论著

文章编号:1000-5404(2010)17-1880-03

血清 NT-proBNP 在青紫型先天性心脏病患儿中的临床意义

张智睿,陈 沅,向 平,张 蕾,赵 璐,田 杰 (400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院心血管内科)

【摘要】 目的 研究青紫型先天性心脏病患儿血清氨基末端脑利钠肽前体(N-terminal proBNP,NT-proBNP)水平,探讨其临床意义。方法 采集先天性心脏病患儿的血清,按照小儿心衰改良 Ross 标准分为无心衰的非青紫型组 48 例,青紫型无心衰组 23 例,青紫型轻度心衰组 10 例;对照组为同期门诊体检的正常儿童 25 例;酶联免疫法(ELISA)检测血清 NT-proBNP;测经皮血氧饱和度(SaO_2)、红细胞计数(RBC)、红细胞压积(HCT)、血红蛋白(Hb);采用单因素方差分析、LSD 法及 Pearson 相关分析进行统计处理。结果 (1)与正常对照组(34.35±4.98)fmol/ml 及非青紫型组(38.54±4.50)fmol/ml 比较,青紫型无心衰组患儿血清 NT-proBNP(55.87±7.96)fmol/ml 分别增高 62.6%,45.0%,差异有统计学意义($P<0.01$);与青紫型无心衰组(55.87±7.96)fmol/ml 比较,青紫型轻度心衰组血清 NT-proBNP(91.83±17.01)fmol/ml 增高 64.6%,差异有统计学意义($P<0.01$)。(2)不同类型非青紫型先心患儿、青紫型先心患儿间 NT-proBNP、SaO_2、RBC 计数、HCT、Hb 比较,均无明显差异($P>0.05$)。(3)青紫型无心衰组患儿血清 NT-proBNP 与 SaO_2 呈明显负相关($r=-0.63$, $P<0.01$);而与 RBC、HCT 及 Hb 浓度无相关性($P<0.05$)。结论 青紫型先心病患儿血清 NT-proBNP 水平升高可能与心脏缺氧严重程度相关;其可以用于是否合并心衰的早期诊断及预测。

【关键词】 氨基末端脑利钠肽前体;青紫型;先天性心脏病;缺氧;儿童
【中图法分类号】 R725.411;R364.4;R446.11 【文献标志码】 A

Clinical significance of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with cyanotic congenital heart disease

Zhang Zhirui, Chen Yuan, Xiang Ping, Zhang Lei, Zhao Lu, Tian Jie (Department of Cardiology, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400014, China)

【Abstract】 Objective To measure the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in children with cyanotic congenital heart disease (CHD) and to study its clinical significance. Methods Serum was collected from children with CHD. According to the clinical symptoms of heat failure (HF) defined by the modified Ross score, the CHD children were divided into noN-cyanotic CHD group ($n=48$), cyanotic CHD without HF group ($n=23$) and cyanotic CHD with mild HF group ($n=10$). Control group: outpatient healthy children ($n=25$). NT-proBNP level was measured by ELISA. Blood oxygen saturation (SaO_2), red blood cells (RBC), hematocrit (HCT), and hemoglobin (Hb) were detected. Statistical analysis was performed with SPSS 13.0. Results The NT-proBNP level was significantly higher in cyanotic CHD without HF group (55.87±7.96 fmol/ml) and cyanotic CHD with mild HF group (91.83±17.01 fmol/ml) than in control group (34.35±4.98 fmol/ml), noN-cyanotic CHD group (38.54±4.50 fmol/ml) and cyanotic CHD without HF group ($P<0.01$). No significant difference was found in NT-proBNP level, SaO_2, RBC, HCT, and Hb among the three groups ($P<0.05$). The serum NT-proBNP level was closely related with SaO2 ($r=-0.63$, $P<0.01$), but not with RBC, HCT and Hb in children with cyanotic CHD without HF ($P<0.05$). Conclusion Serum NT-proBNP level may reflect the severity of hypoxia in children with cyanotic CHD, and NT-proBNP testing may be valuable for early diagnosis of HF in children with CHD.

【Key words】 N-terminal pro-brain natriuretic peptide; cyanosis; congenital heart disease; hypoxia; child

Corresponding author: Chen Yuan, Tel: 86-23-63631938, E-mail: cy111938@126.com

血清脑利钠肽(brain natriuretic peptide,BNP)和氨基末端脑利钠肽前体(N-terminal proBNP,NT-proBNP)均由心室肌在压力或容量负荷升高等因素刺激下合成、释放脑利钠肽前体(proBNP),进一步按等特质的量切分为有生物学活性的 BNP 及无生物学活性的 NT-proBNP[1,2],研究表明两者在诊断及评价心功能方面起着重要的作用。

前研究证实无心功能衰竭的慢性低氧血症可以引起心室 proBNP 表达增高[3],同时也有研究表明低氧可以直接刺激心肌分泌 BNP[4];但是由于 BNP 与 NT-proBNP 的代谢途径不同,而对于 NT-proBNP 与低氧的关系研究甚少;同时也有研究表明低氧可以直接刺激

【通信作者】 陈 沅,电话:(023)63631938,E-mail:cy111938@126.com

心肌分泌 BNP[4]；但是由于 BNP 与 NT-proBNP 的代谢途径不同，而对于 NT-proBNP 与低氧的关系研究甚少；同时目前 NT-proBNP 主要被用于儿童的心功能、川崎病、睡眠障碍性呼吸及肾性高血压等方面的研究，而对于血清 NT-proBNP 在心室水平右向左分流的青紫型先天性心脏病（简称青紫型先心病）患儿中的水平及意义尚不明确。故本研究旨在通过对青紫型先心病患儿血清 NT-proBNP 水平的分析，探讨 NT-proBNP 在缺氧及早期心衰中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

病例组选取 2008 年 1 月至 2009 年 10 月来诊重庆医科大学附属儿童医院心血管内科及心胸外科门诊，经心脏超声检查确诊为先心病的患儿 81 例，包括青紫型及非青紫型先心病。其中非青紫型先心病患儿 48 例为非青紫组，男性 25 例，女性 23 例，年龄（1.45 ±0.93）岁，其中房间隔缺损（ASD）10 例，室间隔缺损（VSD）18 例，动脉导管未闭（PDA）12 例，肺动脉狭窄（PS）8 例；确诊为青紫型先心病的患儿 33 例，男性 17 例，年龄（1.09 ±0.60）岁，女性 16 例，其中法洛四联症（TOF）11 例，肺动脉闭锁（SV）7 例，大动脉转位（TGA）8 例，完全性静脉异位引流（TAPVC）7 例。对照组选取同期门诊体检的健康儿童 25 例。男性 12 例，女性 13 例，年龄（1.52 ±0.53）岁。

排除标准：详细询问病史，对所有儿童行肝功能、肾功能、电解质、血常规、尿常规及便常规检查，并做心电图及经胸超声心动图检查，排除急性感染、电解质紊乱、肝功能、肾功能检查异常者，并排除伴有急性心功能衰竭的患儿。

1.2 方法

1.2.1 临床心衰等级评估 应用小儿改良 Ross 标准评分将青紫型先心病患儿分为青紫型无心衰组（0 ~2 分，23 例），青紫型轻度心衰组（3 ~6 分，10 例）；而选取的所有非青紫组患儿均无心衰（0 ~2 分，45 例）。

1.2.2 标本采集和处理 所有儿童均于空腹状态抽取静脉血 5 ml，分 2 管，分别用于 NT-proBNP 及生化检测；将分装有 2 ml 静脉血的普通试管静置 1 h 后以 3 000 r/min 离心 15 min，分离血清，于 -80 ℃保存，待检 NT-proBNP，按 ELISA 试剂说明书进行操作检测血清 NT-proBNP 浓度，试剂盒购于北京尚柏公司；脉搏血氧饱和度测定仪测定 SaO_2；同时行外周血常规检查红细胞（RBC）、红细胞压积（HCT）及血红蛋白（Hb）浓度。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，多样本均数的比较用单因素方差分析，进一步组内比较用 LSD 法，相关关系采用 Pearson 相关分析。

2 结果

2.1 先天性心脏病患儿与正常儿童血清 NT-proBNP、SaO_2、RBC、HCT 及 Hb 的水平比较

如表 1 示：与正常对照组比较，非青紫型组患儿 SaO_2、NT-proBNP 水平、RBC 计数、Hb 浓度及 HCT 差异无统计学意义（$P<0.05$）；与正常对照组及非青紫型组比较，青紫型无心衰组患儿血清 NT-proBNP 分别增高 62.6%，45.0%，差异有统计学意义（$P<0.01$）；而 SaO_2 明显降低（$P<0.01$）；RBC 计数、Hb 浓度及 HCT 均明显增高（$P<0.01$）。

与青紫型无心衰组比较，青紫型轻度心衰组血清 NT-proBNP 增高 64.6%，差异有统计学意义（$P<0.01$）；同时 SaO_2 明显降低（$P<0.01$）。

2.2 不同类型青紫型先天性心脏病和非青紫型先天性心脏病患儿 NT-proBNP、SaO_2、RBC 计数、HCT 及 Hb 水平比较

表 2、3 分别比较青紫型无心衰组内及非青紫型组内不同类型先心病患儿间血清 NT-proBNP 水平、SaO_2、RBC 计数、HCT 及 Hb 浓度，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

表 1 先天性心脏病患儿与正常儿童 NT-proBNP、SaO_2、RBC、HCT 及 Hb 水平的比较

组别	例数	男/女	NT-proBNP（fmol/ml）	SaO_2	RBC（$\times10^{12}$）	HCT	Hb（g/L）
正常对照组	25	12/13	34.35 ±4.98^{ab}	0.97 ±0.01^{ab}	4.01 ±0.24^{a}	0.38 ±0.02^{ab}	117.84 ±6.45^{ab}
非青紫型组	48	25/23	38.54 ±4.50^{ab}	0.97 ±0.02^{ab}	4.24 ±0.47^{a}	0.37 ±0.03^{ab}	115.29 ±10.87^{ab}
青紫型无心衰组	23	12/11	55.87 ±7.96^{b}	0.84 ±0.03^{b}	4.75 ±0.42	0.42 ±0.04	145.60 ±10.19
青紫型轻度心衰组	10	5/5	91.83 ±17.01^{a}	0.81 ±0.02^{a}	4.75 ±0.55	0.40 ±0.02	147.10 ±16.54

a：$P<0.01$，与青紫型无心衰组比较；b：$P<0.01$，与青紫型轻度心衰组比较

表 2 不同类型的青紫型先天性心脏病患儿血清 NT-proBNP、SaO_2、RBC 计数、HCT 及 Hb 水平比较

组别	例数	男/女	NT-proBNP（fmol/ml）	SaO_2	RBC（$\times10^{12}$）	HCT	Hb（g/L）
TOF	9	5/4	55.17 ±7.45	0.84 ±0.03	4.67 ±0.42	0.43 ±0.03	142.44 ±8.05
SV	4	2/2	57.02 ±6.95	0.83 ±0.03	4.68 ±0.41	0.42 ±0.04	150.50 ±6.56
TGA	5	3/2	53.91 ±3.58	0.84 ±0.02	4.54 ±0.30	0.40 ±0.01	145.40 ±8.38
TAPVC	5	3/2	58.18 ±13.22	0.82 ±0.03	5.14 ±0.35	0.43 ±0.05	145.61 ±10.19
F			0.26	0.50	2.41	0.74	0.63
P			0.85	0.69	0.10	0.52	0.61

表 3 不同类型非青紫型先天性心脏病患儿血清 NT-proBNP、SaO_2、RBC 计数、HCT 及 Hb 水平比较

组别	例数	男/女	NT-proBNP（fmol/ml）	SaO_2	RBC（$\times10^{12}$）	HCT	Hb（g/L）
ASD	10	4/6	38.90 ±4.07	0.97 ±0.02	4.35 ±0.38	0.38 ±0.04	116.20 ±16.37
VSD	18	10/8	37.77 ±4.16	0.97 ±0.02	4.12 ±0.52	0.37 ±0.04	116.06 ±10.38
PDA	12	6/6	39.32 ±4.24	0.97 ±0.02	4.19 ±0.44	0.38 ±0.03	115.33 ±8.52
PS	8	5/3	38.66 ±6.45	0.97 ±0.02	4.46 ±0.48	0.36 ±0.02	112.38 ±7.80
F			0.31	0.13	1.22	1.05	0.23
P			0.82	0.96	0.31	0.38	0.87

2.3 青紫型先天性心脏病无心衰患儿血清 NT-proBNP 与 SaO_2、RBC 计数、HCT 及 Hb 水平相关性分析

青紫型无心衰组患儿血清 NT-proBNP 水平随 SaO_2 降低而升高，与 SaO_2 呈明显负相关关系（$r=-0.63$，$P<0.01$），与 RBC 计数、HCT 及 Hb 无明显相关（$r=0.33$、0.16、0.08，$P<0.05$）。

3 讨论

研究已发现不伴心衰表现的 VSD 患儿，其 NT-proBNP 水平与正常儿童无差异[6]；本研究再次证实包括 VSD 在内的非青紫型先心病患儿，在其不伴心衰的条件下，血清 NT-proBNP 水平与正常儿童无明显差异。由于青紫型与非青紫型先心病患儿的心脏解剖结构、血流动力学等因素不尽相同，因此本研究进一步探讨了青紫型先心病患儿血清 NT-proBNP 水平，发现在青紫型无心衰组患儿血清 NT-proBNP 水平不仅高于正常对照组，同时也高于非青紫型组患儿。

研究表明即使在右室压力及容量负荷没有改变的前提下，低氧也可导致 proBNP 分泌增加[3]；而在成人青紫型先心病患者中也发现，低氧可以直接刺激血浆 BNP 水平升高[4]，因此，对于青紫型无心衰的先心病患儿，其血清 NT-proBNP 水平的升高可能与其存在右向左分流所致的持续低氧血症对心脏的损害及刺激有关；此外还可能与青紫型先心病患儿以心室水平的右向左分流引起的主要以右心系统异常为主，或累及为全心系统的异常，导致心室的压力及容量负荷的增大相关。通过进一步对青紫型无心衰组内及非青紫型组内各不同类型先心病患儿血清 NT-proBNP 水平的分析，发现各组内 NT-proBNP 水平无明显差异；这可能是由于各组内不同类型先心病患儿的具有相似的心功能、血氧饱和度水平及血液动力学，而这些因素为影响 NT-proBNP 的主要因素。

目前有研究提示 BNP 水平与动脉氧分压呈负相关[7]，但对 NT-proBNP 与 SaO_2 的关系尚不十分清楚。本研究发现 NT-proBNP 随 SaO_2 的降低而升高，两者呈明显负相关（$r=-0.63$）；而 NT-proBNP 主要由缺氧或损伤的心肌直接分泌，由此推测 NT-proBNP 水平升高可能可以作为心脏局部缺氧或损害的一个重要依据。此外 NT-proBNP 与 RBC 计数、HCT 及 Hb 浓度无明显相关性，这说明了 NT-proBNP 不能作为一个全身缺氧的诊断指标，其水平变化可能仅是或主要是反映心脏局部的变化；这提示 NT-proBNP 特别是心脏局部的 NT-proBNP 在预测心肌缺氧或损害时具有较高的敏感性和特异性。

青紫型先心病患儿中，即使超声心动图提示无明显心肌收缩力减弱（射血分数 EF>50%），而在改良 Ross 评分评定为轻度心衰的患儿 NT-proBNP 水平明显高于青紫型无心组；进一步发现青紫型先心病患儿在改良 Ross 评分及超声心动图提示均无心衰的条件下，其血清 NT-proBNP 水平较非青紫组患儿水平升高；根据既往研究发现的 NT-proBNP 在不同疾病导致的心衰中的价值[8,9]，这说明在青紫型先心病患儿是否合并心衰的诊断方面，血清 NT-proBNP 检测可能优于超声心动图，其升高还可以作为心衰的早期预测指标[10,11]，特别是对于心脏舒张功能障碍也具有较为敏感的预测价值[12]。

综上研究，NT-proBNP 作为一种主要由心肌产生的利钠肽，其水平不仅能够较早的反映机体特别是心脏局部的缺氧程度；同时 NT-proBNP 在青紫型先心病心衰的预测、早期诊断以及在青紫型先心病手术前后监测及评估心功能等方面具有重要的临床价值。

参考文献：

[1] Ationu A, Singer D R, Smith A, *et al*. Studies of cardiopulmonary bypass in children: implications for the regulation of brain natriuretic peptide[J]. Cardiovasc Res, 1993, 27(8): 1538-1541.

[2] Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review[J]. Clin Chem, 2004, 50(1): 33-50.

[3] Khan A R, Birbach M, Cohen M S, *et al*. Chronic hypoxemia increases ventricular brain natriuretic peptide precursors in neonatal swine[J]. Ann Thorac Surg, 2008, 85(2): 618-623.

[4] Hopkins W E, Chen Z, Fukagawa N K, *et al*. Increased atrial and brain natriuretic peptides in adults with cyanotic congenital heart disease: enhanced understanding of the relationship between hypoxia and natriuretic peptide secretion[J]. Circulation, 2004, 109(23): 2872-2877.

[5] 徐国宾，史晓敏. B型钠尿肽及N末端B型钠尿肽原在临床应用中值得关注的几个问题[J]. 中华检验医学杂志，2006，29(1)：9-11.

[6] 张伟令，杜忠东. 正常和心力衰竭儿童血清氨基末端脑钠肽的变化[J]. 实用儿科临床杂志，2006，21(13)：811-812，818.

[7] Tomita H, Takamuro M, Soda W, *et al*. Increased serum high-sensitivity C-reactive protein is related to hypoxia and brain natriuretic peptide in congenital heart disease[J]. Pediatr Int, 2008, 50(4): 436-440.

[8] Norozi K, Buchhorn R, Kaiser C, *et al*. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of right ventricular dysfunction in patients with tetralogy of Fallot after surgical repair[J]. Chest, 2005, 128(4): 2563-2570.

[9] Kremastinos D T, Hamodraka E, Parissis J, *et al*. Predictive value of B-type natriuretic peptides in detecting latent left ventricular diastolic dysfunction in beta-thalassemia major[J]. Am Heart J, 2010, 159(1): 68-74.

[10] 武育蓉，陈树宝，孙锟，等. 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.

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

[12] Salem M, El-Behery S, Adly A, *et al*. Early predictors of myocardial disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus[J]. Pediatr Diabetes, 2009, 10(8): 513-521.

（收稿：2010-03-18 修回：2010-06-04）

（编辑 王 红）