

NT-proBNP诊断心力衰竭的影响因素研究进展

张皓琨¹, 张小莹¹, 高文娟¹, 王建春^{1,2*}

¹山东第一医科大学附属省立医院老年医学科, 山东 济南

²山东省老年疾病临床医学研究中心, 山东 济南

收稿日期: 2026年7月4日; 录用日期: 2026年7月28日; 发布日期: 2026年8月7日

摘要

心力衰竭(heart failure, HF)是多种心血管疾病的终末阶段, 其高患病率与高再住院率使早期诊断与精准风险评估尤为关键。N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)因具有较高灵敏度和良好稳定性, 已成为心衰诊断与预后评估的核心生物标志物。然而, 其循环水平受多种非心衰因素影响, 易导致假阳性或假阴性, 从而干扰临床决策。本文系统综述了NT-proBNP的生物学特性及其在不同病理生理状态下的变化机制, 多角度讨论NT-proBNP的临床应用需突破单一固定阈值模式, 结合患者个体特征及多维临床信息进行综合判断。未来应进一步完善特殊人群的分层诊断界值, 并结合机器学习与多模态数据整合, 推动心衰诊疗向精准医学方向发展。同时, 本文进一步结合多重影响因素叠加的模拟临床场景, 提出NT-proBNP判读应遵循“先评估验前概率、再识别干扰方向、继而结合动态变化和超声心动图/其他生物标志物验证”的综合决策路径。

关键词

心力衰竭, NT-proBNP, 生物标志物, 影响因素

Research Progress on Influencing Factors of NT-proBNP in the Diagnosis of Heart Failure

Haojun Zhang¹, Xiaoying Zhang¹, Wenjuan Gao¹, Jianchun Wang^{1,2*}

¹Department of Geriatrics, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

²Shandong Provincial Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Jinan Shandong

Received: July 4, 2026; accepted: July 28, 2026; published: August 7, 2026

*通讯作者。

文章引用: 张皓琨, 张小莹, 高文娟, 王建春. NT-proBNP 诊断心力衰竭的影响因素研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 574-584. DOI: 10.12677/acm.2026.1682828

Abstract

Heart failure (HF) represents the terminal stage of various cardiovascular diseases. Its high prevalence and readmission rates make early diagnosis and accurate risk assessment particularly crucial. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), characterized by high sensitivity and favorable stability, has emerged as a core biomarker for the diagnosis and prognostic assessment of heart failure. Nevertheless, its circulating levels are not specific to heart failure; instead, they are affected by a variety of non-cardiac factors, which tend to induce false-positive or false-negative results and thus impede clinical decision-making. This article systematically reviews the biological characteristics of NT-proBNP and its variation mechanisms under different pathophysiological conditions. From multiple perspectives, it addresses that the clinical application of NT-proBNP necessitates moving beyond the single fixed threshold paradigm, and comprehensive judgments should be made by integrating patients' individual characteristics and multidimensional clinical information. Future studies are expected to further optimize stratified diagnostic cut-off values for special populations, and integrate machine learning with multimodal data to advance the precision medicine of heart failure diagnosis and treatment. In addition, simulated clinical scenarios with overlapping modifiers are used to propose a practical decision pathway in which pretest probability, direction of confounding, dynamic changes, echocardiography, and complementary biomarkers are integrated when interpreting NT-proBNP results.

Keywords

Heart Failure, NT-proBNP, Biomarker, Influencing Factors

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心力衰竭(heart failure, HF)是多种心血管疾病发展的终末阶段,已成为全球重要的公共卫生问题。流行病学数据显示,全球心衰患者已超 5000 万,且随着人口老龄化加剧,其发病率和患病率仍持续上升[1]。不同地区间心衰的流行特征存在显著差异,例如东欧国家的患病率及死亡率明显高于西欧国家,给医疗系统带来沉重负担[2]。因此,实现心衰的早期诊断、风险分层及预后评估,对于降低再住院率和改善远期结局具有重要意义。心力衰竭并非单一疾病,而是一类高度异质性的临床综合征,涵盖射血分数降低型(HFrEF)、射血分数保留型(HFpEF)及射血分数轻度降低型(HFmrEF)等不同表型[3]。其复杂性使得单纯依赖症状、体征及常规影像学手段进行早期识别存在局限,尤其在基层医疗环境中,由于影像学资源受限,误诊与漏诊问题仍较突出。

在众多生物标志物中, N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)因具有较高灵敏度、较长半衰期及良好的体外稳定性,已成为心衰诊断与预后评估的重要指标[4][5]。作为一种具有良好成本效益的检测手段, NT-proBNP 可用于快速排除心衰,并辅助决定是否进一步进行超声心动图检查。例如, NICE 与 ESC 指南均以 NT-proBNP 水平作为转诊依据, 尽管推荐阈值存在差异(分别为 400 pg/mL 与 125 pg/mL), 但均强调其在临床筛查中的核心作用[6]。然而, NT-proBNP 并非特异性指标, 其循环水平易受多种非心衰因素影响[7]。人口学特征(如年龄、性别及体重指数)、心血管疾病(如心房颤动、急性冠脉综合征及肺动脉高压)、

非心血管合并症(如急危重症、脑血管事件、肾功能不全、贫血及甲状腺功能异常)以及部分治疗药物(如血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂)等,均可通过影响其生成、分泌或清除过程而干扰检测结果[8]。这些因素可能导致假阳性或假阴性,从而影响临床判断的准确性。

因此,系统梳理 NT-proBNP 的非心衰干扰因素及其潜在机制,对于优化不同人群的诊断阈值、指导个体化决策及推动心衰精准医学发展具有重要意义。本文将围绕 NT-proBNP 在心衰诊断中的影响因素及研究进展进行综述,以期为临床实践提供参考。

2. NT-proBNP 的生物学特性与代谢机制

2.1. 生成与分泌机制

NT-proBNP 的生成受心脏机械应力与神经体液因素驱动。心室壁张力或容量负荷增加时,心肌细胞内利钠肽基因(NPPB)表达上调,翻译为前体原(pre-proBNP)并脱去信号肽形成 proBNP [9]。分泌入血前后,proBNP 需经 Furin 和 Corin 等转化酶等摩尔裂解,生成具活性的成熟 BNP (32 个氨基酸)和无活性的 NT-proBNP (76 个氨基酸) [10]。研究表明,proBNP 苏氨酸 71 位点的 O-连接糖基化修饰会产生空间位阻,阻断转化酶切割,导致大量完整糖基化的 proBNP 直接入血[11]。这种糖基化状态的改变,正是肥胖和糖尿病等代谢紊乱状态下,成熟 NT-proBNP 检测值反常波动的分子根源[12]。

2.2. 清除途径的差异与生理学基础

成熟 BNP 主要通过利钠肽清除受体(NPR-C)内吞降解及脑啡肽酶水解清除,半衰期仅约 20 分钟[13]。NT-proBNP 因缺乏活性构象,不被上述途径识别,其清除几乎完全依赖肾小球滤过与尿液排泄[14]。这种单一清除途径使 NT-proBNP 半衰期长达 70~120 分钟。在 HFrEF 患者中,NT-proBNP 与 BNP 基线比值约 6.25:1,伴房颤老年患者可达 10:1 [15]。这使其检测视窗更为宽广稳定,但也导致其浓度对肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)的变化极为敏感[16]。

3. 生理与人口学因素的影响

3.1. 年龄因素

随年龄增长,心脏退行性重构导致心室壁被动牵拉力增加、eGFR 生理性下降,加之长期高血压使利钠肽系统代偿性激活[4] [6] [17],共同导致老年人 NT-proBNP 基础水平非病理性升高。为平衡诊断准确率,目前急诊疑似急性心衰广泛采用“三重年龄分层规则”,将<50 岁、50~75 岁以及>75 岁患者的阳性确诊界值分别界定为 450、900 和 1800 pg/mL,同时将通用排除界值统一设定为 300 pg/mL 以维持高达 98%的阴性预测值[18]。慢性心衰门诊筛查同样建议采用年龄校正阈值[2]。

3.2. 性别差异与性激素的影响

女性 NT-proBNP 基础水平普遍高于同龄男性[19],这主要源于雌激素的调控。雌激素通过其受体网络(ER α 、ER β 、GPR30)不仅能拮抗 RAAS 系统、抑制心肌肥厚与纤维化,还能直接正向调节 NPPB 的转录[20] [21]。这种绝经前女性特有的心血管保护机制造成了基线偏移,因此临床在排除心衰时必须考虑性别差异,将男性的最佳排除阈值设定在 100 pg/mL 左右,而女性则宜适度放宽至 150 pg/mL [2]。

3.3. 肥胖与体重指数(BMI)

肥胖心衰患者虽常伴容量负荷增加,但 NT-proBNP 水平反而降低,这一现象被称为“利钠肽悖论” [22]。这种悖论是多重病理机制叠加的结果。首先,扩张的脂肪组织高表达利钠肽清除受体(NPR-C)

和中性内肽酶(脑啡肽酶), 构成了循环利钠肽的重要清除与降解途径[23]。其次, 伴随的高胰岛素血症及雄激素改变可从基因层面抑制利钠肽的合成[24] [25]。此外, 肥胖导致 proBNP 的 T71 位点糖基化异常, 使可供转化酶裂解的底物锐减, 从源头上阻断了成熟 NT-proBNP 的生成[12]。为避免高 BMI 患者漏诊, ESC 心衰协会共识建议根据肥胖程度进行非线性调整, 针对 BMI 处于 30 至 34.9、35 至 39.9 以及 ≥ 40 kg/m² 的患者, 应将其常规诊断阈值分别下调 25%、30% 和 40% [20]。

4. 肾功能不全的影响

4.1. 清除受阻与毒性重构的病理机制探讨

肾脏与心脏构成的“心肾综合征”是导致 NT-proBNP 非特异性升高的常见干扰因素[26]。由于 NT-proBNP 的代谢高度依赖肾脏被动排泄, 慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)或急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)会显著改变其血液动力学规律。当 eGFR 下降时, NT-proBNP 的非线性升高是心肾病理状态下负面反馈的综合结果。首先, 有效滤过面积的实质性减小导致 NT-proBNP 表现半衰期延长, 在血浆中发生指数级的被动累积[18]。其次, 肾功能衰竭(尤其是 CKD 3b 期及以上)伴随的水钠潴留导致静脉容量扩张, 左心室舒张末期容积和压力持续升高, 强烈的机械应力迫使心肌细胞大量合成释放 proBNP [27]。此外, 尿毒症毒素蓄积、微炎症状态、血管钙化及继发性贫血等内环境紊乱, 会诱导心肌病理性重构与微循环障碍。因此, 高级别 CKD 患者的高水平 NT-proBNP 不仅是排泄减慢的生化假象, 更真实反映了心血管系统的亚临床损害状态[27]。

4.2. 慢性肾脏病合并心衰的临床诊断界值调整

对于合并肾功能不全(特别是 eGFR < 60 mL/min/1.73m²)的患者, 若不调整 NT-proBNP 界值, 将导致特异性骤降与大量假阳性, 进而引发不必要的利尿剂暴露[28]。临床前瞻性队列研究表明, 非 CKD 患者预测全因死亡或确诊重度心衰的截断值为 369.5 pg/mL, 而 CKD 患者维持同等预测效能的阈值则升高至 2584.1 pg/mL [29]。针对急诊急性呼吸困难患者的研究发现, 当 eGFR < 30 mL/min/1.73m² 时, 维持 90% 阳性预测值的诊断界值需大幅提高至 3474 pg/mL [30]。临床共识的核心建议是, 对于中重度 CKD (3~5 期)及透析患者, 诊断心力衰竭(特别是急性失代偿)时, 应显著提高 NT-proBNP 的诊断界值, 并主要依赖超声心动图评估, 同时结合生物标志物相对于患者基础干体重状态的动态变化趋势进行综合研判[31]-[33]。

5. 心血管系统其他合并症的影响

5.1. 心房颤动引发的诊断阈值重估

心衰常合并其他心血管病理状态, 这些并发症通过改变心房/心室张力、诱发局部缺血或重塑神经内分泌环境, 造成 NT-proBNP 的显著异常波动[34] [35]。心房颤动即使在无心室结构或功能异常的孤立性患者中, 亦可引起 NT-proBNP 大幅升高。其机制在于房颤导致心房辅助泵功能丧失, 心房内静水压升高与过度牵拉直接刺激了利钠肽基因的表达[36]。同时, 快速且不规则的心室率缩短了舒张期, 导致舒张末期压力短暂陡增, 进一步激活了心室侧的代偿性释放通路。大规模回顾性研究显示, 未合并心衰的房颤患者 NT-proBNP 中位浓度高达 724 pg/mL (无心衰无房颤者仅为 111 pg/mL), 房颤使该标志物诊断心衰的 AUC 从 0.877 显著降至 0.743 [37]。若在合并房颤人群中固守 125 pg/mL 的常规排查界值, 将产生 66.0% 的假阳性率。因此, 最新专家共识建议将疑似心衰合并房颤人群的排查阈值提高至 660 pg/mL, 在维持 91.5% 阴性预测值的同时, 可减少超 26% 的假阳性误诊[37]。

5.2. 急性冠脉综合征(ACS)与心肌缺血

在急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者中, NT-proBNP 在血流动力学症状出现前即可迅速飙升[38]。首先, 局部心肌缺血导致运动减弱, 促使周围健康心肌代偿性过度收缩, 引起局部室壁张力急剧增加。其次, 缺血缺氧本身即是利钠肽基因转录的强刺激因子。伴随细胞坏死释放的内含物及炎症级联反应, 亦通过旁分泌激活周边存活心肌的合成通路[39]。在 ACS 风险分层中, 入院及峰值 NT-proBNP 水平是预测患者出院后心室重构及远期心血管死亡的独立危险因素[40]。

5.3. 肺动脉高压与右心功能不全

右心室在面临压力或容量超负荷时同样会大量合成释放 proBNP [41]。在合并慢性阻塞性肺疾病、大面积肺栓塞或肺动脉高压的患者中, 肺血管阻力增加导致右心室后负荷急剧上升与游离壁应力增加[42]。例如合并慢性阻塞性肺疾病急性加重期引发的严重低氧与高碳酸血症, 可导致微血管痉挛与急性肺源性心脏病发作[43]。荟萃分析表明, 该类患者 NT-proBNP 显著高于疾病稳定期, 且绝对水平与呼吸系统疾病严重程度及死亡率高度正相关[44]。因此, 急诊面对呼吸困难伴 NT-proBNP 异常升高的患者时, 必须结合病史与超声心动图鉴别是否存在右心负荷过重的呼吸系统合并症, 以防误诊为左心衰并采取错误的扩血管或利尿治疗。

6. 非心血管系统疾病及其他因素的影响

6.1. 严重感染与脓毒症心肌抑制的作用机制

在 ICU 环境中, 脓毒症是导致 NT-proBNP 极端升高的常见非心衰病因[45]。其核心机制在于脓毒症诱导的心肌损伤综合征[46]。严重感染引发的细胞因子风暴(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等)可穿透微血管屏障毒害心肌, 干扰钙瞬变, 导致心肌兴奋-收缩偶联障碍与功能性抑制。为维持外周灌注, 心脏通过 Frank-Starling 机制代偿性扩张, 新增的室壁张力强烈触发了 NT-proBNP 的转录与释放[47]。此外, 内皮损伤与微循环障碍加剧了心肌缺血缺氧, 进一步刺激利钠肽释放。因此, 在脓毒症患者中, 极高的 NT-proBNP (最佳鉴别死亡率阈值 > 633 pg/ml, AUC = 0.766)代表了全身炎性心肌抑制状态, 是预测多器官功能障碍综合征与高死亡率的独立标志物, 不可等同于传统的心力衰竭[48]。

6.2. 脑血管急症与脑心综合症的病理交互

急性缺血性脑卒中或脑出血等神经系统急症可引发“脑-心综合征”, 导致无心脏病史患者的 NT-proBNP 在数小时内异常升高[49]。其核心机制在于岛叶皮层(自主神经最高中枢)受损, 导致副交感神经张力丧失与交感风暴。爆发性释放的儿茶酚胺引起冠脉微血管痉挛与心肌细胞钙超载, 造成类似应激性心肌病(Takotsubo 综合征)的急性心室壁运动障碍与细胞坏死, 促使 NT-proBNP 大量入血[49]。同时, 受损的血脑屏障使炎性趋化因子进入体循环, 加剧心脏炎性浸润[50]。在缺血性卒中患者中, 异常升高的 NT-proBNP (如 ≥ 107.3 pg/mL)不仅提示隐匿性心肌损伤, 更是预测远期神经功能恢复不良与长期死亡率的最强独立预测因子[51]。

6.3. 高动力循环状态下贫血与甲状腺异常的干扰

由重度贫血或甲状腺疾病引发的全身高动力循环状态, 是导致 NT-proBNP 假阳性升高的常见病因。在慢性贫血患者中, 组织缺氧激活 HIF-1 α 和 EPO 信号通路[52]。为满足氧耗, 外周血管代偿性扩张, 交感神经与 RAAS 系统全面激活以增加水钠重吸收, 导致体液容量扩张和心输出量持续增加。这种长期容量超负荷极大地增加了心室壁牵张力, 促使 NT-proBNP 持续分泌。纠正贫血后, 其水平通常发生回落[27]。

甲状腺激素(特别是游离 T3)能直接增强心肌收缩力并调节利钠肽基因表达。甲亢患者心血管系统处于高动力循环状态(静息心率快、脉压差大),导致 NT-proBNP 病理性上升。恢复至正常甲功后,该指标通常显著回落。相反,甲减时 NT-proBNP 释放通常受抑,但若并发心包积液或继发冠心病心衰则表现复杂[53]。此外,急性心梗或重度心衰并发的低 T3 综合征也与更高的 NT-proBNP 水平及更差预后相关[54]。因此,面对不明原因的 NT-proBNP 非特异性波动,常规排查甲状腺功能和血常规至关重要。

6.4. ARNI 类药物对生物标志物诊断范式的重塑

血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI,如沙库巴曲缬沙坦)已被列为 HFrEF 治疗的基石药物[55]。其双重靶点机制对心衰生物标志物的解读产生了颠覆性影响。ARNI 中的沙库巴曲是脑啡肽酶直接抑制剂。由于 BNP 是脑啡肽酶的天然底物,启动 ARNI 治疗后,无论心功能是否改善,循环中的 BNP 绝对水平都会因降解受阻而出现非病理性被动升高(PARADIGM-HF 试验中平均升高约 19%) [14]。因此,对于服用 ARNI 的患者,BNP 已丧失评估病情与预测预后的临床价值。相较之下,NT-proBNP 不被脑啡肽酶识别降解,其代谢不受沙库巴曲直接药理干扰[56][57]。随着 ARNI 治疗逆转心室重构、降低室壁张力,NPPB 基因转录受抑,NT-proBNP 的合成实质性减少(临床试验中平均降幅达 28%) [58]。这种 BNP 反常升高与 NT-proBNP 实质性下降的动态分离现象,确立了 NT-proBNP 在 ARNI 治疗时代作为病情监测、靶剂量滴定及预后判断的不可替代的核心标志物地位[14]。这要求临床医师重新校准认知,传统的 BNP 与 NT-proBNP 间约 1:4 的转换比率已不再适用,必须熟练掌握这一药代动力学分离效应以避免误判。

7. 多重影响因素的临床决策

7.1. 从单一阈值转向情境化概率判断

在真实临床场景中,NT-proBNP 异常很少由单一因素决定,而常常是年龄、BMI、肾功能、心律失常、炎症状态及治疗药物共同作用的结果。因此,临床判读不宜停留在“是否超过某一固定阈值”的二元判断,而应首先根据症状体征、基础心血管病史和急性诱因估计心衰验前概率;其次判断各合并因素对 NT-proBNP 的影响方向与强度,例如肥胖倾向于降低检测值,而高龄、CKD、房颤、肺动脉高压和脓毒症则可使其升高;最后将检测结果与既往基线、症状进展速度、容量状态及治疗反应进行动态比较[59]。

这一思路的核心是把 NT-proBNP 作为“概率修正器”而非孤立诊断标签。当 NT-proBNP 与临床表现一致时,可提高心衰诊断信心并尽快完善超声心动图;当两者不一致时,应主动寻找干扰来源,并结合左室射血分数、舒张功能参数、左房容量指数、右心负荷征象、肌钙蛋白、sST2、肾功能、血红蛋白及甲状腺功能等信息进行再分层,从而降低因假阳性或假阴性导致的过度治疗或延误诊断[59]-[61]。

7.2. 模拟病例一: HFpEF 合并肥胖与肾功能下降

例如,一名 72 岁女性患者因活动后气促就诊,既往合并高血压、肥胖(BMI 33 kg/m²)和肾功能不全(CKD 3 期),NT-proBNP 为 620 pg/mL。若仅按常规慢性心衰筛查阈值判断,该结果提示心衰可能;但肥胖可能压低 NT-proBNP,而肾功能不全和高龄又会推高其基础水平,二者方向相反。此时应重点追问近期体重变化、端坐呼吸、下肢水肿及利尿剂反应,并通过超声心动图评估 E/e'、房室状态及肺动脉压力。若存在舒张功能障碍、左房扩大且 NT-proBNP 较既往基线持续上升,即使绝对值不极高,也应倾向于 HFpEF 失代偿;反之,若超声心动图无容量负荷证据且炎症或贫血更突出,则应谨慎避免单纯依据 NT-proBNP 启动强化利尿[60]-[62]。

7.3. 模拟病例二：房颤、COPD 急性加重与右心负荷

再如，一名 68 岁男性患者因喘憋急诊入院，既往有持续性房颤和慢性阻塞性肺疾病，NT-proBNP 为 950 pg/mL。该数值可能来自左心衰，也可能由房颤导致的心房牵张、低氧引起的肺血管收缩及右心负荷增加共同造成。临床医生应同步评估心室率控制情况、血气分析、感染指标、肺部影像、床旁超声中的 B 线分布，以及右室扩大、三尖瓣反流速度和下腔静脉充盈状态。若 NT-proBNP 升高伴随右室压力负荷、低氧高碳酸血症和肺部感染证据，而左室充盈压并不升高，则诊断重点应放在呼吸系统急性加重及右心受累；若同时出现弥漫 B 线、左房压升高和利尿后快速改善，则需考虑左心衰参与[59] [63]。

7.4. 可操作的临床思维路径

基于上述病例，可将多因素背景下的 NT-proBNP 判读概括为四步路径：第一，明确临床问题是“排除心衰”、“确认急性失代偿”还是“评估预后/疗效”；第二，列出所有可能使 NT-proBNP 升高或降低的因素，并判断其与当前症状的时间关系；第三，比较绝对值、个体基线和短期变化趋势，避免把一次检测结果等同于疾病本身；第四，使用超声心动图、心肌损伤标志物、炎症指标及代谢/内分泌检查进行交叉验证。通过分层推理，NT-proBNP 才能从单一实验室指标转化为可操作的临床决策工具[59]-[61] [63]。

8. 总结与展望

综上所述，NT-proBNP 是心力衰竭现代诊断、危险分层及预后评估的核心生物标志物。然而，其临床检测值并非心衰的专属表征，而是受控于从基因转录、糖基化修饰、酶促裂解到肾脏清除的整条代谢轴线。高龄生理退化、女性雌激素保护机制、肥胖引起的假阴性效应、肾小球滤过率衰减导致的被动蓄积，以及房颤、心肌缺血、脓毒症心肌抑制、急性脑卒中、高动力循环状态(贫血、甲状腺异常)乃至 ARNI 类靶向药物的干预，均可在不同维度上导致 NT-proBNP 数值出现非线性的显著偏离。因此，在临床实践中依赖单一固定阈值进行心衰二元化诊断存在极大风险。临床决策应避免对单一指标的孤立解读，医师需将 NT-proBNP 结果整合至多维临床评估体系中，结合患者整体表型(年龄、性别、BMI)、超声心动图、既往病史及关键生化指标(eGFR、血红蛋白、甲状腺功能等)进行个体化与动态趋势化分析，以最大程度规避假阳性或假阴性带来的误诊与漏诊。

在迈向精准医学的进程中，NT-proBNP 的临床应用亟需在特殊生理状态界值界定与多模态数据智能整合两大维度深化探索。一方面，针对特殊血流动力学状态目前尚缺大队列参考标准。例如，在心脏淀粉样变性中，与室壁增厚极不相称的 NT-proBNP 极度升高，其作为靶向药物疗效监测的核心绝对阈值亟待重新定义[64]。而妊娠期受血容量扩张及胎盘代谢的复杂影响，现有围产期心肌病的诊断界限证据薄弱，需多中心前瞻性研究予以规范验证[65]。另一方面，针对传统临床决策难以精准权衡十余个连续变量的困境，机器学习算法能够高效整合 NT-proBNP 动态水平、可穿戴设备参数及多维生化特征等海量异构数据，高精度(AUC 稳定在 0.80~0.90 以上)预测心衰患者的短期失代偿与死亡风险[66]。同时，借助模型解释性分析方法量化非心衰因素的风险权重，可有效提升预测模型的可解释性与临床透明度。未来通过进一步融合多组学特征与人工智能辅助的心血管磁共振影像，临床诊断策略将逐步克服单一绝对界值的局限性，从而为疑似心衰患者提供动态、个体化的精准预警与诊疗路径。

未来研究需要从更具体的临床问题出发，开发并外部验证基于多变量的 NT-proBNP 动态校正模型。该模型不应仅纳入年龄、性别和 eGFR 等静态变量，还应整合 BMI、心律、容量状态、炎症负荷、用药背景及 NT-proBNP 相对于个人基线的变化速率，并在急诊、门诊和住院心衰管理等不同场景中分别验证其诊断增益与可解释性。同时，针对 HFpEF 合并肥胖、心脏淀粉样变性、CKD 合并容量负荷异常等特定亚群，应进一步探索更具特异性的生物标志物组合，例如 NT-proBNP 联合 sST2、肌钙蛋白、炎症因子或

影像组学特征,以弥补单一利钠肽信号在复杂病理状态下的不足。不同病因心衰(如缺血性与非缺血性心肌病)对 NT-proBNP 生成、释放和清除的影响也可能存在显著异质性,未来的大样本前瞻性队列应对此进行分层建模。因此,NT-proBNP 研究的下一阶段不只是寻找新的统一界值,而是建立能够随患者表型、疾病阶段和治疗背景动态更新的解释框架。只有当算法模型、生物标志物组合和临床可执行路径彼此衔接时,NT-proBNP 才能更充分地服务于心衰的早期识别、鉴别诊断、疗效监测和个体化预后评估。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

基金项目

国家重点研发计划[项目编号: 2020YFC2008902]。

参考文献

- [1] Khan, M.S., Shahid, I., Bennis, A., Rakisheva, A., Metra, M. and Butler, J. (2024) Global Epidemiology of Heart Failure. *Nature Reviews Cardiology*, **21**, 717-734. <https://doi.org/10.1038/s41569-024-01046-6>
- [2] Teleanu, I.C., Mirșu-Păun, A., Bejan, C.G. and Stănescu, A.A. (2025) NT-proBNP for Heart Failure Screening in Primary Care in an Eastern European Country: What We Know and Proposed Steps. *Epidemiologia*, **6**, Article 2. <https://doi.org/10.3390/epidemiologia6010002>
- [3] Lüscher, T.F. (2018) Mechanisms and Outcomes of Heart Failure: From HFpEF, HFmrEF, and HFrEF to Transplantation. *European Heart Journal*, **39**, 1749-1753. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy296>
- [4] Mouzarou, A., Hadjigeorgiou, N., Melanarkiti, D. and Plakomyti, T.E. (2025) The Role of NT-proBNP Levels in the Diagnosis of Hypertensive Heart Disease. *Diagnostics*, **15**, Article 113. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15010113>
- [5] 孙思, 杨晓伟, 马盈心. 血清 NT-proBNP, sST2 联合检测在慢性心力衰竭诊断中的应用价值[J]. 生命科学仪器, 2026, 24(1): 28-30.
- [6] Birrell, H., Isles, C., Fersia, O., *et al.* (2024) Assessment of the Diagnostic Value of NT-proBNP in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The British Journal of Cardiology*, **31**, Article 2.
- [7] Çelik, A., Öztürk, G.Z., Çavuşoğlu, Y., Ardic, C., Nalbantgil, S., Arica, S., *et al.* (2025) Guideline for the Use of Natriuretic Peptides in the Early Diagnosis and Management of Heart Failure in Primary Care (Joint Consensus Report by the Eurasian Society of Heart Failure and the Turkish Association of Family Medicine). *Balkan Medical Journal*, **42**, 94-107. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2025.2024-12-110>
- [8] Truyen, T.T.T.T., Pham, V.N.A. and Nguyen, H.T. (2026) Beyond Cardiac Risk Factors: Non-Cardiovascular Comorbidities in Sudden Cardiac Death Prediction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **13**, Article 1728987. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2026.1728987>
- [9] Cao, Z., Jia, Y. and Zhu, B. (2019) BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 1820. <https://doi.org/10.3390/ijms20081820>
- [10] Kerkelä, R., Ulvila, J. and Magga, J. (2015) Natriuretic Peptides in the Regulation of Cardiovascular Physiology and Metabolic Events. *Journal of the American Heart Association*, **4**, e002423. <https://doi.org/10.1161/jaha.115.002423>
- [11] Semenov, A.G., Tamm, N.N., Seferian, K.R., Postnikov, A.B., Karpova, N.S., Serebryanaya, D.V., *et al.* (2010) Processing of Pro-B-Type Natriuretic Peptide: Furin and Corin as Candidate Convertases. *Clinical Chemistry*, **56**, 1166-1176. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.143883>
- [12] Lewis, L.K., Raudsepp, S.D., Prickett, T.C.R., Yandle, T.G., Pemberton, C.J. and Richards, A.M. (2020) ProBNP Processing Is Decreased by Obesity in Patients with Heart Failure. *Annals of Translational Medicine*, **8**, Article 135. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.12.81>
- [13] Parcha, V. and Arora, P. (2019) Glycosylation of Natriuretic Peptides in Obese Heart Failure: Mechanistic Insights. *Annals of Translational Medicine*, **7**, Article 611. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.10.59>
- [14] Dalal, J., Chandra, P., Ray, S., Hazra, P.K., Hiremath, J., Kumar, V., *et al.* (2023) Practical Recommendations for the Use of Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitors (ARNI) in Heart Failure: Insights from Indian Cardiologists. *Cardiology and Therapy*, **12**, 445-471. <https://doi.org/10.1007/s40119-023-00323-8>
- [15] Rørth, R., Jhund, P.S., Yilmaz, M.B., Kristensen, S.L., Welsh, P., Desai, A.S., *et al.* (2020) Comparison of BNP and NT-

- proBNP in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*, **13**, e006541. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.119.006541>
- [16] Ruiz-Franco, M.L., Guevara-Sánchez, E., Amaya-Pascasio, L., Quesada-López, M., Arjona-Padillo, A., García-Torrecillas, J.M., *et al.* (2023) N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels Are Associated with Post-Stroke In-Hospital Complications. *Journal of Personalized Medicine*, **13**, Article 474. <https://doi.org/10.3390/jpm13030474>
- [17] Weber, M. and Hamm, C. (2006) Role of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and NT-proBNP in Clinical Routine. *Heart*, **92**, 843-849. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.071233>
- [18] Kanyal, S., Das, A., Bashir, A.M.D., *et al.* (2025) N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) as a Biomarker in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) versus Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF): The Way Forward in the Age of Proteomics. *Cureus*, **17**, e94162. <https://doi.org/10.7759/cureus.94162>
- [19] Fuat, A., Murphy, J.J., Hungin, A.P.S., *et al.* (2006) The Diagnostic Accuracy and Utility of a B-Type Natriuretic Peptide Test in a Community Population of Patients with Suspected Heart Failure. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, **56**, 327-333.
- [20] Qian, C., Liu, J. and Liu, H. (2024) Targeting Estrogen Receptor Signaling for Treating Heart Failure. *Heart Failure Reviews*, **29**, 125-131. <https://doi.org/10.1007/s10741-023-10356-9>
- [21] Kuroski de Bold, M.L. (1999) Estrogen, Natriuretic Peptides and the Renin-Angiotensin System. *Cardiovascular Research*, **41**, 524-531. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(98\)00324-1](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(98)00324-1)
- [22] 吴志俊, 金玮, 张凤如, 等. 利钠肽家族基因与心血管疾病研究新进展[J]. 遗传, 2012, 34(2): 127-133.
- [23] Moro, C. and Berlan, M. (2006) Cardiovascular and Metabolic Effects of Natriuretic Peptides. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, **20**, 41-49. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2005.00379.x>
- [24] Baldassarre, S., Fragapani, S., Panero, A., Fedele, D., Pinach, S., Lucchiari, M., *et al.* (2017) NTproBNP in Insulin-Resistance Mediated Conditions: Overweight/Obesity, Metabolic Syndrome and Diabetes. the Population-Based Casale Monferrato Study. *Cardiovascular Diabetology*, **16**, Article No. 119. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0601-z>
- [25] Chitsazan, M., Parekh, J.K., Kosyakovsky, L.B., Nemeth, S.M., Lau, E.S., Januzzi, J.L., *et al.* (2025) Natriuretic Peptide Cut Points for Heart Failure Classification in Individuals with and without Obesity. *Circulation: Heart Failure*, **18**, e013112. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.125.013112>
- [26] 朱迎春, 白寿军, 姬婷婷, 等. 血清 sST2、NT-proBNP、hs-TnT 检测在慢性心肾综合征中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(24): 3616-3620.
- [27] Tirmenstajn-Jankovic, B., Dimkovic, N., Perunicic-Pekovic, G., *et al.* (2013) Anemia Is Independently Associated with NT-proBNP Levels in Asymptomatic Predialysis Patients with Chronic Kidney Disease. *Hippokratia*, **17**, 307-312.
- [28] McCallum, W., Tighiouart, H., Kiernan, M.S., Huggins, G.S. and Sarnak, M.J. (2020) Relation of Kidney Function Decline and NT-proBNP with Risk of Mortality and Readmission in Acute Decompensated Heart Failure. *The American Journal of Medicine*, **133**, 115-122.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.05.047>
- [29] Fu, S., Yi, S., Liu, Y., Zhu, B., *et al.* (2013) The Ability of NT-proBNP to Detect Chronic Heart Failure and Predict All-Cause Mortality Is Higher in Elderly Chinese Coronary Artery Disease Patients with Chronic Kidney Disease. *Clinical Interventions in Aging*, **8**, 409-417. <https://doi.org/10.2147/cia.s42700>
- [30] Berthelot, E., Bailly, M.T., Lehova, X.C., Rahmani, M.E.B., Bounab, R., Mewton, N., *et al.* (2024) Setting the Optimal Threshold of NT-proBNP and BNP for the Diagnosis of Heart Failure in Patients over 75 Years. *ESC Heart Failure*, **11**, 3232-3241. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14894>
- [31] Gromadziński, L. and Pruszczyk, P. (2014) Echocardiographic Changes in Patients with Stage 3-5 Chronic Kidney Disease and Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Cardiorenal Medicine*, **4**, 234-243. <https://doi.org/10.1159/000369106>
- [32] Khan, I., Khan, Z.A., Zaidi, M., *et al.* (2025) Spectrum of Echocardiography Findings in Patients with End-Stage Renal Disease. *Journal of Health, Wellness and Community Research*, **2025**, e715. <https://doi.org/10.61919/yr4pmc71>
- [33] Zoccali, C., Mark, P.B., Sarafidis, P., Agarwal, R., Adamczak, M., Bueno de Oliveira, R., *et al.* (2023) Diagnosis of Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. *Nature Reviews Nephrology*, **19**, 733-746. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00747-4>
- [34] 吐尔逊江·吾甫尔, 艾力江·阿不力米提. 射血分数降低的心衰与射血分数保留的心衰临床特征分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(21): 97.
- [35] 李丽, 赵文萍. sST2 联合 NT-proBNP 评估 ARNI 干预射血分数中间值的心力衰竭患者预后价值分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(1): 85-89.
- [36] Karakasis, P., Vlachakis, P.K., Theofilis, P., Ktenopoulos, N., Patoulas, D., Fyntanidou, B., *et al.* (2025) Atrial

- Cardiomyopathy in Atrial Fibrillation: A Multimodal Diagnostic Framework. *Diagnostics*, **15**, Article 1207. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15101207>
- [37] Jones, N.R., Taylor, K.S., Ordóñez-Mena, J.M., Goyder, C.R., Hobbs, F.D.R. and Taylor, C.J. (2025) NT-proBNP Testing for Heart Failure Diagnosis in People with Atrial Fibrillation: A Diagnostic Accuracy Study. *PLOS Medicine*, **22**, e1004550. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004550>
 - [38] Zdravkovic, V., Mladenovic, V., Colic, M., Bankovic, D., Lazic, Z., Petrovic, M., *et al.* (2013) NT-proBNP for Prognostic and Diagnostic Evaluation in Patients with Acute Coronary Syndromes. *Kardiologia Polska*, **71**, 472-479. <https://doi.org/10.5603/kp.2013.0093>
 - [39] Chouvarine, P., Legchenko, E., Geldner, J., Riehle, C. and Hansmann, G. (2019) Hypoxia Drives Cardiac miRNAs and Inflammation in the Right and Left Ventricle. *Journal of Molecular Medicine*, **97**, 1427-1438. <https://doi.org/10.1007/s00109-019-01817-6>
 - [40] Humayra, S., Yahya, N., Ning, C.J., Mohd Raffali, M.A.A.B., Mir, I.A., Mohamed, A.L., *et al.* (2025) Clinical Significance of NT-proBNP as a Predictive Biomarker of Depressive Symptoms in Cardiac Patients. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **12**, Article 1439520. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1439520>
 - [41] Chang, W.T., Shih, J.Y., Hong, C.S., *et al.* (2021) Right Ventricular Expression of NT-proBNP Adds Predictive Value to Reveal Score in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *ESC Heart Failure*, **8**, 3082-3092. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13410>
 - [42] Kaszuba, E., Wagner, B., Odeberg, H. and Halling, A. (2013) Using NT-proBNP to Detect Chronic Heart Failure in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *ISRN Family Medicine*, **2013**, 1-5. <https://doi.org/10.5402/2013/273864>
 - [43] Wei, X., Yu, N., Ding, Q., Ren, J., Mi, J., Bai, L., *et al.* (2018) The Features of AECOPD with Carbon Dioxide Retention. *BMC Pulmonary Medicine*, **18**, Article No. 124. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0691-8>
 - [44] Su, X., Lei, T., Yu, H., Zhang, L., Feng, Z., Shuai, T., *et al.* (2023) NT-proBNP in Different Patient Groups of COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **18**, 811-825. <https://doi.org/10.2147/copd.s396663>
 - [45] Li, N., Zhang, Y., Fan, S., *et al.* (2013) BNP and NT-proBNP Levels in Patients with Sepsis. *Frontiers in Bioscience*, **18**, 1237-1243. <https://doi.org/10.2741/4175>
 - [46] Yang, W., Cao, Y., Li, J., Zhang, X., Liu, X., Tian, Y., *et al.* (2025) Pathogenesis and Treatment Strategies of Sepsis-Induced Myocardial Injury: Modern and Traditional Medical Perspectives. *International Journal of Biological Sciences*, **21**, 3478-3504. <https://doi.org/10.7150/ijbs.111288>
 - [47] Li, H., Chen, C. and Wang, D.W. (2021) Inflammatory Cytokines, Immune Cells, and Organ Interactions in Heart Failure. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article 695047. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.695047>
 - [48] Wang, J., Ji, W., Xu, Z. and Pan, T. (2016) Clinical Significance of Plasma Levels of Brain Natriuretic Peptide and Cardiac Troponin T in Patients with Sepsis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **11**, 154-156. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2863>
 - [49] Xu, C., Zheng, A., He, T. and Cao, Z. (2020) Brain-Heart Axis and Biomarkers of Cardiac Damage and Dysfunction after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 2347. <https://doi.org/10.3390/ijms21072347>
 - [50] Wang, M. and Peng, Y. (2022) Advances in Brain-Heart Syndrome: Attention to Cardiac Complications after Ischemic Stroke. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **15**, Article 1053478. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.1053478>
 - [51] Liu, R., Chen, G., Zhao, N. and Yue, W. (2025) Predictive Value of NT-proBNP for Functional Outcome of Ischemic Stroke without Cardiac Disease: A Prospective, Observational Study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **21**, 129-140. <https://doi.org/10.2147/ndt.s488574>
 - [52] Watts, D., Gaete, D., Rodriguez, D., Hoogewijs, D., Rauner, M., Sormendi, S., *et al.* (2020) Hypoxia Pathway Proteins Are Master Regulators of Erythropoiesis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 8131. <https://doi.org/10.3390/ijms21218131>
 - [53] Zhang, H., Li, X., Zhang, N. and Tian, L. (2023) Effect of Thyroid Dysfunction on N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1083171. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1083171>
 - [54] Zhao, X., Zhang, R., Jiang, H., Liu, K., Ma, C., Bai, M., *et al.* (2021) Combined Use of Low T3 Syndrome and NT-proBNP as Predictors for Death in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *BMC Endocrine Disorders*, **21**, Article No. 140. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00801-x>
 - [55] Ferreira, J.P., Oliveira, A.C., Saraiva, F., *et al.* (2026) Design, Rationale, and Methods of the INITIATE-HFrEF Trial: ARNI and SGLT2 Inhibitors Sequencing in HFrEF. *JACC: Advances*, **5**, Article 102589. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2026.102589>

- [56] Ibrahim, N.E. and Januzzi, J.L. (2018) The Future of Biomarker-Guided Therapy for Heart Failure after the Guiding Evidence-Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure (GUIDE-IT) Study. *Current Heart Failure Reports*, **15**, 37-43. <https://doi.org/10.1007/s11897-018-0381-0>
- [57] Langenickel, T.H. and Dole, W.P. (2012) Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition with LCZ696: A Novel Approach for the Treatment of Heart Failure. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, **9**, e131-e139. <https://doi.org/10.1016/j.ddstr.2013.11.002>
- [58] Krum, H. (2015) Prospective Comparison of ARNi with ACE-I to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF): Paragon of a Study or Further Investigation Paramount? *Circulation*, **131**, 11-12. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.013887>
- [59] Mueller, C., McDonald, K., de Boer, R.A., Maisel, A., Cleland, J.G.F., Kozhuharov, N., *et al.* (2019) Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Practical Guidance on the Use of Natriuretic Peptide Concentrations. *European Journal of Heart Failure*, **21**, 715-731. <https://doi.org/10.1002/ehf.1494>
- [60] Pieske, B., Tschöpe, C., de Boer, R.A., Fraser, A.G., Anker, S.D., Donal, E., *et al.* (2019) How to Diagnose Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The HFA-PEFF Diagnostic Algorithm: A Consensus Recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, **40**, 3297-3317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
- [61] Nagueh, S.F., Smiseth, O.A., Appleton, C.P., Byrd, B.F., Dokainish, H., Edvardsen, T., *et al.* (2016) Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **29**, 277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- [62] Obokata, M., Reddy, Y.N.V., Pislaru, S.V., Melenovsky, V. and Borlaug, B.A. (2017) Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, **136**, 6-19. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.026807>
- [63] Hawkins, N.M., Petrie, M.C., Jhund, P.S., Chalmers, G.W., Dunn, F.G. and McMurray, J.J.V. (2009) Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnostic Pitfalls and Epidemiology. *European Journal of Heart Failure*, **11**, 130-139. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfn013>
- [64] Chang, H.C., Kuo, L., Chung, F.P., *et al.* (2023) Pitfalls for the Non-Invasive Diagnosis of Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in a Young Adult: A Case Report. *European Heart Journal—Case Reports*, **7**, yta308. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/yta308>
- [65] Quek, S., Zill-E-Huma, R., Andrews, M., *et al.* (2025) Usefulness of Brain-Type Natriuretic Peptide (BNP) Levels in Pregnancy. *Obstetric Medicine*, **2025**, 1753495X251398074.
- [66] Iacoviello, M., Santamato, V., Pagano, A. and Marengo, A. (2025) Interpretable AI-Driven Multi-Objective Risk Prediction in Heart Failure Patients with Thyroid Dysfunction. *Frontiers in Digital Health*, **7**, Article 1583399. <https://doi.org/10.3389/fdgth.2025.1583399>