

BNP 及 NT-proBN 诊断早产儿动脉导管未闭临床分析

董显燕, 高李华

(赣州市人民医院儿科, 江西 赣州 341000)

摘要:目的 探讨 B 型尿钠肽(BNP)及氨基末端 B 型尿钠肽前体(NT-proBN)在诊断早产儿动脉导管未闭(PDA)中的临床价值。方法 收集 2016 年 3 月~2018 年 8 月赣州市人民医院 NICU 收治的患 PDA 早产儿 200 例设为试验组,其中有血流动力学意义的 PDA 患儿 100 例设为 hsPDA 组,给予布洛芬混悬液口服治疗;无血流动力学意义的 PDA 患儿 100 例设为 nhsPDA 组;选取同期入院无心脏疾病 100 例设为 nPDA 组;分别于出生第 2~7 天监测两组患儿 BNP 和 NT-proBN 并比较。结果 入院第 2 天 hsPDA 组血浆 BNP、NT-proBN 与 nPDA 组比较均较高,差异均有统计学意义($P<0.05$);nhsPDA 组血浆 BNP、NT-proBN 与 nPDA 组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);出生第 2~7 天,血浆 BNP 水平预测早产儿 hsPDA 的受试者工作特征(ROC)曲线下面积为 0.860(95%CI:0.902~0.768)。最佳界值为 306.53 ng/L,敏感度为 78.63%,特异度为 79.42%;血浆 NT-proBN 预测早产儿 hsPDA 的 ROC 曲线下面积为 0.921(95%CI:2.323~0.826),最佳界值为 8964.26 ng/L,敏感度为 92.32%,特异度为 96.42%;且药物治疗早产儿 hsPDA 有效的患儿血浆 NT-proBN 水平下降幅度大于治疗无效的患儿,治疗前后比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 早期早产儿出生第 2~7 天血浆 BNP 水平有助于预测早产儿发生 hsPDA,且联合检测 NT-proBN,既能提高诊断早产儿 hsPDA 的准确性,而且还可利用 NT-proBN 水平下降幅度评估药物治疗 hsPDA 的有效性。

关键词: B 型尿钠肽;动脉导管未闭;受试者工作特征曲线;早产儿

中图分类号:R722.6

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.12.022

文章编号:1006-1959(2019)12-0070-04

Clinical Analysis of BNP and NT-proBN in the Diagnosis of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants

DONG Xian-yan, GAO Li-hua

(Department of Pediatrics, Ganzhou People's Hospital, Ganzhou 341000, Jiangxi, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal B-type natriuretic peptide precursor (NT-proBN) in the diagnosis of patent ductus arteriosus (PDA) in premature infants. Methods 200 patients with PDA premature infants admitted to the NICU of Ganzhou People's Hospital from March 2016 to August 2018 were enrolled as the experimental group. Among them, 100 patients with hemodynamically significant PDA were enrolled in the hsPDA group and given ibuprofen. The suspension was treated orally; 100 patients with PDA without hemodynamics were enrolled in the nhsPDA group; 100 patients with no heart disease were enrolled in the nPDA group at the same time; BNP and NT-proBN were compared between the two groups on the 2nd to 7th day of birth. Results On the second day of admission, plasma BNP, NT-proBN and nPDA groups were higher in the hsPDA group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The plasma BNP, NT-proBN and nPDA groups in the nhsPDA group were statistically different ($P<0.05$); On days 2-7, the plasma BNP level predicted the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of premature infants with hsPDA of 0.860 (95% CI: 0.902 to 0.768). The best cut-off value was 306.53 ng/L, the sensitivity was 78.63%, and the specificity was 79.42%. Plasma NT-proBN predicted the area under ROC curve of premature infant hsPDA was 0.921 (95% CI: 2.323~0.826), the best cut-off value was 8964.26 ng/L, the sensitivity was 92.32%, and the specificity was 96.42%; and the plasma NT-proBN level in children with effective hsPDA was higher than that in children with treatment failure. Before and after treatment, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Conclusion Plasma BNP levels on the 2nd to 7th day of early preterm birth are helpful in predicting hsPDA in preterm infants, and combined detection of NT-proBN can improve the accuracy of diagnosis of hsPDA in preterm infants, and can also be used to assess the decline in NT-proBN levels. The effectiveness of drug therapy for hsPDA.

Key words: Type B natriuretic peptide; Patent ductus arteriosus; Receiver operating characteristic curve; Premature infant

动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)是新生儿常见先天性心脏病之一,尤其是早产儿,其动脉导管壁发育不良、左心室舒缩能力差、前列腺素分泌异常等,动脉导管往往不能及时闭合、出现非紫绀型分流;若导致血流动力学显著改变,临床常称之为动脉导管未闭或症状性动脉导管未闭(hsPDA)^[1],单独用出生 24~48 h 内的超声心动图结果,无法预测 PDA 后续的进展和危害程度,无法决定是否需要早期干预。近年来研究认为,B 型尿钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)及氨基末端 B 型尿钠肽前体(N-terminal pro B-type natriuretic peptide, NT-proBN)在

诊断心力衰竭方面具有较高的敏感度和特异度。本课题联合检测患儿血浆 BNP 及 NT-proBN,了解其与早产儿 PDA 病情的轻重及心功能情况之间的关系,并进一步预测早产儿 PDA 是否需要早期干预及判断其干预的效果,现将本课题研究汇报如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取赣州市人民医院 NICU 于 2016 年 3 月~2018 年 8 月收治的早产儿 PDA 200 例设为试验组,其中有血流动力学意义的 PDA 患儿 100 例设为 hsPDA 组,无血流动力学意义的 PDA 患儿 100 例设为 nhsPDA 组;同时选取同期入院无心脏疾病 100 例设为 nPDA 组;hsPDA 组男性 54 例,女性 46 例;胎龄<28 周 6 例,28~34 周 42 例,34~37 周 52 例;体重 0.66~2.61 kg,平均体重(1.67±0.78)kg;

基金项目:江西省卫生计生委科技计划项目(编号:20177232)

作者简介:董显燕(1972.11-),男,江西赣州人,本科,主任医师,主要从事儿科临床诊治工作

nhsPDA 组男性 58 例, 女性 42 例; 胎龄 <28 周 12 例, 28~34 周 44 例, 34~37 周 44 例; 体重 0.56~2.58 kg, 平均体重 (1.52 ± 0.84) kg; nPDA 组男性 55 例, 女性 45 例; 胎龄 <28 周 5 例, 28~34 周 46 例, 34~37 周 49 例; 体重 0.54~2.60 kg, 平均体重 (1.54 ± 0.92) kg; 分别对比三组患儿胎龄、体重、性别, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。所有受试者均通过医院伦理委员会批准, 并由监护人签署相关知情同意书。

1.2 诊断标准 符合以下临床表现以及超声心动图诊断标准^[1]: ①胸骨左缘闻及收缩期或连续性杂音; ②心前区搏动增强; ③水冲脉; ④静时心率 >180 次/min; ⑤无法解释的呼吸状况恶化; ⑥胸片显示肺血管影增多及心脏扩大, 或肺水肿征象; ⑦超声心动图诊断标准: 左心房内径(LA)/主动脉内径(Ao) >1.4; 肺动脉舒张期返流; PDA 导管直径 ≥ 1.5 mm。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准: ①hsPDA 组: 出生第 2~7 天诊断 hsPDA 且完成布洛芬或对乙酰氨基酚干预; ②nhsPDA 组: 出生第 2~7 天超声心动图证实 PDA, 但未达到 hsPDA 诊断标准; ③nPDA 组: 出生第 2~7 天超声心动图证实动脉导管已闭。排除标准: ①存在以下用药禁忌证之一: 血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 、出血性疾病、每 8h 尿量 < 8 ml/kg、坏死性小肠结肠炎、肠穿孔、血肌酐 $> 159.1 \mu\text{mol/L}$; ②合并室间隔缺损、法洛四联征、复杂性心脏病等先天性心脏病; ③由于经济、病情等原因导致未能完成本研究所需资料。

1.4 方法 将我科收治的早产儿入院第 2~7 天检测血常规、生化全项+血浆 BNP、血气分析及筛查超声心动图, 记录当日脉压差及尿量。对于诊断 hsPDA 明确患儿、排除用药禁忌证后, 予口服布洛芬混悬液(上海强生制药有限公司, 国药准字 H19991011)10 mg/kg, 24 h 及 48 h 后各予 5 mg/kg 或对乙酰氨基酚混悬液(中美上海施贵宝制药有限公司, 国药准字 10970388)每次 15 mg/kg, 1 次/8h, 共 9 次。

1.5 观察指标 采用罗氏 Cobas e601 电化学发光全自动免疫分析仪, 利用原装抗体试剂盒, 由具有资质的检验师严格按照试剂盒说明操作; 评价标准: ①BNP:

≤ 100 ng/ml, 视为阴性; 100~300 ng/ml, 视为临界值, ≥ 300 ng/ml, 视为阳性; ②NT-proBN: ≤ 300 ng/ml, 视为阴性; 300~6000 ng/ml, 视为临界值, ≥ 6000 ng/ml, 视为阳性。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行两组患儿数据分析, 非正态分布数据用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。计数资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 t 检验; 三组患儿的偏态分布计量资料选用多个独立样本非参数检验 Kruskal-Wallis H 法; 三组血浆 BNP 水平资料之两两比较选用两独立样本非参数检验 Mann-Whitney U 法。预测出现 hsPDA 及药物治疗 hsPDA 失败的最佳血浆 BNP 界值选用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 出生第 2 天三组血浆 BNP、血浆 NT-proBN 数值比较 hsPDA 组与 nPDA 组血浆 BNP、NT-proBN 比较均较高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1; nhsPDA 组与 nPDA 组血浆 BNP、NT-proBN 比较均较高, 差异有统计学意义 ($t = 5.035, 26.284, P = 0.000, 0.000$)。

表 1 出生第 2 天三组血浆 BNP、血浆 NT-proBN

组别	数值比较 (ng/L)	
	血浆 BNP ($\bar{x} \pm s$)	血浆 NT-proBN $M(P_{25}, P_{75})$
hsPDA	684.12 \pm 199.16	15392.36 (26305.38, 10219.21)
nhsPDA	270.34 \pm 105.14	8651.26 (12032.37, 6625.24)
nPDA	217.25 \pm 44.23	3689.28 (6812.06, 162.23)
t	22.238 ^a	35.231 ^b
P	0.000	0.000

注: a: hsPDA 与 nPDA 血浆 BNP 比较; b: hsPDA 与 nPDA 血浆 NT-proBN 比较

2.2 观察血浆 BNP 水平及早产儿 hsPDA 药物治疗情况 出生第 2~7 天, 血浆 BNP 水平预测早产儿 hsPDA 的 ROC 为 0.860 (95%CI: 0.902~0.768), 最佳界值为 306.53 ng/L, 敏感度为 78.63%, 特异度为 79.42% (见图 1); 预测早产儿 hsPDA 药物治疗失败的 ROC 曲线下面积为 0.562 (95%CI: 0.102~0.613), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 2。

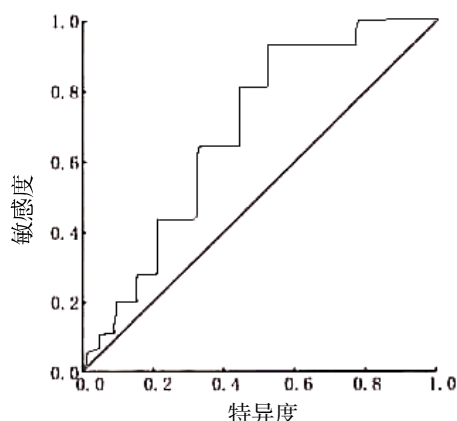


图 1 血浆 BNP 水平预测早产儿 hsPDA ROC

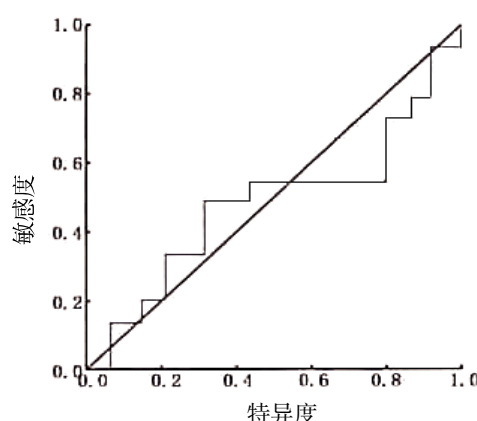


图 2 早产儿 hsPDA 药物治疗失败的 ROC

2.3 血浆 NT-proBN 水平及早产儿 hsPDA 药物治疗情况 出生第 2~7 天, 血浆 NT-proBN 预测早产儿 hsPDA 的 ROC 为 0.921 (95%CI: 2.323~0.826), 最佳界值为 8964.26 ng/L, 敏感度为 92.32%, 特异度为 96.42% (见图 3); 且药物治疗有效的患儿: 其血浆 NT-proBNP 水平下降幅度显著, 治疗前 15392.36 (26305.38, 10219.21) ng/L, 治疗后 7862.18 (11632.23, 45208.37) ng/L ($t=26.206, P<0.05$)。

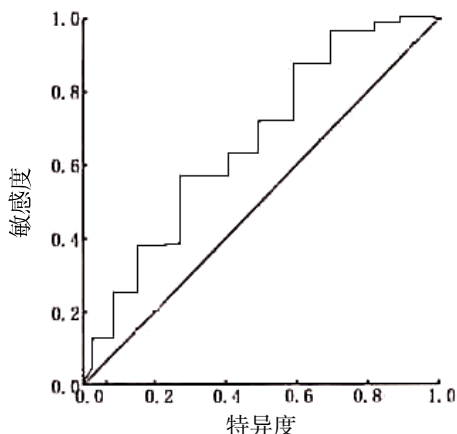


图 3 血浆 BNP 水平预测早产儿 hsPDA ROC

3 讨论

早产儿动脉导管平滑肌常常发育落后, 导致平滑肌上离子通道不能完全表达、线粒体功能受限等, 出现动脉导管收缩乏力、闭合不良, 呈持续开放状态, 即为动脉导管未闭; 有研究在早产儿出生 4 天观察显示: 胎龄 30 周、25~28 周、24 周三组早产儿分别约 10%、80%、90% 的存在动脉导管开放^[2], 而 Kluckow M^[3]发现胎龄<28 周早产儿 PDA 的发生率 75% 左右, 两者研究结论基本一致, 均证实胎龄较小的早产儿更易发生 PDA。且在极低出生体重儿和有呼吸窘迫综合征的早产儿中发病率尤其高, 这与 Weindling M^[4]的一项研究显示胎龄<30 周且合并 RDS 的患儿中动脉导管未闭的发生率为 65% 一致。同样在国内外许多对早产儿 PDA 进行危险因素分析的研究证实低出生体重是独立危险因素之一, 低于 1500 g 早产儿中 PDA 的发生率为 17.7%~70%^[5,6]; sPDA 患儿因为动脉导管的持续开放, 往往会出现心脏血流动力学的改变, 表现为左向右分流, 左心射入体循环的血量下降, 有可能导致低血压、生长发育迟滞、喂养困难等; 同时 sPDA 因其右心血量增多, 可诱发早产儿肺水肿、肺动脉高压、肺出血、支气管肺发育不良等; 国内外许多研究亦表明 PDA 早产儿的肺部炎症甚至全身感染如败血症的发生率明显升高^[7,8], 已成为影响早产儿存活率和预后重要因素之一。因此, 早期诊断 sPDA、及时给予干预治疗已是迫在眉睫。但由于早产儿胎龄小、体重轻、宫内发育不良, 生后肺循环压力代偿性调节、肺疾患的影响, sPDA 早期

诊断很困难。近年来运用生物标志物如 BNP、NT-proBN 来诊断 sPDA 成为热点。

人类 BNP 基因定位于 1 号染色体, 经转录翻译为前 BNP 前体的初始产物, 然后经去除信号肽后变为 proBNP, 最终经蛋白酶水解为有生物学活性的 BNP 和无生物学活性的 NT-proBNP^[9]。亦有研究认为 NT-proBNP 主要由右心室合成、分泌, 正常情况下, 其在血液中浓度较低, 心肌损伤时, 心肌细胞压力和容量负荷均会增高, 进而发生缺氧、缺血, 此时右心室分泌 NT-proBNP 进入血液, 使其浓度升高^[10], 因其与心脏血流动力学关系密切, 能够反应心功能情况, 近年来 NT-proBNP 也被广泛用于心力衰竭的判断^[11]。

本研究采取随机对照分组原则, 通过观察患儿入院前期血浆 BNP、血浆 NT-proBN 变化情况; 分别绘制出早产儿 hsPDA 及药物治疗失败的 ROC; 结果显示: hsPDA 组、nhsPDA 组与 nPDA 组血浆 BNP、血浆 NT-proBN 检测结果比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 可以辅助临床早期鉴别患儿存在 PDA 有无, 并且通过动态监测血浆 NT-proBN, 可辅助判断患儿药物治疗的有效性。

综上所述, 早期早产儿出生第 2~7 天血浆 BNP 水平有助于预测早产儿发生 hsPDA, 且联合检测 NT-proBNP, 既能提高诊断早产儿 hsPDA 的准确性, 而且还可利用 NT-proBNP 水平下降幅度评估药物治疗 hsPDA 的有效性, 既解决了单纯超声心动图无法预防 PDA 后续病情变化及危害程度, 以及是否需早期干预治疗等问题, 又提高了 PDA 诊断精准度, 并且县乡医院亦可广泛开展, 方便患儿就近诊治。

参考文献:

- [1] Clyman RI. Patent ductus arteriosus in the preterm infant [M]. 9th ed. Gleason CA, Devaskar SU. Avery's Diseases of the Newborn. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012: 751-761.
- [2] 郑军, 王晓鹏, 刘鸽. 早产儿动脉导管未闭防治的新观点 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(2): 89-92.
- [3] Kluckow M. Oral Ibuprofen and the Patent Ductus Arteriosus: A New Approach to an Old Problem [J]. Jornal de Pediatria, 2013, 89(1): 4-5.
- [4] Weindling M. Avery's Diseases of the Newborn (Ninth Edition) [M]. 9th ed. Philadelphia, Elsevier, 2012: 751-761.
- [5] Stoll BJ, Hansen NI, Bell E, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network [J]. Pediatrics, 2010, 126(3): 443-456.
- [6] Kim SY, Shin SH, Kim HS, et al. Pulmonary arterial hypertension after ibuprofen treatment for patent ductus arteriosus in very low birth weight infants [J]. The Journal of Pediatrics, 2016, 179: 49-53.e1.

(下转第 76 页)

(上接第 72 页)

[7]Wardle AJ,Osman A,Tulloh R,et al.Patent ductus arteriosus: an analysis of management [J].Cardiology in the Young,2014,24(5):941-943.

[8]Saldeno YP,Favareto V,Mirpuri J.Prolonged persistent patent ductus arteriosus:potential perdurable anomalies in premature infants[J].J Perinatol,2012,32(12):953-958.

[9]McQuade CN,Mizus M,Wald JW,et al.Brain-Type Natriuretic Peptide and Amino-Terminal Pro-Brain-Type Natriuretic Peptide Discharge Thresholds for Acute Decompensated Heart Failure:A Systematic Review[J].Ann Intern Med,2017,166

(3):180-190.

[10]陈影芳,吴坚洪,梁宇亨,等.肌钙蛋白 I、肌红蛋白、N-末端 B 型尿钠肽前体和肌酸激酶同工酶在心肌梗死早期诊断中的应用[J].包头医学院学报,2015,31(11):82-83.

[11]李雷花,孙俊红.血清 HCY、CysC、NT-proBNP、D-dimer 联合检测在慢性心力衰竭诊断及预后评估中的价值[J].实验和检验医学,2018,36(3):427-433.

收稿日期:2019-4-16;修回日期:2019-2-25

编辑/肖婷婷