

· 儿科重症监护 ·

脑钠素与先天性心脏病患儿术后心功能的关系研究

郑萍 柳梅

【摘要】 目的 探讨血浆脑钠素(BNP)对先天性心脏病(先心病)患儿术后心功能评价的临床价值。**方法** 选择 153 例先心病手术患儿。术后 24 h 用酶联免疫吸附法测定 BNP, 同时用超声心动图测量左室射血分数(LVEF), 用胸阻抗法测量心排血量指数(CI1), 用脉搏指示连续心排血量(PiCCO)测量心排血量指数(CI2), 并分析各指标之间的相关性。同时比较 BNP<140 ng/L 组(A 组, 108 例)与 BNP>140 ng/L 组(B 组, 45 例)患儿的呼吸机使用时间、重症监护病房(ICU)停留时间、总住院时间、病死率的差异。**结果** 153 例先心病患儿的平均 BNP 为 (168.8 ± 71.6) ng/L, LVEF 为 0.409 ± 0.137 , CI1 为 (51.7 ± 15.0) ml·s⁻¹·m⁻², CI2 为 (61.7 ± 11.7) ml·s⁻¹·m⁻²; BNP 与 CI1 和 CI2 均呈显著负相关 ($r_1 = -0.79, r_2 = -0.79$, 均 $P < 0.01$), LVEF 与 CI1 和 CI2 均呈显著正相关 ($r_1 = 0.68, r_2 = 0.68$, 均 $P < 0.01$), CI1 与 CI2 呈显著正相关 ($r = 0.88, P < 0.01$)。B 组的呼吸机使用时间(h)、ICU 停留时间(d)、总住院时间(d)均明显长于 A 组(呼吸机使用时间: 39.7 ± 11.6 比 26.4 ± 13.5 , ICU 停留时间: 4.9 ± 1.3 比 2.5 ± 0.9 , 总住院时间: 15.9 ± 5.1 比 11.2 ± 3.7 , 均 $P < 0.01$); 两组均无死亡患儿。**结论** BNP 水平是评价先心病患儿术后心功能的有效指标, 并对患儿预后的估测有一定的临床价值。

【关键词】 先天性心脏病; 脑钠素; 心功能

Study of relationship between brain natriuretic peptide levels and heart function after open-heart surgery in children with congenital heart disease ZHENG Ping*, LIU Mei. *Intensive Care Unit, Wuhan Asia Heart Hospital, Wuhan 430022, Hubei, China

Corresponding author: ZHENG Ping, Email: pinguishzheng@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate significance of plasma brain natriuretic peptide (BNP) on evaluation of cardiac function in children with congenital heart disease (CHD). **Methods** One hundred and fifty-three children with CHD were enrolled. Plasma level of BNP was measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) at 24 hours after cardiac operation. The left ventricular ejection fraction (LVEF) was examined by echocardiogram at the same time. Cardiac index (CI) was measured with thoracic impedance method (CI1) and pulse indicator continuous cardiac output (PiCCO) system (CI2) at the same time. Correlation between BNP, LVEF, CI1 and CI2 was analyzed. The length of mechanical ventilation, the length of intensive care unit (ICU) stay, the length of hospital stay, and mortality were compared between BNP<140 ng/L group (group A, $n=108$) and BNP>140 ng/L group (group B, $n=45$). **Results** The average plasma BNP level of 153 children with CHD was (168.8 ± 71.6) ng/L. The average LVEF was 0.409 ± 0.137 , CI1 was (51.7 ± 15.0) ml·s⁻¹·m⁻², and CI2 was (61.7 ± 11.7) ml·s⁻¹·m⁻². Plasma BNP showed negative correlation with CI1 and CI2 ($r_1 = -0.79, r_2 = -0.79$, both $P < 0.01$). LVEF showed positive correlation with CI1 and CI2 ($r_1 = 0.68, r_2 = 0.68$, both $P < 0.01$). CI1 showed positive correlation with CI2 ($r = 0.88, P < 0.01$). The length of mechanical ventilation (hours), the length of ICU stay (days), and the length of hospital stay (days) in group B were significantly longer than those in group A (the length of mechanical ventilation: 39.7 ± 11.6 vs. 26.4 ± 13.5 , the length of ICU stay: 4.9 ± 1.3 vs. 2.5 ± 0.9 , the length of hospital stay: 15.9 ± 5.1 vs. 11.2 ± 3.7 , all $P < 0.01$). Mortality of two groups showed no statistical difference. **Conclusion** Plasma BNP was useful for post operative evaluation of cardiac function among the children with CHD, and also to predicting the outcome of the patients.

【Key words】 Congenital heart disease; Brain natriuretic peptide; Heart function

先天性心脏病(先心病)患儿术后心功能评估对制定治疗计划有着重要的临床意义。脉搏指示连续心排血量(PiCCO)监测技术测定心排血量指数(CI)准确率高,但操作复杂,临床上不易实施。本研究旨在

探讨脑钠素(BNP)水平与心功能之间的相关性,评价 BNP 用于先心病患儿预后评估的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 选择 2011 年 1 月至 6 月在本院行心脏手术的先心病患儿 153 例, 其中男性 86 例, 女性 67 例; 年龄 6~18 岁, 平均 (12.6 ± 4.2) 岁。排除肝肾功能异常、合并其他畸形、心律失常、需分期手术、肺部通气功能障碍者。

本研究符合医学伦理学标准, 并经医院伦理委

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.04.015

基金项目: 湖北省武汉市医药卫生临床医学科研项目 (WX10B15)

作者单位: 430022 湖北, 武汉亚洲心脏病医院 ICU(郑萍); 深圳市第二人民医院 ICU(柳梅)

通信作者: 郑萍, Email: pinguishzheng@hotmail.com

员会批准,所有治疗获得患儿家属的知情同意。

1.2 检测指标及分组方法: 术后 24 h 检测血浆 BNP;超声心动图测量左室射血分数(LVEF);胸阻抗法测量 CI(CI1);PiCCO 测量 CI(CI2);分析各指标之间相关性。根据 BNP 水平把患儿分为 BNP<140 ng/L 组(108 例)及 BNP>140 ng/L 组(45 例),比较两组患儿的呼吸机使用时间、重症监护病房(ICU)停留时间、总住院时间和病死率。

1.2.1 血浆 BNP 浓度测定:取静脉血 3 ml,以乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,离心分离血浆,采用微粒子酶联免疫吸附法测定 BNP 浓度。

1.2.2 LVEF 测定:采用双盲法,由同一资深超声医师进行超声心动图检查,以美国超声心动图学会(ASE)推荐的改良 Simpson 原理测定 LVEF,取 3 个心动周期的平均值。

1.2.3 胸阻抗法测量 CI:用无创血流动力学检测仪连续监测 5 min,取 3 个 CI 数据的平均值。

1.2.4 PiCCO 法测量 CI:穿刺股动脉留置 PiCCO 导管,连接监护仪,从中心静脉注入一定量的生理盐水(2~15℃),进行 3 次温度稀释,并测定 CI 值,取平均值。

1.3 统计学方法:使用 SPSS 14.0 统计软件,所有数据经正态性分布检验。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;采用 Spearman 法进行相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 先心病患儿的 BNP、LVEF、CI1、CI2 测定结果:153 例患儿的平均 BNP 为(168.8±71.6) ng/L;LVEF 为 0.409±0.137;CI1 为(51.7±15.0) ml·s⁻¹·m⁻²;CI2 为(61.7±11.7) ml·s⁻¹·m⁻²。

2.2 不同 BNP 水平患儿的治疗情况及预后比较(表 1):BNP>140 ng/L 组呼吸机使用时间、ICU 停留时间、总住院时间均较 BNP<140 ng/L 组明显延长(均 $P<0.01$)。两组均无死亡患儿。

表 1 不同 BNP 水平分组先天性心脏病患儿呼吸机使用时间、ICU 停留时间和总住院时间比较($\bar{x} \pm s$)

BNP 水平	例数	呼吸机使用时间(h)	ICU 停留时间(d)	总住院时间(d)
<140 ng/L	108	26.4±13.5	2.5±0.9	11.2±3.7
>140 ng/L	45	39.7±11.6 ^a	4.9±1.3 ^a	15.9±5.1 ^a

注:BNP:脑钠素,ICU:重症监护病房;与 BNP<140 ng/L 组比较,

^a $P<0.01$

2.3 BNP、LVEF 与 CI1、CI2 的相关性分析:BNP

与 CI1 呈显著负相关($r=-0.79, P<0.01$);BNP 与 CI2 呈显著负相关($r=-0.79, P<0.01$)。LVEF 与 CI1 呈显著正相关($r=0.68, P<0.01$);LVEF 与 CI2 呈显著正相关($r=0.68, P<0.01$);CI1 与 CI2 呈显著正相关($r=0.88, P<0.01$)。BNP 与 CI1 和 CI2 的相关系数大于 LVEF 与 CI1 和 CI2 的相关系数,但小于 CI1 与 CI2 的相关系数。

3 讨论

目前的研究表明,心功能不全会引起心肌细胞释放活性多肽^[1]。BNP 是一种神经-内分泌激素,在心室容量扩张和压力超负荷时由心室肌细胞分泌,以左心室分泌为主^[2]。在心室持续的容量及压力负荷下,心室肌细胞合成脑钠素前体(proBNP)并释放入血,随后 proBNP 裂解为 BNP 和氨基末端脑钠素前体(NT-proBNP)。proBNP 的分泌主要受心肌细胞伸展的调节,内源性血管活性因子、神经激素、细胞活素能直接刺激 BNP 释放^[3-4]。BNP 的主要生理作用为通过舒张血管降低心脏后负荷,促进肾脏排钠、利尿,降低交感神经活性,以及拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)^[5]。除了在心功能不全的情况下有所升高外,BNP 在肺栓塞、肺高压或高龄等情况下也可能出现升高。有研究发现,BNP 主要在肾脏代谢,肾功能不全者 BNP 可能会升高^[6];住 ICU 的重症患者 proBNP 水平与性别有关,且男性高于女性^[7]。

目前众多的研究表明,BNP 是预测心功能不全的有用指标,Auerbach 等^[8]研究了 138 例有中度症状的心力衰竭(心衰)患儿,其中 60%为心肌病,40%为先心病。结果表明,BNP 水平与 LVEF 中度相关($r=0.39, P<0.001$),但与心功能分级、年龄、性别、心室形态学改变、左室舒张期末内径无相关性;BNP>140 ng/L 诊断心衰的敏感性为 71%,特异性为 63%,是诊断心衰的独立预测因子。但在 BNP 水平诊断心衰的阈值方面,国内外尚无统一标准,有研究者认为 BNP>100 ng/L 可诊断心衰,也有研究者建议阈值定为 200 ng/L。急性失代偿性心衰全国登记研究(ADHERE 研究)^[9]包括了 48 000 例患者,其建议 BNP 预测病死率的阈值定为 430 ng/L。

目前,国内外对小儿心脏术后 BNP 水平的临床价值研究尚少。小儿与成人 BNP 的阈值不尽相同,成人心衰主要病因为冠心病、瓣膜病、心肌病等,而小儿心衰的主要病因多为先心病、心肌炎、心肌病等。Shah 等^[10]研究了 29 例单心室患儿,其中 9 例有临床心衰症状,该研究将 BNP 诊断心衰的阈值定义

为 30 ng/L 时有很好的敏感性和特异性;这个阈值远低于 Auerbach 等^[8]定义的 140 ng/L 阈值。本研究中 BNP 以 140 ng/L 为阈值,比较了先心病患儿术后呼吸机使用时间、ICU 停留时间、总住院时间和病死率,结果表明,BNP>140 ng/L 的患儿呼吸机使用时间、ICU 停留时间、总住院时间较 BNP<140 ng/L 的患儿均明显延长,且差异有统计学意义;但两组患儿均无死亡。

在评价心功能的众多监测指标中,PiCCO 测量的 CI 准确性高,且适合儿科患者,但操作较复杂,且易出现与中心静脉或动脉置管相关的并发症,本研究的 153 例患儿中有 2 例出现了导管相关性感染。而胸阻抗法测量的 CI 具有无创的优点,患者痛苦小,感染率低,但准确性不如 PiCCO 高。本研究表明,BNP 水平与 CI1 和 CI2 的相关系数均为 -0.79,高于 LVEF 与 CI1 和 CI2 的相关系数,低于 CI1 与 CI2 的相关系数。说明 BNP 评价心功能的准确性虽不如胸阻抗法高,但高于彩色多普勒超声诊断法。

综上,BNP 监测在临床上使用方便,并发症少,价格合理,是评价患儿术后心功能的有用指标。

参考文献

- [1] 许波宁,胡大一,贾三庆,等.心钠素和降钙素基因相关肽预测冠心病早期心功能障碍的研究.中国危重病急救医学,2000,12:672-674.
- [2] Braunwald E. Biomarkers in heart failure. N Engl J Med, 2008,358:2148-2159.
- [3] Woodard GE, Rosado JA. Natriuretic peptides in vascular physiology and pathology. Int Rev Cell Mol Biol, 2008,268:59-93.
- [4] 邹国辉,刘中勇,张丽,等.强心合剂对充血性心力衰竭患者血浆脑钠素水平的影响.中国中西医结合急救杂志,2006,13:83-85.
- [5] Logeart D, Lecuyer L, Thabut G, et al. Biomarker-based strategy for screening right ventricular dysfunction in patients with non-massive pulmonary embolism. Intensive Care Med, 2007,33:286-292.
- [6] Piña IL, O'Connor C. BNP-guided therapy for heart failure. JAMA, 2009,301:432-434.
- [7] 李召辉,肖军,李金泽.血浆 N 末端 B 型钠尿肽前体对重症患者预后的预测价值研究.中国危重病急救医学,2011,23:179-182.
- [8] Auerbach SR, Richmond ME, Lamour JM, et al. BNP levels predict outcome in pediatric heart failure patients: post hoc analysis of the Pediatric Carvedilol Trial. Circ Heart Fail, 2010,3:606-611.
- [9] Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, et al. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol, 2007,49:1943-1950.
- [10] Shah A, Feraco AM, Harmon C, et al. Usefulness of various plasma biomarkers for diagnosis of heart failure in children with single ventricle physiology. Am J Cardiol, 2009,104:1280-1284.

收稿日期:2011-10-08

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

P 物质对小鼠和人体缺血时内皮祖细胞活化及血管生成的影响

痛觉是损伤引起的应激反应,然而缺血引起的痛觉信号与骨髓腔释放的祖细胞(PC)之间的关系尚不清楚。对此,英国学者研究了小鼠和受试者缺血状态下的神经肽 P 物质(SP)和神经激肽 1(NK1)受体对 PC 活化及血管生成的作用。结果显示,小鼠骨髓中存在表达 SP 的 PC。在肢体缺血的小鼠模型中,SP 能够促进 NK1 阳性 PC 的迁移和血管的生成。急性心肌梗死(AMI)和肢体缺血能引起外周血中 SP 含量增加和骨髓中 SP 含量减少,从而刺激 NK1 阳性 PC 迁移;而全身应用阿片受体激动剂吗啡后,上述变化消失。随后研究人员调查了缺血患者体内的 SP 是否同样可引起 PC 的迁移与归巢。AMI 患者表现出血循环高水平的 SP 和 NK1 受体阳性细胞增多,两者共同表达 PC 抗原,如 CD34、酪氨酸激酶受体(KDR)和趋化因子受体(CXCR4)。此外,表达 NK1 的 PC 在梗死心肌中含量丰富,而在移植后梗死心肌中的含量并不高。研究人员认为:SP 在血管修复及新生中具有重要作用,痛觉信号可能成为再生医学研究的一个新靶点。

喻文,编译自《Circulation》,2012-03-05(电子版);胡森,审校

对抗冠心病和急性心肌梗死时的炎症反应可作为新的治疗靶点

急性心肌梗死(AMI)在大多数国家是死亡的主要原因,并且病死率和发病率始终居高不下。炎症是动脉粥样硬化病变形成、斑块破裂和 AMI 后修复期等不同阶段的共同病理变化。流行病学、遗传学以及临床和实验证据均表明炎症反应是疾病进展和恶化的关键因素。白细胞介素 -1 和肿瘤坏死因子 - α 在动脉粥样硬化形成和心肌梗死后重塑过程中发挥突出作用。在血管内斑块形成和心肌梗死纤维化修复过程中,单核/巨噬细胞、淋巴细胞、血小板、中性粒细胞、树突细胞、血管平滑肌细胞和成纤维细胞等的相互作用导致炎症的病理生理变化。药物通过调节细胞增殖和迁移以及细胞外基质生长与修复能影响炎症的病理生理过程,这些药物包括抗代谢药物、糖皮质激素、特定的细胞因子、免疫抑制剂以及某些疫苗。瑞士的研究人员根据炎症的不良后果,制定了有针对性的治疗策略。已公布的相关药物的临床安全性和实验数据提示,抗炎药物可能为冠心病和 AMI 的防治带来福音。

喻文,编译自《Curr Pharm Des》,2012-02-29(电子版);胡森,审校