

综述

脑钠肽和氨基末端脑钠尿肽原在儿童 心血管疾病诊治中的进展

王野峰 综述 黄希勇 审校

(湖南省儿童医院心血管内科, 湖南 长沙 410007)

【摘要】 脑钠肽(BNP)和氨基末端脑钠尿肽原(NT-proBNP)是儿童心血管疾病中的重要指标,其水平与儿童的年龄及性别相关。目前的研究表明,BNP与NT-proBNP对于心力衰竭(心衰)具有较高的诊断价值,特异性和敏感性均较高,有助于心衰与单纯性肺源性因素所致急性呼吸困难的鉴别。另外,在肺动脉高压、心肌病和川崎病的患儿中,BNP与NT-proBNP均可以有助于判断病情和指导治疗。目前的局限在于研究样本量相对偏小,检测方法及正常值范围未完全统一。 [中国当代儿科杂志,2012,14(6):470-474]

【关键词】 脑钠肽;氨基末端脑钠尿肽原;心血管疾病;儿童

【中图分类号】 R725.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2012)06-0470-05

Research advance of brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis and treatment of pediatric cardiovascular diseases

WANG Ye-Feng, HUANG Xi-Yong. Department of Cardiology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China (Huang X-Y, Email: huangiy@163.com)

Abstract: Brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) are important biomarkers for pediatric cardiovascular diseases. Peptide levels are associated with age and gender. Current studies have shown that BNP and NT-proBNP are valuable in the diagnosis of heart failure, with a high specificity and sensitivity. They also contribute to differentiating heart failure from acute respiratory distress induced by simple pulmonary factors. In addition, BNP and NT-proBNP are useful in the evaluation of disease severity and treatment guidance in children with pulmonary hypertension, cardiomyopathy and Kawasaki disease. Current limitations include the relatively small sample size of the study, the detection method and a range of normal values that are not completely uniform.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(6):470-474]

Key words: Brain natriuretic peptide; N-terminal brain natriuretic peptide; Cardiovascular disease; Child

脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是心脏利钠肽类激素家族成员之一,主要由心室分泌,血浆浓度与心室体积或压力负荷程度呈正比。2007年,美国临床化学协会推荐脑钠肽和氨基末端脑钠尿肽原(NT-proBNP)为评价心力衰竭(心衰)的有益生物标记物,且提出了使用指南^[1]。现有的儿童心衰诊断标准均存在一定局限性,故在临床中易发生诊断心衰的扩大化或遗漏轻度和不典型的心衰病例^[2]。目前发现血浆BNP和NT-proBNP水平在儿童心血管疾病的诊断中是一项可靠的指标。现拟就BNP与NT-proBNP的生物学特性及其在儿童心血管疾病中的临床应用简要综述。

1 生物学特性

人类BNP主要由心房和心室产生和释放,还有少量分布于脑、脊髓、肺和肾。各种原因导致的心室负荷和室壁张力改变使心肌细胞受到牵张刺激时,BNP基因表达迅速增加,爆发式合成和分泌BNP。从心脏合成的proBNP在释放到血液之前迅速被分解成NT-proBNP和BNP^[3]。NT-proBNP半衰期是60~120 min,BNP半衰期是22 min。虽然BNP和NT-proBNP总是等摩尔分泌,但由于NT-proBNP清除慢、半衰期长,其血浆浓度要比BNP高2~10倍^[4]。

[收稿日期]2011-10-12;[修回日期]2012-03-24

[作者简介]王野峰,男,硕士,主治医师。

另外在室温条件下, BNP 可稳定约 24 h, 而 NT-proBNP 则稳定超过 72 h。两者在冰冻和冻融过程中可以保持稳定。

目前发现 BNP 与 NT-proBNP 水平与年龄和性别相关。在一项成人指南中, 90% 的健康人 BNP 水平低于 25 pg/mL, NT-proBNP 水平小于 70 pg/mL^[5]。Koch 等^[6]研究提示, 血浆 BNP 水平在新生儿出生当天达 196 pg/mL, 较脐静脉或日龄大的新生儿的 BNP 水平高。出生第 1 周从 231.6 pg/mL 降到 48.4 pg/mL, 第 2 周后较成人更低。这被认为是围生期血液循环改变导致左心室容量和压力负荷增加, 刺激 BNP 合成和分泌所致。Law 等^[7]研究表明, 小于 7 d 的新生儿临界参考值为 170 pg/mL (敏感性 94%, 特异性 73%), 7 d 至 19 岁者临界参考值为 41 pg/mL (敏感性 87%, 特异性 70%)。

2 在诊断中的应用

2.1 心力衰竭

大量文献报道充血性心力衰竭 (CHF) 患者血浆 BNP 及 NT-proBNP 水平较健康者升高, 且在血浆中较稳定, 其检测方法简便、快捷、无创, 为早期诊断 CHF 提供了广阔前景, 成人及儿科病例研究结果均证明心衰患者血浆 BNP 水平明显高于无心衰者, 且与心衰严重程度相关^[1,3,4,6]。武育蓉等^[2]报道血浆 BNP 及 NT-proBNP 升高是先心病合并心衰的标志, 对小儿各种先心病引起的心衰具有较高的诊断价值; 在多因素 logistic 回归分析中血浆 NT-proBNP 对于心衰诊断有意义, 是心衰诊断的独立危险因素。Sugimoto 等^[8]研究评价了 BNP 和 NT-proBNP 水平与改良 ROSS 评分儿童心衰严重程度分级的相关性。与成人中研究报道相同, 在儿童中 BNP 和 NT-proBNP 水平与充血性心衰分级呈正相关。但与 BNP 相比, NT-proBNP 与心衰分级的标准符合的准确性更高, 具有更高的特异性和敏感性。在小于 3 岁儿童中, 心功能 2 级时的 NT-proBNP 值为 438.4 pg/mL, 大于 3 岁儿童的 295.2 pg/mL。张伟令等^[9]研究显示, NT-proBNP 浓度为 351.46 fmol/mL 时, 诊断心衰的敏感性为 90.0%, 特异性为 92.5%; 选取 NT-proBNP < 332.7 fmol/mL 为正常范围对心衰诊断的敏感性和特异性较好。

在成人慢性心衰病人中, BNP 及 NT-proBNP 检测已经被广泛应用于疾病预后和治疗效果的评估, 但其在儿童心衰中应用还不多。2006 年 Price 等^[10]在对 53 名慢性左心功能不全的出院儿童的一

项前瞻性研究中发现, 在 BNP 测定 90 d 后, 15 名患儿发生了心血管不良事件, 与未发生心血管不良事件者相比, 其 BNP 水平明显升高 (均值 735 pg/mL vs 37 pg/mL; $P < 0.01$); BNP 水平大于 300 pg/mL 可以作为心衰发病率及死亡率的预测值。Mangat 等^[11]在 2 年的回顾性研究中, 48 名左心功能不全的患儿其 ROSS 分级为 1~4 级的 BNP 均值为 29、239、744、1593 pg/mL; BNP 的回归水平与心室短轴缩短率、组织多普勒流速及左室舒展末期 Z 评分呈正相关; 在慢性左心衰中, BNP 水平大于 290 pg/mL 可以预测不良心血管事件的发生。Auerbach 等^[12]的一项 138 名患儿的前瞻性研究显示, 随访 9 个月后发现 BNP 水平大于 140 pg/mL 可以预测心血管不良事件的发生, 但是否可以用于危险程度的分层尚需要进一步研究。

循环中 BNP 的清除主要是通过肾脏、利钠肽清除受体和肽酶, 其中肾脏的清除起到了重要作用。当 CHF 合并有肾功能受损时, 其体内 BNP 水平会随着肾脏清除率的下降而升高。故对肾功能不全病人用 BNP 诊断心衰时的临床价值受到质疑^[13]。有研究提示在临床分析中, 当粗略判断患者每 1.73 m^2 eGFR < 60 mL/min 时, 其 BNP 的参考界值应相应升高 1.5 倍左右, 更加有利于准确判断 CHF 的诊断和病情变化。在终末期肾病的患儿中, 发现 BNP 仍与左心室收缩及舒张功能相关, 且与行透析患儿的死亡率相关^[14]。

2.2 呼吸困难

呼吸困难是临床最常见的症状之一, 其最常见的病因是心源性和肺源性疾病, 而二者早期症状、体征相似。BNP 与 NT-proBNP 已经成为鉴别新生儿和儿童心源性和肺源性疾病的重要检测手段。Cohen 等^[15]在一项婴儿急性呼吸窘迫的研究中发现, 肺源性呼吸窘迫中 NT-proBNP 的峰值为 1341 pg/mL, 而在心源性呼吸窘迫中最低值为 5375 pg/mL, 以 NT-proBNP 水平 2940 pg/mL 为诊断界值, 敏感度及特异度最高。Koulouri 等^[16]研究了血浆 BNP 浓度对心功能不全及肺部疾病所致呼吸窘迫的鉴别意义, 结果显示心衰组 BNP 水平明显高于肺源性呼吸窘迫组 ($693.0 \pm 501.6 \text{ pg/mL}$ vs $45.2 \pm 64.0 \text{ pg/mL}$); 以 BNP 浓度 40 pg/mL 为临界值, 其鉴别心源性呼吸窘迫的准确度为 84%, 表明 BNP 浓度有助于心衰及单纯性肺源性因素所致急性呼吸困难的鉴别。安金斗等^[17]报道了 65 例临床表现为呼吸困难的患儿, 其中 CHF 组血浆 BNP 水平显著高于肺炎致呼吸困难组, 且 BNP 在心源性呼吸困难鉴别诊断的受试者

作业特征曲线下面积为0.978,以49 pg/mL为诊断界值,对由CHF引起的呼吸困难诊断灵敏度达87.5%,特异度达95.8%。故血浆BNP水平对心源性和肺源性呼吸困难的鉴别有重要临床价值。

2.3 肺动脉高压

目前在成人原发性肺动脉高压的研究中,已发现BNP水平与肺血管阻力、肺动脉压力、右房压力呈正相关。Bernus等^[18]在一项78名肺动脉高压患儿的研究中发现,血浆BNP水平大于180 pg/mL的患儿其生存率降低。Lammers等^[19]在一项50名肺动脉高压患儿的随访中,通过6 min步行试验、心脏彩超及检测血流动力学指标,发现血浆BNP水平与心功能分级、右心室功能、心室扩张和肥厚程度呈正相关,在特发性肺动脉高压中,与肺动脉压力及吸入一氧化氮后的血管阻力相关,并认为血浆BNP水平大于130 pg/mL可以预测死亡或心脏移植,但敏感度不高(57%)。

一项47名足月新生儿为研究对象的研究显示,初始血浆BNP水平高于550 pg/mL可以预测持续性肺动脉高压(敏感度83%,特异度100%),且血浆BNP水平升高的动态变化预示临床情况不佳,较实际水平更有意义^[20]。以上研究都提示BNP水平是诊断肺动脉高压的敏感生物学指标。

2.4 先天性心脏病

目前已有较多研究报道了血浆BNP与NT-proBNP在先天性心脏病的诊断及治疗中应用。在左向右分流的心脏病中,血浆BNP与分流量、收缩期右室压力、平均肺动脉压力和肺血管阻力呈正相关^[21-23]。在导致右室容量增加的心脏病如肺动脉反流、肺动脉狭窄和肺静脉异位引流的病人中,血浆BNP与右室血流动力学指标呈正相关^[22]。提示血浆BNP水平可以作为随访右室压力和容量负荷的生物学指标。

Pietrzak等^[24]研究发现,在法洛四联征修补术后,使用跨瓣补片后测得的血浆NT-proBNP水平较未使用跨瓣补片要高;在合并严重肺动脉反流或三尖瓣反流的病人中,血浆NT-proBNP水平较右心室负荷未增加的患儿明显升高。该项研究指出血浆NT-proBNP水平可以用来预测法洛四联征术后的患儿发生心衰及心律失常的风险。单心室的患儿由于心室做功增加,较其他先天性心脏病更易发生心衰,但由于缺少有效的客观指标,常造成心衰的漏诊。Shah等^[25]发现在单心室的患儿中,血浆BNP是诊断心衰的敏感标记物,BNP ≥ 30 pg/mL在诊断心衰中的敏感性和特异性均较高,而其他指标如内皮素1、超

敏C反应蛋白、肌钙蛋白I均与心衰的诊断不相关。

2.5 心肌病

在肥厚性心肌病中,目前研究发现血清BNP水平与疾病的严重程度一致,BNP水平与左心室充盈压力、最大左室壁厚度、左室流出道压差等无创性指标呈正相关。Kaski等^[26]报道在肥厚性心肌病中,血清BNP水平均值为135 pg/mL,已植入心脏除颤器的病人中血清BNP(309 pg/mL)较未植入心律转复除颤器的病人(50 g/mL)明显升高。且随访发现,在植入心律转复除颤器的病人中,BNP水平越高,猝死的风险越高。

Rusconi等^[27]测定36名扩张性心肌病患儿中血清NT-proBNP连续性变化,发现其与心衰症状、左心室收缩功能和重构呈正相关;NT-proBNP大于1000 pg/mL用来预测心功能3级或4级的心衰病人,其敏感度为95%,特异性为80%;连续测定NT-proBNP对于准确判断病情十分重要。李荣等^[28]观察原发性心内膜弹力纤维增生症(EFE)患儿中血浆BNP水平的变化及使用卡维地洛的临床疗效,发现EFE患儿血浆BNP水平显著升高,BNP浓度的变化与治疗左心室射血分数及舒张末期容积的变化相关,可作为病情改善的标志,并可用来指导卡维地洛的治疗。在使用化疗药物(蒽环类抗生素)的患儿中,血清BNP与NT-proBNP已证实是监测患儿心功能的重要生化指标;血清BNP水平也可以用来鉴别特发性限制性心包炎和限制性心肌病^[29]。

2.6 川崎病

川崎病的诊断主要是基于一系列非特异的临床症状和体征。目前的诊断标准已有40余年历史,已逐渐不能满足该疾病诊断的需要。Takeuchi等^[30]通过超声研究发现,川崎病急性期患儿异常的心肌收缩力改变,可造成血浆BNP水平增高,而且氧化应激反应也可以造成川崎病患儿心功能不全。在一项回顾性研究中,Dahdah等^[31]比较了BNP和NT-proBNP在川崎病中的表达,在使用大剂量丙种球蛋白静脉注射前,川崎病患儿中血浆NT-proBNP水平显著高于发热对照组(923.6 ± 1361.7 ng/L vs 186.2 ± 198.0 ng/L, $P < 0.001$),而两组其BNP水平差异无统计学意义。该研究认为在川崎病急性期的诊断中,NT-proBNP较BNP更有优势,特别是在非典型川崎病中。孙裕平等^[32]比较了血清BNP在川崎病组与健康对照组中的变化,发现血浆BNP浓度在川崎病急性期异常升高,与左室收缩功能呈负相关,认为血浆BNP水平检测对川崎病的早期诊断具有重要价值。

3 在治疗方面的应用

BNP 在心衰治疗方面的应用也是目前研究的热点。尽管心衰患者 BNP 水平在循环系统和组织中升高,但在心力衰竭状态下,可能存在由于合成(或释放)或受体下调造成的这些多肽的相对不足,因此,人们试图通过增加血中 BNP 的浓度来治疗心衰。基因重组人脑钠肽(rhBNP)即是在此基础上首先在美国研制成功。rhBNP 具有扩张动静脉血管、利尿、利钠、拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统和内皮素活性、抑制交感神经兴奋性等多种作用,符合 CHF 治疗学的现代概念。rhBNP 有效地用于治疗成人失代偿性 CHF 有许多报道,儿科用药报道尚不多见。Jefferies 等^[33]采用奈西立肽静脉注射治疗 63 例心衰患儿后发现,其中 61 例体重、肌酐明显降低,BNP 均值从 4188 pg/mL 降至 1035 pg/mL,平均中心静脉压从 13.9 mm Hg 降至 8.5 mm Hg,心率减慢,心功能明显改善,血浆醛固酮水平也显著降低,治疗期间无心律失常出现。Mahle 等^[34]予 30 例 5 d 至 16.7 岁的心衰患儿 rhBNP 治疗,其中包括 16 例心脏外科手术后 2 周内的患儿及先天性心脏病、扩张性心肌病患儿,结果显示 rhBNP 治疗可改善体液平衡,起到利尿作用。

4 总结

血浆 BNP 及 NT-proBNP 水平测定不能代替病史、体查或临床观察,但它可以为临床医生在诊断和治疗方面提供有用的参考。目前大部分研究样本量相对偏小,研究对象常不同源,检测方法及正常值范围未完全统一,评估血浆 BNP 升高意义时需密切结合其他临床资料。另外,目前儿童肾功能水平对血浆 BNP 及 NT-proBNP 水平影响的研究较少。相信随着研究的深入,血浆 BNP 及 NT-proBNP 水平测定在儿科心血管疾病的及时诊断、治疗、危险度分层等方面具有更加良好的应用前景。

[参 考 文 献]

[1] Tang WH, Francis GS, Morrow DA, Newby LK, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure[J]. *Circulation*, 2007, 116(5): e99-e109.

[2] 武育蓉,陈树宝,孙锐,黄美蓉,张玉奇,陈笋. 现有儿科心力衰竭诊断标准及脑利钠肽对先天性心脏病合并心力衰竭的诊断价值[J]. *中华儿科杂志*,2006,44(10): 728-732.

[3] Xu-Cai YO, Wu Q. Molecular forms of natriuretic peptides in heart failure and their implications[J]. *Heart*, 2010, 96(6): 419-424.

[4] Kuwahara K, Nakao K. Regulation and significance of atrial and brain natriuretic peptides as cardiac hormones[J]. *Endocr J*, 2010, 57(7), 555-565.

[5] Daniels LB, Allison MA, Clopton P, Redwine L, Siecke N, Taylor K, et al. Use of natriuretic peptides in pre-participation screening of college athletes[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 124(3): 411-414.

[6] Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents[J]. *Heart*, 2003, 89(8): 875-878.

[7] Law YM, Hoyer AW, Reller MD, Silberbach M. Accuracy of plasma B-type natriuretic peptide to diagnose significant cardiovascular disease in children[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(15): 1467-1475.

[8] Sugimoto M, Manabe H, Nakau K, Furuya A, Okushima K, Fujiyasu H, et al. The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in children[J]. *Circ J*, 2010, 74(5): 998-1005.

[9] 张伟令,杜忠东. 正常儿童和心力衰竭患儿血清氨基末端脑钠肽的研究[J]. *实用儿科临床杂志*,2006,21(13):811-812.

[10] Price JF, Thomas AK, Grenier M, Eidem BW, O'Brian Smith E, Denfield SW, et al. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction[J]. *Circulation*, 2006, 114(10): 1063-1069.

[11] Mangat J, Carter C, Riley G, Foo Y, Burch M. The clinical utility of brain natriuretic peptide in paediatric left ventricular failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(1): 48-52.

[12] Auerbach SR, Richmond ME, Lamour JM, Blume ED, Addonizio LJ, Shaddy RE, et al. BNP levels predict outcome in pediatric heart failure patients: post hoc analysis of the Pediatric Carvedilol Trial[J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3(5): 606-611.

[13] Ariceta G, Brooks ER, Langman CB. Assessing cardiovascular risk in children with chronic kidney disease. B-type natriuretic peptide: a potential new marker[J]. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20(12):1701-1707.

[14] Ouali S, Bougmiza I, Abroug S, Ormezzine A, Ben Salem H, Neffeti, et al. Relationship of brain natriuretic peptide concentrations to left ventricular function and adverse outcomes in children with end-stage renal disease undergoing hemodialysis[J]. *Pediatr Cardiol*, 2011, 32(5): 568-577.

[15] Cohen S, Springer C, Avital A, Perles Z, Rein AJ, Argaman Z, et al. Amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress? [J]. *Pediatrics*, 2005, 115(5): 1347-1350.

[16] Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, Chan LS, Lewis AB. Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress[J]. *Pediatr Cardiol*, 2004, 25(4): 341-346.

[17] 安金斗,张彦萍,周建华. 充血性心力衰竭与重症肺炎患儿血清脑钠素浓度变化的研究[J]. *中国当代儿科杂志*,2006,8(3):201-204.

[18] Bernus A, Wagner BD, Accurso F, Doran A, Kaess H, Ivy DD. Brain natriuretic peptide levels in managing pediatric patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Chest*, 2009, 135(3): 745-751.

[19] Lammers AE, Hislop AA, Haworth SG. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in children with pulmonary hypertension[J]. Int J Cardiol, 2009, 135(1) : 21-26.

[20] Reynolds EW, Ellington JG, Vranicar M, Bada HS. Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. Pediatrics, 2004, 114(5) : 1297-1304.

[21] Cowley CG, Bradley JD, Shaddy RE. B-type natriuretic peptide levels in congenital heart disease[J]. Pediatr Cardiol, 2004, 25(4) : 336-340.

[22] Mir TS, Falkenberg J, Friedrich B, Gottschalk U, Le TP, Laer S, et al. Levels of brain natriuretic peptide in children with right ventricular overload due to congenital cardiac disease[J]. Cardiol Young, 2005, 15(4) : 396-401.

[23] Paul MA, Backer CL, Binns HJ, Mavroudis C, Webb CL, Yogev R, et al. B-Type natriuretic peptide and heart failure in patients with ventricular septal defect; a pilot study[J]. Pediatr Cardiol, 2009, 30(8) : 1094-1097.

[24] Pietrzak R, Werner B. Usefulness of NT-proBNP in assessment of right ventricular function in children after tetralogy of Fallotcorrection-a preliminary study[J]. Kardiol Pol, 2009, 67(4) : 378-383.

[25] Shah A, Feraco AM, Harmon C, Tacy T, Fineman JR, Bernstein HS. Usefulness of various plasma biomarkers for diagnosis of heart failure in children with single ventricle physiology[J]. Am J Cardiol, 2009, 104(9) : 1280-1284.

[26] Kaski JP, Tomé-Esteban MT, Mead-Regan S, Pantazis A, Marek J, Deanfield JE, et al. B-type natriuretic peptide predicts disease severity in children with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Heart, 2008, 94(10) : 1307-1311.

[27] Rusconi PG, Ludwig DA, Ratnasamy C, Mas R, Harmon WG, Colan SD, et al. Serial measurements of serum NT-proBNP as markers of left ventricular systolic function and remodeling in children with heart failure[J]. Am Heart J, 2010, 160(4) : 776-783.

[28] 李荣,易岂建,钱永如,刘晓燕,钟家蓉,白永虹,等. 卡维地洛治疗原发性心内膜弹力纤维增生症的研究[J]. 中华儿科杂志,2008,46(9) :684-687.

[29] Babuin L, Alegria RJ, Oh JK, Nishimura RA, Jaffe AS. Brain natriuretic peptide levels in constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(7) : 1489-1491.

[30] Takeuchi D, Saji T, Takatsuki S, Fujiwara M. Abnormal tissue doppler images are associated with elevated plasma brain natriuretic peptide and increased oxidativestress in acute Kawasaki disease[J]. Circ J, 2007, 71(3) : 357-362.

[31] Dahdah N, Siles A, Fournier A, Cousineau J, Delvin E, Saint Cyr C, et al. Natriuretic peptide as an adjunctive diagnostic test in the acute phase of kawasaki disease[J]. Pediatr Cardiol, 2009, 30(6) : 810-817.

[32] 孙裕平,王文棣,郑兴厂,王金菊,马少春,徐迎军. 川崎病患儿血浆脑利钠肽水平改变及其与心功能的关系[J]. 中国当代儿科杂志,2010,12(3) :169-171.

[33] Jefferies JL, Denfield SW, Price JF, Dreyer WJ, McMahon CJ, Grenier MA, et al. A prospective evaluation of nesiritide in the treatment of pediatric heart failure[J]. Pediatr Cardiol, 2006, 27(4) : 402-407.

[34] Mahle WT, Cuadrado AR, Kirshbom PM, Kanter KR, Simsic JM. Nesiritide in infants and children with congestive heart failure[J]. Pediatr Crit Care Med, 2005, 6(5) : 543-546.

(本文编辑:邓芳明)

· 消息 ·

全国儿童新药临床试验学术研讨会第一轮通知

随着对于儿童用药安全的日益关注,开展规范化的多中心儿童药物临床试验迫在眉睫。由中华医学会儿科学分会儿科临床药理学专业组主办、北京大学第一医院儿科和首都医科大学附属北京儿童医院承办的儿童新药临床试验学术研讨会将于 2012 年 10 月底在北京举行,会期预计 3 天。届时将邀请国内外专家进行讲座并讨论,内容涉及:新药临床试验概述及基本概念、我国新药临床药理评价与审批流程、临床试验质量管理规范(GCP)、实施 GCP 所需的基本条件、各期临床试验的设计与要求、涉及儿童药物临床试验的伦理学、群体药代动力学等方法在新药临床评价中的应用、成人药物临床试验的国内外现状、儿童药物临床试验的国内外现状以及儿童标签外用药等多个主题。该研讨会为国家级继续教育项目(2012-06-04-039),授予国家级 1 类学分 5 分。欢迎广大儿科临床医师及临床药师参加会议。具体注册报名情况请关注后续的第二轮通知。

中华医学会儿科学分会儿科临床药理学专业组