

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.01.009

论著·临床研究

婴幼儿先天性心脏病术前氨基末端B型 脑利钠肽前体检测的临床意义

林春旺 曾祥林 孟秀会 江少虎 欧阳辉

(佛山市顺德区妇幼保健院 / 暨南大学附属顺德妇幼保健院儿科, 广东 佛山 528300)

[摘要] **目的** 检测婴幼儿先天性心脏病(CHD)术前血浆氨基末端B型脑利钠肽前体(NT-proBNP), 探寻CHD患儿术前合并充血性心力衰竭(CHF)血浆NT-proBNP诊断界值, 对术前心功能维护的效果进行评价。**方法** 测定2010年6月至2013年6月收治的120例术前婴幼儿CHD患儿及100例正常儿童(对照组)血浆NT-proBNP水平, 将合并CHF的CHD患儿(CHF组)又分为婴儿组(<1岁)和幼儿组(≥1岁), 探寻NT-proBNP在不同年龄段CHF患儿中诊断CHF的界值。**结果** 120例婴幼儿CHD中41例符合改良Ross心力衰竭诊断标准, CHF组NT-proBNP诊断CHF界值为≥498 ng/L, 婴儿组和幼儿组的NT-proBNP诊断CHF界值分别为557 ng/L、452 ng/L。41例CHF患儿经治疗后NT-proBNP较治疗前明显下降, 其差异有统计学意义($P<0.001$)。**结论** 婴儿组与幼儿组的NT-proBNP诊断CHF的界值存在明显差异。血浆NT-proBNP可作为CHD婴幼儿术前心功能评估的一个指标。**[中国当代儿科杂志, 2014, 16(1): 40-43]**

[关键词] 先天性心脏病; 充血性心力衰竭; 氨基末端B型脑利钠肽前体; 儿童

Clinical importance of preoperative measurement of plasma amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in infants with congenital heart disease

LIN Chun-Wang, ZENG Xiang-Lin, MENG Xiu-Hui, JIANG Shao-Hu, OU-YANG Hui. The Women and Children's Health Hospital of Shunde, Foshan, Guangdong 528300, China (Email: 1933500933@qq.com)

Abstract: Objective To define cut-off values of plasma amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-ProBNP) for the diagnosis of congenital heart failure (CHF) and evaluate the importance of plasma NT-ProBNP measurement in the assessment of cardiac function prior to heart surgery in infants with congenital heart disease (CHD). **Methods** Plasma levels of NT-proBNP were measured in 120 infants with CHD before heart surgery and in 100 age-matched healthy infants between June 2010 and June 2013. The data were stratified based on the presence or absence of CHF in the whole group of CHD infants and on age (i.e., <1 year and ≥1 year) and time (i.e., before surgery) within the subgroup of CHF infants. **Results** Of the 120 infants with CHD, 41 met the criteria for CHF defined in the Ross Classification for Heart Failure in Infants. The cut-off values of plasma NT-ProBNP were ≥498 ng/L for infants of all ages, 557 ng/L for <1 year age group and 452 ng/L for ≥1 year age group, respectively, in the 41 CHF patients. In CHF infants, plasma NT-proBNP was significantly decreased after protecting of cardiac function ($P<0.001$). **Conclusions** The cut-off values of plasma NT-ProBNP for CHF differ between infants <1 year and infants ≥1 year. Moreover, plasma NT-ProBNP can be used as an additional parameter in the preoperative assessment of cardiac function in CHD infants. **[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(1): 40-43]**

Key words: Congenital heart disease; Congestive heart failure; Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide; Child

先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD)
婴幼儿相当一部分在心脏手术前合并充血性心力

衰竭 (congestive heart failure, CHF) 及肺动脉高
压, 是 CHD 术前死亡的主要原因。准确地进行术

[收稿日期] 2013-08-08; **[接受日期]** 2013-09-30

[基金项目] 2011年广东省第一批科学事业费计划项目(编号: 2011B031800134); 2010年佛山市医学类科技攻关项目(编号: 201008189)。

[作者简介] 林春旺, 男, 学士, 主任医师。

前 CHF 的诊断和筛选并行心功能维护治疗非常重要。国内外现有的小儿心力衰竭诊断标准基本上是根据症状、体征进行诊断,均缺乏实验室心力衰竭诊断指标,其准确性存在一定缺陷,常规的心脏多普勒超声射血分数(ejection fraction, EF)检查难以普及。血浆氨基末端 B 型脑利钠肽前体(amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)作为心力衰竭的生物性标志物已经得到认同,但目前国内外尚缺乏婴幼儿 NT-proBNP 的 CHF 诊断标准,本研究通过检测 CHD 术前血浆 NT-proBNP,探寻婴幼儿 NT-proBNP 的 CHF 诊断指标界值,通过 NT-proBNP 检测配合 EF 检查来筛选 CHD 术前合并 CHF 病例,并进行心功能维护,以降低 CHD 术前的病死率及提高心脏手术后的生存质量。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

我院 2010 年 6 月至 2013 年 6 月收治的 120 例婴幼儿 CHD 术前病例,其中室间隔缺损 64 例,房间隔缺损 35 例,法洛四联症 6 例,动脉导管未闭 8 例,主动脉狭窄 4 例,单心室 3 例。男 68 例,女 52 例,<1 岁 54 例,<3 岁 66 例,中位年龄 2.2 岁;另选取 100 例健康儿童为对照组,其中男 52 例,女 48 例,<1 岁 49 例,<3 岁 51 例,中位年龄 2.3 岁。本研究获得医院伦理委员会批准及家长书面知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 分组 120 例婴幼儿 CHD 术前病例中,合并心力衰竭者为 CHF 组(41 例),CHF 组又分为婴儿 CHF 组(<1 岁,19 例)和幼儿 CHF 组(≥ 1 岁,22 例)。CHD 合并川崎病、肾病综合征、肾炎、心肌病、脑膜脑炎、高热惊厥等可引起血浆 NT-proBNP 水平增高的疾病均排除在本研究之外。

1.2.2 诊断、检测方法 CHD 诊断标准参照第 7 版《儿科学》教材^[1]。婴幼儿 CHF 诊断标准参照改良 Ross 标准^[2]。EF 正常值:0.59~0.75 (0.67 $\pm$ 0.08),低于 0.5 提示 CHF。测定并观察婴幼儿 CHF 治疗前后血浆 NT-proBNP 指标,分析婴儿 CHF 组和幼儿 CHF 组 NT-proBNP 的 ROC 曲

线的敏感度、特异度及计算约登指数,得出相应的 NT-proBNP 的 CHF 诊断指标界值。

1.2.3 血浆 NT-proBNP 检测 患儿于治疗前后分别取静脉血 2 mL 注入乙二胺四乙酸钾盐(EDTA)抗凝液的试管中,无需离心,使用定量吸管取 0.75 mL 静脉血,注入 NT-proBNP 测试定量缓冲液内充分混匀,立即(5 min 内)采用加拿大 RAMP 心衰诊断仪(Response Biomedical Corporation, Canada),使用干式免疫荧光定量法准确检测 NT-proBNP,当 NT-proBNP>450 ng/L 示存在心力衰竭(成人标准)^[3-5]。

1.2.4 治疗 CHF 治疗:使用以下 3 种药物维护心功能,地高辛每日 10 μ g/kg,巯甲丙脯酸每日 1~2 mg/kg,螺旋内脂固醇每日 1 mg/kg,分两次口服,用药 7 d 后复查 NT-proBNP。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义;绘制 ROC 曲线图,分析 NT-proBNP 在 CHF 判断中的敏感度、特异度、约登指数及诊断界值。

2 结果

2.1 CHD 患儿血浆 NT-proBNP 的 CHF 诊断界值分析

CHD 患儿血浆 NT-proBNP 诊断 CHF 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.944,按照 ROC 曲线选取的诊断界值为 ≥ 498 ng/L(敏感度 90.6%,特异性 91.9%,约登指数 0.828)。

2.2 不同年龄 CHF 患儿 NT-proBNP 的 CHF 诊断界值分析

婴儿 CHF 组、幼儿 CHF 组 NT-proBNP 诊断 CHF 的 ROC 曲线分析:AUC 随年龄增加而增加,分别为 0.939、0.948;敏感度随年龄增加而降低,分别为 85.3%、81.9%;特异度随年龄增加而降低,分别为 92.3%、84.8%;约登指数随年龄增加而降低,分别为 0.776、0.667;诊断界值随着年龄的增大逐渐降低,分别为 557 ng/L、452 ng/L,此诊断界值在相应年龄段 CHF 的诊断中价值最大。见表 1,图 1~2。

表1 不同年龄CHF患儿NT-proBNP的CHF诊断界值比较

组别	例数	AUC	敏感度	特异度	约登指数	诊断界值
婴儿CHF组	19	0.939	85.3%	92.3%	0.776	557 ng/L
幼儿CHF组	22	0.948	81.9%	84.8%	0.667	452 ng/L

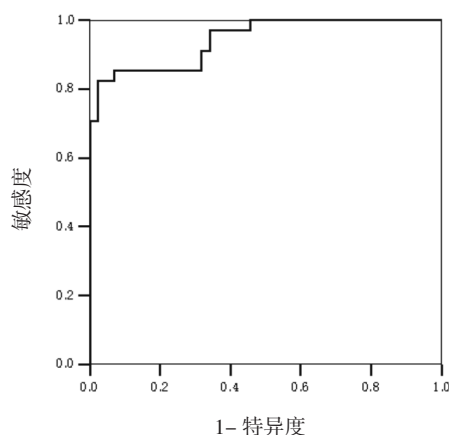


图1 婴儿CHF组NT-ProBNP的ROC曲线分析
AUC为0.939, 敏感度85.3%, 特异度92.3%, 约登指数0.776, 诊断界值557 ng/L。

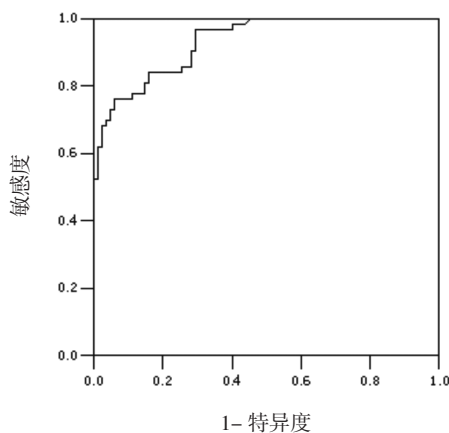


图2 幼儿CHF组NT-ProBNP的ROC曲线分析
AUC为0.948, 敏感度81.9%, 特异度84.8%, 约登指数0.667, 诊断界值452 ng/L。

2.3 治疗前CHF组与对照组NT-proBNP指标比较

治疗前CHF组NT-proBNP水平为 6595 ± 2517 ng/L, 明显高于对照组(236 ± 16 ng/L), 差异有统计学意义($t=5.12, P<0.001$)。

2.4 CHD合并CHF患儿心功能维护治疗前、后NT-ProBNP变化比较

CHF患儿治疗后NT-ProBNP水平明显下降(725 ± 175 ng/L), 较治疗前差异有统计学意义

($t=5.12, P<0.001$)。其中25例患儿NT-ProBNP降至正常, 另16例明显下降, 且所有患儿心力衰竭症状、体征明显改善或消失。

3 讨论

改良Ross标准是全球应用最为广泛的儿科心力衰竭诊断标准^[2], 尤其适用小儿慢性充血性心力衰竭的诊断, 但改良Ross标准仍然是依据症状和体征的临床诊断标准, 存在一定的主观性。纽约大学小儿心力衰竭指数(NYU PHFI)评分^[6]在临床症状和体征的基础上增加了超声心动图和X线等客观指标并引入了用药情况评分, 无疑增加了心力衰竭评价的准确性和敏感度, 但也缺乏实验室诊断指标。

有关儿童CHF NT-proBNP临界值的信息很有限^[7]。国内有研究小儿急性心力衰竭的NT-proBNP诊断参考指标的初步探讨, 结果显示其血浆NT-proBNP的诊断界值为 ≥ 598 ng/L^[8]。本研究通过检测CHD术前CHF患儿血浆NT-proBNP和ROC曲线的分析, 结果显示: NT-proBNP诊断CHF的界值为498 ng/L; 婴儿和幼儿CHF组NT-proBNP诊断CHF的界值分别为557 ng/L、452 ng/L。以上数据提供了小于3岁患儿NT-proBNP诊断CHF的参考界值, 同时表明CHF的NT-proBNP诊断参考指标必须根据不同年龄段来加以确定。目前的相关研究很少考虑年龄因素的影响, 实际上血浆NT-proBNP是一种受年龄因素影响很大的生物活性物质, 在人的儿童期不同年龄段不管是生理或病理状况下变化都是较大的, NT-proBNP浓度最高的是在生命的第一天(范围1121~7740 ng/L), 3、4 d后逐渐下降^[9]。本研究结果显示, 婴幼儿CHD术前合并CHF时, 婴儿期及幼儿期其血浆NT-proBNP诊断界值存在明显的差异, 所以, 本研究提供的不同年龄NT-proBNP的CHF诊断界值非常有意义, 可明显提高CHF诊断的准确性。

本研究41例CHD合并CHF患儿经过心脏功能维护治疗后, 血浆NT-proBNP水平降至正常或明显降低, 症状、体征明显改善或消失。通过NT-proBNP检测配合EF检查来筛选CHD术前合并CHF病例, 并实施心功能维护治疗, 对术前心力衰竭的控制具有重要的意义。

[参 考 文 献]

- [1] 沈晓明,王卫平.儿科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2010:288-297.
- [2] Laer S, Mir TS, Behn F, 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.
- [3] Sugimoto M, Manabe H, Nakau K, et al. The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in children[J]. Circ J, 2010, 74(5): 998-1005.
- [4] de Filippi CR, de Lemos JA, Tkaczuk AT, et al. Physical activity, change in biomarkers of myocardial stress and injury, and subsequent heart failure risk in older adults[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(24): 2539-2547.
- [5] Rusconi PG, Ludwig DA, Ratnasamy C, et al. Serial measurements of serum NT-proBNP as markers of left ventricular systolic function and remodeling in children with heart failure[J]. Am Heart J, 2010, 160(4): 776-783.
- [6] Connolly D, Rutkowski M, Auslender M, et al. The New York university pediatric heart failure index: a new method of quantifying chronic heart failure severity in children[J]. J Pediatr, 2001, 138(5): 644-648.
- [7] Saunders M, Gorelick MH. Nelson textbook of pediatrics[M]. 19th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011: 280.
- [8] 邓明红,林春旺,江少虎,等.氨基末端B型利钠肽前体和改良Ross标准的急性心衰诊断界值的探讨[J].广东医学,2013,34(11): 1698-1700.
- [9] Reithmann C, Reber D, Kozlik-Feldmann R, et al. A post receptor defect of adenylyl cyclase in severely failing myocardium from children with congenital heart disease[J]. Eur J Pharmacol, 1997, 330: 79-86.

(本文编辑:王庆红)

· 消息 ·

2014年《中国当代儿科杂志》征订征稿启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管,中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),中国科学引文数据库(CSCD)收录期刊,北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)和荷兰《医学文摘》(EM)收录期刊。同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊,并被《中国期刊网》《中国学术期刊(光盘版)》全文收录,最近本刊又通过了世界卫生组织西太平洋地区索引评审委员会的评审,顺利进入了西太平洋地区索引(WPRIM)数据库。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重,反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国外儿科研究、论著(临床研究、实验研究、儿童保健、疑难病研究)、临床经验、病例讨论、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊,每月15日出版,向国内外公开发行人。从2014年开始本刊全新改版,版面编排、设计更加美观,且全本杂志改为彩色印刷,欢迎全国各高等医学院校,各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位,各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价20元,全年240元。邮发代号:国内42-188;国外3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件远程处理系统,免收审稿费。审稿周期4~6周。欲浏览本刊或投稿,请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路87号《中国当代儿科杂志》编辑部,邮编:410008

电话:0731-84327402 传真:0731-84327922 Email: ddek7402@163.com 网址: <http://www.cjcp.org>

中国当代儿科杂志编辑部

2013年8月26日