

住院馬凡氏綜合症患者流行病學的十年回顧

馬凡氏綜合症是一種結締組織疾病，全世界範圍內的患病率為 5,000 分之一，並沒有種族偏見。主要的心血管表現通常需要手術治療。這項研究的目的是調查從 1997 年到 2006 年的 10 年間，香港醫院收治的馬凡氏綜合症患者的口統計數據。我們審查了香港衛生局的臨床數據分析和報告系統以及臨床醫療系統。統計分析使用了 SPSS 15 版。本研究共納入 525 例馬凡氏綜合症患者（男 310 例，女 215 例）。男性首次住院的平均年齡為 19.8 歲（範圍為 0-78），女性為 18.7 歲（範圍為 0-60）。有 112 名（21.3%）患者（男 56 例，女 56 例）記錄了主動脈瘤和/或夾層，其中 74 例（66.7%）涉及胸主動脈。四十九名（9.3%）患者進行了心臟或主動脈大手術，手術死亡率為 5/49（10.2%）。在此期間有 37 名（7.0%）患者（23 例男性，14 例女性）死亡，男性平均死亡年齡為 41.0 歲（範圍 0-83），女性平均死亡年齡為 29.9 歲（範圍 0-59）。這些患者中的大多數死於心血管問題，其中有四例主動脈夾層破裂，兩例動脈瘤破裂，七例不省人事和心臟驟停，五例因心力衰竭。此外，還有其他死亡原因：圍術期 5 例，先天性 1 例，肺部 4 例，惡性 3 例，中風 1 例。五名患者的死因未知。統計上患有主動脈疾病的患者死亡率較高（ $p < 0.05$ ）。這項研究表明，每年都有大量的馬凡氏綜合症患者入院，其中很大一部分需要在年輕時入院。馬凡（Marfan）患者的壽命明顯縮短，aortoiliac 病可能未得到充分診斷。應向這些患者及其家人提供標準化的診斷和治療隨訪計劃。

引言

馬凡氏綜合徵由 Antoine Marfan 於 1896 年首次描述，是一種由 15 號染色體上的 fibrillin-1 (FBNI) 基因突變引起的結締組織疾病，它決定了原纖維蛋白的結構。在世界範圍內已經鑑定出超過 550 個原纖維蛋白-1 基因突變。這種突變並不是完全外顯的，而且患者有可能直到生命的後期才可能診斷出。遺傳上的異質性也很明顯，因為有些具有馬凡狀表型的個體在 TGFBR1 (轉化生長因子- β 受體 I) 或 TGFBR2 基因中存在突變。據估計，在美國，每 5,000 人中就有 1 人患有馬凡氏綜合症。馬凡氏綜合徵不具有特定性別，種族，地域或種族偏好。

因為對疾病過程的更好理解，更緊密的隨訪方案，積極的醫療管理以及心臟和血管外科技術的進步，所以馬凡氏綜合徵患者的預期壽命從 1972 年的平均 32 歲死亡年齡增加到 1993 年的 41 歲。儘管已經證實了馬凡綜合症的遺傳聯繫，但通常缺乏為患者家屬提供標準化遺傳篩查和諮詢服務的機會。有研究表明，通過仔細的參與篩查可以避免馬凡氏綜合症患者一級親屬的突然心血管死亡。在對中國 29,067 名兒童的篩查中，發現馬凡氏病的患病率為每 100000 中國人口中 17.2。在 564 例來自 37 年期間 18 個省市的中國馬凡氏綜合徵的審查，74.3% 的患者有強陽性家族史。同樣，對於馬凡氏綜合症患者及其家人似乎缺乏診斷和治療的隨訪。該研究的目的是確定從 1997 年至 2006 年的 10 年間在香港住院的馬凡氏綜合症患者的流行病學和口統計學。

方法

使用香港衛生局臨床數據分析和報告系統 (CDARS) 中收集的前瞻性數據，分析了香港馬凡氏綜合症患者的口統計資料，臨床表現，治療計劃和結果。CDARS 是一個全面的，預期可輸入，集中，電腦化的數據庫，並用於所有香港公立醫院的住院

患者。使用了國際疾病分類（第 9 版，臨床修改）中的代碼。通過此電腦數據庫檢索了 1997 年 1 月至 2006 年 12 月期間香港公立醫院收治的所有數據。研究期間所有住院患者均包括在內，有些患者需要多次入院。使用了臨床醫學系統（CMS）搜尋病例，以保守或手術管理的方式獲取有關心血管（心臟和主動脈）疾病的相關數據。記錄了特別是 β 受體阻滯劑的藥物。對於那些接受手術干預的患者，記錄其圍手術期死亡率和術後時間。對於所有 Marfan 患者，均記錄了潛在的危險因素和死亡原因。使用 Kaplan-Meier survival 曲線分析計算存活率。使用 Mantel-Cox 對數秩檢驗來檢驗統計學上的顯著差異。15 使用 SPSS 15.0 版（SPSS, Inc., Chicago, IL）進行統計分析。 $p < 0.05$ 被認為具有統計學意義。

結果 (人口統計學，死亡率，發病率，手術，主動脈手術)

共有 525 名馬凡氏綜合症患者（男 310 例，女 215 例）被送往香港的多家醫院。對於男性患者，初次入院的平均年齡為 19.8 歲，範圍為 0-78。對於女性患者，入院時的平均年齡為 18.7 歲，範圍為 0-60。男性和女性的生存率無統計學差異（圖一）。記錄有主動脈瘤和/或主動脈夾層的患者為 112 名（21.3%）患者（男 56 例，女 56 例），其中涉及胸主動脈的 74 例（66.7%）。患有主動脈疾病的患者有統計學上顯著的死亡風險（ $p < 0.05$ ）（圖 2）。在研究期間，四十九名（9.3%）患者進行了心臟或主動脈大手術，手術死亡率為 5/49（10.2%）（表 1）。在較短的隨訪期內，進行主動脈手術不會對生存有幫助（圖 3）。首例患者是一名 50 歲的女性，她接受了急性 A 型主動脈夾層合併冠狀動脈受累的急診主動脈瓣和升主動脈置換手術（Bentall 手術）。心臟無法啟動，患者死亡，因為儘管手術技術成功，但仍無法通過心肺分流術。第二例患者是一名 53 歲的男性，該患者接受了破裂的胸腹主動脈瘤（B 型主動脈夾層）的緊急開放性修復，並因大量出血在手術桌上死亡。第三例患者是一名 47 歲的男性，之前曾做過 Bentall 手術並曾進行過二尖瓣置換術，並接受了 7.1 cm B 型胸廓解剖性動脈瘤的選擇性開放修補術。該患者在術後的第一天死於全身出血和多器官功能衰竭。第四例患者為 22 歲的女性，該患者經過 Bentall 手術和二尖瓣瓣膜成形術，用於主動脈根部擴張以及主動脈和二尖瓣反流。儘管有最大的正性肌力支持，但她在術後第一天需要緊急胸骨切開術，並在術後第二天因凝血病以及心肺功能和多器官功能衰竭而死亡。第五位患者是一名 15 歲的女性，先前曾因動脈瘤疾病而進行過主動脈根置換術，並接受了選擇性主動脈弓置換術和象鼻乾手術（elephant trunk operation），她在術後 5 週因多器官衰竭而死亡。其他三名患者分別於術後 5, 7 和 29 個月後死亡，死因與馬凡氏綜合症無關。在這 10 年中，有 6 名患者進行了一次以上手術。在此期間（包括圍手術期死亡率）死亡的患者共 37 例（7.0%）（男 23 例，女 14 例），男性平均死亡年齡為 41.0 歲（範圍為 0-83），平均死亡年齡為 29.9 歲（範圍為 0-59）（女性）（表 2）。這些患者中的大多數死於心血管原因，其中有四次主動脈夾層破裂，兩例動脈瘤破裂，七例突然不省人事和心臟驟停，以及五例心力衰竭。從數據庫中，我們無法找到 7 名突然猝倒和心臟驟停的患者的確切死亡原因。圍手術期有 5 例死亡。我們的數據顯示，在 525 名患者中，只有 128 名患者（佔研究人群的 24.4%）使用了 β 受體阻滯劑。矛盾的是，使用 β 受體阻滯劑的患者的生存結果較差（圖 4，表 3）。

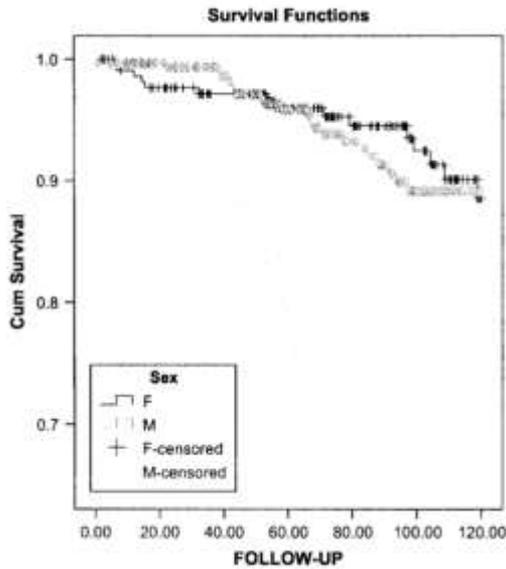


圖 1. Kaplan-Meier 曲線在 310 位男性和 215 位女性中的存活率。在此期間，共有 22 例男性和 15 例女性死亡。男女的存活率之間沒有明顯的差異

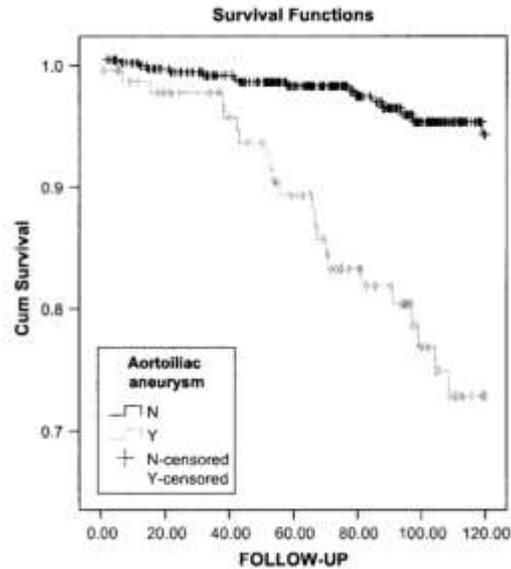


圖 2. 112 例有主動脈疾病的患者和 413 例無主動脈疾病的患者的 Kaplan-Meier 生存曲線。主動脈瘤/夾層的生存機率較低 ($p < 0.01$)。

表 1. 49 例患者的手術類型

手術	n
Bentall 手術	28
主動脈根置換	7
主動脈瓣置換二尖瓣	4
瓣膜置換	3
主動脈弓修復	5
胸腹動脈瘤修復	5
腎下主動脈瘤修復	2
血管內胸廓支架移植	3

討論

這是香港首次對馬凡氏綜合徵患者進行的流行病學研究。我們不確定香港馬凡氏綜合徵的患病率。從該數據庫中僅識別出 525 名患者，但 2005 年香港人口約為 690 萬（患病率為 7.6 / 10 萬）。低於中國每 10 萬人中 17.2 的患病率，並且肯定低於美國的 5,000 分之一。我們的研究在很大程度上依賴於 CDARS 中預期數據輸入的準確性，並使用 CMS 搜索了個別病例。我們認為這真實反映了馬凡綜合徵患者缺乏診斷，而不是數據輸入管理不當。與十多年前的出版物相比，總死亡率為 7%，在生命的第二個和第四個十年達到峰值。我們的大多數患者都有定期的臨床隨訪和藥物調整。但是，無論患者先前是否進行過心臟和主動脈手術，都沒有統一的隨訪成像方案。

現在提倡早期診斷，細密的超聲心動圖/CT 隨訪以及多學科評估對於有馬凡氏綜合症家族史的患者預防心血管並發症至關重要。目前的文獻表明，應考慮對涉及遺傳專家（例如遺傳學家和遺傳諮詢師）的馬凡氏綜合症患者進行篩查，以防止早期死亡。所有可能高危的家庭成員都應接受遺傳諮詢，生活方式建議以及定期的臨床和放射學隨訪。以前已經證明，一級親屬的急診手術和主動脈並發症的病史與較高的死亡率有關。慢性 β 受體阻滯劑治療可能減慢主動脈擴張的速度，並可能與更有利的預後相關。不幸的是，我們目前的數據無法證明 β 受體阻滯劑對主動脈擴張的作用（因為大多數患者沒有進行連續 CT 掃描），並且這項研究表明，使用 β 受體阻滯劑治療的 Marfan 綜合徵患者的比例是這些患者的根部直徑，以監測進展情況。儘管 Bentall 手術和 β 受體阻滯劑在外科和藥物治療方面取得了進步，但馬凡綜合症患者的死亡率仍然很高，平均死亡年齡為男性 41.0 歲（範圍 0-83），女性 29.9 歲（範圍 0-59）。在這項研究中，大多數患者死於心血管原因或突然不省人事，但沒有為患有馬凡氏綜合症的患者或其家人提供標準化的醫療程序來預防此類死亡。由於在該研究對象總體中成功完成主動脈夾層治療的患者相對較少，儘管我們已經證明馬凡綜合徵患者的主動脈疾病與預後較差有關，但不能斷定手術修復具有死亡率優勢。Krause 先前的一項研究表明，對 Marfan 綜合徵患者進行主動脈根部擴張和心血管疾病的預防性篩查對於預防死亡率至關重要，因為急診手術和一級親屬的主動脈並發症史與預後較差有關。我們希望醫生對馬凡綜合徵患者的診斷更加了解。通過具有風險因素管理的標準化臨床評估和治療方案（主要是使用 β 受體阻滯劑），主動脈根直徑進展的定期超聲波評估以及基因突變分析，可以防止此類患者的早期死亡。

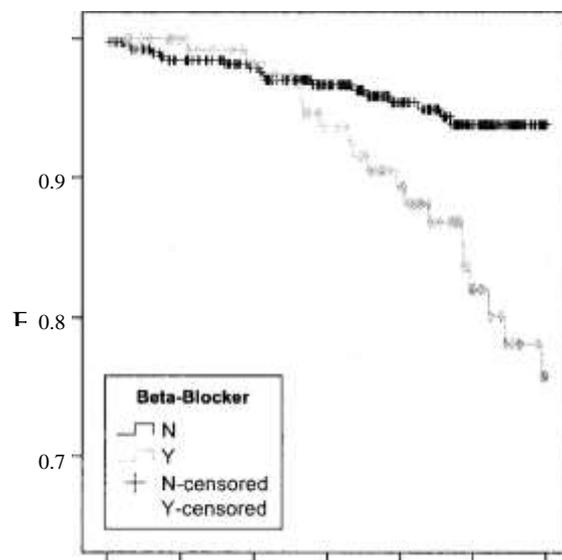
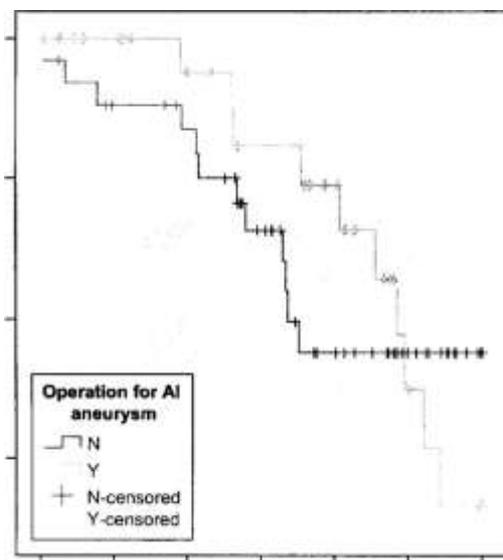


表 2. 37 例患者死亡原因

主動脈夾層	4
破裂性動脈瘤	2
突然不省人事/停搏	7
心臟衰竭	5
圍手術期	5
先天性	1
肺	4
惡性腫瘤	3
中風	1
未知	5

表 3. 接受 β 受體阻滯劑治療的患者人數

阿替洛爾/氨酰心安	33
卡維地洛	13
艾司洛爾	2
拉貝洛爾（降壓樂）/柳胺苄心定/苄心定	30
美托洛爾/甲氧乙心安/美多心安/倍他樂克/如美托洛爾	96
普萘洛爾心得安/萘心安/萘氧丙醇安	19
甲磺胺心定/梭達羅/索他洛爾/心得怡	10