

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.03.08

儿童心脏移植后住院时间延长对预后影响的研究

颜冰倩,王会景,艾雪峰,宫艺其,谭瑶,徐徐,王伟,付炜

[摘要]:目的 探究导致儿童心脏移植后住院时间延长(PLOS)的危险因素及 PLOS 对患儿预后的影响。方法 回顾性分析国际器官移植数据库 2003 至 2017 年间的 4 953 例儿童心脏移植病例的临床数据,PLOS 定义为术后住院 ≥ 60 d。用多因素 Logistic 模型分析术后 PLOS 发生的相关因素,用 Kaplan-Meier 曲线比较术后是否 PLOS 对生存率的影响。用 Cox 回归模型确定影响 PLOS 术后 1 年生存率的独立预测因素。结果 PLOS 组移植后的生存率显著低于非 PLOS 组的患儿,其中移植后前 6 个月的死亡率最高。PLOS 的发生和多个因素独立相关,其中先天性心脏病、术后透析和再次心脏手术不仅是术后 PLOS 发生的独立危险因素,还是 PLOS 患儿术后 1 年死亡率增加的独立危险因素。结论 多个因素影响儿童心脏移植后 PLOS 的发生,进而导致移植预后不佳。

[关键词]: 儿童心脏移植;住院时间延长;预后;先天性心脏病;生存分析;心脏衰竭

The occurrence of prolonged length of stay after pediatric heart transplantation and its impact on clinical outcomes

Yan Bingqian, Wang Huijing, Ai Xuefeng, Gong Yiqi, Tan Yao, Xu Xu, Wang Wei, Fu Wei

*Institute of Pediatric Translational Medicine, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China**Corresponding author: Fu Wei, Email: fuweizhulu@163.com*

[Abstract]: Objective To determine the risk factors of prolonged length of stay (PLOS) after pediatric heart transplantation and its impact on transplant outcomes. **Methods** Clinical data of 4,953 patients who received pediatric heart transplantation between 2003 and 2017 from an international organ transplant database was retrospectively analyzed. Patients were grouped into two groups according to the hospital stay, namely PLOS group (post-transplant hospital stay ≥ 60 days) and non-PLOS group (post-transplant hospital stay < 60 days). A multivariable logistic regression model was used to determine the independent factors of PLOS. Kaplan-Meier curves were adopted to compare the survival rates between these two groups. Cox regression analysis was used to identify the independent predictors of one-year survival for PLOS recipients. **Results** Children with PLOS had a significantly worse 1-year survival rate after heart transplantation than those without PLOS, with the highest mortality in the first 6 months after surgery. Congenital heart disease, postoperative dialysis, and cardiac reoperation were the predictors that not only for the incidence of PLOS but also for the increased 1-year mortality of PLOS recipients. **Conclusion** Multiple factors contributed to the occurrence of postoperative PLOS in pediatric heart transplant, which led to poor transplant outcomes.

[Key words]: Pediatric heart transplant; Prolonged length of stay; Outcomes; Congenital heart disease; Survival analysis; Heart failure

基金项目: 国家自然科学基金项目(81670372);上海市浦江人才计划(18PJD031);上海市转化医学协同创新中心项目(TM201821)

作者单位: 200127 上海,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心转化医学研究所[颜冰倩(研究生)、王会景、谭瑶(研究生)、徐徐、付炜],心胸外科[艾雪峰(研究生)、宫艺其(研究生)、王伟];200127,上海,上海市组织工程重点实验室(付炜)

通讯作者: 付炜,Email: fuweizhulu@163.com

上世纪 80 年代以来,儿童心脏移植在手术技术、免疫抑制剂应用、围手术期管理等方面均取得了显著的进步^[1]。目前,据国际心肺移植联合会统计报告,全球每年实施约 500~600 例儿童心脏移植,约占心脏移植总数的 10%~15%,儿童心脏移植已经成为儿童终末期心脏疾病和复杂先天性心脏病的重要治疗手段^[2]。然而 Rossano 等人通过分析多中心的大样本量数据发现,和成人心脏衰竭导致的住院相比,儿童心脏衰竭导致的住院治疗的住院时间

更久、死亡率更高、住院费用更为昂贵^[3]。

目前已有更多关于患儿年龄、术前支持治疗、抗巨细胞病毒治疗、术后细菌感染、人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 错配、供心保护技术等因素对儿童心脏移植预后影响的报道^[4-7]。但尚无针对儿童心脏移植后住院时间延长 (prolonged length of stay, PLOS) 的发生、危险因素及预后的相关研究。心脏移植后 PLOS 的患儿可能伴随着高死亡率、高住院费用。因此,探究儿童心脏移植术后 PLOS 的现状、对移植预后的影响及发生的危险因素,对围手术期患儿管理、提高儿童心脏移植预后和减少总医疗费用有着重要的参考意义。本研究希望通过分析大样本多中心的数据,探究与儿童心脏移植后 PLOS 的相关因素及其对移植预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究以国际器官移植数据库中

2003 年至 2017 年间接受儿童心脏移植的患儿为研究对象,该数据库包含了器官捐赠者、等待移植患者、受体及相关随访信息。本研究的排除标准包括:①器官移植史;②术后 60 d 内死亡;③多器官联合移植;④移植后 1 年内重新移植;⑤术后住院时长缺失。

1.2 研究内容 本研究最终纳入 4 953 例儿童心脏移植案例,研究随访到移植后 10 年。本研究将术后住院时间延长 (prolonged length of stay, PLOS) 定义为术后住院时间 ≥ 60 d (患儿术后平均住院时长为 29.34 d,故本研究定义 \geq 术后平均住院时长的 2 倍,即 60 d,也即 90% 位数,为 PLOS)^[8],将研究对象分为两组,非 PLOS 组和 PLOS 组。比较两组:受体年龄、受体性别、术前首要诊断、体质量指数 (body mass index, BMI)、有症状的脑血管疾病、肌酐水平、登记-移植期间透析、登记-移植期间植入式除颤器、生命支持、白蛋白、HLA 错配、等待移植时长。见表 1。比较两组术后需要药物处理的感染、术后

表 1 非 PLOS 组和 PLOS 组的临床特征比较 ($\bar{x} \pm s$)

因素	非 PLOS 组 (n=4 443)	PLOS 组 (n=510)	P 值
受体年龄 (岁)	5 (0,13)	0 (0,5)	<0.001
受体女性 [n (%)]	2 001 (45.0)	218 (42.7)	0.324
术前首要诊断			<0.001
心肌病 [n (%)]	2 508 (57.2)	136 (27.0)	
先天性心脏病 [n (%)]	1 845 (42.0)	364 (72.4)	
其他 [n (%)]	35 (0.8)	3 (0.6)	
BMI	18.0 \pm 6.2	18.6 \pm 6.1	0.007
有症状的脑血管疾病			0.986
否 [n (%)]	4 266 (96.0)	489 (95.9)	
是 [n (%)]	125 (2.8)	15 (2.9)	
未知 [n (%)]	52 (1.2)	6 (1.2)	
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	39.8 (26.5,61.9)	35.4 (26.5,53.0)	<0.001
登记-移植期间透析			<0.001
否 [n (%)]	4 330 (97.5)	477 (93.5)	
是 [n (%)]	83 (1.9)	28 (5.5)	
未知 [n (%)]	30 (0.7)	5 (1.0)	
登记-移植期间植入式除颤器			0.001
否 [n (%)]	3 030 (68.2)	328 (64.3)	
是 [n (%)]	115 (2.6)	3 (0.6)	
未知 [n (%)]	1 298 (29.2)	179 (35.1)	
生命支持			<0.001
否 [n (%)]	1 379 (31.0)	111 (21.8)	
是 [n (%)]	3 064 (69.0)	399 (78.2)	
白蛋白			<0.001
<32 g/L [n (%)]	1 145 (25.8)	203 (39.8)	
≥ 32 g/L [n (%)]	2 928 (65.9)	266 (52.2)	
未知 [n (%)]	370 (8.3)	41 (8.0)	
HLA 错配			0.466
0~4 [n (%)]	1 508 (33.9)	168 (32.9)	
5~6 [n (%)]	2 269 (51.1)	255 (50.0)	
未知 [n (%)]	666 (15.0)	87 (17.1)	
等待移植时长 (月)	1.7 (0.6,3.7)	1.6 (0.7,3.6)	0.926

表 2 非 PLOS 组和 PLOS 组的术后情况比较($\bar{x}\pm s$)

因素	非 PLOS 组(n=4 443)	PLOS 组(n=510)	P 值
术后需要药物处理的感染			<0.001
否[n(%)]	2 488 (56.0)	100 (19.6)	
是[n(%)]	610 (13.7)	216 (42.4)	
未知[n(%)]	1 345 (30.3)	194 (38.0)	
术后需要药物处理的高血压			0.001
否[n(%)]	2 725 (61.3)	290 (56.9)	
是[n(%)]	477 (10.7)	40 (7.8)	
未知[n(%)]	1 241 (27.9)	180 (35.3)	
术后透析			<0.001
否[n(%)]	4 280 (96.3)	386 (75.7)	
是[n(%)]	130 (2.9)	119 (23.3)	
未知[n(%)]	33 (0.7)	5 (1.0)	
术后再次心脏手术			<0.001
否[n(%)]	2 962 (66.7)	246 (48.2)	
是[n(%)]	177 (4.0)	72 (14.1)	
未知[n(%)]	1 304 (29.3)	192 (37.6)	
术后卒中			<0.001
否[n(%)]	4 283 (96.4)	453 (88.8)	
是[n(%)]	96 (2.2)	46 (9.0)	
未知[n(%)]	64 (1.4)	11 (2.2)	
供体年龄(岁)	6 (1,15)	1 (0,7)	0.001
供体女性[n(%)]	1 799 (40.5)	229 (44.9)	0.055
供体死因			0.008
缺氧[n(%)]	1 595 (35.9)	220 (43.1)	
头部外伤[n(%)]	291 (6.5)	34 (6.7)	
心脑血管疾病[n(%)]	2 382 (53.6)	234 (45.9)	
其他[n(%)]	175 (3.9)	22 (4.3)	
移植物总缺血时间(min)	216.9±68.6	220.5±74.0	0.178

需要药物处理的高血压、术后透析、术后再次心脏手术、术后卒中、供体年龄、供体性别、供体死因、移植物总缺血时间等临床特征的差异。见表 2。确定与术后 PLOS 发生相关的独立因素,比较分析 PLOS 对患儿心脏移植的术后 1 年、5 年、10 年生存率影响,并确定影响 PLOS 患儿术后生存率的独立危险因素。

1.3 统计学分析 本研究以 SPSS 22.0 为统计软件。在临床资料的比较分析中,连续变量用平均值±标准差($\bar{x}\pm s$)或中位数(四分位间距)来表示,并用 Student's *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验进行连续性变量的组间比较;分类变量用频率(百分比)来表示,并用卡方检验进行两组间分类变量比较。在单因素分析中与 PLOS 的发生相关的因素($P < 0.1$)进一步加入多因素 Logistic 回归模型以确定和 PLOS 的发生独立相关的因素。利用 Kaplan-Meier 曲线分析患者心脏移植后的生存率,并采用 Log-rank 检验两组间生存率的差异。单因素分析用于验证各临床因素对儿童心脏移植术后的 1 年生存率的影响,其中 $P <$

0.1 的因素进一步纳入多因素 Cox 比例风险回归模型,以确定对患儿的 1 年生存率有显著性影响的因素。 $P < 0.05$ 被认为有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征比较 4 953 例患者中,4 443 例为非 PLOS 患儿,510 例为 PLOS 患儿。与非 PLOS 患儿相比,PLOS 的中位年龄偏小($P < 0.001$)、术前首要诊断以先天性心脏病为主($P < 0.001$)、BMI 稍高($P = 0.007$)、中位术前血清肌酐值稍低($P < 0.001$)、登记-移植期间透析比例较高($P < 0.001$)、登记-移植期间植入式除颤器的比例较低($P = 0.001$)、接受生命支持的比例较高($P < 0.001$)、术前白蛋白 < 32 g/L 的比例较低($P < 0.001$)、术后发生需要药物处理的感染的比例更高($P < 0.001$)、术后需要药物处理的高血压比例稍低($P = 0.001$)、术后需要透析的比例更高($P < 0.001$)、术后再次心脏手术的比例更高($P < 0.001$)、术后卒中的比例更高($P < 0.001$)、供

体的中位年龄较小 ($P = 0.001$)、供体的死因也不相同 ($P = 0.008$)。两组的临床特征比较见表 1 和表 2。

2.2 患儿心脏移植后的生存率 利用 Kaplan-Meier 曲线显示患儿的术后的生存率,发现 PLOS 组的 1 年、5 年、10 年生存率为 80.1%、68.3% 和 63.3%,显著低于非 PLOS 组的 95.5%、85.1% 和 73.9% ($P < 0.001$;图 1);PLOS 组的患儿在移植后第 1 年内生存率降低最为明显,死亡率约 20%。PLOS 患儿在心脏移植后存活超过 1 年后,生存率降低的速度趋于平缓,和非 PLOS 组类似。为了进一步探究 PLOS 患儿术后第 1 年生存率快速降低的原因,本研究分析了 PLOS 患儿术后第 1 年生存率随月份的变化情况,发现生存率的降低速度随术后时间的增加而减慢,术后前 6 个月生存率减低最明显,半年以后生存率降低速度趋于平稳,呈阶梯状分布(图 2)。

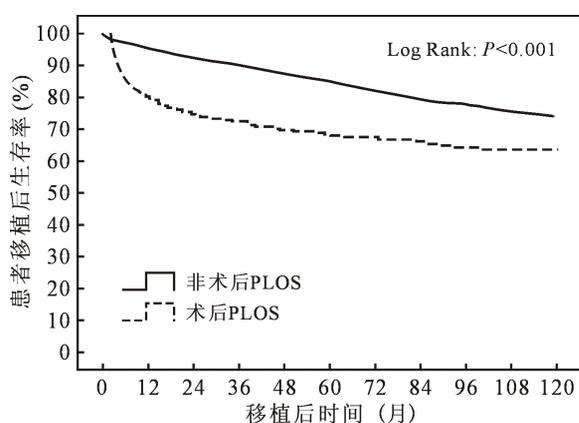


图 1 患儿心脏移植术后生存率变化

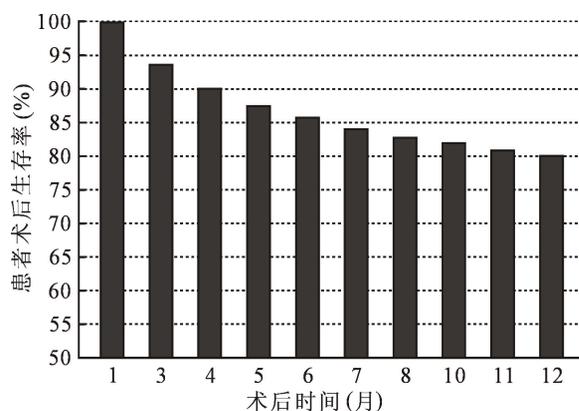


图 2 移植术后 PLOS 患儿的 1 年生存率

2.3 与 PLOS 发生独立相关的因素 笔者把移植前、移植后及供体的因素纳入多因素 Logistic 回归分析,以确定和术后 PLOS 发生的独立相关因素,并计算优势比(OR)及其 95% 置信区间(95% CI)。多因素 Logistic 回归模型确定的与术后 PLOS 发生独立相

关的因素为:先天性心脏病、受体年龄、术前需要生命支持、术前血清白蛋白 ≥ 32 g/L、术后需要药物处理的感染、术后需要透析、术后再次心脏手术、术后发生卒中等相关因素。详见表 3。

表 3 与移植术后 PLOS 发生显著性相关的临床因素

项目	OR (95% CI)	P 值
术前首要诊断		
心肌病	1.0	
先天性心脏病	2.73 (1.96~3.82)	<0.001
受体年龄	0.95 (0.90~1.00)	0.049
术前生命支持		
否	1.0	
是	1.45 (1.01~2.08)	0.044
术前血清白蛋白		
<32 g/L	1.0	
≥ 32 g/L	0.74 (0.55~1.00)	0.047
术后需要药物处理的感染		
否	1.0	
是	5.64 (4.15~7.69)	<0.001
术后透析		
否	1.0	
是	3.61 (2.30~5.65)	<0.001
术后再次心脏手术		
否	1.0	
是	2.63 (1.78~3.88)	<0.001
术后卒中		
否	1.0	
是	2.44 (1.37~4.37)	0.003

2.4 与 PLOS 患儿移植后 1 年死亡率增加相关的独立相关因素 利用多因素 Cox 回归模型进一步确定的导致 PLOS 患儿移植后 1 年死亡率增加的独立危险因素有:先天性心脏病、术后透析以及术后再次心脏手术。详见表 4。

表 4 PLOS 患儿术后 1 年死亡率增加相关独立危险因素

项目	HR (95% CI)	P 值
主要诊断		
心肌病	1.0	
先天性心脏病	2.59 (1.26~5.33)	0.010
术后透析		
无	1.0	
有	3.05 (1.76~5.28)	<0.001
术后再次心脏手术		
无	1.0	
有	1.83 (1.08~3.11)	0.024

3 讨论

本研究发现发生 PLOS 的患儿心脏移植预后劣于非 PLOS 的患儿,尤其是移植后第一年,死亡率较

高。笔者进一步观察了 PLOS 患儿心脏移植后第 1 年的生存情况,发现术后前 6 个月生存率降低最为显著。而心脏移植后活过 1 年的 PLOS 患儿生存率随时间延长而下降的速度和非 PLOS 组儿童相似。儿童心脏移植术后 PLOS 的发生与病因、受体年龄、术前是否生命支持、术前血清白蛋白水平、术后感染、术后需要透析、术后再次心脏手术和术后卒中等因素显著相关,其中先天性心脏病、术后透析和术后再次心脏手术还是 PLOS 患儿术后 1 年死亡率增加的独立危险因素。

以往的报道表明,先天性心脏病患儿的心脏移植后的早期生存率显著低于因心肌病移植的患儿,但是 3 年生存率却高于心肌病患者(88% vs. 79%, $P < 0.05$),但是 10 年生存率两者又无显著性差异(70% vs. 68%, $P = NS$)^[9]。本研究显示先天性心脏病患儿的移植后发生 PLOS 的风险高于心肌病患者,且移植后 1 年生存率低于心肌病患者,该结果和既往的报道相一致。

有报道显示患儿状态差,如使用边缘性供心、术前需要生命支持、术后严重感染、术后肾功能衰竭需要透析治疗、再次心脏手术、脑血管病变等因素是导致儿童心脏移植后的生存率降低的危险因素^[2,9-10]。本研究的结论和以往的研究相符合,同时本研究还表明:先天性心脏病、术后透析和术后再次心脏手术不仅是儿童心脏移植后 1 年生存率减低的危险因素,也是移植后发生 PLOS 的独立相关因素。针对可干预的术后严重感染、移植后感染风险较高的患儿,需密切关注感染性临床表现及实验室检查指标,尽早发现并处理感染或许有助于降低术后 PLOS 的发生率。

本研究显示移植前因素——血清白蛋白水平 $< 32 \text{ g/L}$,是导致儿童心脏移植后 PLOS 的显著相关因素,但不是导致 1 年生存率减低的独立危险因素。对于这部分患儿术前补充人血白蛋白可能可以降低心脏移植术后的 PLOS 发生率,但仍需前瞻性研究分析对这一假设进行验证。

本研究显示心脏移植后发生 PLOS 的患儿 10 年生存率低于非 PLOS 的患儿。造成这种差异的原因是 PLOS 患儿移植后近 20% 的高 1 年死亡率,而非 PLOS 患者的 1 年死亡率不到 5%,进一步分析 PLOS 患儿心脏移植后第 1 年的生存情况,发现术后前 6 个月生存率降低最为显著,6 个月以后的生存率呈平稳的阶梯状下降。因此对于心脏移植后发生 PLOS 的患儿,移植后前 6 个月的术后治疗、管理及护理尤为重要。

本研究存在几个不足之处。首先,本研究为回

顾性研究,研究得到的结果及假设需要进一步前瞻性研究的证实。其次,器官移植数据库提供的部分因素缺失量较高,本研究涉及的因素如:登记-移植期间植入式除颤器、术后需要药物处理的感染、术后需要药物处理的高血压和术后再次心脏手术等因素缺失百分比较高,可能导致研究结果不准确。另外,术前心功能分级、平均肺动脉压及具体的生命支持方式等变量因缺失比例过高未能纳入本研究中,可能导致多因素分析对 PLOS 的发生及生存率的风险评估不全面。

总之,多个因素影响儿童心脏移植后 PLOS 的发生,进而可能导致移植预后不佳、医疗费用增加和医疗资源的消耗。本研究或许能为儿童心脏移植的术前评估、围手术期治疗及 PLOS 的预防提供参考。

参考文献:

- [1] Frandsen EL, Albers EL. Management of the sensitized pediatric heart transplant patient[J]. *Transl Pediatr*, 2019, 8(4): 302-313.
- [2] 李纯,黄洁,齐忠权. 国际儿童心脏移植现状[J]. *中国妇幼卫生杂志*, 2014, 5(2): 69-71.
- [3] Rossano JW, Kim JJ, Decker JA, et al. Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure-related hospitalizations in children in the united states: a population-based study[J]. *J Card Fail*, 2012, 18(6): 459-470.
- [4] Webber S, Zeevi A, Mason K, et al. Pediatric heart transplantation across a positive crossmatch: first year results from the CTOTC-04 multi-institutional study[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(9): 2148-2162.
- [5] Rostad CA, Wehrheim K, Kirklin JK, et al. Bacterial infections after pediatric heart transplantation: epidemiology, risk factors and outcomes[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2017, 36(9): 996-1003.
- [6] Goldfarb SB, Hayes DJr, Levvey BJ, et al. The international thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-first pediatric lung and heart-lung transplantation report-2018; focus theme: multiorgan transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37(10): 1196-1206.
- [7] 赵阳,李平,刘金平,等. 单中心儿童心脏移植的供心保护经验总结[J]. *中国体外循环杂志*, 2016, 14(3): 159-161.
- [8] Smith JO, Shiffman ML, Behnke M, et al. Incidence of prolonged length of stay after orthotopic liver transplantation and its influence on outcomes[J]. *Liver Transpl*, 2009, 15(3): 273-279.
- [9] Chambers DC, Yusef RD, Cherikh WS, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-fourth adult lung and heart-lung transplantation report-2017; focus theme: allograft ischemic time[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2017, 36(10): 1047-1059.
- [10] 李平,赵阳,董念国,等. 儿童心脏移植的体外循环管理[J]. *中国体外循环杂志*, 2015, 13(4): 219-222.

(收稿日期:2019-12-16)

(修订日期:2020-01-15)