

婴幼儿主动脉缩窄术后再狭窄的诊疗进展

左鹏程 莫绪明

(南京医科大学附属儿童医院, 江苏 南京 210000)

【摘要】再狭窄是婴幼儿主动脉缩窄术后最常见的并发症之一。目前对于主动脉缩窄,发病机制仍不明确,尽管已报道了许多外科手术和介入治疗的策略,但对于婴幼儿主动脉缩窄,最佳的治疗方式仍需探讨。目前主动脉缩窄可得到缓解,但再狭窄作为常见并发症,仍是威胁患者预期寿命的重要因素。现对婴幼儿主动脉缩窄术后再狭窄的现状、诊断、危险因素和治疗进行综述,为临床预防和治疗术后再狭窄提供参考。

【关键词】主动脉缩窄;再狭窄;手术;介入治疗

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.03.006

Diagnosis and Treatment of Restenosis after Aortic Coarctation in Infants

ZUO Pengcheng, MO Xuming

(Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu, China)

【Abstract】Restenosis is one of the most common complications after aortic coarctation in infants. At present, the pathogenesis of aortic coarctation is still unclear. Although many surgical procedures and interventional therapies have been reported. The best choice for aortic coarctation among infants still needs to be explored. Nowadays, coarctation of the aorta can be relieved, but restenosis, as a common complication, is still an important factor threatening the life expectancy of patients. This article reviews the current status, diagnosis, risk factors and treatment of restenosis after aortic coarctation in infants, and provides references for prevention and treatment of restenosis.

【Key words】Aortic coarctation; Restenosis; Operation; Interventional therapy

主动脉缩窄(coarctation of aorta, CoA)是一种常见的先天性心脏病,约占先天性心脏病的5%~8%,发病率约为活产婴儿的4/10 000,男女比例为1.27:1.7^[1]。好发部位是左锁骨下动脉起始部和动脉导管连接处之间。CoA的发病机制目前并不明确,较常见的观点包括:胚胎发育异常、血流动力学及动脉导管发育异常。

CoA的自然预后不良,当动脉导管闭合后,严重的CoA会发生主动脉阻塞,导致下半身灌注不足、肾功能不全和代谢性酸中毒,约5%的患儿在出生后数周内死亡,10%的患儿会在1~6个月发生心力衰竭,自然病程下CoA患者的平均死亡年龄约为34岁^[2]。Crafoord于1944年首次成功修复了CoA,开创了CoA矫治术的纪元。早期手术可降低心力衰竭和肺炎等严重并发症的发生率,并且吻合部位具有更好的生长潜能,因此在婴幼儿期治疗CoA是合理的。传统上,手

术修复是治疗CoA的主要手段,尽管近年来血管内介入技术的进步为矫治CoA提供了更多的选择,但术后再狭窄作为重要的并发症之一,仍在威胁患儿的生命,因此术后定期进行血压检测、超声心动图、CT或磁共振成像显得十分重要。CoA术后再狭窄的定义目前尚缺乏统一的标准,但多数学者认为术后再狭窄指在平静状态下缩窄处压力阶差>20 mm Hg(1 mm Hg=0.133 3 kPa),或狭窄处主动脉直径<正常值的50%;或缩窄处主动脉直径与膈肌平面主动脉直径的比值<0.9作为诊断依据^[3]。现重点讨论婴幼儿CoA术后再狭窄的诊断、危险因素和治疗,对提高患儿的远期生存率和改善预后具有重要意义。

1 CoA术后再狭窄的诊断

CoA术后再狭窄的诊断主要包括临床症状和辅助检查等。再狭窄的诊断不应只根据狭窄处压力梯度,因为丰富的侧支循环可能会掩盖狭窄的严重程度。这些患儿可能伴有持续性顽固性高血压、头痛和下肢跛

基金项目:国家自然科学基金(81970265)

通信作者:莫绪明, E-mail: mohsuming15@njmu.edu.cn

行等症状。主要的辅助检查包括血压监测、超声心动图、CT、磁共振成像和心导管造影等。

1.1 血压监测在再狭窄中的应用

测量静息状态时上下肢血压差是较简单的监测方法。研究发现出院时的上下肢压差可作为预测再狭窄的指标,压差 >13 mm Hg 的患儿值得更多的关注^[4]。除上下肢压差外,对于术后存在高血压的患儿,还应进行其他辅助检查,以明确有无再狭窄。

1.2 超声心动图在再狭窄中的应用

超声心动图是目前临床随访 CoA 最常见的方法,不仅可无创和无辐射地测量缩窄处的压力梯度,还可实时和动态地显示心内的瓣膜活动和血流情况^[5],但超声心动图对测量再狭窄段的长度及评估侧支循环的效果欠佳。同时,通过超声心动图计算主动脉弓 Z 值可评价主动脉弓的通畅程度^[6],直观地反映主动脉弓的发育状况。通过 Z 值可筛选出术后再狭窄风险较高的患儿,为随访提供指导。基于目前最大的数据库儿科心脏网络发布的 Z 值,婴幼儿术后 $Z \leq -2.8$ 值得密切随访^[7]。

1.3 计算机体层成像血管造影在再狭窄中的应用

计算机体层成像血管造影可清晰地观察侧支血管情况和主动脉的通畅程度。计算机体层成像血管造影检查的主要缺点是辐射剂量较大,术后重复检查的累计辐射对于儿童可能有害。另一个需考虑的问题是造影剂过敏和造影剂对肾功能的损伤,检查前对肾功能不全的患儿适当补充水份,可能有利于降低肾病风险^[8]。

1.4 磁共振成像在再狭窄中的应用

磁共振成像具有安全、无辐射和无需造影剂等优点,并同时兼具较高的敏感性和特异性,可从整体上观察主动脉再狭窄的位置、程度以及侧支循环建立的情况^[9]。目前磁共振血管成像已广泛应用于术后患者评估 CoA^[4]。但磁共振血管成像费用高,检查时间较长,需屏气配合,易受心率、伪影和扫描时间等影响,因此磁共振血管成像在婴幼儿中的应用仍受限。

1.5 心导管造影在再狭窄中的应用

以往心导管造影作为评估 CoA 的金标准,可提供主动脉结构的高分辨率图像。心导管造影还可准确地评估侧支循环,但因其有创性和辐射,很少在随访中使用,更多的作为一种治疗手段^[10]。

2 CoA 术后再狭窄的主要因素

2.1 手术年龄和体重

较小的手术年龄和较低的体重可能与术后再狭窄有关。Mery 等^[11]比较了年龄 <1 月($n=143$)和 1~12 个月($n=122$)接受 CoA 修复手术的患儿,发现小年龄

组有较高的术后再干预率,Lehnert 等^[12]的研究发现了相似的结果。低体重和小年龄对研究结果具有相似的影响,一项大规模临床研究认为体重 <4.4 kg 是术后再狭窄的危险因素^[7]。这些研究显示出在患儿条件允许的情况下,适当延迟手术时间有利于降低术后再狭窄的风险,原因可能与随着患儿的生长发育,术中更容易确定 CoA 位置有关。

2.2 主动脉解剖异常

儿童处于生长发育阶段,主动脉弓发育呈动态变化,主动脉弓发育不良是 CoA 术后再狭窄的重要危险因素。主动脉弓发育不良带来的小横弓和较小的狭窄处直径会影响手术中对缩窄段的扩大,进而引起术后再狭窄。有学者量化了这种影响,认为主动脉弓横向每增加 1 mm,术后再狭窄的风险降低 43%^[13]。另有学者认为升主动脉的大小是术后再狭窄的独立危险因素,随访显示术后发生再狭窄的患儿拥有更小的升主动脉直径,较小的升主动脉会阻碍吻合处的血流,减少的血流可能会影响吻合口的正常愈合,最终导致再狭窄^[4]。

2.3 合并畸形

对于接受球囊扩张术的患儿,动脉导管未闭是再狭窄的高危因素^[14]。此外,迷走右锁骨下动脉可能也是术后再狭窄的危险因素,因其通常意味着胸主动脉下降的异常,进而影响术中的吻合。除迷走右锁骨下动脉外,左颈总动脉开口位置异常可能导致主动脉弓长度的缩短,这样患儿的再狭窄风险会显著增加^[15]。合并室间隔缺损等心内畸形与术后再狭窄的关系尚无定论,但由于个体的差异性以及采用了不同的手术策略,很难确定心内畸形与再狭窄的直接关联^[7]。

2.4 手术入径

侧开胸与正中开胸并无绝对的标准,合并心内畸形和主动脉弓发育不良是重要的考虑因素。对于不合并心内畸形的 CoA,研究表明通过侧开胸进行手术,术后再干预率较低^[11,16]。但这可能与外科医生的选择有关,侧开胸患儿中合并更少的主动脉弓发育不良,并且绝大部分侧开胸可避免深低温体外循环带来的影响。

2.5 手术方法

手术方式需综合考虑患儿的年龄、解剖结构及合并畸形等多种因素,因此目前 CoA 的最佳手术策略仍存在争议。手术方法是术后再狭窄的重要影响因素,手术方法的改进是围绕着降低术后再狭窄率来进行。Crafoord 在 70 余年前率先采用狭窄段切除+端端吻合术治疗 CoA,然而该术式因术中不能彻底切除导管组

织等原因,术后的再狭窄率 $>50\%$,目前已较少使用。之后有学者提出了扩大端端吻合术,然而该术式在吻合过程中需对主动脉弓和降主动脉进行牵拉,并形成环形吻合口。术中形成的环形吻合口,以及吻合口附近的张力过高,是发生术后再狭窄的诱因^[17]。此外,扩大端端吻合术无法对主动脉弓横部近端的缩窄进行有效的扩大。研究证实残留的主动脉弓横部近端狭窄组织是术后再狭窄重要的影响因素^[18]。随后,Karl 在 1992 年首次进行了端侧吻合术,与扩大端端吻合术相比,端侧吻合术可将发育不良的远端弓和侵犯导管组织与吻合部位完全隔离。即使在新生儿进行修复,该技术也可有效地预防再狭窄^[19]。

Vosschulte 于 1961 年首次采用人工补片成形术修复了 CoA。补片成形术是将主动脉狭窄段行纵形切开,剔除导管组织,利用补片进行扩大吻合。补片主要分为人工补片和自体补片,其中人工补片不具备正常血管的弹性并且相对薄弱,即便是扩张性相对良好的聚四氟乙烯补片,但术后的再狭窄率仍达 25%,因此婴幼儿应避免应用此类材料^[20]。目前常用的自体补片有肺动脉、锁骨下动脉及心包补片等,与人工补片相比,自体补片具有良好的生物活性和生长潜能,再缩窄可能性相对较低。

Singer 等在 1982 年首次报道了 CoA 的新生儿接受了球囊成形术。球囊成形术是利用球囊导管对阻塞段进行扩张,撕裂动脉内膜来治疗 CoA。对于婴幼儿患者,短期效果满意,但长期效果不佳。Dijkema 等^[21]随访 10 年后发现,球囊成形术治疗儿童 CoA 术后再狭窄的发生率是外科手术的 3 倍。最近的 meta 分析结果显示与球囊扩张术相比,外科手术治疗后再狭窄的发生率明显降低($OR\ 0.43, 95\% CI\ 0.30\sim0.63, P<0.000\ 1$)^[22]。研究显示球囊成形术后再次狭窄的可能原因有:新内膜的增生、导管插入区域的主动脉内膜纤维化以及术后残余导管组织^[23]。目前对婴幼儿患者使用球囊成形术仍存争议,球囊成形术更多的作为姑息性手术方式,特别是对于出现肺部感染、肺高压危象和心功能不全的重症患儿,这类患儿无法承受一期矫治术,球囊成形术可为远期矫治手术创造机会。

血管内支架治疗 CoA 于 1991 年被首次报道,支架置入术是利用血管内支架扩张缩窄处动脉的直径,支架还可提供支撑,与球囊治疗相比有明显的优势。由于需较大的鞘管导致的股动脉损伤以及婴幼儿生长发育带来的反复干预,支架置入术在婴幼儿患者中使用仍存在问题。目前临床应用的可扩张的覆膜支架,具有随生长而扩大的特点,研究显示其在缓解狭窄方

面有良好的表现,可在婴儿成长最快速的阶段成功扩张^[24]。另有文献报道在再狭窄患儿中使用药物洗脱支架,可减少内膜增生,避免术后短期再狭窄^[25]。尽管研究显示婴幼儿血管内支架置入积极的短期效果,但缺乏长期的随访数据,需进一步的随访观察。

3 CoA 术后再狭窄的处理进展

对于婴幼儿术后的再狭窄,可考虑血管内途径或开放手术。由于有不同的选择,因此确定再狭窄的最佳治疗策略可能会很复杂。

3.1 介入治疗

根据美国心脏协会指南,球囊成形术通常是婴幼儿再狭窄的首选干预措施^[26]。在再干预中,相对于外科手术,介入治疗创伤性小,术后并发症发生率低。球囊成形术用于治疗婴幼儿时期的再狭窄,可避免婴幼儿期的再次手术,待发育到接近成人的主动脉尺寸再进行彻底干预。Lefort 等^[6]回顾性研究了 20 例在 1 岁前因再狭窄行球囊成形术的患儿,取得了良好的手术效果,但仍有 8 例患儿需二次再干预,他认为这可能与较小的球囊尺寸导致的术中主动脉扩张不充分有关。即使术后反复的再狭窄,只要主动脉弓病变类型不复杂,球囊成形术依然可进行有效干预。但球囊成形术对长段型再狭窄、主动脉弓迂曲严重的再狭窄或复杂的弓形梗阻的效果并不令人满意。此外,过大的球囊在扩张狭窄段时可能会导致严重的并发症,因此支架置入术是相对安全的手术方式。

支架置入术是术后再狭窄的合理治疗方法,已在成人和青少年中得到很好的验证^[27]。对于术后再狭窄,支架置入术的并发症明显减少^[28]。然而,支架置入术在再狭窄中也存在随着患儿的生长发育,需再一次手术更换支架等问题。有研究随访了再次接受支架置入术的患儿,随访(5 ± 4)年后,有 3% 的患儿需接受第三次手术^[29]。因此生物降解支架、生长支架或可扩张支架是目前研究的重点。

3.2 手术治疗

针对再狭窄的二次手术会提高死亡风险^[30],开放手术仍是复杂情况下再狭窄的唯一选择,例如主动脉弓发育不良、异常血管或其他不适合介入治疗的解剖畸形。与介入治疗相比,外科手术更有效,并且再狭窄的发生率更低。但第一次手术的粘连通常会加重二次手术时围手术期并发症,包括出血、与肺相关的并发症如气胸和胸腔积液以及胸导管或食管损伤^[2]。Brown 等^[31]评估了 CoA 修复后再干预的效果,共纳入 130 例患者,95 例患者接受了手术,35 例患者接受了介入治疗,手术组术后 5 年中避免二次手术的比例为 96%,介入组为 72% ($P<0.001$),显示出手术治疗的优点。

致密的瘢痕组织、解剖异常或合并假性动脉瘤会使再干预时的主动脉重建变得困难,此时可考虑采用旁路分流手术,利用旁路改变血流从主动脉近端到远端,绕过再狭窄的部位^[32]。该技术在婴幼儿中取得了良好的短期效果,但考虑到儿童的生长发育,需进一步的研究。

4 总结

自 70 余年前 Crafoord 首次应用外科手术治疗 CoA 以来,随着技术的进步,即使对于新生儿患者,也可做到较低的死亡率和复发率。球囊成形术以及随后的血管内支架置入扩大了治疗方法的选择范围,并为患者提供了创伤较小的手术方法。尽管如此,目前的治疗策略仍无法完全避免术后再狭窄,需综合考虑以选择最佳的干预措施。

参考文献

- [1] No author listed. Correction: diagnosis, imaging and clinical management of aortic coarctation[J]. *Heart*, 2019, 105(14):e6.
- [2] Agasthi P, Pujari SH, Tseng A, et al. Management of adults with coarctation of aorta[J]. *World J Cardiol*, 2020, 12(5):167-191.
- [3] Tsang V, Haapanen H, Neijenhuis R. Aortic coarctation/arch hypoplasia repair: how small is too small[J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, 2019, 22:10-13.
- [4] Kumar TK, Zurakowski D, Sharma R, et al. Prediction of recurrent coarctation by early postoperative blood pressure gradient[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142(5):1130-1136, 1136. e1.
- [5] Goudar SP, Shah SS, Shirali GS. Echocardiography of coarctation of the aorta, aortic arch hypoplasia, and arch interruption: strategies for evaluation of the aortic arch[J]. *Cardiol Young*, 2016, 26(8):1553-1562.
- [6] Lefort B, Lachaud M, El Arid JM, et al. Immediate and midterm results of balloon angioplasty for recurrent aortic coarctation in children aged <1 year[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2018, 111(3):172-179.
- [7] Weismann CG, Grell BS, Odermarsky M, et al. Echocardiographic predictors of recoarctation following surgical repair—a Swedish national study[J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, Jun 30. S0003-4975(20)31030-4. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.05.062. Online ahead of print.
- [8] Ul Haq MF, Yip CS, Arora P. The conundrum of contrast-induced acute kidney injury[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(4):1721-1727.
- [9] Ralovich K, Itu L, Vitanovski D, et al. Noninvasive hemodynamic assessment, treatment outcome prediction and follow-up of aortic coarctation from MR imaging[J]. *Med Phys*, 2015, 42(5):2143-2156.
- [10] Karaosmanoglu AD, Khawaja RD, Onur MR, et al. CT and MRI of aortic coarctation: pre- and postsurgical findings[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 204(3):W224-W233.
- [11] Mery CM, Guzmán-pruned FA, Trost JG Jr, et al. Contemporary results of aortic coarctation repair through left thoracotomy[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 100(3):1039-1046.
- [12] Lehnert A, Villemain O, Gaudin R, et al. Risk factors of mortality and recoarctation after coarctation repair in infancy[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019, 29(3):469-475.
- [13] Dias MQ, Barros A, Leite-moreira A, et al. Risk factors for recoarctation and mortality in infants submitted to aortic coarctation repair: a systematic review[J]. *Pediatr Cardiol*, 2020, 41(3):561-575.
- [14] Zhang H, Ye M, Chen G, et al. A comparison of balloon angioplasty of native coarctation versus surgical repair for short segment coarctation associated with ventricular septal defect—a single-center retrospective review of 92 cases[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(8):2046-2052.
- [15] Turek JW, Conway BD, Cavanaugh NB, et al. Bovine arch anatomy influences recoarctation rates in the era of the extended end-to-end anastomosis[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 155(3):1178-1183.
- [16] Gropler MRF, Marino BS, Carr MR, et al. Long-term outcomes of coarctation repair through left thoracotomy[J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 107(1):157-164.
- [17] Ma ZL, Yan J, Li SJ, et al. Coarctation of the aorta with aortic arch hypoplasia: midterm outcomes of aortic arch reconstruction with autologous pulmonary artery patch[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(23):2802-2807.
- [18] Liu JY, Kowalski R, Jones B, et al. Moderately hypoplastic arches: do they reliably grow into adulthood after conventional coarctation repair? [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010, 10(4):582-586.
- [19] Dharmapuram AK, Ramadoss N, Verma S, et al. Early outcomes of modification of end to side repair of coarctation of aorta with arch hypoplasia in neonates and infants[J]. *Ann Pediatr Cardiol*, 2018, 11(3):267-274.
- [20] Arfi AM, Galal MO, Kouatli A, et al. Stent angioplasty for critical native aortic coarctation in three infants: up to 15-year follow-up without surgical intervention and review of the literature[J]. *Pediatr Cardiol*, 2018, 39(8):1501-1513.
- [21] Dijkema EJ, Sieswerda GT, Takken T, et al. Long-term results of balloon angioplasty for native coarctation of the aorta in childhood in comparison with surgery[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 53(1):262-268.
- [22] Wu Y, Jin X, Kuang H, et al. Is balloon angioplasty superior to surgery in the treatment of paediatric native coarctation of the aorta: a systematic review and meta-analysis[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019, 28(2):291-300.
- [23] Atalay A, Pac A, Avei T, et al. Histopathological evaluation of aortic coarctation after conventional balloon angioplasty in neonates[J]. *Cardiol Young*, 2018, 28(5):683-687.
- [24] Zartner PA, Neudorf U, Bierbach B, et al. First follow-up of a breakable stent for implantation in infants dedicated for a life-long stay[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 91(6):1119-1124.
- [25] Zifia A, Mylonas KS, Halapas A. Recurrent coarctation in Williams syndrome: novel approach of drug-eluting stent implantation[J]. *Cardiol Young*, 2020, 30(2):294-297.
- [26] Feltes TF, Bacha E, Beekman 3rd RH, et al. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2011, 123(22):2607-2652.
- [27] Saxena A. Recurrent coarctation: interventional techniques and results[J]. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2015, 6(2):257-265.
- [28] Sulik S, Fiszer R, Scalone G, et al. Immediate and long-term outcomes of native aortic coarctation and postsurgical aortic recoarctation treated with stent implantation: a single-center experience[J]. *Pol Arch Internl Med*, 2017, 127(7-8):498-505.
- [29] Pan M, Ojeda S, Hidalgo F, et al. Percutaneous reintervention on aortic coarctation stenting[J]. *EuroIntervention*, 2020, 15(16):1464-1470.
- [30] Gendera K, Ewert P, Tanase D, et al. Balloon-expandable stents for recoarctation of the aorta in small children. Two centre experience[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 263:34-39.
- [31] Brown ML, Burkhart HM, Connolly HM, et al. Late outcomes of reintervention on the descending aorta after repair of aortic coarctation[J]. *Circulation*, 2010, 122(11 suppl):S81-S84.
- [32] Delmo Walter EM, Javier MFD, Hetzer R. Extra-anatomical bypass in complex and recurrent aortic coarctation and hypoplastic arch[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2017, 25(3):400-406.

收稿日期:2020-07-27