·综述·

氨基末端脑钠肽前体与恶性肿瘤关联性的研究进展

王溢豪，胡舜英*

（中国人民解放军总医院第六医学中心心血管病医学部，北京 100853）

【摘 要】 心血管疾病与癌症是对人类健康威胁最大的两种疾病，二者之间的相关性日益引起人们重视。氨基末端脑钠肽前体（NT-proBNP）是心功能不全的生物标志物，在评估患者心脏功能及心血管疾病预后方面起着重要作用。此外，NT-proBNP在监测肿瘤治疗相关的心脏毒性、评估肿瘤患者预后及肿瘤诊断方面具有一定价值，而肿瘤又可影响NT-proBNP的合成。本文对NT-proBNP与肿瘤的相关性进行综述，以提升对NT-proBNP在肿瘤领域潜在应用价值的认识。

【关键词】 氨基末端脑钠肽前体；恶性肿瘤；心脏毒性；癌症预后；癌症诊断

【中图分类号】 R54；R73 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.09.153

Research progress in relationship between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cancer

Wang Yihao, Hu Shunying*

(Department of Cardiology, Sixth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Cardiovascular diseases and cancer represent the two greatest threats to human health, and the correlation between them has garnered increasing attention. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), as a biomarker of cardiac dysfunction, plays an important role in assessing patients' cardiac function and the prognosis of cardiovascular diseases. Additionally, NT-proBNP has shown potential value in monitoring cardiotoxicity caused by tumor treatment, evaluating the prognosis of cancer patients, aiding tumor diagnosis. Moreover, tumors affect the synthesis of NT-proBNP. In this article, we reviewed the correlation between NT-proBNP and tumors, aiming to enhance the understanding of potential application of NT-proBNP in oncology.

【Key words】 N-terminal pro-brain natriuretic peptide; cancer; cardiotoxicity; cancer prognosis; cancer diagnosis

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82173450).

Corresponding author: *Hu Shunying*, *E-mail*: *hsylily@163.com*

心血管疾病与肿瘤是严重影响人类健康的两大类疾病，二者在发病机制、临床表现以及预后方面都有显著差异，但近年来，有研究显示这两大类疾病常在同一患者体内并存，影响患者的临床管理策略及预后，二者的相关性日益引起人们重视[1,2]。氨基末端脑钠肽前体（N-terminal pro-brain natriuretic peptide，NT-proBNP）主要由心肌细胞合成并释放，当心室肌细胞被拉伸或缺血时，心室肌细胞合成的B型钠尿肽（brain natriuretic peptide，BNP）前体被切割成BNP和NT-proBNP[3]。因具有更高的稳定性和较长的半衰期，NT-proBNP成为临床评估心脏功能和心力衰竭的重要生物标志物，为临床诊断和预后提供了重要依据[4]。已有研究证实，NT-proBNP受患者年龄、性别、体质量指数、吸烟史、心功能、肾功能、血压等因素影响[5]。此外，Chovanec等[6]研究指出，NT-proBNP对于评估肿瘤患者治疗过程中的心脏毒性及肿瘤患者的预后有着重要作用。而本课题组前期临床研究亦证实，肿瘤患者的NT-proBNP高于正常患者，肿瘤与患者的NT-proBNP水平独立相关[7]。在肿瘤患者中，NT-proBNP水平的升高可能与肿瘤治疗的副作用、心脏功能的变化以及肿瘤的生物学特性紧密相关。基于NT-proBNP在肿瘤患者中的价值，本文从肿瘤治疗心脏毒性监测、预后分层评估、肿瘤与NT-proBNP的直接相关性及肿瘤影响NT-proBNP水平的机制四个维度，系统阐述其在肿瘤领域临床转化的研究进展与待突破方向。

收稿日期：2024-11-22；**接受日期**：2024-12-12

基金项目：国家自然科学基金（82173450）

通信作者：胡舜英，E-mail：hsylily@163.com

1 NT-proBNP 与肿瘤治疗相关的心脏毒性

随着肿瘤治疗手段的不断进步,患者生存率显著提高[8]。然而,肿瘤治疗相关的心血管毒性问题愈发凸显,蒽环类药物引发的剂量依赖性心肌损伤、血管内皮生长因子抑制剂导致的高血压急症、免疫检查点抑制剂相关暴发性心肌炎等不良反应,不仅使心血管事件发生率较普通人群升高,更迫使部分患者中断抗肿瘤治疗[9]。NT-proBNP 在预测心脏毒性方面具有重要意义,其不仅可以监测肿瘤治疗的心脏毒性,还能指导后续治疗策略的调整,从而在提高患者生存率的同时降低心血管并发症的风险。

1.1 NT-proBNP 与化疗药物相关的心脏毒性

部分化疗药物可能造成不可逆转的心脏损伤,引发心肌损伤、心力衰竭、冠状动脉疾病等严重心脏问题。常见的化疗药物包括蒽环类药物与曲妥珠单抗等,Muckiene 等[10]发现,在蒽环类药物治疗期间,肿瘤患者治疗后 NT-proBNP 水平较高者发生心脏不良事件的风险增加 23%,随着化疗疗程的推进,心脏不良事件逐渐增多,NT-proBNP 亦同步升高[11]。因此 NT-proBNP 可作为化疗药物心脏毒性的早期预测标志物。

1.2 NT-proBNP 与放疗相关的心脏毒性

Portaluri 等[12]在一项前瞻性研究中发现,接受放疗的乳腺癌患者 NT-proBNP 显著增加,其 NT-proBNP 水平与心脏和心室接受的照射剂量直接相关。此外,Mitchell 等[13]研究显示,肿瘤患者在放疗期间 NT-proBNP 呈上升趋势,同时伴有左心室射血分数下降;Tao 等[14]临床研究亦证实,在接受胸部放疗且无心血管疾病的患者中,NT-proBNP 水平高的患者照射后更易出现心电图变化,包括心律失常、缺血性 ST 段改变和 T 波改变等。因此,NT-proBNP 可为放疗期间的心脏保护提供依据。

1.3 NT-proBNP 与靶向药物相关的心脏毒性

在肿瘤靶向药物治疗过程中,Hall 等[15]发现,接受新型靶向抗癌药物治疗的肾癌患者中,73%的患者出现了某种形式的心血管毒性,如心力衰竭、肌钙蛋白 I 升高、射血分数降低和高血压等,在排除高血压因素后,多数患者表现为 NT-proBNP 升高。而接受恩曲替尼治疗的非小细胞肺癌患者出现了药物性心力衰竭和 NT-proBNP 升高的现象,停药后逐渐恢复[16]。

综上所述,NT-proBNP 水平与肿瘤治疗相关的心脏毒性密切相关,定期监测 NT-proBNP 水平,及时发现并处理由肿瘤治疗引起的心脏问题至关重要。但患者的具体治疗方案仍需结合其他临床表现和检查结果进行综合判断,并依据患者具体情况进行个体化调整。

2 NT-proBNP 与肿瘤患者预后

多项研究指出,NT-proBNP 水平的升高与恶性肿瘤患者的预后不良和死亡率增加存在关联。Dixon等[17]研究显示,在校正年龄、病理分期等因素后,NT-proBNP 数值越高,肿瘤患者的预后越差,死亡风险越高。Chovanec 等[6]对成年肿瘤幸存者的队列分析进一步证实,肿瘤患者在病情稳定后以及入院 1 年后分别测量 NT-proBNP,其中 NT-proBNP 水平较高的肿瘤患者 5 年生存率低于 NT-proBNP 正常的肿瘤患者。针对晚期癌症患者的研究表明,BNP 或 NT-proBNP 升高的患者在 90 d 内的生存率显著降低。以上结果表明,NT-proBNP 水平与肿瘤的严重程度相关,较高水平的 NT-proBNP 与转移性肿瘤的进展和较短的总生存期相关。

总体来说,NT-proBNP 在评估肿瘤患者预后及死亡风险方面具有一定价值,然而需要明确的是,NT-proBNP 作为一种心脏标志物,不能单独用于评估肿瘤患者的预后,其他肿瘤标志物和临床指标,如肿瘤分期、组织学类型和患者年龄等,也必须加以考虑。

3 NT-proBNP 与肿瘤的直接相关性

3.1 NT-proBNP 在肿瘤患者中的异常表达

本团队前期临床研究发现,肿瘤患者的 NT-proBNP 高于正常患者,在排除已知影响因素(如年龄、心功能、肾功能等)之后,肿瘤与患者的 NT-proBNP水平存在显著相关性[7]。Drăgan 等[18-20]分别在不同类型肿瘤患者中发现 NT-proBNP 存在异常表达,肺癌、肾癌、乳腺癌等肿瘤患者血清中的 NT-proBNP 水平显著高于健康人群。

3.2 NT-proBNP 与新发肿瘤风险

在无肿瘤的冠状动脉疾病患者中,NT-proBNP 血浆水平升高的患者新发肿瘤风险显著增加,NT-proBNP可以作为新发肿瘤的独立预测因子[21]。欧洲癌症与营养前瞻性调查(European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC)-Heidelberg 队列中进一步证实,调整了常见混杂因素后,NT-proBNP 与乳腺癌、前列腺癌和结直肠癌的风险有直接关联,NT-proBNP 在肿瘤诊断中具有一定应用价值[22]。此外,与单一肿瘤标志物相比,联合应用多个标志物可以提高肿瘤的诊断准确性和预后评估的精确性,将 NT-proBNP 与癌胚抗原等常用肿瘤标志物联合检测,可以提高肿瘤诊断的灵敏度和特异度[22]。

早期诊断是提高肿瘤治疗效果和生存率的关键，研究揭示，NT-proBNP 作为一种辅助生物标志物，与肿瘤的发生密切相关，其在特定类型肿瘤的筛查及早期诊断方面展现出潜在的应用价值。

4 肿瘤影响 NT-proBNP 水平的机制

4.1 肿瘤细胞可分泌 NT-proBNP

Ohsaki 等[23]发现，小细胞肺癌（small cell lung cancer，SCLC）细胞能够产生 NT-proBNP。使用 I^{125} 放射性标记的人 BNP 及相应抗体，通过放射免疫测定在 SCLC 细胞系的细胞沉淀中检测到了 BNP mRNA 的表达。在 9 个 SCLC 细胞系中，有 5 个检测到了 BNP mRNA 的表达，证明了小细胞肺癌细胞可以直接产生 BNP 与 NT-proBNP。Tsolaki 等[24]研究发现，在体外培养恶性间皮瘤细胞和良性对照细胞时，所有恶性细胞系上清液中的 BNP 浓度均显著高于良性细胞系，在间皮瘤细胞中 BNP 前体的 mRNA 强烈表达，这一结果直接证实 BNP 可由恶性间皮瘤细胞自主合成，在临床实践中部分恶性间皮瘤患者胸腔积液中的 NT-proBNP 水平较血液中显著升高，提示胸腔积液与血液 NT-proBNP 比值可能成为恶性间皮瘤诊断的潜在生物学指标。

部分肿瘤自身能够直接分泌 NT-proBNP 致其含量升高，这一发现为理解肿瘤生物学开辟了新视野，为相关疾病的诊断和治疗提供了潜在线索，对肿瘤诊断有着积极意义。

4.2 肿瘤相关炎症可增加 NT-proBNP 的产生

首先，炎症是众多肿瘤发展进程中不可或缺的环节，当机体受到外界刺激时，免疫系统释放多种细胞因子和化学介质来调节局部免疫反应，这些分子可直接或间接影响心脏功能。肿瘤患者体内相关炎症因子数量明显增多，在肿瘤组织内，癌细胞、巨噬细胞会向微环境释放大量促血管生成细胞因子和炎症因子如肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素 1β（interleukin-1β，IL-1β）、白细胞介素 6（interleukin-6，IL-6）、白细胞介素 8（interleukin-8，IL-8），而炎症因子可直接抑制心肌收缩功能，激活肾素血管紧张素以及交感神经系统，导致心脏收缩功能不全，引起患者血清 NT-proBNP 水平变化。有研究显示，在肿瘤患者和无明显心力衰竭的肿瘤模型小鼠中，血清 BNP 和血清 C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）水平之间均存在显著正相关[20]，癌症相关炎症可能导致癌症患者血清 BNP 水平升高。在心肌细胞中，Lapointe[25]的研究已证实 NT-proBNP 合成会在转录水平上受炎症细胞因子影响而上调。

其次，癌症相关因子对 NT-proBNP 水平存在影响。许多肿瘤细胞能分泌一系列生物活性物质，如细胞因子、生长因子和转化生长因子等，这些物质在肿瘤发展和转移过程中起着重要的调控作用，其中部分癌症相关因子被证明能够直接或间接影响心脏功能并导致 NT-proBNP 水平升高。以前列腺癌为例，Li 等[26]研究显示，前列腺癌患者体内升高的前列腺特异性抗原（prostate-specific antigen，PSA）可能作为一种促进心肌纤维毒性的因子参与了 NT-proBNP水平的调控。

综上所述，肿瘤患者可能因肿瘤产生的某些生物活性物质或相关炎症作用导致血清 NT-proBNP 水平升高，这有助于更深入地理解血液标志物在肿瘤诊断和治疗中的应用价值。

4.3 肿瘤诱导的恶病质影响 NT-proBNP 的分泌

在肿瘤患者中，恶病质是一个常见问题，与多种症状相关，如呼吸困难、疲劳和食欲减退。肿瘤患者常出现的代谢紊乱，如高代谢、高分解代谢和低合成代谢，可能导致体质量减轻和骨骼肌质量的持续减少，从而导致恶病质，其特点包括显著的营养不良、炎症细胞因子增加、免疫系统亢进和神经激素变化，这些因素均可能导致心血管功能下降[27]。

动物模型研究中，Argilés 等[28]发现在多种肿瘤诱导的恶病质模型中，会出现严重的心肌萎缩和心脏功能障碍。心肌萎缩的机制涉及炎症、蛋白质分解、凋亡和自噬等生物学过程。通过临床研究，Lena 等[29]亦证实与健康对照组相比，肿瘤患者的左心室质量较低。肿瘤诱导的恶病质可引起心肌萎缩及心血管功能下降，促使心肌细胞分泌更多 NT-proBNP。

总体而言，作为评估心力衰竭严重程度和预后的生物标志物，NT-proBNP 在肿瘤学领域的应用和相关机制研究已取得显著进展。NT-proBNP 在评估肿瘤治疗的心脏毒副作用、预测肿瘤患者的预后以及评估肿瘤发生风险方面显示出潜在的应用价值，但仍需进一步的研究来验证并探索其背后的机制，以推动 NT-proBNP 在临床的更广泛应用。

【参考文献】

[1] Sun M, Zhu S, Wang Y, *et al*. Effect of inflammation on association between cancer and coronary artery disease[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2024, 24(1): 72.DOI: 10.1186/s12872-023-03613-0.

[2] 赵亚伟，王溢豪，朱绍宁. 冠心病患者新发恶性肿瘤情况及其与全因死亡的相关性[J]. 中华老年多器官疾病杂志，2023，22(6)：413-417.DOI：10.11915/j.issn.1671-5403.2023.06.086.

[3] Oremek GM, Passek K, Holzgreve F, *et al*. The biomarkers BNP and NT-proBNP[J]. Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Ergon,

2023, 73(2): 89-95.DOI: 10.1007/s40664-022-00491-9.

[4] Cunningham JW, Myhre PL. NT-proBNP response to heart failure therapies: an imperfect surrogate[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(13): 1333-1336.DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.045.

[5] Ma B, Zhao M, Guo Z, *et al*. Research on the correlation between plasma BNP and the condition and prognosis of chronic heart failure[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2022, 67(6): 274-280.DOI: 10.14715/cmb/2021.67.6.36.

[6] Chovanec J Jr, Chovanec J Sr, Chovanec M, *et al*. Levels of NT-proBNP in patients with cancer[J]. Oncol Lett, 2023, 26(1): 280.DOI: 10.3892/ol.2023.13866.

[7] 王溢豪, 朱绍宁, 孙明壮,等. 恶性肿瘤与血清氨基末端脑钠肽前体的相关性:一项横断面研究[J]. 中国临床医学, 2024, 31(4): 551-558. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20240456.

[8] Zeng H, Zheng R, Sun K, *et al*. Cancer survival statistics in China 2019-2021: a multicenter, population-based study[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(3): 203-213.DOI: 10.1016/j.jncc.2024.06.005.

[9] Ritter A, Quartermaine C, Pierre-Charles J, *et al*. Cardiotoxicity of anti-cancer radiation therapy: a focus on heart failure[J]. Curr Heart Fail Rep, 2023, 20(1): 44-55.DOI: 10.1007/s11897-023-00587-0.

[10] Muckiene G, Vaitiekus D, Zaliaduonyte D, *et al*. Prognostic impact of global longitudinal strain and NT-proBNP on early development of cardiotoxicity in breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy[J]. Medicina(Kaunas), 2023, 59(5): 953.DOI: 10.3390/medicina59050953.

[11] Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, *et al*. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(2): 350-361.DOI: 10.1002/ejhf.1631.

[12] Portaluri M, Petruzzelli MF, Tramacere F, *et al*. B-type natriuretic peptide plasma level in 5-year breast cancer survivors after radiotherapy[J]. Int J Radiat Biol, 2019, 95(2): 201-206.DOI: 10.1080/09553002.2019.1542183.

[13] Mitchell JD, Cehic DA, Morgia M, *et al*. Cardiovascular manifestations from therapeutic radiation: a multidisciplinary expert consensus statement from the International Cardio-oncology Society[J]. JACC CardioOncol, 2021, 3(3): 360-380. DOI: 10.1016/j.jaccao.2021.06.003.

[14] Tao Y, Lu J, Deng W, *et al*. Correlation of mean heart dose and cardiac biomarkers with electrocardiographic changes in patients receiving thoracic radiation therapy[J]. Radiat Res, 2023, 199(4): 336-345.DOI: 10.1667/rade-22-00135.1.

[15] Hall PS, Harshman LC, Srinivas S, *et al*. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients[J]. JACC Heart Fail, 2013, 1(1): 72-78.DOI: 10.1016/j.jchf.2012.09.001.

[16] Otsu Y, Kata Y, Takayasu H, *et al*. Entrectinib-induced heart failure in a patient with metastatic lung adenocarcinoma: a case report[J]. Cureus, 2022, 14(12): e32174. DOI: 10.7759/cureus.32174.

[17] Dixon SB, Howell CR, Lu L, *et al*. Cardiac biomarkers and association with subsequent cardiomyopathy and mortality among adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude Lifetime Cohort[J]. Cancer, 2021, 127(3): 458-466. DOI: 10.1002/cncr.33292.

[18] Drăgan A, Sinescu I. The role of the cardiac biomarkers in the renal cell carcinoma multidisciplinary management[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(11): 1912.DOI: 10.3390/diagnostics13111912.

[19] Chianca M, Panichella G, Fabiani I, *et al*. Bidirectional relationship between cancer and heart failure: insights on circulating biomarkers[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 936654. DOI: 10.3389/fcvm.2022.936654.

[20] Bando S, Soeki T, Matsuura T, *et al*. Plasma brain natriuretic peptide levels are elevated in patients with cancer[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0178607.DOI: 10.1371/journal.pone.0178607.

[21] Tuñón J, Higueras J, Tarín N, *et al*. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is associated with a future diagnosis of cancer in patients with coronary artery disease[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0126741.DOI: 10.1371/journal.pone.0126741.

[22] Srour B, Kaaks R, Johnson T, *et al*. Ageing-related markers and risks of cancer and cardiovascular disease: a prospective study in the EPIC-Heidelberg cohort[J]. Eur J Epidemiol, 2022, 37(1): 49-65.DOI: 10.1007/s10654-021-00828-3.

[23] Ohsaki Y, Gross AJ, Le PT, *et al*. Human small cell lung cancer cells produce brain natriuretic peptide[J]. Oncology, 1999, 56(2): 155-159.DOI: 10.1159/000011957.

[24] Tsolaki V, Zarogiannis S, Zygoulis P, *et al*. Malignant mesothelioma cells secrete natriuretic peptides: data and diagnostic clinical implications[J]. Respirology, 2020, 25(10): 1060-1065. DOI: 10.1111/resp.13788.

[25] Lapointe MC. Molecular regulation of the brain natriuretic peptide gene[J]. Peptides, 2005, 26(6): 944-956. DOI: 10.1016/j.peptides.2004.08.028.

[26] Li PL, Liu H, Chen GP, *et al*. Steap3 (six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3) inhibits pathological cardiac hypertrophy[J]. Hypertension, 2020, 76(4): 1219-1230.DOI: 10.1161/hypertensionaha.120.14752.

[27] Peixoto da Silva S, Santos JMO, Costa E Silva MP, *et al*. Cancer cachexia and its pathophysiology: Links with sarcopenia, anorexia and asthenia[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2020, 11(3): 619-635.DOI: 10.1002/jcsm.12528.

[28] Argilés JM, López-Soriano FJ, Stemmler B, *et al*. Cancer-associated cachexia — understanding the tumour macroenvironment and microenvironment to improve management[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(4): 250-264.DOI: 10.1038/s41571-023-00734-5.

[29] Lena A, Wilkenshoff U, Hadzibegovic S, *et al*. Clinical and prognostic relevance of cardiac wasting in patients with advanced cancer[J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 81(16): 1569-1586. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.02.039.

(编辑: 郑真真)