

• 论著 • 获得性心脏病 •

# 非体外循环下冠状动脉旁路移植术后新发心房颤动的危险因素分析



郑思强, 刘志刚, 刘晓程

国医学科学院 北京协和医学院 泰达国际心血管病医院 心脏外科 (天津 300457)

**【摘要】** 目的 探讨非体外循环下冠状动脉旁路移植 (off-pump coronary artery bypass grafting, OPCAB) 术后新发心房颤动 (new-onset post-operative atrial fibrillation, POAF) 的危险因素。方法 回顾性分析泰达国际心血管病医院心脏外科 2016 年 1 月至 2018 年 1 月行单纯 OPCAB 的 583 例患者的临床资料。根据术后是否发生 POAF 而分为 POAF 组和非 POAF 组。对两组患者围术期的临床参数分别进行单因素分析。而后, 将单因素分析中具有统计学意义的因素纳入多因素 logistics 回归分析, 以确定其是否为 POAF 的独立危险因素。结果 共有 158 例发生了 POAF, 发生率为 27.1%。单因素分析结果显示, 年龄  $\geq 65$  岁 ( $P=0.012$ )、既往有慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 病史 ( $P=0.028$ )、左房内径 (LAD)  $\geq 38$  mm ( $P=0.016$ ) 及中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR) ( $P=0.002$ ) 与 POAF 相关。logistic 多因素回归分析显示, 年龄  $\geq 65$  岁 ( $OR=0.717$ ,  $P=0.006$ )、LAD  $\geq 38$  mm ( $OR=1.562$ ,  $P=0.023$ ) 及较高的 NLR ( $OR=1.215$ ,  $P=0.022$ ) 是 POAF 的独立危险因素, 而既往有 COPD 病史 ( $OR=2.489$ ,  $P=0.326$ ) 无统计学意义。结论 在 OPCAB 的患者中, 高龄 (年龄  $\geq 65$  岁)、LAD 扩大 ( $\geq 38$  mm) 及较高的 NLR 水平是 POAF 的独立危险因素。

**【关键词】** 冠状动脉旁路移植术; 心房颤动; 危险因素

## Risk factors of new-onset post-operative atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass graft surgery

ZHENG Siqiang, LIU Zhigang, LIU Xiaocheng

Department of Cardiovascular Surgery, TEDA International Cardiovascular Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences &amp; Peking Union Medical College, Tianjin, 300457, P.R.China

Corresponding author: LIU Xiaocheng, Email: liuxc@tedaich.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the risk factors of new-onset post-operative atrial fibrillation (POAF) in patients who underwent isolated off-pump coronary artery bypass grafting (OPCAB). **Methods** Between January 2016 and January 2018, a total of 586 583 patients who underwent OPCAB in TEDA international cardiovascular hospital were retrospectively analyzed. The patients were divided into 2 groups, the POAF group and the non-POAF group, in accordance with the occurrence of POAF. The perioperative clinical parameters of the two groups were analyzed by univariate analysis. Then, statistically significant factors in the univariate analysis were subjected to multivariate logistic regression analysis to determine if it was an independent risk factor for POAF. **Results** The incidence of POAF after OPCAB was 27.1% (159 158 cases). Univariate analysis showed that age  $\geq 65$  years old ( $P=0.012$ ), history of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ( $P=0.028$ ), left atrial diameter (LAD)  $\geq 38$  mm ( $P=0.016$ ) and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) ( $P=0.002$ ) were related to POAF. Logistic multivariate regression analyses showed age  $\geq 65$  ( $OR=0.717$ ,  $P=0.006$ ), LAD  $\geq 38$  mm ( $OR=1.562$ ,  $P=0.023$ ) and higher NLR level ( $OR=1.215$ ,  $P=0.022$ ) were the independent risk factors of POAF after OPCAB, but not previous history of COPD ( $OR=2.489$ ,  $P=0.326$ ). **Conclusion** In patients with OPCAB, advanced age ( $\geq 65$  years old), LAD enlargement ( $\geq 38$  mm) and higher NLR level were the independent risk factors of POAF after OPCAB.

**【Key words】** Coronary artery bypass grafting; atrial fibrillation; risk factor

术后新发房颤 (new-onset postoperative atrial fibrillation, POAF) 是冠状动脉旁路移植 (coronary artery bypass grafting, CABG) 术后最常见的并发症之一<sup>[1-2]</sup>。POAF 会引起术后患者中风风险增加, 住院时间延长、医疗费用及死亡率增高等问题, 严重影响了患者的预后<sup>[2-4]</sup>。因避免了体外循环而导致一系列不良反应, 非体外循环下冠状动脉旁路移植 (off-pump coronary artery bypass grafting, OPCAB) 的应用越来越多<sup>[5-7]</sup>。与体外循环下 CABG 相比, OPCAB 能够显著降低术后炎症反应及手术创伤。因此, 有人推测 OPCAB 可能通过改善局部缺血和降低炎症反应来降低 POAF 的发生率。然而, 目前仍无确切的证据来证实关于 OPCAB 会降低 POAF 的发生率的推论<sup>[8]</sup>。因此, 本研究综合既往研究, 拟通过回顾性分析 2016 年 1 月至 2018 年 1 月在泰达国际心血管病医院择期行单纯 OPCAB 患者的临床资料, 筛选和探究 POAF 的危险因素, 为 OPCAB-POAF 的预防及诊治提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

2016 年 1 月至 2018 年 1 月期间, 于泰达国际心血管病医院心脏外科择期行单纯 OPCAB 的 586 583 例患者的临床资料。其中男性有 437 434 例, 女性有 149 例, 平均年龄 (62.79±8.08) 岁。年龄 ≥ 65 岁的 257 例 (44.4 44.1%), 有高血压病史的有 385 383 例 (65.7%), 有慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 病史的有 6 例 (1.0%), 既往心律失常病史的有 30 例 (5.1%)。患者术后常规予以心电监护及间断行 12 导联心电图检查。根据患者术后是否发生 POAF 将患者分为 POAF 组和非 POAF 组。POAF 组, 男 126 例、女 32 例, 平均年龄 (64.82±7.18) 岁; 非 POAF 组, 男 308 例、女 117 例, 平均年龄 (62.04±8.27) 岁。

### 1.2 POAF 诊断标准

患者术前临床诊断及心电图均排除阵发及永久性房颤, 术后心电监护示波或心电图提示 p 波消失, 代之以大小不等的 f 波, 发作持续时间超过 10 min。

### 1.3 研究方法

所有患者的数据均来源于住院期间的 HIS 病例系统。调查的数据包括患者的一般资料: 性别、年龄、身高、体重、身体质量指数 (body mass index, BMI)、NYHA 心功能分级、既往史 COPD 病史、术前实验室检查 [白细胞计数、中性粒细胞/淋

巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血肌酐值]、术前影像学检查 [左室舒张末期内径 (left ventricular diastolic diameter, LVDD)、左房内径 (left atrial diameter, LAD)、左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)]、术中情况等。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS23.0 软件对数据进行统计学处理。计量资料以均数±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 计数资料以频数和百分率表示。单因素分析中, 计量资料进行 t 检验, 分类资料进行  $\chi^2$  检验。将  $P < 0.05$  的变量引入逐步 Logistic 多因素回归分析,  $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 OPCAB-POAF 的相关危险因素分析

本研究显示, 在纳入 583 例行 OPCAB 的患者中, 有 158 例发生了 POAF, 发生率为 27.1%。单因素分析结果显示, 年龄 ≥ 65 岁 ( $P = 0.012$ )、既往有 COPD 病史 ( $P = 0.028$ )、术前左房内径 (LAD) ≥ 38 mm ( $P = 0.016$ ) 及术前较高的 NLR 水平 ( $P = 0.002$ ) 差异具有统计学意义, 其余基线和临床特征的差异都无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 见表 1。

### 2.2 多因素 logistic 回归分析结果

将以上单因素分析结果中具有统计学意义的指标纳入 logistic 多因素回归分析。结果显示, 年龄 ≥ 65 岁 ( $OR = 0.717, P = 0.006$ )、LAD ≥ 38 mm ( $OR = 1.562, P = 0.023$ ) 及术前较高 NLR 水平 ( $OR = 1.215, P = 0.022$ ) 是 OPCAB-POAF 的独立危险因素, 而既往有 COPD 病史 ( $OR = 2.489, P = 0.326$ ) 无统计学意义; 见表 2。

## 3 讨论

随着手术器械的改进和手术技巧的提高, OPCAB 技术越来越成熟。OPCAB 可避免体外循环所引起的全身血流动力学改变, 进而降低术后不良反应。因此, OPCAB 已成为冠心病患者的重要选择<sup>[10-11]</sup>。虽然关于 OPCAB-POAF 危险因素的研究不断涌现, 但目前尚无定论。因此, 本研究拟结合先前的研究经验回顾性分析泰达国际心血管病医院心脏外科患者的临床资料, 从而筛选出 OPCAB-POAF 的危险因素, 以期能为 OPCAB-POAF 的预防及诊治提供参考。本研究中, POAF 的发病率为 27.1%, 这与近年来国内外的临床报道相一致<sup>[1-2]</sup>。在单因素分析中, 我们发现年龄 ≥ 65 岁、既往有 COPD 病史、术前 LAD ≥ 38 mm 及术前 NLR 水平

表 1 两组患者临床资料的比较 [例 (%) /  $\bar{x} \pm s$ ]

变量	非房颤组 (425 例)	房颤组 (158 例)	t 值/ $\chi^2$ 值	P 值
性别 (男)	308 (72.5)	126 (79.7)	3.205	0.073
年龄 $\geq 65$ 岁	174 (40.9)	83 (52.5)	6.277	0.012
身高 (cm)	167.15 $\pm$ 8.44	168.54 $\pm$ 7.77	-1.813	0.070
体重 (kg)	72.29 $\pm$ 11.83	72.66 $\pm$ 10.51	-0.34	0.734
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.81 $\pm$ 3.32	25.56 $\pm$ 3.15	0.826	0.409
心功能分级 (Ⅲ、Ⅳ级)	35 (8.2)	15 (10.1)	0.516	0.473
既往史				
吸烟史	176 (41.4)	77 (48.7)	2.514	0.113
糖尿病	163 (38.4)	57 (36.1)	0.254	0.614
高血压	279 (65.6)	104 (65.8)	0.002	0.968
高脂血症	65 (15.3)	19 (12.0)	0.998	0.318
COPD 病史	2 (0.5)	4 (2.5)	4.804	0.028
脑血管病病史	75 (17.6)	32 (20.3)	0.522	0.470
既往心律失常病史	24 (5.6)	6 (3.8)	0.807	0.369
既往心梗病史	148 (34.8)	62 (39.2)	0.975	0.323
既往 PCI 病史	71 (16.7)	37 (23.4)	3.438	0.064
术前影像学检查				
颈动脉狭窄	334 (78.6)	115 (72.8)	2.191	0.139
冠状动脉 3 支病变	334 (78.6)	115 (72.8)	2.191	0.139
左主干病变	99 (23.3)	36 (22.8)	0.017	0.897
LVDD (mm)	48.47 $\pm$ 4.71	48.97 $\pm$ 4.48	-1.104	0.270
LAD $\geq 38$ mm	179 (44.2)	83 (55.7)	5.786	0.016
LVEF (%)	58.63 $\pm$ 6.92	58.20 $\pm$ 6.95	0.652	0.514
LVEF < 55	73 (18.0)	24 (16.0)	0.311	0.577
术前实验室检查				
WBC	6.66 $\pm$ 1.71	6.75 $\pm$ 1.61	-0.538	0.591
中性粒细胞	4.02 $\pm$ 1.36	4.22 $\pm$ 1.45	-1.512	0.131
淋巴细胞	2.02 $\pm$ 0.67	1.94 $\pm$ 0.73	1.176	0.240
术前 NLR	2.17 $\pm$ 0.95	2.50 $\pm$ 1.58	-3.135	0.002
血肌酐值 (umol/L)	71.09 $\pm$ 18.49	72.33 $\pm$ 17.28	-0.729	0.466
肾小球滤过率 (eGFR)	97.88 $\pm$ 29.71	94.13 $\pm$ 26.88	1.386	0.166
低密度脂蛋白 (mmol/L)	2.91 $\pm$ 3.02	2.95 $\pm$ 5.48	-0.113	0.910
甘油三酯 (mmol/L)	1.87 $\pm$ 1.15	1.75 $\pm$ 1.63	0.952	0.342
总胆固醇 (mmol/L)	4.20 $\pm$ 1.20	4.01 $\pm$ 1.03	1.679	0.094
糖化血红蛋白	6.74 $\pm$ 1.39	4.01 $\pm$ 1.03	0.858	0.392
术中情况				
桥血管数目	3.67 $\pm$ 0.89	3.75 $\pm$ 0.90	-0.888	0.375

表 2 多因素 Logistic 回归分析结果

危险因素	B	Wald	OR	95% CI	P 值
年龄 $\geq 65$ 岁	0.541	7.566	1.717	(1.168, 2.524)	0.006
COPD 病史	0.912	0.964	2.489	(0.403, 15.360)	0.326
LAD $\geq 38$ mm	0.446	5.163	1.562	(1.063, 2.295)	0.023
NLR	0.195	5.263	1.215	(1.029, 1.436)	0.022

是 POAF 的影响因素。而后,我们将上述因素进行 logistics 多因素回归分析。结果显示,年龄  $\geq 65$  岁、LAD  $\geq 38$  mm 及较高的 NLR 水平是 OPCAB-POAF 的独立危险因素,而既往有 COPD 病史无统计学意义。

本研究的结果表明,高龄 ( $\geq 65$  岁) 是 POAF 的独立危险因素。其潜在的机制为:随着年龄增长,患者会出现心房肌纤维化、扩张,从而对心房内的传导系统产生影响,如:有效不应期较短等,从而诱发心房纤颤<sup>[12-13]</sup>。Hakala 等<sup>[14]</sup>的研究发现,高龄是 POAF 的独立预测因子。另有研究表明,随着年龄的增大,POAF 的发生率会逐渐增加。其中,年龄  $>72$  岁患者 POAF 的发生率约为年龄  $<55$  岁患者的 4.4 倍<sup>[12, 15]</sup>。

最近的研究显示,基于二维超声心动图测量的 LAD 增大是 POAF 的独立危险因素,可预测 POAF 的发生<sup>[16-17]</sup>。其潜在的电生理学机制可能是左心房的扩大导致了心房结构和电生理传导的重构,从而导致心房的易于活化、不应期缩短及传导时间延长,进而诱发了 POAF<sup>[17-18]</sup>。但是,有的研究并未得出同样的结论<sup>[4, 19]</sup>。因此,本研究将 LAD 纳入筛选的危险因素。经过 logistics 多因素回归分析,结果进一步证实了 LAD  $\geq 38$  mm 是 OPCAB-POAF 的独立危险因子。

NLR 反映了中性粒细胞和淋巴细胞水平之间的平衡,并整合了这两个重要且相反的免疫途径,其已成为全身炎症和应激反应的重要量度<sup>[20-21]</sup>。研究报道,NLR 是心血管疾病的不良预后的预测指标,与 POAF 相关<sup>[21-22]</sup>。一项包含 2 766 例患者的 Meta 分析表明,NLR 是心脏手术后 POAF 的独立危险因素,可预测 POAF 的发生,从而肯定了 NLR 的预测价值<sup>[23]</sup>。目前,探究 NLR 与 OPCAB-POAF 关联的研究较少。本研究将纳入 NLR,以期证明 NLR 在预测 OPCAB-POAF 的价值。结果表明,NLR 是 POAF 的独立危险因子。虽然对于 NLR 的预测价值仍存在争议,但其仍是潜在的 POAF 预测指标<sup>[24]</sup>。同时,通过单因素分析,我们发现往有

COPD 病史的患者更易于发生 POAF。但经过 logistics 多因素回归分析后发现,既往有 COPD 病史并无统计学意义。其可能原因为:本研究样本较小,且有 COPD 病史的患者较少。未来仍需要大规模临床研究来阐明 COPD 与 OPCAB-POAF 的关联。

本研究存在一些局限性:(1)本研究为回顾性病例对照研究,存在选择性偏倚;(2)本研究为单中心研究,不同单位的诊疗流程有所不同,可能导致临床结果有所差异;(3)研究纳入的终点指标为 POAF,临床测量主要依靠心电监护及 12 导联心电图,难以做到全面监测;(4)POAF 并非 CABG 术后主要结局指标,因此在临床病历收集中容易造成遗漏或疏忽。这些因素可能对研究结果有一定影响。

综上所述,高龄(年龄 $\geq 65$ 岁)、LAD 扩大( $\geq 38$  mm)及较高的 NLR 水平是 POAF 的独立危险因素。对于高龄、术前 LAD 扩大及术前 NLR 水平较高的患者,我们可以进行药物预防及严密监测。当然,未来仍需要大规模临床随机对照研究对 POAF 的危险因素进行进一步探究,以期预防和减少 POAF 的发生,促进患者康复和改善预后。

#### 参考文献

- Bohatch Júnior MS, Matkovski PD, Di Giovanni FJ, *et al.* Incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2015, 30(3): 316-324.
- Phan K, Ha HS, Phan S, *et al.* New-onset atrial fibrillation following coronary bypass surgery predicts long-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 48(6): 817-824.
- Maesen B, Nijs J, Maessen J, *et al.* Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*, 2012, 14(2): 159-174.
- Haffajee JA, Lee Y, Alsheikh-Ali AA, *et al.* Pre-operative left atrial mechanical function predicts risk of atrial fibrillation following cardiac surgery. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(8): 833-840.
- Møller CH, Steinbrüchel DA. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. *Curr Cardiol Rep*, 2014, 16(3): 455.
- Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, *et al.* Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med*, 2013, 368(13): 1189-1198.
- Houliand K, Kjeldsen BJ, Madsen SN, *et al.* On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in elderly patients: results from the Danish on-pump versus off-pump randomization study. *Circulation*, 2012, 125(20): 2431-2439.
- Archbold RA, Curzen NP. Off-pump coronary artery bypass graft surgery: the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Heart*, 2003, 89(10): 1134-1137.
- Ashes CM, Yu M, Meineri M, *et al.* Diastolic dysfunction, cardiopulmonary bypass, and atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth*, 2014, 113(5): 815-821.
- Kowalewski M, Pawliszak W, Malvindi PG, *et al.* Off-pump coronary artery bypass grafting improves short-term outcomes in high-risk patients compared with on-pump coronary artery bypass grafting: Meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 151(1): 60-77.
- Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, *et al.* Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med*, 2013, 368(13): 1179-1188.
- Gu J, Andreassen JJ, Melgaard J, *et al.* Preoperative Electrocardiogram Score for Predicting New-Onset Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, 31(1): 69-76.
- Kojodjojo P, Kanagaratnam P, Markides V, *et al.* Age-related changes in human left and right atrial conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, 17(2): 120-127.
- Hakala T, Hedman A. Predicting the risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J*, 2003, 37(6): 309-315.
- Shen J, Lall S, Zheng V, *et al.* The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: a single-institution experience over two decades. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141(2): 559-570.
- Fujiwara M, Nakano Y, Hidaka T, *et al.* Prediction of atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting using preoperative total atrial conduction time determined on tissue Doppler imaging. *Circ J*, 2014, 78(2): 345-352.
- Açil T, Cölkesen Y, Türköz R, *et al.* Value of preoperative echocardiography in the prediction of postoperative atrial fibrillation following isolated coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*, 2007, 100(9): 1383-1386.
- Xu Y, Sharma D, Li G, *et al.* Atrial remodeling: new pathophysiological mechanism of atrial fibrillation. *Med Hypotheses*, 2013, 80(1): 53-56.
- Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, *et al.* Use of preoperative natriuretic peptides and echocardiographic parameters in predicting new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a prospective comparative study. *Am Heart J*, 2009, 158(2): 244-251.
- Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14(5): 573-577.
- Shao Q, Chen K, Rha SW, *et al.* Usefulness of Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Predictor of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Arch Med Res*, 2015, 46(3): 199-206.
- Cerit L, Duygu H, Gulsen K, *et al.* Is SYNTAX Score Predictive of Atrial Fibrillation after On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery? *Korean Circ J*, 2016, 46(6): 798-803.
- Xu S, Zhang J, Xu YL, *et al.* Relationship between Angiotensin Converting Enzyme, Apelin, and New-Onset Atrial Fibrillation after Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7951793.
- Durukan AB, Gurbuz HA, Unal EU, *et al.* Role of neutrophil/lymphocyte ratio in assessing the risk of postoperative atrial fibrillation. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2014, 55(2): 287-293.