

慢性冠状动脉综合征患者 NT-pro-BNP 与心肌缺血的关系研究*

李昕昊¹ 吕立娟¹ 潘继琛¹ 杨威¹ 张鹏飞¹ 张梅¹

[摘要] 目的:分析慢性冠状动脉综合征(CCS)患者血浆氨基末端 B 型脑钠肽前体(NT-pro-BNP)水平与心肌缺血的关系。方法:入选患者共 92 例,均行负荷动态 CT 心肌灌注成像(CT-MPI),根据 CT 结果分为灌注正常 68 例(A 组),灌注异常 24 例(B 组)。收集并比较 2 组数据。心肌缺血影响因素采用单因素及多因素二元 Logistic 回归分析。采用 ROC 曲线分析 NT-pro-BNP 对心绞痛患者灌注结果的预测价值。结果:相较灌注正常的患者,灌注异常的患者血浆 NT-pro-BNP 浓度更高,其差异有显著意义($P < 0.05$)。血浆 NT-pro-BNP 水平与患者缺血程度呈正相关($r = 0.485, P < 0.05$)。当 NT-pro-BNP 的截断值为 94.68 pg/mL 时,其诊断灌注异常的曲线下面积(AUC)为 0.802,灵敏度为 75.0%,特异度为 70.6%。结论:对于 CCS 患者而言,NT-pro-BNP 可作为评估心肌缺血的有效补充生物标志物。

[关键词] 心肌缺血;心肌灌注;氨基末端 B 型脑钠肽前体

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.09.010

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Relationship between serum NT-pro-BNP and myocardial ischemia in patients with chronic coronary syndrome

LI Xinhao LV Lijuan PAN Jichen YANG Wei ZHANG Pengfei ZHANG Mei

(Department of Cardiology, Qilu Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan, 250012, China)

Corresponding author: ZHANG Mei, E-mail: daixh@vip.sina.com

Abstract Objective: To analyze the relationship between serum NT-pro-BNP level and myocardial ischemia in patients with chronic coronary syndrome(CCS). **Methods:** A total of 92 patients were enrolled, and all patients underwent dynamic CT myocardial perfusion imaging(CT-MPI). According to the CTP results, the patients were divided into normal perfusion group(group A, $n = 68$) and abnormal perfusion group(group B, $n = 24$). The data between the two groups were collected and compared. The impact factors of myocardial ischemia were assessed in univariate and multivariate analysis with binary logistic regression. **Results:** Compared with patients with normal perfusion, patients with abnormal perfusion have significant higher serum NT-pro-BNP level($P < 0.05$). Serum NT-pro-BNP level was positively correlated with the severity of ischemia($r = 0.450, P < 0.05$). When cutoff value of NT-pro-BNP was 94.68 pg/ml, the area under the curve(AUC) of NT-pro-BNP in predicting myocardial perfusion was 0.802, the sensitivity were 75.0%, the specificity was 70.6%, respectively. **Conclusion:** NT-pro-BNP is an effective additional biomarker for the diagnosis of myocardial ischemia in patients with CCS.

Key words myocardial ischemia; myocardial perfusion; nitrogen terminal B type natriuretic peptide precursor

B 型脑钠肽(B type natriuretic peptide, BNP)及氨基末端 B 型脑钠肽前体(nitrogen terminal B type natriuretic peptide precursor, NT-pro-BNP)是一类主要由心室细胞合成和分泌的神经激素^[1-3],在心血管疾病的诊断、风险评估及临床策略制定中具有重要的参考意义。虽然其在心力衰竭患者中的诊断价值是确定的^[4-6],但在冠心病中的应用价值仍需进一步探讨。之前的研究发现,心肌缺血缺氧可导致 BNP 及 NT-pro-BNP 合成^[7-8]。多项研究已证实 BNP 及 NT-pro-BNP 在急性冠状

动脉(冠脉)综合征患者危险分层、并发症及预后中具有良好的评估效果^[9-11],但其在慢性冠脉综合征(chronic coronary syndrome, CCS)中的临床价值鲜有报道。近年来,负荷动态 CT 心肌灌注(CT myocardial perfusion imaging, CT-MPI)逐渐被用于临床心肌缺血的诊断,它可以在了解血管解剖信息的基础上定量评估心肌血流灌注并反映心肌组织微循环信息^[12-15]。本研究以 CT-MPI 作为参考标准,探讨 CCS 患者血浆 NT-pro-BNP 水平与心肌缺血之间的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

入选标准:选取 2017 年 7 月—2019 年 11 月山

*基金项目:国家科技部基金项目(No:2016YFC1300302)

¹山东大学齐鲁医院心内科(济南,250012)

通信作者:张梅, E-mail: daixh@vip.sina.com

东大学齐鲁医院心内科收治的心绞痛患者 92 例,均行负荷动态 CT 心肌灌注成像,根据灌注结果分为灌注正常 68 例(A 组),灌注异常 24 例(B 组)。

排除标准:急性冠脉综合征;严重症状性心力衰竭;严重心律失常;血流动力学不稳定;中度或重度瓣膜狭窄或反流;心肌炎性疾病;肝肾功能不全;活动性哮喘/严重阻塞性肺病;对碘造影剂过敏。

本研究经山东大学齐鲁医学伦理委员会审核批准(KYLL-2020-098),所有患者自愿参与并签署知情同意书。

1.2 临床资料收集

记录两组患者一般资料(包括性别、年龄、吸烟史等病史资料);记录心脏彩超结果。

1.3 血清学指标测定

于清晨空腹采集外周肘静脉血 4 mL,由我院检验专业人员采用生化实验室仪器测定。

1.4 图像采集及分析

所有 CT-MPI 图像均由双源 CT 扫描仪(Definition Force, Siemens Healthcare)采集。腺苷注射液以 $160 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速度静脉泵入,持续 3 min。由 2 名具有丰富临床经验的高年资影像学医师对图像进行分析,如有分歧,将邀请第 3 位影像学医师参与讨论并得出最终结论。在心肌血流量(myocardial blood flow, MBF)图上,手动描绘感兴趣区域,并将其人工放置在 17 个心肌节段上^[16]。为避免干扰,感兴趣区域应距离心内膜和心外膜边界至少 1 mm。为避免患者间的个体差异,将每个节段的 MBF 值除以 MBF 图上 17 个节段中的最高值作为标准化 MBF 值^[13]。对标准化 MBF 值按 0~5 分评分:0=正常(>0.750),1=轻度灌注异常($\leq 0.750, >0.675$),2=中度灌注异常($\leq 0.675, >0.600$),3=重度灌注异常(≤ 0.600),4=灌注缺失^[14-15]。用血管受累节段标准化 MBF 评分的累加值来表征该血管的供血情况。将所有节段的评分相加得到患者的负荷总积分(summed stress score, SSS),对其进行缺血等级划分(0~3 为心肌正常,4~8 为轻度缺血,9~13 为中度缺血, ≥ 14 为重度缺血)^[17]和定性评价(0~3 为心肌灌注正常, ≥ 4 为心肌灌注异常)。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资

料行正态性检验,以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(%)表示,采用卡方检验或 Fisher 精确检验。采用 Pearson 相关性分析,行单因素及多因素 Logistic 分析。运用受试者工作特征(ROC)曲线分析预测效能,并计算曲线下面积(AUC)。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本特征

共有 92 例患者参与本研究,包括男性 44 例(48%),女性 48 例(52%),年龄 31~82 岁,平均(56.7 ± 10.4)岁,其中 24 例负荷动态 CT 心肌灌注存在异常。两组患者在性别、年龄、BMI、心率、吸烟史、高血压病史、糖尿病病史、早发心血管病史上的差异不显著($P > 0.05$);在左室射血分数(LVEF)和 NT-pro-BNP 水平上的差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 1。灌注正常组心肌节段的 MBF 显著大于灌注异常组($P < 0.001$);灌注正常组患者的 MBF_{max} 及 MBF_{mean} 大于灌注异常组,但无显著差异($P > 0.05$),见表 2。

表 1 两组患者一般临床资料比较

Table 1 Comparison of general clinical data between the two groups

项目	例(%), $\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$		
	灌注异常 (24 例)	灌注正常 (68 例)	P 值
年龄/岁	59.50 \pm 12.18	58.40 \pm 9.82	0.659
男性	14(58.3)	30(44.1)	0.231
BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	25.50 \pm 3.25	26.01 \pm 2.82	0.465
吸烟史	10(43.4)	25(36.8)	0.567
糖尿病史	6(25.0)	14(20.9)	0.677
心血管病家族史	9(37.5)	20(29.9)	0.490
高血压病史	16(66.7)	41(61.2)	0.634
心率/($\text{次} \cdot \text{min}^{-1}$)	70.00 \pm 9.17	71.14 \pm 10.52	0.637
LVEF/%	64.75 \pm 5.05	68.03 \pm 6.82	0.016
NT-pro-BNP/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	137.13 (83.10, 287.52)	64.85 (29.80, 104.88)	<0.001
TC/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	4.42 \pm 0.95	4.11 \pm 1.12	0.242
TG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.54 \pm 0.64	1.50 \pm 0.81	0.824
HDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.20 \pm 0.26	1.16 \pm 0.31	0.658
LDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.58 \pm 0.73	2.40 \pm 0.86	0.354

表 2 心肌血流量的两组间比较

Table 2 Comparison of myocardial blood flow

项目	变量	$\text{mL}/(100\text{mL} \cdot \text{min}), \bar{x} \pm s$		
		灌注异常	灌注正常	P
节段水平(1564 段)	MBF	95.21 \pm 29.81	133.98 \pm 32.13	<0.001
患者水平(92 例)	MBF_{mean}	118.80 \pm 35.61	132.57 \pm 29.22	0.064
	MBF_{max}	149.25 \pm 40.88	150.43 \pm 32.09	0.886

2.2 相关分析

结果显示,血浆 NT-pro-BNP 水平与患者 SSS ($r=0.470, P<0.001$)及缺血程度($r=0.485, P<0.001$)呈正相关,见图 1、2。LVEF 水平与患者缺血程度存在较低的负相关性($r=-0.234, P=0.025$),见表 3。

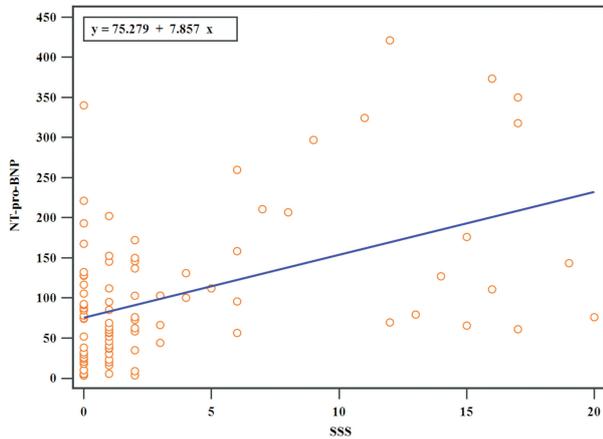


图 2 NT-pro-BNP 与 SSS 的相关分析散点图

Figure 2 Correlation analysis of NT-pro-BNP and SSS

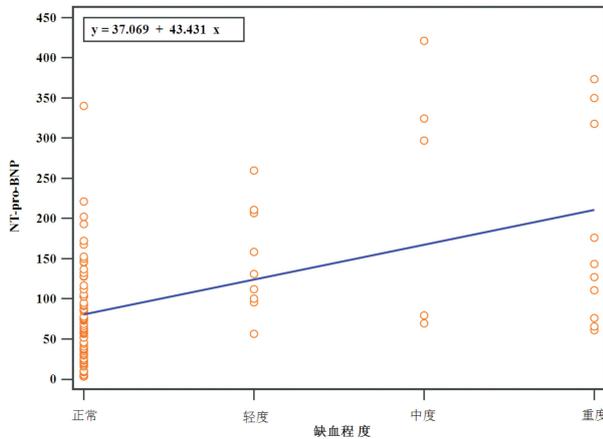


图 3 NT-pro-BNP 与缺血程度的相关分析散点图

Figure 3 Correlation analysis of NT-pro-BNP and the severity of ischemia

表 3 NT-pro-BNP 与心肌缺血的相关性分析

Table 3 The correlation between NT-pro-BNP and myocardial ischemia

指标	SSS		缺血程度	
	r	P 值	r	P 值
NT-pro-BNP	0.470	<0.001	0.485	<0.001
LVEF	-0.200	0.056	-0.234	0.025

2.3 单因素及多因素 Logistic 回归分析

以灌注结果为因变量,患者年龄、BMI、心率、LVEF、NT-pro-BNP、TC、TG、HDL-C 和 LDL-C

为自变量,应用单因素 Logistic 回归法进行分析。结果显示,两组患者的 LVEF 和 NT-pro-BNP 水平差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。将单因素分析中有意义的变量 LVEF、NT-pro-BNP 做多因素 Logistic 回归分析,结果显示,NT-pro-BNP 为患者灌注异常的重要独立危险因素($P<0.001$)。见表 4、5。

2.4 ROC 曲线分析

当 NT-pro-BNP 的截断值为 94.68 pg/mL 时,其诊断灌注异常的 AUC 为 0.802,灵敏度为 75.0%,特异度为 70.6%,见图 4。

表 4 单因素 Logistic 回归分析

Table 4 Univariate logistic regression analysis

指标	β	SE	Wald	df	Sig.	Exp(β)
年龄	0.010	0.023	0.200	1	0.655	1.010
BMI	-0.061	0.082	0.543	1	0.461	0.941
心率	-0.011	0.024	0.229	1	0.633	0.989
LVEF	-0.082	0.040	4.265	1	0.039	0.921
NT-pro-BNP	0.014	0.004	14.897	1	0.000	1.014
TC	0.266	0.226	1.374	1	0.241	1.304
TG	0.069	0.305	0.051	1	0.822	1.071
HDL-C	0.360	0.802	0.201	1	0.654	1.433
LDL-C	0.272	0.291	0.873	1	0.350	1.313

表 5 多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate logistic regression analysis

指标	β	SE	Wald	df	Sig.	Exp(β)
LVEF	-0.085	0.047	3.280	1	0.070	0.919
NT-pro-BNP	0.014	0.004	14.612	1	0.000	1.014

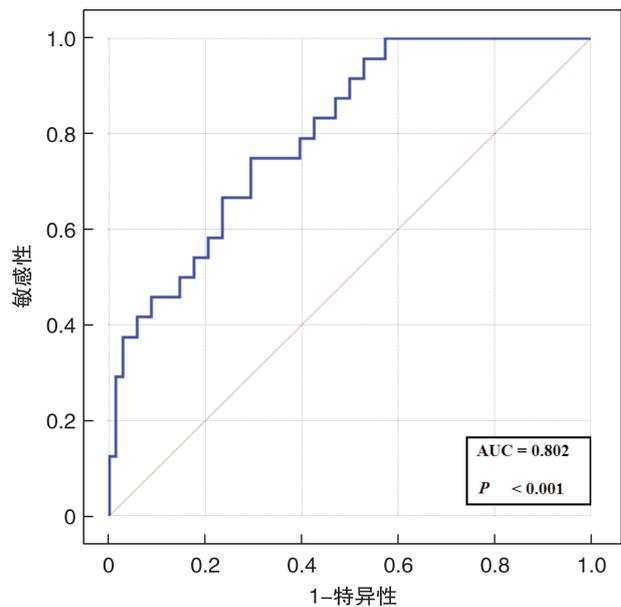


图 4 NT-pro-BNP 对心肌灌注异常预测价值的 ROC 曲线

Figure 4 ROC curve of NT-pro-BNP in predicting abnormal perfusion

3 讨论

CCS 患者未来心血管事件发生风险并不相同,且随时间动态变化,故而恰当的监测与评估对患者大有裨益^[18]。相较于各种复杂的运动或药物负荷试验,血液指标检测安全便捷,但临床上尚无有效反映 CCS 患者心肌状态的血液指标。CT-MPI 是当前评估心肌活性及心肌组织微循环功能的一种成熟可靠的新兴技术,且心肌缺血可表现为心肌灌注量的降低^[12-15]。为此,本研究以 CT-MPI 作为参考标准,探讨 CCS 患者血浆 NT-pro-BNP 水平与心肌缺血之间的关系。

本研究结果表明,灌注正常组心肌节段的 MBF 显著大于灌注异常组,灌注异常的 CCS 患者,其血浆 NT-pro-BNP 水平显著高于对照组。这些结果提示心肌灌注异常伴随 NT-pro-BNP 的合成分泌。心肌缺血是指心脏因血液灌注和供氧减少、心肌能量代谢异常,导致心脏不能维持正常运转的一种缺血状态^[19]。BNP 和 NT-pro-BNP 在缺血状态下可由存活的细胞同时分泌产生^[8,20-21]。与 BNP 相比,NT-pro-BNP 分子质量更大,血浆浓度更高,半衰期更长,故而 NT-pro-BNP 更便于临床定量分析^[22]。对于 CCS 患者而言,长时间的心肌缺血状态终会导致心肌细胞的死亡破裂,故而在心肌细胞死亡破裂之前识别心肌缺血显得尤为重要。本研究结果表明,对于 CCS 患者而言,NT-pro-BNP 的分泌可能提示缺血心肌细胞的存在,且可能受益于血运重建。

本研究中,两组患者在血压、血脂和糖尿病等方面并没有显著的差异,原因可能是大多数相应的患者规律服用药物,病情控制良好。相关分析表明,血浆 NT-pro-BNP 的浓度与 SSS 及缺血程度呈中等程度正相关,提示血浆 NT-pro-BNP 浓度的高低与缺血的严重程度有关。相关性不高可能是因为血浆 NT-pro-BNP 的浓度还受缺血时间、心腔内压力大小和压力变化等因素的影响^[1,23-24]。此外,两组间 LVEF 水平差异虽有统计学意义,但两组 LVEF 值均稳定在正常范围内;LVEF 与缺血程度的严重程度呈较弱的负相关,但 LVEF 与 SSS 无相关性。其原因可能为 LVEF 不仅受缺血程度的影响,也受缺血部位、心室几何构型、心率等因素的影响^[25-27]。这也提示对于 CCS 患者而言,LVEF 与缺血程度之间可能并不是单纯的线性相关。

本研究结果显示,NT-pro-BNP 为患者灌注异常的重要独立危险因素;当 NT-pro-BNP 的截断值为 94.68 pg/mL 时,其诊断灌注异常的 AUC 为 0.802,灵敏度为 75.0%,特异度为 70.6%。既往研究表明,NT-pro-BNP 与冠脉狭窄程度有明显的相关性^[28-29];Weber 等^[30]发现,虽然某些急性冠脉综合征患者的早期肌钙蛋白正常,但很可能处于未

被发现的高危状态。有研究报道,冠脉血流速度降低可能与 BNP 血浆浓度升高有一定关联,BNP 是非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 患者罪犯血管闭塞的独立危险因素^[10]。最新的 2020 欧洲心脏病协会 (ESC) 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征指南更新推荐测定 BNP 或 NT-pro-BNP 血浆浓度以获得预后信息^[31]。综上,种种迹象表明,NT-pro-BNP 的测定可能有利于区分真正的低风险患者和隐蔽的高风险患者。

本研究的局限性:由于肾功能不全、心力衰竭等疾病可能会影响患者血浆 NT-pro-BNP 水平,本研究为此选定了特殊的人群以排除此类影响。年龄一直被认为与 NT-pro-BNP 水平相关^[32],鉴于此,我们认为还需要进一步的研究,以确定是否应该为不同的年龄组选择不同的截断值。

综上所述,NT-pro-BNP 与 CCS 患者心肌缺血密切相关,建议临床医生将 NT-pro-BNP 作为常规检测项目,这可对冠心病的长期监测与管理起到一定的补充作用。

参考文献

- [1] Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, et al. Cardiac natriuretic peptides[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(11): 698-717.
- [2] Kan C, Cao J, Hou J, et al. Correlation of miR-21 and BNP with pregnancy-induced hypertension complicated with heart failure and the diagnostic value[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(4): 3129-3135.
- [3] Ediboglu Ö, Kirakli C. Can NT-pro BNP levels predict prognosis of patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the intensive care unit? [J]. *Balkan Med J*, 2018, 35(6): 422-426.
- [4] Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(23): 1559-1567.
- [5] Martindale JL, Wakai A, Collins SP, et al. Diagnosing acute heart failure in the emergency department: a systematic review and meta-analysis[J]. *Acad Emerg Med*, 2016, 23(3): 223-242.
- [6] Volpe M, Battistoni A, Rubattu S. Natriuretic peptides in heart failure: Current achievements and future perspectives[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 281: 186-189.
- [7] Ying W, Zhao D, Ouyang P, et al. Sex hormones and change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(11): 4304-4314.
- [8] Möllmann H, Nef HM, Kostin S, et al. Ischemia triggers BNP expression in the human myocardium independent from mechanical stress [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 143(3): 289-297.
- [9] 梁少兰, 靳文, 杜作义, 等. hs-CRP、BNP 及 D-二聚体

- 与 ACS 近期不良心血管事件的关系[J]. 临床心血管病杂志, 2014, 30(7): 583-585.
- [10] 段宗刚, 吴立荣, 谢登海, 等. CAMI-NSTEMI 评分对非 ST 段抬高型心肌梗死患者罪犯血管病变程度的评价[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(9): 800-805.
- [11] Klingenberg R, Aghlmandi S, Räber L, et al. Improved risk stratification of patients with acute coronary syndromes using a combination of hsTnT, NT-proBNP and hsCRP with the GRACE score[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2018, 7(2): 129-138.
- [12] Chung HW, Ko SM, Hwang HK, et al. Diagnostic performance of coronary CT angiography, stress dual-energy CT perfusion, and stress perfusion single-photon emission computed tomography for coronary artery disease; comparison with combined invasive coronary angiography and stress perfusion cardiac MRI [J]. *Korean J Radiol*, 2017, 18(3): 476-486.
- [13] Ishida M, Kitagawa K, Ichihara T, et al. Underestimation of myocardial blood flow by dynamic perfusion CT: Explanations by two-compartment model analysis and limited temporal sampling of dynamic CT [J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2016, 10(3): 207-214.
- [14] Nakamura S, Kitagawa K, Goto Y, et al. Incremental prognostic value of myocardial blood flow quantified with stress dynamic computed tomography perfusion imaging [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12: 1379-1387.
- [15] Kwon O, Hwang HJ, Koo HJ, et al. Ischemic burden assessment of myocardial perfusion CT, compared with SPECT using semi-quantitative and quantitative approaches [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 278: 287-294.
- [16] Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart [J]. *Circulation*, 2002, 105(4): 539-542.
- [17] Bernardes M, Vieira TS, Martins MJ, et al. Myocardial perfusion in rheumatoid arthritis patients; associations with traditional risk factors and novel biomarkers [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 6509754.
- [18] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(3): 407-477.
- [19] Dusi V, Ghidoni A, Ravera A, et al. Chemokines and heart disease; a network connecting cardiovascular biology to immune and autonomic nervous systems [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 5902947.
- [20] Berezin AE, Berezin AA. Circulating cardiac biomarkers in diabetes mellitus; a new dawn for risk stratification—a narrative review [J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11(6): 1271-1291.
- [21] Moro C. Targeting cardiac natriuretic peptides in the therapy of diabetes and obesity [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20(12): 1445-1452.
- [22] Benmachiche M, Marques-Vidal P, Waeber G, et al. In-hospital mortality is associated with high NT-proBNP level [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0207118.
- [23] Papathanasiou M, Pizanis N, Tsourelis L, et al. Dynamics and prognostic value of B-type natriuretic peptide in left ventricular assist device recipients [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(1): 138-144.
- [24] Fukuhara K, Ogata T, Takeshita S, et al. Serum B-type natriuretic peptide level and timing of its measurement as a predictor of acute ischemic stroke outcome [J]. *eNeurological Sci*, 2020, 18: 100217.
- [25] 王玮, 赵航, 葛恒, 等. 二维斑点追踪超声心动图在评价急性心肌梗死后存活心肌及预测左心室重构中的价值 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2018, 38(12): 1447-1453.
- [26] Schwaiger JP, Reinstadler SJ, Tiller C, et al. Baseline LV ejection fraction by cardiac magnetic resonance and 2D echocardiography after ST-elevation myocardial infarction—influence of infarct location and prognostic impact [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(1): 663-671.
- [27] 黄文胤, 欧阳征仁, 欧阳达, 等. 四维超声对慢性缺血性心力衰竭患者左心室重塑及短期预后的定量评价 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(7): 647-651.
- [28] Guo G, Huang Z, Wang S, et al. Sex differences in uric acid and NT-pro BNP assessments during coronary severity [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(15): e19653.
- [29] Sarak T, Karadeniz M. The relationship between serum NT-proBNP levels and severity of coronary artery disease assessed by SYNTAX score in patients with acute myocardial infarction [J]. *Turk J Med Sci*, 2019, 49(5): 1366-1373.
- [30] 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.
- [31] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(14): 1289-1367.
- [32] Hamada M, Shigematsu Y, Takezaki M, et al. Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides in apparently healthy subjects; Effects of sex, age, and hemoglobin concentration [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 228: 599-604.