

## 综述

## 心脏瓣膜术后血管内容血的研究进展

王瑾综述, 敖虎山审校

**摘要** 血管内容血是心脏瓣膜术后并发症之一。随着医学技术发展, 严重瓣膜相关血管内容血发生率显著降低, 但亚临床溶血仍普遍存在。该并发症主要发生机制为瓣膜术后局部结构改变, 导致非生理性血流形成, 剪应力增高, 引发红细胞破碎、血管性血友病因子减少, 血小板功能异常。溶血的发生及严重程度受人工瓣膜、手术操作和原发病等多方面因素影响。早期主要原因为瓣膜设计缺陷和质量问题, 现阶段以手术操作并发症所致为主。患者同时具有瓣膜功能异常和血管内容血相关临床表现, 治疗以纠正原发病为主, 结合患者情况个体化用药, 严重者考虑再次手术。近年来, 介入下瓣膜置换术和瓣周漏修补术在世界范围内逐渐开展, 相关研究及证据资料有限, 值得进一步关注。

**关键词** 综述; 心脏瓣膜疾病; 心脏瓣膜假体植入; 贫血, 溶血性

血管内容血是人工心脏瓣膜术后少见严重并发症之一。1954 年 Rose 等<sup>[1]</sup>第一次报道, 患者因严重主动脉关闭不全, 行人工机械瓣置入术后发生溶血。之后, 随着心脏瓣膜手术的广泛普及, 溶血相关报道不断出现, 针对其发生机制、影响因素、临床表现、治疗及预防方面的研究也在不断取得进步。

## 1 流行病学

瓣膜术后血管内容血发生率因瓣膜、手术类型不同而各不相同。

### 1.1 瓣膜类型

上世纪 50~60 年代, 球笼型瓣膜广泛应用, 溶血发生率在 6%~15% 之间。到上世纪 70 年代, 第二代碟型瓣膜和第三代双叶瓣膜相继问世, 中心血流和有效瓣口面积显著增加, 血流形态更趋近于平流, 溶血发生率下降至 <1%<sup>[2]</sup>。近二十余年, 第二、三代瓣膜设计不断精进, 世界范围内仅有约 70 余篇瓣膜相关溶血的个案报道, 涉及病例百余例。

### 1.2 手术类型

心脏瓣膜手术主要包括二尖瓣、三尖瓣和主动脉瓣成形术或置换术。Saito 等<sup>[3]</sup>回顾 2 727 例人工瓣膜置换术患者, 总溶血发生率为 0.5%, 各手术类型溶血发生率分别为: 主动脉瓣置换术 0.2%, 二尖瓣置换术 0.8%, 双瓣置换术 0.3%。王巍等<sup>[4]</sup>回顾近年来中国患者二尖瓣成形术后溶血发生率约为 0.3%。尽管如此, 亚临床溶血, 即未出现失代偿症状、无需输血治疗的溶血发生率仍然较高<sup>[5]</sup>。Mecozzi 等<sup>[6]</sup>统计, 第三代双叶机械瓣膜 CarboMedics 和 SorinBicarbon 的亚临床溶血概率约为 26%。

部分严重溶血患者, 需接受二次手术治疗。二尖瓣成形术后接受二次手术患者中, 19% 存在有症状的血管内容血<sup>[7]</sup>。Hwang 等<sup>[8]</sup>回顾 1 202 例接受二尖瓣置换术的患者, 因严重瓣周漏接受二次手术的患者中 56% 存在溶血性贫血。

近年来, 经导管主动脉瓣膜植入术 (TAVI) 逐渐开展。

Schneider 等<sup>[9]</sup>发现 TAVI 术后患者中 15% 有亚临床溶血。介入治疗亦可用于瓣周漏封堵, 有较高的成功率 (94%), 但亦见封堵术后严重溶血个案报道。目前尚无 TAVI 术后严重溶血相关大规模数据统计。

## 2 流体动力学机制

### 2.1 红细胞破碎

剪应力学说为目前公认的导致心脏瓣膜术后血管内容血的主要原因。手术操作并发症、患者病情进展等多种原因所致瓣膜周围结构改变, 导致血液流动偏离生理状态, 形成反流、湍流、分流、再循环、漩涡等流体状态<sup>[10]</sup>。部分非生理血流具有较高的剪应力, 当剪应力上升至超过细胞膜本身所能承受的最大应力时, 将导致细胞破碎。体外实验证明, 根据暴露时间不同, 导致红细胞破坏的剪应力范围波动在 50~450 Pa 之间<sup>[11]</sup>。

多种湍流模型模仿生理状态计算结果显示: 当跨瓣压为 100 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 跨瓣流速为 5 m/s 时, 血流对主动脉瓣和主动脉壁的壁面剪应力分别约为 250 Pa 和 870 Pa, 最大湍流应力 (maximum Reynold shear stress) 为 870 Pa, 位于升主动脉顶部<sup>[12]</sup>。Zhang 等<sup>[13]</sup>研究提示收缩期瓣口中心血流剪应力约为 500 Pa。因此, 随着收缩期湍流束剪应力逐渐升高达峰值, 红细胞破碎风险逐渐增高。

### 2.2 获得性血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) 综合征

过高的剪应力可能使流动在血管内, 尚未附着的高分子量血管内血友病因子多聚物 (high molecular weight vWF multimer, HMWvWF) 的球形结构被打开, 经 vWF 裂解蛋白酶 ADAMTS-13 清除, 导致 HMWvWF 因子显著减少<sup>[14]</sup>。vWF 因子主要参与血小板黏附过程, 其水平降低可导致血小板功能异常, 即获得性 vWF 综合征<sup>[12]</sup>。该情况不仅发生在机械瓣膜患者中, 亦见生物瓣膜患者个案报道<sup>[15]</sup>。

作者单位: 100730 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 麻醉科

作者简介: 王瑾 住院医师 博士 主要从事临床麻醉研究 Email: wangjin05@163.com 通讯作者: 敖虎山 Email: aohushan@sina.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 07-0711-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.07.024

### 2.3 血小板功能

Tran 等<sup>[16]</sup>研究显示,破碎红细胞释放游离血红蛋白,可直接作用并激活血小板,促进凝血。而剪应力对血小板的作用则是多样的,不同剪应力水平,既可能激活,亦可能破坏血小板<sup>[17]</sup>。因此溶血患者可能存在表现不一的出、凝血异常。

### 3 影响因素

所有能够影响剪应力的因素均可能影响溶血的发生及其严重程度,根据影响因素来源,可分为瓣膜、手术、患者三方面。

#### 3.1 瓣膜因素

研究表明,单叶瓣膜的剪切应变率(SSR)和湍度高于双叶瓣膜,双叶瓣膜则高于生物和自体瓣膜<sup>[18]</sup>。球笼和蝶形瓣膜溶血发生率较高,多由于瓣膜自身因素,如设计缺陷、覆膜织物脱落等。Orlovskii 等<sup>[19]</sup>对 153 例瓣膜术后患者统计发现,双叶瓣膜溶血发生率更低(Carbomedics, St. Jude Medical),尤其对于主动脉瓣置换术效果更佳。Chou 等<sup>[20]</sup>在双叶瓣膜基础上设计了同步化瓣膜,保证双叶开闭的同时进行,以减少闭合过程中的回弹和反流,有效减少能量损失,增加瓣口面积,降低溶血发生率。

#### 3.2 手术因素

随着技术发展,现阶段溶血主要影响因素为手术操作,如瓣周漏、瓣叶穿孔、反流、腱索异常等。

瓣周漏和反流均为溶血的重要原因。Kalcik 和 Genoni 等<sup>[21,22]</sup>利用经食道超声心动图(TEE)对瓣周漏患者评估,结果发现漏口为多发、新月型或不规则缺损患者溶血更加严重,但缺损面积与溶血严重程度无关。Garcia 等<sup>[23]</sup>比较了因严重人工二尖瓣反流行二次手术患者中有和无溶血症状患者的超声心动图,结果发现溶血患者反流束以分流、碰撞、加速三种表现为主,而无溶血患者反流束则以自由束和缓慢减速为主。

关于跨瓣压力、瓣膜大小和反流程度与溶血相关性问题的,诸多研究结果各不一致<sup>[10,24]</sup>。Sugiura 等<sup>[25]</sup>对有血管内溶血症状的自体主动脉瓣狭窄患者的研究显示,对于中重度主动脉瓣狭窄患者,跨瓣流速与溶血严重程度有显著相关性。Tomino 等<sup>[26]</sup>报道了 1 例术后血压剧烈升高过程中出现溶血症状,TEE 表现为轻度反流的案例,考虑过高的血流压力和流速可能导致溶血,强调该类手术患者术后应密切监控血压。

近年来,亚临床溶血相关影响因素亦受到重视。Mecozzi 等<sup>[6]</sup>研究发现,瓣膜置换术后一年,亚临床溶血性贫血的独立预测因素包括:二尖瓣置换术、机械瓣膜和双瓣膜置换。Laflamme 等<sup>[5]</sup>在对 TAVI 术后亚临床溶血研究中,利用主动脉瓣面积评估人工瓣膜-患者不匹配度(prosthesis-patient mismatch, PPM),结果发现女性、PPM 高者溶血风险升高。

#### 3.3 患者因素

原发病进展是术后晚期出现溶血症状的主要原因之一。Yeo 等<sup>[27]</sup>研究发现,因二尖瓣反流、溶血性贫血二次手术的患者中 67% 初次手术效果良好,术中 TEE 无异常,但在术后逐渐出现反流。相关统计显示,二尖瓣成形术后出现反流、溶血的患者中,25% 为风湿性心脏病病情进展所致,且因此接受二次手术的患者中,81% 初次修复效果良好<sup>[28]</sup>。

### 4 临床表现

引发瓣膜相关溶血原因不同,诊断时间可在术后 1 周至数年不等,多见于 1 年内<sup>[10]</sup>。主要临床表现包括瓣膜异常导致的局部和全身症状和血管内溶血导致的系统性变化。

### 4.1 瓣膜相关症状

瓣膜周围结构异常多可导致心脏杂音较前明显变化,严重者可出现心律失常、心绞痛、心力衰竭等症状,常可通过超声心动图、介入等相关检查发现问题<sup>[29]</sup>。

### 4.2 溶血相关症状

溶血严重程度不同,患者可表现为无症状、苍白、乏力、酱油尿、黄疸等。慢性反复发作者,溶血释放的铁元素以铁蛋白和含铁血黄素的形式沉积于肾脏,损伤肾小管,降低肾脏灌注,可能引发不可逆的肾功能损伤<sup>[30]</sup>。游离血红蛋白可能通过调控胰腺组织细胞因子,如细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1),诱发炎症反应,导致急性胰腺炎<sup>[31]</sup>。大量胆红素积聚于胆囊内,可形成胆色素结石<sup>[19]</sup>。因此,重度患者可能出现肾功能衰竭、急性胰腺炎、急性胆囊炎、多器官衰竭等危及生命情况。

溶血最直观的表现是血涂片见破碎红细胞。此外,红细胞内乳酸脱氢酶(LDH)含量相当于正常人血清的 100 倍,其水平与红细胞存活有良好相关性,而变化趋势可以反应溶血严重程度,是血管内溶血简单、有效而敏感筛查试验。红细胞破碎释放血红蛋白,与血浆珠蛋白结合,通过网状内皮细胞清除。因此,患者珠蛋白水平下降,游离血红蛋白水平升高<sup>[24]</sup>。因珠蛋白参与调节胆固醇向肝脏转运过程,所以患者血清高密度脂蛋白、低密度脂蛋白和总胆固醇水平亦与溶血严重程度成负相关<sup>[32]</sup>。同时,因溶血刺激红细胞生成,网织红细胞增多,铁和叶酸水平下降。

Maraj 等<sup>[24]</sup>根据上述指标对瓣膜相关溶血进行了严重程度分级:(1)轻度:含铁血黄素尿或珠蛋白缺失,破碎红细胞<1%,网织红细胞<5%,LDH<500 U/L;(2)中度:含铁血黄素尿或珠蛋白缺失,破碎红细胞>1%,网织红细胞>5%,LDH>500 U/L,无血红蛋白尿;(3)重度:含铁血黄素尿或珠蛋白缺失,破碎红细胞>1%,网织红细胞>5%,LDH>500 U/L,有血红蛋白尿。

### 5 治疗与预防

瓣膜相关溶血应根据患者病情严重程度个体化治疗。轻度、代偿性溶血观察或药物治疗即可。 $\beta$ 受体阻滞剂的负性肌力和负性变时作用可以减缓血流速度,降低剪应力,缓解症状<sup>[33]</sup>。Golbasi 等<sup>[34]</sup>研究发现,己酮可可碱(活脑灵)可通过增加红细胞可塑性,有效改善 60% 患者瓣膜相关溶血症状。铁剂、叶酸、促红细胞生成素均可促红细胞生成。如溶血较严重、需反复输血或导致急性肾衰竭、心力衰竭等严重并发症者及心内膜炎所致瓣周漏患者,需二次手术治疗,但二次手术风险约高于初次手术 10%<sup>[35]</sup>。近年来,对于瓣周漏所致溶血,经导管瓣周漏封堵逐渐兴起,但相关经验有限,且尚无远期有效证据。

预防方面,术中 TEE 评估瓣膜修复情况可尽早发现问题,减少术后并发症、二次手术风险。Ishibashi 等<sup>[36]</sup>提出,将自体心包膜覆盖在人工成形环上,避免反流束与机械瓣直接接触,可以减少溶血的发生。

### 6 小结

瓣膜相关血管内溶血发生率逐年降低,但亚临床溶血仍普遍存在。主要发生机制为手术操作引起局部结构改变,非生理血流形成,剪应力增高,引发红细胞破碎、vWF 因子减少,

血小板功能异常。患者同时具有瓣膜功能异常和血管内容血相关临床表现,治疗应结合患者情况,个体化用药,必要时再次手术。近年来,经导管瓣膜置换术和瓣周漏修补术在世界范围内逐渐开展,相关研究及证据资料有限,有待进一步关注。

#### 参考文献

- [1] Rose JC, Hufnagel CA, Freis ED, et al. The hemodynamic alterations produced by a plastic valvular prosthesis for severe aortic insufficiency in man. *J Clin Invest*, 1954, 33: 891-900.
- [2] Shapira Y, Vaturi M, Sagie A. Hemolysis associated with prosthetic heart valves: a review. *Cardiol Rev*, 2009, 17: 121-124.
- [3] Saito S, Tsukui H, Iwasa S, et al. Bileaflet mechanical valve replacement: an assessment of outcomes with 30 years of follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2016, 23: 599-607.
- [4] 王巍,孙海宁,宋云虎,等.二尖瓣成形术 367 例分析. *中国循环杂志*, 2008, 22: 452-455.
- [5] Laflamme J, Puri R, Urena M, et al. Incidence and risk factors of hemolysis after transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *Am J Cardiol*, 2015, 115: 1574-1579.
- [6] Mecozzi G, Milano AD, De Carlo M, et al. Intravascular hemolysis in patients with new-generation prosthetic heart valves: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 123: 550-556.
- [7] Suri RM, Schaff HV, Dearani JA, et al. Recurrent mitral regurgitation after repair: should the mitral valve be re-repaired?. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 132: 1390-1397.
- [8] Hwang HY, Choi JW, Kim HK, et al. Paravalvular leak after mitral valve replacement: 20-year follow-up. *Ann Thorac Surg*, 2015, 100: 1347-1352.
- [9] Schneider S, Dell'Aquila AM, Deschka H, et al. Severe hemolysis after paravalvular leak closure of a mitral prosthesis with an amplatzer device. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 63: 691.
- [10] Acharya D, McGiffin DC. Hemolysis after mitral valve repair. *J Card Surg*, 2013, 28: 129-132.
- [11] Vahidkhah K, Cordasco D, Abbasi M, et al. Flow-induced damage to blood cells in aortic valve stenosis. *Ann Biomed Eng*, 2016, 44: 2724-2736.
- [12] Li W, Kertzscher U, Goubergrits L, et al. Numerical simulations of jet flow in the aorta. *Int J Artif Organs*, 2012, 35: 562.
- [13] Zhang P, Yeo JH, Qian P, et al. Shear stress investigation across mechanical heart valve. *ASAIO J*, 2007, 53: 530-536.
- [14] Chan CHH, Pieper IL, Fleming S, et al. The effect of shear stress on the size, structure, and function of human von willebrand factor. *Artif Organs*, 2014, 38: 741-750.
- [15] Grobety M, Venetz JP, Genton CL, et al. Malfunction of a mitral bioprosthesis, hemolysis and renal insufficiency. *Schweiz Med Wochenschr Suppl*, 1995, 125: 1679-1683.
- [16] Tran PL, Pietropaolo MG, Valerio L, et al. Hemolysate-mediated platelet aggregation: an additional risk mechanism contributing to thrombosis of continuous flow ventricular assist devices. *Perfusion*, 2016, 31: 401-408.
- [17] Gülan U, Lüthi B, Holzner M, et al. An in vitro investigation of the influence of stenosis severity on the flow in the ascending aorta. *Med Eng Phys*, 2014, 36: 1147-1155.
- [18] Evin M, Callaghan F, Sherrah A, et al. Aortic valve replacement by 4D-PC flow. *Heart Lung Circ*, 2016, 25: S212.
- [19] Orlovskii PI, Gritsenko VV, Davydenko VV, et al. Indices of chronic intravascular hemolysis in patients with different prosthetic heart valves in long-term follow-up. *Vestn Khir Im I I Grek*, 2001, 160: 21-24.
- [20] Chou CC, Wu TC, Liang HY, et al. Decreased hemolysis and improved hemodynamic performance of synchronized bileaflet mechanical valve. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101: 1153-1158.
- [21] Kalcik M, Gursoy MO, Astarcioğlu MA, et al. Defect shape contributes to the development of hemolysis in patients with severe mitral paravalvular leaks: a RT-3D TEE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013, 14: ii127.
- [22] Genoni M, Franzen D, Tavakoli R, et al. Does the morphology of mitral paravalvular leaks influence symptoms and hemolysis? *J Heart Valve Dis*, 2001, 10: 426-430.
- [23] Garcia MJ, Vandervoort P, Stewart WJ, et al. Mechanisms of hemolysis with mitral prosthetic regurgitation. Study using transesophageal echocardiography and fluid dynamic simulation. *J Heart Valve Dis*, 1996, 27: 399-406.
- [24] Maraj R, Jacobs LE, Ioli A, et al. Evaluation of hemolysis in patients with prosthetic heart valves. *Clin Cardiol*, 1998, 21: 387-392.
- [25] Sugiura T, Matsumura Y, Takeuchi H, et al. Intravascular hemolysis in patients with aortic stenosis: evaluation by erythrocyte creatine. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: A1975.
- [26] Tomino M, Miyata K, Takeshita Y, et al. A case of mitral valvular re-repair in a patient with hemolytic anemia after mitral valvular repair. *Masui*, 2015, 64: 761-763.
- [27] Yeo TC, Freeman WK, Schaff HV, et al. Mechanisms of hemolysis after mitral valve repair: assessment by serial echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32: 717-723.
- [28] Lam BK, Cosgrove Iii DM, Bhudia SK, et al. Hemolysis after mitral valve repair: mechanisms and treatment. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77: 191-195.
- [29] Enzenauer RJ, Berenberg JC, Cassell Jr PF. Microangiopathic hemolytic anemia as the initial manifestation of porcine valve failure. *South Med J*, 1990, 83: 912-917.
- [30] Qian Q, Nath KA, Wu Y, et al. Hemolysis and acute kidney failure. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56: 780-784.
- [31] Saruç M, Yuceyar H, Turkel N, et al. The role of heme in hemolysis-induced acute pancreatitis. *Med Sci Monit*, 2007, 13: BR67-BR72.
- [32] Kalcik M, Gursoy MO, Ocal L, et al. The effect of hemolysis on serum lipid levels in patients suffering from mitral and/ or aortic prosthetic paravalvular leakage. *Glob Heart*, 2014, 9: e278.
- [33] Aoyagi S, Fukunaga S, Tayama E, et al. Benefits of a  $\beta$ -blocker for intractable hemolysis due to paraprosthetic leakage. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2007, 15: 441-443.
- [34] Golbasi I, Turkyay C, Timuragaoglu A, et al. The effect of pentoxifylline on haemolysis in patients with double cardiac prosthetic valves. *Acta Cardiol*, 2003, 58: 379-383.
- [35] Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 2012, 33: 2451-2496.
- [36] Ishibashi N, Kasegawa H, Koyanagi T, et al. Mechanism of hemolysis after mitral valve repair and new surgical management: prosthetic annuloplasty ring covered with autologous pericardium. *J Heart Valve Dis*, 2005, 14: 588-591.

(收稿日期:2017-01-08)

(编辑:常文静)