

改良 ELISA 法定量测定血清中段心房利钠肽原的评价及临床应用*

张华清¹, 汪隆海^{2a}, 张求霞^{2a}, 胡勇^{2b} (1. 中南大学湘雅公共卫生学院, 长沙 410013;
2. 宋庆龄爱心医院 a. 检验科; b. 心内科, 安徽巢湖 238000)

摘要:目的 建立血清中段心房利钠肽原(MR-proANP)的改良 ELISA 法定量测定,并探讨其应用价值。方法 用定量 ELISA 法测定患者与健康者的血清 MR-proANP,并运用 IBM SPSS Statistics 23.0 软件对结果进行统计处理。结果 该法检出限为 1.002 pmol/L,平均回收率为 98.33%,批内 CV 为 2.64%,批间 CV 为 4.95%。健康者与患者的血清 MR-proANP 值通过对数转换,并用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;男性健康者 120 例、高血压 41 例、急性心肌梗死(AMI)23 例、心功能衰竭 37 例及获得性肺炎患者 41 例的血清 MR-proANP 值分别为 1.25 ± 0.48 , 2.45 ± 0.34 , 3.10 ± 0.41 , 2.73 ± 0.51 和 2.43 ± 0.34 pmol/L,差异具有统计学意义($F=166.487$, $P=0.000$);女性健康者 120 例、高血压 40 例、AMI 22 例、心功能衰竭 35 例及获得性肺炎患者 39 例的血清 MR-proANP 值分别为 1.39 ± 0.48 , 2.73 ± 0.59 , 3.47 ± 0.69 , 3.06 ± 0.75 和 2.70 ± 0.58 pmol/L,差异也具有统计学意义($F=122.412$, $P=0.000$)。结论 该法灵敏、特异和准确。血清 MR-proANP 定量测定是诊断高血压、AMI、心功能衰竭和获得性肺炎的较好实验指标。

关键词:中段心房利钠肽原;酶联免疫吸附测定;高血压;急性心肌梗死;心功能衰竭;获得性肺炎
中图分类号:R446.61 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2018)04-051-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.04.013

Evaluation and Clinical Application of Modified Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Quantitative Determination of Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide in Serum

ZHANG Hua-qing¹, WANG Long-hai^{2a}, ZHANG Qiu-xia^{2a}, HU Yong^{2b}

(1. Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha 410013, China;

2a. Department of Clinical Laboratory;

2b. Department of Cardiology, Song Qingling Caring Hospital, Anhui Chaohu 238000, China)

Abstract: Objective To establish enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) for the quantitative determination of midregional pro-atrial natriuretic peptide(MR-pro ANP) in serum and to investigate its clinical application. **Methods** Serum MR-pro ANP concentrations of patients and of normal controls were measured by ELISA. IBM SPSS Statistics 23.0 software was employed for statistical analysis in this study. **Results** The limit of detection (LOD) was 1.002 pmol/L. The average rate of recovery was 98.33%. The intraassay CV was 2.64% and interassay CV was 4.95%, respectively. The serum MR-pro ANP value of healthy person and patient were transformed through logarithmic transformation, expressed in Mean±SD. The male value of healthy persons ($n=120$), hypertension ($n=41$), AMI ($n=23$), heart failure ($n=37$) and acquired pneumonia ($n=41$) were 1.25 ± 0.48 , 2.45 ± 0.34 , 3.10 ± 0.41 , 2.73 ± 0.51 and 2.43 ± 0.34 pmol/L, respectively. Significant differences were observed in them ($F=166.487$, $P=0.000$). The female value were 1.39 ± 0.48 , 2.73 ± 0.59 , 3.47 ± 0.69 , 3.06 ± 0.75 and 2.70 ± 0.58 pmol/L, respectively. Significant differences were observed in them ($F=122.4$, $P=0.000$). **Conclusion** This method is sensitive, specific and accurate. Quantitative detection of MR-pro ANP is now better laboratory test for patients of hypertension, of AMI, of heart failure and of acquired pneumonia.

Keywords: midregional pro-atrial natriuretic peptide; establish enzyme-linked immunosorbent assay; hypertension; acute myocardial infarction; heart failure; acquired pneumonia

心脏的心房肌细胞合成含有 151 个氨基酸的心房利钠肽的前肽原(pro-atrial natriuretic peptide before the original peptide),在细胞内的转运过程中,切去 N 端的 25 个氨基酸后,形成含有 126 个氨基酸的心房利钠肽原(pro-atrial natriuretic peptide, pro-ANP)。pro-ANP 经转膜酶加工后等

摩尔分解为 98 个氨基酸的 N 末端心房利钠肽原(N-terminal pro-atrial natriuretic peptide, NT-proANP)和 28 个氨基酸 C 末端的心房利钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP),并释放到血液循环中。由于 NT-proANP 的半衰期比 ANP 长,并且在血液中的浓度也比 ANP 高 10~50 倍,所以在

* 作者简介:张华清(1999—),男,本科在读,从事临床医学研究,E-mail:1362398363@qq.com。

十几年前 NT-proANP 是个较好的测量分析物。但在后期的实际应用中研究发现, NT-proANP 有时不易与抗体结合, 还可裂解 N 端和 C 端后转为更加稳定的中段心房利钠肽原 (midregional proatrial natriuretic peptide, MR-proANP), MR-proANP 的 38 个氨基酸片段在 NT-proANP 中的 53~90 位。MR-proANP 的分子量为 10.62 kD, MR-proANP 是个很有前景的测量分析物^[1]。它与高血压、糖尿病、获得性肺炎、冠状动脉疾病和心功能衰竭及急性心肌梗死 (AMI) 等疾病有着高度的相关性。目前国外血清 MR-proANP 的定量测定方法主要是 ELISA 法, 但检出结果时间需要 3 h。而本研究建立的定量改良 ELISA 法, 检出结果时间只要 1.25 h。临床应用结果满意, 现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验对象 240 例健康体检者: 男性 120 例, 女性 120 例, 年龄 30~81 岁, 并且心电图和 X 线及超声心动图检查都正常。85 例无心血管疾病、无获得性肺炎、无糖尿病、无低钠血症和无肾功能不全及无危重患者, 其中男性 43 例, 女性 42 例, 年龄 32~79 岁。已确诊的高血压 81 例, 男性 41 例, 女性 40 例, 年龄 38~80 岁。AMI 45 例, 男性 23 例, 女性 22 例, 年龄 48~77 岁。心功能衰竭 72 例, 男性 37 例, 女性 35 例, 年龄 47~83 岁^[2]。获得性肺炎 80 例, 男性 41 例, 女性 39 例, 年龄 45~85 岁^[3]。

1.2 试剂和仪器

1.2.1 试剂: MR-pro ANP 试剂盒 (美国); 有 6 个标准品 (浓度分别为 25, 50, 100, 200, 300 和 450 ng/L, 换算后分别为 2.354, 4.708, 9.416, 18.832, 28.249 和 42.373 pmol/L), 样品稀释液、酶标试剂、显色剂 A 液与 B 液及终止液各 6 ml, 浓缩清洗液 20 ml。

1.2.2 仪器: ST-360 多功能酶标仪 (上海科华)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集: 被检者于早晨空腹抽取静脉血 2 ml, 2 h 内分离血清。如当天不能检测, 最好将血清转移另管, 放 4℃ 保存, 在 48 h 内检测; 如放 -20℃ 保存, 可在 6 个月内检测^[4]。

1.3.2 原理与步骤: 本法原理是定量 ELISA 的双抗体夹心法。步骤如下: 在 6 个标准孔里分别加入 6 种不同的标准品 50 μ l; 待测样本孔中先加样本稀释液 40 μ l, 再加待测血清 10 μ l (即样本稀释 5 倍); 空白对照孔不加。轻混后, 放 37℃ 温育 30 min。倒去各孔稀释液, 每孔加满洗涤液, 放 30 s, 甩去洗涤液, 连续洗 5 次。每孔加酶标试剂 50 μ l,

空白对照孔不加, 37℃ 温育 30 min。倒去酶标试剂, 每孔加满洗涤液, 放 30 s, 甩去洗涤液, 连续洗 5 次。每孔加显色剂 A 液 50 μ l, 再加显色剂 B 液 50 μ l, 平板混合器混匀 30 s, 37℃ 温育 15 min。每孔加终止液 50 μ l, 平行轻混 20 s, 立即在酶标仪上进行比色, 主波长 450 nm, 副波长 630 nm。与同条件下的标准曲线比较, 再乘以稀释倍数, 即得待测样本的 MR-pro ANP 数值。如样本的 MR-pro ANP 数值超过 215 pmol/L, 则用样本稀释液稀释后再按上述步骤进行检测。

1.4 统计学分析 采用 IBM SPSS Statistics 23.0 软件进行统计处理。对比试验用配对样本 *t* 检验, $P \geq 0.05$ 为差异无统计学意义。精密度的变异系数用比率统计。曲线拟合用曲线估计与非线性回归分析^[5]。五组男性与女性的 MR-pro ANP 水平比较, 用两独立样本 *t* 检验 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。男性或女性的五组间比较, 用单因素方差分析和 LSD 的两两比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。男性或女性的四组疾病的截断点采用受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC) 分析^[6]。男性或女性的各四种疾病的 ROC 合并曲线图采用 Multiple 的多条折线图^[5]。

2 结果

2.1 对比试验 用本法和原法 (加样后, 37℃ 温育 1.5 h; 加酶后, 37℃ 温育 1 h; 加底物后, 37℃ 温育 30 min) 同时对 40 份不同 MR-pro ANP 值的血清标本进行测定, 两组结果基本相同 (中位数分别为 156 pmol/L 和 154 pmol/L, 范围分别为 18~1 947 pmol/L 和 19~1 833 pmol/L)。两组结果通过对数转换后呈正态分布 (*Z* 值分别为 0.542 和 0.548, *P* 值分别为 0.931 和 0.925), 用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示分别为 2.24 ± 0.55 pmol/L 和 2.24 ± 0.54 pmol/L ($t = 0.817$, $P = 0.419$)。两法的相关系数近似为 1.000, $P = 0.000$ 。

2.2 精密度 用本法测定低、中、高血清标本的 MR-proANP 值, 批内 ($n = 20$) \bar{x} 分别为 89.5, 382.75 和 742.4 pmol/L; CV 分别为 2.91%, 2.65% 和 2.36%, 平均为 2.64%。批间 ($n = 20$) \bar{x} 分别为 99.95, 408.65 和 789.1 pmol/L; CV 分别为 5.90%, 4.99% 和 3.95%, 平均为 4.95%。

2.3 回收率 用最佳条件下对混合高值血清进行定值 (MR-pro ANP 为 1 356 pmol/L); 再用定值后的高值血清对低、中、高血清标本进行回收试验。回收率分别为 97.7%, 98.2%, 97.9%, 98.5%, 98.6% 和 99.1%。平均回收率为 98.33%。

2.4 分析灵敏度 按规定进行验证试验^[7]。

2.4.1 空白限:用生理盐水做样本检测,20次本法检测结果呈正态分布(Z 值 1.052, $P=0.219$),MR-pro ANP 的空白限(limit of black, LOB)为 $\bar{x}+1.65s$,即 $0.937+1.65\times 0.023\approx 0.975$ pmol/L。

2.4.2 检出限:用 2.354 pmol/L (25 ng/L) MR-pro ANP 标准品稀释到 1.0 pmol/L,进行 20 次的本法检测,结果呈正态分布(Z 值 1.151, $P=0.141$),MR-pro ANP 的检出限(limit of detection, LOD)为 $\bar{x}-1.65s$,即 $1.027-1.65\times 0.015\approx 1.002$ pmol/L。

2.5 线性试验 用 42.373pmol/L (450ng/L) MR-pro ANP 标准品分别稀释成 42.373,28.249,18.832,9.416,4.708 和 2.354 pmol/L。然后用本法进行测定,测出的吸光度与 MR-proANP 所对应的浓度,通过曲线估计与非线性回归分析,两组数据的曲线拟合符合 $Y=a+b_1X+b_2X^2$ 的二次方曲线,见图 1。在 2.354~42.373 pmol/L 间呈良好的线性, $F=422.772$, $R^2=0.996$, $P=0.000$, $Y=0.994+15.440X+13.824X^2$ 。

2.6 参考区间与参考值 用本法对 240 例健康体检者的空腹血清标本进行 MR-ProANP 检测,结果男性与女性均呈偏态分布(Z 值分别为 2.199 与 2.658, P 值均为 0.000);根据下限秩为 0.025(120+1) ≈ 3 ,上限秩为 0.975(120+1) ≈ 118 ,故健康者的血清 MR-pro ANP 的 95%参考区间是:男性为 2~115 pmol/L,女性为 4~155 pmol/L。男女合并的 95%参考区间为 2~144 pmol/L。两组数据经对数转换后均呈正态分布(Z 值分别为 0.668 与 1.051, P 值分别为 0.763 与 0.219)。根据正态分布的 95%单侧参考值($\bar{x}\pm 1.645s$)是:男性 3~110 pmol/L($1.25\pm 1.645\times 0.48$)pmol/L,女性 4~151 pmol/L($1.39\pm 1.645\times 0.48$)pmol/L,男女合并则为 3~134 pmol/L($1.32\pm 1.645\times 0.49$)pmol/L。男性与女性的参考值差异有统计学意义($t=2.275$, $P=0.024$)。

2.7 临床应用

2.7.1 用本法对已确诊的 81 例高血压,45 例 AMI,72 例心功能衰竭和 80 例获得性肺炎的患者血清进行 MR-pro ANP 检测,结果都呈偏态分布,通过对数转换均呈正态分布,用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,见表 1。每组男性与女性都有差别(高血压组: $t=2.678$, $P=0.009$;AMI 组: $t=2.160$, $P=0.038$;心功能衰竭组: $t=2.162$, $P=0.035$;获得性肺炎组: $t=2.514$, $P=0.015$)。男性 5 组的 MR-pro ANP 浓度的对数值具有统计学意义($F=166.487$, $P=0.000$);两两比较,除高血压组与获得性肺炎组无差异($I-J$ 为 0.014, $P=0.883$),其它各组均有差异(心功能衰竭与获得性肺炎组 $I-J$ 为 0.298, $P=0.003$;心功能衰竭与 AMI 组 $I-J$ 为 0.375, $P=0.002$;心功能衰竭与高血压组 $I-J$ 为 0.283, $P=0.005$;其余组比较, P 值均为 0.000)。女性 5 组的 MR-proANP 浓度的对数值具有统计学意义($F=122.412$, $P=0.000$);两两比较,除高血压组与获得性肺炎组无差异($I-J$ 为 0.035, $P=0.789$),其它各组均有差异(心功能衰竭与获得性肺炎组 $I-J$ 为 0.358, $P=0.008$;心功能衰竭与 AMI 组 $I-J$ 为 0.415, $P=0.008$;心功能衰竭与高血压组 $I-J$ 为 0.323, $P=0.016$;其余组比较, P 值都为 0.000)。

2.7.2 ROC 分析与截断点:男性与女性均用各自的健康组与高血压组(或 AMI 组或心功能衰竭组或获得性肺炎组)分别进行 ROC 曲线分析,它们的曲线下面积(area under the curve, AUC)见表 1。男性和女性的各 4 组的 ROC 合并曲线图采用 Multiple 的多条折线图,见图 2 与图 3。高血压、AMI,心功能衰竭与获得性肺炎的部分不同截断点的敏感度与特异度见表 2。根据表 2 的统计数据得知高血压、AMI,心功能衰竭与获得性肺炎的 MR-proANP 诊断截点:男性分别为 ≥ 98 , ≥ 261 , ≥ 116 和 ≥ 97.5 pmol/L;女性分别为 ≥ 127.5 , ≥ 347.5 , ≥ 152.5 和 ≥ 115.5 pmol/L。

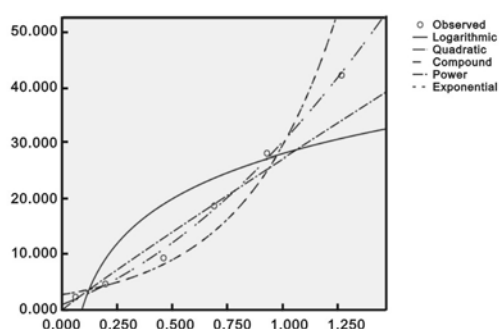
表 1 5 组男女的 MR-proANP 对数值($\bar{x}\pm s$)与 4 组男女的 ROC AUC

组别	男 性					女 性				
	n	对数值(pmol/L)	AUC	P 值	95%CI	n	对数值(pmol/L)	AUC	P 值	95%CI
健康组	120	1.25 \pm 0.48				120	1.39 \pm 0.48			
高血压组	41	2.45 \pm 0.34	0.993	0.000	0.985~1.001	40	2.73 \pm 0.59	0.994	0.000	0.987~1.001
AMI 组	23	3.10 \pm 0.41	0.999	0.000	0.998~1.001	22	3.47 \pm 0.69	0.999	0.000	0.998~1.001
心功能衰竭组	37	2.73 \pm 0.51	0.999	0.000	0.998~1.001	35	3.06 \pm 0.75	0.999	0.000	0.997~1.001
获得性肺炎	41	2.43 \pm 0.34	0.990	0.000	0.980~1.000	39	2.70 \pm 0.58	0.991	0.000	0.981~1.001

注:每组男性与女性都有差异;高血压组 $P=0.009$;AMI 组 $P=0.038$;心功能衰竭组 $P=0.035$;获得性肺炎组 $P=0.015$ 。男性 5 组有差异: $F=166.487$, $P=0.000$;两两比较,除高血压组与获得性肺炎组无差异;其它各组均有差异($P\leq 0.005$)。女性 5 组有差异: $F=122.412$, $P=0.000$;两两比较,除高血压组与获得性肺炎组无差异;其它各组均有差异($P\leq 0.016$)。

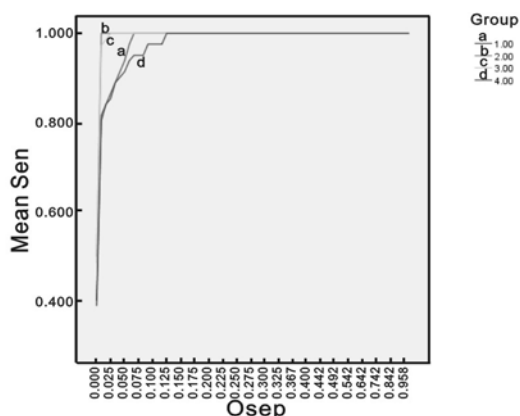
表 2 4 种疾病的部分截断点 (MR-pro ANP 浓度 pmol/L) 的敏感性与特异性

名称	高血压			AMI			心功能衰竭			获得性肺炎		
男性截断点	92.5	98	103	113.5	261	500.5	106.5	116	124.5	92.5	97.5	104.5
敏感度(男)	100	100	95.1	100	100	87	100	100	97.3	95.1	95.1	90.2
特异度(男)	91.7	94.2	95.0	97.5	100	100	95.8	98.3	100	91.7	94.2	95.0
女性截断点	120.5	127.5	134.5	153.5	347.5	604	142.5	152.5	166.5	106.5	115.5	126.5
敏感度(女)	100	100	97.5	100	100	86.4	100	100	97.1	100	100	94.9
特异度(女)	89.2	91.7	93.3	97.5	100	100	95	97.5	99.2	85.8	88.3	90.8



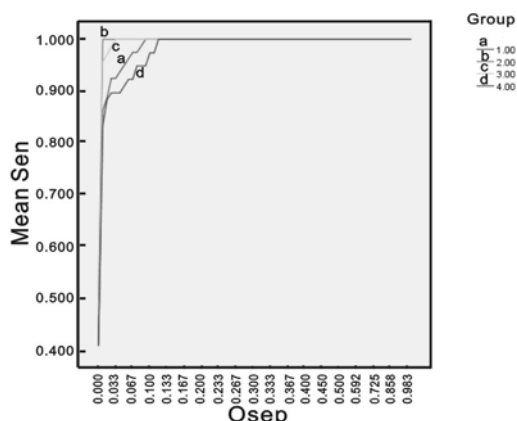
本图是 SPSS 的 5 种曲线统计结果图。

图 1 吸光度与 MR-pro ANP 浓度的拟合



本图是 SPSS 的 Multiple 统计图, Sen 为敏感度, Osep 为 1-特异度; a-d 分别为高血压、AMI、心衰与获得性肺炎组的 ROC 曲线。

图 2 男性 4 种疾病诊断的 ROC 曲线



本图是 SPSS 的 Multiple 统计图, Sen 为敏感度, Osep 为 1-特异度; a-d 分别为高血压、AMI、心衰与获得性肺炎组的 ROC 曲线。

图 3 女性 4 种疾病诊断的 ROC 曲线

2.7.3 再应用于临床的敏感性与特异性:用本法对 63 例高血压患者(男性 31 例,女性 32 例),35 例 AMI 患者(男性 18 例,女性 17 例),52 例心功能衰竭患者(男性 26 例,女性 26 例)和 65 例获得性肺炎患者(男性 32 例,女性 33 例)的血清标本进行检测,并用上述的诊断截点来判定,共有 202 例符合诊断,敏感度为 93.95%。对 85 例(男性 43 例,女性 42 例)无心血管疾病、无获得性肺炎、无糖尿病、无低钠血症和无肾功能不全及无危重患者也用本法测定,有 5 例在诊断截点里,特异度为 94.12%。诊断符合率为 94.00%。

3 讨论

3.1 本法更适应于临床检测,时间缩短,检测结果一致($P=0.419$)。本法的吸光度与 MR-pro ANP 浓度呈良好的二次方曲线, $Y=0.994+15.440X+13.824X^2$ 。

3.2 本法健康者的血清 MR-pro ANP 的参考值是:男性 3~110 pmol/L,女性 4~151 pmol/L。笔者建议要多中心大样本进行检测统计,将得出更好的参考值。

3.3 本法结果显示高血压、AMI、心功能衰竭和获得性肺炎的诊断截点:男性分别为 ≥ 98 , ≥ 261 , ≥ 116 和 ≥ 97.5 pmol/L;女性分别为 ≥ 127.5 , ≥ 347.5 , ≥ 12.5 和 ≥ 115.5 pmol/L。与国外报道相近^[8~11]。笔者建议要通过大样本调查,进行统计分析,而得出更好的诊断截点。

3.4 本组研究中发现,糖尿病患者的 MR-pro ANP 水平较高,明显高于健康组。男性 $t=16.319$, $P=0.000$;女性 $t=12.802$, $P=0.000$;与国外报道相符^[12]。笔者还发现极少数急性心功能衰竭患者的 MR-pro ANP 浓度特别高,与国外报道一致^[13]。

3.5 笔者还研究了少数肾功能不全和低钠血症患者的血清 MR-pro ANP 水平,结果都明显高于健康组。前者男性 $t=13.708$, $P=0.000$;女性 $t=13.921$, $P=0.000$ 。后者男性 $t=13.358$, $P=0.000$;女性 $t=13.460$, $P=0.000$ 。与国外报道相近^[14,15]。

(下转 58 页)

3.6 本法的改进是为了更好地用于临床的快速诊断,加之本法的准确与灵敏,并能为临床对上述几种疾病提供新的实验诊断数据,所以在基层医院应用是值得推广的。

参考文献:

- [1] 张秀明. 中间片段心房利钠肽原研究现状及应用前景[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(7): 501-504.
Zhang XM. Clinical significance and application of midregional pro-atrial natriuretic peptide[J]. Chin J Lab Med, 2014, 37(7): 501-504.
- [2] 赵水平, 胡大一. 心血管病诊疗指南解读[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 48-247.
Zhao SP, Hu DY. Guide answer: diagnosis and treatment cardiovascular diseases[M]. 3th Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 48-247.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.
Chinese Thoracic Society. Guidelines for diagnosis and treatment of community acquired pneumonia in adult Chinese (version 2016) [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2016, 39(4): 253-279.
- [4] 丁春梅, 胡志德, 刘晓斐, 等. MR-pro ANP: 一种新型心力衰竭诊断标志物[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(5): 99-101.
Ding CM, Hu ZD, Liu XF, et al. MR-pro ANP: A novel diagnostic marker for heart failure[J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(5): 99-101.
- [5] 邓维斌, 周玉敏, 刘进, 等. SPSS 23 统计分析实用教程[M]. 2 版. 北京: 电子工业出版社, 2018: 179-305.
Deng WB, Zhou YM, Liu J, et al. SPSS 23 statistical analysis practical course [M]. 2th Edition. Beijing: Publishing House of Electronics Industry, 2018: 179-305.
- [6] 孙振球, 徐勇勇. 医学统计学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 568-599.
Sun ZQ, Xu YY. Medical statistics[M]. 4th Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014: 568-599.
- [7] 张秀明, 黄宪章, 曾方银, 等. 临床生化检验诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 560-584.

- Zhang XM, Huang XZ, Zeng FY, et al. Clinical biochemistry test diagnostics [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 560-584.
- [8] Khaleghi M, Saleem U, Morgenthaler NG, et al. Plasma midregional pro-atrial natriuretic peptide is associated with blood pressure indices and hypertension severity in adults with hypertension[J]. Am J Hypertens, 2009, 22(4): 425-431.
- [9] O'Donoghue ML, Morrow DA, Cannon CP, et al. Multimarker risk stratification in patients with acute myocardial infarction[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(5): e002586.
- [10] Han ZJ, Wu XD, Cheng JJ, et al. Diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure in patients with pleural effusion: a systematic review and updated Meta-analysis [J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0134376.
- [11] Esposito S, Di Gangi M, Cardinale F, et al. Sensitivity and specificity of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, midregional proatrial natriuretic peptide and midregional proadrenomedullin for distinguishing etiology and to assess severity in community-acquired pneumonia [J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0163262.
- [12] von Scholten BJ, Persson F, Rosenlund S, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes and albuminuria: a subanalysis of a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial [J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(6): 901-905.
- [13] Darche FF, Baumgärtner C, Biener M, et al. Comparative accuracy of NT-pro BNP and MR-pro ANP for the diagnosis of acute heart failure in dyspnoeic patients[J]. ESC Heart Fail, 2017, 4(3): 232-240.
- [14] Dieplinger B, Mueller T, Kollerits B, et al. Pro-A-type natriuretic peptide and pro-adrenomedullin predict progression of chronic kidney disease: the MMKD study[J]. Kidney Int, 2009, 75(4): 408-414.
- [15] Nigro N, Winzeler B, Suter-Widmer I, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-pro ANP) and the assessment of volaemic status and differential diagnosis of profound hyponatraemia[J]. J Intern Med, 2015, 278(1): 29-37.

收稿日期: 2018-05-12

修回日期: 2018-07-05