

N 端脑利钠肽前体在新生儿缺氧缺血性心肌损伤中的变化

张志玲,林丽星,安彩霞,陶仲宾,杨梅

(兰州大学第一医院儿科,甘肃 兰州 730000)

[摘要] 目的 探讨 N 端脑利钠肽前体 (NT-proBNP) 在缺氧缺血性脑病 (HIE) 合并心肌损伤患儿中的变化,为临床早期诊断及治疗提供理论依据。方法 选择我院收住的 35 例 HIE 患儿为研究对象 (心肌损伤 17 例,非心肌损伤 18 例), 以 20 例正常新生儿为对照组,应用 ELASA 方法测定血浆 NT-proBNP 水平。结果 ① 心肌损伤患儿 NT-proBNP 水平 (338.8 ± 76.2 fmol/mL) 显著高于非心肌损伤组 (137.5 ± 45.1 fmol/mL) 和对照组 (113.7 ± 53.6 fmol/mL), 均 $P < 0.01$ 。② 轻、中、重度 HIE 组 NT-proBNP 水平分别为 141.3 ± 41.6 、 271.8 ± 118.1 和 347.2 ± 85.1 fmol/mL, 中、重度 HIE 组显著高于对照组 ($P < 0.01$); 轻、中、重度 HIE 组间比较差异有显著性, $P < 0.05$ 。③ 心肌损伤组急性期血浆 NT-proBNP 水平明显高于恢复期 (338.8 ± 76.2 fmol/mL vs 225.0 ± 80.0 fmol/mL), $P < 0.01$ 。结论 心肌损伤患儿急性期 NT-proBNP 水平升高。对 HIE 患儿检测血浆 NT-proBNP 有助于早期诊断心肌损伤,判断 HIE 病情。 [中国当代儿科杂志,2009,11 (12):973 - 975]

[关键词] 缺氧缺血性脑病;心肌损伤;N 端脑利钠肽;新生儿
[中图分类号] R722.1 [文献标识码] A [文章编号] 1008 - 8830 (2009) 12 - 0973 - 03

Changes of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in neonates with myocardial ischemic injury

ZHANG Zhi-Ling, LIN Li-Xing, AN Cai-Xia, TAO Zhong-Bin, YANG Mei. Department of Pediatrics, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China (Lin L-X, Email: lxlin. lzu@163. com)

Abstract: Objective To investigate the changes of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) complicated by myocardial ischemic injury. **Methods** Thirty-five neonates with HIE (17 cases with concurrent myocardial injury and 18 cases without) were enrolled. Twenty healthy neonates were used as the control group. Plasma NT-proBNP levels were measured using enzyme immunoassay. **Results** The mean plasma NT-proBNP levels in patients with myocardial injury (338.8 ± 76.2 fmol/mL) were significantly higher than those in patients with non-myocardial injury (137.5 ± 45.1 fmol/mL) and in the control group (113.7 ± 53.6 fmol/mL) ($P < 0.01$). The NT-proBNP levels in mild, moderate and severe HIE neonates were 141.3 ± 41.6 , 271.8 ± 118.1 and 347.2 ± 85.1 fmol/mL, respectively. Compared with the control group, the NT-proBNP levels in the moderate and the severe HIE groups significantly increased ($P < 0.01$). There were significant differences in the NT-proBNP level among the mild, moderate and severe HIE groups ($P < 0.05$). In patients with myocardial injury, the NT-proBNP levels significantly decreased in the convalescent phase compared with those in the acute phase (225.0 ± 80.0 fmol/mL vs 338.8 ± 76.2 fmol/mL ($P < 0.01$). **Conclusions** Plasma NT-proBNP levels increase in neonates with HIE complicated by myocardial ischemic injury in the acute phase. Detection of NT-proBNP levels may be useful in the diagnosis of myocardial ischemic injury and the severity evaluation of HIE. [Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (12):973 - 975]

Key words: Hypoxic-ischemic encephalopathy; Myocardial injury; NT-proBNP; Neonate

新生儿缺氧缺血性脑病 (hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE) 是由于围生期窒息缺氧导致脑的缺氧缺血性损害,是造成儿童智力障碍及残疾的最常见原因,成为危害儿童生活质量的重大问题。尤其是中、重度 HIE 患儿常合并不同程度的缺氧缺血性心肌损伤,导致心功能不全,从而进一步引起脑灌注减少,加重脑损伤。目前关于新生儿缺氧缺血性心肌损伤缺乏特异性的诊断标准,研究表明,血浆脑利钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 及 N 端脑利钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide,

新生

[收稿日期] 2009 - 05 - 26; [修回日期] 2009 - 07 - 03
[基金项目] 兰州大学医学科研基金资助项目 (编号: LzuYX200718)。
[作者简介] 张志玲,女,硕士,主治医师。主攻方向: 新生儿疾病。现在广东省东莞市大朗医院儿科工作,邮编: 523770。
[通讯作者] 林丽星,女,教授,兰州大学第一医院儿科,邮编: 730000。

NT-proBNP)与小儿心功能及其严重程度有很好的相关性^[1,2]。HIE 患儿合并心肌损伤是否与 NT-proBNP 有相关性,目前国内外尚未见报道。本研究通过检测 HIE 患儿血浆 NT-proBNP 水平,以探讨 NT-proBNP 在 HIE 合并心肌损伤中的变化,旨在为临床 HIE 合并心肌损伤患儿提供诊断依据。

1 资料和方法

1.1 临床资料

2007 年 5 月至 2008 年 7 月随机选择我院儿科住院的 HIE 患儿 35 例为观察组,全部病例均符合新生儿 HIE 诊断标准^[3],其中轻度 15 例,中度 11 例,重度 9 例;男 21 例,女 14 例。参照虞人杰等^[4]的诊断标准,根据病史、症状、体征,结合心电图、心肌酶谱、心肌肌钙蛋白 I 及胸部 X 线等检查发现 35 例 HIE 患儿中 17 例合并心肌损伤(心肌损伤组),另 18 例无心肌损伤,为非心肌损伤组。对照组 20 例,其中男 9 例,女 11 例,为兰州市妇幼保健院出生的正常新生儿及我院同期收治的无窒息史及心血管系统疾病的足月新生儿,其胎龄、出生体重、性别、日龄及分娩方式与 HIE 组比较差异无显著性,具有可比性。

1.2 方法

各组患儿于生后 3 d(急性期)内采血,心肌损伤组患儿另于生后 7~14 d(恢复期)再次采取血样。于上午 8~9 点分别抽取股静脉血 1.5 mL,注入加有 EDTA 及抑肽酶的塑料试管中,摇匀,静置 30~60 min,低温离心(-4℃,4 000 r/min,10 min),分离血浆后置于-70℃冰箱中保存待测。血浆 NT-proBNP 应用 ELISA 法检测,试剂盒购自美国 ADL 公司。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 10.0 软件进行统计分析,数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析和多元线性相关分析,心肌损伤患儿急性期与恢复期血浆 NT-proBNP 均数的比较采用配对 *t* 检验。

2 结果

2.1 各组患儿血浆 NT-proBNP 水平的比较

心肌损伤组患儿血浆 NT-proBNP 水平显著高于对照组和非心肌损伤组($P < 0.01$)。非心肌损伤组与对照组比较差异无显著性(表 1)。

表 1 各组患儿血浆 NT-proBNP 水平 ($\bar{x} \pm s$)		
组别	例数	NT-proBNP (fmol/mL)
对照组	20	113.7 ± 53.6
非心肌损伤组	18	137.5 ± 45.1
心肌损伤组	17	338.8 ± 76.2 ^{a,b}
<i>F</i> 值		77.431
<i>P</i> 值		<0.01

a:与对照组比较, $P < 0.01$; b:与非心肌损伤组比较, $P < 0.01$

2.2 不同程度 HIE 患儿急性期血浆 NT-proBNP 和血清心肌酶谱的变化

轻度 HIE 组血浆 NT-proBNP、血清 CK-MB 水平与对照组比较略升高,但差异无显著性($P > 0.05$),中、重度 HIE 组与对照组比较明显升高($P < 0.01$)。HIE 轻、中、重度组 NT-proBNP 和 CK-MB 水平两两比较均差异有显著性($P < 0.05$)。不同程度 HIE 组血清 AST、LDH、LDH1、CK 测定值与对照组比较均明显升高($P < 0.01$),且随着 HIE 程度的加重而升高,同时轻、中、重度组两两比较差异均具有显著性($P < 0.01$)。经多元线性相关分析,血浆 NT-proBNP 水平与 CK、CK-MB、AST、LDH、LDH1 呈显著正相关(r 分别为 0.632,0.678,0.614,0.708,0.623, $P < 0.01$)(表 2)。

2.3 HIE 合并心肌损伤患儿血浆 NT-proBNP 的动态变化

HIE 合并心肌损伤患儿急性期与恢复期血浆 NT-proBNP 的水平分别为 338.8 ± 76.2,225.0 ± 80.0 fmol/mL,恢复期血浆 NT-proBNP 水平较急性期显著下降,差异有显著性($t = 8.854$, $P < 0.01$)。

表 2 不同程度 HIE 患儿急性期血浆 NT-proBNP 和血清心肌酶谱的变化 ($\bar{x} \pm s$)							
组别	例数	NT-proBNP (fmol/mL)	AST (U/L)	LDH (U/L)	LDH1 (U/L)	CK (U/L)	CK-MB (U/L)
对照组	20	113.7 ± 53.6	34.1 ± 10.3	419.0 ± 102.5	255.7 ± 82.7	288.5 ± 109.3	46.8 ± 19.9
HIE 轻度组	15	141.3 ± 41.6	58.9 ± 11.9 ^a	684.1 ± 74.0 ^a	354.3 ± 115.7 ^a	676.5 ± 139.5 ^a	55.5 ± 20.8
HIE 中度组	11	271.8 ± 118.1 ^{a,b}	79.7 ± 12.2 ^{a,b}	880.2 ± 54.1 ^{a,b}	473.8 ± 40.4 ^{a,b}	1 014.5 ± 151.4 ^{a,b}	153.8 ± 21.7 ^{a,b}
HIE 重度组	9	347.2 ± 85.1 ^{a,b,c}	135.8 ± 20.7 ^{a,b,c}	1 113.3 ± 116.2 ^{a,b,c}	646.0 ± 58.8 ^{a,b,c}	1 475.6 ± 153.6 ^{a,b,c}	238.6 ± 30.8 ^{a,b,c}
<i>F</i> 值		27.590	127.735	142.908	49.296	182.259	191.299
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

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

3 讨论

HIE 是围生期新生儿脑损伤的常见原因。部分患儿可遗留不同程度的神经系统后遗症^[5]。缺氧窒息后脑损害往往与其他脏器损害并存,心脏是易受损的重要器官之一。新生儿心肌代偿功能差,心肌损伤后可导致脑灌注量减少,加重脑损伤。围生期窒息后心肌损伤发生率高达 20% ~ 51%^[6]。因此探讨 HIE 并发心肌损伤发生的机制及其对脑功能的影响尤为重要。

目前关于新生儿心肌损伤尚缺乏统一的和特异性的诊断标准,近年来许多研究表明 BNP 和 NT-proBNP 是临床敏感性和特异性好的心肌损伤标志物。BNP 是一种心脏内分泌激素,当心室壁张力增加或容量超负荷时,迅速刺激心室心肌细胞前脑利钠肽原(pre-proBNP)基因高表达,快速大量合成 pre-proBNP,在心肌细胞内加工后裂解成脑利钠肽前体(proBNP)和 1 个信号肽,在分泌过程中或进入血液后 proBNP 再次分解为具有生物活性的 BNP 和无生物活性的 N 端片段(NT-proBNP)进入血液循环^[7,8]。

本研究结果显示,心肌损伤患儿急性期血浆 NT-proBNP 水平显著升高,而在恢复期显著下降,这与新生儿在缺氧缺血状态解除后,肺循环压力和阻力缓解,右心室后负荷减轻,并经积极治疗后,受伤的心肌细胞逐渐恢复有关。因此我们认为新生儿 HIE 只有当合并心肌损伤时血浆 NT-proBNP 升高,但心肌损伤患儿血浆 NT-proBNP 水平升高的确切机制尚不十分清楚。心肌缺氧可调节心室 BNP 的基因表达,局部的心肌缺血性损伤可使血浆 BNP 升高^[9]。HIE 合并心肌损伤患儿可能存在这种局部的心肌缺氧缺血性损伤,导致心室 BNP 的基因表达增高,使血浆 NT-proBNP 水平升高,因此我们认为 NT-proBNP 升高主要与心肌损伤急性期的病理生理改变密切相关。

研究表明心肌局部暂时性缺血发作时血浆 NT-proBNP 水平升高^[10],心肌局部暂时性缺血使心室壁应力增加,进而使心室心肌细胞合成或者释放 BNP,且 BNP 的释放与心肌缺血程度密切相关^[11]。心肌损伤患儿在缺氧状态下,肺血管床持续收缩,肺循环压力和阻力升高,右心室后负荷增加,进一步加重了心肌缺氧缺血状态,缺氧缺血部位的心肌细胞收缩力减退,严重者可出现心肌细胞变性、坏死^[6],导致心室壁应力及心室负荷发生改变,进而刺激心室心肌细胞合成和释放 NT-proBNP,使血浆 NT-

proBNP 水平升高。故我们认为检测 NT-proBNP 有助于判断 HIE 是否合并心肌损伤。

本组资料显示 HIE 血浆 NT-proBNP 水平的升高与心肌酶水平的升高呈正相关,表明心肌损伤患儿急性期血浆 NT-proBNP 水平的升高与局部心肌缺血性损伤有关,中、重度 HIE 脑损伤的同时易合并心肌损伤,NT-proBNP、心肌酶随着 HIE 程度的加重逐渐升高,这与窒息引起心肌损伤的病理过程是一致的,HIE 程度越重,可能造成心肌损伤的程度越重,从而使血浆 NT-proBNP 水平升高。故检测 NT-proBNP 可间接判断 HIE 的程度。

总之,目前关于新生儿心肌损伤的各项诊断标准均具有一定的局限性。本研究结果显示,NT-proBNP 检测有助于判断 HIE 是否合并心肌损伤及 HIE 的程度,可作为早期诊断、早期干预、判断预后的参考指标,以便在早期对神经系统干预的同时注意保护心功能,维持血循环的稳定,减轻脑损伤和心肌损伤,避免并发症的发生,改善预后。

【参 考 文 献】

- [1] Mir TS, Marohn S, Laer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. 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):76-87.
- [2] 武育蓉,陈树宝,孙锬,黄美蓉,张玉奇,陈笋. 现有儿科心力衰竭诊断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.
- [3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. *中国当代儿科杂志*, 2005, 7(2):97-98.
- [4] 虞人杰,李黎,汤泽中,李涛,苏瑞杰,庞琳,等. 新生儿窒息多脏器损害的临床研究[J]. *中华儿科杂志*, 1997, 35(3):138-141.
- [5] 邵肖梅. 新生儿缺氧缺血性脑病的诊治进展及相关问题[J]. *临床儿科杂志*, 2007, 25(3):179-182.
- [6] 金汉珍,黄德珉,官希吉. 实用新生儿学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社, 2003, 600-603.
- [7] Holmgren D, Westerlind A, Lundberg PA, Wahlander H. Increased plasma levels of natriuretic peptide type B and A in children with congenital heart defects with left compared with right ventricular volume overload or pressure overload[J]. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2005, 25(5):263-269.
- [8] Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP[J]. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6(3):257-260.
- [9] Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, Arendrup H, Rehfeld JF, Kastrup J, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia[J]. *FASEB J*, 2003, 17(9):1105-1107.
- [10] Kragelund C, Grønning B, Køber L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(7):666-675.
- [11] Heesch C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2004, 110(20):3206-3212.

(本文编辑:王庆红)