

左西孟旦对老年冠状动脉旁路移植术患者生存及预后的影响

徐芳, 李铁成

(锦州医科大学附属第三医院麻醉科, 辽宁省锦州市 121000)

[关键词] 左西孟旦; 冠状动脉旁路移植术; 低心排量综合征; 老年冠心病; 生存分析

[摘要] **目的** 探讨左西孟旦对老年冠状动脉旁路移植术(CABG)患者生存及预后的影响。**方法** 84例择期CABG术的老年冠心病患者,随机分为治疗组44例,对照组40例。治疗组于体外循环前10 min开始应用左西孟旦,持续24 h;对照组用等量生理盐水代替左西孟旦。监测平均动脉压(MAP)、肺毛细血管楔压(PCWP)、混合静脉血氧饱和度(SvO₂)、体循环阻力指数(SVRI)、心脏指数(CI)。比较2组患者术后低心排量综合征(LCOS)发生率、重症监护室(ICU)停留时间、呼吸机辅助时间、主动脉内球囊反搏使用率和去甲肾上腺素使用率。术后随访180天,比较2组患者的无事件生存率。**结果** 治疗组术后2、24 h的CI和MAP水平均显著高于对照组($P < 0.05$),SVRI和PCWP显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗组术后LCOS发生率、ICU停留时间、呼吸机辅助时间和去甲肾上腺素使用率均显著低于对照组($P < 0.05$)。术后180天无事件生存率,治疗组为88.5%,对照组为67.1%,经Log-rank检验显示2组患者无事件生存率存在显著差异($P < 0.05$)。**结论** 左西孟旦可以改善老年CABG患者术后血流动力学指标,预防和治疗术后LCOS,提高术后无事件生存率,改善患者临床预后。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Effect of levosimendan on survival and prognosis of elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting

XU Fang, LI Tiecheng

(Department of Anesthesiology, the Third Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121000, China)

[KEY WORDS] levosimendan; coronary artery bypass grafting; low cardiac output syndrome; elderly coronary heart disease; survival analysis

[ABSTRACT] **Aim** To explore the effect of levosimendan on survival and prognosis of elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG). **Methods** 84 elderly patients with coronary heart disease undergoing selective CABG were randomly divided into treatment group (44 cases) and control group (40 cases). 10 minutes before cardiopulmonary bypass, levosimendan was administered in treatment group for 24 hours, and equal amount of normal saline was administered instead of levosimendan in control group. Mean arterial pressure (MAP), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), mixed venous oxygen saturation (SvO₂), systemic vascular resistance index (SVRI) and cardiac index (CI) were monitored. The postoperative incidence of low cardiac output syndrome (LCOS), intensive care unit (ICU) stay time, ventilator assist time, intra-aortic balloon pump usage and norepinephrine usage were compared between the two groups. Postoperative follow-up of 180 days, the event-free survival rate was compared between the two groups. **Results** The levels of CI and MAP in the treatment group at 2 and 24 hours after operation were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the levels of SVRI and PCWP in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The postoperative incidence of LCOS, ICU stay time, ventilator assist time and norepinephrine use rate in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The 180-days event-free survival rate was 88.5% in the treatment group and 67.1% in the control group, and Log-rank test showed that there was a significant difference in the event-free survival rate between the two groups ($P < 0.05$).

Conclusion Levosimendan can improve the postoperative hemodynamic indexes of elderly CABG patients, prevent and

[收稿日期] 2019-04-06

[修回日期] 2019-06-28

[作者简介] 徐芳, 硕士, 住院医师, 研究方向为围手术期心肌保护, E-mail 为 xf121000@126.com。通信作者李铁成, 硕士, 主任医师, 研究方向为围手术期心肌保护, E-mail 为 ltc121000@126.com。

treat LCOS, increase the event-free survival rate after operation, and improve the clinical prognosis of patients.

老年冠心病患者的冠状动脉以多支、弥漫和钙化病变为主,常需要冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)治疗。CABG可使心脏血运得到重建,改善缺血心肌的供血,但CABG术中对主动脉的夹闭与开放会不可避免的发生心肌缺血/再灌注损伤,进一步进展则可发生低心排量综合征(low cardiac output syndrome, LCOS)^[1]。研究发现体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)下CABG患者术后LCOS发生率达27.4%~41.0%,病死率达16.9%^[2]。老年患者多合并心功能不全,且各外周脏器储备功能低,机体抗缺血能力差,CABG术后更易发生LCOS,病死率也更高。如何预防老年CABG术后LCOS的发生,目前尚无确切有效的方法。以往研究显示左西孟旦用于治疗体外循环心脏手术后患者LCOS的疗效显著,有助于改善患者预后^[3],但左西孟旦在预防老年患者CABG术后LCOS发生中的作用目前尚无定论。本研究于CABG术前预防性应用左西孟旦,旨在评价其对老年患者CABG术后生存及预后的影响。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究为前瞻性研究,选取2016年5月至2018年6月于我院因冠心病行择期CABG术的老年患者84例,男性53例,女性31例,平均年龄(68.1±3.2)岁,纳入标准:(1)年龄≥65岁;(2)第一次行CABG术;(3)美国麻醉医师协会分级Ⅱ~Ⅲ级;(4)首发急性冠状动脉综合征患者。排除标准:(1)合并心脏瓣膜病,需同时行瓣膜置换术者;(2)合并慢性阻塞性肺部疾病者;(3)肾功能不全(血清肌酐>130 μmol/L)者;(4)肝功能不全(谷丙转氨酶或天冬氨酸氨基转移酶>100 IU/L)者;(5)2周内发作急性ST段抬高型心肌梗死者。入选患者按随机数字表法随机分为治疗组44例,对照组40例。本研究获得医院伦理委员会审核并批准,所有患者均已知情并签署知情同意书。

1.2 手术方法

由资深外科医师和麻醉师在全身麻醉、低温体外循环下行CABG术,麻醉采用静吸复合麻醉,气管插管后呼吸机辅助呼吸,行挠动脉及颈内静脉穿刺。胸骨正中切口,给予150 IU/kg肝素抗凝,维持活化凝血时间在480~600 s。常规行主动脉及上下

腔静脉插管,建立体外循环,根据患者冠状动脉病变情况,采用标准术式完成左内乳动脉-前降支、主动脉-大隐静脉-其他冠状动脉的旁路移植术。术后鱼精蛋白中和肝素,关胸后患者予以机械通气,并返回重症监护室(intensive care unit, ICU)病房。

1.3 给药方法

治疗组患者于体外循环前10 min先静脉注射左西孟旦(山东齐鲁制药有限公司,批号:H20100043)负荷量10 μg/kg,随后以0.1 μg/(kg·min)静脉持续泵入24 h;对照组静脉应用等量生理盐水代替左西孟旦。术后2组患者维持平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)不低于65 mmHg,留置Swan-Ganz导管监测肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)、混合静脉血氧饱和度(mixed venous oxygen saturation, SvO₂)、体循环阻力指数(systemic vascular resistance index, SVRI)、心脏指数(cardiac index, CI)等血流动力学指标。若患者出现LCOS则给予容量治疗或联合应用去甲肾上腺素,并根据临床经验决定使用主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon pump, IABP)。LCOS诊断标准:(1)收缩压下降≥术前基础血压20%,持续至少2 h;(2)PCWP>15 mmHg,持续至少2 h;(3)中心体温与体表体温之差>5 °C,持续至少2 h;(4)CI<2.2 L/(min·m²);满足以上2条者即可诊断LCOS。

1.4 观测指标

1.4.1 血流动力学指标 分别于给药前、术后2 h、术后24 h三个时间点记录2组患者的PCWP、CI、SvO₂、SVRI及MAP等血流动力学指标。

1.4.2 疗效评价 统计记录2组患者术后的LCOS发生率、ICU停留时间、呼吸机辅助呼吸时间、IABP使用率和去甲肾上腺素使用率。

1.4.3 随访 出院后1个月内每周对患者进行1次随访,1个月后每2周随访1次直至患者出院后180天。随访通过电话随访、门诊复查、微信等方式进行。统计术后2组患者180天无事件生存率。研究终点:全因死亡、术后脑卒中(术后发生的急性起病并持续24 h以上的局限性或弥漫性脑功能缺失征象,并结合CT确诊)、术后肾衰竭(血清肌酐>176.8 μmol/L,或肌酐水平较术前升高2倍以上)、术后恶性心律失常(短时间内引起血流动力学障碍、需紧急处理的心律失常)。以失访或术后180天仍无终点事件发生为截尾数据。

1.5 统计学方法

运用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分比表示,2 组基线资料及临床疗效比较采用两独立样本 t 检验、 χ^2 检验,血流动力学指标比较采用重复测量设计的方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验,Kaplan-Meier 法统计 2 组患者无事件生存率,并绘制生存曲线,采用 Log-rank 检验分析生存率差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1. 2 组患者临床基线资料比较

Table 1. Comparison of clinical baseline data between two groups

项目	治疗组($n=44$)	对照组($n=40$)	t 或 χ^2 值	P 值
年龄(岁)	69.3±4.7	67.5±5.6	1.601	0.114
男性[例(%)]	31(70.5)	22(55.0)	2.149	0.143
体质指数(kg/m ²)	23.5±3.7	22.7±3.2	1.055	0.304
血清肌酐($\mu\text{mol/L}$)	92.5±28.1	87.3±24.7	0.897	0.376
左心室射血分数(%)	42.4±9.5	45.3±9.7	1.383	0.174
左心室舒张末内径(mm)	45.8±9.3	42.7±8.4	1.597	0.113
心肌肌钙蛋白 I($\mu\text{g/L}$)	0.06±0.03	0.05±0.03	1.526	0.133
N 端 B 型利钠肽原(ng/L)	1143.8±682.4	996.3±574.7	1.066	0.292
术前 EuroSCORE 评分	5.8±1.6	6.1±1.7	0.833	0.406
高血压[例(%)]	24(54.5)	19(47.5)	0.416	0.519
糖尿病[例(%)]	27(61.4)	21(52.5)	0.672	0.412
陈旧性心肌梗死[例(%)]	5(11.4)	3(7.5)	0.363	0.547
高脂血症[例(%)]	8(18.2)	5(12.5)	0.517	0.472
吸烟史[例(%)]	32(72.7)	25(62.5)	1.005	0.316
病变冠状动脉分布[例(%)]				
左主干	15(34.1)	17(42.5)	0.628	0.428
前降支	34(77.3)	28(70.0)	0.573	0.449
回旋支	24(54.5)	19(47.5)	0.416	0.519
右冠状动脉	35(79.5)	36(90.0)	1.751	0.186
搭桥数量	2.6±1.3	2.9±1.5	0.982	0.337
CPB 时间(min)	128.4±36.1	135.8±47.5	0.808	0.421
术前用药[例(%)]				
阿司匹林	40(90.9)	37(92.5)	0.069	0.792
他汀类	34(77.3)	27(67.5)	1.006	0.316
β 受体阻滞剂	18(40.9)	21(52.5)	1.132	0.287
ACEI/ARB	21(47.7)	17(42.5)	0.231	0.631
硝酸酯类	30(68.2)	26(62.5)	0.299	0.584

2.2 血流动力学指标比较

2 组患者血流动力学指标比较采用重复测量设计的方差分析,结果显示:不同时间点间的血流动力学指标均有显著差异($P < 0.05$),组间对 PCWP、MAP、CI、SVRI 的主效应显著($P < 0.05$),而对 SvO₂

2 结果

2.1 2 组患者临床基线资料比较

2 组患者在年龄、性别、肾功能、左心室射血分数、左心室舒张末内径(LVDD)、CPB 时间、术前 EuroSCORE 评分、合并疾病、吸烟史、术前用药、搭桥支数等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$;表 1),具有可比性。

的主效应不显著($P > 0.05$),组间与时间对 PCWP、MAP、CI、SVRI 的主效应显著($P < 0.05$),对 SvO₂ 的主效应不显著($P > 0.05$),术后 2 h、24 h 治疗组 CI、MAP 显著高于对照组,而 PCWP、SVRI 显著低于对照组($P < 0.05$;表 2)。

表 2. 2 组患者不同时间点血流动力学指标比较

Table 2. Comparison of hemodynamic parameters at different time points between two groups

时间	PCWP(mmHg)		MAP(mmHg)		CI[L/(min·m ²)]		SvO ₂ (%)		SVRI[dyn·s/(m ² ·cm ⁵)]	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组
给药前	9.3±2.6	8.8±2.8	72.4±7.0	73.1±6.9	3.1±0.8	2.9±0.7	75.6±10.5	73.4±9.6	2139.2±443.2	2091.7±487.7
术后 2 h	9.6±2.7 ^a	13.1±2.7	77.7±7.1 ^a	70.6±6.4	2.8±0.7 ^a	2.1±0.6	72.5±10.9	68.7±11.5	1854.5±369.8 ^a	2490.0±448.3
术后 24 h	9.4±2.8 ^a	14.4±3.1	82.3±9.7 ^a	73.2±8.1	3.9±0.7 ^a	2.7±0.7	74.2±9.9	70.3±11.8	1545.5±490.6 ^a	2317.5±483.3
<i>F</i> _{组间} (<i>P</i>)	5.081(0.036)		5.125(0.029)		4.855(0.040)		0.518(0.481)		5.559(0.029)	
<i>F</i> _{时间} (<i>P</i>)	72.050(0.000)		52.190(0.000)		32.998(0.000)		16.525(0.000)		16.764(0.000)	
<i>F</i> _{交互} (<i>P</i>)	63.078(0.000)		53.027(0.000)		15.761(0.000)		0.952(0.383)		50.997(0.000)	

a 为 *P*<0.05, 与同时间对照组比较。

2.3 临床疗效指标比较

治疗组术后 LCOS 发生率为 13.6%, 显著低于对照组的 42.5% (*P*<0.05), 治疗组 ICU 停留时间、呼吸机辅助时间、去甲肾上腺素使用率均显著低于对照组 (*P*<0.05; 表 3), 而 IABP 使用率在 2 组间比较差异无统计学意义 (*P*>0.05)。

表 3. 2 组患者临床疗效指标比较

Table 3. Comparison of clinical efficacy indicators between two groups

项目	治疗组 (<i>n</i> =44)	对照组 (<i>n</i> =40)	<i>t</i> 或 χ^2 值	<i>P</i> 值
LCOS 发生[例(%)]	6(13.6)	17(42.5)	8.779	0.003
ICU 停留时间(h)	24.8±10.4	32.7±12.9	3.102	0.002
呼吸机辅助时间(h)	14.1±9.2	28.9±14.3	5.692	0.000
去甲肾上腺素使用 [例(%)]	3(6.8)	10(25.0)	5.295	0.021
IABP 使用[例(%)]	1(2.3)	4(10.0)	2.235	0.135

2.4 随访结果

术后随访期间失访 5 例患者, 失访率为 6.0%, 其中治疗组失访 3 例, 对照组失访 2 例。治疗组发生术后脑卒中 3 例, 术后肾衰竭 1 例, 术后恶性心律失常 1 例, 无死亡病例, 180 天累积无事件生存率为 88.5%; 对照组术后死亡 2 例, 发生术后脑卒中 5 例, 术后肾衰竭 2 例, 术后恶性心律失常 4 例, 180 天累积无事件生存率为 67.1%。Log-rank 检验显示治疗组无事件生存率显著高于对照组 (*P*=0.019; 图 1)。

3 讨论

低心排量综合征是一组以心排量下降、外周脏器灌注不足为特点的临床综合征, 是 CABG 手术的严重并发症, 尤其多见于老年患者^[4]。LCOS

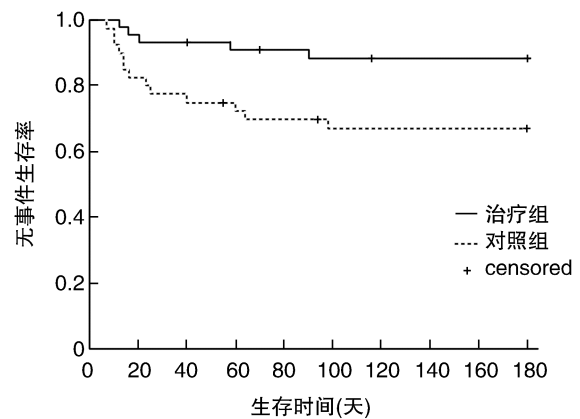


图 1. 2 组患者术后 180 天无事件生存曲线

Figure 1. Event-free survival curve during 180 days after operation in two groups

会导致患者住院时间延长, 并发症、病死率及医疗费用增加, 给患者及医疗资源带来沉重负担。左西孟旦是新型钙离子增敏剂, 可直接与肌钙蛋白 C 的氨基末端结合, 增加肌丝对钙离子的敏感性, 提高心肌收缩力, 同时左西孟旦不影响细胞内钙离子浓度, 因此不会增加心肌耗氧, 也不影响心肌的舒张功能^[5]。左西孟旦通过预处理诱导机制在线粒体 ATP 依赖的 K⁺通道上发挥作用, 可以减少心肌缺血/再灌注损伤^[6]。Treskatsch 等^[7]研究认为左西孟旦能显著减少心脏手术患者的术后病死率, 并且提出越早应用患者受益越大。本研究结果显示, 治疗组术后 2、24 h 的 CI 和 MAP 均显著高于对照组, 说明左西孟旦在增强老年 CABG 术后患者心脏泵血功能、促进心功能恢复、稳定血压方面效果显著。左西孟旦还可以通过激活血管平滑肌细胞上的 ATP 敏感性 K⁺通道, 使冠状动脉和外周血管舒张, 增加心肌灌注, 降低体循环和肺循环的前后负荷^[8]。本研究也发现治疗组术后 2、24 h 的 PCWP 和 SVRI 显著低于对照组, 说明左西孟旦能有效降

低老年 CABG 患者的心脏前后负荷,改善心功能。

本研究中术前应用左西孟旦的治疗组患者,术后 LCOS 发生率显著降低,这与 Anastasiadis 等^[9]的研究结果一致,分析原因考虑除与左西孟旦降低术后患者心脏前后负荷、增加心脏泵血能力外,还与其代谢产物 OR-1896 是活性代谢产物有关;OR-1896 与左西孟旦相似,同样具有正性肌力作用和血管舒张作用,且其半衰期长达 80 h,研究发现在左西孟旦应用结束后的 2 周内都能检测到这种活性产物^[10]。左西孟旦的这一药理特性为老年 CABG 患者提供了平稳的术后心脏恢复过程。Malik 等^[11]研究发现 LCOS 会增加心脏手术患者的 ICU 停留时间、呼吸机辅助时间和 IABP 使用率,同时治疗 LCOS 时为患者应用的去甲肾上腺素等正性肌力药还会加重心肌损伤和肾功能不全,并且是患者术后 90 天内死亡的独立危险因素。本研究中随着 LCOS 发生率的降低,治疗组患者 ICU 停留时间、呼吸机辅助呼吸时间显著短于对照组,与以往研究结果一致;且治疗组去甲肾上腺素使用率也较对照组明显降低,进一步减轻了老年患者 CABG 术后心肌损伤的发生。而本研究中 IABP 使用率 2 组间比较差异无显著意义,分析原因可能为本研究为单中心研究,与纳入样本量较少有关。

老年患者各脏器储备功能低,对手术创伤打击敏感,CABG 术后易出现终末脏器血液灌注不足,致使机体重要脏器功能衰竭,进而使术后死亡率增加^[12]。Landoni 等^[13]的荟萃分析发现,左西孟旦无论跟多巴酚丁胺还是安慰剂相比都能明显降低心脏手术患者的术后死亡率。本研究将全因死亡、术后脑卒中、术后肾衰竭、术后恶性心律失常设为研究终点,随访 180 天发现治疗组患者术后无事件生存率显著高于对照组,说明左西孟旦能有效降低老年患者 CABG 术后死亡及重要脏器损伤的风险,改善患者的临床预后。

综上所述,左西孟旦作为新型钙离子增敏剂,可以在不增加心肌耗氧的前提下增加心肌收缩力,可以舒张冠状动脉和周围血管,改善老年 CABG 术后患者血流动力学指标,预防和治疗术后 LCOS,提高术后无事件生存率。本研究为单中心研究,样本量不够大,还需要更大的临床随机对照试验结果进一步证实。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] Cholley B, Caruba T, Grosjean S, et al. Effect of levosimendan on low cardiac output syndrome in patients with low ejection fraction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass: The LICORN randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 318(6): 548-556.
- [3] 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征的疗效[J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 35(1): 123-124.
- [4] 中国医师协会心脏重症专家委员会. 低心排量综合征中国专家共识[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(11): 933-944.
- [5] 王春丽,孙晓,周敏. 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[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(8): 1105-1107, 1111.
- [6] Faisal SA, Apatov DA, Ramakrishna H, et al. Levosimendan in cardiac surgery: Evaluating the evidence[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2019, 33(4): 1146-1158.
- [7] Treskatsch S, Balzer F, Geyer T, et al. Early levosimendan administration is associated with decreased mortality after cardiac surgery[J]. J Crit Care, 2015, 30(4): 859.
- [8] Desai AS, Jarcho JA. Levosimendan for the low cardiac output syndrome after cardiac surgery[J]. N Engl J Med, 2017, 376(21): 2076-2078.
- [9] Anastasiadis K, Antonitsis P, Vranis K, et al. Effectiveness of prophylactic levosimendan in patients with impaired left ventricular function undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized pilot study [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2016, 23(5): 740-747.
- [10] 邢玉洁,刘富强,潘硕,等. 左西孟旦对扩张型心脏病所致的终末期心力衰竭的疗效研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(28): 3677-3679, 3687.
- [11] Malik V, Subramanian A, Hote M, et al. Effect of levosimendan on diastolic function in patients undergoing coronary artery bypass grafting: A comparative study[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2015, 66(2): 141-147.
- [12] 张国栋,陈彧,范桃溥,等. 75 岁以上高龄患者非体外循环下冠状动脉旁路移植术围术期事件对生存率的影响[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(6): 555-560.
- [13] Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, et al. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery[J]. N Engl J Med, 2017, 376(21): 2021-2031.

(此文编辑 曾学清)