

• 临床论著 •

应用血 cTnT、IGF-1、NT-proBNP 水平综合评价左西孟旦治疗慢性心力衰竭的疗效

刘聪聪 邢艳秋 张会珍 章萌 张琼

【摘要】 目的 应用血肌钙蛋白T (cTnT)、类胰岛素生长因子1 (IGF-1)、氨末端脑利钠肽前体 (NT-proBNP) 水平的变化, 评价左西孟旦治疗慢性心力衰竭临床疗效及其安全性。**方法** 采用随机、平行、阳性对照临床研究。选择心功能III~IV级、LVEF<40%的住院患者80例, 其中40例给予常规抗心衰治疗; 试验组40例在常规治疗基础上加用左西孟旦; 两组分别于治疗前及治疗72 h后监测患者的生命体征, 呼吸困难程度及全身临床状况, 检测IGF-1、cTnT、NT-proBNP值, 并观察血流动力学指标的变化。**结果** 2例在试验开始前退出, 4例在治疗后失访, 共74例纳入结果分析, 其中试验组36例, 对照组38例。试验组临床有效率为83.3% (30/36), 对照组临床有效率为55.3% (21/38), 两组比较差异有统计学意义 ($P=0.027$)。治疗72 h后试验组与对照组IGF-1上升均值分别为44.6 ng/ml和6.8 ng/ml ($P=0.018$), cTnT下降均值分别为40.3 pg/ml和11.3 pg/ml ($P=0.015$), NT-ProBNP下降均值分别为2 958 pg/ml和1 936 pg/ml ($P>0.05$)。治疗72 h后试验组与对照组SBP下降均值分别为16.15 mmHg和6.14 mmHg ($P=0.044$), DBP下降均值分别为20.62 mmHg和10.75 mmHg ($P=0.015$), HR下降均值分别为6.65次/min和2.82次/min ($P>0.05$)。试验组与对照组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 血cTnT、IGF-1能够准确评价左西孟旦治疗慢性充血性心力衰竭疗效, 其敏感性优于NT-proBNP。

【关键词】 心力衰竭; 左西孟旦; 肌钙蛋白T; 胰岛素样生长因子 I; 利钠肽, 脑; 治疗结果

Evaluation of the efficacy of levosimendan in treating chronic heart failure by detecting blood cTnT, IGF-1 and NT-proBNP Liu Congcong*, Xing Yanqiu, Zhang Huiqin, Zhang Meng, Zhang Qiong. *Institute of Basic Medicine, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China
Corresponding author: Xing Yanqiu, Email: xingyanqiu@sina.com

【Abstract】 Objective To assess the efficacy of levosimendan compared with conventional treatment heart failure drugs in chronic heart failure. **Methods** 80 patients were arranged into this randomized, parallel-group and positive study to receive either levosimendan or conventional treatment for heart failure. 40 were assigned to levosimendan and the other 40 were to conventional treatment group. These two group patients were both monitored vital sign, degree of dyspnea and overall clinical status, level of IGF-1, cTnT, NT-proBNP and hemodynamic index variables before and 72 hours after treatment. **Results** 74 patients were included in the results of the analysis. Among of them, 36 were levosimendan group, 38 were control group. The clinical efficacy rate was 83.3%(30/36) in levosimendan group and 55.3%(21/38) in control group ($P=0.027$). 72 hours after treatment, insulin-like

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.06.014

作者单位: 250062 济南, 山东省医学科学院基础医学研究所 (刘聪聪、张琼); 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院 (刘聪聪、张琼); 山东大学齐鲁医院干部保健科 (邢艳秋); 济南医院内一科 (张会珍); 聊城市人民医院心内科 (章萌)

通讯作者: 邢艳秋, Email: xingyanqiu@sina.com

growth factors(IGF-1) was increased by 44.6 ng/ml in levosimendan group, 6.8 ng/ml in control group($P=0.018$). Cardiac troponin T(cTnT) was decreased by 40.3 pg/ml in levosimendan group, compared with 11.3 pg/ml in control group($P=0.015$). N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) was decreased by 2 958 pg/ml in levosimendan group, compared with 1 936 pg/ml in control group($P>0.05$). Systolic blood pressure(SBP) was decreased by 16.15 mmHg in levosimendan group and 6.14 mmHg in control group($P=0.044$). DBP was decreased by 20.62 mmHg in levosimendan group and 10.75 mmHg in the other respectively($P=0.015$). Heart rate was reduced by 6.65 beats/min in levosimendan group and 2.82 beats/min in the other($P>0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reaction between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Blood cTnT, IGF-1 can accurately evaluate levosimendan efficacy of the treatment of chronic congestive heart failure, which is more sensitive than NT-proBNP.

【Key words】 Heart failure; Levosimendan; Troponin T; Insulin-like growth factor I; Natriuretic peptide, brain; Treatment outcome

随着老龄化社会的到来,心力衰竭的发病率明显增高。慢性心力衰竭往往因心脏排血量下降诱发重要脏器灌注不足而造成休克、心脏骤停,甚至死亡等严重并发症,其死亡率高达40%~60%,5年存活率不足50%^[1]。目前评价心功能的客观指标有心脏彩超、血液标记物等指标,血液标记物因其易于检测且短时间内可有明显变化而在临床常用来评价药物疗效。临床较为常用的标记物主要是氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP),但由于其受心房、心室大小、年龄、体重指数、肾功能等因素影响,尤其房颤患者易呈现假阳性。肌钙蛋白T(cTnT)、类胰岛素生长因子1(IGF-1)是最新评价心力衰竭的指标,但是在临床上应用还不广泛,将NT-proBNP、IGF-1、cTnT三者联合评价心力衰竭药物治疗效果尚少有报道,而如何快速有效评价正是我们需要面对的问题。

目前,药物治疗仍然是心力衰竭的主要治疗手段。改善心功能的药物主要包括正性肌力药物、利尿剂、血管扩张剂、血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂、磷酸二酯酶抑制剂等。传统的正性肌力药物由于增加心肌耗氧、容易导致心律失常等副作用,限制了临床上的应用。磷酸二酯酶抑制剂虽能改善心力衰竭的部分症状但长期观察并不能降低(甚至增加)心力衰竭患者的死亡率^[2],因此临床应用日趋减少。钙离子增敏剂——左西孟旦(Levosimendan)是近年来应用于临床的一类新型正性肌力药物,它增加肌钙蛋白对 Ca^{2+} 的敏感性,开放血管平滑肌上的ATP敏感性 K^+ 通道,因此既有增加心肌收缩力又有扩张血管作用。本研究旨在观察新的血清或血浆生物标记物(IGF-1、cTnT、

NT-proBNP)评价左西孟旦在心力衰竭治疗中的疗效,为心力衰竭药物的临床疗效评价提供新的方法和途径。

资料与方法

一 研究对象

1. 入选标准:(1)存在心功能不全症状或体征,符合纽约心脏病协会心功能III~IV级,年龄在50~91岁之间;(2)采用我院超声心动图检查,证实左心室射血分数(LVEF) $\leq 40\%$;(3)均签署知情同意书。

2. 排除标准:(1)急性心肌梗死或其他原因引起的急性左心力衰竭;(2)患有单纯严重瓣膜狭窄(主动脉瓣、二尖瓣)、肥厚性或限制性心脏病;(3)严重的肝、肾功能衰竭和严重的室性心律失常者;(4)对试验药物过敏或禁忌者;(5)未控制的甲状腺疾病;(6)卧位收缩压 < 90 mmHg或 > 180 mmHg;(7)肝肾功能不全;(8)心源性休克、血容量不足或不能用血管扩张剂;(9)3个月内曾参加其他临床研究者。

3. 对象:2013年4月至2013年12月在山东大学齐鲁医院内科住院治疗的慢性心力衰竭患者80例,均符合2010年发表的“ACC/AHA心力衰竭指南”的心力衰竭诊断及分期方法,其中男48例,女32例;冠心病缺血性心脏病35例,扩张型心肌病20例,瓣膜性心脏病9例,高血压性心脏病6例,其他原因所致心脏病10例。

4. 分组:对照组40例常规给予抗心力衰竭治疗包括给予血管扩张剂、利尿剂、洋地黄制剂、 β 受体阻滞剂、ACEI抑制剂、醛固酮拮抗剂等。

表1 试验组与对照组基本资料比较

组别	例数	男 [例,(%)]	女 [例,(%)]	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	心瓣膜 疾病[例, (%)]	高血压 病[例, (%)]	冠心病 [例,(%)]	扩张型 心肌病 [例,(%)]	其他 [例,(%)]	心脏功能[例,(%)]	
											III级	IV级
试验组	36	24(66.7)	12(33.3)	66.9±11.8	69.2±15.2	5(13.9)	3(8.3)	15(41.7)	7(19.4)	6(16.7)	17(47.2)	19(52.8)
对照组	38	21(55.3)	17(44.7)	59.9±15.8	67.4±11.3	4(10.5)	3(7.9)	17(44.7)	10(26.3)	4(10.6)	23(60.5)	15(39.5)

左西孟旦组40例于上述常规治疗基础上加用左西孟旦(悦文,山东齐鲁制药生产,12.5 mg/支),初始负荷量12 $\mu\text{g}/\text{kg}$,注射时间>10 min,然后以0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$,持续静脉滴注24 h。

二 观察指标

1. 疗效指标:(1)监测各组生命体征,观察呼吸困难症状及肺部啰音、颈静脉怒张、肝肿大、下肢水肿和乏力等体征。比较两组的临床有效率:(显效+有效)/各组的病例总数。治疗72 h后进行疗效判定,显效:症状消失或基本消失,心功能改善程度>2级;有效:症状减轻,心功能改善1级;无效:症状基本与治疗前相同或未达到上述标准,心功能无变化或恶化。(2)治疗前及治疗72 h后血清IGF-1水平测定:清晨空腹抽取肘静脉血3 ml,4 $^{\circ}\text{C}$ 离心3 000 r/min 15 min,分离血清,并置于-80 $^{\circ}\text{C}$ 保存至成批测定。IGF-1测定采用全自动酶联免疫吸附分析系统,试剂盒由上海研辉生物科技有限公司提供,严格按照说明书操作。(3)治疗前及治疗72 h后血清cTnT检测:方法同上。(4)治疗前及治疗72 h后血浆NT-proBNP水平检测方法:清晨空腹抽取肘静脉血3 ml,4 $^{\circ}\text{C}$ 离心3 000 r/min 15 min,分离血浆,肝素抗凝,并置于-20 $^{\circ}\text{C}$ 保存至成批测定。NT-proBNP的测定采用酶联免疫吸附法(ELISA),所用检测仪器为日本BIORAD550型酶标仪,试剂盒为奥地利BIOMEDICA公司生产,并由山东大学齐鲁医院检验专业人员严格按照说明书操作完成。(5)比较各组心力衰竭患者血流动力学指标的变化。

2. 安全性评价:安全性参数包括患者退出试验、不良事件发生率、生命体征、心电图及实验室检查等。实验室检查包括血、尿常规,肝功能,肾功能,血脂,电解质及血糖。

三、统计学分析

应用SPSS 17.0软件进行资料统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用卡方检验。所有的统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、基本资料

共有80例患者入选,2例在试验开始前退出,4例在治疗后失访。共74例纳入结果分析,其中试验组36例,对照组38例,两组在性别、年龄、体重、疾病种类及心功能方面差异均无统计学意义(表1)。试验过程中试验组与对照组各有1例死亡。

二、疗效分析

1. 综合疗效分析:试验组临床有效率为83.3%(30/36),对照组临床有效率为55.3%(21/38),两组比较差异有统计学意义($P = 0.027$)。

2. 两组对IGF-1水平改善的疗效分析:两组患者治疗前、治疗后72 h血清IGF-1水平的变化见表2;试验组与对照组治疗后,IGF-1分别上升了(44.6 ± 29.6)ng/ml和(6.8 ± 5.6)ng/ml(95% CI: 7.0~68.7),两组比较差异有统计学意义($t = 2.486$, $P = 0.018$)。

表2 两组患者治疗前、治疗后72 h血清IGF-1水平的变化
(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后72 h
试验组	36	108.2±85.5	129.8±54.1 ^{ab}
对照组	38	115.3±63.2	122.1±71.3

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$;与对照组相比,^b $P < 0.05$

3. 两组对cTnT水平改善的疗效分析:两组患者治疗前、治疗后72 h血清cTnT水平的变化见表3;试验组与对照组治疗后,cTnT分别下降了(40.3 ± 20.8)pg/ml和(11.3 ± 6.9)pg/ml(95% CI: 5.98~52.05),两组比较差异有统计学意义($t = 2.53$, $P = 0.015$)。

表3 两组患者治疗前、治疗后72 h血清cTnT水平的变化
(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后72 h
试验组	36	96.1±48.9	70.4±45.1 ^{ab}
对照组	38	77.2±58.9	65.9±44.3 ^a

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$;与对照组相比,^b $P < 0.05$

4. 两组对NT-proBNP水平改善的疗效分析:两

表5 两组治疗前后血流动力学变化的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	收缩压(mmHg)		舒张压(mmHg)		心率(次/min)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	117.4±17.9	111.3±20.8	75.1±10.8	64.3±11.3 ^a	76.3±17.2	73.4±15.7 ^a
试验组	118.5±15.5	102.3±15.1 ^{ab}	80.6±17.0	59.9±11.2 ^{ab}	81.9±12.1	75.2±11.3

注:与治疗前相比,治疗后有显著差异,^a $P < 0.05$;与对照组相比,^b $P < 0.05$

组患者治疗前、治疗后72 h血浆NT-proBNP水平的变化见表4;试验组与对照组治疗后,NT-proBNP分别下降了(2 958.3±901.1) pg/ml、(1 936.0±1 000.9) pg/ml (95% CI: -1 084.03~3 127.88),两组比较无显著差异($t=0.97, P > 0.05$)。

表4 两组患者治疗前、治疗后72 h血浆NT-proBNP水平的变化 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后72 h
试验组	36	8 692.0±3 855.7	5 733.9±1 429.8 ^{ab}
对照组	38	7 087.7±3 386.3	5 151.6±2 143.9

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$;与对照组相比,^b $P > 0.05$

5. 两组对血流动力学指标改善的疗效分析:与对照组相比左西孟旦组治疗后的收缩压、舒张压下降较为明显,心率变化不明显(表5)。

三、安全性分析

试验组与对照组不良反应发生率分别为8.3% (3/36)和5.2% (2/38),两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。其中,试验组1例室颤,2例低血压,1例头晕、视物模糊;对照组1例心动过速。以上出现低血压、视物模糊及心动过速患者经停药或对症治疗均得到缓解。左西孟旦常见的不良反应为低血钾、低血压以及室性心律失常等。

讨 论

心力衰竭已然成为当今重要的流行病之一:在发达国家,心力衰竭在成年人中患病率约为1%~2%,而在65岁以上人群中则为6%~10%^[3]。Framingham研究的资料显示,心力衰竭诊断后2年死亡率男性为37%,女性为33%^[4]。鉴于其高致死率,心力衰竭已经成为我们需要面对的重大公共卫生问题。心力衰竭早期的诊断和治疗对于心力衰竭患者尤为重要。但是,目前心力衰竭诊断时,一旦左心室射血分数 $< 50\%$,患者心功能已经无法逆转,所以失去了最佳治疗机会。而血液标记物因其易于检测且短时间内可有明显变化而在临床常用来评价药物疗效。

NT-proBNP是proBNP的裂解产物,心肌细胞受牵拉(心腔充盈压增加)时,proBNP大量合成

和分泌释放,proBNP在分泌过程中或进入血液时等摩尔分解为具有生物活性的含32个氨基酸的C端片段(BNP)和含76个氨基酸的N端片段(NT-proBNP)^[5]。相对于BNP,NT-proBNP在人体的生物半衰期较长(1~2 h;BNP约为20 min),血中浓度也相对较高(约为BNP的15~20倍)^[6]。因此,NT-proBNP对心功能不全的诊断也更为敏感^[7]。本试验结果显示各指标治疗前后相关系数比较,NT-proBNP相关性最强($r=0.949$),且能较敏感地评估治疗后心功能改善情况。但组间比较时则除NT-proBNP外cTnT、IGF-1均有显著性差异,可能与NT-proBNP水平还受年龄、体重指数、肾功能等因素影响,或左西孟旦通过作用于肌钙蛋白和钾通道起作用,对室壁张力影响较少有关。

心肌损伤或坏死时,cTnT释放入血,使血液cTnT浓度升高,并持续几天至3周^[8]。近几年研究发现慢性心力衰竭患者血清cTnT浓度升高,其升高程度和病情的严重性相平行,并对慢性心力衰竭患者的预后判断有重要价值^[9-10]。本研究的观察,进一步证实了慢性心力衰竭患者血清cTnT浓度升高,并且与常规治疗相比,左西孟旦能够明显降低其浓度。

IGF-1是一种受生长激素调节,与胰岛素原有高度同源性的单链多肽类生长因子,目前认为IGF-1是重要的心源性激素,通过内分泌、自分泌和旁分泌机制参与心脏的多种生理和病理过程。它能够刺激心肌细胞生长,影响心脏离子通道,增强心肌收缩力,从而增加心输出量,提高心脏射血功能。近年来关于IGF-1及其受体和结合蛋白在某些心血管病的发生、发展过程中的重要作用,日益受到学者们的关注。本研究示IGF-1水平随着病情好转而升高,同时本研究结果显示应用左西孟旦后IGF-1升高较为明显,心功能改善明显。

Morita等^[11]发现在急性心肌梗死中即使没有左心室功能下降,BNP也会升高,因此通过cTnT升高提示有严重心肌损害的患者,也会有较高的BNP水平。如果联合心肌坏死指标cTnT和心力衰竭指标BNP对患者预后做出判断将是很有意义的。我们的研究恰将二者结合起来,为评估疗效和预后进一步提供依据。

左西孟旦并不直接增加心肌细胞内的 Ca^{2+} 浓度或增加肌钙蛋白与 Ca^{2+} 的亲合力, 而是与心肌细胞丝上肌钙蛋白 C (Tnc) 的氨基酸氨基末端结合, 增加 Tnc 与 Ca^{2+} 复合物的构象稳定性。同时左西孟旦与 Tnc 的结合呈 Ca^{2+} 浓度依赖性, 即当心肌细胞内的 Ca^{2+} 浓度高时 (心肌细胞收缩时), 其与 Tnc 的亲合力高, 而当心肌细胞内的 Ca^{2+} 浓度低时 (心肌细胞舒张时), 其与 Tnc 的亲合力低。所以其在收缩期的作用较强, 舒张期的作用较弱, 因此可防止或减轻可能的舒张功能损害^[12]。还可以通过开放血管平滑肌上的三磷酸腺苷 (ATP) 敏感性钾通道扩张组织血管, 降低心脏前负荷。它主要开放小的阻力血管的 ATP 敏感性 K^+ 通道、大的传导血管的 Ca^{2+} 活化性钾离子通道及电压依赖性钾离子通道。因此对体内的动脉和静脉有扩张作用, 减轻心脏前、后负荷, 增加冠状动脉和其他脏器的血供^[13]。LIDO 研究是一项随机、双盲、多中心的研究, 目的是比较 24 h 静滴左西孟旦 (负荷剂量 $24 \mu\text{g}/\text{kg}$ 超过 10 min, 之后持续滴注 $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 103 例) 与多巴酚丁胺 ($5 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 100 例) 对严重低心排量心力衰竭患者血流动力学及症状改善程度和死亡率的影响。主要终点为 24 h 的心排出量增加 $\geq 30\%$ 和肺毛细血管楔压 (PCWP) 降低 $\geq 25\%$ 。结果显示左西孟旦与多巴酚丁胺比较可以明显增加心输出量、改善血流动力学和心力衰竭症状, 且不受与 β 受体阻滞剂合用的影响, 严重不良事件 (心律失常和心肌缺血) 明显降低, 180 d 死亡率也明显下降 ($26\% \text{ vs. } 38\%$, $P=0.029$)^[14]。

RUSLAN 研究入选了 504 例急性心肌梗死 5 d 内出现急性肺水肿的患者, 随机分为左西孟旦 (4 种不同剂量, 共 402 例) 组和安慰剂组 (102 例), 用药 6 h 后左西孟旦可以明显改善心力衰竭症状, 14 d 死亡率明显下降 ($11.7\% \text{ vs. } 19.6\%$, $P=0.031$)^[15]。本试验结果证明左西孟旦在治疗心力衰竭方面疗效确切, 且通过对比观察治疗前后血流动力学的变化, 也证实了左西孟旦在降低心脏负荷的优势。另外, 有实验和临床研究已经表明, 左西孟旦可以降低血清肌酐水平, 保护肾功能^[16-17]。Zemljic 等^[17]也报道, 左西孟旦治疗晚期心力衰竭患者有长时间改善肾功能的作用。

综上, 左西孟旦在治疗慢性充血性心力衰竭方面疗效确切, 血 cTnT、IGF-1 能够准确评价左西孟旦治疗慢性充血性心力衰竭疗效, 其敏感性优于

NT-proBNP。但是对于远期预后, 一部分研究表明左西孟旦可改善心力衰竭患者远期预后, 也有研究表明其远期效果与多巴酚丁胺相似, 仍需进一步大规模临床试验去证实。

参 考 文 献

- [1] 陆再英. 内科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 170.
- [2] Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of milrinone on mortality in severe chronic heart failure[J]. N Engl J Med, 1993, 325(21): 1468-1475.
- [3] McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure[J]. Lancet, 2005, 365: 1877-1889.
- [4] Loyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study[J]. Circulation, 2002, 106: 3036-3072.
- [5] 史小琴, 张明艳, 冯浩楼. 心肌肌钙蛋白T在心血管病诊断中的作用[J]. 河北职工医学院学报, 2000, 17(3): 64-65.
- [6] Missov E, Mair J. A novel biochemical approach to congestive heart failure Cardiac troponin T[J]. Am Heart J, 1999, 138(1 Pt 1): 95-99.
- [7] 马莉, 李晓惠, 陶凌, 等. 血清肌钙蛋白I对充血性心力衰竭预后的影响[J]. 临床荟萃, 2010, 25(11): 927-928.
- [8] de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease[J]. Lancet, 2003, 362: 316-322.
- [9] Yeo KJT, Wu AHB, Apple FS, et al. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay[J]. Clin Chim Acta, 2003, 338: 107-115.
- [10] 潘柏申, 蔡乃绳, 李清. 表面健康人群氨基末端B型利钠肽参考范围调查[J]. 中华心律失常学杂志, 2006, 29: 23-26.
- [11] Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction[J]. Circulation, 1993, 88(1): 82-91.
- [12] 纪木火, 李仁奇, 张庆伟, 等. 钙增敏剂左西孟旦的研究进展[J]. 药学与临床研究, 2010, 18(5): 23-24.
- [13] Michaels AD, Mckeown B, Kostal M, et al. Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake[J]. Circulation, 2005, 111(12): 1504-1509.
- [14] Follath F, Cleland JG, 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.
- [15] Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction a randomized, placebo-controlled double-blind study (RUSLAN)[J]. Eur Heart J, 2002, 23(18): 1422-1432.
- [16] Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anesthetized dogs[J]. Br J Pharmacol, 1996, 119: 609-615.
- [17] Zemljic G, Bunc M, Yazdanbakhsh AP, et al. Levosimendan improves renal function in patients with advanced chronic heart failure awaiting cardiac transplantation[J]. J Card Fail, 2007, 13: 417-421.

(收稿日期: 2014-03-03)

(本文编辑: 张岚)