DOI:10.16016/j.2097-0927.202307091

Stanford B 型主动脉夹层患者 TEVAR 术后发生植入后综合征的危险因素

李高山,潘文旭,高智春,尹 纯,胡美玲,王 颖,晋 军 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院心血管内科

[**摘要**] **目的** 探讨 Stanford B 型主动脉夹层(type B aortic dissection,TBAD)患者接受胸主动脉腔内修复术(thoracic endovascular aortic repair,TEVAR)后发生植入后综合征(post-implantation syndrome,PIS)的危险因素以及 PIS 与短期预后的关联。**方法** 采用病例-对照研究设计方案,筛选 2013 年 12 月至 2022 年 12 月于我科接受 TEVAR 治疗 TBAD 患者的临床资料。根据患者术后是否发生 PIS 分为两组,探索影响 PIS 的独立相关因素。观察两组患者术后 30 天内全因死亡情况,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线评估两组患者的术后 30 天生存情况,建立 Logistic 回归模型探索 PIS 与 TEVAR 术后 30 天全因死亡的关联。**结果** 研究纳入 373 名 TBAD 患者,年龄(57.9±12.1)岁,其中男性 289 例(77.5%)。TEVAR 术后发生 PIS 106 例(28.4%)。PIS 组患者植入支架数量≥2 个、手术时长≥2 h 和植入聚对苯二甲酸乙二醇酯(polyethylene terephthalate, PET)覆膜材料支架的患者比例均显著高于非 PIS 组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果提示植入支架数≥2 个($OR=1.886$,95%CI:1.049~3.389,$P=0.034$)、手术时长≥2 h($OR=1.938$,95%CI:1.147~3.275,$P=0.013$)和植入 PET 覆膜材料支架($OR=2.131$,95%CI:1.263~3.597,$P=0.005$)是 TEVAR 术后发生 PIS 的独立危险因素。TEVAR 术后 30 天内共发生死亡 15 例(4.0%),其中 PIS 组 10 例(9.4%),非 PIS 组 5 例(1.9%)。Kaplan-Meier 曲线显示 PIS 组术后 30 天的生存曲线显著低于非 PIS 组(Log-rank $P=0.000\ 7$)。多因素 Logistic 回归模型显示胱抑素 C($OR=1.486$,95%CI:1.053~2.097,$P=0.024$)和 PIS($OR=5.628$,95%CI:1.836~17.248,$P=0.002$)是 TBAD 患者 TEAVR 术后 30 天内死亡的独立危险因素。**结论** 植入支架数≥2、手术时长≥2 h 和植入 PET 覆膜材料支架与 TEVAR 术后发生 PIS 密切相关;而胱抑素 C 和术后发生 PIS 是 TEVAR 术后 30 天预后不良的重要危险因素。

[**关键词**] 主动脉夹层;胸主动脉腔内修复术;植入后综合征;全身炎症反应综合征
[**中图法分类号**] R195.4;R543.105;R619 [**文献标志码**] A

Risk factors for TEVAR-related post-implantation syndrome in Stanford type B aortic dissection patients

LI Gaoshan, PAN Wenxu, GAO Zhichun, YIN Chun, HU Meiling, WANG Ying, JIN Jun Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the risk factors associated with post-implantation syndrome (PIS) in Stanford type B aortic dissection (TBAD) patients undergoing thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) and the relationship of PIS with short-term outcomes. **Methods** A case-control trial was conducted on the clinical data of patients undergoing TEVAR treatment for TBAD in our department from

[**基金项目**] 成渝区域化心血管疾病防治综合体系关键技术研究及应用(KJZD-M202212802);重庆市研究生科研创新项目(CYB23283)
[**通信作者**] 晋 军,E-mail:jjxqyy@163.com

2097-0927/Copyright © 2022,陆军军医大学(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/)

December 2013 to December 2022. They were divided into 2 groups based on the occurrence of PIS. Independent risk factors were analyzed according to the different clinical characteristics between the 2 groups. The overall 30-day mortality following TEVAR was assessed in both groups. Kaplan-Meier survival curves were utilized to evaluate the 30-day postoperative survival. Logistic regression models were constructed to investigate the relationship between PIS and overall mortality occurring within 30 d after TEVAR. **Results** A total of 373 TBAD patients, with an average age of 57.9±12.1 years and a male ratio of 77.5% (289 cases), were enrolled in this study. There were 106 cases (28.4%) experiencing PIS following TEVAR. Significantly larger proportions of implanted stents ≥2, operation duration ≥2 h and implantation of polyethylene terephthalate (PET)-coverted stents were observed in the PIS group than the non-PIS group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis suggested that implanted stents ≥2 ($OR=1.886$, 95%CI: 1.049~3.389, $P=0.034$), operation duration ≥2 h ($OR=1.938$, 95%CI: 1.147~3.275, $P=0.013$) and implantation of PET-coverted stents ($OR=2.131$, 95%CI: 1.263~3.597, $P=0.005$) were independent risk factors for PIS after TEVAR. Within 30 d after TEVAR, 15 (4.0%) cases dead, including 10 (9.4%) from the PIS group and 5 (1.9%) from the non-PIS group. Kaplan-Meier survival curve indicated a significantly lower survival in the PIS group (Log-rank $P=0.000\ 7$). The results of multivariate logistic regression model indicated that cystatin C ($OR=1.486$, 95%CI: 1.053~2.097, $P=0.024$) and PIS ($OR=5.628$, 95%CI: 1.836~17.248, $P=0.002$) were independent risk factors for 30-day mortality after TEVAR in TBAD patients. **Conclusion** Implanted stents ≥2, operation duration ≥2 h and implantation of PET-coverted stents are closely associated with the occurrence PIS in TBAD patients after TEVAR. Cystatin C level and PIS are primary risk factors for poor 30-day prognosis after TEVAR.

[**Key words**] aortic dissection; thoracic endovascular aortic repair; post-implantation syndrome; systemic inflammatory response syndrome

Supported by the Project of Key Technology Research and Application in Comprehensive System of Cardiovascular Disease Prevention and Control of Chengdu and Chongqing Region (KJZD-M202212802) and the Innovation Project of Postgraduate Scientific Research of Chongqing (CYB23283). Corresponding author: JIN Jun, E-mail: jjxqyy@163.com

由于起病急、进展迅速、死亡率高,主动脉夹层(aortic dissection, AD)一直是严重危害人民生命健康的心血管危重症之一[1]。自20世纪90年代首次使用胸主动脉腔内修复术(thoracic endovascular aortic repair, TEVAR)治疗Stanford B型主动脉夹层(type B aortic dissection, TBAD)以来[2],TBAD的治疗方式已由传导开放手术转为微创血管治疗。尽管TEVAR围手术期死亡率和并发症发生率相较开放手术已显著降低,但术后早期死亡对于TBAD患者的生存质量仍然是巨大的挑战[3-4]。临床上亟待发现更多使用简便并可以有效预测早期预后的技术和指标。

临床实践中发现,当主动脉支架植入后,部分患者出现了以发热为主的临床反应。20世纪90年代末VELÁSQUEZ等[5]首次报道了患者术后体温升高,白细胞增多但血培养结果为阴性的反应,并将其命名为植入后综合征(post-implantation syndrome, PIS)。PIS的本质是一种多种炎症生物标志物参与的全身炎症反应,涉及C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和白介素-6(interleukin 6, IL-6)等多种细胞因子。多项临床证据表明,炎症指标的变化与TBAD患者TEVAR术后死亡和不良结局密切相关[6-7]。然而,现有的大部分研究更多关注TBAD患者术前的炎症状态,PIS作为反映术后炎症状态的指标,与TEVAR术后临床结局的关联缺乏可靠的临床证据。至今,TBAD患者TEVAR术后发生PIS的临床特征及其对预后的影响仍不清楚。

本研究旨在确定TBAD患者TEVAR治疗后PIS的发生率,探讨PIS发生的危险因素,以及PIS对短期生存结局的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用病例-对照研究设计方案,筛选2013年12月至2022年12月于陆军军医大学第二附属医院住院的TBAD患者。纳入标准:①经计算机断层扫描血管造影(computed tomography angiography, CTA)确诊为TBAD;②接受TEAVR治疗。排除标准:①术

后合并感染;②合并自身免疫性疾病;③严重心力衰竭(New York Heart Association 分级≥Ⅲ级);④合并急性心肌梗死;⑤合并恶性肿瘤。本研究通过陆军军医大学第二附属医院医学伦理委员会审查批准(2023-研第078-01),可免除签署知情同意书。

1.2 临床资料收集

通过病历系统收集患者的一般资料,包括性别、年龄、身高、体质指数(body mass index,BMI)、生命体征、住院天数、体温、吸烟史、高血压病史、糖尿病病史、冠心病病史、慢性肾脏病史、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)病史等;夹层累及范围定义为累及动脉节段的数量,包括降主动脉、腹主动脉、下肢动脉;记录 TEVAR 相关信息包括手术日期、手术时长、植入支架的数量、覆膜支架的材料[聚对苯二甲酸乙二醇酯(polyethylene terephthalate,PET)],膨体聚四氟乙烯(expanded polytetrafluoroethylene,ePTFE);记录辅助检查结果包括入院时的肾功能、肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,EGFR)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)、血脂、凝血功能、D-二聚体、CRP、血常规以及术后72小时内的CRP、血常规等。若术后72小时内有多次检验,则选取距离手术时间最近的一次作为指标纳入分析。

1.3 PIS诊断标准及分组

PIS定义为:TEVAR术后72小时内出现体温>38 ℃和白细胞增多(白细胞计数>12×10^9/L)且血液细菌培养为阴性结果[8-9]。根据患者术后是否发生PIS分为PIS组和非PIS组。

1.4 随访和终点事件

通过电话随访结合患者门诊随访记录明确患者术后30天的生存结局。在严格控制失访率的基础上,本研究将主要临床终点设定为术后30天内全因死亡。

1.5 统计学分析

本研究所有统计处理和分析通过SPSS 24.0软件完成。连续变量采用 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$ 表示。两组间连续变量符合正态分布和方差齐性时采用独立样本 t 检验;不满足条件的连续变量组间比较采用Mann-Whitney U检验。分类变量采用频数(%)表示。组间分类变量的比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率检验。使用Logistic回归模型分析TEVAR术后发生PIS的危险因素。采用Kaplan-Meier生存曲线呈现PIS组和非PIS组在随访周期中终点事件的发生情况,通过Log-rank检验比较两组生存曲线是否有统计学差异。建立Logistic回归模型确定终点事件的危险因素。首先对研究组与对照组的基线资料进行单因素Logistic回归分析,然后将单因素分析中 $P<0.1$ 的变量引入多因素Logistic向前逐步回归模型进行分析。$P<0.05$ 被认为具有统计学差异。

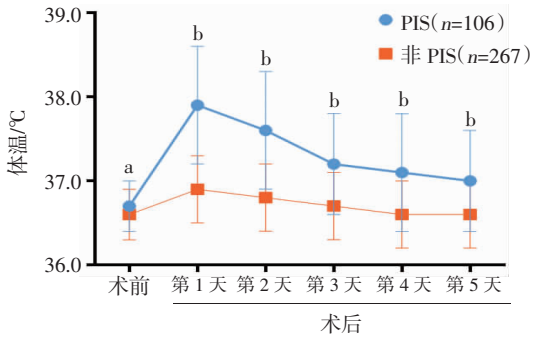
2 结果

2.1 临床基线资料

本研究共纳入373名TBAD患者的资料进行分析。根据PIS的定义,队列中有106名(28.4%)患者在术后发生PIS。与非PIS组比较,PIS组的患者平均植入支架更多(1.4±0.6 *vs* 1.2±0.4,$P=0.002$),手术时长≥2 h的比例更高(41.5% *vs* 22.8%,$P<0.001$),夹层累及范围更大(2.4±0.6 *vs* 2.2±0.7,$P=0.017$),植入PET覆膜材料支架的比例更高(73.6% *vs* 54.3%,$P=0.001$),肌酐更高(81.2 *vs* 75.6,$P=0.007$),EGFR值(90.0 *vs* 93.7,$P=0.026$)和白蛋白浓度(39.3±4.8 *vs* 40.4±4.3,$P=0.034$)更低,术前白细胞(11.1±4.4 *vs* 9.8±3.7,$P=0.005$)和中性粒细胞(8.9±4.3 *vs* 7.9±3.8,$P=0.024$)计数更高。见表1。

2.2 PIS体温和炎症相关指标特征

图1展示了PIS组和非PIS组患者术前和术后5天的体温变化。两组的体温变化趋势相似,但PIS组的体温更高($P<0.05$)。表2展示了TBAD患者术后血常规,图2展示了TBAD患者术前和术后72 h内的部分炎症相关指标。与非PIS组比较,PIS组的术后C反应蛋白浓度(183.2 *vs* 58.0,$P<0.001$)、中性粒细胞(11.8±3.7 *vs* 9.3±3.3,$P<0.001$)、淋巴细胞(1.1±0.5 *vs* 1.0±0.5,$P=0.026$)和单核细胞(1.2±0.5 *vs* 1.0±0.4,$P<0.001$)计数更高,血红蛋白浓度(113.9±17.6 *vs* 117.9±16.4,$P=0.044$)更低。PIS组炎症相关指标术后上升趋势更明显。



a:$P<0.01$,与非PIS组比较;b:$P<0.001$,与非PIS组比较

图1 TEVAR术前及术后患者体温变化 ($\bar{x}\pm s$)

表 1 TBAD 患者术前基线资料[$\bar{x}\pm s$,例(%),$M(P_{25},P_{75})$]

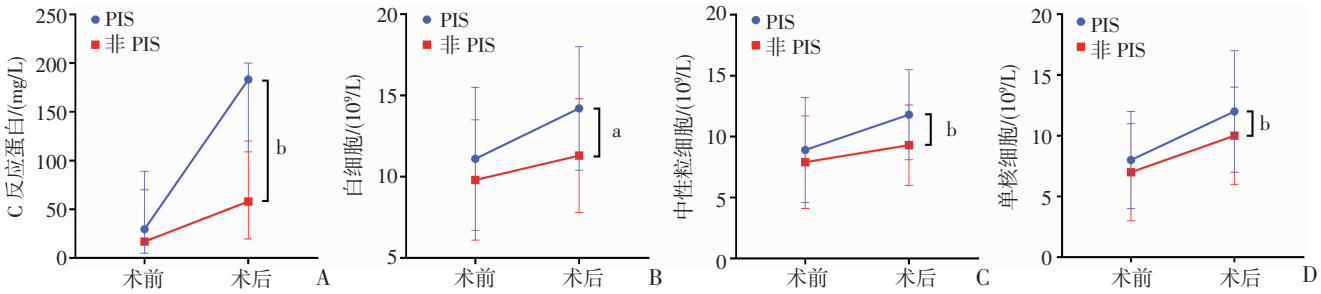
变量	总体(n=373)	非 PIS 组(n=267)	PIS 组(n=106)	P
年龄/岁	57.9±12.1	58.2±12.1	57.4±12.1	0.567
男性	289(77.5)	200(74.9)	89(84.0)	0.059
BMI/(kg/m^2)	25.0±4.0	25.1±3.9	24.7±4.2	0.450
吸烟	208(55.8)	146(54.7)	62(58.5)	0.504
高血压	287(76.9)	204(76.4)	83(78.3)	0.695
糖尿病	24(6.4)	20(7.5)	4(3.8)	0.187
COPD	14(3.8)	8(3.0)	6(5.7)	0.358
冠心病	29(7.8)	19(7.1)	10(9.4)	0.451
肾功能不全	37(9.9)	24(9.0)	13(12.3)	0.340
夹层累及范围/节段	2.3±0.7	2.2±0.7	2.4±0.6	0.017
附壁血栓	45(12.1)	35(13.1)	10(9.4)	0.326
植入支架数/个	1.2±0.5	1.2±0.4	1.4±0.6	0.002
植入支架≥2 个	74(19.8)	40(15.0)	34(32.1)	<0.001
覆膜材料				
PET	223(59.8)	145(54.3)	78(73.6)	0.001
ePTFE	150(40.2)	122(45.7)	28(26.4)	
手术持续时间/h	1.5(1.2,2.0)	1.5(1.2,1.8)	1.5(1.2,2.2)	0.159
手术时长≥2 h	105(28.2)	61(22.8)	44(41.5)	<0.001
D-二聚体/(mg/L)	1.8(0.8,3.7)	1.8(0.7,3.6)	1.8(0.8,4.3)	0.384
尿酸/(μmol/L)	309.8(240.1,405.8)	302.1(230.1,390.0)	323.9(271.5,422.4)	0.079
胱抑素 C/(mg/L)	1.0(0.8,1.3)	1.0(0.8,1.3)	1.1(0.8,1.3)	0.194
尿素氮/(mmol/L)	6.0(4.8,7.4)	6.0(4.7,7.4)	6.2(5.1,7.9)	0.104
肌酐/(μmol/L)	76.2(61.5,94.6)	75.6(61.1,94.1)	81.2(70.3,106.3)	0.007
EGFR/[mL/(min·L)]	93.0(70.3,102.8)	93.7(73.0,104.0)	90.0(62.5,101.5)	0.026
前白蛋白/(mg/L)	198.5(147.0,257.0)	198.0(150.5,255.5)	207.0(130.0,261.0)	0.924
白蛋白/(g/L)	40.0±4.9	40.4±4.3	39.3±4.8	0.034
LDH/(U/L)	210.8(178.2,252.8)	211.6(177.9,259.2)	202.0(181.2,231.1)	0.659
甘油三酯/(mmol/L)	1.2(0.9,1.8)	1.3(0.9,1.7)	1.2(0.9,1.8)	0.823
总胆固醇/(mmol/L)	4.3(3.7,4.9)	4.3(3.8,4.9)	4.3(3.6,4.9)	0.591
HDL-C/(mmol/L)	1.1(0.9,1.3)	1.1(0.9,1.3)	1.0(0.9,1.3)	0.531
LDL-C/(mmol/L)	2.5(2.0,3.0)	2.6(2.0,3.0)	2.4(1.9,3.0)	0.232
CRP/(mg/L)	20.2(5.0,12.7)	16.9(5.0,70.0)	29.6(5.0,89.0)	0.416
WBC/(10^9/L)	10.2±3.9	9.8±3.7	11.1±4.4	0.005
NEUT/(10^9/L)	8.1±3.9	7.9±3.8	8.9±4.3	0.024
NEUT/%	76.8±11.1	76.4±11.2	77.9±11.0	0.230
LYM/(10^9/L)	1.2±0.6	1.2±0.6	1.3±0.6	0.657
LYM/%	14.1±8.6	14.4±8.7	13.2±8.4	0.203
MONO/(10^9/L)	0.7±0.4	0.7±0.4	0.8±0.4	0.050
Hb/(g/L)	129.6±18.7	130.7±17.8	126.9±20.7	0.100
RBC/(10^{12}/L)	4.3±0.6	4.3±0.5	4.2±0.8	0.202
PLT/(10^9/L)	191.2±92.9	191.9±97.4	189.5±80.8	0.836

2.3 TEVAR 术后发生 PIS 的影响因素分析

单因素 Logistic 回归分析发现植入支架数≥2 个、手术时长≥2 h、夹层累及范围和 PET 覆膜材料支架与 TEVAR 术后发生 PIS 相关。多因素 Logistic 逐步回归分析显示植入支架数≥2 个(*OR*=1.886,95%*CI*:1.049~3.389,*P*=0.034);手术时长≥2 h(*OR*=1.938,95%*CI*:1.147~3.275,*P*=0.013)和植入 PET 覆膜材料支架(*OR*=2.131,95%*CI*:1.263~3.597,*P*=0.005)是 TEVAR 术后 PIS 发生的独立危险因素。详见表 3。

表 2 TBAD 患者术后血常规指标比较[$\bar{x}\pm s$,$M(P_{25},P_{75})$]

变量	非 PIS 组(n=267)	PIS 组(n=106)	P
CRP/(mg/L)	58.0(19.6,120.0)	183.2(108.9,200.0)	<0.001
WBC/(10^9/L)	11.3±3.5	14.2±3.8	0.001
NEUT/(10^9/L)	9.3±3.3	11.8±3.7	<0.001
NEUT/%	81.0±7.6	82.4±6.8	0.136
LYM/(10^9/L)	1.0±0.5	1.1±0.5	0.026
LYM/%	9.2±5.0	8.1±4.3	0.064
MONO/(10^9/L)	1.0±0.4	1.2±0.5	<0.001
Hb/(g/L)	117.9±16.4	113.9±17.6	0.044
RBC/(10^{12}/L)	3.9±0.5	3.8±0.6	0.140
PLT/(10^9/L)	195.9±100.9	192.0±89.4	0.732



a:P<0.01,b:P<0.001

A:C 反应蛋白;B:白细胞;C:中性粒细胞;D:单核细胞

图 2 TEVAR 术前及术后炎症相关指标变化

表 3 TEVAR 术后 PIS 发生的影响因素分析

变量	单因素		多因素	
	OR(95%*CI*)	*P*	*OR*(95%*CI*)	*P*
男性	1.754(0.974~3.157)	0.061	–	–
植入支架数≥2 个	2.680(1.580~4.546)	<0.001	1.886(1.049~3.389)	0.034
手术时长≥2 h	2.397(1.482~3.875)	<0.001	1.938(1.147~3.275)	0.013
夹层累及范围	1.523(1.075~2.157)	0.018	–	–
PET 覆膜材料支架	2.344(1.430~3.843)	0.001	2.131(1.263~3.597)	0.005
尿酸	1.002(1.000~1.004)	0.074	–	–
肌酐	1.002(0.999~1.004)	0.188	–	–
白蛋白	0.946(0.899~0.996)	0.035	–	–
术前 CRP≥20 mg/L	1.003(0.998~1.007)	0.223	–	–
术前白细胞≥12×10^9/L	1.262(0.777~2.049)	0.347	–	–

2.4 TEVAR 术后 30 天生存结果

本研究显示,同非 PIS 组比较,PIS 组的术后住院天数显著延长(7.2±3.2 *vs* 5.1±2.1,$P<0.001$)。TEVAR 术后 30 天内共发生死亡 15 例(4.0%),其中 PIS 组 10 例(9.4%),非 PIS 组 5 例(1.9%)。Kaplan-Meier 曲线显示 PIS 组术后 30 天的生存曲线显著低于非 PIS 组(Log-rank $P=0.000\ 7$,图 3),χ^2 检验显示 PIS 组患者 TEVAR 术后 30 天总生存率低于非 PIS 组(90.6% *vs* 98.1%,$P=0.002$)。单因素 Logistic 回归分析发现胱抑素 C 和术后发生 PIS 与 TEVAR 术后 30 天内死亡相关($P<0.05$),多因素 Logistic 逐步回归分析显示胱抑素 C($OR=1.486$,95%*CI*:1.053~2.097,$P=0.024$)和术后发生 PIS($OR=5.628$,95%*CI*:1.836~17.248,$P=0.002$)是 TEAVR 术后 30 天内全因死亡的独立危险因素。详见表 4。

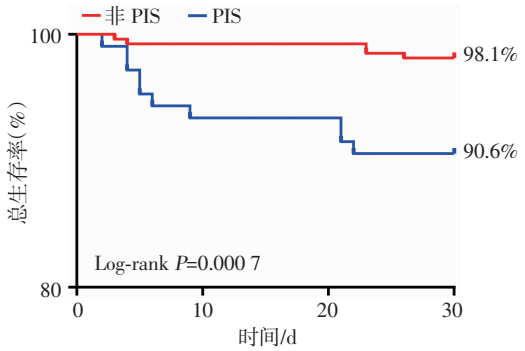


图 3 PIS 组与非 PIS 组 TEVAR 术后 30 天生存率比较

3 讨论

3.1 PIS 的临床特征总结

血管内修复术是治疗各类动脉疾病的微创手术,然而,其术后往往伴随程度不一的炎症反应[10]。目前,TEVAR 术后 PIS 的发生率及其对临床预后的影响很少被研究。因此,本研究回顾性分析了 373 名接受 TEVAR 治疗的 TBAD 患者术后 PIS 的发生率及其短期预后。本研究结果显示,TBAD 患者 TEAVR 术后 PIS 的发生率为 28.4%,伴有多种炎症标志物的显著升高。植入支架数≥2 个、手术时长≥2 h 和植入 PET 覆膜材料支架是 PIS 发生的危险因素。此外,本研究另一项重要发现是胱抑素 C 和 PIS 与 TBAD 患者 TEVAR 术后短期死亡独立相关。

3.2 PIS 发生的潜在机制及危险因素

迄今为止,PIS 尚无统一的定义。PIS 的临床表现与全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome,SIRS)类似,这种反应与感染无关,是由于手术操作或植入物引起的炎症反应。在参考既往研究和 SIRS 定义的基础上,我们将本研究中的 TEAVR 术后 PIS 标准定义为体温升高、白细胞增多和血液细菌培养结果为阴性[8-9]。PIS 发生的潜在机制尚未被完全阐明。血管介入领域的研究发现,支架植入术比单纯球囊血管成形术对血管壁的损伤更大,诱导的炎症反

表 4 TEVAR 后 30 天死亡的 Logistic 回归分析 [$\bar{x}\pm s$,例(%),$M(P_{25},P_{75})$]

变量	生存组($n=358$)	死亡组($n=15$)	单因素		多因素	
			OR(95%*CI*)	*P*	OR(95%*CI*)	*P*
年龄/岁	57.7±12.1	62.7±12.8	1.035(0.990~1.082)	0.125	–	–
男性	279(77.9)	10(66.7)	0.566(0.188~1.705)	0.312	–	–
BMI/(kg/m^2)	25.0±4.0	23.9±3.5	0.930(0.811~1.067)	0.299	–	–
吸烟	203(56.7)	5(33.3)	0.382(0.128~1.140)	0.084	–	–
合并基础疾病[a]	286(79.9)	12(80.0)	1.007(0.277~3.663)	0.992	–	–
PIS	96(26.8)	10(66.7)	5.458(1.819~16.376)	0.002	5.628(1.836~17.248)	0.002
D-二聚体/(mg/L)	1.8(0.8,3.6)	3.5(1.2,6.3)	1.021(0.971~1.074)	0.417	–	–
尿酸/(μmol/L)	321.7(249.9,408.8)	330.0(255.0,404.5)	1.001(0.996~1.005)	0.726	–	–
胱抑素 C/(mg/L)	1.0(0.8,1.3)	1.1(0.8,2.3)	1.462(1.078~1.984)	0.015	1.486(1.053~2.097)	0.024
尿素氮/(mmol/L)	6.1(4.9,7.5)	6.5(5.3,8.8)	1.121(0.982~1.281)	0.092	–	–
肌酐/(μmol/L)	78.7(62.9,98.8)	79.0(66.5,157.1)	1.003(1.000~1.005)	0.075	–	–
白蛋白/(g/L)	40.0±5.0	39.6±4.2	0.971(0.859~1.098)	0.640	–	–
术前 CRP/(mg/L)	47.6±57.9	41.2±35.9	0.998(0.985~1.011)	0.742	–	–
术前血红蛋白/(g/L)	129.9±18.7	123.4±17.4	0.982(0.956~1.009)	0.189	–	–

a:合并基础疾病指患有高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、冠心病、肾功能不全中的任何一种或多种疾病

应也更明显。在动物模型中,接受球囊血管成形术的动脉仅在术后早期被观察到中性粒细胞浸润,而支架植入后观察到趋化因子持续表达和巨噬细胞长期积聚[11]。此外,暴露于血流的支架本身作为一种异物,其表面接触到血液后通过激活炎症介质,导致全身炎症反应[12-14]。支架材料的差异也可能导致不同程度的炎症反应,目前已确定基于聚酯材料制作的支架与更明显的炎症反应相关[15]。支架的其他成分如镍钛合金被报道与过敏反应和颅内动脉瘤治疗后的神经系统并发症相关[10, 16]。除支架自身特性外,手术过程中,球囊扩张和支架植入期间的剪切应力也可能触发炎症反应,这些操作能够刺激促炎因子的产生和循环单核细胞的激活。导丝和球囊等手术辅助器械在血管内移动同时难以避免对血管内皮造成机械性损伤,导致炎症介质如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、IL-6 和其他细胞因子的释放[14, 17-18]。含碘造影剂诱导中性粒细胞活化和髓过氧化物酶释放的过程也被认为可能在 PIS 的发生中发挥了促进作用[19]。

与上述部分机制假说一致的是,本研究发现 TEVAR 术后发生 PIS 的危险因素包括支架数≥2 个、手术时长≥2 h 以及植入 PET 覆膜材料支架。尽管本研究未能详细描述支架长度,但植入支架的数量越多通常意味着支架与血管壁接触的面积越大,更有可能引发局部过敏性血管炎或机械性血管损伤。血管损伤部位通过释放促炎因子,介导炎症细胞的黏附和聚集,导致持续的炎症反应和内皮功能障碍[20-21]。手术时间越长,植入支架数量越多通常也代表主动脉夹层撕裂的长度更长和假腔容积更大,这些患者可能在术前即存在更剧烈的炎症反应。我们的研究也为这一推测提供了进一步数据支撑,PIS 组更大的夹层累及范围、更高的术前白细胞和中性粒细胞总数支持了这种可能性。另外,假腔容积越大代表支架植入后假腔血栓的体积可能更大,血栓形成可释放大量 IL-6,诱导白细胞活化和分泌 TNF-α,引发炎症级联反应[17]。因此,这些具有较高炎症反应基础的患者在支架植入后可能更容易达到 PIS 的定义标准。另一方面,手术时间越长反映了非直视情况下导丝、导管等手术器械在血管内的操作时间更长,这可能会增加的医源性动脉壁损伤的可能性。作为最严重的医源性损伤之一,医源性急性主动脉夹层(iatrogenic acute aortic dissection,IAAD)在经血管通路操作的手术中均有报道。经导管主动脉瓣置换术(trans catheter aortic valve replacement,TAVR)后 IAAD 发生率为 0.2%~2%[22-23]。TEVAR 后 IAAD 发生率为 1%~6.8%[24-25]。尽管目前尚无针对非结构改变的医源性主动脉损伤的明确定义和报道,但可以推测的是,在 TEVAR 中程度不一的医源性主动脉损伤可能是客观存在的。本研究还对覆膜材料与 PIS 的关联进行了探讨。同既往研究的结论一致[14],本研究发现植入 PET 覆膜材料的支架更易导致术后 PIS 发生。材料依赖性诱导的 TNF-α 和 IL-6 释放可能有助于解释不同覆膜材料与 PIS 的关联[26]。较轻的炎症反应可以减少患者的不适,如果患者解剖结构允许,特别是对于全身状况较差的患者,选择 ePTFE 覆膜材料的支架可能不失为一个更好的选择。此外,同既往研究不同的是,本研究未发现附壁血栓与术后 PIS 相关。LEE 等[27]基于腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm,AAA)患者的研究指出附壁血栓可能和术后 PIS 相关。附壁血栓在几乎所有的 AAA 中均有发现[28],而 AD 中附壁血栓并不常见,本研究显示仅有 12.1%的 TBAD 患者存在附壁血栓。此外,本研究仅描述了附壁血栓的发生率,未对附壁血栓的体积进一步分析。因此,疾病异质性和数据类型不同可能导致了有关附壁血栓结论的差异。

3.3 PIS 与 TEVAR 术后短期生存结局密切相关

炎症反应贯穿 TBAD 发生发展始终,多项研究使用量化的炎症指数评估炎症反应和心血管不良结局的关联,其结果表明较高的炎症水平与心血管不良结局相关[29-31]。炎症反应的原因通常分为感染性因素和非感染性因素,院内感染和移植物感染已被证明显著增加了接受血管手术的患者院内和 30 天死亡率,以及再入院率[32]。目前有关 PIS 与预后关系的研究结论尚不统一。ARNAOUTOGLOU 等[33]报道 PIS 与 AAA 患者血管内修复术后 30 天内不良事件独立相关。而 GORLA 等[34]在 Stanford B 型主动脉综合征中的研究发现 PIS 组患者和非 PIS 组患者在住院期间以及 4 年后的全因死亡率没有显著差异,但 PIS 是术后主动脉主要不良事件、主动脉管腔扩张和假腔部分血栓形成的独立预测因素。TBAD 大多以急性起病的方式发生,其并发症尤其是夹层破裂大多在急性期发生[1]。疾病谱系的异质性、样本量和失访率差异可能有助于解释不同研究间的结论差异。与长期随访相比,本研究术后 30 天的失访率较低。因此,本研究选择探讨 PIS 与 TBAD 患者 TEVAR 术后 30 天生存率的关联并发现胱抑素 C 和术后发生 PIS 是 TEVAR 后 30 天内死

亡的预测因素。

尽管 TEVAR 术后主动脉夹层的原发内膜破口被封闭,继而保护假腔免受血流的持续冲击,但持续存在的炎症反应对脆弱的主动脉壁仍然是巨大的挑战。AD 血管壁炎症与疾病进展和较高的不良事件风险直接相关[35]。血管壁炎症的特征主要表现为大量单核巨噬细胞、多核白细胞和 T/B 淋巴细胞浸润[36-37]。根据 PIS 的定义,PIS 组代表了炎症反应显著的 TBAD 患者,其炎症相关指标如 CRP、中细粒细胞、单核细胞显著高于非 PIS 组。增高的中性粒细胞和单核细胞表明 PIS 组中的主动脉壁可能存在更加明显的炎症细胞浸润,这些炎症细胞通过分泌炎症介质降解细胞外基质,导致主动脉壁稳定性下降[38]。作为经典的炎症标志物,CRP 先前已被多项研究报道与 AD 死亡率相关[39]。此外,胱抑素 C 被报道与较高的炎症水平相关,并且可作为 AD 患者死亡的预测因素[40-42]。这些发现再次表明炎症反应在 AD 预后评估中具有重要价值。

不可否认的是,本研究具有一定局限性。首先,本研究为一项单中心回顾性研究,这可能导致样本选择偏倚。其次,由于 TEAVR 术后 30 天内死亡的例数较少,其临床特征的代表性仍需要仔细评估。最后,我们无法穷尽全因死亡的所有相关因素。这些因素可能导致研究结论出现偏倚。因此,我们将在未来更大样本的多中心临床研究中进一步证明结论的可靠性。

3.4 结论

PIS 是 TEVAR 术后一种常见的非感染性炎症反应。植入支架数≥2 个、手术时长≥2 h 和植入 PET 覆膜材料支架是 TEAVR 术后发生 PIS 的危险因素。胱抑素 C 和术后发生 PIS 与 TEVAR 术后 30 天预后不良密切相关。因此,对于具有 PIS 危险因素的患者应注意术后评估和改进手术策略,针对已经发生 PIS 的患者在术后应密切监测和随访。

参考文献:

[1] 中华医学会外科学分会血管外科学组. Stanford B 型主动脉夹层诊断和治疗中国专家共识(2022 版)[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2022, 14(2): 119-130. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7429.2022.02.007
Vascular Surgery Group of Chinese Society of Surgery. China expert consensus on diagnosis and treatment of stanford type B aortic dissection (2022 edition)[J]. Chin J Vasc Surg Electron Version, 2022, 14(2): 119-130. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7429.2022.02.007

[2] DAKE M D, KATO N, MITCHELL R S, *et al*. Endovascular stent-graft placement for the treatment of acute aortic dissection[J]. N Engl J Med, 1999, 340(20): 1546-1552. DOI: 10.1056/nejm199905203402004.

[3] NIENABER C A, KISCHE S, ROUSSEAU H, *et al*. Endovascular repair of type B aortic dissection: long-term results of the randomized investigation of stent grafts in aortic dissection trial[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2013, 6(4): 407-416. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000463.

[4] EGGEBRECHT H, NIENABER C A, NEUHÄUSER M, *et al*. Endovascular stent-graft placement in aortic dissection: a meta-analysis[J]. Eur Heart J, 2006, 27(4): 489-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi493.

[5] VELÁZQUEZ O C, CARPENTER J P, BAUM R A, *et al*. Perigraft air, fever, and leukocytosis after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms[J]. Am J Surg, 1999, 178(3): 185-189. DOI: 10.1016/s0002-9610(99)00144-0.

[6] ZHU H Q, ZHANG L, LIANG T P, *et al*. Elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts early adverse outcomes in uncomplicated type B aortic dissection undergoing TEVAR[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21(1): 1-9. DOI: 10.1186/s12872-021-01904-y.

[7] YANG F, LIU J T, CHEN L F, *et al*. Impact of lymphocyte-related blood parameters on short- and long-term outcomes of patients undergoing thoracic endovascular aortic repair[J]. Angiology, 2021, 72(10): 953-960. DOI: 10.1177/00033197211012514.

[8] ARNAOUTOGLOU E, PAPAS N, MILIONIS H, *et al*. Post-implantation syndrome after endovascular repair of aortic aneurysms: need for postdischarge surveillance[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2010, 11(4): 449-454. DOI: 10.1510/icvts.2010.242628.

[9] BALK R A. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today?[J]. Virulence, 2014, 5(1): 20-26. DOI: 10.4161/viru.27135.

[10] SPANOS K, DRAKOU A, GIANNOUKAS A D. Should we consider nickel allergy a potential factor associated with peripheral stent patency?[J]. Vascular, 2015, 23(2): 220. DOI: 10.1177/1708538114565207.

[11] WELT F G, TSO C, EDELMAN E R, *et al*. Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury[J]. Vasc Med, 2003, 8(1): 1-7. DOI: 10.1191/1358863x03vm462oa.

[12] MORIKAGE N, ESATO K, ZENPO N, *et al*. Is endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms less invasive regarding the biological responses? [J]. Surg Today, 2000, 30(2): 142-146. DOI: 10.1007/PL00010062.

[13] DAWSON J, COCKERILL G W, CHOKE E, *et al*. Aortic aneurysms secrete interleukin-6 into the circulation[J]. J Vasc Surg, 2007, 45(2): 350-356. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.09.049.

[14] VOÛTE M T, BASTOS GONÇALVES F M, VAN DE LUIJTGAARDEN K M, *et al*. Stent graft composition plays a material role in the postimplantation syndrome[J]. J Vasc Surg, 2012, 56(6): 1503-1509. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.06.072.

[15] GERASIMIDIS T, SFYROERAS G, TRELLOPOULOS G, *et al*. Impact of endograft material on the inflammatory response after elective endovascular abdominal aortic aneurysm repair[J]. Angiology, 2005, 56(6): 743-753. DOI: 10.1177/000331970505600612.

[16] ON A C, TSANG,. Nickel-related adverse reactions in the treatment of cerebral aneurysms: a literature review[J]. World Neurosurg, 2018, 115: 147-153. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.04.073.

[17] SWARTBOL P, TRUEDSSON L, NORGREN L. Adverse reactions during endovascular treatment of aortic aneurysms may be triggered by interleukin 6 release from the thrombotic content[J]. J Vasc Surg, 1998, 28(4): 664-668. DOI: 10.1016/S0741-5214(98)70092-8.

[18] MOULAKAKIS K G, ALEPAKI M, SFYROERAS G S, *et al*. The impact of endograft type on inflammatory response after endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm [J]. J Vasc Surg, 2013, 57(3): 668-677. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.09.034.

[19] VIDEM V, ØDEGÅRD A, MYHRE H O. Iohexol-induced neutrophil myeloperoxidase release and activation upon contact with vascular stent-graft material: a mechanism contributing to the postimplantation syndrome? [J]. J Endovasc Ther, 2003, 10(5): 958-967. DOI: 10.1177/152660280301000520.

[20] KORNOWSKI R, HONG M K, TIO F O, *et al*. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 31(1): 224-230. DOI: 10.1016/s0735-1097(97)00450-6.

[21] TORRADO J, BUCKLEY L, DURÁN A, *et al*. Restenosis, stent thrombosis, and bleeding complications: navigating between *Scylla* and *Charybdis*[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(15): 1676-1695. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.023.

[22] WALTHER T, HAMM C W, SCHULER G, *et al*. Perioperative results and complications in 15, 964 transcatheter aortic valve replacements[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(20): 2173-2180. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.034.

[23] VON SEGESSER L K, GEROSA G, BORGER M A, *et al*. Prevention and management of potential adverse events during transapical aortic valve replacement[J]. J Heart Valve Dis, 2013, 22(3): 276-286.

[24] LANGER S, MOMMERTZ G, KOEPPEL T A, *et al*. Surgical correction of failed thoracic endovascular aortic repair[J]. J Vasc Surg, 2008, 47(6): 1195-1202. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.01.003.

[25] NEUHAUSER B, CZERMAK B V, FISH J, *et al*. Type A dissection following endovascular thoracic aortic stent-graft repair[J]. J Endovascular Ther, 2005, 12(1): 74-81. DOI: 10.1583/04-1369.1.

[26] SWARTBOL P, TRUEDSSON L, PRSSON H, *et al*. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 release from white blood cells induced by different graft materialsin vitro are affected by pentoxifylline and iloprost[J]. J Biomed Mater Res, 1997, 36(3): 400-406. DOI: 10.1002/(sici)1097-4636(19970905)36: 3400: aid-jbm15>3.0.co;2-h.

[27] LEE J H, CHOI J H, KIM E J. Volume of mural thrombus plays a role in the elevation of inflammatory markers after endovascular aortic repair[J]. J Cardiothorac Surg, 2018, 13(1): 1-7. DOI: 10.1186/s13019-018-0712-y.

[28] HANS S S, JAREUNPOON O, BALASUBRAMANIAM M, *et al*. Size and location of thrombus in intact and ruptured abdominal aortic aneurysms[J]. J Vasc Surg, 2005, 41(4): 584-588. DOI: 10.1016/j.jvs.2005.01.004.

[29] HAN K N, SHI D M, YANG L X, *et al*. Prognostic value of systemic inflammatory response index in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Ann Med, 2022, 54(1): 1667-1677. DOI: 10.1080/07853890.2022.2083671.

[30] XIA Y Y, XIA C L, WU L D, *et al*. Systemic immune inflammation index (SII), system inflammation response index (SIRI) and risk of all-cause mortality and cardiovascular mortality: a 20-year follow-up cohort study of 42, 875 US adults[J]. J Clin Med, 2023, 12(3): 1128. DOI: 10.3390/jcm12031128.

[31] JIN Z Q, WU Q, CHEN S H, *et al*. The associations of two

novel inflammation indexes, SII and SIRI with the risks for cardiovascular diseases and all-cause mortality: a ten-year follow-up study in 85, 154 individuals[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 131-140. DOI: 10.2147/JIR.S283835.

[32] FAIZER R, DOMBROVSKIY V Y, VOGEL T R. Impact of hospital-acquired infection on long-term outcomes after endovascular and open abdominal aortic aneurysm repair [J]. Ann Vasc Surg, 2014,28(4): 823-830. DOI: 10.1016/j.avsg.2013.06.028.

[33] 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.

[34] GORLA R, ERBEL R, KAHLERT P, *et al*. Clinical features and prognostic value of stent-graft-induced post-implantation syndrome after thoracic endovascular aortic repair in patients with type B acute aortic syndromes[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2016, 49(4): 1239-1247. DOI: 10.1093/ejcts/ezv355.

[35] GORLA R, ERBEL R, KUEHL H, *et al*. Prognostic value of ^18F-fluorodeoxyglucose PET-CT imaging in acute aortic syndromes: comparison with serological biomarkers of inflammation[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2015, 31(8): 1677-1685. DOI: 10.1007/s10554-015-0725-8.

[36] HE R, GUO D, SUN W, *et al*. Characterization of the inflammatory cells in ascending thoracic aortic aneurysms in patients with Marfan syndrome, familial thoracic aortic aneurysms, and sporadic aneurysms[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008,136(4): 922-929. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.12.063.

[37] KIN K, MIYAGAWA S, FUKUSHIMA S, *et al*. Tissue- and plasma-specific MicroRNA signatures for atherosclerotic abdominal aortic aneurysm[J]. J Am Heart Assoc, 2012,1(5): e745. DOI: 10.1161/Jaha.112.000745.

[38] WANG T, HE X W, LIU X T, *et al*. Weighted gene coexpression network analysis identifies FKBP11 as a key regulator in acute aortic dissection through a NF-kB dependent pathway[J]. Front Physiol, 2017, 8: 1010. DOI: 10.3389/fphys.2017.01010.

[39] VRSALOVIĆ M, VRSALOVIĆ PRESEČKI A. Admission C-reactive protein and outcomes in acute aortic dissection: a systematic review[J]. Croat Med J, 2019, 60(4): 309-315. DOI: 10.3325/cmj.2019.60.309.

[40] FENG W Z, ZHOU J Q, YU G M, *et al*. Association of serum cystatin C levels with mortality in patients with acute type A aortic dissection[J]. Oncotarget, 2017, 8(60): 101103-101111. DOI: 10.18632/oncotarget.20593.

[41] WANG J, YANG B W, LIU M L, *et al*. Serum cystatin C is a potential predictor of short-term mortality and acute kidney injury in acute aortic dissection patients: a retrospective cohort study[J]. J Thorac Dis, 2022, 14(8): 2977-2986. DOI: 10.21037/jtd-22-937.

[42] 王立伟, 杨晨, 吴冠, 等. 脑阻抗断层扫描在 Stanford A 型主动脉夹层术后脑卒中诊断中的应用[J]. 空军军医大学学报, 2023, 44(8): 739-743, 747. DOI: 10.13276/j.issn.2097-1656.2023.08.011.

WANG L W, YANG C, WU G, *et al*. Application of cerebral electrical impedance tomography in the diagnosis of stroke after Stanford type A aortic dissection operation[J]. J Air Force Med Univ, 2023, 44(8): 739-743, 747. DOI: 10.13276/j.issn.2097-1656.2023.08.011.

(**收稿**:2023-07-25;**修回**:2023-08-18)

(编辑 栾 嘉)