

论著·临床研究

儿童先天性心脏病血清 Apelin 水平与肺动脉压关系的初步探讨

马超 沈定荣 张青 丁以群 王元祥 彭乐 孟保英 提运幸

(中国医科大学深圳儿童医院心血管中心, 广东 深圳 518026)

[摘要] **目的** 初步探讨先天性心脏病患儿血清 Apelin 水平与肺动脉压的关系。**方法** 手术治疗的先心病患儿 126 例, 检测患儿术前及术后第 7 天的血清 Apelin 水平。建立体外循环前检测并计算肺动脉收缩压/体循环收缩压 (Pp/Ps) 的比值, 依据 Pp/Ps 分组: 无肺动脉高压组 (PAH) 组、轻度 PAH 组、中度 PAH 组和重度 PAH 组; 术后第 7 天超声心动图估测肺动脉平均压 (PAMP)。**结果** 无 PAH, 以及轻、中、重度 PAH 各组术前及术后的血清 Apelin 水平依次降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 术后第 7 天各组血清 Apelin 水平较术前均升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。术前及术后第 7 天的血清 Apelin 水平与肺动脉压均呈负相关 ($r=-0.51, -0.54, P<0.05$)。**结论** 先心病患儿并发肺动脉高压及其发展与血清 Apelin 水平降低有关系, 血清 Apelin 对诊断先心病患儿是否并发肺动脉高压及其程度的意义值得深入研究。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(4): 340-344]

[关键词] 先天性心脏病; 肺动脉高压; Apelin; 儿童

A preliminary investigation of relationship between serum apelin level and pulmonary artery pressure in children with congenital heart disease

MA Chao, SHEN Ding-Rong, ZHANG Qing, DING Yi-Qun, WANG Yuan-Xiang, PENG Le, MENG Bao-Ying, TI Yun-Xing. Cardiovascular Center, Shenzhen Children's Hospital of Chinese Medical University, Shenzhen, Guangdong 518026, China (Email: mcxsm@163.com)

Abstract: Objective To preliminarily investigate the relationship between serum apelin level and pulmonary artery pressure in children with congenital heart disease. **Methods** One hundred and twenty-six children with congenital heart disease undergoing surgical treatment were enrolled as subjects. The serum level of apelin was determined before surgery and at 7 days after surgery. The ratio of pulmonary artery systolic pressure to aortic systolic pressure (Pp/Ps) was calculated before extracorporeal circulation. According to the Pp/Ps value, patients were classified into non-pulmonary arterial hypertension (PAH) group, mild PAH group, moderate PAH group, and severe PAH group. Pulmonary artery mean pressure was estimated by echocardiography at 7 days after surgery. **Results** The non-PAH group had the highest serum level of apelin before and after surgery, followed by the mild PAH group, moderate PAH group, and severe PAH group ($P<0.05$). All groups had significantly increased serum levels of apelin at 7 days after surgery ($P<0.05$). The serum level of apelin was negatively correlated with pulmonary artery pressure before surgery ($r=-0.51, P<0.05$) and at 7 days after surgery ($r=-0.54, P<0.05$). **Conclusions** The decrease in serum apelin level is associated with the development of pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. The significance of serum apelin in predicting the development and degree of pulmonary hypertension in children with congenital heart disease deserves further studies.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(4): 340-344]

Key words: Congenital heart disease; Pulmonary hypertension; Apelin; Child

肺动脉高压 (pulmonary artery hypertension, PAH) 是左向右分流型先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 的常见并发症之一^[1-2], 也是限制 CHD 患者手术和介入治疗的重要因素之一, 与患者的预后有着密切的关系^[3-4]。PAH 主要病理特征为肺动脉血管收缩和肺血管重建并呈闭塞性病变。如早期 PAH 得到及时治疗, 肺血管重建是可逆的, 但晚期 PAH 则是不可逆的, 并最终导致右心衰竭而死亡^[5]。因此, 以简单易行的方法早期诊断 PAH, 对其发生发展进程的预测与有效治疗具有重要意义。目前 PAH 诊断主要依靠心导管检查, 而心导管检查程序复杂, 有一定的条件限制, 所以临床诊断 PAH 相对困难^[6]。最近有研究^[7]发现, 血清脂肪因子 (Apelin) 水平与肺动脉高压有一定关系, 但对于 Apelin 水平与肺动脉高压的发生及其程度的关联尚无统一认识, 本文对 Apelin 水平与肺动脉高压的关系进行初步分析探讨, 为临床应用血清 Apelin 预测先心病患儿是否并发 PAH 及其程度提供理论依据, 为探索 PAH 发生的分子机制, 也为指导儿童先心病的诊断、治疗、预后判断及进一步的临床研究提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2012 年 6 月至 2014 年 12 月, 于深圳市儿童医院心外科手术治疗的左向右分流型室间隔缺损患儿 126 例, 其中男 79 例、女 47 例, 年龄 3~36 个月, 所有患儿均排除原发性肺动脉高压、自身免疫性疾病、内分泌性疾病、肺静脉闭塞病、肺毛细血管瘤、先天性呼吸系统疾病及其他因素引起的肺动脉高压。本研究经医院伦理委员会批准, 均签署知情同意书。所有患儿由同一组医生和体外循环师在中低温 (25~30℃) 下完成心内直视手术。

1.2 肺动脉压检测

肺动脉压采用两种方法检测: 术中直接测定肺动脉压, 于打开心包行体外循环前在肺动脉根部

置测压装置测肺动脉压; 术后第 7 天行超声心动图检查, 使用简化的伯努利方程与三尖瓣最大返流速度估测肺动脉平均压 (PAMP)。

1.3 诊断及分组

建立体外循环前测定肺动脉收缩压与体循环收缩压, 计算肺动脉收缩压/体循环收缩压 (P_p/P_s) 的比值。肺动脉高压的诊断及分组参考 2015 年 AHA 指南^[8]: 在海平面静息状态下, 3 月龄以上儿童的平均肺动脉压 (PAP) ≥ 25 mm Hg; 轻度 PAH: $P_p/P_s < 0.45$, 中度 PAH: $P_p/P_s 0.45 \sim$, 重度 PAH: $P_p/P_s > 0.75$ 。

1.4 血清 Apelin 水平检测

检测患儿术前及术后第 7 天的血清 Apelin 水平。清晨空腹 (或进食后 4 h) 抽取肘静脉血 2 mL, 3000 转/min 离心 10 min, 分离血清, -80℃ 保存待测。采用放射免疫法检测血清 Apelin 水平, 试剂盒为 Phoenix Pharmaceuticals 公司产品, 与人 Apelin-36、Apelin-16、Apelin-13 及 Apelin-12 的交叉反应性为 100%, 结合率为 38%。

1.5 统计学分析

以 SPSS 16.0 统计软件进行处理, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以比值表示, 多组之间比较采用方差分析, 两组之间比较采用 LSD-*t* 检验和卡方检验, 相关性分析采用 Pearson 直线相关性分析, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

经术中肺动脉压测量, 无肺动脉高压 17 例、轻度肺动脉高压 34 例、中度肺动脉高压 47 例和重度肺动脉高压 28 例。所有患儿均顺利完成手术, 并获得术后第 7 天的完整资料。

2.1 各组术前一般资料、血清 Apelin 与肺动脉压水平

各组患儿的年龄、性别差异无统计学意义 ($P>0.05$)。无 PAH 以及轻、中、重度 PAH 各组的术前肺动脉压逐步增高, 而血清 Apelin 水平依次降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表1 一般资料及术前肺动脉压、血清 Apelin 水平比较

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 月)	性别 (男/女, 例)	肺动脉压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	Apelin ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)
无 PAH 组	17	17 $\pm$ 6	10/7	18 $\pm$ 5	119 $\pm$ 13
轻度 PAH 组	34	18 $\pm$ 6	19/15	35 $\pm$ 5 ^a	101 $\pm$ 11 ^a
中度 PAH 组	47	18 $\pm$ 8	28/19	50 $\pm$ 8 ^{a,b}	84 $\pm$ 10 ^{a,b}
重度 PAH 组	28	19 $\pm$ 6	17/11	70 $\pm$ 8 ^{a,b,c}	66 $\pm$ 10 ^{a,b,c}
$F(\chi^2)$ 值		2.03	(3.24)	183.19	86.65
P 值		0.11	0.36	$P<0.001$	$P<0.001$

注: [Apelin] 脂肪因子。a 示与无 PAH 组比较, $P<0.05$; b 示与轻度 PAH 组比较, $P<0.05$; c 示与中度 PAH 组比较, $P<0.05$ 。

2.2 各组术后第7天血清 Apelin、肺动脉压水平及与术前的比较

无 PAH 以及轻、中、重度 PAH 各组, 术后第7天的血清 Apelin 水平依次降低、肺动脉压依

次增高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 但与术前比, 各组 Apelin 水平增高、肺动脉压降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表2。

表2 各组手术前后 Apelin 水平、肺动脉压比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Apelin (pg/mL)		肺动脉压 (mm Hg)	
		术前	术后第7天	术前	术后第7天
无 PAH 组	17	119 $\pm$ 13	126 $\pm$ 16 ^d	18 $\pm$ 5	15 $\pm$ 3 ^d
轻度 PAH 组	34	101 $\pm$ 11 ^a	112 $\pm$ 13 ^{a,d}	35 $\pm$ 5 ^a	22 $\pm$ 5 ^{a,d}
中度 PAH 组	47	84 $\pm$ 10 ^{a,b}	104 $\pm$ 13 ^{a,b,d}	50 $\pm$ 8 ^{a,b}	27 $\pm$ 6 ^{a,b,d}
重度 PAH 组	28	66 $\pm$ 10 ^{a,b,c}	87 $\pm$ 11 ^{a,b,c,d}	70 $\pm$ 8 ^{a,b,c}	38 $\pm$ 3 ^{a,b,c,d}
F 值		86.65	29.47	183.19	107.24
P 值		$P<0.001$	$P<0.001$	$P<0.001$	$P<0.001$

注: [Apelin] 脂肪因子。a 示与无 PAH 组比较, $P<0.05$; b 示与轻度 PAH 组比较, $P<0.05$; c 示与中度 PAH 组比较, $P<0.05$; d 示与术前比较, $P<0.05$ 。

2.3 血清 Apelin 水平与肺动脉压的相关性分析

直线相关性分析发现, 术前及术后第7天的

血清 Apelin 水平与肺动脉压均呈负相关 ($r=-0.51$, -0.54 , $P<0.05$), 见图1~2。

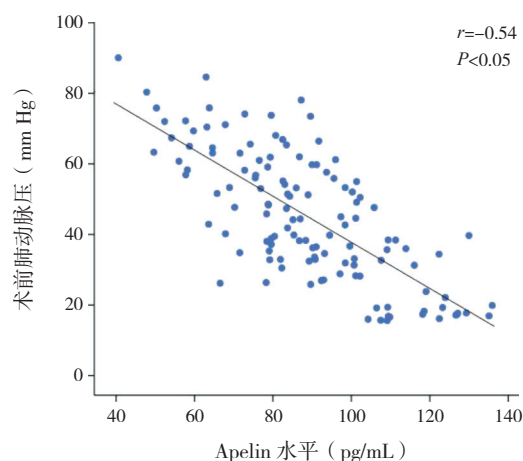


图1 术前血清 Apelin 水平与肺动脉压的相关性

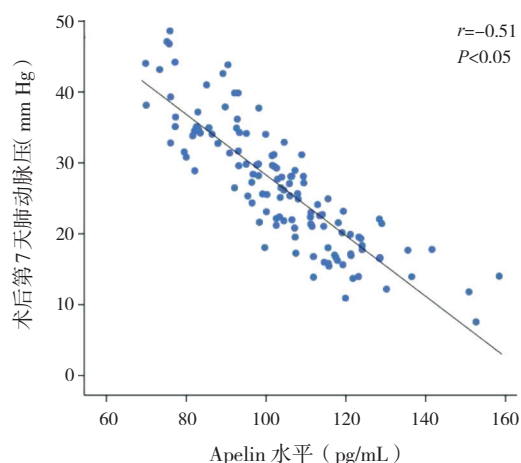


图2 术后第7天血清 Apelin 水平与肺动脉压的相关性

3 讨论

PAH 主要是由于肺血流量增加和压力升高的机械作用导致肺血管内皮细胞损伤、增生和功能障碍,致使肺内小动脉增殖、重塑、血管周围炎症细胞浸润、原位血栓形成,以及肺血管床进行性闭塞、肺血管阻力进行性增加^[9]。目前临床诊断 PAH 常用的无创手段如超声心动图、心电图、胸部 X 线片等,只能用于肺动脉压的粗略评估,而准确诊断肺动脉高压只能实际测量肺动脉压力值,所以最终需要依据右心导管的检查才能确诊^[10]。右心导管检查属于侵入性创伤手术,严重心律失常、凝血功能障碍等均为检查禁忌症。因此,诸多先心病患儿无法准确判断其肺动脉压,不能制定合理的治疗方案甚至失去彻底治疗的机会。所以在早期通过简单易行的手段诊断或预测先心病合并 PAH 的程度是目前临床亟待解决的问题。有研究发现^[11-13],某些分子机制在 PAH 的发病中起重要作用,Apelin、脑钠肽及其前体、血管紧张素转化酶 2 及血管内皮生长因子等均与先天性心脏病继发肺动脉高压有关。其中 Apelin 是新发现的血管活性调节物质^[14-15],Apelin 及其受体 APJ 广泛表达于中枢神经系统及外周组织中,以肺脏和心脏表达最多,血清浓度低于组织浓度,以自分泌和旁分泌的形式发挥功能,具有促进新生血管生成、调节心血管系统稳态、水盐平衡、调节免疫反应等作用,Apelin-APJ 系统在肺循环、心血管疾病的发生发展中具有特殊的作用与意义^[16-19]。而先天性心脏病患儿血清 Apelin 水平与肺动脉压的关系尚无报道。因此,利用某些反映肺动脉压力程度的血液学指标,可能有助于早期判断 PAH^[20]。

本研究对 126 例手术治疗的左向右分流型室间隔缺损患儿进行 Apelin 和肺动脉压检测,发现:术前不同程度肺动脉高压患儿之间的血 Apelin 水平逐渐降低;各组 PAH 患儿术后第 7 天的肺动脉压虽仍高于无 PAH 者,但较术前均有下降,血清 Apelin 则均较术前增高。先心病并发肺动脉高压患儿由于左向右分流,导致肺循环血量增多、容量性肺动脉高压,随着时间的延长,肺小动脉发生机化、平滑肌细胞增生等病理改变,最终导致肺小动脉管壁重构等不可逆性改变,即使有的患儿术前只是中度 PAH,术后半年仍有 21% 的患者存

在 PAH,而且 PAH 仍是先心病患儿术后死亡的重要因素之一^[21-22]。所以术后 PAH 的诊断与治疗依然需要高度重视。而左向右分流型室间隔缺损患儿的心室压力增高产生的机械压力刺激不仅影响 Apelin 的表达,也促进 PAH 的发展,进入恶性循环^[23]。毛孙忠等以动物研究^[24]发现,Apelin 的改变可能与肺动脉高压、肺血管重建的发生、发展有关,本研究的相关性分析也显示血清 Apelin 水平与肺动脉压水平呈负相关性,验证了上述理论。还有研究表明给予外源性 Apelin 可以改善 PAH 和肺血管重建^[25-26],进一步验证了 Apelin 与肺动脉高压及肺血管重建的关系。Zeng^[27]等发现,Apelin 可以促进肺动脉平滑肌细胞的凋亡,而肺动脉平滑肌细胞增殖增加和 / 或凋亡减少都可促进肺血管中层肥厚和血管构型重建,是肺动脉高压发病的一个重要机制^[28]。关于 Apelin 与肺血管重建及肺动脉高压的病理改变的机制尚无统一认识,需要进一步的研究探讨;另外 Apelin 的前体蛋白由 77 个氨基酸组成,可水解生成不同长度的活性肽段,如 Apelin-36、Apelin-16、Apelin-12 及 Apelin-13 等分子形式,Apelin-36、Apelin-16、Apelin-13 及 Apelin-12 均有 100% 的交叉反应性,不同分子类型 Apelin 的功能也可能具有一定的差异^[29]。在以后的临床研究中还要对 Apelin 的分子类型与不同种类的先心病患儿肺动脉压的关系进行更深入地探讨。值得注意的是,本文研究的患儿年龄从 3~36 个月,年龄跨度比较大,在以后的临床研究中需要对不同年龄进行分层,以获得更为可靠的研究结果。

综上所述,先心病患儿并发肺动脉压增高与血清 Apelin 水平的降低具有一定的关系,血清 Apelin 水平可能与先心病患儿并发肺动脉高压的病理过程有关,对诊断先心病并发肺动脉高压有一定的预测性,但其临床意义的临界点需要扩大临床样本量进行前瞻性深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] 刘瀚旻. 先天性心血管畸形的肺血管重构: 一个历久弥新的话题[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(10): 805-809.
- [2] Tabib A, Khorgami MR, Meraji M, et al. Accuracy of Doppler-derived indices in predicting pulmonary vascular resistance in children with pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease with left-to-right shunting[J]. *Pediatr Cardiol*,

- 2014, 35(3): 521-529.
- [3] 王晋旺, 李波, 张振忠, 等. 米力农对先天性心脏病肺动脉高压患者术前血流动力学的效应[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(1): 113-115.
- [4] Myers PO, Tissot C, Beghetti M. Assessment of operability of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease[J]. Circ J, 2013, 78(1): 4-11.
- [5] 朱晨曦, 杨京华, 王增智, 等. 贝前列素钠与西地那非治疗肺动脉高压的疗效及安全性研究[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(6): 639-644.
- [6] Betkier-Lipińska K, Ryczek R, Kwasiborski P, et al. Pulmonary arterial hypertension: modern diagnostics and therapy--Part 1[J]. Pol Merkur Lekarski, 2013, 34(204): 355-359.
- [7] Farkas L, Gauldie J, Voelkel N F, et al. Pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis, a tale of angiogenesis, apoptosis, and growth factors[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 45(1): 1-15.
- [8] Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society[J]. Circulation, 2015, 132(21): 2037-2099.
- [9] Lau EM, Manes A, Celermajer DS, et al. Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary Arterial hypertension: time to move forward[J]. Eur Heart J, 2011, 32(20): 2489-2498.
- [10] Bossone E, Ferrara F, Grünig E. Echocardiography in pulmonary hypertension[J]. Curr Opin Cardiol, 2015, 30(6): 574-586.
- [11] Dai HL, Guo Y, Guang XF, et al. The changes of serum angiotensin-converting enzyme 2 in patients with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease[J]. Cardiology, 2013, 124(4): 208-212.
- [12] Giannakoulas G, Mouratoglou SA, Gatzoulis MA, et al. Blood biomarkers and their potential role in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. a systematic review. Int J Cardiol, 2014, 174(3): 618-623.
- [13] Schuurin MJ, van Riel AC, Vis JC, et al. New predictors of mortality in adults with congenital heart disease and pulmonary hypertension: Midterm outcome of a prospective study. Int J Cardiol, 2015, 181C(2014): 270-276.
- [14] Bertrand C, Valet P, Castan-Laurell I. Apelin and energy metabolism[J]. Front Physiol, 2015, 6(115): 1-5.
- [15] Yang P, Maguire JJ, Davenport AP. Apelin, Elabela/Toddler, and biased agonists as novel therapeutic agents in the cardiovascular system[J]. Trends Pharmacol Sci, 2015, 36(9): 560-567.
- [16] 张爱元, 季祥武, 李丽英, 等. 心力衰竭患者心功能与血浆 Apelin 水平的关系[J]. 中国心血管病研究, 2010, 8(2): 112-114.
- [17] Zhang J, Liu Q, Hu X, et al. Apelin/APJ signaling promotes hypoxia-induced proliferation of endothelial progenitor cells via phosphoinositide-3 kinase/Akt signaling[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(3): 3829-3834.
- [18] Fan XF, Xue F, Zhang YQ, et al. The Apelin-APJ axis is an endogenous counterinjury mechanism in experimental acute lung injury[J]. Chest, 2015, 147(4): 969-978.
- [19] Cao J, Li H, Chen L. Targeting drugs to APJ receptor: the prospect of treatment of hypertension and other cardiovascular diseases[J]. Curr Drug Targets, 2015, 16(2): 148-155.
- [20] 梁园园, 叶建荣, 马海平, 等. 先天性心脏病伴肺动脉高压患儿围术期中性粒细胞膜脂酶相关脂质运载蛋白水平的变化[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(10): 827-830.
- [21] 卢荔红, 关瑞锦, 吴志勇, 等. 先天性心脏病并发重度肺动脉高压介入封堵联合伐地那非的应用研究[J]. 临床心血管病杂志, 2012, 28(7): 514-517.
- [22] Blok IM, van Riel AC, Mulder BJ, et al. Management of patients with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease: recent advances and future directions[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2015, 13(12): 1377-1392.
- [23] 徐小红, 朱智明. Apelin 与肺动脉高压[J]. 医学综述, 2014, 20(1): 1-3.
- [24] 毛孙忠, 洪林, 胡良冈, 等. Apelin 对大鼠低氧性肺动脉高压的作用及与 NO 途径的关系[J]. 生理学报, 2009, 61(5): 480-484.
- [25] Chandra SM, Razavi H, Kim J, et al. Disruption of the apelin-APJ system worsens hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(4): 814-820.
- [26] Alastalo TP, Li M, Perez JP, et al. Disruption of PPAR γ / β -catenin-mediated regulation of apelin impairs BMP-induced mouse and human pulmonary arterial EC survival[J]. J Clin Invest, 2011, 121(9): 3735-3746.
- [27] Zeng X, Yu SP, Taylor T, et al. Protective effect of apelin on cultured rat bone marrow mesenchymal stem cells against apoptosis[J]. Stem Cell Res, 2012, 8(3): 357-367.
- [28] 黄维佳. 5-HTT 与肺动脉平滑肌细胞凋亡在左向右分流肺动脉高压大鼠中关系的研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2011.
- [29] Folino A, Montarolo PG, Samaja M, et al. Effects of apelin on the cardiovascular system[J]. Heart Fail Rev, 2015, 20(4): 505-518.

(本文编辑: 俞燕)