

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 08. 016

左西孟旦对体外循环冠状动脉旁路移植术后心功能不全的疗效

王春丽, 孙 骁, 周 敏

(上海交通大学医学院附属第九人民医院心外科, 上海 201315)

摘 要:目的 探讨左西孟旦(LEV)对体外循环冠状动脉旁路移植术(CABG)后心功能不全的疗效。方法 将96例行CABG患者分为试验组和对照组,对行CABG术后两组患者均给予常规治疗,试验组患者加用12.5 mg LEV 静脉滴注。比较两组患者术后24、48、72 h 心肌损伤指标,以及12、24 h 时心功能参数。结果 试验组患者术后48、72 h 心肌损伤指标肌钙蛋白(cTnI)、乳酸脱氢酶(LDH)和磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平均显著低于对照组($P<0.05$)。术后12、24 h 试验组心功能指标与对照组比较,中心静脉压(CVP)低于对照组,心输出量(CO)和体循环阻力(SVR)高于对照组,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 LEV 可有效降低CABG术后患者的心肌损伤,增大CO,降低SVR,保护心功能,促进术后心脏功能恢复。

关键词:左西孟旦; 体外循环; 冠状动脉旁路移植; 心肌损伤

中图法分类号:R541.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)08-1105-04

Effects of levosimendan on cardioplegia after cardiopulmonary bypass coronary artery bypass grafting

WANG Chunli, SUN Xiao, ZHOU Min

(Department of Cardiac Surgery, the Ninth Affiliated People's Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 201315, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of levosimendan(LEV) on cardiopulmonary insufficiency after cardiopulmonary bypass coronary artery bypass grafting(CABG). **Methods** A total of 96 patients with CABG were randomly divided into experimental group and control group. All patients were treated with conventional therapy after surgery while patients in experimental group were given intravenous infusion of 12.5 mg LEV. The myocardial injury parameters at 24, 48 and 72 h after operation were compared, meanwhile the cardiac function parameters at 12 and 24 h were evaluated between both groups. **Results** The levels of troponin(cTnI), lactate dehydrogenase(LDH) and creatine phosphokinase isoenzyme(CK-MB) were significantly lower in the experimental group than those in the control group at 48 and 72 h after operation ($P<0.05$). Compared with the control group, the central venous pressure(CVP) of the experimental group was lower than that of the control group at 12 and 24 h after operation. The cardiac output(CO) and systemic circulation resistance(SVR) were higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** LEV effectively reduced myocardial injury on patients with CABG, in the meantime it increased cardiac output, reduced systemic resistance, thus effectively protecting heart function, promoting postoperative cardiac function recovery.

Key words: levosimendan; extracorporeal circulation; coronary artery bypass graft; myocardial damage

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)是指冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变而引起血管腔狭窄或阻塞,引起心肌与氧供需之间失衡,造成心肌缺血、缺氧或坏死的心肌缺血缺氧性疾病^[1]。对于严重CAD药物治疗已无法缓解症状,需进行外科手术,冠状动脉旁路移植术(CABG)是最常用和有效的方法^[2]。CABG可使心脏血运重建,改善心功能,但术后常发生各种并发症,主要与术中的心肌损伤有关。左西孟旦(LEV)是新型抗心力衰竭治疗药物,近期研究表明用于外科手术中具有抗氧化、保护心肌、预防术后并发症的作用^[3]。本研究前瞻性分析LEV对CABG

术后心律失常的预防及对心肌的保护作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年1月至2017年1月本院心外科行CABG患者96例,患者术前均行冠状动脉造影确诊为CAD,年龄56~71岁,其中男61例,女35例,心功能Ⅱ~Ⅲ级。纳入标准:(1)具备CABG手术指征;(2)窦性心律;(3)近期末服用 Ca^{2+} 通道阻滞剂或洋地黄类药物;(4)美国麻醉医师协会(ASA)分级为Ⅱ~Ⅲ级;(5)术前患者左心室射血分数(LVEF)大于45%;(6)年龄75周岁以下。排除标

准:(1)对 LEV 过敏;(2)术前心律失常患者(包括房室传导阻滞、心动过速、房颤等);(3)电解质紊乱患者;(4)严重脑血管病变,肝、肾功能严重不全;(5)曾行 CABG。按就诊顺序将患者分为观察组和对照组,每组各 48 例,患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经本院伦理委员会审批,所有患者均已知情并签署同意书。

表 1 两组患者一般资料比较($n=48$)		
项目	试验组	对照组
性别(男/女, n/n)	33/15	28/20
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	52.32 $\pm$ 5.53	55.23 $\pm$ 5.62
左心室射血分数($\bar{x}\pm s$,%)	52.53 $\pm$ 8.34	53.86 $\pm$ 8.67
左前降支长度($\bar{x}\pm s$,mm)	47.35 $\pm$ 4.96	46.52 $\pm$ 4.38
心功能指数($\bar{x}\pm s$,%)	52.76 $\pm$ 7.99	53.57 $\pm$ 8.23
心功能分级($\bar{x}\pm s$,级)	2.51 $\pm$ 0.52	2.48 $\pm$ 0.53
搭桥支数($\bar{x}\pm s$,支)	2.81 $\pm$ 1.53	2.84 $\pm$ 1.54

1.2 方法 所有患者均行全身麻醉低温体外循环 CABG,先经主动脉及腔静脉插管建立体外循环,选用左入内动脉和大隐静脉行 CABG。切开后探查病变位置,以狭窄远端为吻合处做左乳内动脉与左前降支单支搭桥,然后用大隐静脉升主动脉的对角支、钝缘支、左室后支等做序贯搭桥。术后鱼精蛋白中和肝素,关胸后患者均予以机械通气,抗感染及预防应激等对症治疗,给予硝酸异山梨醇酯、美托洛尔、阿司匹林、卡托普利等血管活性药物,患者用药情况基本相似,无明显差异。观察组患者加用 LEV(齐鲁制药有限公司,12.5 mg/支),方法:12.5 mg LEV 用 5%葡萄糖稀释成 0.025%,以 0.1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 速度静脉泵入,输入过程观察患者血压变化,对速度进行调节。

1.3 观察指标 (1)心肌损伤指标:术后取右颈内静脉血 4 mL,化学发光法检测血浆心肌肌钙蛋白(cT-

nI)水平,免疫 UV 法测定乳酸脱氢酶(LDH)和磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平;(2)心功能指标:患者均经锁骨下静脉及股动脉置管,采用脉搏指示连续心排量检测法(PICCO)记录患者血流动力学指标,包括给药前(T0)、给药后 12 h(T12)、24 h(T24)的平均动脉压(MBP)、心率(HR)、中心静脉压(CVP)和体循环阻力(SVR)和心输出量(CO)变化;(3)记录患者的预后及并发症情况(包括死亡人数、术后急性心肌梗死及术后急性肾损伤等并发症发生率)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 进行数据处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行组间独立样本 t 检验进行比较;计数资料以百分比表示,行 χ^2 检验进行比较,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后心肌损伤指标比较 术后心肌损伤指标均发生显著升高,术后 24 h 患者 cTnI、LDH 和 CK-MB 水平无明显差异,术后 48、72 h 试验组 cTnI、LDH 和 CK-MB 水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者术后心肌损伤指标比较($n=48,\bar{x}\pm s$)			
组别	cTnI(ng/mL)	LDH(μ /L)	CK-MB(μ /L)
试验组			
术前	0.06 $\pm$ 0.01	174.21 $\pm$ 15.55	24.87 $\pm$ 7.09
术后 24 h	0.58 $\pm$ 0.10	536.73 $\pm$ 40.62	137.60 $\pm$ 10.84
术后 48 h	0.45 $\pm$ 0.07*	449.15 $\pm$ 32.03*	85.13 $\pm$ 8.42*
术后 72 h	0.31 $\pm$ 0.04*	397.76 $\pm$ 29.32*	32.45 $\pm$ 7.25*
对照组			
术前	0.06 $\pm$ 0.01	168.31 $\pm$ 24.82	24.95 $\pm$ 6.93
术后 24 h	0.62 $\pm$ 0.14	557.86 $\pm$ 42.74	141.92 $\pm$ 11.47
术后 48 h	0.51 $\pm$ 0.13	503.85 $\pm$ 37.26	106.39 $\pm$ 10.90
术后 72 h	0.42 $\pm$ 0.08	486.90 $\pm$ 36.15	48.53 $\pm$ 12.86

注:与对照组比较,* $P<0.05$

表 3 两组患者术后心功能比较($n=48,\bar{x}\pm s$)					
组别	MBP(mm Hg)	HR(次/分)	CVP(mm Hg)	CO(L/min)	SVR(kPa $\cdot$ s $^{-1}\cdot$ L $^{-1}$)
试验组					
T0	67.87 $\pm$ 9.51	91.29 $\pm$ 5.37	8.26 $\pm$ 2.14	3.15 $\pm$ 0.76	98.22 $\pm$ 11.41
T12	79.62 $\pm$ 10.41*	92.06 $\pm$ 5.93	5.23 $\pm$ 2.24*#	4.53 $\pm$ 1.24*#	81.12 $\pm$ 14.25*#
T24	78.13 $\pm$ 9.56*	97.76 $\pm$ 8.21	4.65 $\pm$ 3.17*#	4.41 $\pm$ 1.12*#	81.17 $\pm$ 13.16*#
对照组					
T0	69.20 $\pm$ 7.92	96.46 $\pm$ 7.84	8.46 $\pm$ 2.25	3.39 $\pm$ 1.22	99.76 $\pm$ 14.12
T12	80.54 $\pm$ 10.12*	101.54 $\pm$ 8.37	7.97 $\pm$ 2.12*	3.51 $\pm$ 0.87*	103.33 $\pm$ 14.29*
T24	77.65 $\pm$ 9.47*	96.95 $\pm$ 8.52	7.68 $\pm$ 3.22*	3.59 $\pm$ 0.90*	97.18 $\pm$ 14.42*

注:与组内 T0 比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

2.2 两组患者术后心功能指标比较 术后 12 h 和 24 h 两组 MBP 和 HR 差异无统计学意义($P>$

0.05), 试验组 CVP 低于对照组, CO 和 SVR 高于对照组, 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.3 不良反应 所有患者均顺利完成手术, 进入 ICU 试验组出现 HR 减慢至 50 次/分以下 2 例, 停药后 HR 恢复至正常范围, 未见房室传导阻滞, 无并发急性心力衰竭患者, 肝功能无明显受损异常。两组患者术后血钾水平无异常现象, 在治疗过程中均没有因心功能明显减退而停药的病例, 未见 Q-T 间期异常而导致尖端扭转型室速等心律失常的发生。术后经过复查所有患者肝功能未见异常, 未见转氨酶明显升高, 未见角膜微小颗粒沉着、头痛、共济失调等并发症。

3 讨论

我国 CAD 发病人群总体低于欧美发达国家, 但随着今年社会经济水平的提高, 现代人群生活饮食习惯的转变, 近年我国 CAD 发病率呈增长趋势, 以 40 岁以上男性为主要人群, 高血压、高血脂、糖尿病、肥胖及各种精神压力为发病危险因素, 我国已成为 CAD 大国, 对 CAD 的治疗成为心血管疾病治疗领域的一大挑战^[4]。

CAD 主要治疗方法包括药物治疗、介入治疗和外科手术治疗。常用内科治疗包括硝酸酯类、 Ca^{2+} 拮抗剂、调节血脂药物、抗血小板抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂和 β 受体阻滞剂等^[5]。但对于冠状动脉循环严重受阻患者, CABG 是当前最常用、最有效的外科治疗方法。避开堵塞的冠状动脉血管, 重建通道为远端心肌供血, 改善缺血心肌的供血、供氧状况, 可有效缓解和消除心绞痛, 改善心功能, 达到延长患者寿命的目的^[6]。自 20 世纪 60 年代开始 CABG 现已广泛应用于临床。研究发现 CABG 术后 90% 以上患者心功能可得到改善, 但术后常并发各种类型的并发症, 如心房颤动、房性及室性早搏、室性心动过速和房室传导阻滞等, 导致血流动力学异常, 增加血栓风险, 影响术后患者心功能恢复, 严重甚至危及生命^[7]。发生 CABG 术后并发症的主要原因是术中体外循环引起的炎症反应, 以及围术期心肌缺血-再灌注、术后心肌梗死、点除颤等造成的心肌不同程度损伤; 此外术前心脏扩大, 慢性心功能不全和冠状动脉多支弥漫性病变也会影响术后患者长期预后^[8]。因此, 降低术后并发症发生率, 促进患者心功能恢复, 提高生存率及生存质量, 是 CABG 需解决的重要课题。

Ca^{2+} 增敏剂是新型心脏正性肌力强心药物, 与传统洋地黄类药物不同, 其在改善心脏血流的同时对舒张功能影响不大, 其药理作用日益受到关注。LEV 是一种钙增敏剂, 也是唯一与肌钙蛋白 C 具有较高亲和力的强心药, 主要通过增加心肌收缩蛋白对 Ca^{2+} 的敏感性达到增强心肌收缩力的目的。LEV 在各指南中

被建议用于心力衰竭治疗, 在一系列的临床研究中还发现 LEV 可用于多种心脏疾病如心肌缺血、心源性休克、心肌顿抑和心外科手术, 提示该药有广阔的应用前景^[9]。陈述等^[10]通过体外心肌细胞氧化损伤模型证明了 LEV 具有抗氧化活性和心肌保护功能。周晔等^[11]分析了 11 例心脏手术后因心功能衰竭使用 LEV 患者, 发现 LEV 可改善患者心脏功能, 减少其他正性肌力药物使用。陈祖君等^[12]于体外循环 CABG 术中应用 LEV, 发现 LEV 可改善 CABG 患者术后心功能, 降低不良事件发生率。李政^[13]观察 LEV 对心瓣膜替换术患者心肌再灌注损伤的保护作用, 发现 LEV 可降低术中心肌损伤。齐玉娟^[1]应用 LEV 于 20 例心脏术后心功能不全患者, 发现 LEV 可改善患者血流动力学, 改善预后, 并且可降低外周阻力, 增加心输出量, 改善心功能。

本研究中, 术后 cTnI、LDH 和 CK-MB 水平显著升高, 证明术中对心肌造成损伤, 而从两组患者术后 24、48、72 h 3 个时间段分析, 试验组患者 48、72 h 的 cTnI、LDH 和 CK-MB 水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$), 显示了 LEV 保护心肌细胞, 促进心功能恢复的能力。在心功能参数方面, CVP 明显降低, CO 和 SVR 明显高于对照组 ($P < 0.05$), 证明 LEV 可稳定 CVP, 减少外周阻力, 增加 CO, 有利于减少心脏负担, 促进术后恢复。

综上所述, LEV 作为新型正性肌力药物, 可改善 CABG 术后患者心脏功能, 对体外循环心脏手术后心肌损伤具有保护作用, 该方法安全、有效, 值得在临床推广应用。

参考文献

- [1] 齐玉娟. 左西孟旦对心脏术后心功能不全患者的影响[D]. 天津: 天津医科大学, 2014.
- [2] 虞准, 宋雪, 甘辉立, 等. 参麦注射液治疗冠脉搭桥术后合并左心功能不全的疗效观察[J]. 骨科, 2006, 30(3): 227-228.
- [3] 李政, 葛圣林, 张成鑫. 左西孟旦在体外循环心脏手术中的心肌保护作用[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(6): 698-700.
- [4] 刘永强, 付庆林, 韩培立, 等. 复方丹参制剂与曲美他嗪对冠脉搭桥术后合并心衰患者 BNP 及 CRP 的影响[J]. 现代预防医学, 2012, 39(8): 2001-2002.
- [5] 任明明, 韩振, 欧阳淑园, 等. 多指标评估体外循环与非体外循环冠状动脉旁路移植术心肌损伤的研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(33): 4641-4643.
- [6] 朱勇锋, 张向立, 王立成, 等. 非体外循环下冠状动脉旁路移植围术期血浆脑钠肽释放及其相关性研究[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(15): 2399-2404.
- [7] 苏国宝. 冠状动脉旁路移植术后早期心律失常发生的危险因素分析[D]. 太原: 山西医科大学, 2012. (下转第 1111 页)

意义。

综上所述,联合检测血清 CA19-9 与 HE4 可显著提高卵巢癌临床诊断灵敏度,且对肿瘤病理分型具有积极的辅助指导作用。然而,由于纳入研究的对象数量有限,观察周期较短,尚未获得健康人群的肿瘤标志物测定结果,故研究的结论仍有一定局限性,亟待后续多中心临床试验加以论证。

参考文献

- [1] JACOBS I J,MENON U,RYAN A,et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial[J]. Lancet,2016,387(122):945-956.
- [2] ZHANG J Y,HUANG T,ZHANG F,et al. Prognostic role of serum carbohydrate antigen 19-9 levels in patients with resectable hepatocellular carcinoma[J]. Tumor Biology,2015,36(4):2257-2261.
- [3] SIMMONS A R,CLARKE C H,BADGWELL D B,et al. Validation of a biomarker panel and longitudinal biomarker performance for early detection of ovarian cancer[J]. Int J Gynecol Cancer,2016,26(6):1070-1077.
- [4] FUJIWARA H,SUZUKI M,TAKESHIMA N,et al. Evaluation of human epididymis protein 4(HE4) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm(ROMA) as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women[J]. Tumour Biol, 2015, 36 (2): 1045-1053.
- [5] DI RENZO G C,CONRY J A,BLAKE J A,et al. International federation of gynecology and obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals[J]. Int J Gynecol Obstet,2015,131(3): 219-225.
- [6] TAVANI A,GALLUS S,LA VECCHIA C,et al. Physical activity and risk of ovarian cancer: An Italian case-control study[J]. Int J Cancer,2001,91(3):407-411.
- [7] BARRETT C L,DEBOEVER C,JEPSEN K A,et al. Systematic transcriptome analysis reveals tumor-specific isoforms for ovarian cancer diagnosis and therapy[J]. Proc

Natl Acad Sci U S A,2015,112(23):E3050-E3057.

- [8] EBELL M H,CULP M B,RADKE T J. A systematic review of symptoms for the diagnosis of ovarian cancer[J]. Am J Prev Med,2016,50(3):384-394.
- [9] SOLETORMOS G,DUFFY M J,ABU HASSAN S O,et al. Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer updated guidelines from the European group on tumor markers[J]. Int J Gynecol Cancer,2016,26(1):43-51.
- [10] CHO H Y,KIM K,JEON Y T,et al. CA19-9 elevation in ovarian mature cystic teratoma: Discrimination from ovarian cancer-CA19-9 level in teratoma[J]. Med Sci Monit, 2013,19(7):230-235.
- [11] NAKAGAWA N,KODA H,NITTA N,et al. Reactivity of CA19-9 and CA125 in histological subtypes of epithelial ovarian tumors and ovarian endometriosis [J]. Acta Med Okayama,2015,69(4):227-235.
- [12] NASSIR M,GUAN J,LUKETINA H,et al. The role of HE4 for prediction of recurrence in epithelial ovarian cancer patients-results from the OVCAD study [J]. Tumor Biol,2016,37(3):3009-3016.
- [13] KARLSEN M A,HØGDALL E V,CHRISTENSEN I J, et al. A novel diagnostic index combining HE4, CA125 and age May improve triage of women with suspected ovarian cancer — An international multicenter study in women with an ovarian mass[J]. Gynecol Oncol, 2015, 138(3):640-646.
- [14] STIEKEMA A,BOLDINGH Q,KORSE C M,et al. Serum human epididymal protein 4(HE4) as biomarker for the differentiation between epithelial ovarian cancer and ovarian metastases of gastrointestinal origin[J]. Gynecol Oncol,2015,136(3):562-566.
- [15] GISLEFOSS R E,LANGSETH H,BOLSTAD N,et al. HE4 as an early detection biomarker of epithelial ovarian cancer investigations in prediagnostic specimens from the Janus serumbank[J]. Int J Gynecol Cancer,2015,25(9): 1608-1615.

(收稿日期:2017-09-13 修回日期:2017-11-23)

(上接第 1107 页)

- [8] 蒋宗明,吴秀娟,仲俊峰,等. 左西孟旦用于 CPB 心脏手术后患者低心排综合症的疗效[J]. 中华麻醉学杂志, 2015,35(1):123-124.
- [9] 滕晏丰,巫旋钦,陈庚,等. 比较左西孟旦与多巴胺在严重心脏瓣膜病合并心房颤动患者中的应用效果[J]. 中国循证心血管医学杂志,2016,8(8):961-964.
- [10] 陈述,姚倩,王宗社,等. 左西孟旦抗氧化活性及心肌保护作用研究[J]. 西北药学杂志,2015,30(5):596-599.
- [11] 周晔,周啸,万久贺,等. 静脉注射左西孟旦治疗心脏手术

后急性心功能衰竭[J]. 河北医药,2012,34(24):3741-3742.

- [12] 陈祖君,裴锋博,吴慧,等. 左西孟旦对重症冠状动脉旁路移植患者术后血流动力学的影响[J]. 中华胸心血管外科杂志,2015,31(5):297-299.
- [13] 李政. 左西孟旦在体外循环心脏手术中的心肌保护作用[D]. 合肥:安徽医科大学,2013.

(收稿日期:2017-07-20 修回日期:2017-10-05)