

脑钠肽和氨基末端脑钠肽在小儿先天性心脏病心功能评估中的价值

张慎荣, 张国海, 徐强, 仇慧仙, 陈其

(温州医学院附属育英儿童医院心血管科, 浙江 温州 325027)

[摘要] 目的 探讨脑钠肽(BNP)和氨基末端脑钠肽(NT-proBNP)在小儿先天性心脏病心功能评估中的价值。方法 71例先天性心脏病患儿分为无心力衰竭组和心衰组;35例正常儿童作为对照组。应用微粒子酶免疫分析法和电化学发光法分别测定血浆BNP和NT-proBNP浓度。同时测定左室舒张末期径指数(LVEDDI)、左室射血分数(LVEF)。结果 心衰组血浆BNP和NT-proBNP水平明显高于无心衰组(均 $P<0.01$);无心衰组血浆BNP和NT-proBNP水平明显高于对照组(均 $P<0.01$)。心衰组血浆LogBNP和LogNT-proBNP水平与LVEF均呈负相关($r=-0.64, -0.67$, 均 $P<0.01$);二者水平与LVEDDI均呈正相关($r=0.58, 0.76$, 均 $P<0.01$)。无心衰组血浆LogBNP和LogNT-proBNP水平与LVEF均无明显相关性;血浆LogNT-proBNP水平与LVEDDI呈正相关($r=0.35, P<0.05$)。分别以 $BNP\geq 149.8\text{ pg/mL}$, $NT\text{-}proBNP\geq 820.1\text{ pg/mL}$ 作为充血性心力衰竭的诊断阈值,二者的敏感度分别为87.0%, 91.3%, 特异度分别为91.7%, 97.9%, ROC曲线下面积分别为0.935, 0.987。结论 BNP和NT-proBNP均可用于先天性心脏病患儿心功能的评估,并可用于该类患儿充血性心力衰竭的诊断;与BNP比较,NT-proBNP诊断心衰的价值更高。

[中国当代儿科杂志, 2009, 11(6): 429-432]

[关键词] 脑钠肽;氨基末端脑钠肽;心力衰竭;充血性;先天性心脏病;儿童

[中图分类号] R541.1 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)06-0429-04

Values of brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in evaluation of cardiac function in children with congenital heart disease

ZHANG Shen-Rong, ZHANG Yuan-Hai, XU Qiang, QIU Hui-Xian, CHEN Qi. Department of Pediatric Cardiology, Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou, Zhejiang 325027, China (Chen Q, Email: cqq57@126.com)

Abstract: Objective To study the values of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the evaluation of cardiac function in children with congenital heart disease (CHD). **Methods** Seventy-one children with CHD were classified to two groups: congestive heart failure (CHF) ($n=23$) and non-CHF ($n=48$). Thirty-five age-matched normal children were used as the control group. Plasma BNP content was measured using a microparticle enzyme immunoassay (MEIA) on the AxSYM. Plasma NT-proBNP content was measured using an automated electrochemiluminescence immunoassay on a Roche Modular Analytics E170 analyzer. Echocardiographic parameters, including left ventricular end diastolic dimension index (LVEDDI) and left ventricular ejection fraction (LVEF), were measured. **Results** Plasma BNP and NT-proBNP contents in the CHF group were significantly higher than those in the non-CHF group ($P<0.01$). The non-CHF group had higher plasma BNP and NT-proBNP contents than the control group ($P<0.01$). LogBNP and LogNT-proBNP values were negatively correlated with the LVEF in the CHF group ($r=-0.64, r=-0.67$ respectively, $P<0.01$), and they were positively correlated with the LVEDDI ($r=0.58, r=0.76$ respectively, $P<0.01$). In the non-CHF group, LogBNP and LogNT-proBNP values were not correlated with the LVEF, but a positive correlation was found between the LogNT-proBNP value and the LVEDDI ($r=0.35, P<0.05$). Using plasma BNP content $\geq 149.8\text{ pg/mL}$ and NT-proBNP content $\geq 820.1\text{ pg/mL}$ as cut-off values for diagnosing CHF respectively, the sensitivities were 87.0% and 91.3% respectively, the specificities were 91.7% and 97.9% respectively, and the areas under the ROC curves were 0.935 and 0.987 respectively. **Conclusions** Both BNP and NT-proBNP can be useful in assessment of cardiac function and diagnosis of CHF in children with CHD. NT-proBNP appears to be more sensitive and specific in the diagnosis of CHF than BNP.

[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11(6): 429-432]

Key words: Brain natriuretic peptide; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Heart failure, congestive; Congenital heart disease; Child

[收稿日期] 2008-10-21; [修回日期] 2008-12-03
[作者简介] 张慎荣, 女, 硕士研究生, 医师。主攻方向: 小儿心血管疾病。
[通讯作者] 陈其, 男, 主任医师, 温州医学院附属育英儿童医院, 邮编: 325027。

脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 是 1988 年 Sudoh 等^[1]首次从猪脑内分离出来的一种神经激素,是心脏利钠肽类激素家族成员之一。各种原因导致的心室负荷和室壁张力改变使心肌细胞受到牵张刺激时,BNP 基因表达迅速增加,以爆发式合成和分泌 BNP。最终产物为含 32 个氨基酸、具有生物活性的 BNP 及含 76 个氨基酸、无生物活性的氨基末端脑钠肽 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)。长期以来对心力衰竭 (简称心衰) 的诊断主要依靠病史、症状及体征,缺乏有效的客观指标,既不能早期发现轻型病例,也不能准确判断心衰的程度及评价治疗效果,而原发疾病的一些表现更是影响心衰的早期诊断和程度的判断。BNP 和 NT-proBNP 可较好地反映心功能状态,二者浓度随心衰程度加重而升高,是心衰诊断和分级、指导治疗、评估预后的有效指标^[2~6]。我们以往的研究已证实,血清 BNP 水平对小儿肺炎并发心衰具有重要的参考价值^[7]。而先天性心脏病 (简称先心病) 是小儿心衰的主要原因,客观、全面、便捷地评价患儿的心功能状态十分重要。本研究通过对先心病患儿血浆 BNP 及 NT-proBNP 水平的变化进行分析,探讨二者对先心病患儿心功能评估的价值,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象

2007 年 7 月至 2008 年 5 月在温州医学院附属育英儿童医院心内科收治的先心病患儿 71 例,男 29 例,女 42 例;年龄 2 个月至 10 岁,中位数为 2.1 岁。按照小儿心衰诊断改良 ROSS 标准^[8,9]对所有患儿的临床情况进行评分,分为无心衰组 48 例 (0~2 分) 和心衰组 23 例 (≥ 3 分)。选取 35 例正常儿童作为正常对照组,男 18 例,女 17 例;年龄 3 个月至 11 岁,中位数为 2.6 岁。3 组在年龄、性别构成上差异均无显著性 ($P > 0.05$)。所有患儿入院后 24 h 内均行彩色多普勒超声心动图检查,并检测血浆 BNP 和 NT-proBNP 水平,均排除水、电解质紊乱、肝肾功能损害的病例。

1.2 标本采集

在征得家长同意的情况下,所有患儿取仰卧位,休息 10 min 后,采集外周静脉血 2 mL,置于含有 EDTA-K3 抗凝的塑料管中,即低速、低温离心 (3 000 r/min, -4°C , 10 min) 分离血浆,于 -80°C 保存分批测定。每个样本平均分为两份,分别检测 BNP 和 NT-proBNP 水平。

1.3 检测方法

BNP 采用微粒子酶免疫分析法在 Abbott AxSym 上测定,试剂盒由美国雅培公司提供。NT-proBNP 采用电化学发光法在 Roche Elecsys Modular Analytics E170 上测定,试剂盒由德国罗氏公司提供。

1.4 超声心动图检查

采用 HP Sonos 5500 及 Acuson 512 超声显像仪,除常规检查明确心脏解剖畸形外,检测心功能及心室负荷指标,包括左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 和左室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)。LVEDD 经体表面积标化计算出左室舒张末期内径指数 (left ventricular end-diastolic dimension index, LVEDDI)。

1.5 统计学分析方法

应用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析。正态分布计量资料用均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。BNP 及 NT-proBNP 呈偏态分布,对数转化后呈正态分布,故对 BNP 及 NT-proBNP 对数转化后进行参数检验。多组均数间的比较采用单因素方差分析 (ANOVA),并进行 q 检验。两组正态资料间的比较采用 t 检验。LogBNP 和 LogNT-proBNP 与 LVEF 及 LVEDDI 的关系采用 Pearson 相关分析方法。用诊断性试验的分析方法评价血浆 BNP 和 NT-proBNP 浓度对心衰患儿的诊断价值,并绘制 ROC 曲线。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 BNP NT-proBNP 的统计学分布

BNP 和 NT-proBNP 经正态距法检验呈偏态分布,数值经对数转化后,LogBNP 和 LogNT-proBNP 呈正态分布。

2.2 各组 LogBNP, LogNT-proBNP, LVEF, LVEDDI 水平比较

组间单因素完全随机设计资料的方差分析提示,3 组间血浆 LogBNP 和 LogNT-proBNP 水平不同 (F 值分别为 57.62 和 102.48,均 $P < 0.01$),两两比较提示心衰组血浆 LogBNP 和 LogNT-proBNP 水平均明显高于无心衰组 (均 $P < 0.01$),无心衰组血浆 LogBNP 和 LogNT-proBNP 水平均明显高于正常对照组 (均 $P < 0.01$)。3 组间 LVEF 值差异无显著性 ($F = 2.74, P > 0.05$)。3 组间 LVEDDI 不同 ($F = 46.32, P < 0.01$),两两比较提示心衰组与无心衰组间差异有非常显著性 ($P < 0.01$);无心衰组与正常

对照组间差异无显著性($P>0.05$),见表1。

表1 各组血浆 BNP 和 NT-proBNP 及超声心动图指标					
指标					
($\bar{x} \pm s$)					
组别	例数	LogBNP (pg/mL)	LogNT-proBNP (pg/mL)	LVEF (%)	LVEDDI (mm/m ²)
正常对照组	35	1.31 ± 0.38	1.95 ± 0.45	68.49 ± 3.55	57.14 ± 8.83
无心衰组	48	1.60 ± 0.49 ^a	2.28 ± 0.43 ^a	67.77 ± 3.43	61.22 ± 19.14
心衰组	23	2.57 ± 0.46 ^b	3.63 ± 0.52 ^b	64.87 ± 8.81	98.37 ± 22.11 ^b
F 值		57.62	102.48	2.74	46.32
P 值		<0.01	<0.01	>0.05	<0.01

a: 与正常对照组比较, $P<0.01$; b: 与无心衰组比较, $P<0.01$

2.3 LogBNP 与 LogNT-proBNP 水平及二者与 LVEF 和 LVEDDI 的相关性

心衰组 LogBNP 和 LogNT-proBNP 水平与 LVEF 均呈负相关($r = -0.64, -0.67$, 均 $P < 0.01$); 二者水平与 LVEDDI 均呈正相关($r = 0.58, 0.76$, 均 $P < 0.01$)。无心衰组 LogBNP 和 LogNT-proBNP 水平与 LVEF 均无明显相关性; LogNT-proBNP 水平与 LVEDDI 呈正相关($r = 0.35, P < 0.05$), 而 LogBNP 水平与 LVEDDI 无明显相关性。LogNT-proBNP 与 LogBNP 水平呈高度正相关($r = 0.85, P < 0.01$) (图1)。

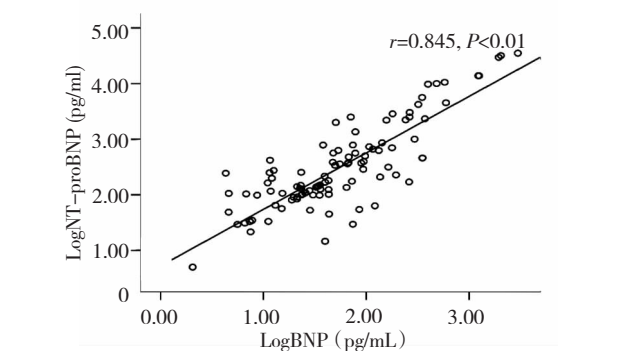


图1 LogBNP 与 LogNT-proBNP 呈高度正相关

2.4 BNP 与 NT-proBNP 对充血性心衰诊断价值的比较

以改良 ROSS 标准评分 ≥ 3 分作为诊断心衰的参考标准, 以 $BNP \geq 149.8$ pg/mL, $NT\text{-}proBNP \geq 820.1$ pg/mL 作为充血性心衰的诊断阈值, 二者 ROC 曲线下面积分别为 0.987, 0.935, 各项评价指标具体比较见表2及图2。

表2 BNP 与 NT-proBNP 对充血性心衰诊断价值比较					
指标	诊断阈值 (pg/mL)	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登 指数	ROC 曲线下 面积
BNP	149.8	87.0	91.7	0.79	0.935
NT-proBNP	820.1	91.3	97.9	0.89	0.987

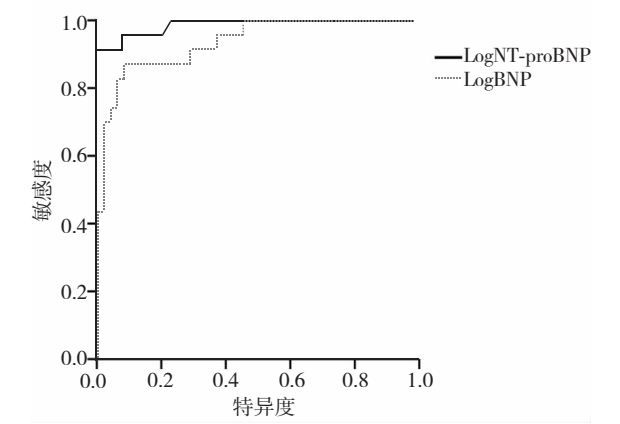


图2 以 $BNP \geq 149.8$ pg/mL, $NT\text{-}proBNP \geq 820.1$ pg/mL 作为心衰诊断阈值的 ROC 曲线比较

3 讨论

本研究显示, 心衰组血浆 LogBNP 和 LogNT-proBNP 水平显著高于无心衰组($P < 0.01$), 且二者水平与 LVEF 均呈负相关, 提示 BNP 和 NT-proBNP 的变化可以反映心功能的状态, 故可用于小儿充血性心衰的诊断。心衰组 LVEDDI 显著高于无心衰组, 且与血浆 LogBNP 和 LogNT-proBNP 水平呈正相关, 提示心衰时心室容量负荷显著增高, BNP 和 NT-proBNP 水平与心室容量负荷之间存在相关性, 可反映心室容量负荷增高的程度; 同时表明, 容量负荷过重使心肌细胞受到牵张刺激引起其分泌是导致 BNP 和 NT-proBNP 水平升高的原因。我们的研究还发现, 心衰组仅 3 例 LVEF 值降低, 单因素方差分析的多重比较提示, 3 组间 LVEF 值差异无显著性, 与武育蓉等^[10]的研究结果一致。有研究证实大量心衰患儿仍能保持相对正常的 LVEF, 即称之为 LVEF 正常的心衰。大约 30% ~ 50% 临床心衰患者有着正常的 LVEF^[11]。本研究中先心病患儿均为左向右分流(ASD, VSD, PDA), 而其心衰的发生与左向右分流导致容量负荷增加有关。容量负荷的异常改变, 使心室舒缩的内径变化并不能真正反映心肌收缩功能的损害程度, 因而此时彩超心功能测定难以准确地反映心肌的收缩功能。武育蓉等^[10]的研究显示, VSD 合并心衰时心肌收缩力并无降低, 与缺血性心肌病及扩张性心肌病等的研究不同, 上述

原因导致的心衰均存在心肌收缩力降低。我们的研究进一步证实,LVEF 对于临床心衰的提示作用并不高,故临床医生对心衰患者 LVEF 的评价应结合临床慎重考虑。

BNP 和 NT-proBNP 作为心衰的预测指标,有学者主张二者可用于一般人群无症状左室收缩功能障碍的早期筛查^[12];Price 等^[3]的研究亦证实,BNP 可作为慢性左室收缩功能障碍患儿发生死亡、再次入院、接受心脏移植等心血管事件强有力的预测指标。在儿科领域,目前研究表明,先心病患儿通常在未出现心衰临床症状时,心室高负荷引起神经内分泌的变化,已使得 BNP 和 NT-proBNP 有所上升,且这种变化远早于临床症状的出现^[13]。本研究无心衰组血浆 LogBNP 和 LogNT-proBNP 水平显著高于正常对照组,与上述研究相符,亦表明在部分先心病无心衰症状的患儿,BNP 和 NT-proBNP 水平升高时,已存在心脏功能轻度受损的可能,对这些患儿动态监测 BNP 或 NT-proBNP 水平有利于心衰的早期诊断。本研究中无心衰组 LogNT-proBNP 水平与 LVEDDI 呈正相关,提示对于此类患儿的诊断还可与心脏超声心动图检查 LVEDDI 相结合,进行综合分析。

研究证实 NT-proBNP 由于半衰期更长,分子量较大,在血浆中浓度较高,在定量分析时,测定值比 BNP 高 10 倍以上,因而更利于检测;在心脏功能受损时,NT-proBNP 比 BNP 升高更明显,但二者浓度高度相关^[14,15]。本研究结果亦显示 LogBNP 与 LogNT-proBNP 浓度密切相关。分别以 BNP ≥ 149.8 pg/mL,NT-proBNP ≥ 820.1 pg/mL 作为充血性心衰的诊断阈值,NT-proBNP 的各项评价指标,如敏感度、特异度、约登指数、ROC 曲线下面积均优于 BNP,提示 NT-proBNP 较 BNP 对充血性心衰的诊断更为优越,这与 Seino 等^[16]的研究结果一致。Chien 等^[17]的研究也表明 NT-proBNP 精密度更高,用于心功能的评估优于 BNP。

综上所述,血浆 BNP 和 NT-proBNP 水平可以反映心功能状态及心室负荷情况,是诊断充血性心衰的有效指标,而 NT-proBNP 较 BNP 对充血性心衰的诊断更为优越。对于部分先心病无心衰症状的患儿,动态监测 BNP 或 NT-proBNP 水平有利于心衰的早期诊断^[18]。

[参 考 文 献]

[1] Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain[J]. *Nature*, 1988, 332(6159):78-81.

[2] Morrow DA, de Lemos JA, Blazing MA, Sabatine MS, Murphy

SA, Jarolim P, et al. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease[J]. *JAMA*, 2005, 294(22):2866-2871.

[3] Price JF, Thomas AK, Grenier M, Eidem BW, O'Brian Smith E, Denfield SW, et al. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction[J]. *Circulation*, 2006, 114(10):1063-1069.

[4] Maher KO, Reed H, Cuadrado A, Simsic J, Mahle WT, Deguzman M, et al. B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of critical heart disease in children[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(6):e1484-e1488.

[5] Aggarwal S, Pettersen MD, Bhambhani K, Gurczynski J, Thomas R, L'Ecuyer T. B-type natriuretic peptide as a marker for cardiac dysfunction in anthracycline-treated children[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 49(6):812-816.

[6] Nasser N, Perles Z, Rein AJ, Nir A. NT-proBNP as a marker for persistent cardiac disease in children with history of dilated cardiomyopathy and myocarditis[J]. *Pediatr Cardiol*, 2006, 27(1):87-90.

[7] 褚茂平,徐强,吴蓉洲,荣星,任跃,张园海,等. 小儿肺炎并发心力衰竭时血清脑钠素的变化[J]. *中华急诊医学杂志*, 2008, 17(1):76-77.

[8] Reithmann C, Reber D, Kozlik-Feldmann R, Netz H, Pilz G, Welz A, et al. Post-receptor defect of adenylyl cyclase in severely failing myocardium from children with congenital heart disease[J]. *Eur J Pharmacol*, 1997, 330(1):79-86.

[9] L  r S, Mir TS, Behn F, Eiselt M, Scholz H, Venzke A, et al. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters[J]. *Am Heart J*, 2002, 143(5):916-922.

[10] 武育蓉,陈树宝,黄美蓉,张玉奇,孙琨,陈笋,等. 氨基末端脑利钠肽前体在室间隔缺损合并心力衰竭诊断中的价值[J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(3):161-164.

[11] Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaefer GL, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? [J]. *Circulation*, 2001, 104(7):779-782.

[12] Ng LL, Loke I, Davies JE, Khunti K, Stone M, Abrams KR, et al. Identification of previously undiagnosed left ventricular systolic dysfunction: community screening using natriuretic peptides and electrocardiography[J]. *Eur J Heart Fail*, 2003, 5(6):775-782.

[13] Hall C. Essential biochemistry and physiology of NT-proBNP[J]. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6(3):257-260.

[14] Yeo KT, Dumont KE, Brough T. Elecsys NT-ProBNP and BNP assays: are there analytically and clinically relevant differences? [J]. *J Card Fail*, 2005, 11(5 Suppl): s84-s88.

[15] Mir TS, Marohn S, L  r S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J, et al. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure[J]. *Pediatrics*, 2002, 110(6):e76.

[16] Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, Fukushima M, Ogata K, Fukumoto H, et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6(3):295-300.

[17] Chien TI, Chen HH, Kao JT. Comparison of Abbott AxSYM and Roche Elecsys 2010 for measurement of BNP and NT-proBNP[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 369(1):95-99.

[18] 安金斗,张彦萍,周建华. 充血性心力衰竭与重症肺炎患儿血清脑钠素浓度变化的研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2006, 8(3):201-204.

(本文编辑:徐福兰)