

· 临床研究 ·

基于超声心动图测量的标准化肺动脉指数对法洛四联症根治术患者预后的预测价值

赖晓玥 蒋欢 邓曦 夏红梅

摘要 **目的** 应用超声心动图测量标准化肺动脉指数,探讨其在预测法洛四联症(TOF)根治术患者预后中的临床价值。**方法** 回顾性分析在我院行TOF根治术的465例患者资料,术前应用超声心动图测量并计算肺动脉瓣环Z值(PVAZ)、肺动脉主干Z值(MPAZ)及Nakata指数。绘制受试者工作特征(ROC)曲线预测TOF患者术中是否行跨瓣环补片(TAP),并计算敏感性、特异性、曲线下面积(AUC)及95%可信区间(CI)。采用Spearman相关性分析法分析PVAZ、MPAZ及Nakata指数与围术期临床指标的相关性;利用ROC曲线确定参数的截断值,按截断值分组后分别进行Log-Rank检验比较组间生存差异并绘制Kaplan-Meier生存曲线。**结果** 465例行TOF根治术的患者中,413例(88.82%)术中行TAP。行TAP患者PVAZ小于未行TAP患者 $[-2.81(-3.31, -2.04)$ vs. $-1.51(-2.52, -0.75)]$,差异有统计学意义($P<0.001$)。ROC曲线分析显示,PVAZ截断值为-2.73,预测术中行TAP的曲线下面积为0.740(95%CI:0.641~0.839),敏感性为52.8%,特异性为86.0%。PVAZ、MPAZ及Nakata指数与围术期临床指标均呈负相关。随访期间共23例死亡(4.95%),中位随访时间为2.03年。ROC曲线分析显示,PVAZ、MPAZ预测患者术后生存的截断值分别为-2.98、-3.47,PVAZ <-2.98 者术后生存率显著低于PVAZ ≥-2.98 者,MPAZ <-3.47 者术后生存率显著低于MPAZ ≥-3.47 者,差异均有统计学意义($P=0.044, 0.002$)。**结论** 基于超声心动图测量的标准化肺动脉指数是评价TOF根治术患者预后的良好预测指标,对临床危险分层具有一定的指导意义。

关键词 超声心动描记术;法洛四联症;肺动脉指数;Z值
[中图分类号]R540.45;R541 [文献标识码]A

Application of standardized pulmonary indexes based on echocardiography to predict the prognosis of repaired tetralogy of Fallot

LAI Xiaoyue, JIANG Huan, DENG Xi, XIA Hongmei

Department of Ultrasound, Xinqiao Hospital, Army Medical University, Chongqing 400038, China

ABSTRACT **Objective** To explore the value of standardized pulmonary indexes based on echocardiography in the prediction of the prognosis of repaired tetralogy of Fallot (TOF). **Methods** The data of 465 patients with TOF in our hospital were retrospectively analyzed. The pulmonary valve annulus Z-score (PVAZ), main pulmonary artery Z-score (MPAZ) and Nakata index were calculated by preoperative echocardiography. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to predict the practice of trans-annular patch (TAP), sensitivity, specificity, area under curve (AUC) and 95% confidence interval (CI) were calculated. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between PVAZ, MPAZ, Nakata index and perioperative clinical indicators. ROC curve was used to determine the cut-off value of parameters. Log-Rank was used to compare the survival differences between groups and Kaplan-Meier survival curve were drawn. **Results** Among the 465 TOF cases, a total of 413 cases (88.82%) underwent TAP during complete repair. PVAZ of the TAP patients was significantly smaller than that of non-TAP patients $[-2.81(-3.31, -2.04)$ vs. $-1.51(-2.52, -0.75)]$, there was significant difference ($P<0.05$). ROC curve analysis showed the cut-off value of PVAZ for the practice of TAP was -2.73, AUC was 0.740 (95%CI: 0.641~0.839), sensitivity was 52.8%, specificity was 86.0%. PVAZ, MPAZ and Nakata index were negatively related to the perioperative

基金项目:陆军军医大学第二附属医院军事临床医学创新技术项目(2018JSLC0032);重庆市社会事业与民生保障科技创新专项重点研发项目(cstc-2017shms-zdyfX0017)

作者单位:400038 重庆市,陆军军医大学第二附属医院超声科

通讯作者:夏红梅, Email: xiahm985206@126.com

results. There were 23 cases (4.95%) of death during a median follow-up time of 2.03 years. The cut-off values of PVAZ and MPAZ for postoperative survival were -2.98 and -3.47, respectively. The survival rate between PVAZ < -2.98 patients and PVAZ ≥ -2.98 patients, MPAZ < -3.47 patients and MPAZ ≥ -3.47 patients were both statistically significant ($P=0.044, 0.002$).

Conclusion Standardized pulmonary indexes based on echocardiographic evaluation is a good indicator to predict the prognosis of repaired TOF, which may be of great guiding significance in the clinical hazard stratification.

KEY WORDS Echocardiography; Tetralogy of Fallot; Pulmonary index; Z-score

法洛四联症(tetralogy of Fallot, TOF)是最常见的紫绀型先天性心脏病之一,约占所有出生婴儿先天性心脏畸形总数的10%^[1]。其病理特征为肺动脉狭窄、室间隔缺损、主动脉骑跨及右室肥厚,其中肺动脉狭窄是最根本的病理改变。肺动脉狭窄程度及肺血管发育情况是影响TOF患者预后的主要决定因素^[2]。传统的TOF根治手术主要利用跨瓣环补片(trans-annular patch, TAP)来解除右室流出道梗阻。TAP以牺牲肺动脉瓣功能为代价对狭窄的肺动脉进行重建,但长期的肺动脉瓣反流可能导致右心衰竭、心律失常甚至猝死等不良的远期并发症,威胁患者生存^[3]。对于肺动脉瓣环发育尚可的患者,可以采取保留肺动脉瓣的手术方法,降低右心相关并发症的风险。超声心动图是TOF的首选影像学检查手段,可对TOF患者进行准确的术前评估,对外科手术方式的选择具有重要指导意义。本研究基于TOF患者术前的超声心动图测值,计算了标准化的肺动脉指数,包括肺动脉瓣环Z值(pulmonary valve annulus Z-score, PVAZ)、肺动脉主干Z值(main pulmonary artery Z-score, MPAZ)及Nakata指数,平衡了患者年龄、身高、体质量等因素的影响,旨在探讨其在预测TOF根治术患者预后及危险分层中的临床应用价值。

资料与方法

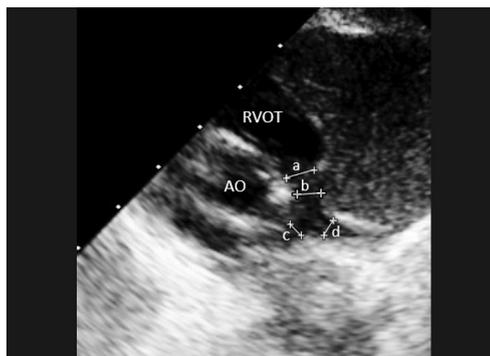
一、研究对象

选取2003年3月至2020年7月在我院确诊为TOF并行根治手术治疗的465例患者,其中男260例,女205例。年龄3个月~51岁,中位数3.97(1.44, 16.91)岁。排除合并肺动脉闭锁、完全型房室间隔缺损及心室发育不良等严重畸形的患者。本研究经我院医学伦理委员会批准;由于本研究回顾性、观察性大样本研究的性质,且研究未涉及个人隐私、生物学样本及商业利益,符合豁免知情同意的条件。

二、仪器与方法

1. 超声心动图检查:使用Philips iE 33及Philips CX 50彩色多普勒超声诊断仪,线阵探头,频率2~5 MHz;患者取侧卧位,应用二维超声心动图于胸骨旁大动脉短

轴切面测量肺动脉瓣环直径、肺动脉主干直径及左右肺动脉直径,见图1。参考文献[4-5],根据超声心动图测量的肺动脉瓣环直径及肺动脉主干直径分别计算PVAZ及MPAZ;根据公式计算Nakata指数= $\pi(d_1^2 + d_2^2)/4 \cdot BSA$, d_1 、 d_2 分别为左、右肺动脉直径。



AO: 主动脉; RVOT: 右室流出道; a: 肺动脉瓣环直径; b: 肺动脉主干直径; c: 右肺动脉直径; d: 左肺动脉直径

图1 TOF患者胸骨旁大动脉短轴切面观

2. 手术方法:患者均于我院心血管外科行TOF根治手术,包括肺动脉重建术及室间隔缺损修补术。具体方法:气管插管行全身麻醉,经胸正中切口,常规插管建立体外循环,行左房引流。转流降温后阻断上、下腔静脉,阻断升主动脉同时经主动脉根部灌注冷血停搏液。经右房平行房室沟切口及右室流出道切口,彻底疏通右室流出道增厚的肌束,解除右室流出道梗阻,取自体心包或牛心包补片修补室间隔缺损。根据肺动脉发育情况,行TAP或保留肺动脉瓣加宽右室流出道至肺动脉,同时矫治房间隔缺损、动脉导管未闭等合并畸形。术后留置胸腔及心包引流管,行呼吸机支持及重症监护。记录患者的机器转流时间、主动脉阻断时间、重症监护时间、呼吸机支持时间、引流时间、术后住院时间及总住院时间。

3. 随访:通过临床病历或电话沟通(2020年10月截止)随访TOF患者根治术后情况,随访终点事件为死亡、最近一次病历记录或电话随访。

三、统计学处理

应用SPSS 22.0统计软件,计量资料以中位数(四分位距)表示,组间比较行Mann-Whitney U 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线预测TOF患者术中是否

行TAP,并计算敏感性、特异性、曲线下面积(AUC)及95%可信区间(CI)。利用ROC曲线确定参数的截断值,按截断值分组后分别进行Log-Rank检验比较组间生存差异并绘制Kaplan-Meier生存曲线。指标之间的相关性采用Spearman相关性分析法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、PVAZ预测TOF根治术中是否TAP的价值

465例行TOF根治手术患者,体表面积为 $0.59(0.45, 1.27) m^2$ 。PVAZ为 $-2.71(-3.29, -1.85)$,MPAZ为 $-2.71(-3.79, -1.22)$,Nakata指数为 $186(131, 260) mm^2/m^2$ 。413例(88.82%)行TAP,52例(11.18%)未行TAP。行TAP的患者PVAZ为 $-2.81(-3.31, -2.04)$,未行TAP的患者PVAZ为 $-1.51(-2.52, -0.75)$,二者比较差异有统计学意义($P<0.001$)。ROC曲线分析显示,TOF患者PVAZ为 -2.73 时,预测术中行TAP的AUC为 $0.740(95\%CI: 0.641\sim 0.839, P<0.001)$,敏感

性为52.8%,特异性为86.0%。见图2。

二、TOF根治术患者预后情况评估

1.各标准化肺动脉指数与TOF患者围术期临床指标的相关性分析:PVAZ与主动脉阻断时间呈负相关;MPAZ与机器转流时间、主动脉阻断时间、重症监护时间、呼吸机支持时间、引流时间及总住院时间均呈负相关;Nakata指数与机器转流时间、主动脉阻断时间、重症监护时间、呼吸机支持时间均呈负相关。见表1。

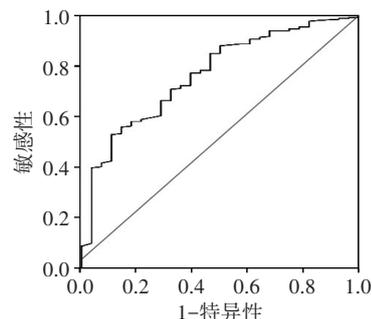


图2 基于超声心动图测量的PVAZ预测TOF根治术患者是否行TAP的ROC曲线图

表1 各标准化肺动脉指数与TOF患者围术期临床指标的相关性分析结果

超声参数	机器转流时间(h)		主动脉阻断时间(h)		重症监护时间(d)		呼吸机支持时间(h)		引流时间(d)		术后住院时间(d)		总住院时间(d)	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
PVAZ	-0.100	0.095	-0.149	0.013	-0.112	0.054	-0.079	0.563	-0.035	0.193	-0.039	0.501	-0.040	0.498
MPAZ	-0.119	0.017	-0.139	0.005	-0.192	<0.001	-0.163	0.001	-0.117	0.019	-0.084	0.082	-0.099	0.040
Nakata指数(mm^2/m^2)	-0.123	0.023	-0.149	0.006	-0.129	0.014	-0.126	0.021	-0.069	0.208	-0.065	0.214	-0.077	0.145

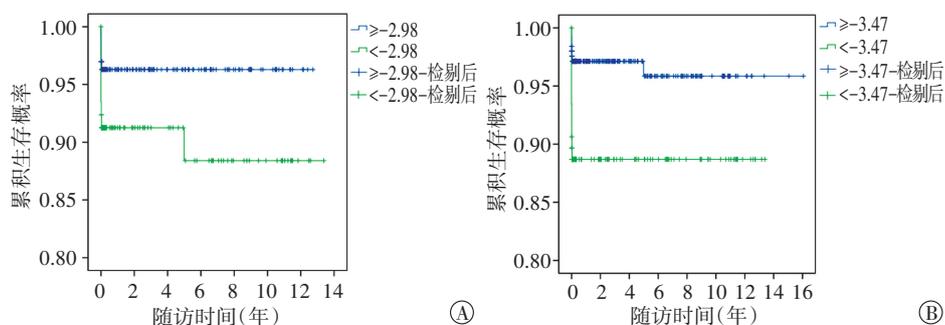
2.TO F根治术后患者结局随访情况:对465例TOF根治术后患者的结局进行随访,其中86例患者于出院后失访,随访时间为 $2.03(0.23, 6.56)$ 年,最长随访时间为16.06年。随访期间共发生23例死亡,总体死亡率为4.95%,死亡患者手术时的年龄为 $1.10(0.82, 1.95)$ 岁。其中住院期间死亡20例,包括术后低心排出量综合征引起多器官功能衰竭14例、心跳骤停3例、重症肺炎2例及急性肺水肿并心力衰竭1例;出院后死亡3例,包括心源性猝死2例和大咯血1例。

三、各标准化肺动脉指数预测TOF根治术后患者生存情况

1.确定各标准化肺动脉指数的截断值:ROC曲线分析显示,PVAZ预测TOF根治术后患者生存的截断值为 -2.98 ,AUC为 $0.665(95\%CI: 0.520\sim 0.810, P=0.031)$,敏感性为73.3%,特异性为61.3%;MPAZ预测TOF

根治术后患者生存的截断值为 -3.47 ,AUC为 $0.651(95\%CI: 0.522\sim 0.779, P=0.023)$,敏感性为70.0%,特异性为69.7%;Nakata指数预测TOF根治术后患者生存的截断值为 $103 mm^2/m^2$,AUC为 $0.415(95\%CI: 0.271\sim 0.558, P=0.199)$ 。因此,后期选择PVAZ的截断值为 -2.98 和MPAZ的截断值为 -3.47 行进一步分析。

2.生存分析:根据ROC曲线确定的截断值将患者分组,进行组间生存分析并绘制Kaplan-Meier生存曲线(图3)。Log-Rank检验显示,PVAZ <-2.98 者术后



A:PVAZ <-2.98 者与PVAZ ≥-2.98 者术后生存曲线比较;B:MPAZ <-3.47 者与MPAZ ≥-3.47 者术后生存曲线比较

图3 TOF患者根治术后Kaplan-Meier生存曲线图

生存率显著低于 $PVAZ \geq -2.98$ 者, $MPAZ < -3.47$ 者术后生存率显著低于 $MPAZ \geq -3.47$ 者, 差异均有统计学意义 ($P=0.044, 0.002$)。

讨 论

由于肺血管发育情况的差异, TOF 疾病谱具有一定的异质性。肺血管发育情况是决定患者手术决策和预后的重要指标。除怀疑合并其他严重畸形或极少数声窗差的患者外, 超声心动图是大多 TOF 患者术前接受的唯一的影像学检查。因此, 术前超声心动图对肺动脉发育情况的准确评估非常重要^[6]。但是, 由于患者的年龄、体质量等差异, 单纯依靠超声心动图测值对肺动脉的评价作用有限。在临床工作实际中, 手术决策更多依赖于医师的个人经验, 缺乏定量标准的参考。而 Z 值平衡了年龄、身高和体质量等因素的影响, 反映了个体偏离总体均数的程度, 是简单、有效的标准化评价指标。此外, Nakata 指数也是基于患者体表面积的一个标准化评价指标。在目前临床应用中, 肺动脉指数一般基于血管介入、CT 或 MRI 测量计算, 但受检查方式本身的限制(禁忌症、有创、成本高等问题), 仅少部分患者有机会接受检查^[7]。而超声心动图因其本身独特的优势, 是 TOF 患者的常规检查方法。本研究旨在论证基于超声心动图测量的标准肺动脉指数在预测 TOF 根治术患者预后及危险分层中也具有良好的应用价值。

一、PVAZ 可预测 TOF 根治术中是否行 TAP

随着对疾病认识的深入和心脏外科技术的发展, TOF 根治术患者的存活率不断提高。TOF 根治术已经成为一种成熟的手术方式, 总体而言围术期手术效果良好^[8]。然而, 术后长期的肺动脉瓣反流及与之相关的右心功能不全等并发症仍威胁着患者的生存质量和寿命。尽管保留肺动脉瓣环的手术方式可能会减少 TOF 根治术后患者右心相关并发症的发生, 但仅适用于肺动脉瓣环发育较好的患者。对于肺动脉发育较差患者, 为了有效地重建右室流出道及肺动脉, 常不可避免行 TAP。因此, 术前需要对 TOF 患者进行准确评估以合理地选择手术方式。本研究 465 例 TOF 患者中, 413 例(88.82%) 在根治术中行 TAP。已有研究^[9-10]提示 PVAZ 对于 TOF 根治术中是否行 TAP 具有良好的预测价值。由于研究人群的不同和样本量的差异, 不同研究得到的结论具有一定差异。一项纳入了 19 篇相关文献的 Meta 分析研究^[11]显示, PVAZ 预测 TOF 术中是否行 TAP 的截断值为 $-4 \sim -2$ 。本研究通过 ROC 曲

线分析结果显示, PVAZ 截断值为 -2.73 , AUC 为 0.740 (95% CI: 0.641~0.839), 敏感性为 52.8%, 特异性为 86.0%, 提示 PVAZ 对于 TOF 根治术中是否行 TAP 具有良好的预测效果。

二、标准化肺动脉指数与 TOF 患者围术期临床指标的相关性分析

对于严重肺动脉狭窄的患者, 手术重建右室流出道及肺动脉的难度更大, 预示着患者可能需要更长的手术时间和更高强度的围术期护理。本研究相关性分析结果显示, 各标准化肺动脉指数与不同围术期临床指标均呈负相关; PVAZ 越低与更长的主动脉阻断时间有关, MPAZ 越低与更长的机器转流时间、主动脉阻断时间、重症监护时间、呼吸机支持时间、引流时间及总住院时间相关, Nakata 指数越低与更长的机器转流时间、主动脉阻断时间、重症监护时间、呼吸机支持时间相关。表明, 无论年龄、身高和体质量如何, 肺动脉指数越小, 肺动脉狭窄程度越重, 提示围术期预后越差。

三、标准化肺动脉指数在 TOF 患者预后评估中的价值

本研究对我院近 20 年收治的 465 例 TOF 根治术患者进行随访, 随访期间共 23 例死亡(占 4.95%), 总体死亡率 $< 5\%$ 。其中, 术后低心排出量综合征导致的多器官功能衰竭是最主要的死亡原因。这可能与患者本身肺血管床发育差、体外循环的缺血缺氧损害及术后肺部感染等综合因素有关^[7]。生存分析结果显示, PVAZ 为 -2.98 和 MPAZ 为 -3.47 可以较好地预测 TOF 根治术患者术后生存。提示基于超声心动图测量的各肺动脉指数对 TOF 患者根治术的术后早期及长期预后均有一定的预测价值。

早在 1984 年, Nakata 等^[12]就提出用心导管造影测量左、右肺动脉第一分支的横截面积与体表面积比值, 即 Nakata 指数来反映肺动脉的发育情况。由于心导管造影属于有创检查手段, 且价格昂贵, 其应用范围有限。国外研究^[13-14]显示, 基于计算机断层扫描和超声心动图等其他影像学成像方式测值计算的 Nakata 指数均与心导管造影结果的相关性良好。Nakata 指数 $< 120 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ 曾被认为是 TOF 根治手术的禁忌症。然而, 由于 Nakata 指数本身存在一定的局限性, 这一标准受到研究者质疑而并未得到公认。主要原因在于, 肺动脉狭窄后远端扩张在 TOF 患者中较多, 而 Nakata 指数的计算是基于对左、右肺动脉分支的测量, 将会高估该类患者的肺血管发育情况。本研究结果

显示,基于超声心动图测量的Nakata指数与TOF围术期临床指标均有一定的相关性,但在预测术后结局中价值有限。除上述原因以外,对于少数肺动脉分支发育极差或肺气干扰严重、声窗不佳的患者,超声心动图对其左、右肺动脉的完整显示非常困难,可能也会对研究结果有一定影响。

综上所述,基于超声心动图测量的标准化肺动脉指数在评价TOF根治术患者预后中具有不同的指导意义。其中,PVAZ对于TOF根治术中是否行TAP具有良好的预测价值;PVAZ和MPAZ均可作为TOF根治术患者结局的危险分层标准预测患者预后;Nakata指数与TOF围术期临床指标具有一定的相关性,但对术后结局的预测价值有限。

参考文献

- [1] Townsley MM, Windsor J, Briston D, et al. Tetralogy of Fallot: perioperative management and analysis of outcomes[J]. J Cardiothorac Vasc Surg, 2019, 33(2): 556-565.
- [2] Sandoval N, Carreño M, Novick WM, et al. Tetralogy of Fallot repair in developing countries: international quality improvement collaborative[J]. Ann Thorac Surg, 2018, 106(5): 1446-1451.
- [3] Van den Bosch E, Bogers A, Roos-Hesselink JW, et al. Long-term follow-up after transatrial-transpulmonary repair of tetralogy of Fallot: influence of timing on outcome[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2020, 57(4): 635-643.
- [4] Sluysmans T, Colan SD. Structural measurements and adjustment for growth. In: Lai WW, Cohen MS, Geva T, et al. Echocardiography in pediatric and congenital heart disease [M]. West Sussex: Blackwell Publishing, 2009: 5.
- [5] Colan SD. Normal echocardiographic values for cardiovascular structures. In: Lai WW, Cohen MS, Geva T, et al. Echocardiography in Pediatric and congenital heart disease [M]. West Sussex: Blackwell Publishing, 2009: 765-785.
- [6] Daraban AM, Jurcut R, Badila E, et al. Following up adult patients with tetralogy of Fallot: the role of echocardiography[J]. J Clin Ultrasound, 2017, 45(2): 79-95.
- [7] Egbe AC, Kothapalli S, Borlaug BA, et al. Mechanism and risk factors for death in adults with tetralogy of Fallot[J]. Am J Cardiol, 2019, 124(5): 803-807.
- [8] Jeon B, Kim DH, Kwon BS, et al. Surgical treatment of tetralogy of Fallot in symptomatic neonates and young infants[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 159(4): 1466-1476.
- [9] Kalfa D, Chai PJ, Bacha E. Tetralogy of Fallot: transventricular repair including pulmonary atresia without MAPCAs. In: Lacour-gayet F, Bove EL, Hraška V. Surgery of conotruncal anomalies [M]. Switzerland: Springer International Publishing, 2016: 111-124.
- [10] Hadeed K, Hascoet S, Amadiou R, et al. 3D transthoracic echocardiography to assess pulmonary valve morphology and annulus size in patients with tetralogy of Fallot [J]. Arch Cardiovasc Dis, 2016, 109(2): 87-95.
- [11] Awori MN, Mehta NP, Mitema FO, et al. Optimal use of Z-scores to preserve the pulmonary valve annulus during repair of tetralogy of Fallot [J]. World J Pediatr Congenit Heart Surg, 2018, 9(3): 285-288.
- [12] Nakata S, Imai Y, Takanashi Y, et al. A new method for the quantitative standardization of cross-sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart diseases with decreased pulmonary blood flow [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1984, 88(4): 610-619.
- [13] Gao Y, Yang ZG, Shi K, et al. Computed tomography for evaluating right ventricle and pulmonary artery in pediatric tetralogy of Fallot: correlation with post-operative pulmonary regurgitation [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 7515.
- [14] Karaca-Altintas Y, Laux D, Gouton M, et al. Nakata index above 1500 mm²/m² predicts death in absent pulmonary valve syndrome [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2020, 57(1): 46-53.

(收稿日期: 2020-11-20)

超声及影像学专业常用术语中英文对照

CDFI (color Doppler flow imaging) —— 彩色多普勒血流成像
 CT (computed tomography) —— 计算机断层成像
 CTA —— CT血管造影
 PET (positron emission tomography) —— 正电子发射计算机断层显像
 DSA (digital subtraction angiography) —— 数字减影血管造影技术
 MRI (magnetic resonance imaging) —— 磁共振成像
 MRA (magnetic resonance angiography) —— 磁共振血管造影
 今后本刊将在文中直接使用以上专业术语的英文缩写,不再注明英文全称。

本刊编辑部