

心脏术后心源性休克行体外膜肺氧合辅助后血液相容性不良事件的影响因素分析

雷白 侯剑峰 胡盛寿

【摘要】 目的:探索心脏术后心源性休克行体外膜肺氧合辅助(ECMO)植入术后患者发生血液相容性不良事件(HRAEs)的特点及其影响因素。 方法:回顾性分析 2008 年 4 月至 2018 年 12 月在北京阜外医院行心脏手术后发生心源性休克接受 ECMO 植入的 280 例患者,根据是否发生 HRAEs 分为 HRAEs 组($n=27$)与对照组($n=253$)。以血液相容性评分来确定 HRAEs,采用 Mann-Whitney U 检验进行组间比较,用 COX 回归分析对 ECMO 植入术后患者 HRAEs 的影响因素进行分析。 结果:与对照组相比,HRAEs 组患者的年龄、平均住院天数、体质量指数、术前高血压状态的患者比例、术前合并右心功能不全的患者比例更高(P 均 <0.05),平均动脉压较低($P<0.05$)。多因素 COX 回归分析显示,ECMO 植入术前存在缺血性疾病($HR=5.303$, 95%CI:1.622~17.339, $P=0.006$)和心房颤动(房颤)($HR=3.911$, 95%CI:1.168~13.103, $P=0.027$)是 HRAEs 的独立危险因素,而术后患者的平均动脉压较高($HR=0.427$, 95%CI:0.332~0.549, $P<0.001$),是 HRAEs 的保护因素。ECMO 植入术前存在缺血性疾病的患者血液相容性评分 I 级和 III A 级的分值更高($P=0.012, 0.022$);植入术前有房颤的患者血液相容性评分 I 级和 III B 级的分值更高($P=0.010, P<0.001$)。 结论:ECMO 植入术前存在缺血性疾病、房颤是心脏术后心源性休克行 ECMO 辅助的成人患者发生 HRAEs 的危险因素。

【关键词】 体外膜肺氧合;血液相容性不良事件;血液相容性评分;心源性休克

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.04.014

Factors influencing the hemocompatibility related clinical adverse events after ECMO implantation in postcardiotomy cardiogenic shock patients LEI Bai, HOU Jianfeng, HU Shengshou Department of Cardiac Surgery, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

【Abstract】 Objective: To explore the related factors of hemocompatibility-related clinical adverse events (HRAEs) after extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO) implantation in postcardiotomy cardiogenic shock (PCS) patients. **Methods:** A total of 280 PCS patients using ECMO devices from April 2008 to December 2018 in Fuwai Hospital were enrolled. They were divided into HRAEs group ($n=27$) and control group ($n=253$) based on whether or not HRAEs occurred. The baseline characteristics, complications and medical therapies were compared between the two groups. HRAE was identified by the hemocompatibility score (HCS). The difference between the two groups was analyzed by Mann-Whitney U test. And multiple COX regression analysis was used to explore the related factors of HRAEs after ECMO implantation in PCS patients. **Results:** Compared with the control group, patients in the HRAEs group were older, with higher body mass index (BMI) and lower mean arterial

pressure(MAP) (all $P<0.05$). The rates of patients with hypertension and right ventricular dysfunction in HRAEs group were higher (both $P<0.05$). Patients in the HRAEs group had a longer hospital stay ($P<0.05$). The COX regression analysis showed that ischemic disease ($HR=5.303$, 95%CI 1.622-17.339, $P=0.006$) and atrial fibrillation ($HR=3.911$, 95%CI 1.168-13.103, $P=0.027$) were independent factors of HRAEs, while higher MAP after operation($HR=0.427$, 95%CI 0.332-0.549, $P<0.001$) was an independent protective factor. The patients with ischemic disease had a higher HCS score of level I and III A($P=0.012$, $P=0.022$). The patients with atrial fibrillation had a higher HCS score of level I and III B($P=0.010$, $P<0.001$). **Conclusions:** Ischemic disease and atrial fibrillation are independent risk factors of HRAEs after ECMO implantation in PCS, and controlling these risk factors could reduce the incidence of HRAE.

【Key words】 Extra-corporeal membrane oxygenation; Hemocompatibility related clinical adverse events; Hemocompatibility score; Cardiogenic shock

血液相容性是指体外膜肺氧合装置(ECMO)管路接触面与循环系统各个血液要素间的激活以及消亡的关系^[1]。血液相容性不良事件(HRAEs)主要表现为出血和血栓事件,易发生于心源性休克患者 ECMO 植入术后,危害性极大。目前 HRAEs 的标准治疗方式包括调整抗凝和抗血小板疗法^[2]。发现 HRAEs 的致病原因并及时应对,可提高疗效并避免不良事件的发生。因此,研究 HRAEs 的危险因素及防治办法具有重要意义。

HRAEs 的诱导因素尚不明确,既往研究提示,ECMO 植入术后卒中事件和缺血性改变与患者术前器官状态相关^[3],ECMO 植入术后的并发症与患者术前的基础疾病相关。北京阜外医院是国内较早开展 ECMO 技术的单位之一,本研究意在探讨心脏术后心源性休克行 ECMO 辅助后 HRAEs 的影响因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2008 年 2 月至 2018 年 4 月北京阜外医院

280 例因心脏术后心源性休克接受 ECMO 辅助治疗的患者进行回顾性分析,其中男性 198 例,女性 82 例,平均年龄(27.6 ± 14.9)岁。以是否发生 HRAEs 分为 HRAEs 组($n=27$)和对照组($n=253$)。患者共观察 60 d,主要观察起点为 ECMO 植入当日,终点为术后 60 d,观察患者是否发生 HRAEs 并分析影响因素。

1.2 ECMO 植入术后早期 HRAEs 指标

ECMO 植入术后早期 HRAEs 指标包括:(1)出血事件,包括胃肠道出血和植入后非外科因素的出血;(2)神经系统事件,包括卒中事件、短暂性脑缺血或癫痫;(3)栓塞性事件,可疑或确定存在的泵内血栓,动脉栓子^[4]。主要观察指标:装置相关的泵内血栓、神经系统并发症、出血事件。

1.3 血液相容性评分

HRAEs 的分值由不良事件的严重程度来评估和计算,评分标准是指:I 级为轻度,II 级为中度,III A 级为重度轻型,III B 级为重度重型(见表 1)。^[5]

表 1 血液相容性事件评分

严重程度	临床特征	评分
I 级(轻度)	≤2 处胃肠道出血或其他的出血事件 出现装置内的血栓(可以成功干预) 无卒中相关的神经系统并发症 动脉栓塞尚未导致器官功能障碍	每出现 1 个事件计 1 分
II 级(中度)	>2 处胃肠道出血或其他出血事件 非致残性卒中事件(出血性或缺血性) 动脉栓塞导致器官功能障碍	每出现 1 个事件计 2 分
III 级		
III A 级(重度轻型)	由于泵内血栓导致机械功能障碍需要再次手术或者更换装置	每出现 1 个事件计 3 分
III B 级(重度重型)	致残性卒中事件 由于血液相容性原因导致死亡	每出现 1 个事件计 4 分

1.4 统计学分析

非正态数据用中位数和四分位数表示,两组之间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。将单因素分析中 $P<0.05$ 的变量纳入多变量 COX 风险回归分析以探索独立影响因素。采用 SAS 进行统计分析。

2 结果

2.1 研究对象基本特征

表 2 显示发生 HRAEs 的患者年龄和住院天数大于对照组 (P 均 <0.001),平均动脉压值小于对照组 ($P<0.001$),HRAEs 组患者的缺血性疾病、术前

心房颤动(房颤)、高血压和右心衰竭发生率高于对照组 (P 均 <0.05)。

2.2 HRAEs 发生影响因素的单因素和多因素分析

将单因素分析发现的影响因素包括年龄、缺血性疾病、房颤、高血压、右心衰竭和平均动脉压纳入多因素 COX 回归分析,发现缺血性疾病和房颤是 HRAEs 发生的危险因素 ($P = 0.006, P = 0.027$),而平均动脉压则是保护因素 ($P<0.001$),见表 3。

表 2 研究对象基线特征

特征	对照组 ($n = 253$)	HRAEs 组 ($n = 27$)	<i>Z</i>	<i>P</i>
基本特征 M(P_{25} , P_{75})				
年龄/岁	30.00(1.50,51.30)	54.50(39.40, 64.00)	4.67	<0.001
体质指数/ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$	20.19(15.6,24.05)	23.03(20.57,25.40)	2.84	0.005
女性/例(%)	72(28.46)	10(37.04)	0.87	0.352
住院天数/d	12(8,16)	27(22, 41)	7.84	<0.001
吸烟/例(%)	73(28.85)	12(44.44)	2.80	0.094
平均动脉压/mmHg	123(101, 137)	68(66, 78)	8.25	<0.001
术前国际标准化比值 (INR)	1.40(1.24, 1.64)	1.48(1.32,1.82)	1.11	0.269
合并症/例(%)				
缺血性疾病	87(34.39)	15(55.56)	4.72	0.030
糖尿病	21(8.30)	5(18.52)	1.93	0.165
房颤	23(9.09)	11(40.74)	20.04	<0.001
慢性肺血管疾病	31(12.25)	4(14.81)	0.01	0.702
卒中史	51(20.16)	8(29.63)	1.31	0.251
高血压	46(18.18)	10(37.04)	5.42	0.020
室性心动过速史	81(32.02)	11(40.74)	0.84	0.359
右心衰竭	41(16.21)	15(55.56)	23.61	<0.001
药物治疗/例(%)				
阿司匹林	70(27.67)	11(40.74)	2.03	0.154
ACEI/ARB	66(26.09)	10(37.04)	1.48	0.224
β 受体阻滞剂	103(40.71)	11(40.74)	0.00	0.998
醛固酮拮抗剂	105(41.50)	12(44.44)	0.09	0.768
地高辛	109(43.08)	7(25.93)	2.96	0.085

注:ACEI 为血管紧张素转换酶抑制剂;ARB 为血管紧张素 II 受体阻滞剂

表 3 HRAEs 发生的影响因素分析

	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
基本特征				
年龄	1.535(1.257~1.876)	<0.001	1.058(0.841~1.329)	0.631
女性	1.413(0.647~3.086)	0.386		
抽烟	1.898(0.889~4.056)	0.098		
平均动脉压	0.370(0.300~0.455)	<0.001	0.427(0.332~0.549)	<0.001
合并症				
缺血性疾病	2.305(1.079~4.925)	0.031	5.303(1.622~17.339)	0.006
糖尿病	2.398(0.908~6.333)	0.077		
房颤	5.657(2.624~12.195)	<0.001	3.911(1.168~13.103)	0.027
慢性肺血管疾病	1.212(0.419~3.504)	0.723		
卒中史	1.616(0.707~3.692)	0.255		
高血压	2.556(1.170~5.582)	0.019	2.624(0.944~7.292)	0.064
室性心动过速史	1.443(0.670~3.110)	0.349		
右心衰竭	5.731(2.682~12.249)	0.001	0.978(0.374~2.554)	0.963
用药情况				
阿司匹林	1.762(0.818~3.798)	0.148		
ACEI	1.654(0.757~3.612)	0.207		
β受体阻滞剂	1.013(0.470~2.183)	0.974		
醛固酮拮抗剂	1.107(0.518~2.364)	0.794		
地高辛	0.480(0.203~1.135)	0.095		

2.3 不同患者发生 HRAEs 事件比较

从表 4 可以看出,术前有缺血性疾病的患者植入 ECMO 后发生泵内血栓和出血事件较多($P=0.047,P=0.048$);术前有房颤的患者发生神经系统并发症和出血事件较多($P=0.006,P=0.009$)。

表 4 不同患者 HRAEs 的类型/例(%)

	HRAEs 事件		
	泵内血栓	神经系统并发症	出血事件
无缺血性疾病($n=178$)	0(0.00)	5(2.81)	7(3.93)
有缺血性疾病($n=102$)	3(2.94)	3(2.94)	10(9.80)
P	0.047	>0.999	0.048
无房颤($n=246$)	2(0.81)	4(1.63)	11(4.47)
有房颤($n=34$)	1(2.94)	4(11.63)	6(17.65)
P	0.323	0.006	0.009

2.4 患者血液相容性评分分析

术前患有缺血性疾病的患者血液相容性评分均值为 0.25,无缺血性疾病的患者血液相容性评分均值为 0.12($Z=2.13,P=0.003$),患有缺血性疾病的患者和未患有的患者的 I 级和 III A 级评分存在统计学差异($P=0.012,P=0.022$)。

术前有房颤的患者血液相容性评分均值为 0.71,无房颤的患者血液相容性评分均值为 0.10,两者之间存在统计学差异($Z=4.86,P<0.001$),有房颤的患者和无房颤的患者 I 级和 III B 级评分存在统计学差异(P 均 <0.05),见表 5。

表 5 血液相容性得分分析

	血液相容性分数均值			
	I 级	II 级	III A 级	III B 级
无缺血性疾病(<i>n</i> = 178)	0. 03	0. 06	0. 00	0. 04
有缺血性疾病(<i>n</i> = 102)	0. 11	0. 02	0. 09	0. 04
<i>Z</i>	2. 50	1. 01	2. 29	0. 11
<i>P</i>	0. 012	0. 312	0. 022	0. 914
无房颤(<i>n</i> = 246)	0. 04	0. 03	0. 02	0. 00
有房颤(<i>n</i> = 34)	0. 15	0. 12	0. 09	0. 35
<i>Z</i>	2. 56	1. 60	1. 12	4. 67
<i>P</i>	0. 010	0. 110	0. 262	<0. 001

3 讨 论

有研究报道 ECMO 植入术后出血事件的发生率为 12%~52%^[6],神经系统并发症的发生率为 15. 1%^[7]。ECMO 植入术后出血事件包括消化道出血、泌尿系统出血、颅内出血,血栓事件包括神经系统并发症、肢体末端缺血以及装置内血栓等^[6]。本研究出血事件发生较既往文献报道略有降低,与本中心科学管理 ECMO 植入过程和术后管理有关。

本研究显示术前存在缺血性疾病的患者 ECMO 植入术后发生装置内血栓的概率更高,可能是这类患者大多合并严重心脑血管疾病以及外周血管疾病,术前组织灌注不足,术后缺血再灌注损伤增加血栓事件发生的可能性。本研究还显示 ECMO 植入术前房颤的患者术后卒中发生率更高,这是因为患者术前循环系统内已经存在栓子并且血液呈高凝状态,而 ECMO 工作期间使血液持续处于高凝状态^[6],增加栓子脱落引起神经系统并发症的可能性。仪器的机械故障以及术后右心功能衰竭也会导致神经系统并发症^[8-9]。

因此,重视患者术前基础病史如缺血性疾病和心律失常等,对 ECMO 植入术后并发症的管理有重要意义。

参 考 文 献

[1] Mehra MR. The burden of haemocompatibility with left ventricular assist systems: a complex weave[J]. Eur Heart J, 2019, 40(8):673-677.

[2] Mehra MR, Naka Y, Uriel N, et al. A fully magnetically levitated circulatory pump for advanced heart failure[J]. N Engl J Med, 2017, 376(5):440-450.

[3] 谢海秀, 杨峰, 江春景. 成人心脏术后心源性休克接受体外膜肺氧合循环辅助脱机后临床转归分析[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(12):929-933.

[4] Rogers JG, Pagani FD, Tatooles AJ, et al. Intrapericardial left ventricular assist device for advanced heart failure[J]. N Engl J Med, 2017, 376(5):451-460.

[5] Mehra MR, Sundareswaran KS, Uriel N. Hemocompatibility-related outcomes in the MOMENTUM 3 trial at 6 months; a randomized controlled study of a fully magnetically levitated pump in advanced heart failure[J]. Circulation, 2017, 136(19):1872-1873.

[6] 何立芸, 牛杰. 成人体外膜肺氧合的应用及并发症[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(3):1-6.

[7] Mehta A, Ibsen LM. Neurologic complications and neurodevelopmental outcome with extra corporeal life support [J]. World J Crit Care Med, 2013, 2(4):40-47.

[8] Maltais S, Kilic A, Nathan S, et al. Prevention of Heart Mate II pump thrombosis through clinical management: the PREVENT multi-center study[J]. J Heart Lung Transplant, 2017, 36: 1-12.

[9] Sparrow CT, Nassif ME, Raymer DS, et al. Pre-operative right ventricular dysfunction is associated with gastrointestinal bleeding in patients supported with continuous-flow left ventricular assist devices[J]. JACC Heart Fail, 2015, 3(12):956-964.

(收稿:2020-12-10 修回:2021-05-20)
(本文编辑:程雪艳)