

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.18.019

心脏瓣膜置换术后 ARDS 发生原因及相关影响因素分析*

赵义熙¹, 梁贵友^{1,2△}, 刘颖清³

(1. 四川省绵阳市中心医院心胸外科 621000; 2. 遵义医科大学附属医院心脏
大血管外科, 贵州遵义 563000; 3. 共青科技职业学院护理学院, 江西九江 332000)

[摘要] **目的** 分析心脏瓣膜置换术后急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的危险因素。**方法** 对遵义医科大学附属医院心血管外科 2013 年 10 月至 2017 年 10 月对在体外循环(CPB)下行心脏瓣膜置换术的病例进行回顾性分析。根据“柏林标准”将 586 例患者分为 ARDS 组和非 ARDS 组。对两组患者的临床资料进行单因素分析。而后,将单因素分析中差异有统计学意义的因素纳入 logistic 回归分析,确定是否为 ARDS 的独立危险因素。**结果** 586 例行心脏瓣膜置换术患者中 ARDS 组 24 例,非 ARDS 组 562 例,发病率为 4.1%,病死率 20.83%。单因素分析显示年龄,心功能纽约心脏病学会(NYHA)分级Ⅳ级、术前合并脑梗死、既往心脏手术史、术中出血量、术中输血量、置换生物瓣、右侧开胸、CPB 时间在两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。logistic 回归分析结果显示年龄、既往心脏手术史、右侧开胸、CPB 时间、术中输血量是 ARDS 的独立危险因素($P<0.05$)。ARDS 组院内病死率、ICU 滞留时间、术后机械通气时间较非 ARDS 组高($P<0.05$)。**结论** 心脏瓣膜置换术后 ARDS 发生会增加患者住院期间病死率、增加 ICU 滞留时间、增加机械通气时间。年龄、既往心脏手术史、右侧开胸、CPB 时间、术中输血量是 ARDS 发生的独立危险因素。

[关键词] 心脏瓣膜假体植入;呼吸窘迫综合征,成人;危险因素;logistic 模型

[中图法分类号] R654.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)18-3058-05

Analysis of the causes and related influencing factors of ARDS
after heart valve replacement*

ZHAO Yixi¹, LIANG Guiyou^{1,2△}, LIU Yingqing³

(1. Department of Cardiothoracic Surgery, Central Hospital of Mianyang City, Mianyang, Sichuan 621000, China; 2. Department of Cardiovascular Surgery, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China; 3. School of Nursing, Gongqing Institute of Science and Technology, Jiujiang, Jiangxi 332000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the risk factors of acute respiratory distress syndrome (ARDS) after heart valve replacement. **Methods** A retrospective analysis of cases of heart valve replacement under cardiopulmonary bypass (CPB) from October 2013 to October 2017 in the Department of Cardiovascular Surgery, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University was done. According to the "Berlin Standard", 586 patients were divided into the ARDS group and the non-ARDS group. Univariate analysis was performed on the clinical data of the two groups of patients. Then, factors with statistical significance in univariate analysis were included in logistic regression analysis to determine whether they were independent risk factors for ARDS. **Results** A total of 586 patients underwent heart valve replacement, including 24 patients in the ARDS group and 562 patients in the non-ARDS group. The incidence of ARDS was 4.1% and the mortality rate was 20.83%. Univariate analysis showed that age, NYHA grade Ⅳ, history of previous cerebral infarction, history of cardiac surgery, the intraoperative blood loss, massive infusion of plasma, use of biological valves, thoracotomy at right side, and time of CPB were related to ARDS ($P<0.05$). Logistic multivariate regression analysis showed that age, history of cardiac surgery, right thoracotomy at right side, massive infusion of plasma, time of CPB were the independent risk factors of ARDS after heart valve replacement surgery ($P<0.05$). Postoperative mortality, the ICU retention time and the mechanical ventilation time after operation were higher in the ARDS group than

* 基金项目:贵州省科技攻关重点项目(黔科合 SZ 字[2014]3022 号)。 作者简介:赵义熙(1990—),住院医师,硕士,主要从事心胸外科研究。
△ 通信作者, E-mail:guiyou515@163.com。

in the non-ARDS group ($P<0.05$). **Conclusion** ARDS after heart valve replacement can increase the mortality rate during hospitalization, increase the ICU retention time, and increase the mechanical ventilation time after operation. Age, history of cardiac surgery, right thoracotomy, massive infusion of plasma, time of CPB were independent risk factors for ARDS.

[Key words] heart valve prosthesis implantation; respiratory distress syndrome, adult; risk factors; logistic models

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是指由于各种肺内和肺外致病因素所导致的急性弥漫性肺损伤, 从而使患者发生呼吸窘迫、低氧血症等表现^[1]。开胸手术后 ARDS 的发生率为 8.1%~50.0%, 病死率为 1.5%~68.4%^[2-3]。根据最新“柏林标准”对瓣膜置换术后 ARDS 进行的研究, 目前在国内尚未见报道。本研究旨在探讨 ARDS 的特点及危险因素, 以期及早发现并采取积极有效措施预防 ARDS 发生和发展, 从而降低瓣膜置换术后 ARDS 的发生率和病情严重程度, 改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集遵义医科大学附属医院心血管外科 2013 年 10 月至 2017 年 10 月间在体外循环 (cardiopulmonary bypass, CPB) 下行心内直视瓣膜置换术患者的临床资料。排除数据不完善、同期行升主动脉手术或年龄小于 18 岁的病例资料。最终纳入 586 例, 据 ARDS 最新的诊断标准“柏林标准”将其分为两组, 其中术后发生 ARDS 患者 24 例, 为 ARDS 组, 其余 562 例为非 ARDS 组。ARDS 发病率为 4.1%, 病死率 20.83%。本研究经过遵义医科大学附属医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 手术方法

全部患者均在气管插管全身麻醉 CPB 下行心内直视瓣膜置换术。正中开胸或经右开胸建立 CBP。全血激活凝血时间 (activated blood clotting time, ACT) >480 s 后联机转流, 经主动脉根部灌注停搏液, 心表面敷冰屑保护心肌, 完成瓣膜置换术, 术后气管插管返回重症监护室。

1.2.2 术后处理

患者返回重症监护室, 采用丹麦雷度 ABL800 血气分析仪每 2 小时 1 次从桡动脉抽取动脉血行动脉血气和电解质监测直至转出重症监护室, 术后常规呼吸机辅助呼吸, 使用小潮气量保护性通气方法, 成人潮气量设定在 6~8 mL/kg, 一般设定氧饱和度在 60% 以下, 呼气末正压通气 (positive end expiratory pressure, PEEP) 值设定在 5 cm H₂O 以上, 并动态监测呼吸力学指标, 运用多巴胺、多巴酚丁胺、肾上腺素等血管活性药物维持血流动力学稳定, 适当给予强心、利尿处理。根据血气分析结果调整呼吸机参数,

保持体内水容量平衡, 监测血气分析, 维持酸碱度、电解质、内环境稳定平衡。术后第 1 天清晨抽血检测血常规、肝肾功能、电解质、凝血功能等, 待患者四肢肌力恢复 4 级以上, 循环、呼吸各参数稳定, 经血气分析评估满意后试脱呼吸机, 平稳过渡, 拔出气管插管。术后第 2 天开始服用华法林抗凝, 并据国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 调整华法林用量。如发生 ARDS 积极给予治疗原发病灶 (如感染)。继续呼吸机辅助呼吸, 维持氧分压在 60 mm Hg 和氧饱和度在 90% 以上, 给予适当 PEEP 和小潮气量通气。加强液体管理, 减轻肺水肿, 给予必要的营养支持。如合并其他并发症, 积极给予相应处理。

1.2.3 监测指标

对 586 例患者术前一般资料和术中可能会导致 ARDS 的因素进行分析。术前资料: 包括患者姓名、性别、年龄、体重、是否存在并发症 (糖尿病、高血压病、冠心病等)、既往病史 (脑梗死史、心脏手术史), 术前 NYHA 心功能分级, 左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 等; 手术相关资料: 包括手术切口 (胸骨正中切口、右开胸)、同期行冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass graft, CABG)、同期行迷宫射频消融、同期行左房折叠、同期行血栓清除等, 以及 CPB 时间、主动脉阻断时间、术中出血量和术中输血量等资料。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件分析数据。所有计量资料均使用 Kolmogorov-Smirnov 检验进行正态性检验, 正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用两独立样本 t 检验; 非正态分布的计量资料采用中位数和四分位间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 比较采用 Mann-whitney U 检验; 计数资料用例数和百分率 [$n(\%)$] 表示, 比较采用 χ^2 检验。采用二元 logistic 回归分析心脏瓣膜置换术后 ARDS 的独立危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

586 例患者中, 男 214 例, 女 372 例, 年龄 18~76 岁, 平均 (49.38 ± 9.96) 岁; CBP 时间 (131.13 ± 48.49) min, 主动脉阻断时间 (87.97 ± 37.44) min, 术中出血量 (727.93 ± 558.09) mL, 术中输血量 (558.40 ± 199.05) mL, 左心室射血分数 (LVEF) 值

(58.61±8.51)%。术前心功能 NYHA 分级:Ⅰ~Ⅲ级 521 例,心功能Ⅳ级 65 例。高血压 48 例,糖尿病 17 例,吸烟 124 例,饮酒 43 例,冠状动脉病变 78 例,房颤 310 例,术前肺动脉高压 200 例,既往心脏手术 5 例,同期行冠状动脉旁路移植(CABG)18 例,右侧开胸 24 例,同期行迷宫射频消融术 54 例,双瓣膜置换术 203 例,血栓摘除 104 例,左房折叠 15 例。

2.2 ARDS 组与非 ARDS 组术前资料比较

单因素分析显示,两组患者性别比例,术前合并房颤、高血压、糖尿病、肺动脉高压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、吸烟、饮酒、LVEF 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者年龄、脑梗死、术前 NYHA 分级Ⅳ级、既往心脏手术差异有统计学意义($P<$

0.05),见表 1。
2.3 ARDS 组与非 ARDS 组术中资料比较
两组患者术中资料比较,同期行 CABG、同期行迷宫射频消融术、同期行双瓣膜置换、同期行血栓清除术、同期行左房折叠术、主动脉阻断时间方面差异无统计学意义($P>0.05$)。置换生物瓣、右侧开胸、CPB 时间、术中出血量、术中输血量方面差异有统计学意义($P<0.05,P<0.01$),见表 2。
2.4 ARDS 组与非 ARDS 组术后资料比较
两组患者术后资料比较,术后机械通气时间、ICU 滞留时间、院内病死率差异有统计学意义($P<0.01$),见表 3。

表 1 瓣膜置换术前资料比较

项目	ARDS 组($n=24$)	非 ARDS 组($n=562$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	57.67±8.99	49.02±9.86	-4.04	<0.05
性别[$n(\%)$]			1.96	0.16
男	12(50.00)	202(35.49)		
女	12(50.00)	360(64.51)		
房颤[$n(\%)$]	12(50.00)	298(53.02)	0.09	0.77
LVEF($\bar{x}\pm s$,%)	51.21±7.27	58.61±8.51	-0.51	0.61
肺动脉高压[$n(\%)$]	9(37.50)	191(33.99)	0.13	0.77
高血压[$n(\%)$]	3(12.50)	45(8.01)	0.62	0.43
冠状动脉粥样硬化性心脏病[$n(\%)$]	6(25.00)	72(12.81)	2.96	0.09
脑梗死[$n(\%)$]	5(20.83)	26(4.63)	12.07	<0.05
糖尿病[$n(\%)$]	1(4.17)	16(2.85)	0.14	0.71
吸烟[$n(\%)$]	4(16.67)	120(21.35)	0.30	0.58
NYHA 分级Ⅳ级[$n(\%)$]	6(25.00)	59(10.00)	4.91	<0.05
饮酒[$n(\%)$]	1(4.17)	42(7.47)	0.37	0.54
既往心脏手术[$n(\%)$]	2(8.33)	3(0.53)	16.55	<0.05

表 2 瓣膜置换术中资料比较[$n(\%)/(\bar{x}\pm s)$]

项目	ARDS 组($n=24$)	非 ARDS 组($n=562$)	t/χ^2	P
同期行迷宫射频消融术[$n(\%)$]	2(8.33)	52(9.25)	0.02	0.88
同期双瓣膜置换[$n(\%)$]	8(33.33)	195(34.70)	0.02	0.89
同期血栓清除术[$n(\%)$]	6(25.00)	98(17.44)	0.90	0.34
同期左房折叠术[$n(\%)$]	2(8.33)	13(2.31)	3.35	0.07
置换生物瓣[$n(\%)$]	9(37.5)	86(15.3)	8.35	<0.01
同期行 CABG[$n(\%)$]	2(8.33)	16(2.85)	2.33	0.13
右侧开胸[$n(\%)$]	3(12.50)	21(3.75)	4.50	0.03
CPB 时间($\bar{x}\pm s$,min)	163.79±98.43	129.74±44.80	-2.18	0.03
主动脉阻断时间($\bar{x}\pm s$,min)	101.42±56.57	87.40±36.37	-1.07	0.29
术中出血量($\bar{x}\pm s$,mL)	1 154.17±740.73	709.73±542.40	-3.21	<0.01
术中输血量($\bar{x}\pm s$,mL)	779.17±394.23	548.97±181.02	-2.74	0.01

2.5 logistic 回归分析心脏瓣膜置换术后 ARDS 的独立危险因素

将术前、术中单因素分析结果中差异有统计学意义的指标作为自变量,以术后是否发生 ARDS 作为因变量,进行二分类 logistic 回归分析,结果显示:年龄、右侧开胸、CPB 时间、术中输血量、既往心脏手术史是瓣膜置换术后 ARDS 的独立危险因素($P<0.05$, $P<$

0.01),见表 4。

表 3 瓣膜置换术后资料比较

项目	ARDS 组 (<i>n</i> =24)	非 ARDS 组 (<i>n</i> =562)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
ICU 滞留时间($\bar{x}\pm s$,h)	179.12 $\pm$ 110.03	61.66 $\pm$ 47.13	-6.01	<0.01
术后机械通气时间($\bar{x}\pm s$,h)	110.45 $\pm$ 99.98	25.87 $\pm$ 24.25	-6.78	<0.01
院内病死率[<i>n</i> (%)]	5(20.83)	24(4.27)	13.42	<0.01

表 4 瓣膜置换术后 ARDS 的 logistic 回归分析结果

项目	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
年龄	0.088	0.03	6.96	1	1.09(1.023~1.165)	<0.01
脑梗死史	1.197	0.66	3.33	1	3.31(0.915~11.969)	0.07
右侧开胸	2.129	0.80	7.14	1	8.41(1.764~40.066)	<0.01
置换生物瓣	-0.030	0.58	0.00	1	0.97(0.311~3.030)	0.96
CPB 时间	0.009	0.00	6.50	1	1.01(1.002~1.016)	0.01
术中出血量	0.000	0.00	1.35	1	1.00(1.000~1.001)	0.25
术中输血量	0.002	0.00	7.09	1	1.00(1.001~1.004)	<0.01
既往心脏手术史	2.488	1.01	6.02	1	12.04(1.649~87.916)	0.01
NYHA 分级Ⅳ级	1.239	0.88	1.99	1	3.45(0.616~19.338)	0.16
常量	-12.30	2.47	24.85	1	0.00	0.00

3 讨 论

严重感染、脓毒血症、外伤、休克等因素可以导致 ARDS 发生,CPB 心脏手术是导致 ARDS 发生的常见原因^[4]。ARDS 发生不仅增加术后早期病死率,降低了外科治疗效果,还增加了手术费用、延长了 ICU 住院时间和气管插管时间^[5-6]。其开胸手术后 ARDS 的发生率为 8.1%~50.1%,病死率为 1.5%~68.4%,发病率、病死率跨越区间大,可能与研究机构、诊断标准、研究对象、围术期管理不同有关。本研究证实,心脏瓣膜置换术后 ARDS 的发生率为 4.1%。ARDS 组术后 ICU 滞留时间、气管插管时间、病死率明显高于非 ARDS 组($P<0.05$)

本研究二分类 logistic 回归分析显示:年龄、右侧开胸、CPB 时间、术中输血量、既往心脏手术史是心脏瓣膜置换术后 ARDS 的独立危险因素(均 $P<0.05$)。高龄是术后易发生 ARDS 的因素之一,因为年龄越大患者病史越长,病情重、心功能差、生理性肺通气功能和免疫功能低下,同时容易合并慢性阻塞性肺疾病(COPD)等肺部基础疾病,手术耐受性均较低龄患者差。因此对高龄患者,因充分做好术前准备,加强术后管理,减少 ARDS 的发生。本研究也显示大量输血也是 ARDS 发生的危险因素,目前认为可能的原因是与输血相关的急性肺损伤(transfusion related acute lung injury, TRALI)有关。大量输血导致供血者和受血者发生抗原-抗体反应并形成免疫复合物,使中性粒细胞在肺内聚集释放各种细胞因子和酶,导致肺毛

细血管内皮损伤。目前认为人白细胞抗体^[7]、人中性粒细胞抗体^[8-9]等可导致 TRALI。因此术中应彻底止血、改善 CPB 装置以减少血液破坏,从而降低 ARDS 的发生率。

右侧开胸行心脏瓣膜置换术在本研究中也 ARDS 发生的独立危险因素,右侧开胸术中需打开胸膜,导致肺泡塌陷,使肺泡表面活性物质丢失,造成肺泡持续性的塌陷,增加术后肺内分流,而上述这些因素均是导致 ARDS 发生的原因^[10]。且右侧开胸行心脏瓣膜置换术会影响术后呼吸功能和增加术后疼痛评分^[11],导致患者咳嗽、咳痰困难,使肺不张和肺部感染发生概率增加,从而导致患者 ARDS 发生。

本研究中长期 CPB 是发生 ARDS 的不利因素,ARDS 组 CPB 时间明显长于非 ARDS 组。CPB 可导致血液破坏,组织缺血再灌注引起全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和肺缺血再灌注损伤(lung ischemia reperfusion injury, LIRI)^[12-13]。而 SIRS 和 LIRI 是引起 ARDS 的主要原因。主要通过补体激活途径和炎症细胞因子释放途径导致 CPB 肺损伤^[14]。因此长时间 CPB 可能也是 ARDS 发生的原因之一。

本研究中既往心脏手术史也 ARDS 发生的独立危险因素,严骏^[15]通过同期对比再次行心脏瓣膜手术与首次行心脏瓣膜手术的研究发现,再次行瓣膜心脏手术 ARDS 的发生率明显增高($P<0.05$)^[17]。可能再次手术患者解剖结构改变和黏连导致 CPB 时间和

主动脉阻断时间延长,长时间的 CBP 会加重肺损伤,从而导致 ARDS。

本研究中 ARDS 组术后 ICU 滞留时间、术后机械通气时间、院内病死率明显高于非 ARDS 组($P < 0.05$)。但仍然缺乏特效的治疗方式。因此密切监测术后血气分析,早期干预术前、术中、术后这些因素对降低心脏瓣膜置换术后 ARDS 的发生至关重要。

综上所述,CBP 心脏瓣膜置换术后 ARDS 是较常见、病死率较高的严重术后并发症,会增加 ICU 滞留时间、气管插管时间和病死率。因此术前需充分评估其危险因素,术后应积极处理降低 ARDS 的发生率^[16]。对 ARDS 患者及时地行保护性肺通气、限制性液体输入、加强呼吸道管理、适当使用抗菌药物、纠正低氧血症可降低患者病死率^[17],促进患者康复。

参考文献

- [1] RANIERI V W, RUBENFELD G D. ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome the berlin definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [2] CHEN S W, CHANG C H, CHU P H, et al. Risk factor analysis of postoperative acute respiratory distress syndrome in valvular heart surgery[J]. Crit Care, 2016, 31(1): 139-143.
- [3] NAUGHTON P A, PARK M S, MORASCH M D, et al. Emergent repair of acute thoracic aortic catastrophes: a comparative analysis[J]. Arch Surg, 2012, 147(2): 243-249.
- [4] FAN E, BRODIE D, SLUTSKY A S. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment[J]. JAMA, 2018, 319(7): 698-710.
- [5] CHEN S W, CHANG C H, CHU P H, et al. Risk factor analysis of postoperative acute respiratory distress syndrome in valvular heart surgery[J]. J Crit Care, 2016, 31(1): 139-143.
- [6] STEPHENS R S, SHAH A S, WHITMAN G J. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2013, 95(3): 1122-1129.
- [7] SILLIMAN C C, BERCOVITZ R S, KHAN S Y, et al. Antibodies to the HLA-A2 antigen prime neutrophils and serve as the second event in an in vitro model of transfusion-related acute lung injury[J]. Vox Sang, 2014, 107(1): 76-82.
- [8] BERTHOLD T, SCHUBERT N, MUSCHTER S, et al. HNA antibody-mediated neutrophil aggregation is dependent on serine protease activity[J]. Vox Sang, 2015, 109(4): 366-374.
- [9] THOMAS G M, CARBO C, CURTIS B R, et al. Extracellular DNA traps are associated with the pathogenesis of TRALI in humans and mice[J]. Blood, 2012, 119(26): 6335-6343.
- [10] 潘蔚, 刘军生, 刘润生. 等. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征致肺水肿的病理生理研究进展[J]. 解放军预防医学杂志, 2016, 34(4): 576-579.
- [11] OZ B S, IYEM H, AKAY H T, et al. Preservation of pleural integrity during coronary artery bypass surgery affects respiratory functions and postoperative pain: a prospective study[J]. Can Respir J, 2016, 13(3): 145-149.
- [12] CAPUTO M, MOKHTARI A, MICELI A, et al. Controlled reoxygenation during cardiopulmonary bypass decreases markers of organ damage, inflammation, and oxidative stress in single-ventricle patients undergoing pediatric heart surgery[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 148(3): 792-801.
- [13] KOROTCOVA L, KUMAR S, AGEMATSU K, et al. Prolonged white matter inflammation after cardiopulmonary bypass and circulatory arrest in a juvenile porcine model[J]. Ann Thorac Surg, 2015, 100(3): 1030-1037.
- [14] STEPHENS R S, SHAH A S, WHITMAN G J, et al. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2013, 95: 1122-1129.
- [15] 严峻. 心脏瓣膜病再次或多次手术 102 例的临床资料分析[D]. 福州: 福建医科大学, 2016.
- [16] FESTIC E, KOR DJ, GAJIC O. Prevention of acute respiratory distress syndrome[J]. Curr Opin Crit Care, 2015, 21(1): 82-90.
- [17] SERPA NETO A, CARDOSO S O, MANETTA J A, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis[J]. JAMA, 2012, 308(16): 1651-1659.