

论著·临床研究

先天性心脏病肺动脉高压患儿左室舒张功能 与血浆脑利钠水平的相关性研究

崔华¹ 胡亦新¹ 封志纯²

(1. 解放军总医院南楼心血管二科, 北京 100853; 2. 北京军区总医院附属八一儿童医院, 北京 100700)

[摘要] **目的** 探讨先天性心脏病(CHD)合并肺动脉高压(PAH)患儿脑利钠肽(BNP)水平及与左室舒张功能的关系。**方法** 对95例CHD继发有PAH的患儿和42例无PHA的CHD患儿(对照组)的多普勒超声心动图资料与其血浆BNP水平进行对比分析。**结果** 与对照组相比, PAH组的左室舒张末内径(LVDd)、右室舒张末内径(RVDd)和肺动脉内径(PAd)明显增大($P < 0.05$), 三尖瓣返流(VTR)速度增快及肺动脉收缩压(PASP)升高($P < 0.05$)。与对照组比较, PASP组患儿二尖瓣口多普勒血流频谱A峰流速(AV)、A峰流速积分(AVI)和E峰流速积分(EVI)及AV/EV和AVI/EVI比均逐渐明显增大($P < 0.01$); 左室等容舒张时间明显延长(LIVRT)($P < 0.05$)。血浆BNP水平随着PASP增高而升高, 与对照组相比差异有显著性($P < 0.01$)。PAH组先心病患儿其肺动脉压与二尖瓣口血流频谱AV/EV比值呈正相关($P < 0.01$), 二尖瓣口血流参数与血浆BNP水平亦呈正相关($P < 0.01$)。**结论** CHD合并PAH患儿左室舒张功能与血浆BNP水平呈正相关; BNP在PAH引起左室舒张功能障碍的发生发展过程中发挥了重要作用。 [中国当代儿科杂志, 2010, 12(1): 13-16]

[关键词] 先天性心脏病; 肺动脉高压; 左室功能; 脑利钠肽; 儿童

[中图分类号] R541.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2010)01-0013-04

Correlation between left ventricular diastolic function and plasma natriuretic peptide level in children with pulmonary artery hypertension secondary to congenital heart disease

CUI Hua, HU Yi-Xin, FENG Zhi-Chun. Second Department of Cardiology, General Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100853, China (Email: bjcuishua@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To study the plasma natriuretic peptide (BNP) level in children with pulmonary artery hypertension (PAH) secondary to congenital heart disease (CHD) and its correlation with left ventricular diastolic function. **Methods** Doppler echocardiography was performed on 95 CHD children with PAH (PAH group) and on 42 CHD without PAH (control group). The plasma BNP level was measured using radioimmunity assay. **Results** Doppler echocardiography showed that the left ventricular end-diastolic diameter (LVDd), the right ventricular diameter end-diastolic (RVDd), and the pulmonary artery diameter (PAd) increased significantly in the PAH group compared with those in the control group ($P < 0.05$). The PAH group had higher velocity of tricuspid regurgitation (VTR) and higher pulmonary artery systolic pressure (PASP) than the control group ($P < 0.05$). The PAH group also had higher mitral A peak velocity (AV), higher mitral A peak velocity integral (AVI), higher E peak velocity intgral (EVI), and higher ratio of mitral AV to mitral E peak velocity (EV) and AVI/EVI ratio as well as prolonged left ventricular volumetric relaxation time than the control group. PASP was positively correlated with the AV/EV ratio ($P < 0.05$). The plasma BNP level in the PAH group increased significantly compared with that in the control group. In the PAH group, the plasma BNP level was positively correlated with the pulmonary artery pressure and the ratio of AV/EV. **Conclusions** The left ventricular diastolic function is positively correlated with the plasma BNP level in children with PAH secondary to CHD. BNP may play an important role in the generation and development of left ventricular diastolic dysfunction induced by PAH.

[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12(1): 13-16]

Key words: Congenital heart disease; Pulmonary artery hypertension; Left ventricular function; Natriuretic peptide; Child

先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 合并肺动脉高压 (pulmonary arteryhypertension, PAH) 的患儿常伴有急性或慢性的血液动力学异常及术后的低心排量,它们是导致 CHD 患儿死亡的主要并发症,而低心排量的主要原因是左心功能受损,目前采用无创超声彩色多普勒技术评估 CHD 患儿是否合并 PAH 以及 PAH 对左室形态和功能的影响显得尤为重要。近年来脑利钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 在心功能不全诊断、治疗及预后的评价中日益得到广泛应用^[1],但有关 BNP 在小儿 CHD 合并 PAH,尤其是合并左室舒张功能不全的研究报道很少,为此,我们研究了 CHD 合并不同程度的 PAH 患儿 BNP 水平及与左室舒张功能的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2002 年 7 月至 2007 年 3 月收治的 CHD 合并 PAH 的患儿 95 例 (PAH 组),男 65 例,女 30 例,年龄 27 d 至 12 岁,平均 1.3 ± 6.4 月;室间隔缺损 (VSD) 28 例,动脉导管未闭 (PDA) 24 例,房间隔缺损 (ASD) 14 例,ASD 合并 PDA 18 例,完全性房室通道 (CAVC) 6 例,VSD 合并 ASD 5 例。均经多普勒超声检查证明继发有 PAH。对照组 42 例,其中男 29 例,女 13 例;年龄 10 d 至 9 岁,平均 1.7 ± 3.4 月;VSD 19 例,PDA 15 例,ASD 5 例,ASD 合并 PDA 3 例;均经多普勒超声检查证实未合并 PAH。

1.2 PAH 测定和分级

1.2.1 PAH 的判定 本研究采用 Acuson 128 XP 彩色超声心动图:取心尖四腔切面,于右房侧探及测定反流血流速度,用 Stephen 等^[2]提出的简化方程 $\Delta P = 4V^2$ 计算跨瓣压差〔右室压与右房压 (SRAP) 之差〕,在无右室流出道梗阻及肺动脉狭窄时,肺动脉压力 (PASP) = SRAP + ΔP ,PASP > 30 mmHg 时,定义为 PAH^[3]。

1.2.2 PAH 的分度 当右房大小分别为正常、轻度、明显扩大时,超声多普勒诊断三尖瓣返流分别

为轻、中、重度时,SRAP 分别 >5 mmHg、>10 mmHg、>15 mmHg (1 mm Hg = 0.133 kPa),根据公式 $PASP = SRAP + \Delta P$ 估算出肺动脉压力,参考刘凤英等^[4]的报道并根据本研究的具体数据特点将 PAH 分为轻、中、重度。轻度:PASP 30 ~ 39 mmHg;中度:PASP 40 ~ 69 mmHg;重度:PASP ≥ 70 mmHg。

1.3 左室舒张功能的评价

仪器为 Acuson 128XP 彩色电脑声像仪,探头频率 3.5 ~ 5 MHz,配以同步心电图描记。先以标准左心长轴切面测量左室舒张末前后径 (LVDd),右室舒张末前后径 (RVDd),以标准心尖四腔切面测量舒张末左右心室最大横径及长径。按照文献^[4]描述的方法,于标准心尖四腔切面测量二尖瓣口血流频谱 E 峰值流速 (EV)、A 峰值流速 (AV)、A 峰流速积分 (AVI)、E 峰流速积分 (EVI)、E 峰减速时间 (DT),计算左室等容舒张时间 (LIVRT) (心电图 Q 波至二尖瓣口血流频谱开始的时间与 Q 波至主动脉口血流频谱结束时间的差值)。左室舒张末内径 > 正常对照值时判为左室重塑。

1.4 血浆 BNP 水平的测定

所有患儿均于入院后 2 d 内清晨采集外周静脉血,试管中加 EDTA 及抑肽酶,摇匀,4℃ 低温离心,分离血浆,应用放射免疫方法测定血浆 BNP 浓度。

1.5 统计学方法

用统计学分析软件 SPSS 10.0 进行统计学分析。实验数据用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组比较采用 *t* 检验,组间两两比较采用 *q* 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 超声心动图的检测结果

与对照组相比,PAH 组的 LVDd、RVDd、肺动脉内径 (PAd) 明显增大 ($P < 0.05$),三尖瓣返流 (VTR) 速度增快及 PASP 压力升高 ($P < 0.05$),右房内径 (RA) 增大不明显。见表 1。

表 1 各组超声心动图的检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVDd (mm)	RA (mm)	RVDd (mm)	PAd (mm)	VTR (m/s)	PASP (mmHg)
对照组	42	17.21 $\pm$ 0.53	12.08 $\pm$ 1.15	8.94 $\pm$ 0.79	8.72 $\pm$ 0.60	—	—
PHA 组							
轻度	33	18.74 $\pm$ 1.74 ^a	12.93 $\pm$ 1.45	13.13 $\pm$ 2.18 ^a	12.35 $\pm$ 1.47 ^a	2.96 $\pm$ 0.76	34.21 $\pm$ 5.69
中度	42	22.03 $\pm$ 2.42 ^a	12.76 $\pm$ 0.60	15.77 $\pm$ 2.10 ^a	14.52 $\pm$ 0.89 ^a	4.09 $\pm$ 0.37 ^{a,b}	55.91 $\pm$ 2.57 ^{a,b}
重度	20	24.05 $\pm$ 2.71 ^a	13.91 $\pm$ 1.21	17.99 $\pm$ 2.43 ^a	16.91 $\pm$ 1.17 ^a	4.99 $\pm$ 0.25 ^{a,b}	80.91 $\pm$ 9.79 ^{a,b}
F 值		80.47	3.008	142.18	364.71	108.46	406.16
P 值		0.000	0.053	0.000	0.000	0.000	0.000

a: 与对照组比较, $P < 0.05$; b: 与轻度 PHA 组比较, $P < 0.05$

2.2 多普勒检测结果

与对照组比较,PAH 3个亚组二尖瓣口血流多普勒频谱 AV、AVI、EVI 及 AV/EV、AVI/EVI 均明显增大($P<0.01$);LIVRT 明显延长($P<0.05$);EV 及 DT 无明显改变($P>0.05$)。见表2。

2.3 血浆BNP水平的检测结果

血浆BNP水平随着PASP呈轻、中、重度增高而升高,与对照组相比差异有显著性($P<0.05$ 或 0.01)。见表3。

表2 各组二尖瓣口血流多普勒频谱检测结果 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	EV (m/s)	AV (m/s)	AVI (ms)	EVI (ms)	AV/EV	AVI/EVI	DT (ms)	LIVRT (ms)
对照组	42	87.0±25.4	53.1±27.6	2.8±1.7	5.6±1.8	0.69±0.29	0.49±0.21	99±34	54.1±28.1
PAH组									
轻度	33	102.4±34.4	81.0±24.0 ^a	10.8±1.3 ^a	12.1±4.9 ^a	0.95±0.32 ^a	0.89±0.27 ^a	91±43	88.2±45.5 ^a
中度	42	109.7±36.0	96.0±32.4 ^{a,b}	20.0±2.1 ^{a,b}	12.9±4.3 ^a	1.99±0.42 ^{a,b}	1.65±0.51 ^{a,b}	90±41	121.9±55.6 ^{a,b}
重度	20	117.2±32.5	121.0±36.3 ^{a,c}	61.1±2.7 ^{a,c}	15.9±3.4 ^{a,c}	3.11±0.66 ^{a,c}	3.88±0.79 ^{a,c}	87±34	144.2±62.6 ^{a,c}
F值		0.308	34.38	29.89	40.75	203.44	364.72	0.576	27.59
P值		0.736	0.000	0.000	0.000	0.000	0.003	0.632	0.000

a:与对照组比较, $P<0.01$; b:与轻度PAH组, $P<0.01$; c:与中度PAH组比较, $P<0.01$

表3 各组血浆BNP水平 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血浆BNP(ng/mL)
对照组	42	0.49±0.17
PAH组		
轻度	33	0.85±0.19 ^a
中度	42	1.07±0.20 ^{b,c}
重度	20	2.13±0.24 ^{b,d}
F值		365.66
P值		0.000

a:与对照组比较, $P<0.05$; b:与对照组比较, $P<0.01$; c:与轻度PAH组比较, $P<0.05$; d:与中度PAH组比较, $P<0.01$

2.4 PASP与二尖瓣口AV/EV比值相关性分析结果

结果表明,PAH轻、中、重度3个亚组PASP与二尖瓣口AV/EV比值呈正相关,相关系数分别为0.4219、0.4392和0.4536,均 $P<0.01$ 。

2.5 二尖瓣口AV/EV比值与血浆BNP水平相关性分析

结果表明,PAH轻、中、重度3个亚组二尖瓣口AV/EV比值与血浆BNP水平呈正相关,相关系数分别为0.4326、0.4412和0.4512,均 $P<0.01$ 。

3 讨论

PAH是许多心、肺血管疾病的共同病理过程,它对左心功能和组织形态的影响已逐渐被人们所关注,但其最后结果尚有争议。Jessup等^[5](1987年)首次应用多普勒超声心动图技术评价了由于PAH引起的右心室前负荷过重,而继发性导致的左室充盈和形态受损,从而开辟了右心功能的变化对左心功能影响这一新的研究领域,并使有关左、右心室之

间相互作用和相互影响的关系问题得到广泛关注^[6-7]。

在前人研究的基础上,本研究在应用二维和多普勒超声心动图完成儿童CHD合并PAH定性和定量诊断的同时,进行了患儿左心室心肌重塑和舒张功能降低的临床观察,结果显示,PASP呈轻、中、重度增高的3组CHD患儿,其LVDd、RVDd、RAd与对照组比较均明显增大,且VTR流速增快、PASP压力升高。表明PAH在引起CHD患儿右心室扩张和三尖瓣返流速度增加的同时,也造成了左室舒张末期内径的增大。同时多普勒超声结果显示,PAH轻、中、重度3个亚组,与对照组比较其二尖瓣口血流多普勒频谱AV、AVI及AV/EV、AVI/EVI均逐渐明显增大;且LIVRT明显延长。上述观察结果与其他学者的结果基本一致^[8-9]。此外,本研究结果还显示,PAH轻、中、重度3个亚组其肺动脉压与二尖瓣口血流频谱AV/EV比值成正相关。上述观察结果表明,PAH在引起右心室内径扩大和心肌重塑的同时,也使左心室舒张末内径增大、舒张功能减低和心肌重塑,并导致左室舒张早期松弛功能障碍。而EV无明显降低,可能与本研究观察病例均为CHD伴PAH患儿,其右向左分流影响到左室充盈所致。

参与PAH引起左室舒张功能障碍的机理目前尚未完全清楚,近年来研究证明,BNP是主要由心室合成和分泌的一种利钠多肽,心室负荷和室壁张力的改变是刺激其分泌的主要条件^[10],所以目前国内外的许多研究表明^[11-12],BNP可作为反映心功能受损的敏感指标。最新国外研究报道,BNP在CHD的诊断方面有重要的诊断意义,左心室和双心室压

力负荷升高的患者其BNP水平显著高于右心室压力负荷升高的患者^[13]。在成人,国外已有许多研究表明PPHN的患者中BNP水平明显升高,其幅度与右室功能障碍的严重程度相关,因此BNP也可作为监测PAH变化的一个观察指标^[14-15]。针对儿童,有研究表明,BNP虽不能直接反应心室的压力,但可以间接反应出心室的负荷受损^[16]。但对于小儿不同程度的PAH对左心功能的影响及与BNP的相关性研究国内外均未见报道,本研究结果表明,血浆BNP水平随着PASP呈轻、中、重度增高而升高,与对照组相比差异均具有显著性;而不同程度的肺动脉压与二尖瓣口血流频谱AV/EV比值呈正相关。合并不同程度的PAH患儿,其二尖瓣口血流AV/EV比值与血浆BNP水平也呈正相关,因此,我们认为,BNP在PAH引起左心舒张功能障碍的发生发展过程中发挥了重要作用,所以,监测血浆BNP水平对CHD所致PAH伴左心功能受损的早期诊断具有十分重要的临床意义,并有助于判断其预后。

[参 考 文 献]

[1] Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure [J]. *Endocr Rev*, 2003, 24(5):341-356.

[2] Stephen B, Dalal P, Berger M, Schweitzer P, Hecht S. Noninvasive estimation of pulmonary artery diastolic pressure in patients with tricuspid regurgitation by Doppler echocardiography [J]. *Chest*, 1999, 116(1):73-77.

[3] Currie PJ, Seuard JB, Chan KJ, Coplu L, Diaz S. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure a simultaneous Doppler catheterization study in 127 patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1985, 6(4):750-756.

[4] 刘凤英,梁红,徐兆峰. 新生儿持续性肺动脉高压的超声心动图诊断价值[J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(7):437.

[5] Jessup M, Sutton MS, Weber KT, Janicki JS. The effect of chronic pulmonary hypertension on left ventricular size, function and inter-ventricular septal motion[J]. *Am Heart J*, 1987, 113(5):1114-1122.

[6] 蔡志雄,蓝斌,陈平,亢卫华,朱稚丹,郭舜奇,等. 先天性心脏病合并肺动脉高压患儿心导管与连续波多普勒法测定对比分析[J]. *广东医学*, 2006, 27(1):73-75.

[7] 郑兆通,张薇,张运. 肺动脉高压对左心室功能影响的超声研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2005, 21(2):119-123.

[8] Ozer N, Tokgozoglu L, Coplu L, Kes S. Echocardiographic evaluation of left and right ventricular diastolic function in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2001, 14(6):557-561.

[9] Mahmud E, Raisinghani A, Hassankhani A, Sadeghi HM, Strachan GM, Auger W, et al. Correlation of left ventricular diastolic filling characteristics with right ventricular overload and pulmonary artery pressure in chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(2):318-324.

[10] Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2004, 29(12):707-769.

[11] Betti I, Castelli G, Barchielli A, Beligni C, Boscherini V, De Luca L, et al. The role of N-terminal PRO-brain natriuretic peptide and echocardiography for screening asymptomatic left ventricular dysfunction in a population at high risk for heart failure. The PROBE-HF study[J]. *J Card Fail*, 2009, 15(5):377-384.

[12] Favilli S, Frenos S, Lasagni D, Frenos F, Pollini I, Bernini G, et al. The use of B-type natriuretic peptide in paediatric patients; a review of literature[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2009, 10(4):298-302.

[13] Cantinotti M, Vittorini S, Storti S, Prontera C, Murzi M, De Lucia V, et al. Diagnostic accuracy and clinical relevance of brain natriuretic peptide assay in pediatric patients with congenital heart diseases[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2009, 13(1):56-63.

[14] Bernus A, Wagner BD, Accurso F, Doran A, Kaess H, Ivy DD. Brain natriuretic peptide levels in managing pediatric patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Chest*, 2009, 135(3):745-751.

[15] Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Neurohr C, Vogeser M, Behr J. Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary arterial hypertension [J]. *Chest*, 2005, 128(4):2368-2374.

[16] Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(7):861-866.

(本文编辑:王庆红)