

临床研究

单中心室间隔心肌切除术治疗肥厚型梗阻性心肌病中远期结果分析

李浩杰, 宋云虎, 朱晓东, 胡盛寿, 郑哲, 王水云, 孙寒松, 王巍, 许建屏, 熊辉, 王欣, 闫军, 王小启, 刘赞, 然黎, 唐亚捷

摘要

目的: 分析室间隔心肌切除术治疗肥厚型梗阻性心肌病的中远期生存率, 并分析中远期结果的预测因子。

方法: 连续入选 1984–10 至 2014–12 在阜外医院行室间隔心肌切除术的 655 例肥厚型梗阻性心肌病患者。由心血管病专业护士对患者进行问卷调查随访。

结果: 手术死亡率为 1.4% (9 例/655 例)。平均随访 (30.8 ± 30.9) 个月 (3~213 个月), 52 例 (7.9%) 患者失访, 583 例 (96.7%) 患者 NYHA 心功能分级 I 或 II 级。1 年、5 年、8 年生存率分别为 98.3%、90.5%、88.3%。80 例患者发生终点事件(肥厚型心肌病相关性死亡、因缺血性脑卒中、快速心律失常、心肌缺血或心肌梗死和心力衰竭再住院、心脏移植、再次心肌切除和永久起搏器植入), 1 年、5 年、8 年终点事件免除率分别为 94.2%、76.7%、65.9%。多因素 Cox 回归分析显示年龄 >50 岁 [风险比 (HR) = 2.16, 95% 可信区间 (CI): 1.36~3.46, $P=0.001$] 和术前心房颤动 [HR = 2.31, 95% CI: 1.35~3.94, $P=0.002$] 是终点事件的独立预测因子。

结论: 肥厚型梗阻性心肌病患者行室间隔心肌切除术后可获得良好的中远期生存率, 不良事件发生率低。年龄 >50 岁和术前心房颤动是不良事件的独立预测因子。

关键词 心肌病, 肥厚型; 室性流出道阻塞; 外科; 存活率

Medium-long Term Outcomes of Ventricular Septal Myectomy for Treating the Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy—A Single Center Experience

LI Hao-jie, SONG Yun-hu, ZHU Xiao-dong, HU Sheng-shou, ZHENG Zhe, WANG Shui-yun, SUN Han-song, WANG Wei, XU Jian-ping, XIONG Hui, WANG Xin, YAN Jun, WANG Xiao-qi, LIU Yun, RAN Jun, Tang Ya-jie.

Department of Cardiac Surgery, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing (100037), China

Corresponding Author: SONG Yun-hu, Email: heartcenter_song@hotmail.com

Abstract

Objective: To report the medium-long term survival rates of ventricular septal myectomy for treating the patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and to analyze the predictive factors affecting the outcomes.

Methods: A total of 655 consecutive patients who received ventricular septal myectomy in our hospital from 1984-10 to 2014-12 were retrospectively summarized. The cohort study was conducted with questionnaires by cardiovascular nurses.

Result: The operative mortality was 1.4% (9/655). The mean follow-up time was (30.8 ± 30.9 , from 3 to 213) months, there were 52/646 (7.9%) patients lost contact and 583 patients having NYHA classification at I or II during that period. The overall survival rates for 1 year, 5-year and 8-year were 98.3%, 90.5% and 88.3% respectively. There were 80 patients suffered from end point events including HCM-related death, heart transplantation, repeated myectomy, permanent pacemaker implantation and re-admission for ischemic stroke, tachyarrhythmia, myocardial ischemia or infarction, congestive heart failure. The end point events free survival rates for 1 year, 5-year and 8-year were 94.2%, 76.7% and 65.9% respectively. Multivariable Cox regression analysis presented that age >50 years (HR=2.16, 95% CI 1.36-3.46, $P=0.001$) and pre-operative atrial fibrillation (FA) (HR=2.31, 95% CI 1.35-3.94, $P=0.002$) were the independent predictors for end point events occurrence.

Conclusion: Ventricular septal myectomy may achieve good medium-long term survival rate with less adverse event

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 成人心脏外科

作者简介: 李浩杰 主治医师 硕士 主要从事肥厚型梗阻性心肌病、心房颤动外科治疗的临床研究 Email: heartcenter_lhj@126.com

通讯作者: 宋云虎 Email: heartcenter_song@hotmail.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0573-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.012

in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Elder than 50 years of age and with pre-operative FA were the independent predictors for adverse events occurrence.

Key words Cardiomyopathy, hypertrophic; Ventricular outflow tract obstruction; Surgical procedures; Survival rates;

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:573.)

肥厚型心肌病 (HCM) 是一种最常见的遗传性心血管病, 大约 1/3 的患者合并静息状态下左心室流出道 (LVOT) 梗阻^[1,2], 明显增加发生心力衰竭和死亡的风险^[1,3]。2011 年美国心脏协会 (AHA) 和 2014 年欧洲心脏病协会 (ESC) 肥厚型心肌病指南肯定了外科室间隔心肌切除术治疗肥厚型梗阻性心肌病 (HOCM) 的疗效, 前者更是推荐外科室间隔心肌切除术作为非药物治疗的首选方法。

中国约有 100 万例肥厚型心肌病患者^[4]。肥厚型心肌病作为遗传性疾病, 每年尚有不断新发的病例, 亟需外科手术治疗的患者较多, 而目前国内能常规开展室间隔心肌切除术的中心不多, 相关的文献报道少^[5-8]。阜外医院自 1984 年率先在国内开展 HOCM 的外科治疗, 对早期结果进行了相关报道^[5,8,9]。本研究将回顾性分析过去三十年阜外医院单中心连续入选的 655 例患者行室间隔心肌切除术的中远期结果, 为国内其他中心开展 HOCM 的外科治疗提供客观证据和参考经验。

1 资料与方法

研究对象: 连续入选 1984-10 至 2014-12 在我院行室间隔心肌切除术的 655 例 HOCM 患者, 所有患者术前静息或激发状态下 LVOT 压差 ≥ 50 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 药物治疗后仍存在心力衰竭或头晕、晕厥、胸痛症状。

诊断和影像学评估: 在排除高血压等心脏负荷改变引起左心室壁增厚的前提下, 成人 (>18 岁) 超声心动图或心脏磁共振测量最大左心室壁厚度 ≥ 15 mm; 在儿童和青少年, 左心室壁厚度大于同性别、年龄健康者左心室壁厚度平均值 2 倍标准差, 均被诊断为肥厚型心肌病, 合并静息状态或激发状态下 LVOT 压差 >30 mmHg, 诊断为 HOCM。所有患者术前均行超声心动图检查, 主要测量参数包括室间隔和左心室游离壁厚度、LVOT 压差、左心大小和左心室射血分数; 评估二尖瓣收缩期前向运动及二尖瓣反流程度, 后者按标准的 0~4 分进行评分 (0 分为

微量或无反流, 1 分为轻度反流, 2 分为中度反流, 3 分为中重度反流, 4 分为重度反流); 同时评估二尖瓣装置的形态特征。对于左心室壁最大厚度 <18 mm 患者常规行心脏磁共振检查进一步评估室间隔形态及二尖瓣瓣下结构。对于 >50 岁和 >40 岁合并冠心病危险因素的患者常规行冠状动脉造影检查排除冠心病, 其余成人患者常规行冠状动脉增强计算机断层扫描 (CT) 检查, 对于存在冠状动脉肌桥的患者进一步行冠状动脉造影检查。

手术技术: 手术在全身麻醉低温体外循环下进行, 心脏停跳后, 经升主动脉斜切口应用小圆刀或钩刀切除肥厚室间隔左心室面心肌。早期病例, 室间隔心肌切除范围与 Morrow 医生描述一样, 右冠瓣下中点和左冠瓣右冠瓣交界处作两条纵行切口, 远端超过室间隔心内膜增厚处 (二尖瓣前叶和室间隔收缩期相接触处)。2002 年, 对技术进行改良, 扩大室间隔心肌切除范围, 上缘即主动脉瓣下 3 mm; 右缘至右冠瓣下方离膜部间隔 5 mm; 左缘至左冠瓣下方近二尖瓣前交界, 下缘至二尖瓣乳头肌根部水平直至心尖部, 切除深度约为术前室间隔厚度的 40%~50%, 同时强调松解与室间隔或左心室壁融合的乳头肌, 松解乳头肌的同时, 对异常粗大的肌小梁进行部分切除。大部分患者术中可以探查发现二尖瓣装置与室间隔存在异常的肌性连接或纤维连接或异常腱索, 术中予以切除。1992 年强调应用经食管超声心动图指导室间隔心肌切除, 包括术前评估室间隔厚度及形态, 二尖瓣收缩期前向运动相关性反流, 二尖瓣解剖结构。体外循环停止后即刻评估手术疗效^[10], 包括 LVOT 压差, 二尖瓣关闭, 以及有无室间隔穿孔, 主动脉瓣反流。术后经食管超声心动图提示残余 LVOT 压差或二尖瓣反流评分 >2 分患者根据不同术者选择再次切除室间隔心肌或行二尖瓣成形或置换。若合并其他心脏病变同期处理。

随访及结果: 通过 2015-01 至 2015-06 横断面的随访评估术后患者症状、药物治疗、心功能分级及终点事件。由从事心血管病专业护士通过电话随访完成问卷调查。手术死亡定义为手术后 30 天内的

死亡。死亡包括全因性死亡和肥厚型心肌病相关性死亡,后者包括手术死亡和随访期间猝死及因心力衰竭和缺血性脑卒中引起的死亡。终点事件定义为肥厚型心肌病相关性死亡和事件,后者包括因心力衰竭、心肌缺血、快速性心律失常和缺血性脑卒中再次住院、心脏移植、再次心肌切除术、永久起搏器植入。

统计学方法:应用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计数资料采用频数和构成比进行描述性分析,计量资料采用均数 \pm 标准差描述;计量资料组内比较采用配对 t 检验。Kaplan-Meier 方法评估总体生存率和终点事件免除率。Cox 比例风险回归模型单变量分析终点事件的预测因子,将 $P<0.05$ 的单变量放入多变量 Cox 比例风险回归模型,应用向前选择法则分析独立预测因子。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

患者基线特征(表1):近5年我院 HOCM 外科治疗的手术量明显增加, HOCM 外科手术量逐年变化趋势见图1。全组患者男性 399 例,女性 256 例,平均年龄(44 ± 14)岁(4~71岁),526 例患者(80.3%)术前 NYHA 心功能 III 或 IV 级。93 例(14.2%)患者术前存在心房颤动,其中 82 例(12.5%)为阵发性心房颤动。室间隔厚度为(24 ± 6) mm, LVOT 压差为(88 ± 30) mmHg,二尖瓣反流评分(3.9 ± 1.2)分。

表 1 655 例患者的基线特征 [例(%)]

项目	数值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	44 ± 14
女性	256 (39.1)
家族史	102 (15.6)
酒精射频消融术史	23 (3.5)
室间隔心肌切除术	2 (0.3)
心脏再同步化治疗	3 (0.5)
症状	
头晕	235 (35.9)
晕厥	162 (24.7)
劳力性呼吸困难	587 (89.6)
胸痛	245 (37.4)
药物治疗	
β 受体阻滞剂	389 (59.4)
钙拮抗剂	14 (2.1)
两者联用	88 (13.4)
NYHA 心功能 III 或 IV 级	526 (80.3)
室间隔厚度(mm, $\bar{x} \pm s$)	24 ± 6
心房颤动	93 (14.2)
左心室流出道压差(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	88 ± 30
左心房前后径(mm, $\bar{x} \pm s$)	43 ± 8
二尖瓣反流评分(分, $\bar{x} \pm s$)	3.9 ± 1.2

注:NYHA: 纽约心脏协会; 1 mmHg=0.133 kPa

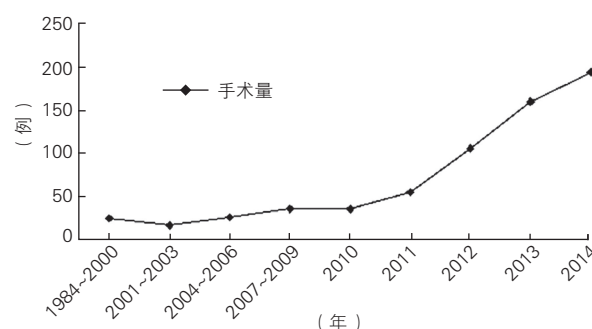


图 1 肥厚型梗阻性心肌病外科手术量逐年变化趋势

手术早期结果:单纯心肌切除术 405 例,同期搭桥手术 125 例,二尖瓣成形或换瓣 102 例(37 例二尖瓣存在器质性病变),心房颤动消融 27 例。升主动脉平均阻断时间(67 ± 31)分,其中单纯心肌切除术平均阻断时间为(55 ± 19)分。术后 LVOT 压差为(16 ± 12) mmHg,较术前(88 ± 30) mmHg 明显降低($P<0.001$),二尖瓣反流评分(1.5 ± 1.3)分,较术前(3.9 ± 1.2)分明显改善($P<0.001$)。手术并发症包括室间隔穿孔 8 例(1.2%),完全性房室传导阻滞 13 例(2.0%),无新发少量以上主动脉瓣反流。手术死亡 9 例(1.4%),其中 4 例死于心室颤动,3 例因室间隔穿孔多次修补后出现多器官功能衰竭死亡,2 例因残余压差、二尖瓣大量反流,行二尖瓣置换术后出现多器官功能衰竭死亡。

远期随访:603 例(92.1%)患者完成随访,平均随访时间(30.8 ± 30.9)个月(3~213个月)。随访期间,583 例(96.7%)患者纽约心脏协会(NYHA)心功能 I 或 II 级,20 例患者死亡,其中肥厚型心肌病相关性死亡 15 例,包括猝死 7 例,心力衰竭 4 例,缺血性卒中 3 例,主动脉夹层 1 例。1 年、5 年、8 年生存率分别为 98.3%、90.5%、88.3%(图 2)。终点事件 80 例(13.3%),包括围术期死亡 9 例,随访肥厚型心肌病相关性死亡 15 例,心力衰竭入院 26 例,快速性心律失常入院 17 例、缺血性脑卒中入院 5 例,安装永久起搏器 4 例,心肌缺血入院 1 例,再次心肌切除术 1 例,心脏移植 1 例,心力衰竭合并永久起搏器安装 1 例。终点事件免除率 1 年、5 年、8 年发生率分别为 94.2%、76.7%、65.9%(图 3)。COX 比例风险回归模型纳入变量包括年龄、性别、术前心房颤动、术前室间隔厚度、术前 LVOT 压差、术前左心房前后径和同期手术,评估终点事件发生的风险比,显示年龄 >50 岁和术前心房颤动是终点事件发生的独立危险因素(表 2)。

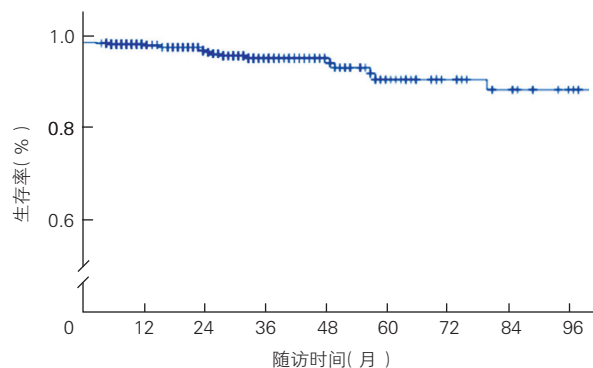


图2 总体生存率 Kaplan-Meier 曲线图

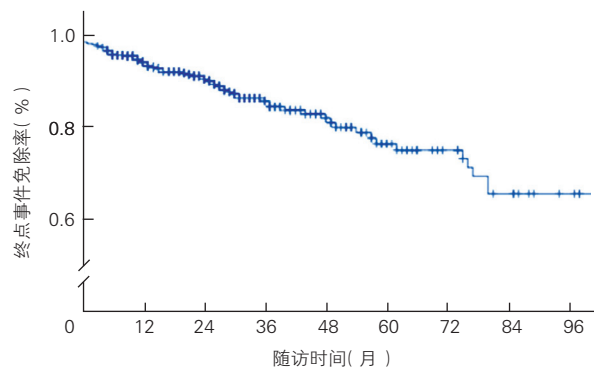


图3 终点事件免除率 Kaplan-Meier 曲线图

表2 COX 比例风险回归模型分析肥厚型梗阻性心肌病室间隔心肌切除术后终点事件风险预测因子

变量	单因素分析 HR (95%CI)	P 值	多因素分析 HR (95%CI)	P 值
年龄 >50 岁	2.31 (1.48~3.60)	<0.001	2.16 (1.36~3.46)	0.001
术前心房颤动	2.73 (1.62~4.59)	<0.001	2.31 (1.35~3.94)	0.002
术前左心房前后径 >50 mm	1.80 (1.05~3.10)	0.034	—	0.135
同期心房颤动消融	2.54 (1.02~6.32)	0.046	—	0.756

注:—: 无。HR: 风险比; CI: 可信区间

3 讨论

本研究旨在评估室间隔心肌切除术治疗 HOCM 的中远期结果。研究表明手术后 LVOT 压差立即下降, 二尖瓣反流明显改善。通过随访, 患者可获得良好的远期生存率, 小部分患者出现肥厚型心肌病相关性事件, 年龄 >50 岁和术前心房颤动是终点事件发生的独立危险因素。

我们已报道了室间隔心肌切除术治疗 HOCM 的良好早期结果^[5,9]。大样本量室间隔心肌切除术治疗 HOCM 的远期结果报道较少。Ommen 等^[11]报道连续 289 例 HOCM 患者 1 年、5 年、10 年总体生存率分别为 98%、96%、83%。Woo 等^[12]报道连续 338 例 HOCM 患者 1 年、5 年、10 年总体生存率分别为

(98 ± 1) %、(95 ± 1) %、(83 ± 3) %。本研究 1 年、5 年、8 年生存率分别为 98.3%、90.5%、88.3%, 与国外无明显差异。

9 例围术期死亡原因包括室性恶性心律失常、室间隔穿孔和 LVOT 疏通不完全。左心室游离壁心肌异常肥厚、术中心肌保护不佳和术后心率、容量管理不当可导致术后恶性心律失常。在手术开展的早期, 由于狭小的手术视野和有限的经验, 易发生室间隔穿孔和 LVOT 梗阻解除不完全。室间隔穿孔位置常靠近乳头肌水平, 建议从室间隔右心室面进行修补, 穿孔部位周边心肌一般较薄, 修补时补片要足够大, 超越穿孔边缘一定距离进行缝合, 否则心脏复跳后可能出现残余分流。由于室间隔心肌切除术后, 大部分患者为完全左束支传导阻滞, 缝合时注意保护调节束, 以免术后出现三度房室传导阻滞。术者往往担心发生室间隔穿孔可能导致 LVOT 梗阻解除不完全, 预防的关键在于术前经食管超声评估室间隔形态和厚度, 指导术中纵向平行切口深度和切除范围的选定。

尽管室间隔心肌切除术可以改变 HOCM 的自然病程, 使患者与同年龄同性别的一般人群有相同的预期寿命^[11], 但仍有小部分患者发生不良心血管事件。Woo 等^[12]随访发现室间隔心肌切除术后 21% HOCM 患者发生心血管主事件 (心源性死亡、心力衰竭再住院、脑卒中、动脉栓塞、心脏移植、室间隔穿孔修补、再次心肌切除术、瓣膜手术)。Desai 等^[13]报道连续 699 例 HOCM 患者 LVOT 疏通后平均随访 (6.2 ± 3) 年, 86 例 (12.3%) 发生复合终点事件 [死亡、缺血性脑卒中、心力衰竭再入院、植入性心律转复除颤器 (ICD) 正确放电], 死亡 41 例 (32 例猝死, 3 例心力衰竭, 6 例原因不明)。本研究显示术后 80 例 (13.2%) 患者发生了终点事件。

肥厚型心肌病临床表型差异大, 部分 HOCM 患者除了室间隔明显增厚外, 尚合并左心室游离壁不同程度的增厚, 这并非因 LVOT 梗阻造成的继发性左心室壁均匀性增厚, 而是肥厚型心肌病的基因突变表型。临床中磁共振延迟增强可发现游离壁强化灶。这部分患者在行室间隔心肌切除术后由 HOCM 患者转变成非梗阻性肥厚型心肌病患者, 术后仍存在心力衰竭的风险。Maron 等^[14]报道连续 1000 例肥厚型心肌病患者中, 258 例因 LVOT 梗阻接受心肌切除或酒精消融治疗, 术后病情继续进展需进行心脏移植的比例为 4.4%/年, 而其他非梗阻肥厚型心肌病患者比例为 4.7%/年, 差异无统计学意义。

与此类似,虽然室间隔心肌切除可能降低猝死的风险(LVOT 压差 ≥ 30 mmHg,猝死风险增加 2.4 倍^[3]),但术前存在猝死危险因素的患者术后仍有可能发生猝死。不合并猝死危险因素的 LVOT 非梗阻患者年猝死率为 0.28%,并且每增加一个危险因素,猝死风险增加 1.98 倍^[3]。因此,我们推荐 HOCM 患者室间隔心肌切除术后应进行猝死危险分层,对于合适患者建议 ICD 植入。文献报道肥厚型心肌病患者 ICD 植入后正确干预 5 年累计概率为 8.1%^[14]。

本研究对术前临床、超声参数和合并手术进行多因素 COX 回归分析,仅年龄 >50 岁和术后心房颤动是复合终点事件的独立危险因素。Woo 等^[12]报道女性患者、术前心房颤动和术前左心房径 ≥ 46 mm 为随访心血管病主事件的独立危险因素。Desai 等^[13]报道年龄增加和术后复发性心房颤动是复合终点事件的独立危险因素。后者结果与本研究相同,因为本研究术前心房颤动 93 例,27 例因同期行心房颤动射频消融,20 例术后转复为窦性,大部分术前心房颤动患者术后仍为心房颤动。有趣的是单因素分析同期心房颤动射频消融术并非是终点事件的保护因素,而是危险因素,表明预测终点事件可能并不是心房颤动本身,而是这部分患者心肌更肥厚,左心室舒张功能受损严重,导致心房颤动发生。这需要进一步证实。

总之,本研究表明室间隔心肌切除术可成功缓解 HOCM 患者 LVOT 梗阻,改善心功能,并获得良好的中远期生存率,心血管不良事件发生率低。

参考文献

- [1] Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2003, 348: 295–303.
- [2] Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*, 2006, 114: 2232–2239.
- [3] Elliott PM, Gimeno JR, Tome MT, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Euro Heart J*, 2006, 27: 1933–1941.
- [4] Maron BJ. The 2009 international hypertrophic cardiomyopathy summit. *Am J Cardiol*, 2010, 105: 1164–1168.
- [5] 宋云虎,李浩杰,高歌,等.行改良扩大 Morrow 手术治疗肥厚型梗阻性心肌病 168 例近中期结果. *中国循环杂志*, 2014, 29: 377–381.
- [6] 宋跃,宋邦荣,曹剑,等.改良 Morrow 手术治疗肥厚型梗阻性心肌病的疗效分析. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2014, 21: 348–351.
- [7] 杨建国,陈绪发,何亚峰,等.外科治疗肥厚型梗阻性心肌病的疗效评价. *心肺血管病杂志*, 2015, 34: 461–464.
- [8] 然鏐,宋云虎,胡盛寿,等.163 例肥厚型梗阻性心肌病的外科治疗及疗效评价. *中国循环杂志*, 2013, 28: 136–139.
- [9] 崔彬,许建屏,王巍,等.肥厚型梗阻性心肌病围术期心律失常特点及治疗策略. *中国循环杂志*, 2011, 26: 129–132.
- [10] 王建德,段福建,焦盼晴,等.经食管超声心动图在梗阻性肥厚型心肌病扩大室间隔切除术中的应用. *中国循环杂志*, 2014, 29: 594–597.
- [11] Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 470–476.
- [12] Woo A, Williams WG, Choi R, et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2005, 111: 2033–2041.
- [13] Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, et al. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*, 2013, 128: 209–216.
- [14] Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 1915–1928.

(收稿日期: 2015–11–01)

(编辑: 汪碧蓉)