

论著·临床研究

全腔静脉-肺动脉连接术后单心室患儿营养状况及其危险因素分析

孙崇蕊, 张明杰, 徐卓明

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心胸外科, 上海 200127

【摘要】目的·评估全腔静脉-肺动脉连接术 (total cavopulmonary connection, TCPC) (又称 Fontan 术) 后患儿的营养状况并分析该类患儿营养不良 (低体质量、生长迟缓、消瘦) 的临床危险因素。**方法**·回顾性分析 2012 年 1 月—2015 年 12 月于上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心行 Fontan 术的 314 例单心室患儿的临床资料。采用 WHO Z 评分评估 Fontan 术后患儿远期随访时的营养状况, 并将患儿分为低体质量组和非低体质量组、生长迟缓组和非生长迟缓组、消瘦组和非消瘦组。通过单因素和多因素 Logistic 回归分析, 研究患儿 Fontan 术后远期营养不良的危险因素。**结果**·Fontan 术后远期随访时, 低体质量患儿占 11.9%, 生长迟缓占 17.8%, 消瘦占 16.9%。多因素 Logistic 回归分析显示, Fontan 术前营养不良、心功能分级高、中度或重度房室瓣反流、利尿剂应用时间长是 Fontan 术后患儿低体质量的危险因素 ($P=0.008$, $P=0.000$, $P=0.025$, $P=0.001$); Fontan 术前营养不良、平均肺动脉压力高、心功能分级高、中度或重度房室瓣反流、利尿剂应用时间长是 Fontan 术后患儿生长迟缓的危险因素 ($P=0.001$, $P=0.046$, $P=0.000$, $P=0.019$, $P=0.004$); Fontan 术前营养不良、平均肺动脉压力高、心功能分级高、中度或重度房室瓣反流、利尿剂应用时间长是 Fontan 术后患儿消瘦的危险因素 ($P=0.019$, $P=0.018$, $P=0.015$, $P=0.026$, $P=0.000$)。**结论**·单心室患儿 Fontan 术后远期随访时营养不良的比例较高。患儿 Fontan 术前营养不良、心功能分级高、肺动脉压力高、利尿剂应用时间长和中度或重度房室瓣反流可能与 Fontan 术后营养不良相关。

【关键词】 单心室; 全腔静脉-肺动脉连接术; 营养不良; 危险因素**【DOI】** 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.10.018 **【中图分类号】** R725.4 **【文献标志码】** A

Nutritional status and risk factors for malnutrition in children with single ventricle physiology after total cavopulmonary connection

SUN Chong-rui, ZHANG Ming-jie, XU Zhuo-ming

Department of Cardiac and Thoracic Surgery, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

【Abstract】Objective·To analyse nutritional status of children underwent total cavopulmonary connection (TCPC) also called Fontan procedure, furthermore to investigate risk factors related to malnutrition including underweight, stunting, and thinness. **Methods**·Clinical data of 314 children underwent Fontan procedure in Shanghai Children's Medical Center from Jan. 2012 to Dec. 2015 were reviewed. WHO Z score was used to evaluate nutritional status of the children underwent Fontan procedure at the time of long-term follow-up. According to the nutritional status, children were divided into underweight and no-underweight groups, stunting and no-stunting groups, thinness and no-thinness groups. Univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to detect risk factors for malnutrition in the children after Fontan procedure. **Results**·In the follow-up survey after Fontan procedure, the proportion of underweight, stunted and thin children were 11.9%, 17.8%, and 16.9%, respectively. Multivariate Logistic regression analysis showed that preoperative malnutrition, worse cardiac function, moderate or severe atrioventricular valve regurgitation and long time use of diuretics were the risk factors for underweight in the children after Fontan procedure ($P=0.008$, $P=0.000$, $P=0.025$, $P=0.001$); preoperative malnutrition, elevated mean pulmonary artery pressure, worse cardiac function, moderate or severe atrioventricular valve regurgitation and long time use of diuretics were the risk factors for stunting in the children after Fontan procedure ($P=0.001$, $P=0.046$, $P=0.000$, $P=0.019$, $P=0.004$); preoperative malnutrition, elevated mean pulmonary artery pressure, worse cardiac function, moderate or severe atrioventricular valve regurgitation and long time use of diuretics were the risk factors for thinness in the children after Fontan procedure ($P=0.019$, $P=0.018$, $P=0.015$, $P=0.026$, $P=0.000$). **Conclusion**·Malnutrition is still remained during follow-up period in the children with single ventricle physiology after Fontan procedure. Preoperative malnutrition, worse cardiac function, elevated pulmonary artery pressure, long time use of diuretics and moderate or severe atrioventricular valve regurgitation may be associated with malnutrition after Fontan procedure.

【Key words】 single-ventricle; total cavopulmonary connection (TCPC); malnutrition; risk factor**【作者简介】** 孙崇蕊 (1989—), 女, 硕士生; 电子信箱: sunchongrui09@163.com。**【通信作者】** 徐卓明, 电子信箱: zmxxyfb@163.com。

近年来,全腔静脉-肺动脉连接术(total cavopulmonary connection, TCPC)(又称Fontan术)已成为治疗单心室患儿的首选手术方法。随着医疗技术的不断改进,Fontan术后患儿虽然存活率明显升高,但是其特有的血流动力学(Fontan循环)仍不同于正常的生理状态。Fontan循环中单心室承担着正常人2个心室的工作量,并且肺循环血流是非搏动性的,因此Fontan循环在一定程度上给患儿造成心输出量减少,腔静脉压力增高,肠系膜淤血、缺氧、通透性增加,影响机体对营养物质的吸收、代谢等,进而使患儿出现消瘦、低体质量、生长迟缓等生长发育的异常现象。目前,国外已有较多关于先天性心脏病患儿术前、术后营养不良的文献报道,国内也有一些关于此类疾病营养状况的文献探讨;且文献^[1-4]多表明,先天性心脏病患儿术后一段时间内仍存在低体质量、消瘦、生长迟缓等营养不良现象。单心室作为先天性心脏病最为复杂的先天性畸形,其术后的生长发育情况更值得关注。然而,国外关于单心室患儿行Fontan术后的生长发育情况的报道较少,且多是从单心室患儿各手术阶段的生长发育模式进行分析,鲜少有关于患儿营养状况及其危险因素文献描述^[5-7]。本研究回顾性分析Fontan术后患儿的营养状况,探讨其临床危险因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2012年1月—2015年12月在上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心行Fontan术的374例单心室患儿的临床资料。其中,死亡35例,失访25例,共随访314例,随访率92.6%;随访病例中,男性197例,女性117例。行Fontan术时,患儿中位数年龄为3.67(2.17~13.08)岁;Fontan术后,随访时患儿中位数年龄为7.33(5.00~17.50)岁。随访时,患儿为Fontan术后(3.48±1.28)年。

所有患儿均经心脏超声、心脏磁共振成像或心导管检查明确诊断。术前,患儿分别被诊断为右心室双出口77例(24.5%),大动脉转位60例(19.1%),心脾综合征42例(13.4%),三尖瓣闭锁41例(13.1%),肺动脉闭锁39例(12.4%),右心室双入口22例(7.0%),左心室双入口16例(5.1%),其他17例(5.4%)。314例中,分别行Ⅰ期、Ⅱ期和Ⅲ期Fontan术的患儿为45例、233例和36例(一期行体-肺分流术15例,行肺动脉环缩术21例)。其中,Ⅰ期Fontan术指单心室患儿直接行Fontan术,未经过分期手术;Ⅱ期Fontan术指单心室患儿先行双向腔静脉肺动脉连接术,再行Fontan术;Ⅲ期Fontan术指单心室患儿先行体-肺分流术或肺动脉环缩术,再行双向腔静脉

肺动脉连接术,最后行Fontan术;“一期”指Ⅲ期Fontan术中的第一次手术治疗。

1.2 研究方法

1.2.1 随访与资料采集 查阅病史资料并对Fontan术后患儿进行随访,获取包括患儿Fontan术前身高、体质量和经皮血氧饱和度(percutaneous oxygen saturation, SpO₂),Fontan术中临床资料,Fontan术后随访时的身高、体质量、SpO₂、心功能分级、肺动脉压力、利尿剂应用等人口统计学及临床相关资料。平均肺动脉压力的采集为术后第1日24 h内心脏重症监护室数据的平均值。心功能分级采用WHO心功能分级标准。利尿剂应用时间的采集为Fontan术后出院至随访时螺内酯、呋塞米等利尿剂的应用总时间。超声学参数开窗流速、下腔静脉流速均为Fontan术后随访时末次超声检查数据。

1.2.2 营养状况评估 采用WHO Anthro或Anthro plus软件(根据2009年WHO儿童生长发育标准编制)将患儿随访时的身高、体质量转换为以下变量:身高别体质量Z评分(weight for height Z-score, WHZ)、年龄别体质量Z评分(weight for age Z-score, WAZ)、年龄别身高Z评分(height for age Z-score, HAZ)和年龄别体质量指数Z评分(BMI for age Z-score, BMI Z)。Z评分取值-2、-1、0、1、2,分别对应的百分位数约为P₃、P₁₅、P₅₀、P₈₅、P₉₇。营养状况评估标准^[8]:年龄0~10岁,WAZ<-2为低体质量,WAZ>2为超体质量;年龄0~19岁,HAZ<-2为生长迟缓;年龄5~19岁,BMI Z<-2为消瘦,BMI Z>2为肥胖。

1.3 统计学分析

应用SPSS 22.0统计软件包进行数据处理。正态分布定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间的比较采用 t 检验,多组间的比较采用单因素方差分析。非正态分布定量资料采用 M (最小值~最大值)表示,2组间比较采用Wilcoxon秩和检验,多组间的比较采用Kruskal-Wallis H 检验。定性资料组间比较采用Pearson χ^2 检验:当超过1/5的单元格理论频数小于5且大于等于1时,使用连续校正 χ^2 检验;当超过1/5的单元格理论频数小于1时,使用Fisher精确概率法。采用单因素和多因素Logistic回归模型分析Fontan术后患儿低体质量、消瘦、生长迟缓等营养不良危险因素。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Fontan术后随访时患儿营养状况

Fontan术后随访314例患儿,其年龄均>5岁;其中,

268 例患儿年龄在 5 ~ 10 岁之间, 46 例 >10 岁。由于 WAZ 不适用于年龄 >10 岁的患儿, 故有 46 例患儿不具有相应的 Z 值。在 268 例患儿中, 11.9% 的患儿为低体质量 (Z 值 <-2, 百分位数 <P3), 仅 3.7% 的患儿超体质量 (Z 值 >2, 百分位数 >P97); 在 314 例患儿中, 有 17.8% 的患儿生长迟缓 (Z 值 <-2, 百分位数 <P3), 16.9% 的患儿出现消瘦 (Z 值 <-2, 百分位数 <P3), 仅 5.4% 的患儿肥胖 (Z 值 >2, 百分位数 >P97) (表 1)。

表 1 Fontan 术后随访时患儿营养状况 [n (%)]
Tab 1 Nutritional status during follow-up of children after Fontan procedure [n (%)]

WHO Z 值	例数	5 ~ 10 岁 (N=268)	>10 岁 (N=46)
WAZ			
<-2	32 (11.9)	32 (11.9)	N/A
-2 ~ 2	226 (84.3)	226 (84.3)	N/A
>2	10 (3.7)	10 (3.7)	N/A
HAZ			
<-2	56 (17.8)	46 (17.2)	10 (21.7)
-2 ~ 2	245 (78.0)	210 (78.4)	35 (76.1)
>2	13 (4.1)	12 (4.5)	1 (2.2)
BMI Z			
<-2	53 (16.9)	47 (17.5)	6 (13.0)
-2 ~ 2	244 (77.7)	207 (77.2)	37 (80.4)
>2	17 (5.4)	14 (5.2)	3 (6.5)

注: N/A 为无 WAZ 评分。

表 2 不同营养状况的 Fontan 术患儿术前基本资料比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab 2 Comparison of preoperative clinical characteristics of children underwent Fontan procedure with different nutritional status ($\bar{x} \pm s$)

指标	低体质量组 (N=32)	非低体质量组 (N=236)	F 值	P 值	生长迟缓组 (N=56)	非生长迟缓组 (N=258)	F 值	P 值	消瘦组 (N=53)	非消瘦组 (N=261)	F 值	P 值
出生时												
WHZ	-0.21 ± 1.19	-0.30 ± 1.20	0.015	0.668	-0.27 ± 1.12	-0.25 ± 1.18	0.200	0.959	-0.36 ± 1.28	-0.23 ± 1.16	0.905	0.458
WAZ	-0.31 ± 0.99	-0.20 ± 0.92	0.212	0.581	-0.27 ± 1.13	-0.16 ± 0.91	4.001	0.527	-0.29 ± 0.95	-0.15 ± 0.90	0.102	0.330
HAZ	-0.20 ± 0.73	0.23 ± 0.85	0.042	0.129	0.05 ± 0.94	0.27 ± 0.77	1.097	0.085	0.14 ± 0.79	0.25 ± 0.81	0.070	0.363
BMI Z	-0.33 ± 1.23	-0.32 ± 1.18	0.277	0.987	-0.33 ± 1.31	-0.27 ± 1.15	1.231	0.852	-0.41 ± 1.24	-0.25 ± 1.16	1.157	0.362
Fontan 术前												
WHZ	-0.31 ± 0.97 (n=31) ^①	0.02 ± 1.01 (n=216) ^①	0.520	0.074	-0.16 ± 0.93 (n=43) ^①	0.01 ± 1.02 (n=207) ^①	0.644	0.259	-0.29 ± 0.89 (n=47) ^①	0.05 ± 1.02 (n=203) ^①	1.103	0.037
WAZ	-1.05 ± 1.11	-0.37 ± 1.03	0.143	0.000	-1.02 ± 1.21 (n=53) ^①	-0.44 ± 1.06 (n=252) ^①	0.507	0.000	-0.76 ± 0.94 (n=51) ^①	-0.50 ± 1.13 (n=254) ^①	0.601	0.123
HAZ	-1.40 ± 1.29	-0.62 ± 1.23	0.113	0.000	-1.36 ± 1.28	-0.62 ± 1.22	0.118	0.000	-0.94 ± 1.14	-0.71 ± 1.28	0.488	0.210
BMI Z	-0.19 ± 0.94	0.02 ± 1.05	1.360	0.270	-0.34 ± 1.20	-0.17 ± 1.15	0.002	0.302	-0.40 ± 1.02	-0.15 ± 1.18	1.396	0.150
SpO ₂ %	0.78 ± 0.07	0.82 ± 0.06	0.610	0.006	0.78 ± 0.08	0.81 ± 0.07	4.329	0.009	0.78 ± 0.08	0.81 ± 0.07	1.310	0.027

注: 根据 WHO Z 评分软件计算 (Fontan 术前), WHZ 仅对 ≤ 5 岁、WAZ 仅对 ≤ 10 岁的患儿有具体数值。①表示具有相应 Z 值的样本数。

2.2 不同营养状况的 Fontan 术患儿临床资料比较

根据 WHO 儿童生长发育标准, 314 例患儿 Fontan 术后随访时低体质量 (WAZ<-2)、消瘦 (BMI Z<-2)、生长迟缓 (HAZ<-2) 的比例较高, 超体质量 (WAZ>2)、肥胖 (BMI Z>2) 的比例与标准值 (P97) 较为接近。因此, 根据 Fontan 术后随访时的 WAZ、HAZ、BMI Z 值分别将患儿分为低体质量组 (WAZ<-2) 和非低体质量组 (WAZ ≥ -2)、生长迟缓组 (HAZ<-2) 和非生长迟缓组 (HAZ ≥ -2)、消瘦组 (BMI Z<-2) 和非消瘦组 (BMI Z ≥ -2)。

2.2.1 Fontan 术前基本资料比较 低体质量组与非低体质量组、生长迟缓组与非生长迟缓组以及消瘦组与非消瘦组患儿出生时, WHZ、WAZ、HAZ 和 BMI Z 相比较, 差异均无统计学意义 (P>0.05)。低体质量组 Fontan 术前的 WAZ、HAZ 和 SpO₂ 均低于非低体质量组 (P=0.000, P=0.000, P=0.006), 生长迟缓组 Fontan 术前的 WAZ、HAZ 及 SpO₂ 也均低于非生长迟缓组 (P=0.000, P=0.000, P=0.009), 消瘦组 Fontan 术前的 WHZ 和 SpO₂ 均低于非消瘦组 (P=0.037, P=0.027) (表 2)。

2.2.2 Fontan 术中临床资料比较 低体质量组与非低体质量组、生长迟缓组与非生长迟缓组以及消瘦组与非消瘦组的患儿 Fontan 术年龄、管道开窗、体外循环总时间、主动脉阻断时间等均无显著性差异 (P>0.05); 仅有生长迟缓组与非生长迟缓组的手术分期、手术类型间差异具有统计学意义 (P=0.035, P=0.014) (表 3)。

表 3 不同营养状况的 Fontan 术患儿术中临床资料比较 [M (最小值~最大值) / $\bar{x} \pm s$]
Table 3 Comparison of operative clinical characteristics of children underwent Fontan procedure with different nutritional status [M (minimum ~ maximum) / $\bar{x} \pm s$]

指标	低体质量组 ($N=32$)	非低体质量组 ($N=236$)	F/c^2 值	P 值	生长迟缓组 ($N=56$)	非生长迟缓组 ($N=258$)	F/c^2 值	P 值	消瘦组 ($N=53$)	非消瘦组 ($N=261$)	F/c^2 值	P 值
手术年龄 / 岁	3.62 \pm 0.68	3.66 \pm 0.89	1.703	0.804	3.67 (2.67 ~ 10.67)	3.67 (2.17 ~ 13.08)	0.872	0.383	3.67 (2.17 ~ 10.67)	3.67 (2.33 ~ 13.08)	0.765	0.445
手术分期 / n			4.010	0.135			6.735	0.035			0.228	0.892
I 期	6	18			14	31			7	38		
II 期	21	188			35	198			39	194		
III 期	5	30			7	29			7	29		
手术类型 / n			—	0.434			—	0.014			—	0.267
心房外管道	23	145			41	167			37	171		
心房内管道	6	55			8	55			7	56		
心内外管道	2	30			2	31			7	26		
心内侧管道	0	4			2	3			0	5		
自体肺动脉下拉	1	2			3	2			2	3		
管道开窗 / n	27	207	—	0.164	51	221	1.163	0.281	48	224	0.855	0.355
体外循环总时间 / min	104.12 \pm 33.31	104.45 \pm 34.19	0.122	0.964	107.73 \pm 37.53	107.79 \pm 35.71	0.107	0.934	107.70 \pm 38.44	107.40 \pm 36.54	3.467	0.137
主动脉阻断时间 / min	53.39 \pm 19.41	55.19 \pm 21.45	0.108	0.233	54.71 \pm 21.50	55.80 \pm 20.45	0.101	0.160	55.33 \pm 18.52	55.56 \pm 21.63	3.901	3.901

2.2.3 Fontan 术后临床资料比较 低体质量组与非低体质量组、生长迟缓组与非生长迟缓组以及消瘦组与非消瘦组的患儿机械通气时间、胸腔引流时间、开窗流速、血管紧张素转换酶抑制剂的应用等均无显著差异 ($P>0.05$)。低体质量组平均肺动脉压力 >20 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 的比例 ($P=0.000$)、中度或重度房室瓣反流比例 ($P=0.000$)、心功能分级 III ~ IV 级的比例 ($P=0.000$) 以及利尿剂用药时间 >3 个月的比例 ($P=0.000$) 均高于非低体质量组; Fontan 术后随访时, SpO_2 低于非低体质量组 ($P=0.034$)。生长迟缓组平均肺动脉压力 >20 mmHg 的比例 ($P=0.000$)、中度或重度房室瓣反流比例 ($P=0.000$)、心功能分级 III ~ IV 级的比例 ($P=0.000$) 以及利尿剂用药时间 (>3 个月) 的比例 ($P=0.000$) 均高于非生长迟缓组; Fontan 术后随访时, SpO_2 低于非生长迟缓组 ($P=0.000$)。消瘦组平均肺动脉压力 >20 mmHg 的比例 ($P=0.000$)、中度或重度房室瓣反流比例 ($P=0.000$)、心功能分级 III ~ IV 级的比例 ($P=0.000$)、内皮素受体拮抗剂的应用比例 ($P=0.014$) 以及利尿剂用药时间 (>3 个月) 的比例 ($P=0.000$) 均高于非消瘦组; Fontan 术后随访时, SpO_2 低于非消瘦组 ($P=0.000$) (表 4)。

表 4 不同营养状况的 Fontan 术患儿术后临床资料比较 [M (最小值~最大值) / $\bar{x} \pm s$]
Tab 4 Comparison of postoperative clinical characteristics of children underwent Fontan procedure with different nutritional status [M (minimum ~ maximum) / $\bar{x} \pm s$]

指标	低体质量组 ($N=32$)	非低体质量组 ($N=236$)	F/c^2 值	P 值	生长迟缓组 ($N=56$)	非生长迟缓组 ($N=258$)	F/c^2 值	P 值	消瘦组 ($N=53$)	非消瘦组 ($N=261$)	F/c^2 值	P 值
机械通气时间 / h	14 (4 ~ 105)	11 (1 ~ 170)	1.752	0.080	13 (4 ~ 105)	11 (1 ~ 170)	1.603	0.109	15 (1 ~ 105)	11 (3 ~ 170)	1.904	0.057
胸腔引流时间 / d	12 (6 ~ 28)	9 (3 ~ 35)	2.291	0.077	11 (4 ~ 28)	9 (3 ~ 35)	1.279	0.201	11 (3 ~ 28)	9 (4 ~ 35)	1.761	0.078
监护室滞留时间 / d	5 (3 ~ 35)	5 (2 ~ 14)	2.458	0.674	5 (4 ~ 35)	5 (2 ~ 15)	1.435	0.151	5 (3 ~ 35)	5 (2 ~ 14)	1.703	0.089
住院时间 / d	19 (9 ~ 77)	15 (7 ~ 60)	1.787	0.074	17 (9 ~ 80)	16 (7 ~ 43)	0.556	0.578	17 (9 ~ 80)	16 (7 ~ 40)	0.718	0.473
平均肺动脉压力			14.663	0.000			15.566	0.000			19.315	0.000
≤ 20 mmHg	9	150			21	170			18	173		
>20 mmHg	23	86			35	88			35	88		
超声学参数 / (m/s)												
开窗流速	1.46 \pm 0.38	1.43 \pm 0.33	1.003	0.806	1.49 \pm 0.32	1.44 \pm 0.38	1.039	0.608	1.48 \pm 0.33	1.45 \pm 0.36	1.139	0.608
下腔静脉流速	0.38 \pm 0.09	0.42 \pm 0.12	0.846	0.053	0.41 \pm 0.10	0.42 \pm 0.11	0.745	0.922	0.40 \pm 0.14	0.43 \pm 0.10	0.715	0.922

(续表 4)

指标	低体质量组 (N=32)	非低体质量组 (N=236)	<i>F/c²</i> 值	<i>P</i> 值	生长迟缓组 (N=56)	非生长迟缓组 (N=258)	<i>F/c²</i> 值	<i>P</i> 值	消瘦组 (N=53)	非消瘦组 (N=261)	<i>F/c²</i> 值	<i>P</i> 值
房室瓣反流 /n			14.790	0.000			18.095	0.000			17.168	0.000
无或轻度	19	209			36	226			34	228		
中、重度	13	27			20	32			19	33		
随访时 SpO ₂ %	0.89 ± 0.05	0.91 ± 0.05	0.180	0.034	0.88 ± 0.05	0.91 ± 0.05	0.980	0.000	0.87 ± 0.05	0.91 ± 0.05	0.972	0.000
心功能分级 /n			41.734	0.000			45.172	0.000			38.362	0.000
I ~ II 级	15	215			32	237			31	238		
III ~ IV 级	17	21			24	21			22	23		
血管紧张素转换酶抑制剂 /n	20	136	0.275	0.600	26	150	2.562	0.109	31	145	0.154	0.695
内皮素受体拮抗剂 /n	11	53	2.202	0.138	13	54	0.143	0.705	18	49	6.055	0.014
利尿剂应用时间 >3 个月 /n	26	81	25.873	0.000	37	84	21.819	0.000	39	82	33.072	0.000

2.3 影响 Fontan 术后患儿营养状况的危险因素

2.3.1 低体质量的危险因素 单因素 Logistic 回归分析筛选低体质量组与非低体质量组患儿的相关参数, 结果显示, Fontan 术前 WAZ 低 (*OR*=1.894, 95% *CI* 为 1.293 ~ 2.774)、HAZ 低 (*OR*=1.748, 95% *CI* 为 1.243 ~ 2.459)、SpO₂ 低 (*OR*=1.082, 95% *CI* 为 1.022 ~ 1.146), 平均肺动脉压力高 (*OR*=4.457, 95% *CI* 为 1.973 ~ 10.069), 随访时 SpO₂ 低 (*OR*=1.065, 95% *CI* 为 1.003 ~ 1.130), 心功能分级高 (*OR*=11.603, 95% *CI* 为 5.078 ~ 26.513), 中度或重度房室

瓣反流 (*OR*=5.296, 95% *CI* 为 2.353 ~ 11.922), 利尿剂应用时间长 (*OR*=8.292, 95% *CI* 为 3.280 ~ 20.964) 为 Fontan 术后随访时患儿低体质量的危险因素; 多因素 Logistic 回归分析发现, Fontan 术前 WAZ 低 (*OR*=1.787, 95% *CI* 为 1.167 ~ 2.736)、心功能分级高 (*OR*=7.527, 95% *CI* 为 2.939 ~ 19.279)、中度或重度房室瓣反流 (*OR*=3.040, 95% *CI* 为 1.146 ~ 8.063)、利尿剂应用时间长 (*OR*=5.358, 95% *CI* 为 1.947 ~ 14.748) 是 Fontan 术后随访时患儿低体质量的危险因素 (表 5)。

表 5 Fontan 术后随访时患儿低体质量的单因素和多因素 Logistic 回归分析
Tab 5 Underweight of the children after Fontan procedure by univariate and multivariate Logistic regression analysis

参数	单因素 Logistic 回归		多因素 Logistic 回归	
	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值
随访年龄	0.989 (0.967 ~ 1.012)	0.361	—	—
性别	0.737 (0.349 ~ 1.556)	0.424	—	—
Fontan 术前				
WAZ	1.894 (1.293 ~ 2.774)	0.001	1.787 (1.167 ~ 2.736)	0.008
HAZ	1.748 (1.243 ~ 2.459)	0.001	—	—
SpO ₂	1.082 (1.022 ~ 1.146)	0.007	—	—
手术分期				
I 期	0.961 (0.310 ~ 2.981)	0.945	—	—
II 期	Ref	—	—	—
III 期	1.246 (0.504 ~ 3.081)	0.634	—	—
平均肺动脉压力				
≤20 mmHg	Ref	—	—	—
>20 mmHg	4.457 (1.973 ~ 10.069)	0.000	—	—
随访时 SpO ₂	1.065 (1.003 ~ 1.130)	0.039	—	—
心功能分级				
I ~ II 级	Ref	—	Ref	—

(续表 5)

参数	单因素 Logistic 回归		多因素 Logistic 回归	
	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
Ⅲ ~ Ⅳ级	11.603 (5.078 ~ 26.513)	0.000	7.527 (2.939 ~ 19.279)	0.000
超声参数				
开窗流速	1.094 (0.534 ~ 2.243)	0.805	—	—
下腔静脉流速	1.578 (1.130 ~ 6.531)	0.051	—	—
房室瓣反流程度				
无或轻度	Ref	—	Ref	—
中或重度	5.296 (2.353 ~ 11.922)	0.000	3.040 (1.146 ~ 8.063)	0.025
血管紧张素转换酶抑制剂	1.225 (0.573 ~ 2.623)	0.600	—	—
利尿剂应用时间 >3 个月	8.292 (3.280 ~ 20.964)	0.000	5.358 (1.947 ~ 14.748)	0.001

注: Ref 表示该分类为参照标准。

2.3.2 生长迟缓的危险因素 单因素 Logistic 回归分析筛选生长迟缓组与非生长迟缓组患儿的相关参数, 结果显示, Fontan 术前 WAZ 低 ($OR=1.650$, 95% CI 为 1.240 ~ 2.196)、HAZ 低 ($OR=1.679$, 95% CI 为 1.289 ~ 2.186)、 SpO_2 低 ($OR=1.056$, 95% CI 为 1.013 ~ 1.101), I 期 Fontan 术 ($OR=2.555$, 95% CI 为 1.236 ~ 5.282), 平均肺动脉压力高 ($OR=3.220$, 95% CI 为 1.769 ~ 5.861), 随访时 SpO_2 低 ($OR=1.113$, 95% CI 为 1.056 ~ 1.173), 心功能分级高 ($OR=8.646$, 95% CI 为 4.236 ~ 16.914), 中度或重房室瓣反流 ($OR=3.924$, 95% CI 为 2.028 ~ 7.593), 利尿剂应用时间长 ($OR=4.034$, 95% CI 为 2.189 ~ 7.434) 为 Fontan 术后随访时患儿生长迟缓的危险因素; 多因素 Logistic 回归分析发现, Fontan 术前 HAZ 低 ($OR=1.661$, 95% CI 为 1.232 ~ 2.238)、平均肺动脉压力高 ($OR=2.056$, 95% CI 为 1.012 ~ 4.178)、心功能分级高 ($OR=4.284$, 95% CI 为 1.911 ~ 9.603)、中度或重度房室瓣反流 ($OR=2.476$, 95% CI 为 1.163 ~ 5.270)、利尿剂应用时间长 ($OR=2.710$, 95% CI 为 1.366 ~ 5.373) 是 Fontan 术后随访时患儿生长迟缓的危险因素 (表 6)。

表 6 Fontan 术后随访时患儿生长迟缓的单因素和多因素 Logistic 回归分析
Tab 6 Stunting of the children after Fontan procedure by univariate and multivariate Logistic regression analysis

参数	单因素 Logistic 回归		多因素 Logistic 回归	
	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
随访年龄	0.996 (0.984 ~ 1.009)	0.555	—	—
性别	1.314 (0.771 ~ 2.430)	0.383	—	—
Fontan 术前				
WAZ	1.650 (1.240 ~ 2.196)	0.001	—	—
HAZ	1.679 (1.289 ~ 2.186)	0.000	1.661 (1.232 ~ 2.238)	0.001
SpO_2	1.056 (1.013 ~ 1.101)	0.010	—	—
手术分期				
I 期	2.555 (1.236 ~ 5.282)	0.001	—	—
II 期	Ref	—	—	—
III 期	1.414 (0.573 ~ 3.488)	0.452	—	—
平均肺动脉压力				
≤20 mmHg	Ref	—	Ref	—
>20 mmHg	3.220 (1.769 ~ 5.861)	0.000	2.056 (1.012 ~ 4.178)	0.046
随访时 SpO_2	1.113 (1.056 ~ 1.173)	0.000	—	—
心功能分级				
I ~ II 级	Ref	—	Ref	—

(续表 6)

参数	单因素 Logistic 回归		多因素 Logistic 回归	
	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
Ⅲ ~ Ⅳ级	8.646 (4.236 ~ 16.914)	0.000	4.284 (1.911 ~ 9.603)	0.000
超声参数				
开窗流速	0.861 (0.488 ~ 1.520)	0.607	—	—
下腔静脉流速	0.878 (0.064 ~ 12.009)	0.922	—	—
房室瓣反流程度				
无或轻度	Ref	—	—	—
中或重度	3.924 (2.028 ~ 7.593)	0.000	2.476 (1.163 ~ 5.270)	0.019
血管紧张素转换酶抑制剂	0.624 (0.349 ~ 1.115)	0.111	—	—
利尿剂应用时间 >3 个月	4.034 (2.189 ~ 7.434)	0.000	2.710 (1.366 ~ 5.373)	0.004

注: Ref 表示该分类为参照标准。

2.3.3 消瘦的危险因素 单因素 Logistic 回归分析筛选消瘦组与非消瘦组患儿的相关参数, 结果显示, Fontan 术前 WHZ 低 ($OR=1.428$, 95% CI 为 1.019 ~ 1.999)、 SpO_2 低 ($OR=1.048$, 95% CI 为 1.005 ~ 1.092), 平均肺动脉压力高 ($OR=3.823$, 95% CI 为 2.049 ~ 7.132), 随访时 SpO_2 低 ($OR=1.066$, 95% CI 为 1.014 ~ 1.122), 心功能分级高 ($OR=7.344$, 95% CI 为 3.669 ~ 14.700), 中度或重度房室瓣反流 ($OR=3.861$, 95% CI 为 1.976 ~ 7.543), 应用内皮素受体拮抗剂 ($OR=2.255$, 95% CI 为 1.146 ~ 4.253), 利尿剂应用时间长 ($OR=6.081$, 95% CI 为 3.130 ~ 11.815) 为 Fontan 术后随访时患儿消瘦的危险因素; 多因素 Logistic 回归分析发现, Fontan 术前 WHZ 低 ($OR=1.608$, 95% CI 为 1.083 ~ 2.388)、平均肺动脉压力高 ($OR=2.692$, 95% CI 为 1.189 ~ 6.096)、心功能分级高 ($OR=3.158$, 95% CI 为 1.249 ~ 7.983)、中度或重度房室瓣反流 ($OR=2.691$, 95% CI 为 1.125 ~ 6.437)、利尿剂应用时间长 ($OR=4.510$, 95% CI 为 2.063 ~ 9.856) 是 Fontan 术后患儿消瘦的危险因素 (表 7)。

表 7 Fontan 术后随访时患儿消瘦的单因素和多因素 Logistic 回归分析
Tab 7 Thinness of the children after Fontan procedure by univariate and multivariate Logistic regression analysis

参数	单因素 Logistic 回归		多因素 Logistic 回归	
	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
随访年龄	1.007 (0.995 ~ 1.019)	0.258	—	—
性别	0.976 (0.531 ~ 1.795)	0.938	—	—
Fontan 术前				
WHZ	1.428 (1.019 ~ 1.999)	0.038	1.608 (1.083 ~ 2.388)	0.019
SpO_2	1.048 (1.005 ~ 1.092)	0.029	—	—
手术分期				
I 期	0.916 (0.381 ~ 2.201)	0.845	—	—
II 期	Ref	—	—	—
III 期	1.244 (0.507 ~ 3.049)	0.634	—	—
平均肺动脉压力				
≤20 mmHg	Ref	—	Ref	—
>20 mmHg	3.823 (2.049 ~ 7.132)	0.000	2.692 (1.189 ~ 6.096)	0.018
随访时 SpO_2	1.066 (1.014 ~ 1.122)	0.013	—	—
心功能分级				
I ~ II 级	Ref	—	Ref	—
III ~ IV 级	7.344 (3.669 ~ 14.700)	0.000	3.158 (1.249 ~ 7.983)	0.015

(续表 7)

参数	单因素 Logistic 回归		多因素 Logistic 回归	
	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
超声参数				
开窗流速	1.055 (0.599 ~ 1.858)	0.854	—	—
下腔静脉流速	0.405 (0.033 ~ 5.050)	0.483	—	—
房室瓣反流程度				
无或轻度	Ref	—	Ref	—
中或重度	3.861 (1.976 ~ 7.543)	0.000	2.691 (1.125 ~ 6.437)	0.026
血管紧张素转换酶抑制剂	1.127 (0.620 ~ 2.051)	0.695	—	—
内皮素受体拮抗剂	2.255 (1.146 ~ 4.253)	0.016	—	—
利尿剂应用时间 >3 个月	6.081 (3.130 ~ 11.815)	0.000	4.510 (2.063 ~ 9.856)	0.000

注: Ref 表示该分类为参照标准。

3 讨论

随着手术方式的改善, Fontan 术后早期病死率逐步下降; 有报道^[9-10]称, 其病死率已降至 10% 以下。由于患儿生存率的提高, 人们也开始关注该类群患儿术后生长发育及生存质量问题。Fontan 术后, 患儿常发生进行性的循环衰竭, 进而影响患儿的生长发育。

3.1 Fontan 术后随访时患儿营养状况分析

本研究发现, Fontan 术后随访时 (约术后 3.5 年) 患儿营养不良的发生率仍然较高, 其中有 11.9% 的患儿低体质量 (百分位数 <P3), 17.8% 的患儿生长迟缓 (百分位数 <P3), 16.9% 的患儿消瘦 (百分位数 <P3)。目前, 国外关于 Fontan 术后患儿的生长发育的报道多反映了术后随访时仍存在生长发育迟滞的现象^[5, 7, 11]。其中, François 等^[11]的一项关于 64 例 Fontan 术患儿的研究分析发现, 随访时 (约 Fontan 术后 8 年) 体质量和身高分别仍有 10% 及 17% 的患儿百分位数 <P3; 由此可见, Fontan 术后患儿仍存在低体质量、消瘦、生长迟缓的现象。

此外, 本研究并未发现有较高比例的患儿出现肥胖现象, 即仅有 5.4% 的患儿肥胖, 与正常标准值 (百分位数 >P97) 接近。而国外的一些关于 Fontan 术后患儿远期 (Fontan 术后 5 ~ 19 年) 随访的报道^[12-14]发现, 有较高比例的患儿存在肥胖现象, 同时也存在生长迟缓的现象。继而推测, 本研究中肥胖的比例并不高可能与随访的时间较短有关。因此, 在早期进行营养干预等改善营养不良状况的同时, 研究者还应对该类群患儿进行远期的随访观察, 并及时采取有效措施以避免远期内肥胖的发生。

3.2 Fontan 术后患儿营养不良的危险因素分析

本研究比较患儿 Fontan 术前、术中和术后至随访时的相关参数, 通过多因素 Logistic 回归分析发现, Fontan 术前营养不良、心功能分级高、中度或重度房室瓣反流、利尿剂应用时间长是 Fontan 术后随访时患儿低体质量、生长迟缓、消瘦等营养不良的危险因素; 同时, 平均肺动脉压力高也是 Fontan 术后随访时患儿生长迟缓、消瘦的危险因素。

3.2.1 Fontan 术前营养状况 有研究^[5-7]表明, Fontan 术前患儿营养不良的现象较为普遍, 且会影响其术后一段时间的生长发育。本研究通过多因素 Logistic 回归分析发现, Fontan 术前营养不良是 Fontan 术后随访时患儿营养不良的危险因素之一。Fontan 术后患儿低体质量组的 Fontan 术前 WAZ、生长迟缓组的 HAZ 和消瘦组的 WHZ 均低于相应的对照组 ($P=0.008$, $P=0.001$, $P=0.019$)。Fontan 术前低体质量、生长迟缓、消瘦的患儿在 Fontan 术后更易出现营养不良的现象。

3.2.2 心功能 Batte 等^[15]的研究发现, 心功能分级高的先天性心脏病患儿营养不良的发生率较高, 即患儿消瘦、低体质量及生长迟缓均与心力衰竭有关。本研究多因素 Logistic 回归分析发现, 心功能分级 (Ⅲ ~ Ⅳ级) 是 Fontan 术后随访时患儿营养不良的危险因素之一。Fontan 术后患儿低体质量组、生长迟缓组和消瘦组心功能分级 (Ⅲ ~ Ⅳ级) 的比例均高于相应的对照组 ($P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.015$)。因此, 心功能分级高的 Fontan 术后患儿更易发生营养不良。

3.2.3 肺动脉压力 在以往的外科治疗中, 外科医师行 Fontan 手术往往比较关注患儿心室过度肥厚、心室扩张和心室功能不全, 而目前越来越多的外科医师则更加关

注肺动脉高压, 即 Fontan 循环的“掌控者”已不仅仅是心室的功能, 还包括肺动脉压力^[16-19]。本研究通过多因素 Logistic 回归分析发现, 平均肺动脉压力高是 Fontan 术后随访时患儿营养不良的危险因素之一。Fontan 术后患儿生长迟缓组和消瘦组的平均肺动脉压力 >20 mmHg 的比例均高于相应对照组 ($P=0.046$, $P=0.018$)。因此, 肺动脉压力高的 Fontan 术后患儿更易发生营养不良。

3.2.4 房室瓣反流 在 Fontan 术后患儿中, 房室瓣反流现象较为常见^[20]。Day 等^[21]的研究发现, 房室瓣反流影响患儿的生长发育。Cohen 等^[22]的研究发现, 生长迟缓与房室瓣反流有关 ($P=0.029$)。本研究通过多因素 Logistic 回归分析发现, 中度或重度房室瓣反流是 Fontan 术后随访时患儿营养不良的危险因素之一。Fontan 术后患儿低体质量组、生长迟缓组和消瘦组中度或重度房室瓣反流的比例均高于相应的对照组 ($P=0.025$, $P=0.019$, $P=0.026$)。因此, 中度或重度房室瓣反流的 Fontan 术后患儿更易发生营养不良。

3.2.5 利尿剂 众所周知, Fontan 术后患儿出院后需常规应用呋塞米等利尿剂。而除了常规应用外, 对于出现浮肿或慢性心力衰竭等现象的患儿来说, 其均需再次服用利尿剂以改善临床症状。本研究也发现, 利尿剂应用时间长 (>3 个月) 是患儿低体质量、消瘦、生长迟缓的危险因素

之一。Fontan 术后患儿低体质量组、生长迟缓组和消瘦组中利尿剂应用时间长 (>3 个月) 的比例均高于相应的对照组 ($P=0.001$, $P=0.004$, $P=0.000$)。利尿剂的应用在改善患儿临床症状的同时, 可能在一定程度上使患儿的体质量减轻, 且长期服用则可使患儿病情加重。因此, 其对身高、体质量的影响有待进一步的研究。

综上所述, Fontan 术后远期随访时患儿仍然存在低体质量、消瘦、生长迟缓的现象。术前营养不良、心功能分级高、肺动脉压力高、中度或重度房室瓣反流和利尿剂应用时间长均为 Fontan 术后患儿营养不良的危险因素。因此, Fontan 术前加强营养干预以改善患儿术前营养状况, 术后合理使用肺血管靶向药物治疗肺动脉高压, 应用血管紧张素转换酶抑制剂改善房室瓣反流, 积极治疗并预防慢性心力衰竭, 合理使用利尿剂, 努力实现各手术阶段规范化、个体化的营养支持等, 可能有助于改善 Fontan 术后患儿的营养状况。

本回顾性研究尚存在一定的局限性。本研究的随访时间 (Fontan 术后约 3.5 年) 相对国外研究较短, 尚未发现有较高比例的肥胖; 且随着术后时间的延长, 行 Fontan 术的患儿也可能会出现肥胖。因此, 研究者可针对该部分患儿进行远期随访观察, 以进一步展开相关领域的探索。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Blasquez A, Clouzeau H, Fayon M, et al. Evaluation of nutritional status and support in children with congenital heart disease[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2016, 70(4): 528-531.
- [2] Hassan BA, Albanna EA, Morsy SM, et al. Nutritional status in children with un-operated congenital heart disease: an Egyptian center experience[J]. *Front Pediatr*, 2015, 3: 53.
- [3] Medoff-Cooper B, Ravishankar C. Nutrition and growth in congenital heart disease: a challenge in children[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2013, 28(2): 122-129.
- [4] 戚继荣, 莫绪明, 李荣, 等. 儿童营养风险及发育不良筛查工具用于先天性心脏病患儿围术期营养风险筛查 [J]. *中华临床营养杂志*, 2014, 22(1): 38-42.
- [5] Chan FT, Bellsham-Revell HR, Duggan H, et al. Interstage somatic growth in children with hypoplastic left heart syndrome after initial palliation with the hybrid procedure[J]. *Cardiol Young*, 2017, 27(1): 131-138.
- [6] Burch PT, Gerstenberger E, Ravishankar C, et al. Longitudinal assessment of growth in hypoplastic left heart syndrome: results from the single ventricle reconstruction trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(3): e000079.
- [7] Hessel TW, Greisen G, Idorn L, et al. Somatic growth in 94 single ventricle children: comparing systemic right and left ventricle patients[J]. *Acta Paediatr*, 2013, 102(1): 35-39.
- [8] Van den Broeck J, Willie D, Younger N. The World Health Organization child growth standards: expected implications for clinical and epidemiological research[J]. *Eur J Pediatr*, 2009, 168(2): 247-251.
- [9] Meyer DB, Zamora G, Wernovsky G, et al. Outcomes of the Fontan procedure using cardiopulmonary bypass with aortic cross-clamping[J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 82(5): 1611-1618.
- [10] Ovroutski S, Sohn C, Miera O, et al. Improved early postoperative outcome for extracardiac Fontan operation without cardiopulmonary bypass: a single-centre experience[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 43(5): 952-957.
- [11] François K, Bové T, Panzer J, et al. Univentricular heart and Fontan staging: analysis of factors impacting on body growth[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 41(6): e139-e145.
- [12] Wellnitz K, Harris IS, Sapru A, et al. Longitudinal development of obesity in the post-Fontan population[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2015, 69(10): 1105-1108.
- [13] Freud LR, Webster G, Costello JM, et al. Growth and obesity among older single ventricle patients presenting for Fontan conversion[J]. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2015, 6(4): 514-520.
- [14] Chung ST, Hong B, Patterson L, et al. High overweight and obesity in Fontan patients: a 20-year history[J]. *Pediatr Cardiol*, 2016, 37(1): 192-200.
- [15] Batte A, Lwabi P, Lubega S, et al. Wasting, underweight and stunting among children with congenital heart disease presenting at Mulago hospital, Uganda[J]. *BMC Pediatr*, 2017, 17(1): 10.
- [16] Krieger EV, Leary PJ, Opatowsky AR. Pulmonary hypertension in congenital heart disease: beyond Eisenmenger syndrome[J]. *Cardiol Clin*, 2015, 33(4): 599-609.
- [17] Kim YH, Chae MH, Choi DY. Inhaled iloprost for the treatment of patient with Fontan circulation[J]. *Korean J Pediatr*, 2014, 57(10): 461-463.
- [18] Shabanian R, Shahbaznejad L, Razaghian A, et al. Sildenafil and ventriculo-arterial coupling in Fontan-palliated patients: a noninvasive echocardiographic assessment[J]. *Pediatr Cardiol*, 2013, 34(1): 129-134.
- [19] 朱丽敏, 龚霄雷, 黄蕊, 等. 口服内皮素受体拮抗剂在失代偿期 Fontan 患者的应用及随访研究 [J]. *心肺血管病杂志*, 2015, 34(11): 820-824.
- [20] Ono M, Cleuziou J, Pabst von Ohain J, et al. Atrioventricular valve regurgitation in patients undergoing total cavopulmonary connection: impact of valve morphology and underlying mechanisms on survival and reintervention[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 155(2): 701-709.
- [21] Day RW, Denton DM, Jackson WD. Growth of children with a functionally single ventricle following palliation at moderately increased altitude[J]. *Cardiol Young*, 2000, 10(3): 193-200.
- [22] Cohen MS, Zak V, Atz AM, et al. Anthropometric measures after Fontan procedure: implications for suboptimal functional outcome[J]. *Am Heart J*, 2010, 160(6): 1092-1098.

[收稿日期] 2018-04-02

[本文编辑] 邢宇洋

