DOI:10.16016/j.1000-5404.201906139

主动脉瘤腔内修复术后综合征的危险因素分析

练诗林[1],吴梦涛[2],胡文平[3],宋 超[3],陆清声[3] 200433 上海,海军军医大学:基础医学院[1],附属长海医院血管外科[3];250000 济南,山东大学第二医院血管外科[2]

[摘要] **目的** 探讨主动脉瘤腔内修复术(endovascular aneurysm repair, EVAR)后早期不良事件的危险因素。**方法** 通过对1997-2014年于我院就诊的2 193例主动脉瘤患者临床资料进行回顾性研究,运用多因素Logistic回归分析出现EVAR术后早期不良事件(early postoperative adverse events, EPAE)患者的围手术期血液学指标。**结果** 术后早期不良事件的发生率为20.8%。多因素Logistic回归分析结果显示,术后白细胞计数(*OR*=1.24, 95%*CI*:1.06-1.16,*P*=0.008)、血红蛋白水平(*OR*=0.87,95%*CI*:0.83-0.92, *P*<0.001)和血小板水平(*OR*=0.99,95%*CI*: 0.98-1.00,*P*=0.029)的优势比有统计学意义。**结论** 术后白细胞升高、血红蛋白下降和血小板下降是与EPAE相关的独立危险因素。

[关键词] 主动脉瘤腔内修复术;早期不良反应;危险因素
[中图法分类号] R181.32; R619; R654.3 [文献标志码] A

Post-endovascular aortic repair syndrome: risk factor analysis of endovascular aneurysm repair

LIAN Shilin[1], WU Mengtao[2], HU Wenping[3], SONG Chao[3], LU Qingsheng[3] [1] School of Basic Medicine, [3] Department of Vascular Surgery, Changhai Hospital, Navy Medical University, Shanghai, 200433; [2] Department of Vascular Surgery, Second Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong Province, 250000 China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the risk factors for early postoperative adverse events (EPAE) after endovascular aneurysm repair (EVAR). **Methods** A total of 2 193 cases of aortic aneurysm treated in Changhai Hospitaly from 1997 to 2014 were analyzed retrospectively. The perioperative hematological variables in relation to EPAE after EVAR were analyzed. **Results** The rate of EPAE was 20.8%. Multivariate analysis showed postoperative white cell count (*OR*=1.24, 95% *CI*: 1.06-1.16, *P*=0.08), hemoglobin level (*OR*=0.87, 95%*CI*: 0.83-0.92, *P*<0.01), and platelet level (*OR*=0.99, 95% *CI*: 0.98-1.00, *P*=0.029) to be independent factors associated with the EPAE. **Conclusion** Increased white cell count and decreased hemoglobin and platelet levels are independent risk factors for EPAE.

[**Key words**] endovascular aneurysm repair; early postoperative adverse events

Correspondingauthor:LU Qingsheng, E-mail: luqs@xueguan.net

主动脉瘤腔内修复术(endovascular aneurysm repair,EVAR)已逐步成为肾下型腹主动脉瘤治疗的标准方案,其在胸腹主动脉瘤及肾周型腹主动脉瘤中的应用也得到验证[1-3]。与开放手术类似,EVAR术后早期亦可出现以发热,白细胞及CRP升高为特征的全身炎症反应,被称为植入后综合征(post implantation syndrome,PIS)[4]。但在临床实践中,尽管EVAR术中失血量明显低于开放手术,但部分患者术后血红蛋白或血小板仍出现明显下降,且这种现象在动脉瘤直径较大、置入支架总长度较长的患者中更显著,而这部分

[通信作者] 陆清声, E-mail: luqs@xueguan.net

患者亦更容易出现心血管意外及凝血功能紊乱[5]等不良事件的发生。这可能与 EVAR 术后动脉瘤腔内血栓化过程中红细胞和血小板的持续消耗有关,但其临床特征仍不明确,也缺乏对其严重程度的分级评价。通过回顾性分析我中心 17 年主动脉瘤诊治经验,我们将这类 EVAR 术后早期以非失血性血红蛋白进行性下降,同时伴有血小板降低等凝血功能紊乱为主要表现的症候群称为主动脉腔内隔绝术后综合征(post-endovascular aortic repair syndrome,PERS)。现将相关经验报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 1997 年 1 月至 2014 年 12 月我院收治的 2 193 例主动脉瘤患者,同期获取主动脉 CTA 数据来自长海医院医学图像数据库。纳入标准:接受 EVAR 治疗的非破裂主动脉瘤患者,包括腹主动脉瘤(AAA),胸腹主动脉瘤(TAAA),胸主动脉瘤(TAA)或慢性 B 型主动脉夹层(C-TBAD)。排除标准:1)术前白细胞> 10×10^9/L; 2)急性主动脉夹层或主动脉瘤破裂; 3)血培养阳性; 4)确诊泌尿系统或切口感染; 5)大动脉炎,或自身免疫或结缔组织病; 6)恶性肿瘤; 7)血液系统疾病或术前消耗性凝血病; 8)肾功能不全透析; 9)移植物植入史; 10)在过去 3 个月内使用抗炎药,免疫抑制药或化疗药; 11)过去 1 个月内的主动脉创伤或手术; 12)EVAR 再次干预; 13)从 EVAR 转为开放手术; 14)明确死因,由于术中急性大出血; 15)严重缺乏临床数据。

1.2 方法

1.2.1 手术相关参数分析 本研究所纳入患者均接受 EVAR 手术,手术步骤根据患者动脉瘤形态、累及范围按标准方案或术前多学科会诊方案进行。获取相关手术参数进行统计分析,包括手术方式(微创或开放),麻醉方式(硬膜外,一般或局部浸润),术中补液类型(晶体液或胶体液),失血量,手术时间,造影剂使用量及其他辅助术式(人工血管移植物旁路、分支动脉栓塞)。其中微创手术定义为使用腹股沟小切口(<5 cm)或经股动脉穿刺进行 EVAR 手术。开放手术定义为腹膜外或经腹方法暴露髂动脉或腹主动脉进行 EVAR 治疗。同时记录术中使用移植物相关参数,包括移植物材料,移植物数量,移植物总长度等。

1.2.2 围手术期参数分析 获取并记录相关实验室检查数据,包括全血细胞计数、血液生化指标、及凝血指标,术前参数以手术前 1 d 的相关指标为准。术后参数定义为术后前 7 d 内的极值(最高值或最低值)。记录所有 EPAE,包括死亡,心血管事件(急性冠状动脉综合征,急性心力衰竭和心律失常),脑血管事件(短暂性脑缺血发作和中风),急性肾损伤,下肢动脉栓塞,截瘫,输血情况及主动脉周围渗出情况。

1.3 统计学分析

分类变量以百分比记录,连续变量记录为 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$,具体取决于变量分布。用 t 检验或秩和检验以及分类变量的 χ^2 或 *Fisher* 确切概率检验进行比较。单变量分析用于评估术后实验室检查指数对每位患者不良事件发生的影响。进行逐步多元逻辑回归分析以筛选预测不良事件的敏感变量,使用 0.10 的概率值作为输入变量的阈值。受试者操作特征曲线(ROC)分析用于确定术后实验室检查指标预测不良事件风险的能力。在术后所选变量的不同水平建立 EPAE 模型。使用 SAS 9.3(SAS Institute,Cary,North Carolina)进行统计学分析。

2 结果

2.1 一般情况

根据纳排标准,共纳入 1 064 例患者进行回顾性分析,共发生 EPAE 221 例(20.8%)。相关基线资料见表 1 所示。

2.2 相关因素分析

单因素回归分析确定 EPAE 相关危险因素(表 2)。EPAE 与以下因素密切相关:WBC(*OR*: 1.08; $P<0.001$),HGB(*OR*: 0.927; $P<0.001$),PLT(*OR*: 0.98; $P<0.001$),GLU(*OR*: 1.23; $P<0.001$),白蛋白(*OR*: 0.917; $P<0.001$)和前白蛋白(*OR*: 0.992; $P<0.001$),代谢或凝血障碍(纤维蛋白原、INR、APTT、PT $P<0.05$)。此外,EPAE 还与肝功能和肾功能受损有关,如总胆红素,乳酸脱氢酶,丙氨酸氨基转移酶,天冬氨酸氨基转移酶和肌酐的变化所示。

多因素分析发现,WBC(*OR*: 1.24; $P=0.008$),HGB(*OR*: 0.87; $P<0.001$)和 PLT(*OR*: 0.99; $P=0.029$)是 EPAE 相关独立危险因素(表 3)。

表 1 主动脉瘤患者临床及手术相关资料

[$\bar{x}\pm s$,例(%), $M(P_{25},P_{75})$]

变量	发生不良事件(n=221)	未发生不良事件(n=843)
基线特征		
年龄	68.5±13.1	64.6±13.1[a]
女性比例	35 (15.8)	129 (15.3)
BMI/ kg.m^{-2}	24.0±3.5	23.9±3.6
当前吸烟	69 (31.2)	261 (31.0)
脑血管疾病	25 (11.3)	66 (7.8)
冠心病	40 (18.1)	110 (13.0)
心律失常	14 (6.3)	25 (3.0)
COPD	21 (9.5)	47 (5.6)[b]
糖尿病	21 (9.5)	79 (9.4)
慢性肾病	16 (7.2)	16 (1.9)[a]
下肢动脉硬化	12 (5.4)	16 (1.9)[b]
肝脏病	4 (1.8)	4 (0.5)[b]
高血压	148 (67.0)	558 (66.2)
ASA 分级[c]		
Ⅰ	5 (2.3)	21 (2.6)
Ⅱ	87 (39.4)	449 (56.1)
Ⅲ	107 (48.4)	285 (35.6)
Ⅳ	20 (9.0)	46 (5.7)
Ⅴ	2 (0.9)	0 (0.0)
病例类型[c]		
B 型主动脉夹层	61 (27.6)	323 (38.3)
胸主动脉瘤	23 (10.4)	61 (7.2)
胸腹主动脉瘤	12 (5.4)	16 (1.9)
腹主动脉瘤	125 (56.6)	443 (52.6)
麻醉[c]		
硬膜外	72 (32.7)	456 (57.1)
一般	142 (64.5)	322 (40.3)
局部浸润	6 (2.7)	21 (2.6)
围手术期特征		
材料性质[c]		
聚酯纤维	207 (95.4)	680 (85.0)
聚四氟乙烯	10 (4.6)	120 (15.0)
入路,人数[c]		
经股动脉	197 (89.1)	815 (96.7)
经腹主动脉	24 (10.9)	28 (3.3)
晶体液/mL	1 783.3±850.2	1 398.8±610.5[a]
胶体液/mL	801.1±443.6	610.6±285.2[a]
失血量/mL	300.0 (100.0, 500.0)	100.0 (50.0, 170.0)[a]
手术时长/min	217.6±115.8	125.8±55.7[a]
造影剂剂量/ mL	212.8±97.2	170.6±82.7[a]
人工血管旁路	24 (10.9)	22 (2.6)[a]
辅助栓塞	22 (10.0)	48 (5.7)[b]
主动脉覆膜支架数量	1.6±0.9	1.3±0.5[a]
分支动脉覆膜支架数量	1.9±1.0	1.7±0.8[b]
主动脉支架数量	1.7±1.3	1.5±0.7
分支动脉支架数量	1.7±1.0	1.4±0.6[b]
支架与覆膜支架总数	3.4±2.0	2.6±1.3[a]

a: P<0.001,b: P<0.05, 与发生不良事件患者比较;
c: P<0.01, 组间比较

表 2 主动脉瘤患者术后不良事件发生的实验室指标单因素分析结果

指标	统计数据[n=1 064, $\bar{x}\pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$]	*OR*	95%*CI*
体温/℃	37.67±0.56	1.37[a]	0.787-2.39
白细胞计数/×10^9·L^{-1}	12.66±3.94	1.08[b]	1.04-1.13
血红蛋白/g·L^{-1}	107.01±19.11	0.927[b]	0.916-0.938
血小板/×10^9·L^{-1}	141.06±59.59	0.98[b]	0.976-0.983
白蛋白/g·L^{-1}	33.89±4.11	0.917[b]	0.88-0.956
前白蛋白/g·L^{-1}	175.36±55.10	0.992[b]	0.989-0.996
血糖/mmol·L^{-1}	8.24±2.65	1.23[b]	1.16-1.30
尿素氮/mmol·L^{-1}	7.50±4.10	1.21[b]	1.16-1.27
肌酐/μmol·L^{-1}	108.25±90.39	1.01[b]	1.00-1.01
丙氨酸转氨酶/U·L^{-1}	32.23±80.85	1.00[c]	1.00-1.01
天冬氨酸转氨酶/U·L^{-1}	26.0 (18.0, 40.0)	1.02[b]	1.01-1.03
乳酸脱氢酶/U·L^{-1}	276.0 (215.5, 373.5)	1.01[b]	1.01-1.01
总胆红素/μmol·L^{-1}	14.91±8.25	1.03[d]	1.01-1.05
纤维蛋白原/g·L^{-1}	4.13±1.99	0.872[e]	0.766-0.992
活化部分凝血活酶时间/s	48.75±27.98	1.01[f]	1.01-1.02
前凝血酶原时间/s	15.04±9.71	1.31[b]	1.13-1.51
凝血酶原时间/s	18.1 (16.2, 21.4)	1.01[d]	1.00-1.02
国际标准化比率	1.18±0.46	24.84[b]	5.19-118.9

a: P=0.265, b: P<0.001, c: P=0.009, d: P=0.004, e: P=0.038, f: P=0.002

表 3 主动脉瘤患者术后不良事件发生的多因素 Logistic 回归分析结果

变量	发生不良事件(n=221)	未发生无不良事件(n=843)	*OR*	95%*CI*
白细胞计数/×10^9·L^{-1}	13.66±4.40	12.36±3.75	1.24[a]	1.06-1.16
血红蛋白/g·L^{-1}	90.37±18.78	112.00±16.18	0.87[b]	0.83-0.92
血小板/×10^9·L^{-1}	102.83±52.01	152.56±56.89	0.99[c]	0.98-1.00
白蛋白/g·L^{-1}	32.81±5.00	34.26±3.69		
前白蛋白/g·L^{-1}	158.48±52.69	180.56±54.83		
血糖/mmol·L^{-1}	9.46±2.84	7.87±2.48	1.29[d]	0.97-1.73

a: P=0.008, b: P<0.001, c: P=0.029, d: P=0.084

3 讨论

自 1991 年 PARODI 首次报道[6]以来,EVAR 逐渐发展成为主动脉瘤治疗的一线治疗方案。尽管与开放手术相比,EVAR 围手术期并发症发生率明显降低,但在术后早期仍有部分患者出现非失血性血红蛋白下降及凝血功能紊乱,从而可能诱发心肺功能异常,进而导致严重影响患者生命安全及生活质量的不良事件发生[7-9],这可能与 EVAR 术后动脉瘤腔内血栓化过程中红细胞和血小板的持续消耗有关,但这一现象是否与 EPAE 存在相关性尚不明确,也缺乏基于血液学指标变化的预警机制。我们提出以 PERS(post-endovascular aortic repair syndrome,主动脉腔内隔绝术

后综合征)定义这种以非失血性血红蛋白进行性下降,同时伴有血小板降低等凝血功能紊乱为主要表现的症候群,并通过回顾性分析,将其作为 EVAR 术后早期并发症的一种新型风险预测模型。

有研究认为,EVAR 术后患者 IL-6,CRP,WBC 和体温显著增加,提示 PIS 的主要表现是全身炎症反应[4,8,10-11]。因此,可采用全身炎症反应综合征(SIRS)标准诊断 PIS[7-8]。有研究证实,过度炎症反应可能影响 EVAR 术后早期不良事件的发生[7,9]。

我们的研究显示,EVAR 术后,HGB 或 PLT 水平降低和凝血功能异常、代谢紊乱与全身性炎症反应同时发生[12-14]。这可能是由于外科手术操作对血管或周围组织的损伤,支架移植物对血管内膜的刺激,或主动脉瘤腔内血栓形成而引起[8,15-16]。从而产生的大量炎症因子促进凝血因子,HGB 和 PLT 等血液成分的消耗[17-20],但这些病理改变并不能通过炎症反应或 SIRS 进行解释。同时,术后 CTA 检查显示支架周围动脉瘤腔内未见造影剂显影,动脉瘤周围也无造影剂渗出,这也表明 EVAR 术后血液成分的急剧变化不是由主动脉瘤破裂引起的。由于这些病理变化不能在短时间内得到自我修复,从而导致由于贫血和凝血功能障碍引起的一系列心血管事件发生风险升高。

目前没有关于 EPAE 与 PERS 之间相关性的报道。ARNAOUTOGLOU 等[7]提出 PIS 可能引起术后早期心血管事件,导致再入院发生率高,并强调 EVAR 术后早期随访的重要性。我们的研究证实 PERS 与 EPAE 的发生显著相关。因此,评估 PERS 的严重程度可以有效预测 EVAR 术后的早期恢复情况,并为术后随访提供帮助。我们将 PERS 分为 4 个临床等级,包括正常,轻度,中度和重度。轻度的可以继续观察。中度或重度 PERS 可能需要抗炎药物来控制 GLU,严重者则需要进行密切监护以及输血治疗。

PERS 是以非失血性血红蛋白进行性下降,同时伴有血小板降低等凝血功能紊乱为特征的 EVAR 术后特征性病理生理改变。可以通过进一步分析 PERS 的危险因素,建立 EVAR 术后早期预警机制。

参考文献:

[1] PARAVASTU S C, JAYARAJASINGAM R, COTTAM R, *et al*. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014(1): CD004178. DOI: 10.1002/14651858.CD004178.pub2.

[2] PARSA C J, WILLIAMS J B, BHATTACHARYA S D, *et al*. Midterm results with thoracic endovascular aortic repair for chronic type B aortic dissection with associated aneurysm [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 141(2): 322-327. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.10.043.

[3] MASTRACCI T M, EAGLETON M J, KURAMOCHI Y, *et al*. Twelve-year results of fenestratedendografts for juxtarenal and group IV thoracoabdominal aneurysms [J]. J Vasc Surg, 2015, 61(2): 355-364. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.09.068.

[4] BLUM U, VOSHAGE G, LAMMER J, *et al*. Endoluminal stent-grafts for infrarenal abdominal aortic aneurysms[J]. N Engl J Med, 1997, 336(1): 13-20. DOI: 10.1056/NEJM199701023360103.

[5] CHANG C K, CHUTER T A, NIEMANN C U, *et al*. Systemic inflammation, coagulopathy, and acute renal insufficiency following endovascular thoracoabdominal aortic aneurysm repair[J]. J Vasc Surg, 2009, 49(5): 1140-1146. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.11.102.

[6] PARODI J C, PALMAZ J C, BARONE H D. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms [J]. Ann Vasc Surg, 1991, 5(6): 491-499. DOI: 10.1007/BF02015271.

[7] ARNAOUTOGLOU E, KOUVELOS G, MILIONIS H, *et al*. Post-implantation syndrome following endovascular abdominal aortic aneurysm repair: preliminary data[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011, 12(4): 609-614. DOI: 10.1510/icvts.2010.256784.

[8] ARNAOUTOGLOU E, KOUVELOS G, PAPA N, *et al*. Prospective evaluation of postimplantation syndrome evolution on patient outcomes after endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm[J]. J Vasc Surg, 2016, 63(5): 1248-1255. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.11.043.

[9] ARNAOUTOGLOU E, KOUVELOS G, PAPA N, *et al*. Prospective evaluation of post-implantation inflammatory response after EVAR for AAA: influence on patients' 30 day outcome [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2015, 49(2): 175-183. DOI: 10.1016/j.ejvs.2014.12.006.

[10] KAKISIS J D, MOULAKAKIS K G, ANTONOPOULOS C N, *et al*. Volume of new-onset thrombus is associated with the development ofpostimplantation syndrome after endovascular aneurysm repair[J]. J Vasc Surg, 2014, 60(5): 1140-1145. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.05.041.

[11] HOSHINA K, HOSAKA A, TAKAYAMA T, *et al*. Outcomes after open surgery and endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm in patients with massive neck atheroma[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2012, 43(3): 257-261. DOI: 10.1016/j.ejvs.2011.11.023.

[12] SHIMAZAKI T, ISHIMARU S, KAWAGUCHI S, *et al*.

Blood coagulation and fibrinolytic response after endovascular stent grafting of thoracic aorta[J]. J Vasc Surg, 2003, 37(6): 1213-1218. DOI: 10.1016/s0741-5214(02)75323-8.

[13] MONACO M, DI TOMMASO L, STASSANO P, *et al*. Impact of blood coagulation and fibrinolytic system changes on early and mid term clinical outcome in patients undergoing stent endografting surgery[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2006, 5(6): 724-728. DOI: 10.1510/icvts.2006.136507.

[14] ABDELHAMID M F, DAVIES R S, VOHRA R K, *et al*. Effect of endovascular and open abdominal aortic aneurysm repair on thrombin generation and fibrinolysis[J]. J Vasc Surg, 2013, 57(1): 103-107. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.07.024.

[15] KWON H, KO G Y, KIM M J, *et al*. Effects of postimplantation systemic inflammatory response on long-term clinical outcomes after endovascular aneurysm repair of an abdominal aortic aneurysm[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(32): e4532. DOI: 10.1097/MD.0000000000004532.

[16] CROSS K S, BOUCHIER-HAYES D, LEAHY A L. Consumptive coagulopathy following endovascular stent repair of abdominal aortic aneurysm[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2000, 19(1): 94-95. DOI: 10.1053/ejvs.1999.0970.

[17] ARNAOUTOGLOU E, PAPAS N, MILIONIS H, *et al*. Post-implantation syndrome after endovascular repair of aortic aneurysms: need for postdischarge surveillance[J]. Interac Cardiovasc Thoracic Surg, 2010, 11(4): 449-454.

[18] AHO P S, NIEMI T, PIILONEN A, *et al*. Interplay between coagulation and inflammation in open and endovascular abdominal aortic aneurysm repair: impact of intraaneurysmal thrombus[J]. Scand J Surg, 2007, 96(3): 229-235. DOI: 10.1177/145749690709600308.

[19] NESSVI OTTERHAG S, GOTTSÄTER A, ACOSTA S, *et al*. Inflammatory mediators after endovascular aortic aneurysm repair[J]. Cytokine, 2014, 70(2): 151-155. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.07.256.

[20] DIEHM N, BENENATI J F, BECKER G J, *et al*. Anemia is associated with abdominal aortic aneurysm (AAA) size and decreased long-term survival after endovascular AAA repair[J]. J Vasc Surg, 2007, 46(4): 676-681. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.06.027.

(收稿:2019-06-19;修回:2019-10-17)

(编辑 邓强庭)