

血清脑钠肽检测在小儿甲亢性心脏病中的诊断价值

林小梅,文飞球,陈霆,丁璐,张小圆,张蔚

(暨南大学第二临床医学院深圳市人民医院儿科,广东 深圳 518020)

[摘要] 目的 探讨血清脑钠肽(BNP)检测在小儿甲亢性心脏病(甲亢心)中的诊断价值。方法 测定并比较甲亢心28例(甲亢心组),甲状腺功能亢进症(甲亢组)及对照组各30例小儿的血清BNP、左室射血分数(LVEF),二尖瓣血流频谱E/A比值等指标,并以BNP为诊断指标,对小儿甲亢心进行诊断试验评价。结果 ①甲亢心组和甲亢组患儿治疗前血清BNP水平均显著高于对照组($P<0.05$),LVEF及E/A比值明显低于对照组($P<0.05$),甲亢心组血清BNP水平与TT₃、TT₄水平呈显著正相关($r=0.801, P<0.05; r=0.578, P<0.05$),与LVEF、E/A比值呈显著负相关($r=-0.48, P<0.05, r=-0.35, P<0.05$)。②甲亢心组和甲亢组患儿治疗3个月后血清BNP、TT₃、TT₄显著低于治疗前($P<0.05$),LVEF、E/A比值显著高于治疗前($P<0.05$)。③以BNP>323.62 pg/mL为界点诊断甲亢心的灵敏度为92.86%、特异度90.00%、阳性预测值89.66%、阴性预测值93.10%。结论 血清BNP检测是小儿甲亢心比较可靠的诊断指标,其水平的高低结合LVEF、E/A比值可反映甲亢心的严重程度以及心肌损害的程度。 [中国当代儿科杂志,2009,11(8):631-634]

[关键词] 脑钠肽;甲亢性心脏病;心功能;儿童
[中图分类号] R541.8⁺5 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)08-0631-04

Value of serum brain natriuretic peptide in the diagnosis of hyperthyroid heart disease in children

LIN Xiao-Mei, WEN Fei-Qiu, CHEN Ting, DING Lu, ZHANG Xiao-Yuan, ZHANG Wei. Department of Pediatrics, Second Clinical Medical College, Jinan University (Shenzhen People's Hospital), Shenzhen, Guangdong 518020, China (Wen F-Q, Email: fiven62@126.com)

Abstract: Objective To evaluate the value of serum brain natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis of hyperthyroid heart disease in children. **Methods** Fifty-eight children with hyperthyroidism were assigned to two groups according to their cardiac functions: hyperthyroid heart disease ($n=28$) and hyperthyroidism alone ($n=30$). Thirty healthy children served as the control group. Serum BNP level, left ventricular ejection fraction (LVEF) and E/A ratio were measured before and after treatment. The diagnostic value of BNP was evaluated in children with hyperthyroid heart disease. **Results** The serum BNP level in the hyperthyroid heart disease and the hyperthyroidism alone groups before treatment was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$), while the LVEF and the E/A ratio were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). Serum BNP level was positively correlated with the TT₃ ($r=0.801, P<0.05$) and TT₄ levels ($r=0.578, P<0.05$) and negatively with the LVEF ($r=-0.48, P<0.05$) and the E/A ratio ($r=-0.35, P<0.05$) in the hyperthyroid heart disease group. The serum BNP, TT₃ and TT₄ levels in the hyperthyroid heart disease and the hyperthyroidism alone groups were reduced and the LVEF and the E/A ratio increased significantly three months after treatment ($P<0.05$). When serum BNP level of >323.62 pg/mL was proposed as a cutoff point, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 92.86%, 90.00%, 89.66% and 93.10% respectively for the diagnosis of hyperthyroid heart disease. **Conclusions** BNP may serve as a reliable marker for the diagnosis of hyperthyroid heart disease in children. Serum BNP level along with the LVEF and the E/A ratio may be useful in the evaluation of the severity and the cardiac function in children with this disease.

[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (8):631-634]

Key words: Brain natriuretic peptide; Hyperthyroid heart disease; Cardiac function; Child

脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 是在1988年首次由日本的Sudoh等从猪脑中分离出来的一种具有32个氨基酸的神经多肽激素,又称脑钠素。人类BNP基因片段位于1号染色体短臂的远端,主要由心脏合成和分泌^[1]。BNP是心功能不全最具有特异性的肽类激素,在心腔压力增加,心室扩

[收稿日期]2009-01-14;[修回日期]2009-02-13
[基金项目]深圳市科技计划项目(编号:20070313)。
[作者简介]林小梅,女,大学,副主任医师。主攻方向:小儿内分泌。
[通讯作者]文飞球,男,主任医师,暨南大学第二临床医学院,广东省深圳市人民医院儿科,邮编:518020。

张或容量负荷过重时,其分泌和释放明显增加,血清 BNP 浓度的增高往往早于临床症状的出现,甚至早于其他特殊检查的异常,而且 BNP 在无症状性左室功能障碍时亦会显著增高,且不受其他因素的干扰,因此它反映心室功能改变更敏感,更有特异性,可灵敏客观地评价患者的心功能,早期发现无症状的亚临床心功能不全患者,有助于心衰的早期诊断^[2~5]。

甲亢性心脏病(甲亢心)是指在甲亢的基础上逐渐形成的一种心脏病变,甲亢心可发生于任何甲亢患者,其发生率约占甲亢患者的 10%,其发病确切机制目前尚不清楚^[6,7]。早期诊断及治疗对改善甲亢心的预后十分重要。目前甲亢心的诊断是按照美国纽约心脏病协会制定的诊断标准,但按照此标准进行诊断,患者实际上已经到了比较严重的阶段,在此阶段进行干预治疗往往效果不佳。因此,临床上寻找早期诊断甲亢心的血清标志物,对改善甲亢心患者的预后十分重要,而既往的研究未能提出 BNP 在甲亢心的临界值。本研究通过测定并比较甲亢心、甲亢及对照组中血清 BNP 的水平变化,结合左室射血分数(LVEF),舒张早期血流峰值速度与舒张晚期血流峰值速度之比(E/A)等指标,并以 BNP 为诊断指标,对小儿甲亢心进行诊断试验评价,以探讨血清 BNP 检测在小儿甲亢心中的诊断价值。

1 对象和方法

1.1 对象

研究对象为 2006 年 5 月至 2008 年 12 月本院儿科内分泌专科门诊及部分儿科住院的患儿(均为未用抗甲状腺药物治疗的初诊患儿):按美国纽约心脏病协会标准^[8]确诊为心功能Ⅱ级的甲亢心 28 例(甲亢心组),男 13 例,女 15 例,年龄(9.4±2.5)岁,病程(9.3±3.6)月;甲状腺功能亢进症(甲亢组)30 例,男 14 例,女 16 例,年龄(8.3±3.1)岁,病程(5.9±1.8)月。对照组 30 例,来源于门诊体检要求做微量元素检测的儿童或患轻微上呼吸道感染的儿童,并有家长签署的知情同意书。男 13 例,女 17 例,年龄(9.7±3.5)岁。受检儿童经常规检查血液生化、X 线胸片、心电图等,排除发热、急性感染、水

电解质失衡及其他的心、肺、脑、肾、糖尿病、肿瘤等疾病,未接受任何药物及输血治疗。各组间在性别、年龄、体重方面匹配,具有可比性($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 血清 BNP 的测定 甲亢心组、甲亢组治疗前及治疗后 3 个月和对照组清晨空腹抽静脉血 3 mL,注入普通试管中,3 000 r/min 离心 10 min,分离出血清后立即置于 -20℃ 冰箱待检。采用 BNP RIA 试剂盒(北京普尔伟业生物科技有限公司生产),用 DC 2010 α-放射免疫计数器测定。

1.2.2 左室功能检测 采用美国 GE 公司 VIVID 5 型,探头频率 3.5 MHZ 的彩色多普勒超声心动图仪检测,检测参数包括 LVEF, E/A 比值,以上数据均由超声科专人操作,均取 3 次检测平均值,并于治疗 3 个月后复查。

1.2.3 统计学分析 所有资料采用 SPSS 11.5 统计软件进行分析,测定值用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验及直线相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 各组临床资料比较

甲亢心组、甲亢组血清 BNP 水平及 TT_3 和 TT_4 水平明显高于对照组,而 LVEF 和 E/A 值明显低于对照组,与对照组比较差异有显著性($P<0.05$);甲亢心组血清 BNP 水平及 TT_3 , TT_4 , LVEF 和 E/A 值与甲亢组之间差异亦有显著性($P<0.05$)。甲亢心组血清 BNP 水平与 TT_3 , TT_4 水平呈显著正相关($r=0.801, P<0.05; r=0.578, P<0.05$),与 LVEF 及 E/A 比值呈显著负相关($r=-0.48, P<0.05, r=-0.35, P<0.05$),见表 1。

2.2 甲亢心组、甲亢组治疗前后比较

甲亢心组治疗 3 个月后,随着临床表现的好转,血 BNP, TT_3 , TT_4 水平显著低于治疗前($P<0.05$),其 LVEF、E/A 比值明显高于治疗前($P<0.05$);甲亢组治疗 3 个月后与治疗前相比,血 BNP, TT_3 , TT_4 水平亦显著下降($P<0.05$),其 LVEF、E/A 比值无明显变化($P>0.05$),见表 2。

表 1 各组 TT_3 , TT_4 , BNP 和 LVEF, E/A 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TT_3 (ng/dL)	TT_4 (μg/dL)	BNP (pg/mL)	LVEF (%)	E/A 比值
对照组	30	144.24 ± 24.76	8.01 ± 1.84	79.58 ± 69.64	70.79 ± 6.86	1.38 ± 0.13
甲亢组	30	257.86 ± 33.01 ^a	16.55 ± 3.46 ^a	230.66 ± 46.48 ^a	65.43 ± 4.48 ^a	1.20 ± 0.14 ^a
甲亢心组	28	438.40 ± 152.11 ^{a,b}	22.80 ± 8.09 ^{a,b}	412.59 ± 91.76 ^{a,b}	40.12 ± 3.25 ^{a,b}	0.76 ± 0.12 ^{a,b}

a: 与对照组比较, $P<0.05$; b: 与甲亢组比较, $P<0.05$ 。

表 2 甲亢心组及甲亢组治疗前后 TT₃,TT₄,BNP 和 LVEF,E/A 测定结果比较 (x±s)

组别	例数	TT ₃ (ng/dL)	TT ₄ (μg/dL)	BNP (pg/mL)	LVEF (%)	E/A 比值
甲亢心组	28					
治疗前		438.40 ± 152.11	22.80 ± 8.09	412.59 ± 91.76	40.12 ± 3.25	0.76 ± 0.12
治疗后		145.27 ± 26.89 ^a	11.64 ± 6.86 ^a	81.80 ± 57.27 ^a	67.43 ± 3.42 ^a	1.28 ± 0.14 ^a
甲亢组	30					
治疗前		257.86 ± 33.01	16.55 ± 3.46	230.66 ± 46.48	65.43 ± 4.48	1.20 ± 0.14
治疗后		143.32 ± 23.57 ^a	9.56 ± 2.34 ^a	73.16 ± 27.14 ^a	67.23 ± 3.16	1.37 ± 0.12

a: 与治疗前比较, *P* < 0.05

2.3 血清 BNP 对甲亢心的诊断试验评价

根据表 1 的结果,以甲亢患者 BNP 的 $\bar{x} + 2s$ (95%警戒值)323.62 pg/mL 为界点,进行诊断试验评价,结果甲亢心组 >323.62 pg/mL 者 26 例,甲亢组 3 例,以 BNP >323.62 pg/mL 为界点诊断甲亢心的灵敏度为 92.86%、特异度 90.00%、阳性预测值 89.66%、阴性预测值 93.10%。

3 讨论

甲状腺功能异常可能通过以下 3 种途径影响 BNP 代谢^[9]:①直接促进心室产生和分泌 BNP;②源于甲亢的血液动力学改变使静脉回流量增加,导致心脏容量超负荷,BNP 水平升高;③甲亢伴发肾素-血管紧张素-醛固酮和肾上腺素能活性的增加,影响 BNP 的分泌。

Liang 等^[10]已证实 BNP 基因的促催化剂是甲状腺激素 (TH,包括 TT₃、TT₄) 在心脏中的靶基因,可增加 BNP 促催化剂的活性。甲亢伴有心功能不全的患者治疗前血 BNP 水平显著高于正常对照组^[11]。Kohno 等^[12]用放免法测定了未经治疗甲亢患者血 BNP 浓度,结果显示,甲亢患者血 BNP 浓度明显高于正常对照组,且随着甲亢严重程度的增加而增加,从而证明了 TH 是循环 BNP 水平的调节因素这一假说。甲亢患者 BNP 浓度与 TT₄ 水平呈正相关,TT₃ 对 BNP 释放的刺激作用强于 TT₄。Schultz 等^[13]的研究结果表明,甲亢组治疗后血 BNP 水平明显降低,游离 T₃ (FT₃)、游离 T₄ (FT₄) 与血中 BNP 水平独立相关,TH 愈高,BNP 亦愈高。TH 可能对 BNP 的表达和释放有着直接正面的效应,TT₃ 作用于心室肌细胞,增加了 BNP mRNA 和 BNP 促催化剂的活性,且伴随有心肌细胞肥大和蛋白质合成增加。

心力衰竭时,心脏容量负荷或压力负荷增加,心肌受到牵张或室壁压力增大,引起血中 BNP 浓度增高,在无症状左室收缩功能低下的患者中,BNP 亦

增高,这有助于心衰的早期诊断^[14]。近年来临床研究证明 BNP 与充血性心力衰竭的严重程度明显相关,可以准确地反映左心室功能的变化,BNP 在心衰患者中均显著升高,升高程度与心功能不全程度呈正相关^[9]。有文献报道,甲亢心患者早期血清 BNP 升高,而 E/A 比值明显下降,BNP 与 E/A 结合可早期诊断和评估甲亢心的心功能^[15]。而 BNP 与 LVEF 呈负相关^[3,16]。

本组研究结果显示,甲亢心组血清 BNP 水平随着 TT₃ 和 TT₄ 的增高而显著增高,LVEF 及 E/A 比值明显降低,分别与甲亢组、对照组比较差异均有显著性。甲亢心组血清 BNP 水平与 TT₃ 及 TT₄ 呈显著正相关,与 LVEF 及 E/A 比值呈显著负相关。甲亢心组治疗 3 个月后,随着临床表现的好转,血清 BNP,TT₃ 及 TT₄ 水平较治疗前显著下降 (*P* < 0.05),LVEF 及 E/A 比值明显升高 (*P* < 0.05);甲亢组治疗 3 个月后血清 BNP,TT₃ 及 TT₄ 水平亦较治疗前显著下降 (*P* < 0.05),与上述报道相似,提示甲亢心患儿的左室舒张功能较正常人有明显下降,血清 BNP 可作为甲亢患儿心脏受累的血清标志物;同时甲亢心治疗后 BNP 水平较治疗前显著降低,可能由于甲亢心患儿经过治疗,心脏病变大多可以消失,血流动力学异常被纠正,心室压力负荷缓解,心室释放 BNP 减少有关。本组甲亢组 BNP 亦明显高于对照组 (*P* < 0.05),其 LVEF 及 E/A 比值明显低于对照组 (*P* < 0.05),提示部分无症状心衰或左室功能低下患儿按照美国纽约心脏病协会制定的诊断标准不够诊断为甲亢心的条件,而这类患儿实际上可能已有心脏受累。如以大于甲亢组 BNP 95%警戒值 323.62 pg/mL 为界点,诊断甲亢心的灵敏度,特异度及阳性预测值均较高。

上述结果提示血清 BNP 检测是小儿甲亢心中比较可靠的诊断指标,其水平的高低结合 LVEF、E/A 比值可反映甲亢心的严重程度以及心肌损害的程度。

[参 考 文 献]

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

[2] 彭夫松,李瑞杰. 脑钠素在心功能不全诊断治疗中的临床意义. 国外医学[J]. 心血管疾病分册, 2003, 30(5) :291-293.

[3] 刘雅,肖茜,王超. 脑钠肽的研究现状和进展[J]. 陕西医学杂志, 2008, 37(1) :116-118.

[4] Suzuki T, Yamaoki K, Nakajima O, Yamazaki T, Yamada Y, Akioka H, et al. Screening for cardiac dysfunction in asymptomatic patients by measuring B-type natriuretic peptide levels[J]. Jpn Heart J, 2000, 41(2) :205-214.

[5] 陈静,张宏艳. 脑钠肽与小儿心血管疾病[J]. 医学综述,2006, 12(9) :526-528.

[6] 王虹,王志超,周卓. 神经肽 Y 及心肌肌钙蛋白 I 在甲状腺功能亢进性心脏病的意义[J]. 中国当代儿科杂志,2001,3(1) :14-16.

[7] 金献江,游欢庆,项如莲. 小儿甲状腺功能亢进症 15 例临床分析及复发原因探讨[J]. 中国当代儿科杂志,2001,3(1) :51-52.

[8] The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Disease of the Heart and Great Vessels[M]. 9th ed. Boston: Little, Brown and Co, 1994, 25-29.

[9] 陶莉,张延军. 甲状腺激素与心脏、冠脉微血管及脑钠肽和 N 端脑钠肽激素原关系的研究现状[J]. 微循环学杂志, 2005, 15(3) :58-60.

[10] Liang F, Webb P, Marimuthu A, Zhang S, Gardner DG. Triiodothyronine increases brain natriuretic peptide (BNP) gene transcription and amplifies endothelin-dependent BNP gene transcription and hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes[J]. J Biol Chem, 2003, 278(17) :15073-15083.

[11] 陆轶群,鲁燕,成兴波. 甲亢性心脏病患者血浆 B 型脑钠肽水平的变化[J]. 苏州大学学报(医学版),2005,25(4) :630-632.

[12] Kohno M, Horio T, Yasunari K, Yokokawa K, Ikeda M, Kurihara N, et al. Stimulation of brain natriuretic peptide release from the heart by thyroid hormone[J]. Metabolism, 1993, 42(8) :1059-1064.

[13] Schultz M, Faber J, Kistorp C, Jarløv A, Pedersen F, Wiinberg N, et al. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2004, 60(1) :54-59.

[14] 向阳,吴贻全,王锦凤. 血浆脑钠肽在甲亢性心脏病诊断中的意义[J]. 临床和实验医学杂志,2007,6(5) :21-23.

[15] 徐倩,李盈,王惠玲,许爱梅. 甲亢性心脏病患者血清 B 型脑钠肽水平与左心功能关系的研究[J]. 河北医学,2007,13(11) :1280-1282.

[16] 布娃加尔,欧阳菊艳,郑红梅. 血浆脑钠肽与心功能参数的相关研究[J]. 国际心血管杂志,2007,34(1) :69-70.

(本文编辑: 吉耕中)