

左西孟旦在心脏PCI围术期的应用进展

贺 筱^{1,2}, 吴倩倩¹, 耿 强¹, 王正忠^{1*}

¹青岛市市立医院, 山东 青岛

²青岛市城阳区城阳街道社区卫生服务中心, 山东 青岛

收稿日期: 2021年12月11日; 录用日期: 2022年1月1日; 发布日期: 2022年1月12日

摘 要

左西孟旦作为一种新型正性肌力药物, 通过钙增敏作用增强心肌收缩力(强心的同时不增加心肌耗氧量), 线粒体ATP敏感的K⁺通道激活可起到保护心肌的作用, 且其能激活血管平滑肌K_{ATP}通道, 舒张全身动静脉, 降低心脏前后负荷、肺血管阻力, 改善多器官微循环。左西孟旦的以上作用特点对心脏PCI手术成功率及预后意义重大, 本文就左西孟旦在心脏PCI围术期中的临床应用及其改善血流动力学、肺循环、肾功能、减轻术后并发症的临床研究进展作一综述。

关键词

左西孟旦, 围术期, 心脏PCI, 并发症

Application Progress of Levosimendan in Perioperative Period of Cardiac PCI

Xiao He^{1,2}, Qianqian Wu¹, Qiang Geng¹, Zhengzhong Wang^{1*}

¹Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

²Qingdao Chengyang District Chengyang Street Community Health Service Center, Qingdao Shandong

Received: Dec. 11th, 2021; accepted: Jan. 1st, 2022; published: Jan. 12th, 2022

Abstract

Levosimendan, as a new positive inotropic drug, enhances myocardial contractility through calcium sensitization (strengthening the heart without increasing myocardial oxygen consumption). The activation of mitochondrial ATP sensitive K⁺ channel can protect the myocardium, and it can activate the K_{ATP} channel of vascular smooth muscle, relax systemic arteries and veins, reduce the anterior and posterior load of heart and pulmonary vascular resistance, and improve multi-organ

*通讯作者。

microcirculation. The above characteristics of levosimendan are of great significance to the success rate and prognosis of cardiac PCI. This paper reviews the clinical application of levosimendan in the perioperative period of cardiac PCI and its clinical research progress in improving hemodynamics, pulmonary circulation, renal function and reducing postoperative complications.

Keywords

Levosimendan, Perioperative Period, Cardiac PCI, Complication

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

据统计, 急性心肌梗死(AMI)的死亡率逐年上升, 且发病率呈现年轻化的特点[1], 冠状动脉介入治疗技术(PCI)的成熟和推广, 虽然显著改善了 AMI 的预后, 减缓了其死亡率的总体上升趋势, 但如何减少 AMI 患者术后并发症(尤其是心力衰竭)的发生, 提高救治质量, 依旧是广大临床研究的课题。

左西孟旦作为一新型正性肌力药物, 它主要通过增加心肌收缩系统对 Ca^{2+} 的敏感性来发挥强心作用, 增加心排量, 降低充盈压, 此外, 它还有良好的抗休克及调节外周血管反应性、改善器官组织血流量以及拮抗神经内分泌、抗炎、抗氧化、抗凋亡、抗心肌顿抑作用。有研究提示, 在心脏围手术期应用左西孟旦有助于发挥药物预处理作用, 改善病人心功能, 从而提高手术的成功率, 本文就左西孟旦在心脏 PCI 围术期中的临床应用情况和临床研究进展作一综述。

2. 左西孟旦的强心、扩血管、心肌保护等作用(根据左西孟旦作用机制及路径分析)

2.1. 钙离子敏感作用

左西孟旦以 Ca^{2+} 浓度依赖的方式与心肌肌钙蛋白 C 结合, 提高心肌纤维对 Ca^{2+} 的敏感性, 使 Ca^{2+} 诱导的心肌收缩所必需的心肌纤维蛋白的空间构型得以稳定, 从而使心肌收缩力增加。左西孟旦在治疗剂量下不增加细胞内钙浓度和心肌耗氧量, 另外左西孟旦可增加心肌收缩力而不影响心肌舒张功能, 反而使舒张功能得以改善[2] [3] [4]。

2.2. 磷酸二酯酶抑制作用

左西孟旦可抑制磷酸二酯酶的活性, 从而减少 cAMP 的分解, 产生和磷酸二酯酶抑制剂一样的作用, 但只有高剂量的左西孟旦(浓度 $> 0.3 \mu\text{mol/L}$)才能发挥此作用聚集 cAMP, 使心肌收缩得到加强[3], 低剂量和临床治疗剂量时仍主要表现为钙增敏作用。

2.3. 血管扩张作用

左西孟旦可激活冠状动脉血管平滑肌上 K_{ATP} 和对 Ca^{2+} 、电压敏感的 K^{+} 通道, 激活冠状动脉内皮细胞上 eNOS 致 NO 增加, 使细胞超极化而抑制 Ca^{2+} 内流, 最终导致 Ca^{2+} 减少而产生抗缺血及扩血管作用。左西孟旦能够扩张冠状血管、肺血管、脑血管等许多组织血管, 主要使外周静脉扩张。对于小阻力血管, 主要是 ATP 敏感的 K^{+} 通道, 故左西孟旦对微血管的扩张作用逐级增强。线粒体 ATP 敏感的 K^{+} 通道在缺血再灌注和心肌顿抑心肌细胞功能受损中(保护心肌)也起重要作用, 这成为应用左西孟旦治疗心肌顿抑引

起的心肌收缩力下降和心输出量减少的理论依据[5] [6]。

2.4. 抗炎、抗氧化、抗心肌细胞凋亡

左西孟旦除正性肌力、扩血管作用外，还发挥拮抗神经内分泌、抗炎、抗氧化、抗凋亡、抗心肌顿抑作用。特别提示，左西孟旦可减轻心力衰竭患者体内的炎症免疫异常，并改善急性失代偿时机体的心功能及血流动力学[7]。

3. 左西孟旦在心脏 PCI 围术期的临床作用

3.1. 改善血流动力学

如何在最短的时间内恢复冠脉血流、减少冠脉阻力、减少顿抑心肌、降低心血管不良事件的发生是改善 AMI 预后的关键。张东伟等[8]对 70 例急性前壁心肌梗死伴有心功能不全行急诊 PCI 治疗的患者进行了研究，围术期随机分为治疗组(左西孟旦)和对照组(多巴酚丁胺)，结果左西孟旦组患者的心率、BNP 水平较对照组下降更明显，LVEF 显著升高；1 月后随访，左西孟旦组患者 LVEDD 明显缩小，6 min 步行距离明显延长。Sonntag 等[9] 24 例急性心肌梗死并接受急诊冠脉介入治疗(PCI)的患者的研究、Wu 等[10] 30 例急性 ST 段抬高型心肌梗死所致心力衰竭(LVEF \leq 40%)急诊 PCI 治疗的研究及宗雪梅等[11]在缺血性心力衰竭患者 PCI 术的研究结果与张东伟等人一致。Meyer K 等[12]建立兔的心脏再灌注模型，与安慰剂相比，左西孟旦组冠脉血流增加 41%，心脏每搏输出量增加 28%，冠脉阻力减少 19%；心肌再灌注后，左西孟旦组血流动力学稳定，再灌注心律失常发生率明显降低。围术期尽早应用左西孟旦，可有效改善心功能，提高左室射血分数，减轻心肌再灌注损伤，减少顿抑心肌，且在发病 1 个月时仍然表现出对心功能以及相关事件的积极意义。

3.2. 改善肾功能

肾功能不全是急性心肌梗死(AMI)常见的伴随疾病，尽管急诊 PCI 的应用能有效挽救患者生命，但介入操作及造影剂均可导致肾血管高强度的持续性收缩，以致肾小球缺血缺氧，肾小管上皮细胞受损；同时，部分药物需要经过肾脏代谢，也可导致肾功能受损，研究发现，AMI 患者肾功能受损的发生率接近 20%。张远生等[13]研究了 86 例 AMI 急诊 PCI 患者，围术期分别给予观察组(常规治疗 + 左西孟旦)和对照组(左西孟旦)，与手术前相比，对照组患者术后血肌酐(Scr)及尿素氮(BUN)上升，肾小球滤过率(eGFR)下降，左西孟旦组患者术前及术后的 Scr、UAER 及 eGFR 无明显变化，24 h 及 72 h 尿蛋白排泄率(UAER)均明显低于对照组。左西孟旦开放血管平滑肌细胞膜 K_{ATP} 通道，增加 K^+ 外流，使血管平滑肌细胞膜超极化、 Ca^{2+} 内流减少，直接扩张肾动脉，增加肾脏血流量；激活 NO 合成酶，通过增加 NO 的生成抑制局部微血栓的形成，其抗炎及抗血栓的作用对于长期改善肾功能具有重要意义。围术期应用左西孟旦可通过增强心肌收缩力、改善患者心功能、扩张外周血管增外周组织灌注而降低肾脏缺血的风险，从而发挥间接的肾脏保护作用。且左西孟旦半衰期长，能够持续性改善 AMI 患者的肾功能。

3.3. 改善肺循环

左西孟旦可以增加左室心肌收缩力，减少肺血流淤积程度；可以通过激动肺血管平滑肌上的 K_{ATP} 通道，降低肺血管对 Ca^{2+} 的敏感性来降低肺循环阻力，发挥改善肺循环的作用。王芳等[14]对 PCI 术后急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)合并心力衰竭患者应用左西孟旦的有效性和安全性进行了研究(其主要终点为呼吸困难评分)，左西孟旦能安全、有效、快速地改善 PCI 术后急性前壁心肌梗死合并心力衰竭患者的呼吸困难症状，但不能减少 6 个月复合临床终点事件，且需注意监测血压。Sonntag 等[9]人入选了

24 例急性心肌梗死并接受急性冠脉介入治疗(PCI)的患者, 随机分为左西孟旦组($n = 16, 24 \text{ ug/kg}$)与安慰剂组($n = 8$), 结果发现, 与安慰剂组相比, 左西孟旦组平均肺动脉压、平均肺毛压明显降低。Wu 等[13] 入选了 30 例急性 ST 段抬高型心肌梗死所致心力衰竭(LVEF $\leq 40\%$)患者, 急症 PCI 治疗后随机分为左西孟旦(0.1 ug/kg/min , 连续应用 24 小时)组和安慰剂组, 该研究结果发现左西孟旦可明显降低肺动脉压、肺毛压, 与 Sonntag 等人一致。

3.4. 减轻术后并发症

赵琳等[15]在左西孟旦对冠状动脉介入治疗术(PCI)后心力衰竭患者的临床疗效研究中发现, 左西孟旦组的再发心肌梗死和病死率低于常规治疗组。宗雪梅等[11]对缺血性心力衰竭行 PCI 术治疗的 70 例患者进行了研究, 分为观察组(术前应用左西孟旦治疗)和对照组(常规治疗 + PCI 术), 发现左西孟旦组患者手术成功率高于对照组(94.3%比 68.6%), 术后并发症发生率低于对照组(5.7%比 22.9%)。

左西孟旦对死亡率影响的临床研究较少, 需要更多更大型的临床研究来探索左西孟旦是否可以改善术后的短期和长期死亡率。

4. 小结

左西孟旦作为钙增敏剂, 具有改善心肌收缩和舒张功能的双重效应, 将其尽早用于心脏 PCI 围术期中, 可发挥药物的预处理作用, 有效改善心功能, 减轻缺血 - 再灌注损伤, 减少心肌梗死面积, 缓解心肌顿抑, 提高手术成功率; 优化患者围术期的血流动力学, 改善肺循环及急性心肌梗死合并心力衰竭的一系列并发症, 减轻术后肾损伤, 值得临床推广。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521-545.
- [2] Farmakis, D., Alvarez, J., Gal, T.B., Brito, D., Fedele, F., Fonseca, C., *et al.* (2016) Levosimendan beyond Inotropy and Acute Heart Failure: Evidence of Pleiotropic Effects on the Heart and Other Organs: An Expert Panel Position Paper. *International Journal of Cardiology*, **222**, 303-312. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.202>
- [3] Papp, Z., Édes, I., Fruhwald, S., De Hert, S.G., Salmenperä, M., Leppikangas, H., *et al.* (2012) Levosimendan: Molecular Mechanisms and Clinical Implications: Consensus of Experts on the Mechanisms of Action of Levosimendan. *International Journal of Cardiology*, **159**, 82-87. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.07.022>
- [4] Ng Tien, M.H. (2004) Levosimendan, a New Calcium-Sensitizing Inotrope for Heart Failure. *Pharmacotherapy*, **24**, 1366-1384. <https://doi.org/10.1592/phco.24.14.1366.43145>
- [5] Erdei, N., Papp, Z., Pollesello, P., Edes, I. and Bagi, Z. (2006) The Levosimendan Metabolite OR-1896 Elicits Vasodilation by Activating the K(ATP) and BK(Ca) Channels in Rat Isolated Arterioles. *British Journal of Pharmacology*, **148**, 696-702. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706781>
- [6] Grossini, E., Molinari, C., Caimmi, P.P., Uberti, F. and Vacca, G. (2009) Levosimendan Induces NO Production through p38 MAPK, ERK and Akt in Porcine Coronary Endothelial Cells: Role for Mitochondrial K(ATP) Channel. *British Journal of Pharmacology*, **156**, 250-261. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2008.00024.x>
- [7] Nieminen, M.S., Buerke, M., Cohen-Solál, A., Costa, S., Édes, I., Erlikh, A., *et al.* (2016) The Role of Levosimendan in Acute Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndrome: A Review and Expert Consensus Opinion. *International Journal of Cardiology*, **218**, 150-157. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.05.009>
- [8] 张东伟, 康艳霞, 闫文俊, 等. 早期应用左西孟旦对急性前壁心肌梗死伴心功能不全行急诊 PCI 治疗患者的疗效观察[J]. 贵州医药, 2016, 40(3): 261-262.
- [9] Sonntag, S., Sundberg, S., Lehtonen, L.A. and Kleber, F.X. (2004) The Calcium Sensitizer Levosimendan Improves the Function of Stunned Myocardium after Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Ischemia. *Journal of the American College of Cardiology*, **43**, 2177-2182. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.052>
- [10] Wu, X., Wu, J., Yan, X. and Zhang, Y. (2014) Enhancement of Myocardial Function and Reduction of Injury with Le-

vosimendan after Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Cardiology*, **128**, 202-208. <https://doi.org/10.1159/000360933>

- [11] 宗雪梅, 李兵强, 王耀辉, 等. 左西孟旦在缺血性心力衰竭患者 PCI 术中的应用价值[J]. 河南医学研究, 2017, 26(22): 4050-4052.
- [12] Meyer, K., Schipke, J.D., Klocke, R.C., Gams, E. and Korbmacher, B. (2008) Inotropic, Vasodilating and Preconditioning Actions of Levosimendan in the Heart. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, **56**, 379-385. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1038729>
- [13] 张元生, 陈磊, 陈跃武, 等. 左西孟旦对急性心肌梗死患者 PCI 术后肾功能的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(8): 120-121+124.
- [14] 王芳, 徐承义, 刘心甜, 吴明祥, 刘成伟, 苏晞. 左西孟旦在急性前壁心肌梗死合并心力衰竭患者中的应用[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(3): 245-249.
- [15] 赵琳, 马玉茹, 马芸芸, 等. PCI 后心力衰竭患者左西孟旦治疗的临床疗效和潜在机制探讨[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(11): 1048-1052.