

· 妇产科超声影像学 ·

脑钠肽联合速度向量成像技术评估先天性心脏病胎儿心功能的临床价值

颜璨¹ 李胜利¹ 余艳红³ 夏珣¹ 欧阳淑媛² 姚远¹ 陈琮瑛¹ 文华轩¹

【摘要】 目的 探讨羊水脑钠肽(BNP)联合速度向量成像技术(VVI)评估先天性心脏病胎儿心功能的临床价值。**方法** 应用ELISA方法测定正常对照组304例胎儿与先天性心脏病组47例胎儿羊水中BNP浓度,分析两组胎儿羊水中BNP浓度的差异及其与孕周的关系,同时联合运用速度向量成像技术对胎儿心功能进行评估。**结果** 先天性心脏病组胎儿羊水中BNP浓度值高于正常对照组,两组胎儿羊水中BNP浓度值比较差异有统计学意义($F=4.032$, $P<0.05$),且先天性心脏病组胎儿羊水中BNP浓度值随着羊水穿刺孕周增加而升高($r=0.289$, $P<0.05$),同时先天性心脏病组胎儿左心室心肌整体运动速度、应变、应变率较正常对照组胎儿降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 先天性心脏病组胎儿左心室心肌整体运动参数下降,羊水中BNP浓度增高,且与孕周呈正相关性,羊水BNP浓度测定值可作为产前评价胎儿心功能潜在损害的一个生物学指标。

【关键词】 超声检查; 多肽类; 胎儿; 心脏病; 心脏功能

Evaluation of fetal cardiac function by brain natriuretic peptide and velocity vector imaging in congenital heart disease Yan Can¹, Li Shengli¹, Yu Yanhong³, Xia Xun¹, Ouyang Shuyuan², Yao Yuan¹, Chen Congying¹, Wen Huaxuan¹. ¹Department of Ultrasound, Shenzhen Maternity & Child Healthcare Hospital, Affiliated to Nanfang Medical University, Shenzhen, 518028, China; ²Department of Central Laboratory, Shenzhen Maternity & Child Healthcare Hospital, Affiliated to Nanfang Medical University, Shenzhen, 518028, China; ³Department of Gynecology and Obstetrics, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: Li Shengli, Email: lishengli63@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical value of evaluation of fetal cardiac function in congenital heart disease by brain natriuretic peptide (BNP) and velocity vector imaging (VVI). **Methods** Fetuses who came from Shenzhen Maternity & Child healthcare Hospital were divided into the congenital heart disease group and the control group. At the same time we collected amniotic fluid and assayed BNP concentration. Using the VVI software, the velocity, strain and strain rate of the global and segmental of the left ventricle were measured. Comparison and correlation were made between the two groups. **Results** There was significantly difference of BNP concentrations in amniotic fluid between two groups. The gestational age had significant positive correlation with BNP concentrations in disease group. The comparison of global velocity, strain and strain rate of left ventricle between the two groups showed significant differences. All of the left ventricular dynamic parameters in disease group were lower than those of the control group. **Conclusions** Compared with the control group, the disease group had a high level of BNP in amniotic fluid and a lower level of dynamic parameters of left ventricular. There was a positive correlation between BNP concentration and gestational age in disease group. So we can conclude that the

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2015.05.008

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81270707); 国家自然科学基金青年基金项目(61101026); 2011年深圳市科技计划项目(201101013)

作者单位: 518028 南方医科大学附属深圳市妇幼保健院超声科¹(颜璨现工作单位为广州市妇女儿童医疗中心)、中心实验室²; 510515 广州, 南方医科大学南方医院妇产科³

通讯作者: 李胜利, Email: lishengli63@126.com

BNP concentration can be a biological parameter for evaluating the latent impairments of fetal cardiac function.

【Key words】 Ultrasonography; Peptide; Fetal; Heart diseases; Heart function

脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是一种主要来源于心室心肌分泌的利钠多肽^[1]。近年研究证实, BNP 血浆水平与左心室舒张末期压力及左心室室壁张力呈线性关系, 也与心力衰竭时的心功能分级及预后密切相关^[2-3]。目前, 临床对 BNP 的定量检测可以作为超声心动图检查的补充, 应用于小儿及成人心脏病心功能的检测, 而其在胎儿心血管领域的临床研究及应用相对较少。速度向量成像技术(velocity vector imaging, VVI)是一种定量评价心肌功能的超声技术, 能直观显示心肌在纵向、径向和环向上的运动特征, 能无创、准确和快速评价心肌运动的协调性。本研究前期试验结果证实 VVI 技术在评估胎儿心功能中有其重要作用^[4-5]。本研究探讨羊水 BNP 浓度联合 VVI 技术在胎儿先天性心脏病诊断中评估心功能的临床应用价值。

资料与方法

一、对象

入选本研究对照组的 304 例胎儿均为 2010 年 4 月至 12 月在深圳市妇幼保健院早孕期超声筛查无异常表现, 胎龄与孕周相符, 脐动脉血流正常, 且经羊膜腔穿刺术检查染色体正常的单胎妊娠胎儿。入选胎儿已排除颈项透明层增厚(均 ≤ 3 mm)、胎儿肿瘤、神经系统异常、感染、贫血和水肿等对 BNP 含量有潜在影响的胎儿疾病; 孕妇年龄 20~47 岁, 平均年龄(31 \pm 5)岁, 羊水穿刺孕周 17~24 周, 平均(20 \pm 1)孕周, 均无心血管疾病, 有准确的停经史。先天性心脏病组纳入的 47 例胎儿均为同期行产前超声心动图检查并经产后新生儿超声检查或胎儿尸检证实为先天性心脏病的胎儿, 孕妇年龄 20~37 岁, 平均年龄(28 \pm 3)岁, 羊水穿刺孕周 19~34 周, 平均(25 \pm 3)孕周。

二、仪器与方法

使用 Siemens Sequoia 512 型彩色多普勒超声诊断仪, 探头型号 6C2, 频率 4.0~6.0 MHz, 从事产前超声检查的专业人员应用产科超声检查条件对胎儿进行系统超声检查, 对怀疑先天性心脏病的异常胎儿行超声心动图检查, 采集胎儿标准心脏四腔观动态图, 心内膜显示清楚连贯, 帧频维持在

30 Hz 以上, 动态存储于 MO 盘。脱机进入 Syngo US Workplace VVI 分析软件, 导入胎儿标准四腔观切面动态图, 并在该图像上选择应用 VVI 分析模式, 设参照物于心尖部, 在舒张末期顺时针方向根据内膜弯曲程度沿心内膜手动描迹 8~10 个点, 系统将自动追踪心内膜缘。记录胎儿左心室整体心肌的测量参数: 应变、应变率、运动速度。

羊水收集方法: 通过羊膜腔穿刺术收集羊水 15 ml 注入含有蛋白酶抑制剂(罗氏, 德国)的离心管中, 充分混合, 在 4℃ 下以 1 600 r/min 离心 15 min, 取上清液分装在冷冻管中, 并放置于 -70℃ 冰箱保存至待测。BNP 测定方法: 应用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)竞争法测定羊水中 BNP 含量。

三、统计学分析

应用 SPSS 13.0 统计软件进行分析, 先天性心脏病组与对照组胎儿羊水 BNP 浓度值比较采用协方差分析, 羊水穿刺孕周为协变量。先天性心脏病组与对照组胎儿左心室心肌运动参数比较采用两样本 *t* 检验。统计两者之间的相关性采用双变量相关分析与线性回归分析。检验水准: $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组胎儿羊水 BNP 检测结果

正常对照组 304 例胎儿 BNP 平均浓度值为(1.141 \pm 0.665) μ g/ml, 先天性心脏病组 47 例胎儿 BNP 平均浓度值为(1.523 \pm 1.133) μ g/ml; 两组胎儿羊水中 BNP 浓度值比较差异有统计学意义($F=4.032$, $P=0.045$), 显示先天性心脏病组胎儿羊水中 BNP 浓度值较正常对照组 BNP 浓度高(表 1)。正常对照组胎儿羊水 BNP 浓度值与羊

表 1 两组胎儿羊水 BNP 浓度值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	穿刺孕周(周)	BNP 浓度(μ g/ml)
正常对照组	304	20 \pm 1	1.141 \pm 0.665
先天性心脏病组	47	25 \pm 3	1.523 \pm 1.133 ^a

注: ^a 与正常对照组比较, 差异有统计学意义, $F=4.032$, $P=0.045$; BNP 为脑钠肽

水穿刺孕周呈显著负相关性 ($P=0.002$; Spearman 相关系数为 -0.178)，即对照组胎儿羊水 BNP 浓度随羊水穿刺孕周的增加而降低。先天性心脏病组胎儿羊水 BNP 浓度与羊水穿刺孕周的相关关系有统计学意义 ($r=0.289$, $P=0.049$)，即先天性心脏病组胎儿羊水 BNP 浓度随羊水穿刺孕周的增加而升高。

二、两组胎儿左心室心肌运动测量参数的变化

两组胎儿共获得左心室 VVI 运动参数 78 例：

对照组 52 例，先天性心脏病组 26 例。正常对照组 52 例胎儿左心室心肌运动速度、应变、应变率分别为 $[(0.366 \pm 0.153) \text{ cm/s}$ 、 $(-5.965 \pm 1.974) \%$ 、 $(-0.628 \pm 0.382) / \text{s}]$ ；先天性心脏病组 26 例胎儿左心室心肌运动速度、应变、应变率分别为 $[(0.280 \pm 0.180) \text{ cm/s}$ 、 $(-3.925 \pm 1.639) \%$ 、 $(-0.368 \pm 0.135) / \text{s}]$ 。先天性心脏病组与对照组胎儿左心室整体运动速度、应变、应变率测值比较差异均有统计学意义，结果显示先天性心脏病组胎儿左心室心肌运动测量参数较正常对照组胎儿降低。两组胎儿左心室心肌整体运动参数比较见表 2；两组胎儿左心室速度向量图见图 1，2。

三、羊水 BNP 浓度与胎儿左心室心肌整体运动测量参数的相关性

对照组胎儿羊水 BNP 浓度与胎儿左心室心肌运动参数之一速度相关性有统计学意义 ($r=-0.333$, $P=0.016$)，即正常对照组胎儿羊水中 BNP 浓度随胎儿左心室心肌整体运动速度的增加而降低，羊水 BNP 浓度值与胎儿左心室心肌运动参数（应变、应变率）相关性比较差异均无统计学意义 ($r=0.161$, $P=0.255$; $r=0.18$, $P=0.201$)；先天性心脏病组胎儿羊水中 BNP 浓度值与左心室心肌整体运动参数（速度、应变、应变率）相关性比较差异均无统计学意义 ($r=-0.006$, $P=0.977$; $r=0.006$, $P=0.975$; $r=0.177$, $P=0.387$)。

讨 论

超声心动图是产前评估胎儿心功能状态不可缺少的无创影像学方法，传统技术包括 M 型超声心动图、二维超声心动图及多普勒血流，新近开展的技术包括组织多普勒成像技术 (tissue Doppler image, TDI)、VVI、时间空间复合成像技术 (spatiotemporal image correlation, STIC) 等。每一种技术都有各自的优点，可根据实际情况选择适

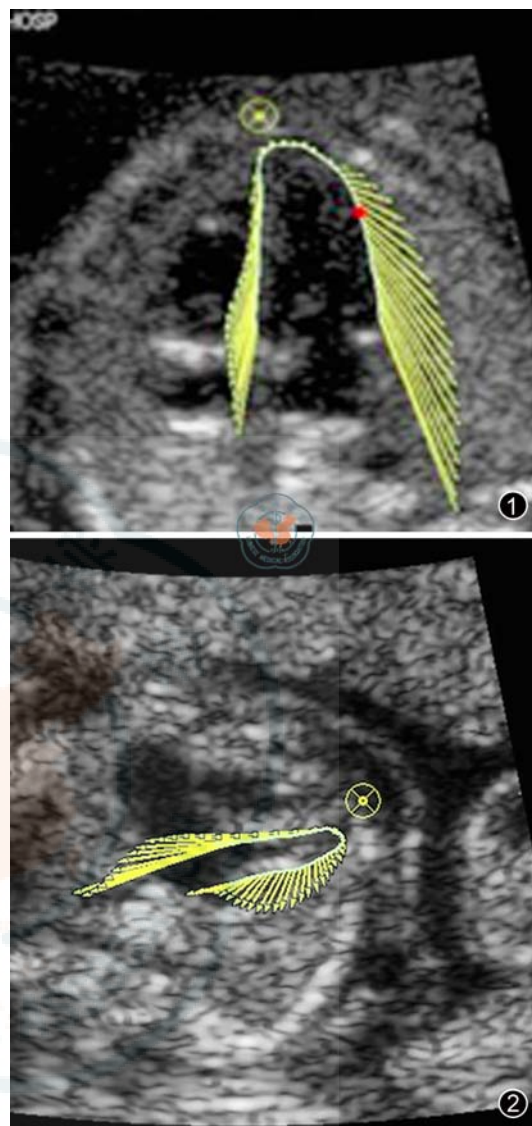


图 1 正常胎儿左心室速度向量图 图 2 先天性心脏病胎儿左心室速度向量图

表 2 两组胎儿左心室心肌整体运动参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	左心室心肌整体运动参数		
		V (cm/s)	S (%)	SR (/s)
正常对照组	52	0.366 ± 0.153	-5.965 ± 1.974	-0.628 ± 0.382
先天性心脏病组	26	0.280 ± 0.180	-3.925 ± 1.639	-0.368 ± 0.135
t 值		2.220	-4.540	-4.394
P 值		0.029	0.000	0.000

注：V 为心肌运动速度；S 为心肌整体运动参数应变；SR 为应变率；正值表示心肌伸长，负值表示心肌缩短

当的方法评估胎儿心功能，但目前利用生物学指标来评估胎儿心功能的报道较少。

目前，在临床上对 BNP 浓度的定量检测可以作为超声心动图的补充，应用于小儿和成人心脏病

心功能的检测^[6-7]。动物实验表明妊娠期BNP浓度表达高峰与心脏器官形成时间一致,且在心脏形成过程中有重要作用^[8-9]。国内外少数文献报道了脐带血BNP浓度检测联合超声心动图在胎儿心功能评估中的应用,其中Crispi等^[10]的研究显示早期应用BNP检测可发现宫内生长受限胎儿心功能已受损;Bajoria等^[11]设计了一项病例对照研究,证实双胎输血综合征胎儿中受血儿脐血中BNP浓度显著高于输血儿,且与其心功能严重程度密切相关;Ferreira等^[12]认为母儿血型不合造成胎儿贫血时胎儿血浆BNP浓度值显著性增加且与胎儿心功能水平呈显著相关性;储晨等^[13]利用脐血BNP浓度检测评估妊娠期母体血糖异常时胎儿心功能状况,结果显示妊娠期糖尿病组胎儿脐血BNP浓度显著高于对照组,且BNP浓度与胎儿左心室厚度成正相关性和二尖瓣A峰的升高相关联。但关于羊水中BNP浓度与胎儿心功能评估的报道较少。近年的一项动物实验研究表明主动脉缩窄的羊胎模型中羊水BNP浓度与心室肥大程度有关,而且出现水肿胎的羊水BNP浓度显著高于代偿性心室肥大胎的羊水BNP浓度,这表明胎羊羊水BNP浓度与其心功能的恶化程度相关^[14]。本研究通过测定先天性心脏病组与正常对照组胎儿羊水BNP浓度,证实先天性心脏病胎儿羊水中BNP浓度明显升高,与Lubbers等^[14]研究结果一致。本研究进一步证实先天性心脏病胎儿羊水中BNP浓度明显升高,说明羊水BNP浓度测定值可作为评价胎儿心功能潜在损害的一个客观指标。

研究证实成年人血浆BNP浓度与其左心室舒张末期压力及左心室室壁张力呈线性关系,

先天性心脏病胎儿心脏结构异常伴或不伴血流动力学异常均可导致心功能不同程度受损,且随胎儿孕周增长心脏负荷逐渐增大,本研究结果显示先天性心脏病组胎儿羊水BNP浓度随孕周增加而升高,而正常对照组胎儿羊水BNP浓度随孕周增加而降低,进一步说明羊水中BNP浓度可反映胎儿心功能状况。

VVI技术较其他多普勒超声技术的优点在于其检查不受入射角的角度限制,可以测量局部及整体心肌多个方向的运动,这对于易受胎位影响的胎儿心功能检查尤其重要。作者前期试验已证实VVI技术可分别测量胎儿整体和局部心肌的各项参数,并可应用于胎儿心功能的评估,同时表明联合胎儿局部和整体心肌的VVI测量参数,可评价先天

性心脏病胎儿心肌运动的变化^[4-5]。本研究联合羊水BNP检测和VVI运动参数评估先天性心脏病胎儿心功能,结果表明先天性心脏病组胎儿左心室心肌整体运动参数下降,与本研究前期试验结果一致^[4-5],羊水BNP浓度显著增高,且随胎儿孕周增加而增加,表明先天性心脏病胎儿随孕周增加,胎儿左心室室壁张力增加,胎儿心功能降低。因此BNP浓度可作为产前评价胎儿心功能的一个生物学指标,在评估先天性心脏病胎儿心功能中有重要临床应用价值。

目前本研究不能证实先天性心脏病胎儿羊水中BNP浓度与左心室心肌整体运动参数存在显著相关性,但在正常对照组中胎儿羊水BNP浓度与左心室心肌整体运动速度呈显著负相关性,分析可能是先天性心脏病组纳入病例行羊水穿刺时某些心脏结构畸形胎儿尚未出现心功能改变,因此本课题组后期将对先天性心脏病胎儿羊水BNP浓度与左心室心肌整体运动参数的相关性进行深入研究。

参 考 文 献

- 1 Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure[J]. *Circulation*, 1994, 90(1): 195-203.
- 2 Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(2): 202-209.
- 3 Das BB, Raj S, Solinger R. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases of fetus, infants and children[J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2009, 7(1): 43-51.
- 4 夏珣, 李胜利, 余艳红, 等. 超声速度向量成像技术评价胎儿左心发育不良综合征右心室功能[J]. *中国医学影像技术*, 2011, 27(11): 2278-2282.
- 5 夏珣, 余艳红, 李胜利, 等. 速度向量成像技术对正常胎儿心肌运动的评价及其意义[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2010, 28(6): 655-658.
- 6 Doust JA. Diagnostic accuracy of natriuretic peptides[J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(10): 1199.
- 7 Cantinotti M, Giovannini S, Murzi B, et al. Diagnostic, prognostic and therapeutic relevance of B-type natriuretic hormone and related peptides in children with congenital heart diseases[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(4): 567-580.
- 8 Cameron VA, Aitken GD, Ellmers LJ, et al. The sites of gene expression of atrial, brain, and C-type natriuretic peptides in mouse fetal development: temporal changes in embryos and placenta[J]. *Endocrinology*, 1996, 137(3): 817-824.
- 9 Oliver PM, Fox JE, Kim R, et al. Hypertension, cardiac hypertrophy, and sudden death in mice lacking natriuretic peptide receptor A[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(26): 14730-14735.
- 10 Crispi F, Hernandez-Andrade E, Pelsers MM, et al. Cardiac dysfunction

- and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses[J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 199(3): 254.e1-8.
- 11 Bajoria R, Ward S, Chatterjee R. Natriuretic peptides in the pathogenesis of cardiac dysfunction in the recipient fetus of twin-twin transfusion syndrome[J]. Am J Obstet Gynecol, 2002, 186(1): 121-127.
- 12 Ferreira AL, Reis ZS, Braga J, et al. Relationship between Cardiofemoral Index and the plasma concentration of brain natriuretic peptide in anemic fetuses associated with Rh alloimmunization[J]. Arch Gynecol Obstet, 2009, 279(3): 335-339.
- 13 储晨, 桂永浩, 任芸芸. 测定脐血脑钠肽对血糖异常孕妇的胎儿心功能评价[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(10): 805-808.
- 14 Lubbers WC, Eghtesady P. Fetal aortic stenosis and changes in amniotic fluid natriuretic peptides[J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 196(3): 253.e1-6.
- (收稿日期: 2015-01-06)
(本文编辑: 安京媛)

颜璨, 李胜利, 余艳红, 等. 脑钠肽联合速度向量成像技术评估先天性心脏病胎儿心功能的临床价值 [J/CD]. 中华医学超声杂志: 电子版, 2015, 12(5): 369-373.

• 消息 •

第三届产前超声检查指南解读及胎儿畸形产前超声风险防范研讨会会议通知

第三届产前超声检查指南解读及胎儿畸形产前超声风险防范研讨会将于2015年7月31日~8月2日在北京金台饭店召开。本次大会由中华医学电子音像出版社、中华医学超声杂志(电子版)编辑委员会共同主办, 由北京协和医院超声医学科承办。

本届大会由姜玉新教授和唐杰教授担任大会主席; 戴晴教授、吴青青教授、李胜利教授和邓学东教授担任大会执行主席。届时将邀请国内著名超声专家、产科专家共同深入解读产前超声检查规范标准, 并对如何避免产前超声检查的漏误诊进行分析, 从诊断技术、人文关怀及法律层面, 与超声科专家、产科专家、法律专家及管理人员共同研讨医疗风险的防范。主要内容包括: (1) 当前产前超声筛查工作中医患纠纷不断增多的原因? (2) 产前超声应该检查到什么程度? (3) 应如何执行产前超声检查规范? (4) 产前超声检查哪些异常检查不出? (5) 怎样评价漏诊是医师的责任还是技术本身所造成的? (6) 出现纠纷后我们如何从容应对? (7) 怎样防范这些医疗风险? (8) 产前超声检查诊断思路? (9) 如何避免产前超声检查的漏误诊? (10) 如何更好地进行医患沟通, 善处医患关系?

参会者可以提交自己所遇到的案例, 进行现场专家答疑交流。参会者将获得国家级继续医学教育学分, 欢迎广大超声、产科医师及妇幼保健管理人员报名参会。

会议日期: 报到: 2015年7月31日; 会议: 2015年8月1日至2日。

会议地点: 北京金台饭店(西城区地安门西大街38号)

注册费用: 2015年6月30日前报名: 800元/人; 2015年7月1日以后报名: 1000元/人。

会议征文: 妇产科超声相关的实验研究、临床研究、技术交流、个案报道和典型病例介绍等。优秀论文将择期发表在中华医学超声杂志(电子版)。投稿网址: <http://chaosheng.cma-cmc.com.cn> 题目: 产前超声会议+题目。

报名方式: 在线注册: 请登录中华医学电子音像出版社网址 <http://www.cma-cmc.com.cn> 点击“会议报名系统”选择“第三届产前超声检查指南解读及胎儿畸形产前超声风险防范研讨会”在线注册报名; 纸质注册: 请填写“报名回执表”, Email 发至 lixinglin@cma.org.cn

联系方式: 李杏林, 100710, 北京市东城区东四西大街42号, 中华医学会121室, 电话: 010-85158541、010-65250394, Email: lixinglin@cma.org.cn

第三届产前超声检查指南解读及胎儿畸形产前超声风险防范研讨会 报名回执表(复印有效)

姓名		性别		年龄		职务	
						职称	
单位						邮政编码	
电子邮箱				最后 学历			
联系电话							

注: 1. 信函、电子邮件回执确认均可(建议邮箱回复)。

2. 以上信息为申领学分必须填写的项目, 请填写清楚、准确。