**肺脏的“Flow Study”技术对一期单源化手术预后的影响**

**翻译：段 欣 阜外心血管病医院**

**审校：周荣华 四川大学华西医院**

**【摘要】**

背景： 本研究目的是评估肺脏流量-压力试验（Pulmonary Flow Study Pressure在(1)预测一期单源化手术同期行心内室间隔缺损（VSD）修补术的可行性；以及(2)预测术后长期存活率及右心室功能障碍发生率。

方法：1996年10月至2015年7月，我们对95例肺动脉闭锁合并VSD和体肺侧枝的患者进行了研究。肺脏流量-压力试验，在肺动脉灌注达到100%流量时(2.5L/min.m2)，平均肺动脉压力（mPAP）≦30mmHg作为VSD可以闭合的指标。

结果： 15年总的存活率为78%±6%。64例患者成功地进行了一期心内修复。肺脏流量-压力试验能准确预测了VSD闭合的可行性（曲线下面积=0.855）。一期VSD闭合后，根据肺脏流量-压力试验的压力值进行分层，并未观察到不同mPAP压力(≦25mmHg vs. 25~30mmHg，log rank p＝0.20)患者术后存活率的差异；随访7年（中位数），VSD闭合患儿的肺脏流量-压力试验的压力值与右心室功能障碍发生率无相关性(p=0.21)。总的来说，无法完成心内VSD闭合是死亡的一个强有力的预测因素(危险比9.14、95%CI:1.98-42.07，p<0.0001)。

结论： 肺脏流量-压力试验时mPAP不超过30mmHg这一阈值，是判断是否能同时进行VSD闭合的预测指标。对于完成VSD闭合的患者，肺脏流量试验不同分层的mPAP值不影响远期临床预后。获得心内VSD修复(在一个或多个阶段)是术后存活的最强有力预测因素。

**前言**

肺动脉闭锁（PA）合并室间隔缺损(VSD)、主肺动脉小或缺如、体肺侧枝(MAPCAs)是一种复杂的先天性心脏病，肺段血供变化复杂。尽管对这种情况的处理仍存在争议，但目前流行的手术策略是实施一期单源化手术，汇聚粗大的体肺侧枝，提供从右心室到新肺动脉床的连接，并尽可能关闭VSD。在过去的20年里，大多数患者在婴幼儿期早期就接受了一期修复治疗。从手术立场，一旦单源化手术完成，就必须对VSD闭合进行客观评估，以确保较低的右心室压力可以耐受。1997年，Reddy和他的同事[6]提出利用术中肺脏流量-压力试验作为肺血管功能和VSD闭合的一个功能指标。在肺脏流量-压力试验中，记录平均肺动脉压(mPAP)，同时在心脏指数为2.5L/min.m2、通过单源化肺动脉泵入血液，测定的mPAP值≦30mmHg的患者方能进行VSD修补手术，使术后右心室压力可以接受。最近，Honjo等证明，该功能性的术中肺脏流量-压力试验与术后血流动力学高度相关，比解剖指标更能准确预测VSD的成功闭合。此外，Zhu等探讨了肺脏流量-压力试验作为单源化手术后中期存活率的预测因子的准确性，得出的结论是当试验时测得的mPAP≥25mmHg时，患者死亡风险增加（危险比9.8，95%CI:1.14 - 83.30）。

自1996年10月以来，我们采用了功能性的术中肺脏流量-压力试验来评估在完成一期单源化手术后同期行VSD闭合的可行性。在本研究中，在单源化手术后，我们通过肺脏流量-压力试验，以预测同期性VSD闭合耐受性的准确性，并研究肺脏流量-压力试验的不同mPAP分层与远期预后之间的关系。

**方法**

**病人**

在伦理审查委员会批准之后，我们回顾了95例在1996年10月至2015年7月间行单源化手术时接受肺脏流量-压力试验的PA/VSD/ MAPCAs患者的病历。对于那些在单源化手术时达到VSD闭合的患者，右心室部分面积变化(RVFAC)是由经验丰富的儿科心脏病学家根据超声心动图（ECG）数据集离线手动计算的。使用Xcelera分析软件版本1.3分析，任何RVFAC值高于35%被认为是正常的。

**手术技术**

所有体重大于5公斤的自身肺动脉发育异常或粗大MAPCAs的患者，不论年龄大小，均通过胸骨正中切口行一期单源化手术。相反，那些分枝占主导地位、但本身肺动脉过细的患者则接受姑息手术。对于单源化手术患者术中通过功能性肺脏流量-压力试验决定是否同时闭合VSD。心内修复结束时，置入经胸压力导管，计算右室收缩压（RVSP）与收缩压（SBP）的比值。

**术中肺脏流量-压力试验的实施**

从氧合器的动脉端分出一条侧路接入完成新肺动脉融合术的带瓣管道中，同时记录压力。我们通常使用四分之一英寸的管路，没有任何额外的管路以避免压力衰减。试验开始于鼻咽温度25℃，在肺放气、心脏复跳和完全通气的情况下，每次增加25%，最大血流量为2.5L/min.m2，同时记录mPAP。如果压力高于30mmHg，则试验终止，不进行VSD修复。压力低于30mm Hg则同时关闭VSD，并根据持续的RVSP/SBP监测指导CPB停机。如果比值始终大于0.75，开始积极的吸入一氧化氮(如果可能)。如果这些操作没有反应，则进行VSD补片开窗。

最初在动物实验中进行肺脏流量-压力试验，进而扩展到人类，并在1997年由Reddy和同事在文献中报道。在试验中，氧合血的使用和管路预充的低血细胞比容水平应该在某种程度上抵消了由于低温、非搏动灌注和无肺通气相关的肺血管阻力的潜在增加。术中肺脏流量-压力试验在超过1 m2体表面积的患者中可能存在问题，因为需要更大量的预充和氧合器的能力来维持足够的血流。在试验过程中，潜在的全身低灌注可能导致器官损伤，特别有体肺侧支循环的患者。我中心实施的一期单源化手术几乎全部为婴儿患者，推荐超过1 m2体表面积患儿可以术前使用心脏磁共振成像，计算肺血流与体循环血流比值(Qp: Qs), 如果Qp: Qs值大于1.5:1，则关闭VSD。

**统计分析**

主要终点是全因死亡率。次要终点包括根据肺脏流量-压力试验测得mPAP（分为≦25mmHg vs. 25~30mmHg两组）患者和右心室部分面积变化同时完成一期心内修复患者的生存期。通过ROC曲线下面积分析了肺脏流量-压力试验在预测VSD闭合的准确性。采用Kaplan-Meier进行生存分析，生存评估采用log rank检验。采用单变量Cox比例风险分析评估影响预后的候选风险因素。最后一次随访于2017年2月1日结束。在幸存者中随访完成率79.4%。

**结果**

16名患者(16.6%)曾接受过分期姑息治疗。促进肺动脉发育方法为右心室流出道重建(n＝8)或分流手术 (n＝7)和支架(n＝1)。完成MAPCAs融合手术的中位年龄为1岁 (21天到14.5岁)。中位体重为7.9kg(2.5 – 54.0kg)。47例(49.5%)为婴儿，12例(12.5%)手术时体重不足5公斤。融合MAPCAs的中位数为3支(1 –7支)。术前统计资料列于表1。在95例接受一期单源化手术的患者中，64例(67.4%)成功闭合VSD，5例(5.3%)需要术中VSD开窗，26例(27.4%)保留VSD选择性开放。在31例没有完成一期修复的患者中，有16例后期成功关闭了VSD。在成功完成一期VSD闭合的患者中，平均肺脏流量-压力试验压力值为23.5±5.3mmHg(11– 32mmHg)。

**肺脏流量-压力试验在预测VSD关闭的准确性**

一期VSD闭合术后RVSP/SBP均值为0.49±0.15(0.2–0.75)。在关闭VSD患者, 肺脏流量-压力试验压力与RVSP / SBP比率正相关(p＝0.0041;图1)。此外,更高的肺动脉平均压与更多的融合MAPCAs数量相关 (p＝0.0014),反映肺血管床发育差。1例患者在肺脏流量-压力试验时，尽管压力略有升高(100%流量时为32mm Hg)，但仍进行了VSD闭合。5例患者在脱离体外循环后，由于右心室压力升高，需要在术中进行VSD补片开窗。5例采用VSD补片开窗术的患者，肺脏流量-压力试验压力值分别为22、24、28、29、30 mm Hg。总的来说, 肺脏流量-压力试验准确预测VSD关闭(接受者操作特征曲线下面积＝0.855;SE 0.0525, 95%置信区间:0.768 – 0.919, p < 0.0001;Youden Index 0.6998年,标准> 29;图2)。尽管手术时代不同，术中肺脏流量-压力试验的成功率都很高 (图3)。

**与时间相关的生存率**

住院幸存者的平均随访时间为8.5年(0.01 - 19.9)。随访中13例死亡(13.5%)，其中8例患者的VSD在手术时未闭合。1例患者在初次融合手术28个月后，因VSD闭合失败而死亡。死亡原因列于表2。1年、5年、10年和15年总存活率分别是95%±2%、90%±3%、86% ±4%和78% ±6% (图4)。术后第一年的死亡率最高，此后逐渐降低。在整个队列中，我们发现单源化术后与时间相关的死亡危险因素，见表3。没有完成心内修复是一个死亡预测因子，然而肺脏流量-压力试验中平均肺动脉压力与死亡率增加无关。

**最终修复完成**

在31例VSD保留患者中，有16例在2.3年行闭合手术(3天至7.4年)。VSD闭合的主要标准是Qp:Qs比大于1.5:1，通过经皮或外科手术完成。1例患者术后第3天需要早期校正融合肺动脉，同时闭合了VSD。1例患者在一期融合手术后28个月尝试关闭VSD，但在脱离CPB后不久就出现了RVSP/SBP比值约为0.9，最终死于气道出血。在经历多期VSD闭合的患者中， RVSP/SBP的平均比值为0.50 ±0.17(0.3 - 0.9)。在9例患者中，第二次肺脏流量-压力试验被于术中辅助评估延迟VSD闭合 (中位压力24mm Hg;范围，18至34mm Hg)。

根据心导管结果，15例患者没有闭合VSD。完成心内修复与保持VSD开放相比具有保护作用(危险比9.14。开放与封闭;95%置信区间:1.98 - 42.07;log-rank p < 0.0001)。单期VSD闭合相对于多期VSD闭合没有明显的生存优势(危险比1.21、一期与多期闭合;95%置信区间:0.30 - 4.91;图5)。

**根据肺脏流量-压力试验的危险分层**

在实施单源化手术时达到VSD闭合条件的患者中，术中肺脏流量-压力试验中记录的压力分层后(分为≦25mmHg vs. 25~30mmHg两组;log rank p＝0.20;图6)。中位随访时间7.0年(15天至19.5年)，44例(68.8%)接受了一期心内修复的患者可以计算出RVFAC。平均RVFAC为40.4% ±7%。7例患者右心室功能下降，RVFAC低于35%(平均RVFAC 30.4% ±4.5%;范围,23.3%至34.5%)。没有发现肺脏流量-压力试验压力和后期RVFAC值相关(p＝0.21)。Cox回归分析,右心室功能障碍并不与肺脏流量-压力试验期间测量压力值相关(p＝0.48;表3)。

**讨论**

在过去的20年里，许多心脏中心对PA/VSD/MAPCAs的治疗中采用单源化手术方法，并证实了这种手术技术可以改善长期预后。一旦单源化手术完成，就必须对VSD是否闭合进行客观评估。虽然许多术前指标已被用来评估是否需要同期VSD闭合，术中肺脏流量-压力试验成为评价新肺血管床的重要工具。尽管如此，近年来，为了评估VSD在可接受的最低右心室压力下闭合的可行性，使用了一些改良的肺脏流量-压力试验。这些修改包括用无氧血灌注重建的肺动脉树，压力标准降低至25mm Hg，将灌注指数提高到3.0L/min.m2。根据患者年龄，肺通气，选择不同的压力标准（25mmHg或30mmHg），被认为可以优化心内修复病人的选择，从而降低发病率和死亡率。

完全修复手术后可接受的右心室压力仍然是一个有争议的问题。通常，RVSP/SBP的比值小于0.75认为满意;然而，在过去的十年中，斯坦福大学的研究小组建议RVSP/SBP比值不高于0.6(相当于小于25mmHg的肺脏流量-压力试验的压力)以获得更好的预后并降低死亡率。最近，Zhu和他的同事探讨了术中肺脏流量-压力试验的准确性作为单源化手术后中期存活率的预测指标。在40名患者的队列中，25mmHg或更高的压力的死亡风险明显增加，而肺脏流量-压力试验压力是预测中期生存的唯一变量。基于这些发现，他们建议mPAP值在25~30mmHg范围内对补片开窗。然而，在研究期间(2003 - 2013)，对肺脏流量-压力试验进行了修改，灌注流量从2.5 L/min.m2增加到3.0 L/min.m2，VSD闭合可接受的压力值从30mmHg降低到25mmHg。尽管如此，所有的患者被集中在一起进行统计分析，使得最终结论的可靠性较低。

根据我们的经验，肺脏流量-压力试验的压力值虽然与术后RVSP/SBP比值有关，但与后期随访的死亡或右心室功能障碍风险增加无关。28例接受一期单源化手术联合心内修补术的患者的mPAP值大于25mmhg，该组术后3例死亡。尽管从直觉上看，较低的压力与发育好的肺血管系统和更良好的术后血流动力学密切相关，但很难解释在紧急情况下测量得到的细微差异如何预测长期临床结果的改善。

我们的研究证明心内修复同期行单源化手术明显提高患者生存率。此外，在肺脏流量-压力试验中记录的较高压力并不排除可以进行延迟VSD闭合，我们的原始队列中有16例患者在肺动脉发育满意后进行了VSD闭合。单期和多期VSD闭合对无生存率没有影响。

**研究的优点**

在进行肺脏流量-压力试验中，可能存在外科医生的差异，以及含氧血或不含氧血肺灌注、肺通气、红细胞压积、核心最低温度和峰值流速等不同，所有这些因素可能影响肺血管阻力，并影响术中肺灌注压力值。对于肺脏流量-压力试验的条件，许多人认为最生理的状态是最好的，但也有人认为最重要的方法是每次都保持相同的研究方案和压力截止值。虽然比较医院间的结果是困难的，但我们的研究是独树一帜的，因为在20年的时间里没有改变过研究方案。此外，根据我们的经验，晚期的右心室功能障碍与肺脏流量-压力试验中较高的压力 (即25 ~ 30mm Hg) 无关。

**研究的局限性**

这是一项单中心回顾性研究，在没有对照组的情况下分析治疗方案。

**结论**

肺脏流量-压力试验提供的功能评估提高了术中决策VSD闭合的准确性。我们建议在肺脏流量-压力试验中使用30mm Hg作为关闭VSD的截止值。肺脏流量-压力试验中压力与术后早期血流动力学密切相关，但根据我们的经验，并不影响长期的结果。心内修复的最终完成(在一个或多个阶段)与提高生存率相关。在可行的情况下，我们倾向于采用一期单源化手术同时关闭VSD，因为不必要的分期手术会带来额外的干预和持续的右心室压力超负荷。然而，当外科医生对修复的充分性和肺脏流量-压力试验的结果不是非常有信心时，建议谨慎。对于肺脏流量-压力试验中压力值临界和新肺血管床不佳的患者，保守治疗是合理的。我们将使用相同的术中肺脏流量-压力试验进行进一步的研究，以确定最佳的VSD闭合压力截止值，并分析晚期右心室功能障碍的危险因素。

**附图表**



表1：病人的特点



表2：死亡原因



表3：在单源化手术后，时间相关的过渡到最终状态的危险因素



图1：成功一期室间隔缺损闭合后，血流研究压力与右心室收缩压(RVSP)呈正相关。(SBP＝收缩压)。



图2：mPAP预测VSD关闭的敏感性与1-特异性。



图3：不同时代肺脏流量-压力试验失败率



图4： Kaplan-Meier估计整个队列的存活率(95% CI)



图5：Kaplan-Meier根据室间隔缺损(VSD)状态评估所有患者的生存期:VSD开放(蓝线);VSD关闭，一期(红线);和VSD关闭，多期(绿线)。



图6：Kaplan-Meier通过血流研究平均压力估计一期室间隔缺损闭合的患者的生存期:小于25mm Hg(蓝线);和25至30 mm Hg (红线)。