

测定脐血脑钠肽对血糖异常孕妇的胎儿心功能评价

储晨¹, 桂永浩¹, 任芸芸²

(1. 复旦大学附属儿科医院心血管中心, 上海 201102; 2. 复旦大学附属妇产科医院超声室, 上海 200011)

[摘要] 目的 探讨脐血脑钠肽(BNP)评价血糖异常孕妇胎儿心功能的可行性及高血糖对胎儿心功能的影响。方法 妊娠期血糖异常孕妇24例,包括妊娠期糖尿病18例和糖耐量受损6例,按分娩前血糖值的高低分为控制欠佳组(7例)和控制较好组(17例),孕末期行胎儿超声心动图测量心脏相关指标;正常妊娠孕妇25例为对照组。于胎儿分娩时留脐血,测定BNP浓度。结果 血糖异常组胎儿脐血BNP值明显高于对照组,分别为(114.0±39.0)和(80.6±13.7) pg/mL($P<0.01$),其中血糖控制欠佳组高于控制较好组(142.1±44.1 pg/mL vs 102.4±31.2 pg/mL; $P<0.01$)。脐血BNP在妊娠期糖尿病和糖耐量受损两组间差异无显著性,与孕末期胎儿左室壁厚度呈正相关,与二尖瓣A峰、E/A比值分别呈正、负相关(r 值分别为0.715, 0.491和-0.507, $P<0.05$)。结论 妊娠期高血糖时脐血BNP水平明显升高,与孕妇血糖控制情况及胎儿心功能变化相关联,可反映胎儿心功能的潜在损害。良好血糖控制可能减轻这一影响。 [中国当代儿科杂志, 2009, 11(10): 805-808]

[关键词] 脑钠肽; 妊娠期糖尿病; 心功能; 胎儿

[中图分类号] R446.1 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)10-0805-04

Evaluation of cardiac function in fetuses from pregnant women with abnormal blood glucose levels by brain natriuretic peptide in umbilical cord blood

CHU Chen, GUI Yong-Hao, REN Yun-Yun. Cardiovascular Center, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China (Gui Y-H, Email: yhgui@shmu.edu.cn)

Abstract: Objective To study the feasibility of umbilical cord brain natriuretic peptide (BNP) level measurement for the evaluation of perinatal cardiac function in fetuses from pregnant women with abnormal blood glucose levels and the influence of abnormal blood glucose on fetal cardiac function. **Methods** Twenty-four mothers with gestational diabetes mellitus ($n=18$) or gestational impaired glucose tolerance ($n=6$) (diabetic group) were classified into two subgroups according to blood glucose level before delivery: good ($n=17$) and poor ($n=7$) glucose control. They underwent fetal echocardiography in their late pregnant periods and fetal cardiac sizes and function were measured. Twenty-five normal pregnant mothers served as the control group. Umbilical cord blood BNP concentrations were measured at delivery. **Results** The umbilical cord blood BNP concentrations in the diabetic group were significantly higher than in the control group (114.0±39.0 pg/mL vs 80.6±13.7 pg/mL; $P<0.01$). The poor glucose control subgroup demonstrated higher umbilical cord blood BNP concentrations than the good glucose control subgroup (142.1±44.1 pg/mL vs 102.4±31.2 pg/mL; $P<0.01$). No difference was found between the gestational diabetes mellitus and the impaired glucose tolerance groups. The BNP concentration was positively correlated to the thicknesses of fetal left ventricular walls and the peak velocities of mitral A wave ($r=0.715, 0.491$ respectively, $P<0.05$), and negatively correlated to the mitral E/A ratio ($r=-0.507, P<0.05$). **Conclusions** The fetuses of pregnant women with abnormal blood glucose levels have an increased BNP level in umbilical cord blood. Umbilical cord BNP level is related to maternal blood glucose control and the changes in fetal cardiac function. It may reflex the latent impairments of fetal cardiac function. A good glucose control may decrease the impact of abnormal maternal blood glucose on fetal hearts. [Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11(10): 805-808]

Key words: Brain natriuretic peptide; Gestational diabetes mellitus; Cardiac function; Fetus

脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是近年来关注较多的一个心血管系统调节因子,在心功能不全的病理生理机制中发挥着重要作用^[1,2]。在成人和儿科领域的许多研究中已表明,血浆BNP水平可敏感、准确地评价心功能的状况,它与心血管疾病的严重程度、临床心功能表现、治疗效果和预后均有着明显的关联,已成为心血管疾病中一项有效的实验室评价指标^[3~5]。推及到围生期医学领域的研究

[收稿日期] 2009-04-08; [修回日期] 2009-05-06
[基金项目] 上海市科委专项课题(054119512)。
[作者简介] 储晨,女,博士,住院医师。主攻方向:先天性心脏病的产前诊治研究。
[通讯作者] 桂永浩,男,教授,复旦大学附属儿科医院,邮编:201102。

中,胎儿心功能的改变能否通过脐血 BNP 水平的变化反映并进行评价,目前对比研究较少,国内更未见报道。本研究旨在通过测定正常和妊娠期高血糖孕妇的胎儿脐血 BNP 浓度,探讨用脐血 BNP 水平评价围生期胎儿心功能的可行性及妊娠期高血糖对胎儿心功能的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象

研究对象选取在复旦大学附属妇产科医院产科就诊并分娩的孕妇。其中妊娠期血糖异常孕妇 24 例,包括妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 18 例和妊娠期糖耐量受损 (gestational impaired glucose tolerance, GIGT) 6 例。诊断标准:在孕 24~28 周行糖筛查试验,口服 50 g 糖粉后 1 h 测血糖,1 h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L 时行 OGTT 试验,测空腹和 1,2,3 h 血糖,正常值分别为 5.6,10.3,8.6 和 6.7 mmol/L,两项或两项以上升高诊断为 GDM;1 项升高诊断为 GIGT。这些孕妇在孕期均接受了饮食控制或胰岛素治疗,以餐前/餐后 2 h 血糖 $< 5.8/6.7$ mmol/L 为正常标准,按孕妇分娩前血糖情况将其进一步分为血糖控制欠佳组 (DM1) 7 例和血糖控制较好组 (DM2) 17 例。随机选取无高危因素的正常孕妇 25 例作为对照组。

1.2 研究方法

所有孕妇均于分娩时留脐血,测定脐血中 BNP 浓度,方法如下:配浓度为 136 mmol/L 的 EDTA 抗凝管,按脐血量与 EDTA 量 20:1 留取脐血约 1 mL,离心后分离出上层血浆,放置 -70℃ 冰箱内待测。购买美国 ADL 公司抗人 BNP 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒,按照说明书上的步骤操作,记录结果。BNP 单位为 pg/mL,试剂盒提供的成人参考值为 < 90 pg/mL。

妊娠期血糖异常孕妇中 17 例在妊娠末期接受了胎儿超声心动图检查,检查孕周为 34.1~39.4 周,平均 (36.2 ± 2.3) 周。除外先天性心脏结构畸形,对胎儿心脏解剖和功能进行了测量,指标包括:各房室内径,左、右室壁和室间隔厚度,心胸比例,左室缩短分数、射血分数,二、三尖瓣口 E 峰、A 峰流速和 E/A 比值,心室做功指数 (Tei 指数) 等。每个指标均测量 3~5 个心动周期,取其平均值。

1.3 统计学分析方法

用 SPSS 11.5 软件包统计。数据结果用平均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用方差分析,两

两比较采用 t 检验,相关性采用直线相关分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 出生情况

所有出生新生儿均为单胎,DM1、DM2 与对照组新生儿的出生孕周和出生体重间差异无显著性 (表 1)。Apgar 评分均在 7 分以上。

表 1 3 组新生儿出生时胎龄和出生体重的比较 ($\bar{x} \pm s$)			
组别	例数	胎龄 (周)	出生体重 (g)
对照组	25	38.4 ± 1.2	$3\,353 \pm 395$
DM1 组	7	39.3 ± 1.0	$3\,708 \pm 378$
DM2 组	17	37.6 ± 1.2	$3\,521 \pm 396$
F 值		3.199	2.016
P 值		> 0.05	> 0.05

2.2 脐血 BNP

不论血糖异常组还是正常组,脐血 BNP 和胎儿的出生胎龄、出生体重均无明显相关性 ($P > 0.05$)。

血糖异常组胎儿脐血 BNP 水平为 (114.0 ± 39.0) pg/mL,明显高于对照组 (80.6 ± 13.7) pg/mL ($t = 4.031, P < 0.01$)。按血糖控制情况分组比较,DM1 组脐血 BNP 升高更显著,大于 DM2 组,分别为 (142.1 ± 44.1) pg/mL 和 (102.4 ± 31.2) pg/mL,3 组间方差分析差异有显著性 ($F = 15.577, P < 0.01$)。

按妊娠期糖尿病的类型分组分析,GDM 和 GIGT 产妇的胎儿脐血 BNP 水平分别为 (112.3 ± 37.2) 和 (119.0 ± 47.5) pg/mL,差异无显著性 ($P > 0.05$),但均明显大于对照组 [(80.6 ± 13.7) pg/mL] ($F = 8.11, P < 0.01$)。进一步将这些产妇孕期诊断时的糖筛查和 OGTT 试验中的血糖值与脐血 BNP 值进行相关分析,亦未发现明显相关性 (均 $P > 0.05$)。

2.3 脐血 BNP 水平与胎儿心功能指标的相关分析

将妊娠期血糖异常组胎儿的脐血 BNP 水平与妊娠末期胎儿心功能的测量指标进行相关分析,结果显示,胎儿脐血 BNP 值与其左房舒张期长径、舒张期左室壁厚度呈明显正相关 ($r = 0.568$ 和 $0.715, P < 0.05$,见图 1,2);与其他解剖指标无明显相关性,相关系数 (r) 如下:室间隔厚度 0.282,右室壁厚度 0.560,左房横径 0.232,右房长径 0.241,右房横径 0.264,左室长径 0.231,左室横径 -0.061,右室长径 0.218,右室横径 0.146,二尖瓣环直径 0.337,三尖瓣环直径 0.162,心胸比例 -0.380 (均 $P > 0.05$)。脐血 BNP 与妊娠末期胎儿二尖瓣 A 峰流速、E/A 比值分别呈正相关和负相关 ($r = 0.491$ 和 -0.507 ,

$P < 0.05$, 见图 3, 4), 与其他心功能指标无明显相关性, r 值如下: 主动脉峰速 0.393, 肺动脉峰速 -0.063 , 左室缩短分数 -0.348 , 左室射血分数 -0.347 , 三尖瓣 E 峰 0.069, 三尖瓣 E 峰 0.382, 三尖瓣 A 峰 0.344, E/A 比值 0.213, 左室 Tei 指数 -0.306 , 右室 Tei 指数 0.168 (均 $P > 0.05$)。

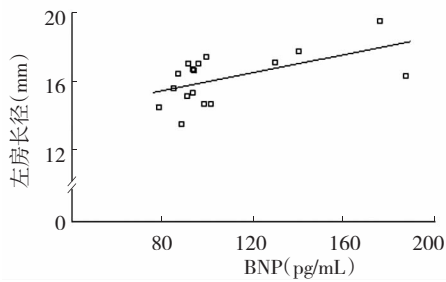


图1 脐血 BNP 与胎儿左房长径相关图

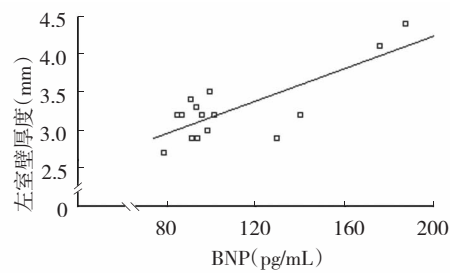


图2 脐血 BNP 与胎儿左室壁厚度相关图

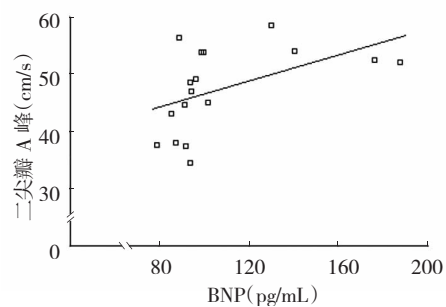


图3 脐血 BNP 与胎儿二尖瓣 A 峰速度相关图

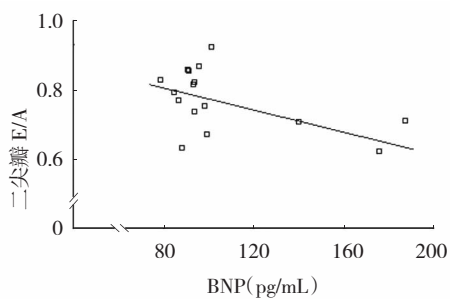


图4 脐血 BNP 与胎儿二尖瓣 E/A 比值相关图

3 讨论

1988 年, Sudoh 等^[6]从猪脑中分离出 BNP。人类 BNP 基因位于 1 号染色体, 它编码由 108 个氨基酸组成的前 BNP, 再分解成有生物活性的 BNP 和无活性的 N-末端前 BNP。前 BNP 主要在心肌细胞, 其次在心脏成纤维细胞合成, 心室舒张末压力和室壁张力的提高是刺激前 BNP 合成和分泌的主要因素。因此, 很多心血管疾病的病理生理过程都可能刺激 BNP 的合成和分泌^[2]。它的生理作用包括调节血容量和血压, 利钠、利水, 减少细胞外液体容量, 抑制心肌细胞对损伤和缺血的肥大增生反应等。大量研究证实, 在先天性心脏病、心肌病、川崎病、心脏移植等各种心血管事件中, 血浆 BNP 水平和疾病的严重程度、超声检查中心功能指标、临床疗效和预后均有着明显的关联, 它已成为心血管疾病中一项有效的实验室检查指标^[2~5]。

对于胚胎期心脏的研究^[7~8]进一步表明, 心脏钠肽系统自中孕期起发挥调节胎儿血管压力、水盐平衡、改善胎儿血供等功能, BNP 在孕期的表达峰值与心脏发育的关键点相一致, 并与心脏发育信号通路间存在交互作用, 是心脏发育过程中的一个重要因子。

GDM 是常见的高危妊娠疾病。大量研究已证实, 妊娠期母体高血糖可影响胎儿, 使胎儿的心肌细胞肥大, 进而导致其心功能发生改变, 可能是影响胚胎期心脏解剖和心功能的一种病理妊娠状况。由前述 BNP 在胚胎期心脏发育和心血管系统生理调节中的功能设想, 妊娠期血糖异常可能影响 BNP 的表达和释放, 使得胎儿循环中的 BNP 水平出现异常, 从而可反映胎儿的心功能状况。

目前关于正常和病理妊娠时脐血 BNP 的研究不多。既往文献多采用放射免疫法测定, Kunii 等^[9]报道正常胎儿脐血 BNP 浓度为 (10.4 ± 11.9) pg/mL, 出生后第 1 天升至 (118.8 ± 83.2) pg/mL; Okumura 等^[10]报道早产儿脐血 BNP 为 84 pg/mL。本研究采用了近几年应用较多的 ELISA 法, 对照组胎儿脐血 BNP 值为 (80.6 ± 13.7) pg/mL, 推测由于检测方法不同可能造成与文献报道结果的差异。

对脐血 BNP 的检测分析显示, 妊娠期血糖异常孕妇的胎儿脐血 BNP 浓度明显高于对照组, 并与妊娠晚期胎儿左室壁厚度呈正相关, 与二尖瓣 A 峰的升高、E/A 比值的降低相关联。根据 BNP 合成和释放的机制, 母体高血糖刺激了胎儿心室肌细胞的肥大增生, 使得前 BNP 合成及随后的 BNP 产生增多;

心肌肥厚导致心室顺应性下降,舒张晚期心房收缩增强,使得二尖瓣血流A峰增高、E/A比值下降。脐血BNP的改变符合这一病理生理机制,各指标间具有一定关联,说明妊娠期高血糖对胎儿的心脏解剖和心功能均有影响。胎儿循环中BNP水平的升高是其对妊娠期母体高血糖这一病理状态的反映,BNP的生理作用则可能反过来抑制胎儿心肌的过度肥大。

研究还发现,母亲血糖控制欠佳和控制良好这两组胎儿的脐血BNP水平存在明显差别,而GDM和GIGT两组差异无显著性,BNP和孕妇孕中期糖筛查、OGTT试验的血糖值亦无相关性。这反映了孕期不同的血糖水平对胎儿心室肌细胞肥大的刺激程度以致BNP分泌的促进程度不同,脐血BNP与孕妇血糖的控制情况相关,而与诊断时的血糖水平无明显关联。

Halse等^[11]曾报道,在妊娠合并I型糖尿病孕妇的胎儿中,母亲血糖控制不佳的胎儿脐血BNP和N末端-前BNP水平均大于正常胎儿,但二者BNP水平的差异无显著性意义;而母亲血糖控制良好的胎儿BNP水平与对照组比较,差异无显著性。Girsen等^[12]同样研究了I型糖尿病孕妇的胎儿,脐血N末端-前BNP水平明显大于对照组,但血糖控制疗效不同的两组间差异无显著性,和反映血糖控制情况的孕妇糖化血红蛋白水平之间亦无明显相关性。本研究的结果与文献报道不尽相同,推测可能与脐血中BNP和N末端-前BNP的变化并非完全一致有关,而作为有生物活性的成分,BNP的意义更大;并且,本研究的对象为妊娠期高血糖孕妇,其血糖升高多开始于孕中期,不同于文献中的孕前糖尿病合并妊娠,由于心脏钠肽系统自孕中期起发挥生理功能,高血糖出现的时间早晚是否可引起BNP合成释放水平的差异,有待今后进一步研究。此外,本研究中脐血BNP水平与胎儿的出生孕周、体重无明显关联,此与文献报道相同^[11]。

既往大量研究已表明BNP作为一项敏感的生化指标,其变化可早于临床表现、超声心动图改变等传统指标。从本研究中胎儿的出生结局看,并未发现妊娠期高血糖组胎儿临床上显著的心功能不全表现和不良预后,但已出现了循环中BNP的升高。Yukawa等^[13]报道,在无临床症状的2型糖尿病患者中血浆BNP水平明显高于对照组,并与超声心动图中反映心室舒张功能的二尖瓣E/A比值明显相关,由此指出BNP水平可反映糖尿病患者潜在的心功能损害。这一结果与本研究相似,尽管预后尚可,但脐血BNP水平的升高可能已反映出这些高血糖

孕妇的胎儿潜在的心功能受损。

从本研究结果可见,妊娠期高血糖时胎儿脐血BNP水平明显升高,并与临床上血糖控制情况及超声心功能变化一致,它可能反映了高血糖妊娠对胎儿心功能的潜在损害。良好的血糖控制可减轻高血糖对胎儿心功能的影响。这一结果可能为实验室评价围产期高危妊娠胎儿的心功能及研究高血糖致胎儿心脏改变的机制提供新的线索。

[参 考 文 献]

- [1] Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure[J]. *Circulation*, 1993, 87(2):464-469.
- [2] Davis GK, Bamforth F, Sarpal A, Dicke F, Rabi Y, Lyon ME. B-type natriuretic peptide in pediatrics[J]. *Clin Biochem*, 2006, 39(6):600-605.
- [3] Mir TS, Falkenberg J, Friedrich B, Gottschalk U, Phi Lê T, Laer S, et al. Levels of brain natriuretic peptide in children with right ventricular overload due to congenital cardiac disease[J]. *Cardiol Young*, 2005, 15(4):396-401.
- [4] Valle R, Aspromonte N, Feola M, Milli M, Canali C, Giovinnazzo P, et al. B-type natriuretic peptide can predict the medium-term risk in patients with acute heart failure and preserved systolic function[J]. *J Card Fail*, 2005, 11(7):498-503.
- [5] Lellouche N, De Diego C, Cesario DA, Vaseghi M, Horowitz BN, Mahajan A, et al. Usefulness of preimplantation B-type natriuretic peptide level for predicting response to cardiac resynchronization therapy[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(2):242-246.
- [6] Sudoh R, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain[J]. *Nature*, 1988, 332(6159):78-81.
- [7] Cameron VA, Ellmers LJ. Natriuretic peptides during development of the fetal heart and circulation[J]. *Endocrinology*, 2003, 144(6):2191-2194.
- [8] Cameron VA, Scott N, Ellmers L, Lainchbury J, Maeda N, Smithies O, et al. The role of natriuretic peptides in cardiac development[J]. *FASEB J*, 2005, 19(4):A788.
- [9] Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S, Araki T, Kataoka K, Kageyama M, et al. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease[J]. *Acta Med Okayama*, 2003, 57(4):191-197.
- [10] Okumura A, Kato T, Hayakawa F, Kidokoro H, Kuno K, Watanabe K. A pilot study on umbilical venous level of natriuretic peptides in preterm infants and their relation to periventricular leukomalacia and antenatal complications[J]. *Brain Devel*, 2002, 24(1):30-32.
- [11] Halse KG, Lindegaard ML, Goetze JP, Damm P, Mathiesen ER, Nielsen LB. Increased plasma pro-B-type natriuretic peptide in infants of women with type 1 diabetes[J]. *Clin Chem*, 2005, 51(12):2296-2302.
- [12] Girsen A, Ala-Kopsala M, Mäkilä K, Vuolteenaho O, Räsänen J. Increased fetal cardiac natriuretic peptide secretion in type-1 diabetic pregnancies[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008, 87(3):307-312.
- [13] Yukawa M, Imanishi K, Oishi C, Shimajiri Y, Furuta M, Ueyama M, et al. Clinical usefulness for measurement of plasma brain natriuretic peptide in diabetic patients[J]. *Rinsho Byori*, 2007, 55(10):906-911.

(本文编辑:徐福兰)