

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.03.024

❖ 临床研究 ❖

左西孟旦治疗充血性心力衰竭的疗效及其对患者血清心功能和炎症反应指标的影响

徐凤¹, 程景林¹, 梁有峰², 万俊¹

(1. 安徽医科大学第二附属医院急诊内科, 安徽 合肥 230601; 2. 安徽医科大学第一附属医院心血管内科, 安徽 合肥 230031)

【摘要】目的: 探讨左西孟旦治疗充血性心力衰竭 (CHF) 的疗效及其对 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、和肽素、可溶性致癌抑制因子 2 (sST2) 水平和炎症因子的影响。**方法:** 按治疗方法不同将 104 例 CHF 患者分为对照组与观察组, 每组各 52 例。对照组患者予以常规治疗, 观察组在常规治疗基础上静脉予以左西孟旦, 每周 1 次; 两组均连续治疗 14 d。比较两组疗效和安全性, 对两组治疗前后的心功能指标和血清 NT-proBNP、和肽素、sST2、炎症因子水平进行对比。**结果:** 治疗后, 观察组总有效率高于对照组 (92.31% vs. 73.08%, $P < 0.05$)。观察组左心室收缩末期内径和舒张末期内径、血清 NT-proBNP、和肽素、sST2 以及高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平均低于对照组 ($P < 0.05$), 左室射血分数高于对照组 ($P < 0.05$)。两组不良反应发生情况比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 左西孟旦治疗 CHF 的安全性和有效性较高, 能够改善患者心功能, 降低血清 NT-proBNP、和肽素、sST2 和炎症因子水平。

【关键词】 充血性心力衰竭; 强心剂; 左西孟旦; N 末端脑钠肽前体; 炎症

【中图分类号】 R541.6+1 **【文献标志码】** A

Efficacy of levosimendan in the treatment of congestive heart failure and its influence on serum cardiac function and inflammatory factors

XU Feng¹, CHENG Jing-lin¹, LIANG You-feng², WAN Jun¹

(1. Department of Emergency Internal Medicine, the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601; 2. Department of Cardiovascular Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230031, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy of levosimendan in the treatment of congestive heart failure (CHF) and its effects on the levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), peptide, soluble carcinogenic inhibitory factor 2 (sST2) and inflammatory factors. **Methods:** A total of 104 patients with CHF were divided into the control group and the observation group according to different treatment methods, with 52 cases in each group. The control group was given routine treatment, and the observation group was given levosimendan intravenously once a week on the basis of routine treatment. Both groups were treated for 14 days. The efficacy and safety of the two groups were compared. The cardiac function indexes and serum levels of NT-proBNP, peptide, sST2 and inflammatory factors were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group (92.31% vs. 73.08%, $P < 0.05$). After treatment, the left ventricular end systolic diameter and end diastolic diameter, levels of serum NT-proBNP, copeptin, sST2, high-sensitivity C-reactive protein (hs-crp), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the left ventricular ejection fraction in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the occurrence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Levosimendan is safe and effective in the treatment of CHF, which can improve the heart function of patients, and reduce the levels of serum NT-proBNP, and peptide, sST2 and inflammatory factors.

【Key words】 Congestive heart failure; Cardiotonic agent; Levosimendan; N-terminal brain natriuretic peptide precursor; Inflammation

充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF) 为各种心脏病发展至终末阶段的复杂临床综合征, 是导致患者死亡的重要原因^[1]。肾素-血管紧张素-

醛固酮系统 (RAAS) 过度激活所致的神经内分泌激素、细胞因子表达异常在 CHF 的发生发展中发挥着关键作用^[2-3]。左西孟旦作为一种钙离子增敏剂,

可通过增强心肌上肌钙蛋白 C 对钙离子的敏感性而发挥强心作用,且其不增加心肌耗氧量,在心衰治疗方面备受关注^[4]。既往研究^[5]证实,予以左西孟旦静脉注射治疗能够有效改善左心衰竭患者心功能。临床指南也推荐将左西孟旦用于心衰治疗^[6-7]。然而,目前关于左西孟旦治疗 CHF 的研究报道尚少,其对于 CHF 的有效性仍需更多证据支持。本研究拟探讨左西孟旦治疗 CHF 的疗效及其可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月安徽医科大

学第二附属医院收治的 104 例 CHF 患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合 CHF 的诊断标准^[7];(2)NYHA 心功能分级为 III~IV 级;(3)年龄 ≥ 18 岁;排除标准:(1)合并严重肝肾功能障碍;(2)合并恶性心律失常、心源性休克;(3)合并严重中枢神经系统或内分泌系统疾病;(4)合并血液系统疾病;(5)合并恶性肿瘤;(6)处于妊娠期或哺乳期;(7)严重精神障碍;(8)对试验用药过敏。本研究获得伦理委员会审批通过,且与患者签署知情同意书。根据治疗方法不同将患者分为对照组与观察组,每组各 52 例。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	性别		年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	病程 (年)	NYHA 分级 (III/IV)	合并疾病	
	男	女					高血压	糖尿病
观察组(n=52)	28(53.85)	24(46.15)	59.61 \pm 7.25	23.24 \pm 3.06	5.54 \pm 1.49	31/21	22(42.31)	13(25.00)
对照组(n=52)	30(57.69)	22(42.31)	60.23 \pm 8.12	23.81 \pm 2.79	5.18 \pm 1.36	34/18	24(46.15)	11(21.25)
t/ χ^2 值	0.156		0.411	0.993	1.287	0.369	0.156	0.217
P 值	0.693		0.682	0.323	0.201	0.543	0.693	0.642

1.2 治疗方法

对照组予以吸氧、利尿(托拉塞米)、扩血管(单硝酸异山梨酯)、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、 β 受体阻断剂等常规抗心衰治疗。在对照组的基础上,观察组予以左西孟旦注射液(齐鲁制药有限公司)静脉注射,先予以负荷剂量 12 g/kg,加入 50 mL 0.9% 氯化钠注射液,10 min 内注射完毕,再改用微量泵泵注,泵注速度为 0.1 g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹,持续 24 h,每周进行 1 次。两组均连续治疗 14 d 后评价疗效。

1.3 观察指标

(1)超声心功能指标:心功能指标测定采用彩色多普勒超声仪(美国 Philips 公司)完成,包括左室射血分数(LVEF)、收缩末期内径(LVESD)和舒张末期内径(LVEDD);于治疗前和治疗后各进行 1 次测定。(2)血清心功能相关指标:于治疗前和治疗后,抽取患者外周静脉血 5 mL,离心 3 000 r/min,10 min,获得血清标本置于 -80 °C 环境下保存,采用酶联免疫吸附剂测定(ELISA)进行可溶性致癌抑制因子 2(sST2)、和肽素的测定,采用双抗体夹心法进行 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)的测定。(3)炎症因子:于治疗前和治疗后,采集血清标本,ELISA 法测定指标肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和白细胞介素-6(IL-6)。(4)不良反应发生情况。

1.4 疗效评价

显效:疗程结束后,心功能分级相比基线改善不

少于 2 级,和(或)NT-proBNP 下降程度超过 50%;有效:心功能分级相比基线改善至少 1 级,和(或)NT-proBNP 相比基线下降程度超过 30%;无效:未能满足以上标准^[8];将显效、有效合计为总有效,并统计两组总有效率。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 28.0 软件进行统计分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,组间比较用独立样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 描述,组间比较用独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组总有效率高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=52)	28(53.85)	20(40.00)	4(7.69)	48(92.31)
对照组(n=52)	20(40.00)	18(34.61)	14(26.92)	38(73.08)
χ^2 值				6.718
P 值				0.010

2.2 两组患者超声心功能指标比较

治疗前,两组患者各心功能指标水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组 LVESD、LVEDD 均降低($P < 0.05$),LVEF 水平增高($P <$

0.05),且观察组 LVESD、LVEDD 均低于对照组($P < 0.05$),LVEF 水平高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组超声心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	LVESD(mm)	LVEDD(mm)	LVEF(%)
治疗前			
观察组($n=52$)	57.19 ± 4.16	73.56 ± 4.25	39.24 ± 4.56
对照组($n=52$)	56.75 ± 5.24	72.89 ± 5.14	39.08 ± 4.78
治疗后			
观察组($n=52$)	50.38 ± 3.69*	64.67 ± 4.78*	46.25 ± 4.95*
对照组($n=52$)	53.41 ± 4.95*	67.37 ± 4.69*	43.12 ± 5.16*
t 值	3.539	2.907	3.157
P 值	0.001	0.005	0.002

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组患者血清 NT-proBNP、和肽素、sST2 水平比较

治疗前,两组患者血清 NT-proBNP、和肽素、sST2 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组 NT-proBNP、和肽素、sST2 均下降($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组血清 NT-proBNP、和肽素、sST2 水平($\bar{x} \pm s$)

组别	NT-proBNP(pg/mL)	和肽素(pmol/L)	sST2(U/moL)
治疗前			
观察组($n=52$)	5 251.58 ± 1346.78	58.45 ± 7.49	35.47 ± 6.29
对照组($n=52$)	5 306.89 ± 1214.61	57.48 ± 8.12	34.86 ± 7.27
治疗后			
观察组($n=52$)	2 354.41 ± 696.52*	26.49 ± 6.36*	18.49 ± 5.36*
对照组($n=52$)	2 978.55 ± 726.47*	29.21 ± 6.45*	22.49 ± 5.11*
t 值	4.472	2.165	3.895
P 值	<0.001	0.033	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者炎症因子比较

治疗前,两组患者血清 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组上述炎症因子均下降($P < 0.05$);且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者血清炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP(mg/L)	TNF- α (pg/ml)	IL-6(ng/L)
治疗前			
观察组($n=52$)	9.91 ± 2.16	25.41 ± 4.78	23.55 ± 5.27
对照组($n=52$)	9.79 ± 2.71	24.89 ± 4.51	24.17 ± 5.31
治疗后			
观察组($n=52$)	5.23 ± 1.44*	13.15 ± 3.69*	12.36 ± 3.16*
对照组($n=52$)	6.64 ± 1.35*	16.78 ± 3.21*	17.82 ± 3.58*
t 值	5.151	5.352	8.245
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.5 两组患者不良反应比较

两组患者不良反应发生情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者不良反应比较[n (%)]

组别	头痛	低血压	高血钾	合计
观察组($n=52$)	2(3.85)	5(9.62)	1(1.92)	8(15.38)
对照组($n=52$)	1(1.92)	4(7.69)	1(1.92)	6(11.54)
χ^2 值				0.778
P 值				0.378

3 讨论

目前,CHF 的治疗以强心、利尿、扩血管为主。传统正性肌力药虽可对心肌产生正性应力作用,增加心肌收缩力和心搏量,进而升高收缩压,增加心排量,但可能因心肌耗氧增加、细胞内钙离子超载等阻滞线粒体内氧化磷酸化过程,造成心肌细胞电生理异常及损伤,引起恶性心律失常,不利于患者远期预后^[9]。

左西孟旦是一种新型的钙离子增敏剂,不仅可通过与 TnC 氨基酸末端结合以稳定心肌纤维蛋白空间构型,发挥强心作用,还可激活三磷酸腺苷(ATP)敏感性钾离子通道,发挥强力扩血管作用,从而扩张外周静脉、降低心脏前负荷^[10];另外,左西孟旦不会缩短心肌舒张时间或增加舒张期压力,不增加心肌耗氧,诱发心律失常风险较低,具有心脏保护作用^[11]。临床研究^[12]证实,予以左西孟旦静脉输注能够增加心输血量,改善患者心功能。目前,左西孟旦主要用于心肌梗死后心衰^[13]、心脏外科手术后低心排^[14]及扩张型心肌病^[15]等治疗中,关于其在 CHF 中的治疗作用尚未见报道。本研究发现左西孟旦治疗 CHF 疗效显著,能够改善患者心功能。

ST2 作为 IL-1 受体家族的重要成员,包括可溶性 sST2 与跨膜受体(ST2I)两种存在形式;其中 ST2I 通过和 IL-33 发生结合可对心肌产生保护效应,而 sST2 表达上调会对这种结合过程产生抑制作用,导致心肌重塑的发生,诱发或加重心衰^[16-17]。和肽素作为血管加压素的前体物质,有着调节中枢神经系统的生物学作用,能够反映 RRAS 激活水平,是有预后价值的生物因子。且和肽素水平与心力衰竭患者病情程度相关^[18]。NT-proBNP 作为心功能评估的常见神经内分泌因子,其表达量随着心衰加重而升高,能够反映心衰病情。本研究中,与对照组进行比较,观察组 NT-proBNP、和肽素和 sST2 下降显著,进一步证实了左西孟旦治疗 CHF 的疗效。

在 CHF 心室重塑病理过程中,炎症反应发挥着

极为关键的作用,炎症细胞因子分泌越多,心功能降低越严重^[19]。TNF- α 作为典型的炎症因子,在心肌坏死、心肌重塑、心力衰竭等过程中发挥着重要作用^[20]。IL-6 会随着心功能不全的加重而出现表达上调,可用于心衰病情的监测^[21]。hs-CRP 是临床常用的炎症指标,其表达水平与 CHF 患者心功能密切相关^[22]。左西孟旦能够通过激活 ERK 信号通路,而减轻大鼠心肺复苏后血清 TNF- α 等炎症因子表达^[23]。本研究通过检测患者 hs-CRP、IL-6 和 TNF- α 水平发现,左西孟旦能够降低 CHF 患者炎症反应。本研究还发现,两组不良反应发生率无统计学差异,说明左西孟旦治疗 CHF 的安全性较高。但本研究样本量较小,随访时间较短,仍需进一步扩大样本量、延长随访时间来进一步验证左西孟旦治疗心衰的疗效和安全性。

综上,左西孟旦治疗 CHF 可有效提高患者心功能,下调 NT-proBNP、和肽素、sST2 和炎症因子水平,且安全性良好。

参考文献

- [1] Bories MC, Bialobroda J, Bichara E, et al. Congestive heart failure in adults[J]. La Revue du Praticien, 2021, 71(1): 3-10.
- [2] Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression[J]. Journal of Veterinary Internal Medicine, 2019, 33(2): 363-382.
- [3] 田瑞兆,张春林,杨鹏,等. 沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔对冠心病慢性心力衰竭患者心功能及血清 sST2, AngII, IGFBP7 水平的影响[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(1): 59-62.
- [4] Papp Z, Agostoni P, Alvarez J, et al. Levosimendan efficacy and safety: 20 years of SIMDAX in clinical use[J]. Cardiac Failure Review, 2020, 6: e19.
- [5] 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]. European Journal of Heart Failure, 2018, 20(7): 1128-1136.
- [6] Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: A position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. European Journal of Heart Failure, 2018, 20(11): 1505-1535.
- [7] 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.
- [8] 张玉卓,林燕仔,杨珊珊. 米力农治疗慢性充血性心力衰竭的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(20): 3201-3204.
- [9] 张师义,范倩. 小剂量多巴胺+重组人脑利钠肽治疗急性前壁心肌梗死合并心衰的临床观察[J]. 中国急救医学, 2018, 38(1): 29-31.
- [10] Kolseth SM, Rolim NPL, Salvesen, et al. Levosimendan improves contractility *in vivo* and *in vitro* in a rodent model of post-myocardial infarction heart failure[J]. Acta Physiologica, 2014, 210(4): 865-874.
- [11] Hillestad V, Kramer F, Golz S, et al. Long-term levosimendan treatment improves systolic function and myocardial relaxation in mice with cardiomyocyte-specific disruption of the Serca2 gene[J]. Journal of Applied Physiology, 2013, 115(10): 1572-1580.
- [12] 韦斌,张朝勇,邓燕,等. 间断重复应用左西孟旦治疗肺动脉高压右心衰竭的临床观察[J]. 中国药房, 2022, 33(14): 1754-1758.
- [13] 赵琳,马玉茹,马芸芸. PCI 后心力衰竭患者左西孟旦治疗的临床疗效和潜在机制探讨[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(11): 1048-1051.
- [14] 杨宗达,简劲峰,叶华安,等. 左西孟旦在心功能低下患者冠状动脉旁路移植术后的作用研究[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(9): 801-804.
- [15] 袁小娟,王文艳,伍鑫,等. 间断重复静脉应用左西孟旦治疗老年扩张型心肌病患者的有效性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(8): 819-822.
- [16] Jirak P, Fejzic D, Paar V, et al. Influences of Ivabradine treatment on serum levels of cardiac biomarkers sST2, GDF-15, suPAR and H-FABP in patients with chronic heart failure[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2017, 39(7): 1189-1196.
- [17] 杨萍,刘培晶,丁澍,等. Hs-cTnT、sST2 联合 BNP 评估射血分数降低的慢性心力衰竭的临床意义[J]. 江苏大学学报(医学版), 2019, 29(5): 414-418.
- [18] Niemczyk S, Niemczyk L, Żmudzki W, et al. Copeptin blood content as a diagnostic marker of chronic kidney disease[J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2018, 1096: 83-91.
- [19] 陈纪焯,马度芳,王永成,等. 免疫炎症反应在心力衰竭心肌纤维化中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(20): 2534-2539.
- [20] 蔡婕,韦伟,张郁青. 老年慢性心力衰竭病人血清和肽素水平与炎症因子和心室重构的相关性[J]. 实用老年医学, 2021, 35(7): 701-704.
- [21] 谢学建,谢晓莉,殷忠,等. 心力衰竭患者血清中内源性 Apela, NT-proBNP, IL-6 水平与心室重塑, 心脏储备功能的相关性[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(13): 2514-2518.
- [22] 路铁晴,段雯婷. 血清 IL-1, IL-6, CA125, BNP 及 hsCRP 水平用于评估慢性心力衰竭的临床价值[J]. 贵阳医学院学报, 2021, 46(1): 115-119.
- [23] 赵立,田磊,王世伟,等. 左西孟旦改善大鼠心肺复苏后急性肾损伤的机制研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(1): 55-60.

(收稿日期:2022-09-28

修回日期:2022-10-21)