

NT-proBNP 在判断 ACS 患者冠状动脉病变程度和短期预后中的价值*

张 剑, 陆 齐[△]

(南通大学附属医院心内科, 江苏南通 226000)

[摘要] **目的** 通过检测急性冠状动脉综合征(ACS)患者血清 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)的水平变化,观察其对评估 ACS 患者冠状动脉病变严重程度和预后的诊断价值。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2014 年 12 月入住南通大学附属医院心内科 ACS 患者作为观察对象,其中,不稳定心绞痛患者 64 例,非 ST 段抬高性心肌梗死患者 46 例,急性 ST 段抬高性心肌梗死患者 22 例。将其分为高 NT-proBNP 组(≥ 474 pg/mL)和低 NT-proBNP 组(< 474 pg/mL),心脏超声检测并比较各组患者射血分数;冠状动脉造影术检测两组患者冠状动脉病变情况,血清学检测两组患者心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、C-反应蛋白(CRP)和 NT-proBNP,计算两组患者平均住院时间和心力衰竭、心源性休克发生率。**结果** ACS 患者血清 NT-proBNP 和射血分数呈负相关。高 NT-proBNP 组患者心力衰竭发生率和住院天数明显高于低 NT-proBNP 组;高 NT-proBNP 组在冠状动脉病变支数、冠状动脉狭窄度方面均高于低 NT-proBNP 组;高 NT-proBNP 组 TIMI 血流分级低于低 NT-proBNP 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** NT-proBNP 作为判断 ACS 患者冠状动脉病变程度和短期预后的可靠指标值得临床进一步推广。

[关键词] 急性冠状动脉综合征;N 端脑钠肽前体;冠状动脉狭窄**[中图分类号]** R541.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)36-5095-03

Value of NT-proBNP in predicting severity of coronary artery disease and prognosis in acute coronary syndrome*

Zhang Jian, Lu Qi[△]

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226000, China)

[Abstract] **Objective** To assess the in-hospital prognostic value of NT-proBNP in patients with acute coronary syndrome (ACS) and its relation to the severity and prognosis of coronary artery disease. **Methods** Totally 132 consecutive patients with ACS in Affiliated Hospital of Nantong University from January 2013 to December 2014 were collected in this study, in which 64 patients with unstable angina(UA), 46 patients with non-ST segment elevation myocardial infarction(NSTEMI), and 22 patients with ST segment elevation myocardial infarction(STEMI). Patients were divided into two high NT-proBNP group (NT-proBNP ≥ 474 pg/mL) and low NT-proBNP group (NT-proBNP < 474 pg/mL). Ejection fraction were detected and compared between the two groups, coronary artery disease were detected by coronary angiography. cTnI, CK-MB, CRP and NT-proBNP were detected by serological, and the average length of hospital stay and heart failure, cardiac shock incidence were calculated. **Results** There was a significant negative correlation between NT-proBNP and ejection fraction. Incidence of heart failure and duration of hospital stay in high NT-proBNP group were significantly higher than in low NT-proBNP group; The number of coronary vessels affected, severity of stenosis and proximal left anterior descending artery(LAD) disease in high NT-proBNP group were higher than in low NT-proBNP group; TIMI flow grade was significantly lower in high NT-proBNP group than in low NT-proBNP group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** NT-proBNP is a valuable marker for predicting prognosis and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome.

[Key words] acute coronary syndrome; NT-ProBNP; coronary stenosis

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是临床上常见的危急重症,主要包括不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UA),非 ST 段抬高心肌梗死(non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)和 ST 段抬高性心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)^[1]。虽然 ACS 共同的病理基础均为冠状动脉粥样硬化斑块破裂所致急性血栓形成引起的心肌缺血,但 ACS 患者的临床表现各不相同。为了能有效地指导 ACS 的治疗,目前,国际上经常采取一些有效指标对 ACS 患者进行危险分层、预后评估和指导治疗,如心肌坏死标志物、ST 段改变幅度、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)甚至包括一些患者的一般临床资料,但这些指标敏感度不高。国外有研究证实血清肌钙蛋白 I(cTnI)小于 0.01

ng/mL 的冠心病患者中心血管危险事件发生率依然高达 9.5%^[2-4]。N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)是一种由心室肌细胞分泌的心脏神经激素,由脑钠肽(BNP)的前体氨基端酶切形成,与 BNP 相比半衰期长,检测灵敏度高。由于心室壁压力增大可以促进 NT-proBNP 分泌入血,现已被广泛用于判断心力衰竭严重程度、评估心力衰竭的治疗疗效和心力衰竭患者预后等^[5-6]。越来越多研究表明心肌缺血是促进 NT-proBNP 增高的另一重要因素。有研究证实 NT-proBNP 与包括 UA、NSTEMI 及 STEMI 在内的 ACS 患者短期预后发生心血管不良事件呈正相关^[7]。本研究旨在通过检测 ACS 患者 NT-proBNP 血清水平,探讨 NT-proBNP 血清水平与 ACS 患者冠状动脉病变程度和短期预后的关系,为探讨 NT-proBNP 在

ACS 危险分层和预后评估提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2013 年 1 月至 2014 年 12 月在南通大学附属医院心内科接受冠状动脉造影术的 ACS 患者 132 例为研究对象。其中,64 例为 UA 患者;46 例为 NSTEMI 患者;22 例为急性 STEMI 患者。检测患者血清 NT-proBNP,分为高 NT-proBNP 组(>474 pg/mL)和低 NT-proBNP 组(<474 pg/mL),其中,高 NT-proBNP 组患者 79 例,低 NT-proBNP 组患者 53 例。入选标准:符合中华医学会心血管病分会不稳定型心绞痛以及急性心肌梗死的诊断标准。排除标准:(1)合并扩张型心肌病、肺动脉高压、肥厚型心肌病、心脏瓣膜病、房颤等患者;(2)肝肾功能不全者;(3)合并肿瘤等其他严重疾病者。入选患者均签署知情同意书。比较两组患者一般临床资料,结果显示两组 ACS 患者在年龄、性别、体质量指数、心血管危险因素、病史和肾功能方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组 ACS 患者一般临床资料比较

项目	低 NT-proBNP 组 ($n=53$)	高 NT-proBNP 组 ($n=79$)	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	57.5 \pm 9.8	58.9 \pm 11.1	0.455
男[n (%)]	41(71.4)	52(65.8)	0.501
体质量指数 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	30.5 \pm 6.1	30.3 \pm 6.5	0.942
糖尿病[n (%)]	37(69.8)	54(68.4)	0.880
高血压[n (%)]	40(75.5)	61(77.2)	0.785
吸烟[n (%)]	29(54.7)	37(48.9)	0.662
高血脂症[n (%)]	49(92.5)	69(88.1)	0.701
心肌梗死史[n (%)]	13(24.5)	31(39.2)	0.314
心绞痛史[n (%)]	25(47.2)	47(59.5)	0.620
肌酐($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	102.8 \pm 67.8	128.1 \pm 86.3	0.166
肾小球滤过率 ($\bar{x}\pm s$,mL/min)	56.2 \pm 7.9	54.5 \pm 12.0	0.204

1.2 方法

1.2.1 冠状动脉造影和病变判断标准 两组患者在入院 24 h 内采用标准 Judkins 法行冠状动脉造影术检查,多个体位投照,造影结果由两名有经验的专业医师进行判断。采用国际通用的直径目测法确定冠状动脉病变程度:冠状动脉左前降支(LAD)、回旋支(LCX)、右冠状动脉(RCA)中任何一支狭窄大于 50%为有意义病变。根据狭窄病变的冠状动脉支数分为单支病变、双支病变及三支病变。对于左主干(LM)病变者,无论 LAD 及 LCX 有无病变均归为双支病变;若同时合并 RCA 病变则为三支病变。至少一支冠状动脉管腔狭窄程度超过 50%为异常,管腔狭窄小于 50%则判断为正常。

1.2.2 标本采集及检测方法

1.2.2.1 标本采集 受试对象在行冠状动脉造影当日和第 2 天晨起均抽取空腹静脉血 5 mL,血浆收集采用抗凝试管,3 000 r/min 离心 15 min 后取上清液,保存备用。

1.2.2.2 NT-proBNP 的测定 采用 ELISA 法定量测定 NT-proBNP 水平。检测试剂盒为 Roche 公司生产,严格按试剂盒说明书由专业人员操作,组内变异系数小于 5%,组间变异系数小于 10%。

1.2.2.3 血清 cTnI 测定 cTnI 使用 Nano-Checker 710 化学

发光仪测定(Nano-Checker 公司,美国),试剂盒由美国 Nano-Ditech 公司提供配套试剂。

1.3 心电图(ECG)和多普勒心脏超声检测 所有入选受试患者均常规行 ECG 和多普勒心脏超声检测。多普勒心脏超声检测采用美国 GE 公司 Vivid-7 超声诊断仪,进行标准长轴切面、短轴切面、心尖二腔观和四腔观切面扫描,取 3 次检测结果计算平均值。射血分数(EF)的测定采用辛普森法。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析。所有计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间两个样本的均数比较采用 t 检验,多个样本的均数比较采用方差分析,相关性检验采用 Spearman 相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 ECG 比较 低 NT-proBNP 组患者 ST 段异常占 37.7%,低于高 NT-proBNP 组患者的 44.3%,但差异无统计学意义($P>0.05$);低 NT-proBNP 组患者 T 波异常占 37.7%,低于高 NT-proBNP 组患者的 68.4%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者 ECG 结果比较[n (%)]

项目	低 NT-proBNP 组 ($n=53$)	高 NT-proBNP 组 ($n=79$)	P
ST 段异常	20(37.7)	35(44.3)	0.105 0
T 波异常	20(37.7)	54(68.4)	0.001 3

2.2 两组患者心肌损伤标记物比较 血清学检测两组患者心肌损伤标记物,结果显示两组患者的 CRP、cTnI 和肌酸激酶同工酶(CK-MB)间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 两组患者心肌损伤标记物比较($\bar{x}\pm s$)

项目	低 NT-proBNP 组 ($n=53$)	高 NT-proBNP 组 ($n=79$)	P
CRP(mg/dL)	18.5 \pm 16.2	17.9 \pm 24.0	0.672
cTnI(ng/mL)	1.1 \pm 1.2	3.4 \pm 2.4	0.268
CK-MB(ng/mL)	245.7 \pm 126.5	212.6 \pm 115.9	0.769

2.3 两组患者冠状动脉病变程度比较 行冠状动脉造影术比较两组 ACS 患者冠状动脉病变程度,结果显示高 NT-proBNP 组患者冠状动脉病变支数(1.96 \pm 1.06)支,多于低 NT-proBNP 组患者的(1.68 \pm 1.11)支($P<0.05$);高 NT-proBNP 组患者病变冠状动脉狭窄度为(71.1 \pm 12.4)%,高于低 NT-proBNP 组患者的(41.2 \pm 15.9)%($P<0.05$);高 NT-proBNP 组患者 TIMI 血流分级为(0.81 \pm 0.61),低于低 NT-proBNP 组患者的(1.15 \pm 0.95),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.4 两组患者射血分数比较 比较两组患者的射血分数,结果显示高 NT-proBNP 组患者平均射血分数为(36.8 \pm 11.5)%,低于低 NT-proBNP 组患者的(45.8 \pm 7.9)%,差异有统计学意义($P=0.005$)。

2.5 射血分数与 Nt-proBNP 相关性分析 将入选 ACS 患者按射血分数分成 3 组:高射血分数组(>50);中射血分数组($>40\sim\leq 50$)和低射血分数组(≤ 40)。比较 3 组 ACS 患者 NT-proBNP,结果显示,高射血分数组患者 Nt-proBNP 为(321.6 \pm 78.9)pg/mL,中射血分数组为(726.2 \pm 108.9)pg/mL,低射血分数组为(1 256.3 \pm 133.1)pg/mL;两两比较差异有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析 ACS 患者的射血分数

与 NT-proBNP 水平呈负相关($r = -0.8425, P < 0.05$)。

表 4 两组患者冠状动脉造影结果比较

项目	低 NT-proBNP 组 (n=53)	高 NT-proBNP 组 (n=79)	P
LAD[n(%)]	35(66.03)	65(82.28)	0.034
LCX[n(%)]	19(35.8)	39(49.4)	0.372
RCA[n(%)]	22(41.5)	46(58.2)	0.166
单支病变[n(%)]	14(26.4)	20(25.3)	0.722
双支病变[n(%)]	22(41.5)	27(34.2)	0.142
三支病变[n(%)]	9(17.0)	25(31.6)	0.122
平均病变支数($\bar{x} \pm s$, 支)	1.68 ± 1.11	1.96 ± 1.06	0.004
狭窄度($\bar{x} \pm s$, %)	41.2 ± 15.9	71.1 ± 12.4	0.039
LAD 近端病变[n(%)]	33(62.3)	54(68.3)	0.724
LAD 远端病变[n(%)]	6(11.3)	5(6.3)	0.212
TIMI 血流分级($\bar{x} \pm s$)	1.15 ± 0.95	0.81 ± 0.61	0.039
堵塞[n(%)]	8(15.2)	9(11.4)	0.405

2.6 两组患者预后比较 比较两组患者短期预后,结果显示高 NT-proBNP 组患者心力衰竭发生率为 16.2%,高于低 NT-proBNP 组患者的 3.8% ($P < 0.05$);高 NT-proBNP 组患者心源性休克发生率为 7.6%,与低 NT-proBNP 组患者间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。高 NT-proBNP 组患者平均住院时间为(13.6 ± 6.5)d,高于低 NT-proBNP 组患者的(7.1 ± 4.5)d($P < 0.01$),见表 5。

表 5 两组患者短期预后比较

项目	低 NT-proBNP 组	高 NT-proBNP 组	P
心力衰竭[n(%)]	2(3.8)	12(16.2)	0.03
心源性休克[n(%)]	1(1.9)	6(7.6)	0.05
住院天数($\bar{x} \pm s$, d)	7.1 ± 4.5	13.6 ± 6.5	0.003

3 讨论

对 ACS 患者进行危险分层和预后评估可以及时有效进行诊疗,从而减少各种心血管不良事件的发生。许多临床研究证实 BNP 和 NT-proBNP 可以独立有效地评估冠心病患者的预后,并且与再发心肌梗死或心力衰竭的发生率密切正相关^[8]。NT-proBNP 作为 BNP 前体(proBNP)无活性产物较活性产物 BNP 更稳定存在于血浆之中。本研究发现高 NT-proBNP 组患者的冠状动脉病变支数和管腔狭窄度均高于低 NT-proBNP 组患者。众所周知,ACS 的病理基础是冠状动脉粥样硬化、斑块破裂所致急性血栓形成引起的心肌缺血。心肌缺血可以引起心室壁的张力增高,进而促进 NT-proBNP 的分泌增加。Omland 等^[9]证实低氧血症可导致离体鼠心肌细胞 BNP 和 NT-proBNP 分泌水平增高。作者推测 ACS 患者血浆 NT-proBNP 水平可能与冠状动脉的供血范围相关,病变支数越多,冠状动脉越狭窄,心肌的供血越少,缺血就越严重。因为,NT-proBNP 的分泌主要依靠心室肌扩张和压力过负荷来实现。冠状动脉多支病变时导致左心室绝大部分心室肌甚至包括部分右心室肌缺血,心室壁张力增加,从而激发心肌细胞大量合成 BNP 和 NT-proBNP。此外,心肌缺血亦可以导致心肌收缩力下降,引起交感神经兴奋和激活 RAS 系统最终引起 BNP 等神经激素因子的合成和释放增加^[10-11]。本研究发现高 NT-proBNP 组患者的射血分数明显低于低 NT-proBNP 组患者,

相关性分析显示血清 NT-proBNP 水平与患者射血分数呈负相关。一些炎症因子的负性肌力作用可能进一步加剧了 NT-proBNP 的释放,因为,ACS 患者冠状动脉内不稳定斑块可以导致微循环栓塞,激活局部炎症反应,激活具有负性作用的炎症因子如 TNF- α , MCP-1 和 IL-6 等。此外,有证据显示 IL-6 可以正调控 BNP 基因表达,进而促进 NT-proBNP 分泌^[12]。本研究发现高 NT-proBNP 组患者体内反映炎症状态的 CRP 高于低 NT-proBNP 组患者。因此,血液循环中 NT-proBNP 水平可以直接反映心肌缺血和炎症状态的程度,也就是冠状动脉病变的严重程度。

另外,ACS 患者血清 NT-proBNP 水平可以反映冠心病患者短期预后,高 NT-proBNP 患者有潜在的心力衰竭、心源性猝死的可能。本研究发现高 NT-proBNP 组患者的心力衰竭发生率和住院天数高于低 NT-proBNP 组患者。已有研究认为 NT-proBNP 水平是独立的预测 STEMI 患者短期和长期死亡事件发生的有效指标。作者推测 NT-proBNP 可以评估 ACS 患者短期预后的原因可能与肾功能有关,因为肾功能是影响 NT-proBNP 水平的最重要因素,一方面,NT-proBNP 主要通过肾脏代谢,肾功能减退时肾脏清除 NT-proBNP 能力降低;另一方面,肾功能减退会加重心室肌负荷,这会促进 NT-proBNP 分泌增加。流行病学调查研究表明 NT-proBNP 更高的患者更可能伴随心功能不全、肾功能不全等全身系统疾病^[13]。今后应加大样本量,延长随访时间,进行 NT-proBNP 与 ACS 危险分层、短期和长期预后评价的相关研究,以期早期发现高危患者,并及时制订恰当的治疗方案。

参考文献

- [1] 李崇剑,高润霖,杨跃进,等.易损斑块的病理生理机制及其检测的研究进展[J].中华心血管病杂志,2004,32(6):93-96.
- [2] Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(3): 437-445.
- [3] Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2007, 28(13): 1598-1660.
- [4] Chinese Coordinating Center of ASIA Registry. The clinical characteristics of acute coronary syndrome in China [J]. Chin Med J, 2002, 115: 1123-1126.
- [5] Cakir Z, Saritas A, Emet M, et al. A prospective study of brain natriuretic peptide levels in three subgroups: stroke with hypertension, stroke without hypertension, and hypertension alone [J]. Ann Indian Acad Neurol, 2010, 13(1): 47-51.
- [6] Lourenco P, Azevedo A, Araujo JP, et al. Natriuretic peptide system is not exhausted in severe heart failure [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2009, 10(1): 39-43.
- [7] Kelly R, Struthers AD. Are natriuretic peptides clinically useful as markers of heart failure? [J]. Ann Clin Biochem, 2001, 38(2): 94-102.

本研究发现,PDA 组的肺动脉收缩压高于对照组,这是由于受 PDA 的血流动力学改变影响。PDA 在一般情况下,因肺动脉压力在整个心动周期中小于主动脉压,故整个心动周期,血流均自主动脉通过动脉导管向肺动脉分流。这样肺动脉不仅要接受来自右心室的血液,同时还接受从主动脉分流来的血液,从而使肺循环血流量明显增加,导致回流到左心房的血流量也增加,加重了左心室前负荷;同时,主动脉向肺动脉分流使体循环血流量减少,为保持体循环的正常供给,从而导致左心室肥厚和扩大,进一步使得主动脉向肺动脉分流增加,加重肺动脉和右心室负荷,从而引起肺动脉高压和右心室肥厚。如果持续发展,未能阻断左-右分流,最终导致右-左分流,即艾森曼格综合征^[12-13]。故 PDA 组肺动脉压力高于对照组。在本研究中无 1 例动脉导管分流束方向从肺动脉到降主动脉的病例,因为当肺动脉压过高后,临床将会用药控制,均不能纳入研究对象。本研究发现 PDA 组肺动脉与降主动脉压差低于对照组,这是由于当存在 PDA 时, $\Delta P_s = AOSP - PASP$ 。当肺动脉收缩压增高时,压差就会降低。本研究 PDA 组肺动脉压高于对照组,因此,肺动脉与降主动脉压差低于对照组。本研究还发现 PDA 组卵圆孔分流速度低于对照组,分析可能原因为大部分新生儿 7 d 内卵圆孔是未闭合的,一般情况下,主要表现为左心房向右心房分流,分流量的多少及速度决定于左右心房压力差。当肺动脉压增高时,右心室后负荷增加,右心房压力也增加;另一方面,PDA 时肺循环阻力增加,回流到左心房压力增加;因此,左右心房的压力均有增加,本研究得出 PDA 时卵圆孔流速减慢,分析可能是由于虽然左右心房压力增加,但压差减小。本研究通过绘制 ROC 曲线得出肺动脉压、肺动脉与降主动脉压差及卵圆孔分流速度的最佳临界点分别为:19.69 mm Hg,33.76 mm Hg 及 57.16 cm/s。并得出相应的灵敏度、特异度,并测算出阳性似然比、阴性似然比。其中,肺动脉压及降主动脉与肺动脉压差的实验指标最为理想,对临床具有重要的指导意义。

本研究利用超声血流参数预测早产儿动脉导管早期能否自然关闭有极其重要的临床指导价值及意义。但仅利用血流参数预测也存在一定的局限性。倘若能将频谱多普勒与二维及彩色多普勒有效结合起来,共同预测早产儿 PDA 早期是否能自然关闭,有望使超声心动图相关参数成为预测早产儿动脉导管早期能否自然关闭的标准。

参考文献

[1] Van Overmeire B, Chemtob S. The pharmacologic closure

(上接第 5097 页)

- [8] Shahabi V, Moazenzadeh M, Azimzadeh BS, et al. Relationship between serum N-terminal Pro Brain Natriuretic Peptide (NT-Pro BNP) level and the severity of coronary artery involvements[J]. J Res Med Sci, 2011, 16(2): 143-148.
- [9] Omland T, Persson A, Ng L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes [J]. Circulation, 2002, 106 (23): 2913-2918.
- [10] Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, et al. High circulating levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and interleukin 6 in patients with mixed cryoglobulinemia[J]. J Med Virol, 2010, 82(2): 297-303.

of the patent ductus arteriosus[J]. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, 2005, 10(2): 177-184.

- [2] Mezu-Ndubuisi OJ, Agarwal G, Raghavan A, et al. Patent ductus arteriosus in premature neonates[J]. Drugs, 2012, 72(7): 907-916.
- [3] Saldeño YP, Favareto V, Mirpuri J. Prolonged persistent patent ductus arteriosus: potential perdurable anomalies in premature infants[J]. J Perinatol, 2012, 32(12): 953-958.
- [4] Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus [J]. Biol Neonate, 2006, 89(4): 330-335.
- [5] Noori S, McCoy M, Friedlich P, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants[J]. Pediatrics, 2009, 123(1): e138-e144.
- [6] Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Patent ductus arteriosus in preterm Neonates[J]. Indian J Pediatr, 2008, 75: 277-280.
- [7] Sekar KC. Protective strategies to prevent patent ductus arteriosus[J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(20): 2914-2918.
- [8] 姜毅, 高翔羽, 谷成锁, 等. 口服消炎痛治疗新生儿动脉导管未闭临床观察[J]. 新生儿科杂志, 2003, 18(1): 12-14, 47.
- [9] Gournay V. The ductus arteriosus: Physiology, regulation, and functional and congenital anomalies[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2011, 104(11): 578-585.
- [10] Nadir E, Kassem E, Foldi S, et al. Paracetamol treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants[J]. J Perinatol, 2014, 34(10): 748-749.
- [11] Sehgal A, Doctor T, Menahem S. Cyclooxygenase inhibitors in preterm infants with patent ductus arteriosus: effects on cardiac and vascular indices[J]. Pediatr Cardiol, 2014, 35(8): 1429-1436.
- [12] Mocerri P, Kempny A, Liodakis E, et al. Physiological differences between various types of Eisenmenger syndrome and relation to outcome[J]. Int J Cardiol, 2015, 179: 455-460.
- [13] Schneider DJ. The patent ductus arteriosus in term infants, children, and adults[J]. Semin Perinatol, 2012, 36(2): 146-153.

(收稿日期: 2015-06-25 修回日期: 2015-08-23)

- [11] Nagesh CM, Roy A. Role of biomarkers in risk stratification of acute coronary syndrome[J]. Indian J Med Res, 2010, 132(5): 627-633.
- [12] Kunes P, Holubcova Z, Kolackova M, et al. Pentraxin3 (PTX 3): an endogenous modulator of the inflammatory response [J]. Mediators Inflamm, 2012(1): 120-129.
- [13] Téo FH, De Oliveira RT, Mamoni RL, et al. Characterization of CD4+CD28null T cells in patients with coronary artery disease and individuals with risk factors for atherosclerosis[J]. Cell Immunol, 2013, 281(1): 11-19.

(收稿日期: 2015-06-08 修回日期: 2015-08-16)