

• 临床检验研究论著 •

肾上腺髓质素对评价小儿急性心力衰竭治疗及预后的临床价值探讨

马小凤¹, 高海英²

(1. 宁夏回族自治区人民医院儿科, 宁夏银川 750021; 2. 深圳市南山区西丽人民医院儿科, 深圳 518055)

摘要:目的 探讨肾上腺髓质素对评价小儿急性心力衰竭治疗及预后的临床价值。方法 选择 58 例不同病因的急性心力衰竭(AHF)患儿和 40 例肺炎患儿、40 例先天性心脏病患儿以及 50 例健康儿童作为研究对象, 采用放射免疫分析法检测所有受试组儿童血浆肾上腺髓质素(ADM)和内皮素(ET-1)水平, 并分析 ADM、ET-1 与心功能的相关性。结果 肺炎合并心力衰竭组、先天性心脏病合并心力衰竭组血浆 ADM、ET-1 水平显著高于对照组、先天性心脏病组和肺炎组($P < 0.05$), 先天性心脏病组和肺炎组血浆 ADM、ET-1 水平显著高于对照组($P < 0.05$); 其中心衰早期血浆 ADM、ET-1 水平显著高于心衰早期和恢复期($P < 0.05$), 心衰早期血浆 ADM、ET-1 水平亦显著高于恢复期($P < 0.05$)。心衰期 ADM、ET-1 水平与 AHF 患儿 CI、LVEF 呈明显负相关($r = -0.614, -0.793, -0.618, -0.547, P < 0.05$); 心衰期各时段 AHF 患儿 ADM 变异率显著高于 EF-1, 各时段相比差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 血浆 ADM 水平与 AHF 患儿心功能密切相关; 通过测定血浆 ADM 水平, 可以评估 AHF 患儿的治疗效果和预后, 值得临床应用。

关键词:肾上腺髓质素; 内皮素; 急性心力衰竭; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.24.030

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)24-3369-03

Explore the clinical value of adrenomedullin on children with acute heart failure treatment and prognosis

Ma Xiaofeng¹ Gao Haiying²

(1. Department of Pediatrics, the People's Hospital of Ningxia hui Autonomous Region, Yinchuan, Ningxia 750021, china;

2. Department of Pediatrics, Nanshan District Xili People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518055, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical value of adrenomedullin on children with acute heart failure treatment and prognosis. **Methods** Selected 58 cases of AHF children, 40 patients with pneumonia, 40 cases of children with congenital heart disease and 50 healthy children as the object, radioimmunoassay was taken to detected plasma adrenomedullin and endothelin level, and analysed correlation between ADM, ET-1 and cardiac function. **Results** Pneumonia complicated with heart failure group, congenital heart disease complicated with heart failure group plasma ADM, ET-1 levels were significantly higher than those in the control group, congenital heart disease group and pneumonia group ($P < 0.05$), congenital heart disease group and pneumonia group of plasma ADM, ET-1 levels were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Heart failure stage plasma ADM, ET-1 levels were significantly higher than those of early stage and recovery period ($P < 0.05$), heart failure early stage plasma ADM, ET-1 levels were significantly higher than those of early heart failure recovery period ($P < 0.05$). There was a significantly negative correlation between with ADM, ET-1 levels and CI, LVEF in AHF children ($r = -0.614, -0.793, -0.618, -0.547, P < 0.05$); ADM mutation rate was significantly higher than that of ET-1 ($P < 0.05$). **Conclusion** Plasma levels of ADM are closely relate with heart function in AHF children, through the determination of plasma ADM level can assessment treatment and the prognosis of children with AHF, and worthy of clinical application.

Key words: adrenomedullin; endothelin-1; acute heart failure; prognosis

急性心力衰竭^[1-2] (AHF)是指急性发作或加重的左心功能异常所致心肌收缩力降低、心脏负荷加重,造成急性心排量骤降、肺循环压力升高、周围循环阻力增加,引起肺循环充血而出现急性肺淤血、肺水肿并可伴组织、器官灌注不足和心源性休克的临床综合征,以左心衰竭最为常见。AHF 是小儿特别是婴幼儿期的严重急症,若不进行有效治疗极易导致患儿死亡。目前对 AHF 的诊断主要依靠观察患者临床症状、心衰程度等,缺乏有效、简便的实验室观察指标。随着研究的深入,人们发现 AHF 不仅是单纯的血流动力学紊乱,神经体液系统失衡在 AHF 发生、发展过程中也起着重要的作用^[3]。肾上腺髓质素(ADM)和内皮素(ET-1)是参与调节血管、心脏功能的主要活性物质;但是关于 ADM、ET-1 在小儿 AHF 中的变化尚未见相关报道。本研究通过检测 AHF 患者血浆 ADM、ET-1 水平和心脏功能变化,探讨 ADM、ET-1 在小儿 AHF 治疗及预后中的预测价值,现将研究成果总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 5 月至 2013 年 5 月本院收治的 58 例 AHF 患儿作为研究对象,男 19 例,女 39 例,年龄 3 个月至 4 岁,平均(2.1±0.8)岁。其中肺炎合并心力衰竭 31 例,先天性心脏病合并心力衰竭 27 例。所有患儿均符合急性心力衰竭标准^[4]。按照患者临床症状进行分期,心衰早期:按照急性心力衰竭标准符合疑诊条件者;心衰期:经过检查确诊为急性衰竭者;恢复期:所有患者经过治疗后症状明显减轻。另选择在本院体检的同龄健康儿童 50 例作为对照组,男 17 例,女 32 例,年龄 5 个月至 3 岁,平均(1.9±0.8)岁。同时选择在本院住院的同龄肺炎患儿 40 例和同龄先天性心脏病患儿 40 例(排除术前伴有心力衰竭患儿)分别作为肺炎组和先天性心脏病组。

1.2 方法

1.2.1 心功能参数测量 采用 Philips 彩色超声心动图机对

AHF 患儿急性期和恢复期心脏指数(CI)、左心室射血分数(LVEF)进行检测,相关操作由超声科医师进行。

1.2.2 血浆 AMD、ET-1 水平检测 所有受试组儿童均于清晨空腹周静脉取血 3 mL,高速离心分离血浆后于-80 ℃冰箱保存待检。采用放射免疫分析法(RIA)对血浆 AMD、ET-1 进行检测,相关试剂盒由上海沪宇生物科技有限公司提供;所有操作均按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 所有研究数据采用 SPSS16.0 统计学软件包进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间资料相比采用方差或秩和检验分析,率的比较采用 χ^2 检验,相关性采用 Pearson 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组儿童血浆 AMD 水平比较 肺炎合并心力衰竭组、先天性心脏病合并心力衰竭组血浆 AMD、ET-1 水平显著高于对照组、先天性心脏病组和肺炎组($P < 0.05$),先天性心脏病组和肺炎组血浆 AMD、ET-1 水平显著高于对照组($P < 0.05$);其中心衰期血浆 AMD、ET-1 水平显著高于心衰早期和恢复期($P < 0.05$),心衰早期血浆 AMD、ET-1 水平亦显著高于恢复期($P < 0.05$),见表 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

2.2 AHF 患儿与对照组 CI、LVEF 比较 AHF 患儿 CI、LVEF 显著低于对照组,两组间相比差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 AHF 患儿与对照组 CI、LVEF 比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	CI(m ² ·min)	LVEF(%)
AHF 组	58	2.23±0.47	53.4±7.9
对照组	50	4.32±0.69	61.6±8.4
<i>t</i>		18.499	5.201
<i>P</i>		0.000	0.000

2.3 相关性分析 AHF 患儿心衰期 AMD 水平与 CI、LVEF 呈负相关($r = -0.614, -0.793, P < 0.05$);EF-1 水平与 CI、LVEF 呈负相关($r = -0.618, -0.547, P < 0.05$);恢复期 AMD、EF-1 水平均与 CI、LVEF 无明显相关性($r = -0.181, -0.339, -0.251, -0.149, P > 0.05$)。

2.4 AHF 患儿 AMD、EF-1 变异率比较 以 $\bar{x} \pm 2s$ 作为正常值范围,超过此范围认为是异常值;心衰期各时段 AHF 患儿 AMD 变异率显著高于 EF-1,各时段相比差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 AHF 患儿 AMD、EF-1 变异率比较(%)			
指标	心衰早期	心衰期	恢复期
AMD	91.4	100.0	78.0
EF-1	73.5	81.4	52.3
χ^2	11.072	20.507	14.545
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000

3 讨 论

心衰是多种疾病的终末阶段,当发生心衰时,患者的血流动力学发生明显变化,血浆内各种内源性血管活性物质水平也显著升高。ADM 最初是由日本学者从嗜铬细胞瘤组织中分离出的一种活性肽,目前研究证实^[5] ADM 主要由血管内皮细胞、肾上腺、心、肺和血管平滑肌细胞分泌。李诗洋等^[6]研究发

现 AHF 患儿血浆 ADM 水平显著升高,且升高程度与病情呈正相关。Rademaker 等^[7]认为 AHF 患者 ADM 升高的原因可能与血容量增加对心房的机械性刺激有关。此外周围组织缺氧、血管紧张素Ⅱ和 ET-1 升高^[8]也会促进组织合成和分泌 ADM。本研究中,急性心衰患儿血浆 ADM 水平显著升高,而治疗后患儿 ADM 明显降低,提示 ADM 参与了心衰的病理生理过程,通过检测患儿血浆 ADM 水平能够对评估病情提高参考。另外恢复期血浆 ADM 水平依然高于对照组,推测可能是左向右分流会增加肺血流量,左心房、左心室依然存在较高的容量负荷。张美岭等^[9]称 ADM 能够强烈舒张血管,能够显著扩张主动脉、冠脉、周围阻力血管和静脉等,显著降低体循环和心脏后负荷、前负荷。Wu 等^[10]也证实,ADM 通过增加肾血流量和肾小管滤过率,能够抑制钠的重吸收和内皮素的释放,抑制醛固酮系统,产生排钠、利尿的作用,从而保护受损的心肌细胞。这也提示研究者,通过补充外源性的 ADM 能够降低血压,增加心搏指数,这对临床治疗具有一定指导意义。

内皮素也是由血管内皮细胞分泌的一种血管活性肽,有报道称^[11]充血性心力衰竭患者血浆 ET-1 水平与心衰程度有关。本研究亦发现无论是心衰期还是恢复期,先天性心脏病合并心力衰竭、肺炎合并心力衰竭血浆 ADM、ET-1 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$),这提示 ADM、ET-1 升高可能与病因无关,而与病情有关;这进一步说明两者均可作为评估 AHF 病情的指标之一。另外随着疾病的好转,ET-1 水平逐渐升高,虽然恢复期 ET-1 水平依然高于正常患儿,但是可以从升高的趋势中判断治疗的效果及患者的预后,这给评价小儿 AHF 的病情提供了一个良好的参考指标。相关性分析显示,AHF 患儿心衰期 AMD、ET-1 水平与 CI、LVEF 呈明显负相关,这说明 AMD、ET-1 与心衰的严重程度成正比,这一结论与孙晓冬等^[12]报道中慢性心力衰竭的 AMD、ET-1 变化规律一致。虽然 AMD、ET-1 均可以作为小儿 AHF 治疗和预后的评价指标,但是 AMD 变异率显著高于 EF-1,提示 ADM 在心脏功能方面较 ET-1 的灵敏度和特异度更高。宗雪梅等^[13]也证实,作为诊断 CHF 的生化指标,ADM 优于 ET-1。因此 ADM 能够作为评估 AHF 患儿心功能的生化指标,当心功能不全时,血浆 ADM 浓度也随之升高。

综上所述,血浆 ADM 水平与 AHF 患儿心功能密切相关,通过测定血浆 ADM 水平,可以评估 AHF 患儿的治疗效果和预后,值得临床应用。

参考文献

[1] Parenica J, Spinar J, Vitovec J, et al. Long-term survival following acute heart failure; The Acute Heart Failure Database Main registry (AHEAD Main)[J]. Eur J Intern Med, 2013, 24(2): 151-160.

[2] Málek F, Ošťádal P, Parenica J, et al. Uric acid, allopurinol therapy, and mortality in patients with acute heart failure-results of the Acute HEart FAilure Database registry[J]. J Crit Care, 2012, 27(6): 737.

[3] 严松彪, 高红丽, 陈晖, 等. 重组人心钠肽对急性心力衰竭患者血流动力学及神经内分泌激素的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2008, 7(1): 9-11, 29.

[4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性心力衰竭诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(3): 195-208.

[5] Pérez-Castells J, Martín-Santamaría S, Nieto L, et al. Structure of micelle-bound adrenomedullin: A first step toward the analysis of its interactions with receptors and small molecules[J]. Biopolymers. 2012; 97(1): 45-53.

(下转第 3372 页)

2.4 不同病程患者与类风湿因子 RF、Anti-CCP 呈阳性的关系 患者 Anti-CCP 呈阳性比例随着病程的增加而增大,尤其是病程超过 1 年患者, Anti-CCP 呈阳性比例达到 80%,说明 Anti-CCP 检测结果和类风湿关节炎严重程度之间存在相关性,且不同病程患者之间比较具有统计学意义($P<0.05$);而类风湿因子 RF 呈阳性比例与病程长短不存在相关性($P>0.05$),具体见表 4。

表 3 不同病程患者在临床免疫学特征上的具体情况比较[n(%)]				
不同病程	n	骨质破坏	关节畸形	关节肿痛
半年以内	20	3(6.00)	2(10.00)	18(90.00)
6~12 个月	28	11(39.29)	8(28.51)	20(71.43)
超过 1 年	130	93(71.54)	74(64.62)	127(97.69)

表 4 不同病程患者类风湿因子、Anti-CCP 呈阳性的关系具体情况比较[n(%)]			
不同病程	n	Anti-CCP 呈阳性比例	RF 呈阳性比例
半年以内	20	4(20.00)	11(55.00)
6~12 个月	28	18(64.29)*	15(53.57) Δ
超过 1 年	130	104(80.00)#	65(50.00) Δ

与半年以内比较,*: $P<0.05$;与 6~12 个月比较,#: $P<0.05$;与半年以内、6~12 个月比较, Δ : $P>0.05$ 。

3 讨 论

RF 是在风湿类关节炎患者体内最早发现带有自身抗体性质的抗体,根据形成的特征可以分为 3 种类型,包括 Ig 型、IgM 型和 IgA 型类风湿因子^[4],最为常见的是 IgG 型,它是以靶抗原来作为自身的抗体细胞,通常存在与患者的血清与关节液中,带有抗变性。针对患者病情进行检测的血清指标,其中标志物质则为 IgM-RF,一般情况下应用速率散剂对其进行定量分析与测量,并且可以节约试验成本,提高试验效率^[5]。RF 的存在分布比较广泛,在原发性干燥综合征或者皮炎中,都可以检测到 RF,在一些结核病患者、传染性肝病患者血清中也可以检测到,其对体现免疫学特征或者诊断类风湿性疾病的诊断作用并不突出,临床上 RF 呈现出阴性的患者比较多,并且患者预后效果并不理想,可见 RF 虽然具有非常高的敏感性,但是属于特异性较弱的常见血清指标^[6]。

抗环状瓜氨酸肽抗体(Anti-CCP)是类风湿关节炎患者特异性抗中间丝有关蛋白抗体进行有效识别的必要成分。早在上世纪 90 年代末相关研究者便采用 cDNA 序列合成多肽,进一步合成了瓜氨酸肽,其为类风湿关节炎患者临床诊断过程

中,判断血清中含有 filaggrin 有关抗体的重要识别因素,它是通过 19 个氨基酸的残基一同组成的瓜氨酸肽链中,其中 2 个丝氨酸由半胱氨酸代替形成,结果正好组成一个和 β -转角具有共同特征的二硫键^[7]。基于它的结构特征,使得该指标成为类风湿性关节炎患者诊断和免疫学临床特征具体呈现的关键血清学指标,它对 RA 具有比较高的敏感度,并且特异性非常突出。本次研究中显示 Anti-CCP 的敏感度为 77.00%,特异性达到 99%,还有学者认为类风湿性关节炎患者产生的骨质破坏与抗环状瓜氨酸肽抗体呈现阳性密切相关,在临床检测中呈现出阳性的患者还要对其进行 X 射线的继续检测^[8],确保及时掌握病情的发展方向,及早接受治疗。

综上所述,实践研究和试验证实 RF 和 Anti-CCP,均为常见的 RA 血清学检测指标,前者的特异性并不高,后者的特异性突出。因此,对于患者早期的诊断和临床治疗中发挥着极大的作用和价值,在临床免疫学研究中也发现 Anti-CCP 呈现阳性和类风湿关节炎患者病情的严重性存在正相关。

参考文献

[1] 李秀娟,王嘉峰,邓小明.白三烯 B4 受体 1 对免疫功能的调控作用及其机制[J].中华医学杂志,2013,93(43):3485-3486.
[2] 刘志昌,肖游君,劳敏曦,等.抗环瓜氨酸肽抗体与类风湿关节炎患者成纤维样滑膜细胞迁移和侵袭能力的相关研究[J].中国病理生理杂志,2013,29(12):2277-2281.
[3] 张慧博,刘敏,王丽,等.手及腕关节 MRI 对早期类风湿关节炎的诊断价值[J].中华医学杂志,2013,93(45):3598-3601.
[4] 李强,韩青,朱平.单光子发射计算机断层扫描/X 线计算机断层扫描和磁共振成像检测早期类风湿关节炎关节炎炎症的比较研究[J].中华风湿病学杂志,2014,18(1):9-13.
[5] 陈贵,徐坤,豆婧婧,等.微针条件下雷公藤甲素不同剂型对类风湿性关节炎大鼠皮肤损伤的研究[J].中国药理学杂志,2012,47(6):435-438.
[6] 朱尚玲,彭蔚湘,罗敏琪,等.类风湿关节炎滑膜血管内皮细胞中 Smoothened 的表达及其意义[J].中国病理生理杂志,2013,29(2):225-230.
[7] 周晓冰,高凯,沈连忠,等.肌肉注射 rAAV2/rTNFR:Fc 对大鼠胶原性关节炎模型的治疗作用[J].中国药理学杂志,2011,46(7):507-511.
[8] 温鸿雁,罗静,张军锋.初诊类风湿关节炎患者外周血维生素 D 及其受体 mRNA 的水平和意义[J].中华风湿病学杂志,2013,17(12):805-809.

(收稿日期:2014-04-25)

(上接第 3367 页)

[6] 李诗洋,王丽.肾上腺髓质素与神经肽 Y 在慢性心率增快心力衰竭患者中的变化及临床意义[J].中国动脉硬化杂志,2013,21(12):1131-1134.
[7] Rademaker MT,Charles CJ,Nicholls MG,et al.Haemodynamic, endocrine and renal actions of adrenomedullin 5 in an ovine model of heart failure[J].Clin Sci (Lond),2012,122(9):429-431.
[8] Hirose T,Totsune K,Mori N,et al.Increased expression of adrenomedullin 2/intermedin in rat hearts with congestive heart failure[J].Eur J Heart Fail,2008,10(9):840-842.
[9] 张美岭,李丽丽,李鹤飞,等.肾上腺髓质素基因修饰的骨髓间充质干细胞移植对衰老大鼠心脏功能的影响[J].中国地方病学杂志,2012,31(6):625-630.
[10] Wu AH,Tabas J,Stein J,et al.The effect of diabetes on the diag-

nostic and prognostic performance of mid-region pro-atrial natriuretic peptide and mid-region pro-adrenomedullin in patients with acute dyspnea[J].Biomarkers,2012,17(6):490-492.
[11] 孙路路,吕蓉,韦丙奇,等.N 末端 B 型利钠肽原与大内皮素-1 对伴或不伴肺动脉高压心力衰竭的判断价值[J].中国循环杂志,2013,28(6):438-441.
[12] 孙晓冬,李艳芳,曹芳芳,等.奥美沙坦对心肌梗死后心力衰竭大鼠内皮素 1 和肾上腺髓质素水平的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2011,32(9):838-840.
[13] 宗雪梅,孙鸿彬,宋芙蓉,等.多种生化指标联合检测在心力衰竭诊断及预后评估中的意义[J].中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(1):73-74.

(收稿日期:2014-10-24)