

• 论著 • 系统评价 •

左西孟旦在左心功能不全心脏病患者的围术期肾保护作用的系统评价与 Meta 分析

周程辉¹, 龚俊松¹, 刘斌²

1. 中国医学科学院北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 心血管疾病国家重点实验室 麻醉科 (北京 100037)
2. 四川大学华西医院 麻醉科 (成都 610041)

【摘要】 目的 评估左西孟旦在左心功能不全心脏手术患者 (术前 LVEF \leq 40.0%) 中术后急性肾损伤 (AKI) 防治作用。方法 检索 PubMed, EMBase 和 Cochrane Library 数据库中的随机对照试验 (RCT)。检索时间为建库至 2018 年 1 月。临床研究终点包括 AKI, 肾脏替代治疗 (RRT), 死亡率, 机械通气 (MV) 时间, 和重症监护室 (ICU) 停留时间。由于存在潜在的临床异质性所有分析采用随机效应模型。采用 RevMan 5.3 和 Stata 12.0 进行统计分析。结果 本研究纳入 13 篇 RCTs 共计 2 046 例患者。与对照组相比, 左西孟旦明显降低术后 AKI 发生率 [比值比 (OR)=0.44, $P=0.000 1$, $I^2=0.0\%$], RRT 使用率 (OR=0.63, $P=0.02$, $I^2=0.0\%$) 和死亡率 (OR=0.49, $P<0.000 1$, $I^2=0.0\%$)。另外, 左西孟旦也能改善 MV 时间 (h) [加权均差 (WMD)=-5.62, $P=0.07$, $I^2=93.0\%$] 和 ICU 停留时间 (d) (WMD=-1.5, $P=0.005$, $I^2=98.0\%$)。结论 本研究的结果显示, 在合并左心室功能不全 (LVEF \leq 40%) 患者的心脏手术中, 左西孟旦能减少术后 AKI 发生, RRT 使用率, 和死亡率, 其也能减少术后机械通气和 ICU 停留时间。

【关键词】 左西孟旦; 左心室功能不全; 心脏手术; 急性肾损伤; Meta 分析

Levosimendan confers perioperative renoprotection in severe patients undergoing cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis

ZHOU Chenghui¹, GONG Junsong¹, LIU Bin²

1. Department of Anesthesiology, State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100037, P.R.China

2. Department of Anesthesiology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China

Corresponding author: LIU Bin, Email: liubin_hx@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of levosimendan on acute kidney injury (AKI) in patients with left ventricular dysfunction (preoperative left ventricular ejection fraction \leq 40.0%) undergoing cardiac surgery. **Methods** A systematic review and meta-analysis was conducted based on the evidence of randomized controlled trials (RCT) from PubMed, EMBase, and Cochrane Library (up to Jan 2018). The clinical endpoints included the incidence of AKI and need for renal replacement therapy (RRT), mortality, mechanic ventilation (MV) duration, and intensive care unit (ICU) stay. Random-effect model was used for the potential clinical inconsistency. All analyses were performed in RevMan 5.3 and Stata 12.0. **Results** Thirteen trials with a total of 2046 patients were selected. Compared with controls, levosimendan significantly reduced the incidence of postoperative AKI (OR=0.44, $P=0.000 1$, $I^2=0.0\%$), lowered the risk of RRT (OR=0.63, $P=0.02$, $I^2=0.0\%$) and decreased the mortality (OR=0.49, $P<0.000 1$, $I^2=0.0\%$). Levosimendan also reduced the postoperative MV duration (WMD=-5.62, $P=0.07$, $I^2=93.0\%$) and ICU stay (WMD=-1.5, $P=0.005$, $I^2=98.0\%$). **Conclusion** The present meta analysis suggests that perioperative levosimendan for patients with left ventricular ejection fraction \leq 40.0% undergoing cardiac surgery reduces the incidence of AKI, RRT, death, MV duration and ICU stay.

【Key words】 Levosimendan; left ventricular dysfunction; cardiac surgery; acute kidney injury; meta-analysis

DOI: 10.7507/1007-4848.201803013

基金项目: 国家自然科学基金 (30972862, 81400271); 北京市自然科学基金 (7173268); 四川省科技厅基金项目 (2012FZ0121); 阜外医院临床科研基金 (2016-ZX09)

通信作者: 刘斌, Email: liubin_hx@126.com

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是成人心脏手术后较为常见的并发症, 发生率可高达 45%。研究结果显示, 其与延长呼吸支持时间和重症监护室 (intensive care unit, ICU) 停留时间有关^[1-2], 甚至增加死亡率^[3-6]。另外, 术后轻度的肌酐升高就可以导致死亡风险增加^[7-8], 而术后接受透析的患者其死亡风险是术后肌酐正常患者的 2 倍^[9]。随着患者合并症越来越多和复杂, 尤其是严重左心功能不全, 心脏术后 AKI 已经成为一个临床实践中重要问题^[10-11]。尽管在此方面已经有大量的工作, 但结果仍不尽如人意, 如 N-乙酰半胱氨酸, 非诺多泮和碳酸氢钠^[12-14]。因此, 仍需要探索新的心脏术后 AKI 防治策略。

左西孟旦是一种具有正性肌力和扩血管双重作用的新型钙增敏剂。研究表明, 在低心排心力衰竭患者中, 其可以改善心输出量, 增加肾血流量^[15-16]。越来越多的证据显示左西孟旦能在肾内毒素血症损伤^[17]和缺血再灌注损伤^[18-19]模型中发挥保护作用。自 2006 年 Al-Shawaf 首次在体外循环下冠状动脉旁路移植术 (CABG) 使用左西孟旦来防治 AKI 以来, 其受到越来越多的研究关注^[20-22]。最新发表的两篇大样本、高质量的临床试验并不支持左西孟旦在左心功能不全心脏病患者中的围术期使用^[23-24]。是否围术期左西孟旦能降低合并严重左心功能不全的心脏手术患者的术后 AKI 风险仍存在着较大争议。因此, 本研究拟采用 Meta 分析的方法评价围术期左西孟旦在合并左心功能不全心脏手术患者中的肾保护作用。

1 资料与方法

1.1 检索策略

以关键词 levosimendan, cardiac surgery, heart surgery, kidney 和 renal 系统检索 PubMed, EMBase 和 Cochrane Library 数据库。检索时间为建库至 2018 年 1 月。本研究的实施参照 PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta analyses) 指南^[25]。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ① 以英文公开发表随机对照试验 (Randomized controlled trials, RCT); ② 比较左西孟旦和对照组在围术期的应用; ③ 至少报道了以下一种指标: AKI、肾脏替代治疗 (renal replacement therapy, RRT); ④ 平均术前左室射血分数 $\leq 40.0\%$ 。排除标准: ① 非单纯使用左西孟旦进行干预。

1.3 研究终点

主要研究终点为术后 7 d AKI 发生率, 诊断标准如下: ① 术后血肌酐高于基线水平 50% 或绝对值升高大于 0.3 mg/dl; ② 术后血肌酐大于 1.5 mg/dl; ③ 术后估测肾小球滤过率高于基线水平 25%; ④ 接受纳入文献中的诊断。次要研究终点为 RRT 发生率, 死亡率, 机械通气时间 (mechanic ventilation duration, MVD) (h) 和 ICU 停留时间 (d)。

1.4 质量评价和资料提取

文献质量评价由 2 位工作人员独立完成, 采用国际上广泛接受的 Jadad 评分 (1 是否报道随机方法; 2 是否双盲; 3 是否报道退出和失访) 对文献质量进行评价 (0~5 分, 3 分及以上视为高质量)^[26]。独立评价文献质量后, 如遇分歧咨询第 3 人解决, 并组织 2 人根据上述评价标准对每篇文献的质量进行讨论, 达成共识后作出最终纳入还是剔除该文献的决定。阅读全文后由两位评价员分别进行资料提取和录入, 再进行核对。

1.5 资料分析

采用 RevMan 5.0 和 Stata 12.0 软件进行分析。分类变量采用比值比 (OR) 进行分析。连续性资料采用加权化均数差 (WMD) 进行分析。区间估计均采用 95% 可信区间 (CI)。由于存在潜在临床异质性, 本研究全部指标采用随机效应模型进行分析。发表偏倚通过直接评估漏斗图的对称性和统计学方法 (Begg 和 Egger 检验) 进行评价。当效应尺度有统计学意义时, 敏感性分析用于分析每个独立研究对其的影响。采用亚组分析筛选术后 AKI 发生率潜在的临床影响因素。假设检验采用 u 检验, 用 z 值和 P 值表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献的一般情况及质量评价

排除初检 469 篇不符合要求的文献后, 对 104 篇文献进一步评价, 最终纳入 13 篇合格的 RCT^[20, 23-24, 27-36], 患者共计 2 046 例 (图 1)。在纳入的所有文献中, 术前平均左室射血分数 $\leq 40.0\%$ 。采用空白对照 8 篇^[23-24, 29, 31-35], 药物对照 2 篇 (多巴酚^[27]和米力依^[20]), 主动脉球囊反搏对照 2 篇^[28, 30], 对照未做干预 1 篇^[36]。8 篇研究为体外循环下 CABG^[20, 27-32, 35], 1 篇^[34]为非体外循环下 CABG, 3 篇^[23, 24, 33]为联合心脏手术, 1 篇为单纯二尖置换术^[36]。左西孟旦常以 0.1~0.2 ug/kg/h 速度持续输注, 可给予 (6~12 ug/kg, 8 篇^[20, 23, 27-31, 36]) 或不用负荷量 (3 篇^[24, 33, 35]); 或

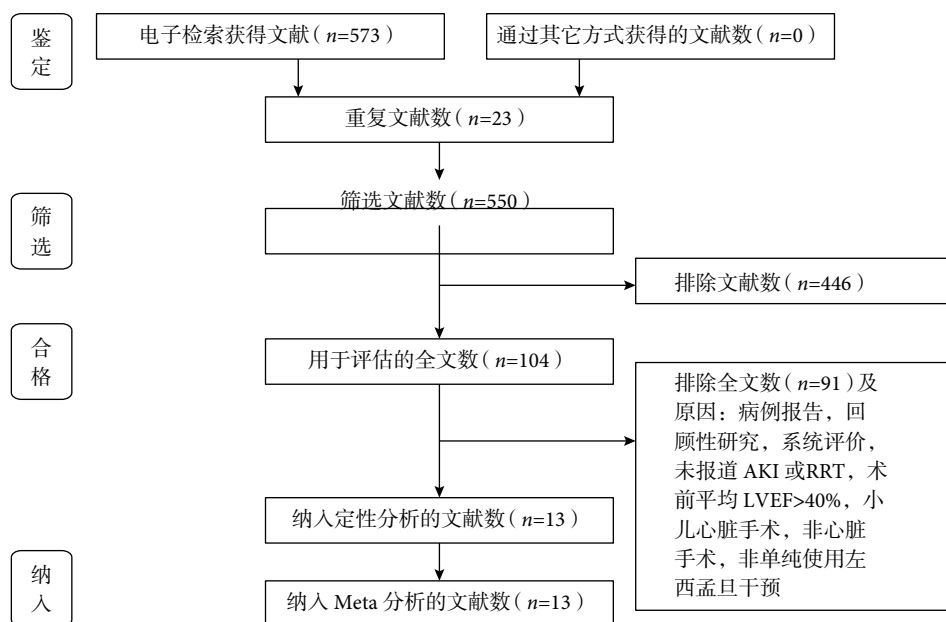


图 1 合格文献纳入流程图

AKI: 急性肾损伤; RRT: 肾替代治疗; LVEF: 左心室射血分数

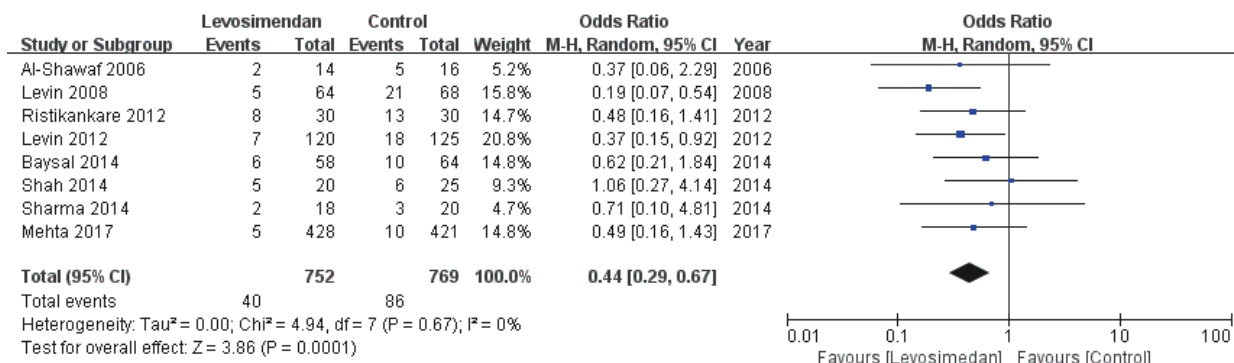


图 2 左西孟旦降低术后急性肾损伤发生率的 Meta 分析

直接 200 ug/kg 24 h 输注完 (2 篇^[32,34])。输注时机为术前 (3 篇^[32,34-35])、术中 (麻醉诱导后 2 篇^[23-24,32,34-35])、体外循环前 4 篇^[28,30-31,33]、升主动脉开放后 1 篇^[36]、术后 (3 篇^[20,27,29]) 均有报道。7 篇研究^[20,23-24,27,33,35-36]Jadad 评分 ≥ 3, 视为高质量。研究基本情况见表 1。

2.2 术后 AKI, RRT 和死亡率

AKI 发生率在 8 篇研究^[20,27,29,31-32,34,36] 共计 1 521 例患者中有报道, 总体率为 8.3% (5.3% vs. 11.2%)。左西孟旦能显著降低左心功能不全患者术后 AKI 发生率 (OR=0.44, P=0.000 1, I²=0.0%) ; 见图 2, 未见明显发表偏倚 (P=0.22, Begg 检验; P=0.31, Egger 检验); 见图 3。敏感性分析显示剔除每个独立研究的结果并不影响总体的 AKI 效应尺度和方向 (所有 P ≤ 0.004); 见图 4。亚组分析结果显示, 左西孟旦降低术后 AKI 发生率并不明显受样本量、

对照处理类型、负荷量与否、给药时机和研究质量的影响; 见表 2。

RRT 使用率在 13 篇研究^[20,23-24,27-36] 共计 2 046 例患者中有报道, 总体率为 5.6% (4.3% vs. 7.0%)。左西孟旦能显著降低左心功能不全患者术后 RRT 使用率 (OR=0.63, P=0.02, I²=0.0%) ; 见图 5, 未见明显发表偏倚 (P=0.44, Begg 检验; P=0.05, Egger 检验); 见图 6。敏感性分析显示剔除 10 个独立研究的结果并不影响总体的 RRT 效应尺度和方向 (所有 P ≤ 0.04), 余 3 个研究亦无明显影响 (所有 P=0.06); 见图 7。

死亡率在 13 篇研究^[20,23-24,27-36] 共计 2 046 例患者中有报道, 总体率为 7.8% (5.3% vs. 10.4%)。左西孟旦能显著降低左心功能不全患者术后死亡率 (OR=0.49, P<0.000 1, I²=0.0%) ; 见图 8, 未见明显发表偏倚 (P=0.63, Begg 检验; P=0.15, Egger 检

表 1 纳入研究的基本特征

研究	国别	手术类型	术前平均 LVEF (%)	干预		患者数 (左西孟旦 vs 对照)	临床终点	AKI 诊断标准	Jadad 评分	随访时间
				左西孟旦组	对照组					
Al-Shawaf 2006 ^[20]	科威特	on-pump CABG	30	12 µg/kg, 0.1 ~ 0.2 µg/ (kg·min)	米力依, 50µg/kg, 0.3 ~ 0.5 µg/ (kg·min)	14 vs. 16	AKI, RRT, MV duration, ICU stay, Mortality	/	3	住院期间
Levin 2008 ^[27]	美国	on-pump CABG	37.4	10 µg/kg, 0.1 µg/ (kg·min)	多巴酚丁胺, 5 ~ 12.5 µg/ (kg·min)	69 vs. 68	AKI, RRT, ICU stay, Mortality	SCr ↑ >50%	3	30 d
Levin 2012 ^[29]	美国	on-pump CABG	18.1	10 µg/kg, 0.1 µg/ (kg·min)	空白对照	127 vs. 125	AKI, RRT, Mortality	SCr ↑ >50%	1	30 d
Ristikankare 2012 ^[31]	芬兰	on-pump CABG	36	12 µg/kg, 0.2 µg/ (kg·min)	空白对照	30 vs. 30	AKI, RRT, Mortality	eGFR ↓ >50%	2	住院期间
Sharma 2014 ^[32]	印度	on-pump CABG	23.05	200 µg/kg over 24 h	空白对照	20 vs. 20	AKI, RRT, MV duration, ICU stay, Mortality	SCr ↑ >50%	2	30 d
Shah 2014 ^[34]	印度	off-pump CABG	22.5	200 µg/kg over 24 h	空白对照	25 vs. 25	AKI, RRT, Mortality	SCr ↑ >50%	2	30 d
Baysal 2014 ^[36]	土耳其	MVR	36.25	6 µg/kg, 0.1 µg/ (kg·min)	空白对照	64 vs. 64	SCr, AKI, RRT, ICU stay, Mortality	SCr ↑ >0.3 mg/dl or 50%	5	30 d
Erb 2014 ^[33]	德国	CABG +/- 瓣膜手术	22.2	0.1 µg/ (kg·min)	空白对照	17 vs. 16	RRT, MV duration, ICU stay, Mortality	/	5	30 d
Lomivorotov 2011 ^[38]	俄国	on-pump CABG	29.4	12 µg/kg, 0.1 µg/ (kg·min)	IABP	20 vs. 20	RRT, MV duration, ICU stay, Mortality	/	1	住院期间
Lomivorotov 2012 ^[30]	俄国	on-pump CABG	30.5	12 µg/kg, 0.1 µg/ (kg·min)	IABP	30 vs. 30	RRT, MV duration, ICU stay, Mortality	/	1	住院期间
Anastasiadis 2016 ^[35]	希腊	on-pump CABG	36.6	0.1 µg/ (kg·min)	空白对照	16 vs. 16	RRT, MV duration, ICU stay, Mortality	/	5	住院期间
Cholley 2017 ^[24]	法国	复合手术	<40	0.1 µg/ (kg·min)	空白对照	167 vs. 168	RRT, ICU stay, Mortality	/	5	6 mon
Mehta 2017 ^[23]	美国	复合手术	26.5	12 µg/kg, 0.1 µg/ (kg·min)	空白对照	428 vs. 421	RRT, ICU stay, Mortality	/	5	3 mon

CABG: 冠状动脉旁路移植术; on-pump: 体外循环辅助; off-pump: 非体外循环辅助; MVR: 二尖瓣置换; CPB: 体外循环; AKI: 急性肾损伤; RRT: 肾脏替代治疗; MV: 机械通气; ICU: 重症监护室; Mortality: 死亡率; SCr: 血清肌酐; eGFR: 估算肾小球滤过率

验)。敏感性分析显示剔除每个独立研究的结果并不影响总体的死亡率效应尺度和方向(所有 $P \leq 0.0006$)。

2.3 术后 MVD 和 ICU 停留时间

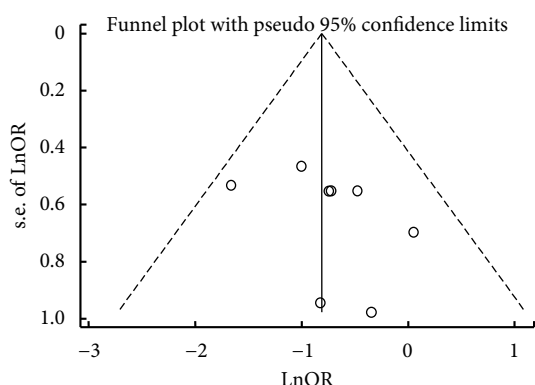


图 3 左西孟旦降低术后急性肾损伤发生率发表偏倚分析

术后 MVD 在 6 篇研究^[20, 28, 30, 32, 33, 35]共计 235 例患者中有报道。左西孟旦有降低术后 MVD (h) 的趋势 ($WMD = -5.62, P = 0.07, I^2 = 93.0\%$)；见图 9；未见明显发表偏倚 ($P = 0.70$, Begg 检验； $P = 0.51$, Egger 检验)。

术后 ICU 停留时间在 10 篇研究^[20, 23-24, 27-28, 30, 32-33, 35-36]共计 1 684 例患者中有报道。左西孟旦显著降低术后 ICU 停留时间 (d) ($WMD = -1.5, P = 0.005, I^2 = 98.0\%$)；见图 10；未见明显发表偏倚 ($P = 0.72$, Begg 检验； $P = 0.24$, Egger 检验)。敏感性分析显示剔除每个独立研究的结果并不影响总体的 ICU 停留时间效应尺度和方向(所有 $P \leq 0.04$)。

3 讨论

左心功能不全心脏手术患者更容易出现术后

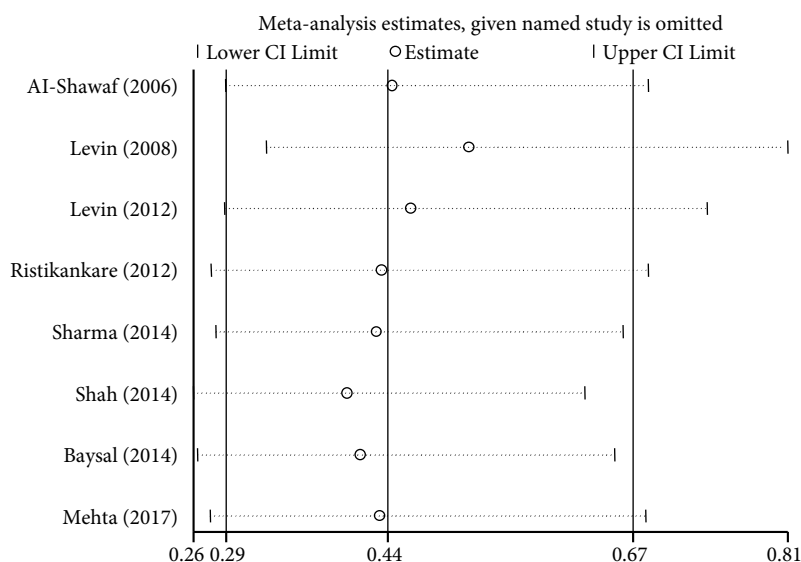


图 4 左西孟旦降低术后急性肾损伤发生率敏感性分析

Study or Subgroup	Levosimendan		Control		Weight	Odds Ratio		Year	Odds Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI		
Al-Shawaf 2006	0	14	1	16	1.5%	0.36	[0.01, 9.47]	2006	
Levin 2008	2	69	8	68	6.5%	0.22	[0.05, 1.10]	2008	
Lomivorotov 2011	0	20	0	20		Not estimable		2011	
Levin 2012	3	127	8	125	9.0%	0.35	[0.09, 1.37]	2012	
Lomivorotov 2012	0	30	3	30	1.8%	0.13	[0.01, 2.61]	2012	
Ristikankare 2012	0	30	0	30		Not estimable		2012	
Baysal 2014	6	64	10	64	14.1%	0.56	[0.19, 1.64]	2014	
Sharma 2014	2	20	3	20	4.5%	0.63	[0.09, 4.24]	2014	
Shah 2014	4	25	4	25	7.2%	1.00	[0.22, 4.54]	2014	
Erb 2014	3	17	5	16	6.1%	0.47	[0.09, 2.42]	2014	
Anastasiadis 2016	0	16	3	16	1.8%	0.12	[0.01, 2.47]	2016	
Cholley 2017	15	167	10	168	23.7%	1.56	[0.68, 3.58]	2017	
Mehta 2017	9	428	16	421	23.9%	0.54	[0.24, 1.24]	2017	
Total (95% CI)		1027		1019	100.0%	0.63	[0.42, 0.94]		
Total events	44		71						
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\text{Chi}^2 = 9.96$, $\text{df} = 10$ ($P = 0.44$); $I^2 = 0\%$									
Test for overall effect: $Z = 2.28$ ($P = 0.02$)									

图 5 左西孟旦降低术后肾替代治疗使用率的 Meta 分析

表 2 术后急性肾损伤的亚组分析

亚组	研究数 (n=8)	患者数 (n=1 521)	OR	95% CI	P 值	I ²	亚组内 P 值
样本量							0.82
≥ 200	2	1 094	0.41	0.21, 0.83	0.01	0.0%	
<200	6	427	0.46	0.27, 0.77	0.003	0.0%	
对照							0.10
空白	6	1 359	0.53	0.33, 0.84	0.007	0.0%	
非空白	2	162	0.22	0.09, 0.55	0.001	0.0%	
负荷量给药							0.16
负荷	6	1 438	0.39	0.25, 0.61	<0.0001	0.0%	
非负荷	2	83	0.92	0.30, 2.81	0.89	0.0%	
给药时机							0.22
主动脉阻断前	4	992	0.59	0.32, 1.11	0.10	0.0%	
主动脉阻断后	4	529	0.35	0.20, 0.61	0.0002	0.0%	
Jadad 评分							0.51
≥ 3	5	1 193	0.40	0.24, 0.67	0.0005	0.0%	
<3	3	328	0.53	0.26, 1.08	0.08	0.0%	

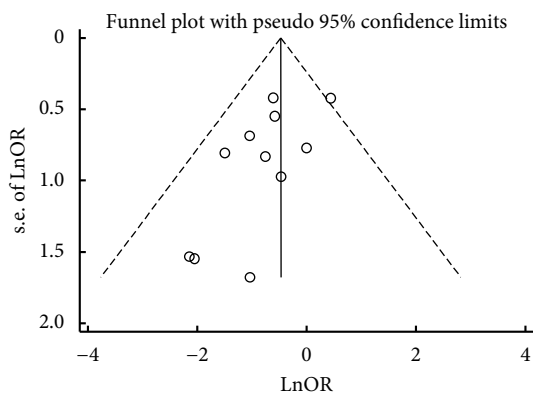


图 6 左西孟旦降低术后肾替代治疗使用率发表偏倚分析

肾脏相关并发症,可明显增加死亡风险。因此,此类病人的术后肾损伤的有效防治可在一定程度上改善预后。本 Meta 分析通过综合分析 13 篇左西孟旦在左心室功能不全 (LVEF ≤ 40%) 心脏手术患者应用的 RCTs,证实其可能减少术后 AKI 发生率和 RRT 的使用率,甚至降低死亡风险。另外,左西孟旦在术后机械通气时间和 ICU 停留时间亦有一定的效果。采用发表偏倚和敏感性分析,结果提示保护效果显著,可信度高。

AKI 相关的死亡风险直接与 AKI 的严重程度有关,而接受 RRT 的患者死亡率应该是最高的^[5, 37-38]。RRT 和死亡率是临床实践中被广泛用来系统评估心脏手术 AKI 防治策略的硬终点^[39]。在本研究中,AKI 的发生率为 8.3%,RRT 为 5.6%,而死亡

率仍为较高 (7.8%),这可能跟术前左心室功能和/或肾功能不全有关。

在 8 篇研究中,左西孟旦采用了负荷剂量 6 ~ 12 μg/kg,低于其他研究中正常心功能患者采用的 24 μg/kg^[22, 40]。到目前为止,左西孟旦在左心功能不全患者心脏手术中最佳的肾保护负荷剂量仍有待于进一步研究。负荷剂量最担心的副作用是造成一定程度的低血压^[41],可能会抵消一部分临床效^[42]。但是,潜在的副作用可通过更低的剂量^[22]、更缓慢地给药^[22]和在体外循环期间使用^[43]来减轻。有意思的是,一定的负荷剂量可能产生预适应相关的器官保护^[43-44]。因此,未来需要大样本、高质量的研究来探索左西孟旦最安全的肾保护负荷剂量。

目前,有关左西孟旦发挥肾保护的机制尚未完全阐明。Faivre 课题组^[45]在 2005 年研究发现左西孟旦并不能改善脂多糖模拟毒血症的兔子的肾脏血流。而一年后 Zager 等则换用脂多糖建立大鼠内毒素性肾损伤模型,证实左西孟旦有一定的肾脏保护作用,其机制可能与肾血管扩张有关^[17]。Yakut 等^[18]2008 年率先研究了左西孟旦对兔肾缺血/再灌注损伤的效果,结果显示其能改善 1h 缺血后的肾脏组织学评分和丙二醛水平。Grossini 等^[19]2012 年将左西孟旦成功用于猪左肾动脉钳夹建立的肾缺血/再灌注损伤模型的防治,进一步的机制研究结果显示其可能与减少 caspase-3 释放,激活保护性信号通

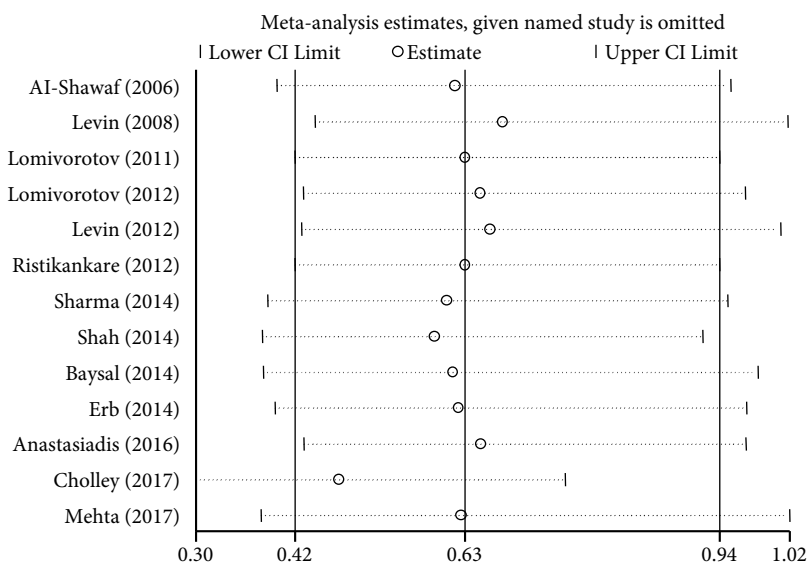


图 7 左西孟旦降低术后肾替代治疗使用率敏感性分析

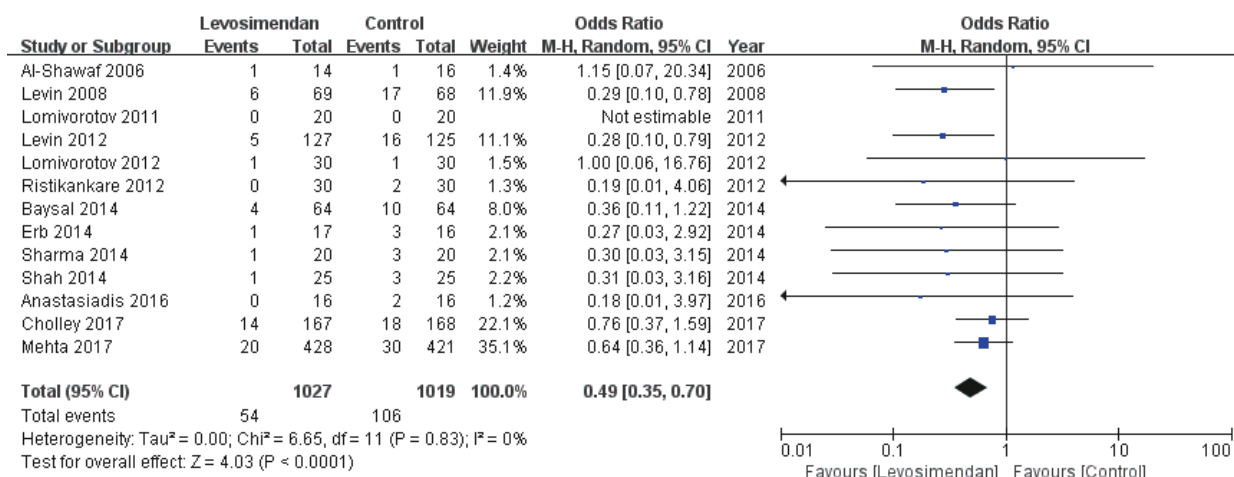


图 8 左西孟旦降低术后死亡率的 Meta 分析

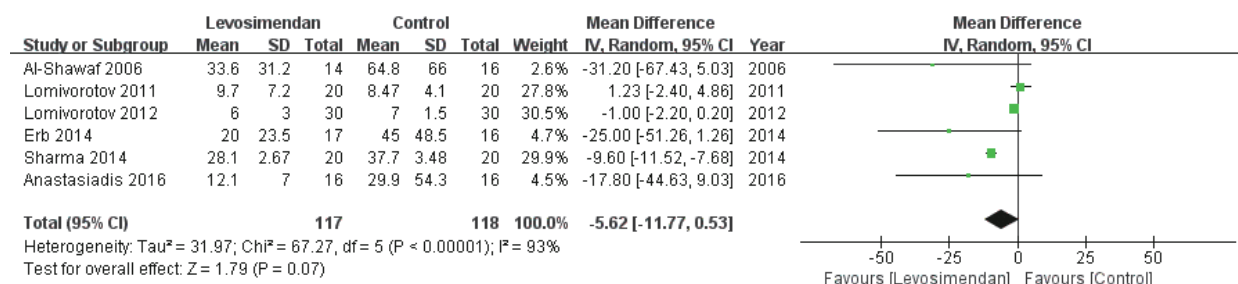


图 9 左西孟旦对机械通气时间的 Meta 分析

路 (ERK1/2 和 AKT), 线粒体 ATP 敏感性钾通道开放和内皮性 NOS 合成增加有关。最新的研究亦发现左西孟旦短期应用便能增强肾脏组织的抗氧化能力^[46]。未来有关左西孟旦肾保护的确切机制仍有待于进一步研究。

本研究存在一定的局限性。首先, 由于无法获

得每项研究中患者的个体化数据, 我们无法对心血管合并症 (高龄^[47]、糖尿病^[48]和 LVEF^[49]) 和心血管合并用药 (吸入麻醉药^[50]和他汀^[51]) 的潜在作用进行分析。其次, AKI 的诊断标准在纳入的研究中在某种程度上仍较为不一致。再者, 大样本的研究仍相对较少。最后, 远期预后仍有待于进一步研究。

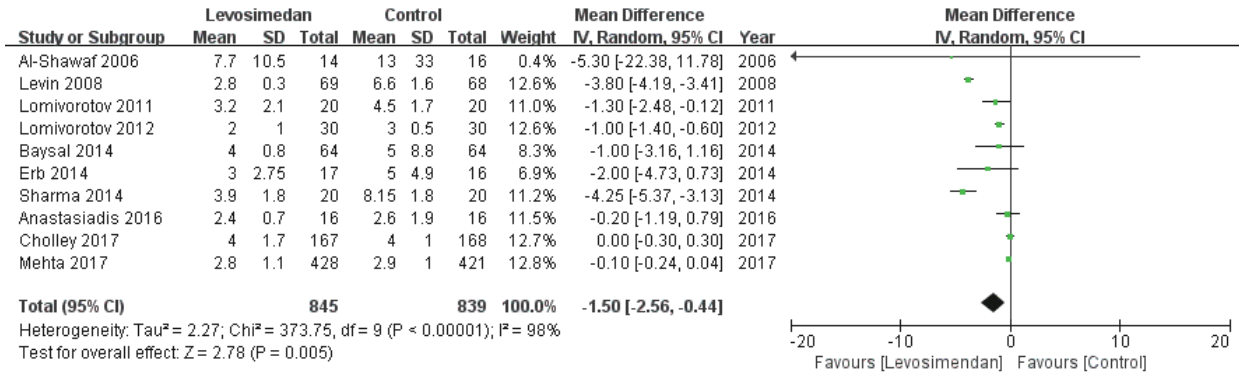


图 10 左西孟旦对重症监护室停留时间的 Meta 分析

本研究的结果显示, 在合并左心室功能不全 (LVEF≤40%) 患者的心脏手术中, 左西孟旦能减少术后 AKI 发生, RRT 使用率, 和死亡率, 其也能减少术后机械通气和 ICU 停留时间。

参考文献

- Ryckwaert F, Boccard G, Frappier JM, *et al.* Incidence, risk factors, and prognosis of a moderate increase in plasma creatinine early after cardiac surgery. *Crit Care Med*, 2002, 30(7): 1495-1498.
- Stafford-Smith M, Podgoreanu M, Swaminathan M, *et al.* Association of genetic polymorphisms with risk of renal injury after coronary bypass graft surgery. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(3): 519-530.
- Brown JR, Cochran RP, Dacey LJ, *et al.* Perioperative increases in serum creatinine are predictive of increased 90-day mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*, 2006, 114(1 Suppl): I409-I413.
- Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, *et al.* Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int*, 2008, 74(8): 1059-1069.
- Hobson CE, Yavas S, Segal MS, *et al.* Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*, 2009, 119(18): 2444-2453.
- Zimmerman RF, Ezeanuna PU, Kane JC, *et al.* Ischemic preconditioning at a remote site prevents acute kidney injury in patients following cardiac surgery. *Kidney Int*, 2011, 80(8): 861-867.
- Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, *et al.* Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(6): 1597-1605.
- Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, *et al.* Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med*, 2008, 36(4): 1129-1137.
- Pickering JW, James MT, Palmer SC. Acute kidney injury and prognosis after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(2): 283-293.
- Ferguson TB Jr, Hammill BG, Peterson ED, *et al.* A decade of change--risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS

- National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg*, 2002, 73(2): 480-489.
- Gaffney AM, Sladen RN. Acute kidney injury in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2015, 28(1): 50-59.
- Burns KE, Chu MW, Novick RJ, *et al.* Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing cabg surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, 294(3): 342-350.
- Bove T, Zangrillo A, Guarracino F, *et al.* Effect of fenoldopam on use of renal replacement therapy among patients with acute kidney injury after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2014, 312(21): 2244-2253.
- Haase M, Haase-Fielitz A, Plass M, *et al.* Prophylactic perioperative sodium bicarbonate to prevent acute kidney injury following open heart surgery: a multicenter double-blinded randomized controlled trial. *PLoS Med*, 2013, 10(4): e1001426.
- Follath F, Cleland JG, Just H, *et al.* Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*, 2002, 360(9328): 196-202.
- Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, *et al.* Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J*, 2002, 23(18): 1422-1432.
- Zager RA, Johnson AC, Lund S, *et al.* Levosimendan protects against experimental endotoxemic acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(6): F1453-F1462.
- Yakut N, Yasa H, Bahriye Lafci B, *et al.* The influence of levosimendan and iloprost on renal ischemia-reperfusion: an experimental study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2008, 7(2): 235-239.
- Grossini E, Molinari C, Pollesello P, *et al.* Levosimendan protection against kidney ischemia/reperfusion injuries in anesthetized pigs. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 342(2): 376-388.
- Al-Shawaf E, Ayed A, Vislocky I, *et al.* Levosimendan or milrinone in the type 2 diabetic patient with low ejection fraction undergoing elective coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2006, 20(3): 353-357.
- De Hert SG, Lorsomradee S, Cromheecke S, *et al.* The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth Analg*, 2007, 104(4): 766-773.

- 22 Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, *et al.* Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth*, 2009, 102(2): 198-204.
- 23 Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S, *et al.* Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery. *N Engl J Med*, 2017, 376(21): 2032-2042.
- 24 Cholley B, Caruba T, Grosjean S, *et al.* Effect of Levosimendan on Low Cardiac Output Syndrome in Patients With Low Ejection Fraction Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With Cardiopulmonary Bypass: The LICORN Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2017, 318(6): 548-556.
- 25 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*, 2009, 6(7): e1000097.
- 26 Jadad AR, Moore RA RA, Carroll D, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.
- 27 Levin RL, Degrange MA, Porcile R, *et al.* The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome. *Rev Esp Cardiol*, 2008, 61(5): 471-479.
- 28 Lomivorotov VV, Cherniavskiy AM, Boboshko VA, *et al.* Levosimendan vs. intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2011, 19(2): 154-159.
- 29 Levin R, Degrange M, Del Mazo C, *et al.* Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Exp Clin Cardiol*, 2012, 17(3): 125-130.
- 30 Lomivorotov VV, Boboshko VA, Efremov SM, *et al.* Levosimendan versus an intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 26(4): 596-603.
- 31 Ristikankare A, Pöyhiä R, Eriksson H, *et al.* Effects of levosimendan on renal function in patients undergoing coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 26(4): 591-595.
- 32 Sharma P, Malhotra A, Gandhi S, *et al.* Preoperative levosimendan in ischemic mitral valve repair. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2014, 22(5): 539-545.
- 33 Erb J, Beutlhauser T, Feldheiser A, *et al.* Influence of levosimendan on organ dysfunction in patients with severely reduced left ventricular function undergoing cardiac surgery. *J Int Med Res*, 2014, 42(3): 750-764.
- 34 Shah B, Sharma P, Brahmabhatt A, *et al.* Study of levosimendan during off-pump coronary artery bypass grafting in patients with LV dysfunction: a double-blind randomized study. *Indian J Pharmacol*, 2014, 46(1): 29-34.
- 35 Anastasiadis K, Antonitsis P, Vranis K, *et al.* Effectiveness of prophylactic levosimendan in patients with impaired left ventricular function undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2016, 23(5): 740-747.
- 36 Baysal A, Yanartas M, Dogukan M, *et al.* Levosimendan improves renal outcome in cardiac surgery: a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28(3): 586-594.
- 37 Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, *et al.* Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*, 2002, 30(9): 2051-2058.
- 38 Che M, Li Y, Liang X, *et al.* Prevalence of acute kidney injury following cardiac surgery and related risk factors in Chinese patients. *Nephron Clin Pract*, 2011, 117(4): c305-c311.
- 39 Schetz M, Bove T, Morelli A, *et al.* Prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int J Artif Organs*, 2008, 31(2): 179-189.
- 40 Lahtinen P, Pitkänen O, Pölonen P, *et al.* Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med*, 2011, 39(10): 2263-2270.
- 41 Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*, 2008, 29(19): 2388-2442.
- 42 Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, *et al.* Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med*, 2012, 40(2): 634-646.
- 43 Toller W, Algotsson L, Guarracino F, *et al.* Perioperative use of levosimendan: best practice in operative settings. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013, 27(2): 361-366.
- 44 Papp Z, Édes I, Fruhwald S, *et al.* Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol*, 2012, 159(2): 82-87.
- 45 Faivre V, Kaskos H, Callebert J, *et al.* Cardiac and renal effects of levosimendan, arginine vasopressin, and norepinephrine in lipopolysaccharide-treated rabbits. *Anesthesiology*, 2005, 103(3): 514-521.
- 46 Gecit I, Kavak S, Yüksel MB, *et al.* Effect of short-term treatment with levosimendan on oxidative stress in renal tissues of rats. *Toxicol Ind Health*, 2014, 30(1): 47-51.
- 47 Abelha FJ, Botelho M, Fernandes V, *et al.* Determinants of postoperative acute kidney injury. *Crit Care*, 2009, 13(3): R79.
- 48 Hu Y, Li Z, Chen J, *et al.* Risk factors for acute kidney injury in patients undergoing same admission coronary angiography and valve replacement. *J Card Surg*, 2013, 28(6): 627-631.
- 49 Kim WH, Park MH, Kim HJ, *et al.* Potentially modifiable risk factors for acute kidney injury after surgery on the thoracic aorta: a propensity score matched case-control study. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(2): e273.
- 50 Cai J, Xu R, Yu X, *et al.* Volatile anesthetics in preventing acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(6): 3127-3136.
- 51 Singh I, Rajagopalan S, Srinivasan A, *et al.* Preoperative statin therapy is associated with lower requirement of renal replacement therapy in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of observational studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013, 17(2): 345-352.