

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.19.008

吉林省 2~<6 岁健康儿童血清 N 末端 B 型利钠肽原参考范围的建立*

何冰¹,徐攀洋¹,周琪²,许建成^{1△}

吉林大学第一医院:1 检验科;2. 儿科,吉林长春 130021

摘要:目的 建立吉林省 2~<6 岁健康儿童血清 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)的参考范围。方法 使用化学发光法检测吉林省 1 406 例 2~<6 岁健康儿童的血清 NT-proBNP 水平。建立 2~<6 岁健康儿童的血清 NT-proBNP 参考范围;分析健康儿童血清 NT-proBNP 水平的独立影响因素;比较所建立的血清 NT-proBNP 参考范围与国内外相关研究建立的参考范围之间的差异。结果 2~<6 岁健康儿童血清 NT-proBNP 的参考范围为 25~272 pg/mL。健康儿童 NT-proBNP 水平与年龄、三酰甘油、高密度脂蛋白、肌酐、尿素氮水平呈负相关($P<0.05$)。年龄、体质量指数、三酰甘油、尿素氮为 NT-proBNP 水平的独立影响因素($P<0.05$)。与国内外相关研究建立的血清 NT-proBNP 参考范围比较,该研究得出的参考范围上限和下限均略有差异。结论 建立各地区健康儿童血清 NT-proBNP 参考范围对儿童相关疾病的诊疗具有重要意义。

关键词: N 末端 B 型利钠肽原; 儿童; 参考范围; 影响因素

中图分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)19-2816-04

Establishment of the reference range of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in healthy children aged 2—<6 in Jilin Province*

HE Bing¹, XU Panyang¹, ZHOU Qi², XU Jiancheng^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pediatrics, the First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130021, China

Abstract: **Objective** To establish the reference range of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in healthy children aged 2—<6 years old in Jilin Province. **Methods** Chemiluminescence method was used to detect serum NT-proBNP levels in 1 406 healthy children aged 2—<6 years in Jilin Province. Established the reference range of serum NT-proBNP in healthy children aged 2—<6 years old. Analyzed the independent influencing factors of serum NT-proBNP levels in healthy children. Compared the difference between the reference range of serum NT-proBNP established by the study and the reference range established by related studies at home and abroad. **Results** The reference range of serum NT-proBNP for healthy children aged 2—<6 years was 25—272 pg/mL. NT-proBNP levels in healthy children negatively correlated with age, triacylglycerol, high-density lipoprotein, creatinine, and urea nitrogen levels ($P<0.05$). Age, body mass index, triacylglycerol, and urea nitrogen were independent influencing factors of NT-proBNP level ($P<0.05$). Compared with the reference range of serum NT-proBNP established by related studies at home and abroad, the upper and lower limits of the reference range established in this study were slightly different. **Conclusion** Establishing the reference range of serum NT-proBNP for healthy children in various regions is of great significance for the diagnosis and treatment of child-related diseases.

Key words: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; children; reference range; influencing factors

N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)可用于心力衰竭筛查、诊断、鉴别诊断、病情严重程度及预后评估^[1]。出院前的 NT-proBNP 检测有助于评估心力衰竭患者出院后的心血管事件发生风险^[2]。NT-proBNP 无生物学活性,具有半衰期长、体外稳定、血清中水平高易检测等特点^[3]。基于 NT-proBNP 较高的临

床应用价值,其受到了临床医生的普遍认可与重视。目前,NT-proBNP 参考范围多由检测试剂生产厂商所提供,或来源于欧美人群的研究数据,并不能反映和代表我国人群的水平特征。我国至今尚未发布全国性儿童检验项目参考范围,儿童多沿用成人的参考范围,而临床实践表明,成人参考范围不适用于评估

* 基金项目:吉林省科技发展计划项目(20190304110YY,20200404171YY)。

作者简介:何冰,女,技师,主要从事临床生化研究。△ 通信作者,E-mail:xjc@jlu.edu.cn。

本文引用格式:何冰,徐攀洋,周琪,等.吉林省 2~<6 岁健康儿童血清 N 末端 B 型利钠肽原参考范围的建立[J].检验医学与临床,2021,18(19):2816-2819.

儿童健康状况和疾病,这会导致临床诊断误差。目前,国内缺乏健康儿童 NT-proBNP 的大规模筛查,本研究旨在评估吉林省 2~<6 岁健康儿童 NT-proBNP 水平,并探讨其相关影响因素,以期为临床提供诊疗依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 8 月至 2018 年 11 月来自吉林省长春市、吉林市、延边朝鲜族自治州、松原市的社区和儿童保健中心 2~<6 岁健康儿童 1 406 例为研究对象,男 692 例,女 714 例。其中长春市 645 例(男 306 例,女 339 例),吉林市 147 例(男 73 例,女 74 例),延边朝鲜族自治州 149 例(男 81 例,女 68 例),松原市 465 例(男 232 例,女 233 例)。2~<3 岁儿童 437 例,其中男 212 例,女 225 例;3~<4 岁儿童 309 例,其中男 158 例,女 151 例;4~<5 岁儿童 186 例,其中男 98 例,女 88 例;5~<6 岁儿童 474 例,其中男 224 例,女 250 例。以调查问卷的方式进行初步筛查,排除标准:合并急慢性感染、消化系统疾病、肾脏疾病、内分泌系统疾病、血液系统疾病、结缔组织病及心血管疾病;近 6 个月内有手术史,近 4 个月内有输血史,近 2 周内药物使用史;体质指数(BMI)超出同龄人标准 BMI 的 10%。经调查问卷排除后剩余儿童再进行实验室筛查,排除标准:乙肝病毒表面抗原阳性,丙肝病毒抗体阳性,人类免疫缺陷病毒抗体阳性,血清肌酐 > 120 μmol/L,血清尿酸 > 475 μmol/L,空腹血糖 > 7.0 mmol/L,C 反应蛋白 > 12.0 mg/L,血清肌酸激酶 > 500 U/L。本研究经本院医学伦理委员会批准(伦理审批号:2016-306)。

1.2 仪器与试剂 VITROS 5600 全自动生化免疫分析仪及配套 NT-proBNP 试剂盒。

1.3 标本采集与检测 儿童采血前 3 d 正常饮食及活动,采血前 1 d 空腹 8 h(3 岁以下儿童空腹时间为 3~6 h)后于清晨统一采血。血液标本采集后于室温下静置 30 min 以上,以 3 000 r/min 离心 10 min,剔除明显溶血、脂血、黄疸标本。经上述处理后,长春市来源标本于 2 h 内,非长春市来源标本于 8 h 内经冷链送至本院检验科检测,检测方法为化学发光法。

1.4 质量控制 本院检验科已经通过中国国家合格评定委员会 ISO15189 医学实验室质量与能力认可,参加本研究的技术人员均经过系统培训及考核。检测设备由工程师定期维护及校准。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0、LMS2.54 软件进行数据分析和绘图。首先绘制分布图和各年龄段

箱图,判断计量资料是否服从正态分布,并直接观察是否有离群值,使用 Dixon 法剔除离群值。呈非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验;采用 Spearman 相关分析各指标与 NT-proBNP 水平的相关性;采用逐步法多重线性回归分析 NT-proBNP 水平的独立影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2~<6 岁健康儿童 NT-proBNP 的参考范围 各年龄段 NT-proBNP 水平均呈偏态分布。同一年龄段内男、女 NT-proBNP 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),故无需按性别分组建立参考区间,见表 1。随年龄增加,NT-proBNP 水平略呈下降趋势,但总体较平稳,见表 2。各年龄段间 NT-proBNP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),故无需按年龄分组建立参考区间。2~<6 岁健康儿童 NT-proBNP 的参考范围为 25~272 pg/mL, $P_{2.5}$ 参考限、 $P_{97.5}$ 参考限的 90%CI 分别为 23~28、258~288 pg/mL。

表 1 同一年龄段不同性别健康儿童 NT-proBNP 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75}), \text{pg/mL}$]

性别	2~<3 岁	3~<4 岁	4~<5 岁	5~<6 岁
男	95 (57,139)	86 (55,128)	83 (53,140)	73 (49,114)
女	93 (64,140)	87 (55,133)	83 (55,142)	80 (54,124)
Z	0.418	0.568	0.258	1.205
P	0.676	0.570	0.797	0.228

表 2 吉林省 2~<6 岁各年龄段健康儿童 NT-proBNP 各百分位点水平 (pg/mL)

年龄(岁)	n	$P_{2.5}$	P_{25}	P_{50}	P_{75}	P_{95}	$P_{97.5}$
2~<3	437	28	61	93	139	240	293
3~<4	309	28	55	87	130	234	275
4~<5	186	21	55	83	141	233	271
5~<6	474	24	51	77	129	230	270

2.2 各指标与 NT-proBNP 水平的相关性 Spearman 相关分析结果显示,未控制年龄因素时,健康儿童 NT-proBNP 水平与年龄、三酰甘油、高密度脂蛋白、肌酐、尿素氮水平呈负相关($P < 0.05$)。控制年龄因素后,Spearman 相关分析结果显示,三酰甘油、BMI、尿素氮水平与 NT-proBNP 水平呈负相关($P < 0.05$)。进一步控制 BMI 因素后,Spearman 相关分析结果显示,尿素氮、三酰甘油水平与 NT-proBNP 水平仍呈负相关($P < 0.05$),见表 3。

表 3 各指标与 NT-proBNP 水平的相关性

指标	未控制年龄因素		控制年龄因素		控制年龄、BMI 因素	
	r	P	r	P	r	P
性别	0.036	0.172	0.013	0.620	0.009	0.734
年龄	-0.107	<0.001	-	-	-	-

续表 3 各指标与 NT-proBNP 水平的相关性

指标	未控制年龄因素		控制年龄因素		控制年龄、BMI 因素	
	r	P	r	P	r	P
BMI	-0.050	0.063	-0.070	0.008	—	—
总胆固醇	-0.017	0.533	-0.021	0.439	-0.019	0.468
三酰甘油	-0.058	0.029	-0.086	0.001	-0.081	0.002
高密度脂蛋白	-0.057	0.033	-0.033	0.221	-0.033	0.214
低密度脂蛋白	0.023	0.390	0.013	0.628	0.013	0.616
预估肾小球滤过率	0.049	0.064	0.004	0.883	0.004	0.879
肌酐	-0.064	0.017	-0.005	0.852	-0.003	0.923
尿素氮	-0.100	<0.001	-0.094	<0.001	-0.096	<0.001
尿酸	-0.031	0.240	0.009	0.746	0.012	0.666

注：—表示该项无数据。

2.3 NT-proBNP 水平的影响因素分析 将 NT-proBNP 水平进行自然对数转换,使其近似正态分布。将年龄、BMI、三酰甘油、高密度脂蛋白、肌酐、尿素氮引入多重线性回归分析模型,结果显示,年龄、BMI、三酰甘油、尿素氮为 NT-proBNP 水平的独立影响因素($P < 0.05$),见表 4。

2.4 与国内外相关研究建立的血清 NT-proBNP 参考范围比较 与国内外相关研究建立的血清 NT-proBNP 参考范围比较,本研究得出的参考范围上限

和下限均略有差异,见表 5。

表 4 NT-proBNP 水平的影响因素分析

指标	β	SE	R^2	P
年龄	-0.063	0.013	0.012	<0.001
BMI	-0.049	0.017	0.039	0.004
三酰甘油	-0.231	0.066	0.033	<0.001
尿素氮	-0.087	0.018	0.024	<0.001

表 5 与国内外相关研究建立的 NT-proBNP 参考范围比较

研究来源	具体地点	年龄(岁)	n	检测系统	参考范围(pg/mL)
本研究	吉林省	2~<6	1 406	VITROS 5600	25~272
文献[4]	加拿大	1~5	97	VITROS 5600	28~310
文献[5]	加拿大	1~5	120	Roche cobas 6000	12~308
文献[6]	德国	>2~6	81	Elecsys system 1010/2010	5~391
文献[7]	长沙市	1~4	252	bioMerieux VIDAS	20~324
		>4~7	244		20~374

3 讨 论

NT-proBNP 是心脏内分泌活动的产物,主要由心室肌细胞产生,通过肾脏排泄清除。近年来,血清 NT-proBNP 由于检测快速、结果准确,在儿童心力衰竭中的应用越来越广泛,因此建立适合儿童的 NT-proBNP 参考范围十分必要。本研究在吉林省进行了健康儿童 NT-proBNP 水平调查,建立了 2~<6 岁健康儿童的参考范围,并分析了健康儿童 NT-proBNP 水平的影响因素,为临床诊治提供了基础数据。

本研究入组的样本量较大,每一年龄段男女数量较平均,筛选标准严格,能较为客观地反映健康儿童的 NT-proBNP 水平特征。本研究同一年龄段内男女 NT-proBNP 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),这与国外诸多报道结果一致^[4-6]。随年龄增长,NT-proBNP 水平略呈下降趋势,但各年龄段间 NT-proBNP 水平比较,差异无统计学意义($P >$

0.05),因此无需按年龄分组建立参考区间。德国学者 NIR 等^[6]对 690 例 0~18 岁健康者进行了 NT-proBNP 检测,按年龄分为 7 组,其中>2~6 岁儿童(81 例)的参考范围为 5~391 pg/mL,参考上限高于本研究,出现此差异可能与检测系统、种族、样本量等不同有关。使用与本研究相同检测系统的加拿大 1~5 岁儿童的 NT-proBNP 参考范围为 28~310 pg/mL^[4],参考上限及参考下限与本研究略有差异,可能与种族、样本量等因素有关。国内长沙地区的相关研究结果显示,1~4 岁、>4~7 岁健康儿童 NT-proBNP 的参考上限均高于本研究^[7],可能与检测系统、年龄分布不同等因素有关。

本研究中,NT-proBNP 水平的主要影响因素包括年龄、BMI、三酰甘油、尿素氮,与既往报道类似^[8-10]。NT-proBNP 水平随着儿童年龄的增长有所改变,可能是由于随着年龄增长,儿童心脏结构或功

能发生了变化,或是多种因素相互作用的结果,其确切机制仍有待继续研究。BMI 是 NT-proBNP 水平的独立影响因素,肥胖者心肌细胞神经肽的合成和释放功能受损,释放利钠肽减少,从而影响 NT-proBNP 水平^[11]。利钠肽清除受体在脂肪组织中含量丰富,说明脂肪细胞可能参与了 NT-proBNP 在血液循环中的清除过程。有研究表明,糖基化失调可能对 NT-proBNP 水平也有一定影响^[12]。三酰甘油对 NT-proBNP 的影响可归因于非血流动力学因素。NT-proBNP 主要通过肾脏排泄,受肾功能影响较大^[13]。本研究中尿素氮是健康儿童 NT-proBNP 水平的独立影响因素,验证了 SHENKMAN 等^[14]的报道。SAI 等^[10]的研究发现,年龄、血脂、肾功能等均与 NT-proBNP 水平有显著相关性,上述因素对 NT-proBNP 的生物学影响仍有待进一步确定,但可以确定的是根据影响因素来探讨人群 NT-proBNP 参考范围具有重要的意义。

综上所述,2~<6 岁健康儿童 NT-proBNP 水平的参考范围为 25~272 pg/mL。年龄、BMI、三酰甘油、尿素氮是 2~<6 岁健康儿童 NT-proBNP 水平的独立影响因素。建立各地区健康儿童 NT-proBNP 的参考范围对儿童相关疾病的诊疗具有重要意义。

参考文献

[1] 王华,梁延春. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.

[2] KAVSAK P A, LAM C S P, SAENGER A K, et al. Educational recommendations on selected analytical and clinical aspects of natriuretic peptides with a focus on heart failure: a report from the IFCC committee on clinical applications of cardiac bio-markers[J]. Clin Chem, 2019, 65(10):1221-1227.

[3] ROBIER C, NEUBAUER M, BINTER G, et al. Extensive elevation of BNP but not NT-proBNP in a patient with advanced urothelial carcinoma in absence of cardiac failure and volume overload[J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(5):e99-e101.

[4] BLASUTIG I M, JUNG B, KULASINGAM V, et al. Analytical evaluation of the VITROS 5600 integrated system in a pediatric setting and determination of pediatric reference intervals[J]. Clin Biochem, 2010, 43(13/14):1039-1044.

[5] KULASINGAM V, JUNG B P, BLASUTIG I M, et al. Pediatric reference intervals for 28 chemistries and immunoassays on the Roche cobas 6000 analyzer: a CALIPER pilot study[J]. Clin Biochem, 2010, 43(13/14):1045-1050.

[6] NIR A, LINDINGER A, RAUH M, et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies[J]. Pediatr Cardiol, 2009, 30(1):3-8.

[7] 黎赛,周舟,胡彬,等. 0~18 岁健康人群的血清 N 末端脑钠肽前体参考值范围研究[J]. 医学临床研究, 2015, 32(4):665-667.

[8] PERVANIDOU P, AKALESTOS A, SAKKA S, et al. Gender dimorphic associations between N-terminal pro-brain natriuretic peptide, body mass index and blood pressure in children and adolescents[J]. Horm Res Paediatr, 2010, 73(5):341-348.

[9] 王运红,周琼,张宇辉,等. 健康社区人群 N 末端 B 型利钠肽原的分布特征及其影响因素[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(6):511-515.

[10] SAI L M, ZHENG X M, LIPING L B. Establishment of normal reference values of NT-proBNP and its application in diagnosing acute heart failure in children with severe hand food and mouth disease: erratum[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(12):e19688.

[11] ARORA P, REINGOLD J, BAGGISH A, et al. Weight loss, saline loading, and the natriuretic peptide system[J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(1):e001265.

[12] LEWIS L K, RAUDSEPP S D, PRICKETT T C R, et al. ProBNP that is not glycosylated at threonine 71 is decreased with obesity in patients with heart failure[J]. Clin Chem, 2019, 65(9):1115-1124.

[13] JAFRI L, KASHIF W, TAI J, et al. B-type natriuretic peptide versus amino terminal pro-B type natriuretic peptide: selecting the optimal heart failure marker in patients with impaired kidney function[J]. BMC Nephrol, 2013, 14:117.

[14] SHENKMAN H J, ZAREBA W, BISOGNANO J D. Comparison of prognostic significance of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide versus blood urea nitrogen for predicting events in patients hospitalized for heart failure[J]. Am J Cardiol, 2007, 99(8):1143-1145.

(收稿日期:2021-01-11 修回日期:2021-04-11)

(上接第 2815 页)

in the pediatric patient: the role and utility of ceftazidime/avibactam[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13:1763-1773.

[7] 周琴,杨向贵,王丹,等. 头孢他啶/阿维巴坦对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的体外抗菌活性分析[J]. 华西医学, 2020, 35(8):918-923.

[8] 王琴,邹自英,谭积善,等. 头孢他啶-阿维巴坦在耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌中的药物敏感性分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(6):802-804.

[9] ZHANEL G G, LAWSON C D, ADAM H, et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination[J]. Drugs, 2013, 73(2):159-177.

[10] HUMPHRIES M R, YANG S X, HEMARAJATA P, et al. First report of ceftazidime-avibactam resistance in a KPC-3-expressing klebsiella pneumoniae isolate[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 59(10):6605-6607.

(收稿日期:2021-01-23 修回日期:2021-05-11)