

引用本文:陈凯权,徐艳,吴铭,等.氨基末端B型尿钠肽前体在早产儿动脉导管未闭诊治中应用[J].安徽医药, 2021, 25(12):2459-2462. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.12.029.



◇临床医学◇

氨基末端B型尿钠肽前体在早产儿动脉导管未闭诊治中应用

陈凯权^{1,2}, 徐艳¹, 吴铭³, 马进², 王军¹

作者单位:¹徐州医科大学附属医院儿科, 江苏 徐州 221000;

²蚌埠医学院第三附属医院儿科, 安徽 宿州 234000;

³徐州医科大学儿科学研究所, 江苏 徐州 221000

通信作者:王军,男,主任医师,教授,硕士生导师,研究方向为危重新生儿, Email: 664586331@qq.com

基金项目:2019年度蚌埠医学院自然科学重点项目(BYKY2019247ZD)

摘要: **目的** 研究氨基末端B型尿钠肽前体(N-Terminal pro B-Type natriuretic peptide, NT-proBNP)在动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)诊断及治疗中的意义,探寻预测血流动力学显著动脉导管未闭(haemodynamically significant PDA, hsPDA)的NT-proBNP阈值。**方法** 选取2019年1月至2020年7月蚌埠医学院第三附属医院收治的115例早产儿作为研究对象。依据出生后3 d心脏彩超检查分为无PDA组(nPDA组)(n=46)、血流动力学显著异常动脉导管未闭组(hsPDA组)(n=38)、无症状性PDA组(asymptomatic PDA, asPDA组)(n=31)。hsPDA组予口服对乙酰氨基酚治疗,复查心脏彩超分为PDA关闭组及未关闭组。监测并比较nPDA、asPDA、hsPDA各组生后3 d NT-proBNP值、关闭组与未关闭组治疗前与治疗后的NT-proBNP值;使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积预测诊断hsPDA的最佳切点。**结果** nPDA、asPDA、hsPDA三组生后3 d NT-proBNP分别为1 859.50(1 508.00, 2 373.50)ng/L、3 213.00(2 987.00, 3 906.00)ng/L、9 830.00(6 251.00, 1 2961.50)ng/L, asPDA组高于nPDA组, hsPDA明显高于asPDA组(均 $P<0.05$)。hsPDA早产儿关闭组与未关闭组治疗前NT-proBNP分别为7 521.00(3 813.00, 9 635.00)ng/L、1 2093.00(10 086.00, 15 651.00)ng/L, 未关闭组明显高于关闭组($P<0.05$);两组治疗后分别为2 039.00(1 423.00, 4 089.00)ng/L、7 365.00(5 609.00, 8 697.00)ng/L, 关闭组明显低于未关闭组($P<0.05$)。生后3 d, 预测hsPDA的NT-proBNP值为9 875.50时, 诊断hsPDA的灵敏度为0.842, 特异度为0.895。**结论** NT-proBNP有助于临床诊断PDA、预测干预时机, 并为hsPDA疗效评估提供帮助。

关键词: 动脉导管未闭; 氨基末端B型尿钠肽前体; 脑钠肽; 对乙酰氨基酚; 婴儿, 早产

Application of NT-proBNP in diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in premature infants

CHEN Kaiquan^{1,2}, XU Yan¹, WU Ming³, MA Jin², WANG Jun¹

*Author Affiliations:*¹Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China; ²Department of Pediatrics, The Third Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Suzhou, Anhui 234000, China; ³Institute of Pediatrics, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Abstract: **Objective** To study the significance of N-Terminal pro B-Type natriuretic peptide (NT-proBNP) in the diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus (PDA), and to explore the NT-proBNP threshold of hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA). **Methods** A total of 115 preterm infants hospitalized in NICU of the Third Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from January 2019 to July 2020 were selected as the research objects. According to the echocardiogram results 3 days after birth, the objects were assigned into non-PDA group (nPDA group, n=46), hemodynamically significant patent ductus arteriosus group (hsPDA group, n=38) and asymptomatic patent ductus arteriosus group (asPDA group, n=31). After oral acetaminophen treatment, hsPDA group was assigned into PDA closed group (closed group) and PDA unclosed group (non-closed group) according to the echocardiogram results. The NT-proBNP values of nPDA, asPDA and hsPDA groups 3 days after birth were monitored and compared. Similarly, the NT-proBNP values of the closed group and the non-closed group before and after treatment were recorded and compared. The area under the receiver operating characteristic curve (ROC) was used to predict and diagnose the optimal tangent point of hsPDA. **Results** The levels of NT-proBNP were 1 859.50 (1 508.00, 2 373.50) ng/L, 3 213.00 (2 987.00, 3 906.00) ng/L, 9 830.00 (6 251.00, 1 2961.50) ng/L in nPDA, asPDA and hsPDA groups on the third day after birth, which was higher in asPDA group than in nPDA group, and higher in hsPDA group than in asPDA group (all $P<0.05$). The levels of NT-proBNP in hsPDA premature infants before treatment were 7 521.00

(3 813.00, 9 635.00) ng/L and 12 093.00 (10 086.00, 15 651.00) ng/L in the closed group and the non-closed group respectively, which was significantly higher in the non-closed group than in the closed group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of NT-proBNP in the two groups were 2 039.00 (1 423.00, 4 089.00) ng/L and 7 365.00 (5 609.00, 8 697.00) ng/L, which was significantly lower in the closed group than in the non-closed group ($P < 0.05$). On the third day after birth, NT-proBNP value which can be used to predict hsPDA was 9 875.50 ng/L, with sensitivity of 0.842 and specificity of 0.895. **Conclusion** NT-proBNP is helpful to carry out the clinical diagnosis and determine the intervention opportunity of PDA, which is also an optional method to predict the therapeutic efficacy of hsPDA.

Key words: Ductus arteriosus, patent; N. Terminal pro B. Type natriuretic peptide (NT-proBNP); B. Type natriuretic peptide; Acetaminophen; Infant, premature

动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)系肺动脉与降主动脉相连的血管通道, 出生后3 d绝大多数足月儿已经关闭, 约30%早产儿不能关闭, 胎龄越小, 关闭率越低, 形成显著血流动力学异常或出现临床症状风险越大^[1], 部分患儿甚至并发呼吸困难恶化、新生儿坏死性小肠结肠炎、脑室周围-脑室内出血等严重并发症^[2]。所以临床出现血流动力学显著动脉导管未闭(hemodynamically significant PDA, hsPDA), 应积极干预^[3], 预防进展为症状性动脉导管未闭(symptomatic PDA, sPDA)。临床多依据心脏彩超诊断PDA, 而PDA患儿超声结果满足以下一项及以上者诊断hsPDA: 检查导管内径 >1.5 mm、左房与主动脉根部直径比 >1.6 、舒张压肺动脉内双向返流等^[4]。但这种单纯基于超声监测导管直径等参数大小诊断hsPDA的手段, 由于操作人员技术水平差异及未充分考虑患儿大小或成熟程度等因素, 仍有相当的局限性。近年来研究发现脑钠肽及氨基末端B型尿钠肽前体(N. Terminal pro B. Type natriuretic peptide, NT-proBNP)浓度与PDA分流量有很好的相关性, 可以用以预测PDA发生风险^[5-6], 用于早产儿PDA的诊治。但由于监测方法不同及缺乏大样本量研究, 尚无权威hsPDA诊断阈值及治疗后导管关闭的切割值。本研究以115例患儿作为对象, 旨在研究NT-proBNP在PDA诊断及治疗中的意义, 探寻预测hsPDA的NT-proBNP阈值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究对象 本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求, 经患儿监护人签署知情同意

书, 选取2019年1月至2020年7月蚌埠医学院第三附属医院新生儿科收治的115例早产儿作为研究对象。纳入标准: 存活并好转出院的早产儿。排除标准: 合并除PDA外的先天性心脏病、窒息、败血症、呼吸衰竭等。

1.1.2 干预方法及分组 出生后3 d完善首次心脏彩超检查, 依据超声结果及临床症状进行分组。PDA已经关闭的患儿列为无PDA组(nPDA组), 46例; 患儿心脏彩超PDA直径 >1.5 mm, 伴有心动过速、宽脉压、心前区听诊时有持续杂音、肝肿大等临床症状, 列为血流动力学显著动脉导管未闭(hsPDA组), 38例; 否则列为无症状性PDA组(asymptomatic patent ductus arteriosus, asPDA组), 31例。以上三组胎龄、体质量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表1。hsPDA组患儿, 予口服对乙酰氨基酚, 15 mg/kg, 每6小时1次, 治疗3 d后复查心脏彩超, PDA关闭列为关闭组, 否则列为未关闭组。

1.2 方法

1.2.1 仪器 本研究采用西门子ACUSON SC2000c彩色超声仪完善心脏彩超检查及Snibe品牌的MAGLUMI 4000 PLUS型全自动化学发光仪及配套试剂进行NT-proBNP检测。

1.2.2 检测 依据NT-proBNP分泌特点, 监测患儿出生后3 d心脏彩超及NT-proBNP值, hsPDA组治疗3 d后(出生后第7天)复查NT-proBNP。

1.2.3 评估 分别对nPDA、asPDA、hsPDA三组首次NT-proBNP值、关闭组与未关闭组治疗前的NT-proBNP值、两组治疗后NT-proBNP值比较; 使用受

表1 nPDA、asPDA、hsPDA组早产儿出生胎龄、体质量及出生后3 d NT-proBNP值比较/ $M(P_{25}, P_{75})$

| 组别 | 例数 | 胎龄/周 | 体质量/kg | 3 d NT-proBNP/(ng/L) |
|--------|----|---------------------|------------------|---|
| nPDA组 | 46 | 33.36(31.57, 35.00) | 1.80(1.45, 2.20) | 1 859.50(1 508.00, 2 373.50) |
| asPDA组 | 31 | 34.00(32.00, 35.00) | 1.75(1.48, 2.10) | 3 213.00(2 987.00, 3 906.00) ^① |
| hsPDA组 | 38 | 32.72(31.00, 34.32) | 1.72(1.40, 2.39) | 9 830.00(6 251.00, 12 961.50) ^{①②} |
| H值 | | 1.894 | 0.104 | 77.448 |
| P值 | | 0.388 | 0.949 | <0.001 |

注: nPDA为无动脉导管未闭, asPDA为无症状性动脉导管未闭, hsPDA为血流动力学显著异常动脉导管未闭, NT-proBNP为氨基末端B型尿钠肽前体。

①与nPDA组比较, $P < 0.05$ 。②与asPDA组比较, $P < 0.05$ 。

试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)预测诊断hsPDA的最佳切点。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0进行统计学分析,不服从正态分布的计量资料采用中位数及下、上四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,两独立样本比较采用Mann-Whitney *U*检验,多个独立样本比较采用Kruskal-Wallis *H*检验,治疗前后组内比较采用Wilcoxon符号秩检验。绘制生后3 d血清NT-proBNP ROC曲线,计算AUC、灵敏度、特异度及约登指数,分析其诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 nPDA、asPDA、hsPDA组首次NT-proBNP值比较 三组生后3 d NT-proBNP值差异有统计学意义($P < 0.001$),asPDA组高于nPDA组,hsPDA组明显高于asPDA组(均 $P < 0.05$),见表1。

2.2 hsPDA早产儿关闭组与未关闭组治疗前后NT-proBNP值比较 hsPDA组患儿治疗前后关闭组NT-proBNP值均显著低于未关闭组($P < 0.001$),见表2。hsPDA组治疗前NT-proBNP值为9 830(6 251, 12 961)ng/L,治疗后降为4 972(2 011.25, 7 480.25)ng/L($Z = -5.373, P < 0.001$)。

表2 血流动力学显著异常动脉导管未闭(hsPDA)早产儿关闭组与未关闭组治疗前后氨基末端B型尿钠肽前体(NT-proBNP)值比较/[ng/L, $M(P_{25}, P_{75})$]

| 组别 | 例数 | 治疗前NT-proBNP | 治疗后NT-proBNP |
|------|----|-------------------------------------|----------------------------------|
| 关闭组 | 19 | 7 521.00 (3 813.00, 9 635.00) | 2 039.00 (1 423.00, 4 089.00) |
| 未关闭组 | 19 | 12 093.00 (10 086.00, 15 651.00) | 7 365.00 (5 609.00, 8 697.00) |
| Z值 | | -4.014 | -4.861 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 |

2.3 预测诊断hsPDA的阈值 生后3 d,血清NT-proBNP预测hsPDA的AUC为0.881,NT-proBNP为9 875.50 ng/L,此值预测诊断hsPDA的灵敏度为0.842,特异度为0.895,约登指数为0.737,见图1。

3 讨论

早产儿PDA作为一条异常血管通道,当发生血流动力学显著改变,诊断hsPDA,可出现心脏杂音加重、脉压差增大、氧依赖、喂养不耐受等临床症状^[7]。所以多数临床医生选择hsPDA作为干预指征。而超声是临床诊断、预测大中型PDA主要手段^[8-9],但鉴于医生水平差异、主观因素影响、部分参数检测技术要求较高等,干扰检查准确性,所以超声预测PDA治疗时机及预后评估仍有一定局限性。

临床研究发现当心室壁扩张,心肌细胞受到牵拉,细胞颗粒增加分泌脑钠肽前体原(preproBNP),

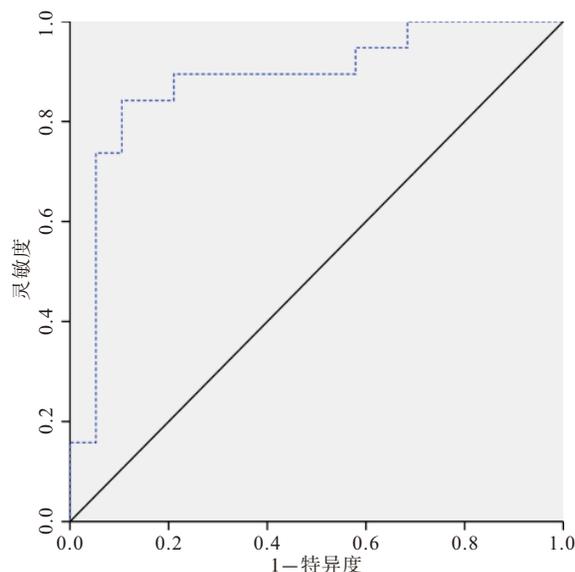


图1 受试早产儿NT-proBNP值的ROC曲线图

preproBNP裂解成脑钠肽和NT-proBNP,已常规应用于心功能衰竭的早期诊断和风险分层^[10-12]。相较于脑钠肽,NT-proBNP半衰期更长,血清浓度稳定性好,所以应用心脏彩超联合NT-proBNP可更有效协助心脏衰竭及先天性心脏病诊治^[13]。Nir等^[14]曾经对690例18岁以下儿童的NT-proBNP分泌特点进行回顾性研究发现:无PDA患儿生后1 d NT-BNP值达到峰值,以后逐渐下降,这可能与患儿出生初肺动脉压较高及心室负荷大有关,而PDA患儿出生当天就明显升高,1周内逐渐增加^[15]。本研究中发现,生后3 d asPDA、hsPDA两组患儿较nPDA组的NT-proBNP值明显增高,这与NT-proBNP分泌特点相符。且生后3 d,hsPDA组NT-proBNP明显高于asPDA组,表明NT-proBNP浓度与PDA大小及分流程度呈正相关^[16],且有相关临床研究表明NT-proBNP值越大,需要手术治疗风险越高^[17],但由于缺少大样本的研究,预测hsPDA的NT-proBNP阈值尚缺乏统一标准。本研究通过ROC曲线预测hsPDA的临界值为9 875.50 ng/L,与Farombi-Oghuvbu等^[18]研究预测的临界值11 395 ng/L接近,且灵敏度达84.2%,特异度89.5%。

本研究采用对乙酰氨基酚治疗hsPDA,多项Meta分析表明无论使用对乙酰氨基酚与布洛芬、还是布洛芬与吲哚美辛,虽然药物不同,但可能对胃肠道、肾脏等产生不良反应风险均存在^[19-20]。国外已有学者开展使用脑钠肽指导吲哚美辛治疗早产儿PDA的研究,降低了药物应用时间和剂量,而关闭率无明显差别^[21]。本研究hsPDA组患儿经药物干预后NT-proBNP大幅下降,而张永生等^[22]通过监测发现外科微创手术后患儿NT-proBNP也出现快速下降,两组内外科不同的研究均表明应用NT-proB-

NP指导PDA干预治疗、探寻PDA关闭的阈值是可行的,但仍需更深入的实验研究加以验证。

PDA是早产儿常见并发症,hsPDA可造成病儿血流动力显著异常,由于心脏超声的局限性,使部分病儿接受过度干预,部分病儿延误了治疗,产生不良后果。本研究表明NT-proBNP联合心脏彩超检查,可更及时、准确协助PDA诊断,在治疗过程中,又可协助预测PDA关闭可能性,为早产儿PDA的诊治、预后判定提供了新的评估手段。

参考文献

- [1] 季小红, 苗治晶, 吕燕, 等. 极早期和早期早产儿预后评估[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(4):546-549.
- [2] 陆丹芳, 刘云峰, 童笑梅. 早产儿动脉导管未闭的临床特点及其心脏血流动力学研究[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(3): 187-193.
- [3] 陈俊, 田鸾英, 吴本清, 等. 对乙酰氨基酚治疗早产儿症状性动脉导管未闭的多中心随机对照研究[J]. 广东医学, 2019, 40(4):535-538.
- [4] EL-MASHAD ER, EL-MAHDY H, AMROUSY DEL, et al. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates[J]. European Journal of Pediatrics, 2017, 176(2):233-240.
- [5] 曾雅丽, 黄鹏, 刁诗光, 等. 早期预测早产儿动脉导管未闭的临床指标研究[J]. 安徽医药, 2019, 23(8):1550-1554.
- [6] OCCHIPINTI F, DE CAROLIS MP, DE ROSA G, et al. Correlation analysis between echocardiographic flow pattern and N-terminal-pro-brain natriuretic peptide for early targeted treatment of patent ductus arteriosus[J]. Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine, 2014, 27(17):1800-1804.
- [7] POURARIAN S, SHARMA D, CHERIKI S, et al. To evaluate the prevalence of symptomatic and non-symptomatic ductus arteriosus and accuracy of physical signs in diagnosing PDA in preterm infants using blinded comparison of clinical and echocardiographic findings during the first week of life: a prospective observational study from Iran[J]. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2017, 30(14):1666-1670.
- [8] KINDLER A, SEIPOLT B, HEILMANN A, et al. Development of a diagnostic clinical score for hemodynamically significant patent ductus arteriosus[J]. Frontiers in Pediatrics, 2017, 5: 280.
- [9] 房亮, 邢飞, 王雪燕, 等. 超声评估早产儿动脉导管未闭对体循环的影响[J]. 广东医学, 2019, 40(10):1428-1432.
- [10] 武育蓉, 陈树宝, 孙锬, 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] 孙琪青, 李莹莹, 王芳洁, 等. 儿童心肌病 230 例临床特点及预后影响因素分析[J]. 安徽医药, 2020, 24(2):308-312.
- [12] MUELLER C, MCDONALD K, DE BOER RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations[J]. European Journal of Heart Failure, 2019, 21(6): 715-731.
- [13] SUGIMOTO M, KUWATA S, KURISHIMA C, et al. Cardiac biomarkers in children with congenital heart disease[J]. World Journal of Pediatrics, 2015, 11(4): 309-315.
- [14] NIR A, LINDINGER A, RAUH M, et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies[J]. Pediatric Cardiology, 2009, 30(1):3-8.
- [15] 黄慧洁, 崔树利, 王志杰, 等. N-端脑钠肽前体水平监测在早产儿动脉导管未闭诊断评估中的作用[J]. 重庆医学, 2016, 45(23):3258-3260.
- [16] KÖNIG K, GUY KJ, DREW SM, et al. B-type and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides are equally useful in assessing patent ductus arteriosus in very preterm infants[J/OL]. Acta Paediatr, 2015, 104(4):e139-e142. DOI: 10.1111/apa.12892.
- [17] 董力杰, 张英琦, 宋晓燕, 等. 动态监测氨基末端脑钠肽前体与早产儿动脉导管未闭治疗相关性的临床研究[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(12):927-931.
- [18] FAROMBI-OGHUVBU I, MATTHEWS T, MAYNE PD, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2008, 93(4):F257-F260.
- [19] 张鹏, 孟靓靓, 程国强. 口服布洛芬治疗早产儿动脉导管未闭疗效和安全性的 meta 分析[J]. 中华围产医学杂志, 2013, 16(5):266-273.
- [20] 曾缘缘, 许静. 对乙酰氨基酚与布洛芬治疗早产儿动脉导管未闭有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(23):2914-2920.
- [21] ATTRIDGE JT, KAUFMAN DA, LIM DS. B-type natriuretic peptide concentrations to guide treatment of patent ductus arteriosus[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2009, 94(3): F178-F182.
- [22] 张永生, 顾海涛, 陆凤霞, 等. 极低出生体重早产儿动脉导管未闭的手术和监测[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(7):1034-1037, 1051.

(收稿日期:2020-08-25,修回日期:2020-10-07)