DOI:10.16016/j.1000-5404.202009112

主动脉瓣二叶畸形行主动脉瓣置换术后疗效的中期随访研究——基于倾向性评分匹配法分析

刘凌超,唐富琴,李烜波,徐 博,刘宸铖,肖颖彬,王 咏 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院全军心血管外科研究所

[**摘要**] **目的** 探讨主动脉瓣二叶畸形(bicuspid aortic valve, BAV)与三叶主动脉瓣(tricuspid aortic valve, TAV)患者行主动脉瓣机械瓣置换(aortic valve replacement, AVR)术后中期疗效差异及影响因素。**方法** 回顾性分析2014年1月至2019年6月在陆军军医大学第二附属医院行AVR的245例患者临床资料,分为两组:TAV组,158例;BAV组,87例,其中0型Ap 15例,0型Lat 21例,1型45例,2型6例。采用1∶1倾向性评分匹配法(propensity score matching method, PSM)筛选匹配队列并比较术中、围手术期及随访结局。多因素Logistic回归分析用于评估影响升主动脉继续扩张的因素。**结果** PSM筛选出了69对匹配队列并平衡了两组之间的基线差异($P>0.05$)。两组患者的术中及围手术期结局差异均无统计学意义。在45个月中位随访期间,两组升主动脉直径、主动脉窦部直径及其变化情况、主动脉不良事件发生率、人工瓣膜的功能状态及心功能分级差异均无统计学意义,而BAV组升主动脉变化差值、年变化率以及升主动脉继续扩张人数的比例均显著高于TAV组($P=0.016$、0.010、0.041)。PSM队列经多因素Logistic回归分析显示,BAV分类($OR=3.296$,95% CI: 1.473~7.372)、主动脉瓣单纯反流($OR=6.491$,95% CI: 2.691~15.657)及主动脉瓣狭窄伴反流($OR=8.233$,95% CI: 2.565~26.429)与AVR术后升主动脉继续扩张存在独立正相关。进一步在PSM队列中筛选出BAV队列,多因素Logistic回归分析显示,1型BAV分型($OR=10.378$,95% CI: 1.587~67.853)、吸烟史($OR=4.959$, 95% CI: 1.158~21.231)以及主动脉瓣单纯反流($OR=8.070$, 95% CI: 1.729~37.674)与AVR术后升主动脉继续扩张存在独立正相关。**结论** BAV相较于TAV患者在AVR置换术后更容易发生升主动脉的继续扩张。1型BAV分型、吸烟史及主动脉瓣反流是BAV患者AVR术后升主动脉继续扩张的独立危险因素。

[**关键词**] 主动脉瓣二叶畸形;主动脉瓣置换术;危险因素;倾向性评分匹配
[**中图法分类号**] R181.23; R542.52; R654.2 [**文献标志码**] A

Efficacy of aortic valve replacement for bicuspid aortic valve: a medium-term follow-up study based on propensity score matching analysis

LIU Lingchao, TANG Fuqin, LI Tianbo, XU Bo, LIU Chencheng, XIAO Yingbin, WANG Yong PLA Institute of Cardiovascular Surgery, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the differences and factors influencing the medium-term outcomes of aortic valve replacement (AVR) between bicuspid aortic valve (BAV) and tricuspid aortic valve (TAV) patients. **Methods** A total of 245 patients who underwent AVR in our hospital from January 2014 to June 2019 and met our inclusion criteria were retrospectively recruited in this study, and were divided into

[**基金项目**] 重庆市社会事业与民生保障科技创新专项(CSTC2015shmszx120088)
[**通信作者**] 王 咏,E-mail: wy003236@163.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

TAV group ($n=158$) and BAV group ($n=87$), including 15 cases of type 0 Ap, 21 cases of type 0 Lat, 45 cases of type 1, and 6 cases of type 2. The 1∶1 propensity score matching method (PSM) was used to screen the matching cohort, and the intraoperative, perioperative and follow-up outcomes were compared. Multivariate Logistic regression analysis was performed to evaluate the factors affecting the continued dilation of the ascending aorta. **Results** After PSM, 69 pairs of matching cohorts were selected and the baseline data of the 2 groups were basically balanced. Intraoperative and perioperative outcomes did not differ between the 2 groups. During the median follow-up time of 45 months, there were no significant differences in the diameter of the ascending aorta, diameter of the aortic sinus and its changes, incidence of adverse aortic events, functional status of the prosthetic valve, and classification of cardiac function between the 2 groups, while the difference of ascending aorta change, annual change rate, and proportion of continuous dilation of ascending aorta were significantly higher in the BAV group than the TAV group ($P=0.016$, 0.010, 0.041). Multivariate Logistic regression analysis of PSM cohort showed that BAV types ($OR=3.296$, 95%CI: 1.473~7.372), aortic regurgitation ($OR=6.491$, 95% CI: 2.691~15.657) and aortic valve stenosis with regurgitation ($OR=8.233$, 95%CI: 2.565~26.429) were positively correlated with the continued dilatation of the ascending aorta after AVR. Furthermore, after the BAV cohort was screened out from the PSM cohort, multivariate Logistic regression analysis indicated that type 1 in BAV ($OR=10.378$, 95% CI: 1.587~67.853), smoking ($OR=4.959$, 95%CI: 1.158~21.231) and aortic regurgitation ($OR=8.070$, 95%CI: 1.729~37.674) were positively correlated with the continued dilatation of the ascending aorta after AVR in BAV patients. **Conclusion** BAV patients are more likely to continue to dilate the ascending aorta after AVR when compared with TAV patients, and type 1 in BAV, smoking and aortic regurgitation are independent risk factors in BAV patients.

[**Key words**] bicuspid aortic valve; aortic valve replacement; risk factors; propensity score matching

Supported by the Special Project of Science and Technology Innovation of Social Undertakings and People's Livelihood Security of Chongqing (CSTS2015shmszx120088). Corresponding author: WANG Yong, E-mail: wy003236@163.com

正常的主动脉瓣由三个呈半月形的主动脉瓣叶构成。根据它们与冠状动脉口的对应关系可分为左、右和无冠瓣。而主动脉瓣二叶畸形(bicuspid aortic valve, BAV)通常由两个大小不等的瓣叶组成,它是最常见的先天性心脏疾病,在人群中的发病率为1%~2%[1-2]。根据瓣叶融合的不同情况以及融合脊与冠状动脉窦的位置关系等,可以将BAV分成多种类型,即Sievers'分型[3]。虽然BAV患者早期不会出现明显的临床症状,但随着年龄的增长会逐渐出现主动脉瓣狭窄或关闭不全、心内膜炎、主动脉瘤、主动脉夹层等多种并发症[4]。大多数BAV合并主动脉扩张的患者需要通过主动脉瓣和升主动脉置换等外科手术进行治疗。目前的手术方案主要是基于最大升主动脉直径来衡量[5]。由于BAV患者的主动脉病变涉及血流动力学以及由遗传因素决定的分子和细胞变化,这使得单纯以升主动脉直径来衡量具有局限性[6]。一些研究表明,BAV患者瓣膜的功能较升主动脉直径在AVR术后发生主动脉不良事件的影响可能更大[7-8]。因此,需要寻找更多的指标来指导目前的手术策略。本研究回顾性分析我科2014年1月至2019年6月单纯接受主动脉瓣机械瓣置换手术(aortic valve replacement, AVR)的三叶主动脉瓣(tricuspid aortic valve, TAV)和BAV患者围手术期及随访资料,通过倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)[9]平衡术前基线水平,减少混杂因素偏倚后,探索TAV和BAV患者行AVR术后中期疗效差异及影响因素,为BAV患者手术策略的制定提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集陆军军医大学第二附属医院2014年1月至2019年6月单纯接受主动脉瓣置换手术的连续性患者,共计245例,其中TAV患者158例,BAV患者87例。BAV患者经术前二维超声心动图进行Sievers'分型:0型Ap(Anterior-posterior:前后型)15例,0型Lat(Lateral:左右型)21例,1型45例,2型6例。纳入标准:①年龄≥18周岁;②术前经胸超声心动图及术中探查明确为先天性二叶畸形病变及其相应的分型;③术前经超声心动图测定升主动脉直径为:35 mm<d<50 mm;④置换的主动脉瓣膜为机械瓣膜。排除标

准:①患有其他严重疾病患者,包括肝、肾、心血管疾病等;②合并其他先天性心脏病;③马凡氏综合征或其他类型的结缔组织病;④妊娠状态以及哺乳期;⑤其他类型的主动脉瓣畸形者(如四叶主动脉瓣等);⑥感染性心内膜炎患者;⑦二维超声心动图质量不佳或围手术期及随访资料不完整的患者;⑧既往接受主动脉或主动脉瓣手术患者;⑨围手术期死亡患者。本研究已通过本院医学研究伦理委员会审查(2020-研第113-01)。

1.2 手术方法

患者取仰卧位,气管插管全身麻醉,经胸部前正中切口,切开皮肤及皮下组织,胸骨锯纵劈胸骨入胸。经升主动脉插管,右心房插腔房管建立体外循环。经右上肺静脉插管行左房引流。转流降温后,阻断升主动脉,剪开主动脉根部,经左右冠状动脉开口直接灌注冷血心脏停搏液。待心脏停跳满意后,剪除主动脉瓣,并置换合适大小的双叶机械瓣。

术后患者均常规进行抗凝治疗,在随访期间应用经胸超声心动图评估患者心脏及瓣膜功能,并检测术后升主动脉情况。

1.3 随访

主动脉不良事件定义为需要再次手术处理升主动脉以及发生心源性猝死。随访时间定义为从第1次手术之日至发生主动脉不良事件之间的时间,如果没有发生,则计算至2020年6月30日。所有患者通过短信或电话通知至我中心门诊系统进行随访。对于未能至我中心复查的患者,通过短信或电话获取其当地三甲医院二维超声心动图的数据资料。

1.4 统计学方法

通过Microsoft Excel 2016和IBM SPSS Statistics Version 25.0软件进行数据库建立及统计分析。选取性别、年龄、体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、冠心病史、术前经胸超声心动图指标[左房前后径、左室前后径、主动脉窦部直径、升主动脉直径、左室短轴缩短率(fraction shortening, FS)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、瓣膜功能]、EuroScore Ⅱ[10](欧洲心血管手术危险因素评分:以心功能NYHA分级、肾损害程度、外周血管疾病、神经及肌肉功能障碍等作为参数计算评分值)作为协变量,以卡钳值0.2进行倾向性评分匹配,计算出PS值及PS权重,以评分相近的病例进行匹配,匹配度为1∶1。符合正态分布的计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示,根据方差是否齐性采用独立样本t检验或t'检验比较。非正态分布资料的计量资料用$M(P_{25}, P_{75})$表示,采用Mann-Whitney U检验比较。计数资料以例数(%)表示,采用t检验或Fisher精确检验比较。以随访时升主动脉是否继续扩张作为因变量,采用单变量Logistic回归分析PSM队列以及队列中BAV组的术前临床资料。单变量Logistic回归分析中$P<0.15$的变量和其他可能具有重要影响的变量被纳入多元Logistic回归分析,进一步验证影响升主动脉继续扩张的独立危险因素,结果以优势比(OR)和95%置信区间(CI)制成表格。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 倾向性匹配评分结果

根据上述协变量及卡钳值成功匹配69对,匹配后两组的临床基线资料具有可比性,见表1。

2.2 PSM队列的术中及术后近期资料分析

两组体外循环时间、阻断时间、心脏复跳方式、人工瓣膜型号、有创呼吸机支持时间、ICU停留天数、术后并发症的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.3 PSM队列术后中期随访资料分析

在45个月的中位随访期间(P_{25}, P_{75}: 27.00, 58.00),BAV患者主动脉窦部直径、变化差值及其年变化率与TAV组相比差异均无统计学意义[32.50(30.00,36.00) mm *vs* 34.00(29.75,38.00) mm; 0.00(−3.50,1.75) mm *vs* −0.70(−3.95,2.70) mm; 0.00(−1.15,0.85) mm/年 *vs* −0.20(−0.90,0.80) mm/年]。虽然BAV组术后升主动脉直径和TAV组总体差异不大[40.00(36.75,42.50) mm *vs* 38.50(36.00,41.25) mm, $P=0.308$],但是BAV组升主动脉直径较术前平均增大0.30 mm,而TAV组较术前平均缩小1.20 mm,两组差异有统计学意义($P=0.016$)。同时两组升主动脉直径平均年变化率差异也具有统计学意义[0.10(−0.65,1.00) mm/年 *vs* −0.30(−0.95,0.20) mm/年, $P=0.010$]。在AVR术后,55.07%(38/69)的BAV患者出现升主动脉的继续扩张,显著高于TAV患者[37.68%(26/69), $P=0.041$]。但是两组主动脉不良事件的发生率差异无统计学意义($P=0.441$)。此外,两组人工瓣膜流速、压差、功能以及心功能分级差异也无统计学意义($P=0.939$、0.992、1.000、0.568),见图1及表3。

2.4 AVR术后升主动脉继续扩张的危险因素

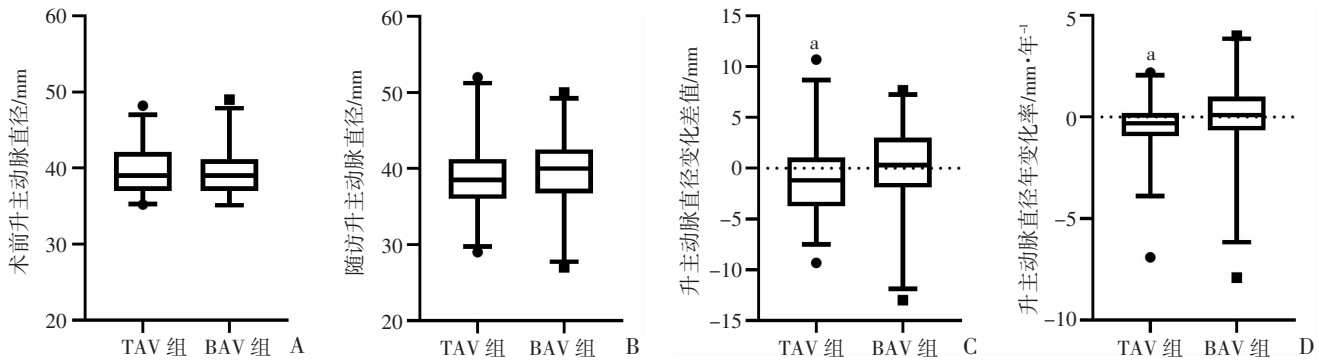
在PSM队列中,Logistic模型纳入的11个变量,瓣叶分类(BAV)和瓣膜功能具有统计学差异。BAV患者升主动脉继续扩张的风险是TAV的3.296倍($P=0.004$);主动脉瓣单纯反流以及狭窄合并反流患者升主动脉继续扩张的风险是瓣膜单纯狭窄的6.491倍和8.233倍($P<0.001$)。见表4、5。

表 1 术前两组基线资料 PSM 匹配前后对比 [n(%), $\bar{x}\pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	PSM 匹配前(n=245)			PSM 匹配后(n=138)		
	TAV(n=158)	BAV(n=87)	P 值	TAV(n=69)	BAV(n=69)	P 值
性别(女性)	61(38.61)	38(43.68)	0.439	28(40.58)	30(43.48)	0.730
年龄/岁	54.00(48.75,60.00)	51.00(45.00,58.00)	0.011	52.00(48.00,58.00)	50.00(44.00,57.50)	0.261
BMI/kg·m^{-2}	23.93±2.75	23.29±2.53	0.075	23.80±2.89	23.46±2.62	0.474
吸烟史	57(36.08)	37(42.53)	0.320	27(39.13)	28(40.58)	0.862
饮酒史	42(26.58)	24(27.59)	0.865	20(28.99)	17(24.64)	0.564
高血压史	61(38.61)	28(32.18)	0.317	25(36.23)	21(30.43)	0.470
糖尿病史	4(2.53)	6(6.90)	0.189	3(4.35)	2(2.90)	1.000
冠心病史	3(1.90)	0(0.00)	0.554	0(0.00)	0(0.00)	Ref
瓣膜功能			<0.001			0.147
单纯狭窄	26(16.46)	51(58.62)		23(33.33)	34(49.28)	
单纯关闭不全	92(58.23)	26(29.89)		35(50.72)	25(36.23)	
狭窄伴关闭不全	40(25.32)	10(11.49)		11(15.94)	10(14.49)	
左房前后径/mm	36.50(33.95,40.85)	33.50(30.60,37.00)	<0.001	35.10(32.40,36.95)	33.80(30.70,37.00)	0.184
左室前后径/mm	54.85(50.53,61.68)	49.30(45.00,56.60)	<0.001	53.00(48.10,58.20)	51.00(46.75,57.75)	0.185
主动脉窦部直径/mm	35.25(32.00,38.78)	32.00(29.00,35.80)	<0.001	35.00(31.00,37.25)	33.00(30.40,36.15)	0.170
升主动脉直径/mm	39.00(37.00,41.33)	38.70(37.00,41.10)	0.523	39.00(37.00,42.10)	39.00(37.00,41.15)	0.749
左心室短轴缩短率(%)	35.00(31.00,37.63)	36.70(34.00,39.90)	0.003	36.40(33.70,38.75)	36.10(32.50,39.85)	0.678
左心室射血分数(%)	63.95(58.00,67.00)	66.60(62.00,69.90)	0.001	65.30(60.90,68.70)	65.60(59.65,69.85)	0.358
EuroScore(%)	0.91(0.69,1.13)	0.91(0.67,1.13)	0.326	0.84(0.67,1.13)	0.91(0.62,1.13)	0.859

表 2 PSM 队列的两组手术资料和围手术期结局比较 [n(%), $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	TAV(n=69)	BAV(n=69)	P 值
手术资料			
体外循环时间/min	87.00(77.50,95.50)	88.00(73.00,110.00)	0.360
阻断时间/min	59.00(50.50,65.00)	61.00(51.00,74.00)	0.372
心脏自动复跳	36(52.17)	44(63.77)	0.168
人工瓣膜型号	21.00(19.00,23.00)	20(19.00,22.00)	0.145
围手术期结局			
有创呼吸机支持时间/h	19.67(18.25,21.00)	19.08(16.42,20.63)	0.084
ICU 停留天数/d	3.00(3.00,3.00)	3.00(3.00,3.00)	0.907
低氧血症	4(5.80)	1(1.45)	0.366
肺部感染	8(11.59)	7(10.14)	0.784
室颤	2(2.90)	0(0.00)	0.496
心脏骤停	0(0.00)	1(1.45)	1.000



A:AVR 术前 TAV 组和 BAV 组升主动脉直径大小对比;B:随访时 TAV 组和 BAV 组升主动脉直径大小对比;C:随访时 TAV 组和 BAV 组升主动脉直径变化差值对比;D:随访时 TAV 组和 BAV 组升主动脉直径平均年变化率对比 a:P<0.05, 与 BAV 比较

图 1 PSM 队列两组升主动脉直径大小及变化情况比较 (n=69)

表 3 PSM 队列两组随访资料比较[n(%), $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	TAV(n=69)	BAV(n=69)	P 值
主动脉窦部直径/mm	34.00(29.75,38.00)	32.50(30.00,36.00)	0.174
主动脉窦部直径变化差值/mm	−0.70(−3.95,2.70)	0.00(−3.50,1.75)	0.905
主动脉窦部直径年变化率/mm·年$^{-1}$	−0.20(−0.90,0.80)	0.00(−1.15,0.85)	0.929
升主动脉直径/mm	38.50(36.00,41.25)	40.00(36.75,42.50)	0.308
升主动脉直径变化差值/mm	−1.20(−3.75,1.05)	0.30(−1.90,3.00)	0.016
升主动脉直径年变化率/mm·年$^{-1}$	−0.30(−0.95,0.20)	0.10(−0.65,1.00)	0.010
升主动脉继续增大	26(37.68)	38(55.07)	0.041
主动脉不良事件	5(7.25)	2(2.90)	0.441
人工瓣膜峰值流速/m·s^{-1}	2.24(2.05,2.56)	2.26(1.93,2.71)	0.939
人工瓣膜峰值压差/mmHg	20.10(17.00,26.10)	20.40(14.50,29.30)	0.992
人工瓣膜功能			1.000
正常	64(92.75)	63(91.30)	
中-重度狭窄	3(4.35)	3(4.35)	
中-重度反流	2(2.90)	3(2.35)	
心功能分级(NYHA)			0.568
Ⅰ	56(81.16)	56(81.16)	
Ⅱ	9(13.04)	12(17.39)	
Ⅲ	3(4.35)	1(1.45)	
Ⅳ	1(1.45)	0(0.00)	

表 4 PSM 队列 AVR 术后升主动脉继续扩张的单因素分析(n=138)

项目	OR	95%CI		P 值
		下限	上限	
瓣叶分类(BAV)	2.027	1.027	4.001	0.042
性别(女性)	0.291	0.142	0.598	0.001
年龄	0.967	0.932	1.003	0.075
BMI≥24 kg/m^2	0.907	0.461	1.781	0.776
吸烟史	2.217	1.107	4.441	0.025
饮酒史	1.770	0.827	3.778	0.141
左室扩张(d≥50 mm)	2.698	1.326	5.489	0.006
主动脉窦部瘤(d≥40 mm)	4.038	1.232	13.236	0.021
LVEF≥50%	0.296	0.075	1.167	0.082
EuroScore	0.304	0.094	0.984	0.047
瓣膜功能				
单纯狭窄	Ref	Ref	Ref	<0.001
单纯反流	4.607	2.083	10.192	<0.001
狭窄伴反流	6.143	2.066	18.260	0.001

表 5 PSM 队列 AVR 术后升主动脉继续扩张的多因素分析 (n=138)

项目	OR	95%CI		P 值
		下限	上限	
瓣叶分类(BAV)	3.296	1.473	7.372	0.004
瓣膜功能				
单纯狭窄	Ref	Ref	Ref	<0.001
单纯反流	6.491	2.691	15.657	<0.001
狭窄伴反流	8.233	2.565	26.429	<0.001

进一步在 PSM 队列中筛选出 BAV 队列(n=69)。在该 BAV 队列中,Logistic 模型纳入的 8 个变量,1 型 BAV 分型、吸烟史和单纯瓣膜反流差异具有统计学意义。1 型 BAV 患者升主动脉继续扩张的风险是 0 型 Ap 的 10.378 倍(P=0.015);吸烟的 BAV 患者,其升主动脉继续扩张的风险是不吸烟的 4.959 倍(P=0.031);瓣膜单纯反流的 BAV 患者,其升主动脉继续扩张的风险是瓣膜单纯狭窄的 8.070 倍(P=0.008),见表 6、7。

表 6 PSM 队列中 BAV 组 AVR 术后升主动脉继续扩张的单因素回归分析（$n=69$）

项目	*OR*	95%*CI*		*P* 值
		下限	上限	
BAV 分型				
0 型 Ap	Ref	Ref	Ref	0.013
0 型 Lat	2.625	0.502	13.725	0.253
1 型	8.100	1.817	36.105	0.006
2 型	0.750	0.058	9.618	0.825
性别（女性）	0.196	0.070	0.551	0.002
年龄	0.991	0.945	1.040	0.723
BMI≥24 kg/m^2	1.636	0.618	4.330	0.321
吸烟史	4.235	1.471	12.191	0.007
饮酒史	5.444	1.396	21.232	0.015
左室扩张（d≥50 mm）	2.374	0.899	6.269	0.081
瓣膜功能				
单纯狭窄	Ref	Ref	Ref	0.007
单纯反流	4.714	1.536	14.465	0.007
狭窄伴反流	7.333	1.337	40.209	0.022

表 7 PSM 队列中 BAV 组 AVR 术后升主动脉继续扩张的多因素回归分析（$n=69$）

项目	*OR*	95%*CI*		*P* 值
		下限	上限	
BAV 分型				
0 型 Ap	Ref	Ref	Ref	0.026
0 型 Lat	4.340	0.504	37.369	0.181
1 型	10.378	1.587	67.853	0.015
2 型	0.470	0.026	8.363	0.607
年龄	1.076	0.996	1.162	0.064
吸烟史	4.959	1.158	21.231	0.031
瓣膜功能				
单纯狭窄	Ref	Ref	Ref	0.026
单纯反流	8.070	1.729	37.674	0.008
狭窄伴反流	2.258	0.328	15.537	0.408

3 讨论

据文献报道,主动脉瓣二叶畸形患者中约 35%出现根部扩张,42%出现升主动脉扩张[11]。目前指南认为处理 BAV 患者升主动脉的绝对阈值为主动脉根部或升主动脉直径≥50 mm,而对于升主动脉中度扩张(45 mm<d<50 mm)因证据级别较低并未进行严格的规定(Ⅱb/C)。同时,对于升主动脉轻度扩张(40 mm≤d<45 mm)以及升主动脉增宽(35 mm<d<40 mm)BAV 患者的升主动脉是否需要处理并没有进行说明,也没有考虑患者的特征,例如年龄、性别、高血压、BAV 分型等[5]。另外,该指南制定的依据主要基于 2004 年 BOGER 等[12]的研究,他们发现接受 AVR 手术且主动脉直径<40 mm、40~44 mm、45~49 mm 的 BAV 患者,在 15 年的随访中无升主动脉相关并发症的占比分别为 86%、81%和 43%。MATSUYAMA 等[13]也同样发现,升主动脉直径< 40 mm 的 BAV 患者 10 年间无升主动脉相关不良事件的发生率为 98.3%。但是 KANEKO 等[14]的研究却发现,683 例主动脉直径介于 35~59 mm 且单纯行 AVR 的 BAV 患者,以及 618 例主动脉直径介于 40~59 mm 且行 AVR+主动脉修复手术的 BAV 患者在手术后出现主动脉夹层、死亡以及再次手术的差异均无统计学意义。由此可见,并非所有的 BAV 患者在 AVR 术后都会出现升主动脉继续扩张甚至发生主动脉不良事件。而对于存在升主动脉继续扩张风险的 BAV 患者,手术策略可能更需要关注升主动脉的处理。因此寻找 BAV 患者升主动脉继续扩张的影响因素具有相当重要的临床意义。

BAV 不同分型的依据主要是基于主动脉瓣膜融合的形态[3]。MAHADEVIA 等[15]通过 4D MRI 研究发现,BAV 融合的瓣膜会改变主动脉瓣口血流方向,使得 BAV 较 TAV 患者升主动脉管壁承受更高的血流冲击力,并且不同融合类型造成的血流方向和对升主动脉的壁剪切力分布各不相同,进而引起升主动脉呈现出不同的扩张模式。虽然 BAV 患者病变的主动脉瓣在 AVR 术后已更换为标准的机械瓣膜(对称的二叶瓣膜),瓣口的血流动力学较术前已明显改善,但本研究经过多因素 Logistic 回归分析发现,BAV 患者在 AVR 术后发生升主动脉继续扩张的总体风险比 TAV 患者高 3.296 倍,并且 1 型 BAV 较其他分型患者发生的风险更高,为 10.378 倍(以 0 型 Ap 为参照)。另外,在 PSM 队列中我们发现,术前主动脉瓣单纯反流以及狭窄合并反流相较于瓣膜单纯狭窄发生升主动脉继续扩张的风险更高。进一步将 BAV 患者从 PSM 队列中单独筛选出来,也同样发现术前主动脉瓣反流的 BAV 患者术后发生升主动脉继续扩张风险显著增加。因此,术前主动脉瓣膜融合的形态即 BAV 的不同分型以及瓣膜的功能所引起的升主动脉结构改变,或者其他一些持续存在的因素,可能对 AVR 术后升主动脉发生继续扩张的影响具有重要作用,这与 YASYDA[16]及 WANG[17]等的研究结果相似。

此外,CHIM 等[18]通过比较 BAV 伴升主动脉扩张、TAV 伴升主动脉扩张以及正常的升主动脉组织发现,BAV 患者的主动脉壁顺应性更差,并且主动脉壁弹性蛋白的降解程度也存在明显差异。这可能是 BAV 患者更容易出现升主动脉继续扩张的原因。主

动脉瘤形成最主要的病理过程就是主动脉平滑肌细胞的丢失和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解,这一理论已被学者们广泛接受[19]。而金属基质蛋白酶(MMP)被认为是 ECM 降解过程中最重要的酶[20]。IKONOMIDIS 等[21]研究发现 MMP 的含量及活性在 1 型 BAV 患者升主动脉组织较正常主动脉组织显著升高,表明 1 型 BAV 患者可能更容易发生升主动脉的扩张。这一发现与本研究结果一致。

在血管平滑肌细胞中,烟草(尼古丁)已被证实可以诱导 MMP-2 过表达,引起细胞外基质的降解[22]。同时,吸烟也会产生全身炎症反应,引起自身反应性 T 细胞增加,导致主动脉壁基质进行性降解[23]。虽然在 PSM 总体队列中,吸烟不是 AVR 术后升主动脉继续扩张的独立危险因素,但是在 BAV 队列中,它却呈独立正相关。这表明 BAV 患者主动脉壁相较于 TAV 患者对烟草刺激的耐受性可能会更弱。

一般来说,在生理状态下,升主动脉直径会随着年龄的增长而逐渐增加,并且青年时期的增长速度会略快于老年期[24-25]。虽然本研究中 BAV 患者年龄的影响还未达到统计学差异($P=0.064$),但也提示随着年龄的增长,AVR 术后升主动脉继续扩张的风险是增加的($OR=1.076$)。因此,对 BAV 患者进行手术干预的同时也需要考虑到年龄对升主动脉直径的影响。虽然衰老会导致主动脉壁抗拉伸能力减弱,使得老年人升主动脉更容易出现扩张[26],但是作为对照的 TAV 患者,在 AVR 术后升主动脉的直径总体是缩小的,平均减小 0.3 mm/年,而 BAV 患者则相反,平均增加 0.1 mm/年。因此,其机制更倾向于 BAV 患者瓣口异常血流的冲击导致主动脉壁微观结构甚至相关蛋白或基因出现改变[15, 18]。而这些改变与异常血流持续时间的相关性有待进一步研究。

本研究仍然存在着局限性。首先,本研究属于回顾性研究,虽然已通过倾向性评分匹配减少了混杂因素的干扰,但该研究方式不可避免会存在偏倚,如 AVR 手术并不是由同一名外科手术医师完成。其次,心脏超声不可避免会存在测量倾角以及探头不完全垂直于升主动脉长轴的情况,因此,以心脏超声来测量血管直径的精准度可能会低于 CT 血管造影和磁共振,但它仍然是目前临床上术前检查和随访复查最主要的检查方式[27-28]。最后,本研究未对 1 型 BAV 患者进行更精确的分型,因为这需要更大样本量的研究。

综上所述,在中位随访时间为 45 个月期间,BAV 患者(升主动脉直径介于 35~50 mm)较 TAV 患者在 AVR 术后主动脉不良事件的发生率上差异并无统计学意义。因此,从中期疗效来看,主动脉瓣机械瓣置换术仍是一种安全有效的手术方式。但是在 BAV 患者中,由于 1 型分型、吸烟史及主动脉瓣反流是 AVR 术后升主动脉出现继续扩张的独立危险因素,因此,对于合并上述危险因素的 BAV 患者,在行 AVR 手术时可考虑同期处理升主动脉,如升主动脉成形术、升主动脉包裹术、Bentall 术等,以减少升主动脉远期继续扩张甚至夹层的风险。

参考文献:

[1] HOFFMAN J I, KAPLAN S. The incidence of congenital heart disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(12): 1890-1900. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)01886-7.

[2] BORGER M A, FEDAK P W M, STEPHENS E H, *et al*. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-relatedaortopathy: Full online-only version[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 156(2): e41-e74. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.02.115.

[3] SIEVERS H H, SCHMIDTKE C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 133(5): 1226-1233. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.01.039.

[4] SIU S C, SILVERSIDES C K. Bicuspid aortic valve disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(25): 2789-2800. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.068.

[5] HIRATZKA L F, CREAGER M A, ISSELBACHER E M, *et al*. Surgery for aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valves: A statement of clarification from the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(6): 724-731. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.11.006.

[6] EL-HAMAMSY I, YACOUB M H. A measured approach to managing the aortic root in patients with bicuspid aortic valve disease[J]. Curr Cardiol Rep, 2009, 11(2): 94-100. DOI: 10.1007/s11886-009-0015-y.

[7] GIRDAUSKAS E, ROUMAN M, DISHA K, *et al*. Aortic dissection after previous aortic valve replacement for bicuspid aortic valve disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(12): 1409-1411. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.022.

[8] GIRDAUSKAS E, DISHA K, RAISIN H H, *et al*. Risk of late aortic events after an isolated aortic valve replacement for bicuspid aortic valve Stenosis with concomitant ascending aortic dilation[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2012, 42(5): 832-838. DOI: 10.1093/ejcts/ezs137.

[9] 焦明旭, 张晓, 刘迪, 等. 倾向性评分匹配在非随机对照研究中的应用[J]. 中国卫生统计, 2016, 33(2): 350-352.
JIAO M X, ZHANG X, LIU D, *et al*. Application of propensity score matching in non-randomized controlled studies[J].

Chin J Heal Stat, 2016, 33(2): 350-352.

[10] NASHEF S A, ROQUES F, SHARPLES L D, *et al*. EuroSCORE Ⅱ[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2012, 41(4): 734-745. DOI: 10.1093/ejcts/ezs043.

[11] MASRI A, KALAHASTI V, ALKHARABSHEH S, *et al*. Characteristics and long-term outcomes of contemporary patients with bicuspid aortic valves[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2016, 151(6): 1650-1659. e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.12.019.

[12] BORGER M, PRESTON M, IVANOV J, *et al*. Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 128(5): 677-683. DOI: 10.1016/s0022-5223(04)00984-5.

[13] MATSUYAMA S, NISHIDA T, USHIJIMA T, *et al*. Long-term results after treatment of the ascending aorta for bicuspid aortic valve patients[J]. Surg Today, 2016, 46(6): 729-734. DOI: 10.1007/s00595-015-1274-4.

[14] KANEKO T, SHEKAR P, IVKOVIC V, *et al*. Should the dilated ascending aorta be repaired at the time of bicuspid aortic valve replacement? [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2018, 53(3): 560-568. DOI: 10.1093/ejcts/ezx387.

[15] MAHADEVIA R, BARKER A J, SCHNELL S, *et al*. Bicuspid aortic cusp fusion morphology alters aortic three-dimensional outflow patterns, wall shear stress, and expression of aortopathy[J]. Circulation, 2014, 129(6): 673-682. DOI: 10.1161/circulationaha.113.003026.

[16] YASUDA H. Failure to prevent progressive dilation of ascending aorta by aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve: comparison with tricuspid aortic valve [J]. Circulation, 2003, 108(90101): 291-294. DOI: 10.1161/01.cir.0000087449.03964.fb.

[17] WANG Y, WU B, LI J, *et al*. Impact of aortic insufficiency on ascending aortic dilatation and adverse aortic events after isolated aortic valve replacement in patients with a bicuspid aortic valve[J]. Ann Thorac Surg, 2016, 101(5): 1707-1714. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.10.047.

[18] CHIM Y H, DAVIES H A, MASON D, *et al*. Bicuspid valve aortopathy is associated with distinct patterns of matrix degradation[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 160(6): e239-e257. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.08.094.

[19] MAGUIRE E M, PEARCE S, XIAO R, *et al*. Matrix metalloproteinase in abdominal aortic aneurysm and aortic dissection[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2019, 12(3): 118

[20] RABKIN S W. The role matrix metalloproteinases in the production of aortic aneurysm[M]//Progress in molecular biology and translational science. Amsterdam: Elsevier, 2017: 239-265. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.002.

[21] IKONOMIDIS J S, RUDDY J M, BENTON S M Jr, *et al*. Aortic dilatation with bicuspid aortic valves: cusp fusion correlates to matrix metalloproteinases and inhibitors[J]. Ann Thorac Surg, 2012, 93(2): 457-463. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.09.057.

[22] WANG S X, ZHANG C, ZHANG M, *et al*. Activation of AMP-activated protein kinase α2 by nicotine instigates formation of abdominal aortic aneurysms in mice *in vivo*[J]. Nat Med, 2012, 18(6): 902-910. DOI: 10.1038/nm.2711.

[23] GU B H, CHOI J C, SHEN Y H, *et al*. Elastin-specific autoimmunity in smokers with thoracic aortic aneurysm and dissection is independent of chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(8): 1-10. DOI: 10.1161/jaha.118.011671.

[24] BIAGGI P, MATTHEWS F, BRAUN J, *et al*. Gender, age, and body surface area are the major determinants of ascending aorta dimensions in subjects with apparently normal echocardiograms[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2009, 22(6): 720-725. DOI: 10.1016/j.echo.2009.03.012.

[25] STOCK S, MOHAMED S A, SIEVERS H H. Bicuspid aortic valve related aortopathy[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 67(1): 93-101. DOI: 10.1007/s11748-017-0821-x.

[26] DEVEJA R P, ILIOPOULOS D C, KRITHARIS E P, *et al*. Effect of aneurysm and bicuspid aortic valve on layer-specific ascending aorta mechanics[J]. Ann Thorac Surg, 2018, 106(6): 1692-1701. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.05.071.

[27] NISHIMURA R A, OTTO C M, BONOW R O, *et al*. 2014 AHA/ACC guideline 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[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(22): e57-e185. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.536.

[28] ELEFTERIADES J A, MUKHERJEE S K, MOJIBIAN H. Discrepancies in measurement of the thoracic aorta[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(2): 201-217. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.084.

(收稿:2020-09-14;修回:2020-11-27)

(编辑 邓强庭)