

# 高龄患者体外与非体外循环冠状动脉旁路移植术术后房颤、脑卒中以及病死率比较的 meta 分析

单龄童<sup>1</sup>, 肖雨洁<sup>1</sup>, 缪晶晶<sup>1</sup>, 夏超<sup>1</sup>, 王 俊<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学第一临床医学院, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>南京医科大学第一附属医院胸外科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的: 系统评价高龄(年龄 $\geq 80$ 岁)患者体外循环冠状动脉旁路移植术(on-pump coronary artery bypass surgery, CCAB)与非体外循环冠状动脉旁路移植术(off-pump coronary artery bypass surgery, OPCAB)术后房颤、脑卒中发生率以及病死率。方法: 利用计算机检索 MEDLINE、EMBASE、Cochrane Library, 并辅助以手动检索会议记录或灰色文献, 收集研究高龄患者 CCAB 与 OPCAB 术后房颤、脑卒中发生率以及病死率对比的英文文献资料。采用 Review Manager 5.3 软件进行 meta 分析。结果: 共纳入 15 篇文献进入 meta 分析, 均为观察性研究, 未检索到随机对照研究(randomized controlled studie, RCT)。共纳入 3 271 例患者, 其中 CCAB 组 1 573 例(48%)。meta 分析结果表明: OPCAB 能显著降低患者术后脑卒中发生率(OR=2.77, 95%CI: 1.65~4.64,  $P < 0.001$ )以及病死率(OR=2.08, 95%CI: 1.52~2.85,  $P < 0.001$ ), 且差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者术后房颤发生率的差异不具有统计学意义(OR=1.01, 95%CI: 0.84~1.22,  $P=0.91$ )。结论: 与 CCAB 比, OPCAB 能明显减低高龄患者术后脑卒中发生率以及病死率, 但仍有待于更多更大的随机对照试验以进一步验证。

**[关键词]** 冠状动脉旁路移植术; 高龄; 房颤; 脑卒中; meta 分析

**[中图分类号]** R654.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2018)03-399-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20180325

## A meta-analysis of atrial fibrillation, stroke and case fatality rate in elderly patients undergoing on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting

Shan Lingtong<sup>1</sup>, Xiao Yujie<sup>1</sup>, Miao Jingjing<sup>1</sup>, Xia Chao<sup>1</sup>, Wang Jun<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College of NMU, Nanjing 210029; <sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the effect of atrial fibrillation, stroke and case fatality rate in elderly patients (age  $\geq 80$  years) undergoing on-pump coronary artery bypass surgery (CCAB) or off-pump coronary artery bypass surgery (OPCAB). **Methods:** We searched relevant literature in MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library. Meanwhile, conference records or gray literature from cardiovascular congresses were collected to compare CCAB and OPCAB for elderly patients. Meta analysis was performed using Review Manager 5.3 software. **Results:** A total of 15 articles were included in the meta-analysis, all of which were observed, and randomized controlled studies (RCT) were not retrieved. A total of 3 271 patients were enrolled in this meta-analysis, of which 1 573 (48%) were CCAB. Meta-analysis showed that the OPCAB significantly reduced the incidence of postoperative patients with stroke (OR = 2.77, 95% CI: 1.65~1.65,  $P < 0.001$ ) and case fatality rate (OR = 2.08, 95% CI: 1.52~1.52,  $P < 0.001$ ), and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Two groups of patients with had no significant difference on postoperative incidence of atrial fibrillation (OR = 1.01, 95% CI: 0.84~0.84,  $P=0.91$ ). **Conclusion:** Compared with CCAB, OPCAB can significantly reduce the incidence of postoperative stroke and case fatality rate in elderly patients, but big size randomized controlled trials are needed for further verification.

**[Key words]** coronary artery bypass grafting; age; atrial fibrillation; stroke; meta-analysis

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(03): 399-403, 410]

**[基金项目]** 江苏省六大人才高峰项目(2014-WSW-008)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: drwangjun@njmu.edu.cn

随着社会与经济发展,生活方式、饮食习惯发生极大改变,冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary artery disease, CAD)已成为危害人类健康的主要疾病之一<sup>[1]</sup>。据报道,西方发达国家CAD病死率居全因死亡前列,近80%的老龄患者死于CAD<sup>[2]</sup>。目前我国约有2.9亿心血管疾病患者,其中心肌梗死患者约250万,每年有350万人死于心血管疾病,死亡数高居各种疾病之首<sup>[3]</sup>。

冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass graft, CABG)、经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)以及内科药物治疗一起成为目前治疗CAD的3大主要治疗手段之一<sup>[4]</sup>。而年龄(尤其是年龄 $\geq 80$ 岁的高龄患者)是CABG院内死亡以及术后并发症(脑卒中、心房颤动、肾衰、心肌梗死等)发生的独立危险因素<sup>[5-9]</sup>,因而高龄患者行CABG已经成为外科治疗CAD的一大挑战。

1952年John Gibbon首次将体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)技术用于人类<sup>[10]</sup>。CPB技术提供了无血的手术视野以较为良好地显露全部目标血管并提供了静止的吻合条件,具有确切的治疗效果。这使得体外循环冠状动脉旁路移植术(on-pump coronary artery bypass surgery, CCAB)在过去数十年里成为一种安全有效的标准术式。但高龄患者心理功能多不能耐受CPB而失去手术机会。上世纪九十年代以来由于胸骨牵开器、心脏稳定器和吹雾器等手术器械的出现和改进,非体外循环冠状动脉旁路移植术(off-pump coronary artery bypass surgery, OPCAB)得以快速发展。OPCAB不应用体外循环,外科医生可以在心脏跳动的情况下完成吻合,可有效减少心肌缺血再灌注损伤,降低术后并发症发生率和病死率。目前,各国均已积极开展OPCAB以治疗CAD<sup>[11]</sup>,但高龄患者CCAB与OPCAB两者之间疗效的差异尚有争议<sup>[12]</sup>。

本研究纳入了2017年1月1日之前样本量 $>10$ 的相关研究文献进行meta分析,试图比较高龄患者行CCAB与OPCAB术后房颤、脑卒中发生率以及病死率的关系,以期能指导手术治疗高龄CAD患者。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料

纳入标准:①在英文期刊上发表的提供完整数据的临床研究;②研究CCAB与OPCAB治疗高龄(年龄 $\geq 80$ 岁)CAD患者临床疗效的比较,并提供术

后房颤、脑卒中发生率以及病死率数据。排除标准:①研究样本量 $< 10$ ;②发表的病例报道、综述、动物研究;③提供的数据不完整以至于无法提取到有效数据;④重复发表。若有一个研究组对同一队列患者的不同随访时期的研究,则选择最近的1篇。本研究严格遵守PRISMA声明进行meta分析。

临床结局:①病死率:院内全因死亡或术后30 d内死亡;②房颤;③脑卒中(局部脑损伤或梗死并有临床定位症状和体征,且持续时间超过24 h,或原始研究中记录为卒中,不包含其他神经系统疾病,如一过性脑缺血发作、智力下降等)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 检索策略

利用计算机检索MEDLINE(via pubmed, 建库至2017年)、EMBASE(建库至2017年)、Cochrane Library(建库至2017年),并辅助以手动检索会议记录或灰色文献,纳入符合标准的英文研究文献资料。以检索词“off-pump”、“on-pump”、“coronary artery bypass”、“OPCAB”和“CCAB”在3大数据库中进行检索,其中MEDLINE(via pubmed)具体检索策略见图1。

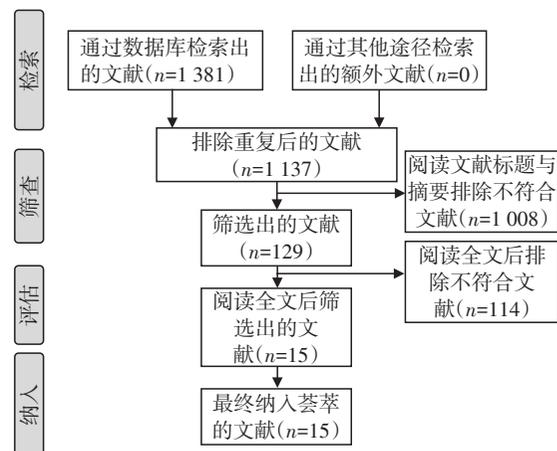


图1 流程图

Figure 1 Flow chart

#### 1.2.2 数据提取与研究质量分析

由2名调查者依据检索策略独立进行文献检索并提取文献中数据资料录入EXCEL表格,如2名调查者发生分歧则与第3名调查者讨论决定。提取资料包括3个部分:①研究文献的基本资料(研究者、发表年份、国籍、样本量);②研究对象基线资料(年龄、性别、术前其他疾病状态);③临床结局。利用Newcastle-Ottawa量表对纳入的观察性临床研究进行质量评价。

### 1.3 统计学方法

按照Cochrane手册的指南,进行数据提取与计算。通过卡方检验和 $I^2$ 检验进行异质性检验,按Cochrane认为, $P > 0.1$ 和 $I^2 < 50\%$ 时,异质性可以接受,并采用固定效应模型计算比值比(OR)和95%可信区间(CI),显著性水平设定为0.05,绘制森林图展示合并数据后对比的结果。反之,异质性较大时,采用随机效应模型。利用漏斗图直观检测发表偏倚。本研究所有统计分析均由Review Manager 5.3软件完成。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献一般资料

本研究总计纳入了15项研究<sup>[13-27]</sup>,共3 271例。

其中1 573例(48.09%)接受了CCAB治疗,1 698例(51.91%)接受了OPCAB治疗。纳入的15项研究均为观察性研究,其中10项研究报道了患者房颤情况,10项研究报道了患者脑卒中情况(其中8项研究既报道了房颤又报道了脑卒中的情况),15项研究均报道了患者病死率情况(表1)。

### 2.2 meta分析

对纳入的全部15项研究进行病死率荟萃分析显示OPCAB相比于CCAB能显著降低高龄CAD患者的病死率(OR=2.08,95%CI:1.52~2.85, $P < 0.001$ ),各研究间无明显异质性( $P=0.17$ , $I^2=26\%$ ,图2)。

对报道了患者房颤情况的10项研究进行房颤荟萃分析显示OPCAB相比于CCAB对高龄CAD患

表1 纳入文献的基线资料

Table 1 The baseline data of study included

研究者	年份	国家	样本量(例)		年龄(岁)		女性(%)	
			CCAB	OPCAB	CCAB	OPCAB	CCAB	OPCAB
Beauford et al <sup>[13]</sup>	2003	美国	29	113	82 ± 2	83 ± 3	38	41
D'Alfonso et al <sup>[14]</sup>	2004	意大利	41	73	82 ± 2	82 ± 2	42	32
Demaria et al <sup>[15]</sup>	2002	加拿大	63	62	—	—	—	—
Hoff et al <sup>[16]</sup>	2002	美国	169	60	—	—	46	48
Lin et al <sup>[17]</sup>	2003	中国	12	17	83 ± 1	82 ± 1	33	24
Nagpal et al <sup>[18]</sup>	2006	加拿大	105	131	82 ± 2	82 ± 2	27	43
Raja et al <sup>[19]</sup>	2013	英国	73	217	82 ± 2	82 ± 2	21	27
Ricci et al <sup>[20]</sup>	2000	美国	172	97	—	—	46	50
Saleh et al <sup>[21]</sup>	2011	英国	107	107	—	—	27	29
Sarin et al <sup>[22]</sup>	2011	美国	397	540	82 ± 2	83 ± 3	45	46
Serrão et al <sup>[23]</sup>	2010	葡萄牙	36	65	82 ± 2	83 ± 2	33	37
Shimokawa et al <sup>[24]</sup>	2003	日本	18	25	82 ± 2	82 ± 2	45	40
Tugtekin et al <sup>[25]</sup>	2007	德国	237	107	82 ± 3	82 ± 2	36	37
Vasques et al <sup>[26]</sup>	2013	芬兰	56	56	82 ± 1	82 ± 2	45	41
Yokoyama et al <sup>[27]</sup>	2000	美国	58	28	—	—	—	—

者并没有显示出优势,且差异无统计学意义(OR=1.01,95%CI:0.84~1.22, $P=0.91$ ),各研究间无明显异质性( $P=0.81$ , $I^2=0\%$ ,图3)。

对报道了患者脑卒中情况的10项研究进行脑卒中荟萃分析显示OPCAB相比于CCAB对高龄CAD患者显示出明显优势,且差异有统计学意义(OR=2.77,95%CI:1.65~4.64, $P < 0.001$ ),各研究间无明显异质性( $P=0.54$ , $I^2=0\%$ ,图4)。

### 2.3 敏感性分析与发表偏倚

剔除其中一项研究重新分析以进行敏感性分析,本研究剔除任一研究均未对结果产生较大影响,不能改变总体统计学结果。通过软件制作漏斗

图以检测是否存在发表偏倚,本研究中以院内死亡作为临床结局制作的漏斗图显示左下方出现空白,并且有一项研究落在95%可信区间外,提示可能存在异质性与发表偏倚(图5)。

## 3 讨论

CCAB用于治疗CAD已经有多年历史,技术成熟,疗效确切,却也无法避免体外循环所致的全身炎症性反应<sup>[28]</sup>。之后发展的OPCAB相较于CCAB有着较为明显的优势,但是仍有一部分患者需要中途转为体外循环下完成心肌的再血管化,故不能完全代替CCAB。近年来,国内外学者<sup>[29-30]</sup>对这两种方

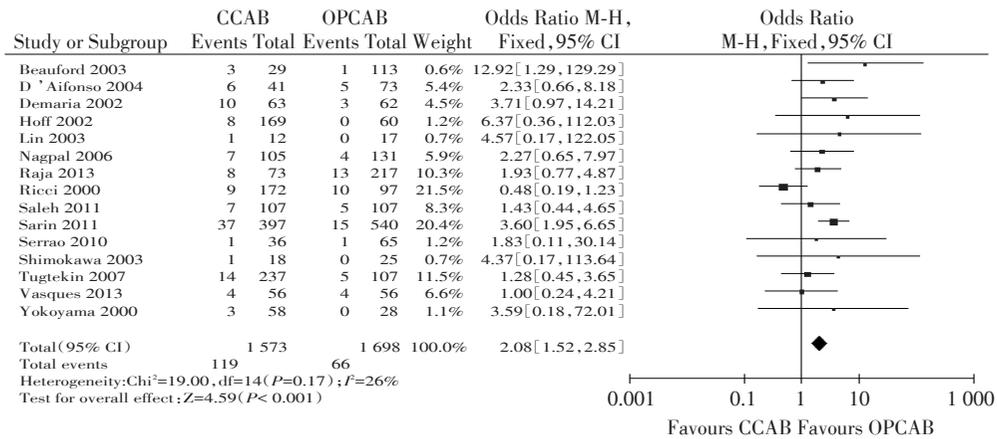


图2 两组患者病死率meta分析

Figure 2 A meta-analysis of case fatality rate in both groups

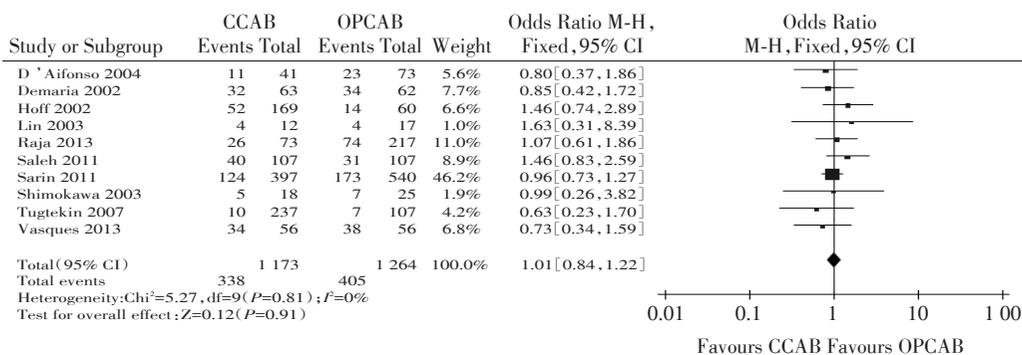


图3 两组患者术后房颤发生率meta分析

Figure 3 A meta-analysis of atrial fibrillation incidence in both groups

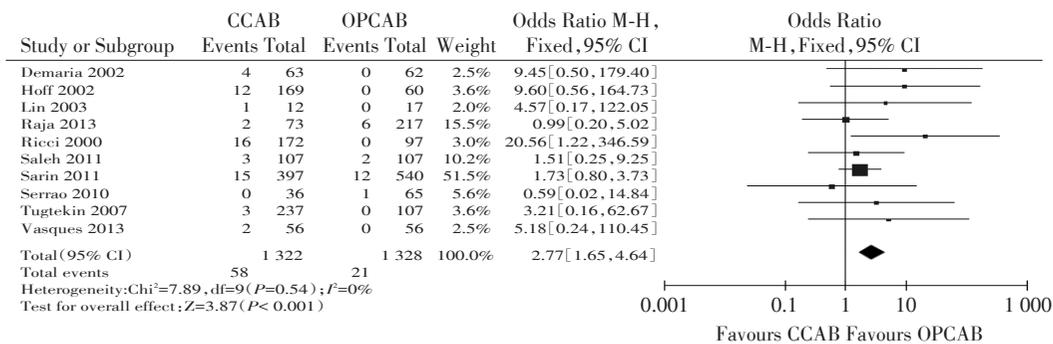


图4 两组患者术后脑卒中发生率meta分析

Figure 4 A meta-analysis of Postoperative stroke rate in both groups

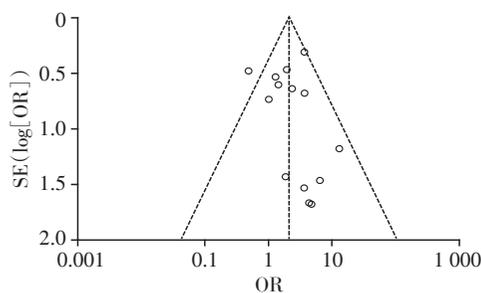


图5 病死率漏斗图

Figure 5 Funnel map of case fatality rate

法的治疗效果仍争议不断,故CCAB与OPCAB的近期效果,尤其是高龄患者,仍有待进一步验证。

本研究的分析结果提示OPCAB在降低高龄CAD患者术后脑卒中发生率、病死率方面较CCAB更具有优势,但在降低术后房颤发生率方面并没有表现出显著优势。

这些结果表明,OPCAB可能是高龄CAD患者更好的选择,但由于资料来源于多个医疗中心,因此各研究间异质性难以避免,另外本文纳入的15项研

究均为观察性研究且漏斗图提示存在发表偏倚,可能在一定程度上会对结论可靠性产生影响。需要更大规模更长随访时间的临床随机对照试验以验证这一观点。

总之,目前结果表明,年龄 $\geq 80$ 岁的患者中,OP-CAB与CCAB相比,在降低术后脑卒中发生率以及病死率方面具有优势。然而,现有研究质量欠佳,特别是研究组之间缺乏可比性,妨碍了结论的可靠性。

#### 致谢:

感谢南京医科大学附属淮安市第一人民医院教学办程劲松老师、司北老师以及陈梅老师在本文写作中提供的帮助与指导。

#### [参考文献]

- [1] Li H, Sun K, Zhao R, et al. Inflammatory biomarkers of coronary heart disease[J]. *Frontiers in Bioscience*, 2017, 22:504
- [2] Hanna IR, Wenger NK. Secondary prevention of coronary heart disease in elderly patients[J]. *Am Fam Physician*, 2005, 71(12):2289-2296
- [3] 陈伟伟. 中国心血管病报告2015[J]. *中华医学信息导报*, 2016, (12):11-11
- [4] Fernández-Ruiz I. Coronary artery disease: CABG surgery or PCI for left main CAD?[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(1):3
- [5] Alexander KP, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, et al. Outcomes of cardiac surgery in patients  $\geq 80$  years: results from the National Cardiovascular Network[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(3):731-738
- [6] Horneffer PJ, Gardner TJ, Manolio TA, et al. The effects of age on outcome after coronary bypass surgery[J]. *Circulation*, 1987, 76(2):6-12
- [7] Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The multicenter study of Perioperative Ischemia Research Group[J]. *Ann Intern Med*, 1998, 128(3):194
- [8] Amar D, Zhang H, Leung DH, et al. Older age is the strongest predictor of postoperative atrial fibrillation[J]. *Anesthesiology*, 2002, 96(2):352-356
- [9] Stamou SC, Dangas G, Dullum MKC, et al. Beating heart surgery in octogenarians: perioperative outcome and comparison with younger age groups[J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69(4):1140-1145
- [10] Fineberg C, Foris NP, Jr GJ. Experimental sham coronary endarterectomy with and without coronary artery perfusion[J]. 1960, 47(1):160-164
- [11] Sheldon WC. Cine Coronary Arteriography[J]. *Ohio State Med J*, 1967, 58(5):1015-1022
- [12] Jr DCS. Direct surgical management of congenital and acquired lesions of the coronary circulation[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 1963, 6(3):299-316
- [13] Beauford RB, Goldstein DJ, Sardari FF, et al. Multivessel off-pump revascularization in octogenarians: early and mid-term outcomes[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(1):12-17; discussion 17
- [14] D'Alfonso A, Mariani MA, Amerini A, et al. Off-pump coronary surgery improves in-hospital and early outcomes in octogenarians[J]. *Ital Heart J*, 2004, 5(3):197-204
- [15] Demaria RG, Carrier M, Fortier S, et al. Reduced mortality and strokes with off-pump coronary artery bypass grafting surgery in octogenarians [J]. *Circulation*, 2002, 12(1):5-10
- [16] Hoff SJ, Ball SK, Coltharp WH, et al. Coronary artery bypass in patients 80 years and over: is off-pump the operation of choice?[J]. *Ann Thorac Surg*, 2002, 74(4):S1340
- [17] Lin CY, Hong GJ, Lee KC, et al. Off-pump technique in coronary artery bypass grafting in elderly patients [J]. *ANZ J Surg*, 2003, 73(7):473
- [18] Nagpal AD, Bhatnagar G, Cutrara CA, et al. Early outcomes of coronary artery bypass with and without cardiopulmonary bypass in octogenarians [J]. *Can J Cardiol*, 2006, 22(10):849-853
- [19] Raja SG, Shah J, Navaratnarajah M, et al. Outcomes and predictors of mortality and stroke after on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery in octogenarians[J]. *Innovations(Phila)*, 2013, 8(4):269-275
- [20] Ricci M, Karamanoukian HL, Abraham R, et al. Stroke in octogenarians undergoing coronary artery surgery with and without cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69(5):1471
- [21] Saleh HZ, Shaw M, Fabri BM, et al. Does avoidance of cardiopulmonary bypass confer any benefits in octogenarians undergoing coronary surgery?[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010, 12(3):435-439
- [22] Sarin EL, Kayatta MO, Kilgo P, et al. Short- and long-term outcomes in octogenarian patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting compared with on-pump coronary artery bypass grafting [J]. *Innovations (Phila)*, 2011, 6(2):110-115
- [23] Serrão M, Graça F, Rodrigues R, et al. Coronary artery bypass grafting in octogenarians: long-term results [J]. *Rev Port Cardiol*, 2010, 29(6):989-998
- [24] Shimokawa T, Minato N, Yamada N, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting in octogenarians [J]. *J Thorac*

- 版),2010,30(9):1279-1281
- [20] 张文辉,吕阳,杜蔚云,等.生殖健康教育对甘南藏区育龄妇女艾滋病知识的影响[J].中国计划生育学杂志,2010,18(2):89-91
- [21] 廖枝成,刘烈茜,劳蓝茵,等.增城市农村留守妇女预防艾滋病同伴教育及干预效果分析[J].中国医药导报,2010,7(20):132-133
- [22] 邓韶英,林丰,陈琦,等.珠海市城郊孕产妇哨点医院艾滋病认知干预效果评价[J].现代预防医学,2010,37(20):3886-3887,3896
- [23] 张桐亮,崔瑞菊,武银锋,等.留守妇女艾滋病防治知识行为干预评价[J].中国医药科学,2011,1(5):48-48,51
- [24] 张红梅,陈丽青,张铁军,等.上海市闵行区外来育龄妇女艾滋病知信行干预效果评价[J].中国初级卫生保健,2011,25(12):78-80
- [25] 许雅,叶小华,卢嘉明,等.育龄妇女艾滋病知识、态度、行为干预效果研究[J].现代预防医学,2011,38(4):678-680
- [26] 潘杨,邓韶英.珠海市育龄妇女预防艾滋病母婴传播健康教育干预效果分析[J].医学动物防制,2011,27(4):318-320
- [27] 刘琴.分析艾滋病母婴传播健康教育对孕产妇艾滋病知识的干预效果评价[J].中国医学创新,2012,9(9):146-147
- [28] 周月姣,刘伟,崔岩,等.农村地区HIV阳性与非感染妇女艾滋病知识调查[J].应用预防医学,2012,18(5):269-272
- [29] 周李敏,廖晓伟.瑞安市孕产妇艾滋病防治知识健康教育的效果评价[J].上海预防医学,2013,25(11):610-612
- [30] Qiu JJ. Women of child-bearing age mother-to-child transmission prevention of AIDS knowledge health education interventions research[J]. Chin Prim Health Care, 2013, 27(2):31-32
- [31] 杨少鹏,李静.386例孕产妇艾滋病健康教育干预效果分析[J].慢性病学杂志,2015,16(1):99-100
- [32] 周容,莫春莲,方玫玫,等.广西吴圩镇孕产妇预防艾滋病母婴传播健康教育模式研究与实践[J].中国妇幼保健,2015,30(24):4103-4107
- [33] 张桐亮,王春学,张学金,等.临朐县部分育龄妇女健康教育状况调查[J].预防医学论坛,2015,21(9):706-707
- [34] 彭明益,钟秋颖,罗崑,等.流动人口孕产妇艾滋病认知现状及干预效果研究[J].中国初级卫生保健,2015,29(6):80-82
- [35] 孙长喜,郭海荣,王海军.竹山县开展已婚育龄妇女防艾教育效果评价[J].中国农村卫生事业管理,2015,35(8):1051-1054
- [36] Samuel NM, Srijayanth P, Dharmarajan S, et al. Acceptance of HIV-1 education & voluntary counselling/testing by & seroprevalence of HIV-1 among, pregnant women in rural South India[J]. Indian J Med Res, 2007, 125(1):49-64
- [收稿日期] 2016-08-31

(上接第403页)

- Dis,2003,51(3):86-90
- [25] Tugtekin S, Kappert U, Alexiou K, et al. Coronary artery bypass grafting in octogenarians -outcome with and without extracorporeal circulation [J]. Thorac Cardiovasc Surg,2007,55(7):407
- [26] Vasques F, Rainio A, Heikkinen J, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery in patients aged 80 years and older: institutional results and meta-analysis [J]. Heart Vessels, 2013, 28(1):46-56
- [27] Yokoyama T, Baumgartner FJ, Gheissari A, et al. Off-pump versus on-pump coronary bypass in high-risk subgroups[J]. Ann Thorac Surg,2000,70(5):1546-1550
- [28] Wan S, Izzat MB, Lee TW, et al. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury[J]. Ann Thorac Surg, 1999, 68(1):52-56
- [29] Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery [J]. N Engl J Med,2009,361(19):1827
- [30] Cheng DC, Martin J, Novick RJ. OPCAB versus on-pump surgery: the beat goes On[J]. Innovations (Phila), 2010, 5(2):67-69
- [收稿日期] 2017-02-27