

托伐普坦对心血管外科术前利尿剂抵抗患者围手术期治疗效果的影响分析

吴建涛, 马晓琳, 王英, 池一凡, 张文峰, 牛兆倬, 生伟, 李好友, 王天毅

【摘要】 **目的** 对比分析托伐普坦联合传统利尿剂与单纯应用传统利尿剂对心脏外科利尿剂抵抗患者围术期治疗效果的影响。**方法** 统计作者医院心脏中心自 2011-12 /2017-12 月术前合并利尿剂抵抗患者的病历资料, 随机抽取 56 例经托伐普坦利尿剂治疗的患者为治疗组和同期 108 例单纯应用传统利尿剂治疗的患者为对照组, 对比分析两组患者基线一般资料及经治疗后各指标差异。**结果** 两组患者基线一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 治疗组脑尿钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 下降率、术后 1 周左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 水平、体质量减轻公斤数明显高于对照组, 急诊手术比例、手术等待时间、术后辅助机械通气时间 (assisted mechanical ventilation, AMV)、应用持续肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 使用率、住院费用、重症监护室 (intensive care unit, ICU) 停留时间明显低于对照组, 组间差异均具有统计学意义 ($P<0.05$); 两组术后血清 Na^+ 补充量、住院死亡率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 托伐普坦对心脏外科术前利尿剂抵抗患者围术期治疗效果具有积极意义, 但未显著降低住院死亡率。

【关键词】 托伐普坦; 利尿剂抵抗; 心血管外科; 围手术期; 心肾综合征; 重症监护室

【中图分类号】 R 441.1

【文献标识码】 A

doi: 10.13730/j.issn.1009-2595.2018.07.006

Effects of Tolvaptan in Perioperative Treatment of Patients with Diuretic Resistance Before Cardiovascular Surgery

WU Jiantao, MA Xiaolin, WANG Ying, CHI Yifan, ZHANG Wenfeng, NIU Zhaozhao, SHENG Wei, LI Haoyou, WANG Tianyi. Heart Medical Center, Medical College of Qingdao University Affiliated Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong 266071, China

Corresponding author: WANG Ying, E-mail: wujiantao1985@163.com

【Abstract】 **Objective** To compare the different effects between tolvaptan combined with traditional diuretics and single use of traditional diuretics before cardiovascular surgery in patients with diuretic resistance. **Methods** The medical records of patients with diuretic resistance before cardiac surgery were included in the heart medical center of authors' hospital from December 2011 to December 2017. Fifty-six patients were treated with tolvaptan combine traditional diuretic as treatment group, and 108 patients in the same period cured by traditional diuretic as control group. The baseline general data and the differences in various indicators after treatment were compared between the two groups. **Results** There was no significantly difference in baseline data between two groups ($P>0.05$). The brain natriuretic peptide (BNP) descent rate, left ventricular ejection fraction (LVEF) was increased in 1 week after surgery, reduction body mass in the treatment group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The emergency surgery rate, waiting time for the operation, assisted mechanical ventilation (AMV), usage rate of continuous renal replacement therapy (CRRT), hospitalization expense, duration of stay in intensive care unit (ICU) in the treatment group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significantly difference in serum Na^+ supplementation and in-hospital mortality between two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Tolvaptan has positive effects on perioperative outcomes of patients with diuretic resistance before cardiac surgery, but it can not significantly reduce in-hospital mortality.

【Key words】 Tolvaptan; Diuretic resistance; Cardiac surgery; Cardiorenal syndrome; Perioperative period; Intensive care unit

近年来随着再次心血管手术、急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 致心脏机械功能

障碍、二尖瓣腱索断裂等急危重症手术增加, 心血管外科医师面对的病情愈来愈加复杂, 围手术期心肾综合征 (cardiorenal syndrome, CRS) 的比例亦随之增加^[1]。在术前治疗心肾功能不全的过程中, 机体对利尿剂反应越来越差的现象在临床上称之为利尿剂抵抗。利尿剂抵抗使治疗心力衰竭更加困难, 是心力衰竭不良预

【基金项目】 青岛市市南区科技发展基金项目 (2016-3-039-yy)

【作者单位】 266071 山东青岛, 青岛大学医学院附属青岛市立医院心脏病中心 (吴建涛、马晓琳、池一凡、张文峰、牛兆倬、生伟、李好友、王天毅), 耳鼻喉科 (王英)

【通信作者】 王英, E-mail: wujiantao1985@163.com

后的重要影响因子^[2]。术前出现利尿剂抵抗内科治疗无效时迫使心血管外科医师采取急诊手术避免患者病情持续恶化,但急诊手术与患者死亡率直接相关^[3]。托伐普坦是近年来应用于临床的新型利尿剂,其对传统利尿剂抵抗的患者依然有效,被用于治疗心力衰竭^[4],但其在心血管外科的应用较少,本研究通过分析托伐普坦在术前利尿剂抵抗患者中的应用资料,探讨其对利尿剂抵抗患者围术期的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

统计 2011-12/2017-12 月作者所在医院心脏病中心外科存在利尿剂抵抗患者的病历资料,随机抽取 56 例应用托伐普坦联合传统利尿剂治疗的患者为治疗组,抽取同期 108 例单纯应用传统利尿剂治疗的患者为对照组,托伐普坦使用签署知情同意书。两组患者术前一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者基线资料

Table 1 Baseline data between two groups

项目	治疗组 (n=56)	对照组 (n=108)	t/ χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	62.14 ± 9.23	63.39 ± 15.14	0.565	0.573
女性 [n(%)]	30(53.57)	59(54.63)	0.017	0.897
危险因素 [n(%)]				
高血压	26(46.43)	48(44.44)	0.059	0.807
吸烟史	18(32.14)	34(31.48)	0.007	0.931
饮酒史	16(28.57)	30(27.78)	0.012	0.915
糖尿病	13(23.21)	26(24.07)	0.015	0.902
消化道溃疡性疾病 [n(%)]	3(5.36)	5(4.63)	0.042	0.837
中枢神经系统疾病 [n(%)]	6(10.71)	12(11.11)	0.006	0.939
手术类型 [n(%)]				
瓣膜性手术	30(53.57)	59(54.63)	0.017	0.897
冠脉手术	18(32.14)	34(34.48)	0.007	0.931
大血管手术	5(8.93)	9(8.33)	0.017	0.897
其他	3(5.36)	6(5.56)	0.003	0.958
心功能分级[n(%)]				
Ⅲ级	43(76.79)	84(77.78)	0.021	0.885
Ⅳ级	13(23.21)	24(22.22)	0.021	0.885
主动脉阻断时间(min, $\bar{x} \pm s$)	62.09 ± 12.81	64.12 ± 11.34	1.039	0.300

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①年龄 45~75(59.6 ± 9.3)岁;②心功能Ⅲ~Ⅳ级纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)^[2]。排除标准:①严重肝肾疾病;②精神病史及吸毒史;③术前血清 $\text{Na}^+ > 145 \text{ mmol/L}$ ^[5]。

1.3 定义及治疗过程

1.3.1 利尿剂抵抗 ①每天使用呋塞米 40 mg 以上仍然持续性水肿;②钠排出量占负荷的比例 $<0.2\%$;

③80 mg 呋塞米口服,2次/d,排钠量少于 90 mmol^[6]。

1.3.2 药物用法与用量 托伐普坦:使用方法依据药品说明书,初始计量半片 15 mg,口服,1次/d,依据效果加量,最大剂量 60 mg/d,监测血电解质^[7]。托拉塞米与呋塞米:静脉注射 10~20 mg/次,可重复;监测患者血气,维持内环境稳定。

1.3.3 治疗过程 各治疗方案参考最新临床指南或者专家共识制定。患者诊断为抵抗后,建议患者使用托伐普坦,患者及家属同意后使用,使用至术前。患者术前常规纠正心力衰竭治疗,若患者心力衰竭仍难以纠正,依据患者病情决定是否急诊手术治疗。

1.4 观察指标

观察体质量、脑尿钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、手术等待时间、急诊手术比例、术后辅助机械通气时间(assisted mechanical ventilation, AMV)、术后 1 周左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、连续肾脏替代治疗使用率(continuous renal replacement therapy, CRRT)、术后血清 Na^+ 失衡发生率,重症监护室(intensive care unit, ICU)停留时间、住院死亡率、住院费用等指标。

CRRT 穿刺置管均在心脏中心 ICU 完成,穿刺及血液滤过管道采用套包。置换液采用血液滤过置换基础液(成都青山利康药业),采用枸橼酸钠抗凝(成都青山利康药业)。CRRT 过程中间隔 3h 复测血气分析,以维持内环境稳定^[8]。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,计量资料数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间数据计量资料比较采用独立样本 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

治疗组术前 BNP、急诊手术比例、住院费用、CRRT 使用率较对照组比较明显降低,手术等待时间、AMV 及 ICU 停留时间较对照组缩短,术前体质量减少公斤数,术后 1 周 LVEF 较对照组明显升高,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),提示托伐普坦治疗后患者术前心脏负荷减轻,心脏功能改善,赢得了手术准备时间,机体一般状况改善,各脏器功能储备增加,术后恢复时间缩短,住院费用下降。两组术后血清 Na^+ 紊乱发生率、死亡率组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),本研究中托伐普坦应用未见明显降低住院死亡率,在重症监护状态下 Na^+ 紊乱发生率两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表2 两组经治疗后住院资料对比
Table 2 Hospitalized data between two groups

治疗后	治疗组(n=56)	对照组(n=108)	t/ χ^2 值	P值
急症手术比例 [n(%)]	7(12.50)	30(27.78)	4.927	0.026
Na ⁺ 紊乱发生率 [n(%)]	9(16.07)	17(15.74)	0.003	0.956
治疗后BNP下降(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	945.43 ± 83.12	531.20 ± 97.24	27.140	<0.001
术后1周LVEF(% , $\bar{x} \pm s$)	49.61 ± 10.44	42.23 ± 9.72	4.495	<0.001
体质量减轻公斤数(kg, $\bar{x} \pm s$)	3.62 ± 0.82	2.04 ± 0.91	10.897	<0.001
手术等待时间(h, $\bar{x} \pm s$)	133.48 ± 32.07	207.71 ± 54.88	9.322	<0.001
AMV时间(h, $\bar{x} \pm s$)	68.67 ± 12.63	131.82 ± 19.47	21.975	<0.001
应用CRRT比例 [n(%)]	4(7.14)	21(19.44)	4.319	0.037
总住院费用(万元, $\bar{x} \pm s$)	16.72 ± 3.76	22.39 ± 4.83	7.660	<0.001
ICU停留时间(d, $\bar{x} \pm s$)	7.93 ± 2.24	13.25 ± 3.15	11.243	<0.001
死亡率 [n(%)]	3(5.36)	6(5.56)	0.003	0.958

3 讨论

随着近年来成人心脏危重病比例增高,心外科医师面对的病情更加复杂,如急性二尖瓣腱索断裂致严重瓣膜功能不全或心脏手术后长期慢性心力衰竭面临二次心脏手术等危重病情术前存在肾功能损伤^[9]。利尿是治疗这类患者术前心力衰竭的基本措施之一^[10]。在临床工作中常会遇到随着利尿剂使用治疗效果逐渐减弱甚至消失,这种心力衰竭治疗过程中排除肾脏灌注压力不足,内环境紊乱等继发因素外,尚未有效减轻水肿时,利尿剂效果减弱或消失的现象称为利尿剂抵抗^[11]。据报道在心力衰竭治疗过程中利尿剂抵抗发生率约20%~35%,在急性心力衰竭发生时甚至高达50%^[12],临床上利尿剂抵抗常见于心力衰竭Ⅲ~Ⅳ期患者^[13]。利尿剂抵抗的出现增加了心力衰竭患者近期及远期死亡率,是患者泵衰竭及全因死亡的独立危险因素^[14]。快速有效纠正心力衰竭,缩短术前等待时间,避免急症手术是心血管外科手术后顺利康复的关键。托伐普坦是近年来研发并应用于临床上的一种非肽类精氨酸加压素选择性V2受体拮抗剂,可以不依赖血清Na⁺浓度发挥利尿作用,是心力衰竭内科治疗新型药物之一^[15]。在《2012年ESC欧洲急性心力衰竭诊疗指南》及《2014年中国慢性心力衰竭诊疗指南》中均作为心力衰竭特别是合并低钠血症的推荐用药^[16-17],也是当今心力衰竭内科治疗领域的研究热点之一。

从本研究看出治疗组术前体质量减轻公斤数、BNP降低水平及急症手术比例下降明显优于对照组,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示经托伐普坦治疗后机体容量负荷迅速减轻,心力衰竭有效纠正,急症手术比例下降。利尿剂抵抗产生的机制主要包括以下几个方面:①在心力衰竭治疗过程中伴随

的低钠血症使机体对依赖于血清Na⁺浓度发挥作用的传统利尿剂不敏感^[18]。②传统利尿剂长期作用于远曲小管等部位的细胞代偿性肥大促进钠水潴留。③传统利尿剂还可激活肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)系统,损害肾功能^[19]。④心力衰竭时在神经内分泌调节下,抗利尿激素引起的稀释性低钠血症促进了利尿剂抵抗的产生^[20]。托伐普坦的利尿作用部位为肾集合管,通过拮抗抗利尿激素与V2受体结合,增加自由水的清除,其作用不依赖于血清Na⁺浓度,因此有别于传统利尿剂^[21]。另外经托伐普坦治疗后低钠血症改善,促进了传统利尿剂治疗效果的恢复^[22],治疗组在有效利尿后,术前病情稳定,降低了因术前不良事件发生率,避免了急症手术的不良影响。

治疗组术后AMV时间较对照组缩短,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。这归因于术前托伐普坦有效利尿治疗后,患者容量负荷减轻,机体组织水肿改善,肺泡弥散功能增强,同时纠正了低钠血症,而低钠血症与低氧血症相关,术后AMV时间缩短,降低了呼吸机相关并发症^[23]。托伐普坦增加自由水的清除,但由于不增加尿素氮及肌酐的清除,而治疗组CRRT使用率较对照组下降,这是因为术前心功能改善,肾脏灌注压提高;另一方面由于容量负荷减轻,肾脏组织水肿改善,肾脏静水压下降,肾脏有效滤过增强,总的结果是肾功能储备增强^[24],进而降低了CRRT的使用率。术后维持良好的肾脏功能也对心功能的恢复与保持起到促进作用,降低了心肾综合症的发生率,所以治疗组术后1周LVEF明显改善。治疗组患者术前组织水肿改善,各脏器的功能储备提高,围手术期并发症发生率降低,缩短了ICU停留时间,降低了住院费用。从作者研究中发现治疗组术后血清钠

(下转第468页)

2012,13(3): 803-807

- [24] Zhao Q, Hu G, Xiao W, *et al.* Comparison of definitive chemoradiotherapy and radiotherapy alone in patients older than 75 years with locally advanced esophageal carcinoma: A retrospective cohort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(35): e7920
- [25] Suh YG, Lee IJ, Koom WS, *et al.* High-dose versus standard-dose radiotherapy with concurrent chemotherapy in stages II-III esophageal cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2014, 44(6): 534-540
- [26] Umezawa R, Jingu K, Matsushita H, *et al.* Long-term results of chemoradiotherapy for stage II-III thoracic esophageal cancer in a single institution after 2000 -with a focus on comparison of three protocols[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(4): 813-821
- [27] Suzuki G, Yamazaki H, Aibe N, *et al.* Palliative Radiotherapy in

the Local Management of Stage IVB Esophageal Cancer: Factors Affecting Swallowing and Survival[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(6): 3085-3092

- [28] Haefner MF, Lang K, Verma V, *et al.* Intensity-modulated versus 3-dimensional conformal radiotherapy in the definitive treatment of esophageal cancer: comparison of outcomes and acute toxicity[J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1): 131-137
- [29] Qiao XY, Wang W, Zhou ZG, *et al.* Comparison of efficacy of regional and extensive clinical target volumes in postoperative radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(2): 396-402

(2018-03-15 收稿)

(上接第 459 页)

紊乱发生率低于对照组,但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),与托伐普坦的改善低钠血症不相符,可能与心胸外科 ICU 病人治疗特点相关,在术后治疗期间持续输注含钠液体,低钠血症发生率低。本研究发现两组间住院死亡率差异无统计学意义($P>0.05$),提示托伐普坦未改善心力衰竭患者病死率,可能与本次研究样本量偏小相关。

托伐普坦作为一种近年用于心力衰竭内科治疗的新药,从现有临床报道来看,托伐普坦除了对肝脏功能,血清 Na^+ 平衡等造成不良影响外,总体是安全有效的^[25]。托伐普坦在心脏外科应用前景广阔,将对利尿剂抵抗心力衰竭患者的治疗提供一种新思路。

参 考 文 献

- [1] 张宝,冯康倪,王翠苹,等. 左西孟旦在心脏术后心肾综合征患者中的应用[J]. *新医学*, 2015, 46(7): 462-466
- [2] 朱丁季,刘长华,许顶立. 心力衰竭患者利尿剂抵抗及其防治[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(3): 200-202
- [3] 王湘,杨建安,李刚,等. 急性心肌梗死行急诊冠状动脉旁路移植术的手术时机与方式探讨[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2011, 18(4): 325-328
- [4] 李雪,赖蓓,黄大海,等. 托伐普坦治疗心力衰竭的研究进展[J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35(2): 214-216
- [5] 吴建涛,池一凡,牛兆倬,等. 慢性肾功能不全对不停跳冠状动脉搭桥术后近期效果的影响[J]. *华南国防医学杂志*, 2014, 28(3): 285-286
- [6] De Bruyne LK. Mechanisms and management of diuretic resistance in congestive heart failure[J]. *Postgrad Med J*, 2003, 79(931): 268-271
- [7] 贾瑶,黄大海,齐海梅,等. 托伐普坦片在高龄老年人中的有效性及安全性研究[J]. *中国临床医生杂志*, 2016, 44(3): 32-35
- [8] 魏勇,欧阳平. 慢性心力衰竭患者利尿剂抵抗的研究现状[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(6): 525-527
- [9] 蒋钦,向波,于涛,等. 重组人脑利钠肽治疗风湿性瓣膜病伴心肾综合征患者围术期效果的随机对照试验[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2016, 23(8): 760-763
- [10] 曾学寨,刘德平. 2016年欧洲心脏病协会心力衰竭指南解读[J]. *中国心血管杂志*, 2016, 21(5): 355-358

- [11] 汪凇,陈礼学,夏旭辉,等. 重组人脑利钠肽改善慢性心力衰竭利尿剂抵抗的作用及机制研究[J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(12): 1211-1214, 1218
- [12] 甄宇治,邓彦东,刘坤申. 慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(11): 1290-1292
- [13] 朱丁季,刘长华,许顶立. 心力衰竭患者利尿剂抵抗及其防治[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(3): 200-202
- [14] 高鹏,寇广亚,武延海. 托伐普坦治疗老年慢性充血性心力衰竭合并低钠血症及利尿剂抵抗的近期疗效[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(2): 159-163
- [15] 文博,刘凯,陈晓平. 心衰治疗中选择性精氨酸加压素 V2 受体拮抗剂托伐普坦临床应用及研究进展[J]. *河北医学*, 2015, 21(4): 694-697
- [16] McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, *et al.* ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the heart failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(8): 803-869
- [17] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2): 98-122
- [18] 刘晓琰,沈金芳. 新型利尿剂托拉塞米临床研究进展[J]. *上海医药*, 2007, 28(5): 219-221
- [19] 安芳. 利尿剂的不良反应及对心力衰竭预后影响的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2011, 32(2): 205-208
- [20] 彭芬,丁文惠. 充血性心力衰竭利尿剂抵抗的机制及处理对策[J]. *中华内科杂志*, 2012, 51(9): 729-730
- [21] 张炳蓉. 托伐普坦在心衰治疗中的临床研究进展[J]. *实用药物与临床*, 2011, 14(2): 156-158
- [22] Udelson JE, McGrew F, Flores E, *et al.* Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(22): 2151-2159
- [23] 储毓舜,孙婧,张梅,等. 托伐普坦联合冻干重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的临床观察[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(24): 4126-4128
- [24] 魏立侠,张英杰,翟桂兰. 托伐普坦治疗顽固性心力衰竭的疗效研究[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(4): 341-344
- [25] Ghali JK, Hamad B, Yasothan U, *et al.* Tolvaptan[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(8): 611-612

(2018-04-10 收稿)