



(扫描二维码查看原文)

· 新进展 ·

## 正性肌力药物在心力衰竭患者中的应用进展

贾修彤<sup>1</sup>, 程功<sup>2</sup>, 贾硕<sup>1</sup>, 张骥<sup>1</sup>, 李兆<sup>1</sup>

**【摘要】** 心力衰竭是各种心脏疾病的严重表现或终末期阶段, 临床常采用传统正性肌力药物(强心苷类药物、儿茶酚胺类药物等)及新型肌力药物(钙离子增敏剂、磷酸二酯酶抑制剂等)进行治疗, 虽有一定疗效, 但药物引起的不良反应及不良结局不可忽视。本文结合现有研究对正性肌力药物在心力衰竭患者中的应用进展进行综述, 以期临床合理用药提供参考。

**【关键词】** 心力衰竭; 正性肌力药; 综述

**【中图分类号】** R 541.62 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.230

贾修彤, 程功, 贾硕, 等. 正性肌力药物在心力衰竭患者中的应用进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(10): 129-132. [www.syxnf.net]

JIA X T, CHENG G, JIA S, et al. Application progress of positive inotropic drugs in patients with heart failure [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(10): 129-132.

**Application Progress of Positive Inotropic Drugs in Patients with Heart Failure** JIA Xiutong<sup>1</sup>, CHENG Gong<sup>2</sup>, JIA Shuo<sup>1</sup>, ZHANG Ji<sup>1</sup>, LI Zhao<sup>1</sup>

1. Xi'an Medical University, Xi'an 710000, China

2. Department of Cardiovascular Internal Medicine, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710000, China

Corresponding author: CHENG Gong, E-mail: xianchenggong@163.com

**【Abstract】** Heart failure is a serious manifestation or end stage of various heart diseases. In clinic, traditional positive inotropic drugs (cardiac glycosides, catecholamines, etc.) and new positive inotropic drugs (calcium sensitizers, phosphodiesterase inhibitors, etc.) are often used for the treatment of heart failure. Although there is a certain curative effect, the adverse reactions and adverse outcomes caused by drugs can not be ignored. In this paper, the application progress of positive inotropic drugs in patients with heart failure is reviewed, in order to provide reference for clinical rational drug use.

**【Key words】** Heart failure; Positive inotropic drugs; Review

心力衰竭是因心脏的结构或功能发生异常改变, 导致心室收缩、舒张功能障碍, 进而引起的一组复杂的临床综合征<sup>[1-2]</sup>。流行病学调查结果显示, 我国成年人(>35岁)心力衰竭患病率为1.3%, 即约1370万人患心力衰竭<sup>[3]</sup>。心力衰竭是各种心脏疾病的严重表现或终末期阶段, 多数急性心力衰竭患者经住院治疗部分症状缓解而转为慢性心力衰竭, 而慢性心力衰竭患者常因各种诱因导致病情急性加重而需住院治疗, 这种恶性循环造成心力衰竭患者死亡率和再住院率居高不下。近年临床虽不断改进了心力衰竭的治疗策略, 但我国心力衰竭患者住院率仍较高、预后较差, 因此心力衰竭的治疗技术仍有很大的提升空间<sup>[4]</sup>。

传统正性肌力药物作为临床治疗心力衰竭的重要手段, 主要通过增加细胞内钙离子浓度来增强心肌收缩力, 增加心排血量, 虽可有效改善血流动力学和临床症状, 但也会造成恶性心律失常、死亡等不良结局。因此, 寻找能够有效改善

心力衰竭患者心脏收缩功能和临床症状及降低住院率、不良事件发生率的药物逐渐成为临床研究的热点。新型药物需要更大规模的研究来证实疗效, 且需要更为先进的监测手段来规避药物的潜在风险, 从而能够使心力衰竭患者最大获益。本文结合现有研究对正性肌力药物在心力衰竭患者中的应用进展进行综述, 以期临床合理用药提供参考。

### 1 传统正性肌力药物

**1.1 强心苷类药物** 强心苷类药物是质膜的钠-钾-三磷酸腺苷( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -adenosine triphosphate,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP)酶抑制剂, 可分为外源性与内源性, 其中外源性强心苷类药物种类较多, 包括地高辛、毛花苷C、洋地黄毒苷等。地高辛是临床常用的典型强心苷类药物, 可通过抑制细胞膜上的 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP酶活性而升高心肌细胞内游离的 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度, 进而发挥正性肌力的作用, 但该机制目前仍备受争议。一项纳入17897例接受地高辛治疗的心房颤动患者的研究结果显示, 患者死亡率与地高辛血药浓度独立相关<sup>[5]</sup>。2016年欧洲心脏病学会制定的《急性和慢性心力衰竭的诊断和治疗指南》<sup>[6]</sup>将洋地黄类药物的推荐证据级别由II a级降为II b级, 如经规范药物治

1. 710000 陕西省西安市, 西安医学院

2. 710000 陕西省西安市, 陕西省人民医院心血管内科

通信作者: 程功, E-mail: xianchenggong@163.com

疗后仍有症状的射血分数降低的心力衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 患者可考虑应用洋地黄类药物 (推荐证据级别为 II b 级, B 类)。近期有项研究结果显示, 接受地高辛治疗的老年肾病综合征出血热并心力衰竭患者再住院率低于未接受地高辛治疗者, 且地高辛用药情况与其全因死亡率无关<sup>[7]</sup>。MALIK 等<sup>[8]</sup>研究表明, 对于接受常规药物 (包括  $\beta$ -受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂) + 地高辛治疗的慢性心力衰竭并 HFrEF 患者, 停用地高辛可能会导致临床不良事件发生。上述研究表明, 地高辛可降低心力衰竭患者住院率, 且慢性心力衰竭尤其是 HFrEF 患者应用地高辛治疗有可能会降低不良事件发生风险。目前地高辛可降低心力衰竭死亡率的结论尚存在争议, 《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》<sup>[2]</sup> 仍维持对地高辛的 II a 级推荐证据, 并强调小剂量应用, 且需要注意监测其血药浓度。

**1.2 儿茶酚胺类药物** 儿茶酚胺类药物包括多巴酚丁胺、多巴胺等, 其中多巴酚丁胺常广泛用于治疗心源性休克及各种类型的心力衰竭, 其可通过刺激  $\beta_1$ -肾上腺素能受体而维持正常心功能。一项随机生存试验 (folan international randomized survival trial, FIRST) 结果表明, 持续静脉注射多巴酚丁胺与晚期心力衰竭患者死亡风险增加相关<sup>[9]</sup>; 另有一项 Meta 分析结果显示, 多巴酚丁胺可增加急性失代偿性心力衰竭患者死亡率及再住院率<sup>[10]</sup>。最新研究表明, 多巴酚丁胺对心源性休克患者心脏指数的改善效果优于米力农, 二者对患者血流动力学的影响无差异, 但接受多巴酚丁胺治疗者心律失常发生率较高<sup>[11]</sup>。根据上述研究可见, 多巴酚丁胺可增加人体心排量, 同时增加心肌需氧量, 进而导致心肌缺血、快速性心律失常和室功能障碍发生风险增高。多巴胺的作用机制与用药剂量有关, 小剂量应用可激动多巴胺受体而扩张肾动脉, 中等剂量应用可激动心脏  $\beta_1$  受体而发挥正性肌力的作用, 大剂量应用可激动心脏  $\beta_1$  受体和外周血管  $\alpha$  受体而导致外周血管收缩, 增加心脏后负荷<sup>[2]</sup>。一项荟萃分析结果显示, 多巴胺与心功能障碍患者死亡率无关<sup>[12]</sup>。另有研究表明, 既往有心力衰竭病史的脓毒症患者应避免应用多巴胺<sup>[13]</sup>。目前临床针对多巴胺的相关研究较少, 且现有研究多存在一定偏倚, 无法说明其对心力衰竭患者的获益与危害。《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》<sup>[2]</sup> 并不推荐正在应用  $\beta$ -受体阻滞剂的患者使用多巴酚丁胺和多巴胺 (推荐证据级别为 II b 级, C 类)。

## 2 新型正性肌力药物

**2.1 磷酸二酯酶抑制剂** 磷酸二酯酶抑制剂通过抑制环磷酸腺苷 (cyclic adenosine phosphate, cAMP) 降解而升高其在细胞内的浓度, 增强心肌收缩力, 直接扩张血管, 其中米力农是其典型药物。早期一项前瞻性研究结果表明, 并未发现米力农可改善严重慢性心力衰竭患者的血流动力学<sup>[14]</sup>, 该研究因米力农引起的药物相关疾病发病率和死亡率过高而被提前终止。最新一项随机、双盲、安慰剂对照试验结果表明, 射血分数保留的心力衰竭 (ejection fraction retention in heart failure, HFpEF) 患者对口服米力农缓释制剂具有良好的耐受性, 且米力农缓释制剂可改善患者的运动耐量, 但对患者的

N 末端脑钠肽前体 (N-terminal brain natrium precursor, NT-proBNP) 水平无明显影响<sup>[15]</sup>。米力农与儿茶酚胺类药物不同, 其并不是通过刺激心脏中的  $\beta_1$ -肾上腺素能受体来维持心脏收缩功能, 因此其可能是应用  $\beta$ -受体阻滞剂患者的首选正性肌力药物。但米力农的血浆  $t_{1/2}$  相对较长, 因此低灌注、肾功能损伤患者应避免应用。米力农对心力衰竭患者影响的结论并不统一, 因此还需要更多的随机对照研究进一步验证。

《2018 年中国心力衰竭诊断和治疗指南》<sup>[2]</sup> 推荐急性心力衰竭患者的米力农使用时间为 3~5 d (推荐证据级别为 II b 级, C 类)。

**2.2 钙离子增敏剂** 与洋地黄类药物、儿茶酚胺类药物以及磷酸二酯酶抑制剂等正性肌力药物不同, 钙离子增敏剂并不会增加细胞内钙离子浓度或提高心肌细胞肌丝与钙离子的最大结合能力。左西孟旦是目前临床上应用较广泛的一种钙离子增敏剂, 可通过提高心肌肌钙蛋白 C (cardiac troponin C, cTnC) 对钙离子的灵敏度来增强心脏收缩力, 并可开放血管平滑肌细胞上的三磷酸腺苷依赖性钾离子通道而促进血管扩张<sup>[16-17]</sup>, 且可能通过保护线粒体功能而发挥抗心肌缺血作用<sup>[18-20]</sup>。研究表明, 左西孟旦对除心脏外的其他脏器亦具有保护作用<sup>[21]</sup>, 一定周期内重复应用左西孟旦可降低心力衰竭患者 NT-proBNP 水平<sup>[22]</sup>, 还可降低其再入院率和死亡率<sup>[23]</sup>。另有研究表明, 应用左西孟旦治疗的心力衰竭患者在停药一段时间内仍能维持一定的治疗效果<sup>[24]</sup>。另外, 一项随机、双盲、对照试验结果表明, 左西孟旦对慢性心力衰竭和肾功能损伤患者肾小球滤过率的改善效果优于多巴酚丁胺<sup>[25]</sup>。因此, 左西孟旦可作为心肾综合征患者的首选正性肌力药物。上述临床试验和证据表明, 左西孟旦可能成为临床治疗缺血性心脏病的新的治疗策略, 间歇性使用左西孟旦有望成为治疗反复住院的晚期心力衰竭患者的有效方法。《2018 年中国心力衰竭诊断和治疗指南》<sup>[2]</sup> 已将左西孟旦作为心力衰竭患者的 II b 级推荐。但鉴于应用左西孟旦治疗者存在低血压发生风险, 因此临床在应用时应持续监测血压。

**2.3 可溶性鸟苷酸环化酶 (soluble guanylate cyclase, sGC) 刺激剂** 维立西呱是第一种通过一氧化氮 (nitric oxide, NO)-sGC-环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine phosphate, cGMP) 通路有效治疗心力衰竭的药物, 是首个 sGC 刺激剂, 其可不依赖内源性 NO 水平而直接刺激 sGC, 同时又可增加 sGC 对 NO 的灵敏度<sup>[26]</sup>, 维立西呱的这一机制能够修复受损的 NO-sGC-cGMP 通路, 降低心肌硬化、心肌纤维化发生风险, 减轻心脏、血管和肾脏系统损伤, 从而对靶器官起到一定的保护作用。VICTORIA 3 期是一项多国、多中心、随机、双盲、安慰剂对照的大型临床试验, 共入选 42 个国家和地区 (包括中国) 包含 5 050 例近期发生心力衰竭恶化的症状性 HFrEF 患者, 在标准治疗下随机给予维立西呱片 (滴定至 10 mg, 1 次/d) 或安慰剂治疗, 结果显示, 维立西呱片治疗者心血管死亡或心力衰竭住院风险降低<sup>[27]</sup>。维立西呱片的全新作用机制提示了心力衰竭治疗从血流动力学、神经内分泌到目前细胞内信号途径第三代治疗机制的进一步发展, 但在用药过程中仍需注意药物引起的症状性低血压和晕厥等不良反应的发生。

### 3 小结与展望

近年心力衰竭患者的发病率及死亡率虽有所降低,但其治疗和管理仍是临床面临的难点问题。传统正性肌力药物虽在心力衰竭治疗中发挥着重要作用,但钙离子增敏剂等新型正性肌力药物优化了传统治疗的弊端,使心力衰竭患者获益更加明显,但新型正性肌力药物对心力衰竭患者的作用仍需要更多的随机对照研究进一步验证。

作者贡献: 贾修彤进行文章的构思与设计,文献/资料收集、整理,撰写及修订论文;程功、贾硕、张骥、李兆进行文章的可行性分析;程功负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

### 参考文献

- [1] GOGIRAJU R, BOCHENEK M L, SCHÄFER K. Angiogenic endothelial cell signaling in cardiac hypertrophy and heart failure [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6: 20. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00020.
- [2] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 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 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [3] HAO G, WANG X, CHEN Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China hypertension survey, 2012—2015 [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11): 1329-1337. DOI: 10.1002/ehf.1629.
- [4] GUPTA A, YU Y, TAN Q, et al. Quality of care for patients hospitalized for heart failure in China [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(1): e1918619. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.18619.
- [5] LOPES R D, RORDORF R, DE FERRARI G M, et al. Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(10): 1063-1074. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.060.
- [6] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891-975. DOI: 10.1002/ehf.592.
- [7] QAMER S Z, MALIK A, BAYOUMI E, et al. Digoxin use and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Am J Med*, 2019, 132(11): 1311-1319. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.05.012.
- [8] MALIK A, MASSON R, SINGH S, et al. Digoxin discontinuation and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(5): 617-627. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.05.064.
- [9] O'CONNOR C M, GATTIS W A, URETSKY B F, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST) [J]. *Am Heart J*, 1999, 138(1 Pt 1): 78-86. DOI: 10.1016/s0002-8703(99)70250-4.
- [10] WANG X C, ZHU D M, SHAN Y X. Dobutamine therapy is associated with worse clinical outcomes compared with nesiritide therapy for acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2015, 15(6): 429-437. DOI: 10.1007/s40256-015-0134-3.
- [11] LEWIS T C, ABERLE C, ALTSHULER D, et al. Comparative effectiveness and safety between milrinone or dobutamine as initial inotrope therapy in cardiogenic shock [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2019, 24(2): 130-138. DOI: 10.1177/1074248418797357.
- [12] HIEMSTRA B, KOSTER G, WETTERSLEV J, et al. Dopamine in critically ill patients with cardiac dysfunction: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2019, 63(4): 424-437. DOI: 10.1111/aas.13294.
- [13] JONES T W, SMITH S E, VAN TUYL J S, et al. Sepsis with preexisting heart failure: management of confounding clinical features [J]. *J Intensive Care Med*, 2021, 36(9): 989-1012. DOI: 10.1177/0885066620928299.
- [14] PACKER M, CARVER J R, RODEHEFFER R J, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group [J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(21): 1468-1475. DOI: 10.1056/NEJM199111213252103.
- [15] NANAYAKKARA S, BYRNE M, MAK V, et al. Extended-release oral milrinone for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(13): e015026. DOI: 10.1161/jaha.119.015026.
- [16] PINEDA-SANABRIA S E, ROBERTSON I M, SUN Y B, et al. Probing the mechanism of cardiovascular drugs using a covalent levosimendan analog [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 92: 174-184. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.02.003.
- [17] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.10.y04.
- [18] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.10.y04.
- [19] KOPUSTINSKIENE D M, POLLESELLO P, SARIS N E L. Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria [J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 68(5): 807-812. DOI: 10.1016/j.bcp.2004.05.018.
- [19] 汪雁博, 郝国贞, 姜云发, 等. 左西孟旦对急性失代偿性心力衰竭患者右心功能的影响研究 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22(27): 3328-3332. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.301.
- [19] WANG Y B, HAO G Z, JIANG Y F, et al. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with acutely decompensated heart failure [J]. *Chinese General Practice*, 2019, 22(27): 3328-3332. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.301.





(扫描二维码查看原文)

· 新进展 ·

# 胆碱能系统对脓毒症炎症与免疫调控机制的研究进展

张胜凯<sup>1</sup>, 李红兵<sup>2</sup>, 张程<sup>2</sup>, 张巍<sup>1</sup>

**【摘要】** 炎症与免疫功能紊乱是脓毒症致死、致残的根本原因,近年来研究发现,胆碱能系统能实时、动态地调控脓毒症的炎症与免疫,一方面迷走神经借助胆碱能抗炎通路(CAP)和 $\alpha 7$ -烟碱样乙酰胆碱受体(nAChRs)而感知和调节局部或全身炎症;另一方面脑内乙酰胆碱作用于前脑胆碱能神经元毒蕈碱型乙酰胆碱受体亚型M1(M-AchRM1),通过影响延髓内脏带(MVZ)而间接调控炎症与免疫。笔者分析既往文献发现,MVZ是神经系统调控炎症与免疫的初级中枢与中心环节,是协调交感与迷走神经系统、神经与神经-内分泌系统对炎症与免疫调控的关键枢纽; $\alpha 7$ -nAChRs广泛表达于免疫细胞、神经元和肌细胞中,能调控局部组织炎症和系统性炎症,并能反映组织急/慢性炎症状态;M-AchRM1主要在高级神经中枢中表达并调控系统性炎症;脓毒症可诱导MVZ、下丘脑及前脑的神经炎症,导致其调控紊乱,这可能是脓毒症炎症与免疫紊乱的根本机制,故着力于 $\alpha 7$ -nAChRs和M-AchRM1的调控可能成为未来脓毒症诊疗的重要策略。

**【关键词】** 脓毒症;胆碱能系统;胆碱能抗炎通路;炎症;免疫;综述

**【中图分类号】** R 631 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.216

张胜凯,李红兵,张程,等.胆碱能系统对脓毒症炎症与免疫调控机制的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(10):132-140.[www.syxnf.net]

ZHANG S K, LI H B, ZHANG C, et al. Review of the regulation mechanism of cholinergic system on inflammation and immunity in sepsis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(10): 132-140.

基金项目:贵州省科技厅科研课题(黔科合基础[2019]1005);贵州省卫健委科学技术基金(gzkwj2021-001)

1.436000 湖北省鄂州市中心医院急诊科 2.550002 贵州省贵阳市第一人民医院急诊科

通信作者:李红兵, E-mail: mrbright789@sina.com

[20] 刘红娟,耿静,何志红,等.左西孟旦对脓毒症心肌抑制患者左心室收缩功能、血流动力学及心肌损伤标志物水平的影响[J].疑难病杂志,2021,20(4):348-352.DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.04.006.

LIU H J, GENG J, HE Z H, et al. Effects of Levosimendan on left ventricular systolic function, hemodynamics and myocardial injury marker levels in patients with septic myocardial depression [J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2021, 20(4): 348-352. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.04.006.

[21] FARMAKIS D, ALVAREZ J, GAL T B, et al. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: an expert panel position paper [J]. Int J Cardiol, 2016, 222: 303-312. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.202.

[22] COMÍN-COLET J, MANITO N, SEGOVIA-CUBERO J, et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial [J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(7): 1128-1136. DOI: 10.1002/ehf.1145.

[23] SILVETTI S, NIEMINEN M S. Repeated or intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure: an updated meta-analysis [J]. Int J Cardiol, 2016, 202: 138-143. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.188.

[24] KIVIKKO M, ANTILA S, EHA J, et al. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2002, 40(10): 465-471. DOI: 10.5414/cpp40465.

[25] 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.

[26] STASCH J P, PACHER P, EVGENOV O V. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease [J]. Circulation, 2011, 123(20): 2263-2273. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738.

[27] ARMSTRONG P W, PIESKE B, ANSTROM K J, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. N Engl J Med, 2020, 382(20): 1883-1893. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928.

(收稿日期:2021-06-03;修回日期:2021-08-24)

(本文编辑:李越娜)