

擦,可较好地满足前足创面的修复。

参考文献

1 李锦永,李俊明,王焕新,等. 足背内侧神经营养血管皮瓣修复前足部皮肤缺损[J]. 中华整形外科杂志,2012,28(5):382-383

2 李俊明,李艳华,易先达,等. 带腓动脉的腓浅神经营养血管皮瓣修复前足软组织缺损[J]. 中华显微外科杂志,2013,36(1):28-31

3 傅小宽,庄永青,林博支,等. 小隐静脉-腓肠神经营养血管皮瓣的临床研究[J]. 中华显微外科杂志,2004,27(2):101-103

4 冯亚高,张向宁,陶忠生,等. 足内侧隐神经营养血管皮瓣修复前足皮肤缺损[J]. 中华显微外科杂志,2009,32(6):499-501

5 李宗玉,蔡锦芳,尹海磊,等. 带腓血管蒂的小腿外侧复合瓣逆行修复前足外侧缺损[J]. 中华显微外科,2010,33(6):454-456

6 王玉发,李玉祥,王大伟,等. 前足缺损的显微外科修复[J]. 中华显微外科杂志,2011,34(1):63-65

7 吴欣农,徐永清,李军,等. 足背内侧皮神经营养血管皮瓣的解剖及临床应用[J]. 中华显微外科杂志,2006,29(2):96-88

8 郑和平,徐永清,张世民. 皮神经营养血管皮瓣[M]. 天津:天津科学技术出版社,2006:194-199

(收稿日期:2014-03-20)

(修回日期:2014-04-06)

# 布洛芬口服液治疗早产儿动脉导管未闭中血浆 N 末端脑利钠肽的变化及意义

黄锂新 吕 勤 张若松

**摘要 目的** 探讨血浆 N 末端脑利钠肽(N-terminal brain natriuretic peptide, NT-proBNP)在早产儿动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)布洛芬口服液治疗前后的变化及意义。**方法** 选取2013年1月1日~12月31日入笔者医院治疗的90例胎龄28~36周的早产儿,在生后72h取血测定血浆 NT-proBNP 水平,并行心脏超声心动图检查。根据超声心动图结果及有无临床症状分为症状性 PDA 组(26例)、无症状性 PDA 组(10例)和对照组(54例)。症状性 PDA 组患儿接受布洛芬口服液治疗。于生后7天复查症状性 PDA 组和无症状性 PDA 组中 NT-proBNP 水平及心脏超声心动图了解 PDA 变化情况。统计学方法采用单因素方差分析、SNK-q 检验、 $\chi^2$  检验、Pearson 相关分析。**结果** 生后72h,症状性 PDA 组和无症状性 PDA 组的 NT-proBNP 水平均高于对照组( $P < 0.05$ ),且 NT-proBNP 水平与 PDA 管径呈正相关( $r = 0.649, P < 0.05$ ),另症状性 PDA 组 NT-proBNP 水平也高于无症状性 PDA 组( $P < 0.05$ );生后7天,症状性 PDA 组中:治疗成功的20例 PDA 患儿 NT-proBNP 水平较治疗前显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗失败的6例 PDA 患儿 NT-proBNP 水平与治疗前相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。无症状性 PDA 组:自然关闭的8例 PDA 患儿 NT-proBNP 水平较前降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),未关闭的2例 PDA 患儿 NT-proBNP 水平与之前相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** PDA 患儿存在 NT-proBNP 分泌的增加,NT-proBNP 水平的动态变化与 PDA 病情程度相平行,故动态监测 NT-proBNP 水平可协助超声心动图进行 PDA 的早期诊断和及时干预。

**关键词** 动脉导管未闭 早产儿 血浆 N 末端脑利钠肽 布洛芬

[中图分类号] R72 [文献标识码] A

**Changes and Clinical Significance of Serum N-terminal Brain Natriuretic Peptide Level in the Treatment of Preterm Infants with Patent Ductus by Ibuprofen.** Huang Lixin, Lü Qin, Zhang Ruosong. Ningbo Women and Children's Hospital, Zhejiang 315012, China

**Abstract Objective** To investigate the changes and clinical significance of serum N-terminal brain natriuretic peptide level in the treatment of preterm infants with patent ductus by ibuprofen. **Methods** From 1 January, 2013 to 31 December 2013, 90 preterm infants with gestational age from 28 to 36 weeks accepted echocardiography examination, and their blood samples were collected to determine N-terminal brain natriuretic peptide levels in the 72 h after deliveries. All subjects were divided into three groups according to the echocardiogram results and the symptomatic: control group ( $n = 54$ ), symptomatic PDA group ( $n = 26$ ) and no symptomatic PDA group ( $n = 10$ ). The infants with Symptomatic PDA were treated with ibuprofen. Then echocardiography was taken and NT-proBNP levels were re-measured in the 7th day after deliveries. **Oneway Anova, SNK-q test, Chi-square test, Pearson correlation analysis** were performed for

作者单位:315012 宁波市妇女儿童医院

通讯作者:吕勤,主任医师,电子邮箱:404901925@qq.com;张若松,副主任医师,电子邮箱:zrs-zju@sohu.com

statistical analysis. **Results** In the 72 h after deliveries, NT - proBNP level of Symptomatic PDA group and symptomatic PDA group were significantly higher than the control group ( $P < 0.05$ , respectively), and NT - proBNP level was positively correlated with the duct of PDA ( $r = 0.649, P < 0.05$ ), NT - proBNP level of Symptomatic PDA group were higher than the symptomatic PDA group ( $P < 0.05$ ). In the 7d after deliveries, in Symptomatic PDA group, for twenty infants with successful treatment, NT - proBNP levels decreased markedly, respectively ( $P < 0.05$ ) compared with those levels before treatment. For the six infants failed to close ductus, the NT - proBNP levels were lower than those before treatment ( $P > 0.05$ ). In symptomatic PDA group, For eight infants with spontaneous closure, NT - proBNP levels decreased markedly, respectively ( $P < 0.05$ ) compared with those levels before. For the two infants failed to spontaneous closure, the NT - proBNP levels were lower than those before treatment ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** PDA could cause the increased secretion of NT - proBNP in preterm infants. The changes of blood NT - proBNP were consistent with the severity of PDA. Serial measurements of blood NT - proBNP together with echocardiography might help to make early diagnosis and treatment for premature infants with PDA

**Key words** Patent ductus arteriosus; Infant premature; N - terminal brain natriuretic peptide; Ibuprofen

动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus, PDA) 在早产儿的并发症中常见。足月儿的动脉导管一般在生后 72h 关闭, 而早产儿 DA 受多方面因素的影响关闭延迟, 从而可能对早产儿的呼吸及循环系统等产生危害。布洛芬作为一种非选择性前列腺素合成酶抑制剂, 能选择性阻断动脉导管血流, 且对脑血流、肾血流及肠系膜供血影响小, 广泛用于早期干预 PDA<sup>[1]</sup>。早期干预早产儿 PDA 能减少危害, 但早产儿 PDA 也可能自然关闭, 且过多干预亦会增加药物暴露等不良反应, 所以是否需要干预 PDA 和何时干预 PDA 成为研究的热点。目前临床上常根据出现心前区搏动、心率增快、通气功能障碍等临床表现, 结合超声心动图导管的大小进行治疗, 但往往判断过晚以致干预效果欠佳, 因此寻找早期判断是否需要治疗 PDA 的血清学指标显得十分重要。血浆 N 末端脑利钠肽 (N - terminal brain natriuretic peptide, NT - proBNP) 反映心功能的指标之一, 它在心腔压力增加或心室容量增加时, 分泌会增多。有研究发现早产儿出生后早期高浓度的血浆 NT - proBNP 水平提示可能存在 PDA, 并且干预后血浆 NT - proBNP 水平下降<sup>[2]</sup>。本研究通过测定并比较症状性 PDA 组、无症状性 PDA 组及对照组中血清 NT - proBNP 水平变化, 并结合心脏彩超中动脉导管管径等指标, 以探讨血清 NT - proBNP 检测在判断早产儿动脉导管未闭中的诊断价值。

### 对象与方法

1. 对象: (1) 纳入标准: 2013 年 1 月 1 日 ~ 12 月 31 日期间在宁波市妇女儿童医院入治疗的 90 例胎龄 28 ~ 36 周的早产儿, 出生后 72h 内常规做超声心动图检查, 根据超声心动图结果判断有无 PDA。(2) 有临床症状的 PDA 诊断标准<sup>[3]</sup>: 动脉超声心动图确诊为 PDA, 导管直径  $> 1.5\text{mm}$ , 左心房内径/主动脉根部内径  $> 1.5$ , 舒张末期左肺动脉流速  $> 0.2\text{m/s}$ , 合并有以下 1 项或多项临床表现: 胸骨左缘上方闻及连续性或收缩期杂音; 水冲脉或心前区搏动明显; 血压难以维持, 或

心率  $> 160$  次/分; 通气功能障碍; 脉压差  $> 25\text{mmHg}$ ; 胸片影像学提示肺血增多引起的肺充血或心脏扩大。根据超声心动图结果和有无临床症状分为症状性 PDA 组、无症状性 PDA 组及对照组。(3) 排除标准: 合并其他先天性心脏病, 严重的其他先天畸形或染色体畸变, 窒息, 诊断 PDA 时头颅 B 超检查显示脑室内出血 III、IV 级, 重症感染或病情危重 (如顽固性低血压休克、胃肠道出血、肾衰竭等) 以及患儿合并凝血功能障碍等。

2. 方法: (1) 血清 NT - proBNP 测定: 所有早产儿均在生后 72h、7 天采集股静脉血 2ml, 置于肝素管中, 经肝素抗凝, 离心取上清液, 采用法国 Biomerieux 试剂盒酶联免疫荧光法测定。(2) 超声心动图检查: 所有早产儿在出生后 1 ~ 3 天内, 采用美国 Philips 彩色超声诊断仪, 由心脏超声专科医生专人检查, 测量动脉导管的最小管径和经导管的血流分流方向。PDA 组口服布洛芬液于疗程中最后 1 剂应用后 3 天内, 再次做心脏超声心动图检查。(3) 治疗: 对于症状性 PDA 组, 予口服布洛芬悬液, 首剂给予  $10\text{mg/kg}$ , 第 2、3 剂每次分别给予  $5\text{mg/kg}$ , 每次间隔 24h, 共 3 剂; 在使用过程中记录布洛芬应用的不良反应, 包括: 血小板计数  $< 60.0 \times 10^9/\text{L}$ , 新出现 IVH 或在原有的程度上加重、胃肠道活动性出血或穿孔、少尿 [尿量  $< 1\text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ ]、血清肌酐浓度  $> 140\mu\text{mol/L}$ 。如出现以上不良反应, 布洛芬停用; 对照组早产儿, 除不用口服布洛芬治疗外, 其余治疗与治疗组相同, 包括必要时吸氧、机械通气等。(4) 记录入院后的临床资料: 出生体重及胎龄, 是否机械通气、是否吸氧、是否发生肺透明膜病等。

3. 统计学方法: 所有数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理, 正态分布计量资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 计量资料采用单因素方差分析, 组内两两比较采用 SNK - q 检验。计数资料采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。血清 NT - proBNP 水平与 PDA 管径相关分析采用 Pearson 相关分析。

### 结 果

1.3 组早产儿一般情况: 3 组早产儿一般临床资料比较无统计学意义, 详见表 1。症状性 PDA 组 26 例均可闻及心脏杂音, 5 例合并心率增快, 10 例合并

通气功能障碍,2例有胸片肺血增多,2例口服布洛芬液第2剂出现尿少及肾功能损害,予以停用后尿量及

肾功能恢复正常。无症状性 PDA 组 4 例可闻及心脏杂音,2 例合并心率增快,4 例合并通气功能障碍。

表 1 3 组早产儿临床资料的比较

组别	n	出生体重(g)	出生胎龄(周)	机械通气(n)	吸氧(n)	肺透明膜病(n)
对照组	54	1784 ± 411	31.9 ± 2.1	18	25	15
症状性 PDA 组	26	1646 ± 432	31.5 ± 2.1	10	14	11
无症状性 PDA 组	10	1774 ± 438	31.7 ± 1.4	4	6	5

2.3 组早产儿 72h 的血清 NT - proBNP 水平对比:生后 72h,症状性 PDA 组和无症状性 PDA 组的血清 NT - proBNP 水平均高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );症状性 PDA 组的血清 NT - proBNP 水平高于无症状性 PDA 组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );症状性 PDA 组的管径与无症状性 PDA 组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );症状性 PDA 组和无症状性 PDA 组的血清 NT - proBNP 水平与 PDA 管径呈正相关( $r = 0.649 P < 0.05$ )。详见表 2。

表 2 生后 72h 血清 NT - proBNP 水平与管径比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NT - proBNP (pg/ml)	管径 (cm)
对照组	54	146 ± 42	
症状性 PDA 组	26	1157 ± 128 * #	2.5 ± 0.6
无症状性 PDA 组	10	478 ± 75 *	1.4 ± 0.3

与对照组相比, \*  $P < 0.05$ ;与无症状性 PDA 组比较, #  $P < 0.05$

3. 症状性 PDA 7 天治疗前后的血清 NT - proBNP 水平对比:生后 7 天,治疗成功的 20 例 PDA 患儿的血清 NT - proBNP 水平较治疗前显著降低( $P < 0.05$ );治疗失败的 6 例 PDA 患儿 NT - proBNP 水平较治疗前稍有降低,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见表 3。

表 3 生后 7 天症状性 PDA 治疗前后血清 NT - proBNP 水平比较( $\bar{x} \pm s, \text{pg/ml}$ )

组别	n	NT - proBNP
治疗前	26	1157 ± 128
治疗成功组	20	257 ± 86 * #
治疗失败组	6	927 ± 156

与治疗前相比, \*  $P < 0.05$ ;与治疗失败组比较, #  $P < 0.05$

4. 无症状性 PDA 组 7 天血清 NT - proBNP 水平对比:生后 7 天,自然关闭的 8 例 PDA 患儿的血清 NT - proBNP 水平较之前显著降低( $P < 0.05$ );未关闭的 2 例 PDA 患儿 NT - proBNP 水平较前稍有降

低,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表 4。

表 4 生后 7 天无症状性 PDA 血清 NT - proBNP 水平比较( $\bar{x} \pm s, \text{pg/ml}$ )

组别	n	NT - proBNP
无症状 PDA 组	10	478 ± 75
自然关闭组	8	106 ± 27 * #
未关闭组	2	430 ± 99

与无症状性 PDA 组相比, \*  $P < 0.05$ ;与未关闭组比较, #  $P < 0.05$

### 讨 论

PDA 在早产或极低出生体重儿早期并发症中常见,占先天性心脏病 15% ~ 21%,且发生率跟胎龄及体重有关,低胎龄、低体重容易发生。胎龄 < 30 周的早产儿 PDA 发生率为 33%。PDA 临床表现主要取决于主动脉至肺动脉分流的血量及是否有继发性的肺动脉高压,轻者可无症状。因 PDA 属于左向右分流的先天性心脏病,一方面引起体循环血量减少,出现肠系膜、大脑及肾脏供血不足;另一方面引起肺血增多,加重肺疾病,心脏无效做功增多,心肌损害等<sup>[4]</sup>。也有报道,早产儿 PDA,特别是左向右分流较大,会加重肺水肿从而导致肺顺应性下降,从而需要更高的呼吸支持及延长给氧的时间,易引起肺部疾病<sup>[5]</sup>。

DA 的闭合分两个阶段,首先是氧介导的 DA 平滑肌细胞收缩形成功能性关闭,在随后的解剖性关闭中,血小板发挥重要作用。Echtler 等<sup>[6]</sup>证实氧诱导 DA 功能性收缩后还存在残留的间隙,必须通过血小板介导形成的血栓彻底将其闭塞。早产儿动脉导管闭合失败有 3 大因素:动脉导管管壁肌层发育不成熟;对血氧分压升高的敏感度降低;对前列腺素等松弛导管的血管活性物质敏感度增加<sup>[7]</sup>。故早产儿 PDA 可使用抑制前列腺素合成的药物关闭动脉导管,一般使用吲哚美辛,但不良反应大,有一过性少尿、暂时性肾功能不全、消化道出血等<sup>[8]</sup>。目前国内多用布洛芬液口服,不但可以起到与吲哚美辛一样关

闭动脉导管的作用,且显著降低少尿、肾功能不全等发生率<sup>[9]</sup>。

脑钠肽,又称脑钠素,是一种的神经多肽类激素,由 32 个氨基酸组成,在 1988 年首次由日本的 Suodh 等从猪脑中分离出来。人类 NT - proBNP 基因片段位于 1 号染色体短臂的远端,主要由心室肌细胞合成和分泌。NT - proBNP 能反映心功能,敏感度及特异性高,当其水平增高时表明心腔压力上升,心室增大或容量负荷增加,而且在临床症状未出现或其他特殊检查未提示心功能不全,NT - proBNP 也可能提前增高反映,不受其他因素的影响。Hsu 等<sup>[10]</sup>研究证明,有症状 PDA 的 NT - proBNP 水平明显高于无症状或 PDA 关闭的早产儿;吡啶美辛治疗早产儿 PDA 的前后,PDA 关闭的早产儿血清中 NT - proBNP 水平明显低于治疗无效的早产儿。本研究也有类似发现,NT - proBNP 在症状性的 PDA 组高于无症状性 PDA 组及对照组,布洛芬治疗早产儿 PDA 的前后,PDA 关闭的早产儿血清中 NT - proBNP 与治疗前及治疗无效的早产儿相比,明显减低。Westerlind 等<sup>[11]</sup>研究表明,BNP 与导管的大小呈正相关( $r = 0.62$ ),与肺动脉血流的增加、降主动脉在舒张期反流及肠系膜上动脉血流均呈正相关。

本研究亦发现 PDA 组 NT - proBNP 水平与 PDA 管径呈正相关( $r = 0.649, P < 0.05$ )。本研究另外发现 PDA 自然关闭的早产儿血清中 NT - proBNP 与关闭前及未自然关闭的早产儿相比,明显减低。因此可见,PDA 会引起 NT - proBNP 分泌增加,NT - proBNP 水平能一定程度上反映动脉导管的血流量及 PDA 的危重性,故动态监测 NT - proBNP 水平可协助超声心动图进行 PDA 的早期诊断和及时干预。

虽 NT - proBNP 水平可协助超声心动图进行 PDA 的早期干预,但由于早产儿 PDA 有自行关闭的可能,而药物治疗有潜在的风险,故对划定 NT - proBNP 水平的临界值指导治疗,尚需大样本的研究

进一步明确。

#### 参考文献

- 1 Jones LJ, Craven PD, Attia J, *et al.* Network meta - analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants [J]. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 2011, 96(1): F45 - F52
- 2 何金水,朱少波,谢扑松,等. 血浆 N 末端脑利钠肽诊断早产儿动脉导管未闭的应用价值[J]. *中华围产医学杂志*, 2010,5: 418 - 419
- 3 Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants [J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013,3:CD003951
- 4 De Felice C, Bechelli S, Tonni G, *et al.* Systematic underestimation of oxygen delivery in ventilated preterm infants [J]. *Neonatology*, 2010, 98(1): 18 - 22
- 5 Bancalari E, Claire N, Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants [J]. *Neonatology*, 2005, 88(3): 192 - 201
- 6 Echtler K, Stark K, Lorenz M, *et al.* Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus [J]. *Nature Medicine*, 2010, 16(1): 75 - 82
- 7 Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant [J]. *Pediatrics*, 2010, 125(5): 1020 - 1030
- 8 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿科学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2011:530 - 533
- 9 Gokmen T, Erdevce O, Altug N, *et al.* Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus [J]. *Journal of Pediatrics*, 2011, 158(4): 549 - 554, e1
- 10 Hsu JH, Yang SN, Chen HL, *et al.* B - type natriuretic peptide predicts responses to indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus [J]. *Journal of Pediatrics*, 2010, 157(1): 79 - 84
- 11 Westerlind A, Wähländer H, Lindstedt G, *et al.* Clinical signs of heart failure are associated with increased levels of natriuretic peptide types B and A in children with congenital heart defects or cardiomyopathy [J]. *Acta Paediatrica*, 2004, 93(3): 340 - 345

(收稿日期:2014 - 03 - 07)

(修回日期:2014 - 03 - 28)

### 《医学研究杂志》诚聘审稿专家的启事

为进一步提升杂志质量,本刊诚邀相关领域专家担任审稿人,希望各位专家登陆《医学研究杂志》网站:www. xyjz. cn,并通过主页左侧工具栏“专家审稿”版块进行注册。届时,审稿专家请按照邮件提示,登录采编平台对稿件进行处理、审阅。再次对审稿专家的支持表示感谢!如有疑问,请拨打咨询电话:010 - 52328679(单政)。

《医学研究杂志》编辑部