

盐酸奥普力农对心脏瓣膜置换术后患者心功能改善及血流动力学的影响

程行东 舒礼良 黄辰 朱效华 黄功成 徐敬

450000 河南郑州, 郑州大学第一附属医院心血管外科

通信作者: 徐敬, Email: xujing00111@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.06.008

【摘要】目的 评价盐酸奥普力农对心脏瓣膜置换术后是否能增加心脏泵血功能和稳定血流动力学,防治术后常见并发症的有效性和安全性。**方法** 选择 2018 年 1 月至 8 月在郑州大学第一附属医院行心脏瓣膜置换术后患者 62 例,以使用奥普力农的 32 例患者为观察组,以使用米力农的 30 例患者为对照组。两组均接受基础治疗,观察组在此基础上给予盐酸奥普力农注射液持续静脉泵入 48 h,对照组在此基础上给予米力农注射液持续静脉泵入 48 h。观察两组用药前后生命体征(血压、心率、呼吸)变化情况,心功能改善情况,血流动力学指标变化情况,记录生化指标变化情况,不良反应发生情况。出院后随访 1 个月,观察心血管事件发生情况(恶化、再住院、死亡)。**结果** 两组治疗后左室射血分数(LVEF)、中心静脉压(CVP)、动脉血氧饱和度(SaO₂)、动脉血氧分压(PaO₂)、N-末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)、乳酸、血肌酐(SCr)和血钠、钾水平与治疗前比较差异均无统计学意义[LVEF: 对照组为 0.52±0.09 比 0.60±0.09,观察组为 0.62±0.12 比 0.50±0.11; CVP(mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa): 对照组为 11.2±2.8 比 13.0±2.9,观察组为 13.0±2.5 比 10.5±3.6; SaO₂: 对照组为 0.98(0.90, 0.99) 比 0.99(0.98, 1.00),观察组为 0.95(0.94, 0.98) 比 0.96(0.90, 1.00); PaO₂(mmHg): 对照组为 100.5(63.8, 135.3) 比 99.5(82.3, 179.5),观察组为 95.0(85.5, 129.0) 比 75.5(59.0, 138.3); NT-proBNP(pg/L): 对照组为 1.45(1.34, 3.31) 比 0.92(0.42, 1.81),观察组为 0.47(0.35, 1.37) 比 2.07(1.27, 4.44); 乳酸(mmol/L): 对照组为 3.6(2.4, 4.5) 比 1.4(1.2, 3.1),观察组为 1.3(1.1, 2.1) 比 3.1(1.4, 3.7); SCr(μmol/L): 对照组为 106.7±35.9 比 84.4±20.3,观察组为 96.5±40.7 比 77.1±23.1; 钠(mmol/L): 对照组为 141.4±7.2 比 143.6±4.2,观察组为 142.9±3.6 比 140.5±4.5; 钾(mmol/L): 对照组为 4.6±0.9 比 4.8±0.6,观察组为 4.8±0.6 比 4.1±0.6,均 $P>0.05$]; 观察组与对照组治疗后外周动脉压(PAP)、白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平与治疗前比较差异均有统计学意义[PAP(mmHg): 对照组为 33.0(24.0, 59.3) 比 38.0(34.8, 46.0),观察组为 30.0(25.0, 32.0) 比 53.5(29.3, 66.5); WBC($\times 10^9/L$): 对照组为 12.2(10.4, 13.9) 比 5.7(4.4, 8.6),观察组为: 8.4(3.7, 11.8) 比 8.6(5.7, 12.4); Hb(g/L): 对照组为 95.6±12.9 比 130.3±15.0,观察组为 111.1±22.6 比 112.4±24.6; PLT($\times 10^9/L$): 对照组为 95.2±21.3 比 168.7±32.6,观察组为 146.3±68.1 比 132.7±45.1; ALT(U/L): 对照组为 36.5(15.3, 80.5) 比 14.0(11.0, 19.0),观察组为 15.0(10.0, 32.3) 比 20.3(12.0, 35.8); AST(U/L): 对照组为 33.0(20.0, 83.0) 比 16.5(16.7, 28.8),观察组为 35.5(12.3, 56.8) 比 75.5(45.3, 140.3),均 $P<0.05$]; 对照组治疗后尿素氮(BUN)水平较治疗前升高(mmol/L: 11.4±4.7 比 7.1±2.5),观察组降低(mmol/L: 6.5±3.3 比 9.1±3.8),两组治疗后比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后收缩压、呼吸频率水平与治疗前相比差异有统计学意义(均 $P<0.05$); 观察组治疗后舒张压升高,对照组治疗前后比较差异不大,观察组治疗后舒张压高于对照组(mmHg: 67.8±9.9 比 62.0±10.5, $P<0.05$)。根据美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能疗效评分标准,观察组总有效率高于对照组[93.7%(30/32) 比 83.3%(25/30), $P>0.05$]。观察组与对照组不良反应发生率比较差异无统计学意义[12.5%(4/32) 比 30.0%(9/30), $P>0.05$]。患者出院后随访 1 个月,对照组有 9 例(30.0%)因发生心力衰竭再住院,观察组有 3 例(9.4%)因发生心力衰竭再住院,两组再住院率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 盐酸奥普力农能有效改善心脏瓣膜置换术后患者的心功能,且有利于维持血流动力学的稳定。

【关键词】 心脏瓣膜置换术; 奥普力农; 米力农

Effects of oprinon hydrochloride on cardiac function improvement and hemodynamics in patients after cardiac valve replacement Cheng Xingdong, Shu Liliang, Huang Chen, Zhu Xiaohua, Huang Gongcheng, Xu Jing
Department of Cardiovascular Surgery 3, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan, China

Corresponding author: Xu Jing, Email: xujing00111@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of oprinon hydrochloride in increasing cardiac pump function and stabilizing hemodynamics and preventing common complications after cardiac valve replacement. **Methods** Sixty-two patients were admitted to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January to August 2018 to undergo cardiac valve replacement operation, post-operatively, 32 patients using oprinon hydrochloride were in the observation group and 30 patients using milrinone were in the control group. Both groups received basic treatment, additionally the observation group was given oprinon hydrochloride intravenous pump injection for

48 hours and the control group was given milrinone intravenous pump injection for 48 hours. The changes of vital signs (blood pressure, heart rate, respiratory rate), cardiac function, hemodynamics, biochemical indexes, electrocardiogram, cardiac color Doppler ultrasound and adverse reactions were observed before and after treatment in the two groups. The incidence of cardiovascular events (worsening, re-hospitalization and death) was followed up 1 month after discharge.

Results The left ventricular ejection fraction (LVEF), central venous pressure (CVP), arterial oxygen saturation (SaO₂), arterial partial pressure of oxygen (PaO₂), N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), lactic acid, serum creatinine (SCr), blood sodium and potassium of the two groups after treatment were not statistically significant compared with those before treatment [LVEF: the control group was 0.52 ± 0.09 vs. 0.60 ± 0.09, the observation group was 0.62 ± 0.12 vs. 0.50 ± 0.11; CVP (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa): the control group was 11.2 ± 2.8 vs. 13.0 ± 2.9, the observation group was 13.0 ± 2.5 vs. 10.5 ± 3.6; SaO₂: the control group was 0.98 (0.90, 0.99) vs. 0.99 (0.98, 1.00), the observation group was 0.95 (0.94, 0.98) vs. 0.96 (0.90, 1.00); PaO₂ (mmHg): the control group was 100.5 (63.8, 135.3) vs. 99.5 (82.3, 179.5), the observation group was 95.0 (85.5, 129.0) vs. 75.5 (59.0, 138.3); NT-proBNP (pg/L): the control group was 1.45 (1.34, 3.31) vs. 0.92 (0.42, 1.81), the observation group was 0.47 (0.35, 1.37) vs. 2.07 (1.27, 4.44); lactic acid (mmol/L): the control group was 3.6 (2.4, 4.5) vs. 1.4 (1.2, 3.1), the observation group was 1.3 (1.1, 2.1) vs. 3.1 (1.4, 3.7); SCr (μmol/L): the control group was 106.7 ± 35.9 vs. 84.4 ± 20.3, the observation group was 96.5 ± 40.7 vs. 77.1 ± 23.1; sodium (mmol/L): the control group was 141.4 ± 7.2 vs. 143.6 ± 4.2, the observation group was 142.9 ± 3.6 vs. 140.5 ± 4.5; potassium (mmol/L): the control group was 4.6 ± 0.9 vs. 4.8 ± 0.6, the observation group was 4.8 ± 0.6 vs. 4.1 ± 0.6, all *P* > 0.05]; the comparisons between the following indicators in levels before and after treatment in the two groups had statistical significant differences: the peripheral arterial pressure (PAP), white blood cell count (WBC), hemoglobin (Hb), platelet count (PLT), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) [PAP (mmHg): the control group was 33.0 (24.0, 59.3) vs. 38.0 (34.8, 46.0), the observation group was 30.0 (25.0, 32.0) vs. 53.5 (29.3, 66.5); WBC (× 10⁹/L): the control group was 12.2 (10.4, 13.9) vs. 5.7 (4.4, 8.6), the observation group was 8.4 (3.7, 11.8) vs. 8.6 (5.7, 12.4); Hb (g/L): the control group was 95.6 ± 12.9 vs. 130.3 ± 15.0, the observation group was 111.1 ± 22.6 vs. 112.4 ± 24.6; PLT (× 10⁹/L): the control group was 95.2 ± 21.3 vs. 168.7 ± 32.6, the observation group was 146.3 ± 68.1 vs. 132.7 ± 45.1; ALT (U/L): the control group was 36.5 (15.3, 80.5) vs. 14.0 (11.0, 19.0), the observation group was 15.0 (10.0, 32.3) vs. 20.3 (12.0, 35.8); AST (U/L): the control group was 33.0 (20.0, 83.0) vs. 16.5 (16.7, 28.8), the observation group was 35.5 (12.3, 56.8) vs. 75.5 (45.3, 140.3), all *P* < 0.05]; after treatment, the urea nitrogen (BUN) level in control group was higher than that before treatment (mmol/L: 11.4 ± 4.7 vs. 7.1 ± 2.5), while BUN in the observation group was decreased (mmol/L: 6.5 ± 3.3 vs. 9.1 ± 3.8), there was statistical significant difference in BUN level between the two groups after treatment (*P* < 0.05). The levels of systolic blood pressure and respiratory rate after treatment in the two groups were significantly higher than those before treatment (all *P* < 0.05). After treatment, the diastolic blood pressure in the observation group was increased, but there was no significant difference in the control group before and after treatment, and the diastolic blood pressure in the observation group after treatment was higher than that in the control group (mmHg: 67.8 ± 9.9 vs. 62.0 ± 10.5, *P* < 0.05). According to the New York Heart Association Heart (NYHA) function efficacy assessment score, the total effective rate of the observation group was higher than that of the control group [93.7% (30/32) vs. 83.3% (25/30), *P* > 0.05]. There was no statistical significant difference in the incidence of adverse reactions between the observation group and the control group [12.5% (4/32) vs. 30.0% (9/30), *P* > 0.05]. The patients in the two groups were followed up for one month after discharge, 9 cases (30.0%) in the control group were re-hospitalized due to heart failure, and 3 cases (9.4%) in the observation group were re-hospitalized due to heart failure, there was no statistical significant difference between the two groups in re-hospitalization rate (*P* > 0.05). **Conclusion** Oprinone hydrochloride can effectively improve cardiac function and maintain hemodynamic stability of patients after heart valve replacement surgery.

【Key words】 Cardiac valve replacement surgery; Olprinone; Milrinone

心脏瓣膜置换术是采用由合成材料制成的人工机械瓣膜或由生物组织制成的人工生物瓣膜替换心脏瓣膜的手术。心脏瓣膜置换术后易发生急性心力衰竭(心衰)、低心排量综合征、右心室功能障碍、肺动脉高压舒张功能障碍和心律失常等并发症,严重影响了手术效果和术后生存率,增加住院时间和费用,需要积极防治。磷酸二酯酶Ⅲ(FDFⅢ)抑制剂属于非胺类非苷类的正性肌力扩血管药,通过选择性抑制磷酸二酯酶Ⅲ,使心肌细胞内环磷酸腺苷(cAMP)增多以及细胞内游离Ca²⁺浓度升高,从而

增强心肌收缩力和扩张血管。临床研究表明,奥普利农在改善心功能的同时,不增加心肌氧耗,对血压和心率影响较小。本研究旨在通过奥普利农在心脏瓣膜置换术后心功能的改善和稳定血流动力学方面与米力农的比较,探讨奥普利农对于防治瓣膜置换术后并发症方面的有效性和安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象: 选取 2018 年 1 月至 8 月在郑州大学第一附属医院心脏瓣膜置换术后患者 62 例。

1.1.1 纳入标准: ① 年龄 4 ~ 80 岁,性别不限;

② 有瓣膜异常的客观证据; ③ 符合心脏瓣膜置换术的手术指征, 并实施了瓣膜置换术。

1.1.2 排除标准: ① 有静脉扩血管药物使用禁忌证者; ② 无法使用抗凝剂, 伴有重度贫血〔血红蛋白(Hb) < 60 g/L〕者; ③ 严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、感染人类免疫缺陷病毒(HIV)者; ④ 孕妇、哺乳期妇女和可能妊娠者; ⑤ 依从性差或生命垂危不能完成疗程者。

1.2 研究分组: 以使用奥普利农的 32 例患者为观察组, 以使用米力农的 30 例患者为对照组。两组性别、年龄、心功能分级等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$; 表 1), 说明两组资料均衡, 有可比性。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	心功能分级(例)	
		男性	女性		Ⅲ级	Ⅳ级
对照组	30	20	10	66 ± 9	19	11
观察组	32	23	9	62 ± 9	22	10

1.3 治疗方法: 观察组术后给予盐酸奥普利农注射液, 用生理盐水或葡萄糖注射液稀释后, 按照 $0.1 \sim 0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的剂量 48 h 微泵持续泵入; 对照组手术后给予米力农注射液, 按照 $0.25 \sim 0.75 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的剂量 48 h 微泵持续泵入。

1.4 指标收集: 观察两组患者治疗前后血压、心率、呼吸频率、血常规〔白细胞计数(WBC)、Hb、血小板计数(PLT)〕、肝功能指标〔丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)〕、肾功能指标〔血清肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)〕、电解质、心功能和血流动力学指标〔N 末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)、中心静脉压(CVP)、左室射血分数(LVEF)、外周动脉压(PAP)〕、血气分析〔动脉血氧饱和度(SaO₂)、动脉血氧分压(PaO₂)〕及不良反应发生情况。随访 1 个月观察两组患者心血管事件发生情况。

1.5 疗效评价标准: ① 根据美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能改善情况标准, 显效为心衰基本控制或心功能提高 2 级以上; 有效为心功能提高 1 级, 但不足 2 级; 无效为心功能提高不足 1 级; 恶化为心功能恶化 1 级或 1 级以上。

1.6 统计学分析: 使用 SPSS 22.0 统计软件分析数据, 采用重复测量数据的方差分析, 符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示; 不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)〔 $M(Q_L, Q_U)$ 〕表示; 计数资料以例(率)表示, 采用

χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后有效性比较(表 2): 对照组治疗后 NT-proBNP、乳酸较治疗前升高, 观察组治疗后上述指标均较治疗前降低; 对照组治疗后 CVP、LVEF、SaO₂ 均较治疗前降低, 观察组治疗后上述指标均较治疗前升高。两组治疗后 PAP 均较治疗前明显降低(均 $P < 0.05$), PaO₂ 较治疗前升高。但两组治疗后 NT-proBNP、乳酸、CVP、LVEF、PAP、SaO₂、PaO₂ 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 2 两组治疗前后有效性指标比较

组别	时间	例数(例)	NT-proBNP〔pg/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	乳酸〔mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕
对照组	治疗前	30	0.92(0.42, 1.81)	1.4(1.2, 3.1)
	治疗后	30	1.45(1.34, 3.31)	3.6(2.4, 4.5)
观察组	治疗前	32	2.07(1.27, 4.44)	3.1(1.4, 3.7)
	治疗后	32	0.47(0.35, 1.37)	1.3(1.1, 2.1)

组别	时间	例数(例)	CVP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	LVEF ($\bar{x} \pm s$)	PAP〔mmHg, $M(Q_L, Q_U)$ 〕
对照组	治疗前	30	13.0 ± 2.9	0.60 ± 0.09	38.0(34.8, 46.0)
	治疗后	30	11.2 ± 2.8	0.52 ± 0.09	33.0(24.0, 59.3) ^a
观察组	治疗前	32	10.5 ± 3.6	0.50 ± 0.11	53.5(29.3, 66.5)
	治疗后	32	13.0 ± 2.5	0.62 ± 0.12	30.0(25.0, 32.0) ^a

组别	时间	例数(例)	SaO ₂ 〔 $M(Q_L, Q_U)$ 〕	PaO ₂ 〔mmHg, $M(Q_L, Q_U)$ 〕
对照组	治疗前	30	0.99(0.98, 1.00)	99.5(82.3, 179.5)
	治疗后	30	0.98(0.90, 0.99)	100.5(63.8, 135.3)
观察组	治疗前	32	0.96(0.90, 1.00)	75.5(59.0, 138.3)
	治疗后	32	0.95(0.94, 0.98)	95.0(85.5, 129.0)

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$

2.2 两组治疗前后安全性比较(表 3): 对照组治疗后 WBC、AST、BUN 均较治疗前升高, 观察组治疗后上述指标均较治疗前降低; 对照组治疗后 PLT 较治疗前降低, 观察组较治疗前升高; 两组治疗后 Hb 均较治疗前明显降低(均 $P < 0.05$); 观察组治疗后 BUN 明显低于对照组($P < 0.05$)。两组间 WBC、Hb、PLT、ALT、AST、SCr、血钠、血钾水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。观察组治疗后 BUN 明显低于对照组(均 $P < 0.05$)。

2.3 两组治疗前后生命体征指标比较(表 4): 两组治疗后收缩压、心率、呼吸频率均较治疗前升高, 但两组间比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。对照组治疗前后舒张压变化不大, 观察组治疗后舒张压较治疗前明显升高, 观察组治疗后舒张压明显高于对照组(均 $P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后安全性指标比较

组别	时间	例数 (例)	WBC ($\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$)	Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$)	PLT ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)
对照组	治疗前	30	5.7(4.4, 8.6)	130.3 \pm 15.0	168.7 \pm 32.6
	治疗后	30	12.2(10.4, 13.9) ^a	95.6 \pm 12.9 ^a	95.2 \pm 21.3 ^a
观察组	治疗前	32	8.6(5.7, 12.4)	112.4 \pm 24.6	132.7 \pm 45.1
	治疗后	32	8.4(3.7, 11.8) ^a	111.1 \pm 22.6 ^a	146.3 \pm 68.1 ^a

组别	时间	例数 (例)	ALT(U/L, $M(Q_L, Q_U)$)	AST(U/L, $M(Q_L, Q_U)$)
对照组	治疗前	30	14.0(11.0, 19.0)	16.5(16.7, 28.8)
	治疗后	30	36.5(15.3, 80.5) ^a	33.0(20.0, 83.0) ^a
观察组	治疗前	32	20.3(12.0, 35.8)	75.5(45.3, 140.3)
	治疗后	32	15.0(10.0, 32.3) ^a	35.5(12.3, 56.8) ^a

组别	时间	例数 (例)	BUN (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	SCr (μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	钠 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	钾 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
对照组	治疗前	30	7.1 \pm 2.5	84.4 \pm 20.3	143.6 \pm 4.2	4.8 \pm 0.6
	治疗后	30	11.4 \pm 4.7	106.7 \pm 35.9	141.4 \pm 7.2	4.6 \pm 0.9
观察组	治疗前	32	9.1 \pm 3.8	77.1 \pm 23.1	140.5 \pm 4.5	4.1 \pm 0.6
	治疗后	32	6.5 \pm 3.3 ^b	96.5 \pm 40.7	142.9 \pm 3.6	4.8 \pm 0.6

注：与治疗前比较，^a $P < 0.05$ ；与对照组比较，^a $P < 0.05$

表 4 两组治疗前后生命体征指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
对照组	治疗前	30	106.1 \pm 21.4	62.2 \pm 17.2
	治疗后	30	112.1 \pm 12.8 ^a	62.0 \pm 10.5
观察组	治疗前	32	97.4 \pm 15.4	62.2 \pm 6.7
	治疗后	32	110.9 \pm 10.5 ^a	67.8 \pm 9.9 ^{ab}

组别	时间	例数 (例)	心率 (次/min)	呼吸频率 (次/min)
对照组	治疗前	30	81.2 \pm 18.8	15.5 \pm 3.7
	治疗后	30	82.6 \pm 20.4	16.8 \pm 3.5 ^a
观察组	治疗前	32	78.4 \pm 15.0	16.3 \pm 4.0
	治疗后	32	82.8 \pm 14.0	16.6 \pm 3.0 ^a

2.4 两组临床疗效比较(表 5)：按 NYHA 心功能改善情况评价心功能,结果显示,观察组总有效率高于对照组(93.7%比 83.3%),但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 5 两组临床疗效比较

组别	例数 (例)	临床疗效(例)			总有效率 [% (例)]
		显效	有效	无效	
对照组	30	6	19	5	83.3(25)
观察组	32	9	21	2	93.7(30)

2.5 不良反应：对照组有 1 例患者出现频发室性逸搏, 2 例患者出现新发心房扑动伴完全性右束支传导阻滞, 1 例患者出现频发室性心动过速, 3 例患者出现快心室率心房颤动(房颤)伴完全性左束支传导阻滞, 1 例患者出现频发房性期前收缩(房早), 1 例患者出现 3 度房室传导阻滞。观察组有 3 例患

者出现快心室率房颤, 1 例患者出现低血压。对照组和观察组不良反应发生率比较差异无统计学意义[30.0%(9/30)比 12.5%(4/32), $P > 0.05$]。

2.6 两组随访结果比较：患者出院后随访 1 个月, 对照组有 9 例(30.0%)患者、观察组有 3 例(9.4%)患者因发生心衰再次住院。两组再住院率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

本研究显示,观察组总有效率高于对照组;观察组治疗后 LVEF 较治疗前升高,而对照组治疗后 LVEF 较治疗前下降;观察组治疗后 CVP 较治疗前稍提高,而对照组治疗后 CVP 较治疗前稍下降;观察组治疗后 PAP 较治疗前明显下降,而对照组治疗后 PAP 较治疗前稍下降;观察组治疗后 SaO₂ 较治疗前提高,而对照组治疗后 SaO₂ 较治疗前下降;观察组治疗后 PaO₂ 较治疗前明显提高,而对照组治疗后 PaO₂ 较治疗前稍提高;观察组治疗后 NT-proBNP、乳酸较治疗前明显降低,而对照组在治疗后 NT-proBNP、乳酸较治疗前明显升高,以上均说明在有效性方面,奥普利农组优于米力农组。观察组治疗后 Hb 较治疗前稍下降,对照组治疗后 Hb 较治疗前明显下降;观察组治疗后 PLT 较治疗前明显升高,对照组治疗后 PLT 较治疗前明显下降;观察组治疗后 ALT、AST 较治疗前明显下降,对照组治疗后 ALT、AST 较治疗前明显升高;观察组治疗后 BUN 水平较治疗前明显下降,对照组治疗后 BUN 水平较治疗前明显升高;观察组治疗后 SCr 增高幅度较对照组小。观察组不良反应发生率较对照组降低,但两组比较差异无统计学意义。以上均说明在用药安全性方面,奥普利农要高于米力农。

米力农是人工合成的第 2 代 PDE III 抑制剂,是氨力农的二吡啶衍生物,20 世纪 90 年代初在美国等国家静脉注射米力农已被广泛用于改善心脏瓣膜置换术后患者的心功能。多中心观察研究显示,米力农有致心律失常的不良反应,常见的心律失常为室性期前收缩(室早)、室性心动过速、房早^[1]。此外,米力农尚有低血压、血小板抑制、恶心、头晕等不良反应的报道^[2-3]。而奥普利农是 20 世纪 90 年代以来在临床推广应用的新一代 PDE III 抑制剂,1996 年在日本上市,2015 年在中国上市,其与米力农均是 PDE III 抑制剂,能选择性抑制心肌细胞内 PDEs,增加细胞内 cAMP,改变细胞膜内外 Ca²⁺ 的运转,增强心肌收缩力,对血管平滑肌有直接松弛作用。其作用机制与米力农基本相同,即能将 cAMP

分解成单磷酸腺苷而使其失效。cAMP 可以激活多种蛋白酶,使肌浆网上的电压依赖性钙通道开放,肌浆网内的 Ca^{2+} 大量释放到细胞质,从而使收缩期心肌细胞质内的 Ca^{2+} 浓度增加,通过兴奋收缩耦联提高心肌收缩力。与心肌细胞相反,血管平滑肌中的 cAMP 含量增加后,激活蛋白酶使 Ca^{2+} 外流, Ca^{2+} 内流受阻,收缩期血管平滑肌细胞内 Ca^{2+} 浓度下降,平滑肌兴奋收缩耦联过程受到抑制,动、静脉血管扩张,故 PDE III 抑制剂可通过调节血管细胞质 Ca^{2+} 的浓度,使外周血管扩张,起到减轻心脏负荷的作用。不同的是它包含甲基和氰基结构,后者可嵌入到酰胺区中,使其亲和力高于其他 PDE III 抑制剂^[4-8]。在豚鼠游离心室乳头肌和啮齿类心室肌中,奥普力农的正性肌力作用几乎与米力农相同,但分别是氨力农的 30 倍和 10 倍。新近的一些研究提示,它还可以通过依赖蛋白激酶 A (PKA) 及 p38 丝裂素活化蛋白激酶 (p38MAPK) 的途径发挥保护心肌的作用^[9-10]。

本研究显示,观察组治疗后 Hb 较治疗前稍下降,可能与本研究样本量较少有关。观察组治疗后 PLT 明显高于治疗前,可能与奥普力农促进血小板增生有关。观察组治疗后 ALT、AST 较治疗前明显下降,可能与奥普力农有保护肝功能的作用相关。观察组治疗后 BUN 水平较治疗前明显下降,可能与奥普力农保护肾功能的作用相关。观察组在治疗后 SCr 水平增高幅度较对照组小,可能与本研究样本量较少有关。观察组治疗后 CVP 较治疗前稍提高,可能与奥普力农有助于增加血容量有关。观察组治疗后 PAP 较治疗前明显下降,可能与奥普力农能降低肺动脉压及右心室后负荷有关。观察组治疗后 SaO_2 、 PaO_2 较治疗前明显提高,可能与奥普力农能增加 Hb 携氧量有关。观察组治疗后 LVEF 明显高于对照组,乳酸、NT-proBNP 水平明显低于对照组,可能与奥普力农能增加心肌收缩力、有助于改善微循环及减少心肌损伤有关。而这对于心脏瓣膜置换术患者而言,可以起到保护心肌,减少低心排量综合征的发生率,改善预后的效果。两组治疗后舒张压均较治疗前升高,收缩压、心率、呼吸与治疗前相比差异无统计学意义,可能与本研究样本量较少有关,尚需大样本的临床观察进行比较。患者出院后随访 1 个月,两组因发生心力衰竭再住院率比较差异无统计学意义,可能与本研究样本量较少有关,有待进一步研究评价。

心脏瓣膜置换术是心外科手术中创伤大,风险

高,花费大的手术之一,术后发生低心排量综合征等并发症的可能性很大,因此亟需要能在术后增加心脏泵血功能和稳定血流动力学,防治术后常见并发症的有效药物。而盐酸奥普力农是继米力农之后的新一代 PDE III 抑制剂,查阅国内外相关文献对比同类研究及经过切实有效的临床验证,证实其能有效改善心脏瓣膜置换术后患者的心功能,且不良反应少,因此具有广阔的临床应用前景。

综上所述,盐酸奥普力农能有效改善心脏瓣膜置换术后患者的心功能,降低 NT-proBNP 水平,维持血流动力学的稳定,且不良反应少,是用于心脏瓣膜置换术后安全有效的新一代 PDE III 抑制剂。

参考文献

- [1] Anderson JL, Baim DS, Fein SA, et al. Efficacy and safety of sustained (48 hour) intravenous infusions of milrinone in patients with severe congestive heart failure: a multicenter study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1987, 9 (4): 711-722. DOI: 10.1016/S0735-1097(87)80223-1.
- [2] 王凤, 王继征, 于平, 等. 米力农联合单硝酸异山梨酯治疗重度充血性心衰近期疗效观察 [J]. *山东医药*, 2006, 46 (19): 56-57. Wang F, Wang JZ, Yu P, et al. Observation on the short-term efficacy of milrinone combined with isosorbide mononitrate in the treatment of severe congestive heart failure [J]. *Shandong Med J*, 2006, 46 (19): 56-57.
- [3] 曹华, 廖崇先, 陈道中, 等. 米力农对风湿性心脏病瓣膜置换术后心功能的影响 [J]. *心脏杂志*, 2004, 16 (1): 45-46, 49. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7236.2004.01.015. Cao H, Liao CX, Chen DZ, et al. Effects of milrinone on heart function in patients after heart valve replacement surgery [J]. *Chin Heart J*, 2004, 16 (1): 45-46, 49. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7236.2004.01.015.
- [4] Takaoka H, Takeuchi M, Odake M, et al. Comparison of the effects on arterial-ventricular coupling between phosphodiesterase inhibitor and dobutamine in the diseases human heart [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22 (2): 598-606. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90071-8.
- [5] Mizushige K, Ueda T, Yukiiri K, et al. Olprinone: a phosphodiesterase III inhibitor with positive inotropic and vasodilator effects [J]. *Cardiovasc Drug Rev*, 2002, 20 (3): 163-174. DOI: 10.1111/j.1527-3466.2002.tb00085.x.
- [6] Feldman AM, Bristow MR, Parmley WW, et al. Effects of vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure [J]. *N Engl J Med*, 1993, 329 (3): 149-155. DOI: 10.1056/NEJM199307153290301.
- [7] Sugioka M, Ito M, Masuoka H, et al. Identification and characterization of isoenzymes of cyclic nucleotide phosphodiesterase in human kidney and heart, and the effects of new cardiotonic agents on these isoenzymes [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1994, 350 (3): 284-293. DOI: 10.1007/BF00175034.
- [8] Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure [J]. *N Engl J Med*, 1991, 325 (21): 1468-1475. DOI: 10.1056/NEJM199111213252103.
- [9] Nomura Y, Horimoto H, Mieno S, et al. Repetitive preischemic infusion of phosphodiesterase III inhibitor olprinone elicits cardioprotective effects in the failing heart after myocardial infarction [J]. *Mol Cell Biochem*, 2003, 248 (1-2): 179-184. DOI: 10.1023/A:1024100722413.
- [10] Sanada S, Kitakaze M, Papst PJ, et al. Cardioprotective effect afforded by transient exposure to phosphodiesterase III inhibitors: the role of protein kinase A and p38 mitogen-activated protein kinase [J]. *Circulation*, 2001, 104 (6): 705-710. DOI: 10.1161/hc3201.092216.

(收稿日期: 2018-10-23)