曲线下面积,提示对于 CKD 4~5 期的患者,NT-proBNP 是比 BNP 更好的预后标志物。在 eGFR ≥ 30 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)时,计算出全因死亡的最佳临界值,BNP 为 87.0 pg/mL,NT-proBNP 为 258 pg/mL。在 eGFR < 30 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)时,计算出全因死亡的最佳临界值,BNP 为 114.5 pg/mL,NT-proBNP 为 5 809 pg/mL。从临床角度来看,应该注意的是,NT-proBNP 的最佳临界值因肾功能的不同而有很大的变异度。在 ICON 研究<sup>[14]</sup>中,对 720 例出现急性失代偿性心衰患者进行分析,NT-proBNP 水平可预测肾功能受损患者 60 d 的预后。eGFR < 60 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)和 NT-proBNP 水平高于中位数(4 647 pg/L)均预示不良预后,并且二者同时存在提示更大的风险。另一项研究<sup>[15]</sup>还比较了 BNP 和 NT-proBNP 对出现呼吸困难和 eGFR < 60 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)的急诊科患者全因死亡率的影响。NT-proBNP 水平是在调整合并症、肾功能和失代偿性心衰后 1 年死亡率更好的预测指标。

同时多项研究发现,BNP 和 NT-proBNP 下降的患者比未下降的患者预后更好。Wettersten 等<sup>[16]</sup>回顾分析参加 AKINESIS 研究的患者,发现无论是否存在

WRF, BNP 下降的患者均与更好的临床结局和 1 年死亡率相关。只有在 BNP 没有下降的患者中, WRF 才与较差的临床结局相关。Salah 等<sup>[17]</sup>分析来自 6 个不同队列的 1 232 例 AHF 患者 180 d 的预后同样发现无论是否发生 WRF, NT-proBNP 下降超过基线 30% 都预示着死亡率降低。Stolfo 等<sup>[18]</sup>对 122 例临床结局为死亡、紧急心脏移植或再入院治疗的 AHF 患者, WRF 与 BNP 下降之间的关系进行研究。BNP 下降超过基线 40% 的患者在 13 个月后出现临床终点的可能性较小。在 WRF 患者中, BNP 下降超过基线 40% 是对预后的最强预测因素。

可以发现, 无论肾功能如何, BNP 和 NT-proBNP 对心衰患者的预后判断均有重要的价值。尤其是在重度 CKD 患者中, BNP 和 NT-proBNP 升高均预示不良预后, 但二者的最佳临界值因肾功能不同而有很大差异。同时在 CRS 患者治疗过程中, BNP 和 NT-proBNP 较基线下降是对预后的强预测因素。

### 2.3 合并 CKD 患者心衰的诊断及风险评估

心衰是 CKD 患者的持续威胁。BNP 和 NT-proBNP 在临床一直用于心衰的诊断, 根据 2022 年最新《B 型利钠肽及 N 末端 B 型利钠肽前体实验室检测与临床应用中国专家共识》<sup>[19]</sup> (以下简称《共识》) 推荐意见, BNP < 35 ng/L 或 NT-proBNP < 125 ng/L, 可排除 CHF; BNP < 100 ng/L 或 NT-proBNP < 300 ng/L, 可排除 AHF; BNP > 400 ng/L, 可诊断 AHF。而 NT-proBNP 诊断阈值应根据年龄进行分层: < 50 岁患者, NT-proBNP > 450 ng/L; 50 ~ 75 岁患者, NT-proBNP > 900 ng/L; > 75 岁患者, NT-proBNP > 1 800 ng/L。但在 CRI 患者中, 随着 eGFR 的下降, 即使没有心衰, BNP 及 NT-proBNP 也会升高。这会影响二者在 CKD 患者中的诊断价值。

多项研究表明, CKD 患者血浆 BNP、NT-proBNP 升高同样反映心衰的存在和严重程度, 但临界值需根据肾功能调整。首先《共识》<sup>[19]</sup> 中指出, 肾功能不全 [eGFR < 60 mL/(min · 1.73 m<sup>2</sup>)] 的患者, NT-proBNP 诊断心衰临界值应 > 1 200 ng/L, 而 BNP 排除心衰临界值应 < 200 ng/L。Hogenhuis 等<sup>[20]</sup> 研究显示对于住院的心衰患者, 较差的肾功能与升高的 BNP 和 NT-proBNP 水平独立相关。与 BNP 水平相比, 肾功能不全对 NT-proBNP 水平的影响更明显。表明在解释心衰患者的 BNP 和 NT-proBNP 水平时, 应考虑肾功能障碍的影响。Jafri 等<sup>[21]</sup> 在一项横断面研究中发现, 在 CKD 患者中, 随着 eGFR 的降低, 即使没有心衰, BNP 也会升高。在 CKD 3 ~ 5 期 [eGFR < 60 mL/(min · 1.73 m<sup>2</sup>)], 心衰患者和非心衰患者的 BNP 平均水平分别升高

2.5 倍和 1.5 倍。非心衰组 CKD 5 期患者 NT-proBNP 水平是 CKD 3 期患者的 3 倍, 心衰组 CKD 5 期患者 NT-proBNP 水平是 CKD 3 期患者的 4 倍。CKD 组诊断心衰的 BNP 和 NT-proBNP 最佳临界值分别为 300 pg/mL 和 4 502 pg/mL。Lamb 等<sup>[22]</sup> 研究发现 eGFR 每降低 10 mL/(min · 1.73 m<sup>2</sup>), BNP 值升高约 21%, 而 NT-proBNP 值升高 38%。Yang 等<sup>[23]</sup> 研究指出以 BNP 为 858.5 pg/mL 为临界值可以诊断肾功能不全患者的心衰, 其敏感度和特异度分别为 77% 和 72%。Anwaruddin 等<sup>[24]</sup> 在 PRIDE 研究中指出, 在 eGFR < 60 mL/(min · 1.73 m<sup>2</sup>) 的患者中, NT-proBNP 以 1 200 pg/mL 为临界值可以诊断心衰, 灵敏度为 89%, 特异度为 72%。McCullough 等<sup>[25]</sup> 对 1 586 例 CKD 患者进行的前瞻性多中心研究建议, 对于 CKD 3 ~ 5 期的患者, BNP 对 CHF 的诊断阈值应调整为 200 pg/mL。这个临界值在《2019 年欧洲心脏病学会关于使用利钠肽浓度的实用指南》<sup>[26]</sup> 中也被推荐。Harrison 等<sup>[27]</sup> 在 2020 年的一项荟萃分析研究 BNP 和 NT-proBNP 水平与终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 患者的 MACE 之间的关系。ESRD 患者的 BNP 和 NT-proBNP 的阳性临界值与没有肾脏疾病的患者不同。在无症状的 ESRD 患者中, BNP 和 NT-proBNP 水平几乎总是高于肾功能正常的成年人的临界值, BNP 和 NT-proBNP 临界值水平越高, MACE 的风险越大。但该荟萃分析未能得出明确的阳性临界值。

### 2.4 其他生物标志物对合并 CKD 患者的心衰诊断及风险评估

单一生物标志物的研究已经证明在 CKD 中更有用, 更全面的检测方法在识别高危 CKD 患者发生心衰方面可能提供更高的敏感度和特异度。预防心衰的联合队列方程 (pooled cohort equations to prevent heart failure, PCP-HF)<sup>[28]</sup> 对心衰高危个体识别和分层已在普通人群中得到验证, Mehta 等<sup>[29]</sup> 在参加慢性肾功能不全队列 (chronic renal insufficiency cohort, CRIC) 研究的样本中, 对原始的 PCP-HF 进行验证, 发现其在 CKD 特定人群中的表现并不理想, 但加入 eGFR 和尿白蛋白肌酐比值后, 可以提高对 CKD 患者心衰风险的预测能力。Janus 等<sup>[30]</sup> 调查纳入 CRIC 研究的 3 182 例不存在心衰的成年患者, 结果显示, 共有 411 例患者发生心衰, 中位随访时间为 7 年。在建立的含有 4 个生物标志物的模型中, BNP ( $HR = 2.96, 95\% CI 2.14 \sim 4.09$ )、成纤维细胞生长因子 23 ( $HR = 1.74, 95\% CI 1.30 \sim 2.32$ )、纤维蛋白原 ( $HR = 2.40, 95\% CI 1.74 \sim 3.30$ ) 和高敏肌钙蛋白 T ( $HR = 2.89, 95\% CI 2.06 \sim 4.04$ ) 与发生心衰有关。

心衰的发生率随着生物标志物评分的增加而增加,在推导队列和验证队列中的程度相似。证实利用多变量生物标志物方法预测 CKD 发生心衰风险的可行性。

可溶性致癌抑制因子 2 (soluble suppression of tumorigenesis 2, sST2) 是一种诱饵蛋白,由排列在左心室壁和主动脉流出道壁的内皮细胞在生物力学压力下产生。sST2 与心肌细胞和卫星细胞上的白细胞介素-33 受体结合,导致心肌细胞功能障碍和组织纤维化。sST2 水平可作为心衰相关住院和死亡风险的预测因子,并且不受肾功能影响<sup>[31]</sup>。Plawecki 等<sup>[32]</sup>对 2004—2015 年在蒙彼利埃大学医院登记的 218 例 CKD 患者进行回顾性研究。这项研究表明,sST2 水平与心脏重构特征相关,NT-proBNP、超敏肌钙蛋白 T 和 sST2 联合检测对 MACE 有很高的预测性。

### 3 总结与展望

随着 CRS 概念的提出,越来越多的研究证实心肾功能之间的相关性。心衰和心源性猝死是 CKD 患者的主要死亡原因,对 CKD 患者早期诊断心衰、准确判断预后有助于改善其诊疗过程,生物标志物在这一过程中发挥着重要作用。经典的心衰标志物 BNP、NT-proBNP 在 CKD 患者中应用时,其诊断和预后评估会受到肾功能不全的干扰,需要适当调整其临界值。但在不同的研究中,其临界值存在不同的标准,尚缺乏大型的临床研究予以明确,使得在临床应用中具有一定的局限性。同时,值得注意的是,对于 CRS 患者,单独生物标志物对诊断和预后提供的临床价值可能是有限的,制定包括 BNP 和/或 NT-proBNP 在内的多个生物标志物联合应用的具体策略,可能有助于诊断和治疗。

### 参 考 文 献

[1] Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, et al. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited' [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(1): 11-17.

[2] Okamoto R, Ali Y, Hashizume R, et al. BNP as a major player in the heart-kidney connection [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3581.

[3] Nadar SK, Shaikh MM. Biomarkers in routine heart failure clinical care [J]. *Card Fail Rev*, 2019, 5(1): 50-56.

[4] Schou M, Dalsgaard MK, Clemmesen O, et al. Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men [J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2005, 99(5): 1676-1680.

[5] McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, et al. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study [J]. *Circulation*, 2004, 109(8): 1004-1009.

[6] 耿明霞, 殷少华, 马杰. BNP 在诊断慢性心力衰竭患者早期肾功能变化中临床价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(13): 1652-1654.

[7] 李岗峰, 李刘文, 刘璐. 慢性心力衰竭患者血清内源性 Apela, NT-proBNP 及 Cys C 水平与并发肾功能不全的相关性分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(3): 167-171.

[8] Dos Reis D, Fraticelli L, Bassand A, et al. Impact of renal dysfunction on the

management and outcome of acute heart failure: results from the French prospective, multicentre, DeFSSICA survey [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(1): e022776.

[9] Pfister R, Müller-Ehmsen J, Hagemeyer J, et al. NT-pro-BNP predicts worsening renal function in patients with chronic systolic heart failure [J]. *Intern Med J*, 2011, 41(6): 467-472.

[10] Takahama H, Nishikimi T, Takashio S, et al. Change in the NT-proBNP/mature BNP molar ratio precedes worsening renal function in patients with acute heart failure: a novel predictor candidate for cardiorenal syndrome [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(17): e011468.

[11] Ceyhan C, Öztürk M, Küçüksu Z, et al. B-type natriuretic peptide/ferritin ratio as a predictor of the risk of developing acute renal injury in acute decompensated heart failure [J]. *Turk J Emerg Med*, 2021, 21(3): 98-103.

[12] Latini R, Masson S, Anand I, et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT [J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(4): 292-299.

[13] Hori M, Matsumoto T, Uemura S, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal proBNP fragment for cardiovascular events with stratification by renal function [J]. *J Cardiol*, 2013, 61(6): 410-416.

[14] van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Baggish AL, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic Peptide, renal function, and outcomes in acute heart failure: redefining the cardiorenal interaction? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(8): 1621-1627.

[15] deFilippi CR, Seliger SL, Maynard S, et al. Impact of renal disease on natriuretic peptide testing for diagnosing decompensated heart failure and predicting mortality [J]. *Clin Chem*, 2007, 53(8): 1511-1519.

[16] Wettersten N, Horiuchi Y, van Veldhuisen DJ, et al. B-type natriuretic peptide trend predicts clinical significance of worsening renal function in acute heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(12): 1553-1560.

[17] Salah K, Kok WE, Eurlings LW, et al. Competing risk of cardiac status and renal function during hospitalization for acute decompensated heart failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3(10): 751-761.

[18] Stolfo D, Stenner E, Merlo M, et al. Prognostic impact of BNP variations in patients admitted for acute decompensated heart failure with in-hospital worsening renal function [J]. *Heart Lung Circ*, 2017, 26(3): 226-234.

[19] 中国医师协会检验医师分会心血管专家委员会. B 型利钠肽及 N 末端 B 型利钠肽前体实验室检测与临床应用中国专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(35): 2738-2754.

[20] Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, et al. Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9(8): 787-794.

[21] Jafri L, Kashif W, Tai J, et al. B-type natriuretic peptide versus amino terminal pro-B type natriuretic peptide: selecting the optimal heart failure marker in patients with impaired kidney function [J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14: 117.

[22] Lamb EJ, Vickery S, Price CP. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide to diagnose congestive heart failure in patients with impaired kidney function [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(5): 1060-1061.

[23] Yang JW, Kim MS, Kim JS, et al. Relationship between serum brain natriuretic peptide and heart function in patients with chronic kidney disease [J]. *Korean J Intern Med*, 2008, 23(4): 191-200.

[24] Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the proBNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(1): 91-97.

[25] McCullough PA, Duc P, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the breathing not properly multinational study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41(3): 571-579.

[26] Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart failure association of the european society of cardiology practical guidance on the use of natriuretic

