

## · 先天性心脏病诊治专题 · 论著 ·

经胸室间隔缺损封堵术围术期氨基末端  
脑钠肽前体的变化研究

李 青 崔传玉 范 洁 宋 航 张 冲 刘建国 何 飞 李 迎

**【摘要】 目的** 探讨经胸微创室间隔缺损封堵术围术期氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 的变化规律,从而客观地对微创封堵术心肌损伤的程度进行评估。**方法** 2013 年 6 月至 2014 年 6 月,我们选取符合条件的室间隔缺损患儿 30 例,采用经胸微创封堵术关闭室间隔缺损。分别于术前、术后 1 h、2 h、6 h、12 h、24 h、48 h、7 d 共 8 个时间点,通过免疫定量分析仪,在床边快速测定血清 NT-proBNP 浓度,对比患儿术前及术后各时间点血清 NT-proBNP 的浓度变化趋势。**结果** 所有病例拔管平均时间  $3.5 \pm 2.1$  h,均治愈出院,平均住院时间  $7.1 \pm 1.5$  d。封堵术后当时至术后 6 h,NT-proBNP 无明显变化;至术后 12~24 h,NT-proBNP 有升高,与各时间点比较均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),术后 48 h 逐渐下降至术前水平。**结论** 经胸微创封堵术治疗室间隔缺损可致可逆性微小心肌损伤,术后床边快速检测 NT-proBNP,可早期识别和判断心肌损伤的程度,为临床防治术后并发症、促进患儿快速康复提供科学依据,方法简便,容易在临床推广应用,可作为筛查心肌损伤的手段。

**【关键词】** 室间隔缺损;手术期间;心肌损伤

**Changes of N-terminal probrain natriuretic peptide during perioperative period of mini-invasive occlusion of ventricular septal defect.** LI Qing, CUI Chuan-yu, FAN Jie, et al. Department of Cardiothoracic Surgery, Municipal Children's Hospital, Xuzhou 221006, China. E-mail: qing969128@126.com

**【Abstract】 Objective** To explore the effects of mini-invasive occlusion for ventricular septal defect (VSD) on N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP). **Methods** A total of 30 VSD children underwent mini-invasive occlusion. And serum NT-proBNP was detected by dry-type fluorescent quantitative analyzer at a total of 8 timepoints (i. e. baseline, 1 h, 2 h, 6 h, 12 h, 24 h, 48h & 7 days post-operation). The changes of serum NT-proBNP concentration were compared at each timepoint. **Results** All cases had a removal of intubation within a mean time of  $3.5 \pm 2.1$  h postoperation and a hospital discharge within a mean time of  $7.1 \pm 1.5$  d. NT-proBNP had no obvious change from finishing moment of operation to postoperative 6 h; NT-proBNP significantly increased until 12–24 h postoperatively. And their comparisons with other timepoints were statistically significant ( $P < 0.05$ ); Then NT-proBNP gradually returned to preoperative levels. **Conclusions** Mini-invasive occlusion may cause reversible minor myocardial damage. Serum NT-proBNP may detect myocardial ischemia and anoxia early and provide scientific rationales for preventing and treating postoperative complications and promoting rapid recovery. Thus it may be used as a clinical screening tool for myocardial injury.

**【Key words】** Heart Septal Defects, Ventricular; Intraoperative Period; Myocardial Injury

食管超声引导下微创封堵术治疗简单先天性心脏病,因疗效可靠,不需体外循环,不受年龄体重限制,创伤小,患儿术后恢复快等优点,而在国内外迅速推广。但关于其是否存在心肌损伤?损伤程度如何?国内外研究较少。血清氨基末端脑钠肽前体

(NT-proBNP)是目前判断心肌损伤的敏感生化指标,其浓度与心肌损伤程度有良好相关性。我们通过测定室间隔缺损微创封堵术患儿围术期 NT-proBNP 浓度,观察该指标在手术前后的变化,从而客观地对微创封堵术心肌损伤程度进行评估。

## 材料与方法

doi:10.3969/j.issn.1671-6353.2016.03.010

作者单位:江苏省徐州市儿童医院(江苏省徐州市,221006),

E-mail: qing969128@126.com

## 一、临床资料

2013 年 6 月至 2014 年 6 月我们收治室间隔缺损 30 例, 其中男性 17 例, 女性 13 例, 平均年龄  $(18.4 \pm 7.8)$  个月, 平均体重  $(10.4 \pm 1.8)$  kg, 心功能  $1.77 \pm 0.67$  级, 室间隔缺损直径  $(4.6 \pm 1.3)$  mm。

病例入选标准: 年龄 6 个月至 3 岁, 经胸超声心动图 (TTE) 检查提示单纯室间隔缺损, 且缺损直径  $\leq 8$  cm, 缺损边缘条件合适。病例排除标准: 食管超声 (TEE) 检查提示不宜行封堵手术, 超声检查提示室间隔缺损双向分流或右向左分流, 或合并其他需手术矫治的畸形, 不包括同时行三尖瓣成形术者。

二、手术方法

手术均在全身麻醉加气管插管下进行, 封堵器全部采用上海形状记忆合金公司生产的 VSD 封堵器。手术前行食管超声心动图检查 (TEE), 再次确定室间隔缺损的位置、大小及与瓣膜的关系, 选择合适的封堵器。大部分患儿采取经胸骨下端 3 ~ 4 cm 纵行小切口手术, 对部分 VSD 位置较高的患儿经胸骨左缘第三肋间 2 ~ 3 cm 做横切口手术。切开小部分心包显露右心室表面, 在 TEE 监测下选择距离 VSD 较近, 且角度合适的部位作为穿刺点, 带垫片褥式缝合 1 针; 在 TEE 引导下, 套管针穿刺右心室游离壁, 退出针芯后置入导引钢丝, 实时行 TEE 监测, 导引钢丝经右心室腔穿过 VSD 进入左心室腔; 沿导引钢丝送入扩张鞘管和输送鞘管, 通过 VSD 到达左心室腔, 建立输送轨道; 然后将带有封堵器的装载鞘管对接输送鞘管, 在 TEE 监测下推送并释放出封堵器左盘面, 回撤整个鞘管使左盘面贴紧室间隔左心室面后, 再释放封堵器的腰部和右盘面, 使右盘面贴紧室间隔右心室面。如 TEE 证实封堵器位置良好, 推拉试验无移位, 无残余分流, 无房室瓣活动障碍, 可释放封堵器, 撤出输送装置, 褥式缝合, 线打结, 完成操作。缝合 1 针关闭胸骨, 常规缝合切口。

患儿术后均带经口气管插管回 ICU, 接呼吸机, 选择定压呼吸机工作模式, 患儿逐渐清醒有自主呼吸后下调呼吸机频率, 氧合满意、循环指标稳定后拔除气管导管, 撤离呼吸机。常规米力农  $0.5 \sim 0.75 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  维持, 必要时加用多巴胺  $3 \sim 5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  维持。术后第 1 天开始口服阿司匹林  $3 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

三、血标本采集及测定方法

患儿分别于术前 ( $T_1$ )、术后当时 ( $T_2$ )、术后 2 h ( $T_3$ )、6 h ( $T_4$ )、12 h ( $T_5$ )、24 h ( $T_6$ )、48 h ( $T_7$ )、7 d ( $T_8$ ) 自中心静脉取血 2 mL, 以 3 000 r/min, 离心 10 min, 取血清, 应用南京基蛋生物科技有限公司生产

FIA8000 免疫定量分析仪 (注册号: 苏食药监械 (准) 字第 2012 第 2400729 号) 及其配套 NT-proBNP 定量检测试剂盒 (胶体金法) 测定血清 NT-proBNP 浓度。NT-proBNP 正常参考值  $< 100 \text{ pg/mL}$ 。

四、统计学处理

NT-proBNP 水平不服从正态分布, 采用重复测量的方差分析。该例球形检验的统计量  $W = 0.000$ ,  $P = 0.00$ , 不满足球形检验, 应用单变量检验方法时需要用 (Epsilon) 校正系数来校正自由度, 本例采用 Greenhouse-Geisser 校正系数  $= 0.33$ , 校正后自由度  $df = 2.332$ 。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

所有病例拔管平均时间  $3.5 \pm 2.1 \text{ h}$ , 均治愈出院, 平均住院时间  $7.1 \pm 1.5 \text{ d}$ 。对各时间点血清 NT-proBNP 变化水平进行分析, 提示封堵术后当时至术后 6 h, NT-proBNP 无明显变化; 至术后 12 ~ 24 h, NT-proBNP 有升高, 与各时间点比较均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 此后逐渐降至术前水平, 见图 1。

表 1 不同时段血清 NT-proBNP 的浓度变化

项目	术前 ( $T_1$ )	术后		
		当时 ( $T_2$ )	2 h ( $T_3$ )	6 h ( $T_4$ )
Me	100	100	100	100
Q	0	0	0	0

项目	术后			
	12 h ( $T_5$ )	24 h ( $T_6$ )	48 h ( $T_7$ )	7 d ( $T_8$ )
Me	100	124	100	100
Q	200	155	0	0

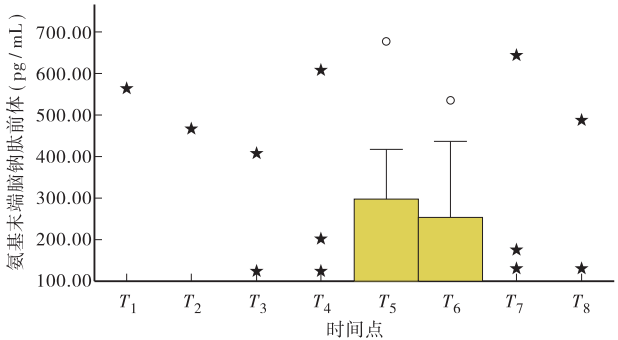


图 1 血清 NT-proBNP 变化趋势图

Fig. 1 Trending graph of serum NT-proBNP changes

讨 论

近年来, 国内外学者融合传统外科手术和心导

管介入治疗的技术特点,探索在食管超声引导下,应用改良封堵器和输送系统,经胸微创封堵室间隔缺损技术治疗先天性心脏病<sup>[1,2]</sup>。该技术避免了 CPB 手术创伤和潜在并发症,避免了放射线辐射及年龄和体重的手术限制。有学者分析同期微创封堵术及体外循环手术病人的临床资料,认为两种术式具有相似的疗效,微创封堵术避免了体外循环导致的心肌缺血再灌注损伤,手术时间和住院时间短,术中输血、术后发生三尖瓣反流和残余分流的比率低<sup>[3,4]</sup>。但儿童心肌发育不成熟,微创封堵技术需穿刺右心室前壁建立输送轨道,术中可能反复回收、释放、推拉封堵器,是否引起心肌组织微小损伤(minor myocardial damage, MMD),逐渐为人们所关注<sup>[5]</sup>。

脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是一种多肽类心脏激素,主要由心室肌合成,其分泌包括心房调节性分泌及心室结构件分泌,影响 BNP 的关键在于心室负荷及室壁张力的改变。BNP 在体内的半衰期为 22 min,其生理作用包括促进利尿、排钠,扩张外周血管,降低肾素-血管紧张素、醛固酮、肾上腺素及内皮系统的活性,降低容量负荷等。氨基末端脑钠肽前体(N. terminal pro. brain natriuretic peptide, NT-proBNP)是由储存于线粒体中的脑钠肽前体——前脑钠肽原(preproBNP)脱去端含有 26 个氨基酸的信号肽后,成为含 108 个氨基酸的 BNP 前体(proBNP),后者分解为有生物活性的 BNP 和 NT-proBNP。由于 NT-proBNP 相对分子质量大,半衰期较长(120 min),影响因素少,因此在相同条件下 NT-proBNP 与 BNP 相比,血浆中的浓度高 2~10 倍,在实验室检测中更加稳定<sup>[6]</sup>。近年来国内外学者对于 BNP 及 NT-proBNP 进行了大量临床研究,认为 BNP 及 NT-proBNP 可用于心力衰竭、肺动脉高压的诊断,评价心衰、心肌损伤的严重程度、预后及治疗效果的监测等。研究也表明血清 NT-proBNP 水平可作为婴幼儿心脏疾病的血浆标志物,反映心功能变化,在小儿先心病围术期监测上有重要意义<sup>[7,8]</sup>。

有学者研究发现体外循环期间 NT-proBNP 的变化趋势在 CPB 后 12 h 达到峰值,后逐渐下降<sup>[9,10]</sup>。本研究封堵手术患儿血清 NT-proBNP 在术后有缓慢升高,术后 12~24 h 达峰值,与各时间点比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但峰值幅度小,术后 48 h 恢复至术前水平( $P > 0.05$ )。考虑因为:封堵手术规避了体外循环,心脏不停跳,术中心肌可以得到持续氧合血灌注,避免或减轻了缺血-

再灌注损伤及非生理性打击,但手术需建立输送轨道,推送、释放封堵器,存在可逆性微小心肌损伤。

准确超声定位,合适的封堵器,减少右心室穿刺次数,是减轻心肌损伤的重要手段。如术后 NT-proBNP 持续升高,需警惕心脏手术后不良事件的发生。手术后快速检测 NT-proBNP,可早期识别和判断心肌损伤,为防治术后并发症、促进患儿快速康复提供依据,可以作为筛查心肌损伤的手段。

## 参考文献

- 1 邢泉生,庄忠云,泮思林,等.应用新型输送系统经胸微创封堵膜周部室间隔缺损[J].中华实验外科杂志,2007,24(9):1135-1136.
- 2 Bacha EA, Cao QL, Galantowicz ME, et al. Multicenter experience with periventricular device closure of muscular ventricular septal defects[J]. Pediatr Cardiol, 2005, 26:169-175.
- 3 王欣,赵天力,吴勤,等.经胸微创封堵术与体外循环下手术治疗室间隔缺损效果的比较[J].中华心血管病杂志,2012,40(10):830-833.
- 4 Holzer R, de Giovanni J, Walsh KP, et al. Transcatheter closure of perimembranous Ventricular septal defects using the amplatzer membranous VSD occluder: immediate and mid-term results of an international registry[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2006, 68(4):620-628.
- 5 Gomez-Hospital JA, Cequier A, Valero J, et al. Minor myocardial damage during percutaneous coronary intervention does not affect long-term prognosis[J]. Rev Esp Cardiol, 2009, 62(6):625-632.
- 6 Monen S, Finn G, Andreas K, et al. Long-term clinical variation of NT-proBNP in stable chronic heart failure patients[J]. Eur Heart J. 2007, 28(2):177-182.
- 7 Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(25):2357-2368.
- 8 Nir A, Nasser N. Clinical value of NT-proBNP and BNP in pediatric cardiology[J]. J Card Fail, 2005, 11(5):576-580.
- 9 李青,崔传玉,郭士勇.经胸微创封堵术治疗室间隔缺损的围术期处理[J].临床小儿外科杂志,2014,13(5):438-442.
- 10 Carmona F, Manso PH, Vicente WV, et al. Risk stratification in neonates and infants submitted to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a multimarker approach combining inflammatory mediators, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and troponin I[J]. Cytokine, 2008, 42(3):317-324.

(收稿日期:2016-04-20)

(本文编辑:刘平波)