

Changes of Pulmonary Function and Serum Markers Expression in Asthmatic Children with Pulmonary Hypertension

Yanqun Liang

Department of Pediatrics, School of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: 1030920988@qq.com

Received: Jun. 1st, 2020; accepted: Jun. 24th, 2020; published: Jul. 1st, 2020

Abstract

Objective: To investigate the changes of pulmonary function and serum inflammatory factors in asthmatic children with pulmonary arterial hypertension. **Methods:** To study the changes of pulmonary function and serum markers in asthmatic diseases with pulmonary hypertension in children. **Methods:** 90 cases of asthmatic diseases were selected in respiratory department between September 2017 and April 2019. According to the systolic pressure of pulmonary artery was ≥ 25 mmhg or not, the children were divided into 30 cases of PAH group and 60 cases of non pulmonary arterial hypertension group. The lung function was measured by tidal inhalation, and compared minute volume, tidal volume per-kilogram, the ratio of inspiratory time to expiration time, the ratio of time to peak tidal expiratory flow to total expiratory time, the ratio of volume to peak expiratory flow to total expiratory volume between two group compared Serum CRP, SAA and D-dimer and Brain natriuretic peptide, and Procalcitonin between the two groups. **Results:** The levels of MV, VT/kg, Ti/TE, TpTe/TE and vptef/VE in the pulmonary arterial hypertension group were lower than those of the non pulmonary arterial hypertension group ($P < 0.05$). The levels of PCT and BNP in pulmonary arterial hypertension group were higher than those of non pulmonary arterial hypertension group ($P < 0.05$). **Conclusion:** There are different degrees of small airway obstruction in asthmatic diseases. The degree of pulmonary function decline in pulmonary arterial hypertension group was more obvious than that in non pulmonary arterial hypertension group. The levels of serum inflammatory factors (PCT, BNP) in the pulmonary arterial hypertension group were significantly higher than those in the non pulmonary arterial hypertension group.

Keywords

Asthmatic Disease, Pulmonary Arterial Hypertension, Pulmonary Function, C-Reactive Protein, Serum Amyloid A, Procalcitonin, Brain Natriuretic Peptide, D-Dimer

喘息性疾病继发肺动脉高压患儿肺功能及血清标志物水平变化的研究

梁彦群

青岛大学医学部儿科系, 山东 青岛
Email: 1030920988@qq.com

收稿日期: 2020年6月1日; 录用日期: 2020年6月24日; 发布日期: 2020年7月1日

摘要

目的: 探讨喘息性疾病继发肺动脉高压患儿肺功能及血清标志物水平变化的研究。方法: 选取我院2017-09至2019-04间住院部收治的90例喘息性疾病患儿, 根据是否合并肺动脉高压将患儿分为肺动脉高压组和非肺动脉高压组, 分别纳入30例和60例患儿。对两组患儿肺功能: 分钟通气量(minute volume, MV)、公斤潮气量(tidal volume per kilogram, VT/kg)、吸呼比[the ratio of inspiratory time (TI) to expiration time (TE), TI/TE]、达峰时间[the ratio of time to peak tidal expiratory flow (TPEF) to total expiratory time (TE), TPEF/TE]、达峰容积比[the ratio of volume to peak expiratory flow (VPEF) to total expiratory volume (VE), VPEF/VE]进行检测和比较。对两组患者的血清C-反应蛋白、血清淀粉样蛋白A、降钙素原、脑尿钠肽、D-二聚体进行检测和比较。结果: 肺动脉高压组MV、VT/Kg、TI/TE、TPEF/TE、VPEF/VE水平低于非肺动脉高压组且差异均有统计学意义($P < 0.05$)。肺动脉高压组降钙素原、脑尿钠肽水平高于非肺动脉高压组且差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 喘息性疾病均存在不同程度小气道阻塞障碍。肺动脉高压组肺功能下降程度比非肺动脉高压组改变明显, 肺动脉高压组的肺功能下降程度显著。肺动脉高压组降钙素原、脑尿钠肽、D-二聚体水平明显高于非肺动脉高压组, 某些生物学标记物水平与肺高压的发病风险和病情进展存在相关性。

关键词

喘息性疾病, 肺动脉高压, 肺功能, C-反应蛋白, 血清淀粉样蛋白A, 降钙素原, 脑尿钠肽, D-二聚体

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

儿童喘息性疾病是一种综合性呼吸系统疾病, 主要以反复咳嗽、喘息为临床表现, 具有起病急、病因复杂、不易康复等特点。常见有支气管肺发育不良, 儿童哮喘、喘息性支气管炎、毛细支气管炎等疾病。喘息性疾病发生率逐年升高, 反复喘息可导致不同程度的缺氧, 使肺血管痉挛, 肺循环阻力增高, 最终导致肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH) [1]。肺动脉高压加重右心室后负荷, 导致右心室充盈压力增高, 心肌细胞变性, 心室细胞壁增厚及纤维化形成, 从而影响右心室收缩及舒张功能, 对儿童造成严重危害[2]。肺动脉高压在儿童时期不同年龄段均可发病, 是一种严重威胁儿童健康的恶性心

血管疾病。国外一项研究证实，儿童 PAH 患病率 3.7/百万[3]。儿童 PAH 临床特征、体征不典型，早期不易被发现，一旦出现明显临床表现，病情往往发展到比较严重的程度，且病情进展快，预后很差。本研究探讨喘息性疾病继发肺动脉高压患儿肺功能及血清炎症因子水平变化的研究，现报告如下。

2. 资料与方法

2.1. 资料

选取我院 2017~09 至 2019~04 间住院部收治的 90 例喘息性疾病患儿，其中男 48 例，女 42 例，年龄 2 个月~4 岁，平均年龄(1.35 ± 0.65)岁，体质量(11.6 ± 1.2) kg，身高(81 ± 5.6) cm，均排除营养不良、发育畸形及器质性病变等疾病。应用多普勒超声检查测定纳入患儿的肺动脉收缩压(Pulmonary artery systolic pressure, PASP)，当肺动脉收缩压 ≥ 25 mmHg 的患儿判定肺动脉高压[4]，根据是否合并肺动脉高压将患儿分为肺动脉高压组(30 例)和非肺动脉高压组(60 例)。肺动脉高压组，男 17 例，女 13 例，年龄 2 个月~4 岁，平均年龄(1.25 ± 0.51)岁，儿童哮喘 3 例、喘息性支气管炎 10 例、毛细支气管炎 12 例，支气管肺发育不良 5 例；非肺动脉高压组，男 31 例，女 29 例，年龄 3 个月~4 岁，平均年龄(1.45 ± 0.42)岁，儿童哮喘 8 例、喘息性支气管炎 17 例、毛细支气管炎 25 例，支气管肺发育不良 10 例。两组患儿在性别、年龄等一般资料间的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。

2.2. 检查方法

2.2.1. 肺功能测定

常规测量体质量、身高，采用潮气吸入法进行肺功能检测。检查时患儿取半仰卧位，充分开放气道，面罩罩住口鼻，通过流速传感器测得流速-容量指标，选取 5 次，最佳检测结果，并取平均值。每例患儿至少检测 2 次，确认数据准确性，记录各项参数。

2.2.2. 血清炎症因子测定

入院 24 小时内采集患儿静脉血，应用胶体金技术对血清 CRP、SAA 水平进行测定及比较，应用全自动血凝仪对血浆 D-D 水平进行测定和比较，应用电致化学发光法对 BNP、PCT 水平进行测定和比较。

2.2.3. 超声多普勒测定 PASP

利用瓣膜反流压差估测法测量 PASP，彩色多普勒显示最大三尖瓣返流速度。调整探头角度和连续多普勒取样线使之与射流方向保持一致，测量三尖瓣最大返流速度。并根据简化伯努利方程计算 Δp ，并进一步估测 PASP ($\Delta p = 4v^2$ ，其中 v 为三尖瓣最大返流速度； $PASP = RAP + \Delta p$ ，其中 RAP 为右房压) [4]。

2.3. 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件处理，计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示，两组间比较采用 t 检验判断其差异显著性，计数资料用率(%)表示，采用 χ^2 检验，以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义， $P < 0.01$ 为差异有显著统计学意义。

3. 结果

3.1. 肺功能测定结果

肺动脉高压组与非肺动脉高压组肺功能测定指标分钟通气量(MV)、公斤潮气量(VT/kg)、吸呼比(TI/TE)、达峰时间(TPEF/TE)、达峰容积比(VPEF/VE)结果，肺动脉高压组 MV、VT/kg、TI/TE、TPEF/TE、VPEF/VE 指标水平较非肺动脉高压组均偏低，且差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表 1。

Table 1. Comparison of pulmonary function between children with and without pulmonary hypertension ($\bar{X} \pm s$)**表 1.** 肺动脉高压组与非肺动脉高压组患儿肺功能比较($\bar{X} \pm s$)

组别	例数	MV (L/min)	VT/kg (ml/kg)	TI/TE (%)	TPEF/TE (%)	VPEF/VE (%)
肺动脉高压组	30	2.12 ± 0.51	7.01 ± 1.50	0.66 ± 0.07	16.72 ± 0.96	20.29 ± 2.21
非肺动脉高压组	60	2.43 ± 0.39	8.31 ± 0.54	0.73 ± 0.05	27.57 ± 1.61	28.61 ± 1.07
<i>t</i>		-3.15	5.92	-4.25	-39.97	-24.20
<i>p</i>		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

3.2. 血清炎症因子测定结果

肺动脉高压组与非肺动脉高压组指标 PCT、D-D、BNP 测定水平较非肺动脉高压组均偏高，且差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表 2。

Table 2. Comparison of serum inflammatory factors in children with and without pulmonary hypertension ($\bar{X} \pm s$)**表 2.** 肺动脉高压组与非肺动脉高压组患儿血清炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	例数	CRP (mg/L)	SAA (mg/L)	PCT (ng/ml)	D-D (mg/L)	BNP (pg/ml)
肺动脉高压组	30	9.19 ± 8.33	34.65 ± 18.03	0.57 ± 0.56	1.53 ± 1.38	374.77 ± 199
非肺动脉高压组	60	8.33 ± 5.77	27.59 ± 14.97	0.38 ± 0.21	0.47 ± 0.21	84.72 ± 48.02
<i>t</i>		0.601	1.85	3.01	4.19	2.84
<i>p</i>		$P > 0.05$	$P > 0.05$	0.00	0.00	0.00

儿童哮喘、喘息性支气管炎、毛细支气管炎、支气管肺发育不良与肺动脉高压发生率比较，无统计学意义($P > 0.05$)见表 3。

Table 3. Comparison of incidence of asthma, asthmatic bronchitis, bronchiolitis, bronchopulmonary dysplasia pulmonary hypertension in children (X^2)**表 3.** 儿童哮喘、喘息性支气管炎、毛细支气管炎、支气管肺发育不良肺动脉高压发生率比较(X^2)

组别	肺动脉高压组	非肺动脉高压组	合计	发生率/%
哮喘	3	8	11	27
喘息性支气管炎	10	17	27	37
毛细支气管炎	12	25	37	48
支气管肺发育不良	5	10	15	33
合计	30	60	90	33

4. 讨论

PAH 是一组由不同发病机制导致的以肺血管阻力持续增加为特征的临床病理生理综合征。目前 PAH 定义为：海平面安静状态下，右心导管检测肺动脉平均压 > 25 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)，或运动状态下时平均肺动脉压 > 30 mmHg，且毛细血管压或左心室舒张末压 < 15 mmHg，且肺血管阻力 > 3 Wood 单位[5]。PAH 引起肺血管内皮细胞损伤、增生及功能异常引起肺血管壁重构，严重影响心肺功能[6]。PAH 是各类心肺疾病最常见且严重的并发症之一，临床效果治疗欠佳，通过简便、无创的检查方法，早期筛查肺动脉高压患儿，使能够早发现、早诊断、早治疗，从而提高患儿生活质量。

小儿喘息性疾病的临床诊断: 1) 有明显的平滑肌痉挛, 高调的哮鸣音。频繁咳嗽、气促、喘息、胸闷, 日间或夜间咳喘明显, 呼气时间延长; 2) 应用糖皮质激素反应较好, 舒张支气管效果显著; 3) 该病临床症状不显著, 因此诊断方便较困难, 若患儿肺部闻及哮鸣音, 可结合实际情况使用舒张支气管试验协助诊断: I) 使喘息患儿吸入 β_2 速效激动雾化剂或气雾喷雾剂; II) 注射 0.1% 肾上腺素 0.01 ml/kg, 剂量 ≤ 0.3 ml/次, 以上试验完成后, 患儿可在 15~30 分钟内喘息症状得到缓解, 可表明哮鸣音为阳性。潮气肺功能检测是目前能敏感反应婴幼儿肺通气功能变化的常用操作。各参考指标依据 2016 年发布的儿童肺功能系列指南(潮气呼吸肺功能) [7]。喘息患儿由于气道狭窄, 粘液分泌增多及气道壁增厚常引起呼气性呼吸困难。而潮气肺功能检测能客观评估喘息患儿气道阻塞特征从而协助临床喘息性疾病的诊断[8]。本研究表明肺动脉高压组 MV [(2.12 \pm 0.51) L/min]、VT/kg [(7.01 \pm 1.50) ml/kg]、TI/TE [(0.66 \pm 0.07)%]、TPEF/TE [(16.72 \pm 0.96)%]、VPEF/VE [(20.29 \pm 2.21)%] 指标水平较非肺动脉高压组均偏低, 且差异有统计学意义($P < 0.05$)。参照潮气肺功能指南儿童正常吸呼比为 0.67~1.00, 喘息患儿呼气性气流受限导致呼气相延长, 吸呼比降低。本研究示肺动脉高压组患儿吸呼比较正常参考值低。外国学者认为 TPEF/TE 及 VPEF/VE 是反映呼吸道(小气道)阻塞的主要指标, 阻塞越重, 比值越低[4] [9]。本研究潮气呼吸功能结果也显示, 肺动脉高压组小气道阻塞明显。国内学者认为喘息性疾病患儿急性发作期, 喘息症状越重, 肺功能越差, 更易发生 PAH [10]。

B 型脑钠肽(Brain natriuretic peptides, BNP)主要是由心室肌细胞合成与分泌的一种肽类心源性激素 [11]。NT-proBNP 是在 BNP 生成过程中产生的无活性肽类残片, 且与 BNP1:1 生成并存在于血循环中, 它含量较高, 半衰期长, 浓度相对稳定, 敏感性较高具有阴性预测价值[12]。Leuchte 等[13]发现, 血浆 NT-proBNP 水平可作为肺部疾病中评估肺动脉压水平的参考指标。也有研究表明血浆 NTproBNP 水平与 PASP 成正相关, 与右室功能障碍的严重程度相关[14]。国内外文献均有报道, 血浆 BNP 浓度与肺动脉高压成正相关, BNP 能独立预测肺动脉高压并且成为临床上评估肺动脉压水平的非创伤性参数。BNP 具有扩血管、降压、抑制交感神经活性、改善内皮功能等作用。BNP 不易受肾功能、年龄及外界因素影响, 当心肌受损后, BNP 的合成迅速增加, 且与左室功能有良好的相关性, 可直接反应心功能状态[15]。本研究表明肺动脉高压组 BNP [374.77 \pm 199 (pg/ml)] 水平较非肺动脉高压组偏高, 且差异有统计学意义($P < 0.05$)。D-D 是经过纤溶酶水解后产生的一种特异性降解产物。近年来, 国内有学者主张 Geneva 量表与 D-D 水平等联合用于慢阻肺继发严重并发症及肺栓塞的早期筛查[16]。Lee C. W.等[17]研究表明, 肺动脉高压组患者与对照组相比, D-D 水平明显升高。还有研究证实慢阻肺继发肺动脉高压患者中, 血浆 D-D 水平较非肺动脉高压组偏高, 且 D-D 水平与 PASP 呈正相关。本研究证实肺动脉高压组 D-D 水平较非肺动脉高压组均偏高, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。PCT 是一种有甲状腺分泌的糖蛋白, 是降钙素的前肽, 不受体内激素水平影响, 在体内外稳定好, 且其灵敏度较高, 目前已作为评估呼吸道疾病严重程度指标广泛应用于临床。正常人 PCT 水平往往低于 0.1 ug/L, 感染状态下由于内毒素、细菌产物刺激使 PCT 升高, 且已经成为预测细菌感染、指导临床抗生素应用的一个指南[18]。本研究表明肺动脉高压组 PCT 水平较非肺动脉高压组偏高。黄海忠等[19]研究表明, 婴幼儿喘息性疾病急性发作期存在肺高压和右心功能障碍, 喘息程度越重, 变化越明显。本研究表明儿童哮喘、喘息性支气管炎、毛细支气管炎、支气管肺发育不良与肺动脉高压发生率比较, 无统计学意义($P > 0.05$)。本研究结果与之相一致。喘息疾病患儿 PaO₂、SaO₂ 明显降低, PaCO₂ 则明显升高, 提示存在缺氧, PaCO₂ 水平越高, 缺氧程度越严重, 肺动脉平滑肌增殖、血管壁增厚及小动脉机化程度越严重, 肺高压程度越严重, 右心肥厚程度越严重, 预后越差[19] [20]。

本组研究结果与文献相似, 研究组存在不同程度小气道阻塞障碍, 肺动脉高压组肺功能指标均有显著下降。其中 TPEF/TE 与 VPEF/VE 是反映呼吸道受损程度的重要指标, 该方法安全无创, 简单易行, 是评价婴幼儿呼吸功能较可靠、敏感的参考指标。肺动脉高压组 PCT、D-D、BNP 测定水平较非肺动脉

高压组均偏高,可作为反映患儿病情进展的参考指标。儿童 PAH 临床表现非特异,早期不易被发现。选取简便、无创,准确度高的方法来筛查肺动脉高压,以指导临床早期发现、早期诊断、早期治疗,为改善患儿心肺功能提供参考依据。

声 明

本研究经青岛市妇女儿童医院医学伦理委员会同意,由患儿家长签署告知书。

参考文献

- [1] 白波, 陈波, 李广洪. 血清缺氧诱导因子-1 α 、血管内皮生长因子、内皮素-1 水平变化与新生儿缺氧性肺动脉高压的相关性研究[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2018, 14(6): 54-60.
- [2] 范文文, 王文棣, 王金菊. 儿童肺高压与呼吸系统相关疾病的研究进展[J]. 中国小儿急救医学, 2015(9): 633-636.
- [3] Fraisse, A., Jais, X., Schleich, J.M., et al. (2010) Characteristics and Prospective 2-Year Follow-Up of Children with Pulmonary Arterial Hypertension in France. *Archives of Cardiovascular Diseases*, **103**, 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2009.12.001>
- [4] 王文棣, 范文文, 王金菊, 等. 儿童喘息性疾病肺动脉高压筛查及其与肺功能的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(16): 1231-1234.
- [5] Serdar, K. and Ayhan, P. (2017) A Review of Pediatric Pulmonary Hypertension with New Guidelines. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **47**, 375-380. <https://doi.org/10.3906/sag-1605-172>
- [6] Schannwell, C.M., Steiner, S. and Strauer, B.E. (2007) Diagnostics in Pulmonary Hypertension. *Journal of Physiology & Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, **58**, 591-602.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组肺功能协作组. 《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺功能系列指南(四): 潮气呼吸肺功能[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(21): 1617-1621.
- [8] Ioan, I., Varechova, S., Schweitzer, C., et al. (2015) A Systematic Review of Lung Function Testing in Asthmatic Young Children. *Pneumologia*, **64**, 8-12.
- [9] Wang, Y., Hao, C., Chi, F.F., et al. (2015) Clinical Characteristics of Protracted Bacterial Bronchitis in Chinese Infants. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 13731. <https://doi.org/10.1038/srep13731>
- [10] Kompare, M. and Weinberger, M. (2012) Protracted Bacterial Bronchitis in Young Children: Association with Airway Malacia. *The Journal of Pediatrics*, **160**, 88-92. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.06.049>
- [11] Lisy, M. and Babal, P. (2007) Brain Natriuretic Peptide—The Biological Marker in the Diagnosis of Overt Congestive Heart Failure and Myocardial Ischemia. *Bratislavské Lekárske Listy*, **108**, 170.
- [12] Lee, H., Kim, S., Lim, Y., et al. (2013) Nutritional Status and Disease Severity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Archives of Gerontology and Geriatrics*, **56**, 518-523. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2012.12.011>
- [13] Leuchte, H.H., Neurohr, C., Baumgartner, R., et al. (2013) Brain Natriuretic Peptide and Exercise Capacity in Lung Fibrosis and Pulmonary Hypertension. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, **170**, 360. <https://doi.org/10.1164/rccm.200308-1142OC>
- [14] 李运泉, 李淑娟, 朱玲, 等. N 端脑利钠肽前体在儿童左向右分流先天性心脏病中评价肺动脉高压的价值[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(15): 199-200.
- [15] McLellan, J., Heneghan, C.J., Perera, R., et al. (2016) B-Type Natriuretic Peptide Guided Treatment for Heart Failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 12, CD008966. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008966.pub2>
- [16] 冯颖, 苏娴, 李群, 等. 修正 Geneva 量表及 D-二聚体对慢性阻塞性肺疾病急性加重合并肺血栓栓塞症的预测价值[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2014, 7(2): 34-37.
- [17] Lee, C.W., Huang, S.S. and Huang, P.H. (2012) Pulmonary Arterial Thrombosis in a Patient with an Atrial Septal Defect and Eisenmenger Syndrome. *Korean Circulation Journal*, **42**, 772-775. <https://doi.org/10.4070/kcj.2012.42.11.772>
- [18] 罗琼湘, 徐小强, 陈赞美, 等. 降钙素原在重症患者合并脓毒症早期诊断中的临床价值[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(11): 40-42.
- [19] 黄海忠, 李春华, 蓝惠荃. 婴幼儿喘息性疾病急性发作期肺动脉压及右心功能改变临床研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2012(8): 1095-1098.
- [20] 杨磊, 莫绪明, 尹宁, 等. 卡托普利对慢性缺氧所致大鼠肺动脉高压的影响及机制研究[J]. 中国循环杂志, 2013(s1): 41.