

临床研究

二尖瓣反流住院患者的临床特征及治疗选择因素分析

诸葛瑞琪, 张明子, 侯晓沛, 赵振燕, 吴永健

摘要

目的: 总结二尖瓣反流(Mitral Regurgitation, MR)住院患者的主要临床特征及治疗选择因素分析。

方法: 连续入选 2014-01-01 至 2015-12-31 入住阜外医院, 经胸超声心动图检查确诊为中度及中度以上 MR 的患者 3 450 例。根据治疗方式的不同, 将所有入选患者分为手术组($n=1\ 845$)和药物组($n=1\ 605$)。采集患者入院时的基线资料及经胸超声心动图信息, 比较不同治疗方式的两组患者临床特征之间的差异并分析决定治疗方式的影响因素。

结果: 3 450 例患者平均年龄为(54.8 ± 13.8)岁, ≥ 65 岁的老龄患者占总人数的 26.99% (931 例)。原发性病因是 MR 患者最多见的病因类型, 就诊时无症状的患者为 324 例(9.39%), 1 907 例(55.28%)患者左心室射血分数(LVEF)下降。1 605 例(46.52%)的患者未行手术治疗而采用药物保守治疗。3 450 例患者住院期间总死亡率为 0.75% (26 例)。与药物组相比, 手术组患者平均年龄较小 [(52.65 ± 12.01) 岁 vs (57.39 ± 15.25) 岁, $P<0.001$], 重度反流患者比例 (56.69% vs 26.79%, $P<0.001$)、原发 MR 患者比例 (89.49% vs 39.00%, $P<0.001$)、LVEF 平均值 [(61.62 ± 9.20) % vs (48.00 ± 17.53) % , $P<0.001$] 均较药物组更高。Logistic 回归分析显示, 影响中重度 MR 患者治疗方式选择的因素主要有年龄 (OR=0.561, 95%CI: 0.503~0.627)、MR 病因类型 (OR=3.062, 95%CI: 2.565~3.654)、MR 程度 (OR=0.103, 95%CI: 0.085~0.126)、LVEF (OR=2.478, 95%CI: 2.147~2.860)。

结论: 3 450 例中重度 MR 患者中, 老年患者占相当一部分比例, 主要病因是原发性二尖瓣病变。高达 46.52% 的患者只接受药物保守治疗而未能进行外科干预。年龄增加、继发性病因、中度病变、LVEF 减低是中重度 MR 患者接受药物保守治疗的主要影响因素。

关键词 二尖瓣闭锁不全; 疾病特征; 临床方案

Analysis of Clinical Features and Factors Related to Treatment Decision for Hospitalized Patients With Mitral Regurgitation

ZHUGE Rui-qi, ZHANG Ming-zi, HOU Xiao-pei, ZHAO Zhen-yan, WU Yong-jian.

Department of Cardiology, National Center for Cardiovascular Diseases and Fuwai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Corresponding Author: WU Yong-jian, Email: fuwaihospital@hotmail.com

Abstract

Objectives: To observe the clinical features and factors related to treatment decision for hospitalized patients with mitral regurgitation (MR).

Methods: A total of 3 450 consecutive patients with transthoracic echocardiography (TTE) confirmed moderate to severe MR admitted in our hospital from 2014-01-01 to 2015-12-31 were enrolled. Base on therapeutic method, the patients were divided into 2 groups: Surgery group, $n=1\ 845$ and Medication group, $n=1\ 605$. The baseline data including TTE results were collected, clinical features were compared between 2 groups and factors related to treatment decision were analyzed.

Results: Mean age of this patient cohort was (54.8 ± 13.8) years including 26.99% (931/3 450) patients aged ≥ 65 years. The most common etiology was primary MR, 324 (9.39%) patients were asymptomatic at admission and decreased left ventricular ejection fraction (LVEF) was evidenced in 55.28% (1 907) patients. Total in-hospital mortality was 0.75% (26). Compared with Medication group, the patients in Surgery group were younger [(52.65 ± 12.01) years vs (57.39 ± 15.25) years], prevalence of severe MR (56.69% vs 26.79%) and primary MR (89.49% vs 39.00%), as well as LVEF value [(61.62 ± 9.20) % vs (48.00 ± 17.53) %] were

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 心内科(诸葛瑞琪、侯晓沛、赵振燕、吴永健); 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 整形外科(张明子)

通讯作者: 吴永健 Email: fuwaihospital@hotmail.com

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2018) 06-0606-05 DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2018.06.018

higher (all $P<0.001$). Logistic regression analysis indicated that age (OR=0.561, 95% CI 0.503-0.627), MR etiology (OR=3.062, 95% CI 2.565-3.654), MR grade (OR=0.103, 95% CI 0.085-0.126) and LVEF (OR=2.478, 95% CI 2.147-2.860) were the determinants for treatment decision making in hospitalized patients with moderate to severe MR.

Conclusions: In this patient cohort, there are considerable proportion of aged patients with moderate to severe MR. Primary MR is the major etiology. 46.52% patients received conservative therapy instead of surgery, older age, secondary MR, moderate MR and decreased LVEF are the major reasons for choosing conservative therapy in this patient cohort.

Key words Mitral valve insufficiency; Disease features; Clinical therapeutic strategies

(Chinese Circulation Journal, 2018, 33: 606.)

二尖瓣反流是西方发达国家最常见的瓣膜性心脏病类型之一^[1], 美国流行病学调查显示二尖瓣反流是美国发病率第一位的瓣膜病类型^[2]。近年来西方国家大量关于二尖瓣反流的临床研究使得临床医生对于二尖瓣反流病因类型的转变、疾病转归、自然预后及外科手术疗效有了更深的认识^[3-5]。尽管对于无症状二尖瓣反流患者的治疗时机仍存在争议, 但对于重度症状性二尖瓣反流患者首选外科手术治疗已经是国际共识, 并写入了 2014 年美国心脏学会(AHA)和美国心脏病学院(ACC)发布的《心脏瓣膜病患者处理指南》^[6]。目前我国只有少数关于二尖瓣反流诊疗现状的临床研究^[7, 8], 且多数为小样本研究; 缺乏关于中国人群二尖瓣反流患者的临床特征及诊疗现状的大规模流行病学调查数据。本文就单中心大规模二尖瓣反流患者的数据样本进行研究。

1 资料与方法

研究对象选择及分组: 本研究为大型单中心回顾性研究, 连续入选 2014-01-01 至 2015-12-31 入住我院, 经胸超声心动图检查确诊为中度及中度以上二尖瓣反流的患者 3 450 例。根据患者治疗方式的不同, 将所有入选 3 450 例患者分为手术组($n=1\ 845$)和药物组($n=1\ 605$)。

分析指标: 采集患者入院时的基线资料, 包括性别、年龄、住院日、纽约心脏协会(NYHA)心功能分级。收集经胸超声心动图记录的二尖瓣反流程度、左心室射血分数(LVEF)值并予分级($<30\%$ 、 $30\%\sim 59\%$ 、 $\geq 60\%$)。记录患者住院期间的主要治疗方式, 手术患者记录具体瓣膜手术方式及有无联合其他手术, 同时记录患者住院期间的预后情况。总结中重度二尖瓣反流住院患者的主要临床特征, 比较不同治疗方式的两组患者临床特征之间的差异并探究决定治疗方式的影响因素。

统计学方法: 应用 SPSS 22.0 统计软件(SPSS Inc., Chicago, USA)行统计处理分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 t 检测; 非正态分布的计量资料用 $M(Q1, Q3)$ 表示, 采用两独立样本秩和检验; 计数资料以百分率(%)表示, 采用 χ^2 检验或者 Fisher 精确检验。影响老年患者治疗方式选择的因素判定采用二元 Logistic 前向逐步回归分析法, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 所有患者临床基线特征(表 1)

(1) 总体情况: 3 450 例患者平均年龄为 (54.8 ± 13.8) 岁; 其中 ≥ 80 岁的老龄患者有 80 例(2.32%), 65~79 岁之间的老龄患者有 851 例(24.67%), ≥ 65 岁的老龄患者占总人数的 26.99%(931 例)。3 126 例(90.61%)患者因出现症状而就诊的占绝大多数, 而无症状的患者为 324 例(9.39%)。有 1 907 例(55.28%)患者 LVEF 下降($\leq 60\%$)。(2) 治疗方式: 1 605 例(46.52%)的患者采用药物保守治疗(药物组), 1 845 例(53.48%)的患者进行外科手术治疗(手术组)。随着年龄的增加, 手术率降低, 65~79 岁的老年患者手术率降为 35.79%, ≥ 80 岁高龄患者手术率低至 6.25%(图 1)。(3) 手术类型: 二尖瓣置换多于二尖瓣成形(另有 2 例成形术失败后转为行二尖瓣置换)。其中, 有 274 例(14.85%)患者在二尖瓣手术同时联合冠状动脉旁路移植术(CABG), 808 例(43.79%)患者在二尖瓣手术同时联合其他心脏手术, 如其他瓣膜手术、室间隔肥厚心肌切除术(改良 Morrow 手术)、主动脉手术、先天性心脏病手术等。

所有患者的平均住院日为 (14.86 ± 12.45) 天, 共 26 例患者在住院期间死亡, 住院期总死亡率为 0.75%, 其中 1 845 例外科手术患者中住院期间死亡

仅 4 例,死亡率 0.2%;非手术患者住院期间死亡 22 例,死亡率 1.3%。

表 1 3 450 例二尖瓣反流患者基线临床特征[例(%)]	
项目	数值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	54.80 \pm 13.80
65~79 岁	851 (24.67)
≥ 80 岁	80 (2.32)
男性	2 098 (60.81)
二尖瓣病变类型	
单纯二尖瓣反流	3 002 (87.01)
合并狭窄的二尖瓣反流	448 (12.99)
二尖瓣反流病因类型	
原发性(风湿性、退行性等)	2 277 (66.00)
继发性(缺血性、心肌病等)	1 123 (32.55)
其他	50 (1.45)
二尖瓣反流程度	
中度	1 974 (57.22)
重度	1 476 (42.78)
二尖瓣反流分期	
StageB	1 974 (57.22)
StageC	74 (2.15)
StageD	1 402 (40.64)
NYHA 心功能分级	
I 级	324 (9.39)
II 级	1 004 (29.10)
III 级	1 654 (47.94)
IV 级	468 (13.57)
左心室射血分数	
$<30\%$	369 (10.70)
30%~59%	1 538 (44.58)
$\geq 60\%$	1 543 (44.73)
治疗方式	
无手术	1 605 (46.52)
瓣膜置换	1 071 (31.04)
瓣膜修复	772 (22.38)
修复失败转为置换	2 (0.06)
联合手术	1 082 (31.36)
联合 CABG	274/1 845 (14.85)
联合其他手术	808/1 845 (43.79)
死亡	26 (0.75)

注:NYHA: 纽约心脏协会; CABG: 冠状动脉旁路移植术

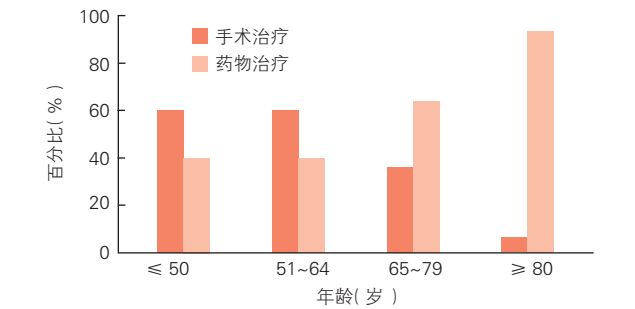


图 1 二尖瓣反流患者年龄与治疗方式的关系

2.2 手术组与药物组患者的临床特征比较(表 2)

表 2 显示,手术组患者的平均年龄小于药物组 [(52.65 \pm 12.01) 岁 vs (57.39 \pm 15.25) 岁, $P<0.001$]; 性别组成在两组中不存在显著差异。手术组患者就诊时有症状的比例显著高于药物组 (94.31% vs 86.36%, $P<0.001$)。手术组患者 NYHA 心功能 IV 级的比例低于药物组 (6.61% vs 21.56%, $P<0.001$)。两组患者的病因类型的组成差异具有统计学意义。手术组原发性二尖瓣反流(风湿性、退行性)比例显著高于药物组 (89.49% vs 39.00%, $P<0.001$)。

表 2 手术组与药物组患者基线临床特征比较[例(%)]			
变量	药物组 (n=1 605)	手术组 (n=1 845)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	57.39 \pm 15.25	52.65 \pm 12.01	<0.001
性别			0.264
男性	992 (61.81)	1 106 (59.95)	
女性	613 (38.19)	739 (40.05)	
NYHA 心功能分级			<0.001
I 级	219 (13.64)	105 (5.69)	
II 级	385 (23.99)	619 (33.55)	
III 级	655 (40.81)	999 (54.15)	
IV 级	346 (21.56)	122 (6.61)	
就诊症状			<0.001
无症状	219 (13.64)	105 (5.69)	
有症状 II~IV	1 386 (86.36)	1 740 (94.31)	
二尖瓣反流程度			<0.001
中度	1 175 (73.21)	799 (43.31)	
重度	430 (26.79)	1 046 (56.69)	
二尖瓣反流病因类型			<0.001
原发性(风湿性、退行性)	626 (39.00)	1 651 (89.49)	
继发性	949 (59.13)	174 (9.43)	
其他	30 (1.87)	20 (1.08)	
左心室射血分数平均值(%, $\bar{x} \pm s$)	48.00 \pm 17.53	61.62 \pm 9.20	<0.001
左心室射血分数			<0.001
$<30\%$	356 (22.18)	13 (0.70)	
30%~59%	781 (48.66)	757 (41.03)	
$\geq 60\%$	468 (29.16)	1 075 (58.27)	

根据经胸超声心动图测量二尖瓣反流程度的结果,手术组重度反流患者的比例显著高于药物组 (56.69% vs 26.79%, $P<0.001$)。手术组 LVEF 平均值显著高于药物治疗组为 [(61.62 \pm 9.20) % vs (48.00 \pm 17.53) %], $P<0.001$],手术组患者左心功能优于药物组。图 2 显示随着二尖瓣反流患者 LVEF 水平下降,手术率亦呈下降趋势。

2.3 影响中重度二尖瓣反流患者治疗方式选择的因素分析(表 3)

通过二元 Logistic 逐步前向回归分析得知,影

响中重度二尖瓣反流患者治疗方式选择的因素主要有:年龄、二尖瓣反流病因类型、二尖瓣反流程度、LVEF 值。年龄增加、继发性病因、中度病变、LVEF 减低是中重度二尖瓣反流患者未行手术干预而选择药物治疗的主要影响因素。

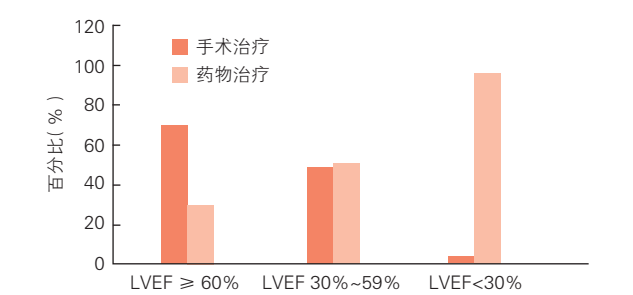


图 2 二尖瓣反流患者左心室射血分数 (LVEF) 与治疗方式的关系

表 3 影响中重度 MR 患者治疗方式选择的因素(Logistic 二元回归分析)

项目	B 值	SE	Wald	df	P 值	OR	95%CI
年龄	-0.577	0.056	105.983	1	0.000	0.561	0.503~0.627
MR 病因类型	1.119	0.090	153.761	1	0.000	3.062	2.565~3.654
MR 程度	-2.268	0.099	520.909	1	0.000	0.103	0.085~0.126
LVEF	0.907	0.073	153.871	1	0.000	2.478	2.147~2.860

注: MR: 二尖瓣反流; LVEF: 左心室射血分数

3 讨论

二尖瓣反流是瓣膜性心脏病 (Valvular Heart Disease, VHD) 主要类型之一, 国外文献报道二尖瓣反流发病率约 2.4%^[9], 我国尚缺乏权威的流行病学资料。VHD 的发病率随着年龄增加而增加, VHD 在普通人群发病率约为 2.5%, 75 岁以上老年人群 VHD 发病率上升至 13.2%^[9]。随着我国老龄化加剧, 我国老年二尖瓣反流患者也在不断增加。根据 2014 年我国一项地区性的统计数据报道 (n=3 948, 年龄 > 60 岁), 老年群体二尖瓣反流发病率约为 1.17%^[10]。尽管本研究数据未能显示二尖瓣反流发病率, 但可以发现老年人在二尖瓣反流患者中占相当大的比重 (>65 岁的老龄的患者占总人数的 26.99%)。

在本研究中, 中重度二尖瓣反流患者最常见的病因类型是原发性病因 (如风湿性、退行性), 占 66.00%。国外文献显示在风湿性疾病发病率渐低的西方发达国家, 退行性病变是瓣膜病的主要原因, 也是二尖瓣反流的主要病因^[1]。我国属发展中国家, 风湿性心脏病曾一直是我国瓣膜病的主要病因。来

自我国成人心外科数据库的近年来的统计结果显示我国瓣膜病病因谱已经发生了巨大变化, 从 1997 年至 2013 年, 风湿性瓣膜病比例已从 60% 下降至不足 40%, 退行性瓣膜病的比例则持续增加, 从不足 10% 上升至近 30%^[11]。

迄今为止, 外科手术进行瓣膜置换或修补是治疗严重二尖瓣反流的最佳选择, 2014 年 AHA/ACC 指南推荐有症状的重度原发性二尖瓣反流患者应接受外科干预治疗^[6]。但是即使在当前指南的指导下, 对二尖瓣反流的手术干预治疗比例仍然较低。国外文献统计约 50% 的重度二尖瓣反流患者因高龄或罹患多系统疾病, 导致风险过大而放弃外科手术。本研究回顾分析阜外医院单中心数据显示, 当前指南下高达 46.52% 的中重度二尖瓣反流患者未进行手术干预而是进行药物保守治疗, 与国外文献报道基本一致。国外文献报道重度二尖瓣反流患者群体中手术干预率的因素包括高龄、LVEF 值减低、合并其他系统并发症、反流程度较轻^[12]。本研究结果显示影响手术决策的因素包括年龄、二尖瓣反流病因类型、二尖瓣反流程度、LVEF 值。

多因素分析显示, 年龄与治疗方式的选择密切相关, 高龄是患者放弃手术治疗的重要原因之一。这与老年群体的特殊性有关, 文献报道高龄群体的二尖瓣手术治疗风险高于常人, 一方面是老年患者自身二尖瓣病变的性质以广泛钙化为主, 外科瓣膜修复难度较高; 另一方面是老年患者手术耐受力较差; 因此即使在当前指南的指导下, 对老年二尖瓣反流的干预治疗比例仍然不理想^[13]。

两组患者的病因类型的组成具有显著性差异: 手术组中, 原发性二尖瓣反流 (风湿性、退行性) 占绝大多数 (89.49%), 显著高于药物组。这一结果可能与当前 AHA/ACC 指南推荐有关, 指南对于继发性反流患者手术干预只有 II 类推荐, 对重度原发性反流患者则为 I 类推荐, 手术指征更强^[6]。Logistic 回归分析也显示出, 病因类型是决定手术与否的重要因素, 原发性病因的二尖瓣反流患者更倾向于手术治疗。

手术组二尖瓣反流程度更重, 重度二尖瓣反流患者的比例更高。二元 Logistic 回归分析显示二尖瓣反流程度是决定手术与否的重要因素。可以看到, 在本研究里重度二尖瓣反流患者的手术治疗率高达 70.86%, 而中度二尖瓣反流患者的手术率仅

40.48%。中度二尖瓣反流患者的手术治疗时机尚存争议^[14, 15], 此类患者手术治疗需要结合其临床症状进行综合决策。本研究, 进行手术治疗的中度二尖瓣反流患者绝大多数伴随临床症状(92.74%), 其中 57.82% 的患者伴严重临床症状(NYHA 心功能Ⅲ~Ⅳ级)。但需要注意的是, 二元 Logistic 回归分析显示, 症状轻重并非决定治疗方式的主要影响因素。

LVEF 也是决定治疗方式的重要因素。国外文献报道, 低 LVEF 值是二尖瓣反流患者自然死亡、术后死亡及术后心功能的预测因素, 因此 AHA/ACC 指南关于二尖瓣反流手术治疗的推荐中也体现出了 LVEF 的影响, LVEF $\geq 30\%$ 的重度原发性二尖瓣反流患者为手术干预的 I 类推荐, LVEF $< 30\%$ 的重度二尖瓣反流患者仅为 II B 类推荐^[6]。

国外文献报道影响二尖瓣反流患者死亡预测因素是二尖瓣反流程度及 LVEF 值。本研究为回顾性研究, 没有对所有二尖瓣反流患者进行随访, 因此未能了解其转归预后及影响预后的因素。下一步有必要进行前瞻性、多中心临床研究, 对所有二尖瓣反流患者不同治疗方式的生存预后进行密切随访, 从而为中国二尖瓣反流患者诊治水平提高提供更全面的理论依据。

参考文献

- [1] Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(13): 1231-1243. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00201-X.
- [2] Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study[J]. *Lancet*, 2006, 368(9540): 1005-1011. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8.
- [3] Ruel M, Rubens FD, Masters RG, et al. Late incidence and predictors of persistent or recurrent heart failure in patients with mitral prosthetic valves[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 128(2): 278-283. DOI: 10.1094/CHEM.1997.74.3.337.
- [4] Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ 3rd, et al. Natural history of mitral valve prolapse in the community[J]. *Circulation*, 2002, 106(11): 1355-1361. DOI: 10.1161/01.CIR.0000028933.34260.09.
- [5] David TE, Ivanov J, Armstrong S, et al. A comparison of outcomes of mitral valve repair for degenerative disease with posterior, anterior, and bileaflet prolapse[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 130(5): 1242-1249. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.06.046.
- [6] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(22): 2438-2488. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.537.
- [7] 似继承, 邹承伟, 李红昕, 等. 二尖瓣成形术在成人二尖瓣反流治疗中的应用[J]. *北京医学*, 2015, 37(2): 118-120. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2015.2.004.
- [8] 尹博, 王晓龙, 刘愚勇, 等. 中重度缺血性二尖瓣反流手术疗效的比较研究[J]. *首都医科大学学报*, 2015, 36(3): 345-353. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2015.03.003.
- [9] Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8(3): 162-172. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.202.
- [10] Shu C, Chen S, Qin T, et al. Prevalence and correlates of valvular heart diseases in the elderly population in Hubei[J]. *Sci Rep*, 2016, 2: 27253. DOI: 10.1038/srep27253.
- [11] Rao C, Zhang H, Gao H, et al. The Chinese cardiac surgery registry: design and data audit[J]. *Ann Thoracic Surg*, 2016, 101(4): 1514-1520. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.09.038.
- [12] Mirabel M, Iung B, Baron G, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery?[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(11): 1358-1365. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm001.
- [13] Green P, Rosner GF, Schwartz A. Valvular heart disease in older adults: evolving technology to meet the needs of aging patients[J]. *Aging Health*, 2013, 9: 205-215. DOI: 10.2217/ahe.13.8.
- [14] Goldstone AB, Patrick WL, Jeffrey E, et al. Early surgical intervention or watchful waiting for the management of asymptomatic mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2015, 4(3): 220-229. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.04.01.
- [15] Yazdchi F, Koch CG, Mihaljevic T, et al. Increasing disadvantage of "watchful waiting" for repairing degenerative mitral valve disease[J]. *Ann Thoracic Surg*, 2015, 99(6): 1992-2000. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.01.065.

(收稿日期: 2017-06-25)

(编辑: 梅平)