

- 84-89.
- [10] LIM H, KIM E, LIM CH, et al. Relationships between fractional exhaled nitric oxide levels and FEF25%-75% in children with asthma[J]. Allergy Asthma Respir Dis, 2016, 4(1):14.
- [11] 叶泽慧, 黄英. 性别对肥胖哮喘患儿吸入糖皮质激素后肺功能的影响[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(12):1723-1726.
- [12] 王莉, 鲁正荣, 夏万敏, 等. 哮喘儿童支气管舒张试验中大小气道功能指标变化对比研究[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(5):450-453.
- [13] 周妍卉, 鲁军体. 不同临床时期哮喘患者小气道功能的变化及其临床意义[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(22):2714-2717.
- [14] 沈立新, 赵福良, 夏振伟. 哮喘缓解期患儿小气道功能的监测及临床意义[J]. 西部医学, 2017, 29(9):1225-1228.
- [15] 魏文凭, 张晗, 尚云晓. 肺功能检查在儿童难治性肺炎支原体肺炎诊疗中的意义[J]. 国际儿科学杂志, 2016, 43(5):413-416.
- [16] 周彩丽, 刘宗伟, 周清霞, 等. 肺炎支原体对支气管哮喘患儿肺功能的影响[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(7):762-764.
- [17] 鲁正荣, 艾涛, 樊映红, 等. 肌注维生素 D3 对儿童支气管哮喘小气道病变的影响[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(9):648-652.
- [18] 杨哲, 宋欣, 李硕, 等. 支气管哮喘控制患儿小气道功能状况及影响因素分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(16):1244-1247.
- [19] 白艳君. 不同性别及年龄哮喘儿童大气道与小气道指标间相关性研究[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(4):704-706, 710.
- [20] 陈泓伶, 谢庆玲, 贺海兰, 等. 哮喘儿童肺通气功能检测的临床分析[J]. 中国临床新医学, 2014, 7(4):305-310.

(收稿日期:2017-09-17, 修回日期:2017-12-11)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.06.012

◇临床医学◇

血浆氮末端脑利钠肽前体检测在左向右分流型先天性心脏病 婴儿合并肺炎时的临床意义

赵胜¹, 江荣¹, 张慧²

作者单位:¹安徽省儿童医院(安徽医科大学附属省儿童医院)心内科, 安徽 合肥 230051;

²安徽省妇幼保健院儿科, 安徽 合肥 230001

基金项目:安徽省卫计委科研计划项目(13FR020)

摘要:目的 探讨血浆氮末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)在左向右分流型先天性心脏病(CHD)婴儿患肺炎时的临床意义。方法 选择2015年2月至2016年4月安徽省儿童医院心内科收治的45例左向右分流型CHD病合并肺炎的婴儿(年龄1~12个月)纳入研究。根据改良Ross评分分为无心力衰竭(心衰)和轻、中、重度心衰。根据CHD结构异常情况,分为单一畸形和复合/复杂畸形。另选择同期同年健康婴儿12例为对照组。检测入院和出院时所有婴儿的NT-proBNP水平和改良Ross评分。结果 入院时,无心衰者15例,轻、中、重度心衰婴儿分别为13例、13例和4例;单一畸形者21例,复合/复杂畸形者24例。治疗中,死亡和放弃治疗各1例,均为复合/复杂畸形婴儿。出院时,无心衰者37例,轻度心衰者6例,无中度及重度心衰婴儿;单一畸形者21例,复合/复杂畸形者22例。入院时,各级心衰婴儿间NT-proBNP的对数lg(NT-proBNP)水平比较,重度心衰高于中度心衰($P=0.018$),中度和轻度心衰高于无心衰和对照组($P<0.001$),复合/复杂畸形婴儿中、重度心衰构成比高于单一畸形婴儿($P<0.001$)。出院时,轻度心衰婴儿lg(NT-proBNP)高于无心衰和对照组(均为 $P=0.001$),复合/复杂畸形婴儿心衰构成比依然高于单一畸形婴儿,差异有统计学意义($P=0.010$)。入院和出院时所有婴儿NT-proBNP和改良Ross评分均呈正相关($r_s=0.777, P<0.001$ 和 $r_s=0.646, P<0.001$)。结论 lg(NT-proBNP)可以反映左向右分流型CHD婴儿心力衰竭的严重程度,复合或复杂型左向右分流型CHD婴儿患肺炎时更易出现严重心力衰竭和难于治疗。

关键词: N-端脑利钠肽前体; 先天性心脏病; 心力衰竭; 婴儿

Clinical application of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in infants with left-to-right shunt congenital heart disease combined with pneumonia

ZHAO Sheng¹, JIANG Rong¹, ZHANG Hui²

Author Affiliations: ¹Department of Cardiovascular Medicine, Anhui Provincial Children's Hospital(Children's Hospital Affiliated to Anhui Medical University), Hefei, Anhui 230051, China; ²Department of Pediatrics, Anhui Maternal and Child Health Care Hospital, Hefei, Anhui 230001, China

Abstract: Objective To investigate the clinical application of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in infants with left-to-right shunt congenital heart disease (CHD) combined with pneumonia. **Methods** Forty-five infants with left-to-right shunt CHD combined with pneumonia, who were aged 1 to 12 months and hospitalized in Department of Cardiovascular Medicine of Anhui Provincial Children's Hospital from February 2015 to April 2016, were enrolled into the study. According to the numeral value of modified Ross score, heart failure (HF) was classified into without HF, light HF, medium HF and severe HF, and according to specific anatomy, cardiac malformation was classified as single and composite/complex malformation. Twelve healthy infants with the same age during the corresponding time were included in the control group. The level of NT-proBNP and numeral value of modified Ross score were detected in all infants on admission and at discharge. **Results** On admission, there were 15 cases without HF, 13 cases with light HF, 13 cases with medium HF and 4 cases with severe HF. Among them, 21 cases had single malformation, while 24 cases had composite/complex malformation. Neither medium nor severe HF infants were found at discharge, but there were 37 cases without HF and 6 cases with light HF. And among them, there were 21 cases of single malformation and 22 cases of composite/complex malformation. On admission, the level of logarithm of NT-proBNP $\lg(\text{NT-proBNP})$ was higher in infants with severe HF than with medium HF ($P = 0.018$), and higher in infants with medium and light HF than without HF and control group ($P < 0.001$). The proportion of medium or severe HF was higher in infants with composite/complex malformation in comparison with those with single malformation ($P < 0.001$). At discharge, the level of $\lg(\text{NT-proBNP})$ was higher in infants with light HF than infants without HF or the control group (all $P = 0.001$). The proportion of HF was still statistically higher in infants with composite/complex malformation than infants with single malformation, and the difference was statistically significant ($P = 0.010$). There were 1 case of death and 1 case of abandoning therapy, who were both infants with composite/complex malformation. In all infants with left-to-right CHD, the levels of NT-proBNP and modified Ross score showed significantly positive correlation (on admission: $r_s = 0.777$, $P < 0.01$; at discharge: $r_s = 0.646$, $P < 0.01$). **Conclusion** The level of $\lg(\text{NT-proBNP})$ can reflect the severity of heart failure in infants with left-to-right CHD. And infants with complex or composite left-to-right CHD when suffering from pneumonia are much easier to present severe HF and more difficult to treat. **Key words:** N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Congenital heart disease; Heart failure; Infant

左向右分流型先天性心脏病是婴儿期最常见的先天性心脏病(CHD)类型,包括室间隔缺损(VSD)、房间隔缺损(ASD)、动脉导管未闭(PDA)、房室隔缺损(AVSD)等。由于心脏畸形的存在,使得患儿心脏负担加重,易于出现心力衰竭(心衰),加重病情。脑利钠肽(BNP)是因心室压力负荷和容量负荷超重,由心室肌分泌的神经激素,心衰时明显升高,并已经作为心衰的标志物应用于临床。本文以与BNP具有相同临床意义的N-端脑利钠肽前体(NT-proBNP)作为检测指标,研究其在婴儿期左向右分流型CHD合并肺炎时的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取安徽省儿童医院心内科2015年2月至2016年4月收治的45例患左向右分流型CHD且均合并肺炎婴儿(年龄1~12个月,平均4.48个月),其中男24例,女21例;另选取同期儿保科健康体检婴儿12例(年龄1~12个月,平均6.03个月)作为正常对照组,其中男8例,女4例。45例CHD婴儿均经彩色多普勒超声心动图确诊,病种为VSD、ASD、PDA,完全性房室隔缺损(CAVSD)、完全性肺静脉异位引流(TAPVC)。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,征得患儿家长同意并签署知情同意书。

1.2 方法 所有入选患儿均有咳嗽、部分患儿有喘

息及发热等症状,肺部均可闻及细湿啰音,符合肺炎诊断标准,均给予抗感染、雾化吸入化痰、激素和/或气道解痉剂治疗,部分重症患儿还使用了静脉用丙种球蛋白、红细胞悬液治疗。入院1h内建立静脉输液通道时,采集微量静脉血0.15 mL,滴入脑利钠肽前体检测卡,之后插入罗氏心脏标志物检测仪(cobas h 232)进行NT-proBNP检测,同时进行改良Ross评分记录,肺炎治愈或好转(咳嗽仅偶尔发生,肺部体征阴性)后,于出院前再次检测NT-proBNP和改良Ross评分记录。

根据改良Ross评分结果,将入院时和出院时婴儿心功能分为四级,即无心衰(0~2分),轻度心衰(3~6分),中度心衰(7~9分),重度心衰(10~12分)。根据心脏结构异常数量和种类分为单一畸形(仅有VSD、ASD、PDA之一者),复合/复杂畸形(包括VSD、ASD、PDA中两种及以上者,CAVSD和TAPVC之一者)。

1.3 统计学方法 采用SPSS 17.0软件包进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,经正态性和方差齐性检验,NT-proBNP对数转换后, $\lg(\text{NT-proBNP})$ 符合进行单因素方差分析,LSD法多重比较;单一畸形与复合/复杂畸形婴儿各级心衰构成比采用 χ^2 检验;入院和出院时的NT-proBNP和改良Ross评分采用双变量Spearman相关系数法进行相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

1 例放弃治疗自动出院,1 例死亡均为复合/复杂畸形婴儿。余 43 例均肺炎治愈或好转出院。涉及出院时数据处理,剔除自动出院者和死亡病例。

2.1 NT-proBNP 在各级心衰婴儿和心脏结构单一或复合畸形时的变化 入院时,无心衰组 15 例,轻度心衰组 13 例,中度心衰组 13 例,重度心衰组 4 例,单一畸形婴儿 21 例、复合/复杂畸形婴儿 24 例。轻、中、重度组心衰婴儿的 lgNT-proBN 水平高于对照组和无心衰婴儿,差异有统计学意义(均 $P < 0.001$),且重度组心衰婴儿高于中度心衰婴儿,差异有统计学意义($P = 0.018$),虽然无心衰组和中度心衰组分别高于对照组和轻度心衰组,但差异无统计学意义(无心衰比对照组, $P = 0.101$;重度心衰比轻度心衰, $P = 0.057$)。复合/复杂婴儿出现不同程度心衰人数多于单一畸形婴儿,且差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 1。出院时,无心衰组 37 例,轻度心衰组 6 例,无中度及重度心衰婴儿。轻度心衰组 lgNT-proBN 水平高于对照组和无心衰组,差异有统计学意义(均为 $P = 0.001$),轻度心衰组婴儿均为复合/复杂畸形,见表 2。

表 1 入院时各级心衰婴儿 NT-proBNP 和心脏结构异常情况比较

组别	例数	入院时/ (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)		结构异常 情况/例	
		NT-proBNP	lg(NT-proBNP)	单一	复合/复杂
对照组	12	379.92 ± 267.02	2.47 ± 0.34	—	—
无心衰组	15	607.53 ± 504.42	2.67 ± 0.31	15	0
轻度心衰组	13	1 931.00 ± 1 227.05	3.21 ± 0.28 ^{ab}	6	7
中度心衰组	13	3 470.85 ± 1 925.56	3.44 ± 0.34 ^{ab}	0	13
重度心衰组	4	7 742.50 ± 1 907.50	3.88 ± 0.12 ^{abc}	0	4
$F(\chi^2)$ 值		—	28.920	(32.019)	
P 值		—	0.000	0.000	

注:—表示此项无数据;与对照组相比^a $P < 0.01$;与无心衰相比^b $P < 0.01$;与中度心衰相比^c $P < 0.05$

表 2 出院时各级心衰婴儿 NT-proBNP 和心脏结构异常情况

组别	例数	出院时/ (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)		结构异常 情况/例	
		NT-proBNP	lg(NT-proBNP)	单一	复合/复杂
对照组	12	379.92 ± 267.02	2.47 ± 0.34	—	—
无心衰组	37	516.41 ± 485.90	2.58 ± 0.34	21	16
轻度心衰组	6	1 543.17 ± 1 008.77	3.09 ± 0.34 ^{ab}	0	6
$F(\chi^2)$ 值		—	7.157	(6.656)	
P 值		—	0.002	0.010	

注:—表示此项无数据;与对照组相比^a $P < 0.01$,与无心衰相比^b $P < 0.01$

2.2 NT-proBNP 和改良 Ross 评分相关分析

NT-proBNP 数值和改良 Ross 评分分值在入院时和出院时均呈正相关(均为 $P < 0.001$),见表 3。

表 3 入院时和出院时 NT-proBNP 和改良 Ross 评分相关分析/ $\bar{x} \pm s$

时间	NT-proBNP/ (pg/mL)	Ross 评分/分	Spearman 相关系数	P 值
入院时	2 451.27 ± 2 417.05	4.47 ± 3.09	0.777	0.000
出院时	659.67 ± 373.13	0.84 ± 1.25	0.646	0.000

3 讨论

B 型脑利钠肽前体(proBNP)是心脏为弥补收缩无力而增大,心腔壁被拉伸时由心脏释放入血液的化学物质,其裂解为等分子量的 BNP 和 NT-proBNP, BNP 进入血液循环后,具有排钠、利尿、血管舒张、阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统及交感神经系统活性等生物学效应,但半衰期短,仅有 20 min, NT-proBNP 虽无生物活性,但半衰期长,为 60 ~ 120 min,临床意义两者相同,但后者受时间因素影响小,可能更利于检测操作。proBNP 在心室负荷和室壁张力增大时大量合成与分泌,目前已作为心衰的诊断标志物而应用于临床。BNP 和 NT-proBNP 还可作为一种判断预后的独立性指标应用于无论有无症状的心衰、冠心病、先天性心脏病、肺动脉高压及瓣膜疾病的病人中^[1-3]。BNP 具有随年龄变化的特点,BNP 出生后 1 ~ 4 d 其水平有着升高之势,患有 CHD 者在出生 4 d 以后稳定于较高水平,无心脏病的婴儿则明显下降^[4],处于自新生儿期至青春期各年龄增长阶段中的健康小儿,NT-proBNP 均呈现出随年龄阶段的生长而下降的趋势^[5]。CHD 是小儿心血管疾病中主要病种,CHD 由于其存在的解剖结构异常,而使心室出现容量和/或压力超负荷,导致 BNP 分泌。有人将 CHD 分为左室容量超负荷组(包括 VSD、PDA 及动脉单干);左室压力超负荷组(包括主动脉缩窄及主动脉瓣狭窄);右室容量超负荷组(包括 ASD、埃勃斯坦畸形);右室压力超负荷组(包括法洛氏四联征、肺动脉瓣狭窄)以及双心室容量超负荷组(包括大动脉转位、艾森门格综合征)五组,并与无心脏疾病的儿童进行比较研究,发现各 CHD 组病儿的 BNP 水平明显高于对照组,而各 CHD 组之间差异无统计学意义^[6]。感染性疾病中,可能因为炎性因子等作用,造成心肌损害,进而引起 BNP 分泌异常,使得 NT-proBNP 可成为预测一些重症感染性疾病转归的指标^[7-8]。

左向右分流型 CHD 是 CHD 中最常见的类型,

容易罹患肺炎和/或心衰而就诊,严重影响小儿健康。有研究显示血浆 BNP 水平与左向右分流型 CHD 患儿心功能密切相关,是评价心功能的有效指标,是诊断左向右分流型 CHD 患儿早期心衰和无症状心衰的敏感指标^[9]。这类疾病中以单一畸形为最多,在一项以患 VSD 的婴幼儿研究中发现,无心衰 BNP 和 NT-proBNP 也是升高的,认为与 VSD 导致的右心室压力增加进而导致血流反向流动有关^[10]。本研究显示 NT-proBNP 与改良 Ross 评分呈正相关,其浓度在各级心衰患儿变化亦呈现出逐级递增之势,符合已发现的变化规律。入院和出院时的无心衰患儿的 lg(NT-proBNP)数值均高于对照组的水平,但差异无统计学意义,可能由于本研究纳入的疾病不仅仅是 VSD 还有其他类型左向右分流型 CHD,造成了 lg(NT-proBNP)虽较无 CHD 的对照组高,但差异无统计学意义,故而不同于却又似支持文献^[10]的结果。CHD 患儿合并肺炎出现心衰时,BNP 浓度明显高于未出现心衰的患儿,故 BNP 可以作为 CHD 合并肺炎出现心衰的诊断指标^[11]。临床上经常可以见到 VSD、ASD 和 PDA 中,两或三种畸形并存的复合型左向右分流型 CHD,以及少量 CAVSD 和肺静脉异位引流等结构复杂的左向右分流型 CHD,使得血流动力学变化较单一畸形复杂,本研究显示这部分患儿在出现心衰时,尤其是重度心衰中的构成比明显高于单一畸形的患儿,出院时心衰未完全纠正的比例亦高于单一畸形患儿,提示这部分患儿合并肺炎时易合并心衰,且较单一畸形者难以治愈。左向右分流型 CHD 由于其血流动力学特点,而存在心脏左室或右室负荷的增加,从而使血液中 BNP 或 NT-proBNP 增加,无论出现心衰与否其水平都会高于无 CHD 患儿,本研究亦显示出如此变化趋势。但目前亦有不同结果的报道,有研究显示在患肺炎但不伴心衰的左向右分流型 CHD 并不引起 BNP 的分泌增加^[12]。有学者^[13]认为尽管 BNP 和 NT-proBNP 可以作为反映心衰程度指标,但大多数文献显示其波动范围较大,目前并无统一的数值作为心衰诊断的标准,故临床操作中仍应个体化对待。本研究支持这一观点,因为在各级心衰患儿间数值存在着较大的交叉区域,虽然 NT-proBNP 总体上与心衰程度呈正相关,但欲对某个体患儿心衰程度做出更为准确的判断,仍需结合临床表现、Ross 评分等综合进行。

综上所述,NT-proBNP 可以反映左向右分流型

CHD 患儿心力衰竭的严重程度,复合或复杂型左向右分流型 CHD 患儿患肺炎时更易出现严重心衰。

参考文献

- [1] BARST RJ, IVY DD, FOREMAN AJ, et al. Four-and seven-year outcomes of patients with congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension (from the REVEAL registry) [J]. The American Journal of Cardiology, 2014, 113(1): 147-155.
- [2] ELASFAR A. Correlation between plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and changes in New York Heart Association functional class, left atrial size, left ventricular size and function after mitral and/or aortic valve replacement [J]. Ann Saudi Med, 2012, 32(5): 469-472.
- [3] POPELOVÁ JR, KOTAŠKA K, TOMKOVÁ M, et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict mortality in adults with congenital heart disease [J]. The American Journal of Cardiology, 2015, 116(9): 1425-1430.
- [4] CANTINOTTI M, PASSINO C, STORTI S, et al. Clinical relevance of time course of BNP levels in neonates with congenital heart diseases [J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(23/24): 2300-2304.
- [5] CASELLI C, RAGUSA R, PRONTERA C, et al. Distribution of circulating cardiac biomarkers in healthy children: from birth through adulthood [J]. Biomarkers Med, 2016, 10(4): 357-365.
- [6] SAHIN M, PORTAKAL O, KARAGÖZ T, et al. Diagnostic performance of BNP and NT-proBNP measurements in children with heart failure based on congenital heart defects and cardiomyopathies [J]. Clin Biochem, 2010, 43(16/17): 1278-1281.
- [7] 傅之妍, 黄斌, 黄韵. PCT 和 NT-proBNP 对脓毒症患儿生存状况的预测价值 [J]. 安徽医药, 2015, 19(3): 513-515.
- [8] 朱磊, 钱同, 张晓文, 等. 手足口病患儿血浆氨基末端脑利钠肽前体及去甲肾上腺素检测的临床意义 [J]. 安徽医药, 2015, 19(8): 1521-1522.
- [9] 张冲, 聂娜娜, 李伟, 等. BNP 对左向右分流型小儿先天性心脏病心功能评价 [J]. 青岛大学医学院学报, 2014, 50(4): 333-335, 338.
- [10] 吴萍, 王玉杰. 室间隔缺损患儿早期心血管功能异常评估与 NT-proBNP 的关系研究 [J]. 儿科科学杂志, 2016, 22(8): 4-6.
- [11] SAMUEL N, HERSHKOVITZ T, BRIK R, et al. Diagnosing heart failure in children with congenital heart disease and respiratory syncytial virus bronchiolitis [J]. The American Journal of Emergency Medicine, 2014, 32(12): 1510-1512.
- [12] 李伟, 毛成刚, 聂娜娜, 等. 先天性心脏病心力衰竭患儿外周血和肽素、BNP 和 CRP 变化及意义 [J]. 青岛大学医学院学报, 2015, 51(1): 19-22.
- [13] EINDHOVEN JA, VAN DEN BOSCH AE, JANSEN PR, et al. The usefulness of brain natriuretic peptide in complex congenital heart disease [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2012, 60(21): 2140-2149.

(收稿日期: 2017-07-09, 修回日期: 2017-11-09)