



# 左西孟旦在重症患者中应用效果的研究进展

梅姜, 曾勇

**【摘要】** 左西孟旦是一种新型钙增敏剂, 主要具有正性肌力和扩张血管作用。与传统正性肌力药物相比, 左西孟旦主要通过增加肌钙蛋白 C 对  $Ca^{2+}$  的敏感性而增强心肌细胞收缩力, 不会增加细胞内钙负荷及心肌耗氧量, 不易导致心律失常和细胞损伤, 不延长舒张期时间及损伤心肌舒张功能, 是一种更具优势的强心、护心药物。尽管目前左西孟旦尚未广泛用于 ICU 患者, 但越来越多研究表明其对危重症患者心脏、肺脏、肾脏、膈肌功能等具有一定保护作用。本文主要综述了左西孟旦在心脏重症、呼吸重症、困难脱机、脓毒症、肾损伤中的应用效果, 以期为重症患者提供更多的治疗思路。

**【关键词】** 危重病; 左西孟旦; 心力衰竭; 肺动脉高压; 急性呼吸窘迫综合征; 脓毒症; 肾损伤; 综述

**【中图分类号】** R 473 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.10.y04

梅姜, 曾勇. 左西孟旦在重症患者中应用效果的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(10): 10-14. [www.syxnf.net]

MEI J, ZENG Y. Research progress on application effect of levosimendan in patients with critical illnesses [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(10): 10-14.

**Research Progress on Application Effect of Levosimendan in Patients with Critical Illnesses** MEI Jiang, ZENG Yong  
Department of Cardiology, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China  
Corresponding author: ZENG Yong, E-mail: 13501373114@163.com

**【Abstract】** Levosimendan, as a new kind of calcium sensitizers, has positive inotropic effect and angiectatic effect. Compared with traditional positive inotropic drugs, levosimendan can enhance the contractility of cardiac myocytes though increasing the sensitivity of troponin C to  $Ca^{2+}$ , without increasing the intracellular calcium load and myocardial oxygen consumption, thus it is not easy to cause arrhythmia or cell damage, prolong the diastolic time, or damage the diastolic function of cardiac myocytes, which is more advantageous as one kind of cardiotonic and heart protecting drugs. More and more researches have shown that, levosimendan has certain protective effect on functions of heart, lung, kidney and diaphragm in critically ill patients, but it has not been widely used in patients in ICU at present. This paper mainly reviewed the application effect of levosimendan in patients with severe cardiac disease, severe respiratory disease, difficult weaning, sepsis and kidney injury, in order to provide more treatment thoughts for patients with critical illnesses.

**【Key words】** Critical illness; Levosimendan; Heart failure; Pulmonary hypertension; Acute respiratory distress syndrome; Sepsis; Kidney injury; Review

左西孟旦属于新型钙增敏剂, 主要具有正性肌力和扩张血管作用, 是一种较传统强心药物更具优势的强心、护心药物, 目前常用于治疗急性失代偿期心力衰竭<sup>[1]</sup>。既往研究表明, 左西孟旦通过开放平滑肌细胞中线粒体三磷酸腺苷(ATP)敏感的  $K^+$  通道而扩张血管的作用可能会保护心肌细胞及其他细胞免受缺血-再灌注损伤<sup>[2]</sup>, 进而对重症患者脏器功能发挥一定保护作用。近年来左西孟旦用于治疗重症患者的报道较多<sup>[3]</sup>, 但其治疗重症患者的有效性及安全性尚未明确。笔者通过检索相关文献, 主要综述了左西孟旦在心脏重症、呼

吸重症、困难脱机、脓毒症、肾损伤中的应用效果, 以期为重症患者提供更多的治疗思路。

## 1 左西孟旦的作用机制

1.1 正性肌力作用 左西孟旦主要与肌钙蛋白结合, 进而增加  $Ca^{2+}$ -肌钙蛋白复合物空间构象的稳定性, 延长肌球蛋白与肌动蛋白的作用时间且不影响横桥周期, 最终发挥正性肌力作用<sup>[4]</sup>。虽然左西孟旦也具有抑制 3 型磷酸二酯酶的作用, 但其正性肌力作用主要依赖于  $Ca^{2+}$  的增敏效应, 因此与其他正性肌力药物相比, 其并未增加兴奋收缩耦联中心肌细胞内  $Ca^{2+}$  流入量, 不会因细胞内  $Ca^{2+}$  过多、流出心肌细胞受阻而损伤心肌舒张功能。既往研究表明, 左西孟旦可改善心肌舒张功能, 并通过扩张冠状动脉而增加心肌供氧量<sup>[5]</sup>。

1.2 扩张血管作用 左西孟旦的另一个作用是扩张血管, 其

100730 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 医院心内科

通信作者: 曾勇, E-mail: 13501373114@163.com

可作用于平滑肌  $K^+$  通道并使该通道开放,  $K^+$  外流导致细胞膜超极化, 抑制胞外  $Ca^{2+}$  内流而引发平滑肌收缩, 进而使血管持续扩张<sup>[2, 6]</sup>。既往研究表明, 左西孟旦主要扩张外周血管, 此外还可扩张冠状血管、肺血管、脑血管等<sup>[7]</sup>。

1.3 抗炎和抗细胞凋亡作用 除正性肌力和扩张血管作用外, 左西孟旦还具有抗炎和抗细胞凋亡作用: 可通过减少转化生长因子(TGF)- $\beta$ 3及其相关蛋白Smad1、Smad2、Smad3表达而抑制炎症反应; 还可通过抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达、减少一氧化氮(NO)生成而发挥抗细胞凋亡作用<sup>[8]</sup>。

## 2 左西孟旦与其他强心药物的对比

2.1 左西孟旦与多巴酚丁胺 LIDO 研究<sup>[9]</sup>为一项纳入203例急/慢性失代偿期心力衰竭伴低心排量患者的随机对照研究, 结果显示, 与多巴酚丁胺相比, 左西孟旦可更有效地增加患者心排量, 改善患者血流动力学及心力衰竭症状, 降低严重不良事件(包括心律失常和心肌缺血)发生率及180 d病死率; 但一项大型多中心随机对照试验结果显示, 治疗6个月左西孟旦组与多巴酚丁胺组患者全因死亡率比较, 差异无统计学意义(26%比28%,  $P>0.05$ ), 此外低血压、心房颤动、室性心动过速及肾功能损伤等不良事件发生率亦无统计学差异<sup>[10]</sup>。因此, 左西孟旦可能并不能替代多巴酚丁胺, 但二者可以联合使用。LEMM等<sup>[11]</sup>研究表明, 左西孟旦和多巴酚丁胺在改善心源性休克(CS)患者血流动力学方面具有协同作用, 且无明显不良反应。

2.2 左西孟旦与磷酸二酯酶抑制剂 JACKY等<sup>[12]</sup>通过回顾性研究比较了左西孟旦与米力农治疗心脏外科术后需使用体外生命支持(ECLS)患者的临床效果, 结果显示, 与米力农相比, 左西孟旦在不增加去甲肾上腺素使用剂量情况下能使患者成功撤离ECLS。KUNDRA等<sup>[13]</sup>通过前瞻性、双盲、随机对照研究比较了吸入性米力农与左西孟旦对肺动脉高压(PAH)患者肺动脉压和血流动力学的影响, 结果显示, 吸入性米力农与左西孟旦对PAH患者平均动脉压(MAP)、肺动脉收缩压(PASP)的影响相似, 但左西孟旦较吸入性米力农作用持续时间更长。保中伟等<sup>[14]</sup>比较了左西孟旦与米力农治疗难治性心力衰竭的临床效果, 结果显示, 与常规抗心力衰竭治疗联合米力农相比, 常规抗心力衰竭治疗联合左西孟旦能更有效地降低血清N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平, 提高左心室射血分数(LVEF), 缩小左心室舒张末期内径(LVEDD)及左心室收缩末期内径(LVESD); 提示与常规抗心力衰竭治疗联合米力农相比, 常规抗心力衰竭治疗联合左西孟旦能更有效地改善难治性心力衰竭患者心功能, 抑制患者左心室重构。

2.3 左西孟旦与洋地黄 李超凡等<sup>[15]</sup>对比了左西孟旦与洋地黄治疗慢性肺源性心脏病并心力衰竭(急性加重期)患者的临床疗效, 结果发现, 与洋地黄相比, 左西孟旦能更有效地降低患者NT-proBNP水平及PASP, 且二者治疗期间均未出现明显药物相关不良反应。

2.4 联合用药 何柳平等<sup>[16]</sup>在常规药物治疗(包括洋地黄、利尿剂、硝普钠或硝酸酯类药物)基础上联合左西孟旦治疗心力衰竭, 通过二维斑点追踪技术发现, 联合用药患者心脏

各部位应变峰值及左心室旋转指标〔包括心尖段旋转角度(PAR)、基底段旋转角度(PBR)、整体扭转角度峰值(PWT)〕明显改善, 提示联合用药能快速、有效地改善心力衰竭患者心脏收缩功能。王晓琳等<sup>[17]</sup>研究发现, 托伐普坦联合左西孟旦治疗顽固性心力衰竭的临床疗效确切, 能有效降低患者血压、心率及脑钠肽(BNP)水平, 减轻呼吸困难症状及全身症状, 缩小LVEDD和LVESD, 抑制左心室重构。

## 3 左西孟旦在重症患者中的应用效果

### 3.1 左西孟旦在心脏重症中的应用效果

3.1.1 左西孟旦在CS中的应用效果 CS是急性心肌梗死(AMI)、心力衰竭或心脏手术的常见并发症之一, 可危及患者生命安全<sup>[18]</sup>。一项纳入9个临床试验共1065例患者的Meta分析结果显示, 左西孟旦能有效降低急性冠脉综合征并心力衰竭患者病死率, 但未能降低急性冠脉综合征并CS患者病死率<sup>[19]</sup>。左西孟旦可增加低血压发生风险, 但不会增加缺血性发作、窦性心动过速、心房颤动或室性心律失常发生风险, 因此对于爆发性心肌炎、应激性心肌病及心搏骤停后心肌病所致CS可应用左西孟旦进行治疗, 但其治疗效果仍需前瞻性临床研究进一步证实。

3.1.2 左西孟旦在心脏手术围术期的应用效果 尽管近年来心脏外科手术技术发展迅速, 但术后低心排量综合征(LCOS)仍是困扰术者的重要问题。LCOS是心脏发生缺血/再灌注损伤而导致的一过性心室功能障碍, 也称为心肌顿抑, 其致残率及病死率较高。NG等<sup>[20]</sup>进行的Meta分析共纳入12项随机对照试验, 结果显示, 与安慰剂相比, 左西孟旦能有效降低术前LVEF $\leq 30\%$ 患者的病死率及LCOS发生率, 减少心脏机械辅助装置使用率, 但左西孟旦治疗术前LVEF $\leq 50\%$ 的心脏病患者的临床疗效尚不明确。

一项Meta分析结果显示, 左西孟旦可有效降低术前LVEF严重下降患者的病死率, 但可能存在假阳性; 次要观察指标结果显示, 左西孟旦能有效降低术前LVEF严重下降患者肺毛细血管楔压, 降低术后需要肾脏替代治疗者所占比例, 并缩短ICU住院时间<sup>[21]</sup>。另一项纳入40个随机对照试验、4246例患者的Meta分析结果显示, 左西孟旦与心脏手术围术期患者病死率、急性肾损伤、术后连续性肾脏替代治疗(CRRT)及严重不良事件发生率间无相关关系<sup>[22]</sup>。上述研究提示, 左西孟旦在心脏手术围术期的应用效果尚不确定, 且目前尚缺乏高质量文献支持左西孟旦用于心脏手术围术期。

3.1.3 左西孟旦在失代偿期心力衰竭中的应用效果 一项前瞻性临床对照试验共纳入50例失代偿期心力衰竭患者〔收缩压 $>100$  mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)、LVEF $<35\%$ 、纽约心脏病协会分级为III~IV级〕, 并将其分为左西孟旦组和呋塞米组, 结果显示, 两组患者基线超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平间无统计学差异〔(9.99 $\pm$ 6.2) mg/L比(9.23 $\pm$ 6.4) mg/L,  $P=0.66$ 〕, 但呋塞米组患者治疗24 h〔(38.34 $\pm$ 32.1) mg/L比(12.97 $\pm$ 12.3) mg/L,  $P<0.01$ 〕、治疗48 h〔(31.13 $\pm$ 29.9) mg/L比(12.44 $\pm$ 10.1) mg/L,  $P=0.003$ 〕及治疗72 h〔(27.41 $\pm$ 26.9) mg/L比(9.89 $\pm$ 8.4) mg/L,  $P=0.002$ 〕hs-CRP水平均高于左西孟旦组, 提示左西孟旦能有效减轻失代偿期心力

衰竭患者炎症反应<sup>[23]</sup>。一项 Meta 分析结果显示,与安慰剂(葡萄糖)、多巴胺、利尿剂相比,左西孟旦能更有效地降低急性失代偿期心力衰竭患者 BNP 水平,提高患者 LVEF,增加患者心率,进而改善患者心功能<sup>[24]</sup>。

### 3.2 左西孟旦在呼吸重症中的应用效果

**3.2.1 左西孟旦在 PAH 中的应用效果** PAH 的主要病理改变为肺循环阻力增加,其中右心室功能是 PAH 患者发病率和病死率的重要预测指标。HANSEN 等<sup>[25]</sup>研究发现,左西孟旦可在不增加心肌肥厚和心力衰竭大鼠心肌耗氧量的情况下改善其右心室功能并增加心肌额外做功(MEE)。QIU 等<sup>[26]</sup>通过分析 6 项随机对照试验及 4 项自身对照试验发现,采用左西孟旦治疗 24 h 后患者右房室瓣瓣环收缩期位移明显增加、心脏射血分数明显提高、PASP 及血管阻力明显降低( $P < 0.05$ ),但患者平均肺动脉压无明显改变,提示左西孟旦治疗多种心肺疾病所致右心衰竭患者的短期疗效确切。

**3.2.2 左西孟旦在急性呼吸窘迫综合征(ARDS)中的应用效果** ARDS 是 ICU 中发生率、致死率均较高的危重症,其主要病理改变为肺血管内皮和肺泡上皮细胞损伤,继发肺间质水肿而导致肺弥散功能降低,肺泡萎陷及通气/血流比例失衡,病情进展可出现肺小动脉痉挛、PAH 及急性右心功能不全。一项前瞻性随机对照试验将 35 例 ARDS 并感染性休克患者分为左西孟旦组(左西孟旦  $0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  治疗 24 h,  $n=18$ )和安慰剂组( $n=17$ ),结果显示,治疗后左西孟旦组患者心脏指数高于安慰剂组,平均肺动脉压和肺血管阻力指数低于安慰剂组,右心室收缩末期容积小于安慰剂组,右心室射血分数及混合静脉血氧饱和度高于安慰剂组,提示左西孟旦可有效改善 ARDS 并感染性休克患者肺功能及右心室功能<sup>[27]</sup>。

**3.3 左西孟旦在困难脱机中的应用效果** 脱机指逐渐撤离机械通气而转为自主呼吸的过程,既往研究表明,ICU 困难脱机发生率为 5%~30%,其中非神经源性困难脱机主要以慢性心肺疾病患者为主,占 ICU 困难脱机患者的 85%~90%<sup>[28-29]</sup>,主要原因为膈肌无力。SPADARO 等<sup>[30]</sup>研究发现,膈肌活动度较传统呼吸浅快指数能更有效地预测行 T 管试验患者的脱机失败率。KNISELY 等<sup>[31]</sup>研究发现,13 例接受机械通气 12 d 及以上的新生儿存在广泛膈肌纤维萎缩。WATSON 等<sup>[32]</sup>对不同基础疾病、病情稳定的 33 例机械通气患者进行膈神经刺激后发现,患者颤搐性跨膈压降低至正常人的 50%。

氧化应激和炎症反应是导致膈肌功能障碍的重要机制。左西孟旦作为一种心肌肌动蛋白,具有抗氧化、抗炎等作用。SCHELEKENS 等<sup>[8]</sup>研究发现,左西孟旦能降低内毒素血症和机械通气小鼠膈肌亚硝酸化及 4-羟基-2-壬烯蛋白浓度,上调膈肌 iNOS mRNA 表达,但未发现其影响膈肌炎症反应。DOORDUIN 等<sup>[3]</sup>进行的一项随机、双盲、多中心临床研究发现,左西孟旦可使因膈肌功能障碍所致脱机困难患者的膈肌神经肌肉做功提高 21%。基于左西孟旦与心肌细胞结合的机制,推测其可能通过增加骨骼肌收缩性而改善膈肌收缩功能,从而提高困难脱机患者脱机成功率。

**3.4 左西孟旦在脓毒症中的应用效果** 脓毒症的病理生理学机制复杂,包括外周循环衰竭和感染性心肌病所致双心室心

肌收缩和舒张功能障碍,且仅采用血管活性药物和补液治疗常难以纠正。线粒体功能紊乱及其所致细胞功能衰竭在脓毒症相关器官衰竭的发生发展中具有关键作用,左西孟旦因对细胞代谢具有积极作用,故越来越多地应用于脓毒症患者。HAJJJE 等<sup>[33]</sup>进行的前瞻性、双盲、对照试验发现,与多巴酚丁胺相比,左西孟旦能有效提高脓毒症休克患者骨骼肌细胞中丙酮酸浓度和乳酸清除率,提示左西孟旦可能改善脓毒症休克患者细胞代谢。李晶等<sup>[34]</sup>对老年脓毒症患者进行的随机、双盲研究结果显示,左西孟旦组〔在标准治疗基础上给予左西孟旦  $0.1\sim 0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  持续静脉滴注 24 h〕患者 ICU 入住时间、总住院时间短于对照组,心血管器官衰竭评分高于对照组。一项前瞻性、随机、双盲研究将入住 ICU 的 240 例老年脓毒症休克患者随机分为左西孟旦组( $n=120$ )和对照组( $n=120$ ),结果发现,小剂量左西孟旦虽不能降低老年脓毒症休克患者病死率及改善患者呼吸、肝、肾、凝血等功能,但能缩短患者 ICU 入住时间、改善患者病情<sup>[35]</sup>。

**3.5 左西孟旦在肾损伤中的应用效果** ABDELRAHMAN 等<sup>[36]</sup>进行的动物实验发现,左西孟旦可有效减轻顺铂对小鼠血浆肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、抗氧化指标(包括过氧化氢酶和超氧化物歧化酶)、脂质过氧化的影响及顺铂所致肾损伤(包括急性肾小管坏死、肾小管扩张及间质水肿、充血),对顺铂肾毒性具有一定保护作用。LANNEMYR 等<sup>[37]</sup>研究发现,左西孟旦和多巴酚丁胺对慢性心力衰竭并肾损伤患者的肾血流量影响相似(22% 比 26%,  $P > 0.05$ ),但与多巴酚丁胺相比,左西孟旦能有效提高慢性心力衰竭并肾损伤患者肾小球滤过率。一项多中心、随机对照试验结果显示,左西孟旦组患者肌酐低于安慰剂组,提示左西孟旦可改善心脏手术围术期心肌功能障碍患者肾功能<sup>[38]</sup>。

## 4 小结

左西孟旦属于钙增敏剂,其通过发挥独立于  $\beta$ -肾上腺素的强心作用而治疗失代偿期心力衰竭,同时兼具扩张血管、抗炎及抗细胞凋亡等作用。近年研究表明,左西孟旦对危重症患者心脏、肺脏、肾脏、膈肌功能等具有一定保护作用,并基于上述作用为困难脱机患者开辟了新的治疗思路,也为 ARDS 患者药物治疗提供了新的选择,但左西孟旦治疗重症患者的有效性及安全性仍需更多高质量研究证实及支持。

## 参考文献

- [1] NIEMINEN M S, BUERKE M, COHEN-SOLÁL A, et al. The role of levosimendan in acute heart failure complicating acute coronary syndrome: A review and expert consensus opinion [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 218: 150-157. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.05.009.
- [2] POLLESELLO P, PAPP Z, PAPP J G. Calcium sensitizers: What have we learned over the last 25 years? [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203 (6): 543-548. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.240.
- [3] DOORDUIN J, SINDERBY C A, BECK J, et al. The calcium sensitizer levosimendan improves human diaphragm function [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185 (1): 90-95. DOI: 10.1164/rccm.201107-1268OC.
- [4] TACON C L, MCCAFFREY J, DELANEY A. Dobutamine for

- patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38 (3): 359-367. DOI: 10.1007/s00134-011-2435-6.
- [5] LANDONI G, MIZZI A, BIONDI-ZOCCAI G, et al. Levosimendan reduces mortality in critically ill patients. A meta-analysis of randomized controlled studies [J]. *Minerva Anestesiologica*, 2010, 76(4): 276-286.
- [6] PARISSIS J T, FARMAKIS D, NIEMINEN M. Classical inotropes and new cardiac enhancers [J]. *Heart Fail Rev*, 2007, 12 (2): 149-156. DOI: 10.1007/s10741-007-9014-5.
- [7] 杜贺, 史承勇, 陈少萍. 左西孟旦的研究新进展 [J]. *中国循环杂志*, 2014, 29 (7): 555-557. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2014.07.020.
- [8] SCHELLEKENS W J, VAN HEES H W, LINKELS M, et al. Levosimendan affects oxidative and inflammatory pathways in the diaphragm of ventilated endotoxemic mice [J]. *Crit Care*, 2015, 19 (3): 69. DOI: 10.1186/s13054-015-0798-8.
- [9] FOLLATH F, CLELAND J G, 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 [J]. *Lancet*, 2002, 360 (9328): 196-202. DOI: 10.1016/S1071-9164 (99) 91560-9.
- [10] MEBAZAA A, NIEMINEN M S, PACKER M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial [J]. *JAMA*, 2007, 297 (17): 1883-1891.
- [11] LEMM H, DIETZ S, JANUSCH M, et al. Use of vasopressors and inotropics in cardiogenic shock [J]. *Herz*, 2017, 42 (1): 3-10. DOI: 10.1007/s00059-016-4525-2.
- [12] JACKY A, RUDIGER A, KRÜGER B, et al. Comparison of levosimendan and milrinone for ECLS weaning in patients after cardiac surgery-A retrospective before-and-after study [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32 (5): 2112-2119. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.04.019.
- [13] KUNDRA T S, PRABHAKAR V, KAUR P, et al. The effect of inhaled milrinone versus inhaled levosimendan in pulmonary hypertension patients undergoing mitral valve surgery-A pilot randomized double-blind study [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32 (5): 2123-2129. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.04.022.
- [14] 保中伟, 王为群, 姜燕. 左西孟旦与米力农治疗难治性心力衰竭的临床疗效比较 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9 (10): 1247-1249. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2017.10.29.
- [15] 李超凡, 朱为勇. 左西孟旦治疗慢性肺源性心脏病并心力衰竭疗效观察 [J]. *中国基层医药*, 2016, 23 (6): 894-897. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2016.06.026.
- [16] 何柳平, 覃月秋, 高艳. 二维斑点追踪技术对左西孟旦治疗老年急性失代偿心力衰竭患者的疗效评价 [J]. *山东医药*, 2017, 57 (17): 48-50. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.17.016.
- [17] 王晓琳, 周元丽, 孙伟, 等. 托伐普坦联合左西孟旦治疗顽固性心力衰竭的疗效观察 [J]. *中国药房*, 2016, 27 (8): 1074-1077. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.08.20.
- [18] SCHUMANN J, HENRICH E C, STROBL H, et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 1: CD009669. DOI: 10.1002/14651858.CD009669.pub3.
- [19] SHANG G, YANG X, SONG D, et al. Effects of levosimendan on patients with heart failure complicating acute coronary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2017, 17 (6): 453-463. DOI: 10.1007/s40256-017-0237-0.
- [20] NG K T, CHAN X L, TAN W K, et al. Levosimendan use in patients with preoperative low ejection fraction undergoing cardiac surgery: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis [J]. *J Clin Anesth*, 2019, 52 (6): 37-47. DOI: 10.1016/j.jclinane.2018.08.019.
- [21] WANG B, HE X, GONG Y, et al. Levosimendan in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: an update meta-analysis and trial sequential analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2018: 7563083. DOI: 10.1155/2018/7563083.
- [22] PUTZU A, CLIVIO S, BELLETTI A, et al. Perioperative levosimendan in cardiac surgery: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 251: 22-31. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.077.
- [23] KORKMAZ H, YILMAZ M. The effects of levosimendan use on high-sensitivity C-reactive protein in patients with decompensated heart failure [J]. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*, 2019, 4: e174-179. DOI: 10.5114/amsad.2019.86803.
- [24] ZHOU S, ZHANG L, LI J. Effect of levosimendan in patients with acute decompensated heart failure: A meta-analysis [J]. *Herz*, 2018. DOI: 10.1007/s00059-018-4693-3.
- [25] HANSEN M S, ANDERSEN A, TOLBOD L P, et al. Levosimendan improves cardiac function and myocardial efficiency in rats with right ventricular failure [J]. *Pulm Circ*, 2018, 8 (1): 2045893217743122. DOI: 10.1177/2045893217743122.
- [26] QIU J Y, JIA L, HAO Y Y, et al. Efficacy and safety of levosimendan in patients with acute right heart failure: A meta-analysis [J]. *Life Sci*, 2017, 184: 30-36. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.07.001.
- [27] MORELLI A, TEBOUL J L, MAGGIORE S M, et al. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (9): 2287-2293. DOI: 10.1097/01.CCM.0000230244.17174.4F.
- [28] NIN N, LORENTE J A, DE PAULA M, et al. Aging increases the susceptibility to injurious mechanical ventilation [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34 (5): 923-931. DOI: 10.1007/s00134-007-0960-0.
- [29] MACINTYRE N R. Bringing scientific evidence to the ventilator weaning and discontinuation process: evidence-based practice guidelines [J]. *Respir Care*, 2002, 47 (1): 29-30.

- [30] SPADARO S, GRASSO S, MAURI T, et al. Can diaphragmatic ultrasonography performed during the T-tube trial predict weaning failure? The role of diaphragmatic rapid shallow breathing index [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 305. DOI: 10.1186/s13054-016-1479-y.
- [31] KNISELY A S, LEAL S M, SINGER D B. Abnormalities of diaphragmatic muscle in neonates with ventilated lungs [J]. *J Pediatr*, 1988, 113 (6): 1074-1077. DOI: 10.1016/s0022-3476 (88) 80585-7.
- [32] WATSON A C, HUGHES P D, LOUISE HARRIS M, et al. Measurement of twitch transdiaphragmatic, esophageal, and endotracheal tube pressure with bilateral anterolateral magnetic phrenic nerve stimulation in patients in the intensive care unit [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29 (7): 1325-1331. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00005.
- [33] HAJJEJ Z, MEDDEB B, SELAMI W, et al. Effects of levosimendan on cellular metabolic alterations in patients with septic shock: A randomized controlled pilot study [J]. *Shock*, 2017, 48 (3): 307-312. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000851.
- [34] 李晶, 杨杰, 王晓英, 等. 小剂量左西孟旦对老年脓毒症患者死亡率和器官功能的影响[J]. *实用药物与临床*, 2018, 21 (12): 1373-1376. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201812012.
- [35] WANG X, LI S K. Effect of small-dose levosimendan on mortality rates and organ functions in Chinese elderly patients with sepsis [J]. *Clin Interv Aging*, 2017, 12: 917-921. DOI: 10.2147/CIA.S136355.
- [36] ABDELRAHMAN A M, AL SULEIMANI Y, SHALABY A, et al. Effect of levosimendan, a calcium sensitizer, on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats [J]. *Toxicol Rep*, 2019, 6: 232-238. DOI: 10.1016/j.toxrep.2019.02.006.
- [37] LANNEMYR L, RICKSTEN S E, RUNDQVIST B, et al. Differential Effects of Levosimendan and Dobutamine on Glomerular Filtration Rate in Patients With Heart Failure and Renal Impairment: A Randomized Double-Blind Controlled Trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7 (16): e008455. DOI: 10.1161/JAHA.117.008455.
- [38] ZANGRILLO A, ALVARO G, BELLETTI A, et al. Effect of Levosimendan on Renal Outcome in Cardiac Surgery Patients With Chronic Kidney Disease and Perioperative Cardiovascular Dysfunction: A Substudy of a Multicenter Randomized Trial [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32 (5): 2152-2159. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.02.039.
- (收稿日期: 2019-08-15; 修回日期: 2019-10-18)  
(本文编辑: 谢武英)

(上接第9页)

- [24] CICERO A F, ROSTICCI M, FOGACCI F, et al. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects [J]. *Eur J Intern Med*, 2017, 37: 38-42. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.07.026.
- [25] ZHANG Q B, ZHU D, WEN Z, et al. High Levels of Serum Uric Acid, Cystatin C and Lipids Concentration and their Clinical Significance in Primary Gouty Arthritis Patients [J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2019, 15 (2): 141-145. DOI: 10.2174/1573397114666180705095625.
- [26] KRISHNAN E, PANDYA B J, CHUNG L, et al. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study [J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 176 (2): 108-116. DOI: 10.1093/aje/kws002.
- [27] VLACHOPOULOS C, XAPLANTERIS P, VYSSOULIS G, et al. Association of serum uric acid level with aortic stiffness and arterial wave reflections in newly diagnosed, never-treated hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24 (1): 33-39. DOI: 10.1038/ajh.2010.111.
- [28] BABIO N, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ M A, ESTRUCH R, et al. Associations between serum uric acid concentrations and metabolic syndrome and its components in the PREDIMED study [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25 (2): 173-180. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.10.006.
- [29] BARRETT-CONNOR E L, COHN B A, WINGARD D L, et al. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study [J]. *JAMA*, 1991, 265 (5): 627-631.
- [30] NEOGI T, ELLISON R C, HUNT S, et al. Serum uric acid is associated with carotid plaques: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study [J]. *J Rheumatol*, 2009, 36 (2): 378-384. DOI: 10.3899/jrheum.080646.
- [31] KAPRAL M K, FANG J, HILL M D, et al. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network [J]. *Stroke*, 2005, 36 (4): 809-814. DOI: 10.1161/01.STR.0000157662.09551.e5.
- [32] DI CARLO A, LAMASSA M, BALDERESCHI M, et al. Sex Differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry [J]. *Stroke*, 2003, 34 (5): 1114-1119.
- [33] LLULL L, LAREDO C, RENÚ A, et al. Uric Acid Therapy Improves Clinical Outcome in Women With Acute Ischemic Stroke [J]. *Stroke*, 2015, 46 (8): 2162-2167. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009960.
- (收稿日期: 2019-06-03; 修回日期: 2019-10-09)  
(本文编辑: 鹿飞飞)