



• 药物与临床 •

(扫描二维码查看原文)

## 预防性应用左西孟旦对左心室功能障碍患者非体外循环冠状动脉旁路移植术后早期心肌功能的影响

王保申<sup>1</sup>, 史坚<sup>1</sup>, 张静波<sup>1</sup>, 骆静武<sup>1</sup>, 傅群峰<sup>2</sup>, 高丛<sup>3</sup>

**【摘要】**背景 非体外循环冠状动脉旁路移植术(OPCABG)是目前临床治疗严重冠状动脉病变的主要手术方式,而减轻OPCABG后早期心肌缺血再灌注损伤有利于改善心肌功能、减少术后并发症的发生。目的 探讨预防性应用左西孟旦对左心室功能障碍患者OPCABG后早期心肌功能的影响。方法 选取保定市第一中心医院2019年6月至2021年6月收治的行OPCABG的左心室功能障碍患者48例,根据随机数字表法分为对照组16例和试验组32例。行OPCABG前,对照组采用标准治疗,试验组在对照组基础上于OPCABG前24 h应用左西孟旦注射液。比较两组患者术前及术后48 h生命体征〔体温(T)、心率(HR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)〕、左心功能〔左心室射血分数(LVEF)〕及实验室检查指标〔乳酸(Lac)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、白细胞计数(WBC)、血红蛋白(HGB)、中性粒细胞百分比(NEUT%)〕,术前及术后1、6、12、48 h心肌功能指标〔高敏肌钙蛋白I(hs-TnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、B型脑钠肽(BNP)〕,手术及预后情况。结果 试验组患者术后48 h WBC、NEUT%低于对照组( $P < 0.05$ )。试验组患者术后1、6 h hs-TnI、CK-MB、BNP水平低于对照组( $P < 0.05$ )。对照组患者术后1、6、12、48 h hs-TnI、CK-MB、BNP水平分别高于本组术前( $P < 0.05$ );试验组患者术后6、12、48 h hs-TnI水平,术后1、6、12、48 h CK-MB水平,术后12、48 h BNP水平分别高于本组术前( $P < 0.05$ )。对照组患者术后6 h hs-TnI、CK-MB水平分别高于本组术后1 h( $P < 0.05$ );试验组患者术后6、12 h hs-TnI水平,术后6 h CK-MB水平,术后12、48 h BNP水平分别高于本组术后1 h( $P < 0.05$ )。对照组患者术后48 h CK-MB水平低于本组术后6 h( $P < 0.05$ );试验组患者术后48 h hs-TnI水平及术后12、48 h CK-MB水平分别低于本组术后6 h,术后12、48 h BNP水平分别高于本组术后6 h( $P < 0.05$ )。试验组患者低心排血量综合征(LCOS)发生率低于对照组( $P < 0.05$ )。结论 术前预防性应用左西孟旦可有效减轻左心室功能障碍患者OPCABG后早期心肌损伤及炎性反应,且可降低LCOS发生风险。

**【关键词】** 心室功能障碍, 左; 左西孟旦; 冠状动脉旁路移植术, 非体外循环; 心肌保护

**【中图分类号】** R 541 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.012

王保申, 史坚, 张静波, 等. 预防性应用左西孟旦对左心室功能障碍患者非体外循环冠状动脉旁路移植术后早期心肌功能的影响[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2022, 30(1): 90-95. [www.syxnf.net]

WANG B S, SHI J, ZHANG J B, et al. Effect of preventive application of levosimendan on early myocardial function after off-pump coronary artery bypass grafting in left ventricular dysfunction patients [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(1): 90-95.

**Effect of Preventive Application of Levosimendan on Early Myocardial Function after Off-pump Coronary Artery Bypass Grafting in Left Ventricular Dysfunction Patients** WANG Baoshen<sup>1</sup>, SHI Jian<sup>1</sup>, ZHANG Jingbo<sup>1</sup>, LUO Jingwu<sup>1</sup>, FU Qunfeng<sup>2</sup>, GAO Cong<sup>3</sup>

1. Department of Cardiovascular Surgery, Baoding No.1 Central Hospital, Baoding 071000, China

2. Department of Ultrasonography, Baoding No.1 Central Hospital, Baoding 071000, China

3. Department of Thoracic Surgery, Baoding No.1 Central Hospital, Baoding 071000, China

Corresponding author: WANG Baoshen, E-mail: baoshen7474@sina.com

**【Abstract】** **Background** Off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG) is the primary surgical method for the clinical treatment of severe coronary artery disease, reducing early myocardial ischemia-reperfusion injury after OPCABG is

基金项目: 保定市科技计划项目(1941ZF034)

1.071000 河北省保定市第一中心医院心脏血管外科 2.071000 河北省保定市第一中心医院超声科 3.071000 河北省保定市第一中心医院胸外科

通信作者: 王保申, E-mail: baoshen7474@sina.com

conducive to improve myocardial function and reduce postoperative complications. **Objective** To discuss the effect of preventive application of levosimendan on early myocardial function after OPCABG in left ventricular dysfunction patients. **Methods** A total of 48 patients with left ventricular dysfunction undergoing OPCABG in Baoding No.1 Central Hospital from June 2019 to June 2021 were selected, and divided into 16 cases in the control group and 32 cases in the experimental group according to random number table method. Patients in the control group were given standard treatment before operation, and patients in the experimental group were given levosimendan injection 24 hours before operation on the basis of the control group. Vital signs [temperature (T), heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP)], left ventricular function [left ventricular ejection fraction (LVEF)] and laboratory examination indexes [lactic acid (Lac), serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), white blood cell count (WBC), hemoglobin (HGB) and percentage of neutrophils (NEUT%)] before operation and at 48 hours after operation, myocardial function indexes [high sensitivity troponin I (hs-TnI), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), B-type natriuretic peptide (BNP)] before operation and at 1, 6, 12, 48 hours after operation, condition of operation and prognosis were compared between the two groups. **Results** WBC and NEUT% at 48 hours after operation in the experimental group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Levels of hs-TnI, CK-MB and BNP at 1, 6 hours after operation in the experimental group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Levels of hs-TnI, CK-MB and BNP at 1, 6, 12 and 48 hours after operation in the control group were higher than those before operation, respectively ( $P < 0.05$ ); level of hs-TnI at 6, 12, 48 hours after operation, level of CK-MB at 1, 6, 12, 48 hours after operation, level of BNP at 12, 48 hours after operation in the experimental group were higher than those before operation, respectively ( $P < 0.05$ ). Levels of hs-TnI, CK-MB at 6 hours after operation in the control group were higher than those at 1 hour after operation, respectively ( $P < 0.05$ ); hs-TnI level at 6, 12 hours after operation, CK-MB level at 6 hours after operation, and BNP level at 12, 48 hours after operation in the experimental group were higher than those at 1 hour after operation, respectively ( $P < 0.05$ ). CK-MB level at 48 hours after operation in the control group was lower than that at 6 hours after operation, respectively ( $P < 0.05$ ); hs-TnI level at 48 hours after operation and level of CK-MB at 12, 48 hours after operation in the experimental group were lower than those at 6 hours after operation, BNP level at 12, 48 hours after operation was higher than that at 6 hours after operation, respectively ( $P < 0.05$ ). Incidence of low cardiac output syndrome (LCOS) in the experimental group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Preventive application of levosimendan can effectively alleviate the early myocardial injury and inflammatory reaction after OPCABG in left ventricular dysfunction patients, and reduce the risk of LCOS.

**【Key words】** Ventricular dysfunction, left; Levosimendan; Coronary artery bypass, off-pump; Myocardial protection

非体外循环冠状动脉旁路移植术 (off-pump coronary artery bypass grafting, OPCABG) 是目前临床治疗严重冠状动脉病变的主要手术方式<sup>[1]</sup>, 患者较易出现心肌缺血再灌注损伤, 严重者预后不良, 且其是低心排血量综合征 (low cardiac output syndrome, LCOS) 的主要危险因素<sup>[2]</sup>。因此, 降低 OPCABG 后早期患者心肌缺血再灌注损伤有利于改善心功能并减少心脏术后并发症的发生<sup>[3]</sup>。左西孟旦是一种钙增敏剂, 可与心肌肌钙蛋白 C 结合而增强肌丝对钙的反应性, 延长肌动蛋白 - 肌球蛋白重叠的持续时间, 可在增加心肌收缩力的同时不增加细胞内钙离子浓度和心肌耗氧量<sup>[4-5]</sup>。左西孟旦的活性蛋白结合代谢物 OR-1855 或 OR-1896 具有良好的正性肌力作用, 可通过抑制白介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )、细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule 1, ICAM-1) 和 E 选择素表达而发挥抗炎作用, 从而阻断上述因素引起的直接或间接心肌损伤<sup>[6-7]</sup>。其次, 左西孟旦可通过改善氧化平衡而起到心肌保护作用<sup>[7-8]</sup>。现有研究证实左西孟旦对改善心脏术后患者低心排血量具有良好作用<sup>[9]</sup>, 但预防性应用左西孟旦对心脏术后早期患者是否具有一定的支持作用尚无定论。基于此, 本研究旨在探讨预防性应用左西孟旦对左心室功能障碍患者 OPCABG 后早期心

肌功能的影响, 现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取保定市第一中心医院 2019 年 6 月至 2021 年 6 月收治的行 OPCABG 的左心室功能障碍患者 48 例。纳入标准: 年龄 > 18 岁; 术前运动 - 静息门控心肌断层显像显示左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) ≤ 50%。排除标准: (1) 既往有腹膜透析或血液透析治疗史者; (2) 恶性肿瘤者; (3) 拒绝参与本研究者。根据随机数字表法将所有患者分为对照组 16 例和试验组 32 例。两组患者年龄、男性占比、糖尿病发生率、高血压发生率、冠心病发生率、心肌梗死发生率及有手术史、吸烟史者占比比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。本研究经保定市第一中心医院伦理委员会审核通过 (批号: [2019] 005), 患者及家属对本研究知情同意。

1.2 方法 患者在行 OPCABG 前, 对照组采用标准治疗, 即予以口服强心、利尿剂治疗。试验组在对照组基础上于 OPCABG 前 24 h 静脉滴注左西孟旦注射液 (山东齐鲁制药有限公司生产, 国药准字 H20100043) 0.1  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , 于 24 h 内完成, 剂量 ≥ 0.05  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , 可根据血压调整剂量, 如针对收缩压 (systolic blood pressure, SBP) < 80 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) 并伴有头晕、乏力、视物模糊、

心率 (heart rate, HR) > 140 次/min 且至少持续 10 min 或心率较基线值增加 > 25 次/min 中的 1 项及以上症状者可减量至 0.05 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>, 若仍不能耐受, 则停药<sup>[10]</sup>。

患者均进行 OPCABG, 术中采用气管插管全身麻醉, 而行左乳内动脉吻合于左前降支, 其他血管病变则采用大隐静脉 Y 型吻合或序贯吻合, 尽量按前降支系统 (中间支或对角支)、回旋支系统 (钝缘支)、右冠状动脉系统 (后降支或左心室后支) 的顺序由近至远进行吻合, 针对远端吻合口尽量选择在条件好、血流量大的靶血管上, 吻合口需尽量避开条件差的靶血管。所有远端吻合采用 7-0 Prolene 单根线缝合技术, 吻合时局部使用 0.9% 氯化钠溶液冲洗以暴露吻合口, 其中侧侧吻合采用菱形吻合 (移植血管的长轴垂直于冠状动脉切口), 端侧吻合则与靶血管长轴平行。术后, 患者均予以抗感染等常规处理。

**1.3 观察指标** (1) 收集并比较两组患者术前及术后 48 h 生命体征 [体温 (temperature, T)、HR、SBP、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)]、左心功能 (LVEF)、实验室检查指标 [乳酸 (lactic acid, Lac)、血肌酐 (serum creatinine, Scr)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、血红蛋白 (hemoglobin, HGB)、中性粒细胞百分比 (percentage of neutrophils, NEUT%)]。 (2) 收集并比较两组患者术前及术后 1、6、12、48 h 心肌功能指标, 包括高敏肌钙蛋白 I (high sensitivity troponin I, hs-TNI)、肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase isoenzyme, CK-

MB)、B 型脑钠肽 (B-type natriuretic peptide, BNP)。(3) 记录并比较两组患者手术及预后情况, 包括机械通气时间、ICU 停留时间、术后 1 周 LVEF、术后并发症 [急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)、心房颤动、LCOS] 及 7 d 全因死亡率, 其中 AKI 的诊断参考 KDIGO 标准<sup>[11]</sup>: 48 h 内 Scr 水平  $\geq 0.3 \mu\text{mol/L}$  或是基础值 (术前 1 周 Scr 水平) 的 1.5 倍以上。LCOS 诊断标准: SBP 下降程度是术前基础值的 20% 以上, 且持续 2 h 或以上; 每小时尿量  $< 0.5 \text{ ml/kg}$ , 且持续 2 h 或以上; 中心静脉压  $> 1.73 \text{ kPa}$ , 且持续 2 h 或以上; 中心体温与体表体温差  $> 5^\circ\text{C}$ , 且持续 2 h 或以上, 表现为四肢发凉; 心脏指数  $< 2.5 \text{ ml/m}^2$ 。出现上述 2 项及以上情况即可诊断为 LCOS<sup>[12]</sup>。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 两组间比较采用非参数检验。计数资料以相对数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 生命体征、左心功能及实验室检查指标** 两组患者术前 T、HR、SBP、DBP、LVEF、Lac、Scr、BUN、WBC、HGB、NEUT% 及术后 48 h T、HR、SBP、DBP、LVEF、Lac、Scr、BUN、HGB 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 试验组患者术后 48 h WBC、NEUT% 低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

**表 1** 两组患者一般资料比较

**Table 1** Comparison of general information between the two groups

组别	例数	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁) 男性 [ $n$ (%)] 糖尿病 [ $n$ (%)] 高血压 [ $n$ (%)] 冠心病 [ $n$ (%)] 心肌梗死 [ $n$ (%)] 手术史 [ $n$ (%)] 吸烟史 [ $n$ (%)]							
		对照组		试验组		$\chi^2$ ( $t$ ) 值		$P$ 值	
对照组	16	61.8 ± 9.8	11/16	6/16	12/16	2/16	7/16	3/16	9/16
试验组	32	63.3 ± 6.6	26 (81.3)	20 (62.5)	20 (62.5)	3 (9.4)	12 (37.5)	5 (15.6)	22 (68.8)
$\chi^2$ ( $t$ ) 值		0.588 <sup>a</sup>	0.943	2.685	0.750	0.112	0.174	0.075	0.729
$P$ 值		0.562	0.331	0.101	0.386	0.738	0.676	0.784	0.393

注: <sup>a</sup> 表示  $t$  值

**表 2** 两组患者术前及术后 48 h 生命体征、左心功能及实验室检查指标比较

**Table 2** Comparison of vital signs and left ventricular function, indexes of laboratory examination between the two groups before operation and 48 hours after operation

组别	例数	T ( $\bar{x} \pm s$ , °C)		HR ( $\bar{x} \pm s$ , 次/min)		SBP ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)		DBP ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)		LVEF [ $M(P_{25}, P_{75})$ , %]		Lac [ $M(P_{25}, P_{75})$ , mmol/L]	
		术前	术后 48 h	术前	术后 48 h	术前	术后 48 h	术前	术后 48 h	术前	术后 48 h	术前	术后 48 h
对照组	16	36.37 ± 0.35	37.32 ± 0.56	72.4 ± 9.5	88.0 ± 13.9	128 ± 10	118 ± 11	78 ± 9	62 ± 10	46.0 (37.3, 47.0)	59.5 (52.0, 63.5)	1.6 (1.3, 2.0)	2.1 (1.8, 2.4)
试验组	32	36.28 ± 0.34	37.26 ± 0.64	71.4 ± 8.7	91.9 ± 16.0	122 ± 14	115 ± 14	76 ± 9	60 ± 12	42.0 (28.5, 46.8)	60.5 (58.0, 66.0)	1.5 (1.1, 1.9)	2.1 (1.6, 2.9)
$t$ ( $Z$ ) 值		0.910	0.297	0.343	0.838	1.417	0.735	0.826	0.562	1.109 <sup>a</sup>	1.326 <sup>a</sup>	0.780 <sup>a</sup>	0.219 <sup>a</sup>
$P$ 值		0.368	0.768	0.734	0.406	0.163	0.466	0.413	0.577	0.267	0.185	0.436	0.827
组别	例数	Ser [ $M(P_{25}, P_{75})$ , $\mu\text{mol/L}$ ]		BUN [ $M(P_{25}, P_{75})$ , $\text{mmol/L}$ ]		WBC ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/\text{L}$ )		HGB [ $M(P_{25}, P_{75})$ , $\text{g/L}$ ]		NEUT% ( $\bar{x} \pm s$ , %)			
		术前	术后 48 h	术前	术后 48 h	术前	术后 48 h	术前	术后 48 h	术前	术后 48 h	术前	术后 48 h
对照组	60.8 (54.9, 77.1)	59.8 (53.9, 71.6)	5.7 (4.9, 6.1)	7.7 (5.9, 8.6)	6.0 ± 1.2	17.1 ± 4.1	131.5 (124.5, 147.5)	122.5 (109.5, 139.3)	57.6 ± 16.7	87.7 ± 4.3			
试验组	69.9 (53.8, 81.6)	67.6 (54.4, 86.9)	5.7 (4.7, 7.3)	7.5 (5.7, 9.4)	6.4 ± 1.6	12.9 ± 4.8	142.5 (129.0, 151.0)	127.5 (119.3, 133.8)	62.8 ± 10.0	83.9 ± 6.7			
$t$ ( $Z$ ) 值		0.656 <sup>a</sup>	0.919 <sup>a</sup>	0.022 <sup>a</sup>	0.087 <sup>a</sup>	0.906	2.988	1.434 <sup>a</sup>	0.897 <sup>a</sup>	1.365	2.108		
$P$ 值		0.512	0.358	0.983	0.930	0.370	0.004	0.152	0.370	0.179	0.040		

注: <sup>a</sup> 表示  $Z$  值; T= 体温, HR= 心率, SBP= 收缩压, DBP= 舒张压, LVEF= 左心室射血分数, Lac= 乳酸, Scr= 血肌酐, BUN= 血尿素氮, WBC= 白细胞计数, HGB= 血红蛋白, NEUT%= 中性粒细胞百分比

**2.2 心肌功能指标** 试验组患者术后1、6 h hs-TnI、CK-MB、BNP水平低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) ; 两组患者术前及术后12、48 h hs-TnI、CK-MB、BNP水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。对照组患者术后1、6、12、48 h hs-TnI、CK-MB、BNP水平分别高于本组术前, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) ; 试验组患者术后6、12、48 h hs-TnI水平, 术后1、6、12、48 h CK-MB水平, 术后12、48 h BNP水平分别高于本组术前, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。对照组患者术后6 h hs-TnI、CK-MB水平分别高于本组术后1 h, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) ; 试验组患者术后6、12 h hs-TnI水平, 术后6 h CK-MB水平, 术后12、48 h BNP水平分别高于本组术后1 h, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。对照组患者术后48 h CK-MB水平低于本组术后6 h, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) ; 试验组患者术后48 h hs-TnI水平, 术后12、48 h CK-MB水平分别低于本组术后6 h, 术后12、48 h BNP水平分别高于本组术后6 h, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) , 见表3。

**2.3 手术及预后情况** 试验组患者LCOS发生率低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) ; 两组患者机械通气时间、ICU停留时间、术后1周LVEF及AKI发生率、心房颤动发生率、7 d全因死亡率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ) , 见表4。

### 3 讨论

研究表明, 与其他正性肌力药物相比, 对低LVEF的患

者输注左西孟旦可更好地维持机体血流动力学稳定<sup>[10, 13]</sup>, 而确定心脏外科手术患者左西孟旦的输注时间至关重要。左西孟旦可明显改善左心室心搏作功指数(left ventricular stroke work index, LVSWI), 降低全身血管阻力指数(systemic vascular resistance index, SVRI)<sup>[14]</sup>。左西孟旦可能导致SVRI降低, 因此负荷剂量应用左西孟旦即可能会引发低血压, 且手术过程中应用的麻醉剂也可诱导外周血管扩张, 可进一步增加低血压发生风险, 故有学者建议针对失代偿性心力衰竭患者不给予左西孟旦负荷剂量<sup>[15-16]</sup>。而本研究试验组患者术前预防性应用左西孟旦时并未按照说明书给予负荷剂量, 而是根据血压进行调整, 结果发现患者术中并未出现低血压, 证明患者对本研究的给药方案耐受性良好。

心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)、CK-MB是调节横纹肌收缩的重要蛋白, 其评估心肌细胞损伤的灵敏度和特异度均较高<sup>[17-18]</sup>。研究表明, 体外循环期间机体cTnI水平与心肌组织pH值呈负相关, 且与患者预后密切相关<sup>[19-20]</sup>。心肌组织pH值可准确反映心肌缺血程度<sup>[21]</sup>, 因此, 术后cTnI水平可反映术中心肌缺血情况。既往研究表明, 术前、术后BNP水平对心脏手术患者预后具有一定的预测价值<sup>[22-24]</sup>, 即术前高BNP水平是术后肌力支持、ICU住院时间和住院死亡率的预测因子, 而术后BNP水平升高与患者1年死亡率相关<sup>[25]</sup>。BNP水平升高是低LVEF患者远期并发症的预测因子<sup>[26]</sup>。本研究结果显示, 对照组患者术后1、6、12、48 h hs-TnI、

表3 两组患者术前及术后不同时间段心肌功能指标比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$  ]

Table 3 Comparison of myocardial function indexes before operation and at different time points after operation between the two groups

组别	例数	hs-TnI ( $\mu\text{g/L}$ )					CK-MB (U/L)				
		术前	术后1 h	术后6 h	术后12 h	术后48 h	术前	术后1 h	术后6 h	术后12 h	术后48 h
对照组	16	16.6 (12.8, 21.2)	100.5 (64.2, 120.3) <sup>a</sup>	318.5 (164.6, 393.3) <sup>ab</sup>	127.0 (59.4, 204.0) <sup>a</sup>	106.0 (73.3, 154.0) <sup>a</sup>	1.2 (1.0, 2.1)	5.1 (3.7, 9.8) <sup>a</sup>	22.0 (12.0, 36.3) <sup>ab</sup>	4.6 (2.8, 24.9) <sup>a</sup>	4.1 (2.0, 11.0) <sup>ac</sup>
试验组	32	19.6 (9.1, 26.2)	58.7 (32.0, 85.6)	203.0 (131.3, 241.0) <sup>ab</sup>	102.1 (62.1, 145.3) <sup>ab</sup>	79.8 (51.5, 127.5) <sup>ac</sup>	1.3 (1.0, 2.1)	3.0 (1.9, 5.1) <sup>a</sup>	14.5 (8.0, 23.0) <sup>ab</sup>	4.0 (2.5, 7.1) <sup>ac</sup>	2.4 (1.7, 3.8) <sup>ac</sup>
Z值		0.186	2.920	2.176	0.642	1.344	0.667	2.942	2.079	0.897	1.826
P值		0.853	0.004	0.030	0.524	0.186	0.505	0.003	0.038	0.370	0.068

  

组别	BNP ( $\text{ng/L}$ )					
	术前	术后1 h	术后6 h	术后12 h	术后48 h	
对照组	113.5 (43.0, 244.6)	494.5 (159.3, 917.3) <sup>a</sup>	540.5 (346.8, 885.0) <sup>a</sup>	618.0 (213.3, 1154.0) <sup>a</sup>	885.0 (617.8, 2173.5) <sup>a</sup>	
试验组	197.8 (68.2, 783.2)	183.0 (78.0, 511.0)	311.0 (220.3, 432.3)	630.0 (288.4, 1240.0) <sup>abc</sup>	1090.0 (665.4, 2193.0) <sup>abc</sup>	
Z值	0.886	2.657	3.729	0.359	0.167	
P值	0.376	0.008	0.001	0.719	0.867	

注: <sup>a</sup>表示与本组术前比较,  $P < 0.05$ ; <sup>b</sup>表示与本组术后1 h 比较,  $P < 0.05$ ; <sup>c</sup>表示与本组术后6 h 比较,  $P < 0.05$ ; hs-TnI=高敏肌钙蛋白I, CK-MB=肌酸激酶同工酶, BNP=B型脑钠肽

表4 两组患者手术及预后情况比较

Table 4 Comparison of condition of operation and prognosis between the two groups

组别	例数	机械通气时间	ICU停留时间	术后1周LVEF	AKI	心房颤动	LCOS	7 d全因死亡
		[ $M(P_{25}, P_{75})$ , h]	[ $M(P_{25}, P_{75})$ , h]	( $\bar{x} \pm s$ , %)	[ $n$ (%) ]	[ $n$ (%) ]	[ $n$ (%) ]	[ $n$ (%) ]
对照组	16	15.0 (14.0, 17.8)	38.5 (36.3, 44.3)	58.7 ± 8.3	1/16	4/16	9/16	1/16
试验组	32	14.0 (11.3, 16.8)	38.5 (35.3, 40.0)	61.5 ± 5.7	1 (3.1)	8 (25.0)	8 (25.0)	0
检验统计量值		1.256 <sup>a</sup>	0.914 <sup>a</sup>	1.378 <sup>b</sup>	0.261 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	4.554 <sup>c</sup>	2.240 <sup>c</sup>
P值		0.209	0.361	0.175	0.610	1.000	0.033	0.333

注: <sup>a</sup>表示Z值, <sup>b</sup>表示t值, <sup>c</sup>表示 $\chi^2$ 值; AKI=急性肾损伤, LCOS=低心排血量综合征

CK-MB、BNP 水平分别高于本组术前；试验组患者术后 6、12、48 h hs-TnI 水平，术后 1、6、12、48 h CK-MB 水平，术后 12、48 h BNP 水平分别高于本组术前；提示心肌损伤主要发生于 OPCABG 后早期，分析 OPCABG 后患者 hs-TnI 水平升高可能与心肌保护不足、手术牵拉损伤及再灌注损伤有关<sup>[25]</sup>，即术中心肌损伤越严重，hs-TnI 水平越高。研究结果表明，成年心脏手术患者术后 cTnI 释放水平与中短期全因死亡率存在相关性<sup>[26-27]</sup>。另有研究表明，血清 cTnI、CK-MB 水平与心肌受损程度呈正相关，且与左心室功能障碍密切相关<sup>[28]</sup>。因此，术后常规心肌酶的测定有助于评估机体心肌受损程度，进而可为下一步治疗方案的制定提供参考。本研究结果还显示，试验组患者术后 1、6 h hs-TnI、CK-MB、BNP 水平低于对照组，表明术前预防性应用左西孟旦可有效减轻左心室功能障碍患者术后早期心肌损伤，提示左西孟旦具有一定的心肌保护作用。此外，两组患者术后 12、48 h hs-TnI、CK-MB、BNP 水平比较差异无统计学意义，考虑与手术所致心肌水肿处于消退状态有关，但具体原因还需进一步研究证实。

既往研究表明，左西孟旦可通过降低 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、ICAM-1 及 E 选择素的表达而发挥抗炎作用<sup>[6]</sup>。本研究结果显示，试验组患者术后 48 h WBC、NEUT% 低于对照组，提示术前预防性应用左西孟旦可有效减轻左心室功能障碍患者术后炎性反应。此外，试验组患者 LCOS 发生率低于对照组，分析原因为术前预防性应用左西孟旦可有效改善心肌收缩能力，降低肺动脉压，使心脏柔软，易于手术操作，进而可降低 LCOS 发生风险。一项对高危心脏病患者进行旁路移植术的研究证实，麻醉诱导后输注左西孟旦有助于降低 TnI 水平并改善血流动力学<sup>[29]</sup>。此外，有研究发现，与未应用左西孟旦的主动脉内球囊反搏术（intra-aortic balloon pump, IABP）患者相比，应用左西孟旦的患者 ICU 住院时间较短，且机械循环支持率较低<sup>[29]</sup>。但本研究结果显示，两组患者机械通气时间、ICU 停留时间、术后 1 周 LVEF 及 AKI 发生率、心房颤动发生率、7 d 全因死亡率比较差异无统计学意义，可能与 OPCABG 的手术部位、支架植入数目及吻合时间有关。

综上所述，术前预防性应用左西孟旦可有效减轻左心室功能障碍患者 OPCABG 后早期心肌损伤及炎性反应，且可降低 LCOS 发生风险。但本研究为单中心的病例对照研究，纳入样本量较少，且未监测血流动力学指标，今后还需扩大样本量、完善观察指标、纳入 LVEF 为 20%~30% 的人群进一步研究证实本结论。

**作者贡献：**王保申、史坚进行文章的构思与设计，修订论文；王保申、张静波进行研究的实施与可行性分析；骆静武、傅群峰、高丛进行数据的收集、整理、分析；史坚进行结果分析与解释；王保申撰写论文，负责文章的质量控制及审校，并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

## 参考文献

- [1] SHAEFI S, MITTEL A, LOBERMAN D, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting—a systematic review and analysis of clinical outcomes [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2019, 33 (1): 232–244. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.04.012.
- [2] SÁ M P, NOGUEIRA J R, FERRAZ P E, et al. Risk factors for low cardiac output syndrome after coronary artery bypass grafting surgery [J]. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2012, 27 (2): 217–223. DOI: 10.5935/1678-9741.20120037.
- [3] KINOSHITA T, ASAII T. Preservation of myocardium during coronary artery bypass surgery [J]. Curr Cardiol Rep, 2012, 14 (4): 418–423. DOI: 10.1007/s11886-012-0271-0.
- [4] CHOLLEY B, LEVY B, FELLAHI J L, et al. Levosimendan in the light of the results of the recent randomized controlled trials: an expert opinion paper [J]. Crit Care, 2019, 23 (1): 385. DOI: 10.1186/s13054-019-2674-4.
- [5] MACGOWAN G A. What is the in vivo mechanism of action of levosimendan? [J]. J Card Fail, 2005, 11 (6): 482. DOI: 10.1016/j.cardfail.2005.07.001.
- [6] SCHELLEKENS W J, VAN HEES H W, LINKELS M, et al. Levosimendan affects oxidative and inflammatory pathways in the diaphragm of ventilated endotoxemic mice [J]. Crit Care, 2015, 19: 69. DOI: 10.1186/s13054-015-0798-8.
- [7] RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ R, POLLESELLA P, BALUJA A, et al. Effects of levosimendan on inflammation and oxidative stress pathways in a lipopolysaccharide-stimulated human endothelial cell model [J]. Biol Res Nurs, 2019, 21 (5): 466–472. DOI: 10.1177/1099800419861694.
- [8] RABABA'H A M, ALZOUBI K H, BAYDOUN S, et al. Levosimendan prevents memory impairment induced by diabetes in rats: role of oxidative stress [J]. Curr Alzheimer Res, 2019, 16 (14): 1300–1308. DOI: 10.2174/1567205017666200102153239.
- [9] CONTE S M, FLORISSON D S, DE BONO J A, et al. Levosimendan following cardiac surgery [J]. Heart Lung Circ, 2019, 28 (3): e19–20. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.02.018.
- [10] BOUCHEZ S, FEDELE F, GIANNAKOULAS G, et al. Levosimendan in acute and advanced heart failure: an expert perspective on posology and therapeutic application [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2018, 32 (6): 617–624. DOI: 10.1007/s10557-018-6838-2.
- [11] KELLUM J A, LAMEIRE N, KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1) [J]. Crit Care, 2013, 17 (1): 204. DOI: 10.1186/cc11454.
- [12] PÉREZ VELA J L, JIMÉNEZ RIVERA J J, ALCALÁ LLORENTE M Á, et al. Low cardiac output syndrome in the postoperative period of cardiac surgery. Profile, differences in clinical course and prognosis. The ESBAGA study [J]. Med Intensiva (Engl Ed), 2018, 42 (3): 159–167. DOI: 10.1016/j.medin.2017.05.009.
- [13] PAPP Z, AGOSTONI P, ALVAREZ J, et al. Levosimendan efficacy and safety: 20 years of SIMDAX in clinical use [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2020, 76 (1): 4–22. DOI: 10.1097/fjc.0000000000000859.

- [ 14 ] KANDASAMY A, SIMON H A, MURTHY P, et al.Comparison of levosimendan versus dobutamine in patients with moderate to severe left ventricular dysfunction undergoing off-pump coronary artery bypass grafting: a randomized prospective study [ J ].Ann Card Anaesth, 2017, 20 ( 2 ) : 200–206.DOI: 10.4103/aca.ACA\_195\_16.
- [ 15 ] ALVAREZ J, BOUZADA M, FERNÁNDEZ A L, et al.Hemodynamic effects of levosimendan compared with dobutamine in patients with low cardiac output after cardiac surgery [ J ].Rev Esp Cardiol, 2006, 59 ( 4 ) : 338–345.
- [ 16 ] PAGEL P S, HETTRICK D A, WARLTIER D C.Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anaesthetized dogs [ J ].Br J Pharmacol, 1996, 119 ( 3 ) : 609–615.DOI: 10.1111/j.1476-5381.1996.tb15716.x.
- [ 17 ] MAIR J, GENSER N, MORANDELL D, et al.Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction [ J ].Clin Chimica Acta, 1996, 245 ( 1 ) : 19–38.DOI: 10.1016/0009-8981(95)06168-1.
- [ 18 ] 吴铮, 吕昀, 王平, 等.急性非ST段抬高型心肌梗死患者血清hs-CRP、CK-MB、cTnI、NT-proBNP的表达及临床意义 [ J ].疑难病杂志, 2018, 17 ( 12 ) : 1297–1300, 1305. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.12.001.
- WU Z, LYU Y, WANG P, et al.The expression and clinical significance of serum hs-CRP, CK-MB, cTnI, NT-proBNP in patients with acute non-ST-segment elevation myocardial infarction [ J ].Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2018, 17 ( 12 ) : 1297–1300, 1305.DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.12.001.
- [ 19 ] ROUSOU L J, CRITTENDEN M D, TAYLOR K B, et al.Troponin I after cardiac surgery and its implications on myocardial protection, outcomes, and cost [ J ].Am J Surg, 2008, 196 ( 5 ) : 703–709.DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.07.002.
- [ 20 ] FELLAHI J L, GUÉ X, RICHOMME X, et al.Short- and long-term prognostic value of postoperative cardiac troponin I concentration in patients undergoing coronary artery bypass grafting [ J ].Anesthesiology, 2003, 99 ( 2 ) : 270–274.DOI: 10.1097/00000542-200308000-00007.
- [ 21 ] AXFORD T C, DEARANI J A, KHAITI, et al.Electrode-derived myocardial pH measurements reflect intracellular myocardial metabolism assessed by phosphorus 31-nuclear magnetic resonance spectroscopy during normothermic ischemia [ J ].J Thorac Cardiovasc Surg, 1992, 103 ( 5 ) : 902–906.
- [ 22 ] HU B, GAO F, LV M, et al.Effects of peak time of myocardial injury biomarkers on mid-term outcomes of patients undergoing OPCABG [ J ].BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21 ( 1 ) : 208. DOI: 10.1186/s12872-021-02006-5.
- [ 23 ] MUKAIDA H, HAYASHIDA M, MATSUSHITA S, et al.Free triiodothyronine ( ft3 ) and B-type natriuretic peptide ( BNP ) predict in-hospital mortality after valve surgery [ J ].Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 68 ( 6 ) : 585–595.DOI: 10.1007/s11748-019-01244-x.
- [ 24 ] 谭今, 于涛, 黄克力, 等.血浆脑钠肽联合氨基末端脑钠肽前体与常规心功能指标对心脏外科瓣膜置换术患者预后的预测价值研究 [ J ].中国全科医学, 2018, 21 ( 18 ) : 2179–2184. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2018.00.165.
- TAN J, YU T, HUANG K L, et al.Plasma BNP combined with NT-proBNP versus routine cardiac function parameters for predicting postoperative prognosis in patients with heart valve replacement surgery: a comparative study [ J ].Chinese General Practice, 2018, 21 ( 18 ) : 2179–2184.DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2018.00.165.
- [ 25 ] PROVENCHÈRE S, BERROETA C, REYNAUD C, et al.Plasma brain natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations after adult cardiac surgery: association with postoperative cardiac dysfunction and 1-year mortality [ J ].Crit Care Med, 2006, 34 ( 4 ): 995–1000.DOI: 10.1097/01.CCM.0000206110.94385.C4.
- [ 26 ] ROTHENBURGER M, STYPMANN J, BRUCH C, et al.Aminoterminal B-type pro-natriuretic peptide as a marker of recovery after high-risk coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease and severe impaired left ventricular function [ J ].J Heart Lung Transplant, 2006, 25 ( 5 ) : 596–602.DOI: 10.1016/j.healun.2005.12.006.
- [ 27 ] TAKEDA S, NAKANISHI K, IKEZAKI H, et al.Cardiac marker responses to coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass and aortic cross-clamping [ J ].J Cardiothorac Vasc Anesth, 2002, 16 ( 4 ) : 421–425.DOI: 10.1053/j.ct.2002.12510.
- [ 28 ] DE MEY N, CAMMU G, BRANDT I, et al.High-sensitivity cardiac troponin release after conventional and minimally invasive cardiac surgery [ J ].Anaesth Intensive Care, 2019, 47 ( 3 ) : 255–266.DOI: 10.1177/0310057X19845377.
- [ 29 ] LURATI BUSE G A, KOLLER M T, GRAPOW M, et al.The prognostic value of troponin release after adult cardiac surgery—a meta-analysis [ J ].Eur J Cardiothorac Surg, 2010, 37 ( 2 ) : 399–406.DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.05.054.
- [ 30 ] HUTFLESS R, KAZANEGR A, MADANI M, et al.Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery [ J ].J Am Coll Cardiol, 2004, 43 ( 10 ) : 1873–1879.DOI: 10.1016/j.jacc.2003.12.048.
- [ 31 ] LOMIVOROTOV V V, BOBOSHKO V A, EFREMOV S M, et al.Levosimendan versus an intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac patients [ J ].J Cardiothorac Vasc Anesth, 2012, 26 ( 4 ) : 596–603.DOI: 10.1053/j.jvca.2011.09.006.

(收稿日期: 2021-09-06; 修回日期: 2021-12-10)

(本文编辑: 李越娜)