

NT-proBNP 在早期评估脓毒症新生儿 心功能障碍中的意义

杨春燕 刘凤敏 韩梅盈 李宝云 申青华 许平 杨巧芝

聊城市人民医院儿科 NICU, 山东聊城 252000

通信作者: 许平, Email: 1686504672@qq.com

【摘要】 目的 探讨 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 在早期评估脓毒症新生儿心功能障碍中的意义。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2019 年 1 月聊城市人民医院儿科新生儿重症监护病房 (NICU) 收治的脓毒症新生儿及同期住院的一般感染患儿的相关资料。收集患儿临床、实验室、床边超声心动图检查和生存数据, 比较脓毒症有心功能障碍和无心功能障碍及一般感染患儿各临床指标的差异; 采用多因素 Logistic 回归分析脓毒症新生儿心功能障碍的危险因素, 用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析 NT-proBNP 对脓毒症新生儿心功能障碍的预测价值。**结果** 112 例脓毒症新生儿 (心功能障碍 49 例、无心功能障碍 63 例) 和 67 例一般感染患儿纳入分析。脓毒症心功能障碍组新生儿发病时间明显早于脓毒症无心功能障碍组和一般感染组 [h: 52.9 (0, 180.3) 比 53.9 (0, 183.6)、81.0 (45.6, 202.4), 均 $P < 0.05$]。与一般感染组比较, 脓毒症心功能障碍组白蛋白 (ALB)、白细胞计数 (WBC)、左室射血分数 (LVEF) 明显降低, NT-proBNP、超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP)/ALB 比值、肺动脉收缩压 (PASP) 明显升高, 右室内径 (RV)、Tei 指数明显增加 [ALB (g/L): 24.1 ± 3.8 比 27.8 ± 3.6 , WBC ($\times 10^9/L$): $12.7 (3.7, 18.9)$ 比 $15.4 (9.9, 23.2)$, LVEF: 0.626 ± 0.123 比 0.700 ± 0.021 , NT-proBNP (ng/L): $20230.6 (15890.0, 35000.0)$ 比 $7324.5 (2426.5, 13890.0)$, hs-CRP/ALB: $0.33 (0.29, 0.81)$ 比 $0.06 (0.00, 0.21)$, PASP (mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa): 52.25 ± 14.12 比 41.07 ± 27.73 , RV (mm): 10.74 ± 2.42 比 8.55 ± 1.41 , Tei 指数: 0.52 ± 0.03 比 0.30 ± 0.04 , 均 $P < 0.05$]; 且脓毒症心功能障碍组 NT-proBNP、Tei 指数明显高于脓毒症无心功能障碍组 [NT-proBNP (ng/L): $20230.6 (15890.0, 35000.0)$ 比 $13057.6 (8946.0, 35000.0)$, Tei 指数: 0.52 ± 0.03 比 0.39 ± 0.02 , 均 $P < 0.05$], LVEF 明显低于脓毒症无心功能障碍组 (0.626 ± 0.123 比 0.671 ± 0.086 , $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, NT-proBNP、Tei 指数、hs-CRP/ALB 是脓毒症新生儿发生心功能障碍的独立危险因素 [优势比 (OR) 和 95% 可信区间 (95%CI) 分别为 8.73 (1.54 ~ 5.67)、1.97 (1.26 ~ 2.87)、1.87 (1.03 ~ 3.40), 均 $P < 0.05$]。ROC 曲线分析显示, NT-proBNP、Tei 指数、hs-CRP/ALB 对脓毒症新生儿心功能障碍的发生有较高的预测价值, ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.81 (95%CI 为 0.84 ~ 0.91)、0.78 (95%CI 为 0.65 ~ 0.79) 和 0.77 (95%CI 为 0.61 ~ 0.77)。其中, NT-proBNP 以 12291.5 ng/L 为截点值时敏感度为 80.0%, 特异度为 79.0%; Tei 指数以 0.45 为截点值时敏感度为 74.0%, 特异度为 77.0%; hs-CRP/ALB 以 0.10 为截点值时敏感度为 76.0%, 特异度为 76.3%。**结论** NT-proBNP 可作为早期心功能障碍的诊断标志物, 快速诊断脓毒症新生儿心功能障碍, 以更好地指导临床医师用药, 改善患儿心功能, 提高治疗效果。

【关键词】 婴儿, 新生; N 末端脑钠肽前体; 脓毒症; 心功能障碍; 超声心动图

基金项目: 山东省重点研发计划项目 (2018GSF118173); 山东省医药卫生科技发展计划项目 (2017WS218)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20191122-00065

Value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in evaluating early septic cardiac dysfunction in neonates

Yang Chunyan, Liu Fengmin, Han Meiyang, Li Baoyun, Shen Qinghua, Xu Ping, Yang Qiaozhi

Department of Pediatric Neonatal Intensive Care Unit, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China

Corresponding author: Xu Ping, Email: 1686504672@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the significance of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the early assessment of neonatal cardiac dysfunction in sepsis. **Methods** The children diagnosed with neonatal sepsis and common infection neonates admitted to the department of pediatric neonatal intensive care unit (NICU) of Liaocheng People's Hospital from January 2016 to January 2019 were enrolled. Data of clinical sign, laboratory results, bedside echocardiography and survival data were collected, and the differences of clinical indexes were compared among sepsis patients with and without cardiac dysfunction and common infection. The risk factors of sepsis with cardiac dysfunction were analyzed by multivariate Logistic regression, and the early prediction value of NT-proBNP for neonatal septic cardiac dysfunction was evaluated by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** There were 112 neonates with sepsis (49 with cardiac dysfunction and 63 without cardiac dysfunction) and 67 children with common infection included in the analysis. The onset time of neonates in septic cardiac dysfunction group was significantly earlier than that of septic non-cardiac dysfunction group and common infection group [hours: 52.9 (0, 180.3) vs. 53.9 (0, 183.6), 81.0 (45.6, 202.4), both $P < 0.05$]. Compared with the general infection group, albumin (ALB), white blood cell count (WBC), left ventricular ejection fraction (LVEF) in septic cardiac dysfunction group significantly decreased, NT-proBNP,

hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP)/ALB, pulmonary artery systolic pressure (PASP) significantly increased, while right ventricular (RV) and Tei index significantly increased [ALB (g/L): 24.1 ± 3.8 vs. 27.8 ± 3.6 , WBC ($\times 10^9/L$): $12.7 (3.7, 18.9)$ vs. $15.4 (9.9, 23.2)$, LVEF: 0.626 ± 0.123 vs. 0.700 ± 0.021 , NT-proBNP (ng/L): $20\ 230.6 (15\ 890.0, 35\ 000.0)$ vs. $7\ 324.5 (2\ 426.5, 13\ 890.0)$, hs-CRP/ALB: $0.33 (0.29, 0.81)$ vs. $0.06 (0.00, 0.21)$, PASP (mmHg, $1\text{ mmHg} = 0.133\text{ kPa}$): 52.25 ± 14.12 vs. 41.07 ± 27.73 , RV (mm): 10.74 ± 2.42 vs. 8.55 ± 1.41 , Tei index: 0.52 ± 0.03 vs. 0.30 ± 0.04 , all $P < 0.05$]. NT-proBNP and Tei index in septic cardiac dysfunction group were significantly higher than those in septic non-cardiac dysfunction group [NT-proBNP (ng/L): $20\ 230.6 (15\ 890.0, 35\ 000.0)$ vs. $13\ 057.6 (8\ 946.0, 35\ 000.0)$, Tei index: 0.52 ± 0.03 vs. 0.39 ± 0.02 , both $P < 0.05$], and LVEF was significantly lower than that in septic non-cardiac dysfunction group (0.626 ± 0.123 vs. 0.671 ± 0.086 , $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that NT-proBNP, Tei index and hs-CRP/ALB were independent risk factors for cardiac dysfunction in sepsis neonates [odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) were $8.73 (1.54-5.67)$, $1.97 (1.26-2.87)$, $1.87 (1.03-3.40)$ respectively, all $P < 0.05$]. ROC curve analysis showed that NT-proBNP, Tei index and hs-CRP/ALB had good predictive value for the occurrence of cardiac dysfunction in septic neonates, the area under ROC curve (AUC) was 0.81 (95%CI was $0.84-0.91$), 0.78 (95%CI was $0.65-0.79$) and 0.77 (95%CI was $0.61-0.77$), respectively. The sensitivity and specificity of NT-proBNP were 80.0% and 79.0% respectively with $12\ 291.5\text{ ng/L}$ as the cut-off value, the sensitivity and specificity of Tei index were 74.0% and 77.0% respectively with 0.45 as the cut-off value, and the sensitivity and specificity of hs-CRP/ALB were 76.0% and 76.3% respectively with 0.10 as the cut-off value. **Conclusions** NT-proBNP can be used as a diagnostic marker of early cardiac dysfunction, and for rapid diagnosis of neonatal cardiac dysfunction in sepsis. The application may guide clinicians to use drugs better to improve cardiac function and treatment effect.

【Key words】 Infant, newborn; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Sepsis; Cardiac dysfunction; Echocardiography

Fund program: Shandong Provincial Key Project Development Plan Project of China (2018GSF118173); Shandong Medical and Health Science and Technology Development Plan Project of China (2017WS218)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20191122-00065

脓毒症是感染诱发失调的机体反应导致危及生命的器官功能障碍。新生儿危重症早期即常常合并脓毒症心功能障碍,这也是其高病死率的主要原因之一,但由于缺乏临床特异性症状体征以及相关的客观指标,错过早期识别,可导致序贯性多器官功能障碍,甚至死亡。有研究表明,新生儿脓毒症合并心功能障碍的发生率高达 70.2%^[1]。因此,如何早期评估脓毒症患儿心功能,并动态观察、及时对症处理至关重要。超声心动图为临床常用无创评估心功能的手段,但其在很多医疗机构无法做到床边监测而使用受限。N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 主要由于心室容量和压力负荷增加而过度释放,Cheng 等^[2]研究显示,NT-proBNP 水平可以作为左室舒张功能不全严重程度及不良预后的独立预测因子。本研究旨在探讨 NT-proBNP 在早期评估脓毒性休克新生儿心功能障碍中的价值及其对预后的评估价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料: 本研究系回顾性队列研究,选择 2016 年 1 月至 2019 年 1 月本院儿科新生儿重症监护病房 (NICU) 收治的脓毒症新生儿作为研究对象,均符合新生儿脓毒症诊断标准^[3]。排除入院时存在急/慢性心力衰竭、心肌炎以及心脏发育畸形、遗传代谢病、临床资料不全的患儿。另外,选择同期收住院的一般感染新生儿作为对照。

1.2 伦理学: 本研究遵循医院人体试验委员会制

定的伦理学标准,并得到医院委员会批准 (审批号: 2019028),所有检测均获得过患儿家属的知情同意并签署知情同意书。

1.3 观察指标: 收集患儿入住 NICU 时的血清 NT-proBNP、白蛋白 (ALB)、前白蛋白 (PA)、白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT)、C-反应蛋白 (CRP)、超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP)/ALB 比值、肌酸激酶同工酶 (CK-MB); 经胸超声心动图检查指标,如左室射血分数 (LVEF)、右室 Tei 指数; 根据第一个 24 h 内最差值进行新生儿危重病例评分 (NCIS),只要符合单项指标 1 项及以上者可确定为新生儿危重病例^[4]。

1.4 统计学分析: 整理资料后,使用 SPSS 20.0 统计软件进行录入并分析,比较是否发生心功能障碍两组脓毒症患儿各指标的差异。计量资料如为正态分布,以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用方差分析或 t 检验; 如为非正态分布,以中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示,组间比较采用非参数 Mann-Whitney 秩和检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析左心室舒张功能障碍的危险因素; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC),计算 ROC 曲线下面积 (AUC),分析变量的敏感度和特异度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患儿一般情况 (表 1): 纳入符合新生儿

脓毒症诊断标准的患儿共112例,其中发生心功能障碍49例,无心功能障碍63例;一般感染的新生儿67例。脓毒症心功能障碍组患儿出生体重轻,发病时间短,以肺部感染为主,与一般感染组比较差异均有统计学意义。脓毒症患儿死亡(包括放弃治疗后死亡)5例,均符合脓毒症心功能障碍诊断标准;一般感染组无死亡病例。脓毒症心功能障碍组NCIS评分确定危重病例比例达95.9%,明显高于脓毒症无心功能障碍组和一般感染组(均 $P<0.05$)。

2.2 3组患儿实验室指标比较(表1):与一般感染组比较,脓毒症组ALB、WBC明显降低,NT-proBNP、hs-CRP/ALB、CRP明显升高;且脓毒症心功能障碍组NT-proBNP水平明显高于脓毒症无心功能障碍组($P<0.05$)。而3组间PA、PLT、CK-MB比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.3 3组患儿心脏超声指标比较(表1):与一般感染组比较,脓毒症心功能障碍组右室内径(RV)明显增大($P<0.05$),而其余3个房室内径差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。脓毒症有无心功能障碍两组间心脏超声指标比较差异均无统计学意义。与一般感染组和脓毒症无心功能障碍组比较,脓毒症心功能障碍组Tei指数、PASP明显升高,LVEF明显降低(均 $P<0.05$)。

2.4 脓毒症心功能障碍的独立危险因素(表2):将是否发生心功能障碍两组脓毒症患儿间差异有统计学意义的因素,以及结合本课题组前期研究结果^[5],即NT-proBNP、LVEF、Tei指数、ALB、WBC、hs-CRP/ALB、RV、PASP纳入多因素Logistic回归分析模型,结果显示,NT-proBNP、Tei指数、hs-CRP/ALB是脓毒症新生儿发生心功能障碍的独立危险因素(均 $P<0.05$)。

2.5 各指标对脓毒症新生儿心功能障碍的预测价

表1 3组新生儿一般资料、实验室指标及心脏超声指标比较

指标	脓毒症心功能障碍组($n=49$)	脓毒症无心功能障碍组($n=63$)	一般感染组($n=67$)	$\chi^2/F/U$ 值	P 值
男性[例(%)]	36(73.5)	43(68.3)	42(62.7)	0.85	0.35
胎龄(月, $\bar{x}\pm s$)	35.29 $\pm$ 3.00	36.38 $\pm$ 3.17	36.31 $\pm$ 2.02	1.29	0.22
出生体重(kg, $\bar{x}\pm s$)	2.65 $\pm$ 0.88 ^a	2.61 $\pm$ 0.90	3.03 $\pm$ 0.82	2.02	0.05
发病时间[h, $M(Q_L, Q_U)$]	52.9(0, 180.3) ^{ab}	53.9(0, 183.6) ^a	81.0(45.6, 202.4)	6.90	0.00
感染部位[例(%)]				6.46	0.01
肺部	24(49.0) ^{ab}	35(55.6)	40(59.7)		
血流	20(40.8) ^a	20(31.7)	21(31.3)		
腹腔	4(8.2)	5(7.9)	4(6.0)		
其他	1(2.0)	3(4.8)	2(3.0)		
ALB(g/L, $\bar{x}\pm s$)	24.1 $\pm$ 3.8 ^a	26.6 $\pm$ 3.2	27.8 $\pm$ 3.6	3.43	0.04
PA(g/L, $\bar{x}\pm s$)	55.5 $\pm$ 26.6	59.4 $\pm$ 25.4	65.7 $\pm$ 22.2	0.56	0.14
WBC($\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$)	12.7(3.7, 18.9) ^a	11.7(8.9, 17.7) ^a	15.4(9.9, 23.2)	5.12	0.03
PLT($\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$)	187.0(112.0, 239.0)	196.0(124.0, 287.2)	215.0(134.0, 216.0)	0.77	0.38
NT-proBNP[ng/L, $M(Q_L, Q_U)$]	20230.6(15890.0, 35000.0) ^{ab}	13057.6(8946.0, 35000.0) ^a	7324.5(2426.5, 13890.0)	5.75	0.02
CRP[mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	9.96(3.50, 32.30) ^a	3.67(2.50, 11.10)	3.89(2.50, 12.10)	0.79	0.38
hs-CRP/ALB[$M(Q_L, Q_U)$]	0.33(0.29, 0.81) ^a	0.25(0.20, 0.76) ^a	0.06(0.00, 0.21)	6.10	0.01
CK-MB(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	144.28 $\pm$ 18.21	105.88 $\pm$ 14.06	79.90 $\pm$ 19.03	0.27	0.61
LVEF($\bar{x}\pm s$)	0.626 $\pm$ 0.123 ^{ab}	0.671 $\pm$ 0.086	0.700 $\pm$ 0.021	52.23	0.00
心脏超声(mm, $\bar{x}\pm s$)					
LV	14.74 $\pm$ 2.68	15.02 $\pm$ 2.97	15.45 $\pm$ 3.39	0.05	0.82
LA	10.69 $\pm$ 2.01	11.16 $\pm$ 2.03	11.91 $\pm$ 1.72	2.79	0.10
RV	10.74 $\pm$ 2.42 ^a	8.67 $\pm$ 2.07	8.55 $\pm$ 1.41	6.76	0.01
RA	14.77 $\pm$ 3.01	15.02 $\pm$ 2.92	15.41 $\pm$ 2.67	0.96	0.33
Tei指数($\bar{x}\pm s$)	0.52 $\pm$ 0.03 ^{ab}	0.39 $\pm$ 0.02 ^a	0.30 $\pm$ 0.04	5.08	0.03
PASP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	52.25 $\pm$ 14.12 ^{ab}	41.15 $\pm$ 22.74	41.07 $\pm$ 27.73	8.87	0.00
危重病例[例(%)]	47(95.9) ^{ab}	46(73.0)	38(56.7)	6.46	0.01

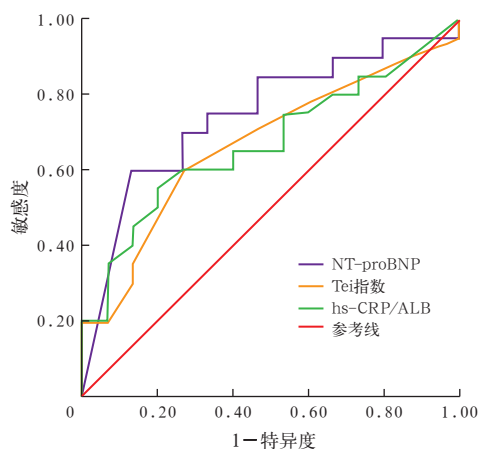
注:ALB为白蛋白,PA为前白蛋白,WBC为白细胞计数,PLT为血小板计数,NT-proBNP为N末端脑钠肽前体,CRP为C-反应蛋白,hs-CRP为超敏C-反应蛋白,CK-MB为肌酸激酶同工酶,LVEF为左室射血分数,LV为左室内径,LA为左房内径,RV为右室内径,RA为右房内径,PASP为肺动脉收缩压,危重病例以新生儿危重病例评分(NCIS)确定;1 mmHg=0.133 kPa;与一般感染组比较,^a $P<0.05$;与脓毒症无心功能障碍组比较,^b $P<0.05$

表2 脓毒症新生儿发生心功能障碍危险因素的多因素 Logistic 回归分析结果

指标	β 值	s_{β}	χ^2 值	OR值	95%CI	P 值
NT-proBNP	0.01	0.02	9.92	8.73	1.54 ~ 5.67	0.00
Tei指数	0.01	0.00	7.81	1.97	1.26 ~ 2.87	0.02
LVEF	1.99	2.11	0.07	0.98	0.96 ~ 1.20	0.36
RV	0.77	0.03	0.86	1.01	0.99 ~ 1.02	0.11
ALB	-0.22	0.13	2.78	1.03	1.01 ~ 1.09	0.09
WBC	0.03	0.04	0.46	0.76	0.59 ~ 0.82	0.49
hs-CRP/ALB	0.63	0.31	4.17	1.87	1.03 ~ 3.40	0.04
PASP	-1.03	0.68	2.25	0.99	0.93 ~ 1.21	0.13

注:NT-proBNP为N末端脑钠肽前体,LVEF为左室射血分数,RV为右室内径,ALB为白蛋白,WBC为白细胞计数,hs-CRP为超敏C-反应蛋白,PASP为肺动脉收缩压,OR为优势比,95%CI为95%可信区间

值(图1;表3):ROC曲线分析显示,NT-proBNP、Tei指数、hs-CRP/ALB对预测脓毒症新生儿心功能障碍均有较好的预测价值(均 $P<0.05$),其中,NT-proBNP以12291.5 ng/L为截点值时,敏感度为80.0%,特异度为79.0%。



注: NT-proBNP 为 N 末端脑钠肽前体, hs-CRP/ALB 为超敏 C-反应蛋白与白蛋白的比值, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 1 各指标预测脓毒症新生儿发生心功能障碍的 ROC 曲线

表 3 各指标对脓毒症新生儿发生心功能障碍的预测价值

指标	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI	P 值	截点值
NT-proBNP	80.0	79.0	0.81	0.84 ~ 0.91	0.00	12 291.5
Tei 指数	74.0	77.0	0.78	0.65 ~ 0.79	0.02	0.45
hs-CRP/ALB	76.0	76.3	0.77	0.61 ~ 0.77	0.04	0.10

注: NT-proBNP 为 N 末端脑钠肽前体, hs-CRP/ALB 为超敏 C-反应蛋白与白蛋白的比值, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间

3 讨论

研究显示, 入住 NICU 的新生儿脓毒性休克发病率为 1.3%, 其中以革兰阴性菌感染为主, 发生率可达 38%, 病死率为 62.5%^[6]; 而心功能障碍则是体现脓毒症发展过程和复苏的动态适应所表现的最复杂的器官功能衰竭之一; 所以开展重症感染 / 脓毒症研究对新生儿有极其重要的意义。

新生儿心功能障碍早期往往无特征性表现, 确诊时常处于心力衰竭晚期, 治疗难度大, 因此早期对患儿心脏功能准确评价, 可为临床选择最佳治疗方案提供依据。脑钠肽 (BNP) 作为一种来源于心室的多肽类物质, 其释放与心室容积扩张、心室压力负荷等有关, 被认为是心室功能不良的一个特异性指标。研究证明, NT-proBNP 作为 BNP 激素原分裂后的 N-末端片段, 其升高水平可以评估心功能障碍程度, 两者呈正相关^[7]。因此, NT-proBNP 可以作为评估病情严重程度的指标, 客观、敏感评价脓毒症患儿的心功能状态。

3.1 NT-proBNP 与脓毒症严重性: 有研究表明, BNP 与 CRP、白细胞介素-1 (IL-1) 水平呈正相关, 提示炎症反应是导致 BNP 过度释放的一个重要因素^[8]。Hartemink 等^[9]在新生大鼠心室肌细胞

培养实验中发现, 注入肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 IL-1 β 后, BNP mRNA 表达水平显著增高, 而使用 p38 丝裂素活化蛋白激酶 (p38MAPK) 抑制剂 SB203580 则有相反的作用^[10]。

前瞻性临床研究显示, 与非脓症患者比较, 脓症患者外周血中 NT-proBNP 水平更高, 相关的心脏收缩功能参数更低^[11]。Wu 等^[12]发现, 脓毒性休克患者血液中 BNP 水平显著高于脓症患者。本研究中脓毒症心功能障碍新生儿 NCIS 评分确定的危重病例比例达 95.9%, 明显高于脓毒症无心功能障碍组和一般感染组, 多表现为气管插管和血糖低于 1.1 mmol/L, 与休克患儿需及时改善机体通气功能有关。脓毒症组 NT-proBNP、hs-CRP/ALB 明显高于一般感染组, 与本课题组前期研究结果一致^[5]; 其中脓毒症心功能障碍组 NT-proBNP 水平明显高于脓毒症无心功能障碍组, 提示 NT-proBNP 与脓毒症严重程度有关, 与赵慧颖等^[13]研究显示 NT-proBNP 水平与序贯器官衰竭评分 (SOFA) 有独立相关性相似, 进一步提示 NT-proBNP 水平与脓毒症严重程度关系密切, 可以用于脓毒症危险程度的分层。

3.2 NT-proBNP 与心功能不全: 脓毒症心功能障碍时心血管功能受累, 由于心室容量负荷或压力负荷增加, 心室肌受到牵张而心室壁张力增加, 储存的 proBNP 即分泌释放 NT-proBNP 和 BNP, 使血中 NT-proBNP 和 BNP 水平增高, 故理论上 NT-proBNP 可以作为反映心室早期功能受损的敏感标志物^[14-15]。而新生儿作为一个特殊群体, 心脏储备能力低、心肌细胞的闰盘及微管功能尚未成熟, 均易导致新生儿心肌因压力过高而受损^[16]。本研究中, NT-proBNP 以 12 291.5 ng/L 为截点值评估脓毒症新生儿发生心功能障碍的敏感度、特异度分别为 80.0% 和 79.0%。

在临床工作中, 脓毒症心功能障碍一般以心排量或 LVEF 下降 (<0.50) 作为临床诊治标准^[17]; 进一步研究显示, 脓毒症心功能障碍中右心功能障碍占 30%, 不同类型心功能障碍之间相互并存, 因此, 单独以 LVEF 下降程度作为评价指标具有临床局限性^[18]。本研究中脓毒症心功能障碍组 RV 较一般感染组明显增大, 考虑与肺动脉压力增高有关, 机械通气、呼气末正压、低氧血症、酸中毒和血管活性药物应用等多种因素均可引起右心功能改变^[7]。本研究中脓毒症患儿几乎均接受气管插管呼吸机辅助通气治疗以改善氧合, 积极扩容改善循环, 并联合血管活性药物。但脓毒症心功能障碍组 PASP、Tei

指数明显高于脓毒症无心功能障碍组, LVEF 明显低于脓毒症无心功能障碍组。脓毒症心功能障碍是一个复杂的动态过程, 连续监测脓毒症患者机体 NT-proBNP 水平, 有助于临床医师尽早识别不典型性心功能障碍。

3.3 NT-proBNP 与脓毒症病死率: Furian 等^[19]通过研究严重脓毒症和脓毒性休克心室功能障碍与预后的关系显示, 左室收缩、舒张及右心功能障碍均与不良预后相关。用床旁超声心动图动态评估单独存在左室或右室功能不全患者的随访研究显示, LVEF、二尖瓣舒张早期血流峰速度/二尖瓣环根部舒张早期运动峰速度 (E/E')、三尖瓣环收缩期位移 (TAPSE) 显著改善, 证实脓毒症心功能障碍的可逆性^[20]。本研究中死亡的 5 例脓毒症患者均符合脓毒症心功能障碍诊断标准, 而一般感染组无死亡病例, 与 Wang 等^[21]的荟萃分析结果相似, BNP 或 NT-proBNP 水平升高程度是脓毒症死亡强有力的预测评估指标。

综上所述, NT-proBNP 可作为早期心功能障碍的标志物, 结合床旁超声心动图等可快速诊断脓毒症新生儿心功能障碍, 更好地指导临床医师及早应用血管活性药物, 改善患儿心功能, 提高治疗效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191 (10): 1147-1157. DOI: 10.1164/rccm.201412-2323OC.
- [2] Cheng H, Fan WZ, Wang SC, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin I for the prognostic utility in elderly patients with severe sepsis or septic shock in intensive care unit: a retrospective study [J]. *J Crit Care*, 2015, 30 (3): 654. e9-14. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.12.008.
- [3] 中华医学会儿科学分会急救学组, 中华医学会急诊医学分会儿科学组, 中国医师协会儿童重症医师分会. 儿童脓毒性休克 (感染性休克) 诊治专家共识 (2015 版) [J]. *中国小儿急救医学*, 2015, 22 (11): 739-743. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2015.11.001.
First AID Group, Pediatrics Branch, Chinese Medical Association, Pediatrics Section, Emergency Medical Branch, Chinese Medical Association, Chinese Physician Association of Child Critical Physicians. Expert consensus on diagnosis and treatment of septic shock in children (septic shock) (2015 edition) [J]. *Chin Pediatr Emerg Med*, 2015, 22 (11): 739-743. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2015.11.001.
- [4] 邱如新, 杨莉. 新生儿危重病例评分与美国新生儿急性生理学评分围产期补充 II 预测危重新生儿死亡风险比较 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2012, 27 (1): 42-44.
Qiu RX, Yang L. Comparison of neonatal critical illness score with score for neonatal acute physiology, perinatal extension, Version II in predicting mortality risk in critically ill neonates [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2012, 27 (1): 42-44.
- [5] 杨春燕, 杨玉军, 李宝云, 等. 超敏 C-反应蛋白与白蛋白比值对早产儿早发感染的诊断价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (2): 173-177. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.017.
Yang CY, Yang YJ, Li BY, et al. The diagnostic value of high-sensitivity C-reactive protein/albumin ratio in evaluating early-onset infection in premature [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (2): 173-177. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.017.
- [6] Kermorvant-Duchemin E, Laborie S, Rabilloud M, et al. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2008, 9 (2): 186-191. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31816689a8.
- [7] 呼邦传, 王宇佳, 葛伟东, 等. 血浆 B 型脑利钠肽联合左室舒张功能障碍对脓毒症休克患者预后的评估 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96 (29): 2295-2300. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.29.003.
Hu BC, Wang YJ, Ge WD, et al. Combination of B-type brain natriuretic peptide with left ventricular diastolic dysfunction for prediction of mortality in the patients with septic shock [J]. *Natl Med J China*, 2016, 96 (29): 2295-2300. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.29.003.
- [8] Shor R, Rozenman Y, Bolshinsky A, et al. BNP in septic patients without systolic myocardial dysfunction [J]. *Eur J Intern Med*, 2006, 17 (8): 536-540. DOI: 10.1016/j.ejim.2006.07.013.
- [9] Hartemink KJ, Twisk JW, Groeneveld AB. High circulating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with greater systolic cardiac dysfunction and nonresponsiveness to fluids in septic vs nonseptic critically ill patients [J]. *J Crit Care*, 2011, 26 (1): 108. e1-8. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.05.002.
- [10] Landesberg G, Levin PD, Gilon D, et al. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: no correlation with inflammatory cytokines in real-life clinical setting [J]. *Chest*, 2015, 148 (1): 93-102. DOI: 10.1378/chest.14-2259.
- [11] Pandompattam G, Kashani K, Vallabhajosyula S. The role of natriuretic peptides in the management, outcomes and prognosis of sepsis and septic shock [J]. *Rev Bras Ter Intensiv*, 2019, 31 (3): 368-378. DOI: 10.5935/0103-507X.20190060.
- [12] Wu JR, Chen IC, Dai ZK, et al. Early elevated B-type natriuretic peptide levels are associated with cardiac dysfunction and poor clinical outcome in pediatric septic patients [J]. *Acta Cardiol Sin*, 2015, 31 (6): 485-493. DOI: 10.6515/acs20141201e.
- [13] 赵慧颖, 刘方, 吕杰, 等. N 末端前 B 型利钠肽对严重感染及感染性休克患者预后的预测作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2011, 23 (8): 467-470. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.08.007.
Zhao HY, Liu F, Lyu J, et al. The prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with severe sepsis and septic shock [J]. *Chin Crit Care Med*, 2011, 23 (8): 467-470. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.08.007.
- [14] Welisch E, Norozi K, Rauch R. N-terminal pro-brain natriuretic peptide level as a screening tool for cardiac involvement in paediatric diseases of extracardiac origin [J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100 (9): 723-730. DOI: 10.1007/s00392-011-0317-0.
- [15] Fradley MG, Larson MG, Cheng S, et al. Reference limits for N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in healthy individuals (from the Framingham Heart Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108 (9): 1341-1345. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.06.057.
- [16] Akhavein F, St-Michel EJ, Seifert E, et al. Decreased left ventricular function, myocarditis, and coronary arteriolar medial thickening following monocrotaline administration in adult rats [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2007, 103 (1): 287-295. DOI: 10.1152/japplphysiol.01509.2005.
- [17] Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36 (2): 222-231. DOI: 10.1007/s00134-009-1738-3.
- [18] Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010, 23 (7): 685-713; quiz 786-788. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
- [19] Furian T, Aguiar C, Prado K, et al. Ventricular dysfunction and dilation in severe sepsis and septic shock: relation to endothelial function and mortality [J]. *J Crit Care*, 2012, 27 (3): 319. e9-15. DOI: 10.1016/j.jcrc.2011.06.017.
- [20] Etchecopar-Chevreuril C, François B, Clavel M, et al. Cardiac morphological and functional changes during early septic shock: a transesophageal echocardiographic study [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34 (2): 250-256. DOI: 10.1007/s00134-007-0929-z.
- [21] Wang J, Ji W, Xu Z, et al. Clinical significance of plasma levels of brain natriuretic peptide and cardiac troponin T in patients with sepsis [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11 (1): 154-156. DOI: 10.3892/etm.2015.2863.

(收稿日期: 2019-11-22)