左西孟旦对心脏手术后需静脉-动脉体外膜氧合患儿的临床效果研究

王文静，伍庭林*
（重庆市大足区人民医院儿科，重庆 402360）

摘要：目的 探究左西孟旦对心脏手术后需静脉 - 动脉体外膜氧合（veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation，VA-ECMO）患儿的临床效果。**方法** 选择 2016 年 1 月至 2021 年 10 月于重庆市大足区人民医院儿科行心脏外科手术且术后需 VA-ECMO 支持并尝试脱机的患儿作为研究对象，分为左西孟旦组（n = 43）及对照组（n = 52）。采用双重稳健的方法以平衡研究协变量，包括一般资料、血管活性 - 正性肌力药物评分（vasoactive inotropic score，VIS）及先天性心脏病手术风险分级评分（risk adjustment in congenital heart surgery-1 method，RACHS-1）等，并根据 ECMO 持续时间进一步调整最终模型。以 Kaplan-Meier 法估算插管后 30 d 患儿存活率，并进行 log-rank 检验。**结果** 左西孟旦组较对照组 ECMO 运行支持时间更长，差异有统计学意义（P < 0.001）。左西孟旦组与对照组脱机失败率分别为 4.65% 和 21.15%，差异有统计学意义（P < 0.05）。在对 ECMO 持续时间进行回归调整后，左西孟旦组较对照组脱机失败风险降低［校正相对风险（95% 置信区间）：0.20（0.07 ～ 0.57）］，住院死亡风险降低［校正相对风险（95% 置信区间）：0.45（0.26 ～ 0.76）］。Kaplan-Meier 生存曲线显示，左西孟旦组 30 d 生存率高于对照组（88.37% *vs* 65.38%，P < 0.001）。**结论** 对心脏手术后需 VA-ECMO 的患儿给予左西孟旦治疗可降低脱机失败风险及院内死亡率。

关键词： 左西孟旦；心脏手术；体外膜氧合；脱机失败风险；院内死亡率
中图分类号： R726.5 **文献标志码：** A **文章编号：** 1672-9188（2023）06-0594-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.06.013

The clinical effects of levosimendan in children requiring veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation after cardiac surgery

WANG Wenjing, WU Tinglin*
（*Department of Pediatrics, the People's Hospital of Dazu, Chongqing, Chongqing 402360, China*）

Abstract: ***Objective*** To explore the clinical effects of levosimendan on children requiring veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation（VA-ECMO） after cardiac surgery. ***Methods*** Children who underwent cardiac surgery in the department of pediatrics, Dazu district people's hospital of Chongqing from January 2016 to October 2021, and needed VA-ECMO support after surgery and tried to quit ECMO were selected and were divided into levosimendan group（n= 43） and control group（n=52）. Dual robust estimation method was used to balance study covariates, including baseline characteristics, vasoactive inotropic score（VIS）, the risk adjustment in congenital heart surgery-1 method（RACHS-1）, and further adjustment of the final model according to the duration of ECMO. Kaplan-Meier method was used to estimate the survival rate 30 days after intubation, and log-rank test was performed. ***Results*** The duration of ECMO operation in levosimendan group was longer than that in control group, and the difference was statistically significant（P<0.001）. The offline failure rates of levosimendan group and control group were 4.65% and 21.15%, respectively, and the difference was statistically significant（P<0.05）. After regression adjustment for ECMO duration, the levosimendan group had a lower risk of offline failure［adjusted relative risk（95% confidence interval）: 0.20（0.07 to 0.57）］ and a lower risk of hospitalization death［adjusted relative risk（95% confidence interval）: 0.45（0.26 to 0.76）］ than the control group. Kaplan-Meier survival

收稿日期：2022-08-27；**修回日期：**2023-03-12
作者简介：王文静，主治医师，研究方向：儿科呼吸系统、消化系统、心血管系统。
通信作者：伍庭林，主管护师，研究方向：儿科呼吸系统、消化系统、心血管系统。

curve showed that the 30-day survival rate of levosimendan group was higher than that of control group (88.37% *vs* 65.38%, $P<0.001$). ***Conclusion*** Levosimendan therapy can reduce the risk of off-line failure and in-hospital mortality in children requiring VA-ECMO after cardiac surgery.

Key words: levosimendan; cardiac surgery; extracorporeal membrane oxygenation; risk of offline failure; in-hospital mortality

心源性休克（cardiogenic shock，CGS）是心脏外科手术后发生率较高的一种严重并发症[1]。静脉 - 动脉体外膜氧合（veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation，VA-ECMO）是一种在 CGS 患者中被广泛使用的体外生命支持系统，能够替代患者心肺功能，提供有效的体外循环支持，促进心肺功能恢复，预防因灌注不足引起的器官功能衰竭，显著降低死亡率[2—3]。然而，潜在的心脏损伤、残余损伤、发育成熟度、相关并发症、插管策略及帮助心肌恢复的药物治疗等多种因素可影响后续 VA-ECMO 成功脱机[4]。左西孟旦是一种新型吲哚类正性肌力药物，对急性失代偿心力衰竭效果良好[5]。最新研究显示，左西孟旦可促进危重患者 VA-ECMO 脱机并提高生存率[6]。目前国内这方面报道有限，故现探讨左西孟旦用于心脏手术后需 VA-ECMO 患儿的临床效果，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

回顾性选择 2016 年 1 月至 2021 年 10 月于重庆市大足区人民医院行心脏外科手术且术后需 VA-ECMO 支持并尝试脱机的患儿作为研究对象，包括心上型 / 心下型完全性肺静脉异位引流矫治术、大动脉调转术、主动脉弓畸形矫治术及法洛四联症矫正术等。本研究经本院伦理委员会批准（2021-083）。

纳入标准：①符合先天性心脏病（congenital heart disease，CHD）诊断标准[7]。②在家属或法定监护人签署书面知情同意书前提下，患儿接受 VA-ECMO 支持并尝试脱机。③年龄＜ 16 岁，性别不限。排除标准：①配置为带氧合器的心室辅助装置。②配置为静脉 - 静脉 ECMO。③桥接至心室辅助装置（持久或临时）。④在 ECMO 尝试脱机前，病情已缓解。

1.2 方法

共 123 例患儿术后接受 VA-ECMO，其中 28 例被排除，95 例患儿纳入最终研究，其中 43 例患儿接受左西孟旦治疗，未接受左西孟旦的 52 例患儿纳入对照组。

由重症儿科医生自行决定对接受 VA-ECMO 的患儿是否使用左西孟旦注射液（5 ml/ 支，8L009C54，齐鲁制药有限公司）。参考 Pan 等[8] 和 Thorlacius 等[9] 研究方案，在 10 min 内给予 12.5 mg/kg 的负荷剂量，后在 24 h 内给予 0.2 mg/kg·min 维持剂量。具体时间因个体而异，左西孟旦通常至少在计划 ECMO 撤机前 24 h 给药。

使用美国美敦力公司肝素涂层 ECMO 系统，所有患儿均经原手术切口通过升主动脉与右心房插管建立 VA-ECMO 循环支持，其中 74.74%（71/95）的患儿放置左心房插管减压引流。所有患儿都优化了 ECMO 流量，以维持足够的全身灌注和组织供氧。以激活凝血时间 150 ～ 170 s 的肝素持续输注维持抗凝。呼吸机设置减少到休息设置，正性肌力输注减少或完全停止，以优化心肌恢复的条件。对 ECMO 撤机的准备情况进行临床评估，并在 12 ～ 24 h 内减少循环流量，在此期间优化通气、液体状态和药物支持。进行超声心动图以评估残留心脏病变，并作为 ECMO 撤机过程的一部分，以确保心肌功能的充分性。若 ECMO 断流后患儿状态令人满意，则行脱管。

1.3 效果观察

主要观察指标为 ECMO 脱机失败（ECMO 拔管后 24 h 内死亡或拔管后 24 h 内需重启机械循环支持）。

次要观察指标包括如下：①院内死亡。②收

集所有患儿基线特征数据，包括年龄、性别、体质量、ECMO 插管策略、乳酸、血管活性 - 正性肌力药物评分（vasoactive inotropic score，VIS）、CHD 手术风险分级评分（risk adjustment in congenital heart surgery-1 method，RACHS-1）、需进一步 ECMO 干预（手术或心导管介入）及 ECMO 持续时间。③通过查看患儿电子病历，获得 ECMO 初始支持指征：a. 术后低心排血量综合征（low cardiac output syndrome，LCOS）；b. 无法脱离心肺转流术（cardiopulmonary bypass，CPB）。c. 心脏骤停对体外心肺复苏（extracorporeal cardiopulmonary resuscitation，ECPR）无反应或反应不良，ECPR 被定义为 ECMO 插管时持续的胸外按压。

本研究中，术后 ECMO 主要适应证包括 ECPR 无反应或反应不良（44/95，46.32%）、心脏畸形矫正满意但 CPB 脱机失败（26/95，27.37%）、术后 LCOS（25/95，26.32%）。ECMO 脱管后 6 h 乳酸值被纳入，以确定机械循环支持停止后左西孟旦是否对整体灌注充分性有影响。主要研究终点为 ECMO 脱机失败（ECMO 拔管后 24 h 内死亡或拔管后 24 h 内需重启机械循环支持）及院内死亡。

1.4 统计学处理

使用 SPSS25.0 软件分析所有数据。对于连续变量，使用 $(\bar{x}\pm s)$ 或 $M_{50}(IQR)$ 进行描述，进行 t 检验或 Mann-Whitney U 检验对连续变量进行比较倾向评分匹配，对于分类变量，使用 n(%) 表示，进行 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验。结果和协变量间关联使用双变量条件 COX 模型评估，计算危险比（hazard ratios，HR）及其 95% 置信区间（confidence interval，CI）。以 Kaplan-Meier 法估算插管后 30 d 存活率，并进行 log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征及其他相关参数

两组患者在年龄、体质量、性别及疾病分类等基础资料方面差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。

从插管时间开始使用左西孟旦的中位时间为 39（14 ～ 83）h。左西孟旦组较对照组 ECMO 运行具有更长的支持时间（$P < 0.001$），见表 1。拔管前，23 例 ECMO 运行需要进一步干预（22 例手术，1 例心导管）以清除残余病变或其他血流动力学显著缺陷。在 ECMO 拔管后 6 h（排除死亡或重新插管者），左西孟旦组血清乳酸水平低于对照组（$P < 0.001$），见表 1。

2.2 主要终点

左西孟旦组 ECMO 脱机失败 2 例（4.65%），院内死亡 5 例（11.63%），对照组分别为 11 例（21.15%）、18 例（34.62%），左西孟旦组均低于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。在未调整 ECMO 持续时间时，左西孟旦组和对照组 HR 分别为 0.40（95%CI：0.14 ～ 1.11）、0.90（95%CI：0.51 ～ 1.57）；在对 ECMO 持续时间进行回归调整后，两组 HR 分别为 0.20（95%CI：0.07 ～ 0.57）和 0.45（95%CI：0.26 ～ 0.76）。Kaplan-Meier 生存曲线显示，左西孟旦组 30 d 生存率为 88.37%，对照组为 65.38%，差异有统计学意义（$\chi^2 = 7.525$，$P = 0.006$），见图 1。

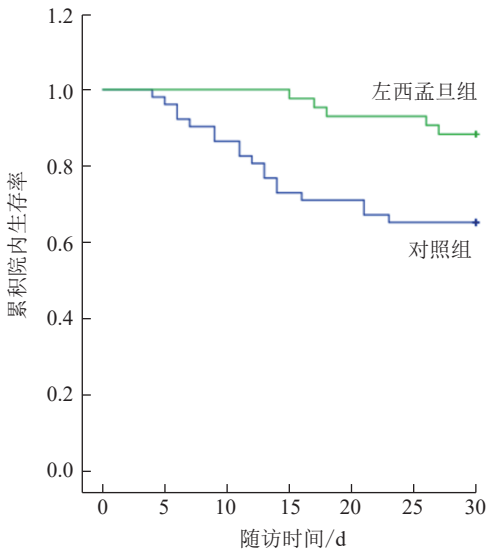


图 1 院内 Kaplan-Meier 生存曲线分析

Figure 1 Kaplan-Meier survival curve analysis in hospital

表 1 两组基线特征和其他相关参数比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics and other relevant parameters between the two groups

变量	对照组（n=52）	左西孟旦组（n=43）	t/χ^2值	P值
年龄/个月	70.50±58.39	62.53±57.75	0.666	0.507
体质量/kg	28.13±14.95	26.47±14.61	0.544	0.588
男/女/例	29/23	28/15	0.857	0.355
疾病分类/n（%）			2.475	0.649
完全性肺静脉异位引流	23（44.23）	21（48.84）		
完全性大动脉转位	12（23.08）	13（30.23）		
主动脉弓离断并心内畸形	11（21.15）	7（16.28）		
法洛氏四联症	1（1.92）	0		
其他	5（9.62）	2（4.65）		
ECMO插管前指标				
血清乳酸水平/U·L^{-1}	861.0（559.0，1316.50）	648.0（485.0，847.0）	−1.600	0.110
VIS	15.50（12.50，18.50）	14.0（9.75，20.0）	−1.164	0.245
活化部分凝血活酶时间/s	65.0（40.0，120.0）	58.0（34.50，108.50）	−1.121	0.262
血浆游离血红蛋白/mg·L^{-1}	274.0（178.50，750.0）	283.50（113.50，575.0）	−0.598	0.550
去甲肾上腺素/μg·kg^{-1}·min^{-1}	0.28（0.21，0.87）	0.30（0.14，0.68）	−0.281	0.779
总胆红素/mg·dl^{-1}	0.80（0.50，1.05）	0.70（0.40，1. 85）	−0.008	0.994
C反应蛋白/mg·L^{-1}	10.0（3.0，43.0）	11.50（3.0，111.50）	−0.012	0.990
血小板/×10^{9}·L^{-1}	171.0（128.0，229.50）	206.50（170.0，255.50）	−1.036	0.300
ECMO指征/n（%）			4.632	0.099
术后LCOS	17（32.69）	8（18.60）		
CPB脱机失败	10（19.23）	16（37.21）		
ECPR	25（48.08）	19（44.19）		
左心房置管引流/n（%）	37（71.15）	34（79.07）	0.781	0.377
RACHS-1级别/n（%）			0.857	0.355
1～3	29（55.77）	28（65.12）		
4～6	23（44.23）	15（34.88）		
残余解剖畸形/n（%）			0.149	0.985
瓣膜问题	6（11.54）	6（13.95）		
残余梗阻	5（9.62）	4（9.30）		
残余分流	1（1.92）	1（2.33）		
ECMO支持时间/h	97.94±26.91	121.91±39.56	3.500	＜0.001
拔管后血清乳酸水平/U·L^{-1}	515.17±556.49	313.94±389.45	2.000	0.048

3 讨论

目前，VA-ECMO 被越来越多地用于恢复及维持足够的末端器官灌注，避免多器官衰竭，改善难治性 CGS 患者预后[10]。ECMO 并发症仍是影响患者结局的重要因素，但尚缺乏可靠的临床和超声心动图标准来预测 VA-ECMO 患者脱机成功率[11]。考虑到接受 VA-ECMO 治疗的患者的高死亡率及长期使用可能导致的并发症，制定系统脱机策略十分必要。

左西孟旦通过提高心肌肌钙蛋白受体对钙离子的敏感性，在不增加心肌血氧消耗量基础上，提高心肌细胞收缩及舒张功能[12]，对心肌细胞有一定综合性保护作用[13]。在 VA-ECMO 中，CPB 引起的心肌抑制和缺血 - 再灌注损伤与心肌细胞钙稳态失衡有关，导致钙收缩反应降低，活性氧产生导致收缩蛋白直接氧化损伤和心肌细胞凋亡[14]。左西孟旦可通过降低脂多糖诱导的巨噬细胞和成纤维细胞白

介素 -6 水平上调，保护心肌细胞免受氧化应激和凋亡[15]。然而，将左西孟旦应用于婴幼儿心脏手术中的临床经验尚不足，有学者提出心脏手术当其他促肌力药物不足以维持稳定血流动力学时，左西孟旦可减少心脏手术患儿对机械辅助装置的需要[16]。

在本研究中，左西孟旦组较对照组 ECMO 运行具有更长的支持时间，拔管前，23 例 ECMO 运行需要进一步干预（22 例手术，1 例心导管），以清除残余病变或其他血流动力学显著缺陷。在 ECMO 拔管后 6 h（排除死亡或重新插管者），左西孟旦组血清乳酸水平低于对照组。左西孟旦组脱机失败率、院内死亡率均低于对照组。在对 ECMO 持续时间进行回归调整后，两组 HR 分别为 0.20（95%CI：0.07 ～ 0.57）和 0.45（95%CI：0.26 ～ 0.76）。左西孟旦组 30 d 生存率为 88.37%，高于对照组的 65.38%。笔者认为在 CHD 术后需 VA-ECMO 支持的患儿中，左西孟旦的使用与降低脱机失败的风险和提高院内生存率相关，与前述研究结论基本一致。

本研究有一定局限性：①非随机分配治疗选择偏倚、研究组之间协变量不平衡及可能无法解释的混杂因素。②缺乏足够的血液动力学数据支持左西孟旦的临床观察结果，尤其是无超声心动图数据或拔管前后全身心室功能的其他直接测量值。

4 结论

对心脏手术后需 VA-ECMO 的患儿给予左西孟旦治疗可降低脱机失败风险及院内死亡率，笔者在患儿中的观察结果与现有成人观察数据结果一致。这些发现为左西孟旦在心脏手术后接受 VA-ECMO 的儿童中的前瞻性研究提供了依据，未来期待开展更多大型随机临床试验，进一步证实本研究。

参考文献：

[1] 陈会娟, 孟树萍, 胡延磊, 等. 主动脉内球囊反搏联合体外膜肺氧合治疗心脏手术后难治性心源性休克疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(11): 1037-1042.

[2] Banning AS, Adriaenssens T, Berry C, *et al*. Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation(ECMO) in patients with cardiogenic shock: rationale and design of the randomised, multicentre, open-label EURO SHOCK trial[J]. EuroIntervention, 2021, 16(15): e1227-e1236.

[3] Gleeson EI, Cunningham ME, Burgman C, *et al*. A multidisciplinary approach to VA ECMO cannulation in children[J]. J Pediatr Surg, 2020, 55(7): 1405-1408.

[4] Lüsebrink E, Stremmel C, Stark K, *et al*. Update on weaning from veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. J Clin Med, 2020, 9(4): 992.

[5] 王紫监, 程光慧, 张海洋, 等. 左西孟旦治疗经皮冠状动脉介入术后无复流心力衰竭患者疗效[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(12): 1425-1427.

[6] Kaddoura R, Mohamed Ibrahim MI, Omar A. Levosimendan for VA-ECMO weaning: the silver lining[J]. ESC Heart Fail, 2022, 9(1): 236-240.

[7] 苏翠敏, 刘芳意, 蔡红珠, 等. 新生儿先天性心脏病患病调查分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(4): 533-536.

[8] Pan KC, Shankar S, Millar J, *et al*. Role of levosimendan in weaning children requiring veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation after cardiac surgery[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2021, 59(1): 262-268.

[9] Thorlacius EM, Wåhlander H, Ojala T, *et al*. Levosimendan versus milrinone for inotropic support in pediatric cardiac surgery: results from a randomized trial[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2020, 34(8): 2072-2080.

[10] 周刚, 吴辉, 刘滴, 等. 静脉-动脉体外膜氧合在心源性休克中的研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2021, 48(2): 77-80.

[11] Sugiura A, Abe R, Nakayama T, *et al*. Predictors of successful weaning from veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation after coronary revascularization for acute myocardial infarction complicated by cardiac arrest: a retrospective multicenter study[J]. Shock, 2019, 51(6): 690-697.

[12] 茅焕豪, 叶剑飞, 郑伟峰, 等. 左西孟旦联合冻干重组人脑利钠肽对缺血性心肌病患者心室重构改善作用的研究[J]. 中华全科医学, 2021, 19(11): 1861-1863.

[13] Al-Fares A, Pettenuzzo T, Del Sorbo L. Extracorporeal life support and systemic inflammation[J]. Intensive Care Med Exp, 2019, 7(Suppl 1): 46.

[14] 刘亚丽, 李春彦, 李雅丽, 等. 左西孟旦对大鼠急性心肌梗死后心肌纤维化及心功能的影响[J]. 中国临床解剖学杂志, 2022, 40(1): 49-54.

（下转第 652 页）

不断完善，创新发展的格局已经全面形成，为生物医药创新发展提供了有力保障。两办意见的发布及各省市的相应配套文件足以体现各省市相关部门对生物医药领域的重视与支持，有利于医药创新发展，孵化系列医药新产品、新技术，为健康中国快速推进助力。每次改革政策的发布都会带来 IND 和 NDA 增长，但审评审批制度改革是长期、艰巨的任务，有待继续深入改革。

我国药品和医疗器械的研发现状距国际先进水平仍有一定差距。科技强国在于源头创新，源头创新始于人才储备。从两办意见职责分工上来看教育主管部门的工作量占比较低，教育主管部门应持续深化和加强人才培养工作，才能推进我国药品和医疗器械创新工作高标准、高质量发展。

参考文献：

[1] 中国政府网. 中共中央办公厅、国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》[EB/OL]. (2017-10-08)[2021-08-30]. http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm.

[2] Su X, Wang H, Zhao N, *et al*. Trends in innovative drug development in China[J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(10): 709-710.

（编辑：刘玲玲）

（上接第598页）

[15] Qu Y, Feric N, Pallotta I, *et al*. Inotropic assessment in engineered 3D cardiac tissues using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes in the Biowire™ II platform[J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2020, 105: 106886.

[16] Suominen PK. Single-center experience with levosimendan in children undergoing cardiac surgery and in children with decompensated heart failure[J]. Bio Med Central Anesthesiol, 2011, 5(11): 18.

（编辑：虞　瑛）