

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.01.02

急性 Stanford A 型主动脉夹层 术前低氧血症危险因素 Meta 分析

李 颖, 郭 驹, 通耀威, 周旺涛, 王子强, 王正凯,
居来提·肉扎洪, 叶斯力·哈力木别克, 宋云林

[摘要]:目的 探讨急性 Stanford A 型主动脉夹层(ATAAD)术前低氧血症的危险因素。方法 计算机检索中国知网、万方、Pubmed 等数据库在 2021 年 4 月之前公开发表的相关文献,由 2 名研究员筛选文献、提取数据,并进行质量评价。采用 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入 8 篇文献,共包含 1 563 名患者,其中 ATAAD 术前低氧血症的患者 719 名,发生率为 46.0%。Meta 分析结果显示:C-反应蛋白(CRP) ($P=0.005$)、体质指数(BMI) ($P=0.01$)、白细胞介素-6(IL-6) ($P<0.0001$)和吸烟史 ($P=0.03$)是 ATAAD 术前发生低氧血症的独立危险因素。结论 ATAAD 患者术前合并有高 CRP、高 BMI、高 IL-6、吸烟史是其发生低氧血症的独立危险因素。医务人员应高度重视以上因素,早期预警,加强围术期的管理和治疗,提高患者临床预后。

[关键词]: 主动脉夹层;低氧血症;心脏手术;危险因素;Meta 分析

Risk factors of preoperative hypoxemia in patients with acute Stanford type A aortic dissection surgery: a meta-analysis

Li Ying, Guo Ju, Tong Yaowei, Zhou Wangtao, Wang Yuqiang, Wang Zhengkai, Julaiti Rouzhahong,
Yesili Halimubieke, Song Yunlin

Department of Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang
Urumchi 830054, China

Corresponding author: Song Yunlin, Email: 17929294@qq.com

[Abstract]: Objective To explore the risk factors of preoperative hypoxemia in patients with acute Stanford type A aortic dissection (ATAAD). **Methods** We searched the CNKI, Wang fang, PubMed and other databases from inception to April 2021. Two researchers independently selected studies, extracted data, and assessed methodologic quality. Revman 5.3 software was used for meta-analysis. **Results** A total of 1563 patients were included in 8 studies, of which 719 patients had hypoxemia before ATAAD surgery, with an incidence of 46.0%. The meta-analysis showed that the C-reactive protein (CRP) ($P=0.005$), body mass index (BMI) ($P=0.01$), interleukin 6 (IL-6) ($P<0.0001$) and smoking history ($P=0.03$) were independent risk factors for hypoxemia before ATAAD surgery. **Conclusion** Existing studies have shown that CRP, BMI, IL-6, and smoking history were independent risk factors for hypoxemia in patients before ATAAD surgery. Clinicians should attach great importance to the above factors, give early warnings, and strengthen perioperative management to improve the clinical prognosis of patients.

[Key words]: Aortic dissection; Hypoxemia; Cardiac surgery; Risk factor; Meta-analysis

急性主动脉夹层是一种严重威胁生命的心血管急症,我国发生率较高(每 10 万人中有 5~10 人),最为凶险的类型为急性 Stanford A 型主动脉夹层(acute Stanford type A aortic dissection,ATAAD),累

及升主动脉,总病死率约为 73%,院前死亡率高达 49%,需紧急行外科手术治疗^[1]。在 ATAAD 患者中,围术期发生急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是常见的,据报道^[2],51%的患者在发病 24 h 内发生 ALI,而 ALI 已被证明与许多不良预后相关,如延长呼吸机支持时间、ICU 滞留时间、总住院时间等,增加医疗费用,还会导致肺和其他器官功能损伤,增加病死率。Wang 等^[3]研究表明,在中国成人患者

基金项目:新疆医科大学教育改革项目(YG2019096)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院重症医学中心

通信作者:宋云林,Email: 17929294@qq.com

中,接受 ATAAD 手术的患者术后低氧血症发生率高达 49.5%,而其中 78.5%可归因于术前低氧血症。此外,术前低氧血症也可能会导致手术延迟,从而增加主动脉破裂、心脏压塞甚至死亡的风险^[4]。因此,寻找独立危险因素,给予针对性预防和/或治疗措施,对提高患者预后极为重要。虽然目前已有多项研究确定了 ATAAD 术前低氧血症的危险因素,但各研究间缺乏一致性。本研究旨在通过 Meta 分析探讨 ATAAD 术前发生低氧血症的独立危险因素,以期临床早期预测及管理提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究对象为 ATAAD(经 CT/磁共振、超声、血气分析等结合明确诊断)适合急诊手术且发病到手术时间 <14 d 的患者,年龄 ≥ 18 岁;②研究类型为回顾性病例对照研究;③研究内容为经多因素 Logistic 回归分析得出 ATAAD 术前低氧血症的危险因素;④公开发表的中文或英文文献。

1.1.2 排除标准 ①研究对象为其他分型的主动脉夹层患者;②研究类型为文献综述、横断面研究、病例报道等;③重复发表或研究对象为同一人群的不同文献;④无法获取数据或原始数据记录不完整以至于统计分析时无法转化且未能从作者处获得详细资料。

1.2 检索策略 根据疾病类型、研究目的、研究方法以主动脉夹层、低氧血症、急性肺损伤、影响因素、危险因素、病因、相关因素等为检索词,检索中国知网、万方数据、维普、中国生物医学文献系统;以 aortic dissection、hypoxemia、Hypoxia、acute lung injury、influence factor、risk factors、related factors、relevance 等为检索词,检索 Pubmed、Embase、Cochrane Library、Web of science 平台等,检索时间从建库至 2021 年 4 月。此外,在中国临床试验注册中心及美国临床试验注册中心也进行相关检索,并通过人工检索完成补充。

1.3 文献筛选与质量评价 由两名研究员独立进行文献筛选,根据上述检索策略获取初检文献,浏览入选文献后剔除重复发表或重复检出的文献,阅读题目及摘要后,剔除不相关、非病例对照研究,对可能符合纳入标准的文献通读全文后以确定是否纳入。如遇分歧,则与第三名研究员共同讨论解决。使用 Not Express 软件进行文献管理,提取文献相关数据以数据库形式规范记录。数据不完整的文献,联系原作者以补充。采用纽卡斯卡-渥太华量表

(Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 进行文献质量评价,6 分及以上为高质量文献。

1.4 统计学分析 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析,纳入研究异质性评估采用 Q 检验,若 $I^2 \leq 50\%$,则各研究间具有同质性,选择固定效应模型合并统计量;若 $I^2 > 50\%$,则各研究间存在异质性,采用随机效应模型合并统计量,并进行敏感性分析。计数资料采用优势比(odds ratio, OR)及其 95%置信区间(credibility interbal, CI)表示。检验水准 $\alpha = 0.05$,即 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 根据检索策略初检共获得文献 470 篇,剔除重复发表或重复检出的文献 133 篇,初步筛选后得到文献 337 篇,阅读摘要和题目后,剔除不相关、非病例对照的文献 310 篇,剩余 27 篇文献阅读全文后,剔除不符合纳入、排除标准以及无法提取数据的文献 19 篇,最终纳入 Meta 分析的文献 8 篇^[5-12]。纳入文献均为病例对照研究,共包含 1 563 名患者,所有文献 NOS 评估均在 7 分以上,质量较高。文献一般特征见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 共 4 项研究^[5-6,9,12]报道了 CRP 对 ATAAD 术前低氧血症的影响,研究间存在异质性($P = 0.005, I^2 = 77\%$),采用随机效应进行合并,结果显示,CRP 是术前低氧血症的独立危险因素[OR = 1.10, 95%CI: 1.03~1.17, ($P = 0.005$)],见图 1。

2.2.2 体质指数(body mass index, BMI) 共 3 项研究^[5,11-12]报道了 BMI 对 ATAAD 术前低氧血症的影响,研究间存在异质性($P = 0.002, I^2 = 83\%$),采用随机效应进行合并,结果显示,BMI 是术前低氧血症的独立危险因素[OR = 1.55, 95%CI: 1.10~2.19, ($P = 0.01$)],见图 2。

2.2.3 白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6) 共 2 项研究^[8-9]报道了 IL-6 对 ATAAD 术前低氧血症的影响,研究间无异质性存在($P = 0.47, I^2 = 0\%$),采用固定效应进行合并,结果显示,IL-6 是术前低氧血症的独立危险因素[OR = 1.05, 95%CI: 1.02~1.07, ($P < 0.0001$)],见图 3。

2.2.4 吸烟史 共 2 项研究^[10-11]报道了吸烟史对 ATAAD 术前低氧血症的影响,研究间存在异质性($P = 0.05, I^2 = 74\%$),采用随机效应进行合并,结果显示,吸烟史是术前低氧血症的独立危险因素[OR = 2.09, 95%CI: 1.07, 4.08, ($P = 0.03$)],见图 4。

表 1 纳入 Meta 分析文献一般特征

作者	病例来源	病例组 (n)	对照组 (n)	低氧血症发生率 (%)	危险因素	NOS 评分
叶津池等 ^[5]	南京鼓楼医院	24	21	53.3	①	7
段旭洲等 ^[6]	第二军医大学长海医院	21	49	30.0	①④	7
庞秀慧等 ^[7]	新疆维吾尔自治区人民医院	51	152	25.1	⑤⑥	7
Pan 等 ^[8]	首都医科大学附属北京安贞医院	70	60	53.8	②③⑦⑧	8
Duan 等 ^[9]	第二军医大学长海医院	77	95	44.8	①③	8
郭子健等 ^[10]	首都医科大学附属北京安贞医院	235	270	46.5	⑨⑩⑫⑬⑭	8
王维等 ^[11]	中国医学科学院阜外医院	189	121	61.0	②⑩	8
弓华等 ^[12]	河南省胸科医院	52	76	40.6	①②⑪	7

注:①C-反应蛋白;②体质质量指数;③白介素-6;④D2 聚体;⑤主动脉瓣关闭不全程度;⑥主动脉夹层剥离范围;⑦年龄;⑧术前舒张压;⑨WBC;⑩吸烟史;⑪慢性阻塞性肺病史;⑫纤维蛋白原;⑬胸腔积液史;⑭术前收缩压

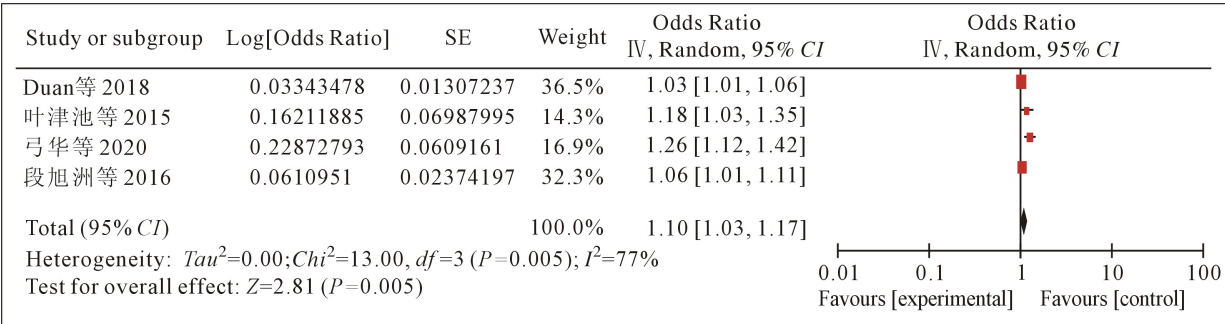


图 1 C-反应蛋白分析的森林图

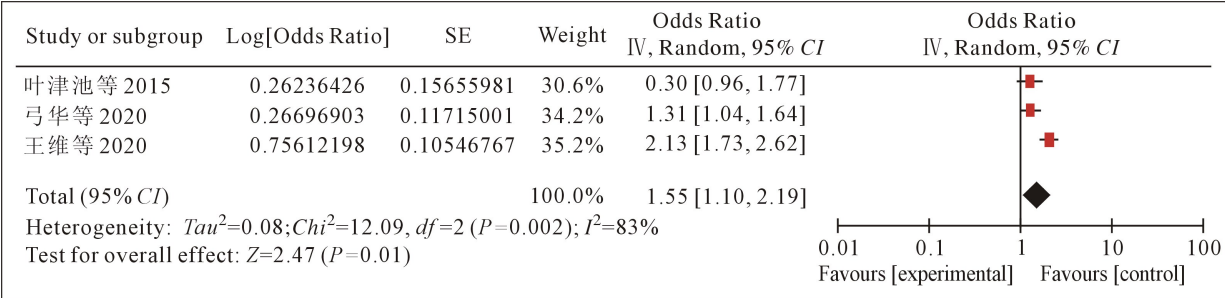


图 2 体质质量指数分析的森林图

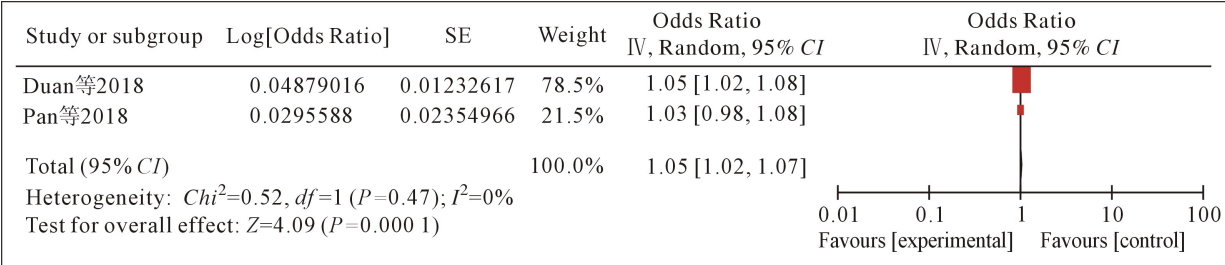


图 3 白介素-6 分析的森林图

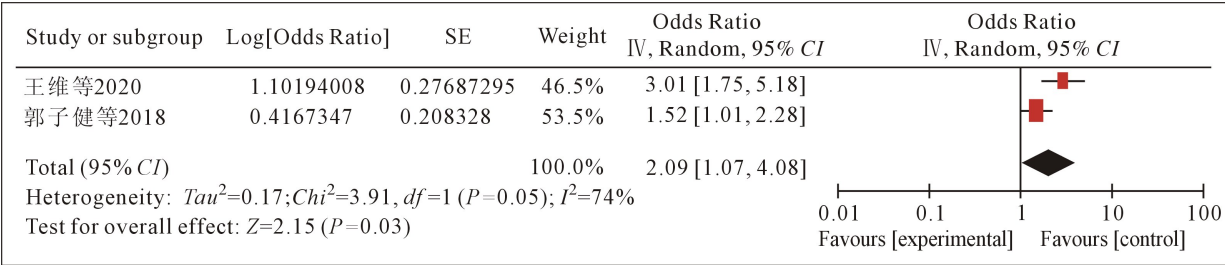


图 4 吸烟史分析的森林图

2.3 其他危险因素 所纳入文献中,因某些因素如胸腔积液史、主动脉夹层剥离范围等仅有 1 篇文献报道,无法进行 Meta 分析合并效应量,故将这些危险因素汇总。见表 2。

表 2 ATAAD 术前低氧血症其他危险因素汇总

危险因素	OR 值	95%CI	P 值
胸腔积液史	2.069	1.253~3.417	<0.01
主动脉夹层剥离范围	1.557	1.090~2.225	0.015
主动脉瓣关闭不全程度	1.369	1.059~1.771	0.017
D2-聚体	1.343	1.018~1.770	0.037
慢性阻塞性肺病史	1.278	1.024~1.594	0.043
年龄	1.140	1.060~1.220	0.0002
白细胞计数	1.138	1.076~1.024	<0.01
术前舒张压	1.064	1.010~1.124	0.0109
纤维蛋白原	1.029	1.009~1.048	<0.01
术前收缩压	1.008	1.001~0.015	0.02

3 讨论

尽管诊断和围术期管理模式方面取得了较大进展,但 ATAAD 仍与病程快速进展、复杂的治疗过程、高并发症发生率以及高死亡率有关,围术期死亡率高达 15%~30%^[1]。ALI 是围术期发生的主要并发症之一,其本身占总死亡率的 30%~50%^[4],术前合并低氧血症的患者术后氧合指数会更低,更有可能发展为急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)^[13]。Sheng 等^[14]研究发现,术前氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 mmHg 是 ATAAD 术后低氧血症的独立危险因素,而术后低氧血症又会严重影响患者预后。因此,尽早采取措施改善术前低氧血症对 ATAAD 患者的预后至关重要。本研究通过 Meta 分析探讨 ATAAD 术前低氧血症的独立危险因素,为临床医师提供围术期管理和治疗的循证依据。

本次 Meta 分析显示,ATAAD 术前低氧血症是一种常见并发症,其发生与多种因素有关。首先,术前低氧血症与全身炎症反应密切相关,CRP 和 IL-6 是 ATAAD 术前低氧血症的独立危险因素。ATAAD 发病后,全身炎症反应在这一过程起着至关重要的作用,血浆炎症标记物的增加被认为与病情严重程度显著相关^[15]。CRP 是炎症的原型标记,作为急性期产物,是一种敏感的非特异性炎症标记物, Wen 等^[16]研究报道,CRP ≥ 11.21 mg/L 是术前低氧血症

的重要危险因素,并且与住院死亡风险独立相关。临床观察表明^[17],与高血压或健康者对照相比,ATAAD 患者 IL-6 水平显著升高,并与 ALI 和死亡等不良事件相关。IL-6 是一种热源,与 ATAAD 患者体质症状(如发热)密切相关,在发病后 1~2 h 内达到峰值,由血管内皮在血流中释放,并刺激肝脏产生急性期蛋白,如纤维蛋白原和 CRP 等。Gorla 等^[18]研究表明,炎症级联反应是由夹层血栓形成中 IL-6 的释放引发的,从而导致更多炎症物质的合成。ATAAD 可引起全身炎症反应,随着夹层破口撕裂以及炎症级联反应,炎症反应逐渐增加,炎症物质在肺中被激活,可破坏肺泡细胞的完整性,最终导致肺水肿。CRP 和 IL-6 升高可能是指导临床干预的重要因素。其次,肥胖是 ATAAD 术前低氧血症的独立危险因素。Wu 等^[19]人研究表明,与非肥胖型 ARDS 患者相比,肥胖型 ARDS 患者在术前更容易出现低氧血症(94.1% vs. 35.5%)。肥胖与慢性炎症相关,在脂肪细胞中检测到大量炎性细胞因子,它们与脂肪代谢密切相关,并且与 BMI 呈正相关。肥胖患者体内脂肪组织因体积膨胀造成血液供应不足,加之持续营养过剩常导致慢性缺氧状态,而缺氧已被证明是释放炎性因子的最有效刺激因素,并激活促炎信号通路。另外,肥胖患者更易合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征,导致机体处于暂时性缺氧及炎症和氧化应激状态。总之,脂肪组织中大量炎性因子的产生和分泌增加,炎性因子升高会导致 ALI 和低氧血症,而缺氧又会促进脂肪细胞释放炎性因子,进而进一步加重 ALI。最后,吸烟是 ATAAD 术前低氧血症的独立危险因素。长期吸烟和吸烟史会损害肺泡上皮细胞和气管及支气管上皮细胞,并且使纤毛运动能力减弱,支气管杯状细胞增生,黏膜分泌增多,肺泡内吞噬细胞功能减退,肺泡换气不足,导致肺功能损害。吸烟史还是慢性阻塞性肺病的危险因素,造成持续呼吸道症状和气流受限^[20]。另外,吸烟可促进炎症,已有研究证明吸烟者相比于不吸烟者,其血浆中白细胞、CRP、IL-6 及急性期反应物的水平显著升高^[21]。综上所述,本次 Meta 分析进一步证实了急性炎症反应在 ATAAD 术前低氧血症中起着至关重要的作用,同时患者自身基础状况(肥胖、吸烟史)也同样增加了低氧血症的发生率。

本研究存在一定局限性:①纳入研究为中英文文献,且符合纳入标准的文献均出自中国地区研究,可能存在一定发表偏倚;②纳入研究均为单中心回顾性研究,相比于多中心、随机对照试验证据等级较低;③目前仅研究 A 型夹层术前低氧血症的文献较

少,导致 Meta 分析所能够合并的危险因素有限,仍需更多的学者通过高质量的研究进一步探明 ATA-AD 术前低氧血症的独立危险因素。

本研究表明,低氧血症是 ATAAD 患者术前常见的并发症,CRP、BMI、IL-6 和吸烟史是术前低氧血症的独立危险因素。为防止术前低氧血症对 ATA-AD 患者造成不良后果甚至失去手术机会,临床医师应对上述因素早期预警,加强围术期的管理和治疗,提高患者临床预后。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献:

- [1] Gudbjartsson T, Ahlsson A, Geirsson A, *et al*. Acute type A aortic dissection—a review[J]. Scand Cardiovasc J, 2020, 54(1): 1–13.
- [2] Liu N, Zhang W, Ma W, *et al*. Risk factors for hypoxemia following surgical repair of acute type A aortic dissection[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2017, 24(2): 251–256.
- [3] Wang Y, Xue S, Zhu H. Risk factors for postoperative hypoxemia in patients undergoing Stanford A aortic dissection surgery[J]. J Cardiothorac Surg, 2013, 8: 118.
- [4] Cheng Y, Jin M, Dong X, *et al*. Mechanism and early intervention research on ALI during emergence surgery of Stanford type-A AAD: study protocol for a prospective, double-blind, clinical trial[J]. Medicine(Baltimore), 2016, 95(42): e5164.
- [5] 叶津池. 急性 Stanford A 型主动脉夹层围手术期低氧血症危险因素分析[D]. 东南大学, 2015.
- [6] 段旭洲, 陈佳, 徐志云. 急性 A 型主动脉夹层术前低氧血症危险因素分析[J]. 第二军医大学学报, 2016, 37(1): 111–114.
- [7] 庞秀慧, 买买提艾力·艾则孜, 杜宇奎, 等. Stanford A 型主动脉夹层术前发生低氧血症的危险因素分析[J]. 中国医师进修杂志, 2017, 40(8): 752–756.
- [8] Pan X, Lu J, Cheng W, *et al*. Independent factors related to preoperative acute lung injury in 130 adults undergoing Stanford type-A acute aortic dissection surgery: a single-center cross-sectional clinical study[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(7): 4413–4423.
- [9] Duan XZ, Xu ZY, Lu FL, *et al*. Inflammation is related to preoperative hypoxemia in patients with acute Stanford type A aortic dissection[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(3): 1628–1634.
- [10] 郭子健, 赵明明, 孙雨薇, 等. 急性 A 型主动脉夹层术前低氧血症危险因素分析[J]. 心肺血管病杂志, 2018, 37(11): 1002–1006.
- [11] 王维, 张森, 于明港, 等. 急性 A 型主动脉夹层患者术前低氧血症的危险因素分析及预后研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2020, 20(3): 3371–3373.
- [12] 弓华, 张海燕, 靳津鸽. 急性 Stanford A 型主动脉夹层围手术期患者发生低氧血症的危险因素及其预测价值[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(2): 44–49.
- [13] Gao Z, Pei X, He C, *et al*. Oxygenation impairment in patients with acute aortic dissection is associated with disorders of coagulation and fibrinolysis: a prospective observational study[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(4): 1190–1201.
- [14] Sheng W, Yang HQ, Chi YF, *et al*. Independent risk factors for hypoxemia after surgery for acute aortic dissection[J]. Saudi Med J, 2015, 36(8): 940–946.
- [15] Liu X, Wang G, Zhang T. The analysis of the levels of plasma inflammation-related cytokines and endotoxins in patients with acute aortic dissection[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2020, 76(1): 1–7.
- [16] Wen D, Du X, Dong JZ, *et al*. Value of D-dimer and C reactive protein in predicting inhospital death in acute aortic dissection[J]. Heart, 2013, 99(16): 1192–1197.
- [17] Yuan SM. Profiles and predictive values of interleukin-6 in aortic dissection: a review[J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2019, 34(5): 596–604.
- [18] 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.
- [19] Wu Z, Wang Z, Wu H, *et al*. Obesity is a risk factor for preoperative hypoxemia in Stanford A acute aortic dissection[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(11): e19186.
- [20] Duffy SP, Criner GJ. Chronic obstructive pulmonary disease: evaluation and management[J]. Med Clin North Am, 2019, 103(3): 453–461.
- [21] Strzelak A, Ratajczak A, Adamiec A, *et al*. Tobacco smoke induces and alters immune responses in the lung triggering inflammation, allergy, asthma and other lung diseases: a mechanistic review[J]. Int J Environ Res Public Health, 2018, 15(5): 1033.

(收稿日期:2021-04-25)

(修订日期:2021-05-18)