

THE JOURNAL OF
THORACIC AND
CARDIOVASCULAR
SURGERY

Official Publication of
**American Association
for Thoracic Surgery**

**Western Thoracic
Surgical Association**

Volume 3
Number 2
July 2012



胸心血管外科杂志(中文版)

专家综述

- 血清肌酐作为围术期的生物标志物：心脏外科手术围术期管理的挑战与胸心外科临床试验协作组的机遇

先天性心脏病

- 极低体重先天性心脏病患儿：延期治疗以期让患儿适当生长发育是否值得？
- 低龄和瓣膜测值过大是法洛四联症患者肺动脉瓣置换术后结构性瓣膜退变的预测因子

胸外科手术

- 对I期肺癌高危患者进行手术干预和体部立体定向放疗的成本—效果对比：一项决策分析

获得性心血管病

- 经导管主动脉瓣植入术与外科主动脉瓣置换术的比较：外科高危患者的倾向指数评分分析
- 一个心脏团队关于介入二尖瓣修复的观点：经皮钳夹植入可作为高危二尖瓣患者外科治疗计划的重要补充



2012年7月
第3卷第2期

THE JOURNAL OF
THORACIC AND
CARDIOVASCULAR
SURGERY

Editor-in-Chief

Lawrence H. Cohn
Boston, MA

胸心血管外科杂志(中文版)

名誉主编

朱晓东

主编

胡盛寿

副主编

石应康 庄建 高长青
王春生 张逊

编委 (以姓氏拼音为序)

达嘎 赫捷 何建行
蒋树林 景华 刘苏
刘晓程 龙村 孟旭
孙宗全 王俊 王巍
翁国星 吴树明 肖颖彬
徐志飞 徐志伟 易定华
张尔永 张林 支修益

编辑部主任

王巍

THE JOURNAL OF
THORACIC AND
CARDIOVASCULAR 胸心血管外科杂志(中文版)
SURGERY

©2012 American Association for Thoracic Surgery. All rights reserved. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* is published by Elsevier and is the official journal of the American Association for Thoracic Surgery (AATS).

This edition of *the Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* is published by arrangement with Elsevier Inc. and AATS. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form without written permission of the publisher. The local editorial board selected and approved the content.

No responsibility is assumed by Elsevier, its licensors or associates, for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made.

Although advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer.

本刊物版权所有。*The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*由Elsevier 出版，是美国胸心外科学会 (AATS) 的官方期刊。

AATS授权Elsevier Inc.制作*the Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*中文版。未经书面许可，严禁以任何形式复制、传播本刊内容或将其储存于任何检索系统中。中文版编委会挑选并批准中文版内容。

因产品责任、疏忽或使用文章中介绍的方法、产品或观点等对人身或财产所造成的伤害或损失，Elsevier及其授权人、合作伙伴毋须承担任何责任。由于医学发展迅速，读者必须对诊断和药物剂量作出独立判断。

所有刊登在本刊的广告均应符合伦理(医学)标准，在此刊登并不保证相关产品的质量、价值或厂商的主张。

THE JOURNAL OF
THORACIC AND
CARDIOVASCULAR
SURGERY

Editor-in-Chief

Lawrence H. Cohn, *Boston, MA*

Associate Editors

Acquired Cardiovascular

John S. Ikonomidis, Charleston, SC
Hartzell V. Schaff, Rochester, MN

Perioperative Management

Nevin Katz, Washington, DC

Ethics Editor

Cary W. Akins, Boston, MA

Congenital Heart Disease

Emile A. Bacha, New York, NY
Pedro J. del Nido, Boston, MA

Evolving Technology/Basic Science

Frank W. Sellke, Providence, RI

Statistics Editor

Eugene H. Blackstone, Cleveland, OH

General Thoracic

Bryan F. Meyers, St. Louis, MO
Thomas W. Rice, Cleveland, OH

Cardiothoracic Education & Training

Ara A. Vaporciyan, Houston, TX

Managing Editor

Ryan E. Walther, Beverly, MA

Editorial Board

Niv Ad, Falls Church, VA
Sary F. Aranki, Boston, MA
Erle H. Austin III, Louisville, KY
Carl L. Backer, Chicago, IL
Robert O. Bonow, Chicago, IL
Michael A. Borger, Leipzig, Germany
John G. Byrne, Nashville, TN
Christopher A. Caldarone, Toronto, Canada
Duke E. Cameron, Baltimore, MD
Blase A. Carabello, Houston, TX
Andrea Carpenter, San Antonio, TX
Thierry-Pierre Carrel, Berne, Switzerland
Frederick Y. Chen, Boston, MA
Robbin G. Cohen, Los Angeles, CA
Yolanda L. Colson, Boston, MA
Michael N. D'Ambra, Boston, MA
Hiroshi Date, Kyoto, Japan
Joseph A. Dearani, Rochester, MN
Chadrick E. Denlinger, Charleston, SC
Frank C. Detterbeck, New Haven, CT
John A. Elefteriades, New Haven, CT

James I. Fann, Stanford, CA
Victor A. Ferraris, Lexington, KY
Daniel J. Fitzgerald, Boston, MA
Charles D. Fraser, Jr., Houston, TX
J. William Gaynor, Philadelphia, PA
Donald D. Glower, Jr., Durham, NC
John W. Hammon, Winston-Salem, NC
Alden H. Harken, Oakland, CA
David H. Harpole, Jr., Durham, NC
Sheng-shou Hu, Beijing, China
Charles B. Huddleston, St. Louis, MO
Kirk R. Kanter, Atlanta, GA
Benjamin Kozower, Charlottesville, VA
Irving L. Kron, Charlottesville, VA
Paul A. Kurlansky, Miami, FL
Jennifer S. Lawton, St. Louis, MO
Harold L. Lazar, Boston, MA
Antoon Lerut, Leuven, Belgium
Michael J. Liptay, Chicago, IL
James D. Luketich, Pittsburgh, PA
Audrey C. Marshall, Boston, MA

Patrick McCarthy, Chicago, IL
P. Michael McFadden, Los Angeles, CA
Marc R. Moon, St. Louis, MO
Christina T. Mora-Mangano, Palo Alto, CA
Sudish Murthy, Cleveland, OH
Thomas Ng, Providence, RI
Rick Nishimura, Rochester, MN
Soon J. Park, Rochester, MN
Frank A. Pigula, Boston, MA
Hans-Joachim Schaefers, Homburg/Saar, Germany
Oz M. Shapira, Jerusalem, Israel
Richard J. Shemin, Los Angeles, CA
Nicholas G. Smedira, Cleveland, OH
Rakesh Suri, Rochester, MN
Lars G. Svensson, Cleveland, OH
Dirk E. M. Van Raemdonck, Leuven, Belgium
Federico Venuta, Rome, Italy
Jakob Vinten-Johansen, Atlanta, GA
Richard D. Weisel, Toronto, Canada
Y. Joseph Woo, Philadelphia, PA
Stephen C. Yang, Baltimore, MD

Former Editors

Evarts A. Graham, *1931-1957*
Emile F. Holman, *1957-1962*

Brian B. Blades, *1962-1977*
Dwight C. McGoon, *1977-1987*
Andrew S. Wechsler, Emeritus, *2000-2007*

John W. Kirklin, *1987-1994*
John A. Waldhausen, *1995-2000*

The American Association for Thoracic Surgery

President Hartzell V. Schaff, Rochester, MN
President-Elect David J. Sugarbaker, Boston, MA
Vice President Pedro J. del Nido, Boston, MA
Treasurer Duke E. Cameron, Baltimore, MD
Secretary Thoralf M. Sundt III, Boston, MA
Secretary-Elect Marc R. Moon, St. Louis, MO
Editor Lawrence H. Cohn, Boston, MA
Executive Director Cynthia VerColen, Beverly, MA
Councilors Joseph S. Coselli, Houston, TX
J. William Gaynor, Philadelphia, PA
Shaf Keshavjee, Toronto, Canada
Jose Pomar, Barcelona, Spain
Craig R. Smith, New York, NY
Lars G. Svensson, Cleveland, OH

The Western Thoracic Surgical Association

President John C. Chen, Honolulu, HI
Vice President Thomas A. Burdon, Palo Alto, CA
Immediate Past President Robert C. Robbins, Stanford, CA
Secretary Patricia A. Thistlethwaite, La Jolla, CA
Treasurer Joseph C. Cleveland, Jr, Aurora, CO
Councilors-at-Large Ross M. Bremner, Phoenix, AZ
James I. Fann, Stanford, CA
Mark T. Metzdorf, Denver, CO
Arthur N. Thomas, Hillsborough, CA
Councilor/Founder Marvin Pomerantz, Denver, CO
Historian John C. Chen, Honolulu, HI
Representatives to the Board of Governors, ACS Lawrence H. Cohn, Boston, MA
Editor

目 录

专家综述

血清肌酐作为围术期的生物标志物：心脏外科手术围术期管理的挑战与胸心外科临床试验协作组的机遇
John G. Augoustides, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:523-534 ----- 1

先天性心脏病

极低体重先天性心脏病患儿：延期治疗以期让患儿适当生长发育是否值得？
Edward J. Hickey, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:126-136 ----- 3

低龄和瓣膜测值过大是法洛四联症患者肺动脉瓣置换术后结构性瓣膜退变的预测因子
Peter C. Chen, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:352-360 ----- 14

胸外科手术

对 I 期肺癌高危患者进行手术干预和体部立体定向放疗的成本-效果对比：一项决策分析
Varun Puri, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:428-436 ----- 23

获得性心血管病

经导管主动脉瓣植入术与外科主动脉瓣置换术的比较：外科高危患者的倾向指数评分分析
Lenard Conradi, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:64-71 ----- 32

一个心脏团队关于介入二尖瓣修复的观点：经皮钳夹植入可作为高危二尖瓣患者外科治疗计划的重要补充
Varun Puri, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:428-436 ----- 40

摘要

肺动脉吊带：体外循环下的当前效果
Carl L. Backer, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:144-151 ----- 47

房室间隔缺损合并法洛四联症修复后的结果
Jeffrey H. Shuhaiber, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:338-343 ----- 47

先天性心脏病术中利用心外膜成像结合食管超声心动图对检测残余分流的影响
Andreea Dragulescu, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:361-367.e1 ----- 48

儿童及青少年室间隔完整型肺动脉闭锁单心室姑息术和双心室修补术后的运动耐量和心力储备
Soha Romeih, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:569-575 ----- 49

对非小细胞肺癌患者行新辅助治疗后肺切除的围术期死亡率的分析、系统回顾和荟萃分析
Anthony W. Kim, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:55-63 ----- 50

一种应用多重微球的血清生物标记物的新型检测方法检测非小细胞肺癌
Hyun Joo Lee, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:421-427.e3 ----- 50

气管内超声引导下纵隔淋巴结活检在非小细胞肺癌患者中的应用
Benjamin E. Lee, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:585-590 ----- 51

环状血管连接器用于主动脉夹层开放性手术的中期结果
Jeng Wei, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:72-77.e3 ----- 52

在肥厚型心肌病患者中扩大室间隔部分切除术的适应证：潜在梗阻患者的手术结果
Hartzell V. Schaff, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:303-309 ----- 52

高危患者中停跳与不停跳冠状动脉旁路移植术的比较：前瞻性随机试验的手术效果（停跳与不停跳研究）
Massimo G. Lemma, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:625-631 ----- 53

预防性三尖瓣瓣环成形术用于接受二尖瓣手术的三尖瓣瓣环扩张患者
Umberto Benedetto, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:632-638 ----- 54

生物工程自体细胞种植心脏瓣膜
James E. Jordan, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:201-208 ----- 54

婴儿及儿童心脏移植过程中移植心脏的大小不同对术后心脏发育的影响
Eva Maria Delmo Walter, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:168-177 ----- 55

血清肌酐作为围术期的生物标志物：心脏外科手术围术期管理的挑战与胸心外科临床试验协作组的机遇

Serum creatinine as a perioperative biomarker: A challenge for perioperative management and an opportunity for the Cardiothoracic Surgery Trials Network

John G. Augoustides, MD, FASE, FAHA

虽然近年来冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG) 取得了不少新进展, 但肾功能不全患者仍难免在术后近期或远期, 甚至是在亚临床期发生不良终点事件^[1-3]。血清生物标记物, 如血清肌酐, 除了在识别高危患者中发挥重要作用外, 还有助于锁定行之有效的干预措施, 以使CABG患者的预后达到最佳^[4]。事实上, 血清肌酐值升高已经被纳入标准心外科风险评分系统中, 如胸外科医师协会的PROM评分和EuroSCORE评分系统。

然而, 新近的证据显示, 对接受CABG的患者来说, 血清肌酐值并非总是一个兼具敏感性和特异性的肾功能异常的指标, 因为它还受肾功能以外因素的影响, 如年龄、性别和肌肉量^[5]。用现有的大家公认的一些方法, 如Cockcroft-Gault公式或肾脏病饮食修正方程来计算肾小球滤过率, 在判断肾功能不全和预测CABG术后不良终点事件的发生方面似乎优于单纯的血清肌酐值^[5,6]。实际上, 在接受CABG的患者中, 肾功能损害的检测除血清肌酐值和肌酐清除率指标外, 还有其他指标。近来有证据指出, 术前蛋白尿是CABG术后发生不良终点事件 (包括急性肾功能不全、透析和重症监护室停留时间及住院时间延长) 的一个独立预测因素^[7]。

血清肌酐值在CABG术的预后判定应用新进展与新近心肌生物标志物领域的新进展有相同之处。这种

心肌生物标志物, 如肌钙蛋白和心型脂肪酸结合蛋白 (heart-type fatty acid-binding protein), 已优于肌酸激酶MB的临床应用价值^[8-9]。

尽管血清肌酐作为心脏手术的预后标记物在应用上仍存在一定局限性, 但它仍然不失为一项重要的指标。Pan等^[10]在该领域的研究使围术期血清肌酐值在CABG术的并发症预警作用中增添了浓重的一笔。该研究^[10]证实, 围术期亚临床血清肌酐值增加 (尽管未达到急性肾损伤的诊断标准) 可预测CABG术后的死亡率。此项研究结果显示, CABG术后早期出现亚临床血清肌酐值升高可能是及时采取临床干预的指征。

鉴于血清肌酐值和由此衍生出来的肌酐清除率是敏感的CABG术后危险预测因子, 故围术期管理的挑战是如何在这种情况下选择行之有效的治疗, 通过保护处于危险状况的重要脏器功能以使临床预后效果达到最佳。最新的临床证据和新近达成的共识给出了一系列备选的临床干预办法, 这有助于对因血清肌酐升高而被归入高危组的CABG患者的治疗方法做进一步的研究^[11]。这些围术期临床干预研究包括 (但不限于) 他汀类药物治疗、强化血小板阻滞、适当的血糖控制、心房利钠肽、左西孟旦 (levosimendan) 和远端缺血预处理^[11-15]。

尽管取得了这些进展, 但仍需要优化生物标志物在预测围术期损伤中的作用, 以确定现有生物标志物的敏感度水平和针对不同器官的新型生物标志物。在现有的基础上, 我们可以通过系统性的比较和归纳, 找到一些合适的组合, 产生协同效应从而呈现更大的效能^[8]。例如, 可以对肌钙蛋白和B型利钠肽进行相互比较, 也可将两者联合, 用作CABG的预后标志物^[16]。与此同时, 人们也在不断探索新的生物标志物。例如, 近期本刊的一条专家述评就强调了中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) 在预测心脏手术相关急

From the Cardiovascular and Thoracic Section, Department of Anesthesiology and Critical Care, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pa.

Disclosures: Author has nothing to disclose with regard to commercial support. Received for publication Aug 30, 2011; revisions received Nov 9, 2011; accepted for publication Dec 14, 2011; available ahead of print Jan 13, 2012.

Address for reprints: John G. Augoustides, MD, FASE, FAHA, Associate Professor, Cardiovascular and Thoracic Section, Anesthesiology and Critical Care, Dulles 680, HUP, 3400 Spruce St, Philadelphia, PA, 19104-4283 (E-mail: yiandoc@hotmail.com).

J Thorac Cardiovasc Surg 2012;143:523-4
0022-5223/\$36.00

Copyright © 2012 by The American Association for Thoracic Surgery
doi:10.1016/j.jtcvs.2011.12.025

性肾损伤中的应用前景^[17]。

本文所涉及的各项研究也为某些临床协作组，如心胸外科临床试验协作组，指明了主要的研究方向^[18,19]。进行多中心的心外科临床试验目前仍然存在许多挑战，如缺乏基本框架协议、缺乏统一的研究文化、筛选、入组、临床平衡和跨专业协作等诸多问题^[18,19]。目前我们的第一要务是克服这些障碍并让患者获得最佳治疗效果，因为时不我待^[20]。

总之，Pan等^[10]强调了亚临床血清肌酐值增高在CABG术后预后评判中的作用，这是十分值得肯定的。可以预计，未来的临床试验将在优化生物标志物和选择合适的围术期干预措施方面有跨越性的进步，对基于血清肌酐等生物标志物判定为成人高危心脏外科手术患者，可以及时采取措施以缓解患者的临床不良终点事件。

参考文献

- van Straten AH, Soliman Hamad MA, van Zundert AA, Martens EJ, Schönberger JP, de Wolf AM. Preoperative renal dysfunction as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: comparison with a matched general population. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:971-6.
- Micelli A, Bruno VD, Capoun R, Romeo F, Angellini GD, Caputo M. Occult renal dysfunction: a mortality and morbidity risk in coronary artery bypass grafting surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:771-6.
- Chonchoi MB, Abovans V, Lacroix P, Smits G, Bert T, Laskar M. Long-term outcomes after coronary artery bypass grafting: preoperative kidney function is prognostic. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:683-9.
- Lopes NH, da Silva Paulitsch F, Pereira A, Garzillo CL, Ferreira JF, Stolf N, et al. Mild chronic kidney dysfunction and treatment strategies for stable coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:1443-9.
- Najafi M, Goodarzynejad H, Karimi A, Ghiasi A, Soltaninia H, Marzban M, et al. Is preoperative serum creatinine a reliable indicator of outcome in patients undergoing coronary artery bypass surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:304-8.
- Mitter N, Shah A, Yuh D, Dodd-O J, Thompson RE, Cameron D, et al. Renal injury is associated with operative mortality after cardiac surgery for women and men. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:1367-73.
- Coca SG, Jammalamadaka D, Sint K, Philbrook HT, Shilpak MG, Zappitelli M, et al. Preoperative proteinuria predicts acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Epub 2011 Nov 1.
- Chowdhury UK, Malik V, Yadav R, Seth S, Ramakrishnan L, Kalaiyani M, et al. Myocardial injury in coronary artery bypass grafting: on-pump versus off-pump comparison by measuring high-sensitivity C-reactive protein, cardiac troponin I, heart-type fatty acid-binding protein, creatine kinase-MB, and myoglobin release. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:1110-9, 1119.e1-10.
- Carrier M, Pelletier LC, Martineau R, Pellerin M, Solymoss BC. In elective coronary artery bypass grafting, preoperative troponin T level predicts the risk of myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:1328-34.
- Tolpin DA, Collard CD, Vei-Vei L, Virani SS, Allison PM, Elayda MA, et al. Subclinical changes in serum creatinine predict mortality following coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 4 Nov 2011 [Epub ahead of print].
- Landoni G, Augoustides JG, Guarracino F, Santini F, Ponschab M, Pasero D, et al. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55:259-66.
- Collard CD, Body SC, Shernan SK, Wang S, Mangano DT; Multicenter Study of Perioperative Ischemia (MCSPI) Research Group, Inc; et al. Preoperative statin therapy is associated with reduced cardiac mortality after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:392-400.
- Sezai A, Hata M, Niino T, Yoshitake I, Unosawa S, Wakui S, et al. Results of low-dose human atrial natriuretic peptide infusion in nondialysis patients with chronic kidney disease undergoing coronary artery bypass grafting: the NU-HIT (Nihon University working group study of low dose HANP Infusion Therapy during cardiac surgery) trial for CKD. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:897-903.
- Choi YS, Shim JK, Kim JC, Kang KS, Seo YH, Ahn KR, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on renal dysfunction after complex valvular heart surgery: a randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:148-54.
- Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, Morrison CC, Kern JA, Kron IL, et al. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:543-51.
- Fox AA, Shernan SK, Collard CD, Liu KY, Aranki S, DeSantis SM, et al. Preoperative B-type natriuretic peptide is an independent predictor of ventricular dysfunction and mortality after primary coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:452-61.
- Cruz DN, Ronco C, Katz N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for detecting cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:1101-6.
- Gardner TJ, O'Gara PT. The Cardiothoracic Surgery Network: randomized clinical trials in the operating room. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:830-4.
- Gardner TJ, Miller MA, O'Gara PT, Gelijns AC. Building an infrastructure for clinical trials in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:265-6.
- Cohn LH. The times they are a-changin'. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:3-4.

(陈晓辉 译 翁国星 审校)

极低体重先天性心脏病患儿：延期治疗以期让患儿适当生长发育是否值得？

Very low-birth-weight infants with congenital cardiac lesions: Is there merit in delaying intervention to permit growth and maturation?

Edward J. Hickey, MD,^a Yaroslavna Nosikova, BSc,^a Hargen Zhang, MD,^a Christopher A. Caldarone, MD,^a Lee Benson, MD,^b Andrew Redington, MD,^b and Glen S. Van Arsdell, MD^a

背景：低体重和早产是先天性心脏病致死的已知危险因素。目前我们尚不知道为了保证患儿适当生长发育而延期干预的策略能否消弭与其伴行的风险，本文正是聚焦于此。

方法：自2000年起，我中心收治小于30天且伴有先天性心脏病的新生儿共计1618例。患儿出生资料及收治资料均有详细记录。对于需要进行干预治疗的新生儿，按照病例讨论及相关处理策略，将其分为正常干预组（USUAL）和计划延期组（DELAYED），后者是指为了使患儿适当生长发育而特意延期干预。通过参数多相自引重采样方法，分析出生体重及早产对患儿生存率的影响。随后，我们对计划延期策略进行倾向性校正并建立了多因素时效模型。

结果：对于一岁以内的患儿，低出生体重是死亡的强有力独立预测因素（ $P < 0.0001$ ；99.6%自引重采样）。生存率与体重呈非线性关系，低于2.0 kg的出生体重患儿生存率急剧下降。早产与生存率也相关（ $P < 0.0001$ ；53%重采样），但不如低出生体重那么密切；它的变异性也受到诸如疾病类型、染色体异常等多种因素的影响。对于149例出生体重低于2 kg的患儿（风险最高且最易采取计划延期措施），USUAL组为34例，DELAYED组为46例。其余患儿包括仅行舒适护理者27例，因严重的非心脏疾病而不考虑干预治疗者12例，以及因非紧急需要处理的先天性畸形而常规观察治疗者30例。USUAL和DELAYED组中低于2.0 kg患儿的生存率相当（1年生存率78% ± 2%； $P = 0.88$ ），经倾向性评分校正（ $P = 0.65$ ）或多因素分析（ $P = 0.55$ ）后亦是如此。在极低体重人群中影响死亡的主要决定因素有：产前诊断（ $P = 0.01$ ），存在胃肠先天性畸形（ $P = 0.07$ ）以及心脏畸形类别（高危因素：完全性肺静脉异位引流， $P = 0.03$ ；室间隔完整型肺动脉闭锁， $P = 0.05$ ；永存动脉干， $P = 0.01$ ）。

结论：对于伴发先天性心脏病的极低出生体重（<2.0 kg）新生儿，计划延期对其生存率没有影响。其他因素，诸如心脏畸形类别、其他非心脏方面的先天畸形及产前诊断等会对患儿生存率造成一定影响。（*J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:126-36）

☞ Supplemental material is available online.



Earn CME credits at
<http://cme.ctsnetjournals.org>

From the Division of Cardiovascular Surgery,^a Department of Surgery, and Division of Cardiology,^b Department of Pediatrics, University of Toronto, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada.

Disclosures: Authors have nothing to disclose with regard to commercial support.

Read at the 91st Annual Meeting of The American Association for Thoracic Surgery, Philadelphia, Pennsylvania, May 7-11, 2011.

Received for publication May 9, 2011; revisions received Aug 19, 2011; accepted for publication Sept 15, 2011; available ahead of print Oct 24, 2011.

Address for reprints: Edward J. Hickey, MD, The Hospital for Sick Children, Room 5288, 555 University Ave, Toronto, Ontario M5G 1X8, Canada (E-mail: edward.hickey@sickkids.ca).

0022-5223/\$36.00

Copyright © 2012 by The American Association for Thoracic Surgery

doi:10.1016/j.jtcvs.2011.09.008

低出生体重和早产是先天性心脏病外科纠治过程中的已知危险因素^[1,2]。对于这些高危患儿，临床实践中存在一个矛盾：应早期积极干预治疗（风险较高），还是应该让患儿适当生长发育后（或许风险可以降低）再考虑治疗（延期干预治疗）。目前尚不知道计划延期干预治疗的风险能否被适当生长发育的优势所弥补。

由于进行前瞻性的研究不太现实，因此我们对过去10年间我中心收治的低出生体重和早产患儿进行了分析研究，籍以探讨低出生体重和早产对伴发严重先天

性心脏病新生儿生存率的影响。我们着重关注：①低出生体重和早产作为危险因素的特征，②探讨计划延期干预治疗对这些高危患儿生存率的影响。

方法

概况

本研究中，我们分析了过去10年间我中心收治的所有伴有器质性先心病的新生儿（年龄<30天）患者（n=1618）。出生记录中重点关注孕周和出生体重，将两者作为危险因素并分析与死亡率的关系。对于随后进行了心脏方面干预治疗的患儿，我们对病例讨论中相关治疗策略进行了细致分析。对计划延期干预（DELAYED）组和早期积极干预（USUAL）组组间风险校正后的生存率进行了对比。本研究取得了我中心伦理委员会的同意，但因未与患者直接接触，无需签订知情同意书。

入选标准

1618例患儿资料从我中心的数据库获得（图E1）。在我们研究的时间段内（2000年1月至2010年9月），共有8497例年龄小于3个月的患儿在我中心门诊、调查或者病房范围内，包括35 980种诊断。所有的35 980种诊断中，分为器质性先心病（n=4171，如室间隔缺损、主动脉缩窄等）和生理性病变（如肺动脉高压或房性心律失常）。单纯的动脉导管未闭和正常解剖变异（如左上腔残存）不予以收录。对4171例器质性先心病的病史资料详细分析后，明确有1618例小于30天的新生儿因心脏问题通过我中心心脏科、新生儿科或急诊科等收治入院。因此，本研究群体中不包括那些只需在门诊处理的轻微先天性心脏病病例及因其他问题而偶然发现的新生儿病例。

数据收集

我们对1618例患儿的资料进行了详尽的整理，包括产前记录、出生记录、病史记录、超声诊断报告、经皮介入和手术记录以及病例讨论记录等等。这些数据收录在一个专门的研究数据库内。最近随访日期和患儿的基本情况均记录在案（平均3.4年；最长10.3年）。

分析方法

A: 早产和出生体重对生存率的影响 本研究的基本目标是明确早产和出生体重对患儿生存率的影响。

我们分别通过单因素和多因素（风险校正）进行分析（结果A部分）。这些相关模型可以帮助我们判断这些非线性参数的阈值。通过分析发现，出生体重低于2 kg被认为是死亡风险的重要阈值（结果A部分）。

B: 临床处理策略的分类 基于我们已经确定的出生体重低于2 kg是影响患儿生存率的一个高危因素，我们依据病例讨论记录及相关诊治资料对符合这一标准的149例新生儿进行了分类。我中心每周均有病例讨论，并对相关讨论结果详细记录。相关处理策略包括如下几种：USUAL，OBSERVE，DELAYED，NON-CV和WITHDRAWN，详述如下：

USUAL 早期干预治疗按照各个科室对正常出生体重新生儿的处理常规进行。因此，不考虑患儿的出生体重，完全按照心血管专科的常规操作进行（比如出生后7到10天进行新生儿主动脉缩窄纠治术，大血管错位根治术；或者对左心发育不良患儿在出生后1~2周行Norwood手术等）。

OBSERVE 不需进行早期干预，因此只需按照相关科室的诊疗常规进行观察即可。这仅仅基于病情的需要出发，跟适当延期以促进患儿生长发育没有关系（比如病情尚稳定的法洛四联症一般等到5~6个月才考虑根治手术；大的室间隔缺损会在6个月左右手术；或者非梗阻性完全性肺静脉异位引流会在6周左右考虑手术等）。

DELAYED 为保证患儿适当生长发育而延期干预治疗。因此低出生体重儿的处理策略跟常规有所不同（比如1.4 kg的主动脉缩窄患儿应用前列腺素维持，以期体重逐步达到2 kg；动脉导管依赖的法洛四联症也予以应用前列腺素）。对于进行姑息性治疗手段（如体肺分流或肺动脉环缩）的新生儿，因为跟常规的治疗策略有所不同，也归入本组。

NON-CV 其他非心血管疾病更需优先处理，心血管问题则稍显次要（比如需要优先处理巨大脐膨出而延迟主动脉弓中断的处理）。

WITHDRAWN 一些无法处理的棘手问题，逐步撤离辅助治疗，仅给予姑息性舒适护理（如18三体综合征伴胼胝体缺失，心房异构型完全性梗阻性肺静脉引流等）。

C: 高危新生儿在USUAL组和DELAYED组中生存率的对比 对两组患儿的时间相关生存率进行了对比。我们先后采用了单因素回归分析和风险校正后的

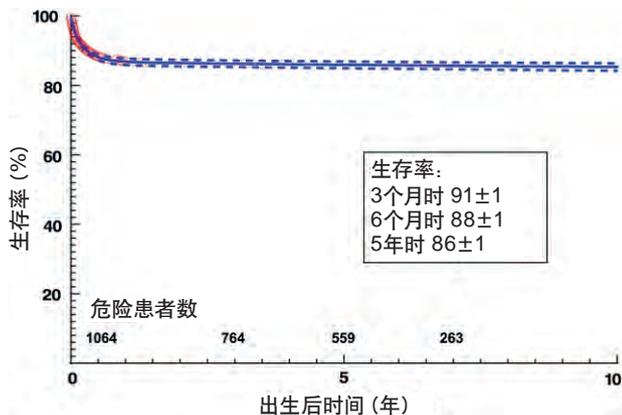


图1 1557例积极处理患儿的生存情况。1岁内死亡的风险最高。随后，死亡风险逐年降低（每年下降<<1%）。圆圈代表对事件（死亡）的非参数估算，实线代表连续测算的决定因素，虚线涵盖了70%的可信区间。

多元回归和倾向指数评分校正分析。

统计方法

本研究主要利用时间相关非参数统计方法探讨不同的损伤级别^[3,4]，相关方法前已有述^[5]。所有统计基于SAS软件（SAS Institute, Inc, Cary, NC）及开源的损伤参数分析体系（www.clevelandclinic.org/heartcenter/hazard）实现。对于风险-损害分析，多个变量分别进行了非参数前向回归的单因素分析和风险校正的多因素分析。相关变量的收集整理方法如前所述^[5]，如果相关事件（死亡）少于5例，则予以排除。所有连续变量都需经过优化模型验证。变量的可靠性则通过自动重复采样模式^[6]（n=1000）得到保证（P<0.05）。自动采样变量库中有50%的数据都得以采用，说明这种采样方法是可靠的。对于倾向性校正，对所有基础数据进行对数回归模型分析，籍以判别人USUAL或DELAYED组的相关偏差。以上模型为每例患儿都建立了一个倾向性曲线（倾向值），之后这个倾向值会纳入多因素回归分析模型，这样可以校正不同组别间可能存在的偏差。

生长发育速度通过重复采样方法得以确认。因此回归方程可以校正不同个体之间的差异。通过这种重复采样方法，可以得到通用的估算方程式，并通过自动回归协方差对个体数据进行校正。对于描述性统计资料，采用Students t检验（连续变量）和Fisher精确检验（频数）进行组间比较。

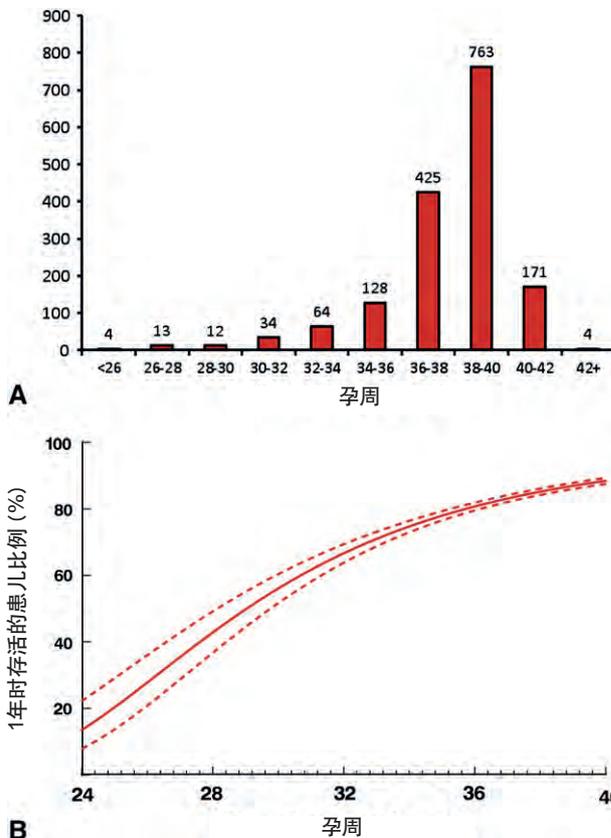


图2 A：直方图显示1618例患儿的孕周分布。孕37~40周为足月儿，1320例（82%）为足月儿，294例（18%）为早产儿（仅4例为过期产儿）。早产儿中，197例小于36周，49例小于32周，13例小于28周。B：列线图显示1557例积极处理的患儿中，孕周和生存率所呈现的非线性关系。如果把1618例患儿都纳入分析（包括61例仅接受舒适护理的患儿），这种关系更加显著。

结果

从2000年以来我们收治的1618例小于30天伴有器质性先心病的新生儿中，死亡238例（15%）。一小部分患儿（61例，4%）由于并发其他严重的疾病，仅仅给予舒适处理而没有采取积极的治疗措施。其余接受积极治疗的1557例患儿的时间相关生存率见图1。绝大多数死亡均发生在一岁以内（图1）；对于存活过一岁的患儿，死亡风险相对降低且呈逐年递减趋势（每年递减约1%）。

A部分

孕周和生存率的关系 孕周的基本分布见图2A部分，其为患儿死亡的危险因素（P<0.0001），但两

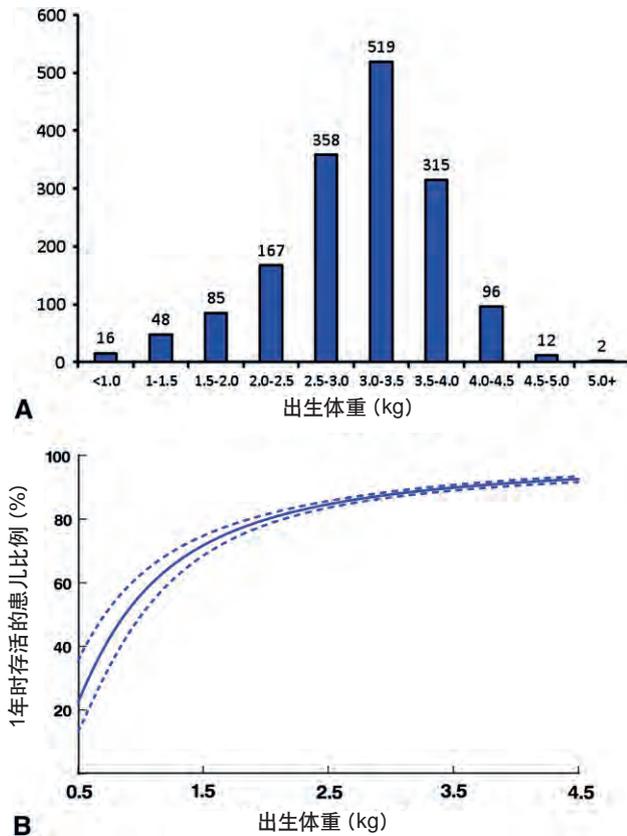


图3 A: 直方图显示1618例患儿的体重分布情况。3.0~4.5 kg 视为正常体重, 928例 (57%) 为正常出生体重。对于出生体重小于3.0 kg的652例婴儿, 301例新生儿体重低于2.5 kg (低出生体重), 149例体重低于2.0 kg, 61例体重低于1.5 kg (极低出生体重) 和16例体重低于1.0 kg (超低出生体重)。B: 列线图显示1557例积极处理的患儿中, 出生体重和生存率所呈现的非线性关系。如果把1618例患儿都纳入分析 (包括61例仅接受舒适护理的患儿), 这种关系更加显著。

者之间的关系是非线性的 (图2B)。孕周少于36周的患儿生存率会出现一定程度的降低, 而若低于32周, 这种表现则更明显。不过有趣的是, 孕周不仅在早产儿中是影响患儿生存率的一个重要因素, 即使在足月儿亚组 (1320例, 孕37~42周) 中亦是如此 ($P=0.0027$): 孕周达到42周婴儿的1岁以内生存率要比孕37周的高出11%。

出生体重和生存率的关系 出生体重的基本分布情况见图3A。低出生体重, 特别是低于正常范围者 (3.0~4.5 kg), 是患儿死亡的显著危险因素 ($P<0.0001$), 两者也呈非线性关系, 出生体重低于2.0 kg者的生存率大幅下降 (图3B)。出生体重低于1.0 kg者, 1年内生存率不超过50%; 1~1.5 kg者为

表1 1557例接受积极治疗方案的危险因素 (排除了61例仅接受舒适护理的患儿)

	PE	P 值	可靠性 (%)
早期危险因素			
房室间隔缺损	1.16	<0.0001	98
完全性肺静脉异位引流	1.35	<0.0001	98
室隔完整型肺动脉闭锁	1.19	0.0002	84
综合征 (syndromic)	1.02	0.0007	78
诊断过程中心跳骤停	2.35	<0.0001	78
产前诊断	0.50	0.0024	74
出生体重 (kg)	-0.49	<0.0001	73
左心室发育不良	1.63	<0.0001	65
主动脉弓中断	1.18	0.0097	59
生后1分钟Apgar评分	-0.15	<0.0001	51
孕周	—	0.57	—
晚期危险因素			
先天性神经系统缺陷	3.11	<0.0001	50

孕周不是一个显著的独立危险因素, 如果将其强行加入模型, 显著水平为0.57。晚期死亡风险唯一具有一定可靠性的危险因素是先天性神经系统疾病的存在。如果将1618例患儿 (包括61例仅接受舒适护理的患儿) 都纳入分析, 除以上相同危险因素外, 还有些其他危险因素: 如13号染色体三倍体 (PE, 2.92, $P<0.0001$), 18号染色体三倍体 (PE, 2.14, $P<0.0001$), Turner综合征 (PE, 1.72, $P=0.018$)。PE: 参数估计。

60%; 1.5~2.0 kg者为75%左右; 正常出生体重则在90%左右 (图3B)。因此, 新生儿出生体重越大, 出生体重跟生存率的直接关系就越不明显。不过有趣的是, 在对928例正常出生体重的新生儿资料分析后, 我们发现出生体重仍然跟生存率有关 ($P=0.02$)。

孕周和出生体重的相对重要性 当两者在一起综合考量时, 出生体重则比孕周更可能成为独立危险因素 (出生体重多重采样率约99%, 孕周则约53%)。此外, 在更大范围内, 将患儿的所有基本资料纳入分析范围时 (诸如诊断、染色体缺陷、伴发的非心血管畸形等等), 孕周的影响可以被其他非线性相关因素所替代 (表1)。因此早产对于患儿生存率的影响可能是由于其他相关因素造成的。而低出生体重则仍然是强有力的、可靠的死亡独立危险因素 ($P<0.0001$, 99%引导可靠性), 这对于出生体重低于2.0 kg的患儿尤其明显。

B部分

149例出生体重低于2.0 kg的患儿根据处理方案分为以下几组: USUAL组34例, DELAYED组46例, OBSERVE组30例, NON-CV组12例, WITHDRAWN组27例。80例新生儿接受USUAL处理 (n=34) 和DELAYED处理 (n=46) 的基本情况见表2。尽管两组的统计学差异不算明显, 但还是有一定倾向性。

表2 80例出生体重低于2 kg的患儿在USUAL组 (n=34) 或 DELAYED (n=46) 组中的基本数据

	USUAL	DELAYED	P 值
例数	34	46	—
死亡	8	11	0.97
出生体重	1.66±0.06	1.44±0.05	0.01
孕周	32.8	32.4	0.62
产前诊断	7	13	0.60
延期时间	—	8.0 (1~32)	—
诊断			
单纯主动脉缩窄	7	4	0.19
主动脉缩窄和室间隔缺损	3	1	0.31
弥漫性左室流出道梗阻	3	0	0.07
左室发育不良	3	1	0.31
单纯主动脉瓣狭窄	2	0	0.18
单纯房室间隔缺损	1	2	0.71
房室间隔缺损	2	5	0.69
单纯大血管错位	1	2	0.75
大血管错位和室间隔缺损	0	0	—
大血管错位、室间隔缺损及肺动脉瓣狭窄	1	2	0.75
永存动脉干	2	4	0.64
完全性肺静脉异位引流	1	4	0.39
右室双出口	0	6	0.04
法洛四联症 (肺动脉瓣狭窄型)	1	4	0.39
法洛四联症 (肺动脉闭锁型)	2	4	0.64
室隔完整型肺动脉闭锁	3	4	0.98
右室发育不良	1	4	0.39
获得性基础疾病			
神经系统	5	12	0.28
呼吸系统	8	14	0.61
消化系统	2	10	0.06
泌尿生殖系统	0	2	0.51
心脏骤停	1	0	0.43
败血症	4	9	0.54
其他相关疾病	13	27	0.11
相关的先天性缺陷			
神经系统	0	3	0.26
呼吸系统	0	1	0.39
消化系统	0	6	0.04
泌尿系统	3	10	0.14
肢体畸形 (Dysmorphic)	7	7	0.56
综合征	0	6	0.04
已知的基因/染色体畸形	4	10	0.37
其他相关畸形	4	19	0.006

在USUAL组，左心系统畸形所占的比例较高，伴发的其他心脏畸形及其他疾病较少。而对于DELAYED组，右心系统问题较多，且多伴发其他心内畸形及基础疾病。

C部分

若针对生存率进行单因素（未校正）分析，

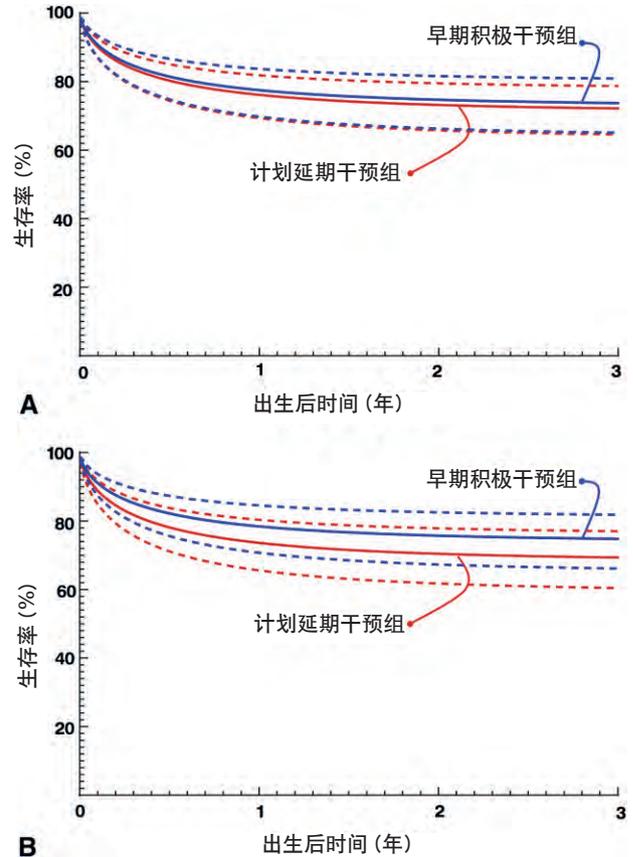


图4 A: USUAL组 (34例) 和DELAYED组 (46例) 的单因素对照 (未校正)。按照不同处理策略为80例患儿建立参数模型。两组生存率无差别 (P=0.88)。B: 两组之间进行倾向评分校正后再进行比较。80例患儿进行了多因素回归分析，将患儿的个体性参数及倾向评分指数纳入综合考量。生存率差异也无显著性 (P=0.65)。实线代表连续测算的决定因素，虚线涵盖了70%的可信区间。

USUAL方案组和DELAYED干预组之间没有差异 (P=0.88) (图4A)。对基线患者个体变量校正风险后的多因素分析也没有差异 (P=0.54)。最后通过患儿的个体变量及倾向评分指数校正后，我们发现DELAYED干预组的生存率略有降低的趋势，但这一趋势未达到统计学显著性意义 (P=0.65) (图4B)。另外，积极处理出生体重低于2.0 kg新生儿这一人群的死亡重要决定因素包括产前明确诊断 (P=0.01, 50%可信度)，完全性肺静脉异位引流 (P=0.003, 50%)，室隔完整型肺动脉闭锁 (P=0.005, 64%) 以及永存动脉干 (P=0.03, 79%)。

计划延期 在46例DELAYED干预的患儿中，干预治疗或死亡的平均时间为8.5周 (范围，1~32周，图

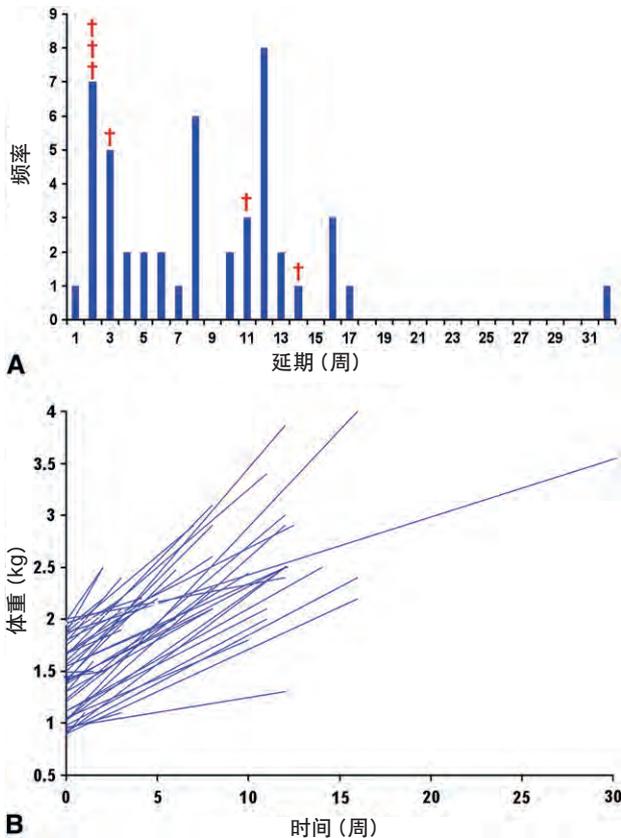


图5 A: 直方图显示DELAYED组中46例患儿的延期时间。6例死亡用红色十字架标出。B: 46例患儿的生长发育速度情况。通过参数广义估计籍以建立相关方程式估算患儿的整体发育。平均生长速度约每周95 g (95%可信区间, 72~117 g, $P<0.0001$)。

5A)。在患儿生长发育阶段, 18例 (38%) 患儿出现新的临床并发症 (表3)。6例 (13%) 在等待延期干预的过程中死亡 (表4)。这6例患儿中4例患儿为紫绀型先心病, 4例患儿中3例长期接受前列腺素维持, 并都在等待期间出现心跳骤停; 第4例则因难治性癫痫而引发大面积血栓栓塞性卒中; 其他2例死于多器官衰竭, 长期预后较差而逐步放弃支持治疗。这6例死亡患儿在等待时间并无固定模式可循 ($P=0.87$)。尽管病例数较少, 我们还是利用回归分析显示出等待过程中死亡的高危因素: 室隔完整型肺动脉闭锁的诊断 ($P=0.01$, 估计参数, +3.2); 临床症状明显 ($P=0.01$, 估计参数, +3.4) 及败血症 ($P=0.03$, 估计参数, 2.6)。

在等待患儿生长发育的计划延期干预过程中, 平均生长发育速度为95 g/w (95%可信区间, 72~117 g; $P<0.0001$; 图5B)。因为在DELAYED组中生长发育

速度是影响患儿治疗指征的重要因素, 因此我们分析了心脏畸形类型和生长发育速度快或慢有关。有趣的是, 一些特殊的心脏畸形 (包括法洛四联症、完全性房室间隔缺损、完全性肺静脉异位引流) 的生长发育速度要高于平均水平 (表5)。与此相反, 诸如永存动脉干、主动脉缩窄、室隔完整型肺动脉闭锁等的生长发育则低于平均水平。

在干预治疗后的早期恢复阶段, 两组患儿发生主要相关临床并发症是类似的 (表3)。值得关注的是, USUAL干预组的脑部并发症发生率并未显著提高。在3例出现脑出血的患儿中, 1例发生于体外膜肺循环 (extracorporea membrane oxygenation, ECMO) 支持期间。对于DELAYED组的患儿, 等待过程中发生并发症的几例患儿在干预治疗后也出现了相关并发症。在USUAL和DELAYED组中, 未发生主要相关并发症的比例分别为68% (23/34例) 和28% (13/46例) ($P<0.001$)。因此, 虽然两组整体生存率类似, 但DELAYED组因并发症发生而造成的负担看起来更重。

讨论

根据我们的经验, 对于出生体重低于2 kg的高危新生儿, 计划延期干预治疗以使患儿适当生长发育的策略跟常规处理的策略对患儿生存率的影响相当。计划延期干预的婴儿多伴有其他基础疾病及非心血管畸形。在等待期间相关并发症的出现看起来与早期积极干预治疗所带来的风险相当。对于伴有先天性心脏病的早产儿及低出生体重新生儿的相关处理策略一直是具有争议的话题, 我们的经验表明, 尽管延期干预治疗期间所致的相关并发症较多, 但早期干预和计划延期之间的临床效果仍在伯仲之间。

有趣的是, 低出生体重较之早产而言, 前者始终是预后差的强有力的决定因素。我们的回归分析显示, 早产的临床影响主要通过其他几个相关因素 (强共线性关系) 发挥作用, 包括其他合并疾病、综合征及临床状态等。因此可以这样说, 一例体重大于2.0 kg的早产儿, 如果临床状况稳定, 那么他的相关风险不会比一个同样重量的足月儿高。与之相反, 低出生体重则是比其他因素都要明显的预后不良高危因素。这一现象至今还无法得到确切的解释, 或许跟外科操作技术、营养状况^[7]、免疫状态^[8]、体液平衡及

表3 两组患儿在相关治疗策略确定后持续出现的临床重要并发症

临床重要并发症	干预前 (治疗决策后)		干预后	
	USUAL	DELAYED	USUAL	DELAYED
伴发并发症病例数	0	18	11*	23*
总体并发症 (按系统分)	—	33	18*	30*
死亡	—	6	8†	5†
心脏骤停/休克	—	7	3	2
肺炎/呼吸机支持	—	7	1	4
胃肠并发症	—	5	3	5
肾脏并发症	—	2	0	1
脑部并发症	—	2	3 (ECMO = 2)	2
血栓形成/出血	—	4	3	6
全身败血症	—	7	3	9

ECMO, 体外膜肺循环。*表示统计学无差异; †表示所有术后的死亡病例 (包括早期和晚期)。

心血管生理状态等因素有关。在以往的相关研究中发现, 伴有先天性心脏病的新生儿中, 低出生体重 (或低手术体重) 始终被认为是一个危险因素^[5,9,10]。如果暂且不论低体重是不是一个统计学上的高危因素, 临床上即使患儿体重增加能否减轻其负面影响目前也不确定。然而正是以上的相关逻辑让我们形成计划延期干预的相关概念。

在意向延期干预的患儿生长发育期间有6例患儿死亡: 4例死于心血管畸形, 2例死于不断加重的多系统并发症。对于后2例患儿, 在进行回顾性分析以判断早期外科修复术是否会起到更好的效果是不可能的。然而有趣的是, 另外4例患儿都死于紫绀型右心系统畸形, 3例持续使用前列腺素维持治疗。此中透露出来的信息表明, 尽管体重可以快速增长, 但紫绀型先天性心脏病患儿在发育过程中病情显得更加不稳定, 因而值得早期进行干预治疗。作为对比, 左心系统或者混合的心脏畸形 (主动脉缩窄、完全性肺静脉异位引流及大血管错位等) 在等待过程中则相对“安全”, 适用于延期干预治疗策略。

患儿生长过程中并发症的发生率是比较高的 (38%), 且能够影响到全身各个系统 (多数是多系统

受累)。若对这一现象深入分析, 需了解在重症监护室中不伴发先天性心脏病的低出生体重患儿相关并发症的发生率及其范围。许多并发症 (如坏死性小肠结肠炎、卒中、肺炎和血栓形成等) 一般发生在局限于监护室的范围内^[11-14]。在计划延期的策略中, 无论采取何种治疗手段, 最大限度地减少相关并发症的发生率都应作为首要目标。在等待患儿生长过程中, 应该详细记录体重变化。根据我们的经验, 平均生长速度为每周95 g, 但波动范围还是比较大的: 比如一些患儿的生长发育速度是平均生长速度的两倍, 而有的则只有平均生长速度的一半。直观上看, 如果患儿生长发育缓慢, 需要对计划延期策略进行重新评估。

在对新生儿进行风险损害评估时, 需要明确在低出生体重新生儿中进行早期干预治疗的风险是否能够得到适当的控制, 这一点至关重要, 如果能够适当控制, 计划延期就显得没有必要。以往已有相关文献对体重低于2.5 kg^[15,16], 低于2.0 kg^[17], 低于1.5 kg^[18]甚至低于0.7 kg^[16]的新生儿的手术效果进行了归纳总结。如果因早产、低出生体重所造成的非心血管系统并发症还没有得以良好解决, 根据风险损害曲线来看, 早期干预治疗应该成为首选。

表4 DELAYED组中6例死亡患儿的情况 (术前)

病例	出生体重 (kg)	至死亡时间 (周)	诊断	辅助治疗措施	相关并发症	死亡原因
1	1.5	1.5	主肺动脉窗	支持疗法	脑室内出血, NEC, 肺炎	放弃治疗
2	0.9	3	法洛四联症	前列腺素	脑梗死, NEC	持续癫痫
3	1.7	11	法洛四联症	支持疗法	败血症, 肺炎	心跳呼吸骤停
4	1.3	1.5	室隔完整型肺动脉闭锁	前列腺素E ₁	窒息, 低氧血症	心脏骤停
5	1.4	2	室隔完整型肺动脉闭锁	前列腺素E ₁		心跳呼吸骤停
6	1.1	14	弯刀综合征, 室间隔缺损	支持疗法	肺炎, 气管软化, 多发先天性畸形	放弃治疗

NEC, 坏死性小肠结肠炎。

表5 1557例接受积极治疗方案的危险因素(排除了61例仅接受舒适护理的患儿)

	出生体重趋势	增长速度
房室间隔缺损	—	增加 (150%; $P=0.045$)
法洛四联症(PS/PA)	—	增加 (140%; $P=0.033$)
完全性肺静脉异位引流	出生体重较小 (~300 g; $P=0.07$)	增加 (150%); $P=0.024$)
永存动脉干	—	增加 (50%; $P=0.034$)
主动脉缩窄	出生体重较大 (~300 g; $P=0.03$)	增加 (50%; $P<0.0001$)
室隔完整型肺动脉闭锁	—	增加 (70%; $P=0.022$)

患儿随时间相关的生长发育通过广义参数估计进行测算(通过重复测算校正)。对于本组患儿,平均出生体重为1.51 kg,平均增长速度为每周95 g。不同种类的先天性心脏病及相关并发症都进行了个体化分析。通过回归方程,将生长发育的快慢表示为高于或低于平均增长速度(每周95 g)的百分比。

最后,值得一提的是,从学术讨论的角度来看,单纯因为婴幼儿较小而影响临床治疗决策的情况并不常见。我们4家联盟医院有相同的参照标准,每年外科手术量超过600例,在过去10年中也只遇到80例这种情况。前瞻性地对干预治疗的时机进行选择看起来不现实也不可能。因此我们只能依靠回顾性分析方法。这种分析方法对于对比姑息手术和一期根治手术之间的效果也同样有用(比如法洛四联症^[19]、伴有室间隔缺损和侧枝的肺动脉闭锁^[20]以及其他等^[21])。不过,在探讨低出生体重新生儿治疗策略过程中,还受到不同的疾病诊断以及不同的并发疾病等因素的影响。在我们研究的低出生体重患儿中,先天性非心血管畸形、综合征以及其他后天性的并发疾病发生率很高,导致统计学方面的校正也非常困难。我们认识到本研究中的患者诊断和临床异质性问题,因此在分析计划延期策略中应用了多种统计方法,包括未校正及校正的方法等。尽管如此,即使这两种策略之间的确存在明显的差异,多因素及倾向性校正也只能获得一个比较粗线条的统计结果。虽然我们获得的相关统计结果表明跟统计学方法还有一定关系,但还是可以依稀看出先天性心脏病的类型和并发疾病对于决策的选择有决定意义。在计划延期组的患儿中,相关并发疾病可能是导致无法早期进行干预的主要因素(但这一点无法通过回顾性分析得出结论),但这也不一定是全部原因。

总而言之,出生体重低于2.0 kg对于伴发先天性

心脏病的新生儿来说是患儿预后差的强有力的、可靠的、独立预测因素,早产这一死亡危险因素则稍显次要。对于这些高危低出生体重患儿,临床医师的困境依然是:究竟应该早期干预治疗(较高危)还是应该计划延期干预,以期适合患儿适当的生长发育(较低危)。根据我们过去10年的经验,计划延期过程中约有1/3的患儿会出现非致命性并发症,13%的患儿死亡。然而,当与常规早期干预治疗相比,无论通过未校正方法还是校正方法,两组的晚期死亡率结果相当。对于伴有先天性心脏病的早产儿和低出生体重儿的诊治策略目前仍有争议,我们的临床研究并未能判明早期干预和计划延期干预两个策略孰优孰劣。最后,虽然计划延期干预组的患儿生存率并未因此而打折扣,但仍需注意在等待过程中相关并发症的发生率还是比较高的。

参考文献

1. Dimmick S, Walker K, Badawi N, Halliday R, Cooper SG, Nicholson IA, et al. Outcomes following surgery for congenital heart disease in low-birthweight infants. *J Paediatr Child Health*. 2007;43:370-5.
2. Oppido G, Pace Napoleone C, Formigari R, Gabbieri D, Pacini D, Frascaroli G, et al. Outcome of cardiac surgery in low birth weight and premature infants. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26:44-53.
3. Blackstone EH, Naftel DC, Turner MEJ. The decomposition of time-varying hazard into phases, each incorporating a separate stream of concomitant information. *J Am Stat Assoc*. 1986;81:615-24.
4. Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data. New York: John Wiley; 1983.
5. Hickey EJ, Calderone CA, Blackstone EH, Lofland GK, Yeh T Jr, Pizarro C, et al. Critical left ventricular outflow tract obstruction: the disproportionate impact of biventricular repair in borderline cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:1429-36; discussion 1436-7.
6. Breiman L. Bagging predictors. *Machine Learning*. 1996;24:123-40.
7. Schutzman DL, Porat R, Salvador A, Janeczko M. Neonatal nutrition: a brief review. *World J Pediatr*. 2008;4:248-53.
8. Hadzimiratovic E, Dinarevic SM, Hadzimiratovic A. Sepsis in premature newborns with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*. 2010;5:435-8.
9. Ashburn DA, McCrindle BW, Tchervenkov CI, Jacobs ML, Lofland GK, Bove EL, et al. Outcomes after the Norwood operation in neonates with critical aortic stenosis or aortic valve atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1070-82.
10. Bove T, Francois K, De Groot K, Suys B, De Wolf D, Verhaaren H, et al. Outcome analysis of major cardiac operations in low weight neonates. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:181-7.
11. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008;371:261-9.
12. Chen J, Zimmerman RA, Jarvik GP, Nord AS, Clancy RR, Wernovsky G, et al. Perioperative stroke in infants undergoing open heart operations for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:823-9.
13. Motta M, Bagna R, Saracco P, Casani A, Pinto L, Testa M. Neonatal thrombosis. *Minerva Pediatr*. 2010;62:117-20.
14. Sekar KC. Iatrogenic complications in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2010;30(Suppl):S51-6.
15. Haas F, Goldberg CS, Ohye RG, Mosca RS, Bove EL. Primary repair of aortic arch obstruction with ventricular septal defect in preterm and low birth weight infants. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17:643-7.
16. Reddy VM, McElhinney DB, Sagrado T, Parry AJ, Teitel DF, Hanley FL. Results of 102 cases of complete repair of congenital heart defects in patients weighing 700 to 2500 grams. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:324-31.
17. Sudarshan CD, Cochrane AD, Jun ZH, Soto R, Brizard CP. Repair of coarctation

- of the aorta in infants weighing less than 2 kilograms. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:158-63.
18. Reddy VM, Hanley FL. Cardiac surgery in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr Surg.* 2000;9:91-5.
 19. Van Arsdell GS, Maharaj GS, Tom J, Rao VK, Coles JG, Freedom RM, et al. What is the optimal age for repair of tetralogy of Fallot? *Circulation.* 2000;102(19 Suppl. 3):III123-9.
 20. Reddy VM, McElhinney DB, Amin Z, Moore P, Parry AJ, Teitel DF, et al. Early and intermediate outcomes after repair of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries: experience with 85 patients. *Circulation.* 2000;101:1826-32.
 21. Najm HK, Van Arsdell GS, Watzka S, Hornberger L, Coles JG, Williams WG. Primary repair is superior to initial palliation in children with atrioventricular septal defect and tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:905-13.

讨论

Dr Scott M. Bradley (Charleston, SC)：这是一篇优秀的论文，文章主题对于我们每人来说都极具挑战性。有关低出生体重、早产，甚至这些患儿的生长速度都是比较有意思的话题。不过对于你们的分析数据我有以下几个问题。

第一个问题与研究两个分组相关，即早期干预组和计划延期组。相关差异性是基于回顾性方式对患儿的相关处理策略进行分析。我很欣赏你们收集整理了所有的数据并进行了深入分析。不过在计划延期组中，有的患儿在出生后1~2周即进行了干预治疗，这应该不算延期太长时间，患儿也不大可能得到充分的生长发育。你能否向我们展示早期干预治疗的年龄以及计划延期组和他们是否有所重叠？

Dr Hickey：非常感谢Dr Bradley的提问。

关于患儿的分类，按照回顾性分析的方法确实非常困难；如果能进行前瞻性的研究当然最好，不过看起来似乎不现实也不大可能。

我们并未根据手术方式对患儿进行分类，如姑息手术或根治修复手术，因为想利用跟这种策略完全不同的分析统计方法。我已经尽我所能。

关于两组患儿的年龄问题，早期干预组通常都在出生后2~3周内进行手术，而延期干预组则平均年龄为8周或更大。当然，在延期干预组内，生后1~2周内也有一定的死亡病例。

Dr Bradley：如果早期干预组是在出生后2~3周进行干预治疗，那么这两组中的病例肯定是有一定程度重叠的。我想文章中应该体现这一问题。

把患儿接受干预的年龄作为一个连续的或分类指标岂不是更清晰？也没必要再去翻看甚至10年前的记录以了解临床医师是如何做决定的。

Dr Hickey：当然可以参考干预治疗的年龄，在以往的几个系列研究中我们也是这样做的，我们了解这是一个非常重要的参数。不过我们更想从患儿收治开始就对决策法则进行分析，而不是单纯的进行回顾性的风险危害分析。

Dr Bradley：我想问的另一个问题是针对您提及的两组患儿的干预治疗方法。这其中很多患儿都可能面临多种干预治疗手段，比如对法洛四联症，有根治性修复术和姑息性BT分流；对左心发育不良综合征，有Norwood手术及杂交手术。我推测有些患儿还需要介入干预治疗，比如大血管错位的患儿需要进行房隔球囊扩张；主动脉瓣狭窄的患儿需要主动脉瓣球囊扩张。其他导管介入治疗虽不是常规手段，但也可能应用于部分患儿，比如法洛四联症或者肺动脉闭锁患儿中行右室流出道扩张术。在两组患儿中，您对干预治疗手段的类型，比如根治性修复术、姑息手术及导管介入治疗进行过分析么？

Dr Hickey：我们的研究本意也是如此，从开始到结束，无论是从疾病诊断方面还是干预治疗手段方面，最好能够得到均质性的患者群体，这样我们才能进行相关比较。不过我们知道从一开始情况并非如此。分析10年内的80例患儿资料，这的确是一个很特殊的情况。多伦多有1300万左右的人口，这对于我们来说是一个很大的困境，也是为什么我们会设置不同分支机构的原因。因此，比较不同干预治疗手段的效果非常困难，我们也没能做到这一点。

关于每例患儿干预治疗手段的选择，即使是正常出生体重的新生儿也存在这个问题，比如法洛四联症或者永存动脉干也有不同处理策略。我们感兴趣的是能否按照完全不落俗臼的方式研究低出生体重对患儿生存率的影响。

Dr Bradley：好的，我认为不论您是否探及根治性修复术或者姑息手术策略的影响，但最好还是能够在文中体现这些信息，特别是对于早期干预治疗组。尽管您已经把患儿的疾病诊断因素纳入风险校正分析，我还是认为根治性修复术和姑息手术的策略也应纳入。

最后一个问题：如果我们对于低出生体重患儿采取“坐等其成”的策略，您在他们生长发育速度方面提供了诸多有价值的信息。我们知道肠内营养比肠外营养的效果要好，但是很多临床工作者并不愿意给这些低出生体重的早产儿进行肠内喂养，特别是他们还处于前列腺素维持治疗中的时候。从您的回顾分析

中，您能否阐述下对于计划延期组的患儿，采用何种喂养方式以促进患儿的生长发育？或者目前来说，对于前列腺素维持的患儿您如何喂养？

Dr Hickey: 很可惜，因为没有相关数据，我无法给出更为详尽的解释。我也并非营养学方面的专家。不过在我们的重症监护室里，我们极力主张对新生儿进行肠内喂养，除非存在其他禁忌证。我们通过专职营养师指导等手段对患儿进行强化营养支持。

关于生长发育速度方面，我也对结果感到比较诧异，尤其是对于主动脉缩窄的患儿，生长发育速度非常慢。这就提示对于此类患儿要早期手术，实际上，我们已经常规这样处理，患儿体重甚至低至1.4~1.5 kg左右。

最后一点是关于姑息治疗的评论。对于病患者来说，姑息治疗策略的阈值非常高。例如，从20世纪90年代中期，我们转换为使用分流术治疗法洛四联症患者，实际上，现在我们对儿童使用分流术很少。事实上，在这一队列中此种情况发生相对频繁。

关于前列腺素长期治疗的相关临床数据促使我们在临床上寻找可以替代的基于导管的一些方法，特别是婴幼儿的一些穿刺术等等。

Dr Bradley: 相当好，我认为这是一个很好的研究，病例样本也比较大。如果能够补充一些相关信息，我想读者会更感兴趣。

Dr V. Mohan Reddy (Stanford, Calif): Dr Hickey，我想问您几个问题。我知道您分析了诸多风险因素，但不知道您是否对那些在等待过程中依赖机械通气或前列腺素的患儿，以及不依赖机械通气或前列腺素的患儿之间进行区别分析？

Dr Hickey: 我们并没有因此而独立分组，但以上这些已经作为风险因素纳入我们的研究。我们也发现基线时呼吸系统相关并发症应作为一个危险因素。

Dr Reddy: 从相关数据来看，我发现计划延期组患儿相关并发症的发生率明显增高，还有一些死亡病例。

Dr Hickey: 的确如此。

Dr Reddy: 但是总体来说，两组之间没有差异。您认为对于早期干预组的死亡相应风险包括哪些呢？

Dr Hickey: 从直观上来说，可能早期对于小婴儿进行干预治疗本身风险就比较高，我们推测，早期干预带来的风险可能比等待过程中出现并发症甚至死亡的风险还要高。

同样，我们完全清楚这两组患儿之间应该有所差别，这也是我们采用多种统计方法进行分析的主要原因；但我们确实没有发现这两组之间有何明显差异。

Dr Reddy: 我认为还是很可能跟技术层面有关。无论何种手术，我们总能随着经验逐步积累而越做越好。我认为即使患儿的体重从1.5 kg增加到2.0 kg甚至2.2 kg，心脏实际上只不过增加10~20 mg。这样在手术技术层面上其实无甚区别，我认为关键还是观念的问题。

Dr Hickey: 有关手术技术层面的问题，我承认的确影响甚微。在座各位都知道您的斯坦福团队处理这种问题游刃有余，这或许也跟您积累了动物胎儿的相关手术经验有关。您经常为体重在1.1~1.2 kg左右的新生儿手术。但对于其他逐步开展早期干预手术的医师来说，这仍然是一个尚需逾越的障碍。

不过这些小婴儿的生理特点也有所不同。有免疫系统方面的风险因素，有营养方面的，他们更易于出现相关并发症，如脑出血等等之类，所以还是有区别的。

让我感兴趣的还有一点，即使在正常出生体重的患儿当中，出生体重仍然是发生风险的主要决定因素，这是非常奇妙的也很有趣的事实。

Dr Reddy: 我认为这一点确实很重要。不过我个人认为患儿还是应该个体化分析，而不必归到哪一组，早期还是晚期，左心系统还是右心系统等等。如果患儿对呼吸机或者前列腺素依赖，那么我们就考虑早期干预治疗。反之，如果患儿能够撤离呼吸机，能够正常喂养或者不依赖前列腺素，那么手术当然可以延迟。

Dr Hickey: 我们同意您的观点。我们也不认为我们的研究能够说明哪种治疗策略更好，患儿的确需要个体化的治疗。对于永存动脉干或者主动脉缩窄的小婴儿，如果患儿的临床表现尚可，我们也会进行早期根治手术。不过我们也证实了即使进行适当的延期，患儿的相关风险也不会增加。

Dr Reddy: 我认为新近的研究表明孕周对于神经系统损伤和大脑的发育成熟也有一定的影响。对我们来说，这也是延迟手术时机的主要原因，当然，前提是保证患儿安全。

Dr Hickey: 不错，Dr Gaynor的团队已经做了很多相关研究，足月新生儿的确还有诸多不成熟的缺陷，这也是神经损伤的主要决定因素。因此，我们的研究只是着眼于最后患儿是否能够存活，而对于长期的并发症则尚未谈及，我想这可能也同样重要。

Dr Reddy: 最后一个问题。您是否有进行前瞻性研究的计划?

Dr Hickey: 我觉得10年才从1600例患儿中收集到80例, 因此进行前瞻性的研究不大可能。

Dr Frank A. Pigula (Boston, Mass): 我的问题是, 对于接受前列腺素、呼吸机以及诸多营养支持手段的患儿来说, 体重增加是否能够与生长发育等同起来。我不能肯定对于这些患儿来说两者是否是一回事儿。

另外一个是, 对于我们医院来说, 当面临类似患儿时, 孕周可能比他们的体重更加重要。我们可以为体重很轻的患儿手术, 但我们不可能使他们的孕周变得更大。您能否再解释一下孕周和体重的事情?

Dr Hickey: 当我们提及早产, 实际上指孕周和出生体重, 而出生体重总是更加可靠的决定因素。我们的相关数据表明, 早产的确是一个重要的危险因素, 而它之所以重要是早产与以下诸多因素相关, 诸如缺损类型、并发疾病、遗传综合征等等。这是我们的研究数据中体现出来的所谓的早产的危险所在。而出生体重自身则是一个更为可靠的判定死亡的独立危

险因素。

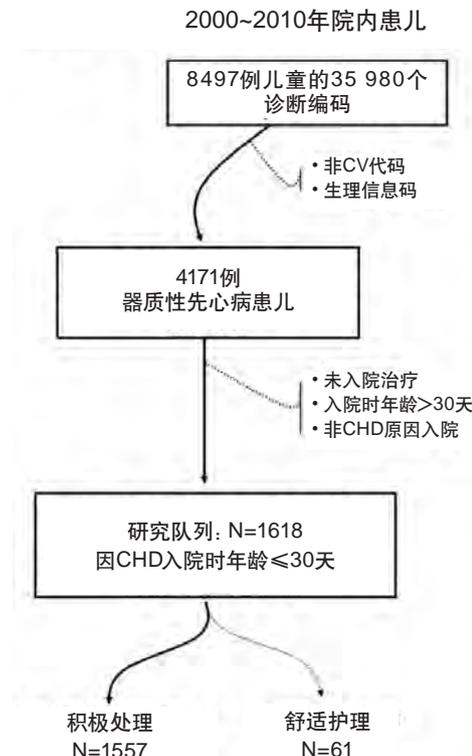
Dr Pigula: 很有意思, 不过看起来跟我们的研究结果恰恰相反。

Dr Christian Pizarro (Wilmington, Del): 这个研究做的很成功。我不大清楚患儿如何喂养, 喂养方式如何选择。我看到您遇到了很多胃肠方面的并发症。我们常常会遇到的问题是, 对于一个很小的婴儿, 我们很希望进行胃肠营养支持, 但是对于一些心房水平存在分流的患儿, 如永存动脉干或左心发育不良综合征, 我们又很犹豫。您对于此类患儿营养支持的方式是如何选择的, 不同方式跟体重增长有关么?

Dr Hickey: 这完全是有可能的。我没有关于喂养机制方面的相关数据。在这些小婴儿中, 胃肠并发症的确非常常见。我们的策略是尽可能采用肠内营养以避免坏死性小肠结肠炎及其他并发症的发生, 不过我实在没有这方面的数据。

关于体重的增加, 我不能肯定是患儿组因素导致不同患儿之间的差异。不过主动脉缩窄的患儿确实是表现的很明显。在相关并发症方面他们跟其他患儿并无差异, 但体重增长很慢, 未达到显著性水平。

(陆兆辉 译 徐志伟 审校)



图E1 研究队列概述。CV, 心血管; CHD, 先天性心脏病。

低龄和瓣膜测值过大是法洛四联症患者肺动脉瓣置换术后结构性瓣膜退变的预测因子

Younger age and valve oversizing are predictors of structural valve deterioration after pulmonary valve replacement in patients with tetralogy of Fallot

Peter C. Chen, MD, Maggie S. Sager, BA, David Zurakowski, PhD, Frank A. Pigula, MD, Christopher W. Baird, MD, John E. Mayer, Jr, MD, Pedro J. del Nido, MD, and Sitaram M. Emani, MD

目的: 我们旨在明确法洛四联症患者肺动脉瓣置换术后结构性瓣膜退变的预测因子。

方法: 研究回顾性分析了1994年至2009年间波士顿儿童医院227例肺动脉瓣行支架生物瓣置换的法洛四联症病例。研究将患者和瓣膜特征作为所置换瓣膜结构性退变潜在的预测因子, 分别使用单变量和多变量分析方法进行评估。并使用Kaplan-Meier分析法对肺动脉瓣无再干预和结构性瓣膜退变事件的发生率进行计算。

结果: 研究总共回顾了229例肺动脉瓣置换术, 早期死亡率为零。5年肺动脉瓣无再干预事件和无结构性瓣膜退变事件的发生率分别为94% (95%可信区间, 87%~100%) 和74% (95%可信区间, 63%~85%), 再干预中位时间为6.4年 (范围, 2~10.1年)。低龄和较高的瓣膜内径指数是结构性瓣膜退变时间缩短的预测因子。在肺动脉瓣置换时年龄小于20岁的患者中, 瓣膜内径测值是结构性瓣膜退变风险增加的显著预测因子。瓣膜的生产厂商并不是结构性瓣膜退变的预测因子。

结论: 肺动脉瓣置换时较低的年龄, 以及小于20岁的患者在肺动脉瓣置换时瓣膜测值过大是结构性瓣膜退变的显著预测因子。这一发现将可能影响肺动脉瓣置换时机和手术时对年幼患儿瓣膜大小高估的程度。短期随访中并未发现不同类型生物瓣对瓣膜功能的影响存在统计学显著性差异。(*J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:352-60)



Earn CME credits at
<http://cme.ctsnetjournals.org>

针对法洛四联症 (tetralogy of Fallot, TOF) 的外科根治修复手术自上世纪50年代以来已得到了成功的开展。尽管有报道称其远期效果令人满意, 但越来越多的患者在首次TOF矫治术后因为肺动脉瓣

反流 (pulmonary regurgitation, PR) 而需接受再次手术治疗^[1,2]。尽管多数重度PR患者在许多年内并无明显症状, 但他们仍然存在进行性右心室 (right ventricular, RV) 增大、心室功能减退、心律失常和猝死的风险^[3]。目前肺动脉瓣置换 (pulmonary valve replacement, PVR) 的手术指征包括: 右心室舒张末容积指数 (right ventricular end-diastolic volume index, RVEDVI) $\geq 150 \text{ ml/m}^2$ 、右心室射血分数 $\leq 45\%$ 、右室流出道 (right ventricular outflow tract, RVOT) 瘤样扩张和明显的临床症状^[4]。在这类患者中, PVR被证实可以显著改善右心室功能和活动耐量^[5,6]。

尽管使用生物瓣行PVR已成为存在手术指征的TOF患者的标准治疗方式, 但其耐久性、发生结构性瓣膜退变 (structural valve deterioration, SVD) 和RVOT位置需再次干预的危险因素尚未阐明。关于置换后瓣膜耐久性的信息将影响PVR时机的选择^[4,7]。以往决定是否PVR主要是参考了主动脉瓣位置生物瓣膜

From the Department of Cardiovascular Surgery, Children's Hospital Boston, Boston, Mass.

Disclosures: Authors have nothing to disclose with regard to commercial support.

Read at the 91st Annual Meeting of The American Association for Thoracic Surgery, Philadelphia, Pa, May 7-11, 2011.

Received for publication May 9, 2011; revisions received Oct 6, 2011; accepted for publication Oct 28, 2011; available ahead of print Dec 9, 2011.

Address for reprints: Sitaram M. Emani, MD, Cardiovascular Surgery, Children's Hospital Boston, 300 Longwood Ave, Boston, MA 02115 (E-mail: Sitaram.Emani@cardio.chboston.org).

0022-5223/\$36.00

Copyright © 2012 by The American Association for Thoracic Surgery

doi:10.1016/j.jtcvs.2011.10.079

缩略词

CE	= Carpentier Edwards (卡-爱二氏瓣)
ID	= 内径
MRI	= 磁共振成像
PR	= 肺动脉瓣反流
PS	= 肺动脉瓣狭窄
PVR	= 肺动脉瓣置换
RV	= 右心室
RVEDV	= 右心室舒张末容积
RVEDVI	= 右心室舒张末容积指数
RVEF	= 右心室射血分数
RVOT	= 右室流出道
SVD	= 结构性瓣膜退变
TOF	= 法洛四联症
TR	= 三尖瓣反流

长期耐久性的数据^[8-10]。因此，本研究旨在明确曾接受TOF根治矫治术的患者进行支架生物瓣PVR后发生SVD的预测因子。

材料与方法

患者资料

该研究在资料收集前已获得伦理审查委员会批准。1994年1月1日至2009年12月31日之间在波士顿儿童医院因罹患TOF (n=227) 而行肺动脉瓣支架生物瓣置换术的患者均纳入该研究。研究排除了RVOT重建时采用同种瓣植入或机械瓣置换的患者。在本研究中心，考虑到瓣膜耐久性，在情况允许的条件下我们更倾向于使用支架生物瓣而不是无支架瓣或同种肺动脉瓣进行瓣膜置换。所使用支架生物瓣类型由手术医生决定，置换瓣膜大小取决于RVOT扩大的程度。所有接受肺动脉瓣生物瓣置换的患者术后均每天使用81 mg阿司匹林抗凝。术后根据患者的医疗记录和直接电话联系进行随访。

术中三尖瓣的处理

当行PVR时如三尖瓣反流超过中度，或当三尖瓣存在不会随PVR而改善的结构畸形（包括瓣叶穿孔、连枷瓣叶或继发于经静脉放置起搏导线的瓣膜变形）时，将同期行三尖瓣修复。如存在结构畸形，即使三尖瓣反流（tricuspid regurgitation, TR）程度小于中度

也将行瓣膜修复。瓣膜修复方法的选择取决于引起瓣膜功能不全的机制，大多数患者可通过闭合前隔交界实现修复。

数据采集

从患者医疗记录里采集包括患者一般信息、临床资料、手术及影像学数据资料。手术记录中关于植入瓣膜类型及其他外科操作细节均被记录在案，并通过回顾患者术前及术后超声心动图和磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）报告记录的相关测量数据。超声心动图测量指标包括PR的定性程度、肺动脉瓣狭窄（pulmonary stenosis, PS）、TR、肺动脉瓣跨瓣峰压（以mmHg表示）和以TR喷射估算的RV压力（以mmHg表示）。MRI报告摘录指标包括右心室射血分数（right ventricular ejection fraction, RVEF）、肺动脉瓣和三尖瓣反流分数、右心室舒张末容积（right ventricular end diastolic volume, RVEDV）和RVEDV指数（RVEDVI）。术前影像学资料从距离手术日最近的一次检查中采集，术后影像学资料来自于最新的一次检查。

结构性瓣膜退变

根据最新的指南^[11]，本研究将SVD定义为以下情形：需再次行PVR或导管下肺动脉瓣介入治疗，或者经超声心动图或MRI随访证实出现PR或≥中度的PS。对SVD的随访覆盖了初次或再次行PVR的患者。

统计分析

数据使用频数、百分数、包含四分位数间距的中位数和包含标准差的均数来表示。精确的肺动脉瓣无再干预和SVD事件的发生率采用Kaplan-Meier分析法进行计算，其中不同年龄组间的比较采用对数秩和检验进行，曲线95%可信区间（Confidence intervals, CIs）采用Greenwood公式进行计算^[12]。术后影像学数据的改善采用配对t检验进行计算，术前和随访中PR、PS和TR的程度比较采用Wilcoxon符号秩和检验进行分析。双尾P值小于0.05被认为是具有统计学意义。为了控制可能存在的混杂变量，本研究使用了多变量Cox比例风险回归模型分析了对于SVD具有统计学意义的危险因素，并将所有具有统计学意义的因素纳入单变量分析^[13]。在接受PVR时年龄小于20岁的患者中，我们使用logistic回归模型对基于瓣膜内径（internal diameter, ID）指数的SVD发生率及其95%可信区间进行了评

表1 患者接受PVR时的一般资料

一般资料	所有患者 (n=227)
性别	
男性	142 (63%)
女性	85 (37%)
TOF矫治时的中位年龄 (岁)	0.8 (0.01~37.0)
接受PVR时的中位年龄 (岁)	19.4 (0.4~58.1)
前次手术至PVR的中位时间 (年)	17.5 (0.37~46.13)
NYHA分级	
I	111 (49%)
II	95 (41%)
III	20 (9%)
IV	1 (1%)
术前REVF (%)	47±9
术前RVEDV (ml)	290±116
术前RVEDVI (ml/m ²)	186±53
PR分数	0.46±0.13

NYHA, 纽约心脏病协会; PR, 肺动脉瓣反流; PVR, 肺动脉瓣置换; RVEDV, 右心室舒张末容积; RVEDVI, 右心室舒张末容积指数; REVF, 右心室射血分数; TOF, 法洛四联症。

估。统计分析均使用SPSS软件进行 (19.0版; SPSS, Inc, Chicago, Ill)。

结果

患者特征

研究共纳入了227例TOF患者, 总PVR次数为229次。229例术前和出院后随访中完成影像学检查的病

表2 PVR数据

数据项目	所有PVR (n=229)
存在RV室壁瘤	44 (20%)
瓣膜类型	
CE Perimount	61 (27%)
CE Magna	97 (42%)
Sorin Mitroflow	58 (25%)
猪瓣	13 (6%)
植入方法	
RVOT原位植入	211 (92%)
植入管道移植	18 (8%)
生物瓣大小中位数 (mm)	27 (范围: 19~31)
附加操作	
室壁瘤切除术	10 (4%)
肺动脉成形术	43 (19%)
TV介入操作	29 (13%)
残余分流修补	69 (30%)
RA迷宫手术	10 (4%)

连续性变量以均数±标准差表示, 分类变量以例数 (百分数) 形式表示。CE, Carpentier Edwards; PVR, 肺动脉瓣置换; RA, 右心房; RV, 右心室; RVOT, 右室流出道; TV, 三尖瓣。

表3 PVR对临床指标的改善效果

数据项目	术前	术后	P值
MRI (n=57)			
RV射血分数	47±9	44±10	0.002
RVEDV (ml)	290±116	244±113	<0.001
RVEDVI (ml/m ²)	186±53	141±51	<0.001
PR分数	0.46±0.13	0.13±0.11	<0.001
超声心动图			
PR程度			
无	2 (1%)	90 (51%)	<0.001
轻度	6 (3%)	56 (31%)	
中度 重度	217 (96%)	32 (18%)	
PS程度			
无	143 (64%)	116 (65%)	0.164
轻度	45 (20%)	52 (29%)	
中度 重度	36 (16%)	10 (6%)	
TR程度			
无	61 (27%)	78 (44%)	<0.001
轻度	128 (56%)	87 (49%)	
中度 重度	38 (17%)	12 (7%)	
PV峰值压差 (mmHg)	38±23	26±17	0.008
估测RV压力 (mmHg)	42±20	36±15	0.011

术后影像学数据的改善采用配对t检验进行计算, 术前和随访中PR、PS和TR的程度比较采用Wilcoxon符号秩和检验进行分析。MRI, 磁共振成像; PR, 肺动脉瓣反流; PS, 肺动脉瓣狭窄; PV, 肺动脉瓣; PVR, 肺动脉瓣置换; RV, 右心室; RVEDV, 右心室舒张末容积; RVEDVI, 右心室舒张末容积指数; TR, 三尖瓣反流。

例共176例 (77%)。患者的一般信息和临床基线资料总结见表1。所有患者均接受过TOF矫治术, 所有诊断为先天性心脏病的患者中TOF合并肺动脉闭锁者46例 (20%), TOF合并肺动脉瓣缺如者13例 (6%)。术后中位随访时间为2.3年 (范围: 0.1~14.6年), 平均随访时间为3.2±2.8年。术前和术后同时存有MRI和超声心动图资料的患者有57例 (25%), 对于其余患者, 我们采用其超声心动图资料进行数据分析。

肺动脉瓣置换

PVR的手术数据总结见表2。植入的生物瓣共有4种不同类型: Carpentier Edwards Perimount瓣 (CE; Model 2700; Edwards Lifesciences, Irvine, Calif)、CE Magna瓣 (型号3000 TFX)、Sorin Mitroflow瓣 (Sorin Group, Milan, Italy) 和CE猪瓣 (型号2625)。使用不同瓣膜行PVR术后随访时间不同: CE Perimount, 5.5年 (0.5~10年); CE Magna, 2.4年 (0.3~6年); Sorin Mitroflow, 1年 (0.1~2.7年); CE猪瓣, 8.7年 (6.0~14.6年)。多数患者 (74%) 在进行PVR时同期接受了其他操作。瓣膜置换于管道移植中, 或直接安置于接受或未接受扩大补片的RVOT中。

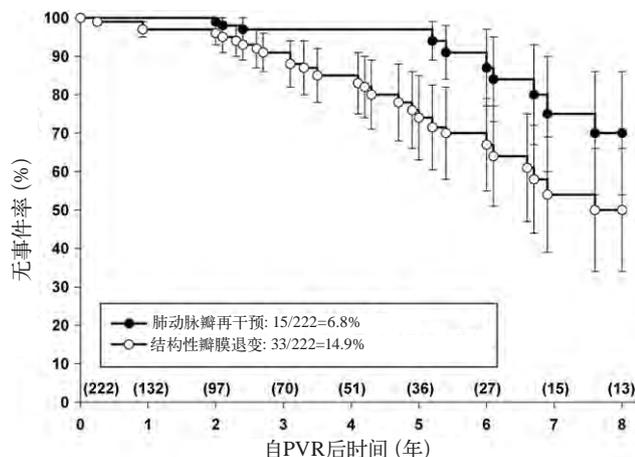


图1 无再干预和结构性瓣膜退变 (SVD) 事件的发生率。PVR, 肺动脉瓣置换。

出院时, 所有患者均存活, 中位住院时间为5天[四分位数间距 (interquartile range, IQR), 4~7天]。

PVR对临床指标的改善效果参见表3。术后最新的随访影像学资料表明, RVEDV、RVEDVI、RV压、跨肺动脉瓣压差和PR分数均得到显著改善。术后最新的MRI结果还显示RVEF也存在具有统计学意义的显著降低。本研究人群中有7例患者出院后死亡, 距死亡的中位时间为3.5年 (范围: 1~11年)。这些患者死亡原因无法确定, 但有一项研究表明其中5例患者死亡前并不存在SVD。其中3例检查时间距离死亡超过一年。

三尖瓣反流

在本研究队列229例患者中, 共有29例 (13%) 在PVR时同期接受了三尖瓣干预治疗。其中, 26例接受了三尖瓣成形, 3例接受了三尖瓣置换。如表3所示, 术前与术后比较, 中-重度三尖瓣反流的患者数量具有明显的差异 (17% vs. 7%, $P < 0.001$)。在行PVR时未同期行三尖瓣成形的患者中, 有32%的患者TR程度有所减轻; 但同期接受三尖瓣成形的患者中也有15%的TR程度有所加重。因此术前TR程度并不能预测术后TR程度的改善。

无事件生存率

在确定Kaplan-Meier分析对象的时候, 本研究排除了7例死亡患者, 因为其死亡原因并不清楚且与瓣膜的关系尚不明确。7例死亡病例中, 2例没有术后影像

表4 结构性瓣膜退变的危险因素

变量	单变量分析	多变量Cox比例风险回归模型	
	P值	危险比 (95% CI)	P值
PVR时低龄 (岁)	<0.0001*	0.95 (0.92~0.98)	0.04†
性别	0.99		0.43
植入的瓣膜较小 (mm)	<0.001*		0.35
较高的瓣膜ID指数 (mm/m ²)	<0.001*	1.05 (1.02~1.09)	0.03†
植入方法			
外管道内瓣膜	0.05*		0.31
RV射血分数 (%)	0.07		0.44
RVEDV升高 (ml)	0.02*		0.73
RVEDVI (ml/m ²)	0.60		0.77
PR分数	0.80		0.98
跨PV峰压	0.28		0.86
RV估测压力 (mmHg)	0.81		0.90
PR程度	0.11		0.83
PS程度	0.22		0.69
TR程度	0.73		0.67
瓣膜类型			
CE Perimount (参考)			
CE Magna	0.003*		0.77
Sorin Mitroflow	<0.001*		0.68
猪瓣	0.18		0.84

CE, Carpentier Edwards; CI, 可信区间; ID, 内径; PR, 肺动脉瓣反流; PS, 肺动脉瓣狭窄; PV, 肺动脉瓣; PVR, 肺动脉瓣置换; RV, 右心室; RVEDV, 右心室舒张末容积; RVEDVI, 右心室舒张末容积指数; TR, 三尖瓣反流; *单变量相关性分析有统计学意义; †结构性瓣膜退变的独立危险因素。

学随访资料, 其余5例术后影像学资料也无SVD的证据。33例患者 (14%) 出现了SVD (需再次处理, 或影像学显示中-重度PR, 或兼具两者), 其出现中位时间为术后4.3年 (范围: 0.25~14年)。2年、5年和7年无SVD比例分别为96% (95% CI, 93%~99%)、74% (95% CI, 64%~84%) 和54% (95% CI, 40%~68%) (图1)。在SVD组的33例患者中, 15例 (占SVD组45%, 占总研究对象的7%) 接受了肺动脉瓣的再次处理。其中, 5例患者 (2%) 接受了外科PVR手术, 7例患者 (3%) 接受了经导管支架牛颈静脉瓣植入, 3例患者 (1%) 接受了经皮肺动脉瓣球囊扩张术。前次手术距再干预的中位时间为6.7年 (2~14年)。2年、5年和7年肺动脉瓣无再干预事件的发生率分别为98% (95% CI, 95%~100%)、94% (95% CI, 88%~100%) 和74% (95% CI, 58%~90%)。

SVD的预测因子

本研究将患者和瓣膜的基本信息作为潜在的SVD预测因子进行了评估, 并总结于表4。所有在单变量分析中达到统计学差异的变量, 均被纳入多变

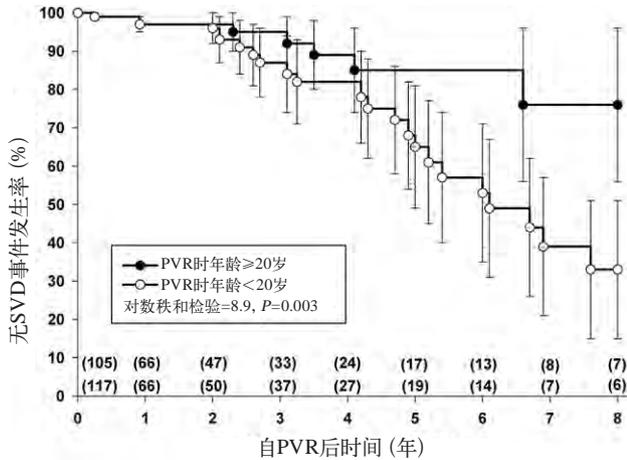


图2 年龄对无结构性瓣膜退变 (SVD) 事件发生率的影响。PV, 肺动脉瓣; PVR, 肺动脉瓣置换。

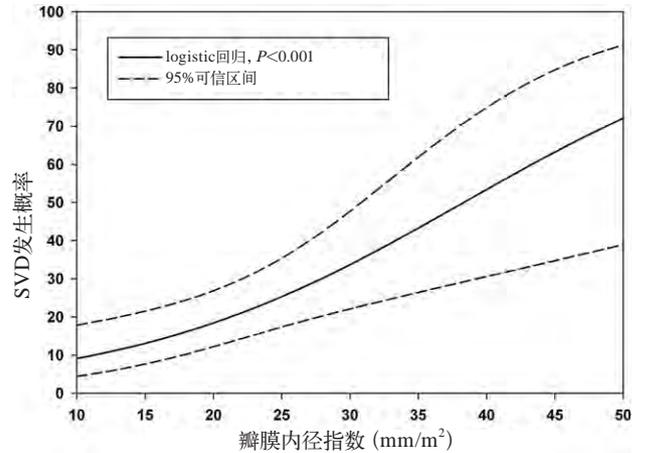


图3 logistic回归曲线对低龄患者不同瓣膜内径指数时的结构性瓣膜退变 (SVD) 发生率的预测结果。

量Cox比例风险回归模型进行进一步分析。PVR时低龄[危险比 (hazard ratio, HR), 0.95; 95% CI, 0.92~0.98; $P=0.04$]和瓣膜内径指数过大 (HR, 1.05; 95% CI, 1.02~1.09; $P=0.03$) 是较早发生SVD的预测因子; 但是双向交互分析同样具有统计学显著性意义 ($P=0.01$), 提示瓣膜ID指数只有在低龄患者中才是PVR术后效果的预测因子。瓣膜ID指数与年龄呈负相关关系 (Spearman相关性分析, -0.60 ; $P<0.0001$)。当按年龄进行分层时, 5年无SVD率在低龄组 (PVR时年龄 <20 岁) 为61% (95% CI, 43%~79%); 而大龄组 (PVR时年龄 ≥ 20 岁; 中位年龄30.6岁; 20.1~58.1岁) 为85% (95% CI, 73%~97%) (图2)。Cox回归模型分析显示, 接受PVR时年龄 <20 岁的患者当瓣膜ID指数较大时其HR具有统计学显著性意义 (HR, 1.08; 95% CI, 1.04~1.11; $P<0.001$); 然而接受PVR时年龄 ≥ 20 岁的患者中瓣膜ID指数的影响则没有统计学显著意义 ($P=0.93$)。此外, 在接受肺动脉瓣再干预的15例患者中, 有14例 (93%) 接受PVR时的年龄也 <20 岁。患者性别、术前RVEF、RVEDV、RVEDVI、RV估测压力和跨肺动脉瓣峰压均对过早发生SVD无影响。在接受PVR时年龄 <20 岁的患者中所植入肺动脉瓣的中位大小为25 mm, 而接受PVR时年龄 ≥ 20 岁的患者中所植入肺动脉瓣的中位大小为27 mm。接受PVR时的年龄与植入瓣膜的大小存在中等程度的相关性 (Spearman相关性分析, 0.51 ; $P<0.001$)。Cox比例风险回归模型分析显示, 较小的植入瓣膜、RVEDV的增加和外管道的使用均未达到有统计学显著性效应。在短期随访中, 不同瓣膜

植入类型并不是SVD的预测因子。术前PR、PS和TR的严重程度也都对SVD的发生无显著性影响。

瓣膜测值过大

本研究患者瓣膜ID指数范围为8.7至60.1 mm²。当分析接受PVR时年龄和瓣膜ID指数之间相关性的时候发现, 在接受PVR时年龄 <20 岁的患者中, 其SVD的发生风险随着瓣膜ID指数的增大而增大; 而在接受PVR时年龄 ≥ 20 岁的患者中两者没有显著相关性。低龄组中, 发生SVD组的瓣膜ID指数 (22.4 mm²) 和未发生SVD组的瓣膜ID指数 (16.3 mm²) 间存在显著性差异 ($P<0.004$)。而在大龄组中, 发生SVD组的瓣膜ID指数 (13.8 mm²) 和未发生SVD组的瓣膜ID指数 (14.2 mm²) 间无显著性差异 ($P=0.98$)。通过logistic回归模型, 我们发现接受PVR时年龄 <20 岁的患者发生SVD的可能性与瓣膜ID指数呈对数关系 (图3) 并具有统计学显著性意义 ($P<0.001$)。此外, logistic回归还显示在接受PVR时年龄 >20 岁的患者中, 瓣膜ID指数并不是SVD的预测因子 ($P=0.65$)。

讨论

患者接受PVR后其RVEDV、RVEDVI、PR和TR程度、PR分数、跨PV峰压以及RV估测压力均显著下降。本研究发现, 接受PVR时低龄是过早出现SVD的显著预测因子。尽管瓣膜大小和接受PVR时的年龄之间存在中等程度的相关性, 但是协同变量分析显示瓣

膜大小并不是SVD的独立预测因子。然而，植入瓣膜时较大的瓣膜ID指数（表明瓣膜估测过大）却是低龄患者中SVD的独立预测因子。这提示低龄患者中瓣膜估测过大可能与SVD的发生有关。MRI和超声心动图测量指标并不是SVD的预测因子。通过短期随访还发现，瓣膜类型和制造厂商也不是SVD的显著预测因子。

许多研究都评价了先天性心脏病RVOT重建后瓣膜退变的预测因子^[14-20]。这些大样本研究纳入的研究人群通常包含多种先天性心脏病患者，评估了所有类型的PVR策略，包括生物瓣置换、同种瓣膜移植和机械瓣膜置换等，但极少对支架生物瓣置换进行单独评估。尽管结果存在差异，但既往研究已经报道PVR时年龄较小是肺动脉瓣再干预的危险因素^[14, 20]。Zubairi及其同事^[20]曾报道<10岁是再次肺动脉瓣干预的危险因素。Caldarone等^[14]通过年龄分层的方法，进一步明确了与年龄分层相关的SVD危险因素。他们发现，接受PVR时年龄<15~18岁年龄段的患者瓣膜失功的风险增加。尽管本研究中接受PVR时的中位年龄为19.4岁，但93%需要再次肺动脉瓣干预的患者年龄均<20岁。

低龄和过早发生SVD之间存在相关性可能有以下几个原因。年龄较小的患儿所植入的同种或异种管道移植失功的最常见原因是小管道内附着物的生长。本研究中，患者年龄与所植入瓣膜大小存在相关性，年龄越小所植入瓣膜也越小。但是当考虑植入瓣膜年龄时，瓣膜大小并不是SVD的独立预测因子。此外，本研究中SVD基本上无一例外都是由PR而不是PS引起，提示除附着物生长外还存在其他机制导致SVD的发生。有趣的是，发生SVD的患者与无SVD的患者相比，存在接受较大瓣膜ID指数的倾向。较高的瓣膜ID指数和SVD之间的显著相关性提示，瓣膜测值过大可能在SVD的过早发生中起到重要作用。尽管年龄是一个独立于瓣膜ID指数的SVD预测因子，但低龄仍然和瓣膜测值过大存在显著的相关性。瓣膜测值过大也被发现在其他RVOT管道中与SVD过早发生有关^[21]。这一现象的发生机制可能与血流通过测值过大的瓣膜时流体动力学的改变有关。一些与患者相关的因素，比如免疫反应和血流动力学因素也可能在瓣膜退变加速中发挥作用。最后，本研究所评价的生物瓣是为在体循环更高的压力下发挥最佳作用而设计的，而不是在肺循环相对较低的压力环境下使用，因此瓣叶应力特征的差异也可能影响耐久性。

年龄和SVD之间的相关性可能具有重要的启示。尽管低龄是SVD的预测因子，但推迟PVR将使患者暴露于RV扩大的不良影响之中。当考虑和权衡这些相互矛盾的风险时，还必须将SVD发生时再次手术的风险考虑进去，另外这一平衡还可能受到经导管瓣膜治疗技术可用性的影响。发生肺动脉瓣功能不全时，接受PVR的最佳时机取决于上述这些危险因素的相互作用，而这又反过来取决于接受上述干预措施后更长时间随访的效果观察。

年龄和瓣膜ID指数之间的相关性也引起了极大的关注。正如预料的那样，年龄较小的患者其瓣膜ID指数较大。所以，并不奇怪，年龄较小的患者存在瓣膜测值过大，而成年患者测值往往比较合适。低龄患者中的这种相关性可以在本研究的logistic回归曲线中看出来，曲线显示随着瓣膜ID指数增大，发生SVD的可能性也随之增大。基于以上结果，我们认为低龄患者接受PVR时，应该避免瓣膜测值过大。

本研究对于SVD的定义参考了曾经报道的根据心脏瓣膜干预报道所制订的指南^[11]。与以往一些关注PVR后长期效果的研究相反，本研究将中度PR和PS的患者纳入到了SVD组中。这样定义应该是合适的，因为多数需要再次干预的患者在再次干预时都有中度以上的PR。这样的标准可以将那些PVR术后已经存在一定程度的瓣膜退变，并且面临再次干预风险的患者纳入其中。

与以往报道相似^[7, 22]，本研究也发现MRI和超声心动图测量指标在术后有明显的下降。30%的患者TR显著改善，可能的原因是RV的重构和三尖瓣瓣叶对合的改善。虽然术后最新随访MRI显示RVEF显著下降，但这一结果可能是由选择性偏倚所造成的。因为与只做超声心动图者相比，往往是更重的患者才需要更频繁接受MRI的随访观察。

本研究的局限性之一是随访时间较短，这与CE Magna和Sorin Mitroflow两种瓣膜相对较短的使用时间有关。两者分别于2003年末和2007年才获得美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）的批准。当考虑到随访时间因素后，不同类型的瓣膜作为SVD预测因子时没有显著性差异。这一发现提示PVR术后需要更长的随访时间。此外，本研究的结果来源于单中心的报道，可能并不能延伸至其他中心。

总的来说，接受PVR时较低的年龄是过早出现SVD发病的显著预测因子，而植入瓣膜测值过大可能

使低龄患者面临更早的SVD发生风险。这些研究结果可能会影响选择接受PVR的时机,以及瓣膜测值过大在年龄较小患者中的应用。对于肺动脉瓣位置不同类型支架心包瓣膜耐久性,还需更进一步的长期随访观察才能得出结论。此外,要想确定低龄患儿接受PVR时最佳的瓣膜测值范围,还需更多的数据加以说明。此类患者接受PVR后,超声心动图和MRI临床影像学测量指标显著改善。

参考文献

1. Bacha EA, Scheule AM, Zurakowski D, et al. Long-term results after early primary repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:154-61.
2. Schamberger MS, Hurwitz RA. Course of right and left ventricular function in patients with pulmonary insufficiency after repair of tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol.* 2000;21:244-8.
3. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet.* 2000;356:975-81.
4. Geva T. Indications and timing of pulmonary valve replacement after tetralogy of Fallot repair. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2006;11-22.
5. Gengsakul A, Harris L, Bradley TJ, et al. The impact of pulmonary valve replacement after tetralogy of Fallot repair: a matched comparison. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32:462-8.
6. Warner KG, O'Brien PK, Rhodes J, Kaur A, Robinson DA, Payne DD. Expanding the indications for pulmonary valve replacement after repair of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1066-71.
7. Therrien J, Provost Y, Merchant N, Williams W, Colman J, Webb G. Optimal timing for pulmonary valve replacement in adults after tetralogy of Fallot repair. *Am J Cardiol.* 2005;95:779-82.
8. Jamieson WR, Germann E, Aupart MR, Neville PH, Marchand MA, Fradet GJ. 15-year comparison of supra-annular porcine and PERIMOUNT aortic bioprostheses. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2006;14:200-5.
9. Jamieson WR, Koerfer R, Yankah CA, et al. Mitroflow aortic pericardial bioprosthesis—clinical performance. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36:818-24.
10. Dalmau MJ, Gonzalez-Santos JM, Blazquez JA, et al. Hemodynamic performance of the Medtronic Mosaic and Perimount Magna aortic bioprostheses: five-year results of a prospectively randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39:844-52.
11. Akins CW, Miller DC, Turina MI, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:732-8.
12. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53:457-81.
13. Cox D. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc B.* 1972;34:187-220.
14. Caldarone CA, McCrindle BW, Van Arsdell GS, et al. Independent factors associated with longevity of prosthetic pulmonary valves and valved conduits. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120:1022-31.
15. Dos L, Dadashev A, Tanous D, et al. Pulmonary valve replacement in repaired tetralogy of Fallot: determinants of early postoperative adverse outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:553-9.
16. Fiore AC, Rodefeld M, Turentine M, et al. Pulmonary valve replacement: a comparison of three biological valves. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1712-8.
17. Henkens IR, van Straten A, Schaliq MJ, et al. Predicting outcome of pulmonary valve replacement in adult tetralogy of Fallot patients. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:907-11.
18. Kanter KR, Budde JM, Parks WJ, et al. One hundred pulmonary valve replacements in children after relief of right ventricular outflow tract obstruction. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1801-7.

19. Shinkawa T, Anagnostopoulos PV, Johnson NC, Watanabe N, Sapru A, Azakie A. Performance of bovine pericardial valves in the pulmonary position. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:1295-300.
20. Zubairi R, Malik S, Jaquiss RD, Imamura M, Gossett J, Morrow WR. Risk factors for prosthesis failure in pulmonary valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:561-5.
21. Askovich B, Hawkins JA, Sower CT, et al. Right ventricle-to-pulmonary artery conduit longevity: is it related to allograft size? *Ann Thorac Surg.* 2007;84:907-11.
22. Oosterhof T, Meijboom FJ, Vliegen HW, et al. Long-term follow-up of homograft function after pulmonary valve replacement in patients with tetralogy of Fallot. *Eur Heart J.* 2006;27:1478-84.

讨论

Dr Carl L. Backer (Chicago, ILL): 祝贺波士顿儿童医院Dr Chen及其同事在儿童和青少年TOF矫治术后PVR方面取得的杰出结果。229例患者无死亡和重大并发症发生确实是了不起的成就。

两方面的原因使得这一研究具有适时性。首先我们现在更强调TOF矫治时保留肺动脉瓣的重要性。229例患者需要接受PVR的事实也强调了在最初手术时,尽可能保留肺动脉瓣的重要性。

其次,使得该研究非常适时性的原因是,现在越来越多的合适的患者接受了经导管的肺动脉瓣植入。这使我想到了三个问题。

根据我实际工作的印象,我觉得经导管肺动脉瓣植入成为可能的选择的事实,实际上助长了PVR数量的增加。外科植入的瓣膜,为心脏介入医师将来进行经导管瓣膜操作提供了一个锚定的位置。这一手段改变了处理瓣膜退变的流程,即经导管的介入治疗取代了再次外科手术。那么我的第一个问题是:经皮肺动脉瓣植入是否改变了您处理此类患者的方式呢?

Dr Chen: 非常感谢您的评价和提问。

当考虑肺动脉瓣再次手术和经导管瓣膜植入的指征时,我并不认为两者存在差别。其指征都应该是有症状的PR和大于150 ml/m²的RVEDVI。

在本研究实施期间,我中心针对肺动脉瓣再次手术的指征确实是在向更早进行干预发生变化,甚至一些仅有RV轻度增大的患者也接受了治疗。然而,我们中心这一策略的改变同时适用于外科或经导管治疗。

Dr Backer: 我的第二个问题与您文章标题直接相关,这一标题可能会引起争议。如果说低龄是SVD的预测因素,那您现在是否延迟了部分肺动脉瓣手术呢?比如将适应证中的RVEDVI改为160 ml/m²? 对于一个14、15岁的患者,您现在是否会等到他年龄更大

的时候才做手术呢？换句话说，您认为这一发现仅仅是一个统计学上的异常，还是认为这一结论确实具有实际临床影响？

Dr Chen: 我认为本研究的发现将来可能产生显著临床影响。但目前我们还不会考虑根据本研究结果，一律延迟手术时间。在我们中心，临床实践并没有因为本研究的结果而发生改变。正如您所说，我们的初衷是保留RV的功能。如果争论的焦点在于，是接受早期瓣膜干预和接下来的再次手术，还是面对由慢性PR和RV扩张带来的心律失常或猝死等并发症，我想大多数人都会选择早期处理肺动脉瓣。所以，正因为延迟处理肺动脉瓣和并发症的发生有关，本中心的治疗策略才没有改变。

基于我们的研究结果，我们认为应该建立一套系统的用于评价最佳再次干预时间，权衡延迟手术利弊的方法。此外，我们还认为，根据本研究中新的发现，我们应该更加关注避免瓣膜测值过大的问题。特别是，对于本研究再次干预组中发现的，与体表面积相关的瓣膜测值过大导致瓣膜早期退变之间这一现象，我们计划将进行更深入的研究，验证其可能性。

Dr Backer: 我的最后一个问题是关于手术技术细节的。有些外科医师在主动脉阻断的情况下进行手术，而有些则在心脏跳动的情况下完成。许多年来，我们的策略是阻断后进行手术。我们只在那些游离特别困难的复杂病例，且术前经食管超声心动图声学造影证实没有明确心内分流的患者中采用不停跳的手术方式。从您的文章中我没有看到关于神经系统并发症的报道。不管您采用哪种手术方式，这都是一个不错的结果。也许您愿意和我们分享您关于停跳手术和不停跳手术选择的策略。

再次祝贺您杰出的研究成果和精彩的讲述。

Dr Chen: 不同的外科医师会选择不同的术式。但是典型情况下，如果存在分流，比如心内科医师在术前心导管检查时探测到卵圆孔未闭，或如您所提及的术中经食管超声心动图声学造影发现分流。那么在這些病例中，将使用阻断下的停跳手术方式。

此外，阻断下手术还能提供更好的显露。另外，并不是所有患者都需要在阻断下行PVR。

Dr J. William Gaynor (Philadelphia, Pa): 我想问一个关于瓣膜退变机制的问题。低龄可能与瓣叶钙化加速有关，而瓣膜测值过大则提示退变可能与支撑物扭曲有关。您有关于低龄和测值过大患者中瓣膜退

变机制差异的数据么？

Dr Chen: 除了记录退变早期是PR还是PS的形式外，我们没有其他更多的数据。正如我所说，多数患者在再干预前接受超声心动图或MRI后都显示为PR。部分患者同时具有反流和狭窄。

Dr Gaynor: 瓣膜移出前是否有瓣膜支架上的瓣叶出现退变和扭曲呢？

Dr Chen: 遗憾的是，我们现在没有这方面的数据，在具体的手术中进行更详细的观察可能有助于回答这个问题。

Dr Richard A. Jonas (Washington, DC): 我想再次提及Dr Carl Backer提出的关于神经系统损伤风险的问题。我相信这里的一些同道也曾经被要求回顾其最近遇到的一些脑损伤或者死亡病例，因为现在PVR的数量确实越来越多了。这确实是在不停跳的情况下进行手术的重要风险。

问题主要在于经常会出现进气的情况。比如，当您再次锯开胸骨时不慎切开了流出道补片，那么随着心脏的跳动右心内就会产生气体泡沫，而这些泡沫会随着心脏进一步运动而被从卵圆孔排走。或者，当您进行单根或双根静脉插管时，三尖瓣的运动可能搅起泡沫，而随着心脏的持续跳动一定会有足够数量的气体进入左心导致严重的脑损伤。

如果当您像我一样对于经食管超声是否会发现心房水平存在经卵圆孔的右向左分流不够自信时，另一个选择就是使用电诱颤。我们发现这是此类手术最好的方法。您并不需要游离出主动脉。实际上，我现在越来越多得在使用电诱颤。您可以在相对浅低温条件下进行这一操作。所以，我的问题是：您使用诱导室颤技术么？

Dr Chen: 很抱歉，我或许不得不将这一问题转给Dr Pigula，他代表我们团队，而我不能就此作出评论。

Dr Frank Pigula (Boston, Mass): 我非常赞同您所说的一切，我们确实也使用室颤技术。我们如果对房间隔稍有疑问，就会要么使用阻断技术，要么使用电诱颤技术。因为经食管超声也不是100%的敏感，我可不想拿患者的性命去做赌注。

我只是想借这个机会对瓣膜退变的模式做一些评论。经皮瓣膜的出现使其变得非常重要。现有的外科植入瓣膜退变的模式可能对将来经导管瓣膜应用前景具有提示作用。换句话说，如果一个瓣膜的退变是以狭窄或瓣架塌陷为主，其对经导管瓣膜应用的提示作

用和退变以反流为主相比是不同的。而且，我们也没有在这些患者中见到以狭窄或瓣架塌陷为主要形式的退变。

随着时间的推移，我们的适应证也在发生改变。我们和心脏内科医师都一致将舒张末容积指数约为150 ml/m²作为适应证。

然而，因为经皮瓣膜的出现所产生的影响，我认为我们对于PVR的标准也发生了改变。

Dr Ali Mumtaz (Norfolk, Va)：我有一个关于Mitroflow瓣膜的简单问题。我注意到您在此方面非常有经验。有一张幻灯片显示这一组里有具有统计学差异的指标。处于好奇，我想知道在58例使用这种瓣膜的病例中，在一年随访时有多少瓣膜发生了退变呢？

Dr Chen：随访中总共有4例使用Sorin Mitroflow瓣膜的病例符合SVD的标准。这组里没有再次干预的病例。

Dr Mumtaz：一年随访时的瓣膜退变率已经有统计学意义了。我在CE牛心包瓣膜里也发现了类似的现象，其在肺动脉瓣位置出现了早期退变。这也是为什么我很好奇它们之间的差别的原因。

Dr Chen：使用Sorin Mitroflow瓣膜的58例病例中共有4例符合了瓣膜退变的标准，都未接受再次干预。但是，观察每一例患者和其瓣膜退变的形式将是一个有趣的课题。

Dr Jonathan Chen (New York, NY)：这个问题可能也应该由Frank来回答。假设最初的退变形式是反流，而且假设经皮瓣中瓣技术在将来能够实现。考虑到退变形式可能是狭窄和反流的混合，而植入瓣膜的实际内径将会越来越小，最终我们将在这个瓣膜内再植入一个Melody瓣。所以，我总是习惯于在肺动脉瓣位置放入一个尽可能大的瓣膜。比如，如果您在原位放一个29 mm的瓣膜，将来它可能为您提供一个植入25 mm瓣中瓣的结构。

但是现在，我们的介入治疗医师告诉我，只有SAPIEN瓣能够达到27 mm的大小。那我的问题是：如果退变的形式是以反流，而不是以狭窄为主的话，我

们应该植入一个比27 mm还大的瓣膜吗？

Dr Pigula：我来回答。我想我对于这个问题的理解之一是，瓣膜测值过大并不一定有好处。对多数患者而言，一个25 mm的瓣膜是足够大的，并且也能为现在所使用的经皮瓣膜提供附着。

另一个由Bill提问引出的信息，是关于低龄患者的瓣膜退变是否是由于钙的代谢引起的，或者是否这些瓣膜对于年龄较小的患者而言测值过大了。所以，在没有其他明显的需要使用更大瓣膜的理由时，我一般只会用到25 mm的瓣膜。

Dr Frank L. Hanley (Stanford, Calif)：对于心脏不停跳和潜在的神经系统损伤，我有一些想法。这一环节很重要，因为其可能带来破坏性的结果。

在许多年前，我们曾经做过一些研究。在研究中我们做了右心的声学造影，并且在术中将每例患者的心脏都打开检查卵圆孔。在所有声学造影阴性的患者中，大约有25%到30%发现了卵圆孔。所以，这一方法并不保险。

但是，我们常规的做法还是在常温不停跳的情况下完成手术。我们所用的还是声学造影，只是我们要同时做左侧和右侧的造影。如果双侧造影都是阴性，那么我们将进行常温不停跳手术。但是，我始终把麻醉医师盯得很紧（我猜想也许您可以享受同时有两位麻醉医师的待遇），并且告诉他：“只要右心室还打开着，您的眼睛就不能从超声屏幕上移开”。这样即使第一个气泡穿了过去，我们还可以停下来想些其他的办法。多数时候可能没什么事情发生，偶尔您会看到一两个气泡穿过去，那么您可以做些改变。但是如果您要做，一定要非常非常保险，那么我认为多数患者都可以在常温不停跳的情况下接受手术。

Dr Pigula：我唯一想对Dr Hanley的评论做出补充的地方是，我会让麻醉医师做的事情是在手术过程中保证灌注压力能够维持主动脉瓣的持续关闭。所以，我一般都会要求他们升高压力，额外给我大约10 mmHg的安全范围，以防止心室射血。

(干昌平译 石应康 审校)

对 I 期肺癌高危患者进行手术干预和体部立体定向放疗的成本-效果比较：一项决策分析

A comparison of surgical intervention and stereotactic body radiation therapy for stage I lung cancer in high-risk patients: A decision analysis

Varun Puri, MD,^a Traves D. Crabtree, MD,^a Steven Kymes, PhD,^b Martin Gregory, BS,^b Jennifer Bell, BSN,^a Jeffrey D. Bradley, MD,^c Clifford Robinson, MD,^c G. Alexander Patterson, MD,^a Daniel Kreisel, MD, PhD,^a Alexander S. Krupnick, MD,^a and Bryan F. Meyers, MD, MPH^a

目的：本研究旨在比较手术干预和体部立体定向放疗在治疗临床 I 期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 高危患者中的相对成本-效果。

方法：研究中进行比较的患者来自于接受手术干预或者体部立体定向放疗的临床 I 期 NSCLC 患者。应用倾向评分匹配调整年龄、合并症指数和临床分期的混杂效应来估计治疗风险比。我们假定医疗保险允许的手术干预和体部立体定向放疗的花费分别为 15 034 美元和 13 964 美元。应用决策模型获得的每生命年的花费和患者剩余生命来估算增量成本-效果比。

结果：应用倾向匹配评分方法每组分别入选 57 例患者。手术干预组的中位生存时间为 4.1 年，4 年生存率为 51.4%。体部立体定向放疗组的中位生存时间为 2.9 年，4 年生存率为 30.1%。两组的因别生存率完全相同，总生存率无统计学显著性差异。根据决策模型估算，体部立体定向放疗组患者的平均预期生存时间为 2.94 年，花费为 14 153 美元，而手术干预组的平均预期生存时间为 3.39 年，花费为 17 629 美元，增量成本-效果比为 7753 美元。

结论：我们的分析认为，对于早期 NSCLC 高危患者，体部立体定向放疗的花费似乎少于手术干预治疗。然而，手术干预似乎因其具有更长的总体生存预期而更符合成本-效果的标准。如果这个优势不能在其他研究中得到证实，可能会改变成本-效果决策。将来有必要做一些前瞻性随机研究来增强这些结果的可信性。(*J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:428-36)

对存在明显合并症的早期肺癌患者来说，采取何种最佳治疗方法仍是一个富有挑战的问题。在可接受的风险范围内，手术切除被认为是患者治疗的金标准，但对于存在明显合并症和肺功能损害的患者，术后并发症的发生率和死亡率均明显升高^[1]。对于不具备手术指征的早期肺癌患者，体部立体定向放疗 (Stereotactic body radiation therapy, SBRT) 逐渐成为

一种有效的治疗选择^[2-5]。有多项回顾性研究比较了手术干预和 SBRT 对高危患者的疗效^[6,7]，但是临床医生对早期肺癌高危患者的治疗选择仍然难以取舍，这促使人们在最近开展了一项比较两种治疗方法对高危患者疗效的前瞻性随机试验 [由美国外科医师学会肿瘤学组 Z4099/肿瘤放射治疗协作组 (RTOG) 1021 赞助]。

由于病例资源有限，因此对常见病的不同治疗方案，特别是当这些治疗方案能够产生类似的临床预后时，对其进行费用比较应该说是合理的。经济学评价是考核这些治疗方案成本-效果间平衡性的一种方法^[8]。依据治疗的生存获益 (生命年) 或质量调整生命年 (quality-adjusted life years, QALYs) 来评价其疗效。

SBRT 治疗肺癌最近一直是成本-效果分析的主题^[9-11]。在这些分析模型中，SBRT 均优于传统的体外放疗和射频消融治疗，在可接受的花费基础上，无论

From the Department of Surgery,^a the Center for Economic Evaluation in Medicine,^b and the Department of Radiation Oncology,^c Washington University School of Medicine, St Louis, Mo.

Disclosures: Authors have nothing to disclose with regard to commercial support. Read at the 91st Annual Meeting of The American Association for Thoracic Surgery, Philadelphia, Pa, May 7-11, 2011.

Received for publication May 8, 2011; revisions received Oct 15, 2011; accepted for publication Oct 28, 2011; available ahead of print Dec 12, 2011.

Address for reprints: Varun Puri, MD, Department of Surgery, Washington University School of Medicine, 660 South Euclid Ave, Campus Box 8234, St Louis, MO 63110 (E-mail: puriv@wudosis.wustl.edu).

0022-5223/\$36.00

Copyright © 2012 by The American Association for Thoracic Surgery

doi:10.1016/j.jtcvs.2011.10.078

缩写及缩略语

ACE	=	成人合并症评价
Dlco	=	肺一氧化碳弥散量
FEV ₁	=	第一秒用力呼气量
NSCLC	=	非小细胞肺癌
PSM	=	倾向评分匹配
QALY	=	质量调整生命年
RTOG	=	肿瘤放射治疗协作组
SBRT	=	体部立体定向放疗

在病情控制或是疗效改善方面，SBRT均有满意的效果。SBRT与粒子治疗（质子和碳离子）在成本-效果分析方面的比较目前尚无定论^[11]。肺癌的手术治疗目前尚未成为成本-效果分析要详查的主题。本研究旨在比较手术干预与SBRT在治疗临床 I 期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）高危患者中的相对成本-效果。

材料与方法

我们构建了一个Markov决策模型来描述临床 I 期 NSCLC 患者接受手术干预或SBRT的过程。通过回顾手术干预或SBRT治疗的临床 I 期NSCLC 患者的医疗记录来获得这两种治疗疗效方面的数据，其中NSCLC 是根据在华盛顿大学（圣路易斯）的计算机断层扫描和正电子发射断层扫描的结果进行临床分期的。根据协议并经伦理审查委员会批准，所有接受手术干预的临床 I 期肺癌患者，入组时间为2000年1月1日至2006年12月31日；所有接受SBRT治疗的临床 I 期肺癌患者，入组时间为2004年2月1日至2007年5月5日。应用成人合并症评价（Adult Co-Morbidity Evaluation, ACE）-27评分系统前瞻性地记录合并症分数。ACE-27是为癌症患者开发的独特的27项合并症指数，它易于使用并且证实能够很好地定义唯一的预后子组。从病历中获取患者人口学数据、病史和体格检查结果、胸部CT扫描和18F-氟脱氧葡萄糖正电子断层扫描评估、手术记录和最终的病理报告（如果有的话）。本中心现行的SBRT剂量标准为在8~14天内分3次给予54 Gy，与RTOG的试验剂量相同。应用的SBRT设备为Trilogy系统（Varian Medical Systems, Inc, Palo Alto, Calif），该装置一般不需要放置框标。

众所周知，临床上接受SBRT和手术干预的患者的预期死亡率明显不同。在多学科背景下，患者往往

由外科医生诊断，并就能否安全地进行手术干预作出决定。绝大多数接受SBRT的患者都被拒绝进行手术切除。这的确在患者群体中产生了明显的选择偏倚。这种选择偏倚可能会将患者在不可测量的不利条件下接受SBRT。这就难以创建与之匹配的队列。我们试图使用倾向评分法来处理这个问题。

根据ACE-27得分、年龄（71.5岁 vs. 71.8岁）和临床肿瘤（T）分期（70% T1 vs. 68% T1），在手术干预组和SBRT组间进行倾向匹配评分（propensity score matching, PSM）。采用SPSS 11.0版Windows软件（SPSS, Inc, Chicago, Ill）进行统计分析^[6]。在PSM分析中应用logistic回归从基线时的患者协变量估计相应的分数。为从这两组中找到匹配的患者，我们采用了卡钳匹配法。以最小半径（0.0005和0.001）开始，只有极少数的手术患者能够匹配，因为SBRT组患者存在明显合并症。在卡钳半径为0.005时，每个小组可以匹配57例患者^[6]。

根据健康与药品成本-效果研究组的建议，我们以医疗保险允许的费用设为成本^[12]。在进行手术干预的患者中，未接受化疗患者的成本为15 034美元，接受化疗患者的成本为24 134美元。我们假设手术死亡会导致费用增加（表1）^[13-15]。对于接受SBRT、未发生并发症的患者，医疗保险允许的费用为13 964美元。

应用TreeAge 2009软件（TreeAge Software, Williamsport, Mass）构建Markov决策模型，并用微观模拟程序进行估算^[16]。微观模拟过程，即赋予模拟参与者以个体特征并使其逐一通过模型，当它们通过模型时要面对概率节点。每次它们达到概率节点，根据该模拟个体的概率分布结果来确定一种事件的发生率（类似于抛掷一个能产生偏倚的双面硬币）。应用平均值和方差使转移概率参数化为一个随机变量，以此来估算β分布。根据Kaplan-Meier生存概率来估计生存率。在另一个模拟个体进入模型和每个转移概率值重新采样之前，每个个体都要完成树状图（和所有周期）。我们的模拟程序中每个队列有1000个模拟变量并且重新采样500次（总计500 000次试验）。这种方法可以让研究者充分认识个体水平和群组水平的变化对研究结果的影响。

Markov模型是一种迭代过程的数学描述，Markov周期代表迭代过程的长度^[2]。在本研究中，迭代过程描述的是患者接受手术干预或SBRT的过程。手术干预组患者首先接受手术治疗，我们假设手术成功或该患者死亡。如果手术成功，则进行组织学分析，若NSCLC为N0期，那么患者可生存5年，在此期

表1 决策模型中的治疗成本

临床治疗方案/干预	成本 (2010年 美元)	来源
早期肺癌的手术干预	15 034	CMS允许花费
手术死亡	40 100	CMS允许花费
SBRT (3次)	13 964	CMS允许花费
肺部并发症	11 000	CMS允许花费
化疗	9100	参考文献 ^[24,25] 参考文献 ^[26]

CMS, 医疗保险和医疗补助服务中心; SBRT, 体部立体定向放疗。

间有复发或死于其他原因 (即有与公众相同的背景死亡风险) 的可能。如果肺癌进展为N1期或N2期, 则患者可能要接受化疗。不管患者是否接受化疗, 该患者面临复发或死亡的可能性均超过N0期患者。如果肿瘤处于N2期, 那么患者复发和死亡的可能性均超过处于N0期或N1期的患者。

接受SBRT的患者的历程要简单得多。接受SBRT的患者要面临可能发生并发症和由此产生的费用成本问题。SBRT组模拟参与者的死亡率是根据对SBRT研究队列的观察结果估算出来的。因为接受SBRT的患者未摘取淋巴结组织, 所以不能对他们的疾病进行淋巴结病理分期。因此该队列死亡风险的估计值是接受SBRT患者的平均值。我们没有剖析手术干预组各种疾病严重程度下的死亡风险。

对模型分析结果的不确定性影响采用两种方式评估。首先, 我们进行了单向和双向敏感性分析, 以确定我们设定的参数对预后的影响。对于这一过程, 各参数值在整个相关范围内是有变化的, 我们以此对

表2 接受手术治疗和SBRT治疗的临床 I 期肺癌患者的术前特征和手术情况

变量	手术干预组 (n=57)	SBRT组 (n=57)	P 值
平均年龄 (岁) *	71.54±7.9	71.79±10.6	0.889
中位年龄 (岁)	73 (范围, 47~90)	72 (范围, 50~94)	
男性	34 (59.6%)	23 (40%)	0.039
临床T1期*	40 (70.2%)	39 (68.4%)	0.839
预期FEV ₁ 百分比 (均值)	0.77	0.50	<0.001
预期D _{LCO} 百分比 (均值)	0.81	0.50	0.01
ACE得分为2~3分* 手术	36	39	0.501
肺叶切除	46 (80.7%)	NA	
亚肺叶切除	11 (19.3%)	NA	

ACE, 成人合并症评价; D_{LCO}, 肺一氧化碳弥散量; FEV₁, 第一秒用力呼气量; NA, 不适用; SBRT, 体部立体定向放疗。*倾向性匹配中使用的变量。

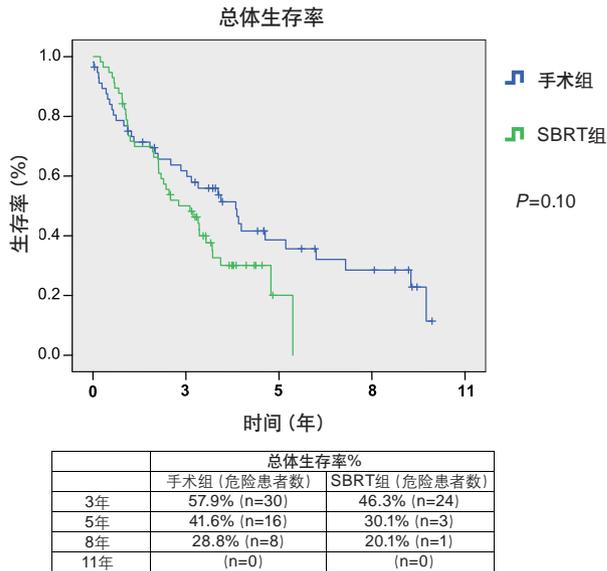


图1 两组总体生存率的Kaplan-Meier曲线; log rank检验 =2.692, P=0.10。SBRT, 体部立体定向放疗。

预后进行了评估。为了检测模型的整体稳定性, 我们利用前文定义的两阶段的Monte Carlo模拟法进行了概率敏感性分析。基于各模拟法估算的净获益, 绘制出成本-效果可接受性曲线图^[17]。为达成此目的, 净获益计算方式如下:

$$(患者生存年数 \times 支付意愿) - 治疗花费 = 净获益。$$

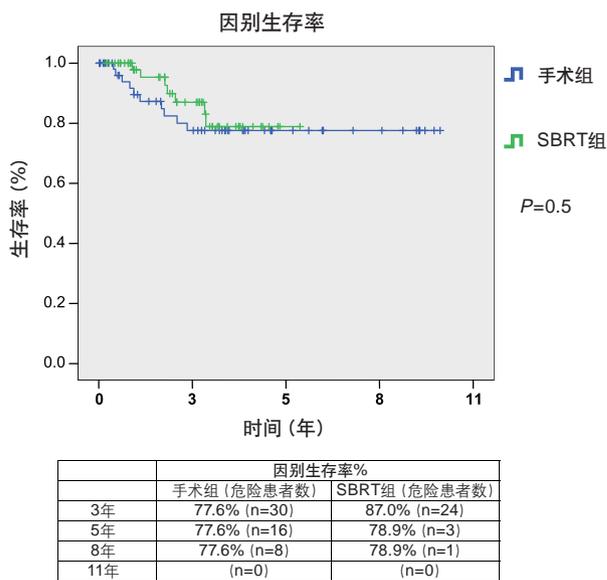


图2 两组因别生存率的Kaplan-Meier曲线; log rank检验 =0.449, P=0.50。SBRT, 体部立体定向放疗。



表3 成本-效果分析基本情况的结果

治疗方案	总费用	增量成本	总效果 (年)	增量效果 (年)	增量成本-效果比 (成本/年)
SBRT	14 153美元		2.94		
手术干预	17 629美元	3476美元	3.39	0.45	7753美元

SBRT, 体部立体定向放疗。

在这里, 支付意愿是愿意为生存1年而支付的费用。因为不知道愿意为生存1年而支付的费用, 我们采用了一个较大的数额范围 (0~200 000美元), 以此来确定该假设将对我们的结果产生的影响。

结果

有462例患者接受了手术干预治疗, 76例患者接受了SBRT, 根据倾向匹配法, 共有114例患者入组 (每组57例患者) (表2)。手术干预组的57例患者中手术死亡4例 (7%)。中位生存时间为4.2年, 术后4年生存率为51.4% (n=21)。53例手术存活者中有13例患者处于N1/N2期 (11例为N1期, 2例为N2期), 适合进行化疗。在这13例患者中, 有7例患者接受了化疗。SBRT组中无治疗相关的死亡, 主要并发症发生率为1.8% (1/57)。接受SBRT的患者中无1例接受化疗。SBRT组的中位生存时间为2.9年, 术后4年生存率为30.1% (n=12, $P=0.101$)。两组患者的总体生存率和因别生存率均无显著性差异, 如图1和图2所示。

我们的成本-效果分析结果如表3所示, Markov图解法如图3所示。手术干预治疗患者的预计成本为17 629美元, 在模型评估的5年中, 预期生存时间为3.39年。与SBRT相比, 手术干预患者产生的预期增量成本为3476美元, 但多生存0.45年, 结果是每多生存一年, 就会产生7753美元的增量成本-效果比。

单向敏感性分析结果如表4所示。成本-效果决策对手术死亡率和N2转移最敏感。如要改变成本-效果决策, 手术死亡率必须较基础值7%增加2倍以上, N2转移率必须较基础值3.5%增加4倍。

最后, 我们的概率敏感性分析结果显示在图4的成本-效果可接受性曲线中。该图通过汇总在500 000次模拟试验的每次试验中, 采用恰当的治疗选择 (手术干预或SBRT), 在支付意愿的基础上产生最大净获益的患者比例, 阐明了我们的Monte Carlo模拟法的结果。例如, 为生存1年而愿意支付72 000美元时, 大约有85%的试验会显示, 手术干预可比SBRT产生更大的净

获益。这将意味着 (鉴于我们的模型假设), 在患者愿意为生存1年而支付72 000美元时, 政策制定者若让患者接受手术治疗 (“正确”被定义为产生最大净获益), 则作出正确决定的几率为85%。

讨论

手术干预组的大部分患者接受了肺叶切除。这与其他一些手术系列研究的报告相反, 这些系列研究的作者仅对高危患者采取亚肺叶切除^[18-21]。对接受SBRT和接受亚肺叶切除的患者进行对比将是一种更为理想的队列研究, 但是由于接受亚肺叶切除的病例数有限, 从而阻碍了在当前的病例系列中进行有意义的对照研究。这种病例的分布很可能与倾向性匹配的选拔过程有关, 这种情况下肺功能只是合并症指数的一个方面。并且, 我们的手术干预组患者的第一秒用力呼气量 (forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) 和肺一氧化碳弥散量 (carbon monoxide diffusion in the lung, D_{LCO}) 百分比均高于前述系列报道中的病例, 也高于本研究中SBRT组的患者。尝试在两组之间使用更严格的匹配标准, 包括特定的肺功能检测, 导致只有很少的患者可以用来进行比较。我们入选的高危手术患者的手术死亡率是7%, 这比通常报道的1%~4%的肺叶切除死亡率要高^[1]。低危患者的手术死亡率为2.7% (11/405例)。57例手术干预组患者的4年生存率为51%。这略低于大型数据库报道的生存率 (临床 I A期, 5年生存率50%; 临床 I B期, 5年生存率43%)^[22], 这可能与本研究选择了较高危的患者群有关。就并发症和生存率而言, SBRT组的临床转归与已经发表的、不适合手术而接受SBRT患者的相关数据类似^[2-4]。

为达到研究目的, 我们使用医疗保险允许的花费作为可接受成本。这种方法可以确保成本数据统一, 使结果的适用范围尽可能广泛, 并且已经有区域在应用^[9]。尽管不同区域医疗保险允许的花费不同, 但通常可以预计两治疗组成本变化的趋势和程度 (增加或

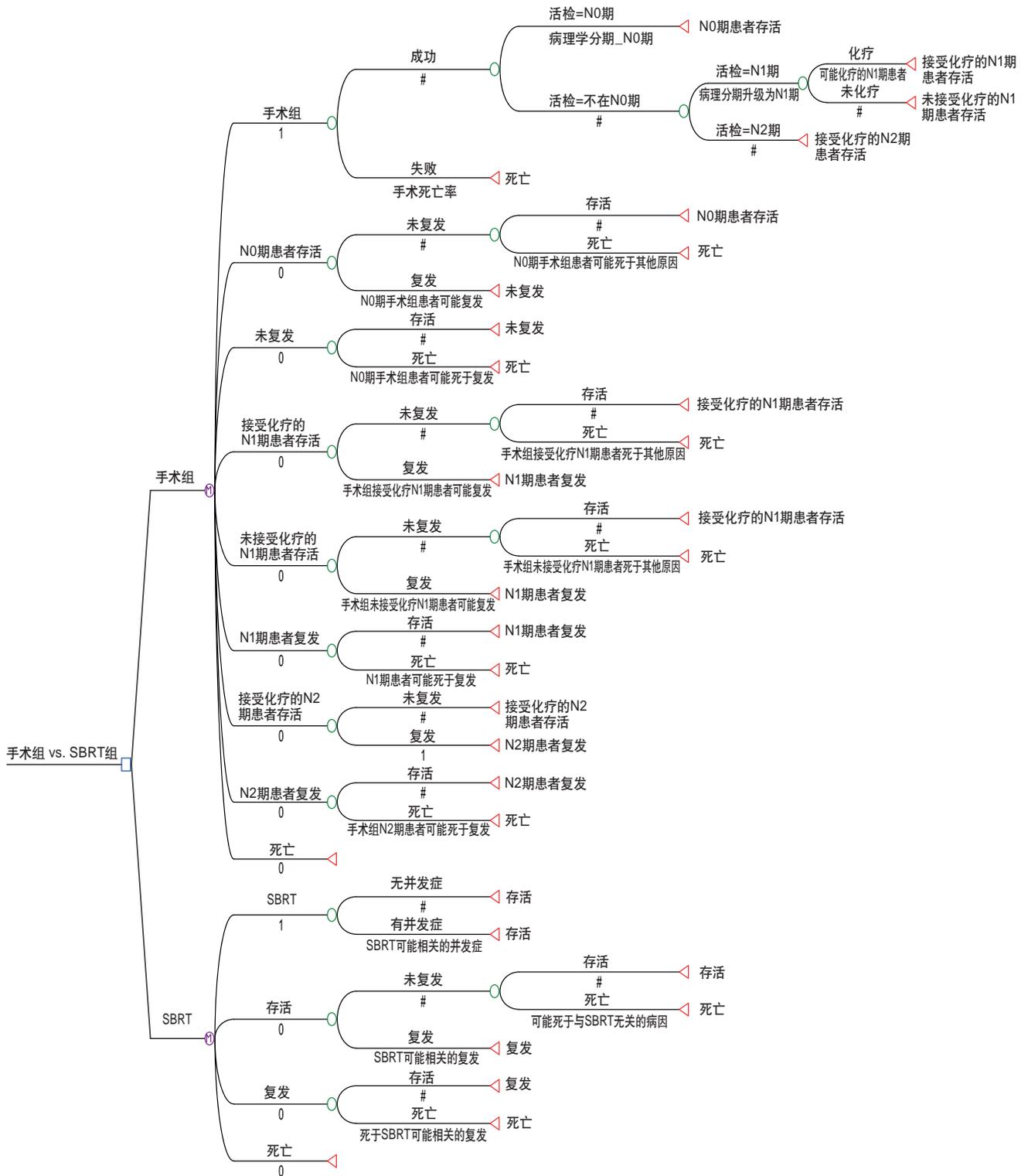


图3 Markov模型描绘的手术干预组和体部立体定向放疗组的决策分析示意图。SBRT, 体部立体定向放疗。

减少)是类似的。成本的其他标准化来源已在其他研究中得到了应用^[10-12]。尽管在医学经济学分析方面应用标准化的系统进行成本估算是很有意义的,但是个体机构为相同服务支付的费用差异很大^[9],就像私

人保险公司最终报销的金额也不尽相同。还有一个可以理解的情况,部分机构不愿意公开他们的实际成本和计费信息,从而可以解释已发表的文献中缺乏这方面信息。

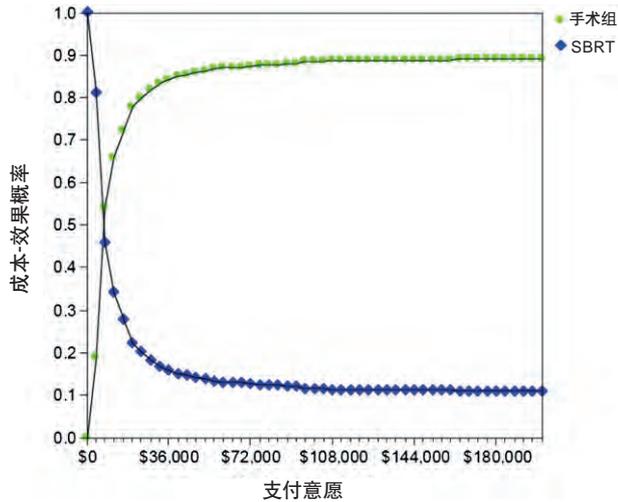


图4 基于Monte Carlo模拟法的结果绘制的成本-效果可接受性曲线。如果愿意为每存活1年支付72 000美元,那么约有85%的试验结果将是手术干预可以比体部立体定向放疗获得更大的净收益。SBRT,体部立体定向放疗。

从付款人的角度对目前的研究进行成本-效果分析。付款人被定义为具备医疗服务支付能力的个人或组织。医学经济学分析的替代方法,要从社会的角度考虑,或者综合考虑^[23,24]。一项经济学评价中社会角度可能是最宽广的评价角度。它包括所有计划项目的费用(不论是由谁引发的)和所有计划项目结果产生的费用(不论是谁参与了这些项目)。从社会的角度来说,一项干预治疗的净成本是从项目费用中扣除预防疾病的费用和生产损失的费用后计算出来的。因此,当将消减的费用从干预成本中扣除时,从付款人的角度来看更有效、代价更高,从社会的角度看可能更有吸引力(增量成本-效果比较低)。

本研究中使用绝对生存年数作为两个治疗组的有效数据。一些作者使用另一种方法QALYs。健康或残疾的任何状态都被赋予一个效用值来计算QALYs,范围从0(立即死亡)到1(完美的健康状态)。这样,任何健康干预的预后均可按它可能造成的效用值增加结果和患者生存的年数计算。因为我们的研究是回顾性的,我们无法回访患者并指定一个绝对生存的效用值。目前对效用值采用不同的方法来进行测量,测量结果因所用方法不同各异^[25]。因此不好判定其可靠性,尤其是当使用不同的方法来测量效用值时。这使得我们无法使用已发表文献中的效用值来计算我们患者的QALYs。此外,因为本研究没有使用QALYs,所以我们不能说明支付意愿的水平。

表4 单向敏感性分析结果

变量(基线值)	检测值	ICER
手术死亡率(7%)	0%	2583美元
	17%	68 859美元
	20% 手术占优势/SBRT占优势	
SBRT并发症(1.8%)	0%	8341美元
	20%	3337美元
化疗的概率 (淋巴结阳性率50%)	0%	7011美元
	100%	8681美元
N1 转移 (占全部手术患者的百分比,19%)	0%	5665美元
	30%	14 355美元
N2 转移 (占全部手术患者的百分比,3.5%)	0%	7154美元
	15%	62 280美元

基线值如上所示。模型中检测的变量值也如上所示。成本-效果决策对手术死亡率和N2转移率最敏感。ICER,增量成本-效果比;SBRT,体部立体定向放疗。

我们的敏感性分析证明了在我们的模型假设中成本-效果决策是非常稳健的。影响决策的唯一参数是手术死亡率和肿瘤的转移率。然而,转移是疾病严重程度的一个指标,可影响术后死亡率 and 治疗成本(通过使用化疗)。转移风险增加会缩短手术患者的预期寿命,但是由于我们不知道接受SBRT治疗的患者的转移率,因此我们不能在经济模型中的SBRT组纳入该参数。敏感性分析的目的是评估真实群体参数的改变对成本-效果决策的影响。如果人群中实际N2转移率是15%(而非3.5%),则接受SBRT的患者的死亡率会受到影响,接受手术干预治疗的患者也一样受影响。如果要在我们的模型中反映出这一点,则应改变SBRT组的死亡率,因为手术干预组中N1和N2转移的发生率增加。然而,我们缺乏以这些参数为基础的证据。因此我们采取了更为保守的、仅影响手术干预组的方法。这可能使我们高估N2转移在成本-效果决策中的重要性。

我们的研究具有一定的局限性。在我们的回顾性分析中,手术干预组的经济优势是手术患者生存时间较长,如果两组的生存时间相同,那么SBRT的成本优势将使其成为主导的治疗选择。同所有回顾性分析一样,我们的队列研究也存在偏倚,包括治疗分组中的选择偏倚。因此尽管通过PSM使接受SBRT的患者与手术干预队列相匹配,但前者的肺功能检测结果仍较差并产生了选择性偏倚,从而可能造成发病率未进行倾向性匹配。这两组之间总生存率的差异没有统计学意义;然而,生存曲线晚一些的时间点上似乎存在

一个有提示意义的分离，对手术患者有利。然而，两组之间因别生存率几乎相同（图2），表明大多数接受SBRT的患者的死因与肺癌无关，并且无法假定哪个治疗组在肿瘤方面有优势。此外，接受SBRT治疗的患者中有11%接受的放射剂量少于生物等效剂量的阈值（100 Gy₁₀），这与之前发表的局部控制差和总生存率低相关^[4,26]。

本研究中手术患者的入组时间要早于接受SBRT的患者。这在一定程度上是源于以下事实：SBRT引入肺癌治疗的时间相对较晚，为了使两组患者能够匹配，我们不得不从较长的时间内纳入手术患者。这也意味着所有的手术患者都进行了开胸切除手术。

接受SBRT的患者缺乏术前分期也是本研究的局限性之一。这些高危患者的治疗选择受到限制，还常常认定手术分期不会显著改变治疗计划。此外，建模总是涉及到一个简化程度的问题，不应对模型过于挑剔，因为现有数据达不到科学证据的理想标准。

进行医学成本-效果分析的理想情况是在随机对照试验中前瞻性地收集了成本和效用数据。当前对于SBRT和手术干预治疗在肺癌高危患者中的对比，目前有一项试验正在进行（美国外科医师学会肿瘤学组Z4099/RTOG 1021），一项成本-效果分析也在计划之中。此试验和其他试验，以及类似的更大规模的人群研究收集的数据，将进一步阐明手术干预和SBRT治疗的相对成本-效果。

参考文献

1. Kozower BD, Sheng S, O'Brien SM, et al. STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:875-81.
2. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA.* 2010;303:1070-6.
3. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:685-92.
4. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol.* 2007;2(suppl):S94-100.
5. Bradley JD, El Naqa I, Drzymala RE, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer: the pattern of failure is distant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:1146-50.
6. Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:377-86.
7. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:928-35.
8. Weinstein MC, Skinner JA. Comparative effectiveness and health care spending—implications for reform. *N Engl J Med.* 2010;362:460-5.
9. Lanni TB Jr, Grills IS, Kestin LL, Robertson JM. Stereotactic radiotherapy re-

- duces treatment cost while improving overall survival and local control over standard fractionated radiation therapy for medically inoperable non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol.* 2011;34:494-8.
10. Sher DJ, Wee JO, Punglia RS. Cost-effectiveness analysis of stereotactic body radiotherapy and radiofrequency ablation for medically inoperable, early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 [Epub ahead of print].
 11. Grutters JP, Pijls-Johannesma M, Ruyscher DD, et al. The cost-effectiveness of particle therapy in non-small cell lung cancer: exploring decision uncertainty and areas for future research. *Cancer Treat Rev.* 2010;36:468-76.
 12. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in health and medicine. 1st ed. New York: Oxford University Press; 1996.
 13. Colice GL, Morley MA, Asche C, Birnbaum HG. Treatment costs of community-acquired pneumonia in an employed population. *Chest.* 2004;125:2140-5.
 14. Jacobs P, Marrie TJ, Calder P. Private costs of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Can Respir J.* 2005;12:205-8.
 15. Evans WK, Will BP, Berthelot JM, Earle CC. Cost of combined modality interventions for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:3038-48.
 16. Weinstein MC. Recent developments in decision-analytic modeling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics.* 2006;24:1043-53.
 17. Fenwick E, Claxton K, Sculpher M. Representing uncertainty: the role of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Economics.* 2001;10:779-87.
 18. Hsie M, Morbidini-Gaffney S, Kohman LJ, et al. Definitive treatment of poor-risk patients with stage I lung cancer: a single institution experience. *J Thorac Oncol.* 2009;4:69-73.
 19. Martin-Ucar AE, Nakas A, Pilling JE, West KJ, Waller DA. A case-matched study of anatomical segmentectomy versus lobectomy for stage I lung cancer in high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27:675-9.
 20. Mahesh B, Forrester-Wood C, Amer K, Ascione R. Value of wedge resection for lung cancer in poor cardiopulmonary status patients. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2006;14:123-7.
 21. Garzon JC, Ng CS, Sihoe AD, et al. Video-assisted thoracic surgery pulmonary resection for lung cancer in patients with poor lung function. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1996-2003.
 22. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2:706-14.
 23. McKeage K, Perry CM, Keam SJ. Darunavir: a review of its use in the management of HIV infection in adults. *Drugs.* 2009;69:477-503.
 24. Nuijten M, Andress DL, Marx SE, Sterz R. Chronic kidney disease Markov model comparing paricalcitol to calcitriol for secondary hyperparathyroidism: a US perspective. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:1221-34.
 25. McGregor M. Cost-utility analysis: use QALYs only with great caution. *CMAJ.* 2003;168:433-4.
 26. Olsen JR, Robinson CG, El Naqa I, et al. Dose-response for stereotactic body radiotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:e299-303.

讨论

Dr Alessandro Brunelli (Ancona, Italy) : 主席先生、各位同道，我声明与本研究无利益冲突。

Dr Puri, 祝贺您和圣路易斯的同事们完成这项适时性的引人关注的研究。像往常一样，您的团队在一个非随机的观察性研究中完成了这个非常精确的分析。对于不适合手术的NSCLC患者，SBRT正成为一种有效的治疗方法。但是，您用决策模型证实了手术干预仍然是符合成本-效果的，即使是对于那些高危患者。我有3个评论和问题，我会逐个向您提问。

尽管恰当地运用倾向性评分，试图使选择性偏倚减至最小，但2组患者匹配的似乎并不是很好。手术

干预组患者多为男性，FEV₁和D_{LCO}的数值也更高。另外，绝大多数手术患者接受的是肺叶切除而不是亚肺叶切除。在我看来，SBRT最好应与亚肺叶切除而不是肺叶切除的队列进行比较。在您的手术患者中仅有19%的患者接受了亚肺叶切除。您有没有试过仅限于对亚肺叶切除进行匹配分析？这可能会改善您的匹配，也可能会影响决策模型的结果。

Dr Puri: Dr Brunelli，这是一个非常恰当的评论。就PSM来说，我们只给出了一点点的背景资料，手术干预组大约有500例患者，立体定向放疗组大约有85例患者，我们是在这个数据集中各抽取57例患者。从一开始，我们就在合并症和肺功能检测方面设置了非常严格的标准来匹配这些患者。我们有28或30例患者实际上能够匹配，因此每组大约有15例患者，这使我们相信，没有办法既坚持标准又提供大量可进行分析的患者。

因此我们使用了卡钳匹配法，我给您看一张幻灯片，幻灯片展示了我们使用的卡钳半径为0.005。因此在卡钳匹配方法中，其本质意思是在圆心，患者可以完全匹配。然后，您可以使用一个半径，围绕那个圆心画一个圆。通过使用倾向性评分分析，所有位于那个圆内的患者都认为匹配良好。因而如果您增加卡钳的半径，通过PSM，更多数量的患者将会被认为匹配良好。

当我们使用极其严格的卡钳半径标准时，我们又大约有25或30例患者可以匹配。因此，我们不得不逐渐放宽我们的标准，以便得到一个可分析的患者数量。因此我要说，对于接受SBRT的患者，我们确实存在一个不可测量的偏倚，但这是我们所能达到的最好的PSM。

Dr Brunelli: 在构建倾向性评分模型中，您使用了成人合并症评估得分。根据此分析中的患者特征和计算总得分所使用的方法学，大多数患者的总得分为2或3分，在这种情况下，该参数区分高危患者和低危患者的效果并不理想。您是否试过使用更个体化和更独特的参数，比如FEV₁、D_{LCO}、冠心病的存在情况、体重指数，联合ACE得分来改进倾向性评分模型构建？

Dr Puri: ACE-27得分是一种前瞻性收集的分数，正如Dr Brunelli所指出的那样，从轻度合并症（即I级）到中度（即II级）和重度（即III级）的合

并症，ACE-27得分逐渐升高，而且我们大部分的患者都有中度或重度的合并症，也就是II级或III级。此外，当我们试着联合使用ACE-27得分和FEV₁时，我们能够得到的匹配极好的患者数量非常少、无法进行分析。

Dr Brunelli: 最后一点，手术干预组中约有21%的患者的淋巴结被证实为阳性，其中50%的患者接受了辅助化疗。但是，在这个决策模型中，接受SBRT的患者都被视为处于病理分期的I期，因为他们未进行淋巴结活检。是否有些患者除了接受SBRT外还接受了化疗？我们猜测，至少有相同比例的接受SBRT的患者为淋巴结阳性，至少与手术组的患者数量相同。您是否尝试过在决策模型中加入淋巴结分期和化疗概率节点，再次对SBRT组进行分析，假设手术治疗组的概率与之相同？在您的研究中心或者已发表文献中有没有以此方法学为基础同时与SBRT和化疗有关的数据？

感谢学会给我这个机会参与讨论这篇优秀的论文。非常感谢。

Dr Puri: Dr Brunelli，关于您提出的最后一点，您的生物学设想完全正确，SBRT治疗的57例患者的淋巴结阳性率与手术治疗的患者相同。没有一例患者预先接受化疗，因此都接受了立体定向放疗。随着我们积累了更多有关复发的数据（淋巴结转移、远处转移或者局部转移），患者都接受了更多的治疗。但我们没有任何有关我们的研究群体预先化疗同时接受立体定向放疗的数据，我也相信这样的数据还没有在文献中发表。

至于在一个决策模型中使用相同的假设，可以这样做，但这样的假设是不会有结果的。例如，在我们的手术患者中，我们知道哪些患者实际上淋巴结呈阳性，这些患者的总生存时间和因别生存时间也确实较短。然而，在接受SBRT的患者中，我们没有这种荣幸，因为我们没有病理分期，因此我们实际上不能在以我们中心的114例患者构建的决策模型中使用这个假设。

谢谢！

Dr Hiran Fernando (Boston, Mass): 这是一个非常精彩的报告。我很高兴您开启了Z4099研究，希望这项研究可以纳入更多的病例。

我有几个问题。在您的原始报告中，有许多接受SBRT的患者没有组织学诊断，因此临床上疑似肺癌

的患者就接受了治疗。在您构建的这个用于倾向性分析的模型中，是否需要病理学确认是肺癌，或者您是否纳入了没有组织学诊断的患者？

Dr Puri: 我们的研究群体中有5或6例患者没有组织学诊断。在这些患者中，有几例在某个时间点出现了复发，因此，最终我们有了这些患者的病理学诊断。但57例患者中只有少数没有组织学诊断。

Dr Fernando: 因此我建议，应该包含的另一个因素是对组织学诊断的需求，并且可以将可能发现需要住院治疗的气胸发生率纳入模型，而且也许可以以这种方法研究一下。

另外，在并发症发生率结果中您描述了放射并发症的发生率。您有3、6和9个月时并发症的发生率吗？在这几个时间点您可能观察到放射对肺炎以及肺功能的影响。

Dr Puri: 是这样的。这个发病率是在开始放射9个月后计算出来的。一个严重并发症是需要住院治疗的肺炎。还有几个比较不需要住院治疗的轻微并发症，包括肋骨骨折和很少发生的胸腔积液。然而，在这个特定的分析中，没有一例住院治疗，也没有明显改变成本曲线，因此我们没有特别提及这些轻微并发症。

Dr David Sugarbaker (Boston, Mass): 我非常欣赏您的论文，祝贺您及您的整个团队。我有一个关于偏倚的问题，这一直是个令人迷惑不解的问题，在回顾性试验中尤为明显。大概每一例接受SBRT的

患者都是基于各种不同的因素被选为接受SBRT的，其中一个因素就是疾病是否处于N2期。一个指标（我认为有些偏倚可能在这里发挥了作用，我们必须要对其进行解释）是发生率较高的、可检测到的N2期疾病；正如我看到的那样，它在手术切除组的发生率大约是20%。因此我想知道您能否就偏倚对研究结果的影响发表一下评论，这显然是我们在意向治疗设计中想避开的一个问题。

非常感谢，我很欣赏您的论文。

Dr Puri: 谢谢。正如Dr Sugarbaker所指出的那样，偏倚是任何回顾性分析固有的一部分。首先，在手术组和SBRT组存在一个选择性偏倚。我们仔细地读取了这些患者的资料，正如您所看到的，85%的患者接受了肺叶切除。因此作为外科医师，我们认为这些患者完全适合肺叶切除。对于转行立体定向放疗的患者，大多数是由医疗小组判定不适合肺叶切除后，经多学科病例讨论后，转诊进行立体定向放疗；有少数患者选择非手术治疗而接受立体定向放疗。除了少数患者外（SBRT组的57例患者中大概有3或4例患者），其他所有患者都接受了CT扫描和正电子发射断层扫描，以尽可能有效地排除这些淋巴结阳性的患者。因为本研究中的患者来自2004~2007年，所以对于转行非手术治疗的患者，我们采取了更严格的标准来排除病理上淋巴结阳性的患者。随着支气管内超声的出现，尤其是电视纵隔镜和超声内镜的常规使用，现在我可以这样说，我们有了比研究开始时更好的纵隔淋巴结病理学分期。

(王猛 译 张逊 审校)

经导管主动脉瓣植入术与外科主动脉瓣置换术的比较：外科高危患者的倾向指数评分分析

Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: A propensity score analysis in patients at high surgical risk

Lenard Conradi, MD,^a Moritz Seiffert, MD,^a Hendrik Treede, MD,^a Miriam Silaschi,^a Stephan Baldus, MD,^b Johannes Schirmer, MD,^a Jan-Felix Kersten,^c Thomas Meinertz, MD,^b and Hermann Reichenspurner, MD, PhD^a

目的: 最近,对高危患者推崇经导管主动脉瓣植入术(transcatheter aortic valve implantation, TAVI),以减少围术期风险。通过倾向指数评分分析,我们比较了TAVI与外科主动脉瓣置换术(aortic valve replacement, AVR)的效果。

方法: 自2009年6月至2010年6月,82例连续患者行TAVI,包括经心尖途径(n=60)和经股动脉途径(n=22),采用Edwards Sapien人工瓣膜(Edwards Lifesciences, Irvine, Calif)。患者平均年龄81.9±5.2岁,女性64.6%。逻辑EuroSCORE评分为23.6%±1.4%,胸外科医师协会(Society of Thoracic Surgeons, STS)评分为8.7%±1.3%。从我们数据库选出82例行外科AVR的患者作为对照组,两组的基线人口统计学资料和典型危险因素相似。

结果: 30天(7.3% vs. 8.6%)、90天(13.6% vs. 11.1%)或180天(17.8% vs. 16.9%; $P=0.889$)时,TAVI组总死亡率与AVR组间均无显著性差异。2例TAVI患者被迫改为AVR手术。围术期中事件发生在两组各有2例(2.4%),因新发房室传导阻滞而植入心脏起搏器者,TAVI组和AVR组分别为3.7%和2.4% ($P=1.0$)。与AVR组相比,TAVI组患者手术时间($P<0.001$)、机械通气时间($P<0.001$)和重症监护室(intensive care unit, ICU)留住时间($P=0.008$)均较短。但两组总住院时间无显著差异($P=0.11$)。

结论: 据我们的经验,两种手术的死亡率无差异,行TAVI的患者术后恢复较快。在获得更多的临床资料前,还应根据每位患者的个体情况来决定最佳治疗方案。(J Thorac Cardiovasc Surg 2012;143:64-71)

钙化性主动脉瓣狭窄是进展性、不可逆性病变,如果不处理,预后很差。一直以来,人工生物瓣膜或人工机械瓣膜置换是唯一长久的治疗选择。按照高标准化方法,行外科主动脉瓣置换术(aortic valve replacement, AVR),即使80岁以上患者^[1-4]

或外科高危患者^[5]的围术期死亡率和并发症发生率也不高,可作为新治疗选择的临床标准。AVR能长期缓解症状,改善生活质量,提高短期和长期生存率。由于AVR的围术期并发症发生率低,无症状的重度主动脉瓣狭窄患者也应行AVR^[6]。然而,临床上相当多的患者因为推测的或现实的手术禁忌证,或因合并症而手术风险极高,最终被否决手术^[7]。因为这类高危患者的增多,创伤性较小的、在心脏跳动下经股动脉逆行或者经心尖顺行主动脉瓣植入术(transapical antegrade aortic valve implantation, TAVI)应运而生并应用于I期主动脉瓣植入术的临床实践^[8,9],或同期行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary interventions, PCI)^[10],甚至行二次瓣中瓣(valve-in-valve)手术^[11]。本研究分析了行TAVI治疗的82例连续患者的结果,并与

From the Department of Cardiovascular Surgery,^a University Heart Center Hamburg; and the Departments of Cardiology^b and Medical Biometry and Epidemiology,^c University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany.

Disclosures: Authors have nothing to disclose with regard to commercial support. L.C. and M.S. contributed equally to this work.

Read at the 91st Annual Meeting of The American Association for Thoracic Surgery, Philadelphia, Pennsylvania, May 7-11, 2011.

Received for publication April 30, 2011; revisions received July 21, 2011; accepted for publication Aug 24, 2011; available ahead of print Nov 4, 2011.

Address for reprints: Lenard Conradi, MD, University Heart Center Hamburg, Department of Cardiovascular Surgery, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, D-20246 Hamburg, Germany (E-mail: lconradi@uke.de).

0022-5223/\$36.00

Copyright © 2012 by The American Association for Thoracic Surgery

doi:10.1016/j.jtcvs.2011.08.047

缩写及缩略语

AVR	= 主动脉瓣置换术
LVEF	= 左室射血分数
NYHA	= 纽约心脏病协会
PARTNER	= 经导管主动脉瓣膜置入 (试验)
PPM	= 患者-人工瓣膜不匹配
TAVI	= 经心尖顺行主动脉瓣植入术

经倾向指数评分校正的外科AVR对照组进行比较。

患者与方法

自2009年6月至2010年6月, 82例重度主动脉瓣狭窄连续患者, 经心尖途径 (n=60) 或经股动脉途径 (n=22) 行TAVI, 采用Edwards Sapien球囊扩张牛心包瓣膜 (Edwards Lifesciences, Irvine, Calif)。行TAVI或AVR的治疗决策是由专门跨学科的心脏协作团队 (包括心脏外科医师、介入或非介入心内科医师、心脏麻醉科医师和ICU医师) 经正规程序最终决定。在跨学科会议上讨论所有高危患者, 达成协议最终决定患者采取哪种治疗方式。所有TAVI手术在杂交手术室由心脏协作团队实施。在经食管超声心动图和X线透视的引导下植入手术。TAVI操作按先前研究报道的标准方式进行^[12]。尽管年龄不是选择TAVI的单一标准, 但患者年龄一般超过75岁。由于存在合并症, 所有患者均系高危, 逻辑EuroSCORE $\geq 20\%$ 。

不适合外科手术而需行TAVI者, 首选经股动脉途径, 严重主动脉、髂动脉病变或周围血管不适合经股动脉途径者, 选择经心尖途径。要特别注意主动脉弓的硬化斑块, 有斑块者TAVI应改为经心尖途径, 以避免经股动脉途径导致动脉粥样硬化斑块松动脱落而造成栓塞。据我们的经验, 由于患者的年龄和心血管风险, 在行典型TAVI的患者中, 主动脉弓粥样硬化很常见, 从而导致经心尖途径/经股动脉途径的比例为2:1。为选取手术对照组, 我们从本中心2001年至2009年因单纯主动脉瓣狭窄行AVR的1656例病历记录中, 选取 ≥ 75 岁的老年患者499例。再从这组患者中按倾向指数评分方法提取82例病历, 相关变量包括: 年龄、性别分布、逻辑EuroSCORE、胸外科医师协会死亡风险预测 (Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality, STS-PROM)、纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分

级、左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、LVEF中度下降 (30%~50%)、LVEF重度下降 ($<30\%$)、卒中病史、脑血管疾病、周围动脉疾病、冠状动脉疾病、肌酐、糖尿病、动脉高血压、肺动脉高压大于60 mmHg、慢性阻塞性肺病 (\geq 慢性阻塞性肺病全球倡议 II 级)、恶性肿瘤、既往心脏手术史、心房颤动和起搏器植入史。患者术后随访180天。两组前瞻性队列的患者资料详见表1。

统计学分析

分类变量的数据以绝对数和百分比表示, 连续变量的数据以平均值和标准差表示。二元变量的比较采用Fisher精确检验, 连续变量的比较采用t检验。分类变量的趋势采用Cochran-Armitage趋势检验。至事件时间的分析采用Kaplan-Meier分析和log-rank检验。多重检验分析报告的P值未经校正。对于上述诸变量, 采用逻辑回归模型生成一个外科对照组与之相匹配。所有统计学分析采用SPSS 19.0 R 2.12.2软件 (SPSS, Inc, Chicago, Ill)。

结果

30天围术期的结果

TAVI组79例 (96.3%) 患者成功实施植入术, 人工瓣膜功能良好。2例 (2.4%) 患者被迫改为体外循环手术置换, 其中1例系因人工瓣膜脱位入左室流出道, 另1例系因心尖破裂。外科手术组, 瓣膜置换均获成功。两组手术时间有显著差异: TAVI组为 128.9 ± 9.0 min, AVR组为 200.9 ± 7.6 min ($P=0.04$)。AVR组无术中死亡。TAVI组术中死亡2例 (2.4%), 1例经股动脉途径患者死于Stanford A型主动脉夹层, 另1例经心尖途径患者死于心尖破裂。其他术中资料见表2。

TAVI组59例 (72.0%) 患者术后在手术室拔除气管插管。TAVI组的平均机械通气时间 ($P<0.001$)、ICU平均留住时间 ($P=0.008$) 较AVR组显著缩短。TAVI组患者的术后出血 ($P=0.07$) 和输血需求 ($P<0.001$) 也低于对照组。因新发完全性房室传导阻滞而需要植入心脏起搏器者, TAVI组有3例 (3.7%), AVR组有2例 (2.4%)。两组中各有2例 (2.4%) 发生卒中; TAVI组中, 1例卒发生于经股动脉途径, 另1例发生于经心尖途径。出院时超声心动图显示, 植入的人工瓣膜有良好的血流动力学功

表1 研究人群中TAVI和AVR队列的基线人口统计学资料和危险因素

	TAVI	AVR	P
n	82	82	
年龄 (岁)	81.9 ± 5.2	82.5 ± 4.1	0.39
女性	52 (63.4%)	48 (58.5%)	0.52
LogEuroSCORE	23.9 ± 11.5	23.6 ± 10.4	0.85
STS-PROM (%)	8.5 ± 1.3	9.0 ± 4.9	0.74
NYHA心功能分级	3.1 ± 0.6	3.2 ± 0.6	0.15
NYHA I	1 (1.2%)	0	1.0
NYHA II	7 (8.5%)	5 (6.1%)	0.77
NYHA III	57 (69.5%)	46 (56.1%)	0.11
NYHA IV	13 (15.9%)	19 (23.2%)	0.32
LVEF (%)	52.5 ± 8.4	50.6 ± 10.7	0.23
LVEF 30%~50%	18 (22.0%)	22 (26.8%)	0.85
LVEF<30%	3 (3.7%)	8 (9.8%)	0.21
平均EOA (cm ²)	0.7 ± 0.2	0.6 ± 0.1	0.02
峰值/平均压差 (mmHg)	39.2 ± 16.3/65.0 ± 24.9	45.8 ± 16.7/75.3 ± 25.5	0.02/0.01
术前卒中或TIA	16 (19.5%)	14 (17.1%)	0.84
脑血管疾病	19 (23.2%)	18 (22.0%)	1.00
冠状动脉疾病	42 (51.2%)	35 (42.7%)	0.35
周围血管疾病>Fontaine II级 (%)	16 (19.5%)	12 (14.6%)	0.53
陶瓷样主动脉 (%)	2 (2.4%)	0	0.50
肌酐 (mg/dl)	1.4 ± 1.2	1.3 ± 0.5	0.44
肌酐>1.8 mg/dl (%)	10 (12.2%)	7 (8.5%)	0.46
糖尿病 (%)	28 (34.2%)	25 (30.5%)	0.74
动脉高压 (%)	68 (82.9%)	73 (89.0%)	0.27
肺动脉高压>60 mmHg (%)	14 (17.0%)	20 (24.4%)	0.34
COPD≥ GOLD II级 (%)	24 (29.3%)	27 (32.9%)	0.74
恶性肿瘤 (%)	7 (8.5%)	2 (2.4%)	0.17
心脏手术史 (%)	20 (24.4%)	11 (13.4%)	0.11
心房颤动 (%)	25 (30.5%)	35 (42.7%)	0.14
起搏器植入史 (%)	6 (7.3%)	5 (6.1%)	1.00

分类变量用n (%) 列出。TAVI, 经心尖顺行主动脉瓣植入术; AVR, 主动脉瓣置换术; LogEuroSCORE, 逻辑欧洲心脏手术风险评估系统; STS-PROM, 胸外科医师协会死亡风险预测; NYHA, 纽约心脏病协会心功能分级; LVEF, 左室射血分数; EOA, 有效瓣口面积; TIA, 短暂性脑缺血发作; COPD, 慢性阻塞性肺病; GOLD, 慢性阻塞性肺病全球倡议。

能。两组的跨瓣压差无差异, 但TAVI组平均瓣周漏程度高 ($P<0.001$)。TAVI组50%的患者 ($n=41$) 有不同程度的瓣周漏, 轻微至轻度40例, 中度1例。AVR组无瓣周漏。AVR组术后轻微人工瓣膜反流占25.6% ($n=21$)。TAVI组有10例 (12.2%) 严重的患者-人工瓣膜不匹配 (patient-prosthesis mismatch, PPM, 有效开口面积指数为0.65) 或更小。其中2例在随访期间死亡, 1例术后260天死于癌症, 另1例术后160天死于心力衰竭。AVR组有1例 (1.2%) 严重PPM, 术后291天死于急性心肌梗死。

TAVI组42例 (51.2%) 合并冠状动脉疾病。13例 (15.9%) 行经皮冠状动脉介入治疗, 其中10例分期治疗, 于TAVI术前11.9 ± 9.6天进行; 3例同期治疗, 于TAVI术前先行冠状动脉介入, 然后立即行TAVI治疗。

经皮冠状动脉介入治疗者, 平均应用支架1.7 ± 1.5枚, 支架长度23.0 ± 20.1 mm, 金属裸支架6枚, 药物洗脱支架7枚。

TAVI组和AVR组患者的30天死亡率无显著差异 ($n=6, 7.3%$; $n=7, 8.6%$) ($P=1.0$)。更详细的临床和血流动力学资料见表3。

随访数据

进一步随访中, 两组患者的总死亡率相似。TAVI组和AVR组的90天死亡率分别为13.6%和11.1% ($P=0.8$), 180天死亡率分别为17.8%和16.9% ($P=1.0$) (图1)。两组患者的术后30天死亡多与手术有关 (84.6%), 而晚期死亡多与合并症有关。TAVI组有21例 (25.6%) 患者的LVEF ≤ 50%, 随访期间死

表2 术中资料

	TAVI (n = 82)	AVR (n = 82)	P值
手术时间 (min)	128.9±9.0	200.9±58.1	<0.0001
体外循环时间 (min)	n/a	111.0±36.2	—
主动脉阻断时间 (min)	n/a	70.8±23.2	—
X线透视时间 (min)	9.8±8.5	n/a	—
对比剂 (ml)	198.3±93.1	n/a	—
瓣膜直径 (mm)	24.3±1.7	22.2±1.8	<0.0001
19 mm	n/a	7 (8.5%)	—
21 mm	n/a	33 (40.2%)	—
23 mm	49 (59.8%)	31 (37.8%)	—
25 mm	n/a	7 (8.5%)	—
26 mm	30 (36.6%)	—	—
27 mm	n/a	4 (4.9%)	—
29 mm	3 (3.7%)	—	—
手术成功率 (%)	79 (96.3%)	82 (100.0%)	0.25
改为外科手术 (%)	2 (2.4%)	—	—
术中死亡 (%)	2 (2.4%)	0	0.50

分类变量用n (%) 列出。TAVI, 经心尖顺行主动脉瓣植入术; AVR, 主动脉瓣置换术; n/a, 无数据。

亡4例, 死亡率达19.0%, 与TAVI组17.1%的总死亡率相比无显著升高 (P=0.76)。此外, TAVI组41例 (50%) 患者有不同程度的瓣周漏, 8例为轻度, 1例中度。9例轻度或中度瓣周漏患者中, 1例 (11.1%) 于术后5个月死亡。

两组术后严重心脑血管不良事件发生率相近。TAVI组和AVR组的严重心脑血管不良事件 (死亡、卒中、心肌梗死或再次手术) 的发生率, 90天时分别为16.1%和13.5% (P=0.83), 180天时分别为21.7%和19.1% (P=0.84) (图2)。在180天随访期间, 两组均未见心肌梗死或再次手术。进一步术后疗程中, 患者临床症状明显改善。术前, 绝大多数患者为NYHA心功能Ⅲ级 (62.8%) 或Ⅳ级 (19.5%), TAVI组和AVR组术前平均NYHA心功能分级分别为3.1±0.6和3.2±0.6。术后, 两组NYHA心功能分级均有明显改善, 该效应在最近一次随访时仍保持稳定。术后30天, 73.2%的患者 (n=120) NYHA心功能分级改善1级或1级以上。术后180天, TAVI组和AVR组的平均NYHA心功能分级分别为2.2±0.8和2.3±1.0。

讨论

在许多中心, TAVI已经成为因风险过高而不能行外科治疗的重度主动脉瓣狭窄患者的治疗方法。

表3 术后早期结果和并发症

	TAVI (n = 82)	AVR (n = 82)	P值
机械通气时间 (min)	5.1±20.6	19.9±14.7	<0.001
患者在OR中拔管	59 (72.0%)	0	<0.001
ICU留住时间 (天)	2.5±2.2	3.8±3.3	0.008
住院时间 (天)	13.5±13.1	10.6±7.7	0.11
出院时平均跨瓣压 (mmHg)	11.3±5.6	11.8±5.3	0.62
19 mm	n/a	8.8±5.1	—
21 mm	n/a	12.9±4.7	—
23 mm	11.8±6.2	12.7±5.9	—
25 mm	n/a	7.6±3.4	—
26 mm	10.5±4.3	n/a	—
27 mm	n/a	10.8±6.0	—
29 mm	5.3±1.2	n/a	—
出院时跨瓣峰压 (mmHg)	21.5±10.0	22.9±10.1	0.41
瓣周漏 (级)	0.8±0.7	0	<0.001
总出血量 (ml)	521.1±844.1	888.6±1477.3	0.07
输血 (PRBC单位)	0.1±0.6	1.8±1.7	<0.001
输血患者例数	6 (7.3%)	53 (64.6%)	<0.001
伤口愈合不良	5 (6.1%)	3 (3.7%)	0.72
起搏器植入 (%)	3 (3.7%)	2 (2.4%)	1.00
30天内卒中	2 (2.4%)	2 (2.4%)	1.00
30天死亡率 (%)	6 (7.3%)	7 (8.6%)	1.00

分类变量用n (%) 列出。TAVI, 经心尖顺行主动脉瓣植入术; AVR, 主动脉瓣置换术; OR, 手术室; ICU, 重症监护室; PRBC, 浓缩红细胞; n/a, 无数据。

最近的经导管主动脉瓣膜置入 (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve, PARTNER) 多中心前瞻性随机试验显示, 与最好的药物疗法相比, TAVI可以有效减少不能行外科手术患者的全因死亡率^[13]。此外, TAVI能降低外科高危患者的手术并发症发生率和死亡率, 因为不需要劈开正中胸骨、体外循环、主动脉阻断,

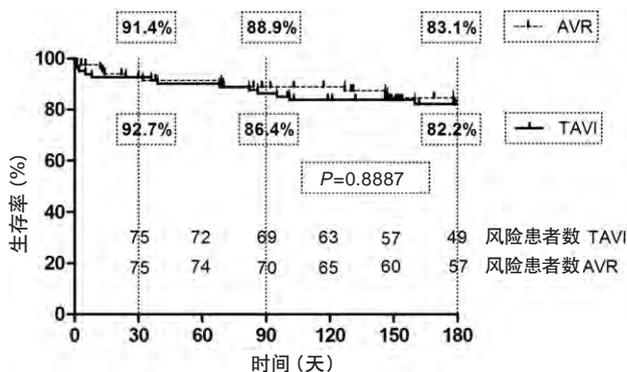


图1 TAVI组与外科AVR对照组的Kaplan-Meier生存曲线比较。随访180天期间, 两组无显著差异。TAVI, 经心尖顺行主动脉瓣植入术; AVR, 主动脉瓣置换术。

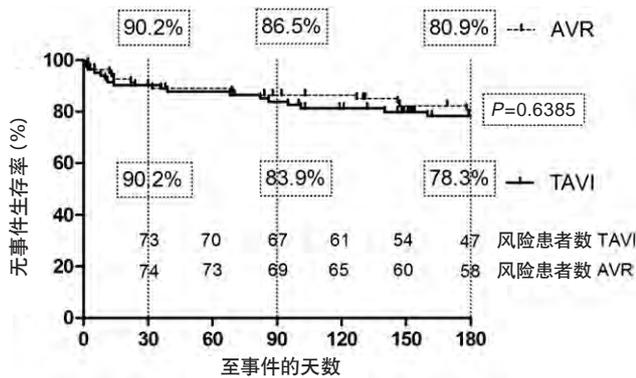


图2 无严重心脑血管不良事件(即死亡、卒中、急性心肌梗死、再次手术)生存率的Kaplan-Meier分析。两组不良事件的发生率相似。TAVI, 经心尖顺行主动脉瓣植入术; AVR, 主动脉瓣置换术。

避免了它们的固有风险。然而, 迄今为止, 与主动脉瓣狭窄的标准治疗AVR相比, 尚无证据表明TAVI更有效。在2009年, Zierer及其同事^[14]初步总结了21例经心尖途径TAVI患者, 与相匹配胸骨半切口微创AVR患者30例对比, 结果发现, TAVI组术后恢复快, 例如, 术后机械通气时间短、ICU留住时间和总住院时间短。尽管外科手术组的效果看起来较好, 但两组急性和1年死亡率无显著差异。然而, 由于是起步阶段的TAVI经验与较成熟的微创AVR相比, 这种结果有可能是新手术的学习曲线所造成。

另一项研究对100例经心尖途径TAVI的连续患者和100例按倾向指数评分匹配的AVR患者进行比较。TAVI患者术后毋需ICU留住的可能性显著高于AVR组, 并且术后卒中发生率也显著低于AVR组。但两组死亡率无差异^[15]。

本研究报告单中心经股动脉途径或经心尖途径, 用Edwards Sapien人工瓣膜行TAVI的82例连续患者的真实临床经验和结果。由于本组研究的是外科高危人群, 导管法和手术对照组的结果均可以接受。与既往两项研究^[14,15]类似, 我们发现, 与AVR组相比, TAVI组术后恢复快, 在机械通气时间和ICU留住时间方面有显著优势。但并未缩短TAVI组的总住院时间, 主要是由于TAVI组的患者晚期可能发生传导异常, 需要术后长时间连续心电图监测。

此外, TAVI组患者输血需求低。TAVI组术后主动脉瓣反流程度显著高于AVR组。50%的患者有不同程度的瓣周漏, 但除1例患者外, 都是轻微或轻度。不过

该例术后恢复顺利。所有患者均无溶血迹象。本组, 左室功能受损和瓣周漏都没有对患者造成不良影响。

尽管TAVI组的人工瓣膜平均直径显著较大, 但术后跨瓣峰压和平均跨瓣压与AVR组相似。至少部分可归因于TAVI人工瓣膜扩张不全, 尤其是在主动脉瓣严重钙化的患者中。同样, 严重PPM在TAVI组为10例(12.2%), 而在AVR组仅有1例(1.2%)。然而, 在这些老龄及伴有合并症的患者中随访180天, PPM似乎没有影响生存率。

据我们的经验, 实际手术死亡率低于逻辑EuroSCORE预测的死亡率, 即便已知EuroSCORE会高估手术风险, 尤其是在此类高危患者中^[16]。此外, 应用标准手术风险分层工具来评估TAVI固有的手术风险尚有争论^[17]。据我们的经验, 两组病例的死亡率无显著性差异。30天和180天总死亡率与其他欧洲单中心的经验或全美登记的死亡率相符合^[15,18-21]。

迄今为止, 比较高危患者行TAVI与AVR术后结果的前瞻性随机试验只有PARTNER试验, 最近其试验结果已发表^[22]。患者随机接受经股动脉或经心尖途径TAVI (n=348) 或AVR (n=351)。这项研究的主要研究终点是1年全因死亡率; 次要研究终点包括安全性和临床疗效问题。TAVI组的30天总死亡率为3.4%, 在所有TAVI队列研究中最低, AVR组为6.5% (P=0.07)。该研究方案制定的患者排除标准, 如左室功能严重下降 (LVEF<20%) 或严重肾功能不全 (血清肌酐> 3.0 mg/dl 或依赖透析) 可能是有别于欧洲经验的原因。

1年后, TAVI组死亡率为24.2%, AVR组为26.8%, 满足了非劣性假说 (P=0.001)。研究者得出结论, 对于部分高危患者, TAVI是AVR以外的另一可接受的选择。

结论

总之, 本研究结果与其他观察性试验结果以及随机PARTNER试验结果提示, 在治疗高危患者的主动脉瓣狭窄时, 采用TAVI还是AVR治疗决策取决于临床判断和患者的个体特征以及危险因素。目前, 对重度主动脉瓣狭窄的高危患者, TAVI和AVR似乎是互补的治疗方法, 治疗策略应患者至上, 量体裁衣。治疗方案确定应该由治疗中心专门的跨学科心脏瓣膜团队制定, 包括心内科医师、心脏外科医师、心脏麻醉科医师和ICU医师, 并且应没有任何财政或与预算有

关的偏见。随着现有设备的技术改进和TAVI手术医师的临床经验积累, TAVI的疗效有望进一步改善。关于TAVI是否将扩大应用于风险较低患者的问题, 目前不能回答, 需要更多的随机试验来验证。

局限性

本研究没有让患者随机接受TAVI或AVR治疗, 因此, 可能有未知的和潜在的混杂变量影响研究的结果。然而, 两组患者队列都进行了风险校正, 有许多基线人口统计学资料和风险因素类似。回顾性研究性质和患者数量有限是本研究的另一潜在局限性。

参考文献

- Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, et al. Cardiac surgery in Germany during 2006: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;1:343-50.
- Bose AK, Aitchison JD, Dark JH. Aortic valve replacement in octogenarians. *J Cardiothorac Surg.* 2007;2:33.
- Melby SJ, Zierer A, Kaiser SP, Guthrie TJ, Keune JD, Schuessler RB, et al. Aortic valve replacement in octogenarians: risk factors for early and late mortality. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1651-6.
- Sundt T, Bailey MS, Moon MR, Mendeloff EN, Huddleston CB, Pasque MK, et al. Quality of life after aortic valve replacement at the age of > 80 years. *Circulation.* 2000;102(19 Suppl. 3):III70-4.
- Thourani VH, Ailawadi G, Szeto WY, Dewey TM, Guyton RA, Mack MJ, et al. Outcomes of surgical aortic valve replacement in high-risk patients: a multiinstitutional study. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:49-56.
- Brown ML, Pellikka PA, Schaff HV, Scott CG, Mullany CJ, Sundt TM, et al. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:308-15.
- Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J.* 2005;26:2714-20.
- Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation.* 2007;116:755-63.
- Walther T, Simon P, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Falk V, Kasimir MT, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. *Circulation.* 2007;116(11 Suppl):I240-5.
- Conradi L, Seiffert M, Franzen O, Baldus S, Schirmer J, Meinertz T, et al. First experience with transcatheter aortic valve implantation and concomitant percutaneous coronary intervention. *Clin Res Cardiol.* 2011;100:311-6.
- Seiffert M, Franzen O, Conradi L, Baldus S, Schirmer J, Meinertz T, et al. Series of transcatheter valve-in-valve implantations in high-risk patients with degenerated bioprostheses in aortic and mitral position. *Cath Cardiovasc Interv.* 2010;76:608-15.
- Conradi L, Treede H, Franzen O, Seiffert M, Baldus S, Schirmer J, et al. Transcatheter aortic and mitral valve interventions: update 2010. *Interv Cardiol.* 2010;2:513-23.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363:1597-607.
- Zierer A, Wimmer-Greinecker G, Martens S, Moritz A, Doss M. Is transapical aortic valve implantation really less invasive than minimally invasive aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:1067-72.
- Walther T, Schuler G, Borger MA, Kempfert J, Seeburger J, Rückert Y, et al. Transapical aortic valve implantation in 100 consecutive patients: comparison to propensity-matched conventional aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2010;31:1398-403.
- Rosenhek R, Iung B, Tornos P, Antunes MJ, Prendergast BD, Otto CM, et al. ESC working group on valvular heart disease position paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2011 Mar 15 [Epub ahead of print].
- Mack MJ. Risk scores for predicting outcomes in valvular heart disease. How useful? *Curr Cardiol Rep.* 2011;13:107-12.
- Elhmidi Y, Bleiziffer S, Piazza N, Hutter A, Opitz A, Hettich I, et al. Incidence and predictors of acute kidney injury in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J.* 2011;161:735-9.
- Bosmans JM, Kefer J, De Bruyne B, Herijgers P, Dubois C, Legrand V, et al. Procedural, 30-day and one year outcome following CoreValve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011 Feb 24 [Epub ahead of print].
- Figulla L, Neumann A, Figulla HR, Kahlert P, Erbel R, Neumann T. Transcatheter aortic valve implantation: evidence on safety and efficacy compared with medical therapy. A systematic review of current literature. *Clin Res Cardiol.* 2011;100:265-76.
- Seiffert M, Treede H, Franzen O, Conradi L, Schirmer J, Baldus S, et al. Mortality after transapical aortic valve implantation is not related to the procedure but to the preoperative risk. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;58(Suppl.1):S116.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364:2187-98.

讨论

Dr Vinod H. Thourani (Atlanta, Ga): 首先要说明的是, 我是Edwards公司的PARTNER试验的研究者, 也是指导委员会成员。我很高兴有机会讨论来自德国汉堡Dr. Conradi和他的同事撰写的这篇重要和适时性的论文。也特别感谢提供给我作者的手稿和幻灯片副本。

祝贺作者取得如此优秀的成果, “真实”地比较过去1年内82例行TAVI患者和与之倾向指数评分匹配在过去8~9年内82例AVR患者的结果。TAVI组中, 经心尖途径者为62例, 经股动脉途径者为22例, 幻灯片未提及但手稿中提及此信息。他们提及TAVI组的总死亡率仅为7.3%, AVR组也仅为8.6%, 这个低死亡率是令人羡慕的。每组卒中患者2例(2.4%), TAVI组输血小于1单位, 这非常好。他们行单纯AVR的近期死亡率与胸外科医师协会预测的平均死亡风险9%类似。因此, 再次祝贺作者的这些研究成果。

我想问作者几个问题。首先, 您比较了TAVI组和AVR组的瓣周漏发生率。不知道这些患者相关的并发症发生率和死亡率如何, 尤其是那些射血分数下降的患者? 您如何评论两组之间的瓣周漏发生率?

Dr Conradi: 谢谢Dr. Thourani提问这些问题。关于主动脉瓣反流率, 我们发现TAVI组有41例(约50%)患者有某种程度的瓣周漏。但这些患者中绝大多数(40例)的瓣周漏属极轻微或轻度, 并没有造成任何临床不良后果。仅1例瓣周漏为中度反流。AVR组中无瓣周漏。我们看到的主动脉瓣反流是中央型, 是心包人工生物瓣膜本身造成的。

我们发现瓣周漏对这82例患者的效果没有任何不

良影响。

Dr Thourani: 我们的研究中有些患者射血分数低(20%~25%)。术后有轻度主动脉瓣反流,出院后,这些患者因持续心力衰竭而再住院。您所看到的情况经常与我们在美国看到的情况不同。

Dr Conradi: 本研究没有遇到这种情况。但可以说,对于有明显心肌病的患者,我们倾向于使用CoreValve人工瓣膜(Medtronic, Inc, Minneapolis, Minn),而不是Edwards人工瓣膜,因为前者植入时并不需要快速心室起搏。我们相信,这在一定程度上可能有利于患者,这也许是我们的偏见。因此,对于您提及应用Edwards Sapien人工瓣膜的这些特殊患者,我们没有看到这种影响。

Dr Thourani: 这听起来像是明年学术年会的有趣议题。

您注意到外科AVR患者的平均瓣膜直径与TAVI患者平均瓣膜直径的比较了吗?您看到患者-人工瓣膜不匹配的结果差异了吗?我们已经从您那里听到瓣中瓣的情况了。

Dr Conradi: 感谢您的提问。TAVI组平均直径为24 mm,AVR组平均直径为22 mm。似乎有差异,也的确有统计学意义。但是,这是两种不同类型的人工瓣膜。如果您考虑到植入技术,例如一个23 mm的TAVI人工瓣膜并不是23 mm外科手术人工瓣膜。此外,还必须考虑自体瓣膜和瓣环的钙化程度,TAVI人工瓣膜的扩张程度是因人而异的。因此,很难仅根据厂家提供的直径得知所植入人工瓣膜的扩张直径。

Dr Thourani: 在手稿中,您报告有很多患者应用19 mm的人工瓣膜。看到置换19 mm的外科手术患者的问题了吗?相比而言,在TAVI组,最小的人工瓣膜是23 mm。置换19 mm人工瓣膜的外科手术患者与更有效开口面积的TAVI患者之间的结果有无差异?

Dr Conradi: 在82例外科手术组患者中,有7例应用19 mm人工瓣膜。也许不是从这7例特殊患者,而是从我们的一般经验,我们的确见到,有如您提及的同样问题。如果可能,我们尽量避免用这些小口径人工瓣膜,尤其是现在有了瓣中瓣技术,将来这些患者有可能会选择这一手术。

Dr Thourani: 在您的报告中没有讨论,您没有真正区分经心尖或经股动脉技术,所以您把整个导管法患者归为一组。经心尖途径和经股动脉途径与外科AVR有差别吗?

Dr Conradi: 是的,我们注意到这一点。正如开始您指出的经心尖60例与经股动脉22例相比,尽管这两个亚组患者的基线人口统计学特征可能稍有不同,但是我们没有看到两个亚组的结果有大的差异。从一开始发现这个结果,我们就感到惊讶,但这是我们看到的事实。

Dr Thourani: 这使我想起了一个怎样选择的问题,先前也有研究者报告此类问题。当一例患者看到本次会议上您的资料和其他人的资料,您如何给他做出决定,是选择经心尖TAVI、经股动脉TAVI还是AVR?我相信您仍然会行外科手术。您所在的汉堡医疗中心如何进行选择?我们可以从您那里学到什么?

Dr Conradi: 我们中心的原则是首选经股动脉途径TAVI,我们行TAVI的禁忌证与许多研究者相同。尽管XT输送器可通过较细的动脉,有严重周围动脉疾病者不选择经股动脉途径。而且,我们也非常重视主动脉的情况:主动脉迂曲、动脉粥样硬化、腹主动脉瘤和严重的主动脉弓钙化等。我们以非常开明的立场对待经心尖途径。

Dr Marc R. Moon (St Louis, Mo): 您说首选经股动脉途径TAVI。您们中心如何考虑年龄的问题?

Dr Conradi: 您是问年龄对决策的影响?

Dr Moon: 如果是40岁的患者您也首选经股动脉途径吗?

Dr Conradi: 不。我的意思是在适合行TAVI的患者中首选经股动脉途径。当决定行TAVI后,原则上首选经股动脉途径。

Dr Moon: 因为您的所有患者都来自同一治疗中心,您能比较两种方法的费用吗?

Dr Conradi: 在德国我们有特殊情况,TAVI的费用报销比例非常高。在其他医院,这可能是支持TAVI或反对外科手术的理由。我不知道这种情况。我们的态度,肯定不是这样。我们采用心脏团队的形式,我们与心内科同事会共同研究每例患者。例如,我们绝不会将年龄用作支持TAVI或反对外科手术的唯一标准,而是与患者的一般状况和合并症等联系起来。

Dr Lucian Lozonschi (Madison, Wis): 首先,在这项研究中,仅用Edwards Sapien,还是也应用CoreValve人工瓣膜?您在幻灯片中并没有明确说明。第二,这两组患者的死亡率高,实际上比PARTNER试验

中外科手术组的死亡率还高。我也有一个关于瓣周漏的问题。您提到有一些主动脉瓣反流。我们都知道，TAVI术后的主动脉瓣关闭不全很难评估，因为有多重反流束，有中央反流束，也有瓣周反流束。PARTNER试验数据是由一个独立的核心实验室进行严格审查的。在现实生活情况下，我们对“一些”主动脉瓣反流的接受程度是难以报告的，我认为，比轻度反流更严重的病例数可能大于您的研究组。您研究中瓣周漏的发生率之低令我惊讶，尤其是在TAVI组。您能说明一下吗？

Dr Conradi: 谢谢您提出的这些重要问题。第一个问题，是否只用Edwards人工瓣膜。如幻灯的方法中所述，只用Edwards人工瓣膜。这些就是82例使用Edwards人工瓣膜的连续患者。同期，我们也植入了

CoreValve人工瓣膜，但未纳入本研究。

关于您对PARTNER试验的评论，我同意，该试验的结果更有价值。不过，如果您看一下研究设计，PARTNER试验有重要的排除标准，包括严重心力衰竭或严重肾功能不全。本研究中未设定这些排除标准。我们的研究是现实世界的经验。如果您把我们的研究与其他研究进行比较，例如Munich的经验，就会发现，其他研究如果采用我们的方法，就会得到与我们相似的结果。

关于瓣周漏，您完全正确，瓣周漏评估不那么容易，分级也同样不易。所有这些患者是在门诊由我院心内科同事进行随访的，我们确信，他们评估瓣周漏的方式是正确的。

(谷兴华 译 吴树明 审校)

一个心脏团队关于介入二尖瓣修复的观点：经皮钳夹植入可作为高危二尖瓣患者外科治疗计划的重要补充

A heart team's perspective on interventional mitral valve repair: Percutaneous clip implantation as an important adjunct to a surgical mitral valve program for treatment of high-risk patients

Hendrik Treede, MD,^a Johannes Schirmer, MD,^a Volker Rudolph, MD,^b Olaf Franzen, MD,^b Malgorzata Knap, MD,^b Michael Schluter, PhD,^b Lenard Conradi, MD,^a Moritz Seiffert, MD,^a Dietmar Koschyk, MD,^b Thomas Meinertz, MD,^b Stephan Baldus, MD,^b and Hermann Reichenspurner, MD, PhD^a

目的：存在严重左心室功能降低及相关共病的患者行外科二尖瓣修复术时围术期风险升高。我们旨在评估使用基于导管的经皮钳夹“缘对缘”修复系统，对某些高手术风险患者（二尖瓣反流3度或3度以上）行二尖瓣修复的可行性。

方法：2002年至2011年1月间共入组202例连续的无二尖瓣手术病史患者（75±9岁，63%为男性），其中有症状的功能性、退行性或混合性二尖瓣反流患者分别为65%、27%和8%。使用经皮钳夹系统在近似二尖瓣前叶和后叶钳夹进行治疗。所有患者的平均logistic欧洲心脏手术风险评估系统得分为44%（范围：21%~54%），因此均存在二尖瓣手术高风险。36%的患者术前左心室射血分数≤35%。由心脏内科医师和心脏外科医师组成的跨学科心脏团队共同讨论所有患者的治疗方案。

结果：186例患者（92%）成功行经皮钳夹植入。患者被植入1个（n=125；62%）、2个（n=64；32%）或≥3个钳夹（n=7；3%）。患者术后二尖瓣反流程度较术前显著降低（ $P<0.0001$ ），且多数患者在术后12个月内保持稳定。30天死亡率为3.5%（7/202例）。住院时间12±10天，重症监护室（intensive care unit, ICU）停留时间中位数为1天（范围：0~45天）。经皮钳夹植入后，有11例患者在中位数38天（0~468天）后需要行外科二尖瓣修复或置换。

结论：对有症状的高手术风险患者来说，经皮钳夹植入进行二尖瓣修复是安全有效、低风险的治疗选择，而且一旦不成功还可以进行后期外科修复。（*J Thorac Cardiovas Surg* 2012;143:78-84）

在美国和西欧国家，外科二尖瓣修复术（mitral valve repair, MVR）已成为治疗退行性病变重度二尖瓣反流（mitral regurgitation, MR）的金标准，并在大多数患者中取代二尖瓣置换术成为治疗首选。在经验丰富的中心，外科MVR死亡率可接近0%，且并发症发生率极低^[1]。成功的外科MVR可保留患者

心室功能，恢复生活质量和预期寿命，因此如果修复的可能性很高，即使无症状患者也推荐进行该项治疗^[2]。此外，如果将经右侧外部胸廓小切口微创技术作为标准操作，将会非常有利于降低外科MVR手术的侵袭性^[3]。

然而，外科MVR应用于功能性二尖瓣疾病时效果较差且手术风险较高^[4]。如果MR是由于心室功能障碍（如扩张性心肌病）所致，则修复瓣膜只能恢复其功能，但不会对潜在的心室疾病起到治疗作用。此类患者中肾功能不全等合并症、既往心脏手术病史、卒中或心肌梗死病史较常见，因此也会增加外科治疗的风险。随着人口老龄化和药物治疗的改进，存在功能性MR及相关合并症的患者数量将进一步增加。欧洲心脏调查（Euro Heart Survey）显示，心室功能减退、存在严重并发症和年龄≥80岁的患者不能接受外科二尖瓣手术^[5]。因此，对于数量不断增长的高危患者，需要寻

From the Departments of Cardiovascular Surgery^a and General and Interventional Cardiology,^b University Heart Center, Hamburg, Germany.

Disclosures: Dr Franzen serves as a consultant to Abbott Vascular. All other authors have nothing to disclose with regard to commercial support.

Drs Hendrik Treede and Johannes Schirmer contributed equally to this article.

Read at the 91st Annual Meeting of The American Association for Thoracic Surgery, Philadelphia, Pennsylvania, May 7-11, 2011.

Received for publication May 25, 2011; revisions received Aug 25, 2011; accepted for publication Sept 26, 2011; available ahead of print Oct 31, 2011.

Address for reprints: Hendrik Treede, MD, University Heart Center Hamburg, Department of Cardiovascular Surgery, 20246 Hamburg, Germany (E-mail: treede@uke.de).

0022-5223/\$36.00

Copyright © 2012 by The American Association for Thoracic Surgery

doi:10.1016/j.jtcvs.2011.09.033

缩写及缩略语

CABG	= 冠状动脉旁路移植术
euroSCORE	= 欧洲心脏手术风险评估系统
EVEREST II	= 血管内膜缘对缘修复研究
MR	= 二尖瓣反流
MVR	= 二尖瓣修复术
NYHA	= 纽约心脏病协会
TR	= 三尖瓣反流

求侵袭性较小的治疗方案。

经皮穿刺MVR技术不断发展，目前已经有瓣膜成形术（直接或经冠状窦）、左室重构、腱索置换和瓣叶修复等手术技术。

MitraClip设备（Abbott Vascular, Menlo Park, Calif）通过可控导管经房间隔将1个或多个钳夹输送至前叶和后叶。Alfieri及其同事^[6]曾对这一手术技术的操作进行了描述，即用缝线缝合二尖瓣前、后叶，从而形成“双孔”二尖瓣，重塑瓣叶结合并减少MR。其他研究对这一操作进行了详细介绍^[7,8]。

由于外科MVR手术疗效卓越，大学心脏中心主要将MitraClip治疗用于手术风险高的患者。一个由介入心脏病专家、经验丰富的瓣膜外科医师和超声心动图专家组成的心脏团队共同评估每一个病例，并制定适当的治疗方案。图1示这一团队如何制定治疗方案的流程图。本研究中接受MitraClip治疗的大部

分（80%）患者，由于存在功能性MR所致的左心室功能严重减退，符合最近发表的“血管内缘对缘瓣膜修复研究”（EVEREST II 试验）的排除标准^[9]，EVEREST II 试验是一项应用MitraClip装置进行外科手术和介入性MVR的随机比较研究。然而，由于大学心脏中心经皮MVR技术的引入，存在重度MR和高手术风险的患者数量显著增加。这明显导致了转诊政策的改变，因为我们已开始接诊以前不被转诊到大学心脏中心进行MVR的患者。

本项研究报告了存在外科MVR高风险的202例连续患者使用MitraClip装置行经皮MVR治疗的结果。所有手术由心脏内科和心脏外科医师组成的专业团队在心脏杂交手术室进行。本研究旨在评估MitraClip系统装置降低患者MR级别的疗效以及对心功能分级的改善作用[根据纽约心脏病协会（New York Heart Association, NYHA）心功能分级标准]。

材料和方法

患者

从2002年到2010年，本中心共有1764例患者接受了孤立的二尖瓣手术治疗和介入治疗，其中202例连续患者（2008年9月至2011年1月间）使用MitraClip系统在近似二尖瓣前叶和后叶钳夹进行治疗，平均年龄75±9岁（范围：47~93岁）。根据美国超声心动图协

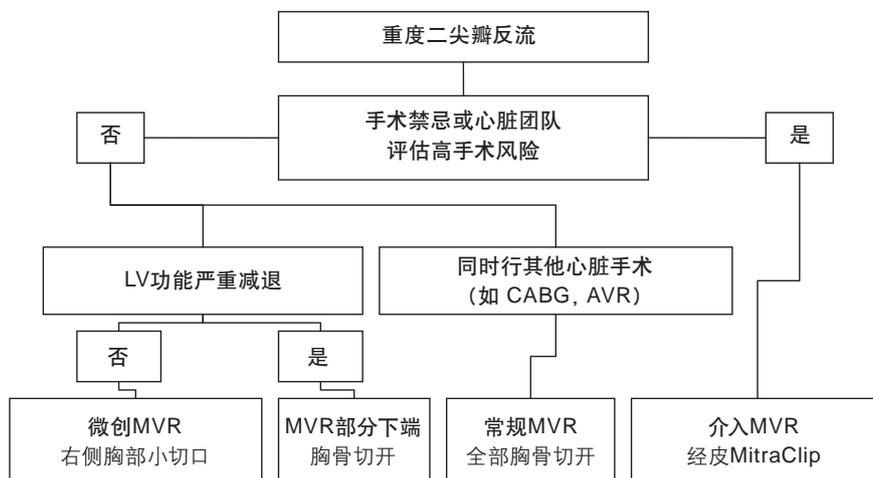


图1 汉堡大学心脏中心的心脏团队治疗重度MR的决策流程图。AVR, 主动脉瓣修复; CABG, 冠状动脉旁路移植术; LV, 左心室; MVR, 二尖瓣修复术。

ACD

表1 患者的基线特征

例数	202
年龄, 岁	75±9
男, n (%)	127 (63)
术前MVR, n (%)	1 (0.5)
Logistic euroSCORE评分, % (范围)	36 (21~54)
高血压, n (%)	148 (74)
高胆固醇血症, n (%)	127 (63)
糖尿病, n (%)	71 (35)
慢性阻塞性肺病, n (%)	69 (34)
肾衰竭, n (%)	104 (52)
慢性心力衰竭, n (%)	169 (84)
心房颤动, n (%)	129 (64)
冠心病, n (%)	145 (72)
之前CABG, n (%)	70 (35)
心肌病, n (%)	
缺血性	82 (41)
扩张性	54 (27)
瓣膜性	9 (5)
MR原因, n (%)	
功能性	131 (65)
退行性	55 (27)
混合性	16 (8)
MR程度, n (%)	
2+ (轻到中度)	3 (1.5)
3+ (中到重度)	107 (53)
4+ (重度)	92 (46)
NYHA心功能分级, n (%)	
II	4/195 (2)
III	121/195 (62)
IV	70/195 (36)
左室射血分数, %	44±16

会指南的分级标准评估患者MR严重程度^[10]。一个由心血管外科医师和心脏科医师组成的交叉学科小组联合评估结果显示, 绝大多数 (98.5%) 患者为3+或4+级别的有症状MR, 其中功能性、退行性和混合性的比例分别为65%、27%和8%。根据logistic欧洲心脏手术风险评估系统 (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, euroSCORE) 结果^[11]以及是否存在严重心室功能减退或相关并发症来判断高危手术风险。所有患者总体平均logistic euroSCORE为36% (范围: 21%~54%)。74%的患者存在心肌病 (缺血性、扩张性及瓣膜性分别为42%、27%和5%)。平均射血分数为44%±16% (范围: 12%~77%)。72%的患者存在冠状动脉疾病, 35%的患者接受过冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG)。其他心血管风险因素包括高血压 (74%)、肾衰竭 (52%)、糖尿病 (35%) 及慢性阻塞性肺病 (35%)。患者基线特征如表1所示。

经皮MVR手术

所有使用MitraClip装置的干预方式与既往研究描述相同^[6,7]。简而言之, 患者全身麻醉后, 在X光透视和经食管二维或三维超声心动图指导下进行, MitraClip装置经房间隔路径, 越过二尖瓣瓣环后进入左心室。钳夹的两臂张开后, 回撤时在反流束的高度捕获前瓣叶和后瓣叶, 之后收拢二尖瓣叶, 因而很像Alfieri及其同事^[6]介绍的外科缘对缘技术。如果植入1个钳夹后MR改善不明显, 则将其移除或再增加第2个钳夹。手术成功的定义是植入至少1个钳夹且残余MR级别≤2+。

随访

按计划出院时和手术后12个月对患者进行临床及超声心动图随访评估。如果因为并发症来院随访困难时, 将电话随访进行再次评估。在临床随访时行经胸超声心动描记术, 同时评估NYHA心功能级别。介入术后MR严重程度的分级参照之前的描述^[12,13], 即根据Foster及其同事^[14]报告的技术 (遵循美国心脏病学院指南) 进行分级。

统计学

以均数±标准差或中位数 (四分位间距) 范围

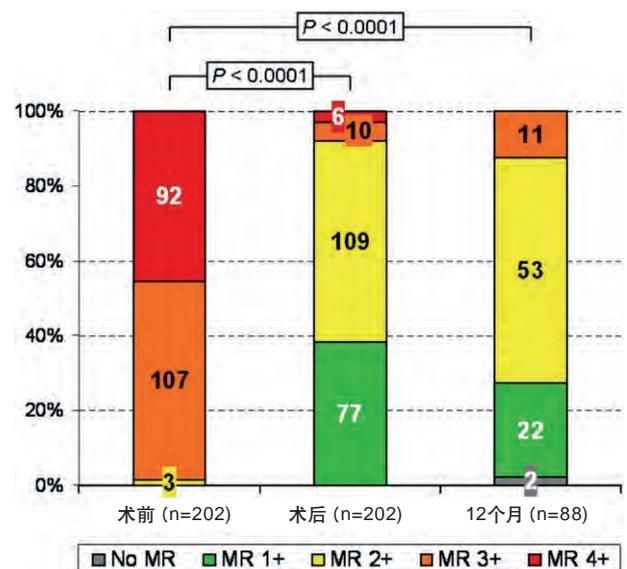


图2 使用MitraClip装置进行MVR手术的患者基线时、术后及术后12个月的MR程度 ($P < 0.0001$, 卡方检验)。MR, 二尖瓣反流。

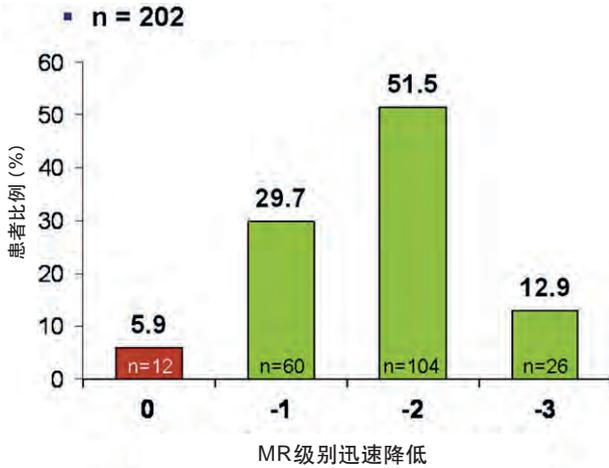


图3 接受MitraClip装置治疗的患者术后MR级别与基线时相比迅速降低。(平均: -1.7 ± 0.8 , $n=202$ 。)MR, 二尖瓣反流。

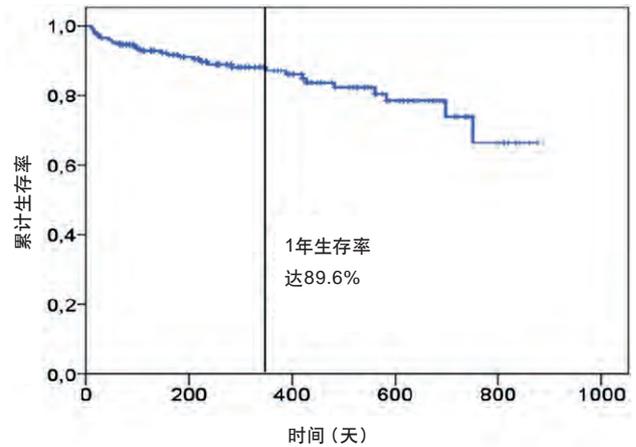


图5 使用MitraClip装置介入行MVR患者的累计生存率(Kaplan-Meier分析)。

描述连续变量, 以计数或百分比描述分类变量。连续变量的比较应用Student *t*检验。时间-事件分析采用Kaplan-Meier法。

结果

中位手术时间、设备使用时间(从穿透房间隔到

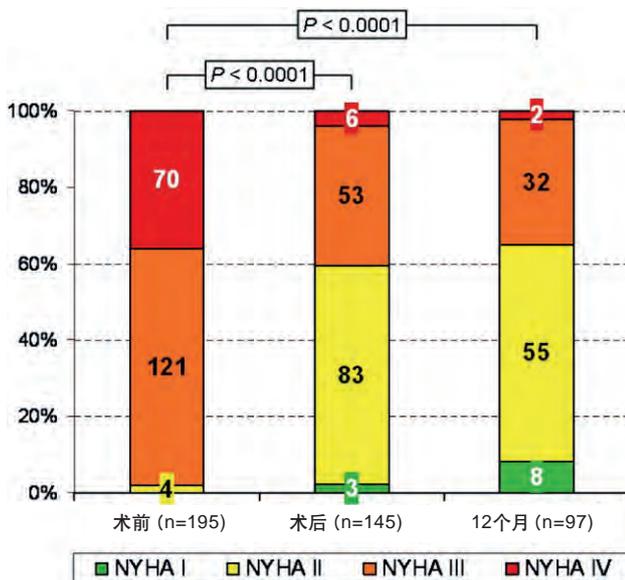


图4 使用MitraClip装置介入行MVR手术患者在出院时及术后12个月NYHA心功能分级自基线的变化。(P=0.001, 卡方检验)。NYHA, 纽约心脏病协会。

从左心房撤退钳夹输送系统)和X光透视时间分别为180分钟(范围: 60~560分钟)、66分钟(范围: 15~395分钟)和28分钟(7~152分钟)。以MR \leq 2级为成功标准, 行经皮MVR的202例患者中有186例患者(92%)获得成功(图2)。30天死亡率为3.5%(7/202例)。患者术后MR程度较术前显著降低($P<0.0001$), 且大多数患者在术后的前12个月内保持稳定。治疗成功的患者中, 有60例(30%)MR级别降低1级, 104例(52%)降低2级, 26例(13%)降低3级。有12例(6%)患者MR未见降低(图3)。125例患者(62%)植入1个钳夹, 64例患者(32%)植入2个, 另有7例患者(4%)植入3个或更多。16例患者(8%)钳夹植入不成功($n=6$)或MR没有降至3+级以下($n=10$)。

超声心动图数据显示基线至12个月时的左室舒张末容积和收缩末容积并没有差异。

术前三尖瓣反流(tricuspid regurgitation, TR)数据的193例患者中, 仅有20.2%伴发3级或3级以上的TR。12个月时有TR超声心动图数据的患者($n=66$)中, 大部分(53.1%)TR程度并没有出现任何改变, 甚至TR降低(17.1%), 但仍有29.7%的TR级别增加, 其中增加1级、2级和3级的比例分别为25%、3.1%和1.6%。

在MitraClip装置植入后和随访期, 患者症状均明显改善, NYHA心功能分级显著降低($P<0.0001$)(图4)。平均NYHA心功能分级迅速降低值 -0.9 ± 0.7 。出院时, 74%的患者NYHA心功能分级至少

ACD

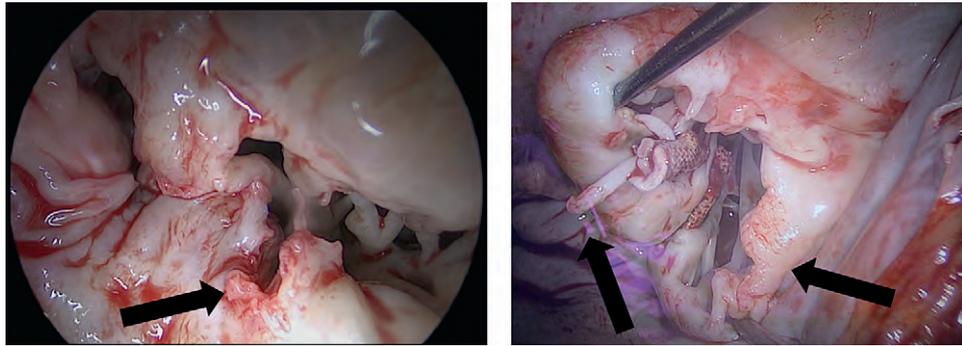


图6 与钳夹相关的前瓣叶和后瓣叶损伤伴腱索断裂(箭头)。这两个瓣叶均被成功修复。

改善1级。出院时和术后12个月时NYHA心功能分级为I级或II级的患者比例分别为59%和65% (图4)。12个月时的总体生存率为89.6% (图5)。

患者中位住院时间为9天 (范围: 1~73天)。Kaplan-Meier法评估1年生存率为89.6% (图5)。

有11例患者需要再次手术干预, 3例因为修复失败, 7例因为复发重度MR, 1例瓣膜功能良好但仍接受了手术, 再次手术时间中位数为MitraClip装置植入后的38天 (范围: 0~468天)。6例在大学心脏中心行手术治疗^[15]。5例行MVR, 6例行生物瓣二尖瓣置换。因优先MitraClip装置治疗造成6例患者二尖瓣瓣叶受损, 其中3例患者采用了更加复杂的外科修复技术, 1例患者进行了二尖瓣置换。图6显示了与钳夹术中损害相关的典型的瓣叶缺损和腱索断裂。尽管瓣叶存在缺损, 但都被成功修复。因MitraClip装置植入失败, 在大学心脏中心行外科修复手术的所有患者在至少 9.8 ± 7.3 个月 (范围: 1~19个月) 的随访时间内都存活, 且瓣膜功能正常。5例在外院因MitraClip装置植入失败行修复术的患者中, 2例在二尖瓣置换术后住院期间死亡 (死因不明)。1例在钳夹植入58天后, 尽管瓣膜功能良好 (MR 1+), 但仍在在外院接受了CABG+MVR手术治疗。

讨论

对于存在高手术风险的重度MR患者来说, 有证据支持经皮MitraClip治疗是安全的、可接受的外科MVR的有效选择。92%的患者术后MR迅速降低1级或更多, 大多数患者的NYHA心功能分级明显改善 (出院时和1年随访时NYHA心功能分级为I级或II

级的患者比例分别为60%和72%)。另一方面, 在出院时和介入术后12个月随访时实现MR1+级或更低的患者比例仅为38%和28%, 这一结果不如外科手术效果好。尽管行MitraClip治疗的患者中有70.3%TR程度没有变化或改善, 但仍有29.7%的患者在12个月的随访期内TR程度增加。本研究受限于12个月随访中仅获得88例超声心动图资料, 因此, 目前还不可能获得长期数据进行无偏倚的解读。然而, 患者仍可从这一安全和低侵袭性的手术中获益。尽管30天死亡率仅为3.5%, 1年死亡率却达到了10.4%, 说明此类患者状态较差, 病因复杂。

与最近发表EVEREST II 试验相比^[9], 本研究中的患者反映了不同的患者队列。在EVEREST II 试验的MitraClip治疗组中, 73%的患者是退行性疾病, 49%的患者NYHA心功能分级为I级或II级; 而本研究73%的患者存在功能性或混合性MR, 并且98%的患者NYHA心功能分级III级或IV级。本项研究中80%的患者符合EVEREST II 试验的排除标准。

在EVEREST II 试验中, 接受MitraClip治疗的患者30天内受益于较低的并发症发生率, 然而1年后20%患者因MR再发或持续重度MR而需行外科MVR。此外, 46%的患者介入术后MR仍 $\geq 2+$ 级。尽管EVEREST II 试验短期和中期结果显示MR严重程度有一定程度降低, 但随后的一系列手术提示残余MR预示长期临床预后不良。基于上述原因, 我们不对大学心脏中心低风险患者行经皮MVR。此外, 在EVEREST II 试验中对意向治疗人群进行的分析显示, 功能性MR、年龄大于70岁或左室射血分数低于60%的患者进行经皮MVR受益更多。对于这些特定患者亚群, 需要经过心脏专家小组首先进行全面评估后再考虑是否行经皮MVR, 很显然, 这一技术与外科



图7 2002~2010年间汉堡大学心脏中心进行外科手术及经皮二尖瓣治疗例数。

手术一样，并不能治疗潜在的心室疾病。

本研究202例患者中，有11例（5%）在经皮修复后因操作失败或MR降低不足需行外科MVR或置换术。1例患者在MitraClip装置植入后尽管瓣膜功能良好但仍进行了CABG联合外科MVR。尽管外科手术风险增加，但在大学心脏中心进行再次手术的患者术后均存活且临床预后良好。然而，2例在外院进行手术的患者住院期间死亡，这提示介入术后的二尖瓣手术更为复杂，需要有经验的二尖瓣外科医师实施手术。尽管仅有5例患者可再次行MVR，其他6例患者进行了二尖瓣生物瓣膜置换，但却表明尽管钳夹植入后再次外科手术变得复杂，但并不会阻碍外科手术的进行。即使在高风险的患者中，仍可选择外科手术治疗，而且被证明是MitraClip修复失败后成功的“补救”治疗方案。高手术风险不能想当然的推定为不能手术。

与许多心脏外科医师的担心相反，实施经皮MVR介入治疗项目并没有减少本中心的二尖瓣外科手术例数。相反，由于某些寻求介入治疗的患者经评估后发现更适合进行外科MVR，并最终接受了手术MVR治疗，反而增加了接受外科手术患者的数量（图7）。

结论

随着人口老龄化和包括功能性MR在内的心血管疾病的逐步增加，显然需要侵袭性更小的二尖瓣治疗技术。由介入心脏科医师和心外科医师组成的心脏团队了解二尖瓣病理学知识和修复技术。很显然，介入MVR需在团队紧密合作和充分讨论后进行。作为团队的成员，心脏外科医师应积极采纳新的技术并将其作为基本技能。

参考文献

- David TE, Ivanov J, Armstrong S, Rakowski H. Late outcomes of mitral valve repair for floppy valves: implications for asymptomatic patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:1143-52.
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines 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 (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:e1-142.
- Conradi L, Treede H, Deuse T, Brickwedel J, Detter C, Reichenspurner H. Minimally-invasive mitral valve surgery: evolution of the technique to the standard of care for mitral repair. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;58:S119.
- Bach DS, Bolling S. Improvement following correction of secondary mitral regurgitation in end-stage cardiomyopathy with mitral annuloplasty. *Am J Cardiol.* 1996;78:966-9.
- Mirabel M, Iung B, Baron G, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J.* 2007;28:1358-65.
- Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:674-81.
- Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:2134-40.
- Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:686-94.
- Feldman T, Foster E, Glower DG, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2011 Apr 4 [Epub ahead of print].
- Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16:777-802.
- Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:9-13.
- Franzen O, Baldus S, Rudolph V, et al. Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J.* 2010;31:1373-81.
- Franzen O, van der Heyden J, Baldus S, et al. MitraClip(R) therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:569-76.
- Foster E, Wasserman HS, Gray W, et al. Quantitative assessment of severity of mitral regurgitation by serial echocardiography in a multicenter clinical trial of percutaneous mitral valve repair. *Am J Cardiol.* 2007;100:1577-83.
- Conradi L, Treede H, Franzen O, et al. Impact of MitraClip therapy on secondary mitral valve surgery in patients at high surgical risk. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Apr 14 [Epub ahead of print].

讨论

Dr A. Marc Gillinov (Cleveland, Ohio)：这是一篇优秀的新论文。现有的研究结果显示，有202例患者接受MitraClip装置治疗，30天死亡率仅为1%，平均MR降低1.7级，特别是，1年后生存患者中72%心功能为I或II级。我有3个相关问题，即“谁，如何和何时”（who, how, and when）。

首先是“谁”的问题，这最重要。您在文章已经描述了治疗患者的相关信息。我的理解是，入选患者为既往多次进行心脏手术的功能性MR患者。关于

“谁”，我的主要问题是：随着您经验的增加，您对这一技术已经应用自如，您是否认为这一技术的适应证在逐渐向外科领域渗透？您是否认为可以行外科手术，但也可以先试试经皮MVR的患者越来越多？

Dr Treede: 实际情况并非这样。我们不会改变手术指征，对适合外科手术的患者我们依然会进行外科手术。在降低MR级别方面，外科手术结果仍优于MitraClip治疗；另外，根据Sarano及其同事发表研究数据显示，与无MR患者相比，MitraClip治疗术后MR为2+级患者的长期随访结果并不是很好。这就是我们不改变手术指征的理由。特别是在器质性MR、粘液瘤，甚至Barlow瓣膜病患者中，MitraClip治疗的应用可能会受到限制。

Dr Gillinov: 第二个问题是“如何”，不是如何做手术，而是如何判断手术成功？判断经皮修复成功与否通常使用的方法有两个：根据MR判断，或根据心功能分级判断。如果根据MR判断，您认为MR \leq 2+级意味着手术成功，但我注意到1年随访时只有28%患者MR是 \leq 1+级（手术成功），这结果并不是很理想。但另一方面，术后约3/4患者NYHA心功能分级为I或II级，对这些患者来说可以认为手术是成功。那么我们应该如何判断手术成功？

Dr Treede: 我仍然建议根据MR级别判断手术成功与否，NYHA心功能分级具有主观性，且受到不可测量的其他因素影响（如药物治疗）。所以如果我们能够得到明确的超声数据，将可以了解MitraClip治疗后心功能改善的患者比例。因此，尽管MitraClip治疗后判断MR程度并不容易（瓣膜成双孔增加测量复杂性），但我仍建议使用这一方法。

Dr Gillinov: 最后的问题是“何时”。如果钳夹并没有起效，我们应何时进行外科手术？如果是数月甚至更长时间后，瘢痕组织形成和内生长将使外科修复手术更加困难。如果患者刚完成导管手术后MR为3+级别，您是否会建议我们尽快行外科手术治疗？

Dr Treede: 是的，我们见过当钳夹内生长入瓣叶就很难被取出。另一方面，我仍会根据MR程度做出决定，而不会对无严重反流的钳夹治疗后患者行预防性手术。但一旦患者有严重反流，或钳夹确实失败，很明显需要尽早手术。

Dr Gillinov: 谢谢。您的工作非常优秀。

Dr Gorav Ailawadi (Charlottesville, Va): 祝贺您完成了如此重要的研究。您是否能详细介绍一下

11例需要外科二尖瓣手术患者植入的钳夹数目？它们是否影响瓣膜的再次修复？这11例患者的评分风险如何？您提到了18%的死亡率。在决定使用MitraClip装置之前，您是否了解患者的euroSCORE评分或胸外科医师协会风险评分？

Dr Treede: 这些患者的euroSCORE评分都很高，但您知道高分并不意味着绝对不能手术，所以我们还是可以进行手术的。不幸的是，对于在外院行修复术后死亡的患者，我们也没有太多的详细信息。

由于目前研究纳入的样本量较小，我们还无法明确钳夹数目对手术结果的影响。当然，有人会假定钳夹越多对瓣叶的损害越大，但从我自己进行过的手术操作来看，虽然钳夹会损伤瓣叶，但绝大多数并非严重到无法修复。因此，这一部分问题我目前还无法回答。

Dr Robert Dion (Genk, Belgium): 我钦佩您的开创性工作，同时我有几个问题。首先，您是根据术后MR分级或NYHA心功能分级评估临床结果。但是左心室重构（容积和容量）状况如何，其随时间如何变化？事实是，原则上我反对将功能性MR患者术后MR2级作为成功标准。Maurice Sarano的研究表明，对于左室功能改变的患者，即使中度MR也对患者生存率产生负面影响。因此，我认为您应该选择绝对不能手术的患者，因为经皮治疗患者术后绝大多数MR为2级，这对心室有损伤的患者来说并没有什么益处。

第二点是，您提及死亡率约为1%。但我们看到当患者MitraClip治疗失败不得不接受外科手术时，死亡率增加到18%。

Dr Treede: 我们同意您的看法，我们在MitraClip治疗计划中仍将只纳入高手术风险患者，但并不是绝对无法外科手术的患者，因为无法手术有其他方面影响。我们选择的手术患者如果进行MitraClip操作后发现MR级别增加，还可能有后续的治疗方案加以补救。如果是完全无法手术的患者，我们很难将其纳入研究，因为一旦遇到钳夹失败甚至危害到瓣叶时，我们将没有其他补救措施。

有2例钳夹植入失败患者在外院行外科手术后死亡。现在我们很难判断是否由于外科医师没有太多二尖瓣手术经验所致。对于钳夹植入失败的患者，我绝对建议并强烈推荐由经验非常丰富的二尖瓣外科医师行再次手术。这至少是我们推荐的内容。我不认为18%是钳夹植入后再次手术的真实死亡率。

(钱永军 译 石应康 审校)

肺动脉吊带：体外循环下的当前效果

Pulmonary artery sling: Current results with cardiopulmonary bypass

Carl L. Backer, Hyde M. Russell, Sunjay Kaushal, Jeffrey C. Rastatter,
Cynthia K. Rigsby, Lauren D. Holinger

陆兆辉 译 徐志伟 审校

目的：自1985年以来，我们已经在体外循环辅助下对肺动脉吊带患者实施左肺动脉再植术。本综述介绍了这一技术的当前效果，强调了气管狭窄这一常见合并症的诊断及治疗的重要性。

方法：自1985年以来，34例患者接受了采用胸骨正中入路和体外循环下的肺动脉吊带修复术。年龄范围为9天~43岁（平均 2.1 ± 7.5 岁，中位年龄0.2岁）。27例患者（79%）继发于完全性环状软骨的气管狭窄。所有患者术前均用硬质气管镜进行气道成像，且自2000年以后，所有患者均进行胸部计算机断层扫描成像及三维重建（ $n=14$ ）。气管狭窄修复术包括：心包补片气管成形术（ $n=7$ ）、气管自体移植（ $n=10$ ）、气管切除（ $n=4$ ）和滑行气管成形术（ $n=5$ ）。所有患者均接受超声心动图检查，同时修复的心脏病变包括房间隔缺损（4例）、法洛四联症（2例）和室间隔缺损（1例）。1例患者右肺重度发育不良，3例患者右肺缺如。在这些患者中，左肺动脉被移至气道前方。在所有其他患者中，左肺动脉均被再植入主肺动脉中。

结果：无与体外循环应用相关的早期死亡和并发症发生。中位住院天数24天。晚期死亡4例。2例晚期死亡原因为气管手术并发症[1例心包补片修补（术后6个月死亡）和1例自体移植（术后1.7年死亡）]。1例儿童术后0.2年死于胆道闭锁，1例儿童术后5.8年死于肺炎。所有近期气管狭窄修复术均采用滑行气管成形术。所有左肺动脉流量在术后有提高，灌注扫描的平均百分比流量为 $41\% \pm 13\%$ 。较大年龄患者（2例）记录到运动耐量显著改善。

结论：肺动脉吊带的最佳修复策略为胸骨正中入路、在体外循环支持下左肺动脉再植术。这种策略可促进所有患者术后左肺动脉血流量增加。术前计算机断层扫描成像、超声心动图和支气管镜检查对于制定精确的手术计划方案至关重要。滑行气管成形术是气管狭窄这一常见合并症的最佳修复方案。

(J Thorac Cardiovasc Surg 2012;143:144-151)

房室间隔缺损合并法洛四联症修复后的结果

Outcome after repair of atrioventricular septal defect with tetralogy of Fallot

Jeffrey H. Shuhaiber, Barbara Robinson, Kimberlee Gauvreau, Roger Breitbart,
John E. Mayer, Pedro J. del Nido, Frank Pigula

陆兆辉 译 徐志伟 审校

目的：关于完全型房室间隔缺损合并法洛四联症手术修复的长期效果鲜有报道。作者报告了其29年间的生存率和再次干预效果。

方法: 1979年3月至2008年4月间, 61例有房室间隔缺损合并法洛三联症心脏缺损的患者接受了手术治疗。49例(80%)患者有21三体综合征。36例患者在中位年龄9个月(范围, 1个月~16岁)时进行了一期修复, 然而25例患者在中位年龄21个月(范围, 0天~36岁)时接受了体肺分流的初步姑息性手术。31例(50%)患者施行了跨瓣补片。53例患者需行右室切开术(切除异常肌束)以解除右室流出道梗阻。4例患者用自体移植物建立右室-肺动脉管道连接。患者特征和预后变量间的关联采用Kalplan-Meier生存曲线来分析; 组间比较采用对数秩和检验进行分析。

结果: 中位随访时间为4.7年。随访过程中共有12例患者死亡: 4例(7%)术后30天内死亡和8例晚期死亡(范围, 修复术后4个月~9.9年)。自2000年以来, 无1例早期死亡, 1例术后5个月晚期死亡。术后5年时的估算生存率为82%(95%可信区间, 69%~90%)。至死亡的时间与受试患者和手术变量无关。总体来说, 存活病例中30%需要再次手术。再次手术的类型为二尖瓣手术(4例修复, 4例置换)和7例肺动脉瓣置换。我们未发现不同时代对死亡率的影响(1979~1989、1990~1999和2000~2008比较, $P=0.23$)。在不同四分位数时代中, 一期修复患者的比例并无变化。5年时估算的免于再次手术的比例为80%(65%, 90%)。导管连接的患者至再次手术的时间间隔较短($P=0.01$)。

结论: 完全型房室间隔缺损合并法洛三联症修复术后可取得良好的长期生存率。姑息手术和一期修复带来的手术效果相当; 尽管如此, 仍优选一期修复。右室流出道重建的选择会影响再次手术的需求。

(*J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:338-343)

先天性心脏病术中利用心外膜成像结合食管超声心动图 对检测残余分流的影响

The impact of additional epicardial imaging to transesophageal echocardiography on intraoperative detection of residual lesions in congenital heart surgery

Andreea Dragulescu, Fraser Golding, Glen Van Arsdell, Christopher Caldarone,
Luc Mertens, Osman Al-Radi, Kyong-Jin Lee

陆兆辉 译 徐志伟 审校

目的: 经食管超声心动图是首要的用于评估心脏手术的术中成像方法。其前身为心外膜超声心动图, 可以使经食管超声心动图可视范围以外的特定心血管结构可视化。本文回顾了目前心外膜超声心动图的应用以分析其适应证和优势。

方法: 对1204例在2007年1月至2009年12月间接受旁路心血管手术儿童的术中超声心动图进行回顾性分析。分析心外膜食管超声的使用率、术中术式修正以及早期再次干预。

结果: 共所有病例中, 7.9%的患者术中进行了心外膜超声心动图检查: 包括单纯心外膜超声心动图($n=38$)以及经食管超声心动图加心外膜超声心动图($n=57$)。存在经食管超声心动图禁忌证的患者使用单纯心外膜超声心动图。在经食管超声心动图加心外膜超声心动图组中, 通过心外膜超声心动图可获取更多指征信息: 包括肺动脉分支(40%)、冠状动脉(28%)、主动脉弓/Blalock-Taussig分流(14%)、Glenn/Fontan循环(9%)、肺静脉/板障(7%)

和残余室间隔缺损(1.7%)的评估。术中术式调整的总发生率为10.2%，包括经食管超声心动图加心外膜超声心动图组的21%、单纯心外膜超声心动图组的5.3% ($P=0.01$)，单纯经食管超声心动图组的9.8% ($P=0.02$)。心外膜超声心动图检查后提示的术中修正大多数与心外结构有关(77%)，而在单纯经食管超声心动图组中则大多数与心内结构有关(80.7%) ($P=0.0002$)。早期再次干预多因肺动脉和Glenn梗阻所致，且大多数(75%)既往已有肺动脉狭窄或介入干预史。

结论: 心外膜超声心动图可以检出经食管超声心动图未见的残余术中病变，且最常见于相关的肺动脉。作为常规食管超声心动图的辅助手段，其应用可能降低早期再次干预的需要。

(*J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:361-367.e1)

儿童及青少年室隔完整型肺动脉闭锁单心室姑息术和双心室修补术后的运动耐量和心力储备

Exercise capacity and cardiac reserve in children and adolescents with corrected pulmonary atresia with intact ventricular septum after univentricular palliation and biventricular repair

Soha Romeih, Maarten Groenink, Arno A.W. Roest, Mart N. van der Plas, Mark G. Hazekamp, Barbara J.M. Mulder, Nico A. Blom

陆兆辉 译 徐志伟 审校

目的: 室隔完整型肺动脉闭锁的治疗具有挑战性，且取决于右室发育不全的严重程度。双心室修补术的临床预后似乎优于单心室姑息术，但就运动耐量而言，有关双心室修补术优势的数据仍存在争议。我们对室隔完整型肺动脉闭锁手术纠正后患者进行分析，探讨其生理反应及药理学负荷状况。

方法: 16例患者(7例单心室姑息术后患者，年龄 11.8 ± 2.6 岁；7例双心室修补术后患者，年龄 12.9 ± 2.7 岁；2例1.5个心室修补后患者，年龄分别为12岁和19岁)接受了心肺功能运动实验、多巴酚丁胺负荷磁共振成像和对比剂增强延迟的磁共振成像检查。

结果: 与双心室修补组运动耐量正常者相比，单心室修补组显示运动耐量受损。两组左室射血分数均升高。多巴酚丁胺负荷下，仅双心室修补组的左室每搏量增加($+11.3 \pm 5.0$ ml, $P < 0.001$)，而单心室修补组则无变化(-0.04 ± 3.6 ml, $P = 0.9$)。单心室修补组的心率增加不足。负荷期间而非静息时的最大氧耗量和氧脉搏与左室每搏量密切相关。2例1.5个心室修补术后患者的预后与单心室修补组相当。未检测到心肌纤维化现象。

结论: 儿童及青少年室隔完整型肺动脉闭锁行单心室姑息术后的运动耐量受损与心力储备降低和心脏变时性反应不足有关。室隔完整型肺动脉闭锁的年轻患者在双心室修补术后显示出正常的运动耐量和心力储备。

(*J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:569-575)

对非小细胞肺癌患者行新辅助治疗后肺切除的围术期死亡率的 分析、系统回顾和荟萃分析

An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality
after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small cell lung cancer

Anthony W. Kim, Daniel J. Boffa, Zuoheng Wang, Frank C. Detterbeck

孙大强 译 张逊 审校

目的: 对非小细胞肺癌患者进行新辅助治疗后再行肺切除术目前仍有争议。

方法: 对PubMed收录的1990~2010年有关新辅助治疗后再行肺切除术的原创文章进行系统检索。从这些文章中提取术后30天和90天的围术期死亡率资料。在荟萃分析中通过固定效应模型比较左肺切除和右肺切除术后30天的死亡率,同时也比较术后30天和术后90天的死亡率。

结果: 共检索到27篇相关研究文献。总体上,术后30天和90天的围术期死亡率分别是7%和12%。在提供了术后30天死亡率的15项研究中,右肺切除和左肺切除的累积死亡率分别为11%和5%。在针对10项研究的荟萃分析中,右肺切除的30天死亡率仍高于左肺切除(OR: 1.97, 95% CI: 1.11~3.49, $P=0.02$)。在提供了90天死亡率的6项研究中,右肺切除和左肺切除的累积死亡率分别为20%和9%。在针对4项研究的荟萃分析中,右肺切除的90天死亡率高于左肺切除(OR: 2.01, 95% CI: 1.09~3.72, $P=0.03$)。在提供了30天和90天死亡率的11项研究中,死亡率的差异是5% (95% CI: 4%~7%, $P<0.0001$)。肺部并发症是术后30天和90天死亡的最常见原因。

结论: 新辅助治疗后右肺切除相关的30天和90天死亡率显著高于左肺切除。同时,两种肺切除的90天死亡率似乎也高于预计,提示以30天死亡率的数字来评估围术期死亡率可能并不恰当。

(*J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:55-63)

一种应用多重微球的血清生物标记物的新型检测方法检测非小细胞肺癌

A novel detection method of non-small cell lung cancer using multiplexed
bead-based serum biomarker profiling

Hyun Joo Lee, Young Tae Kim, Pil Je Park, Yong Sung Shin, Kyung Nam Kang, Yongdai Kim, Chul Woo Kim

孙大强 译 张逊 审校

目的: 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是癌症相关性死亡的首要原因。早期诊断可改善生存率。本研究旨在研发一种应用血清生物标记物的新型NSCLC诊断模式。

方法: 我们设立了NSCLC患者组 (n=122) 和健康对照组 (n=225)。根据以前的研究和文献检索, 我们选择了30种血清分析物。应用Luminex微球悬浮阵列平台 (Luminex Inc, Austin, Tex) 构建了这30种血清标记物的抗体-微球阵列并进行分析。应用随机森林法按重要性大小对每种标记物进行排序, 随后进行选择。使用选择性标记物构建多元分类算法, 并将其运用到由21例NSCLC患者和28例对照者组成的校验队列中进行校验。

结果: 在患者组和对照组之间, 除了年龄 (患者组: 64.8 ± 10.0 岁, 对照组: 53.0 ± 7.6 岁) 以外, 其他人群特征均无差异。在30种血清标记物蛋白中, 有23种表现出组间差异 (患者组中有12种升高、11种下降)。我们发现, 当采用排名前5名的生物标记物 (A1AT、CYFRA 21-1、IGF-1、RANTES、AFP) 时, 多元分类算法的准确性最高。当在校验队列中运用此算法时, 我们发现每种方法均能以很高的准确度区分NSCLC患者和对照者 (随机森林法: 89.8%, 支持向量机法: 91.8%, 线性判别分析法: 88.2%, logistic回归法: 90.5%)。

结论: 我们确认, 通过多元分类算法构建的、使用5种血清生物标记物分析的新型诊断方法能够以很高的准确度从健康的对照者中筛选出NSCLC患者。

(*J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:421-427.e3)

气管内超声引导下纵隔淋巴结活检在非小细胞肺癌患者中的应用

Utility of endobronchial ultrasound-guided mediastinal lymph node biopsy in patients with non-small cell lung cancer

Benjamin E. Lee, Elaine Kletsman, John R. Rutledge, Robert J. Korst

孙大强 译 张逊 审校

目的: 有创性纵隔活检是非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 评估的常用的必要手段, 纵隔镜检查一直被认为是评估NSCLC的参考标准。然而, 气管内超声引导下经气管穿刺针吸活检 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA) 的出现引发了争论, 目前还不确定该技术能否取代纵隔镜检查。本研究旨在确定NSCLC患者应用EBUS-TBNA评估纵隔状况的可行性。

方法: 本研究是对2009~2011年间采用EBUS-TBNA评估纵隔状况的连续NSCLC患者前瞻性数据库的一项回顾性分析。本研究报告了EBUS-TBNA的敏感性、特异性、阴性预测值和准确性。还报告了被活检淋巴结的大小, 以及因采用EBUS-TBNA而避免了经颈部纵隔镜手术的例数。

结果: 通过EBUS-TBNA共采集了73例患者的140组纵隔淋巴结, 对这些淋巴结进行了活检。在这73例患者中, 有30例患者的活检结果为良性而进行了手术切除, 其中1例患者的活检结果为N2期病变。剩余患者中, 有42例的活检结果为阳性, 1例活检结果无诊断性意义, 后经纵隔镜检查证实为恶性肿瘤。在全部73例患者中, 纵隔镜检查只改变了其中2例患者 (2.7%) 的肿瘤分期和治疗计划。总体来讲, EBUS-TBNA的敏感性为95%, 特异性为100%, 阴性预测值为94%, 准确性为97%。

结论: 对于大多数有必要进行纵隔组织学评估的NSCLC患者来说, EBUS-TBNA是一种具有可行性的合理选择。采用EBUS-TBNA, 不能确诊和活检结果为假阴性的发生率均较低, 可对小于1 cm的小淋巴结进行常规活检, 影像学检查示纵隔为阳性的大多数患者均能得到病理学确诊。

(*J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;143:585-590)

环状血管连接器用于主动脉夹层开放性手术的中期结果

Midterm results of vascular ring connector in open surgery for aortic dissection

Jeng Wei, Chung-Yi Chang, Yi-Cheng Chuang, Sung-How Sue, Kuo-Chen Lee,
Ching-Wen Wu, Cheng-Hsi Chang

钱永军 译 石应康 审校

目的: 本研究观察了环状血管连接器用于主动脉夹层开放性手术的中期结果。

方法: 在人工血管中将环状血管连接器用作支架以获得快速及无缝吻合。带状材料被用于从主动脉外围保护环状吻合的人工血管。

结果: 从2007年11月至2011年2月, 113例连续的主动脉夹层患者, 除3例术前深度休克外, 均接受了开放手术。所有患者均接受人工血管和环状血管连接器行主动脉重建: 升主动脉29例、降主动脉20例、远心端半弓加降主动脉22例、全弓14例、升主动脉加全弓12例、全弓加降主动脉7例、升主动脉加全弓加降主动脉8例和胸腹主动脉1例。伴随手术为Bentall术19例、冠状动脉旁路移植术14例、二尖瓣置换术2例、主动脉瓣置换术1例和心脏移植术1例。我们应用了胸骨切开术来修复77%的B型夹层, 83%采用象鼻技术。拔管时间 9.0 ± 6.2 小时。平均失血 345 ± 195 ml。半数患者无需输血。院内死亡率为5.3%, 晚期死亡率为2.7%。

结论: 在主动脉夹层手术修复中应用环状血管连接器可以降低风险, 并改善早期及中期结果。加用象鼻技术, 多数B型夹层可以通过胸骨切开术来修复。鉴于其手术结果改善, 我们对多数非复杂性B型夹层建议开放性修复; 然而, 这还需要更长期的随访。

(*J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:72-77.e3)

在肥厚型心肌病患者中扩大室间隔部分切除术的适应证: 潜在梗阻患者的手术结果

Expanding the indications for septalmyectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Results of operation in patients with latent obstruction

Hartzell V. Schaff, Joseph A. Dearani, Steve R. Ommen, Paul Sorajja, Rick A. Nishimura

钱永军 译 石应康 审校

目的: 许多症状性肥厚型心肌病患者左室流出道压差极小, 尚不确定其受限是否由舒张功能不全或不稳定流出道梗阻所致。本研究的目的是在有潜在梗阻的肥厚型心肌病患者中描述室间隔部分切除术的临床表现和结果。

方法: 在接受室间隔部分切除术的749例患者中, 249例有潜在梗阻伴术前静息压差极小 ($0 \sim 30$ mmHg)。所有患

者均为有症状性患者,且在多普勒超声心动图检查时Valsalva动作或亚硝酸异戊酯吸入或导管检查期间异丙肾上腺素刺激触发的更严重的左室流出道梗阻。将这些患者的临床特征、生存率和心功能结果与同期接受肌束部分切除术的500例静息时左室流出道梗阻更严重的患者进行比较。

结果:与那些严重梗阻患者相比,有潜在梗阻的患者更多是男性(63% vs. 52%, $P<0.003$),但年龄相当(53 ± 14 岁 vs. 52 ± 15 岁)。两组术前症状和心功能受限相似,分别为86%和85%,纽约心脏病协会心功能分级Ⅲ级或Ⅳ级。在潜在梗阻患者中,混合静脉氧饱和度预测为 $61.6\% \pm 19.0\%$,与之相比,静息时严重梗阻患者为 $56.8\% \pm 17.3\%$ ($P<0.008$)。潜在梗阻患者的室间隔厚度较小(20 ± 9 mm vs. 22 ± 15 mm, $P<0.001$)。每组早期死亡率均为1%,潜在梗阻患者5年和10年生存率分别是93%和87%,有术前静息时严重梗阻的患者分别是93%和74% ($P=0.34$)。自我报告的晚期心功能状态相似,术后3~5年,81%的术前潜在梗阻患者纽约心脏病协会心功能分级为Ⅰ级或Ⅱ级,相比之下,有严重静息梗阻的患者为77%。

结论:静息压差低且有潜在梗阻的梗阻性肥厚型心肌病患者,可能有与静息压差较严重患者相当的受限症状。对这些患者进行室间隔部分切除术,且其生存率和症状缓解极好,这提示动力学梗阻而非舒张功能不全是主要的血流动力学问题。

(*J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:303-309)

高危患者中停跳与不停跳冠状动脉旁路移植术的比较:前瞻性随机试验的手术效果(停跳与不停跳研究)

On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in high-risk patients: Operative results of a prospective randomized trial (on-off study)

Massimo G. Lemma, Enrico Coscioni, Francesco P. Tritto, Paolo Centofanti, Corrado Fondacone, Andrea Salica, Agnese Rossi, Tiziana De Santo, Giuseppe Di Benedetto, Luigi Piazza, Mauro Rinaldi, Antonio L. De Luca Tupper, Schinosa, Ruggero De Paulis, Monica Contino, Michele Genoni

钱永军 译 石应康 审校

目的:在高危患者中分析停跳和不停跳冠状动脉旁路移植术间体外循环并发症的风险降低。

方法:这项多中心、前瞻性、随机、平行试验纳入了欧洲心脏手术风险评估系统评分 ≥ 6 分的患者,对其进行择期或急诊离体冠状动脉旁路移植。心源性休克患者被排除。主要复合终点包括手术死亡率、心肌梗死、卒中、肾衰竭、再次手术止血及术后30天内成人呼吸窘迫综合征。根据纳入400例患者时的预定中期分析,总样本量应为639例患者(α 损耗=0.029, Pocock方法)。

结果:中期分析共包括411例患者。随机分配203例患者接受停跳治疗,208例患者接受不停跳治疗。411例患者中,24例交叉;因此,实际195例接受停跳治疗,216例接受不停跳治疗。根据意向治疗分析,不停跳治疗组中主要复合终点的发生率显著较低(未校正 $P=0.009$,校正后 $P=0.010$)。停跳治疗组患者主要终点的发生风险显著较高(未校正比值比,2.51;95% CI,1.23~5.10; $P=0.011$;校正后比值比,3.07;95% CI,1.32~7.14; $P=0.009$)。

结论:在高危患者中行不停跳下冠状动脉旁路移植术可减低患者的早期死亡率和并发症发病率。

(*J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:625-631)

预防性三尖瓣瓣环成形术用于接受二尖瓣手术的三尖瓣瓣环扩张患者

Prophylactic tricuspid annuloplasty in patients with dilated tricuspid annulus undergoing mitral valve surgery

Umberto Benedetto, Giovanni Melina, Emiliano Angeloni, Simone Refice, Antonino Roscitano, Cosimo Comito, Riccardo Sinatra

钱永军 译 石应康 审校

目的: 二尖瓣术后功能性三尖瓣反流的进展并不罕见, 且与预后不良相关。我们检验了这一假说: 对于三尖瓣瓣环扩张 (≥ 40 mm) 患者, 同期行三尖瓣瓣环成形术预防二尖瓣术后三尖瓣反流进展。

方法: 我们纳入了 44 例接受二尖瓣手术 (修复或置换) 且术前超声心动图显示三尖瓣中度及中度以下 ($\leq +2$) 反流且三尖瓣瓣环扩张 (≥ 40 mm) 的患者。随机分配至二尖瓣手术时接受 ($n=22$) 或不接受 ($n=22$) 同期三尖瓣瓣环成形术 (Cosgrove-Edwards瓣环成形术环; Edwards Lifesciences, Irvine, Calif)。在术后12个月时, 临床与超声心动图随访100%完成。

结果: 两组术前临床及超声心动图特征相当。手术死亡率均为4.4% (每组1例死亡)。在12个月随访时, 治疗组和对照组中分别有71% ($n=15$) 和19% ($n=4$) 的患者无三尖瓣反流 ($P=0.001$)。在治疗组和对照组中, 分别有0% 和28% ($n=6$) 的患者存在中度至重度三尖瓣反流 ($\geq +3$) ($P=0.02$)。所有病例中肺动脉收缩压较基线显著降低 ($P<0.001$), 治疗组及对照组组间相比大致相当 (41 ± 8 mmHg vs. 40 ± 5 mmHg; $P=0.4$)。治疗组中右室逆向重构显著 (右室长轴: 71 ± 7 mm vs. 65 ± 8 mm; $P=0.01$; 短轴: 33 ± 4 mm vs. 27 ± 5 mm; $P=0.001$), 但对照组中仅有极少逆向重构 (右室长轴: 72 ± 6 mm vs. 70 ± 7 mm; $P=0.08$; 短轴: 34 ± 5 mm vs. 33 ± 5 mm; $P=0.1$)。两组6分钟步行试验较基线改善 ($P<0.001$), 但在治疗组中这种改善较大 (较基线 $+115 \pm 23$ m vs. $+75 \pm 35$ m; $P=0.008$)。

结论: 在接受二尖瓣手术的三尖瓣瓣环扩张患者中, 预防性三尖瓣瓣环成形术与三尖瓣反流进展发生率降低、右室重构改善和更好的功能预后相关。

(*J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:632-638)

技术进展与基础科学 (摘要)

生物工程自体细胞种植心脏瓣膜

Bioengineered self-seeding heart valves

James E. Jordan, J. Koudy Williams, Sang-Jin Lee, Devanathan Raghavan, Anthony Atala, James J. Yoo

赵鑫 译 吴树明 审校

目的: 人工机械瓣和生物瓣常被用于置换受损的心脏瓣膜, 但与明显的并发症发病率相关。尽管对生物工程细胞种植心脏瓣膜支架的兴趣增加, 但这是一个耗时且技术上存在瓶颈的过程。本项研究目的是设计能在体内快速成熟且制备时间较短的自体细胞种植心脏瓣膜。

方法: 用洗涤法将猪肺动脉瓣膜脱细胞, 然后或①不做任何处理 (未结合组, n=6), 或②以自体内皮祖细胞衍生的内皮细胞再种植 (细胞种植组, n=4) 或③用CD133抗体结合 (结合组, n=8)。用标准手术操作技术将瓣膜结构移植入羊的肺动脉瓣位置。在1或3个月后, 取出移植体, 并评估细胞基质含量以及生物力学特性。

结果: 截至植入后1个月时, 表达 von Willebrand因子的内皮细胞在结合瓣膜的心室和动脉面全程形成。从1个月至3个月, 结合瓣膜的间质细胞和结构蛋白含量增加, 伴金属蛋白酶-9的间质表达和新胶原蛋白形成。相比之下, 在任何时间点, 鲜有与未结合或细胞种植瓣膜相关的内皮或间质细胞。在任何瓣膜上均未记录到钙化或血栓形成。与未结合或细胞种植瓣膜相比, 结合瓣膜的杨氏模量和拉伸强度较大。

结论: 研究结果提示, 组织工程心脏瓣膜置换结构可被快速制备, 因此可及时为需要心脏瓣膜手术的患者提供一个临床相关选择。

(*J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:201-208)

心肺移植 (摘要)

婴儿及儿童心脏移植过程中移植心脏的大小不同 对术后心脏发育的影响

Influence of size disparity of transplanted hearts on cardiac growth in infants and children

Eva Maria Delmo Walter, Michael Huebler, Stephan Schubert,
Hans Lehmkühl, Yuguo Weng, Felix Berger, Roland Hetzer

陈晓辉 译 翁国星 审校

目的: 通过比较婴儿及儿童心脏移植过程中供、受者的体表面积 (body surface area, BSA) 和心脏结构参数来评估一定时期内, 移植心脏的大小不同对术后心脏生长的影响。

方法: 回顾性地分析147例接受原位心脏移植的儿童 (1个月~15岁, 平均 5.3 ± 4.0 岁; 中位年龄, 4.1岁) 的临床和超声心动图资料。患者按照年龄分组如下: 1岁以内组 (n=23)、1~2岁组 (n=26)、2~5岁组 (n=18)、5~10岁组 (n=27) 和10~15岁组 (n=53)。移植时, 计算供、受者的体表面积比值。于术后30天测定心脏的结构参数, 并分别于移植后1年、2~5年、和5~10年比较移植心脏的结构参数。

结果: 在供、受者体表面积比值为小于0.8、0.8~1.2和大于1.2的受者中, 移植心脏之心室舒张末期内径、容量和心肌重量的差异均无统计学意义 (P 值分别为0.80、0.44和0.48)。在所有测得的心脏结构数据和容量数值中, 供、受者之间心脏大小的不匹配并不影响移植心脏的持续生长, 这一点由测得的参数所证实, 也与受者的体表面积随时间增长相一致。当以体表面积进行校正时, 所有在移植后1年、2~5年和6~10年计算的Z分数都是正常的。

结论: 本研究证实了在婴儿及儿童心脏移植过程中, 虽然移植的心脏大小有差异, 但随着时间的推移, 术后移植心脏的舒张期结构参数、容量和心肌重量均生长正常, 与身体的生长相称。

(*J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:168-177)