

临床检验诊断应用实践专题·论著

成都地区藏族表面健康人群氨基末端脑钠肽前体水平调查*

宋昊岚¹, 向生平², 潘柯宇¹, 李贵星¹, 秦 莉^{1△}

1. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041; 2. 四川大学华西医院
西藏成办分院检验科, 四川成都 610041

摘要:目的 调查成都地区藏族表面健康人群氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平。方法 选择 2019 年 9—12 月在四川大学华西医院西藏成办分院体检的成都地区藏族人群 425 例作为观察组,另选同期体检的成都地区汉族人群 422 例作为对照组。应用秩和检验比较 2 组中不同性别、年龄体检者的 NT-proBNP 水平。结果 观察组 NT-proBNP 水平为 65.23(35.39,118.60)ng/L,高于对照组的 26.52(10.44,52.85)ng/L,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组中女性的 NT-proBNP 水平为 86.13(53.04,155.70)ng/L,高于男性的 45.21(22.21,75.92)ng/L,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 成都地区藏族表面健康人群 NT-proBNP 水平明显高于汉族表面健康人群,且藏族表面健康人群中女性 NT-proBNP 水平高于男性。建议建立藏族表面健康人群合适的参考区间,如果使用厂商推荐的参考区间评估心脏功能时,应注意结合其临床表现及影像学资料。

关键词:氨基末端脑钠肽前体; 藏族表面健康人群; 参考区间
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.11.002 **中图法分类号:**R446.1
文章编号:1673-4130(2021)11-1286-05 **文献标志码:**A

Investigation on the of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in the apparently healthy Tibetan population in Chengdu*

SONG haolan¹, XIANG Shengping², PAN Keyu¹, LI Guixing¹, QIN Li^{1△}

1. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Tibet Chengdu Office Hospital, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: Objective To investigate the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the apparently healthy Tibetan population in chengdu area. **Methods** A total of 425 Tibetans in Chengdu who received physical examinations at the Tibet Chengdu Office Hospital, West China Hospital of Sichuan University from September to December 2019 were selected as the observation group, and 422 Han populations in Chengdu who received physical examinations during the same period were selected as the control group. The rank sum test was used to compare the NT-proBNP levels of different genders and ages in the two groups. **Results** The NT-proBNP level of the observation group was 65.23(35.39,118.60)ng/L, which was higher than 26.52(10.44,52.85)ng/L of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The NT-proBNP level of women in the observation group was 86.13(53.04,155.70)ng/L, which was higher than 45.21(22.21,75.92) ng/L of men, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The level of NT-proBNP in the apparently healthy Tibetan population in Chengdu is significantly higher than that in the apparently healthy Han population han population, and the level of NT-proBNP in female in the apparently healthy Tibetan population is higher than that in male. It is recommended to establish an appropriate reference range for the apparently healthy Tibetans. If using the manufacturer's recommended reference range to

* 基金项目:四川省科技计划项目(2018FZ0109)。
作者简介:宋昊岚,女,副主任技师,主要从事代谢和心脏疾病生化标志物及其临床应用方面的研究。△ 通信作者, E-mail: qinli7@126.com。
本文引用格式:宋昊岚,向生平,潘柯宇,等. 成都地区藏族表面健康人群氨基末端脑钠肽前体水平调查[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(11):1286-1290.

assess cardiac function, attention should be paid to combining its clinical manifestations and imaging data.

Key words: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; the apparently healthy Tibetan population; reference range

心力衰竭是严重危害人民生命健康的疾病,近年来研究表明,心力衰竭患者血清氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平明显升高,且增高水平同心力衰竭分级及预后明显相关。因此,NT-proBNP 作为反映心脏功能的生化标志物,已在国内外临床实验室广泛地开展检测。国际及中国 NT-proBNP 专家共识均明确指出,NT-proBNP 参考范围可能受地域和种族差异影响,在分析检测结果的意义时需要特别注意,并建议实验室建立特定种族和区域的参考区间^[1-2]。目前中国地区实验室采用的参考区间基本是沿用生产厂商提供的来源于欧美人群的资料,而国内北京、上海、青岛等地有研究显示,中国地区表面健康人群的参考值均低于欧美人群^[3-6]。

我国藏族人群长期在高寒地带生活,有研究表明,处于高海拔地区的藏族人群,为适应低氧环境,心脏结构存在潜在变化,当久居或世居高原环境的居民进入平原环境,去除了高原缺氧的影响后,其心脏结构及功能是否恢复?反映心肌容量负荷及室壁压力的标志物——NT-proBNP 水平与长期在平原地区的人群相比是否有差异?目前少见报道,本研究拟通过调查成都地区藏族和汉族表面健康人群 NT-proBNP 水平,以期为这一特定人群心脏健康评估提供一定的科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 9—12 月在四川大学华西医院西藏成办分院体检的藏族人群 425 例作为观察组,另选同期体检的成都地区汉族人群 422 例作为对照组。观察组 425 例中男 212 例,女 213 例;年龄 19~79 岁,平均(42.42±13.18)岁;心率为(72.88±8.76)次/分;离开高原环境进入平原时间均>12 个月。对照组 422 例中男 210 例,女 212 例;年龄 18~80 岁,平均(43.16±15.2)岁;心率为(77.10±7.92)

次/分。所有研究对象均为表面健康人群,即排除心血管系统疾病、呼吸系统疾病、糖尿病及肾脏病,且血脂、血糖、肝、肾功能检测均在参考范围内者。2 组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。2 组心率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。本研究经本院生物医学伦理审查委员会批准,所有研究对象均知情并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 NT-proBNP 水平检测 采集所有研究对象空腹静脉血 3 mL,2 h 内分离血清,24 h 内检测血清 NT-proBNP 水平。使用 Roche Cobas e601 电化学发光全自动免疫分析仪及配套 NT-proBNP 检测试剂、定标液及质控品完成 NT-proBNP 的检测,NT-proBNP 的批内和日间的精密度均符合要求,最低检测限为 5 ng/L。

1.2.2 其他生化指标检测 所有研究对象均采用 Roche Cobas 8000 全自动生化分析仪及配套检测试剂、定标液及质控品检测血清生化项目,包括:三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、血糖(GLU)、尿素(UREA)、肌酐(Scr)、尿酸(UA)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件处理数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组研究对象部分生化指标检测结果比较 2 组的 TC、GLU、Urea 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但 TG、UA、Scr 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组研究对象部分生化指标检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	UA(μmol/L)	GLU(mmol/L)	UREA(mmol/L)	Scr(μmol/L)
对照组	422	1.36±0.72	4.58±0.82	285.12±6.65	4.91±1.48	4.62±0.95	71.25±13.41
观察组	425	1.41±0.77	4.87±0.97	369.1±93.68	4.96±1.38	4.56±1.10	68.44±12.95
<i>P</i>		0.035	0.336	<0.001	0.061	0.082	0.022

2.2 2 组研究对象 NT-proBNP 水平比较 观察组 NT-proBNP 水平为 65.23(35.39,118.60)ng/L,高于对照组的 26.52(10.44,52.85)ng/L,差异有统计学意义($P<0.05$)。按性别、年龄段分组,观察组中相同性别和年龄段的 NT-proBNP 水平均高于对照组,

差异有统计学意义($P<0.05$);且同组中女性 NT-proBNP 水平均高于男性,且 NT-proBNP 水平均随年龄的增长而呈现升高趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2、图 1、图 2。

2.3 观察组 NT-proBNP 水平与厂商说明书 NT-

proBNP 参考区间比较 由于 NT-proBNP 高值与临床心脏疾病的发生和预后密切相关,故其参考区间上限仅考虑取单侧 95%界值(P_{95}),观察组 NT-proBNP 单侧界值 P_{95} 为男 190.38 ng/L,女 302.16 ng/L,均

高于美国食品药品监督管理局(FDA)建议的<75 岁人群参考值上限(125 ng/L)。观察组中 NT-proBNP 水平<125 ng/L 者构成比仅为 76.7%,而 NT-proBNP 水平<300 ng/L 构成比则为 96.94%。见表 3。

表 2 不同性别和年龄 2 组研究对象 NT-proBNP 水平比较[M(P_{25} , P_{75}),ng/L]			
项目	对照组(n=422)	观察组(n=425)	P
总体	26.52(10.44,52.85)	65.23(35.39,118.60)	<0.001
男性	16.95(7.66,40.82)	45.21(22.21,75.92)	<0.001
<40 岁	9.02(5.00,17.33)	38.20(19.78,70.99)	<0.001
40~60 岁	17.37(15.05,76.56)	48.96(22.20,80.37)	<0.001
>60 岁	36.69(12.06,60.93)	52.61(34.22,84.48)	<0.001
女性	36.02(16.25,64.25) ^a	86.13(53.04,155.70) ^a	<0.001
<40 岁	18.45(9.26,44.71) ^a	77.51(51.28,135.77) ^a	<0.001
40~60 岁	35.89(13.70,46.66) ^a	80.02(33.85,162.00) ^a	<0.001
>60 岁	56.33(36.72,131.23) ^a	115.85(61.38,200.37) ^a	<0.001

注:与同组男性及相同年龄段男性比较,^a $P<0.05$ 。

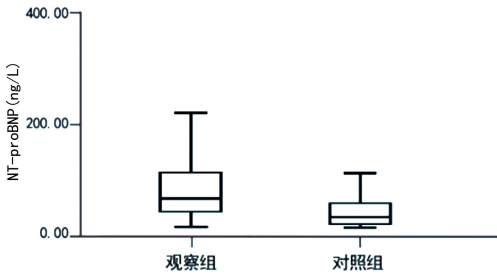


图 1 2 组研究对象 NT-proBNP 水平箱式图

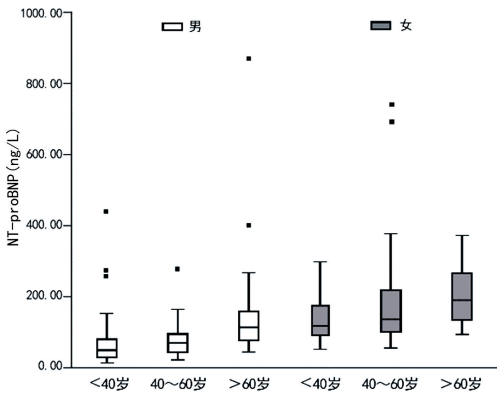


图 2 观察组中不同性别、年龄研究对象的 NT-proBNP 水平箱式图

表 3 不同性别和年龄观察组研究对象的 NT-proBNP 水平单侧界值 P_{95} 情况					
项目	n	M (ng/L)	P_{95} (ng/L)	构成比(%)	
				<125 ng/L 者	<300 ng/L 者
总体	425	65.23	268.43	76.71	96.94
女性	213	86.13	302.16	64.78	95.30
<40 岁	92	77.51	271.22	81.52	96.74
40~60 岁	53	80.02	302.38	67.92	96.22

续表 3 不同性别和年龄观察组研究对象的 NT-proBNP 水平单侧界值 P_{95} 情况					
项目	n	M (ng/L)	P_{95} (ng/L)	构成比(%)	
				<125 ng/L 者	<300 ng/L 者
>60 岁	68	115.85	338.02	52.94	92.64
男性	212	45.21	190.38	88.67	98.58
<40 岁	107	38.20	144.19	91.58	99.06
41~60 岁	43	48.96	202.14	88.37	100.00
>60 岁	62	52.61	236.59	83.87	96.77

3 讨 论

1988 年,日本学者首次从猪脑中分离得到脑钠肽(BNP),它是一种具有利尿、利钠、扩血管和降压作用的多肽^[7],主要存在于心室隔膜颗粒中,当心室的容积扩张和压力负荷增加时,脑钠肽前体(proBNP)的合成和分泌增加,当 proBNP 分泌或进入血液时,分解为具有生物活性的 BNP 及没有生物活性的 NT-proBNP^[8-9]。其中 NT-proBNP 因半衰期较 BNP 长,且血中水平较高,被认为是较好的反映心脏功能的标志物。国内外心力衰竭诊断治疗指南^[10-11]均推荐 NT-proBNP 用于协助心力衰竭的临床诊断和预后判断。

NT-proBNP 的参考区间一般沿用生产厂商来源于欧美人群数据的使用说明书,美国 FDA 和 Roche 公司建议健康人群 NT-proBNP 的参考区间为 75 岁以下者<125 ng/L,75 岁以上者<450 ng/L。欧洲男、女 NT-proBNP 有不同的参考区间,其中<50 岁者,男<84 ng/L、女<155 ng/L;>50 岁者,男<194

ng/L、女 <222 ng/L^[12]。我国潘柏申等^[3]研究显示,中国表面健康人群的 NT-proBNP 水平明显低于国外(欧美)人群,建议 NT-proBNP 参考区间: <65 岁者,男 <78 ng/L,女 <107 ng/L; >65 岁者,男 ≤ 148 ng/L,女 ≤ 220 ng/L。

在本调查中,观察组 NT-ProBNP 水平明显高于对照组,且在不同性别、不同年龄组,均存在此现象。观察组的 NT-proBNP 单侧界值 P_{95} 分别为男 190.38 ng/L,女 302.16 ng/L,均高于美国 FDA 建议的 75 岁以下者参考值上限及我国其他地区汉族人群(本研究中 >75 岁以上体检者仅 7 例,均并入 >60 岁组);观察组中 NT-proBNP <125 ng/L 者构成比为 76.71%,20.00% 以上的观察组研究对象 NT-proBNP 单侧界值 P_{95} 高于美国 FDA 建议的参考区间上限。

有文献报道,高原低氧环境会引起肺血管收缩以达到通气灌注匹配的目的,但这种适应性反应会造成肺动脉高压^[13],机体为克服这种情况,右心及流出道内径会自发增大,心室容积扩大,流出道阻力减少,同时相应的心室会适当增厚,增加右心排血量,改善肺部血流,从而提高氧浓度,缓解低氧环境对机体产生的不利影响。肺动脉高压是高海拔长期生活人群右心结构改变的最主要原因,而这种肺动脉高压将随海拔高度增加而相应增加,且与遗传因素也有关系^[14]。MELLOR 等^[15]的研究认为在高海拔地区,随着肺动脉压力的升高,NT-proBNP 水平也将随之升高。

当久居或世居高原环境的居民进入平原环境后,其高原低氧环境逐渐消除,需要重新适应平原富氧环境,会出现逐渐消除对高原低氧环境所获得的适应性而重新适应平原环境的变化,称为高原脱适应。赵峰仓等^[16]研究了高原藏族青年人群移居平原后心脏结构和肺动脉压变化发现,当进入平原后,高原藏族人群肺动脉压逐步恢复,但心脏结构尤其右心房内径均明显大于平原地区人群,即心脏结构未随进入平原时间的延长而发生恢复性改变。有学者认为高原居住者进入平原后,去除了高原缺氧环境的刺激,这些人就不再承受健康方面的威胁^[17-18]。RAO 等^[19]的研究发现,当高海拔居民进入平原,心脏每搏指数明显升高,心率明显下降,而心脏指数保持不变。潘韞丹等^[20]也观察到西藏高海拔地区儿童在低海拔地区接受手术时,其 NT-proBNP 水平明显高于低海拔地区儿童。

本研究对象为离开高原地区至少 1 年的藏族表面健康人群,其本身已存在适应性的右心室容积扩张,虽已离开高原缺氧环境,但其 NT-proBNP 水平仍比平原地区健康人群偏高,说明其适应性心室容积扩张并未发生恢复性改变。如仍然使用 NT-proBNP 水

平 <125 ng/L 作为参考值评估此类人群心脏功能时,极易导致假阳性。根据本研究结果,对于久居高原返回平原的藏族人群,建议其 NT-proBNP 参考范围可设置为男 <200 ng/L,女 <300 ng/L。同理,此类人群如出现心功能不全或心力衰竭,其 NT-proBNP 水平极可能也会比汉族人群同级别心力衰竭患者水平更高,因此对于平原地区藏族人群诊断心力衰竭的 NT-proBNP 临界值(cut-off 值),有待后期更进一步研究,建议同时结合临床症状、影像学资料等进行诊断和分级。

同时在本研究中发现,观察组平均心率为 (72.68 ± 8.76) 次/分,明显低于对照组的 (77.8 ± 8.22) 次/分,此现象与文献^[19]一致,提示移居平原后,观察组依然存在右心室适应性增大,其心脏每搏指数明显升高,心率明显下降,而心脏指数则保持不变,其心脏功能仍然是正常的。另外,本研究还发现,观察组 NT-proBNP 水平受年龄、性别影响,女性 NT-proBNP 水平比男性高,且随着年龄增长 NT-proBNP 水平有升高趋势,这与国内外相关研究一致^[3-6]。本研究尚缺乏高原地区健康藏族人群 NT-proBNP 相关数据,有待后期获得相关数据后进一步调查和比较。

综上所述,成都地区藏族表面健康人群虽已脱离高原环境,但其对缺氧环境的适应性心室扩张并未因迁移至平原地区而恢复,从而造成其 NT-proBNP 水平相比汉族表面健康人群明显升高。建议对成都地区藏族表面健康人群设定其参考范围及诊断心力衰竭的 cut-off 值,在使用 NT-proBNP 水平对心血管疾病进行临床诊断、预后判断以及指导治疗时应同时结合临床症状、影像学资料。

参考文献

- [1] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. Circulation, 2017, 136(6): 137-161.
- [2] 中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会, 海峡两岸医药卫生交流协会老年医学专业委员会. 心力衰竭生物标志物中国专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(3): 130-141.
- [3] 潘柏申, 蔡乃绳, 李清, 等. 表面健康人群氨基末端 B 型利钠肽参考范围调查[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(1): 23-26.
- [4] 龙云霞, 李香. 青岛市表面健康人群 N-端 B 型钠尿肽参考范围调查研究[J]. 医学检验与临床, 2008, 19(4): 61-62.

- [5] 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.
- [6] 刘红,汪芳,黄一玲,等.健康人群血清 NT-proBNP 浓度水平评估[J]. 中国实验诊断学,2007,11(3):287-289.
- [7] JANUZZI L, JANUZZI J R. Natriuretic peptides as biomarkers in heart failure[J]. J Investig Med, 2013, 61(6): 950-955.
- [8] DE LEMONS J A, MCGUIRE D K, DRAZNER M H. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease[J]. Lancet, 2003, 362(9380): 316-322.
- [9] YEO K T J, WU A H B, APPLE F S, et al. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the biosite triage BNP assay [J]. Clin Chem Acta, 2003, 338(1/2): 107-115.
- [10] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会,等.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.
- [11] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Kardiol Pol, 2016, 74(10): 1037-1147.
- [12] GALASKO G I, LAHIRI A, BARNES S C, et al. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? [J]. Eur Heart J, 2005, 26(21): 2269-2276.
- [13] BRITO J, SIQUES P, PENA E. Long-term chronic intermittent hypoxia: a particular form of chronic high-altitude pulmonary hypertension[J]. Pulm Circ, 2020, 10(1 Suppl): 5-12.
- [14] BRITO J, SIQUES P, LÓPEZ R, et al. Long-term intermittent work at high altitude: right heart functional and morphological status and associated cardiometabolic factors[J]. Front Physiol, 2018, 22(9): 248-252.
- [15] MELLOR A, BOOS C, HOLDSWORTH D, et al. Cardiac biomarkers at high altitude[J]. High Alt Med Biol, 2014, 15(4): 452-458.
- [16] 赵峰仓,景蕴华,王宇鹤,等.高原藏族青年人群移居平原后心肺脱适应变化的研究[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(23):7-10.
- [17] RILEY C J, GAVIN M. Physiological changes to the cardiovascular system at high altitude and its effects on cardiovascular disease[J]. High Alt Med Biol, 2017, 18(2): 102-113.
- [18] STEMBRIDGE M, AINSLIE P N, HUGHES M G, et al. Ventricular structure, function, and mechanics at high altitude: chronic remodeling in Sherpa vs. short-term lowlander adaptation[J]. J Appl Physiol, 2014, 117(3): 334-343.
- [19] RAO M Y, LI J B, QIN J, et al. Left ventricular function during acute high-altitude exposure in a large group of healthy young Chinese men[J]. PLoS One, 2015, 10(1): e0116936.
- [20] 潘锦丹,牛姣姣,覃罡,等.西藏先天性心脏病患儿在低海拔地区行手术麻醉的围手术期安全性[J]. 中南大学学报(医学版),2017,42(11):1288-1292.

(收稿日期:2020-11-17 修回日期:2021-03-12)

(上接第 1285 页)

- [11] AFELTRA A, CACCAVO D, FERRI G M, et al. Expression of lactoferrin on human granulocytes: analysis with polyclonal and monoclonal antibodies [J]. Clin Exp Immunol, 2010, 109(2): 279-285.
- [12] LEGRAND D, ELASS E, CARPENTIER M, et al. Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses[J]. Cell Mol Life Sci, 2005, 62(22): 2549-2559.
- [13] LOCHT H, SKOGH T, KIHLESTRÖM E. Anti-lactoferrin antibodies and other types of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in reactive arthritis and ankylosing spondylitis[J]. Clin Exp Immunol, 1999, 117(3): 568-573.
- [14] ABRINK M, LARSSON E, GOBL A, et al. Expression of lactoferrin in the kidney: implications for innate immunity and iron metabolism[J]. Kidney Int, 2000, 57(5): 2004-2010.
- [15] HEGAZY R, SALAMA A, MANSOUR D, et al. Renoprotective effect of lactoferrin against chromium-induced acute kidney injury in rats: involvement of IL-18 and IGF-1 inhibition[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151486.
- [16] GUILPAIN P, SERVETTAZ A, GOULVESTRE C, et al. Pathogenic effects of antimyeloperoxidase antibodies in patients with microscopic polyangiitis [J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(7): 2455-2463.
- [17] WITKO-SARSAT V, FRIEDLANDER M, CAPEILLÈ RE-BLANDIN C, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia[J]. Kidney Int, 1996, 49(5): 1304-1313.
- [18] HILHORST M, MARIA A T, KAVIAN N, et al. Impact of MPO-ANCA-mediated oxidative imbalance on renal vasculitis[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 315(6): F1769-F1776.
- [19] ANGUIANO L, KAIN R, ANDERS H J. The glomerular crescent: triggers, evolution, resolution, and implications for therapy[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2020, 29(3): 302-309.

(收稿日期:2020-09-14 修回日期:2021-01-15)