

合并反常低跨瓣压差及低心搏量主动脉瓣狭窄患者行主动脉瓣置换术临床预后的研究

范兴例 王 崇 张加俊 薛 清 张冠鑫 徐志云 韩 林

【摘要】 目的:探讨合并反常低跨瓣压差及低心搏量的主动脉瓣狭窄患者的手术预后情况。 方法:入选 2004 年 1 月 1 日至 2010 年 12 月 31 日期间于上海长海医院胸心外科就诊的 188 例单纯性主动脉瓣重度狭窄的患者(瓣口面积 $\leq 1\text{ cm}^2$,左心室射血分数 $\geq 50\%$)。定义每搏输出量指数(stroke volume index, SVi) $< 35\text{ mL/m}^2$ 为低每搏量(low-flow, LF), SVi $\geq 35\text{ mL/m}^2$ 为正常每搏量(normal-flow, NF);平均主动脉瓣跨瓣压差(mean gradient, MG) $< 40\text{ mmHg}$ 为低跨瓣压差(low-gradient, LG), MG $\geq 40\text{ mmHg}$ 为高跨瓣压差(high-gradient, HG),据此将患者分为 4 组: NF/HG($n=59$)、NF/LG($n=30$)、LF/HG($n=80$)和 LF/LG($n=19$)。收集患者一般临床资料和心脏超声数据,随访内容包括患者在院死亡情况及随访期总体生存情况。利用 Logistic 回归分析患者院内死亡的危险因素, Cox 回归分析影响患者生存时间的危险因素,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。 结果:患者平均随访时间为(59 ± 32)个月,在院死亡情况为 NF/HG 组 1 例(1.7%), NF/LG 组 2 例(6.7%), LF/HG 组 10 例(12.5%), LF/LG 组 2 例(10.5%)。随访期内各组总体生存率为 NF/HG 组 72%, NF/LG 组 92%, LF/HG 组 55%, LF/LG 组 84%($P=0.025$)。Logistic 回归分析显示心房颤动、同期冠状动脉搭桥术、心指数和主动脉瓣二叶畸形是院内死亡的危险因素($P<0.05$)。Cox 回归生存分析显示,心指数、瓣膜血管性阻抗、体外循环时间、心房颤动、主动脉瓣二叶畸形以及同期冠状动脉搭桥术是影响远期生存率的因素($P<0.05$)。 结论:LF/LG 主动脉瓣狭窄患者手术短期预后比 NF/HG 组和 NF/LG 组差,与 LF/HG 组预后相当;但 LF/LG 主动脉瓣狭窄患者远期预后优于 NF/HG 组和 LF/HG 组,比 NF/LG 组差。

【关键词】 每搏输出量;跨瓣压差;瓣膜血管性阻抗

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.03.018

Impact of stroke volume and gradient on the clinical outcome of patients with aortic stenosis who underwent aortic valve replacement FAN Xingli, WANG Chong, ZHANG Jiajun, XUE Qing, ZHANG Guanxin, XU Zhiyun, HAN Lin. Department of Cardiothoracic Surgery, Changhai Hospital of Second Military Medical University, Shanghai 200433, China.

【Abstract】 Objective: To estimate the impact of stroke volume and gradient on the clinical outcome of patients with aortic stenosis who underwent aortic valve replacement. **Methods:** A total of 188 consecutive patients with severe aortic stenosis [aortic valve area(AVA) $\leq 1\text{ cm}^2$, left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq 50\%$] from January 1, 2004 to December 31, 2010 were retrospectively studied. The clinical and echocardiographic data were collected. According to stroke volume index (SVi), low flow (LF, SVi $< 35\text{ mL/m}^2$) and normal flow (NF, SVi $\geq 35\text{ mL/m}^2$) were defined, and according to transvalvular pressure gradient, low gradient (LG, gradient $< 40\text{ mmHg}$) and high gradient (HG,

gradient ≥ 40 mmHg) were also defined. Based on the above classification, patients were divided into four groups: NF/HG ($n=59$), NF/LG ($n=30$), LF/HG ($n=80$) and LF/LG ($n=19$). In-hospital mortality and overall survival were followed up. The risk factors of in-hospital mortality and overall survival were estimated by Logistic regression analysis and Cox regression analysis. **Results:** The mean follow-up time was (59 ± 32) months. The in-hospital mortality of four groups was 1.7% for NF/HG, 6.7% for NF/LG, 12.5% for LF/HG and 10.5% for LF/LG. The overall survival rates among the four groups were 72% for NF/HG, 92% for NF/LG, 55% for LF/HG and 84% for LF/LG. Atrial fibrillation, concomitant coronary artery bypass graft, cardiac index and bicuspid aortic valve were the independent predictors for in-hospital mortality, and cardiac index, valvulo-arterial impedance, time of cardiopulmonary bypass, atrial fibrillation, bicuspid aortic valve and concomitant coronary artery bypass graft were the independent factors for overall survival. **Conclusions:** The in-hospital outcome of LF/LG is worse than NF/HG and NF/LG, but similar to LF/HG. For overall outcome, LF/LG is better than NF/HG and LF/HG, but worse than NF/LG.

【Key words】 Stroke Volume; Gradient; Valvulo-arterial impedance

近年有研究表明,左心室射血分数(LVEF) $\geq 50\%$ 的主动脉瓣重度狭窄患者中有 5%~25%跨瓣压差仍保持较低水平(跨瓣压差 < 40 mmHg)^[1-3]。虽然主动脉瓣置换术可以显著改善重度主动脉瓣狭窄患者的预后^[4-6],但对于 LVEF $\geq 50\%$ 合并反常低跨瓣压差的主动脉瓣重度狭窄(PLG-SAS)患者的自然预后及手术疗效的研究结果仍有争议。Jander 等^[7]认为 PLG-SAS 患者的自然预后与一般高跨瓣压差主动脉瓣狭窄(HG-SAS)患者相似;Clavel 等^[8-10]的研究则表明 PLG-SAS 患者生存率明显低于 HG-SAS 患者;而 Maes 等^[11]认为 PLG-SAS 患者的自然生存率高于 HG-SAS 患者,并且 PLG-SAS 会随时间演变为 HG-SAS。为了进一步明确上述争议,本研究回顾性分析了 LVEF $\geq 50\%$ 合并反常低跨瓣压差及低心搏量的主动脉瓣重度狭窄患者的手术短期预后及远期生存情况。

1 对象和方法

1.1 研究对象

本研究纳入 2004 年 1 月 1 日至 2010 年 12 月 31 日于上海长海医院胸心外科就诊的 863 例主动脉瓣狭窄并接受主动脉瓣置换术的患者。手术方式为经胸骨正中开胸体外循环下主动脉瓣置换术。排除标准:年龄 < 18 岁,主动脉瓣口面积(AVA) > 1 cm²,LVEF $< 50\%$,中至重度主动脉瓣反流,感染性心内膜炎,合并其他中、重度瓣膜疾病,既往有心脏手术史或瓣膜移植物。经筛选共 188 例患者纳入本次研究。定义每搏输出量指数(stroke volume index, SVi) < 35 mL/m² 为低每搏量(low-flow, LF)、SVi ≥ 35 mL/m² 为正常每搏量(normal-flow,

NF);平均主动脉瓣跨瓣压差(mean gradient, MG) < 40 mmHg 为低跨瓣压差(low-gradient, LG)、MG ≥ 40 mmHg 为高跨瓣压差(high-gradient, HG)。据此将患者分为 4 组: NF/HG、NF/LG、LF/HG 和 LF/LG 组。

本研究经第二军医大学附属长海医院医学伦理委员会审核并通过。

1.2 研究方法

收集患者的一般临床资料和心脏超声数据。患者一般临床资料包括年龄、性别、身高、体质指数(BMI)、吸烟、病程、症状(呼吸困难、晕厥、胸痛)、高血压史、糖尿病史、心房颤动、肌酐水平、体外循环时间、主动脉瓣二叶畸形、同期冠状动脉旁路移植术、纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级。所有患者术前均行超声心动图检查,同时测量患者当时的收缩压及舒张压。所有心脏超声检查均由第二军医大学附属长海医院胸心外科超声室医生完成。瓣膜血管性阻抗(valvulo-arterial impedance, Zva)的计算公式为 $Zva = (SAP + MG)/SVi$, SAP 为收缩压。

术后随访截止到 2013 年 12 月 31 日,采用门诊、电话、邮件、上门随访等方式。随访内容包括患者在院死亡情况及随访期总体生存情况。

1.3 统计学分析

所有资料使用 SAS v9.1 软件进行统计分析。连续变量采用均数 \pm 标准差表示,分类变量采用百分率表示。4 组连续变量间差异分析采用 Kruskal-Wallis 检验,两组连续变量间差异分析采用 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验,两组分类变量间差异分析采

用 χ^2 检验。患者院内死亡危险因素分析采用 Logistic 回归分析(进入标准 = 0. 15,排除标准 = 0. 20)。生存率的统计采用 Kaplan-Meier 法,组间差异的比较采用 Log-rank 检验。采用 COX 回归分析影响患者生存时间的危险因素。以 $P<0. 05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料

与 NF/HG 组相比,LF/HG 组女性患者比例较高,术前晕厥发生率也较高($P<0. 05$)。与

NF/HG、LF/HG 组相比,NF/LG 组的体外循环时间及术中主动脉阻断时间均较短($P<0. 05$)。与 NF/LG 组相比,LF/HG 组患者主动脉瓣二叶畸形的发生率较高($P<0. 05$)。LF/LG 组的 Zva 高于 NF/HG 组和 NF/LG 组;LF/HG 组 Zva 高于其他 3 组;NF/LG 组的 Zva 在 4 组中最低($P<0. 05$)。NF/LG 组的 SVi 最高;LF/HG 组 SVi 在 4 组中最低;LF/LG 组 SVi 低于 NF/HG 组($P<0. 05$)。LF/HG、LF/LG 组的心指数水平均低于 NF/HG、NF/LG 组($P<0. 05$)。

表 1 患者临床资料

指标	NF/HG (<i>n</i> = 59)	NF/LG (<i>n</i> = 30)	LF/HG (<i>n</i> = 80)	LF/LG (<i>n</i> = 19)
年龄/岁	56. 0 ± 8. 0	52. 0 ± 13. 5	57. 0 ± 12. 8	52. 0 ± 12. 3
男性/例(%)	37(62. 7)	16(53. 3)	34(42. 5) ⁽¹⁾	12(63. 2)
BMI/kg · m ⁻²	22. 9 ± 2. 9	22. 7 ± 2. 8	23. 6 ± 3. 4	22. 5 ± 2. 6
吸烟/例(%)	7(11. 9)	3(10. 0)	12(15. 0)	1(5. 3)
病程/月	97. 1 ± 126. 4	58. 0 ± 103. 0	54. 7 ± 80. 1	28. 0 ± 34. 5
症状/例(%)				
呼吸困难	49(83. 1)	25(83. 3)	67(83. 8)	16(84. 2)
心悸	23(39. 0)	13(43. 3)	32(40. 0)	8(42. 1)
晕厥	3(5. 1)	2(6. 7)	7(8. 8) ⁽¹⁾	0(0)
胸痛	11(18. 6)	6(20. 0)	13(16. 3)	5(26. 3)
高血压/例(%)	9(15. 3)	6(20. 0)	17(21. 3)	4(21. 0)
糖尿病/例(%)	1(1. 7)	0(0)	7(8. 8)	0(0)
心房颤动/例(%)	4(6. 8)	1(3. 3)	4(5. 0)	1(5. 3)
肌酐/μmol · L ⁻¹	74. 5 ± 15. 4	77. 0 ± 24. 5	69. 9 ± 16. 6	75. 8 ± 24. 6
体外循环时间/min	104. 4 ± 21. 6	93. 7 ± 31. 1 ⁽¹⁾	112. 2 ± 46. 0 ⁽²⁾	104. 4 ± 39. 9
主动脉阻断时间/min	67. 8 ± 17. 2	59. 4 ± 25. 2 ⁽¹⁾	72. 0 ± 33. 7 ⁽²⁾	61. 8 ± 25. 5 ⁽¹⁾
主动脉瓣二叶畸形/例(%)	32(54. 2)	12(40. 0)	55(68. 8) ⁽²⁾	11(57. 9)
同期冠状动脉搭桥术/例(%)	4(6. 8)	3(10. 0)	11(13. 8)	1(5. 3)
NYHA 分级/例(%)				
I	1(1. 7)	2(6. 7)	1(1. 3)	0(0)
II	21(35. 6)	12(40. 0)	31(38. 8)	9(47. 4)
III	36(61. 0)	16(53. 3)	46(57. 5)	10(52. 6)
IV	1(1. 7)	0(0)	2(2. 5)	0(0)
Zva/mmHg · mL ⁻¹ · m ⁻²	4. 4 ± 1. 0	3. 2 ± 0. 7 ⁽¹⁾	7. 4 ± 0. 2 ⁽¹⁾⁽²⁾	5. 1 ± 0. 8 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾
SVi/mL · m ⁻²	45. 2 ± 9. 8	49. 2 ± 10. 6 ⁽¹⁾	27. 0 ± 5. 0 ⁽¹⁾⁽²⁾	29. 9 ± 3. 6 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾
心指数/L · min ⁻¹ · m ⁻²	3. 3 ± 0. 8	3. 5 ± 1. 0	2. 2 ± 0. 5 ⁽¹⁾⁽²⁾	2. 3 ± 0. 5 ⁽¹⁾⁽²⁾

注:与 NF/HG 组相比,⁽¹⁾ $P<0. 05$;与 NF/LG 组相比,⁽²⁾ $P<0. 05$;与 LF/HG 组相比,⁽³⁾ $P<0. 05$

2.2 随访结果

188 例患者随访完成率 100%,平均随访时间为

(59 ± 32)个月。随访期内共 34 例患者死亡,死亡率为 18%,其中 NF/HG 组 8 例(13. 6%)、NF/LG 组

2 例(6.7%)、LF/HG 组 21 例(26.3%)、LF/LG 组 3 例(15.8%)。院内死亡 13 例,手术死亡率 6.9%,其中 NF/HG 组 1 例(1.7%)、LF/HG 组 10 例(12.5%)、LF/LG 组 2 例(10.5%)。

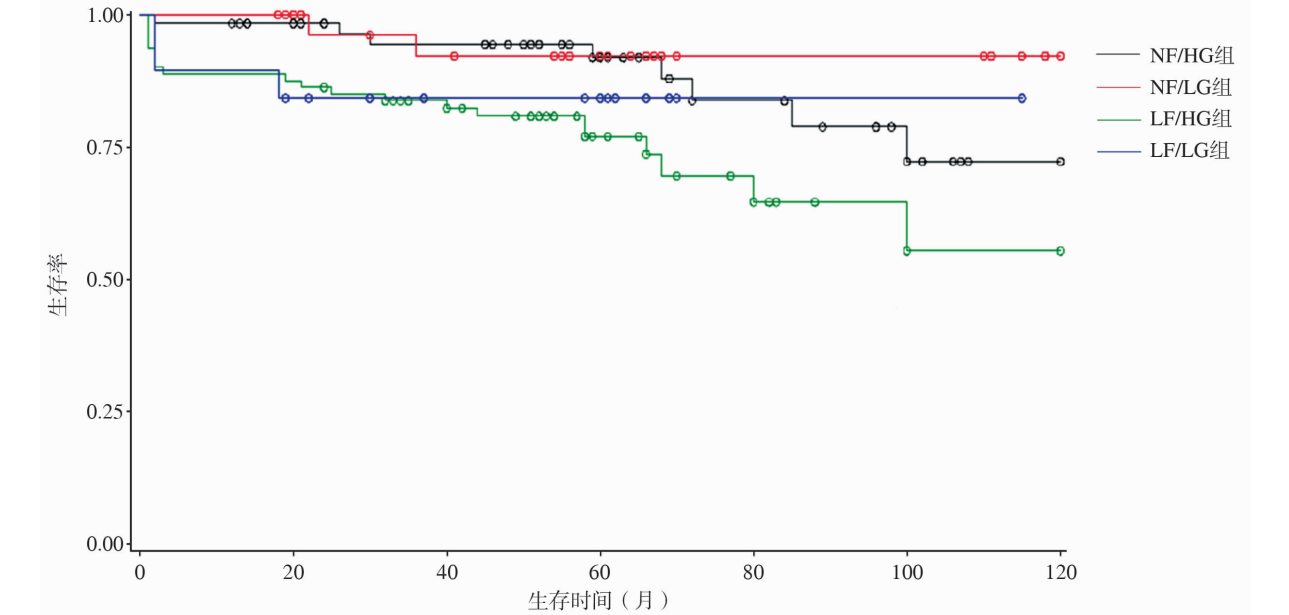


图 1 各组患者随访期 Kaplan-Meier 生存曲线分析

2.4 死亡危险因素

Logistic 回归分析显示,院内死亡危险因素包括心房颤动、同期冠状动脉搭桥术、心指数和主动脉瓣二叶畸形(见表 2)。COX 回归分析显示,影响患者生存时间的危险因素包括心指数、Zva、体外循环时间、高血压、心房颤动、二叶畸形以及同期冠状动脉搭桥术(见表 3)。

表 2 院内死亡相关危险因素分析

危险因素	OR	95% CI	P 值
心房颤动	17.53	2.47~124.39	<0.01
同期冠状动脉搭桥术	6.09	1.34~27.72	0.02
心指数	0.38	0.17~0.81	0.01
肌酐	8.28	0.99~68.94	0.05
主动脉瓣二叶畸形	5.93	0.94~37.27	0.04

表 3 患者生存时间相关危险因素分析

危险因素	OR	95% CI	P 值
心指数	0.35	0.17~0.74	<0.01
Zva	1.12	0.97~1.30	0.03
体外循环时间	1.01	1.00~1.01	0.02
高血压	0.53	0.23~1.25	0.15
心房颤动	3.70	1.03~13.29	0.04
主动脉瓣二叶畸形	2.61	1.14~5.97	0.02
同期冠状动脉搭桥术	11.52	4.98~26.67	<0.01

2.3 各组患者的生存分析

随访期内各组总体生存率为 NF/HG 组 72%, NF/LG 组 92%,LF/HG 组 55%,LF/LG 组 84%,各组间生存率差异有统计学意义($P=0.025$,见图 1)。

3 讨论

主动脉瓣狭窄合并 LF/LG 及 LVEF 正常的患者是一类较特殊的人群,在重度主动脉瓣狭窄患者中约占 5%~25%。与 NF/HG 主动脉瓣狭窄患者相比,LF/LG 主动脉瓣狭窄患者的主动脉瓣叶钙化较为严重,瓣叶活动明显受限^[12]。LF/LG 主动脉瓣狭窄患者术前晕厥发生率高,可能与左心室向心性肥厚明显,左心腔容积小,每搏输出量低有关^[13]。

PLG-SAS 患者的临床预后研究存在争议。Lancellotti 等^[14]研究发现,与 NF/HG 组、NF/LG 组患者相比,LF/LG 及 LF/HG 组患者的 B 型利钠肽(BNP)水平和死亡率增高;Maes 等^[11]发现,PLG-SAS ($AVA \leq 1 \text{ cm}^2$, $MG \leq 40 \text{ mmHg}$)患者的预后要优于 HG-SAS ($AVA \leq 1 \text{ cm}^2$, $MG > 40 \text{ mmHg}$)患者;Jander 等^[7]研究发现,PLG-SAS ($AVA \leq 1 \text{ cm}^2$, $MG < 40 \text{ mmHg}$)患者死亡率与中度主动脉瓣狭窄 ($AVA > 1 \text{ cm}^2$, MG 为 20~40 mmHg)患者相当。然而,上述研究仅关注不同类型的主动脉瓣狭窄患者自然预后的差异,并未分析手术预后。

术前心脏功能情况是影响主动脉瓣狭窄患者手术预后的重要因素。LF/LG 主动脉瓣狭窄患者 Zva 较高、主动脉瓣严重狭窄,患者左心室后负荷较

大,高强度的后负荷导致心肌代偿功能减弱甚至丧失,引起心肌收缩功能受损,从而导致患者并发症发生率及死亡率上升。研究发现,LF/LG 患者 $Z_{va} > 5 \text{ mmHg}/(\text{mL} \cdot \text{m}^2)$ 时,左心室收缩功能障碍的发生率升高 4 倍^[15]。本研究同样发现, Z_{va} 是影响主动脉瓣狭窄患者术后生存时间的独立危险因素。

本研究中,LF/HG 组患者院内死亡率较高,在 4 组中居首。院内死亡的 10 例患者中有 8 例为恶性心律失常导致心脏骤停猝死。猝死高发的原因可能是,LF/HG 患者心脏向心性肥厚明显,左室心肌顺应性降低,术后仍有部分患者因增厚的心室壁和心肌纤维不可逆的病理改变导致心肌顺应性不能完全恢复正常,左心室舒张功能受到抑制,舒张末期左心室血容量下降,引起心肌供血不足,从而诱发猝死。此外,猝死也有可能由低血压引起的心室颤动有关。LF/HG 患者术后左室流出道梗阻突然解除,但左心室容积较术前无明显改变,这种低血容量状态导致血压突然降低,引起心室颤动而死亡。然而,长期随访结果显示,LF/LG 组患者总体生存率较高,高于 NF/HG 组和 LF/HG 组。LF/LG 组患者左心室向心性肥厚明显,中、重度的舒张功能障碍,左心室长径张力下降以及每搏输出量减少,虽然这些病理改变是术后死亡率增加的危险因素,但主动脉瓣置换手术解除了瓣膜狭窄,减轻了左心室后负荷,血流动力学状态得到明显改善,LF/LG 组的手术受益较大,远期生存率反而优于 NF/HG 组。

本研究样本量较少,且缺少非手术治疗对照组,无法分析手术本身对预后的影响;LF/LG 组病例数较少,统计分析存在一定的误差。因此,PLG-SAS 患者的远期生存研究尚需进一步开展。

参 考 文 献

- [1] Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment[J]. Eur Heart J, 2010, 31(3): 281-289.
- [2] Voisine P, Mathieu P, Doyle D, et al. Influence of time elapsed between myocardial infarction and coronary artery bypass grafting surgery on operative mortality[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2006, 29(3): 319-323.
- [3] Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, et al. Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function[J]. Heart, 2010, 96(18): 1463-1468.
- [4] Ozkan A, Hachamovitch R, Kapadia SR, et al. Impact of aortic valve replacement on outcome of symptomatic patients with severe aortic stenosis with low gradient and preserved left ventricular ejection fraction[J]. Circulation, 2013, 128(6): 622-631.
- [5] Tarantini G, Covolo E, Razzolini R, et al. Valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and left ventricular ejection fraction exceeding 0.50[J]. Ann Thorac Surg, 2011, 91(6): 1808-1815.
- [6] Pai RG, Varadarajan P, Razzouk A. Survival benefit of aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis with low ejection fraction and low gradient with normal ejection fraction[J]. Ann Thorac Surg, 2008, 86(6): 1781-1789.
- [7] Jander N, Minners J, Holme I, et al. Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction[J]. Circulation, 2011, 123(8): 887-895.
- [8] Adda J, Mielot C, Giorgi R, et al. Low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite normal ejection fraction is associated with severe left ventricular dysfunction as assessed by speckle-tracking echocardiography: a multicenter study[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2012, 5(1): 27-35.
- [9] Clavel MA, Dumesnil JG, Capoulade R, et al. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(14): 1259-1267.
- [10] Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, et al. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival[J]. Circulation, 2007, 115(22): 2856-2864.
- [11] Maes F, Boulif J, Pierard S, et al. Natural history of paradoxical low-gradient severe aortic stenosis[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2014, 7(4): 714-722.
- [12] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 148(1): e1-e132.
- [13] Clavel MA, Berthelot-Richer M, Le Ven F, et al. Impact of classic and paradoxical low flow on survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(7): 645-653.
- [14] Lancellotti P, Magne J, Donal E, et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(3): 235-243.
- [15] Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P. Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(11): 1003-1011.
- [16] Eleid MF, Sorajja P, Michelena HI, et al. Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: clinical characteristics and predictors of survival[J]. Circulation, 2013, 128(16): 1781-1789.

(收稿:2014-12-25 修回:2015-04-12)

(本文编辑:梁英超)