

瓣膜病

## 基于血清学及心功能指标建立心脏瓣膜置换术患者预后预测模型的研究\*

郭小峰<sup>1</sup> 陈兴澎<sup>1</sup> 李斌<sup>1</sup>

**【摘要】**目的:探讨心脏瓣膜置换术患者预后的影响因素,构建基于血清学、心功能指标的预测模型,为临床上防治不良预后提供参考。**方法:**对2010-01—2016-01接受人工瓣膜置换术的254例心脏瓣膜病患者进行分析,统计术后存活情况、手术相关指标、出院时血清学及心功能相关指标等。采用Cox风险比例模型分析预后的影响因素,并构建预测模型,通过受试者工作曲线(ROC)分析该模型对患者术后2年预后的预测作用。**结果:**患者术后2年的病死率为9.84%(25/254)。术前年龄、术前NYHA分级、伴糖尿病、伴肾损伤、体外循环时间、出院时肌酸激酶同工酶(CK-MB)、出院时胱抑素C(CysC)、出院时左室射血分数(LVEF)均为患者预后的独立影响因素( $P < 0.05$ )。预后预测模型:风险评分=0.777×术前年龄(>65岁=1,≤65岁=0)+1.060×术前NYHA分级(Ⅳ级=1,Ⅰ~Ⅲ级=0)+1.215×伴糖尿病(是=1,否=0)+1.341×伴肾损伤(是=1,否=0)+0.275×体外循环时间(>120 min=1,≤120 min=0)+0.341×出院时CK-MB(>13.1 U/L=1,≤13.1 U/L=0)+0.443×出院时CysC(>1.385 mg/L=1,≤1.385 mg/L=0)-0.337×出院时LVEF(>50%=1,≤50%=0)。该模型预测患者2年预后的ROC曲线面积0.721,最佳阶段值3分,其敏感度0.600,特异度0.871。**结论:**心脏瓣膜置换术患者预后的独立影响因素包括术前年龄、术前NYHA分级、伴糖尿病、伴肾损伤、体外循环时间、出院时CK-MB、出院时CysC、出院时LVEF,利用上述因素建立模型,有助于预测患者的2年预后。

**【关键词】** 心脏瓣膜病;心脏瓣膜置换术;预后;危险因素;风险评估模型

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.05.018

**【中图分类号】** R542.5 **【文献标志码】** A

### Establishment of a 2-year prognosis prediction model based on serology and cardiac function indexes for patients after cardiac valve replacement

GUO Xiaofeng CHEN Xingpeng LI Bin

(Department of Cardiac Surgery, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang, Henan, 471000, China)

Corresponding author: GUO Xiaofeng, E-mail: ma64882044@163.com

**Abstract Objective:** To explore the prognostic factors for patients after cardiac valve replacement and to construct a predictive model based on serological and cardiac function indicators. **Method:** A retrospective analysis was made on 254 patients with valvular heart disease treated with prosthetic valve replacement from January 2010 to January 2016. Cox proportional hazard model was used to analyze the influencing factors of prognosis, and a predictive model was constructed. The predictive effect of the model for the prognosis of patients within 2 years after surgery was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Result:** The mortality of 2 years after operation was 9.84%(25/254). Preoperative age, preoperative NYHA grade, diabetes mellitus, renal injury, cardiopulmonary bypass time, creatine kinase isoenzymes (CK-MB) at discharge, Cystatin C (CysC) at discharge and left ventricular ejection fraction (LVEF) at discharge were independent prognostic factors ( $P < 0.05$ ). Prognostic predictive model: risk score=0.777×preoperative age (>65 years old=1,≤65 years old=0)+1.060×preoperative NYHA grading (gradeⅣ=1, gradeⅠ~Ⅲ=0)+1.215×diabetes mellitus (with=1, without=0)+1.341×kidney injury (with=1, without=0)+0.275×cardiopulmonary bypass time (>120 min=1,≤120 min)+0.341×CK-MB (>13.1 U/L=1,≤13.1 U/L=0)+0.443×CysC (>1.385 mg/L=1,≤1.385 mg/L=0)-0.337×LVEF (>50%=1,≤50%=0). The area of ROC curve of this model for the prognosis of patients within 2 years after surgery was 0.721, the best cutoff value was 3, the sensitivity was 0.600, and the specificity was 0.871. **Conclusion:**

<sup>1</sup> 郑州大学附属洛阳中心医院心脏外科(河南洛阳, 471000)  
通信作者: 郭小峰, E-mail: ma64882044@163.com

Preoperative age, preoperative NYHA grade, diabetes mellitus, renal injury, cardiopulmonary bypass time, CK-MB at discharge, CysC at discharge and LVEF at discharge were independent prognostic factors for the prognosis of patients after cardiac valve replacement. The model based on these factors is helpful to predict the prognosis of patients within 2 years after surgery.

**Key words** valvular heart disease; heart valve replacement; prognosis; risk factors; risk assessment model

心脏瓣膜病是国内常见心脏疾病,首要病因为风湿性心脏病,最主要病变类型为二尖瓣狭窄<sup>[1]</sup>。人工心脏瓣膜置换术是治疗该疾病的重要方案,可显著延长患者生存时间、提高患者生活质量<sup>[2]</sup>,但患者术后死亡风险仍较大<sup>[3]</sup>。探明患者预后的影响因素对指导临床开展防治工作意义重大。目前国内虽已有相关研究<sup>[4-5]</sup>,但考虑到不同区域心脏瓣膜病患者疾病构成特点可能存在一定差异,其他研究中获得的危险因素及评估系统可能不适用于本地区患者。基于此,本研究拟对254例心脏瓣膜病患者进行随访研究,利用Cox风险比例模型构建患者2年预后的预测模型,现报告如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

对2010-01—2016-01接受人工瓣膜置换术的254例心脏瓣膜病患者病历资料进行随访分析。其中男158例,女96例;年龄37~74岁,平均(48.51±12.64)岁;原发病:风湿性心脏瓣膜病103例、感染性心内膜炎66例、缺血性心脏瓣膜病51例、退行性心脏瓣膜病34例;术前美国心脏病学会(NYHA)心功能分级I~II级167例,III~IV级87例;手术方式:主动脉瓣置换术47例,二尖瓣置换术83例,主动脉瓣并二尖瓣置换术71例,主动脉、二尖瓣置换术+三尖瓣成形术53例。纳入标准:术后完成院内干预,拟正常出院;术前经心脏彩超检查明确瓣膜病变,接受心脏瓣膜置换术治疗;对本研究知情,且签署同意书。排除标准:同期接受冠状动脉旁路移植术;病历及随访资料不全。本研究已获得医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

所有患者术后随访6~87个月,平均(51.37±8.52)个月。术后2年内保持每个随访1次(包括电话及返院复查),随访时间截至2018年6月1日,254例患者的随访数据均为有效数据,2年内无失访患者。主要统计指标:年龄,性别,术前心功能分级、左室舒张末内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD),术前及出院前左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),术前及出院前血清肌酐(creatinine, Cr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酸激酶同工酶(creatinine kinase isoenzymes, CK-MB)、胱抑素C(Cystatin C, CysC)水平,手术相关指标,术前合并疾病

情况,术后院内并发症情况,术后死亡情况等。参考国内既往研究及临床习惯对计量资料进行分组转换,其中LVEF以50%为界值,LVEDD以70 mm为界值,CysC以1.385 mg/L为界值,年龄以65岁为界值,主动脉阻断时间以60 min为界值,体外循环时间以120 min为界值,CK-MB、Cr及BUN均以第3四分位数为界值<sup>[6-8]</sup>。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS25.0处理数据,采用单因素Cox分析筛选患者死亡的潜在危险因素,继而以逐步前进法进行多因素Cox回归分析,纳入标准0.05,剔除标准0.10, $P<0.05$ 的变量为独立危险因素。采用多因素Cox回归分析获取的偏回归系数 $\beta$ 构建患者术后2年预后的预测模型,以受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线测评该模型对患者预后的预测效能。

## 2 结果

### 2.1 预后统计

随访期间,254例患者中共死亡38例,其中25例在术后2年内死亡,病死率为9.84%(25/254)。38例死亡患者的直接死因为:抗凝不当所致的出血和栓塞11例、心室纤颤10例、细菌性心内膜炎7例、心力衰竭6例、生物瓣衰败4例。

### 2.2 术后2年死亡的单因素分析

依次纳入术前年龄( $>65$ 岁为1, $\leq 65$ 岁为0)、性别(男性=1,女性=0)、术前NYHA分级(IV级=1,I~III级=0)、术前及出院前LVEF( $>50\%$ =1, $\leq 50\%$ =0)、术前LVEDD( $>70$  mm=1, $\leq 70$  mm=0)、术前Cr( $>91.5$   $\mu\text{mol/L}$ =1, $\leq 91.5$   $\mu\text{mol/L}$ =0)、出院前Cr( $>88.1$   $\mu\text{mol/L}$ =1, $\leq 88.1$   $\mu\text{mol/L}$ =0)、术前BUN( $>7.0$  mmol/L=1, $\leq 7.0$  mmol/L=0)、出院前BUN( $>7.3$  mmol/L=1, $\leq 7.3$  mmol/L=0)、术前CK-MB( $>19.1$  U/L=1, $\leq 19.1$  U/L=0)、出院前CK-MB( $>13.1$  U/L=1, $\leq 13.1$  U/L=0)、术前及出院前CysC( $>1.385$  mg/L=1, $\leq 1.385$  mg/L=0),伴糖尿病、伴肾损伤、伴脑血管疾病史、伴高血压、术后出血、术后心率失常项目均以是=1,否=0赋值,主动脉阻断时间( $>60$  min=1, $\leq 60$  min=0)、体外循环时间( $>120$  min=1, $\leq 120$  min=0),经单因素分析显示术前指标中,年龄 $>65$ 岁、NYHA分级IV级、伴糖尿病、伴肾损伤,手术相关指标中,体

外循环时间 $>120$  min、主动脉阻断时间 $>60$  min,术后相关指标中,CK-MB $>13.1$  U/L、CysC $>1.385$  mg/L、LVEF $\leq 50\%$ 、心律失常,均为患者术后2年死亡的潜在危险因素( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.3 术后2年死亡的多因素分析

根据单因素分析结果,参考单因素分析的赋值方案,纳入术前年龄、NYHA分级、伴糖尿病、伴肾损伤、体外循环时间、主动脉阻断时间、出院前CK-

MB、出院前CysC、出院前LVEF、术后心律失常(是=1,否=0)为自变量,纳入患者预后(死亡=1,存活=0)为因变量。经多因素Cox回归分析,显示术前年龄、术前NYHA分级、伴糖尿病、伴肾损伤、体外循环时间、出院前CK-MB、出院前CysC、出院时LVEF是患者预后的独立影响因素( $P<0.05$ )。见表2。

表1 254例患者术后2年死亡的单因素分析

指标	例数	死亡	$\beta$ 值	自由度	Wald	P值	HR	95%CI
年龄 $>65$ 岁	79	14(17.72)	1.834	1	6.481	0.011	6.259	1.525~25.689
男性	158	18(11.39)	0.318	1	1.415	0.234	1.374	0.814~2.319
术前NYHA分级IV级	35	8(22.86)	1.679	1	7.652	0.006	5.358	1.631~17.602
术前LVEF $>50\%$	27	4(14.81)	-0.486	1	2.028	0.154	0.615	0.315~1.201
出院前LVEF $>50\%$	237	19(8.02)	-0.412	1	6.491	0.011	0.662	0.482~0.909
术前LVEDD $>70$ mm	63	9(14.29)	0.757	1	3.093	0.078	2.131	0.917~4.952
术前Cr $>91.5$ $\mu$ mol/L	64	8(12.50)	0.709	1	2.825	0.093	2.031	0.889~4.640
出院前Cr $>88.1$ $\mu$ mol/L	62	7(11.29)	0.519	1	2.665	0.103	1.681	0.901~3.136
术前BUN $>7.0$ mmol/L	63	6(9.52)	0.564	1	2.868	0.090	1.758	0.915~3.378
出院前BUN $>7.3$ mmol/L	64	7(10.94)	0.524	1	2.597	0.107	1.688	0.893~3.191
术前CK-MB $>19.1$ U/L	62	6(9.68)	0.354	1	2.408	0.121	1.425	0.911~2.229
出院前CK-MB $>13.1$ U/L	63	11(17.46)	0.426	1	5.103	0.024	1.531	1.058~2.215
术前CysC $>1.385$ mg/L	54	7(12.96)	0.489	1	3.039	0.081	1.631	0.941~2.827
出院前CysC $>1.385$ mg/L	48	9(18.75)	0.640	1	5.045	0.025	1.897	1.085~3.317
伴糖尿病	51	14(27.45)	1.031	1	8.734	0.003	2.803	1.415~5.553
伴肾损伤	31	9(29.03)	0.975	1	7.762	0.005	2.650	1.335~5.260
伴脑血管疾病史	41	5(11.90)	0.328	1	1.391	0.238	1.388	0.805~2.393
伴高血压	28	4(14.29)	0.161	1	1.305	0.253	1.175	0.891~1.550
术后出血	37	6(16.22)	0.508	1	3.019	0.082	1.662	0.937~2.948
术后心律失常	28	6(21.43)	0.407	1	5.905	0.015	1.503	1.082~2.088
主动脉阻断时间 $>60$ min	43	8(18.60)	0.472	1	4.391	0.036	1.603	1.031~2.492
体外循环时间 $>120$ min	13	5(38.46)	1.425	1	12.233	0.000	4.158	1.871~9.240

表2 254例患者术后2年死亡的多因素分析

指标	$\beta$ 值	标准误	Wald	HR	P值	95%CI
术前年龄	0.777	0.314	6.102	2.174	0.014	1.174~4.026
术前NYHA分级	1.060	0.405	6.836	2.887	0.009	1.304~6.392
伴糖尿病	1.215	0.578	4.414	3.371	0.036	1.085~10.473
伴肾损伤	1.341	0.621	4.658	3.821	0.031	1.131~12.909
体外循环时间	0.275	0.113	5.919	1.317	0.015	1.055~1.644
出院前CK-MB	0.341	0.134	6.447	1.407	0.011	1.081~1.831
出院前CysC	0.443	0.211	4.410	1.558	0.036	1.030~2.357
出院前LVEF	-0.486	0.243	4.004	0.615	0.045	0.382~0.990

### 2.4 预后预测模型的构建及验证

参考多因素分析结果,构建如下预后预测模型:风险评分 $=0.777 \times$ 术前年龄( $>65$ 岁=1, $\leq 65$

岁=0) $+1.060 \times$ 术前NYHA分级(IV级=1,I~III级=0) $+1.215 \times$ 伴糖尿病(是=1,否=0) $+1.341 \times$ 伴肾损伤(是=1,否=0) $+0.275 \times$ 体外循

环时间( $>120 \text{ min}=1, \leq 120 \text{ min}=0$ ) $+0.341 \times$   
出院前 CK-MB( $>13.1 \text{ U/L}=1, \leq 13.1 \text{ U/L}=0$ )  
 $+0.443 \times$  出院前 CysC( $>1.385 \text{ mg/L}=1, \leq$   
 $1.385 \text{ mg/L}=0$ ) $-0.337 \times$  出院前 LVEF( $>50\%$   
 $=1, \leq 50\%=0$ )。利用 ROC 曲线测评该模型对预  
测患者术后 2 年预后的效能,见图 1。该曲线面积  
为 0.721(标准误:0.064, 95% CI=0.596~0.847,  
 $P<0.001$ ),最佳阶段值(四舍五入后取整)为 3 分,  
敏感度 0.600,特异度 0.871。

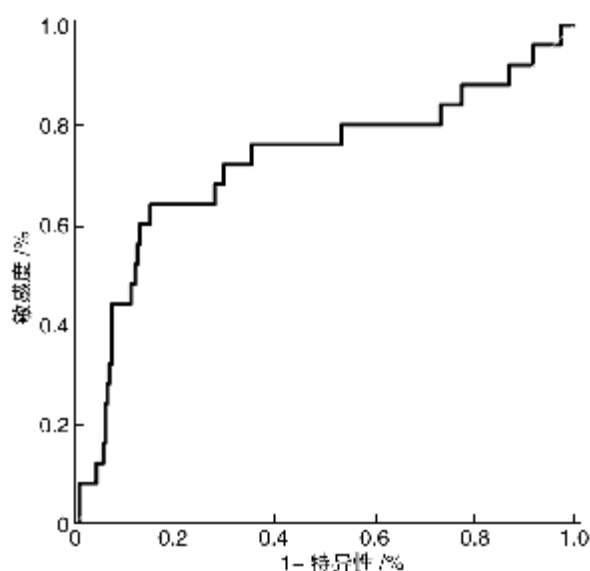


图 1 预测模型对患者 2 年死亡的预测 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of prediction model of death in 2 years

### 3 讨论

心脏瓣膜置换术是治疗瓣膜病变的重要措施,能够有效改善患者心功能、提升其生活质量,但患者术后仍有较高的死亡风险,国内研究提示重症心脏瓣膜病患者围术期的病死率约为 4.76%<sup>[9]</sup>,出院患者不良预后的发生率约为 41.1%<sup>[10]</sup>,本研究仅观察死亡患者,亦可见 2 年病死率高达 9.84%(25/254),总病死率 14.96%(38/254)。这提示临床工作中不仅需要关注手术操作技术,也应该关注患者中远期预后,针对影响预后的因素进行有效干预。

本研究显示术前高龄、心功能较差、伴糖尿病、伴肾损伤、术中较长的体外循环时间,均是患者预后的独立危险因素,与既往报道的结论相符<sup>[11-12]</sup>。其中高龄患者多病程较长,且伴其他器官功能减退,因此术后预后更差。较差的心功能,说明病程长,瓣膜病变更严重,这不仅损伤心脏本身,也可能影响肝肾功能及肺功能,导致术后严重并发症风险更高,且 NYHA IV 级患者多反复发生心力衰竭,心脏储备功能差,对心脏手术的耐受差,死亡风险更

高<sup>[13]</sup>。高血糖可影响伤口愈合、增加患者感染风险、影响组织修复能力、降低患者能量供应,上述机制均可能影响预后<sup>[14]</sup>。心脏手术对肾功能有一定影响<sup>[15]</sup>;体外循环可能导致肾血流量不足,恢复灌注后的炎症级联反应和氧化损伤导致肾功能下降,而术前已存在基础肾功能损伤者受影响可能更严重,可能影响到患者的预后。较长的体外循环时间本身也是患者预后的独立影响因素,主要原因是其可导致脏器的缺血再灌注损伤。但上述因素均为术前、术中因素,因此对指导识别不良预后的高危患者有一定价值,但对指导临床制定具体干预措施欠缺价值。

本研究进一步显示,出院时血清 CK-MB、CysC 及 LVEF 患者预后的独立影响因素。LVEF 是反映左心功能的重要指标<sup>[16]</sup>,出院前较低的 LVEF 水平可能提示心肌病理损伤未能得到有效纠正,这会持续影响患者预后。CK-MB 是重要的心肌酶谱指标,对反映心肌损伤有重要价值<sup>[17]</sup>,出院前较高的 CK-MB 可能提示手术造成了更严重的心肌损伤,这可能增加术后各类并发症风险,影响患者预后。CysC 是反映患者肾功能的重要指标<sup>[18]</sup>,出院时较高的 CysC 水平提示患者肾功能损伤更严重,这可能对患者预后造成持续的不良影响。可见,患者出院前左心功能、心肌损伤程度、肾功能是预后的独立影响因素,术后干预应着眼于提升患者心功能,改善肾功能损伤。

本研究利用 Cox 回归分析结果构建患者的预后预测模型,利用该模型测评 2 年存活情况,ROC 曲线面积 0.721 说明其有一定预测效能,但预测作用仍需提升。这提示上述指标并非影响患者预后的唯一因素,其他指标(如患者体质、病情严重程度等)也会影响患者预后,在后续研究中有必要补充更多因素,以增加模型的预测效能。

综上,心脏瓣膜置换术患者预后的独立影响因素包括术前年龄、术前 NYHA 分级、伴糖尿病、伴肾损伤、体外循环时间、出院时 CK-MB、出院时 CysC、出院时 LVEF,利用上述因素建立模型,有助于预测患者预后。

### 参考文献

- [1] 董力,石应康,许建屏,等. 中国心脏瓣膜术后多中心低强度抗凝治疗注册登记及随访研究[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(19):1489-1494.
- [2] Nishida T, Sonoda H, Oishi Y, et al. Long-term results of aortic valve replacement with mechanical prosthesis or carpentier-edwards perimount bioprosthesis in Japanese patients according to age[J]. Circ J, 2014, 78(11):2688-2695.
- [3] Fernandes AM, Andrade GM, Oliveira RM, et al. Eval-

- uation of variables responsible for hospital mortality in patients with rheumatic heart disease undergoing double valve replacement [J]. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2014, 29(4): 537-542.
- [4] 田丽君, 李明文, 肖颖彬, 等. 再次心脏瓣膜置换术后急性肾功能衰竭的危险因素分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(2): 175-178.
- [5] Wang TK, Sathananthan J, Chieng N, et al. Aortic valve replacement in over 70- and over 80-year olds: 5-year cohort study [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2014, 22(5): 526-533.
- [6] 巫雪飞, 黄燕, 房晓楠, 等. 扩张型心肌病患者经标准药物治疗后左心室射血分数恢复正常的发生率及预测因素分析[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(5): 417-421.
- [7] 潘全华. 心脏瓣膜置换术后早期死亡的相关影响因素分析[J]. *医学临床研究*, 2016, 33(8): 1624-1626.
- [8] 田春阳, 孙志军, 于彤彤, 等. 血清胱抑素 C 水平对急性非 ST 段抬高型心肌梗死 PCI 患者预后的影响[J]. *山东医药*, 2017, 57(33): 38-40.
- [9] 侯艳娟, 沈明敬, 蔡立春, 等. 重症心脏瓣膜病瓣膜置换术后早期住院死亡的危险因素分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2016, 8(5): 599-601.
- [10] 谭今, 于涛, 黄克力, 等. 血浆脑钠肽联合氨基末端脑钠肽前体与常规心功能指标对心脏外科瓣膜置换术患者预后的预测价值研究[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(18): 2179-2184.
- [11] 邵华芬, 李亚雄, 张雅永. 风湿性二尖瓣置换术的危险因素研究进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(6): 1109-1114.
- [12] Prabhu W, Gordon PC. Transcatheter aortic valve replacement: a review of current indications and outcomes [J]. *R I Med J*, 2014, 97(2): 38-41.
- [13] 邢杰, 谢霆. 心脏瓣膜置换术治疗大左心室心脏瓣膜病的临床疗效及其影响因素[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(5): 1-3.
- [14] 邓小强, 陈珂, 姜徽, 等. 磷酸肌酸钠预先给药对 2 型糖尿病患者心肌缺血-再灌注损伤的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(1): 9-11.
- [15] Blair JEA, Brummel K, Friedman JL, et al. In hospital and Post-discharge Changes in Renal Function After Transcatheter Aortic Valve Replacement [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(4): 633-639.
- [16] Dayan V, Vignolo G, Magne J, et al. Outcome and impact of aortic valve replacement in patients with preserved LVEF and Low-Gradient aortic stenosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(23): 2594-2603.
- [17] 任建立, 张义和, 刘虎, 等. 不同心肌保护方法对风湿性心脏病瓣膜置换术患者 IMA、CK-MB 及 cTn-T 水平的影响[J]. *现代医学*, 2016, 44(9): 1167-1172.
- [18] 王晓军, 施燕飞, 李雪刚, 等. 控制氧分压对体外循环下心脏瓣膜置换术患者术后肾功能的影响[J]. *中国体外循环杂志*, 2016, 14(3): 133-135.

(收稿日期: 2018-09-26)