

· 标准与指南 ·

奥普利农在急性心力衰竭中应用的专家共识

奥普利农在急性心力衰竭中应用专家共识组

通信作者: 李春盛, Email: lscyy@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.05.007

Expert consensus on the application of Olprinone in acute heart failure Expert group of the application
of Olprinone in acute heart failure

Correspondence author: Li Chunsheng, Email: lscyy@163.com

急性心力衰竭 (AHF) 是急诊科常见的急危重病之一, 病情复杂, 治疗困难, 预后不良, 是心脏疾病患者急诊住院和死亡的主要原因^[1]。目前急性心力衰竭的治疗依然以利尿、扩血管和正性肌力等药物作为主要的治疗手段, 其中磷酸二酯酶抑制剂以其良好的增强心肌收缩力和扩张血管作用 (IIIb 类 C 级)^[2], 在左室收缩功能降低的急性心力衰竭患者 (利尿和扩血管治疗无效) 中得到了广泛的应用。

盐酸奥普利农注射液是特异的磷酸二酯酶 III (PDE III) 抑制剂, 对人心脏 PDE III 的抑制作用具有高度选择性: 可以选择性的抑制 PDE III, 减少环磷酸腺苷 (cAMP) 的降解, 增加细胞内 cAMP 浓度, 通过增强心肌收缩力和扩血管发挥抗心力衰竭作用。临床研究发现奥普利农对左室机械效能的改善明显强于多巴酚丁胺, 而且在增加心肌收缩力的同时, 并不明显增加血压、心率以及心肌的氧耗, 较其他的 PDE III 抑制剂和儿茶酚胺类药物均具有明显优势^[3], 适用于急性心衰以及心脏外科手术后急性心功能不全的治疗^[4]。该药在我国处于刚刚上市阶段, 如何正确应用奥普利农, 并正确把握其临床适应证, 是急诊医师遇到的一个实际难题。为进一步规范和指导奥普利农在临床实践中的应用, 共识专家组复习了现有的临床证据, 结合我国的具体实践和经验, 经反复讨论, 共同制订“奥普利农在急性心力衰竭中应用的专家共识” (简称共识), 旨在提高我国急诊医师应用奥普利农治疗急性心力衰竭的水平, 造福于急性心力衰竭的患者。

1 奥普利农的药理学特性

1.1 作用机制

磷酸二酯酶 (PDE) 同工酶在人体的不同组织、器官 (心肌、血管平滑肌、脂肪组织以及血小板) 中均被发现, 在底物当中, PDE III 与 cAMP 或环磷酸鸟苷 (cGMP) 的亲合力最大。当 PDE III 被抑制, 会导致 cAMP 浓度增加, 诱导蛋白激酶 A 活化, 后者激活细胞膜上的电压依赖性钙离子通道, 促进钙离子被摄取进入细胞和肌浆网, 最终导致钙离子释放增加, 增加心肌收缩力。同时, 它还能通过提高血管平滑肌细胞内 cAMP 的含量而产生扩血管作用^[4], 与心肌细胞相反, 血管平滑肌内 cAMP 增加, 促进蛋白激酶 A 活化, 促进钙离子外流, 内流受阻, 使细胞内钙离子

浓度下降, 平滑肌兴奋收缩偶联过程受阻, 导致血管扩张, 从而降低心脏的前、后负荷。奥普利农是继氨力农和米力农后的新一代的特异度 PDE III 抑制剂, 这正是其应用于治疗急性心力衰竭的主要机制。PDE III 抑制剂的结构特征包含一个酰胺区, 在其与 PDE III 亲和力和中起重要作用, 而奥普利农与其他的 PDE III 抑制剂 (氨力农和米力农) 不同, 更包含甲基和氰基结构, 后者嵌入到酰胺区中, 使其亲和力更高于其他 PDE III 抑制剂, 保证其更大程度地发挥增强心肌收缩力和扩张血管的作用^[3,4]。

1.2 药代动力学特点

(1) 血药浓度 健康成人 5 min 内静脉定速注射 1.25 ~ 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的盐酸奥普利农注射剂, 给药期间血药浓度随给药量而上升, AUC 也随给药量而增加。静注后血浆中原药的消除显示二室方式, α 相半衰期为 7.0 min, β 相为 57 min^[5] (见图 1)。奥普利农最小有效血药浓度约为 20 ng/mL。冠脉内直接给予 20 ng/mL 奥普利农并不明显增加心肌收缩力, 40 ng/mL 则明显增加反映心肌收缩力各项指标, 60 ng/mL 能够改善左室舒张功能^[6]。

(2) 排泄 健康成年男性 5 min 内恒速静脉注射盐酸奥普利农 (2.5 ~ 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 时, 给药后 48 h 内本品 70% ~ 80% 以原型从尿中排出。

(3) 血浆蛋白结合率 血浆蛋白结合率比较高 (81.3 ± 0.1)%, 血液透析难以清除。

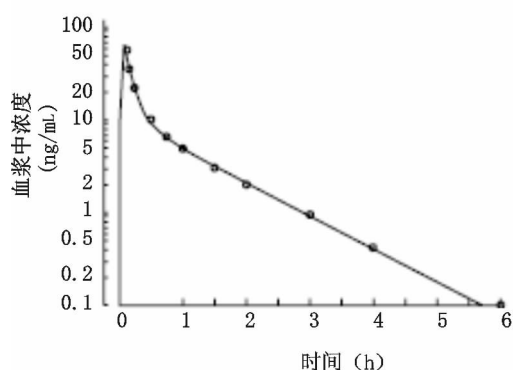


图 1 健康成人男子单次静脉注射盐酸奥普利农 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 的血药浓度变化

2 奥普力农和米力农的差异

盐酸奥普力农和米力农均是 PDEⅢ抑制剂，但两者对血流动力学的作用是有差异的。米力农增加患者心脏指数的作用不具有剂量依赖性，但是其肺血管扩张作用随剂量的增加而增强。然而，盐酸奥普力农在低剂量时，以肺血管扩张作用为主；随着剂量的增加，增加心输出量的作用更为突出并占主导地位。作为临床医生应该详细地了解两者之间的差异，才能更好地发挥两者的抗心力衰竭作用，见表 1。

表 1 盐酸奥普力农与米力农的主要药物特点比较

	盐酸奥普力农	米力农
起效特点和药理	奥普力农是先产生扩血管 不增加心率、血压和心肌耗氧量 ^[7] 。 体外循环机脱机研究结果 显示，与同类 PDEⅢ抑制剂米力农相比，奥普力农的血管扩张作用更强。	米力农首先发挥的即是正性肌力作用，0.1 μg/(kg·min) 的速率滴注会增加心率、血压和心肌耗氧量。 米力农的心血管效应与剂量有关，小剂量时主要表现为正性肌力作用，当剂量加大，逐渐达到稳态的最大正性肌力效应。
适应证	①急性心力衰竭：应用利尿药联合血管扩张药无效且外周循环较差的患者，推荐使用（Ⅱb类）；对于应用β受体阻断剂或多巴酚丁胺疗效不佳的患者亦推荐使用（Ⅱa类）； ②适用于肺淤血伴随心排出量降低（Ⅱa类）； ③与儿茶酚胺合用治疗心源性休克时：对于使用多巴胺、多巴酚丁胺无效的心源性休克患者，推荐联合应用儿茶酚胺与 PDEⅢ抑制剂（Ⅰ类）； ④用于心脏手术患者体外循环脱机的循环支持。	①急性心力衰竭（特别是伴有舒张功能障碍及后负荷高的重症心衰）；主要适用于对洋地黄、利尿剂、血管扩张剂治疗无效或效果欠佳的各种原因引起急、慢性顽固性充血性心力衰竭（CHF）；其增加心脏指数优于氨力农； ②低心排出量综合征； ③儿茶酚胺无效时； ④用于心脏手术患者体外循环脱机的循环支持。
不良反应（比较）	①心率、血压和氧耗的影响：奥普力农与米力农比较，影响更小。 ②低血压（不足 0.1%~5%），两者低血压的发生率差异无统计学意义。 ③血小板减少（氨力农 > 米力农 > 奥普力农） ^[8] 。	

3 奥普力农的临床适应证及在急性心力衰竭中的应用建议

该药特点：①增加心肌收缩力，同时扩张外周血管而降低心脏负荷，改善血流动力学；②不增加心肌耗氧量；③具有强大的血管扩张作用，可使急性左心衰所致的肺淤血快速地消失或缓解。故主要应用于下列疾病：

3.1 急性心力衰竭

其他药物治疗无效或效果欠佳时使用本品。在急性心力衰竭应用基础治疗、洋地黄、血管扩张剂和利尿剂治疗后，患者的心力衰竭症状（呼吸困难、端坐呼吸、喘息不止、烦躁不安，舒张早期或中期奔马律、两肺底部有湿啰音、干啰音和哮鸣音等）未见明显缓解，可以考虑使用奥

普力农，主要是它可以增强心肌收缩力，增加心排血量，减少肺淤血和扩张外周血管，降低心脏前、后负荷^[9]。对于左室收缩功能下降，射血分数（EF）下降，外周组织灌注不良（皮肤湿冷、苍白和发绀伴紫色条纹，少尿，意识障碍等）的患者在应用洋地黄、扩血管药物和利尿剂效果不佳的前提下可以考虑使用奥普力农^[2]。

3.2 难治性终末期心力衰竭的治疗

心力衰竭患者虽经优化内科治疗，但休息时仍有症状、极度无力，常有心源性恶病质，且需反复长期住院，这一阶段为难治性心力衰竭的终末阶段。正性肌力药（如洋地黄、多巴酚丁胺、磷酸二酯酶抑制剂）可用于利尿剂、血管扩张剂治疗无效或效果欠佳的难治性充血性心力衰竭患者，静脉滴注磷酸二酯酶抑制剂作为姑息疗法，短期（3~5 d）应用以缓解症状^[10]（Ⅱb类，C级）^[2]。奥普力农作为特异的 PDEⅢ抑制剂，可以通过增加心排血量和扩张外周血管，可以有效地降低心脏前、后负荷，从而改善患者的心力衰竭症状、提高生活质量。一旦情况稳定和症状缓解，应及时停药，但不主张改为口服方案。能中断应用静脉正性肌力药者，不推荐常规间断静脉滴注正性肌力药（Ⅲ类，B级）^[11]。

3.3 肺动脉高压伴发右心衰竭的治疗

右心衰竭是所有类型肺动脉高压患者致死的共同途径，而肺动脉高压是右心衰竭的最主要原因，其病因复杂、诊断治疗棘手，临床上主要以氧疗和利尿为主，当肺动脉高压伴发右心衰竭患者对利尿效果不佳的患者，可以考虑短期应用正性肌力药物，如多巴酚丁胺 2~5 μg/(kg·min)，或磷酸二酯酶抑制剂^[12]。磷酸二酯酶抑制剂治疗肺动脉高压伴发右心衰竭的机制主要与其正性肌力和肺动脉的扩张作用有关，通过扩张肺动脉，降低肺动脉压力和右室负荷，达到缓解右心功能衰竭的目的。奥普力农对于合用β受体阻断剂且肾功能正常的急性右心功能衰竭患者疗效更佳^[13]。

3.4 慢性肺源性心脏病合并右心功能衰竭

各种类型的肺部疾病随着病情的进展均可通过缺氧、内皮损伤、血栓形成和炎症介质导致肺动脉高压，右心室后负荷增加，导致右心衰竭，发展成为慢性肺源性心脏病。在慢性肺源性心脏病急性发作时，主要的治疗方法是在积极治疗原发病的同时，可以通过利尿剂、洋地黄类正性肌力药进行治疗，如果在强心利尿的基础上，患者的呼吸困难症状难以缓解，可以考虑使用正性肌力药物（多巴酚丁胺和磷酸二酯酶抑制剂）来改善右心功能^[14]，奥普力农的正性肌力、扩张肺动脉、扩张支气管和增强膈肌收缩力的作用恰好可以满足上述的治疗要求^[15]。但是对于此类患者在应用奥普力农时应密切监测患者的症状、生命体征、血流动力学，从较小剂量开始，按照每分钟 0.1 μg/kg 的剂量维持治疗，如果用药后治疗效果欠佳，应该及时停药观察。

3.5 心脏围手术期早期心力衰竭的抢先治疗

抢先治疗（preemptive therapy）是指心外科手术中，不

仅在主动脉阻断前后,希望更早地考虑使用 PDEⅢ抑制剂。在体外循环脱机时,如能及时快速给予 PDEⅢ抑制剂,可以避免患者发生低血压以及重度循环紊乱的风险^[16]。在体外循环开始前及时给予 PDEⅢ抑制剂,体外循环脱机后,患者的血流动力学以及氧供需平衡能达到理想状态,由此使得患者处于更安全的状态,这就是所谓抢先治疗^[17]。

在抢先治疗过程中,奥普利农给药的时机与当时的血流动力学状态以及冠状动脉搭桥开通时的时间过程有关。常规方法给予奥普利农(PDEⅢ抑制剂)时,需要花费一定时间才能达到有效血药浓度,因此,对于心脏手术的患者,导入麻醉后可以即刻给予维持剂量。在抢先治疗时给予奥普利农时机要点是:临床医生应该考虑奥普利农发挥其最大作用的时间、还应考虑患者循环血量的多少、以及充分掌握患者的病情。在此基础上,才能正确地确定给药方式和给药剂量。体外循环冠状动脉搭桥手术中,使用体外循环机的患者,当体外循环脱机时,心脏泵功能发生严重下降。此时,必须在最佳时机给予奥普利农,以便发挥最大效果^[18]。

4 不良反应

重要不良反应:心室颤动、室性心动过速,血压下降(发生率均不足 0.1%~5%),肾功能障碍(不足 0.1%~5%)。

其他不良反应:循环系统 心动过速、室上性或室性早搏等心律失常(不足 0.1%~5%);血液系统 血小板减少、贫血、白细胞减少或白细胞增多(均不足 0.1%~5%);消化系统 呕吐(不足 0.1%~5%);泌尿系统 尿量减少(不足 0.1%~5%);呼吸系统 低氧血症(不足 0.1%);过敏反应 皮疹(不足 0.1%)。

5 奥普利农应用的相关问题的处理措施

(1) 给药前应首先纠正电解质紊乱,改善呼吸困难等。血容量不足时,本品难以发挥疗效,应适当补液。此外,电解质紊乱,特别是低血钾容易引起心律失常,须在给药前纠正低血钾。(2) 给药期间应观察患者的血压、心率、心电图、尿量、体液及电解质;如有可能应观察肺动脉楔压、心输出量及血氧等指标。

(3) 给药开始后,如果在 3 h 内患者临床症状未改善,应停止用药,并给予适当处理。一般情况下,本品给药后 5 min 内起效,最长观察至 3 h 仍无效的患者,应改用其他治疗。

(4) 短期应用本品改善心力衰竭症状。每日总量不得超过 0.6 mg/kg。即相当于 0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 连续 24 h。

(5) 给药过程中,如果患者出现血压下降、心率过快时,可能与药物过量有关,应停止或减少用量,并给予适当治疗。

(6) 严重的主动脉瓣狭窄或二尖瓣狭窄时,本品可能难以发挥抗心力衰竭作用,应该慎用本品。

(7) 对于肾功能不全的患者,药物的 $t_{1/2}$ 可能延长,应在

监测血压、心律、心电图、尿量、电解质等指标的前提下给药,初始给药量应该控制在 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,切勿过量。

(8) 本品具有扩张血管作用,可能造成肾血流量增加,某些情况下可能导致过度利尿和钾低血症,对于合用洋地黄的患者可能诱发心律失常,用时要监测相关指标(包括血压、心率、心电图、尿量、电解质,甚至肺动脉楔压、心输出量、血氧等)。

(9) 急性心衰患者应用本品时可能诱发心律失常。本品可致心肌细胞内钙离子浓度升高,过度的细胞内钙离子蓄积可造成心律失常,故用药时应监测心电图。

(10) 老年人群中肝肾功能低下者较多,可能更易发生不良反应。因此,用药时应密切观察患者的心率、血压、心电图、尿量、体液和电解质,如有可能监测肺动脉楔压、心输出量和血氧等。起始剂量应从 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,勿过量给药。

在整个的治疗过程中,应该注意监测患者血压、心律、心电图、尿量、血常规、肾功、电解质等指标,如果条件允许,用药期间注意观察患者的血流动力学和心脏超声的情况,同时密切观察有无不良反应的发生,疑与药物有关应立即停药观察,必要时给予及时处理。

6 奥普利农的禁忌证

肥厚型梗阻性心肌病患者禁用,可能加重左室流出道狭窄。孕妇或可能妊娠者禁用。下列情况亦应慎用:

(1) 严重的快速型心律失常患者。本品的正性肌力作用和扩血管作用所致的压力感受器反射或本品所致的心肌细胞内钙离子浓度升高,均可能诱发心律失常。

(2) 严重的冠状动脉疾患患者。本品的正性肌力作用可能加重患者原有的冠状动脉疾患。

(3) 肾功能受损患者。本品经肾脏排泄,肾功能降低时药物的 $t_{1/2}$ 可能延长;同时本品也可能加重肾损伤。

(4) 严重的低血压患者。本品具有扩血管作用,更易引起血压下降,收缩压 < 80 mmHg 时慎用。

7 结语

奥普利农在急性心力衰竭疾病中规范应用的主要共识包括:(1) PDEⅢ抑制剂奥普利农有较强的正性肌力和扩血管作用,特别是并不明显增加心率和心肌耗氧量,对于治疗难治性心力衰竭和低心排量综合征也具有较好的治疗作用,但仍需临床医生严格掌握适应证。(2) 奥普利农在围手术期心外科手术早期急性心衰患者的抢先治疗和脱机具有一定的治疗作用。(3) 尽管奥普利农、米力农两者都是静脉注射用 PDEⅢ抑制剂,但是两者在药代动力学、血流动力学、适应证、用药方法和不良反应等方面尚存在一定的差异性,临床医生需要详细的掌握。(4) 为更好地发挥奥普利农的正性肌力和抗心力衰竭作用,临床医生应该按照其药代动力学特点和患者的实际临床状况,规范化的

使用奥普利农。(5) 临床医生在临床使用奥普利农时应该警惕其不良反应以及临床使用的注意事项, 及时发现药物的不良反应, 并及时给予处理, 避免严重恶性事件的发生。(执笔者: 顾伟)

专家组成员名单 (按拼音排序): 柴艳芬 陈玉国 李春盛 黎檀实 林兆奋 刘志 卢颖如 米玉红 潘曙明 秦俭 宋振举 田英平 万智 王国兴 王秀杰 许铁 杨兴易 曾红 曾红科 詹红 张国强 张劲松 郑亚安

参考文献

- [1] 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. 急性心力衰竭诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38 (3): 195-208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2010.03.002.
Cardiology Branch of the Chinese Medical Association, Chinese Journal of Cardiology editorial board. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute heart failure [J]. Chin J Cardiol, 2010, 38 (3): 195-208.
- [2] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.02.004.
Cardiology Branch of the Chinese Medical Association, Chinese Journal of Cardiology editorial board. Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure in China 2014 [J]. Chin J Cardiol, 2014, 42 (2): 98-122.
- [3] Takaoka H, Takeuchi M, Otake 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.
- [4] 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.
- [5] 秦永平, 苗佳, 梅亚君, 等. 盐酸奥普利农注射液在健康人体的药动学研究 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24 (12): 1397-1403.
Qin YP, Miao J, Mei YJ, et al. Pharmacokinetic study of olprinone hydrochloride injection in healthy volunteers [J]. Chin J New Drug, 2015, 24 (12): 1397-1403.
- [6] Fujii Y, Toyooka H. Different effects of olprinone on contractility in nonfatigued and fatigued diaphragm in dogs [J]. Can J Anaesth, 2000, 47 (12): 1243-1248. DOI: 10.1007/BF03019875.
- [7] Wang H, Gong M, Zhou B, et al. Comparison of inhaled and intravenous milrinone in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve surgery [J]. Adv Ther, 2009, 26 (4): 462-468. DOI: 10.1007/s12325-009-0019-4.
- [8] 杜岗, 李自成, 张涛, 等. 盐酸奥普利农治疗充血性心力衰竭的随机对照观察 [J]. 暨南大学学报 (医学版), 2010, 31 (6): 592-595. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9965.2010.06.013.
Du G, Li ZC, Zhang T, et al. A randomized comparative study of olprinone treating on congestive heart failure [J]. Journal of Jinan University (Medicine Edition), 2010, 31 (6): 592-595.
- [9] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, 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. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs105.
- [10] 刘钰龙, 张昕, 李爱华, 等. 盐酸奥普利农注射液治疗充血性心力衰竭的临床效果 [J]. 中国医药, 2015, 10 (9): 1271-1274. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2015.09.007.
Liu YL, Zhang X, Li AH, et al. Effect of olprinone on congestive heart failure [J]. China Med, 2015, 10 (9): 1271-1274.
- [11] 杨建民, 方楚葵. 奥普利农改善心力衰竭疗效的临床观察 [J]. 临床医学工程, 2009, 16 (6): 34-35. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2009.06.017.
Yang JM, Fang CK. Clinical observation on olprinone improving the treatment effect of heart failure [J]. Clin Med Eng, 2009, 16 (6): 34-35.
- [12] 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. 肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35 (11): 979-987. DOI: 10.3760/j.issn.0253-3758.2007.11.002.
Cardiology Branch of the Chinese Medical Association, Chinese Journal of Cardiology editorial board. Experts consensus of diagnosis and treatment in pulmonary arterial hypertension [J]. Chin J Cardiol, 2007, 35 (11): 979-987.
- [13] M Hisatake S, Iga A, Sakai K, et al. Efficacy of PDE-III inhibitor, olprinone, for acute heart failure-study on clinical scenario [J]. J Cardiac Failure, 2011, 17 (9S): S156. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.06.515.
- [14] 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. 右心衰竭诊断和治疗中国专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40 (6): 449-461. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2012.06.001.
Cardiology Branch of the Chinese Medical Association, Chinese Journal of Cardiology editorial board. Expert consensus of diagnosis and treatment in right heart failure in China [J]. Chin J Cardiol, 2012, 40 (6): 449-461.
- [15] 包娜仁, 唐冰, 王俊科. 磷酸二酯酶 III 抑制剂—奥普利农的研究新进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30 (9): 657-662.
Bao NR, Tang B, Wang JK. Advanced progress in olprinone, a phosphodiesterase III inhibitor [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2011, 30 (9): 657-662.
- [16] Lahm T, McCaslin CA, Wozniak TC, et al. Medical and surgical treatment of acute right ventricular failure [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56 (18): 1435-1446. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.046.
- [17] Tsubokawa T, Ishizuka S, Fukumoto K, et al. Population pharmacokinetics of olprinone in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass [J]. J Anesth, 2013, 27 (2): 243-250. DOI: 10.1007/s00540-012-1505-4.
- [18] Yamaura K, Akiyoshi K, Irita K, et al. Effects of olprinone, a new phosphodiesterase inhibitor, on gastric intramucosal acidosis and systemic inflammatory responses following hypothermic cardiopulmonary bypass [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2001, 45 (4): 427-434. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2001.045004427.x.

(收稿日期: 2016-04-13)

(本文编辑: 郑辛甜)