

· 临床研究 ·

小儿血清脑钠素正常参考范围

张伟令, 杜忠东

(1. 首都医科大学附属北京同仁医院儿科, 北京 100730; 2. 首都医科大学附属
北京儿童医院心脏中心, 北京 100045)

【摘要】目的 国外研究显示了血清脑钠素—BNP32 和氨基末端脑钠肽 (NT-proBNP) 水平在小儿心力衰竭诊治中的意义。然而, 由于小儿 BNP32 和 NT-proBNP 正常范围的缺乏导致其在小儿心脏疾病中的应用受到了限制。该研究测定了正常小儿的 BNP32 和 NT-proBNP 水平, 为临床应用提供参考。**方法** 用酶联免疫方法分别测定 190 名健康小儿血清 BNP32 和 NT-proBNP 水平, 男 95 名, 女 95 名, 年龄 10.60 ± 4.12 岁, 全部受检者均经体检、心电图等检查证明身体健康。**结果** 小儿血清 BNP32 浓度为 51.89 ± 48.36 pg/mL, 第 10 百分位为 27.00 pg/mL, 第 90 百分位为 75.00 pg/mL。血清 NT-proBNP 浓度为 246.04 ± 67.27 fmol/mL。两种均无性别间的差异 ($P > 0.05$), 虽然, 女童青春成熟期 BNP32 和 NT-proBNP 浓度高于青春前, 女童脑钠素高于男童, 但均未显示有统计学上的显著差异。**结论** 该文在国内首次用酶联免疫方法测定中国小儿 BNP32 和 NT-proBNP 正常范围, 小儿 NT-proBNP 数据较 BNP 更为稳定、可靠, 为脑钠素水平临床测定提供有价值的参考。

[中国当代儿科杂志, 2006, 8(3):177-180]

【关键词】 脑钠素; 氨基末端脑钠肽; 正常值; 小儿

[中图分类号] R446.11⁺2 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2006)03-0177-04

Mean values of brain natriuretic peptide in 190 healthy children

ZHANG Wei-Ling, DU Zhong-Dong. Department of Pediatrics, Beijing Tongren Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100045, China (Email: zhangweiling@yahoo.com)

Abstract: Objective Overseas research has shown the value of brain natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis and treatment of heart failure in children. However, a reference range of BNP values is lacking, limiting its clinical application. This study was designed to determine a reference range for children aged 1 to 16 years. **Methods** Plasma BNP (BNP32, NT-proBNP) concentrations were measured in 190 healthy children (95 boys and 95 girls) using an enzyme immunoassay. Their age ranged from 1 to 16 years (mean = 10.6 ± 4.2 years). **Results** The mean plasma concentration of BNP32 in 190 children was 51.89 ± 48.36 pg/mL, with the 10th and the 90th percentile rank of 27.00 pg/mL and 75.00 pg/mL respectively. The mean plasma concentration of BNP32 in girls was 60.33 ± 62.91 pg/mL, and 44.22 ± 27.14 pg/mL in boys, but no statistical differences were found. The mean plasma concentration of NT-proBNP in 190 children was 246.04 ± 67.27 fmol/mL. The girls had slightly higher plasma NT-proBNP levels than the boys, but there were no statistical differences between them. Neither plasma BNP32 concentration nor NT-proBNP concentration was related to age. **Conclusions** This study first reported a reference range of BNP values for healthy Chinese children aged 1-16 years. Both age and gender are not related to BNP values. [Chin J Contemp Pediatr, 2006, 8(3):177-180]

Key words: Brain natriuretic peptide (BNP); NT-proBNP; Reference range; Child

脑钠素(BNP)是由心室合成分泌的具有利尿、排钠、扩张血管、降低血压的心脏激素^[1], 是人体用来抵御容量负荷过重及高血压的一个主要工具, 有对抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统的缩血管作用。心室负荷增加引起 BNP 释放, 人类从心室合成的是 BNP 的前体(proBNP), 其在释放到血液之前迅速被分解成具有生物活性的 BNP(32)及无生物活性的

NT-proBNP(1~76)。由于 BNP32 和 NT-proBNP 对心室功能障碍的敏感性和特异性, 其浓度测量正逐渐被用于成人慢性心力衰竭诊断、评价预后和指导治疗。2001 年 3 月美国 FDA 批准 Biosite 公司的 Triage BNP 快速鉴定方法作为临床心力衰竭的诊断指标, 同年最新的欧洲心脏病协会的心衰指南也同样将血浆 BNP32 和 NT-proBNP 水平作为心衰诊断的

[收稿日期] 2005-10-25; [修回日期] 2006-02-20

[作者简介] 张伟令, 女, 硕士, 主治医师。主攻方向: 小儿心血管。

一个客观指标^[2]。

目前,国外少量小儿BNP32和NT-proBNP的研究提示其对小儿心力衰竭的诊治也有临床意义^[3]。然而,由于小儿BNP和NT-pro-BNP正常范围的缺乏导致其在小儿心脏疾病中应用极其有限。因此,本研究的目的是用酶免疫分析法(ELASA法)检测并评估从1~16岁中国小儿BNP32及NT-proBNP76的正常范围。

1 材料和方法

1.1 研究对象

随机选取2004年1~7月在医院健康查体的健康儿童190名,男95名,女95名,年龄1~16岁(10.6 ± 4.2 岁)。其中包括1~12岁小儿90名(男45,女45),13~16岁小儿100名(男50,女50),全部受检儿童除外发热、急性感染、水电解质失衡、肝脏疾病、肾脏疾病、肿瘤等疾病。无心脏血液病史,未接受任何药物及输血治疗,饮食与其年龄相符合,全部受检儿童所有物理检查和实验室检查如:电解质、肝功、肾功、心肌酶、血细胞计数、心电图均正常。

1.2 标本采集

在知情的情况下,所有受试者取仰卧位,休息10 min后,采集静脉血3 mL,取血时间一般在早晨8:00~11:00时,注入普通管后进行离心,3 000 r/min,离心15 min,立即分离出血清并放置在 -70°C 冰箱保存待测。每个样本平均分为两份,分别测NT-proBNP和BNP32。

1.3 检测方法

采用酶免疫分析法(ELASA法)定量检测脑肽素。BNP32用美国Bachem公司生产的BNP试剂盒检测,NT-proBNP用奥地利Biomedica公司生产的NT-proBNP试剂盒。芬兰Labsgstems Dragon公司自动酶标仪Wellscan MK3进行比色分析。

BNP灵敏度 $0.06 \sim 0.08 \text{ ng/mL}$,检测范围 $0 \sim 25 \text{ ng/mL}$; NT-proBNP灵敏度 5 fmol/mL ,检测范围 $1 \sim 1\,000 \text{ fmol/mL}$ 。

1.4 统计方法

使用SPSS11.5统计软件对数据进行统计分析。190名正常小儿测得的BNP和NT-ProBNP两组数据分别进行正态分析, $P > 0.05$ 为正态,所有正态数据均用平均数 $\pm$ 标准差表示,非正态数据以第10百分位和第90百分位,中位数表示。正态数据组间比较用 t 检验,非正态数据组间比较用Mann-whitney检验,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。两组数据之间

相关性用线性回归方程表示,回归方程以 $P < 0.05$ 表示有意义。

2 结果

2.1 正常小儿血清BNP32浓度

2.1.1 全部受检儿童BNP32正常范围 190名1~16岁正常小儿BNP32值,数据呈非正态分布($K-S Z = 2.664, P < 0.01$),1~16岁正常小儿BNP32浓度中位数为 51.89 pg/mL ,第10百分位为 27.00 pg/mL ,第90百分位为 75.00 pg/mL 。

2.1.2 BNP32浓度与性别关系 女童BNP32浓度($n = 95, 60.33 \pm 62.91 \text{ pg/mL}$)较男童($n = 95, 44.22 \pm 27.14 \text{ pg/mL}$)高,但无统计学差异($P > 0.05$)(见表1)。

2.1.3 BNP32浓度与年龄关系 BNP32浓度无年龄相关性($F = 3.0261, P > 0.05$)。95名男童中, >12 岁的与 <12 岁的血清BNP32浓度差异无显著性($P > 0.05$),95名女童中 >12 岁的与 <12 岁的血清BNP32浓度差异无显著性($P > 0.05$),但两者均有血清BNP32浓度随年龄增长趋势。(见表1)。

2.2 正常小儿血清NT-proBNP值

2.2.1 全部受检儿童NT-proBNP正常范围 190名1~16岁正常小儿的血清NT-proBNP值,数据呈正态分布($K-S Z = 1.101, P = 0.177$),1~16岁正常小儿NT-proBNP浓度(平均值 $\pm$ 标准差)为 $246.04 \pm 67.27 \text{ fmol/mL}$ 。

2.2.2 NT-proBNP浓度与性别关系 女童NT-proBNP浓度较男童高,但差异无显著性($P > 0.05$)。 <12 岁和 >12 岁的男童和女童NT-proBNP浓度差异无显著性($P > 0.05$)。(见表2)

2.2.3 NT-proBNP浓度与年龄关系 NT-proBNP浓度无年龄相关性($P > 0.05$),95名男童和95名女童中 >12 岁的与 <12 岁的血清NT-proBNP浓度无差异($P > 0.05$),但两者均有血清NT-proBNP浓度随年龄增长趋势。(见表2)

2.3 BNP32与NT-proBNP的相关性

BNP32与NT-proBNP间有非常密切的关系($F = 88.337, P < 0.01$)($R^2 = 0.525, r = 0.727, P < 0.01$)。

3 讨论

我们的研究在国内首次用酶联免疫方法测量了1~16岁中国正常小儿血清NT-proBNP值和BNP32

表1 1~16岁正常小儿不同性别不同年龄血清BNP32浓度

(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

	男(n=95)	女(n=95)	平均
<12岁 n=90	53.68 ± 20.36 (n=45)	58.75 ± 27.97 (n=45)	57.45 ± 20.17
12~16岁 n=100	56.16 ± 13.39 (n=50)	64.60 ± 22.26 (n=50)	60.50 ± 21.16
	44.22 ± 27.14	60.33 ± 62.91	

表2 1~16岁正常小儿不同性别不同年龄血清NT-proBNP值

(fmol/mL, $\bar{x} \pm s$)

	男(n=95)	女(n=95)	平均
<12岁 n=90	239.42 ± 68.29 (n=45)	246.34 ± 67.60 (n=45)	242.51 ± 61.60
12~16岁 n=100	244.82 ± 75.46 (n=50)	253.94 ± 61.51 (n=50)	248.94 ± 64.51
	242.66 ± 71.82	250.82 ± 63.31	

值正常范围。结果显示1~16岁中国正常小儿血清BNP32值范围在27.00 pg/mL(第10百分位)和75.00 pg/mL(第90百分位)之间,>12岁小儿血清BNP32值高于<12岁小儿,女童血清BNP32值较男童有增高趋势,但年龄及性别均未显示显著差异,这些发现与国外以前的文献报道^[4]血清BNP值从生后5d到青春成熟期没显示年龄差异相一致。我们测得的1~16岁中国正常小儿的BNP32值与国外文献中报道的健康成人相比略高。Dao等^[5]曾报道用快速免疫荧光法检测139名健康成人血清BNP值为38 ± 4 pg/mL。最近Wang等^[6]报道911名健康成人用放免方法测得参考值14 ± 8.6 pg/mL更低。Ationua等^[7]用放免方法对比20名正常小儿与20名正常成人BNP值(31 ± 4 pg/mL vs 12 ± 1.8 pg/mL)亦得出了与我们相同的结论。此次研究显示的1~16岁中国正常小儿血清BNP正常值高于外国文献报道,Koch等^[8]曾报道152名2周至17岁健康小儿以Trige BNP检测法测得的正常BNP值均低于32.7 pg/mL,Yoshibayashi等^[4]用放免法观察40个1个月至16岁健康小儿BNP值为9.3 ± 4.8 pg/mL。已有一些报道^[9]放免法与免疫荧光法测得的血清BNP浓度值呈密切相关,但有一定比例的偏差,免疫荧光法测得结果更高。我们测得的BNP正常值较外国文献报道的高,可能与实验方法或试剂不同有关。

本研究测得小儿血清NT-proBNP正常范围为246.04 ± 67.27 fmol/mL。与血清BNP32正常值相一致,大于12岁男女童血清NT-proBNP正常值均不同程度高于小于12岁男女童,女童血清NT-proBNP正常值较男童略高,但年龄及性别均未显示显著差异。Mir Ts等^[6]曾报道用酶联方法(Biomedica)测得109名11d至17岁健康小儿血清NT-proBNP正常值,为150 fmol/mL(第10百分位)和430 fmol/mL

(第90百分位),平均311 fmol/mL。同时测得24个成人血清NT-proBNP正常值为(303 fmol/mL;176~626 fmol/mL),未显示年龄显著差异。这些结果与我们测得的血清NT-proBNP正常值基本一致。这也从侧面验证BNP结果与实验方法密切相关。

最近有研究数据显示小儿血清NT-proBNP正常值和BNP正常值在青春期和成熟期有性别和年龄相关的不同^[6],青春期和成熟期女童脑钠素明显高于青春前期,女童高于男童差异有显著性。另外,有报道^[10]用放免法和免疫荧光法测得成年女性血清NT-proBNP和血清BNP正常值高于成年男性。这种性别之间脑钠素浓度差异被认为与男性肾素-血管紧张素-醛固酮系统中较高的血浆肾素浓度有关。而女童年龄相关性被认为与雌激素水平有关。这些年龄和性别相关的具体生理作用尚未被真正了解。我们的数据虽然显示女童脑钠素(NT-proBNP和BNP32)正常值高于男童,大于12岁女童脑钠素(NT-proBNP和BNP32)正常值高于小于12岁女童,但由于样本例数少且我国女童青春成熟期较国外滞后而无显著意义。

另外,很多研究已提示NT-proBNP在血中比BNP更稳定,且半衰期长,不受受试者体位、活动影响^[11]。这在我们的数据中也能体现:由于受试者是小儿,体位、活动不易控制,相对稳定的NT-proBNP的数据仍保持正态分布,BNP则为非正态分布。但本研究观察表明它们之间是密切相关的。

总之,本文在国内首次用酶联免疫法测得中国1~16岁小儿脑钠素(BNP32和NT-proBNP)正常值,其之间未显示年龄和性别显著差异。从我们的研究结果看,对于小儿,NT-proBNP数据较BNP更为稳定。本研究的数据可以为研究心脏功能障碍小儿脑钠素(BNP和NT-proBNP)水平提供有价值的对照。

[参 考 文 献]

- [1] Levin ER, Garoner DG, Samson WK. Natriuretic peptide[J]. N Engl J Med, 1998, 339(5): 321-328.
- [2] Hunt SA, Baker OW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary [J]. Circulation, 2001, 104(24): 2996-3007.
- [3] Kawamira T, Wago M. Brain natriuretic peptide can be a useful biochemical marker for myocarditis in patients with Kawasaki disease[J]. Cardiol Young, 2002, 12(2): 153-158.
- [4] Yoshibayashi M, Saito Y, Nakao K. Brain natriuretic peptide versus atrial natriuretic peptide-physiological and pathophysiological significance in children and adults: a review[J]. Eur J Endocrinol, 1996, 135(3): 265-268.
- [5] Dao Q, Krishnas WP, Kazanegra R, Harrison A, Amimovin R, Lenert L, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in a urgent-care setting[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37(2): 379-385.
- [6] Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults[J]. Am J Cardiol, 2002, 90(3): 254 - 258.
- [7] Ationu A, Carter ND. Brain and atrial natriuretic peptide plasma concentrations in normal healthy children[J]. Br J Biomed Sci, 1993, 50(2): 92 -95.
- [8] Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents[J]. 2003, 89(8): 875-878.
- [9] Fischer Y, Filzmaier K, Stiegler H, Graf J, Fuhs S, Franke A, et al. Evaluation of a new, rapid bedside test for quantitative determination of B-type natriuretic peptide[J]. Clin Chem, 2001, 47(3): 591 - 594.
- [10] Mir TS, Marohn S, Laer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure[J]. Pediatrics, 2002, 110(6): e76.
- [11] Bettencourt P. NT-proBNP and BNP : biomarkers for heart failure management[J]. Eur J Heart Fail, 2004, 6(3): 359 -363.

(本文编辑:吉耕中)

· 消息 ·

中国大陆首家儿童虐待防治中心及 防止虐待忽视儿童协会在西安成立

中国大陆首家儿童虐待防治中心及防止虐待忽视儿童协会于2006年3月在西安成立,这是迄今为止中国大陆唯一的专门防止虐待忽视儿童的社团组织。联合国儿童基金会驻华办事处、巴基斯坦儿科学会、新加坡儿童会、德国防止虐待忽视儿童协会及国际防止虐待忽视儿童协会(ISP-CAN)等组织均发贺电贺信对该组织成立表示祝贺。

据联合国儿童基金会报道,虐待是威胁全世界儿童生存的五大问题之一。在我国,每年有4 000万儿童受到伤害,平均每天有40多名儿童死亡。因此,全社会共同努力,积极合作才能减少和避免虐待忽视的发生。

该中心面向全社会开放,为全国各地受虐儿童免费提供身体、心理、生殖系统伤害的诊断与治疗、咨询。

欢迎全国各地儿科、儿保医护人员及社工、妇联、共青团及政府工作人员及所有热心于保护孩子的人士携手合作,关爱儿童、远离虐待,及时救治受到虐待和忽视的儿童,为孩子们营造一个和谐安全的成长环境。

联系电话:029-88072188、81091733、85368194。

网址: <http://www.cnspcan.org>。

E-mail: jiaofy@yahoo.com / jiaofy@yeah.net。