

法洛四联症一期根治手术治疗的研究进展

童佩琪¹ 康凯² 孟维鑫¹ 谢宝栋¹

(1. 哈尔滨医科大学附属第一医院心外科, 黑龙江 哈尔滨 150001; 2. 哈尔滨医科大学附属第二医院心外科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

【摘要】 法洛四联症是最常见的先天性心脏病之一, 位居紫绀型先天性心脏病的首位。随着心脏外科诊疗技术的不断提高, 尽早采用外科手术纠正心脏畸形, 消除或减轻缺氧症状已成为业界共识。其中, 一期根治术因可显著地改善法洛四联症患儿的生活质量, 保护脏器功能和避免再次手术风险等优势, 逐渐成为外科治疗法洛四联症的焦点, 但关于一期根治术的时机选择、手术适应证的确定及并发症的避免等问题, 相关报道较少。现参考国内外近年来相关文献, 对一期根治术的手术指征、手术时机以及手术并发症的防治做一综述。

【关键词】 法洛四联症; 一期根治术; 手术指征; 并发症

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.11.018

One-stage Radical Surgery for Fallot Tetralogy

TONG Peiqi¹, KANG Kai², MENG Weixin¹, XIE Baodong¹

(1. Department of Cardiac Surgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China; 2. Department of Cardiac Surgery, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】 Tetralogy of Fallot (TOF) is one of the most common congenital heart diseases, ranking the first in patients with cyanotic congenital heart disease. With the improvement of cardiac surgery diagnosis and treatment technology, it has become a consensus to treat cardiac malformation as soon as possible to eliminate or reduce the symptoms of hypoxia. Specially, one-stage radical surgery attracts the wide attention for its advantage in improving life quality, protecting organ function, avoiding re-operation, etc. However, there are few reports about the timing of one-stage radical operation, the determination of operative indications and the avoidance of complications. Therefore, we try to find the answers to these questions by reviewing the relevant literature at home and abroad in recent years.

【Key words】 Tetralogy of Fallot; One-stage radical surgery; Indication; Complication

法洛四联症 (tetralogy of Fallot, TOF) 是最常见的紫绀型先天性心脏病, 由于心脏畸形所造成的特殊缺氧状态, 此类患儿的生长发育乃至生存都受到严重影响。TOF 患病率约为全部先天性心脏病的 12% ~ 14%, 为紫绀型先天性心脏病的 50% ~ 90%。未经外科干预, 约 25% 的患儿将于 1 岁内夭折, 70% 的患儿生存期不超过 10 岁^[1]。成人 TOF 患者具有特殊性, 其继发心脏病变严重, 机体长期处于缺氧状态, 体内形成丰富的侧支循环, 各脏器受到不同程度损害, 常伴随严重红细胞增多和蛋白尿等并发症。随着心脏外科诊疗技术的不断提高, 近年来越来越多学者主张尽早施行外科手术治疗。其中, 临床对 TOF 患者外科治疗的

标准术式为“一期根治术”。其具体外科操作主要包括室间隔缺损的修补及右心室流出道的疏通和加宽。对于右心室流出道梗阻问题现已开发出不同的手术技术, 如通过经心房或经心房经肺入路, 可最大程度地减少心室切开术的需要, 或尝试在不引起严重残留右心室流出道梗阻的情况下, 保持肺动脉瓣及瓣环功能, 或限制使用跨瓣环补片等多种方法被广泛采用^[2]。对于重建单瓣的材料包括最初的 Gor-Tex 血管片、自体或异源心包片以及其他生物材料或合成膜等。其中, 同种移植瓣膜或生物修复瓣膜是肺动脉瓣置换术 (pulmonary valve replacement, PVR) 的首选瓣膜^[3]。

对于一期根治术手术时机的选择及手术指征的把

基金项目: 国家自然科学基金 (81871501, 81770355); 黑龙江省自然科学基金 (H2018021, H2018037); 黑龙江省博士后科研启动基金

通信作者: 康凯, E-mail: kangkai1973@163.com

握,目前学术界尚未形成统一结论。一期根治术逐渐成为外科治疗 TOF 的焦点,对手术指征及时机的选择,目前国内外仍存在争议,且进行手术修复后,常伴随不同并发症。现参考国内外近年来相关文献,从以下几方面进行阐述:一期根治术的手术指征、手术时机以及手术并发症的防治,以期 TOF 患者的治疗提供更多理论及临床依据。

1 TOF 一期根治术的时机与指征选择

1.1 TOF 一期手术时机选择

由于 TOF 患者心脏畸形所造成的动静脉血混合,此类患者自出生就处于全身乏氧状态,从理论上讲,早期进行外科干预,减少或消除心脏畸形所造成的乏氧,无论对心脏本身,还是对身体的其他系统脏器都大有裨益^[4]。

关于外科手术方式的选择,传统观点认为,对于年龄过小和有临床症状的 TOF 患儿,可先行姑息性分流术缓解乏氧症状,依据肺动脉发育情况再行二期根治手术^[5]。而成人 TOF 患者其肺动脉发育尚可,有足够的左心室容积,认为可施行 TOF 一期根治术,且远期效果较好^[6]。

近年,随着外科手术及相关麻醉、体外循环和重症监护技术的不断成熟,无论患儿是否有症状出现,尽早对 TOF 患儿实施一期根治术已成为一种趋势。但具体治疗的时间窗该如何设定,不同的专家则见解不同。Loomba 等^[7]认为:6 个月以内的 TOF 患者,年龄小、体质弱、心肌细嫩、缝合易撕裂,且右心室腔较小,可操作空间非常有限,从而影响手术效果,此外也会增加患者机械通气的时间和并发症的发生率,故对无明显临床症状者不主张尽早干预。而 Ho 等^[8]认为早期手术可降低长期发病率,因此建议行早期根治。Martins 等^[9]综合术后死亡率、远期生理功能、围手术期和术后并发症、再次手术的需要以及死亡率等多方面因素考虑,认为最佳手术年龄是 3~6 个月。当然,目前更多的研究显示:TOF 一期根治的效果与年龄无关。Mimic 等^[10]的一项比较修复时年龄>6 个月和<6 个月的结果也显示,两组早期临床结果和再手术率无差别。

因此,对 TOF 的一期根治手术并无固定的时间表,各中心应依据患儿有无临床症状、合并畸形的复杂程度、相关兄弟科室的能力以及术者自身的经验水平进行综合考量,在最大限度保障患儿安全的基础上“尽早”实施手术。

1.2 TOF 一期手术指征的选择

当前,学术界普遍认为 TOF 能否实施一期根治术主要取决于患者肺血管发育情况及左心室容积的大小。McGoon 指数、Nakata 指数以及左心室舒张末期容

积指数是衡量上述指标最重要的三个客观参数^[11]。左心室舒张末期容积指数是指 TOF 患者左心室舒张末期的容积与体表面积的比值,当比值 $\geq 30 \text{ mL/m}^2$ 时,通常认为根治手术安全。McGoon 指数是 McGoon 等提出的用以评价肺血管发育情况的指标,可表示为左、右肺动脉近第一分支处的直径之和与膈肌水平降主动脉直径的比值,McGoon 比值正常值应 >2.0 ,当其值 >1.2 时可考虑行一期根治术。因该指标易受患者体型及不同病种的影响,Nakata 等又提出了 Nakata 指数的概念,即用左、右肺动脉第一分支处的截面积之和与体表面积的比值来反映肺动脉发育的情况并中和体型等因素的影响,正常值应 $\geq 330 \text{ mm}^2/\text{m}^2$,当其值 $\geq 150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ 时可行一期根治术。但从临床实践看,上述指标都存在一定的局限^[12]。因此,有专家提出了“改良 Nakata 指数”的概念,即用左、右肺动脉最狭窄处的截面积相加的和除以体表面积的比值,该指标通过心导管造影测量,被认为与肺血管容量有更好的相关性。但对 TOF 合并动脉导管未闭或存在大的侧支向一侧肺动脉供血造成单侧肺动脉扩张时,该指标的应用仍受限。

1.3 其他影响 TOF 一期手术的指标

除了上述指标外,TOF 患者拟行一期根治术前还有一些因素值得考量:(1) 大主-肺动脉侧支(major aortopulmonary collaterals, MAPCAs)情况:国内外研究已证实,TOF 患者 MAPCAs 的存在是增加其术后恶性事件的独立危险因素。对于肺血流由肺动脉和多支 MAPCAs 双重供血的或存在左、右肺动脉并由动脉导管未闭和多支 MAPCAs 双重供血的,可采用介入技术弹簧圈封堵;对于开口狭窄的侧支血管,狭窄部位距离侧支血管起源 0.5 cm 以内,呈丛状或蔓状的侧支血管改变,由肺动脉或动脉导管未闭和单支 MAPCAs 双重供血的,可在术中直接游离和结扎 MAPCAs;对于合并Ⅲ型或Ⅳ型肺动脉闭锁、直径 $>0.5 \text{ cm}$ 、与固有肺动脉无交通及重叠供血以及无狭窄或仅有局限性狭窄的 MAPCAs 需行单源化处理^[13-15]。近年来主张通过持续性动脉导管的导管支架置入术(Potts 分流术)和房间隔造口术治疗 MAPCAs,另外药物治疗也是一种选择,包括磷酸二酯酶 V 型抑制剂、内皮素拮抗剂和前列环素类似物等^[16]。(2) 在实施 TOF 根治术前应综合考虑患儿的体重、营养以及是否合并染色体异常或合并畸形:如冠状动脉畸形、先天性肺动脉瓣缺如、一侧肺动脉缺如和完全性房室间隔缺损等,并同时手术治疗。

2 TOF 一期根治术的常见并发症及其防治措施

虽然一期根治术对于 TOF 患者的治疗效果较好,极大地提高了患者的生存率,但根治术后可能会表现

出不同的并发症,影响手术预后及患者的生活质量^[17]。

因此,如何有效地防治 TOF 患者一期根治术后并发症,以改善手术预后及患者生活质量也十分重要。

2.1 肺动脉瓣反流

肺动脉瓣反流 (pulmonary regurgitation, PR) 是 TOF 根治术后最常见的远期并发症,有研究证实:TOF 根治术后 15 ~ 20 年的随访中,近 30% 的患者会发生中-重度反流,几乎所有患者都存在轻度反流^[2,18]。多数患者的 PR 在术后早期未引起明显损害,但随着时间进展,最终可引起右心室扩大及右心功能衰竭、恶性心律失常甚至猝死等不良后果^[19]。由于实施跨瓣环修补是导致 PR 公认的原因,有学者提出将 TOF 的治疗时间点提前,在婴儿期甚至新生儿期就完成保留肺动脉瓣环的右心室流出道疏通,许多患儿的肺动脉甚至瓣环可在术后获得一定程度的发育而避免跨瓣补片的加宽^[20]。但对于肺动脉瓣环狭窄严重或已错过婴幼儿期的 TOF 患者,实施跨瓣环修补不可避免。目前,一个通行的做法是行跨瓣环修补时在肺动脉瓣环水平做一个单瓣以重建肺动脉瓣,但随访显示中、远期同样不可避免地出现退化而造成 PR,且存在社会伦理问题或有人畜共患病的风险。近期一项报道显示:一种具有非合成和非免疫原性表面的组织工程瓣膜有作为终生置换瓣膜的潜力,且在目前评估动物和人类组织工程瓣膜的研究中具有满意的早期结果^[21]。构建理论上具有全部生物活性,可从结构到功能完全替代自体瓣膜的组织工程心脏瓣膜,是解决上述困境的希望所在。

2.2 心力衰竭

TOF 患者术后早期出现的心力衰竭(心衰)多与手术相关,因此加强术中心肌保护,轻柔操作,提高手术技巧,确切纠治心内畸形以及加强围术期监护支持是预防术后急性心衰的有效手段。导致 TOF 术后远期心衰的最主要原因是由于右心室流出道跨瓣补片导致的 PR。PR 使得 TOF 术后右心室容量长期超负荷,其发展必然导致右心室扩张和右心功能不全,这已被国内外多项研究证实。

对于心衰特定的生物标志物的检测可利于早期治疗和靶向治疗。最近,有研究表明,左心衰竭患者的 microRNA 水平随心衰的进展而下降^[22-24]。Abu-Halima 等^[25]分析了 TOF 术后患者中的 microRNA 表达谱,结果显示有症状的右心衰竭的 TOF 患者的 miR-421、miR-1233-3p 和 miR-625-5p 的表达水平低于无症状的 TOF 患者。此外,Baggen 等^[26]进行回顾性研究表明,通过心肌延迟强化成像检查到 TOF 患者术后右

心室心肌纤维化与收缩功能障碍和不良的临床预后有关,但这种方法不能识别弥漫性间质性心肌改变。克服这一障碍的新概念是通过心脏超声计算细胞外体积分数。Hanneman 等^[27]证实,TOF 术后患者的右心室细胞外体积分数升高与不良心脏事件(如心脏骤停和心衰等)的较高风险相关。总之,现发现的新技术,如 microRNA 的检测、延迟强化成像、对细胞外体积分数的测量,都将成为早期检测心衰及其并发症的有用工具^[28]。

2.3 心律失常

心律失常可发生于 TOF 根治术后 24 h 内,其中房性心动过速、室性心动过速和完全性房室传导阻滞是最常见的类型,并发的各种恶性心律失常导致的心搏骤停也是导致 TOF 术后患者死亡的最主要原因之一,这可能与患者内环境紊乱、术中操作损伤及术后心功能不全相关^[29]。相较而言,成人 TOF 患者由于长期右心室超负荷和缺氧,继发的右心室心肌肥厚、心肌纤维化、高血红蛋白血症、血栓栓塞、感染、侧支循环形成、三尖瓣关闭不全和肾功能不全等原因,更易出现恶性心律失常。因此对成人 TOF 患者,除了确切消除畸形,加强心肌保护外,更应对其发生恶性心律失常的可能性进行个体化评估。对于合并三尖瓣和肺动脉瓣重度反流的患者,同期行三尖瓣和肺动脉瓣置换或可降低术后恶性心律失常的发生率,而对心律失常患者应适时安装可植入除颤器^[30]。

2.4 急性肾损伤

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是目前 TOF 术后常见的早期并发症之一。高婕等^[31]对一组 908 例 TOF 术后患儿采用 RIFLE 标准进行分级诊断,发现 AKI 的发生率为 14%。而潘沅等^[32]采用 AKI 标准统计的另一组结果为 33.1%。综合来看,导致 TOF 患者术后 AKI 高发率既有疾病本身原因,也有手术原因:TOF 患者通常年龄较小,体重低,发育差,肾组织发育不成熟,还受到长期乏氧的影响,本身就存在着发生 AKI 的易患因素;并且在手术和体外循环过程中,存在着低灌注、缺血再灌注损伤、术后的低心排量综合征和炎症反应综合征等都会诱发并加重 AKI^[33]。此外,部分学者近期的一些新的研究发现值得关注。如潘沅等^[32]提出,中国 TOF 术后 AKI 的发生与患者年龄呈正相关,这可能与中国 TOF 患者整体手术年龄偏晚,重要脏器经历的低氧血症时间较长有关,术中输注红细胞或新鲜冰冻血浆也会增大 AKI 的发生率。因此,笔者认为,改良手术和体外循环方式,缩短手术时间,提高术中组织灌注以及减少围术期红细胞和血浆的使用,可最大限度地降低 TOF 患儿术后 AKI 的发生。

另外,一些相关的生物标志物也有助于早期判断心脏术后 AKI 的发生,中性粒细胞明胶酶相关的脂蛋白、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 和肝脂肪酸结合蛋白被认为是发生 AKI 时最早出现的 3 种敏感的生物标志物,可在 AKI 发生后 2~4 h 增加^[33]。

3 总结与展望

TOF 是常见的先天性心脏病之一,目前随着对该病整体认识及相关技术的不断提高,术后的死亡率和并发症发生率已较前明显下降。本文结合国内外近年来相关研究,对 TOF 患者一期根治术的时间选择、手术指征以及术后并发症的预防做了详尽阐述,但目前国内外对上述许多问题仍无定论,还需继续努力进行相关研究,为 TOF 患者的治疗提供更多理论及临床依据。

参考文献

- [1] Kouchoukos NT, Doty DB, Kirklin/Barratt-Boyes (eds) cardiac surgery, 3rd ed [M]. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003: 946-973.
- [2] van der Ven JPG, van den Bosch E, Bogers AJCC, et al. Current outcomes and treatment of tetralogy of Fallot [J]. *F1000Res*, 2019, 8: F1000 Faculty Rev-1530.
- [3] Meijer FMM, Kies P, Jongbloed MRM, et al. Excellent durability of homografts in pulmonary position analysed in a predefined adult group with tetralogy of Fallot [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019, 28(2): 279-283.
- [4] Bigdelian H, Sedighi M. Repair of tetralogy of Fallot in infancy via the atrioventricular approach [J]. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 49(1): 9-14.
- [5] Amirghofran AA, Badr J, Jannati M. Investigation of associated factors with post-operative outcomes in patients undergoing tetralogy of Fallot correction [J]. *BMC Surg*, 2018, 18(1): 17.
- [6] 周丹, 陶凉, 周宏. 成人法洛四联症根治术 135 例临床分析 [J]. *中国医药指南*, 2017, 15(21): 61-62.
- [7] Loomba RS, Buelow MW, Woods RK. Complete repair of tetralogy of Fallot in the neonatal versus non-neonatal period: a meta-analysis [J]. *Pediatr Cardiol*, 2017, 38(5): 893-901.
- [8] Ho AB, Bharucha T, Jones E, et al. Primary surgical repair of tetralogy of Fallot at under three months of age [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2018, 26(7): 529-534.
- [9] Martins IF, Doles IC, Bravo-Valenzuela NJM, et al. When is the best time for corrective surgery in patients with tetralogy of Fallot between 0 and 12 months of age? [J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2018, 33(5): 505-510.
- [10] Mimic B, Brown KL, Oswal N, et al. Neither age at repair nor previous palliation affects outcome in tetralogy of Fallot repair [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 45(1): 92-98.
- [11] Mulder TJ, Pyles LA, Stolfi A, et al. A multicenter analysis of the choice of initial surgical procedure in tetralogy of Fallot [J]. *Pediatr Cardiol*, 2002, 23(6): 580-586.
- [12] 张本, 许炜, 张卫达, 等. 142 例婴儿法洛四联症的外科治疗: 附 5 年随访资料 [J]. *第二军医大学学报*, 2017, 38(1): 119-123.
- [13] 张海宏, 曾智. 体肺动脉侧支栓塞在法洛四联症治疗中的作用 [J]. *华西医学*, 2015, 30(1): 168-170.
- [14] Wise-Faberowski L, Irvin M, Quinonez ZA, et al. Transfusion outcomes in patients undergoing unifocalization and repair of tetralogy of Fallot with major aortopulmonary collaterals [J]. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2020, 11(2): 159-165.
- [15] 王轲, 杨斌, 周志明, 等. PA-VSD 合并 MAPCAs 的外科治疗 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(3): 507-508, 510.
- [16] Dimopoulos K, Diller GP, Opatowsky AR, et al. Definition and management of segmental pulmonary hypertension [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(14): e008587.
- [17] Druzewska N, Podolec P, Skubera M, et al. Long-term follow-up in adults after tetralogy of Fallot repair [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2018, 16(1): 28.
- [18] Mouws EMJP, de Groot NMS, van de Woestijne PC, et al. Tetralogy of Fallot in the current era [J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 31(3): 496-504.
- [19] Tatewaki H, Shiose A. Pulmonary valve replacement after repaired tetralogy of Fallot [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 66(9): 509-515.
- [20] Parry AJ, McElhinney DB, Kung GC, et al. Elective primary repair of acyanotic tetralogy of Fallot in early infancy: overall outcome and impact on the pulmonary valve [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(7): 2279-2283.
- [21] Motta SE, Lintas V, Fioretti ES, et al. Off-the-shelf tissue engineered heart valves for in situ regeneration: current state, challenges and future directions [J]. *Expert Rev Med Devices*, 2018, 15(1): 35-45.
- [22] Vegter EL, van der Meer P, de Windt LJ, et al. MicroRNAs in heart failure: from biomarker to target for therapy [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(5): 457-468.
- [23] Wang H, Cai J. The role of microRNAs in heart failure [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(8): 2019-2030.
- [24] Lai CTM, Ng EKO, Chow PC, et al. Circulating microRNA in patients with repaired tetralogy of Fallot [J]. *Eur J Clin Invest*, 2017, 47(8): 574-582.
- [25] Abu-Halima M, Meese E, Keller A, et al. Analysis of circulating microRNAs in patients with repaired tetralogy of Fallot with and without heart failure [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 156.
- [26] Baggen VJM, Schut AW, Cuypers JAAE, et al. Prognostic value of left atrial size and function in adults with tetralogy of Fallot [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 236: 125-131.
- [27] Hanneman K, Crean AM, Wintersperger BJ, et al. The relationship between cardiovascular magnetic resonance imaging measurement of extracellular volume fraction and clinical outcomes in adults with repaired tetralogy of Fallot [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018, 19(7): 777-784.
- [28] Mueller AS, McDonald DM, Singh HS, et al. Heart failure in adult congenital heart disease: tetralogy of Fallot [J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(4): 583-598.
- [29] 曹永科, 曹勇, 胡棟, 等. 法洛四联症根治术后低心排量综合征患者的临床分析 [J]. *岭南心血管病杂志*, 2019, 25(5): 543-546.
- [30] Shade JK, Cartoski MJ, Nikolov P, et al. Ventricular arrhythmia risk prediction in repaired tetralogy of Fallot using personalized computational cardiac models [J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(3): 408-414.
- [31] 高婕, 崔海丽, 孙超, 等. 小儿法洛四联症矫治术后急性肾损伤危险因素分析 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2019, 40(20): 2537-2540.
- [32] 潘沱, 王旭. 法洛四联症根治术后急性肾损伤的危险因素分析 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2017, 24(7): 495-500.
- [33] Yuan SM. Acute kidney injury after pediatric cardiac surgery [J]. *Pediatr Neonatol*, 2019, 60(1): 3-11.

收稿日期: 2020-04-24