DOI:10.16016/j.1000-5404.202008181

心脏瓣膜术后死亡危险因素研究:倾向性评分匹配分析

葛开恒,刘凌超,朱 雨,肖颖彬 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** 探讨心脏瓣膜手术后患者死亡的危险因素,指导围术期治疗。**方法** 收集我科2016年9月至2019年8月行心脏瓣膜手术患者资料,将术后死亡患者50例纳入死亡组(已排除3例资料不全患者),另从4 078例心脏瓣膜手术治愈患者中随机选择150例治疗患者纳入对照组。采用倾向性评分匹配方法对两组患者(死亡组、对照组)进行配对,比较两组患者术中失血量、术中肝素用量、术中最低体温、主动脉球囊反搏(intra-aortic ballon pump, IABP)、手术过程、瓣膜类型、术后血气分析结果等临床特征,分析心脏瓣膜术后患者死亡危险因素,并绘制受试者工作(ROC)曲线。**结果** 通过倾向性评分匹配出46对患者,死亡组失血量、IABP植入率、术后二氧化碳分压、术后乳酸均高于对照组($P<0.05$),死亡组术后氧分压、术后红细胞比容、术后血氧饱和度低于对照组($P<0.05$),Logistic回归分析结果显示二氧化碳分压升高、高乳酸血症是心脏瓣膜术后患者死亡危险因素($P<0.05$),术后乳酸及二氧化碳分压预测死亡的ROC曲线下面积分别为0.918、0.793,术后乳酸与二氧化碳分压的临界值分别为7.55 mmol/L、49.50 mmHg。**结论** 高乳酸血症及二氧化碳分压升高是心脏瓣膜术后死亡的危险因素,术后治疗应该维持充足氧供,改善组织灌注状况以降低死亡风险。

[关键词] 倾向性评分匹配;瓣膜手术;死亡危险因素

[中图法分类号] R181.32; R619; R654.2 [文献标志码] A

Risk factors for mortality after heart valve surgery: a propensity score matching study

GE Kaiheng, LIU Lingchao, ZHU Yu, XIAO Yingbin Department of Cardiovascular Surgery, PLA Institute of Cardiovascular Surgery, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the death risk factors for the patients after heart valve surgery in order to guide the perioperative management. **Methods** A propensity score matching study was performed in the patients undergoing heart valve surgery in our department from September 2016 to August 2019. Fifty dead patients (3 cases without complete clinical data were excluded) were assigned into the death group, and another 150 patients selected from the 4 078 who were recovered after the surgery were assigned into the control group. The clinical data, including intraoperative blood loss, intraoperative heparin dosage, lowest body temperature during cardiopulmonary bypass (CPB), implantation of intra-aortic balloon pump (IABP), surgery procedures, type of artificial valve, and results of postoperative blood gas analysis were compared between 2 groups. The death risk factors for these patients were analyzed, and receiver operative characteristic (ROC) curves were drawn to evaluate these factors. **Results** After propensity score matching, 46 pairs of patients were finally included. The patients in the death group owned significantly larger intraoperative blood loss, larger number of implanted IABP, higher postoperative $PaCO_2$ and lactate levels, while lower hematocrit

[通信作者] 肖颖彬,E-mail:xiaoyb@tmmu.edu.cn

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/)

value and PaO_2 and SaO_2 levels when compared with those of the control group ($P<0.05$). The results of logistic regression analysis showed that hyperlactatemia and higher $PaCO_2$ were the risk factors for the mortality of valve surgery ($P<0.05$), and their areas under ROC curves were 0.918 and 0.793, respectively, at the cut-off values of 7.55 mmol/L and 49.50 mmHg, respectively. **Conclusion** Hyperlactatemia and higher $PaCO_2$ are risk factors for the mortality of heart valve surgery. Postoperative management should focus on enough oxygen supply and improve tissue perfusion to reduce the mortality risk.

[**Key words**] propensity score matching; valve surgery; risk factor for mortality

Corresponding author: XIAO Yingbin, E-mail: xiaoyb@tmmu.edu.cn

心脏瓣膜疾病是心脏外科常见疾病之一,手术是其主要且有效的治疗方式。心脏瓣膜术后死亡的预测及其相关危险因素一直是研究的重点。心脏瓣膜术后死亡率约为2%[1],既往研究认为年龄、二次手术、心功能分级、左室射血分数、体外循环时间[2-3]等是术后死亡危险因素。以上研究多关注患者术前因素对死亡风险的影响,本研究通过倾向性匹配分析筛选一般资料、术前合并症等方面相近的患者,分析术中相关因素及术后血气分析对心脏瓣膜术后死亡风险的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2016年9月至2019年8月于陆军军医大学第二附属医院心血管外科行心脏瓣膜手术患者的临床资料,包括年龄、性别、体质量指数(BMI)、吸烟史、心功能分级、心脏手术史、糖尿病史、肾功能不全、高血压病史、合并房颤、合并冠脉狭窄、术前心脏射血分数(EF)、体外循环转流时间、多瓣膜手术、术中失血量、术中肝素用量、术中最低体温、IABP植入、心脏灌注液类型、手术过程、术后二氧化碳分压以及乳酸峰值、术后氧分压最低值、术后血细胞比容最低值、术后血氧饱和度最低值等临床指标。将术后死亡患者共50例纳入死亡组(已排除病例资料不全3例),从4 078例心脏瓣膜手术治愈患者中随机选择150例术后治愈出院患者纳入对照组。纳入标准:①术前超声诊断为心脏瓣膜疾病患者;②于体外循环下行人工瓣膜置换术患者。排除标准:①临床资料不齐全患者;②同时行主动脉夹层手术患者;③行非体外循环手术患者。

1.2 方法

使用倾向性评分匹配筛选临床特征相近的患者,具体步骤如下:①选择需要平衡的变量:包括年龄、性别、BMI、吸烟史、心功能分级、心脏手术史、糖尿病史、高血压病史、合并症(包括肾功能不全、房颤、冠脉狭窄)、术前心脏射血分数(EF)、体外循环转流时间、是否多瓣膜手术;②选择评分方法:采用卡钳值倾向性评分匹配法;③设置倾向性评分匹配参数:将卡钳值设为0.02;④评价匹配后两组变量均衡性:对比两组匹配后的年龄、性别、BMI、吸烟史、心功能分级、心脏手术史、糖尿病史、高血压病史、合并症(包括肾功能不全、房颤、冠脉狭窄)、术前心脏射血分数(EF)、体外循环转流时间、是否多瓣膜手术等临床指标;⑤对匹配后两组患者进行以下统计分析:单因素分析比较两组间患者术中失血量、术中肝素用量、术中最低体温、IABP植入、心脏灌注液类型、手术过程、术后二氧化碳分压以及乳酸峰值、术后氧分压最低值、术后血细胞比容最低值、术后血氧饱和度最低值等临床指标,对单因素分析有统计学差异的指标进行多因素分析,绘制术后死亡危险因素的受试者工作(ROC)曲线,计算预测界值、曲线下面积(AUC)、灵敏度及特异度。

1.3 统计学分析

应用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,使用卡钳匹配法进行倾向性评分匹配分析,卡钳值设为0.02。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,单因素组间分析比较使用 t 检验。计数资料以率表示,单因素组间分析比较使用 χ^2 检验。多因素分析使用Logistic回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两组患者临床资料分析

共计入选患者200例,其中男性117例(58.5%),女性83例(41.5%),年龄(55.65±10.66)岁。入院诊断:风湿性心脏病176例、退行性心脏瓣膜病13例、先天性心脏病6例(包括1例主动脉瓣二叶畸形+房间隔缺损+Ebstein畸形、1例主动脉瓣二叶畸形+细小主动脉根部、4例主动脉瓣二叶畸形)、缺血性二尖瓣关闭不全1例、感染性心内膜炎4例。术前有吸烟史共75例(37.5%),术前合并高血压病28例(14.0%),糖尿病11例(5.5%),肾功能不全10例(5.0%),房颤83例(41.5%),冠脉狭窄62例(31.0%),既往心脏手术史11例(5.5%),术前心功能NYHA分级Ⅰ级2例(1.0%),Ⅱ级47例(23.5%),Ⅲ级118例(59.0%),Ⅳ级33例(16.5%)。

表 1 两组患者心脏瓣膜术患者倾向性评分匹配前后各影响因素比较

影响因素	倾向性匹配前			倾向性匹配后		
	死亡组(n=50)	对照组(n=150)	P 值	死亡组(n=46)	对照组(n=46)	P 值
年龄/岁)	57.32±10.48	55.09±10.70	0.200	57.11±10.48	57.91±8.97	0.693
性别(男)	33(66.0%)	84(56.0%)	0.214	30(65.2%)	23(50.0%)	0.140
BMI/kg·m^{-2}	22.31±2.92	22.66±3.14	0.491	22.28±3.03	22.05±2.86	0.703
心脏手术史	5(10.0%)	6(4.0%)	0.210	5(10.8%)	4(8.6%)	>0.999
吸烟史	22(44.0%)	53(35.5%)	0.273	20(43.4%)	15(32.6%)	0.283
心功能Ⅲ~Ⅳ级	41(82.0%)	110(67.3%)	0.217	37(80.6%)	40(87.0%)	0.397
肾功能不全	3(6.0%)	7(4.6%)	>0.999	2(4.3%)	3(6.5%)	>0.999
糖尿病	3(6.0%)	8(5.3%)	>0.999	3(6.5%)	3(6.5%)	>0.999
高血压	10(20.0%)	18(12.0%)	0.158	9(19.5%)	6(13.0%)	0.397
房颤	22(44.0%)	61(40.6%)	0.679	21(45.6%)	25(54.3%)	0.404
冠脉狭窄	22(44.0%)	40(26.6%)	0.022	19(41.3%)	16(34.7%)	0.519
EF 值(%)	58.96±12.26	60.83±10.04	0.283	59.84±11.97	58.54±10.40	0.580
多瓣膜手术	20(40.0%)	57(38.0%)	0.801	19(41.3%)	18(39.1%)	0.832
体外循环转流时间/min	159.24±94.05	126.06±47.96	0.020	138.13±53.08	141.04±54.13	0.795

表 2 两组患者术中及术后临床资料比较

组别	n	失血量/mL	肝素用量/mg	德尔尼多灌注液	术中最低体温/℃	IABP 植入术	三尖瓣手术	射频消融
死亡组	46	491.85±402.36	218.33±50.26	10(21.7%)	30.67±1.28	17(36.9%)	9(19.5%)	6(13.0%)
对照组	46	314.26±142.07	213.73±45.80	5(10.8%)	30.68±1.02	3(6.5%)	12(26.0%)	11(23.9%)
P 值		0.007	0.648	0.158	0.957	<0.001	0.456	0.179

组别	冠脉搭桥	人工机械瓣	术后二氧化碳分压/mmHg	术后氧分压/mmHg	术后红细胞比容(%)	术后乳酸/mmol/L	术后氧饱和度(%)
死亡组	7(15.2%)	41(89.1%)	63.48±22.22	54.83±30.58	23.83±4.81	14.11±5.29	76.03±24.57
对照组	4(8.6%)	37(80.4%)	46.22±6.16	69.43±15.55	27.67±3.75	5.56±2.73	94.78±3.63
P 值	0.335	0.246	<0.001	0.005	<0.001	<0.001	<0.001

术后患者主要死亡原因为低心排综合征(16 例)、恶性心律失常(14 例)、多器官功能衰竭(9 例)、呼吸衰竭(5 例)、缺氧缺血脑病(3 例)、主动脉吻合口出血(2 例)以及心包填塞(1 例)。

2.2 两组患者倾向性评分匹配

倾向性匹配分析共匹配 14 个变量,共配对 92 例患者(死亡组 46 例、对照组 46 例),两组患者一般资料、常见合并症等临床资料差异无统计学意义(P>0.05,表 1)。

2.3 两组患者单因素分析

死亡组术中失血量、IABP 植入率、术后二氧化碳分压、术后乳酸高于对照组(P<0.05),死亡组术后氧分压、术后红细胞比容、术后血氧饱和度低于对照组(P<0.05),两组术中肝素用量、术中最低体温、心脏灌注液类型、手术过程、瓣膜类型差异无统计学意义(表 2)。

2.4 两组患者多因素分析

Logistic 回归分析显示术后乳酸、术后二氧化碳分压是心脏瓣膜术后死亡的危险因素(P<0.05),而术中失血量、IABP 植入术、术后二氧化碳分压、术后氧分压、术后红细胞比容不能纳入方程中(表 3)。

表 3 心脏瓣膜术患者术后死亡的 logistic 回归分析结果

变量	OR(95%CI)	P 值
失血量	0.999(0.993-1.004)	0.654
IABP 植入术	0.541(0.040-7.347)	0.644
术后二氧化碳分压	1.090(1.018-1.166)	0.013
术后氧分压	1.061(0.986-1.142)	0.112
术后红细胞比容	0.193(0.827-0.621)	0.193
术后乳酸	1.551(1.270-1.894)	<0.001
术后血氧饱和度	0.814(0.626-1.059)	0.125

表 4 术后乳酸和术后二氧化碳分压对心脏瓣膜术后死亡预测效能的 ROC 曲线分析

指标	AUC	标准误	*P* 值	95%*CI*	诊断界值	约登指数	灵敏度	特异度
术后乳酸	0.918	0.029	<0.001	0.862~0.975	>7.55	0.696	0.848	0.848
术后二氧化碳分压	0.793	0.052	<0.001	0.692~0.894	>49.50	0.609	0.783	0.826

2.5 两组患者 ROC 曲线分析

术后乳酸及术后二氧化碳分压预测心脏瓣膜术后死亡的 ROC 曲线下面积分别为 0.918、0.793,术后乳酸预测死亡的临界值为 7.55 mmol/L,二氧化碳分压预测死亡的临界值为 49.50 mmHg(*P*<0.05,表 4,图 1、2)。

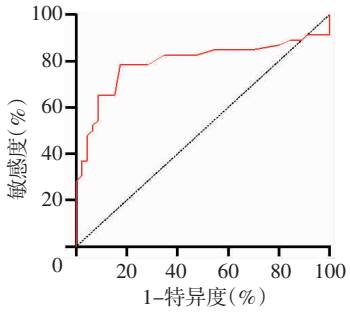


图 1 二氧化碳分压对心脏瓣膜术患者术后死亡预测的 ROC 曲线分析

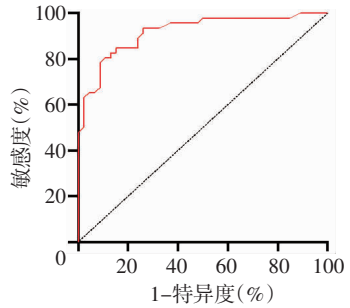


图 2 乳酸心脏瓣膜术患者术后死亡预测的 ROC 曲线分析

3 讨论

病例对照研究应用广泛,但由于病例资料有限,组间混杂因素可能不均衡,导致研究结果受到混杂因素的干扰。倾向性评分匹配通过倾向性评分将两组样本进行匹配,可有效降低混杂效应,均衡组间差异[4]。本研究对死亡组与生存组进行配对,可以排除部分既往研究中已报道危险因素的干扰,避免两组患者临床特征不均衡带来的偏倚,得到更可靠的分析结果。

在心脏手术中,高乳酸血症是常见的代谢紊乱,发生率约为 20%[5]。组织灌注不足、手术应激及系统性炎症引起的代谢增加、肾功能不全导致乳酸清除降低是高乳酸血症的主要原因[6]。乳酸增高反映了细胞氧供、氧耗的失衡,提示组织灌注不良和氧债的存在。NAIK 等[7]认为乳酸峰值>4.0 mmol/L 与术后 ICU 监护及住院时间延长相关。MATTEUCCI 等[8]报道,高乳酸血症与心脏手术死亡率显著相关。既往研究表明,术后 10 h 后血乳酸最高值>4.4 mmol/L 时对术后死亡率预测有显著意义[9]。但以上研究未绘制乳酸预测死亡的 ROC 曲线,并未计算乳酸预测心脏术后死亡的界值。本研究认为术后高乳酸血症是心脏瓣膜手术的死亡危险因素,并绘制了 ROC 曲线,结果显示术后乳酸>7.55 mmol/L 与瓣膜术后死亡显著相关。

通气不足、组织细胞二氧化碳产出增加是心脏手术后二氧化碳分压增加的主要原因[10]。针对二氧化碳分压对患者死亡风险的影响研究较少,CHOI 等[11]研究结果证实,冠脉旁路移植术后 24 h 内术后二氧化碳分压>50 mmHg 与拔管时间、ICU 监护时间、总住院时间、术后 30 d 内死亡率相关。而本研究发现术后二氧化碳分压>49.50 mmHg 与瓣膜术后死亡显著相关,与国外研究者结果相一致。

本研究观察到术后乳酸及二氧化碳升高对手术后死亡风险的影响,有利于早期进行干预。已有研究表明,心脏外科术后早期的乳酸和 Scvo2 目标导向治疗可以降低并发症发生率和减少住院时间[12]。对于术后乳酸以及术后二氧化碳分压显著升高的患者应积极观察患者生命体征及一般情况,采用肺漂浮导管监测血流动力学状况,通过调整呼吸机参数,使用正性肌力药物、机械辅助循环等措施增加患者氧供,维持充足的组织灌注。

按照心脏瓣膜手术治疗的术后病理生理分析,术后氧分压、术后血氧饱和度等指标也会影响心脏瓣膜死亡风险,但由于本研究的局限性,如本院此类手术死亡率较低,死亡病例较少,部分病人术后临床资料缺失等,未能收集到足够多的研究对象进行分析,故目前还未得到这些指标属于心脏瓣膜术后危险因素的统计学证据,还有待进一步的深入研究。本研究中 ROC 曲线仅为回顾性数据建模得出,缺乏严格的诊断试验设计,因此乳酸及二氧化碳分压预测界值可靠性有限,更精准的预测值需要进一步设计更严谨的诊断试验研究。

参考文献:

[1] WANG C, TANG Y F, ZHANG J J, *et al*. Comparison of four risk scores for in-hospital mortality in patients undergoing heart valve surgery: a multicenter study in a Chinese population[J]. Heart Lung, 2016, 45(5): 423-428. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2016.06.002.

[2] 韩博, 于建波, 朱恩军, 等. 高龄患者心脏瓣膜手术联合冠状动脉旁路移植术发生院内死亡的危险因素分析[J]. 实用医院临床杂志, 2017, 14(2): 36-39.
HAN B, YU J B, ZHU E J, *et al*. Risk factors analysis for hospital mortality of elderly patients undergoing heart valve surgery combined with coronary artery bypass grafting[J]. Pract J Clin Med, 2017, 14(2): 36-39.

[3] NASHEF S A, ROQUES F, SHARPLES L D, *et al*. EuroSCORE Ⅱ[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2012, 41(4): 734-44; discussion 744-5. DOI:10.1093/ejcts/ezs043.

[4] 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.

[5] MAILLET J M, LE BESNERAIS P, CANTONI M, *et al*. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery[J]. Chest, 2003, 123(5): 1361-1366. DOI:10.1378/chest.123.5.1361.

[6] MINTON J, SIDEBOTHAM D A. Hyperlactatemia and cardiac surgery[J]. J Extra Corpor Technol, 2017, 49(1): 7-15.

[7] NAIK R, GEORGE G, KARUPPIAH S, *et al*. Hyperlactatemia in patients undergoing adult cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: Causative factors and its effect on surgical outcome[J]. Ann Card Anaesth, 2016, 19(4): 668-675. DOI:10.4103/0971-9784.191579.

[8] MATTEUCCI M, FERRARESE S, CANTORE C, *et al*. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: risk factors and impact on surgical results with a focus on the long-term outcome[J]. Perfusion, 2020: 026765912090744. DOI:10.1177/0267659120907440.

[9] 危宇, 肖红艳, 黄元琴, 等. 成人心脏外科术后高乳酸血症对预后的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(4): 428-432.
WEI Y, XIAO H Y, HUANG Y Q, *et al*. Impact of hyperlactatemia on postoperative outcome after adult cardiac surgery[J]. J Clin Cardiol, 2015, 31(4): 428-432.

[10] CRYSTAL G J. Carbon dioxide and the heart: physiology and clinical implications[J]. Anesth Analg, 2015, 121(3): 610-623. DOI:10.1213/ane.0000000000000820.

[11] CHOI J H, LEE E H, JANG M S, *et al*. Association between arterial carbon dioxide tension and outcome in patients admitted to the intensive care unit after coronary artery bypass surgery[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2017, 31(1): 61-68. DOI:10.1053/j.jvca.2016.05.003.

[12] PÖLÖNEN P, RUOKONEN E, HIPPELÄINEN M, *et al*. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients[J]. Anesth Analg, 2000, 90(5): 1052-1059. DOI:10.1097/00000539-200005000-00010.

(**收稿**:2020-08-23;**修回**:2020-09-17)

(编辑 邓强庭)