

论著·临床研究

氨基末端脑钠肽前体预测早产儿症状性 动脉导管未闭的价值

卢凯珊^{1,2} 郭小玲² 吕峻峰² 黄少励² 杨春晖²
邹志慧² 陈志君² 赖春华² 杨冰岩²

(1. 南方医科大学第三临床医学院儿科, 广东 广州 510630;
2. 南方医科大学附属中山博爱医院儿科, 广东 中山 528403)

[摘要] **目的** 探讨氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 预测早产儿症状性动脉导管未闭 (sPDA) 的价值。**方法** 选择2014年6月至2015年4月出生、胎龄 ≤ 32 周、48 h内超声心动图确定存在动脉导管的早产儿为研究对象, 监测其临床表现, 于生后3 d及5 d检测血清NT-proBNP水平并行超声心动图检查, 根据患儿临床表现、超声心动图结果分为sPDA组及非症状性动脉导管未闭 (asPDA) 组, 分析血清NT-proBNP水平与超声指标的关系, 比较两组间相同日龄血清NT-proBNP水平, ROC曲线确定血清NT-proBNP水平预测sPDA的敏感性、特异性。**结果** 共69例早产儿纳入研究, 其中sPDA组13例, asPDA组56例。血清NT-proBNP水平与动脉导管管径、左房内径与主动脉根部内径比值 (LA/AO) 呈正相关关系 (分别 $r=0.856$ 、 0.713 , 均 $P<0.05$) ; 生后3 d、5 d, sPDA组血清NT-proBNP水平均高于asPDA组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$) 。生后3 d血清NT-proBNP水平预测sPDA的ROC曲线下面积为 0.949 (95%CI: $0.892\sim 1.000$, $P<0.001$) , 临界值为 27035 pg/mL, 敏感度为 92.3% , 特异度为 94.6% ; 生后5 d血清NT-proBNP水平预测sPDA的ROC曲线下面积为 0.924 (95%CI: $0.848\sim 1.000$, $P<0.001$) , 临界值为 6411 pg/mL, 敏感度为 92.3% , 特异度为 92.9% 。**结论** NT-proBNP可能是动脉导管分流量的量化指标; 生后3 d及5 d血清NT-proBNP水平的检测均有助于早期预测sPDA。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(11): 1160-1164]

[关键词] 动脉导管未闭; 氨基末端脑钠肽前体; 早产儿

Value of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as a predictive marker of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants

LU Kai-Shan, GUO Xiao-Ling, LV Jun-Feng, HUANG Shao-Li, YANG Chun-Hui, ZOU Zhi-Hui, CHEN Zhi-Jun, LAI Chun-Hua, YANG Bing-Yan. Department of Pediatrics, Third Clinical Medical College of Southern Medical University, Guangzhou 510630, China (Guo X-L, Email: 445347706@qq.com)

Abstract: Objective To study the value of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in predicting symptomatic patent ductus arteriosus (sPDA) in preterm infants. **Methods** Preterm infants born at a gestational age (GA) of ≤ 32 weeks and diagnosed with patent ductus arteriosus (PDA) by echocardiography within 48 hours after birth between June 2014 and April 2015 were selected as subjects. Their clinical manifestations were observed, and serum NT-proBNP levels were measured and echocardiography was performed at 3 and 5 days after birth. The infants were divided into sPDA group and asymptomatic PDA (asPDA) group based on their clinical manifestations and the results of echocardiography. The correlations between serum NT-proBNP level and echocardiographic indices were analyzed. Serum NT-proBNP levels were compared between the two groups. The receiver operator characteristic (ROC) curve was applied to determine the sensitivity and specificity of serum NT-proBNP in the prediction of sPDA. **Results** A total of 69 preterm infants were enrolled in this study, with 13 infants in the sPDA group and 56 infants in the asPDA group. Serum NT-proBNP level was positively correlated with the diameter of the arterial duct ($r=0.856$;

[收稿日期] 2015-06-04; [接受日期] 2015-08-03

[基金项目] 广东省医学科学技术研究基金项目 (B2015084)。

[作者简介] 卢凯珊, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 郭小玲, 女, 主任医师。

$P<0.05$) and the ratio of left atrial diameter to aortic root diameter (LA/AO) ($r=0.713$; $P<0.05$). At 3 and 5 days after birth, the serum NT-proBNP levels in the sPDA group were significantly higher than those in the asPDA group ($P<0.05$). The area under the ROC curve (AUC) for the prediction of sPDA by NT-proBNP levels at 3 days after birth was 0.949 (95% CI: 0.892-1.000; $P<0.001$), with a cut-off value of 27 035 pg/mL (sensitivity: 92.3%; specificity: 94.6%); the AUC for the prediction of sPDA by NT-proBNP levels at 5 days after birth was 0.924 (95% CI: 0.848-1.000; $P<0.001$), with a cut-off value of 6 411 pg/mL (sensitivity: 92.3%; specificity: 92.9%). **Conclusions** NT-proBNP may be a quantitative index for shunt volume. The measurement of serum NT-proBNP levels on 3 and 5 days after birth may be useful to predict sPDA in preterm infants. [Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(11): 1160-1164]

Key words: Patent ductus arteriosus; NT-proBNP; Preterm infant

动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus, PDA) 是早产儿常见并发症之一, 是影响早产儿死亡率及致残率的重要因素, 其发生率与胎龄、出生体重呈负相关, 胎龄及出生体重越低, PDA 发生率越高^[1]。目前多主张对症状性 PDA (sPDA) 进行干预治疗, 并以药物干预为首选。但由于早产儿生后肺循环压力适应性变化及肺部疾病的影响, 早期识别 sPDA 是困难的。随着生后时间的延长, sPDA 的识别变得容易, 而遗憾的是, 延迟识别、延迟处理可能导致早产儿暴露于危险因素的时间延长, 心脏衰竭、脑室内出血、新生儿坏死性小肠结肠炎、慢性肺疾病、脑白质软化等并发症发生率增高^[2], 严重影响早产儿预后。因此, 早期预测 sPDA 的出现显得尤为重要。

超声心动图是诊断 PDA 的金标准, 但器材昂贵, 基层医院不能普遍应用, 且技术员的观察能力高低、测量误差可能影响结果的准确性, 所以, 心脏的生化标志可能为临床更便捷、准确地提供信息。国外研究显示, PDA 早产儿早期脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 水平对预测 sPDA 及评估其后期是否需干预治疗有临床价值^[3-4], 尤其是第 3 日龄为最佳预测时间^[5]。由于 NT-proBNP 与 BNP 均隶属于利钠肽系统, 当心脏容量负荷增大, 心室壁受牵拉时, 二者以 1:1 的比例释放入血液, 因此, NT-proBNP 具有 BNP 相似特性, 其血中水平反映心室功能障碍的程度, 对新生儿心力衰竭具有诊断价值^[6]。另外, NT-proBNP 半衰期比 BNP 更长、体外稳定性更高^[7-8]。因此, 本研究前瞻性分析 sPDA 早产儿临床经过的同时, 研究 NT-proBNP 与超声心动图指标相关性, 以及 NT-proBNP 预测 sPDA 的敏感度及特异度, 探讨早期 NT-proBNP 水平对预测 sPDA 的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2014 年 6 月至 2015 年 4 月出生、于南方医科大学附属中山博爱医院住院的早产儿为研究对象。入组标准: (1) 生后 24 h 内入院; (2) 胎龄 ≤ 32 周; (3) 生后 48 h 内超声心动图检查确定存在动脉导管。排除标准: (1) PDA 及卵圆孔未闭以外的先天性心脏病; (2) 败血症; (3) 新生儿持续肺动脉高压; (4) 窒息; (5) 肾功能衰竭; (6) 与 PDA 无关的死亡病例。

1.2 分组

根据 sPDA 诊断标准, 将患儿分为 sPDA 组及非症状性 PDA (asPDA)。sPDA 诊断标准如下^[5,9]:

(1) 临床及胸片指标: ①呼吸状况恶化 (气促和吸入氧浓度增加, 或需要机械通气); ②胸骨左缘上方可闻及连续性或收缩期杂音; ③水冲脉或心前区搏动明显; ④血压难以维持正常水平; ⑤胸片影像学显示: 肺血增多引起的肺充血或者心脏扩大 (心胸比大于 60%)。

(2) 超声指标: ①超声心动图发现舒张期动脉导管存在左向右分流; ②导管大于 1.5 mm 及左房内径与主动脉根部内径比值 (left atria/aorta root, LA/AO) >1.3 。

符合临床及胸片指标 2 条或以上, 并符合超声指标者诊断为 sPDA。

1.3 sPDA 早期征象标准

sPDA 患儿住院过程中出现的首个与 sPDA 临床诊断标准相关的临床表现定义为 sPDA 早期征象。

1.4 资料的收集

(1) 一般资料: 收集胎龄、出生体重、性别、出生日期、入科时间、出生方式、Apgar 评分等资料;

观察研究对象住院过程中是否出现新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿坏死性小肠结肠炎、脑室内出血、肺炎，记录确诊 sPDA 前液体入量，有否使用肺表面活性物质。(2)临床症状：呼吸状况恶化情况(气促和吸入氧浓度增加，或需要机械通气)；心脏杂音；水冲脉或心前区搏动明显；血压。(3)胸片：根据临床需要完善胸部影像学检查，记录是否出现肺血增多征象及心胸比例。

1.5 超声心动图检查

(1)对 24 h 内入院、胎龄 ≤ 32 周的早产儿生后 48 h 内查超声心动图(探头为 3~5 MHz 的 PHILIPS iE Elite 彩色多普勒超声诊断仪)明确是否存在动脉导管；(2)对入组者于生后 3 d、5 d 查超声心动图，检查指标包括：动脉导管管径、动脉导管血流分流方向、LA/AO 比值、左室舒张末期前后径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左室收缩末期前后径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)；(3)早产儿出现 sPDA 临床及胸片指标 2 条或以上时再次查超声心动图，记录动脉导管管径、LA/AO 比值，以确诊 sPDA。

1.6 血清 NT-proBNP 含量的检测

对入组者于生后 3 d、5 d 查超声心动图的同时取静脉血 1 mL，置于干燥管离心取血清，以 miniVIDAS 分析仪(检测范围为 15~25 000 pg/mL)检测 NT-proBNP，当样品 NT-

proBNP>25 000 pg/mL 时，使用试剂盒中提供的 R1 液稀释 4 倍后，重新检测。检测试剂、定标品、质控品均购自法国梅里埃公司。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)描述，方差齐者组间比较采用成组 t 检验，方差不齐者组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验；非正态分布计量资料以中位数及四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 描述，组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验；计数资料以例数和百分率(%)描述，组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法；NT-proBNP 水平与超声指标关系采用双变量相关分析；采用 ROC 曲线评价 NT-proBNP 对 sPDA 的预测价值，确定最佳界限值； $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共 69 例早产儿纳入研究，其中 sPDA 组 13 例，男 9 例，女 4 例，胎龄 30.0 ± 1.7 周，出生体重 1367 ± 249 g；asPDA 组 56 例，男 32 例，女 24 例，胎龄 30.8 ± 1.4 周，出生体重 1454 ± 265 g。sPDA 组及 asPDA 组两组间的胎龄、出生体重、性别、确诊 sPDA 前平均每日液体入量、是否应用肺泡表面活性物质方面进行比较差异均无统计意义(表 1)。

表 1 sPDA 组及 asPDA 组一般资料、支持治疗及并发症发生率的比较

项目	asPDA 组 ($n=56$)	sPDA 组 ($n=13$)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	30.8 ± 1.4	30.0 ± 1.7	1.913	0.06
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1454 ± 265	1367 ± 249	1.076	0.286
男孩/女孩(例)	32/24	9/4	(0.639)	0.424
出生方式(顺产/剖宫产, 例)	30/26	8/5	(0.271)	0.603
坏死性小肠结肠炎 [$n(\%)$]	3(5)	0(0)	—	1.000
脑室内出血 [$n(\%)$]	2(4)	2(15)	—	0.158
呼吸窘迫综合征 [$n(\%)$]	41(73)	9(69)	—	0.742
肺炎 [$n(\%)$]	24(43)	7(54)	(0.515)	0.473
液体入量 ($\bar{x} \pm s$, 每日 mL/kg)	98.7 ± 1.8	95.7 ± 2.4	0.775	0.441
使用肺泡表面活性物质 [$n(\%)$]	33(59)	10(77)	—	0.343

2.2 sPDA 组临床资料分析

sPDA 组中, 13 例早产儿生后 2~7 d (平均 3.7 d) 出现 sPDA 早期征象 (心前区杂音、心前区搏动明显、呼吸恶化、心率加快等症状之一), 生后 7~16 d (平均 11 d) 才被诊断为 sPDA。11 例患儿应用布洛芬干预治疗后, 临床症状均好转, 其中 7 例 (64%) 动脉导管关闭, 另外 4 例 (36%) 动脉导管管径缩小。

2.3 NT-proBNP 与超声指标的相关分析

生后 3 d 血清 NT-proBNP 值与动脉导管管径高度正相关 ($r=0.856$, $P<0.001$), NT-proBNP 值与 LA/AO 比值中度正相关 ($r=0.713$, $P<0.001$); 但与 LVEF、LVEDD、LVESD 无相关性 (分别 $r=-0.229$ 、 0.310 、 0.341 , 均 $P>0.05$)。生后 5 d 血清 NT-proBNP 值与动脉导管管径、LA/AO 比值均呈中度正相关 (分别 $r=0.528$ 、 0.721 , 均 $P<0.05$), 与 LVEF、LVEDD、LVESD 无相关性 (分别 $r=0.596$ 、 -0.012 、 0.098 , 均 $P>0.05$)。

2.4 sPDA 组与 asPDA 组血清 NT-proBNP 值的比较

生后 3 d 及 5 d sPDA 组血清 NT-proBNP 水平均高于 asPDA 组, 差异有统计学意义 ($P<0.001$), 见表 2。

表 2 sPDA 组及 asPDA 组生后 3 d 及 5 d 血清 NT-proBNP 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	例数	生后 3 d	生后 5 d
asPDA	56	10068 $\pm$ 1361	3116 $\pm$ 665
sPDA	13	48539 $\pm$ 8114	19713 $\pm$ 5730
Z 值		-5.018	-4.742
P 值		<0.001	<0.001

2.5 ROC 曲线分析

生后 3 d 血清 NT-proBNP 诊断 sPDA 的 ROC 曲线下面积为 0.949 (95%CI: 0.892~1.000, $P<0.001$), 临界值为 27035 pg/mL, 敏感度为 92.3%, 特异度为 94.6%; 生后 5 d 血清 NT-proBNP 诊断 sPDA 的 ROC 曲线下面积为 0.924 (95%CI: 0.848~1.000, $P<0.001$), 临界值为 6411 pg/mL, 敏感度为 92.3%, 特异度为 92.9% (图 1)。

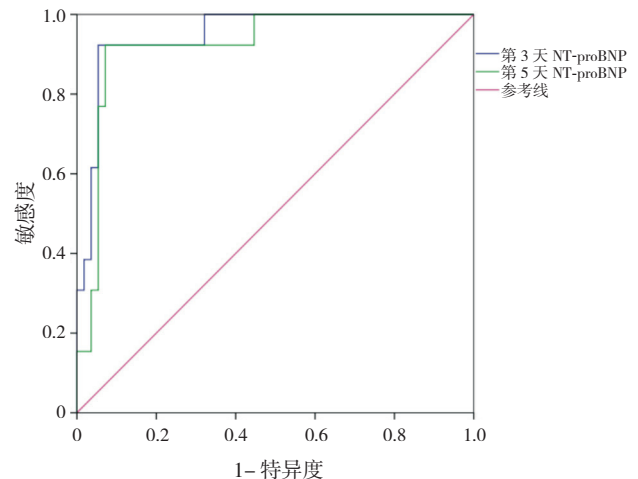


图 1 NT-proBNP 诊断 sPDA 的 ROC 曲线

3 讨论

动脉导管是胎儿期连接肺动脉及主动脉的正常通道, 生后随血氧分压增高、前列腺素浓度减少、导管壁肌肉收缩, 管径逐渐缩小, 最后关闭。但早产儿动脉导管管壁因平滑肌发育不良、氧诱导导管壁收缩机制不成熟及动脉导管对血管舒张因子敏感性增高, 使管壁不能形成缺血缺氧区, 导致动脉导管持续开放^[10], 形成分流。动脉导管左向右分流会使体循环血流减少, 肺血流增加, 左心室容量负荷加重, 超过机体代偿极限时, 肺顺应性逐渐下降, 心肌做功增加, 最终导致呼吸状况恶化及心力衰竭^[11]。

目前对于早产儿 sPDA 尚无统一的诊断指标, 相关临床研究中多以心脏杂音、呼吸状况恶化、水冲脉或心前区搏动明显、血压难以维持、心脏增大中的 2 项或以上作为必要条件^[5,9,12]。在本研究观察中, 以上述必备条件的 2 项或以上及动脉导管管径大于 1.5 mm、LA/AO 比值大于 1.3、舒张期动脉导管存在左向右分流作为 sPDA 诊断标准, 共 13 例被诊断为 sPDA。分析 13 例患儿临床经过发现, 其生后平均 3.7 d 才出现 sPDA 的早期征象, 其中心脏杂音 10 例, 心前区搏动 3 例, 但直到平均生后 11 d 才被诊断为 sPDA, 提示仅以临床表现识别 sPDA, 存在延迟诊断的风险, 可能会加重肺淤血、肺炎等肺部疾病, 延长呼吸机使用时间, 增加慢性肺支气管发育不良发生的风险。因此, 单纯以临床表现诊断 sPDA 可能会使诊断的敏感性下降, 并且临床症状不能及时反映心脏负荷变化,

不能早期为 sPDA 治疗提供依据。

国外相关研究表明动脉管径、LA/AO 比值是评估 PDA 新生儿血流动力学改变、动脉导管分流量的重要指标^[13-14]。本研究显示血清 NT-proBNP 水平与动脉导管管径、LA/AO 比值呈正相关,与 Martinovici 等^[15]及 Buddhé 等^[16]的研究一致,但生后 3 d 血清 NT-proBNP 水平与动脉导管管径相关性比 LA/AO 比值强,这可能与 PDA 的早产儿大部分合并卵圆孔未闭,存在心房水平的左向右分流,减轻了对左房容量负荷的影响有关;生后 5 d 血清 NT-proBNP 水平与动脉导管管径相关性下降,可能与 NT-proBNP 水平生理性下降较明显有关。以上结果提示血清 NT-proBNP 水平不仅比临床表现更能敏感地反映心脏容量负荷变化,亦可能是动脉导管分流量的量化指标,反映 PDA 新生儿血流动力学改变。

新生儿由胎儿循环向生后循环的转换过程中,左心室容量和压力负荷增加,导致 NT-proBNP 分泌增多,同时新生儿存在肾脏清除功能不成熟,NT-proBNP 清除减少,导致新生儿存在早期生理性 NT-proBNP 升高现象。随着血管阻力下降、肺循环压力减少及肾脏清除功能成熟,NT-proBNP 水平逐渐下降并渐趋稳定水平。所以正常新生儿生后血液 NT-proBNP 逐渐上升,生后 1 d 达到最高水平,之后开始逐渐下降并渐趋稳定水平^[17-18]。但 sPDA 早产儿由于存在左向右分流,左心容量负荷增大,血清 NT-proBNP 会异常增高。在本研究中,无论在生后 3 d 或 5 d, sPDA 组早产儿血清 NT-proBNP 值均比 asPDA 组高;利用 ROC 曲线分析显示,生后 3 d 及 5 d 血清 NT-proBNP 水平对 sPDA 的预测价值均较高,预测的敏感度和特异度均在 92% 以上,提示生后 3 d 及 5 d 血清 NT-proBNP 水平均有助于早期预测 sPDA,结果与 Ramakrishnan 等^[19]的研究结果相似。然而,尽管本研究显示血清 NT-proBNP 水平对早产儿 sPDA 有较高的预测价值,但仍有一定比例的漏诊率及误诊率,提示需加大样本量进一步研究以确定 NT-proBNP 早期预测 sPDA 的最佳诊断值。

[参 考 文 献]

- [1] 陈涵强,杨文庆,杨长仪. 早产儿动脉导管未闭危险因素临床分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2010, 25(1): 24-27.
- [2] Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, et al. Morbidity and

- mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2013, 98(6): F505-F510.
- [3] Kim JS, Shim EJ. B-type natriuretic peptide assay for the diagnosis and prognosis of patent ductus arteriosus in preterm infants[J]. Korean Circ J, 2012, 42(3): 192-196.
- [4] Mine K, Ohashi A, Tsuji S, et al. B-type natriuretic peptide for assessment of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants[J]. Acta Paediatr, 2013, 102(8): e347-e352.
- [5] Choi BM, Lee KH, Eun BL, et al. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants[J]. Pediatrics, 2005, 115(3): e255-e261.
- [6] 张茜,罗成汉,王健. N 端脑钠肽前体对新生儿心力衰竭的早期诊断价值[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(6): 419-420.
- [7] NT-proBNP 临床应用中国专家共识小组. NT-proBNP 临床应用中国专家共识[J]. 中国心血管研究, 2011, 9(6): 401-408.
- [8] 王野峰,黄希勇. 脑钠肽和氨基末端脑钠肽原在儿童心血管疾病诊治中的进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(6): 470-474.
- [9] Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 3: CD003951.
- [10] Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant[J]. Pediatrics, 2010, 125(5): 1020-1030.
- [11] Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus[J]. Circulation, 2006, 114(17): 1873-1882.
- [12] Suzumura H, Nitta A, Tanaka G, et al. Diastolic flow velocity of the left pulmonary artery of patent ductus arteriosus in preterm infants[J]. Pediatr Int, 2001, 43(2): 146-151.
- [13] Engur D, Deveci M, Turkmen MK. Early signs that predict later haemodynamically significant patent ductus arteriosus[J]. Cardiol Young, 2015 [Epub ahead of print].
- [14] Harling S, Hansen-Pupp I, Baigi A, et al. Echocardiographic prediction of patent ductus arteriosus in need of therapeutic intervention[J]. Acta Paediatr, 2011, 100(2): 231-235.
- [15] Martinovici D, Vanden ES, Unger P, et al. Early NT-proBNP is able to predict spontaneous closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates, but not the need of its treatment[J]. Pediatr Cardiol, 2011, 32(7): 953-957.
- [16] Buddhé S, Dhuper S, Kim R, et al. NT-proBNP levels improve the ability of predicting a hemodynamically significant patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants[J]. J Clin Neonatol, 2012, 1(2): 82-86.
- [17] 时赞扬,张茜. B 型利钠肽及氨基末端脑钠肽前体水平与早产儿疾病相关性研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(8): 3490-3493.
- [18] Mir TS, Laux R, Hellwege HH, et al. Plasma concentrations of aminoterminal pro-atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro-brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth[J]. Pediatrics, 2003, 112(4): 896-899.
- [19] Ramakrishnan S, Heung YM, Round J, et al. Early N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurements predict clinically significant ductus arteriosus in preterm infants[J]. Acta Paediatr, 2009, 98(8): 1254-1259.

(本文编辑: 邓芳明)