

新生儿呼吸窘迫综合征血清 N 末端脑钠肽前体水平与病情评估及预后的相关性研究^{*}

胡雨生¹ 尹同进¹ 董莉莉¹

[摘要] 目的:探讨 N 末端脑钠肽(NT-proBNP)在新生儿呼吸窘迫综合征(ARDS)中的病情评估及死亡预后的预测价值。**方法:**选取 2014-01—2017-12 期间在我院新生儿科住院的 72 例新生儿 ARDS 患儿为研究对象,记录其入院后新生儿危重病例评分(NCIS)并检测血清 NT-proBNP,并对患儿的 NCIS、血清 NT-proBNP 进行相关性分析,建立线性回归方程;依据患儿的 NCIS 评分,将患儿分为非危重组、危重组和极危重组,比较不同组别的 NT-proBNP 及病死率;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 NT-proBNP 水平对患儿住院期间发生死亡的预测作用。**结果:**极危重组血清 NT-proBNP 高于危重组,危重组高于非危重组,差异有统计学意义($P<0.01$);线性相关分析结果显示,NCIS 评分越低,NT-proBNP 水平越高,二者呈明显负相关关系($r=-0.945, P<0.01$);患儿 NT-proBN 水平越高预后越差;极度危重组病死率明显高于危重组,危重组高于非危重组($\chi^2=16.532, P<0.01$);ROC 曲线评价表明,血清 NT-proBNP 水平对新生儿 ARDS 预后判断价值有统计学意义($P<0.01, AUC=0.0.882, 95\%CI 0.787\sim0.977$)。**结论:**检测血清 NT-proBNP 可以快速判断新生儿 ARDS 病情,并且 NT-proBNP 可作为新生儿 ARDS 转归的早期预测指标。

[关键词] 呼吸窘迫;脑钠肽;预后;新生儿
doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2018.04.003
[中图分类号] R722 **[文献标识码]** A

Study on correlation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and condition assessment and prognosis of neonates with acute respiratory distress syndrome

HU Yusheng YIN Tongjin DONG Lili
(Department of Pediatric, the Third People's Hospital of Yancheng, Jiangsu, Yancheng, 224001, China)
Corresponding author: YIN Tongjin, E-mail: hys8327788@126.com

Abstract Objective: To investigate the evaluation and predictive value of death prognosis of N-terminal brain natriuretic peptide(NT-proBNP)in neonates with acute respiratory distress syndrome(ARDS). **Method:** Seventy-two neonates with ARDS in the department of neonatal of The third people's hospital of yancheng from January 2014 to December 2017 were selected as the study subjects and recorded the scores of neonatal critically ill cases (NCIS)after admission and measured serum NT-proBNP. A linear regression equation was established for the correlation analysis of NCIS and serum NT-proBNP level in neonates. According to the NCIS scores, the neonates were divided into non-critical group, critical group, and extremely critical group. The NT-proBNP levels and fatality rates of different groups were compared. The predictive efficiency of serum NT-proBNP levels wasevaluated by using the subject's working characteristic curve(ROC). **Result:** We founded that the NT-proBNP level of extremely critical group was higher than that of the critical group, and the critical group was higher than the non-critical group. The difference was statistically significant($P<0.01$). The result showed that the lower the NCIS score and the higher the serum NT-proBNP level, the negative correlation was obvious($r=-0.945, P<0.01$). The higher the serum NT-proBNP level, the worse it was. The mortality of the extremely critical group was higher than that of the critical group, and the critical group was higher than the non-critical group($\chi^2=16.532, P<0.01$). Analysis of ROC curve showed that the sensitivity and specificity of serum NT-proBNP level showed a statistically significant predictive value in prognosis of sepsis($P<0.01, AUC=0.0.882, 95\%CI 0.0.787\sim0.977$). **Conclusion:** Serum NT-proBNP level could quickly determine the severity of neonatal ARDS, and The serum level NT-proBNP may be used as a critical parameter in predicting the prognosis of neonatal ARDS.

Key words acute respiratory distress syndrome; brain natriuretic peptide; prognosis; neonate

^{*} 基金项目:盐城市医学科技发展计划项目(No:YK2016069)
¹ 盐城市第三人民医院新生儿科(江苏盐城,224000)
通信作者:尹同进, E-mail: hys8327788@126.com

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是一种常见的危重症, 既可由肺部原发疾病引起, 也可继发于其他肺外疾病的危重症患者, 病死率高, 严重威胁患者生命, 新生儿由于其自身生理特征, 病情更为凶险。寻找一种能及时准确地判断新生儿急性呼吸窘迫综合征严重程度及预后的方法, 既有利于与患儿家长沟通, 交待病情, 又有助于临床医生对病情进行迅速评估, 采取有效的治疗措施。N-末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 作为早期心功能损伤的敏感指标已广泛被人们熟知, 随着对其研究的深入, 近年来研究报道 NT-proBNP 水平与新生儿动脉导管未闭^[1]、脓毒症^[2]、手足口病^[3]、重症肺炎^[4]、急性肺栓塞^[5]等的严重程度密切相关。本研究通过对盐城市第三人民医院新生儿重症监护病房 (NICU) 72 例新生儿 ARDS 患儿的 NT-proBNP 测定, 并与新生儿危重病例评分^[6] (neonatal critical illness score, NCIS) 进行对比分析, 探讨血清 NT-proBNP 水平对新生儿 ARDS 病情评估及死亡预后预测的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2014-01—2017-12 期间我院 NICU 连续收治的符合入选标准的新生儿 ARDS 患儿 72 例, 胎龄 30~40⁺ 周, 体重 1 510~4 230 g, 其中男 43 例, 女 29 例。所有入选病例均符合以下条件: ①急性起病; ② $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (1 mmHg = 0.133 kPa); ③ X 线胸片显示双肺浸润影伴肺水肿改变; ④无充血性心力衰竭的临床依据^[7]。原发疾病包括: 重度窒息 20 例, 窒息并胎粪吸入 13 例, 新生儿脓毒症 12 例, 感染性肺炎 9 例, 肺透明膜病 16 例, 新生儿梅毒合并多脏器损伤 2 例, 同时除外先天性心脏病、先天性肺发育不良者。经治疗后治愈出院 33 例, 好转出院 26 例, 死亡 13 例 (包括因病情危重放弃治疗出院 48 h 内死亡 5 例)。本研究获得医院医学伦理委员会批准及家长知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 NT-proBNP 测定 入院后 24 h 内抽取静脉血 1.5 ml, 应用酶联免疫法测定血清 NT-proBNP 水平; 在病情加重时即刻复查, 取最危重值。试剂采用 Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG 公司的 N-末端脑钠肽前体检测试剂盒: 国食药监械 (进) 字 2014 第 2404252 号, 检测范围为 20~25 000 ng/L。

1.2.2 NCIS 分级 按照中华医学会儿科学分会急诊学组、新生儿学组制订的新生儿危重病例评分法对患儿在入院 24 h 内进行 NCIS 评分及住院期

间病情最危重时评分, 病情加重时即刻复评, 取最危重分值。并根据 NCIS 结果将患儿分为非危重组 24 例 (评分 > 90)、危重组 33 例 (评分 70~90)、极危重组 15 例 (评分 < 70)^[6]。

1.3 统计方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组样本采用独立样本 t 检验, 计数资料采用独立样本资料 χ^2 的检验; 两变量间关系用 Pearson 相关分析。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价血清 NT-proBNP 水平对患儿住院期间发生死亡的预测效率。

2 结果

2.1 NT-proBNP 与 NCIS 评分的相关性

不同患儿的 NT-proBNP 水平与 NCIS 散点图见图 1, 对其进行 Pearson 相关性分析结果呈明显负相关 ($r = -0.945, P < 0.01$)。

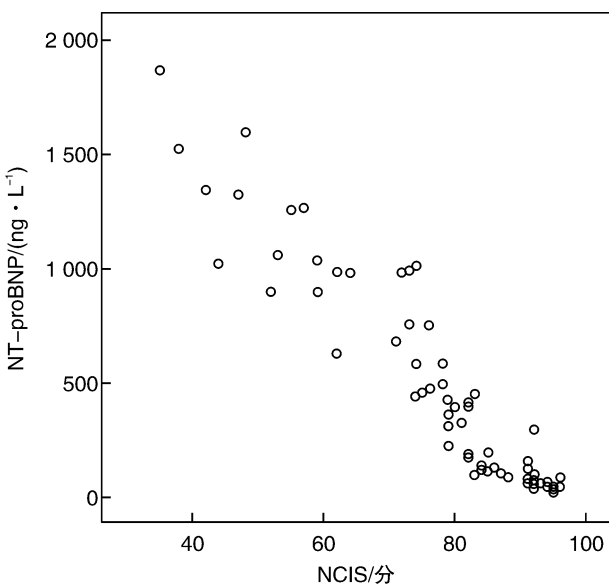


图 1 72 例患儿 NT-proBNP 水平与 NCIS 散点图

2.2 不同 NCIS 分组患儿血清 NT-proBNP 水平和病死率比较

极危重组患儿血清 NT-proBNP 水平 ($11\ 789.33 \pm 3\ 196.77$) 显著高于危重组 ($4\ 142.27 \pm 2\ 767.34$)、危重组显著高于非危重组 (731.79 ± 558.32), 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 极危重组死亡率 (53.33%) 显著高于危重组 (12.12%), 危重组 (12.12%) 高于非危重组 (4.17%), 差异均具有统计学意义 ($\chi^2 = 16.532, P < 0.01$)。见表 1。

2.3 血清 NT-proBNP 水平对新生儿住院期间发生死亡事件的预测价值

采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价血清 NT-proBNP 水平对患儿住院期间发生死亡的预测效率见图 2, 其曲线下面积 (AUC) 为 0.882, 95% 可

表 1 不同 NCIS 分组患儿血清 NT-proBNP 水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	NCIS 评分/分	NT-proBNP/(ng · L ⁻¹)	病死例数(%)
极危重组	15	<70	11 789.33±3 196.77 ¹⁾	8(53.33) ²⁾
危重组	33	70~90	4 142.27±2 767.34 ¹⁾	4(12.12) ²⁾
非危重组	24	>90	731.79±558.32	1(4.17) ²⁾

与危重组同类数值比较,¹⁾ $P<0.01$;组间病死情况比较,²⁾ $P<0.01$ 。

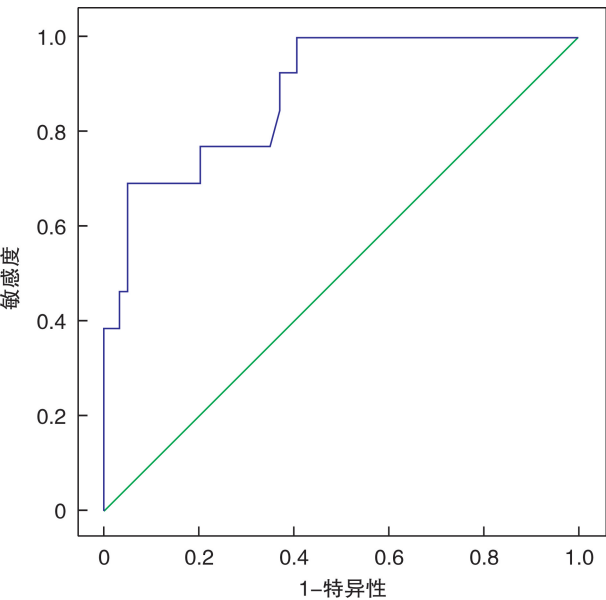


图 2 拟合的 ROC 曲线

信区间(CI):0.787~0.977($P<0.01$)。血清 NT-proBNP 水平对新生儿 ARDS 治疗期间发生死亡事件具有预测价值。

3 讨论

新生儿 ARDS 是多种病因:重症感染、窒息、休克、胎粪羊水吸入等引起的急性炎症性疾病,临床表现为进行性呼吸困难和低氧血症;ARDS 是威胁着儿童生命的主要危重症之一,病死率高^[8]。目前对于 ARDS 采用机械通气为主的综合治疗。早期诊断,早期机械通气治疗对于预后至关重要。NCIS 能较准确评估新生儿病情的严重程度和预后,但该方法涉及的检测项目较多,花费时间较长,且易受评估医生的个人主观因素的影响。脑利钠肽(BNPs)检测的临床应用已被越来越多的人认可,在现代医学中,它们在多系统的疾病^[2-3,9-12]诊断、预后判断和选择可能的治疗方案方面有着广泛的应用潜力,超出了原先仅作为心力衰竭检测指标的范畴。NT-proBNP 是 BNP 无活性的含 76 个氨基酸的 N 端片段,具有相对的生物学稳定性、易检测^[13]。本研究以我院 NICU 病房收治的 72 例新生 ARDS 为研究对象,研究血清的 NT-proBNP 检测结果与 NCIS 分值的相关性,目的是探讨患儿血清的 NT-proBNP 水平对新生儿 ARDS 病情严重程度评估及死亡不良预后的早期预测评估价值,以

帮助 NICU 的医生及时准确评估病情,采取积极有效的治疗措施,并与患儿家属进行必要沟通,减少纠纷。

本研究显示根据不同 NCIS 评分分组,我们发现患儿血清的 NT-proBNP 检测值随着病情的加重,而呈明显上升趋势,其差异具有统计学意义($P<0.01$)。新生儿 ARDS 血清中 NT-proBNP 水平增高,其机制目前尚不清楚,结合国内外的相关报道认为可能与 ARDS 急性期多脏器的损伤及炎症反应有关:①机体在危重状态下产生多种炎症介质:TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6、NO 等。这些炎症因子通过多种方式,引起心肌细胞的损伤、心脏的灌流减少、心肌能量代谢障碍,导致 BNP 的合成和分泌增加;②其次外源性 ARDS 如休克、脓毒血症等往往存在有效血容量不足,回心血量减少引起心输出量下降,患儿组织灌注不足造成心脏功能损害,从而导致 BNP 水平增加;③当合并肾功能不全时,肾脏排水、排钠明显减少,水钠潴留引起血容量增加也可引起 BNP 合成和分泌增加。我们把 NCIS 评分与同步采集检测的血清 NT-proBNP 水平进行 Pearson 相关性分析发现,NT-proBNP 水平与 NCIS 评分有较好的负相关性($r=-0.945, P<0.01$),说明患儿病情越严重,其 NCIS 评分越低,而血清 NT-proBNP 检测值越高。同时患儿血清 NT-proBNP 检测结果,与患儿住院期间死亡不良预后密切相关。在 NCIS 评分的极危重组患儿,其 NT-proBNP 水平明显高于危重组患儿;危重组患儿检测结果高于非危重组,组间比较差别具有统计学意义,均 $P<0.01$ 。而不同分组患儿在住院期间死亡情况:极危重组 53.33%、危重组 12.12%、非危重组 4.17%,不同分组的死亡率比较具有统计学的差异($\chi^2=16.532, P<0.01$);因此我们认为根据 ARDS 新生儿 NT-proBNP 的检查结果不同,我们可以预测患儿急性期的死亡情况。ROC 曲线分析也证实了这一结论,绘制血清 NT-proBNP ROC 分析曲线,其 $AUC=0.882, 95\%$ 可信区间(CI):0.787~0.977, $P<0.01$,新生儿 ARDS 血清 NT-proBNP 水平与最终是否发生死亡事件相关。

综上所述,我们认为检测血清 NT-proBNP 对及时准确判断新生儿 ARDS 病情、制定诊疗措施及判断预后具有重要的临床意义,并且该方法简便

易行,临床值得推广。

参考文献

[1] 黄慧洁,崔树利,王志杰,等. N-端脑钠肽前体水平监测在早产儿动脉导管未闭诊断评估中的作用[J]. 重庆医学,2016,45(23):3258—3260.

[2] 熊琼,王龙,王晞. 脑钠肽及氨基末端 B 型脑钠肽前体在脓毒症中的作用[J]. 中华危重症医学杂志(电子版),2017,10(2):130—135.

[3] Deng H L,Zhang Y F,Li Y P,et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels associated with severe hand,foot and mouth disease[J]. BMC Infect Dis,2016,16:585—585.

[4] 郭玮,何煜婷,邵琦,等. 联合血降钙素原、脑钠肽、D-二聚体及 PCIS 评分对评估儿童重症肺炎预后的价值[J]. 临床儿科杂志,2017,45(8):575—579.

[5] Alonso-Martínez J L, Annicchérigo-Sánchez F J, Urbíeta-Echezarreta M A,et al. N-terminal Pro-B type natriuretic peptide as long-term predictor of death after an acute pulmonary embolism [J]. Med Clin (Barc),2015,144:241—246.

[6] 陈翠瑶,黄为民,钱新华,等. 新生儿危重病例评分与新生儿急性生理学评分围产期补充 II 的应用比较[J]. 中国当代儿科杂志,2017,19(3):342—345.

[7] 乔莉,马元,张劲松. 急性呼吸窘迫综合征:柏林标准[J]. 中华急诊医学杂志,2012,21(9):952—953.

[8] 陈贤楠. 小儿急性呼吸窘迫综合征[M]//江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学(下册). 8 版. 北京:人民卫生出版社,2015:2719—2725.

[9] Artaç H,Vatansev H,Çimen D,et al. N-terminal-pro brain natriuretic peptide levels in children with allergic rhinitis [J]. Turk J Med Sci,2016,46:1130—1134.

[10] 蒋志进,马国平,陈建新. 脑钠肽和 C 反应蛋白在急性重症胰腺炎中的预测价值[J]. 实用医院临床杂志,2017,43(3):66—68.

[11] Bunevicius A,Deltuva V,Laws E R,et al. Preoperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration and prognosis of brain tumor patients;a 5-year follow up study[J]. Sci Rep,2017,7:14775—14775.

[12] Liu Y H,Liu Y,Zhou Y L,et al. Association of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with contrast-induced nephropathy and long-term outcomes in patients with chronic kidney disease and relative preserved left ventricular function[J]. Medicine (Baltimore),2015,94:e358—e358.

[13] 田建霞,陈丽聪,王继苹. 脑钠肽氨基末端 B 型脑钠肽前体的研究进展[J]. 山西医药杂志,2013,42(9):1009—1010.

(收稿日期:2018-03-23)