

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.03.04

术后铁蛋白与儿童心内直视手术预后的相关性分析

国胜文, 童媛媛, 柏利婷, 靳雨, 张沛瑶, 李艺宣, 段欣, 刘晋萍

[摘要]:目的 本研究旨在评价术后铁蛋白与先天性心脏病患儿心肺转流(CPB)下心脏手术预后的相关性。方法 回顾性分析 2017 年 6 月至 2018 年 6 月间于阜外医院行体外循环下心脏手术的先天性心脏病患儿 401 例, 根据入选患儿术后 24 h 血清铁蛋白含量进行分组: 高铁蛋白组($n=94$, 铁蛋白 $\geq 165 \mu\text{g/L}$); 低铁蛋白组($n=307$, 铁蛋白 $<165 \mu\text{g/L}$), 分析不同铁蛋白组患儿各项临床指标差异, 并采用 Kaplan-Meier 生存分析以及 Cox 比例风险回归模型进一步探究术后 24 h 血清铁蛋白和术后住院时间的相关性。结果 术后高铁蛋白组患儿的年龄、体重和 CPB 最低血压显著低于低铁蛋白组; 而术前铁蛋白、RACHS 评分、转机时间、阻断时间、血制品用量以及术后 24 h 最大血管活性药物评分高于术后低铁蛋白组; 多因素 Cox 回归分析结果显示术后高铁蛋白组患儿较低铁蛋白组患儿出院概率低, HR 值为 0.436(95%CI: 0.318~0.598; $P < 0.001$)。结论 CPB 下心脏手术患儿术后早期铁蛋白水平与术后住院时间具有独立相关性, 提示患儿术后早期铁蛋白检测可能对体外循环下心脏手术患儿近期预后具有一定预测价值。

[关键词]: 铁蛋白; 先天性心脏病; 心肺转流; 心脏手术; 术后住院时间; 预后

Association between serum ferritin level and postoperative prognosis in children with congenital heart disease

Guo Shengwen, Tong Yuanyuan, Bai Liting, Jin Yu, Zhang Peiyao, Li Yixuan, Duan Xin, Liu Jinping
Department of Cardiopulmonary Bypass, State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital,
National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union
Medical College, Beijing, 100037, China
Corresponding author: Liu Jinping, Email: liujinping@fuwai.com

[Abstract]: Objective To investigate the association between ferritin level and postoperative in-hospital outcome after on pump cardiac surgery for children with congenital heart disease. **Methods** In this retrospective study, 401 patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass from June 2017 to June 2018 were assigned into two groups according to their ferritin levels at 24 hours after surgery, namely high ferritin group ($n=104$, ferritin $\geq 165 \mu\text{g/L}$) and low ferritin group ($n=313$, ferritin $<165 \mu\text{g/L}$). The Kaplan-Meier survival analysis and Cox proportional risk regression model were adopted to explore the correlation between ferritin level and length of postoperative hospital stay after on pump cardiac surgery for congenital heart disease. **Results** Patients in high ferritin group had significantly younger age, lower weight, lower minimum cardiopulmonary bypass blood pressure and postoperative ejection fraction; while they also had higher preoperative ferritin level, higher RACHS score, longer cardiopulmonary bypass and cross clamp duration, more blood production usage, higher postoperative 24 hours maximum vasoactive-inotropic score and higher incidence of perioperative reoperation. In Cox model, high level of postoperative ferritin was associated with low probability of discharge (HR=0.442, 95%CI: 0.340-0.574, $P < 0.001$), suggesting an increased risk of delayed discharge in contrast to the low ferritin level group. **Conclusion** Postoperative high ferritin level is associated with delayed discharge after on pump cardiac surgery for congenital heart disease. Postoperative ferritin monitoring may help predict the short-term prognosis of children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

[Key words]: Ferritin; Congenital heart disease; Cardiopulmonary bypass; Cardiac surgery; Postoperative in-hospital stay; Prognosis

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81670375)

作者单位: 100037 北京 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 体外循环中心

通讯作者: 刘晋萍, Email: liujinping@fuwai.com

探究心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)下心脏手术不良预后的早期预测指标,对于改善此类患儿手术预后,缓解患儿家庭压力具有重要意义^[1]。CPB造成的游离铁释放和铁过载现象较为公认^[2-3];过多的铁通过芬顿反应释放活性氧,引起CPB心脏手术患者不良预后^[4]。铁蛋白是细胞内液和细胞外液重要的铁结合蛋白^[5],其表达受到机体铁含量以及炎症反应的诱导调控^[6],因此CPB术后铁蛋白水平可反应患儿术中释放及炎症反应情况^[7]。

本研究通过检测CPB下心脏手术患儿术后24h血清铁蛋白含量以及各项临床病例指标,探究术后早期铁蛋白与术后住院时间(postoperative length of stay, PLOS)相关性,从而为婴幼儿CPB心脏手术术后早期预后评估提供临床思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为回顾性研究,连续入选2017年6月至2018年6月间于阜外医院行CPB下心脏手术的先天性心脏病患儿。纳入标准:①年龄小于3周岁;②手术方式为CPB下心脏手术;③病历资料完整。排除标准:①临床病例资料缺失;②急诊手术;③术后合并其他并发症:体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)支持治疗、围术期二次手术(出院前接受二次开胸止血术或二次心内畸形矫正术)、腹膜透析、延迟关胸、死亡。

1.2 资料收集 收集研究对象的一般资料:住院号、年龄、性别、体重、RACHS评分;术前心功能:术前左室射血分数(ejection fraction, EF);术前实验室检查:铁蛋白、白蛋白、血红蛋白;术中转机情况:转机时间、阻断时间、CPB最低血压、CPB最低流量;术中血液制品使用:白蛋白、红细胞和新鲜冰冻血浆;术后心功能:术后EF、术后24h血管活性药物评分(vasoactive-inotropic score, VIS)最大值;术后并发症:二次手术、延迟关胸、ECMO、院内死亡;术后实验室检查:术后24h内铁蛋白和血红蛋白。为增加临床实用性,本研究以患儿术后24h内铁蛋白水平的75%分位点,即165.03 μg/L(本研究以165 μg/L)进行分组,将患者分为高铁蛋白组(铁蛋白≥165 μg/L)和高铁蛋白组(铁蛋白<165 μg/L);并以PLOS为主要临床结局,探究不同水平术后铁蛋白患儿预后情况。

1.3 统计学处理 采用SPSS 24统计软件对所有数据进行统计学分析。正态分布的计量资料以±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计

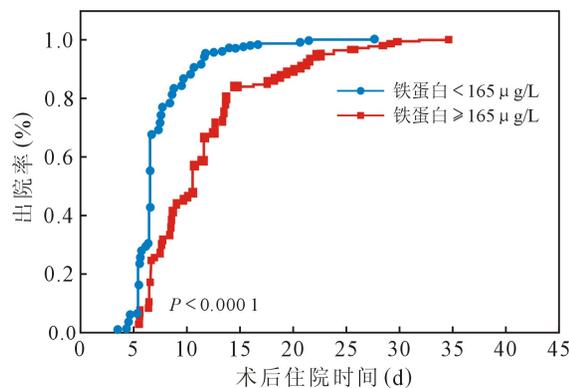
数资料组间比较采用 X^2 检验或Fisher确切概率法。采用Kaplan-Meier生存分析法对患者的PLOS进行计算分析。由于PLOS为连续变量,为实现最大统计效能,以是否出院为观测时间,以PLOS为观测时间,建立Cox比例风险模型,分析不同术后24h铁蛋白水平的出院“风险”比,HR<1表示出院概率减低,即PLOS长的风险增加。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般人口学特征 本研究入选401例患儿,平均年龄(335 ± 186)d;平均体重(8.4 ± 2.2)kg;术后第一天铁蛋白平均水平为105.0(59.2, 165.0) μg/L。RACHS评分1~4级患儿人数分别为32人(8.0%), 203人(50.6%), 144人(35.9%)和21人(5.2%)。

2.2 不同术后铁蛋白水平患者的一般资料比较 术后高铁蛋白组患儿的年龄、体重、CPB最低血压显著低于低铁蛋白组;而术前铁蛋白、RACHS评分、转机时间、阻断时间、血制品用量以及术后24h最大VIS高于术后低铁蛋白组。以上差异均有统计学意义,见表1。

2.3 术后早期高铁蛋白与婴幼儿CPB心脏手术后延迟出院具有独立相关性 婴幼儿CPB心脏手术PLOS在不同术后早期铁蛋白组间存在显著差异,进而采用Kaplan-Meier生存曲线法对高术后铁蛋白和低术后铁蛋白组患儿的PLOS进行计算分析并以Log-rank法进行比较检验。结果显示,高术后早期铁蛋白组患者PLOS明显大于低术后铁蛋白组,术后7d的出院率分别为24.4%和67.8%,见图1。



注:铁蛋白≥165 μg/L组患儿1例出院时间为术后第128天,未在图中标注。

图1 术后早期铁蛋白与婴幼儿CPB住院时间关系

本研究进一步构建了Cox比例风险回归模型,并将患者的一般资料和术前临床指标及手术相关特

表 1 铁蛋白不同水平患者临床资料比较

项目	铁蛋白 $\geq 165 \mu\text{g/L}$ 组(n=94)	铁蛋白 $< 165 \mu\text{g/L}$ 组(n=307)	P 值
术前变量			
年龄(d)	228 \pm 193	366 \pm 170	<0.001
男性[n(%)]	53(56.4)	149(48.5)	0.183
体重(kg)	6.9 \pm 2.3	8.8 \pm 2.0	<0.001
RACHS-1 评分			<0.001
1[n(%)]	1(1.1)	31(10.1)	
2[n(%)]	38(40.4)	165(53.7)	
3[n(%)]	42(44.7)	102(33.2)	
4[n(%)]	12(12.8)	9(2.9)	
EF(%)	66.3 \pm 7.6	67.5 \pm 5.9	0.149
铁蛋白($\mu\text{g/L}$)	53.2(29.7,109.7)	20.7(9.0,35.7)	<0.001
白蛋白(g/L)	42.6 \pm 4.5	43.9 \pm 3.6	0.019
血红蛋白(g/L)	126.4 \pm 25.8	122.3 \pm 20.6	0.108
术中变量			
转机时间(min)	94[72,126]	69[51,91]	<0.001
阻断时间(min)	63[47,87]	44[26,63]	<0.001
CPB 最低血压(mm Hg)	30.5 \pm 4.3	31.8 \pm 4.7	0.016
CPB 最低流量[ml/(min·kg)]	101.6 \pm 22.8	97.7 \pm 14.9	0.115
血液制品使用			
白蛋白[n(%)]	20(21.3)	14(4.6)	<0.001
红细胞 $>1 \text{ U}$ [n(%)]	17(18.1)	28(9.1)	0.016
新鲜冰冻血浆[n(%)]	11(11.7)	14(4.6)	0.012
术后变量			
血红蛋白(g/L)	118.8 \pm 22.0	108.2 \pm 14.5	<0.001
EF(%)	60.1 \pm 4.8	61.9 \pm 4.8	0.238
VIS _{24h} 最大值	11.7 \pm 4.8	10.2 \pm 5.3	0.012
PLOS(d)	10.7[7.4,13.7]	6.6[5.7,7.7]	<0.001

注:PLOS:术后早期铁蛋白与术后住院时间。

征纳入该模型进行分析。单因素分析结果显示男性患儿,体重 $< 5 \text{ kg}$, RACHS 评分 ≥ 3 分,术前铁蛋白 $\geq 165 \mu\text{g/L}$,转机时间 $\geq 100 \text{ min}$,阻断时间 $\geq 60 \text{ min}$,术中输血 $> 1 \text{ U}$,术中输注白蛋白,术中输注血浆,术后铁蛋白 $\geq 165 \mu\text{g/L}$,术后发生并发症,术后 VIS_{24h}最大值 ≥ 10 分与 PLOS 延长显著相关。将以上单因素分析结果与 PLOS 显著相关指标纳入 Cox 多因素回归分析,结果表明术后铁蛋白 $\geq 165 \mu\text{g/L}$ (HR: 0.436;95%CI: 0.318~0.598; $P < 0.001$) 与儿童心内直视手术术后 PLOS 延长独立相关(见表 2)。其他与术后住院时间独立相关指标为:术前血红蛋白 $< 110 \text{ g/L}$ (HR: 0.643;95%CI: 0.482~0.859; $P = 0.003$),RACHS 评分 ≥ 3 分 (HR: 0.628;95%CI:

0.486~0.812; $P < 0.001$),转机时间 $\geq 100 \text{ min}$ (HR: 0.651;95%CI: 0.446~0.950; $P = 0.026$)。

3 讨论

先天性心脏病患儿占全部出生新生儿缺陷 0.8%~1.2%^[8],随着诊断和手术技术的提高,越来越多患儿接受 CPB 下先天性心脏病矫治手术。CPB 下先天性心脏病矫治手术面临手术难度大、患儿年龄低以及 CPB 引起的缺血再灌注损伤和炎症反应等多种问题。本研究以术后铁蛋白水平为突破口,寻求患儿预后的早期预测指标。

本研究中术后高铁蛋白组和低铁蛋白组患儿在临床资料上存在一定差异。首先,术后高铁蛋白组

表 2 各项临床特征与婴幼儿 CPB 心脏手术后住院时间的关系

临床特征	术后住院时间	
	HR(95%CI)	P 值
单因素分析		
年龄(<365 d vs. ≥365 d)	0.564(0.460~ 0.691)	<0.001
男 vs. 女	1.142(0.937~ 1.392)	0.188
体重(<5 kg vs. ≥5 kg)	0.473(0.304~ 0.735)	0.001
RACHS-1 评分(≥3 vs.<3)	0.517(0.421~ 0.634)	<0.001
术前血红蛋白		
110~160 g/L	1	
<110 g/L vs.110~160 g/L	0.718(0.566~ 0.911)	0.006
≥160 g/L vs.110~160 g/L	0.554(0.367~ 0.835)	0.005
术前白蛋白(<40 g/L vs. ≥40 g/L)	0.658(0.462~ 0.936)	0.020
术前铁蛋白(≥165 μg/L vs. <165 μg/L)	0.476(0.270~ 0.836)	0.010
术前 EF(<60% vs. 60%)	0.840(0.596~ 1.183)	0.318
转机时间(≥100 min vs. <100 min)	0.471(0.375~ 0.591)	<0.001
阻断时间(≥60 min vs. <60 min)	0.535(0.434~ 0.659)	<0.001
CPB 最低血压(<30 mmHg vs. ≥30 mm Hg)	0.923(0.720~ 1.182)	0.524
流量[≥100 ml/(kg·min) vs. <100 ml/(kg·min)]	1.233(1.002~ 1.493)	0.047
输血(>1 U vs. ≤1 U)	0.623(0.453~ 0.856)	0.004
输注白蛋白(有 vs.无)	0.623(0.438~ 0.887)	0.009
输注血浆(有 vs.无)	0.504(0.333~ 0.765)	0.001
术后 EF(<60% vs. ≥60%)	0.589(0.258~ 1.347)	0.210
术后 VIS _{24h} 最大值(≥10 分 vs.<10 分)	0.694(0.565~ 0.853)	<0.001
术后铁蛋白(≥165 μg/L vs.<165 μg/L)	0.382(0.299~ 0.489)	<0.001
多因素分析		
术后铁蛋白(≥165 μg/L vs.<165 μg/L) ^a	0.436(0.318~ 0.598)	<0.001

注:a 校正单因素 Cox 回归 P<0.1 变量。

患儿年龄和体重显著低于高铁蛋白组,这可能表明年龄和基础体重低的患儿在 CPB 过程中更容易产生过量的铁离子,从而诱导铁蛋白的产生。事实上, Mumby 等就曾经报道 CPB 过程中 25% 的新生儿, 18.5% 的婴儿和 14.3% 的 1~5 岁的儿童有铁超载现象^[3]。同时由于高铁蛋白组患儿本身年龄和体重低的临床特点,灌注和麻醉医师在 CPB 过程中倾向于选取更为积极的血液制品使用策略,因此该组患儿术中血液制品用量也显著高于高铁蛋白组患儿。积极的输血策略在另一方面也造成了高铁蛋白组患儿术后血红蛋白水平较高特点。还应注意的是 CPB 过程中铁离子的释放主要来源于转机和阻断过程所带来的血液破坏^[9]以及储存红细胞的输注^[10],因此术后高铁蛋白患儿在 CPB 过程中有更长的转机时间,阻断时间以及更大的红细胞输注量。此外, RACHS 评分较高患儿手术更为复杂,转机时间和红细胞输

注量也相应增加,间接造成患儿术后铁蛋白增加。术前铁蛋白在术后高铁蛋白组也较高,提示此类患儿铁蛋白基线水平也较高,但多因素分析显示术前铁蛋白水平与 PLOS 延迟非独立相关。最后,两组患儿术前白蛋白[(42.6±4.5)g/L vs. (43.9±3.6)g/L]和术中最低血压[(30.5±4.3)mm Hg vs. (31.8±4.7)mm Hg]虽然存在统计学差异,但两组间实际差异较小,不具有临床意义。

在本研究中高铁蛋白组患儿术后 VIS_{24h}最大值虽然显著高于高铁蛋白组,但术后铁蛋白与术后 VIS_{24h}最大值均测于术后第一天,两者时间关系尚不明确,术后早期铁蛋白是否可作为心功能的预测指标尚有待进一步探究。

本研究中高铁蛋白组住院时间显著增加,这与本研究预期和 Leaf 团队的一项针对成人患者的研究结果相同^[7]。为了进一步探究铁蛋白对与患儿

PLOS 的相关性,本研究通过 Kaplan-Meier 生存曲线和 Cox 比例风险回归模型对术后早期铁蛋白与 PLOS 关系进行分析,为了矫正引起 PLOS 延长的可能混杂因素,单因素 Cox 分析 $P < 0.1$ 为标准将自变量纳入多因素模型,证实术后早期高铁蛋白与婴幼儿 CPB 下心脏手术 PLOS 延长的具有独立相关性。铁蛋白与多种可影响患儿预后临床因素(转机时间、RACSH 评分、体重等)有协同作用,但经过多因素风险矫正本研究发现术后铁蛋白增高仍然与 PLOS 延迟具有独立相关性,说明铁蛋白评估患儿早期预后中有特定的优势。笔者认为这与铁蛋白独特的生理学特征有密切关系。

如前文所述,铁蛋白主要受细胞铁含量表达调控^[6],这一调控机制有利于避免细胞内外非铁蛋白结合的游离铁产生,从而减轻铁介导的氧化应激产生;但同时也印证患儿术中存在铁过载现象^[11]。与此同时,在多种炎症急性期可见铁蛋白升高^[12-14],这可能由于铁蛋白受炎症因子如肿瘤坏死因子- α 和白介素-1 α 诱导表达^[15]且炎症过程中巨噬细胞和其他细胞坏死释放铁蛋白。因此,铁蛋白在婴幼儿 CPB 心脏手术早期预后的预测中兼具评估铁介导的氧化应激程度和术中炎症因子释放程度的能力,即术后早期铁蛋白上升程度越高提示患儿术中释放和炎症因子释放越严重。因此相较于反应炎症情况的 C 反应蛋白^[16]以及反应铁代谢情况的铁调素^[17],铁蛋白在同时涉及铁和炎症释放的 CPB 过程中具有其独特的优势。

此外,需要指出的是本文具有一定局限性。首先,本研究中对比的两组患者在基线水平上具有一定差异,虽然通过多因素 Cox 比例风险模型进行混杂因素的矫正,但无法明确其他未纳入分析因素对术后早期铁蛋白预后预测价值的影响;其次本文作为一项回顾性研究不能明确变量间因果关系。

综上所述,CPB 下心脏手术患儿术后早期铁蛋白水平增高可能提示患儿术中铁离子释放诱导的氧化应激以及炎症反应程度增加,与患儿 PLOS 延长具有独立相关性。检测患儿术后早期铁蛋白,对 CPB 下心脏手术患儿近期预后具有一定预测价值。进一步探究铁蛋白在儿童 CPB 下心脏手术生理机制和临床价值是未来研究的新方向。

参考文献:

[1] 刘晋萍. 浅谈婴幼儿围体外循环期重要脏器保护研究进展[J]. 中国体外循环杂志,2018,16(6):321-323.

- [2] Pepper JR, Mumby S, Gutteridge JM. Transient iron-overload with bleomycin-detectable iron present during cardiopulmonary bypass surgery[J]. Free Radic Res, 1994, 21(2): 53-58.
- [3] Mumby S, Chaturvedi RR, Brierley J, et al. Iron overload in paediatrics undergoing cardiopulmonary bypass[J]. Biochim Biophys Acta, 2000, 1500(3): 342-348.
- [4] Leaf DE, Rajapurkar M, Lele SS, et al. Increased plasma catalytic iron in patients may mediate acute kidney injury and death following cardiac surgery[J]. Kidney Int, 2015, 87(5): 1046-1054.
- [5] Latunde-Dada GO. Ferroptosis: role of lipid peroxidation, iron and ferritinophagy[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2017, 1861(8): 1893-1900.
- [6] Kell D B, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells[J]. Metallomics, 2014, 6(4): 748-773.
- [7] Leaf DE, Rajapurkar M, Lele SS, et al. Increased plasma catalytic iron in patients may mediate acute kidney injury and death following cardiac surgery[J]. Kidney Int, 2015, 87(5): 1046-1054.
- [8] Lara DA, Lopez KN. Public health research in congenital heart disease[J]. Congenit Heart Dis, 2014, 9(6): 549-558.
- [9] Moat NE, Evans TE, Quinlan GJ, et al. Chelatable iron and copper can be released from extracorporeally circulated blood during cardiopulmonary bypass[J]. FEBS Lett, 1993, 328(1-2): 103-106.
- [10] Karkouti K, Callum JL, Acker JP, et al. Red cell transfusion-associated hemolysis in cardiac surgery: an observational cohort study[J]. Anesth Analg, 2017, 124(6): 1986-1991.
- [11] Choi N, Whitlock R, Klassen J, et al. Early intraoperative iron-binding proteins are associated with acute kidney injury after cardiac surgery[J]. JThorac Cardiovasc Surg, 2019, 157(1): 287-297.
- [12] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 507-513.
- [13] 敬存婷,任露. 血浆铁蛋白和血清微量元素水平与儿童反复呼吸道感染的相关性分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019,11(11):54-58.
- [14] 王巍巍,董景辉,安维民,等. 44 例新型冠状病毒核酸阳性患者 DR 胸片特点及与血清铁蛋白水平升高的关系[J]. 传染病信息,2020,33(1):36-40.
- [15] Arosio P, Elia L, Poli M. Ferritin, cellular iron storage and regulation[J]. IUBMB Life, 2017, 69(6): 414-422.
- [16] 舒彩,杜权. C 反应蛋白作为术后恢复炎症标志物的价值分析[J]. 检验医学与临床,2020,17(1):136-139.
- [17] Haase-Fielitz A, Mertens PR, Plass M, et al. Urine hepcidin has additive value in ruling out cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: an observational cohort study[J]. Crit Care, 2011, 15(4): R186.

(收稿日期:2020-03-25)

(修订日期:2020-04-02)