

论著 · 临床研究

小儿先天性心脏病介入治疗后 心肌损伤和炎症反应的研究

江荣 赵胜 李梅 刘凤 李林 杨贵明 汪泽龙 余东 黄丽华 黄晓碧

(安徽省立儿童医院心内科,安徽 合肥 230051)

[摘要] **目的** 研究先天性心脏病(CHD)介入治疗后7 d心肌损伤和炎症反应。**方法** 选择77例CHD患儿,其中室间隔缺损(VSD)12例,肺动脉瓣狭窄(PS)14例,房间隔缺损(ASD)14例,动脉导管未闭(PDA)37例。检测术后即刻、术毕、术后6 h、24 h、72 h及7 d的血清心肌酶(AST、CK、CKMB)、肌钙蛋白I(cTnI)和CRP值的变化。**结果** VSD组AST水平于术后即刻,术后6 h和术后24 h明显高于其他3种类型CHD组($P < 0.05$);术后即刻及术后6 h各组间CK及CKMB水平差异有统计学意义,以VSD组最高;术后72 h和术后7 d PDA组CRP水平明显高于其他3种类型CHD组($P < 0.05$)。与术前相比,术后6 h和24 h,4种类型CHD组AST均明显升高($P < 0.05$);术后即刻和术后6 h,VSD组CK和CKMB水平较术前明显升高($P < 0.05$);术后即刻和术后6 h,VSD、PDA和PS组cTnI水平较术前明显升高($P < 0.05$);PDA组CRP水平术后24 h、72 h和7 d较术前明显升高($P < 0.05$)。**结论** 介入治疗CHD 7 d内可引起轻微心肌损伤,以VSD明显,主要集中在术毕至术后24 h较短时间内,未引起明显炎症反应。

[中国当代儿科杂志,2012,14(6):422-425]

[关键词] 先天性心脏病;介入治疗;心肌损伤;炎症反应;儿童

[中图分类号] R725.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)06-0422-04

Myocardial injury and inflammatory response after interventional therapy in children with congenital heart disease

JIANG Rong, ZHAO Sheng, LI Mei, LIU Feng, LI Lin, YANG Gui-Ming, WANG Ze-Long, YU Dong, HUANG Li-Hua, HUANG Xiao-Bi. Department of Cardiology, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230051, China (Email: jiangrong_6@163.com)

Abstract: Objective To study myocardial injury and inflammatory response within 7 days after interventional therapy in children with congenital heart disease (CHD). **Methods** A total of 77 children with CHD, including 12 cases of ventricular septal defect (VSD), 14 cases of atrial septal defect (ASD), 14 cases of pulmonary stenosis (PS) and 37 cases of patent ductus arteriosus (PDA), were enrolled. The levels of myocardial enzyme (AST, CK and CKMB), cardiac troponin I (cTnI) and CRP in serum were measured before operation, immediately after operation, and 6 hrs, 24 hrs, 72 hrs and 7 days after operation. **Results** Serum AST levels in the VSD group were significantly higher than the other CHD groups immediately after operation, and 6 hrs and 24 hrs after operation ($P < 0.05$). There were significant differences in serum CK and CKMB levels among the four CHD groups immediately and 6 hrs after operation ($P < 0.05$), and the highest serum CK and CKMB levels were found in the VSD group. Serum CRP levels in the PDA group were significantly higher than the other CHD groups 72 hrs and 7 days after operation ($P < 0.05$). Compared with before operation, serum AST levels increased significantly in all four CHD groups 6 and 24 hrs after operation groups ($P < 0.05$). Serum CK and CKMB levels increased significantly in the VSD group immediately and 6 hrs after operation ($P < 0.05$). Serum cTnI levels increased significantly in the VSD, PDA and PS groups immediately and 6 hrs after operation ($P < 0.05$). The PDA group showed increased CRP levels 24 hrs, 72 hrs and 7 days after operation ($P < 0.05$). **Conclusions** Minor myocardial injury can be noted within 7 days after interventional therapy in children with CHD and mainly occurs between immediately and 24 hrs after operation. The injury is more significant in VSD cases. The interventional therapy does not cause significant inflammation.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(6): 422-425]

Key words: Congenital heart disease; Interventional therapy; Myocardial injury; Inflammatory response; Child

[收稿日期]2011-10-06;[修回日期]2012-04-08
[项目基金]安徽省卫生厅课题(批准号09C200)。
[作者简介]江荣,女,本科,主任医师,教授。

我国是世界上先天性心脏病(CHD)发病率较高的国家之一,发病率约为7‰~8‰,据此估计,我国每年新增CHD患儿约15万^[1]。随着介入技术的提高和材料学的不断改进,越来越多CHD患儿通过规范介入操作可取得优于外科治疗的效果^[2]。但介入操作中导管导丝的牵拉,封堵材料的挤压和磨损,扩张球囊对瓣膜组织的撕拉、与流出道的摩擦等,均不可避免地会对心肌细胞造成一定的损伤。国外有资料显示,即使那些介入操作顺利,术后没有临床症状、体征及心电图改变,亦无典型心肌酶学变化而被认为没有并发症的患儿,也在一定程度上存在微小心肌损伤^[3]。目前有关小儿CHD介入治疗引起心肌损伤研究的观察时间多在术后3 d内,时间相对较短,而介入治疗炎症反应的研究亦不多见。本研究通过观察77例CHD患儿介入治疗前及术后1周内心肌酶学和炎症反应指标的变化,以探讨介入治疗对小儿CHD心肌损伤、炎症反应的影响,进一步了解CHD介入治疗的安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2008年10月至2010年7月在安徽省立儿童医院心内科进行CHD介入治疗患儿77例。77例患儿中,男36例,女41例;年龄4个月至16岁(192个月),平均49±38个月。病种分布为:动脉导管未闭(PDA)37例,房间隔缺损(ASD)14例,肺动脉瓣狭窄(PS)14例,室间隔缺损(VSD)12例。入选标准参照2004年先天性心脏病经导管介入治疗指南^[1]。

1.2 方法

1.2.1 介入治疗 用于PDA、ASD、VSD介入治疗的封堵器由北京华医圣杰科技有限公司提供,用于PS扩张的球囊扩张导管由法国BLAT公司提供。婴幼儿采用基础静脉麻醉,对依从性好的年长儿采用利多卡因局部麻醉。介入操作均自右侧股静脉、右侧股动脉递送导管、导丝、封堵器或扩张球囊等。

1.2.2 样本采集和指标测定 于术前24 h,术后即刻、术后6 h、术后24 h、术后72 h、术后7 d分别抽取外周静脉血2 mL,分离血清,进行心肌酶学(AST、CK、CKMB)、心肌肌蛋白(cTnI)和CRP的检测。采用Anthos 2010型酶标仪,用ELISA法测定cTnI(试剂盒由南京基蛋生物科技有限公司提供);采用美国BECKMAN COULT公司的DXC800型全自动生化分析仪检测AST;采用速率法测定CK(美

国BECKMAN COULT公司配套试剂);采用免疫抑制法测定CKMB(试剂盒由北京利德曼生物科技有限公司提供);以免疫比浊法进行CRP的测定(试剂由宁波美康生物科技有限公司提供)。

1.3 统计学分析

使用SPSS 13.0 软件进行统计学分析。数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数表示。采用单因素方差分析检验或多个独立样本非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 介入治疗前后AST的变化

术前及术后72 h、术后7 d不同CHD组间AST水平无明显差异,但术后即刻至术后24 h,VSD组明显高于其他3种类型CHD组($P < 0.05$),后3种CHD组间比较差异无统计学意义。各种类型CHD组AST水平均在术后6 h和术后24 h升高,与术前水平相比差异有统计学意义($P < 0.05$);术后72 h和术后7 d接近术前水平,但ASD组仍明显高于术前水平。见表1。

表1 介入治疗前后AST水平的变化 ($\bar{x} \pm s$, U/L)						
	VSD (n = 12)	ASD (n = 14)	PDA (n = 37)	PS (n = 14)	F 值	P 值
术前	37 ± 11	30 ± 6	35 ± 13	35 ± 11	0.796	0.500
术后即刻	46 ± 12	34 ± 9 ^a	32 ± 10 ^a	38 ± 13 ^a	5.256	0.002
术后6 h	58 ± 14 ^b	44 ± 12 ^{a,b}	41 ± 11 ^{a,b}	47 ± 14 ^{a,b}	5.610	0.002
术后24 h	56 ± 15 ^b	45 ± 13 ^{a,b}	44 ± 12 ^{a,b}	44 ± 13 ^{a,b}	4.822	0.031
术后72 h	38 ± 11	38 ± 8 ^b	36 ± 10	39 ± 8	0.294	0.830
术后7 d	43 ± 22	38 ± 7 ^b	40 ± 14	42 ± 10	0.347	0.792
F 值	4.222	4.812	4.888	1.944		
P 值	0.002	0.001	0.001	0.096		

a: 与VSD组比较, $P < 0.05$; b: 与术前比较, $P < 0.05$

2.2 介入治疗前后CK水平的变化

术后即刻及术后6 h VSD组CK水平明显高于ASD和PDA组,各组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。VSD组术后即刻和术后6 h CK水平较术前明显增高($P < 0.05$),其他3种类型CHD组于术后6 h出现了不同程度升高,但与术前比较差异无统计学意义。见表2。

2.3 介入治疗前后CKMB水平的变化

术后即刻和术后6 h时,VSD组CKMB水平明显高于PDA组($P < 0.05$)。VSD组术后即刻和术后6 h CKMB水平较术前明显升高($P < 0.05$),其他3种类型CHD组各时间点的CKMB水平较术前差异无统计学意义。见表3。

2.4 介入治疗前后 cTnI 水平的变化

术后即刻、术后 6 h VSD 组 cTnI 水平虽高于其他 CHD 组,但差异无统计学意义。VSD、PDA 和 PS

组 cTnI 水平在术后即刻和术后 6 h 较术前明显升高 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 介入治疗前后 CK 水平的变化

[中位数(四分位间距),IU/L]

	VSD (n = 12)	ASD (n = 14)	PDA (n = 37)	PS (n = 14)
术前	160(79 ~ 205)	125(36 ~ 213)	88(22 ~ 240)	120(35 ~ 185)
术后即刻	222(139 ~ 366) ^c	117(39 ~ 275) ^a	82(25 ~ 204) ^a	143(4 ~ 576)
术后 6 h	248(22 ~ 391) ^c	132(88 ~ 239) ^a	94(38 ~ 279) ^a	169(56 ~ 633) ^b
术后 24 h	167(56 ~ 211)	110(16 ~ 164)	72(32 ~ 774)	90(35 ~ 390)
术后 72 h	126(35 ~ 160)	60(25 ~ 165)	62(24 ~ 226)	63(25 ~ 158)
术后 7 d	135(40 ~ 151)	91(48 ~ 204)	78(16 ~ 345)	71(49 ~ 176)

a:与 VSD 组比较, $P < 0.05$;b:与 PDA 比较, $P < 0.05$;c:与术前比较, $P < 0.05$

表 3 介入治疗前后 CKMB 水平的变化

[中位数(四分位间距),IU/L]

	VSD (n = 12)	ASD (n = 14)	PDA (n = 37)	PS (n = 14)
术前	13(3 ~ 39)	16(5 ~ 46)	11(6 ~ 42)	14(5 ~ 30)
术后即刻	29(10 ~ 46) ^b	19(6 ~ 69)	14(4 ~ 75) ^a	14(4 ~ 53)
术后 6 h	23(7 ~ 53) ^b	20(0 ~ 47)	11(1 ~ 47) ^a	16(3 ~ 52)
术后 24 h	10(2 ~ 78)	13(5 ~ 50)	10(1 ~ 38)	10(5 ~ 67)
术后 72 h	12(1 ~ 28)	14(4 ~ 46)	12(2 ~ 40)	12(4 ~ 42)
术后 7 d	12(4 ~ 25)	14(8 ~ 30)	12(6 ~ 108)	12(4 ~ 28)

a:与 VSD 组比较, $P < 0.05$; b:与术前比较, $P < 0.05$

表 4 介入治疗前后 cTnI 变化 [中位数(四分位间距),ng/mL]

	VSD (n = 12)	ASD (n = 14)	PDA (n = 37)	PS (n = 14)
术前	0.02(0 ~ 0.14)	0.04(0.01 ~ 0.19)	0.05(0 ~ 2.45)	0.02(0 ~ 1.97)
术后即刻	0.11(0 ~ 2.43) ^a	0.07(0.01 ~ 1.42)	0.08(0 ~ 2.43) ^a	0.06(0.01 ~ 0.30) ^a
术后 6 h	0.12(0.03 ~ 1.95) ^a	0.07(0.01 ~ 1.34)	0.09(0 ~ 1.89) ^a	0.08(0.02 ~ 7.60) ^a
术后 24 h	0.04(0 ~ 1.17)	0.06(0.01 ~ 1.05)	0.06(0 ~ 0.96)	0.03(0 ~ 12.30)
术后 72 h	0.05(0 ~ 2.46)	0.02(0 ~ 0.77)	0.04(0 ~ 1.85)	0.03(0 ~ 10.36)
术后 7 d	0.04(0 ~ 0.11)	0.03(0 ~ 0.14)	0.04(0 ~ 1.25)	0.02(0 ~ 1.67)

a:与术前比较, $P < 0.05$

2.5 介入治疗前后 CRP 水平的变化

术后 72 h 和术后 7 d PDA 组 CRP 水平明显高于其他类型 CHD 组($P < 0.05$)。PDA 组术后 24 h、

72 h 和 7 d CRP 水平较术前明显升高 ($P < 0.05$),以 72 h 为甚;其他 3 种类型 CHD 组各时间点 CRP 水平较术前差异无统计学意义。见表 5。

表 5 介入治疗前后 CRP 水平的变化 [中位数(四分位间距),mg/L]

	VSD (n = 12)	ASD (n = 14)	PDA (n = 37)	PS (n = 14)
术前	0.30(0.04 ~ 30.00)	0.30(0.03 ~ 22.10)	0.30(0 ~ 17.06)	0.55(0.01 ~ 11.40)
术后即刻	0.21(0 ~ 7.60)	0.30(0.09 ~ 19.00)	0.23(0 ~ 9.92)	0.51(0 ~ 8.50)
术后 6 h	0.25(0 ~ 8.70)	0.45(0 ~ 13.00)	0.35(0 ~ 28.00)	0.59(0 ~ 8.40)
术后 24 h	2.40(0.10 ~ 14.00)	0.62(0.10 ~ 15.00)	2.41(0 ~ 30.50) ^b	1.47(0.08 ~ 9.55)
术后 72 h	2.71(0 ~ 8.50) ^a	1.14(0.13 ~ 147.00) ^a	7.77(0.20 ~ 52.40) ^b	0.57(0.10 ~ 9.70) ^a
术后 7 d	0.48(0 ~ 26.30) ^a	1.37(0.20 ~ 13.76) ^a	4.10(0.02 ~ 34.57) ^b	0.60(0.13 ~ 13.76) ^a

a:与 PDA 组比较, $P < 0.05$;b:与术前比较, $P < 0.05$

3 讨论

AST、CK 和 CKMB 是目前临床上评价心肌损伤的常用酶学指标,但心肌特异性相对较差。cTnI 早期阳性率高,具有较高的特异性和灵敏度,一般心肌损伤后 4 ~ 8 h 升高,峰值在 12 ~ 24 h,增高可持续 5 ~ 7 d^[4]。CRP 是由肝脏合成的急性炎症时相反应蛋白,以微量形式存在于血液中,其浓度与感染和非

感染性的炎症密切相关,可反映体内炎症活动程度,其性质稳定,半衰期恒定,是最有效的急性期蛋白,被誉为炎症标志物^[5]。由于 CHD 介入治疗中导管、导丝及造影剂对心肌的直接刺激;封堵器对其周围心肌的摩擦、挤压;扩张球囊对瓣膜的撕拉作用以及机械转导的免疫学机制等,均可致心肌损伤和全身炎症反应,而使得以上指标出现升高。

本研究结果显示,介入治疗后心肌酶学指标和 cTnI 的升高均以 VSD 为最,这极可能是由于不同疾

病的治疗操作和器械不同所致。VSD 的介入治疗需要导管导丝通过下腔静脉、主动脉、左、右心室及室间隔缺损以及在肺动脉内圈套导丝建立轨道,心腔内造影,且有封堵器留置在室间隔上。PS 的介入治疗虽无左心系统的操作,但需右心室造影和通过右心室建立肺动脉轨道,同时球囊扩张狭窄的肺动脉瓣,高张压力挤压瓣环并对瓣环周围的心肌组织造成一定的损伤^[6]。PDA 的介入治疗虽然大血管内操作与 VSD 相似,但心腔内操作少于 VSD 和 PS,且造影和封堵器的位置均在心腔外。ASD 的介入治疗仅在下腔静脉和左右心房水平操作,虽无造影,但有封堵器留置于房间隔。可见 VSD 组治疗最为复杂、繁多、耗时,损伤心肌、心内膜和大血管内皮机会最多,故各指标升高程度高于其他疾病。尽管 VSD 治疗后心肌酶学指标升高明显,但除 AST 和 CK 略高出正常范围,余均在正常范围内。就特异性和灵敏度较高的 cTnI 而言,虽然 VSD 组水平高于其他 3 组,但差异无统计学意义,也未超出正常范围,说明介入治疗对心肌无明显损伤或仅为轻微损伤,这与王凯等^[7]的研究相符。

另外,本研究发现:VSD 组各心肌标志物术后均出现了明显升高;ASD 组仅 AST 出现了升高;PDA 组和 PS 组 AST 和 cTnI 出现了升高。以上升高峰值均出现在术后 6 h 或手术完毕时,AST 术后 72 h 降至术前水平,余指标术后 24 h 降至术前水平,说明介入治疗引起的心肌损伤主要在手术完毕至术后 24 h 这一段时间内。cTnI 虽在各组术后均出现了升高,但 ASD 组升高不显著,说明另 3 种 CHD 可能较 ASD 更易出现心肌损伤,但有资料显示 ASD 介入治疗存在心肌损伤且随封堵器大小的增加而增加^[8-9]。由上可以看出,心肌标志物中各指标于介入治疗后出现升高时间和持续时间不尽相同,不同类型的 CHD 介入治疗后各指标也未尽表现出一致的升高趋势,这可能是由于指标敏感性或特异性不一致,以及标本采集或检测过程中难以避免的误差等原因造成。所以单纯依靠某一种标志物的变化尚不能全面判断心肌损伤的存在或程度,需同时检测以上标志物的变化来评估心肌损伤情况。

在炎症或急性组织损伤时,CRP 可在 4~6 h 内迅速增加,36~50 h 达峰值,峰值可为正常值的 100~1000 倍^[10]。本研究显示 4 种 CHD 接受介入治疗后,6 h 内 CRP 浓度未见迅速增加,而是于术后

24 h 呈现升高趋势,除 PS 组外,余 3 组的高峰点均在术后 72 h,并以 PDA 组最为显著,VSD 组次之,这可能是由于该两组较 ASD 组封堵器两侧存在较高压差,且 PDA 组封堵器明显大于 VSD 组封堵器,血流冲击时会有微量血细胞穿越封堵器造成破碎释放炎症因子进而触发轻微炎症反应,随封堵器内血栓形成而完全堵闭继而消失。PS 的治疗无植入物存留体内,无连续炎症刺激,故恢复迅速。即使 CRP 升高最为明显的 PDA 组,其水平亦未超出正常范围,所以在观察期内介入治疗未引起或者只是引起了轻微的炎症反应。

总之,VSD、ASD、PDA 和 PS 患儿介入治疗后,短期内未引起或仅引起轻微的心肌损伤和全身炎症反应,无需治疗可自行恢复。

[参 考 文 献]

- [1] 中华儿科杂志编辑委员会,中华医学杂志英文版编辑委员会. 先天性心脏病经导管介入治疗指南[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(3): 234-239.
- [2] 金梅,梁永梅,郑可,张桂珍,肖燕燕,韩玲. 先天性心脏病介入治疗与传统外科手术的临床比较[J]. 中国实用儿科杂志, 2007, 22(2): 134-136.
- [3] Kannankeril PJ, Wax DF, Pahl E. Elevations of troponin I after interventional cardiac catheterization[J]. Cardiol Young, 2001, 11(4): 375-378.
- [4] Maynard SJ, Menown IB, Adgey AA. Troponin T or troponin I as cardiac markers in ischaemic heart disease[J]. Heart, 2000, 83(4): 371-373.
- [5] Saadeddin SM, Habbab MA. Percutaneous coronary intervention in the context of systemic inflammation: more injury and worse outcome[J]. Med Sci Monit, 2003, 9(8): RA193-RA197.
- [6] 秦玉明,王大为,曹黎明,杨世伟,赵乃铮,王凤鸣,等. 经皮球囊肺动脉瓣成形术对患儿心肌的影响[J]. 中国实用儿科杂志, 2007, 22(2): 139-140.
- [7] 王凯,商晓红,吴晓燕,夏伟,陈焕芝,高连重. 先天性心脏病介入治疗前后细胞黏附分子-I、P 选择素及肌钙蛋白 I 变化的研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(2): 119-121.
- [8] Chung HT, Su WJ, Ho AC, Chang YS, Tsay PK, Jaing TH. Cardiac troponin I release after transcatheter atrial septal defect closure correlated with the ratio of the occluder size to body surface area[J]. Pediatr Neonatol, 2011, 52(5): 267-271.
- [9] Vydrt T, Vermeersch P, Schwagten B, Budts W. Cardiac troponin I release after transcatheter closure of the interatrial septum: a prospective study[J]. Acta Cardiol, 2007, 62(5): 467-471.
- [10] Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein[J]. Immunol Today, 1994, 15(2): 81-88.

(本文编辑:王庆红)