

先天性心脏病伴肺动脉高压患者 血清 BNP、VEGF 及 TGF- β_1 水平的表达及临床意义

叶钜亨¹, 谢颖², 李军¹, 童玲¹, 张传寿¹

(1. 深圳市人民医院心内科, 广东 深圳 518020;

2. 深圳市儿童医院心儿科, 广东 深圳 518038)

【摘要】 目的 探讨先天性心脏病伴肺动脉高压患者血清 B 型尿钠肽(BNP)、血管内皮生长因子(VEGF)及转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)水平的表达及其临床意义。方法 选择 2014 年 1 月至 2017 年 6 月深圳市人民医院收治的左向右分流型先天性心脏病患者 86 例作为研究组,按照肺动脉收缩压(PASP)分为 A 组(PASP \leq 30 mmHg, $n=20$)、B 组(30 mmHg \leq PASP $<$ 50 mmHg, $n=42$)和 C 组(PASP \geq 50 mmHg, $n=24$),另选取同期医院体检的健康人 80 例作为对照组。比较研究组和对照组、不同 PASP 分组患者的血清 BNP、VEGF 及 TGF- β_1 水平,并采用 Pearson 相关性分析分析其与 PASP 的相关性。结果 研究组患者的血清 BNP、VEGF 及 TGF- β_1 水平分别为(236.76 \pm 75.43) pg/mL、(403.32 \pm 89.87) pg/mL、(837.53 \pm 102.25) pg/mL,均明显高于对照组的(88.36 \pm 26.73) pg/mL、(86.73 \pm 22.45) pg/mL、(128.81 \pm 32.13) pg/mL,差异均有统计学意义($P<0.05$);患者血清 BNP、VEGF 及 TGF- β_1 水平随 PASP 升高而升高,不同 PASP 分组患者血清 BNP、VEGF 及 TGF- β_1 水平两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$);Pearson 相关性分析结果显示,先天性心脏病伴肺动脉高压患者血清 BNP、VEGF 及 TGF- β_1 水平与 PASP 呈正相关($r=0.684, 0.572, 0.521, P<0.05$),血清 BNP、VEGF 与 TGF- β_1 呈正相关($r=0.512, 0.554, P<0.05$)。结论 左向右分流型先天性心脏病存在血清 BNP、VEGF 及 TGF- β_1 异常升高,三者与 PASP 呈正相关。

【关键词】 先天性心脏病;B 型尿钠肽;血管内皮生长因子;转化生长因子- β_1

【中图分类号】 R541 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2018)09-1203-03

Expression of serum type B natriuretic peptide, vascular endothelial growth factor and transforming growth factor- β_1 levels in patients with congenital heart disease complicated with pulmonary hypertension and its clinical significance. YE Ju-heng¹, XIE Ying², LI Jun¹, TONG Ling¹, ZHANG Chuan-shou¹. 1. Department of Cardiology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, Guangdong, CHINA; 2. Department of Cardiovascular Pediatrics, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the expression serum type B natriuretic peptide (BNP), vascular endothelial growth factor (VEGF) and transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) levels in patients with congenital heart disease complicated with pulmonary hypertension and its clinical significance. **Methods** A total of 86 patients with left to right shunt congenital heart disease, who were treated in Shenzhen People's Hospital from January 2014 to June 2017, were selected as the study group and according to the pulmonary artery systolic pressure (PASP) divided into the group A (PASP $<$ 30 mmHg, $n=20$), group B (30 mmHg \leq PASP $<$ 50 mmHg, $n=42$), group C (PASP \geq 50 mmHg, $n=24$). Another 80 healthy people in the same period were selected as the control group. The levels of serum BNP, VEGF and TGF- β_1 between the study group and the control group and different PASP groups were compared, and the correlation between them and PASP was analyzed. **Results** The serum levels of BNP, VEGF and TGF- β_1 in the study group were (236.76 \pm 75.43) pg/mL, (403.32 \pm 89.87) pg/mL, (837.53 \pm 102.25) pg/mL, respectively, which were significantly higher than corresponding (88.36 \pm 26.73) pg/mL, (86.73 \pm 22.45) pg/mL, (128.81 \pm 32.13) pg/mL in the control group ($P<0.05$). With the increase of PASP, the serum levels of BNP, VEGF and TGF- β_1 increased, and the levels of serum BNP, VEGF and TGF- β_1 in patients with different PASP groups were statistically different ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of serum BNP, VEGF and TGF- β_1 were positively correlated with PASP in patients with congenital heart disease complicated with pulmonary hypertension ($r=0.684, 0.572, 0.521, all P<0.05$), and the serum BNP, VEGF were positively correlated with TGF- β_1 in patients with congenital heart disease complicated with pulmonary hypertension ($r=0.512, 0.554, all P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of BNP, VEGF and TGF- β_1 are increased in left to right shunt congenital heart disease, and the three of them are positively correlated with PASP.

【Key words】 Congenital heart disease; Type B natriuretic peptide (BNP); Vascular endothelial growth factor (VEGF); Transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1)

先天性心脏病是指胚胎发育期心脏、大血管形成障碍或发育异常而引起的解剖结构异常,在新生儿中的发病率为 0.8%~1.2%,是先天性畸形中最常见的一类疾病^[1]。其中左向右分流型先天性心脏病占先天性

心脏病的 50%以上,这类先天性心脏病可继发肺动脉高压,患者死亡率较高。目前先天性心脏病并发肺动脉高压的发病机制尚未明确,一般认为其主要与血流动力学异常和血管内皮细胞增生有关^[2]。B 型尿钠肽(type B

基金项目:广东省深圳市 2017 年科技研发资金医疗卫生系统基础研究项目(编号:JCYJ20170303155415885)

通讯作者:谢颖。E-mail:xiying789@126.com

natriuretic peptide, BNP)是利钠肽家族的重要成员,主要由心肌细胞合成,具有利尿、排钠和降低血容量的生理作用,也是评价心脏功能的敏感指标^[3]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)具有促进血管内皮细胞和成纤维细胞增生的作用^[4]。而转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)是调节细胞生长、分化的重要细胞因子^[5]。BNP、VEGF及TGF- β_1 可能在先天性心脏病伴肺动脉高压发生发展中起到重要作用,临床中检测BNP、VEGF及TGF- β_1 的水平可辅助先天性心脏病伴肺动脉高压的诊断。本研究对我院收治的左向右分流型先天性心脏病患者86例进行观察,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年1月至2017年6月深圳市人民医院收治的左向右分流型先天性心脏病患者86例作为研究组,所有患者均诊断为先天性心脏病,并经心脏多普勒血流显像确诊为左向右分流型^[6]。排除标准:①合并其他先天性畸形、血液系统疾病、内分泌系统疾病者;②合并畸形肺栓塞、特发性肺动脉高压及其他原发性呼吸系统疾病者;③合并心脏瓣膜疾病、高血压及其他心脏疾病者。86例患者中男性38例,女性48例;年龄5~14岁,平均(8.32±2.09)岁;疾病类型:室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD) 28例、房间隔缺损(atrial septal defect, ASD) 15例、动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA) 38例、VSD合并ASD 3例,VSD合并PDA 2例。按照肺动脉收缩压(pulmonary arterial systolic pressure, PASP)分为A组[无肺动脉高压, PASP<30 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), n=20], B组(轻度肺动脉高压, 30 mmHg≤PASP<50 mmHg, n=42)、C组(重度肺动脉高压, PASP≥50 mmHg, n=24)。另选取同期医院体检的健康志愿者80例作为对照组,男性36例,女性44例,年龄5~15岁,平均(8.92±2.12)岁,研究组和对照组的性别、年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准,患者及其家属对本研究知情同意,并签署了知情同意书。

1.2 方法 所有受试者于入院次日采集清晨空腹静脉血5 mL,对照组于体检当日采集空腹静脉血5 mL,将血液于室温下静置10 min,在4℃恒温下经3 500 r/min离心10 min,离心半径6 cm,分离血清,置于-20℃的冰箱中保存待测。应用免疫荧光分析法测定血清BNP水平,试剂盒购自雅培有限公司。应用酶联免疫吸附法测定血清VEGF及TGF- β_1 水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。以上所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 观察指标 比较研究组和对照组血清BNP、VEGF及TGF- β_1 水平;比较不同PASP分组的左向右分流型先天性心脏病患者血清BNP、VEGF及TGF- β_1 水平;分析血清BNP、VEGF及TGF- β_1 水平与PASP的相关性。

1.4 统计学方法 应用SPSS25.00统计学软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多

组数据比较应用单因素方差分析,两组数据比较应用*t*检验;计数资料以百分率或比率表示,应用 χ^2 检验,应用Pearson相关系数分析血清BNP、VEGF及TGF- β_1 水平与PASP的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受检者的血清BNP、VEGF及TGF- β_1 水平比较 研究组患者的血清BNP、VEGF及TGF- β_1 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组受检者的血清BNP、VEGF及TGF- β_1 水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	例数	BNP	VEGF	TGF- β_1
对照组	80	88.36±26.73	86.73±22.45	128.81±32.13
研究组	86	236.76±75.43	403.32±89.87	837.53±102.25
<i>t</i> 值		175.863	204.542	326.743
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

2.2 不同PASP分组患者和对照组的血清BNP、VEGF及TGF- β_1 水平比较 A、B、C三组患者的血清BNP、VEGF及TGF- β_1 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);患者血清BNP、VEGF及TGF- β_1 水平随PASP升高而升高,不同PASP分组患者血清BNP、VEGF及TGF- β_1 水平两两比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 不同PASP分组患者和对照组的血清BNP、VEGF及TGF- β_1 水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	例数	BNP	VEGF	TGF- β_1
对照组	80	88.36±26.73	86.73±22.45	128.81±32.13
A组	20	108.32±13.25 ^a	185.46±37.19 ^a	405.12±63.55 ^a
B组	42	228.12±42.32 ^{ab}	392.54±42.93 ^{ab}	821.77±93.54 ^{ab}
C组	24	358.91±21.82 ^{abc}	603.73±34.34 ^{abc}	1225.44±77.46 ^{abc}
<i>F</i> 值		134.512	423.543	513.864
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与A组比较,^b $P<0.05$;与B组比较,^c $P<0.05$ 。

2.3 患者血清BNP、VEGF及TGF- β_1 水平与PASP的相关性 Pearson相关性分析显示,先天性心脏病伴肺动脉高压患者血清BNP、VEGF及TGF- β_1 水平与PASP呈正相关($P<0.05$),见表3。

表3 患者血清BNP、VEGF及TGF- β_1 水平与PASP的相关性

观察指标	PASP	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
BNP	0.684	0.000
VEGF	0.572	0.000
TGF- β_1	0.521	0.000

2.4 患者血清BNP、VEGF与TGF- β_1 的相关性 Pearson相关性分析显示,先天性心脏病伴肺动脉高压患者血清BNP、VEGF与TGF- β_1 呈正相关($r=0.512、0.554, P<0.05$)。

3 讨论

左向右分流型先天性心脏病由于心脏缺损部位有大量的血液从左向右分流,导致肺循环血量增加、肺部组织灌流量增加、血管阻力升高,当肺动脉平均

压超过 30 mmHg 时即为肺动脉高压。有报道显示,我国先天性心脏病伴肺动脉高压患者手术风险远高于单纯先天性心脏病患者,其病死率为 12.3%~27.6%^[7]。同时此类患者早期肺血管重建具有可逆性,而晚期的血管重建不可逆,患者病情进展最终可引发右心衰竭,严重影响预后。目前研究认为,先天性心脏病并发肺动脉高压的发病机制主要与肺血管内皮细胞损伤、增生导致的肺血管重构以及肺部血流动力学异常有关,而肺血管内皮细胞产生的多种细胞因子及 BNP 均可在肺动脉高压的形成中发挥作用^[8]。

BNP 是一种由 32 个氨基酸残基组成的多肽,是利钠肽家族的重要成员。研究表明,BNP 主要由心室肌细胞产生,分布于心脏和脑组织中,具有利尿、排钠和降低血容量的生理作用^[9]。有研究证实,心力衰竭、急性冠脉综合征、原发性高血压、肺动脉高压等心血管疾病均可导致患者血清 BNP 水平异常升高,且疾病严重程度均与 BNP 水平表现出一定的相关性^[10]。VEGF 是目前发现的作用及特异性最强的内源性血管内皮生长因子。研究表明,VEGF 可以促进内皮细胞增殖和迁移、促进内皮间胶原酶的表达、增加血管通透性,并可导致纤维蛋白沉积^[11]。TGF- β_1 则具有调节成纤维细胞、平滑肌细胞和内皮细胞的增殖的作用,同时也是 VEGF 的增效剂。本研究中,研究组血清 BNP、VEGF 及 TGF- β_1 水平均显著高于对照组,符合 Yin 等^[12]的报道,表明左向右分流型先天性心脏病患者存在血清 BNP、VEGF 及 TGF- β_1 的异常升高。这主要由于左向右分流型先天性心脏病患者心脏缺损部位有大量的血液从左向右分流,导致右心室前负荷增加,从而心室肌细胞 BNP 合成分泌增加,以起到利尿、排钠和降低血容量的代偿作用^[13]。同时患者肺循环血量、肺部组织灌流量增加,过多的血液灌注会导致肺血管内皮细胞损伤、增生,促使肺血管发生重构,并诱导肺血管内皮细胞合成分泌 VEGF 及 TGF- β_1 ,使其水平异常升高。同时本研究中,随 PASP 升高各组患者血清 BNP、VEGF 及 TGF- β_1 水平均呈升高趋势。Pearson 相关性分析结果也表明,先天性心脏病伴肺动脉高压患者血清 BNP、VEGF 及 TGF- β_1 水平与 PASP 呈正相关。提示血清 BNP、VEGF 及 TGF- β_1 水平与 PASP 和患者疾病严重程度有关。TGF- β_1 是 VEGF 重要的上游分子,其可以通过诱导 VEGF 表达,促进血管内皮细胞增生、组织重构和纤维化形成,从而在多种疾病的发生、发展中起到重要作用^[14]。BNP 的合成分泌除受到右心室前负荷影响外,还受到心肌血管的生成及纤维化的影响。本研究中患者血清 BNP、VEGF 及 TGF- β_1 水平升高,主要与 PASP 升高、血管内皮细胞损伤和右心室前负荷增加有关。同时先天性心脏病伴肺动脉高压患者血清 BNP、VEGF 与 TGF- β_1 呈正相关,笔者认为可能与 TGF- β_1 相关的多种信号通路异常激活有关,但其具体机制有待进一步研究证实。研究结果也提示临床上可以通过对血清 BNP、VEGF 及 TGF- β_1 的检测为左向右分流型先

天性心脏病的诊断和预后判断提供参考依据。同时针对 BNP、VEGF 及 TGF- β_1 开展靶向治疗的研究也可能为先天性心脏病的辅助治疗提供新的方向。

综上所述,左向右分流型先天性心脏病存在血清 BNP、VEGF 及 TGF- β_1 异常升高,三者与 PASP 呈正相关。临床上可通过对患者血清 BNP、VEGF 及 TGF- β_1 进行检测,为左向右分流型先天性心脏病的诊断和预后判断提供参考。

参考文献

- [1] 谢艳丽,王涛.多巴酚丁胺联合美罗培南对先天性心脏病合并心衰肺炎患儿血清 BNP、IGF-1、IGFBP-3、TNF- α 、IL-6 及 hs-CRP 的影响[J].海南医学院学报,2017,23(12):1664-1667.
- [2] Li X, Qiu J, Pan M, et al. Correlation between congenital heart disease complicated with pulmonary artery hypertension and circulating endothelial cells as well as endothelin-1 [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(9): 10743-10751.
- [3] 田晓瑜,王晓宁,陈惠芬,等.儿童先天性心脏病手术前后血浆脑钠肽的变化[J].河北医药,2014,36(2):168-171.
- [4] Wintermark P, Lechpammer M, Kosaras B, et al. Brain perfusion is increased at term in the white matter of very preterm newborns and newborns with congenital heart disease: does this reflect activated angiogenesis? [J]. Neuropediatrics, 2015, 46(5): 344-351.
- [5] Shiina Y, Niwa K. Cardio-ankle vascular index (CAVI) and plasma transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) level correlate with aortopathy in adults with repaired tetralogy of fallot [J]. Pediatr Cardiol, 2017, 38(2): 338-343.
- [6] 中国医师学会心血管内科医师分会.2015 年先天性心脏病相关性肺动脉高压诊治中国专家共识[J].中国介入心脏病学杂志,2015,23(2):61-69.
- [7] 陈刚,李红霞,张晓晓,等.高压氧与术前前列地尔联合治疗先天性心脏病伴重度肺动脉高压的临床效果分析[J].现代生物医学进展,2016,16(33):6549-6552.
- [8] Marukawa Y, Sato S, Tanaka T, et al. Evaluating low-kV dual-source CT angiography by high-pitch spiral acquisition and iterative reconstruction in pediatric congenital heart disease patients [J]. Acta Med Okayama, 2017, 71(5): 407-412.
- [9] 郭俊晓,张玉龙,刘志平,等.先天性心脏病伴不同程度肺动脉高压患儿血浆脑钠肽及氨基末端脑钠肽前体的变化[J].中国医药,2015,10(11):1577-1579.
- [10] Miyamoto K, Takeuchi D, Inai K, et al. Prognostic value of multiple biomarkers for cardiovascular mortality in adult congenital heart disease: comparisons of single-/two-ventricle physiology, and systemic morphologically right/left ventricles [J]. Heart Vessels, 2016, 31(11): 1834-1847.
- [11] 赵延恕,冯莉莉,吕小玲,等.成人先天性心脏病伴肺动脉高压患者血浆 VEGF 与 TGF- β_1 浓度变化的相关研究[J].医学临床研究,2013,15(11):2154-2157.
- [12] Yin HL, Luo CW, Dai ZK, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor, inducible nitric oxide synthase, and endothelin-1 expression correlates with angiogenesis in congenital heart disease [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2016, 32(7): 348-355.
- [13] 王晓宁,杨士斌,田晓瑜,等.C-反应蛋白与 B 型钠尿肽评估先天性心脏病肺部感染患儿心功能的临床研究[J].中华医院感染学杂志,2014,24(5):1263-1264,1278.
- [14] Lewandowski SL, Janardhan HP, Trivedi CM. Histone deacetylase 3 coordinates deacetylase-independent epigenetic silencing of transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) to orchestrate second heart field development [J]. J Biol Chem, 2015, 290(45): 27067-27089.

(收稿日期:2017-11-10)