

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.15.009

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210422.1042.002.html>(2021-04-22)

血管加压素与心脏手术预后的相关性研究^{*}

李明辉,王晓伟,李京杭[△]

(南京医科大学第一附属医院心脏大血管外科,南京 210029)

[摘要] **目的** 探讨使用血管加压素对心血管外科术后患者预后的影响。**方法** 回顾性分析重症患者数据库(MIMIC-Ⅲ)中心血管外科术后患者的临床资料,采用 COX 回归分析心血管外科术后使用血管加压素对患者预后的影响,结局指标为 30 d 全因死亡率、1 年全因死亡率及长期全因死亡率。**结果** 该研究共纳入 6 824 例心血管外科手术患者,其中使用血管加压素的患者有 364 例,其 30 d 全因死亡率、1 年全因死亡率及长期全因死亡率均明显高于未使用血管加压素的患者($P<0.001$)。COX 回归分析显示,血管加压素的使用与心血管外科术后 30 d 全因死亡率[$HR=7.229,95\%CI(4.351,12.023),P<0.001$]、1 年全因死亡率[$HR=3.322,95\%CI(2.379,4.637),P<0.001$]及长期全因死亡率[$HR=2.457,95\%CI(1.932,3.141),P<0.001$]的增加明显相关。**结论** 血管加压素的使用可明显增加心血管外科术后患者的死亡风险。

[关键词] 心脏手术;血管加压素;危险因素;死亡率

[中图法分类号] R654.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)15-2560-04

Study on correlation between vasopressin and prognosis of cardiac surgery^{*}

LI Minghui, WANG Xiaowei, LI Jinghang[△]

(Department of Cardiovascular Surgery, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of vasopressin on the postoperative prognosis of the patients with cardiovascular surgery. **Methods** The clinical data of the postoperative patients with cardiovascular surgery in the critical illness patients database (MIMIC-Ⅲ) were retrospectively analyzed. The COX regression analysis was used to analyze the effect of vasopressin on the patient's prognosis after cardiovascular surgery. The outcome indicators were 30 d, 1-year and long-term all-cause mortalities. **Results** A total of 6 824 patients with cardiovascular surgery were included in this study. Among them, 364 cases used vasopressin. The 30 d, 1-year and long-term all-cause mortalities of the patients treated with vasopressin were significantly higher than those without vasopressin use ($P<0.001$). The COX regression analysis showed that the vasopressin use was significantly associated with the increase of 30 d all-cause mortality [$HR=7.229,95\%CI(4.351,12.023),P<0.001$], 1-year all-cause mortality [$HR=3.322,95\%CI(2.379,4.637),P<0.001$] and long-term all-cause mortality [$HR=2.457,95\%CI(1.932,3.141),P<0.001$] in the patients with cardiovascular surgery. **Conclusion** The vasopressin use can significantly increase the risk of death in postoperative patients with cardiovascular surgery.

[Key words] cardiac surgery; vasopressin; risk factors; mortality

心血管外科手术是目前心脏瓣膜疾病、复杂冠心病及复杂先天性心脏病的主要治疗方式。在心脏体外循环术过程中,手术创伤及血液与体外循环管道表面接触引起的炎性因子激活可导致血管内皮功能障碍,导致血管麻痹。血管麻痹的主要表现为对升压药

物反应不敏感的低血压^[1]。目前发现血浆血管加压素水平降低是体外循环术后血管麻痹的重要病理生理特征^[2],静脉应用血管加压素类药物,如垂体后叶素及特利加压素,可以改善血管张力,降低儿茶酚胺类升压药的使用剂量,升高动脉压,并缩短平均动脉

^{*} 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81773445)。 作者简介:李明辉(1986—),主治医师,博士,主要从事心脏外科术后并发症及其干预措施研究。 [△] 通信作者, E-mail: lijinghangn0@163.com。

压达到目标的时间^[3]。但是,目前关于血管加压素对心血管术后患者预后的影响仍不清楚,本研究通过大样本回顾性研究探讨血管加压素对心血管术后患者死亡率的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究所有数据均来源于 MIMIC-Ⅲ (Medical Information Mart for Intensive Care-Ⅲ) 数据库。MIMIC-Ⅲ是美国贝斯以色列女执事医疗中心 (Beth Israel Deaconess Medical Center, BIDMC) 的重症患者数据库,它包含了 5 万多名重症患者详细的医疗信息。主要的信息有患者的人口学信息、疾病诊断、实验室检查结果、生存信息、医疗干预信息、生命体征等。MIMIC-Ⅲ数据库的优点有数据全面、样本量大、信息准确可靠,且经过严格的去隐私处理^[4-5]。本研究提取了 6 824 例心血管外科手术患者的基本信息及临床资料。本研究经过贝斯以色列女执事医疗中心及麻省理工学院 (Massachusetts Institute of Technology, MIT) 机构审查委员会的伦理审核批准 (Record ID:37938207)。

1.2 方法

利用 PostgreSQL9.6 软件提取所有心血管外科手术患者的如下信息:性别、年龄、死亡时间、入院时间、体重指数 (BMI)、合并症 (慢性肺心病、高血压、慢性心功能不全、糖尿病、慢性肾功能不全、肝脏疾病)、实验室检查 (白细胞、血小板、血红蛋白、肌酐、血糖、乳酸)、心率、平均动脉压、序贯器官衰竭评估 (SOFA) 评分及全身炎症反应综合征 (SIRS) 评分。患者的结局指标有 30 d 死亡率、1 年死亡率及长期死亡率。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 统计软件对数据进行处理和分析。连续性变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示并使用 t 检验进行组间比较;分类变量以频数和百分比表示并使用 χ^2 检验进行组间比较。采用 COX 多因素回归评估血管加压素对心血管外科手术患者的死亡风险,结果以 HR 及其 95% CI 表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究对象的基本特征

本研究共纳入 6 824 例心血管外科手术患者,其中使用血管加压素的患者有 364 例 (血管加压素组),未使用血管加压素的患者 6 460 例 (非血管加压素组)。与非血管加压素组比较,血管加压素组心血管外科手术患者有较高的年龄、白细胞计数、肌酐、乳酸、血糖水平、SOFA 评分,较高的慢性心功能不全、肾功能不全发病率,较低的红细胞计数、平均动脉压,较快的心率,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);血管加

压素组患者高血压发病率明显低于非血管加压素组患者 ($P < 0.05$);血管加压素组患者 30 d 全因死亡率 (17.3% vs. 1.0%)、1 年全因死亡率 (26.9% vs. 3.8%)、长期死亡率 (37.6% vs. 15.1%) 均明显高于非血管加压素组 ($P < 0.05$);两组患者其他指标比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 研究对象的基本特征

项目	非血管加压素组 (<i>n</i> =6 460)	血管加压素组 (<i>n</i> =364)	<i>P</i>
人口学资料			
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	67.0 $\pm$ 12.2	68.1 $\pm$ 13.4	0.009
年龄大于 60 岁[<i>n</i> (%)]	4 692(72.6)	278(76.4)	0.128
性别,男性	4 474(69.2)	259(71.2)	0.476
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	28.6 $\pm$ 5.8	28.6 $\pm$ 6.2	0.661
BMI $\geq$ 28[<i>n</i> (%)]	2 957(45.8)	177(48.6)	0.664
实验室检查			
白细胞($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$ /L)	14.6 $\pm$ 5.9	16.6 $\pm$ 7.5	<0.001
肌酐($\bar{x} \pm s$, mg/dL)	1.1 $\pm$ 0.9	1.7 $\pm$ 1.9	<0.001
血糖($\bar{x} \pm s$, mg/dL)	188.7 $\pm$ 63.2	209.4 $\pm$ 72.7	<0.001
红细胞($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$ /L)	12.6 $\pm$ 1.6	12.2 $\pm$ 1.6	<0.001
乳酸($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.9 $\pm$ 1.5	5.1 $\pm$ 3.5	<0.001
血小板($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$ /L)	202.0 $\pm$ 72.1	210.0 $\pm$ 86.8	0.448
重症评分			
SOFA 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	4.7 $\pm$ 2.5	7.5 $\pm$ 3.4	<0.001
SIRS 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	2.9 $\pm$ 1.0	2.9 $\pm$ 0.9	0.823
合并症			
高血压[<i>n</i> (%)]	4 598(71.2)	222(61.0)	<0.001
糖尿病[<i>n</i> (%)]	2 129(33.0)	123(33.8)	0.711
慢性心功能不全[<i>n</i> (%)]	1 760(27.2)	231(63.5)	<0.001
慢性肺心病[<i>n</i> (%)]	953(14.8)	65(17.8)	0.112
肾功能不全[<i>n</i> (%)]	556(8.6)	84(23.1)	<0.001
肝脏疾病[<i>n</i> (%)]	130(2.0)	13(3.6)	0.565
生命体征			
平均动脉压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	74.7 $\pm$ 6.5	72.2 $\pm$ 8.0	<0.001
心率($\bar{x} \pm s$, 次/分钟)	84.5 $\pm$ 9.8	88.4 $\pm$ 12.3	<0.001
结局指标			
30 d 全因死亡率[<i>n</i> (%)]	66(1.0)	63(17.3)	<0.001
1 年全因死亡率[<i>n</i> (%)]	249(3.8)	98(26.9)	<0.001
长期全因死亡率[<i>n</i> (%)]	973(15.1)	137(37.6)	<0.001

2.2 血管加压素与心血管外科手术患者预后的相关性

COX 回归分析发现,血管加压素的使用与心血管术后 30 d 全因死亡率 ($HR = 7.229$, 95% CI : 4.351~12.023, $P < 0.001$)、1 年全因死亡率 ($HR = 3.322$, 95% CI : 2.379~4.637, $P < 0.001$) 及长期全

因死亡率($HR=2.457,95\%CI:1.932\sim3.141,P<0.001$)升高明显相关,见表 2~4。

表 2 与心血管外科手术患者 30 d 全因死亡率
相关的因素分析

项目	HR	95%CI	P
血糖	1.004	1.002~1.006	<0.001
乳酸	1.133	1.076~1.188	<0.001
慢性心功能不全	1.651	1.052~2.630	0.030
使用血管加压素	7.229	4.351~12.023	<0.001

表 3 与心血管外科手术患者 1 年全因死亡率
相关的因素分析

项目	HR	95%CI	P
年龄	1.041	1.034~1.053	<0.001
肌酐	1.244	1.171~1.319	<0.001
乳酸	1.159	1.123~1.204	<0.001
高血压	0.664	0.494~0.891	0.007
慢性肺心病	1.868	1.372~2.554	<0.001
慢性心功能不全	1.697	1.269~2.270	<0.001
使用血管加压素	3.322	2.379~4.637	<0.001

表 4 与心血管外科手术患者长期全因死亡率
相关的因素分析

项目	HR	95%CI	P
年龄	1.044	1.038~1.047	<0.001
肌酐	1.129	1.060~1.202	<0.001
血糖	1.002	1.002~1.0031	0.012
血红蛋白	0.918	0.855~0.976	0.013
乳酸	1.107	1.061~1.152	<0.001
高血压	0.693	0.573~0.851	<0.001
慢性肺心病	1.898	1.541~2.342	<0.001
慢性心功能不全	1.545	1.266~1.881	<0.001
慢性肾功能不全	1.340	1.039~1.717	0.023
使用血管加压素	2.457	1.932~3.141	<0.001

3 讨 论

心血管外科术后常伴有低血压状态,主要原因有低心排综合征及血管张力不足。术后早期通常需要使用一定时间的升压药及强心药来维持足够的动脉血压,以保障术后早期主要器官的有效灌注,帮助机体度过体外循环导致的急性循环衰竭^[6]。儿茶酚胺类药物如肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺及多巴酚丁胺,是目前使用最广泛的一线血管活性药物^[7-8]。但是不少心脏外科手术患者术后会合并严重的低血压,并且对儿茶酚胺类升压药治疗反应较差,目前临

床上将这类严重低血压状态称为血管麻痹综合征(vasoplegic syndrome,VS)^[9]。

VS 目前已是体外循环术后的一种严重并发症,有研究表明心脏术后 VS 总发生率在 10%左右,合并 VS 的患者死亡率高达 25%,VS 已成为体外循环术后患者的重要威胁^[10]。研究发现,血浆血管加压素水平降低是体外循环术后血管麻痹的重要病理生理特征^[2],静脉应用血管加压素类药物,如垂体后叶素及特利加压素,可以改善血管张力,降低儿茶酚胺类升压药的使用剂量,升高动脉压,并缩短平均动脉压达到目标的时间^[3,10]。MORALES 等^[11]关于血管加压素的随机对照试验发现,对存在 VS 高危因素的心脏手术患者,在体外循环前预防性泵入小剂量血管加压素可明显减少 VS 的发生,且对于已发生 VS 的患者也可明显减少去甲肾上腺素剂量。同时有研究报道,对并发顽固性低血压的心脏手术患者使用垂体后叶素治疗可缩短低血压持续时间^[12]。

目前对于血管加压素与心血管术后预后的高质量研究仍较少。2018 年 CHENG 等^[13]一项回顾性研究报道,血管加压素相比去甲肾上腺素并不增加心脏术后患者死亡率,但使用血管加压素的患者房颤及室性心律失常的发生率较高。而 HAJJAR 等^[14]进行的一项前瞻性双盲随机对照试验发现对于心脏术后 VS 患者,使用血管加压素的死亡率为 32%,使用去甲肾上腺素的死亡率为 49%,血管加压素组的死亡风险只有去甲肾上腺素组的 0.55 倍,提示对于 VS 患者血管加压素应作为首选的升压药。本研究通过分析 6 824 例心血管外科手术患者的临床资料发现,血管加压素的使用明显增加心脏外科术后的 0 d 全因死亡率($HR=7.229,95\%CI:4.351\sim12.023,P<0.001$)、1 年全因死亡率($HR=3.322,95\%CI:2.379\sim4.637,P<0.001$)及长期全因死亡率($HR=2.457,95\%CI:1.932\sim3.141,P<0.001$),提示使用血管加压素对心脏手术患者的短期、中期及长期预后的影响都是负面的。

研究报道,血管加压素的使用可能会增加内脏缺血的风险,且超过 0.04 U/min 的血管加压素持续静脉泵入将会明显增加心脏术后患者死亡率^[15]。本研究结果提示,对于心脏手术患者术后低血压的处理不能太依赖于使用血管加压素,应仔细评估患者的左右心功能、容量状态、血管阻力及手术相关因素,予恰当的治疗,盲目使用血管加压素可能会增加不良事件的发生率。

综上所述,本研究利用 MIMIC-Ⅲ 数据库对心脏外科手术患者进行大样本 COX 多因素回归分析发现,血管加压素的使用是影响心脏手术患者预后的独

立危险因素,可明显增加心脏手术患者 30 d、1 年及长期全因死亡率,提示对于心脏术后低血压患者是否应该使用血管加压素治疗,临床上应该进行科学的、谨慎的评估。

参考文献

- [1] 艾芬. 体外循环术后并发血管麻痹综合征的相关危险因素[J]. 医学分子生物学杂志, 2014, 37(3): 179-182.
- [2] LEE J K, ING C. Prothrombin complex concentrate and methylene blue for treatment of coagulopathy and vasoplegia in a pediatric heart transplant patient[J]. A A Case Rep, 2015, 6(5): 127-129.
- [3] PAPADOPOULOS G, SINTOU E, SIMINELA KIS S, et al. Perioperative infusion of low-dose of vasopressin for prevention and management of vasodilatory vasoplegic syndrome in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a double-blind randomized study[J]. J Cardiothorac Surg, 2010, 5: 17.
- [4] JOHNSON A E, POLLARD T J, SHEN L, et al. MIMIC-III, a freely accessible critical care database[J]. Sci Data, 2016, 3: 160035.
- [5] 李开源, 冯聪, 贾立静, 等. MIMIC 数据库在急诊医学临床研究过程中运用的思考[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(5): 494-496.
- [6] 中国医师协会心脏重症专家委员会. 低心排血量综合征中国专家共识[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(11): 933-944.
- [7] RHODES A, EVANS L E, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3): 304-377.
- [8] 唐轶珣, 祝益民. 2016 版脓毒症和脓毒性休克诊疗指南: 液体复苏和血管活性药物[J]. 实用休克杂志(中英文), 2017, 1(1): 53-56.
- [9] GOMES W J, EVORA P R. Vasoplegic syndrome after off-pump coronary artery bypass surgery: a rising threat[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2009, 35(6): 1116-1117.
- [10] 郭晓纲, 程卫平, 杨香平, 等. 非体外循环冠脉搭桥术后血管麻痹综合征[J]. 中国体外循环杂志, 2006, 4(1): 52-54.
- [11] MORALES D L, GARRIDO M J, MADIGAN J D, et al. A double-blind randomized trial: prophylactic vasopressin reduces hypotension after cardiopulmonary bypass[J]. Ann Thorac Surg, 2003, 75(3): 926-930.
- [12] 孙杰, 唐晓阳, 钱燕宁, 等. 心脏手术患者并发顽固性低血压时垂体后叶素治疗 4 例[J]. 中华麻醉学杂志, 2009, 29(4): 377-378.
- [13] CHENG Y, PAN T, GE M, et al. Evaluation of vasopressin for vasoplegic shock in patients with preoperative left ventricular dysfunction after cardiac surgery: a propensity-score analysis[J]. Shock, 2018, 50(5): 519-524.
- [14] HAJJAR L A, VINCENT J L, BARBOSA GOMES GALAS F R, et al. Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery: the VANCS randomized controlled trial[J]. Anesthesiology, 2017, 126(1): 85-93.
- [15] OROZCO VINASCO D M, TRIANA SCHOO-NEWOLFF C A, OROZCO VINASCO A C. Vasoplegic syndrome in cardiac surgery: definitions, pathophysiology, diagnostic approach and management[J]. Rev Esp Anest Reanim, 2019, 66(5): 277-287.

(收稿日期: 2020-11-18 修回日期: 2021-03-26)