

## 肺移植术后心房颤动发生的危险因素研究

姜淑云<sup>1</sup>,陈静瑜<sup>2</sup>,周敏<sup>1</sup>,朱艳红<sup>1</sup>,严洁<sup>1</sup>

(无锡市人民医院,<sup>1</sup>重症医学科;<sup>2</sup>胸外科,无锡 214023)

**【摘要】目的:**肺移植术后心房颤动(房颤)及心房扑动(房扑)为常见并发症,但是在流行病学、危险因素或者临床意义上却少有报道。本研究对肺移植术后房颤的发病率、临床预测指标进行研究。**方法:**2002年8月~2011年6月有108名患者行肺移植术。应用多变量Logic回归分析来预测肺移植术后房颤的发生。**结果:**特发性肺纤维化53.93%,COPD22.47%,矽肺和支气管扩张各5.62%。双肺移植62.16%,单肺移植30.77%。平均年龄51.6(18~74岁,中位数52岁)岁。术后14天内发生房颤39例(43.82%),平均 $(4.1 \pm 3.0)$ 天( $\bar{x} \pm SD$ )。有效预测指标:年龄大于等于50岁(OR,3.2; $P=0.02$ ),IPF(OR,2.7; $P=0.01$ ),超声心动图左房大(OR,4.1; $P=0.05$ ),术后升压药物的应用(OR,1.7; $P=0.01$ )。与术后无房颤发生患者相比,术后发生房颤的患者住院时间延长 $(40.2 \pm 51.0)$ 天VS $(31.1 \pm 21.2)$ 天, $P=0.04$ ],行气管造口术可能性更大(OR,3.8; $P=0.0003$ ),并且院内死亡风险更高(OR,3.1; $P=0.0005$ )。**结论:**房颤是肺移植术后常见并发症。高龄、IPF、左房大、升压药的应用是房颤发生的高危因素。术后肺移植的发生延长了住院时间、增加了死亡率。

**【关键词】**房颤;肺移植;术后并发症

**【中图分类号】**R541.7<sup>5</sup>;R617 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1009-0959(2013)02-274-03

### Risk Factors Of Atrial Fibrillation after Lung Transplantation

Jiang Shu-yun, Chen Jing-yu, Zhou Min, et al.

(Wuxi Municipal Hospital, Wuxi 214023, China)

**【ABSTRACT】Objective:** Although atrial fibrillation or flutter (AF) was thought to occur commonly after lung transplantation, little was known about the epidemiology, risk factors or clinical significance. The aim of the study was to determine the incidence, clinical predictors of AF after lung transplant. **Methods:** The records of 108 patients who underwent lung transplantation from August 2002 to June 2011. Multivariate logistic regression analysis was performed to define the predictors for posttransplant AF. **Results:** Indications for transplant included idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in 53.93%, COPD in 22.47%, silicosis and bronchiectasis 5.62% each. The transplants were bilateral (62.16%) and single lung (30.77%). The mean age of the patients was 51.6 years old (range, 18 to 74 years old; median, 52 years old). Postoperative AF within 14 days of transplant occurred in 39 patients (43.82%), with a mean onset of  $(4.1 \pm 3.0)$  days ( $\bar{x} \pm SD$ ). Significant predictors of AF were as follow: age  $\geq$  years old (OR, 3.2;  $P=0.02$ ); IPF (OR, 2.7;  $P=0.01$ ); enlarged left atrium (LA) on echocardiography (OR, 4.1;  $P=0.05$ ), and number of postoperative vasopressors (OR, 1.7;  $P=0.01$ ). Patients with AF had longer hospital stays  $(40.2 \pm 51.0)$  days VS  $(31.1 \pm 21.2)$  days,  $P=0.04$ , were more likely to undergo tracheostomy (OR, 3.8;  $P=0.0003$ ), and had more in-hospital deaths (OR, 3.1;  $P=0.0005$ ) than patients without AF. **Conclusion:** AF was a frequent complication after lung transplant. Advanced age, IPF, enlarged LA, and use of postoperation vasopressors increase the risk for developing AF. The development of posttransplant AF is associated with significantly prolonged hospital stay and increased mortality.

**【KEY WORDS】** Atrial fibrillation; Lung transplant; Postoperative complication

对于终末期肺病患者来说,肺移植手术治疗是最后的希望。尽管肺移植预后已经取得了很大的进步,但是肺移植术后各种并发症发病率和死亡率仍居高不下,主要包括:原发性移植物失功<sup>[1,2]</sup>,肺部感染<sup>[3]</sup>,急性排异,吻合口并发症,膈神经损伤<sup>[4]</sup>,和房性心律失常等。

心房颤动(房颤)是心脏外科术后常见的心律失常<sup>[5]</sup>,肺移植术后亦常见,并且发生率较高<sup>[6-9]</sup>,但是对于流行病学、危险因素,以及如何预防术后心律失常却少有报道。同时,既往研究<sup>[10,11]</sup>主要局限于小儿肺移植术后房颤,对于成人肺移植术后房颤发生的危险因素却少有报道。

研究显示,17%~33%患者在CABG术后2~3天发生房颤<sup>[12,13]</sup>,发生房颤的危险因素主要有:心肌缺血、梗死、高血压、体外循环术、 $\beta$ 受体阻滞剂的停用等。CABG术后发生房颤会延长住院时间、增加脑血管疾病的发生率、同时死亡率更高<sup>[12,14-16]</sup>。在心脏移植术后房颤的发生的研究<sup>[17]</sup>中显示:房颤与死亡的风险增加相关,而不是年龄、性别、缺血时间或者移植的原发病。而关于心脏移植术后排异的研究<sup>[18]</sup>发现:移植术后房性心律失常发生率较高的是心房扑动(房扑)而不是房颤。Dizon<sup>[17]</sup>等比较了心脏和肺移植术后

房颤的发生率,他们发现在没有出现排斥反应和心功能障碍的情况下,肺移植术后房颤的发生率仍然比心脏移植术后发生率高。

本课题的目的是了解肺移植术后房颤的发生率,并寻找潜在临床预测指标,以便应用抗心律失常药物来预防房颤发生使患者获益。同时,我们也积极寻找肺移植术后房颤的发病率和死亡率之间的相关性。报告如下。

### 1 材料和方法

#### 1.1 病例选择

我们选择了本中心2002年8月~到2011年6月份肺移植患者108名,共有19名患者有过房颤病史,予以剔除,所有入选患者肺移植术前一年内没有显著的心律不齐病史,如果在研究期间,患者接受了不止一次移植手术,那么我们记录最近的一次。那么剩余的89名患者入选研究组。所有患者术后均接受了他克莫司、骁悉、泼尼松三联免疫抑制治疗,同时应用巴利昔单抗免疫诱导。所有患者在术前、术后均没有接受任何预防房颤的治疗。

#### 1.2 数据采集

在本院医疗电脑工作系统中或者病案中心搜寻肺移植

患者的病例资料,包括术前的数据资料。通过心电图确诊房颤,并记录最早期的心律为基础心律,肺移植术后两周内的房颤为研究目标,并记录房颤发生时间。

1.3 数据分析

我们选用的主要预测指标包括:年龄、性别、原发病、高血压、糖尿病、吸烟史、心律失常病史、平均肺动脉高压、供体年龄、巨细胞病毒、超声心动图下左房直径(大于4cm确定为扩大)、运用心肺转流术、移植术后免疫抑制、术后心输出量、术后心血管活性药物的总量,均考虑为单变量分析的指标,运用卡方检验和T检验来描述。术前的单变量指标是在行肺移植手术评估时记录,而术后的单变量指标是在从出手术间一刻开始记录。如果单变量有效性小于0.01可直接进入多元回归分析,小于0.05仅保留。然后引用自助法来验证预测模型。所有统计学分析方法均应用SPSS16.0系统。

2 结果

表1总结了肺移植的所有原发病,其中特发性肺纤维化53.93%,COPD22.47%,矽肺和支气管扩张各5.62%,其他罕见的原发病包括:肺癌、肺淋巴管平滑肌瘤病、原发性肺动脉高压、终末期结核病、弥漫性泛细支气管炎共12.36%。这些患者中接受双肺移植占41.57%,左单肺移植15.73%,右单肺移植42.69%。患者的平均年龄52.73岁(包括18~74岁,中位数52岁)。

表1 行肺移植患者人群特征

特征		数据
原发病诊断	COPD	20(8)
	IPF	58(26)
	支气管扩张	5(1)
	矽肺	5(1)
	其余诊断	11(3)
移植方式	双肺移植	37(23)
	左单肺移植	14(5)
	右单肺移植	38(11)

术后(移植术后14天内)房颤的患者共39名(43.82%)。肺移植术后开始出现心律不齐的时间是(4.1±3.0)天。如表1所示,房颤较常见于IPF54.17%,COPD患者发生率40%,支气管扩张20%,矽肺20%。其余各诊断小于10例(肺癌、肺淋巴管平滑肌瘤病、原发性肺动脉高压、终末期结核病、弥漫

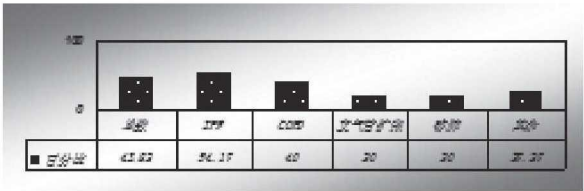


图1 房颤的发生率

性泛细支气管炎)组合为一组,房颤发生率为27.27%。

发生房颤的患者平均年龄51.6岁,相比没有发生房颤的患者45.2岁( $P=0.004$ )。可以预测肺移植术后房颤发生的有效因素如下(表2):超声心动

图下扩大的左心房(OR,4.1:[CI],1.1~5.2; $P=0.05$ ),诊断为IPF(OR,2.7;CI,1.0~3.2; $P=0.01$ ),年龄≥50岁(OR,3.2;CI,1.0~3.8; $P=0.02$ ),术后升压药物的应用(OR,1.7;CI,1.0~2.7; $P=0.01$ )。值得注意的是,曾经把心肺转流术、移植前平均肺动脉、并存的心外科疾病以及移植后的免疫抑制方案视为房颤发生率的基础指标在这项研究中却毫无差异。从分析中排除这些患者对于结果没有显著的改变。

表2 肺移植术后房颤发生有意义的预测指标

危险因素	OR	P值
心超下扩大的左心房	4.1	0.05
IPF	2.7	0.01
年龄>50岁	3.2	0.02
术后升压药物的应用	1.7	0.01

临床结果显示,对于发生房颤患者的住院时间为(40.2±51.0)天,相比无房颤发生的患者住院时间(31.1±21.2)天长,同时行气管切开术的可能性更大(OR,3.8;CI,1.4~7.9; $P=0.0003$ ),并且死亡率更高(OR,3.1;CI,2.7~14.1; $P=0.0005$ )。

3 讨论

本研究是一项关于成人肺移植术后房颤发生率及其风险因素的研究。目前,少有关于肺移植术后房颤的发生率、风险因素和临床意义的研究。房颤总的发生率是43.82%,堪比以往心外科术后<sup>[13-16]</sup>的房颤的发生。在这项研究中房颤发生的危险因素包括:年龄>50岁、左心房的扩大、原发病为IPF以及术后的血管升压药物的应用。与肺移植术后没有发生房颤的患者相比,术后房颤的发生增加了术后并发症的发生率并降低总体生存率。

心房颤动有几个病理生理机制,多个折返回路可能跨越心房组织形成循环,而扩大的心房可能为这些回路提供更多的面积来形成冲动并进行传播。有研究证实:肺静脉局部病灶<sup>[19]</sup>为房颤发生的独立机制,目前通过直接切口对肺静脉局部行射频消融术这项技术越来越普遍。在肺移植术中,通过一个套囊将供体的肺静脉周围的心房组织接入受体心房,这样在肺静脉和心房组织之间形成了一个传导阻滞,由于这一特性,肺移植术后患者的房颤不大可能是因为肺静脉的原因。Lee<sup>[20]</sup>应用移植血管和受体心脏离断的外科电生理学方法之后,房颤的复发和发生率均降低。也有学者研究认为:肺动脉收缩压偏高,而肺移植术后AF的风险相对较低<sup>[21]</sup>。张化勇等<sup>[22]</sup>通过血清同型半胱氨酸的炎症反应引发心房重塑以致心房结构的改变,从而引发房颤。在本研究中,扩大的左心房、高龄是形成肺移植术后房颤的主要原因。此外,肺移植术后升压药物的应用对房颤的发生也有较大的影响。

对于原发病为IPF的患者是否是房颤发生的原因目前还不明确。IPF患者以及非IPF患者的人口学特征以及平均肺动脉压相似,对于移植手术本身,与其他患者也没有太大区别,并且我们大多数选择了双肺移植术。对于IPF患者房颤发生率较高的原因主要有以下几种可能:(1)IPF患者肺纤维化和粘连比较严重,这样就对手术技巧有较高要求,手

术的难度或者术后加强监护治疗对房颤的发生产生了影响;(2)IPF患者年龄均偏大,较非IPF患者的心脏基础较差,房颤的发生率相比亦较高。

对于任何单独一个中心的回顾性研究来说,总会受到某些限制。比如说患者人群的差异性、外科技术以及该中心的术后管理方法,这些对术后房颤的发生率以及危险因素的观察都会有产生影响。然而,我们的研究目的是了解肺移植术后的危险因素,并不一定非要计算房颤导致的死亡率。因此,我们不能断定肺移植术后房颤的发病率与死亡率的增加一定有必然的关系。Henri C<sup>[23]</sup>等研究提示,房颤与院内死亡率增加有关,并且大部分患者房颤相对良性,在出院前基本恢复窦性心律。

以往的研究表明,围手术期 $\beta$ -受体阻滞剂和抗心律失常药物的应用能够降低房颤的发生率并改善患者的预后。具体来说, $\beta$ -受体阻滞剂、索他洛尔和胺碘酮在临床试验中显示对术后房颤确实有效<sup>[24-28]</sup>。目前已经有关于维拉帕米、地尔硫、镁、普鲁卡因胺都有临床试验,但尚无定论<sup>[18,19]</sup>。我们的研究能够鉴别可能发生房颤的患者,并且对肺移植患者抗心律失常的药物研究提供临床基础,并具有导向性。此外,我们的研究还发现肺移植术后房颤增加了呼吸机使用时间、ICU停留时间以及死亡率。

#### 4 结论

肺移植术后房颤是常见的并发症,术后房颤会增加住院时间和术后并发症的发生率和死亡率。房颤的高发因素是高龄、IPF患者、超声心动图下扩大的左房直径,同时术后大剂量升压药物的应用也增加了房颤的发生率。而手术期间的干预是否能够降低房颤的发生率、缩短住院时间、降低肺移植术后并发症的发生需要前瞻性研究<sup>[29,30]</sup>。

#### 参考文献

- King RC, Binns OA, Rodriguez F, et al. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1681-1685
- Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI, et al. Primary graft failure following lung transplantation. *Chest*. 1998;114:51-60
- Bando K, Paradis IL, Komatsu K, et al. Analysis of time-dependent risks for infection, rejection, and death after pulmonary transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109:49-57
- Sheridan PH Jr, Cheriyan A, Doud J, et al. Incidence of phrenic neuropathy after isolated lung transplantation: The Loyola University Lung Transplant Group. *J Heart Lung Transplant*. 1995;14:684-691
- Chung MK. Cardiac surgery: postoperative arrhythmias. *Crit Care Med*. 2000;28:136-144
- Nielsen TD, Bahnon T, Davis RD, et al. Atrial fibrillation after pulmonary transplant. *Chest*. 2004;126:496-500
- Dizon JM, Chen K, Bacchetta M, et al. A comparison of atrial arrhythmias after heart or double-lung transplantation at a single center: insights into the mechanism of post-operative atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2043-2048
- Mason DP, Marsh DH, Alster JM, et al. Atrial fibrillation after lung transplantation: timing, risk factors, and treatment. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:1878-1884
- See VY, Roberts-Thomson KC, Steven WG, et al. Atrial arrhythmias after lung transplantation: epidemiology, mechanisms at electrophysiology study, and outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:504-510
- Hoffman TM, Rhodes LA, Wieand TS, et al. Arrhythmias after pediatric lung transplantation. *Pediatr Transplant*. 2001;5:349-352
- Gandhi SK, Bromberg BI, Mallory GB, et al. Atrial flutter: a newly recognized complication of pediatric lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112:984-991
- Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, et al. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg*. 1993;56:539-549
- Leitch JW, Thomson D, Baird DK, et al. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990;100:338-342
- Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation*. 1996;94:390-397
- Mathew JP, Parks R, Savino JS, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA*. 1996;276:300-306
- Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg*. 1997;226:501-511
- Pavri BB, O'Nuain SS, Newell JB, et al. Prevalence and prognostic significance of atrial arrhythmias after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1673-1680
- Scott CD, Dark JH, McComb JM. Arrhythmias after cardiac transplantation. *Am J Cardiol*. 1992;70:1061-1063
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-666
- Lee G, Wu H, Kalman JM, et al. Atrial fibrillation following lung transplantation: double but not single lung transplant is associated with long-term freedom from paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31:2774-2782
- Malik A, Hsu JC, Hoopes C, et al. Elevated pulmonary artery systolic pressures are associated with a lower risk of atrial fibrillation following lung transplantation[J]. *Zimmermann M J Electrocardiol*. 2013 Jan-Feb;46(1):38-42.
- 张化勇, 赵洛沙, 杨帆, 等. 血清同型半胱氨酸与非瓣膜性房颤关系的初步探讨[J]. *中国实用期刊*. 2012;39(10):74-75
- Henri C, Giraldeau G, Dorais M, et al. Atrial fibrillation after pulmonary transplantation: incidence, impact on mortality, treatment effectiveness, and risk factors. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(1):61-67
- Kowey PR, Taylor JE, Rials SJ, et al. Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmia early after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 1992;69:963-965
- Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, et al. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis of randomized control trials. *Circulation*. 1991;84:236-244
- Gomes JA, Ip J, Santoni-Rugiu F, et al. Oral d,l sotalol reduces the incidence of postoperative atrial fibrillation in coronary artery bypass surgery patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:334-339
- Butler J, Harriss DR, Sinclair M, et al. Amiodarone prophylaxis for tachycardias after coronary artery surgery: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Br Heart J*. 1993;70:56-60
- Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med*. 1997;337:1785-1791
- Laub GW, Janeiro L, Muralidharan S, et al. Prophylactic procainamide for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med*. 1993;21:1474-1478
- Gold MR, O'Gara PT, Buckley MJ, et al. Efficacy and safety of procainamide in preventing arrhythmias after coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol*. 1996;78:975-979