

• 论 著 •

河源地区健康成年人血清 N 端脑钠肽前体水平相关性调查*

钟国权¹, 许建平¹, 张业双², 丘丹丹³

(河源市源城区人民医院:1. 检验科;2. 内科;3. 体检中心, 广东河源 517000)

摘要:目的 探讨河源地区健康成年人血清中 N 端脑钠肽前体(N-proBNP)水平分布情况及正常参考范围的初步调查。方法 选取 2010 年 11 月至 2012 年 11 月在该院体检中心体格检查、实验室各项指标、心电图、B 超检查均无异常的健康人群 1 017 名,按性别和年龄的不同分为 6 个年龄组,A 组为小于 25 岁、B 组为 25~<35 岁、C 组为 35~<45 岁、D 组为 45~<55 岁、E 组为 55~<65 岁、F 组为大于或等于 65 岁。采用罗氏化学发光仪测定血清中 N-proBNP 水平。结果 年龄、性别均可以影响 N-proBNP 水平的分布,且随着年龄的增加呈上升趋势,相邻各年龄组间(F 组除外)血清 N-proBNP 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);F 组与各年龄组比较明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);同组不同性别血清 N-proBNP 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 年龄、性别等生理因素均可以影响 N-proBNP 水平的分布,应根据不同年龄、性别设立相应的参考范围,为相关疾病的诊疗提供相应参数。

关键词: N 端脑钠肽前体; 参考范围; 健康成年人

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.12.039

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)12-1730-03

Survey of health adult serum N terminal pro brain natriuretic peptide concentration correlation of body level in Heyuan area*

Zhong Guoquan¹, Xu Jianping¹, Zhang Yesuang², Qiu Dandan³

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Internal Medicine; 3. Physical Examination Center, Yuancheng District People's Hospital of Heyuan City, Heyuan, Guangdong 517000, China)

Abstract: Objective To investigate the healthy adults in Heyuan area of serum N terminal pro brain natriuretic peptide (N-proBNP) concentration distribution and the preliminary investigation on the normal reference range. **Methods** From 2010 November to 2012 November in the physical examination, laboratory examination center of our hospital indicators, ECG, B ultrasound examination showed no abnormalities of the healthy people 1 017, according to the different gender and age; A group less than 25 years, group B was 25—<35 years, 35—<45 years, group C, group D 45—<55 years, 55—<65 years of E group, F group for over 65 years a total of 6 age groups, content determination of serum N-proBNP by Roche chemical instrument light. **Results** age, gender can affect the distribution of N-proBNP level, and with the increase of age, adjacent to the age groups (except F group) to compare the serum levels of N-proBNP, the difference was statistically significant ($P<0.05$); Compared with the F group in each age group was significantly increased ($P<0.05$), there was statistical significance compared with the group; the serum N-proBNP level of different sex, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** age, gender and other physiological factors can affect the distribution of N-proBNP levels, should establish the corresponding reference interval according to the different age, gender, provide the corresponding parameters for the diagnosis and treatment of related diseases.

Key words: N terminal brain natriuretic peptide precursor; reference range; healthy person

1998 年 Richards 等^[1]首先报道了用脑钠尿肽(proBNP)作为力衰竭的诊断标志物。N 端脑钠肽前体(N-proBNP)是一种主要由心室肌细胞分泌的循环激素,是评价心血管事件发生的良好指标^[2],是心力衰竭患者诊断和评价疗效的重要标志物^[3]。有关上述方面的研究国内外已有很多报道^[4-5]。但是,有关健康人群 N-proBNP 正常水平的报道并不多。因此,研究者对 1 017 名健康成年人进行 N-proBNP 定量检测,以了解河源地区健康成年人 N-proBNP 的正常参考范围,为相关疾病的诊疗提供相应参数。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 11 月至 2012 年 11 月在本院体检中心接受的健康体检人员 1 017 名作为调查对象,其中男 514 名,女 503 名。按年龄的不同分为 A 组:<25 岁;B 组:25~<35 岁;C 组:35~<45 岁;D 组:45~<55 岁;E 组:55~<65 岁;F 组:≥65 岁共 6 个年龄组。所有入选人员均无任何自觉不适,无心肺病等症状,且 X 线胸片、心电图、超声心

动图、肝功能、肾功能、血脂、血糖、心肌酶谱、心肌肌钙蛋白等均无异常。

1.2 方法 入选人员均在清晨空腹状态下用真空采血管(普通干燥管)采集静脉血 3 mL,放置 37℃ 水浴箱温育 10 min,3 000 r/10 min 离心,取血清用罗氏 E-411 全自动化学发光仪测定 N-proBNP 水平。所有标本均在采血后 6 h 内完成检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计学软件对所有资料进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验,以 5%~95% 的可信区间估计 N-proBNP 的参考范围。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各年龄段不同性别的血清 N-proBNP 水平比较 对 1 017 名健康成人血清中 N-proBNP 水平进行简单的直线相关分析,结果显示 N-proBNP 水平随着年龄的增长呈上升趋势。结果见表 1。

表 1 各组不同性别的血清 N-proBNP 水平正常参考范围比较 (ng/L)

组别	男			女		
	<i>n</i>	N-proBNP	参考范围	<i>n</i>	N-proBNP	参考范围
A 组	86	22.50±9.17	4.17~40.83	73	33.47±8.91	15.65~51.29
B 组	94	25.34±8.79	7.76~42.92	102	37.41±8.67	20.04~54.78
C 组	113	29.44±9.65	12.15~46.73	109	42.80±7.53	27.74~57.86
D 组	98	35.18±8.90	17.38~52.98	92	48.19±8.25	31.69~64.69
E 组	86	41.14±10.66	19.82~62.46	85	53.37±10.2	33.33~73.41
F 组	37	60.22±11.57	37.08~83.36	42	75.72±11.31	53.11~98.33

2.2 血清 N-proBNP 的水平与性别的关系 研究显示男、女 N-proBNP 水平分别为 (4.17~83.36) ng/L 和 (15.65~98.33) ng/L, 男女 N-proBNP 水平比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 表明 N-proBNP 的水平存在性别不同。

2.3 血清 N-proBNP 水平与年龄组的关系 相邻年龄组血清 N-proBNP 水平比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), F 组与各年龄组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。此调查显示随着年龄增长血清 N-proBNP 水平呈上升趋势, F 组较其他年龄组明显升高。见表 2。

表 2 各组血清 N-proBNP 水平比较

组别	<i>n</i>	N-proBNP (ng/L)
A 组	159	4.17~41.29
B 组	196	7.76~44.78
C 组	222	12.15~47.86
D 组	190	17.38~54.56
E 组	171	19.82~63.41
F 组	79	37.08~98.33

3 讨 论

N-proBNP 是脑钠肽 (BNP) 的前体物质, 主要是由心室肌细胞合成和分泌的一种肽类激素, 它具有排钠、排水、抑制交感-肾素-血管紧张素-醛固酮系统、扩张血管、抑制心肌重塑等作用^[6-7], 国外很多研究证实了 NT-proBNP 水平检测结果能够准确诊断或排除急性心衰, 最近有分析报道了 BNP 对急诊呼吸困难患者的快速排查及国际间关于 NT-proBNP 应用的协作^[8-9], 均证实了 NT-proBNP 水平测定有助于心衰的早期诊断, 在排除急性心衰上具有极大的意义, 同时有学者研究 BNP 和 NT-proBNP 在评估无症状性患者时发现 NT-proBNP 对评估无症状性左心室功能障碍的患者具有极佳的灵敏度^[10], 这又引出 NT-proBNP 的另一更重要作用。这一结论由美国心脏协会提出 NT-proBNP 可作为无症状性心衰和早期心衰的敏感指标^[11]。近期很多的研究也证明了 NT-proBNP 检测不仅对诊断急性心衰有较大的帮助, 而且对评估急性冠脉综合症 (ACS)、肺栓塞 (PE) 及急性心衰的分类和对症治疗均有指导性作用。总结 ACS 患者死亡情况时发现, NT-proBNP 是最好的病死率预测指标, 比检测血清肌钙蛋白或心肌酶谱更可靠^[12], 故肌钙蛋白联合 NT-proBNP 检测能更有助于确定早期给予患者干预治疗重建循环^[13]。

近年来, 我国对血清 NT-proBNP 检测也越来越重视, 特别是探究它在心力衰竭诊断方面的相关应用, 研究显示心力衰竭患者血清中 N-proBNP 的水平显著高于健康对照组, 且它的

水平与 NYHA 心功能分级呈正相关, 随着心力衰竭程度的加重而升高, 与左室射血分数呈负相关, LVEF 值随着分级的递增而减少^[14-17], 与 BNP 相比具有半衰期长, 稳定性更好, 检测方法统一等优点^[18-19]。N-proBNP 在临床应用中更为普遍, 并在慢性心力衰竭诊断中更加受到重视。但是, 有关健康人群 N-proBNP 水平的报道不多。调查显示年龄、性别、种族和地域差异都可以影响健康人体内 N-proBNP 分布^[20]。因此, 研究者对 1 017 名健康成年人进行 N-proBNP 定量检测, 以确立河源地区健康成年人群体内 N-proBNP 正常参考范围, 为治疗其相关疾病提供可靠参数。

本文通过对健康成年人进行 N-proBNP 水平检测, 并对所有数据进行统计学处理, 本次调查结果显示, 血清中 N-proBNP 水平随着年龄的增长呈上升趋势, 与文献^[21-22]提出的随着年龄的增长, BNP 均值和参考值上限均增加这一结论基本一致; 各年龄组血清 N-proBNP 水平比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); F 组与各年龄组比较, 明显高于其他各组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); ≥ 65 岁老年人血清 N-proBNP 水平增高尤为明显, 这很可能与老年人血管弹性减弱、血管壁僵硬、心肌张力增高、舒张压下降以及发生隐匿性心脏疾病率猛增有关^[23]; 与同组不同性别血清 N-proBNP 水平比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 这一结论与许多研究结果大体一致^[24-25]。在明确年龄和性别对 N-proBNP 的影响之后, 以 5%~95% 可信区间估计 N-proBNP 的正常参考范围, 得出按年龄和性别分类的河源地区健康成年人 N-proBNP 正常参考范围, 与国内潘柏申等^[26]报道的一致, 由于地域、年龄、性别的不同 N-proBNP 参考值存在差异, 欧洲医疗卫生机构要求在年龄和性别上分别建立参考值, 但美国药品食品监督管理局仅要求在年龄上进行区分, 这也说明种族、性别、地域的不同确实影响 N-proBNP 水平分布。所以很有必要建立自己的参考值, 而不能只是机械式套用其他国家或是照搬试剂厂商提供的数据。

参考文献

[1] Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin in new neurohormonal predictors of left ventricular dysfunction and prognosis after myocardial infarction [J]. Circulation, 1998, 97 (19): 1921-1929.

[2] Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, et al. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a new marker of cardiac impairment [J]. Clin Endocrinol, 1997, 47 (3): 287-296.

[3] Tang WH. B-type natriuretic peptide: a critical review [J]. Congest Heart Fail, 2007, 13 (1): 48-52.

[4] Thomas M, Alfons G, Werner P, et al. Comparison of the Biomed-

ca NT-proBUN enzyme immunoassay and the Roche NT-proBNP chemiluminescence immunoassay: implications for the prediction of symptomatic and asymptomatic structural heart disease[J]. Clin chem, 2003, 49(6): 976-979.

[5] 张国华, 胡韵, 史晓敏, 等. B 型钠尿肽的生物学特性及其在心脏病学中的临床应用进展[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(4): 262-265.

[6] Emdin M, Passino C, Prontera C, et al. Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP for early diagnosis of heart failure[J]. Clin Chemistry, 2007, 53(7): 1289-1297.

[7] 史晓敏, 徐国宾, 夏铁安. B 型尿钠肽的生物学特性及其测定的临床应用[J]. 临床检验杂志, 2005, 23(1): 67-70.

[8] Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study [J]. Am J Cardiol, 2005, 95(8): 948-954.

[9] Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients; the International Collaborative of NT-proBNP Study [J]. Eur Heart J, 2006, 27(3): 330-337.

[10] Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, et al. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease [J]. Clin Chim Acta, 2004, 341(1/2): 41-48.

[11] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure); developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Rhythm Society [J]. Circulation, 2005, 112(12): 154-235.

[12] James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy [J]. Circulation, 2003, 108(3): 275-281.

[13] Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(11): 1909-1916.

[14] 钟国权, 许建平, 叶映红. N 端脑钠肽前体检测在心力衰竭诊断中的应用[J]. 健康之路, 2013, 8(34): 1671-8801.

[15] Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, et al. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(4): 728-735.

[16] 李志艳, 徐国宾, 夏铁安. 2004 年美国临床生化科学院心肌生化标志物应用指南, 草案-介绍[J]. 诊断学理论与实践, 2004, 3(5): 388-392.

[17] Azzazy HM, Christenson RH, Duh SH. Stability of B-type natriuretic peptide (BNP) in whole blood and plasma stored under different conditions when measured with the Biosite Triage or Beckman-Coulter Access Systems [J]. Clin Chim Acta, 2007, 384(1/2): 176-178.

[18] Ordóñez-Llanos J, Collinson PO, Christenson RH. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: analytic considerations [J]. Am J Cardiol, 2008, 101(3): 9-15.

[19] 史晓敏, 徐国宾, 夏铁安, 等. 人血清 N 末端 B 型钠尿肽原参考值调查[J]. 诊断学理论与实践, 2005, 4(4): 291-295.

[20] Waku S, Iida N, Ishihara T. Significance of brain natriuretic peptide measurement as a diagnostic indicator of cardiac function[J]. Methods Inf Med, 2000, 39(1): 249.

[21] Ohashi M, Fujio N, Nawata H, et al. High plasma concentrations of human atrial natriuretic polypeptide in aged men[J]. Clin Endocrinol Metab, 1987, 6(4): 81-85.

[22] Hong M, Yan Q, Tao B, et al. Estradiol, progesterone and testosterone exposures affect the atrial natriuretic peptide gene expression in vivo in rats[J]. Biol Chem Hoppe Seyler, 1992, 373(4): 213-218.

[23] Omland T, Persson A, Ng L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2002, 106(23): 2913-2918.

[24] 邓枢丽, 林爱珍, 陈润钿, 等. 健康人群血清 NT-proBNP 参考范围调查[J]. 心脑血管病杂志, 2010, 18(3): 312-313.

[25] Gerbes AL, Dagnino L, Nguyen T, et al. Transcription of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide genes in human tissues [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 78(6): 1307-1312.

[26] 潘柏申, 蔡乃绳, 李清, 等. 表面健康人群的氨基末端 B 型利钠肽的参考范围调查[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(1): 20-22.

(收稿日期: 2015-03-18)

(上接第 1729 页)

[4] 王维新, 任红玲, 李海渊. CEA、CA125、NSE、SCC 联合检测在肺癌诊断中的临床价值[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(10): 48-49.

[5] 曾聪, 全国莉, 王春莲. 联合检测 6 种血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的意义[J]. 广东医学, 2012, 33(6): 808-810.

[6] 王小芳, 罗玲. 血清 SCCA、CYFRA21-1、CEA 联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 重庆医学, 2013, 42(3): 269-270.

[7] 马丽媛, 王金华, 刘颖. 联合检测血清 CEA、CA125 在肺癌早期诊断中的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(10): 1360-1361.

[8] 蒋长斌, 崔邦平, 代文莉, 等. CEA、NSE 及 CYFRA21-1 联合检测在肺癌诊断与手术治疗中的价值[J]. 重庆医学, 2013, 42(3): 283-284.

[9] 马志红, 沈琦斌, 费淑祎, 等. CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 联合检测肺癌的临床价值[J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29(11): 1174-1176.

[10] 武健, 李兆全, 张英霞, 等. 肺癌患者 CEA、CYFRA21-1、NSE 联合检测的临床价值探讨[J]. 中国实用医刊, 2014, 41(16): 77-78.

[11] 吴亮, 徐传财, 宁卫卫. 肿瘤标志物检测在肺癌诊断中的临床意义[J]. 中外医学研究, 2014, 33(25): 18-20.

[12] 石坚. 联合检测血清 CEA、CA125、NSE 与 CYFRA21-1 在肺癌诊断中的临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 32(19): 27-29.

(收稿日期: 2015-02-28)