

# 左西孟旦在心血管疾病的研究进展

王学文<sup>1\*</sup>, 闫素华<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究生部, 山东 济南

<sup>2</sup>山东第一医科大学第一附属医院心血管内科, 山东 济南

收稿日期: 2024年2月19日; 录用日期: 2024年3月12日; 发布日期: 2024年3月20日

## 摘要

左西孟旦(Levosimendan, LS)作为一种新型钙增敏剂,其增加心肌收缩力、扩张外周血管和冠状动脉的同时,还具有肝脏、肾脏、肺等器官保护作用。动物实验中发现,LS还具有抗炎、抗氧化、抗血栓形成和前纤维蛋白溶解作用。LS的作用特点是增强心肌收缩力的同时不增加心肌耗氧,不会对舒张功能产生影响,因此适用于需要增加心肌收缩力的急性失代偿性心力衰竭(Acute Decompensated Heart Failure, ADHF)患者的短期治疗。此外,在心源性休克、感染性休克、肺心病、扩张型心肌病(Dilated Cardiomyopathy, DCM)的治疗中以及外科围手术期联合应用LS,患者心功能改善更加明显,且安全性较好。

## 关键词

左西孟旦, 心血管疾病, 安全性和有效性

# Research Progress of Levosimendan in Cardiovascular Diseases

Xuewen Wang<sup>1\*</sup>, Suhua Yan<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Department of Graduate Studies, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan Shandong

<sup>2</sup>Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: Feb. 19<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 12<sup>th</sup>, 2024; published: Mar. 20<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Levosimendan (LS), as a new calcium sensitizer, can increase myocardial contractility, dilate pe-

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王学文, 闫素华. 左西孟旦在心血管疾病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 862-869.

DOI: 10.12677/acm.2024.143783

ripheral and coronary arteries, and protect organs such as liver, kidney and lung. Animal experiments have found that LS also has anti-inflammatory, anti-oxidation, anti-thrombosis and profibrinolytic effects. LS is characterized by enhancing myocardial contractility without increasing myocardial oxygen consumption and having no effect on diastolic capacity. It is suitable for the short-term treatment of Acute Decompensated Heart Failure (ADHF) that needs to increase myocardial contractility. In addition, LS can significantly improve cardiac function and relieve clinical symptoms in patients with cardiogenic shock, septic shock, pulmonary heart disease, dilated cardiomyopathy (DCM) and surgical perioperative period.

## Keywords

Levosimendan, Cardiovascular Disease, Efficacy and Safety

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

LS 为钙离子增敏剂, 能抑制钙离子内流, 扩张血管, 发挥正性肌力作用, 减轻心脏负荷, 常被用于治疗心衰[1]。随着研究的深入, LS 的抗炎、抗氧化、抗纤维化、脏器保护以及抗血栓形成等作用逐渐被发现。基于 LS 的作用, 在近几年的临床研究中, LS 已不仅用于 ADHF, 在心源性休克(Cardiogenic Shock, CS)、感染性休克、肺心病以及 DCM 等疾病中, 临床效果显著, 可以使患者的心功能得到明显改善。本文参考了目前关于 LS 的文献, 主要从 LS 的作用、心血管疾病中的应用、安全性和有效性方面进行综述。

## 2. LS 的作用

### 2.1. 正性肌力作用

LS 可直接与肌钙蛋白 C (cTnC) 结合, 增加 cTnC 与钙复合物的构象稳定性, 促进肌球蛋白横桥与肌动蛋白的结合, 增加心肌收缩力, 发挥正性肌力作用[2]。收缩期细胞内  $Ca^{2+}$  水平升高时, 该药与 cTnC 相结合, 舒张期  $Ca^{2+}$  水平降低时, 该药可从 cTnC 分离, 从而起到“选择性收缩期  $Ca^{2+}$  增敏功效”, 故药物在提高心肌收缩力时候, 不会对舒张能力产生影响[3]。不同于其它类似的强心剂, 左西孟旦尽管也可以抑制三型磷酸二酯酶, 但它主要通过钙敏感机制来加强心肌收缩力, 而不是增加心脏的氧耗。

### 2.2. 扩血管作用

左西孟旦激发血管内壁平滑肌中 ATP 敏感钾通道, 增强了钾离子的排出效率, 使细胞膜静息电位的提升而形成了超极化。同时, 伴随着钙离子流入的减缓, 血管平滑肌松弛, 从而起到扩张血管的作用[4]。

### 2.3. 抗炎、抗氧化作用

LS 可通过减少氧化应激产物和炎性因子水平而发挥抗炎作用; 还可抑制诱导型一氧化氮合酶表达, 减少一氧化氮而发挥抗氧化和抗细胞凋亡作用[5]。据报道, 在内毒素和机械通气诱导膈肌损伤的小鼠模型中, 氧化应激和炎症通路的激活参与了其发病机制, LS 可部分降低硝化和氧化应激标志物, 结果显示 LS 组使亚硝基化蛋白浓度降低 10%, 4-羟基壬烯醛蛋白浓度降低 13%, 但使诱导型一氧化氮合酶 mRNA 水平升高 47%。在缺氧后再氧化(H/R)环境中, LS 有可能通过发挥阻断 PTEN 的作用并启动 PI3K/Akt 信

号途径, 推动在 H/R 状况下 H9c2 心肌细胞的繁殖, 减轻细胞的氧化压力和防止细胞死亡[6]。动物实验中, LS 对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 所致大鼠心肌细胞氧化损伤有保护作用, 且浓度越高组保护作用越明显[7]。

## 2.4. 抗纤维化作用

最近的临床研究发现[8], LS 这种药物有助于延缓慢性心力衰竭患者心肌纤维化进展。一项基础研究显示[9], LS 药物显著减少大鼠坏死心肌组织、抑制炎性细胞的浸润并减少胶原蛋白沉积, 降低心梗大鼠心肌组织中 I 型和 III 型胶原的含量, 这些影响很可能是通过 SIRT1/TGF- $\beta$ 1/Smad3 的信号途径来实现。而另一份研究[10]提出, LS 可以促进缺氧再氧化(H/R)作用下 H9C2 心肌细胞的生长, 同时抑制这些细胞的死亡和纤维化, 这种作用可能是由于它能够提高 EGOT 表达以及降低 miR-641 的表达。

## 2.5. 脏器保护作用

基础和临床研究证据显示, LS 可以保护心脏、肝脏、肾脏等脏器的功能。在心脏保护方面, LS 可以改善心室重构, 减弱利钠肽的进一步升高, 降低了大鼠死亡风险, 这种心脏保护作用可能得益于降低心肌细胞凋亡, 减弱心肌钙调控蛋白失调, 即减少心肌肌浆网 Ca<sup>2+</sup>及心肌肌浆网 Ca<sup>2+</sup>-ATPase/钠-钙交换比率, 减缓了心肌衰老。张宏等[11]在 LS 联合布美他尼治疗急性左心衰竭患者的研究中发现, LS 可有效改善血管内皮功能和心功能, 且不会增加不良反应发生率。LS 对其他脏器同样具有保护作用, 减缓了脏器损伤程度。一项基础研究中, LS 显著降低内毒素刺激后大鼠血清中的白细胞介素水平, 增强其血液的凝集功能, 并表现出对抗炎症的作用, 同时对大鼠的肺、肝、肾等重要器官损伤有所缓解[12]。在另一项糖尿病肾病小鼠模型的研究中[13], LS 组相比对照组, 能增加血浆过氧化氢酶的活性并降低丙二醛(MDA)及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )的含量, 说明 LS 在抗炎抗氧化的同时, 对肾脏有保护作用。Erbüyük [14]在观察 LS 对脓毒症早期致急性肺损伤的影响的研究中发现, LS 治疗对减轻或减少肺细胞凋亡和炎症有显著作用, 比多巴酚丁胺组更有效果。

## 2.6. 抗血栓形成和前纤维蛋白溶解作用

LS 的抗血栓形成和前纤维蛋白溶解作用是近些年的新发现。Krychtiuk [15]证实了在急性心肌梗死所致心力衰竭中, 白介素-1 $\beta$  参与诱导人类心肌细胞和人类心脏微血管内皮细胞炎症因子 IL-6 和 IL-8 的表达, 同时还有内皮细胞黏附分子的表达, LS 对其产生的抗炎作用减少了血小板黏附作用。随后其通过使用 LS, 发现 LS 能够抵消 IL-1 $\beta$  和凝血酶诱导的 TFmRNA 和 PAI-1mRNA 的转录以及减弱内皮细胞黏附分子的表达, 从而发挥出抗血栓形成和前纤维蛋白溶解作用。国外的一项研究[16], 对 12 名健康者进行了血液样本的采集, 分别加入 3 种浓度(10, 25, 45 ng/mL)的 LS, 经观察发现无论哪种浓度的 LS 均能够抑制血小板聚集反应, 且 LS 的浓度越高抑制血小板聚集的作用越强, 由此说明 LS 抗血小板聚集能力与其用量成正相关。LS 之所以能发挥抑制血小板聚集作用, 可能的机制为其代谢产物影响环磷酸腺苷代谢, 使其水平上升, 而环磷酸腺苷是抑制血小板聚集的重要介质之一, 水平高时影响血小板的功能[17]。

## 3. LS 在心血管疾病的临床应用

### 3.1. ADHF

心衰是大多数心血管疾病最终的结局, 在 ADHF 中 15%~20% 为新发心衰[18], 大部分是原有慢性心衰迅速恶化, 患者常表现为不同程度呼吸困难或者体循环淤血, 严重时可危及生命。ADHF 患者使用 LS, 可明显增加心输出量和每搏量, 降低肺动脉楔压、全身血管阻力和肺血管阻力。许多临床研究证实, 在常规心衰治疗基础上加用 LS 后疗效优于未应用 LS 的对照组。朱艳卫评价 LS 治疗 ADHF 的临床疗效的研究中, 观察组在常规治疗的基础上加用 LS, 用药后两组 NT-proBNP、每搏输出量、左室射血分数、6 分

钟步行距离等指标较治疗前均有改善[19]。张鹏对重度 ADHF 患者给予 LS、人脑利钠肽联合治疗的应用效果的研究, 参照组同时给予 LS 单独治疗, 联合组给予 LS、人脑利钠肽联合治疗, 结果 LS 加入人脑利钠肽联合治疗的疗效突出, 能够改善患者心功能各指标, 增加心脏功能, 降低 BNP 水平, 缓解患者临床症状, 加快康复疗程[20]。由此可见, LS 在 ADHF 患者中治疗效果较为显著, 可有效增强患者心功能, 值得应用。

### 3.2. 心源性休克

LS 具有的扩血管作用使血压下降, 因此许多研究在评价 LS 治疗安全性时, 都将出现心源性休克患者排除在外, LS 在该领域的研究和应用受到极大限制。现有数据提示心梗后的 CS 患者对 LS 耐受性良好, 且其应用后患者血流动力学改善明显, 与主动脉球囊反搏疗效相当[21]。在对急性心梗并发 CS 的病人进行医治时, 加用 LS 作为辅助疗法相比传统治疗方案能够增强效果, 改善血流动力学。一项研究对急性心梗合并 CS 患者经皮冠状动脉介入治疗术后的疗效及预后进行了观测, 对照组在常规治疗基础上以 2.5~10.0  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  速度泵入多巴酚丁胺, 观察组在对照组基础上加用 LS 以 0.1~0.2  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  速度泵入。研究发现, LS 有助于维持手术后病人的血流稳定, 改善心室功能和组织的血液供应, 并且具有较好的安全性[22]。然而, 该药物并没有显著提升病人的存活率。另外, 周宏伟等人的研究探讨了新活素与左西孟旦联合应用对急性心梗并发 CS 的病人的临床治疗效果, 发现该联合疗法对心功能的改善具有明显成效。尽管如此, 关于左西孟旦用药的最佳时机, 目前学界尚存分歧。周宏伟等的研究[23], 探讨新活素联合 LS 治疗对急性心梗合并 CS 患者的临床疗效, 结果新活素联合 LS 治疗急性心梗合并 CS 疗效显著, 可明显改善患者的心功能。但目前对 LS 治疗 CS 患者的使用时间仍有争议。一项前瞻性研究对比早期和晚期使用 LS 进行强心治疗的疗效, 研究显示早期给予 LS 并未改善患者短期或长期生存率, 而晚期给予 LS 治疗则明显提高了患者的心脏指数, 期间无血流动力学恶化, 但仍未提高患者生存率[24]。而对于爆发性心肌炎、应激性心肌病和心脏骤停后心肌病等所致的 CS, LS 治疗也可有效改善心功能和预后[25], 但目前仍缺乏相关前瞻性临床研究证实。

### 3.3. 感染性休克

感染性休克亦称脓毒性休克, 是指由微生物及其毒素等产物所引起的脓毒症综合征伴休克。病原体以及其相关分泌的毒素和细胞壁组分, 进入血流系统后, 触发宿主身体内多种细胞与体液的反应, 导致大量细胞因子和自体介质的释放, 这些因素作用于人体各系统与器官, 妨碍正常血供, 导致组织缺氧和代谢失调, 严重时还会引起多器官功能衰竭。在感染性休克的常见并发症中, 心衰尤为常见, 一旦患者的心功能受损, 将会加剧循环系统障碍和组织灌注不足的情况。因此, 改善感染性休克患者的心功能成为重要的治疗原则。传统的儿茶酚胺类药物, 如多巴酚丁胺, 增强心脏收缩功能方面效果突出, 但其可引起心率增快, 增加心肌耗氧, 还容易诱发快速型心律失常。LS 是一种钙离子增敏剂, 不激动  $\beta_1$  受体, 增强心肌收缩力的同时不增加心肌氧耗, 在感染性休克合并心功能不全的治疗中具有积极作用[26]。左凌云等[27]根据是否使用 LS, 将患者分为对照组和用药组, 探讨 LS 对感染性休克合并心功能不全患者的心功能、炎症指标、血流动力学、脏器功能及预后的影响, 研究发现感染性休克并心功能不全患者在常规治疗基础上加用 LS 有利于改善心功能, 但在改善炎症反应、血流动力学和器官功能, 以及降低病死率方面, 尚未观察到显著优势。于巍巍等[28]分析了 138 例染性休克患者, 对照组给予短程脉冲式高容量血液滤过治疗, 联合组在对照组基础上加用 LS 治疗, 比较发现应用 LS 联合短程脉冲式高容量血液滤过治疗 ICU 感染性休克患者效果显著, 明显改善患者的血流动力学指标和氧合指标, 值得推广。

### 3.4. 肺心病

肺心病是因支气管、肺动脉或组织的血管出现问题, 使得肺循环阻力加大, 进而使肺动脉长期处于

高压状态而引发的一种心脏病, 严重时可能会并发心力衰竭, 多以右心衰为主。肺心病患者发展为心衰时, 常规的强心、扩血管、利尿等治疗效果往往难以达到理想的效果, 联用 LS 可以在改善患者症状的同时, 改善心功能和血气指标[29]。杨立慧的研究[30]发现, LS 与托伐普坦联用可改善患者心肺功能, 纠正水电解质失衡症状, 安全性高。戚刚强对比了米力农治疗和 LS 在肺心病患者的疗效, LS 组的患者在治疗后 1 天及 5 天后血 BNP 分别下降 300 pg/mL 和 380 pg/mL, 而米力农组为 269 pg/mL 和 326 pg/mL。LS 组显效 21 例(67.7%), 有效 8 例(25.8%), 无效 2 例(6.5%), 总有效率 93.5%; 米力农组显效 17 例(54.8%), 有效 9 例(29.1%), 无效 5 例(16.1%), 总有效率 83.9%; 对比两药效果, LS 明显优于米力农[31]。

### 3.5. DCM

DCM 患者主要的特异性临床症状为心室腔扩大、心肌收缩力的降低, 同时部分患者还会出现一系列的并发症, 包含 ADHF、室性和室上性心律失常发作、栓塞事件发生和心源性猝死等[32]。目前尚无针对 DCM 的特效药, ACEI/ARB、利尿剂、醛固酮受体拮抗剂、多巴酚丁胺、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)、血管扩张剂等是临床上常用的药物; 而对于症状严重、药物治疗不佳的患者, 心脏再同步化治疗、植入式心脏除颤器治疗、左心室辅助装置治疗、心脏移植是常用的非药物治疗方式。研究发现, Lamin A/C 核纤层蛋白(LMNA)基因突变是确定的 DCM 的致病因素, LS 在提升 LMNA 基因活性的同时促进 SCN5A 基因的表达量增加, 这一过程可能是治疗 DCM 的潜在作用机制之一[33] [34] [35]。针对 LS 对 DCM 的疗效研究, 胡乐义等[32]纳入 100 例 DCM 合并心衰患者, 对照组常规药物治疗, 观察组联合应用 LS, 两组治疗后比较, 观察组患者 LVEF、NT-proBNP 水平变化幅度均优于对照组, 两组间的差异存在统计学价值(均  $P < 0.05$ )。此外, 在治疗患有急性心力衰竭的老年 DCM 患者时, LS 能够有效降低 IgG 水平, 从而提升患者的免疫功能[36]。而何浪等[37]对 32 例 DCM 合并不同程度肾功能不全患者分组研究后发现, LS 治疗组除血流动力学及心功能改善外, 肾功能也得到改善; 而且治疗后两组血压、心率及不良反应发生率均无统计学差异, 提示 LS 治疗老年 DCM 合并肾功能不全患者也是安全有效的。

### 3.6. 外科围手术期

外科手术患者常合并心衰, 如何安全度过围手术期, 减少心衰发作成为临床重点关注的问题。LS 作为一种新型有效的治疗心衰的药物, 在心脏外科手术中已有不少的临床应用研究, 其在提高围手术期的安全性, 改善患者临床预后方面的作用已得到证实。李维[38]用循证医学方法系统评价左孟西旦对心脏手术患者围术期心指数影响的研究, 纳入 7 个研究共计 548 例患者, Meta 分析结果显示 LS 组术前心指数与安慰剂组相比无统计学差异, 但术后 0 小时及入 ICU 后 2, 6, 12, 24 小时心指数显著高于安慰剂组。李政等[39]对 60 例需体外循环下行二尖瓣替换术的风湿性心脏病的研究, 治疗组应用 LS, 对照组用等量生理盐水, 结果显示在体外循环心脏手术中应用 LEV 注射液对心肌缺血再灌注损伤有一定的保护作用。非心脏外科手术中应用 LS, 患者心脏指数和容积指数以及血液动力学指标也有很好的改善作用[40] [41]。

## 4. LS 的有效性安全性

在临床治疗中, LS 药物不良反应比较少见, 偶尔有患者感受到眩晕及头痛等不良作用, 大多数患者于停药后均可自行缓解。LS 具有强力的抗血管作用, 可增加心肌收缩力, 但其对心率、心肌耗氧等无显著影响, 多项随机对照研究证实了该药物的有效性和安全性。鞠静[42]研究了 68 例老年重症心衰患者, 利用随机数表法分为对照组(采取硝普钠单一治疗)与研究组(采取多巴胺、LS、硝普钠联合治疗), 比较两组临床疗效及用药安全性。结果显示, 研究组治疗总有效率(91.18%)明显高于对照组(70.59%), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 研究组心功能指标和血清血浆标志物水平均优于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。庞轩[43]观察了重组人脑利钠肽

联合 LS 治疗老年 ADHF 的疗效及安全性, 对照组给予 LS 治疗, 观察组给予重组人脑利钠肽联合 LS 治疗, 结果治疗后对照组患者的 BNP、肺毛细血管楔压(PCWP)和平均肺动脉压(MPAP)低于治疗前; 心输出量(CO)高于治疗前, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组患者的左室射血分数和 CO 高于治疗前且高于对照组, 左心室舒张末期内径、BNP、PCWP 和 MPAP 均低于治疗前且低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组患者的心率减慢时间、咳嗽改善时间及水肿消退时间均短于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。LS 的有效性和安全性不仅局限在心衰患者的治疗中, 应用在其他心血管疾病中时同样被证实有效且安全。郭红雨[44]对 110 例急性心肌梗死并发泵衰竭的患者进行随机对照研究, 分析 LS 疗效及安全性, 研究结果表明 LS 治疗急性心肌梗死并发泵衰竭的疗效确切, 具有显著改善心功能及生存质量、降低再住院率等优点, 且未增加不良反应发生率。在 DCM 治疗中, LS 可提高用药患者的左室射血分数, 降低体内 IgG 含量, 改善机体免疫功能, 提高肾小球滤过率, 改善肾功能[36] [37]。另外, LS 在 CS、肺心病等疾病以及外科围手术期也使得患者获益。

## 5. 总结

综上所述, LS 可以增加心肌收缩力, 扩张外周血管和冠状动脉, 保护脏器功能, 还具有抗炎、抗氧化、抗血栓形成和纤维蛋白溶解作用。因其增加心肌收缩力的同时并未增加心肌耗氧量, 常被用于心衰的治疗中, 效果显著。此外, 在 CS、感染性休克、肺心病、DCM 以及外科围手术期中联合应用 LS, 患者心功能改善更加明显, 且安全性较好, 值得推广。

## 参考文献

- [1] 朱子雄, 李学文. 左西孟旦治疗心力衰竭研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(5): 863-865.
- [2] Varshney, A. and Agarwal, N. (2022) Incidence of Arrhythmias in COVID-19 Patients with Double Mutant Strain of SARS-CoV-2 Virus: A Tertiary Care Experience. *Global Cardiology Science and Practice*, 2022, E202216. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2022.16>
- [3] Wanderer, S., Mrosek, J., Gessler, F., et al. (2018) Levosimendan Reduces Prostaglandin F2a-Dependent Vasoconstriction in Physiological Vessels and after Experimentally Induced Subarachnoid Hemorrhage. *Current Neurovascular Research*, 15, 72-80. <https://doi.org/10.2174/1567202615666180328121025>
- [4] 陈元椿, 左西孟旦、米力农对 AHF 患者的疗效及对血清 NT-ProBNP、NE 和 ET-1 水平的影响分析[J]. 心血管康复医学杂志, 2018, 27(3): 313-317.
- [5] 崔雪萍, 邹应梅. 左西孟旦在呼吸系统疾病中的研究进展[J]. 中国医药, 2023, 18(7): 1080-1084.
- [6] 李晓玲, 王丹, 肖扬, 等. LS 对缺氧复氧诱导的 H9C2 细胞凋亡、PTEN 和 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(11): 942-948.
- [7] 刘永利. 左西孟旦对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 所致大鼠心肌细胞氧化损伤的保护作用[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2014.
- [8] 李秋霞, 慕春言. 伊伐布雷定联合左西孟旦治疗慢性心力衰竭的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(6): 1630-1634.
- [9] 刘亚丽, 李春彦, 李雅丽, 等. 左西孟旦对大鼠急性心肌梗死后心肌纤维化及心功能的影响[J]. 中国临床解剖学杂志, 2022, 40(1): 49-54.
- [10] 黄泓轲, 罗健玮, 冉华. 左西孟旦通过调控 EGOT/微小 RNA-641 对缺氧/复氧心肌细胞纤维化的影响[J]. 解剖学报, 2022, 53(4): 479-487.
- [11] 张宏, 王连友, 邓应彪, 等. 左西孟旦联合布美他尼治疗急性左心衰竭的效果及对血管内皮功能的影响[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(10): 1783-1787.
- [12] Huang, H.C., Tsai, H.J., Wang, C.C., et al. (2017) Levosimendan Mitigates Coagulopathy and Organ Dysfunction in Rats with Endotoxemia. *Journal of the Chinese Medical Association*, 80, 432-441. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.12.008>
- [13] Abdelrahman, A.M., Al Salam, S., Al Suleimani, Y., Ashique, M., Manoj, P. and Ali, B.H. (2020) Effect of Levosi-

- mendan, an Inodilator, on Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy in Rats. *European Journal of Pharmacology*, **873**, Article ID: 172960. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.172960>
- [14] Erbüyün, K., Vatanserver, S., *et al.* (2009) Effects of Levosi-Mendan and Dobutamine on Experimental Acute Lung Injury in Rats. *Acta Histochemica*, **111**, 404-414. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2008.09.010>
- [15] Krychtiuk, K.A., Kaun, C., Hohensinner, P.J., *et al.* (2017) Anti-Thrombotic and Pro-Fibrinolytic Effects of Levosimendan in Human Endothelial Cells *in Vitro*. *Vascular Pharmacology*, **90**, F44-F50. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.02.003>
- [16] Kaptan, K., Erinc, K., Ifran, A., *et al.* (2008) Levosimendan Has an Inhibitory Effect on Platelet Function. *American Journal of Hematology*, **83**, 46-49. <https://doi.org/10.1002/ajh.20999>
- [17] Noé, L., Peeters, K., Izzi, B., *et al.* (2010) Regulators of Platelet CAMP Levels: Clinical and Therapeutic Implications. *Current Medicinal Chemistry*, **17**, 2897-2905. <https://doi.org/10.2174/092986710792065018>
- [18] 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.
- [19] 朱艳卫, 赵国安. 左西孟旦对急性失代偿性心衰的疗效观察[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2018, 36(1): 53-55.
- [20] 张鹏. LS 与人脑利钠肽在重度心衰患者中的治疗效果观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(54): 10625-10626.
- [21] 陈永清, 蔡晓庆, 胡威, 等. 左西孟旦治疗心血管危重症的临床研究进展[J]. 心脏杂志, 2018, 30(1): 113-116.
- [22] 张笑笑, 赵冰, 翟晋慧, 等. 左西孟旦对急性心肌梗死合并心源性休克患者 PCI 术后的疗效评价[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15(3): 311-315.
- [23] 周宏伟, 罗秀英. 新活素联合左西孟旦治疗急性心肌梗死合并心源性休克的临床疗效研究[J]. 保健医学研究与实践, 2022, 19(2): 9-14.
- [24] Omerovic, E., Ramunddal, T., Albertsson, P., *et al.* (2010) Levosimendan neither Improves nor Worsens Mortality in Patients with Cardio-Genic Shock Due to ST-Elevation Myocardial Infarction. *Vascular Health and Risk Management*, **6**, 657-663. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S8856>
- [25] Braun, J.P., Schneider, M., Dohmen, P., *et al.* (2004) Successful Treatment of Dilative Cardiomyopathy in a 12-Year-Old Girl Using the Calcium Sensitizer Levosimendan after Weaning from Mechanical Biventricular Assist Support. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **18**, 772-774. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2004.08.020>
- [26] Morelli, A., Teboul, J.L., Maggiore, S.M., *et al.* (2006) Effects of Levosimendan on Right Ventricular after Load in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot Study. *Critical Care Medicine*, **34**, 2287-2293. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000230244.17174.4F>
- [27] 左凌云, 裴飞, 李晓云, 等. 左西孟旦对感染性休克合并心功能不全患者心功能及预后的影响[J]. 热带医学杂志, 2023, 23(4): 528-533.
- [28] 于巍巍, 何震. 左西孟旦联合短程脉冲式大容量血液滤过对 ICU 感染性休克患者血流动力学及氧合指标的影响[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(9): 1515-1517.
- [29] 刘艳芬, 刘亚北. 左西孟旦治疗联合酚妥拉明治疗肺心病引起右心衰竭的临床分析[J]. 临床研究, 2023, 31(12): 85-88.
- [30] 杨立慧. 左西孟旦与托伐普坦联合治疗肺源性心脏病并难治性心力衰竭的疗效[J]. 慢性病学杂志, 2023, 24(7): 1048-1050.
- [31] 戚刚强, 傅恩清, 臧宇. 左西孟旦治疗慢性肺心病右心功能衰竭的疗效分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2019, 12(3): 330-332.
- [32] 胡乐义, 周姝, 程景林. 左西孟旦治疗扩张型心肌病患者的短期疗效分析和安全性观察[J]. 实用检验医师杂志, 2022, 14(4): 394-398.
- [33] Kayvanpour, E., Sedaghat-Hamedani, F., Amr, A., *et al.* (2017) Genotype-Phenotype Associations in Dilated Cardiomyopathy: Meta-Analysis on More than 8000 Individuals. *Clinical Research in Cardiology*, **106**, 127-139. <https://doi.org/10.1007/s00392-016-1033-6>
- [34] Motegi, S., Uchiyama, A., Yamada, K., *et al.* (2016) Increased Susceptibility to Oxidative Stress- and Ultraviolet A-Induced Apoptosis in Fibroblasts in Atypical Progeroid Syndrome/Atypical Werner Syndrome with LMNA Mutation. *Experimental Dermatology*, **25**, 20-27. <https://doi.org/10.1111/exd.13086>
- [35] 袁文金, 李文峰, 罗刚, 等. 左西孟旦对扩张型心肌病的作用及机制[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(1): 175-177.
- [36] 肖大宴. 左西孟旦治疗老年扩张型心肌病急性心力衰竭的疗效及对免疫功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(16): 3873-3875.
- [37] 何浪, 陈志平, 陈宇宁, 等. 左西孟旦治疗老年扩张型心肌病合并肾功能不全患者的疗效和安全性分析[J]. 浙江

- 医学, 2019, 41(4): 359-361.
- [38] 李维, 夏中元, 孟庆涛, 等. 左西孟旦对心脏手术患者围术期心指数影响的 Meta 分析[J]. 武汉大学学报(医学版), 2017, 38(5): 856-860.
- [39] 李政, 葛圣林, 张成鑫. 左西孟旦在体外循环心脏手术中的心肌保护作用[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(6): 698-700.
- [40] Ponschab, M., Hochmair, N., Ghazwinian, N., *et al.* (2008) Levosimendan Infusion Improves Haemodynamics in Elderly Heart Failure Patients Undergoing Urgent Hip Fracture Repair. *European Journal of Anaesthesiology*, **25**, 627-633. <https://doi.org/10.1017/S0265021508004080>
- [41] Katsaragaki, S., Kapralou, A., Drimousis, P., *et al.* (2009) Prophylactic Preoperative Levosimendan Administration in Heart Failure Patients Undergoing Elective Non-Cardiac Surgery: A Preliminary Report. *Hellenic Journal of Cardiology*, **50**, 185-192.
- [42] 鞠静, 王志勇. 多巴胺联合左西孟旦、硝普钠治疗老年重症心衰患者的疗效及安全性分析[J]. 系统医学, 2023, 8(1): 138-141.
- [43] 庞轩, 储红梅. 重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗老年失代偿性心力衰竭的疗效及安全性[J]. 国际老年医学杂志, 2022, 43(3): 330-333.
- [44] 郭红雨. 左西孟旦治疗急性心肌梗死并发泵衰竭的疗效及安全性分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(22): 2653-2654.