NỒNG ĐỘ NT-PROBNP HUYẾT TƯƠNG TRÊN BỆNH NHÂN SUY THẬN MẠN

Lê Xuân Trường, Nguyễn Thị Băng Sương, Đỗ Minh Trí*

ABSTRACT

***Background*: Serum NT - proBNP has demonstrated value for the diagnosis of cardiovascular disease. However, studies in patients with chronic renal failure are limited although chronic renal failure is considered a high risk factor for cardiovascular events.**

***Sample and Method*: Cross-sectional study. A total of 99 patients aged 18 years and older who were diagnosed with chronic renal failure, had a glomerular filtration rate less than 30 ml /min/ 1.73 m2, treating at Gia Dinh People's Hospital HCMc from December 2016 to May /2017, participated in the study. NT-proBNP levels were measured and identified with related factors.**

***Results*: Mean NT-proBNP levels was 16198.4 ± 12527.1 pg/ml. There was no association between age, hemoglobin and serum albumin with NT-proBNP levels. Spearman test showed a strong positive linear correlation between NT-proBNP levels and systolic blood pressure (r = 0.799), diastolic blood pressure (r = 0.682); serum creatinine (r = 0.723), inverse correlation with protein (r = -0.321), positive, glomerular filtration rate (r = - 0.595) and EF % (r = - 0.879). At cutoff of 7878 pg/ml, NT-proBNP levels was used to diagnose heart failure in chronic renal failure patients with sensitivity of 95.38%, specificity of 94.12%.**

***Conclusion*: NT - proBNP is a biomarker contributing to predicting cardiovascular events in patients with chronic renal failure.**

Keywords: NT-proBNP, chronic renal failure

TÓM TẮT

Mở đầu: *NT - proBNP đã được nghiên cứu và chứng minh về giá trị trong chẩn đoán các bệnh lý tim mạch, tuy nhiên khảo sát trên bệnh nhân suy thận mạn còn hạn chế, mặc dù suy thận mạn được coi là nhóm có nguy cơ tim mạch cao.*

Đối tượng- phương pháp nghiên cứu: *Nghiên cứu cắt ngang. Có 99 bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, được chẩn đoán suy thận mạn, có mức lọc cầu thận nhỏ hơn 30 ml/phút/1,73 m^2, điều trị tại bệnh viện Nhân dân Gia Định TPHCM từ tháng 12/ 2016 đến tháng 5/ 2017 tham gia trong nghiên cứu. Nồng độ NT-proBNP được khảo sát và các yếu tố liên quan.*

Kết quả:*. Nồng độ NT - proBNP trung bình trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là 16198,4 ± 12527,1 pg/ml. Không có mối liên quan giữa tuổi, hemoglobin và albumin huyết tương với nồng độ NT – proBNP. Nồng độ NT – proBNP có mối liên quan: thuận, chặt với huyết áp tâm thu (r=0,799), huyết áp tâm trương (r=0,682), creatinine huyết tương (r=0,723), mức độ nghịch, vừa với protein (r=-0,321), mức lọc cầu thận (r=- 0,595) và chỉ số EF(r = - 0,879). Điểm cắt nồng độ NT - proBNP có giá trị chẩn đoán suy tim tốt nhất trên bệnh nhân suy thận mạn là 7878 (pg/ml) với độ nhạy là 95,38%, độ đặc hiệu 94,12 %.*

Kết luận: *NT - proBNP là một dấu ấn sinh học góp phần dự đoán biến cố tim mạch trên bệnh nhân suy thận mạn.*

Từ khóa: *NT-proBNP, suy thận mạn.*

* Khoa Y, Đại học Tân Tạo, Long An

Tác giả liên lạc: PGS.TS.BS. Lê Xuân Trường *ĐT*: 01269872057 *Email*: lxtruong1957@gmail.com

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay bệnh thận mạn là một vấn đề sức khỏe cộng đồng quan trọng trên toàn thế giới[1] với tỷ lệ mắc và tần suất đang gia tăng, tiên lượng xấu và chi phí điều trị cao. Ước tính trong năm 2010, số bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối phải lọc thận trên toàn thế giới là hai triệu người, chi phí điều trị cho bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối khoảng một nghìn tỉ đô la Mỹ[12]. Ở Việt Nam, tần suất hiện mắc năm 2010 vào khoảng 930 người trên một triệu dân và ước tính con số này sẽ tăng gấp đôi vào năm 2020[17]. Năm 1998, Tổ chức y tế quốc gia về thận học của Hoa Kỳ (National Kidney Foundation – NKF) đã nhấn mạnh nguy cơ cao của bệnh tim mạch ở bệnh nhân suy thận mạn và tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch cao hơn 10 – 30 lần ở bệnh nhân lọc thận so với dân số chung. NKF cũng khuyến cáo rằng những bệnh nhân suy thận mạn nên được xem là nhóm nguy cơ cao nhất cho những biến cố tim mạch và những can thiệp có hiệu quả trong dân số chung nên được ứng dụng cho bệnh nhân bị suy thận mạn[2, 15]. Khoảng 30 - 45% bệnh nhân bị suy thận mạn giai đoạn cuối đã bị biến chứng tim mạch tiến triển như rối loạn chức năng tâm thu, tâm trương, rối loạn nhịp tim, bệnh động mạch vành, bệnh van tim và cuối cùng là suy tim[4, 16].

N-Terminal Pro - B type Natriuretic Peptide (NT - proBNP) là một chỉ dấu đang được dùng nhiều nhất để dự báo nguy cơ suy tim cho bệnh nhân ở nhiều nhóm đối tượng bệnh lý khác nhau. NT - proBNP được tiết ra khi có tăng áp lực lên thành tim. Trong những bệnh nhân suy thận mạn thì việc quá tải thể tích cùng với kích hoạt hệ thống renin - angiotensin - aldosterone là những yếu tố quan trọng gây tăng tiết BNP này[14]. Trên thế giới, NT - proBNP đã được nhiều nghiên cứu khảo sát trong chẩn đoán các bệnh về tim mạch, tuy nhiên nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận mạn còn rất hạn chế, trong khi đó suy thận mạn được coi là nhóm có nguy cơ tim mạch cao. Để hiểu rõ hơn về NT - proBNP trong suy thận mạn, chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu *"Khảo sát nồng độ NT - proBNP huyết tương với một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng trên bệnh nhân suy thận mạn"*.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: cắt ngang, mô tả.

2.2. Dân số nghiên cứu: bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, được chẩn đoán suy thận mạn, có mức lọc cầu thận nhỏ hơn 30 ml/phút/1,73 m^2 điều trị tại bệnh viện Nhân dân Gia Định TP.HCM từ tháng 12/ 2016 đến tháng 5/ 2017.

2.3. Phương pháp chọn mẫu

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, được chẩn đoán suy thận mạn, có mức lọc cầu thận nhỏ hơn 30 ml/phút/1,73 $m^{2,}$ đầy đủ hồ sơ trong bệnh án và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại ra

- Bệnh nhân được can thiệp tim mạch, thuyên tắc phổi đã được biết trước khi làm xét nghiệm NT - proBNP.
- Bệnh nhân đang được điều trị thay thế thận (lọc thận, thẩm phân phúc mạc, ghép thận).

2.4. Phương pháp thu thập số liệu

Cách thu thập số liệu

Bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu sẽ được ghi nhận các đặc tính dân số - xã hội, lâm sàng từ bệnh án lưu trữ, và kết hợp các xét nghiệm thường quy lưu trữ 2mL huyết thanh để xác định nồng độ NT – proBNP, bằng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang tại khoa Sinh hóa bệnh viện Nhân Dân Gia Định. Cụ thể quá trình định lượng kéo dài 18 phút trải qua 2 giai đoạn (2 x 9 phút) như sau :

- Giai đoạn ủ đầu tiên: 15µL mẫu thử, kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng NT - proBNP đánh dấu biotin và kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng NT - proBNP đánh dấu phức hợp ruthenium phản ứng với nhau tạo thành phức hợp bắt cặp
- Giai đoạn ủ thứ hai: sau khi thêm các vi hạt phủ streptavidin, phức hợp miễn dịch trên trở nên gắn kết với pha rắn thông qua sự tương tác giữa biotin và streptavidin

Hỗn hợp phản ứng được chuyển tới buồng đo, ở đó các vi hạt đối từ được bắt giữ lên bề mặt của điện cực. Những thành phần không gắn kết sẽ bị thải ra ngoài buồng đo bởi dung dịch Procell/Procell M. Cho điện áp vào điện cực sẽ tạo nên sự phát quang hóa học được đo bằng bộ khuếch đại quang tử. Các kết quả được xác định thông qua một đường chuẩn xét nghiệm trên máy được tạo nên bởi xét nghiệm 2 điểm chuẩn và thông tin đường chuẩn chính qua mã vạch trên hộp thuốc thử. Kiểm tra chất lượng bằng bộ kit PreciControl Cardiac II (Roche), thực hiện: mỗi buổi sáng hàng ngày, trước khi tiến hành thực hiện mẫu bệnh nhân.

2.5. Phân tích số liệu

Nhập liệu và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0. Sử dụng thuật toán T - test để đánh giá và so sánh các thông số thực nghiệm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Tìm mối tương quan giữa 2 biến bằng tương quan PEARSON nếu các biến phân bố tuân theo quy luật chuẩn hoặc SPEARMAN nếu các biến phân bố không tuân theo quy luật chuẩn ($-1 \leq r \leq 1$). Chọn ngưỡng chẩn đoán của các giá trị dựa vào đường cong ROC, chọn điểm ngưỡng sao cho đạt được cả độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Độ chính xác của test chẩn đoán được đo lường bằng diện tích dưới đường cong ROC (AUC).

3. KẾT QUẢ

Nghiên cứu đã chọn được 99 bệnh nhân với tuổi trung bình là 51±14 tuổi, chủ yếu thuộc nhóm ≥ 50 tuổi. Nữ chiếm tỷ lệ 54,6%. Đa số bệnh nhân thuộc giai đoạn bệnh V với tỷ lệ 92,9%, vài trường hợp ở giai đoạn IV (7,1%). Tỷ lệ bệnh nhân tăng huyết áp và có suy tim là phổ biến với tỷ lệ lần lượt là 86,9% và 65,7%. Phần lớn bệnh nhân có chỉ số phân suất tống máu (EF) >50%, có 8 bệnh nhân có EF < 35%. (Bảng 1).

Bảng 1. *Đặc tính chung của dân số nghiên cứu*

Đặc điểm	Tần số (%)
Tuổi (trung bình±độ lệch chuẩn)	51 ± 14
Nữ	56 (56,6)
Nhóm tuổi	
<50	45 (45,5)
≥50	54 (54,5)
Giai đoạn bệnh	
IV	7 (7,1)
V	92 (92,9)
Suy tim	65 (65,7)
Tăng huyết áp	86 (86,9)
EF (%)	
<50	8 (8,1)
35-50	21 (21,2)
>50	70 (70,7)

Bảng 2. *Nồng độ NT - proBNP huyết tương với một số yếu tố lâm sàng*

Yếu tố lâm sàng	**Nồng độ NT – proBNP (pg/mL)**	**p**
Nhóm tuổi		
<50	15370,6 ± 11942,8	0,551
≥50	16888,3 ± 13065,0	
Suy tim		
Có	22784,1 ± 10380,5	<0,001
Không	3608,2 ± 2882,4	
EF (%)		
<50	33929± 3029,3	<0,001
35-50	32003,6 ± 7319,6	
>50	9430,5± 6890,5	

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ NT - proBNP theo nhóm tuổi nhưng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ NT - proBNP giữa hai nhóm bệnh nhân suy tim và không suy tim với p < 0,001. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ NT - proBNP theo phân suất tống máu EF, p < 0,001 (Bảng 2).

Bảng 3. *Mối tương quan giữa nồng độ NT - proBNP huyết tương với một số yếu tố lâm sàng*

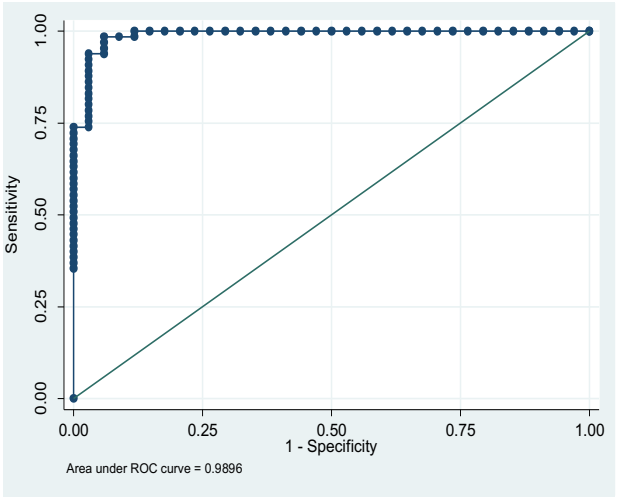
Yếu tố lâm sàng	**Hệ số tương quan**	*p*
Tuổi	0,091	0,369
Huyết áp tâm thu (mmHg)	0,799	< 0,001
Huyết áp tâm trương (mmHg)	0,682	< 0,001

Bảng 3 cho thấy không có mối tương quan tuyến tính giữa nồng độ NT - proBNP với tuổi của BN với r = 0,091; p = 0,369. Có mối tương quan tuyến tính thuận mức độ rất chặt chẽ giữa nồng độ NT - proBNP với huyết áp tâm thu với r = 0,799; p < 0,001. Có mối tương quan tuyến tính thuận mức độ khá chặt chẽ giữa nồng độ NT - proBNP với huyết áp tâm trương với r = 0,682; p < 0,001.

Bảng 4*. Mối tương quan giữa NT - proBNP với một số yếu tố cận lâm sàng*

Yếu tố cận lâm sàng	**Hệ số tương quan**	p
Hemoglobin	- 0,202	0,045
Albumin huyết tương	- 0,146	0,149
Protein huyết tương	- 0,321	0,001
Creatinin huyết tương	0,723	< 0,001
Mức lọc cầu thận	- 0,595	< 0,001
EF	- 0,879	< 0,001

Không có mối tương quan tuyến tính giữa nồng độ NT - proBNP với nồng độ hemoglobin của BN với r = - 0,202; p = 0,045. Không có mối tương quan tuyến tính giữa nồng độ NT - proBNP với Albumin huyết thanh với r = - 0,146; p = 0,149. Có mối tương quan tuyến tính nghịch mức độ vừa giữa nồng độ NT - proBNP với nồng độ protein huyết thanh với r = - 0,321; p = 0,001. Có mối tương quan tuyến tính nghịch với mức độ khá chặt chẽ giữa nồng độ NT - proBNP với mức lọc cầu thận với r = - 0,595; p < 0,001. Có mối tương quan tuyến tính thuận mức độ rất chặt chẽ giữa nồng độ NT - proBNP với nồng độ creatinin huyết thanh (r = 0,723; p < 0,001). Có mối tương quan tuyến tính nghịch mức độ rất chặt chẽ giữa nồng độ NT - proBNP với phân suất tống máu EF trên siêu âm với r = - 0,879; p < 0,001 (Bảng 4).



Biểu đồ 1. *Đường cong ROC chẩn đoán suy tim trên bệnh nhân suy thận mạn*

Điểm cắt nồng độ NT - proBNP có giá trị chẩn đoán suy tim tốt nhất trên bệnh nhân suy thận mạn có mức lọc cầu thận < 30 ml/phút/1,73 m^2 là 7878 (pg/ml) với độ nhạy là 95,38 %, độ đặc hiệu 94,12 %, giá trị tiên đoán dương 96,88 %, giá trị tiên đoán âm 91,83 %, diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,9896, p < 0,001 (Biểu đồ 1).

4. BÀN LUẬN

4.1. Nồng độ NT – proBNP và đặc tính mẫu

Bệnh nhân suy thận mạn trong nghiên cứu có tuổi trung bình phù hợp với một số nghiên cứu trong nước[6, 13] nhưng tương đối thấp hơn các nghiên cứu ngoài nước như Katharina-Susanne S và cộng sự là 56 tuổi, hay Lena Jafri và cộng sự là 58 ± 15 tuổi[8, 10]. Nguyên nhân gây suy thận mạn chủ yếu là đái tháo đường và tăng huyết áp - hai bệnh khá phổ biến ở người cao tuổi và tại Việt Nam ngoài hai nguyên nhân này thì suy thận mạn còn do bệnh cầu thận gây ra. Nữ thường được phát hiện có tỷ lệ suy thận mạn nhiều hơn nam nhưng sự khác biệt này đến nay vẫn chưa có bằng chứng rõ ràng[6, 13]. Nồng độ NT - proBNP trung bình trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là 16198,4 ± 12527,1 pg/ml với giá trị cao nhất là 35000 pg/ml và thấp nhất là 69 pg/ml, tăng rất cao trên bệnh nhân suy thận mạn tương tự với các nghiên cứu trong và ngoài nước[5, 11, 21]. Đối với bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn IV, V thì có nhiều lý do nồng độ NT - proBNP tăng cao như áp lực lên thành tâm thất của bệnh nhân suy thận mạn luôn luôn cao do các nguyên nhân như tăng huyết áp, ứ nước và muối dịch ngoại bào, mức lọc cầu thận giảm. Đây là yếu tố chính gây tăng tiết BNP[3, 19]. NT - proBNP tăng cao trong máu vì không được đào thải qua nước tiểu, tốc độ giáng hóa của NT - proBNP giảm do hội chứng ure máu cao. Ở bảng 2, nồng độ NT – proBNP có gia tăng theo nhóm tuổi nhưng không tìm thấy có ý nghĩa thống kê, tương tự các nghiên cứu khác[3, 21] có thể là do đặc trưng của suy thận mạn giai đoạn IV, V[20, 23].

Tần suất suy tim (theo tiêu chuẩn của Hội tim mạch Việt Nam) là 65,7%, cao hơn so với quần thể dân số chung trong khoảng 5 – 20% và có sự khác biệt về nồng độ NT - proBNP huyết tương giữa ở bệnh nhân suy tim hoặc không suy tim. Các nghiên cứu cho thấy định lượng BNP, NT - proBNP là hữu ích, phù hợp với thực thực tiễn lâm sàng để chẩn đoán đánh giá mức độ suy tim[14, 18, 22]. Một số ghiên cứu gần đây chỉ ra vai trò của NT - proBNP trong việc dự đoán nguy cơ tim mạch và nguy cơ tử vong do bệnh lý tim mạch ở nhóm dân số nói chung và nhóm bệnh nhân suy thận mạn nói riêng như bệnh nhân giá trị của NT-pro-BNP trên 12200 pg/ml sẽ có nguy cơ gấp 3 lần tử vong cao hơn so với bệnh nhân dưới giá trị điểm cắt [18, 19, 23]. Trong nghiên cứu này, đa số bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn IV, V có phân suất tống máu ở mức bình thường (> 50 %), nhưng có sự gia tăng nồng độ NT – proBNP theo % của phân suất tống máu EF. Bệnh nhân bệnh thận mạn ở giai đoạn này, ngoài hệ tim mạch bị ảnh hưởng nghiêm trọng, suy thất trái, giảm co bóp, giảm chức năng tâm thu thì vẫn còn yếu tố khác như thiếu máu, gây suy tim tăng cung lượng, tăng khả năng co hồi thất trái trong giai đoạn còn bù. Do ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố vừa gây tăng cung lượng, vừa gây giảm cung lượng thì chức năng tâm thu thất trái có thể trong giới hạn bình thường[3, 16, 20]. Phần lớn bệnh nhân của nghiên cứu có tăng huyết áp. Nguyên nhân có thể được giải thích chủ yếu là do ứ trệ muối nước. Nếu được lọc đầy đủ, duy trì được trọng lượng khô thì việc kiểm soát huyết áp sẽ tốt mà không phải dùng thuốc hạ áp[15]. Ngược lại nếu huyết áp không được kiểm soát tốt sẽ là nguyên nhân của phì đại thất trái, suy tim ở bệnh nhân suy thận mạn[7, 15].

4.2. Mối tương quan giữa NT - proBNP với các số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng

Nghiên cứu của Tạ Mạnh Cường và cộng sự (2010): nồng độ NT - proBNP trung bình ở bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên cao hơn so với những bệnh nhân dưới 60 tuổi (566,67 ± 618,5 so với 480,5 ± 753,2 pmol/L) nhưng sự khác nhau này không có ý nghĩa thống kê[20]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù có sự thay đổi nồng độ NT - proBNP theo tuổi nhưng không tìm thấy kết quả mối tương quan tuyến tính. Ở bảng 3, kết quả cho thấy có sự tương quan chặt chẽ giữa nồng độ NT - proBNP huyết tương với huyết áp tâm thu (r = 0,799) và hụyết áp tâm trương (r = 0,682). Nghiên cứu của DeFhilippi C (2008) chứng minh ở bệnh nhân tăng huyết áp có phì đại thất trái, NT - proBNP được đánh giá như một chất chỉ điểm có khả năng tiên đoán những biến cố tim mạch (tử vong tim mạch, đột quỵ và nhồi máu cơ tim) trong thời gian theo dõi 5,5 năm[3, 18].

Khi phân tích sự liên quan giữa nồng độ NT - proBNP huyết tương và các yếu tố cận lâm sàng, chúng tôi nhận thấy có sự tương quan nghịch, mức độ vừa giữa nồng độ NT - proBNP và protein huyết tương và cũng từng được ghi nhận qua nghiên cứu của Helal I với cộng sự[5]. Mối tương quan thuận mức độ chặt giữa nồng độ NT - proBNP với nồng độ creatinin huyết thanh chứng tỏ khi NT - proBNP huyết tương tăng thì creatinin máu cũng tăng và ngược lại. Đồng thời chúng tôi cũng tìm thấy mối tương quan nghịch mức độ khá chặt chẽ giữa nồng độ NT - proBNP với mức lọc cầu thận[10]. Mối tương quan nghịch mức độ chặt giữa nồng độ NT - proBNP với phân suất tống

máu EF được xem là phù hợp với kết quả về sự khác biệt nồng độ NT - proBNP giữa nhóm suy tim và không suy tim, giữa các nhóm có phân suất tống máu (EF) khác nhau. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Tạ Mạnh Cường[20].

4.3. NT - proBNP trong chẩn đoán suy tim trên bệnh nhân suy thận mạn

Đối với chẩn đoán suy tim, chúng tôi chọn được điểm cắt nồng độ NT - proBNP có giá trị chẩn đoán suy tim tốt nhất trên bệnh nhân suy thận mạn có mức lọc cầu thận < 30 ml/phút/1,73 m^2 là 7878 (pg/ml) với độ nhạy là 95,38 %, độ đặc hiệu 94,83%, giá trị tiên đoán dương 96,88%, giá trị tiên đoán âm 91,83 %, diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,9896; cho thấy NT - proBNP có khả năng chẩn đoán tốt suy tim[10].

5. KẾT LUẬN

Điểm cắt nồng độ NT - proBNP có giá trị chẩn đoán suy tim tốt nhất trên bệnh nhân suy thận mạn là 7878 (pg/ml) với độ nhạy là 95,38 %, độ đặc hiệu 94,12 %. Qua nghiên cứu cho thấy nồng độ NT - proBNP càng tăng thì nguy cơ về các biến chứng tim mạch trên bệnh nhân suy thận mạn càng lớn và NT - proBNP là một dấu ấn sinh học góp phần dự đoán biến cố tim mạch trên bệnh nhân suy thận mạn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ayodele OE, Alebiosu CO (2010) "Burden of chronic kidney disease: an international perspective". *Adv Chronic Kidney Dis,* 17(3), pp. 215-24.
2. Coresh J, Selvin E (2007) "Prevalence of kidney damage in the United States". *JAMA,* 298, pp. 2038 – 2047.
3. DeFilippi C, Van Kimmenade RR, Pinto YM (2008) "Amino-terminal pro-B- type natriuretic peptide testing in renal disease". *Am J Cardiol 98*, pp.82–88.
4. Đỗ Doãn Lợi, và cộng sự (2004) "Biến chứng tim trong suy thận mạn giai đoạn III". *Tạp chí tim mạch học*, tr.500 – 511.
5. Helal I, Belhadj R, Mohseni A, Bazdeh L, Drissa H, Elyounsi F, Abdallah TB, Abdelmoula J, Kheder A (2010) "Clinical significance of N-terminal Pro-B- type natriuretic peptide (NT-proBNP) in hemodialysis patients". *Saudi J Kidney Dis Transpl,* Vol.21, pp. 262-268.
6. Hoàng Bùi Bảo, Huỳnh Văn Minh (2010) "Nghiên cứu tình trạng suy tim và nồng độ NT-proBNP huyết tương ở bệnh nhân đang lọc máu chu kỳ ". *Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh*, tr597-602.
7. Hoàng Viết Thắng, Nguyễn Ngô Thanh Phương (2009) "Bệnh lý tim mạch trong bệnh thận mạn". *Tạp chí Nội khoa, Tổng hội Y dược học Việt Nam*, tr.922 – 926

8. Katharina-Susanne S, et al (2007) "B-Type Natriuretic Peptide Concentrations Predict the Progression of Nondiabetic Chronic Kidney Disease: The Mild-to-Moderate Kidney Disease Study". *Clinical Chemistry,* 53 (7): 1264-72.
9. Kimmenade R, Januzzi JL, Bakker JA (2009) "Renal Clearance of B- Type Natriuretic Peptide and Amino Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide". *J Am CollCardiol*, pp.884–890.
10. Jafri L, et al (2013) "B-type natriuretic peptide vernus amino terminal pro B- type natriuretic peptide selecting the optimal heart failure marker in patient with impaired kidney function". *BMC nephrology* pp.117 – 126.
11. Ludka O, Spinar J, Tomandl J, Konecny T (2013) "Comparison of NT-proBNP levels in hemodialysis versus peritoneal dialysis patients". *Biomed Pap Med FacUnivPalacky Olomouc Czech Repub*, pp.325-330.
12. Lysaght MJ (2002) "Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications". *J Am Soc Nephrol,* (13 Suppl 1), pp. 37-40.
13. Mai Thị Hiền (2006) "Nghiên cứu rối loạn Lipoprotein huyết thanh ở bệnh nhân viêm cầu thận mạn giai đoạn cuối lọc màng bụng liên tục ngoại trú". *Luận văn thạc sỹ y học, chuyên ngành bệnh học nội khoa,* Đại học Y Dược TP.HCM.
14. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC (2008) "Biology of the Natriuretic Peptides". *Am J Cardiol 98*, pp.3A–8A.
15. National Kidney Foundation (2002) "K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratifi-cation". *Am J Kidney Dis 39*, pp.1–266.
16. Phạm Văn Bùi (2008) "Bệnh học tim mạch". *Các rối loạn và bệnh tim mạch trong bệnh thận.* Nhà xuất bản Y học TP.HCM.
17. Quang Huân, Đặng Duy Phương (2010) "Sử dụng peptides lợi niệu natri (BNP) trong chẩn đoán suy tim". *Chuyên đề tim mạch học,* Tập 5, tr. 3-10.
18. Susanne B, Nicholas (2011) "Cardiac Biomarkers and Prediction of ESRD". *American Journal of Kidney Diseases,* Vol 58 (Issue 5), pp. 689–691.
19. Svensson M, et al. (2009) "NT-pro-BNP is an independent predictor of mortality in patients with end-stage renal disease". *ClinNephrol,* 71, pp.380-386.
20. Tạ Mạnh Cường, Phạm Thắng, Phan Thanh Nhung (2010) "Nghiên cứu sự liên quan giữa nồng độ B-type Natriuretic Peptide huyết tương với một số triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân suy tim mạn tính". *Tạp chí Y học Việt Nam*, tr. 36-42.
21. Võ Văn Văn, Hoàng Bùi Bảo, Huỳnh Văn Minh (2009) "Nghiên cứu tương quan giữa nồng độ N-Terminal pro B – type Natriuretic peptid huyết tương trước và sau lọc máu ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối ". *Tạp chí Nội khoa, Tổng hội y học Việt Nam*, tr 937 – 942.

22. Weber M and Hamm C (2006) "Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine". *Hear*, pp.843-849.
23. Yee Moon Wang A (2007) "N-terminal Pro-Brain Natriuretic peptide: an independent risk predictor of cardiovascular congestion, mortality and adverse cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients". *J Am SocNephrol* pp. 321-330.