



[DOI] 10.3969/j.issn.1005-6483.2019.04.025

http://www.lcwzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.2019.04.025

Journal of Clinical Surgery, 2019, 27(4):352-354.

· 论著 ·

左西孟旦在重症瓣膜病术中缺血预处理中的应用分析

蒙茂龙 王志伟 周楚芝 郭建洲

【摘要】 **目的** 观察左西孟旦在重症瓣膜病术中缺血预处理中的应用。**方法** 重症心脏瓣膜病病人 30 例,采用随机方法分为两组,预处理组 15 例,于麻醉开始即静脉泵入左西孟旦,剂量为每分钟 0.1~0.2 μg/kg,维持用药 24 小时;对照组 15 例,未使用左西孟旦。观察两组病人手术中麻醉情况、体外循环(CBP)停机过程和 ICU 恢复情况。**结果** 病人均顺利实施瓣膜手术,其中预处理组 1 例病人术后并发呼吸功能衰竭、肺部感染、多器官功能衰竭死亡,对照组 1 例病人抗凝后并发脑出血、多器官功能衰竭死亡,其余病人均康复出院。预处理组和对照组 30 天死亡率分别为 6.7% 和 6.7%,CBP 时间分别为(114.43 ± 23.3)分钟和(138.7 ± 20.2)分钟,呼吸机辅助时间分别为(31.2 ± 10.3)小时和(23.00 ± 11.0)小时,ICU 时间分别为(116 + 56.5)小时和(92.13 ± 54.5)小时,术后 LVEF 分别为(48.29 ± 8.2)% 和(49.63 ± 7.92)%,术后肌酐分别为(119.43 ± 18.1) μmol/L 和(113.75 ± 10.3) μmol/L,术后 BNP 分别为(8682.0 ± 443.05) pg/ml 和(4677.25 ± 207.74) pg/ml,术后心胸比分别为(0.67 ± 0.08) 和(0.63 ± 0.06),两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。二组病人心肌组织中细胞色素 C、Caspase-9、Caspase-3 的蛋白含量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。用药组在术后 1 周 LVEF 得到改善(40.1 ± 10.0) 和(48.29 ± 8.2),差异有统计学意义(P 值 < 0.05)。两组病人不同时间点炎症因子比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 重症瓣膜病缺血预处理中使用左西孟旦进行预处理对围术期病人预后无明显影响。

【关键词】 重症瓣膜病; 左西孟旦; 瓣膜置换

重症心脏瓣膜病病人术后并发症和死亡率较高,早期死亡率达 6.5%~13.6%^[1]。降低死亡率的关键是加强术中心肌保护及术后强心治疗。近年来,我们尝试对重症瓣膜病病人手术中使用左西孟旦进行预处理,取得了较好的临床效果,但其是否具有药物预处理作用,即通过其启动内源性保护机制从而减轻心肌缺血性再灌注损伤,我们对此进行了观察。

对象与方法

一、对象

2015 年 5 月~2018 年 5 月,我院收治的重症心脏瓣膜病病人 30 例,均符合下述标准中的两项以上:(1)左心室舒张末期径(LVEDD) > 70mm;(2)心胸比 > 0.70;(3)NYHA 分级Ⅳ级;(4)LVEF < 0.4;(5)双瓣膜置换;(6)急诊换瓣或二次手术;(7)合并重度

肺动脉高压。将 30 例病人按照入院时间依次分为预处理组和对照组,每组各 15 例。两组病人术前年龄、体重、心功能、LVEF、心胸比等资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

二、方法

1. 给药方法:预处理组于麻醉开始即静脉泵入左西孟旦,剂量为每分钟 0.1~0.2 μg/kg,维持用药 24 小时。两组病人入院后均给予强心、利尿、补钾治疗,调整心功能。术后均根据病情采用传统强心剂——多巴胺及多巴酚丁胺等。

2. 观察指标:(1)在 T1(麻醉后,升主动脉阻断前 10 分钟),T2(升主动脉开放后 10 分钟),T3(术终),T4(术后 24 小时)4 个时点抽取外周血 5ml,1000 转/分,5 分钟分离血清,-20℃冻存。检测外周血血清中肿瘤坏死因子(TNF)-α、白细胞介素(IL)-1、IL-6 水平。(2)在升主动脉开放后 15 分钟取右心耳心肌组织约 400 μg 液氮冻存,检测心肌组织中细胞色素 C、Caspase-9、Caspase-3 的蛋白含量。入院第 1 天和术后

基金项目:深圳科创委课题资助项目(2015032405813)
 作者单位:518020 广东省深圳市孙逸仙心血管医院
 通信作者:王志伟,Email,463320219@qq.com

第 7 天检测血 B 型尿钠肽 (BNP)。入院第 1 天和术后第 7 天查心脏超声心动图计算左心射血分数 (LVEF); (3) 呼吸机辅助时间、CBP 辅助时间、循环辅助时间和入住 ICU 时间。

三、统计学分析

应用 SPSS 17.0 软件对数据进行分析, 计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料用例数和百分比表示, 组间比较采用 *t* 检验。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组病人均顺利实施瓣膜手术, 其中预处理组 1 例病人术后并发呼吸功能衰竭、肺部感染、多器官功能衰竭死亡, 对照组 1 例二次换瓣病人抗凝后并发脑出血、多器官功能衰竭死亡, 其余病人均康复出院。

2. 两组病人手术方式和术后一般情况比较见表 2。结果显示, 两组病人 30 天死亡率、CBP 时间、呼吸机时间、ICU 时间、术后 LVEF、术后肌酐、术后 BNP、术后心胸比比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。两组病人 T1、T2、T3、T4 外周血 TNF-α、IL-1、IL-6 水平比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 3。

3. 两组病人心肌凋谢组织蛋白指标比较见表 4。结果显示, 两组病人心肌组织中细胞色素 C、Caspase-9、Caspase-3 比较, 差异无统计学意义 (*P* < 0.05)。

表 1 两组病人基本资料比较

	预处理组	对照组	<i>P</i>
女性 [例 (%)]	11 (73.3)	6 (40)	
男性 [例 (%)]	4 (26.7)	9 (60)	
年龄 (岁)	60.5 ± 12.3	54.1 ± 13.9	0.38
体重 (kg)	53.3 ± 14.5	55.2 ± 16.9	0.43
心脏二次手术	2 (13.3)	2 (13.3)	0.87
房颤 [例 (%)]	13 (86.7)	12 (80.0)	0.76
NYHA 心功能分级			0.07
I [例 (%)]	0	0	
II [例 (%)]	0	0	
III [例 (%)]	4 (26.7)	6 (40)	
IV [例 (%)]	11 (73.3)	9 (60)	
LVEF	40.1 ± 10	50.1 ± 9.6	0.06
< 25% [例 (%)]	0	0	
25% ~ 40% [例 (%)]	6 (40)	3 (20)	
> 40% [例 (%)]	9 (60)	12 (80)	
心胸比	0.69 ± 0.11	0.64 ± 0.07	0.44
BNP (pg/ml)	1476.5 ± 232	2955 ± 544	0.30
LV (mm)	52.4 ± 9.1	51.3 ± 6.9	0.85
肌酐 (μmol/L)	88.8 ± 20	103.5 ± 27.1	0.38
ALT (U/L)	15.0 ± 8.0	21.0 ± 10.0	0.27

表 2 两组病人手术方式和术后一般情况

组别	手术方式 [例 (%)]			30 天 死亡率 [例 (%)]	CBP 时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	呼吸机时间 (h, $\bar{x} \pm s$)
	AVR	MVR	DVR			
预处理组	2 (13.3)	6 (40)	7 (46.7)	1 (6.7)	114.43 ± 23.3	31.20 ± 10.3
对照组	1 (6.7)	6 (40)	8 (53.3)	1 (6.7)	138.70 ± 20.2	23.00 ± 11.0
<i>P</i>	0.56			1	0.394	0.386

组别	ICU 时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	术后 LVEF (%, $\bar{x} \pm s$)	术后肌酐 (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	术后 BNP (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	术后心胸比 ($\bar{x} \pm s$)
预处理组	116.0 ± 56.5	48.29 ± 8.20	119.43 ± 18.1	8682.00 ± 443.05	0.67 ± 0.08
对照组	92.13 ± 54.5	49.63 ± 7.92	113.75 ± 10.3	4677.25 ± 207.74	0.63 ± 0.06
<i>P</i>	0.694	0.753	0.855	0.409	0.292

表 3 两组病人不同时间点炎症指标比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别		T1	T2	T3	T4
预处理组	IL-1	0.074 ± 0.004	0.074 ± 0.008	0.072 ± 0.003	0.074 ± 0.004
	IL-6	0.157 ± 0.035	0.213 ± 0.051	0.212 ± 0.043	0.177 ± 0.026
	TNF-α	0.175 ± 0.065	0.197 ± 0.057	0.186 ± 0.027	0.167 ± 0.034
对照组	IL-1	0.077 ± 0.010	0.072 ± 0.003	0.073 ± 0.005	0.071 ± 0.002
	IL-6	0.156 ± 0.022	0.212 ± 0.068	0.187 ± 0.034	0.160 ± 0.020
	TNF-α	0.161 ± 0.040	0.216 ± 0.084	0.180 ± 0.035	0.142 ± 0.021

表 4 两组病人心肌凋谢组织蛋白指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	cytochrome C	Caspase-3	Caspase-9
预处理组	0.742 ± 0.045	0.595 ± 0.035	0.445 ± 0.024
对照组	0.579 ± 0.029	0.917 ± 0.22	0.415 ± 0.015
<i>P</i>	0.44	0.06	0.79

LVEF 为 (40.1 ± 10.0)%, 术后 1 周为 (48.29 ± 8.2)%, 前后比较差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。对照组手术前后 LVEF 比较无明显差异 (*P* > 0.05)。

讨 论

4. 两组病人手术前后 LVEF 比较: 预处理组术前

心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfu-

sion injury, MIRI)是指心肌缺血一定时间后恢复血液供应,不仅不能使其功能恢复,反而加重功能障碍和结构损害。有多种机制参与 MIRI。针对 MIRI 的发生机制,制定了相关防治措施。临床上多采用外源性方式,如通过增加氧和能量供应,减轻心脏负担及能量消耗等,但这些措施作用均有限。因此,心脏手术后尤其是重症瓣膜病病人由于心肌功能障碍可出现心衰而影响康复,心肌顿抑是围手术期心力衰竭的主要原因^[2]。

降低死亡率的关键是加强术中心肌保护及术后加强强心治疗。因此,重症心脏瓣膜病病人围手术期给予正性肌力药物是必要的。传统的正性肌力药物,如多巴酚丁胺和米力农,可改善心脏功能,但总是伴随着心肌耗氧量增加和恶性心律失常事件。左西孟旦在不增加细胞内钙浓度的情况下,通过增强心肌肌钙蛋白 C 对钙敏感性,增强钙诱导的肌球蛋白构象变化的稳定性,达到增加心肌收缩力的目的^[3-4]。左西孟旦同时具有扩张血管作用,通过激活三磷酸腺苷敏感的钾通道使血管扩张,在降低心脏前后负荷的同时增加增加肾脏灌注,对病人的心肾功能均有良好的改善作用^[5]。有研究认为,左西孟旦治疗无症状左室收缩功能异常伴心肌梗死疗效显著,不良反应发生率低^[6]。

随机对照荟萃分析显示,在心脏手术病人中使用左西孟旦较其他治疗方案有较高的存活率^[4,7-8]。本研究结果表明,预处理组术后 1 周 LVEF 得到明显改善,而对照组无明显改善。临床上发现,预处理组与对照组比较,循环稳定,术中心脏激惹减轻,辅助循环时间明显减少,自动复跳率更高。因此,我们认为在重症瓣膜手术后常规予左西孟旦可改善病人的临床症状,但在本试验中预处理组及对照组住院 30 天死亡率无明显差异。因此,术中使用左西孟旦进行预处理对病人的预后无影响。

瓣膜心内直视手术中缺血再灌注可释放活性氧自由基(ROS),诱发全身炎症反应,使得线粒体凋亡诱导通道打开,导致凋亡诱导因子细胞色素 C、凋亡蛋白

活化因子、凋亡诱导因子从线粒体进入细胞质,与 procaspase-9 形成凋亡复合物,激活 Caspase-9,启动线粒体凋亡级联反应,最终导致心肌细胞凋亡。在本实验中,二组病人术后心肌组织中细胞色素 C、Caspase-9、Caspase-3 的蛋白含量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组病人不同时间点的炎症因子水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。因此通过本实验左西孟旦并不能明显减少瓣膜心内直视手术中缺血再灌注的心肌损伤。

本研究病例数偏少,两组病人存在一定的偏倚,用药组女性占多数,而对照组男性占多数,虽然此偏倚均无统计学差异,但仍可能会对最后结果有一定的影响。随访时间不长,本研究收集的资料到术后 30 天截止,因此,两组病人的远期预后是否有差异尚需进一步研究。

参考文献

[1] 张宝仁,邹良建,徐志云,等. 风湿性瓣膜病二尖瓣与主动脉瓣置换术 1154 例长期随访结果[J]. 中华外科杂志,2003,41:243-246.

[2] Rudiger A, Businger F, Streit M, Schmid ER, Maggiorini M, Follath F. Presentation and outcome of critically ill medical and cardiac-surgery patients with acuteheart failure[J]. J Swiss Medical Weekly, 2009, 139(7-8):110.

[3] Xanthos T, Bassiakou E, Koudouna E, et al. Combination pharmacotherapy in the treatment of experimental cardiac arrest[J]. American Journal of Emergency Medicine, 2009, 27(6):651-659.

[4] 何芳,杨国杰,左西孟旦对心力衰竭危重患者死亡率影响的 Meta 分析[J]. 中国循环杂志,2015,30(5):422-427.

[5] 吴建涛 乔慧 牛兆倬,等. 左西孟旦联合托拉塞米在心外监护室心肾综合征病人中的应用[J]. 临床外科杂志,2018,26(7):521-523.

[6] 朱艳琪 左西孟旦治疗心肌梗死伴无症状左室收缩功能患者的临床观察[J]. 中国循证心血管医学杂志,2018,10(1):58-62.

[7] Harrison RW, Hasselblad V, Mehta RH, Levin R, Harrington RA, Alexander JH. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis[J]. J Journal of Cardiothoracic & Vascular Anesthesia, 2013, 27(6):1224-1232.

[8] Pollesello P, Parissis J, Kivikko M, et al. Levosimendan meta-analyses: is there a pattern in the effect on mortality[J]. J International Journal of Cardiology, 2016, 209:77-83.

(收稿日期:2018-09-28)

(本文编辑:杨泽平)