

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.05.0636

成人经皮动脉导管未闭封堵术后主动脉瓣关闭不全的临床分析

丁雪燕^{1,2}, 何蓉蓉^{1,3}, 许旭东¹, 阎岩⁴, 赵仙先¹, 周桑¹, 秦永文^{1*}

1. 第二军医大学长海医院心血管内科, 上海 200433

2. 解放军117医院心血管内科, 杭州 310000

3. 上海市浦东新区公利医院全科医学科, 上海 200135

4. 第二军医大学长海医院胸心外科, 上海 200433

[摘要] **目的** 分析成人经皮动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)封堵术后发生主动脉瓣关闭不全(aortic regurgitation, AR)的风险、临床相关因素及转归。**方法** 入选101例PDA成年患者,分析PDA封堵术后26例(25.74%)新发生AR或AR程度加重患者的基本临床特征、PDA特征、封堵情况及转归,利用logistic回归模型分析发生AR的危险因素。**结果** 26例新发生AR或AR程度加重患者与未发生AR患者比较,平均肺动脉压 $[46.2 \pm 20.7]$ vs $[31.4 \pm 17.5]$ mmHg, $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ 、左心室舒张末期内径 $[5.2 \pm 0.2]$ vs $[4.2 \pm 0.4]$ cm、PDA大小 $[14.0 \pm 6.4]$ vs $[9.0 \pm 3.5]$ cm、术前有轻度AR患者发生率 $[38.46\% (10/26)]$ vs $[18.67\% (14/75)]$ 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic回归分析提示左心室舒张末期内径($OR = 33.541, 95\% \text{ CI}: 5.883 \sim 191.235, P = 0.000$)和PDA大小($OR = 7.512, 95\% \text{ CI}: 1.976 \sim 28.564, P = 0.003$)是AR的独立危险因素。随访期间,26例AR患者中有22例(84.62%)AR愈合,1例于术后第30个月死于进行性加重的AR及心力衰竭。**结论** 左心室舒张末期内径和PDA大小是成人经皮PDA封堵术后发生AR的独立危险因素。大多数AR患者的转归良好。

[关键词] 动脉导管未闭;主动脉瓣关闭不全;成人;封堵术

[中图分类号] R 542.52

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2016)05-0636-04

Aortic valve regurgitation following transcatheter closure of patent ductus arteriosus in adults: a clinical analysis

DING Xue-yan^{1,2}, HE Rong-rong^{1,3}, XU Xu-dong¹, YAN Yan¹, ZHAO Xian-xian¹, ZHOU Sang¹, QIN Yong-wen^{1*}

1. Department of Cardiovasculology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Cardiovasculology, No. 117 Hospital of PLA, Hangzhou 310000, Zhejiang, China

3. Department of General Medicine, Shanghai Pudong New Area Gongli Hospital, Shanghai 200135, China

4. Department of Cardiothoracic Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To determine the incidence, risks and outcome of aortic regurgitation (AR) following transcatheter closure in adult patients with patent ductus arteriosus (PDA). **Methods** A total of 101 patients with PDA treated by transcatheter closure were enrolled in this study. Of them, 26 patients (25.74%) had new or increased AR following closure. The relevant factors including clinical manifestations, PDA features, closure procedure and outcome were analyzed and the risk factors were screened with logistic regression analysis. **Results** The 26 patients with newly diagnosed AR patients or with aggravated AR had significantly higher pulmonary arterial pressure than those without AR ($[46.2 \pm 20.7]$ mmHg vs $[31.4 \pm 17.5]$ mmHg, $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$), significantly larger left ventricular end diastolic dimension (LVEDD, $[5.2 \pm 0.2]$ cm vs $[4.2 \pm 0.4]$ cm), significantly more severe PDA ($[14.0 \pm 6.4]$ cm vs $[9.0 \pm 3.5]$ cm) and significantly higher incidence of preoperative mild AR ($38.46\% [10/26]$ vs $18.67\% [14/75]$) (all $P < 0.05$). Logistic regression analysis demonstrated that LVEDD ($OR = 33.541, 95\% \text{ CI}: 5.883-191.235, P = 0.000$) and PDA diameter ($OR = 7.512, 95\% \text{ CI}: 1.976-28.564, P = 0.003$) were the independent predictive factors for AR. During follow-up, 22 (84.62%) AR patients regained aortic valvar competence, and one died of AR deterioration and heart failure at the 30th months. **Conclusion** It is more possible for the patients with larger LVEDD and severer PDA to develop AR. Most AR patients have a better outcome.

[收稿日期] 2015-12-27 **[接受日期]** 2016-04-06

[作者简介] 丁雪燕, 博士, 主治医师. E-mail: dingxueyan1213@gmail.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161257, E-mail: qinyongwen2013@126.com

[Key words] patent ductus arteriosus; aortic valve regurgitation; adult; closure

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(5): 636-639]

动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)是一种常见的先天性心脏病。经PDA封堵术已被证明是有效且安全的治疗方式^[1-2],但术后主动脉瓣关闭不全(aortic regurgitation, AR)却是一个被忽略的并发症。有个案报道发现外科手术结扎PDA或经皮PDA封堵后,患者发生了AR^[3]。Bajić等^[4]入选51例接受经皮PDA封堵术的患儿,发现封堵术后AR的发生率约为27.0%,且大多数AR属轻度并在随访期内恢复正常。而在我国,一些患儿由于家庭经济因素未能及时诊断并接受治疗,往往在成年后才诊断为PDA并接受治疗。目前尚无对成年患者PDA封堵术后发生AR进行临床分析的报道,因此AR在成年患者的发生及转归往往被忽略。本研究通过随访第二军医大学长海医院行经皮PDA封堵术的101例成年患者,对26例术后发生AR的患者进行危险因素及转归的分析。

1 资料和方法

1.1 研究对象 本研究选取从2006年1月至2010年4月在第二军医大学长海医院进行PDA封堵术的101例患者,男28例,女73例;年龄19~65岁,平均(35.34±12.77)岁;随访时间1~3年。纳入标准:(1)经胸超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE)诊断为先天性PDA;(2)年龄≥18周岁;(3)从左向右分流。排除标准:(1)年龄<18周岁;(2)伴有其他需要外科手术的心脏病变;(3)中度至重度AR;(4)先天性主动脉瓣或主动脉病变;(5)从右向左分流。所有患者均在封堵术前进行详细体检,并行TTE检查,详细评估PDA和左心室主动脉瓣形态。

1.2 PDA封堵器置入及随访 按常规方法采用国产SHSMA封堵器(上海形状记忆合金材料有限公司生产)行PDA封堵术。术中行血流动力学评估,根据PDA大小选择封堵器。封堵器的置入过程根据标准术式进行,术后给予抗生素治疗^[5-6]。患者术后1d行常规体检和心电图、X线胸片、TTE检查,术后1、3、12、24、36个月随访观察。主要观察指标包括活动耐量、左室、主肺动脉内径、各瓣膜情况、射血分数,以及是否存在残余分流、心包积液等。主动

脉瓣的反流量分为微量、少量、中量、大量。

1.3 统计学处理 应用SPSS 13.0软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用成组 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,小样本量计数资料用Fisher精确检验法。采用多种筛选法建立logistic回归模型,并分析AR发生的危险因素。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 AR和未发生AR患者基本临床特征和PDA封堵器置入情况 101例成人患者成功进行了经皮PDA封堵术治疗,其中2例在封堵PDA的同时进行了房间隔缺损的封堵,1例同时进行了肌部室间隔缺损的封堵。101例患者中,26例(25.74%)新出现AR或AR程度较前加重,其中合并房间隔缺损或室间隔缺损的各1例患者术后发生AR。患者基本临床特征和PDA封堵器置入情况比较(表1)中,新AR患者与未发生AR患者比较,平均肺动脉压(mPAP)、左室舒张末期内径(LVEDD)、PDA直径以及术前轻度AR的发生率差异均有统计学意义($P<0.05$)。而根据Pass等^[7]的残余分流分级标准,未发生AR患者中2例有轻微残余分流,新出现AR或AR程度较前加重患者无残余分流,两者比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 患者临床特征和PDA封堵器置入情况比较

| 临床特征 | AR ^a N=26 | 未发生AR N=75 | P |
|-----------------------------|----------------------|-------------|-------|
| 年龄(岁), $\bar{x}\pm s$ | 37.08±13.73 | 34.72±12.46 | 0.423 |
| 男/女 n/n | 8/18 | 20/55 | 0.689 |
| 术前轻度AR n(%) | 10(38.46) | 14(18.67) | 0.041 |
| mPAP p/mmHg, $\bar{x}\pm s$ | 46.2±20.7 | 31.4±17.5 | 0.001 |
| PDA直径 d/mm, $\bar{x}\pm s$ | 14.0±6.4 | 9.0±3.5 | 0.000 |
| LVEDD d/cm, $\bar{x}\pm s$ | 5.2±0.2 | 4.2±0.4 | 0.000 |
| 残余分流 n(%) | 0(0) | 2(2.67) | 1.000 |

^a: 指新出现AR或AR程度较前加重。1 mmHg=0.133 kPa。AR: 主动脉瓣关闭不全; mPAP: 平均肺动脉压; PDA: 动脉导管未闭; LVEDD: 左室舒张末期内径

2.2 AR发生的危险因素分析 用多种自变量筛选法,最终选择后退法建立的logistic回归模型分析结果显示,LVEDD和PDA直径是PDA封堵术后AR发生的独立危险因素(表2)。其中mPAP与

PDA 直径有交互作用。

表 2 AR 相关危险因素的 logistic 回归分析

| 因素 | β | S. E. | Wald χ^2 | P | OR (95%CI) |
|--------|---------|-------|---------------|-------|-----------------------|
| LVEDD | 3.513 | 0.888 | 15.643 | 0.000 | 33.541(5.883,191.235) |
| PDA 直径 | 2.017 | 0.681 | 8.757 | 0.003 | 7.512(1.976,28.564) |

LVEDD:左室舒张末期径;PDA:动脉导管未闭

2.3 AR 患者的术后随访及转归 住院期间,6 例患者出现主动脉瓣微量反流,18 例少量反流(8 例术前即有),2 例中量反流(2 例术前即有),见表 3。术后随访的第 1 年,26 例患者中的 19 例(73.08%)主动脉瓣恢复正常。共随访 3 年,22 例(84.62%)主动脉瓣恢复正常。4 例未恢复患者中,2 例仍有主动脉瓣轻度反流;1 例术后 AR 从轻度逐渐恶化至中度;1 例在随访的第 30 个月时死于 AR 恶化和心力衰竭,该患者在封堵术后仅有少量的主动脉瓣反流,但射血分数却进行性降低(从 49.0% 到 36.5%),24 个月内 AR 进行性加重,并伴随左房室瓣反流的发生及加重,在第 30 个月,患者突然死亡。

表 3 PDA 患者住院期间 AR 进展情况

| 反流的严重程度 | n | |
|---------|----------|----------|
| | PDA 封堵术前 | PDA 封堵术后 |
| 无 | 16 | 0 |
| 微量 | 9 | 6 |
| 少量 | 1 | 18 |
| 中量 | 0 | 2 |
| 大量 | 0 | 0 |

PDA:动脉导管未闭;AR:主动脉瓣关闭不全

3 讨论

AR 是在 PDA 封堵或修补手术过程中发生的一种易被忽视的并发症,且更易出现在成人。现在尚没有研究评估 AR 在 PDA 封堵术后的成年患者的发生及转归。因此,本研究随访第二军医大学长海医院行经皮 PDA 封堵术后 26 例新出现 AR 或 AR 程度较前加重的成人患者进行危险因素及预后的分析,发现尽管 PDA 封堵术后的 AR 发生率高(25.74%),但大多数预后良好,而对于一些特殊情况的患者仍需谨慎处理。

目前 PDA 封堵术后发生 AR 的具体机制尚不明确。Bajic 等^[4]在婴幼儿的研究中发现 AR 的发生与年龄、PDA 大小/体质量比相关。本研究中,新出现 AR 或 AR 程度较前加重患者的 mPAP、PDA 大

小、LVEDD 和手术前轻度 AR 的发生率均高于未发生 AR 的患者($P < 0.05$)。Logistic 回归模型中,mPAP、LVEDD 和 PDA 直径差异有统计学意义,但 PDA 直径和 mPAP 有交互作用,因为大的非限制性 PDA 的成年人通常更易患肺动脉高压,因此,认为 LVEDD 和 PDA 直径是 AR 发生的独立危险因素。

首先,PDA 成年患者通常有程度不一的肺动脉高压,而肺动脉高压是否可逆是重要的预后相关因素。在 PDA 导致的肺动脉高压患者进行 PDA 封堵后,血管床可能无法负担骤然增加的原先分流到肺血管的血流量^[8-9],导致急性容量负荷超载^[10]。后者连同周围血管阻力上升,这可能是获得性主动脉瓣反流的一个原因。而较大的 PDA 更容易由于血流动力学变化发生急性量超载。其机制可能与急性高血压引起的 AR 相似^[7]。其次,本研究表明,LVEDD 大的患者更易在术后发生 AR。与儿童不同,成人患者长期经由 PDA 左向右分流造成了心血管功能和结构的改变,且有一些是不可逆的。Jeong 等^[11]推测由 PDA 引起的左心室重构可能导致左心室心肌结构性和不可逆转的心肌收缩力的下降。有研究报道,PDA 封堵术后左心室的功能立即恶化^[12-13]。更重要的是,Galal 等^[13]表明,大的 PDA 引起的增大的左心室本来就已经肌纤维延长,在此基础上封堵术后左心室容量负荷的突然增加将使心肌延展性进一步下降,收缩能力迅速降低。提示主动脉瓣反流可能是左心室扩大后导致相对关闭不全的结果。此外,容量负荷的超载和外周血管阻力的增加在 PDA 患者并不是 AR 发生的全部因素。本研究中,残余分流的存在并没有因为缓解超负荷减少而降低 AR 的发病率。相关研究认为,主动脉根部的结构改变可能是经皮孔型房间隔缺损封堵术后患者发生 AR 的潜在机制,那么主动脉根部的结构改变可能也是经皮 PDA 封堵术后 AR 发生的一个潜在原因^[14]。

本研究随访的 26 例新出现 AR 或 AR 程度较前加重患者中,19 例(73.08%)在术后第 1 年内主动脉瓣功能恢复正常。这可能是随着 PDA 的闭合,心脏未发生不可逆结构改变的患者左心室功能得到了改善所致。且有研究表明,较大 PDA 封堵术后 6 个月到 1 年可观察到心脏的缩小和肺血流量的降低^[15]。随访期间,有 4 例患者的主动脉瓣反流未恢复,提示 AR 可能是不可逆转的。2 例在随访期间一直保持少量主动脉瓣反流。1 例患者 AR 从术前

的少量反流术后恶化到中量反流,该患者 PDA 直径为 16 mm, 46 岁接受封堵术时伴有肺动脉高压 (mPAP 为 45 mmHg), 其心功能 (NYHA 分级) 至随访期结束时从术前的 2 级下降到 3 级。另 1 例患者在术后 30 个月时死于 AR 导致的心功能恶化。该患者是有轻度左房室瓣反流伴肺动脉高压 (mPAP 为 58 mmHg) 的 35 岁女性, PDA 直径为 19 mm, 术后主动脉瓣少量反流, 随后主动脉瓣反流及左房室瓣反流进行性增加, 射血分数和心功能 (NYHA 分级) 下降, 术后 30 个月时猝死。PDA 直径越大, 血流负荷改变带来的影响就越大, 而对于左室收缩功能已经发生不可逆变化的患者, 其 AR 也是不可逆转的, 并可能引起严重的后果。Galal 等^[13]报道, 在较大的 PDA 封堵术成功后左室功能容易迅速恶化。我们也注意到, 术后有运动耐量降低症状的患者左室功能显著恶化。因此, PDA 封堵术应在射血分数显著下降前进行, 同时对于合适的患者考虑使用可以减少后负荷的药物^[11]。

综上所述, PDA 封堵术后的 AR 发生率高, 但大多数转归良好。LVEDD 和 PDA 大小是成人经皮 PDA 封堵术后发生 AR 的独立危险因素。对于较迟进行治疗的大 PDA 伴肺动脉高压患者, 应予以更长时间的随访以及及时的药物或其他方式的干预。

[参考文献]

- [1] Moore J W, Schneider D J, Dimeglio D. The duct-occluder device: design, clinical results, and future directions[J]. *J Interv Cardiol*, 2001, 14: 231-237.
- [2] Rashkind W J, Mullins C E, Hellenbrand W E, Tait M A. Nonsurgical closure of patent ductus arteriosus: clinical application of the Rashkind PDA Occluder System[J]. *Circulation*, 1987, 75: 583-592.
- [3] Yu C H, Chen M R, Hwang H K, Wu S J. Acquired aortic regurgitation after coil occlusion of patent ductus arteriosus[J]. *J Formos Med Assoc*, 2004, 103: 803-805.
- [4] Bajić S, Berden P, Podnar T. Aortic valve regurgitation following percutaneous closure of patent ductus arteriosus [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011, 77: 416-419.
- [5] Yan C, Zhao S, Jiang S, Xu Z, Huang L, Zheng H, et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with severe pulmonary arterial hypertension in adults [J]. *Heart*, 2007, 93: 514-518.
- [6] Goossens E, Fernandes S M, Landzberg M J, Moons P. Implementation of the American College of

Cardiology/American Heart Association 2008 Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116: 452-457.

- [7] Pass R H, Hijazi Z, Hsu D H, Lewis V, Hellenbrand W E. Multicenter USA Amplatzer patent ductus arteriosus occlusion device trial: initial and one-year results[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44:513-519.
- [8] Warnes C A, Williams R G, Bashore T M, Child J S, Connolly H M, Dearani J A, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of adults with congenital heart disease) [J]. *Circulation*, 2008, 118: 2395-2451.
- [9] Nakanishi T. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Personal perspectives[J]. *Int Heart J*, 2015, 56 Suppl: S1-S3.
- [10] Harrisberg J R, Govendrageloo K, Hunter V, Levin S E. Acquired aortic regurgitation following occlusion of the persistent arterial duct: an echocardiographic assessment[J]. *Heart*, 1997, 77: 404-406.
- [11] Jeong Y H, Yun T J, Song J M, Park J J, Seo D M, Koh J K, et al. Left ventricular remodeling and change of systolic function after closure of patent ductus arteriosus in adults: device and surgical closure [J]. *Am Heart J*, 2007, 154: 436-440.
- [12] Anneli E, Eero J, Talvikki B, Jaana P. The influence of percutaneous closure of patent ductus arteriosus on left ventricular size and function: a prospective study using two- and three-dimensional echocardiography and measurements of serum natriuretic peptides[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 1060-1066.
- [13] Galal M O, Amin M, Hussein A, Kouatli A, Al-Ata J, Jamjoom A. Left ventricular dysfunction after closure of large patent ductus arteriosus [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2005, 13: 24-29.
- [14] Schoen S P, Boscheri A, Lange S A, Braun M U, Fuhrmann J, Kappert U, et al. Incidence of aortic valve regurgitation and outcome after percutaneous closure of atrial septal defects and patent foramen ovale [J]. *Heart*, 2008, 94: 844-847.
- [15] Yu M L, Huang X M, Wang J F, Qin Y W, Zhao X X, Zheng X. Safety and efficacy of transcatheter closure of large patent ductus arteriosus in adults with a self-expandable occluder [J]. *Heart Vessels*, 2009, 24: 440-445.