



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.07.007

<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.07.007>

· 论著 ·

左西孟旦治疗急性非 ST 段抬高型心肌梗死致心力衰竭的临床研究

李刚 王二宁 赵学诚 孙力超

【摘要】 **目的** 探讨左西孟旦治疗急性非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 致心力衰竭 (HF) 的临床价值。**方法** 将 60 例急性 NSTEMI 致 HF 患者随机分为常规组 30 例和左西孟旦组 30 例。两组患者均按照急性冠脉综合征及 HF 指南给予常规治疗,左西孟旦组加用左西孟旦注射液。比较两组患者入组第 1 d、3 d、7 d 心脏指数 (CI)、左心室射血分数 (LVEF)、血浆氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 T (cTNT)、血清 C 反应蛋白 (CRP) 和白细胞介素 (IL)-6 水平。随访住院期间和出院后 3 个月内主要不良心血管事件 (MACE) 的发生情况。**结果** 与同组入组第 1 d 比较,入组第 3 d、7 d 两组患者 CI 和 LVEF 均逐渐升高,血浆 NT-proBNP、cTNT 及血清 CRP、IL-6 水平均逐渐降低 ($P < 0.05$);入组第 3 d、7 d 左西孟旦组 CI 及 LVEF 均高于同期常规组,血浆 NT-proBNP、cTNT 及血清 CRP、IL-6 水平均低于同期常规组 ($P < 0.05$)。两组随访期间发生非致死性再发心肌梗死、恶性心律失常、急性 HF (AHF) 发作或再入院及全因死亡患者比例比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 左西孟旦可改善急性 NSTEMI 所致 HF 患者近期多项血流动力学指标并下调炎症反应程度,对住院期间和出院 3 个月的 MACE 无显著影响。

【关键词】 左西孟旦; 急性非 ST 段抬高型心肌梗死; 心力衰竭

【中图分类号】 R459.7 **【文献标识码】** A

Clinical study of levosimendan in the treatment of heart failure caused by acute non-ST-segment elevation myocardial infarction Li Gang, Wang Erning, Zhao Xuecheng, Sun Lichao. Department of Emergency, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

【Abstract】 **Objective** To study the clinical value of levosimendan in the treatment of heart failure (HF) caused by acute non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI). **Methods** A total of 60 patients with HF caused by acute NSTEMI were randomly divided into conventional treatment group (30 cases) and levosimendan group (30 cases). Patients in two groups were given conventional therapy according to the guideline of acute coronary syndrome and HF, and patients in levosimendan group were additionally given levosimendan injection. Cardiac index (CI), left ventricular ejection fraction (LVEF), plasma amino-terminal precursor brain natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiac troponin T (cTNT), serum C-reactive protein (CRP) and interleukin (IL)-6 levels at 1st, 3rd and 7th day of enrollment were compared in two groups. Patients were followed up for major adverse cardiovascular events (MACE) during hospitalization and within 3 months after discharge from hospital. **Results** Compared with the 1st day of enrollment in the same group, CI and LVEF in two groups were gradually increased at the 3rd and 7th day of enrollment, and plasma NT-proBNP, cTNT, serum CRP and IL-6 levels were gradually decreased; CI and LVEF in levosimendan group were higher than those in conventional treatment group at the same time, and plasma NT-proBNP, cTNT, serum CRP and IL-6 levels were lower than those in conventional treatment group at the same time at 3rd and 7th day of enrollment ($P < 0.05$). There were no significant differences of proportion of patients with non-fatal recurrent myocardial infarction, malignant arrhythmia, acute HF (AHF) attack or readmission and all-cause death between two groups during follow-up period ($P > 0.05$). **Conclusion** Levosimendan can improve several recent hemodynamic indexes and down-regulate the degree of inflammatory response in patients with HF caused by acute NSTEMI, but has no significant effect on MACE during hospitalization and 3 months after discharge from hospital.

【Key words】 Levosimendan; Acute non-ST-segment elevation myocardial infarction; Heart failure

急性非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 可导致心力衰竭 (HF), 目前治疗 HF 的药物主要包括正性肌力药物、血管扩张剂、利尿剂等。其中, 传统正性肌力药物在增强心肌收缩力、提高心排血量的同时不可避免地增加了心肌耗氧量, 易诱发心律失常, 可能加剧 HF^[1]。左西孟旦是一种新型的正性肌力药物, 增加心肌收缩力的同时不显著增加心肌耗氧量, 具有一定的临床优势^[2]。本研究主要探讨左西孟旦治疗急性 NSTEMI 致 HF 的临床价值, 现报道如下。

对象与方法

1. 对象: 采用前瞻性随机对照研究方法, 纳入 2019 年 9 月 ~ 2021 年 6 月中日友好医院收治的急性 NSTEMI 致 HF 患者 60 例, 其中男 34 例, 女 26 例, 年龄 36 ~ 80 岁, 平均年龄 (67.13 ± 12.11) 岁。纳入标准: (1) 符合 NSTEMI 的诊断标准^[3]: 有心肌缺血性胸痛等症状, 心电图相关导联无 ST 段抬高, 心肌肌钙蛋白 T (cTNT) 升高或有动态变化; (2) 符合 HF 的诊断标准^[4]: 有或无 HF 的临床症状, 首次医疗接触 24 h 内血浆氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) > 900 ng/L, 左心室射血分数 (LVEF) < 50%; (3) 年龄 18 ~ 80 岁; (4) 既往无慢性 HF 病史; (5) 心功能 killip 分级 II ~ IV 级。排除标准: (1) 存在低血压 (收缩压 < 85 mmHg) 和 (或) 心动过速 (心率 > 120 次/分)、尖端扭转型室速; (2) 既往有影响血流动力学的瓣膜狭窄或关闭不全、心肌病、缩窄性心包炎、重度肺动脉高压、心肌炎、风湿性心脏病、恶性肿瘤病史; (3) 合并严重肝、肾功能衰竭; (4) 妊娠期及哺乳期女性; (5) 有左西孟旦过敏史。按照随机数字表法将患者分为常规组 30 例和左西孟旦组 30 例, 两组患者性别、年龄、BMI、吸烟史、病史、心功能 killip 分级、发病至经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 时间、左主干及三支病变、完全血运重建情况比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。本研究经

中日友好医院伦理委员会审批 (2019-137-K93), 所有患者均知情同意。

2. 方法

(1) 治疗方法: 两组患者均按照相关指南^[3,4] 给予常规药物治疗, 左西孟旦组患者在确诊急性 NSTEMI 致 HF 后立即加用左西孟旦注射液, 先以 6 ~ 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷量 10 min 静脉推注, 继以 0.05 ~ 0.20 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的剂量静脉持续滴注, 维持 24 h。两组患者均早期行冠状动脉造影。

(2) 检测指标及方法: ① 基线资料: 记录患者性别、年龄、BMI、吸烟史、病史、心功能 killip 分级、发病至 PCI 时间、左主干及三支病变、完全血运重建情况; ② 心脏指数 (CI) 和 LVEF: 入组第 1 d、3 d、7 d 均进行超声心动检查, 结合心率、体表面积计算; ③ 血浆 NT-proBNP、cTNT 及血清 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素 (IL)-6: 入组第 1 d、3 d、7 d 空腹抽取肘静脉血于中心实验室检测; ④ 主要不良心血管事件 (MACE): 随访患者住院期间和出院后 3 个月内发生非致死性再发心肌梗死、恶性心律失常、急性心力衰竭 (AHF) 发作或再入院、全因死亡的情况; ⑤ 静脉用药期间的主要不良反应。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 方差齐的两组间比较采用 t 检验; 计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者入组第 1 d、3 d、7 d CI 及 LVEF 比较: 入组第 1 d 两组患者 CI 及 LVEF 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 与同组入组第 1 d 比较, 入组第 3 d、7 d 两组患者 CI 和 LVEF 均逐渐升高 ($P < 0.05$); 入组第 3 d、7 d 左西孟旦组 CI 及 LVEF 均高于同期常规组

表 1 两组患者基线资料比较 [例, (%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	吸烟史	高血压病史	糖尿病病史	高胆固醇病史
常规组	30	18/12	65.2 ± 5.3	28.2 ± 5.2	20(66.7)	24(80.0)	15(50.0)	25(83.3)
左西孟旦组	30	19/11	66.3 ± 6.2	29.1 ± 7.1	21(70.0)	22(73.3)	14(46.7)	27(90.0)
χ^2/t 值		6.398	0.345	0.542	26.437	23.553	19.316	33.553
P 值		0.634	0.268	0.435	0.774	0.590	0.296	0.773
组别	例数	冠心病 病史	心功能 killip 分级			发病至 PCI 时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	左主干及 三支病变	完全血运 重建
			II 级	III 级	IV 级			
常规组	30	6(20.0)	18(60.0)	9(30.0)	3(10.0)	5.5 ± 1.8	3(10.0)	27(90.0)
左西孟旦组	30	7(23.3)	20(66.7)	8(26.7)	2(6.7)	5.1 ± 2.1	2(6.7)	26(86.7)
χ^2/t 值		16.442		23.367		2.321	0.897	21.885
P 值		0.421		0.782		0.757	0.228	0.872

表 2 两组患者入组第 1 d、3 d、7 d CI、LVEF、血浆 NT-proBNP、cTNT 及血清 CRP、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CI [L · min ⁻¹ · (m ²) ⁻¹]	LVEF (%)	NT-proBNP (pg/ml)	cTNT (ng/ml)	CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	
常规组	第 1 d	30	2.31 ± 0.91	45.3 ± 5.2	4 502.4 ± 145.5	5.14 ± 3.12	178.44 ± 23.25	24.76 ± 3.34
	第 3 d	30	2.90 ± 0.55 ^a	49.2 ± 3.4 ^a	3 612.3 ± 205.1 ^a	2.98 ± 1.34 ^a	90.22 ± 20.89 ^a	13.67 ± 3.44 ^a
	第 7 d	30	3.58 ± 1.22 ^{ab}	54.9 ± 8.1 ^{ab}	2 633.5 ± 323.0 ^{ab}	1.02 ± 0.43 ^{ab}	33.87 ± 15.45 ^{ab}	3.02 ± 0.53 ^{ab}
左西孟旦组	第 1 d	30	2.54 ± 1.02	44.4 ± 7.8	4 494.1 ± 165.2	4.95 ± 2.91	189.56 ± 22.99	22.95 ± 2.81
	第 3 d	30	3.45 ± 1.11 ^{ac}	54.5 ± 5.7 ^{ac}	3 920.2 ± 223.8 ^{ac}	1.34 ± 0.77 ^{ac}	45.72 ± 17.38 ^{ac}	7.34 ± 3.57 ^{ac}
	第 7 d	30	4.08 ± 1.01 ^{abc}	60.1 ± 5.4 ^{abc}	1 932.6 ± 319.3 ^{abc}	0.45 ± 0.15 ^{abc}	15.57 ± 9.93 ^{abc}	0.75 ± 0.25 ^{abc}

注:与同组第 1 d 比较,^a $P < 0.05$;与同组第 3 d 比较,^b $P < 0.05$;与同期常规组比较,^c $P < 0.05$

($P < 0.05$)。见表 2。

2. 两组患者入组第 1 d、3 d、7 d 血浆 NT-proBNP、cTNT 及血清 CRP、IL-6 水平比较:入组第 1 d 两组患者血浆 NT-proBNP、cTNT 及血清 CRP、IL-6 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);与同组入组第 1 d 比较,入组第 3 d、7 d 两组患者上述指标均逐渐降低($P < 0.05$);入组第 3 d、7 d 左西孟旦组患者血浆 NT-proBNP、cTNT 及血清 CRP、IL-6 水平均低于同期常规组($P < 0.05$)。见表 2。

3. 两组患者随访期间 MACE 发生情况比较:两组患者随访期间发生非致死性再发心肌梗死、恶性心律失常、AHF 发作或再入院及全因死亡患者比例比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者随访期间 MACE 发生情况比较[例, (%)]

组别	例数	非致死性再发 心肌梗死	恶性 心律失常	AHF 发作 或再入院	全因 死亡
常规组	30	1(3.3)	1(3.3)	2(6.7)	1(3.3)
左西孟旦组	30	1(3.3)	1(3.3)	3(10.0)	1(3.3)
χ^2 值		0.069	0.069	1.033	0.069
P 值		0.887	0.887	0.314	0.887

讨 论

目前,对 NSTEMI 所致 HF 的治疗,除治疗原发疾病外,主要使用利尿剂、血管扩张剂、正性肌力药物等稳定血流动力学、缓解 HF 症状。传统的正性肌力药物如 β 受体激动剂、儿茶酚胺、磷酸二酯酶抑制剂虽具有增加心肌收缩力、稳定血流动力学的作用,但不可避免地出现心肌耗氧量增加、发生恶性心律失常等不良反应,增加病死率^[5-6]。因此,临床上迫切需要既能增加心肌收缩力又不显著增加心肌耗氧的正性肌力药物。左西孟旦是一种新型钙离子增敏剂,目前普遍将其归属于非洋地黄类正性肌力药物。左西孟旦与心肌钙蛋白 C 结合,可增强后者对钙离子的敏感性,从而增加心肌的收缩耦联作用,增强心肌收缩力^[7],其在最高药物剂量时,可使心室每搏指数和 CI 增加约 20%,帮助 HF 患者渡过病情的关键阶段^[8-9]。在心脏收缩期结束后,左西孟旦可使心肌细胞内钙离子浓度迅速降

至正常,因此与细胞内钙超负荷相关的心律失常明显减少,且心肌耗氧量也未明显增加,与传统正性肌力药物不同^[10-11]。左西孟旦还可开放血管平滑肌和心肌细胞钾离子通道,舒张血管,使循环系统血管阻力下降,降低心脏前、后负荷,迅速缓解冠状动脉痉挛引起的心源性休克、急性肺水肿相关症状^[12]。本研究中,入组第 3 d、7 d 左西孟旦组患者 CI、LVEF、NT-proBNP 均较同期常规组明显改善,这与左西孟旦增强心肌收缩力的作用相符;同时左西孟旦组心肌坏死标记物 cTNT 也较同期常规组明显改善,提示左西孟旦可能通过其舒张血管平滑肌的作用,改善心肌血供状态,减少心肌细胞损伤。

既往研究表明,在 NSTEMI 致 HF 过程中,炎症反应、氧化应激、再灌注损伤等机制也发挥着重要作用,左西孟旦之所以能改善 HF 患者的心肌收缩功能、改善预后,可能与其有效降低多种促炎因子水平,下调炎症反应程度有关^[13]。本研究结果显示,入组第 3 d、7 d 左西孟旦组患者非特异性炎症反应因子指标 CRP、IL-6 水平较同期常规组明显改善,提示左西孟旦可能通过下调炎症反应程度,减轻病情。

本研究中,两组左主干及三支病变、早期进行 PCI 并完全血运重建患者比例比较差异均无统计学意义,且两组随访期间发生非致死性再发心肌梗死、恶性心律失常、急性心衰发作或再入院及全因死亡患者比例比较差异均无统计学意义,与大多文献报道略有不同^[14-15],分析原因可能是早期冠状动脉血运重建从根本上阻止了心肌细胞的持续坏死,因此左西孟旦在改善病死率方面未显示出明显优势。在安全性方面,既往文献报道,静脉使用左西孟旦期间不良反应总体发生率约为 2%~9%,主要表现为头痛、恶心、血压降低,停药后大多数患者可逐渐缓解^[16-17]。本研究也发现 2 例患者在静脉使用左西孟旦过程中发生血压下降、心动过缓,表现为头晕、出汗,停药后约 20 min 自行好转。因此,对于收缩压 < 85 mmHg 患者,暂不建议使用左西孟旦。本研究还提示,两组患者住院期间和出院后 3 个月 MACE 发生率均较低且无显著差异,因入选病例数有限,其结论尚需进一步论证。



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.07.008

http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.07.008

· 论著 ·

经支气管冷冻肺活检诊断弥漫性肺疾病的临床意义及学习曲线分析

唐飞 吕莉萍 程宇 赵洁婷 范晓云

【摘要】目的 分析经支气管冷冻肺活检(TBCB)诊断弥漫性肺疾病(DLD)的临床资料,评价 TBCB 的诊断意义及学习曲线。**方法** 回顾性分析 23 例 DLD 患者的病史、肺功能、胸部 CT 检查结果及 TBCB 过程资料、病理检查结果等,同时根据重要变量(手术时间和并发症)变化的趋势分析学习曲线。**结果** 23 例患者共获取 TBCB 组织样本 105 个,平均直径为(4.7 ± 1.5)mm,平均 TBCB 检查时间为(46.2 ± 24.0)min。23 例患者均获得明确病理形态学诊断,病理类型为职业相关性吸入性间质性肺炎 6 例、结缔组织病相关性肺炎 4 例、特发性肺纤维化 3 例、结核 3 例、非特异性间质性肺炎 2 例、外源性过敏性肺泡炎 2 例、腺癌 1 例、黏液腺癌 1 例、滤泡性细支气管炎 1 例。其中 3 例进一步经多学科会诊后最终确立诊断。TBCB 术后 3 例患者发生轻度气胸,吸氧后好转;2 例中重度气胸患者经胸腔闭式引流后痊愈拔管;9 例患者术中出现轻中度出血,无严重出血事件发生。出血和气胸的发生率分别为 39.1%(9/23)、21.7%(5/23)。TBCB 手术时间和并发症相关显示出类学习曲线,即在完成 6 例手术操作后获得了显著的准确性且灵活性提高。**结论** TBCB 可提高 DLD 的诊断率且具有良好的安全性,经验丰富的呼吸内镜医师通过学习曲线评估达到熟练操作约需 6 例手术。

【关键词】 冷冻肺活检; 弥漫性肺疾病; 学习曲线**【中图分类号】** R563.9 **【文献标识码】** A

基金项目:安徽省胸科医院科研项目(2020KJ013B);安徽省第一批适宜技术推广项目(2016-RK07)

作者单位:230022 合肥,安徽省胸科医院介入肺脏病科 & 内镜诊疗中心(唐飞、吕莉萍、程宇),病理科(赵洁婷);安徽医科大学第一附属医院老年呼吸与危重症医学科(唐飞、范晓云)

通讯作者:吕莉萍, E-mail:lvliping1759@sina.com

参 考 文 献

- [1] 李莹莹,王华,杨杰孚. 射血分数减低的心力衰竭的药物治疗进展[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(7): 473-476.
- [2] 刘红娟,耿静,何志红,等. 左西孟旦治疗脓毒症心肌抑制的疗效及对心功能的影响[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(6): 447-448.
- [3] 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. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(5): 359-376.
- [4] 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.
- [5] Banankhah SK, Friedmann E, Thomas S. Effective treatment of depression improves post-myocardial infarction survival[J]. World J Cardiol, 2015, 7(4): 215-23.
- [6] 冬兰,尹秋生. 正性肌力药物在心力衰竭治疗中的疗效[J]. 中华保健医学杂志, 2017, 19(4): 368-370.
- [7] Trambaiolo P, Bertini P, Borrelli, et al. Evaluation of ventriculo-arterial coupling in ST elevation myocardial infarction with left ventricular dysfunction treated with levosimendan[J]. Int J Cardiol, 2019, 288: 1-4.
- [8] Fredholm M, Jorgensen K, Houltz E, et al. Levosimendan or milrinone for right ventricular inotropic treatment? -A secondary analysis of a randomized trial[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2020, 64(2): 193-201.
- [9] Cosentino N, Niccoli G, Fracassi F, et al. Experimental data, and emerging clinical evidence on early and preventive use of levosimendan in patients with ventricular dysfunction[J]. Eur heart J Cardiovasc Pharmacother, 2020, 6(5): 310-316.
- [10] Zhou S, Zhang L, Li J. Effect of levosimendan in patients with acute decompensated heart failure: A meta-analysis[J]. Herz, 2019, 44(7): 630-636.
- [11] Heringlake M, Alvarez J, Bettex D, et al. An update on levosimendan in acute cardiac care: applications and recommendations for optimal efficacy and safety[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2021, 19(4): 325-335.
- [12] Pierrakos C, Velissaris D, Franchi F, et al. Levosimendan in critical illness: a literature review[J]. J Clin Med Res, 2014, 6(2): 75-85.
- [13] Krychtiuk KA, Kaun C, Hohensinner PJ, et al. Anti-thrombotic and pro-fibrinolytic effects of levosimendan in human endothelial cells in vitro[J]. Vascul Pharmacol, 2017, 90: 44-50.
- [14] Cui X, Wang Z, Dong X, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Milrinone and Levosimendan as Initial Inotropic Therapy in Patients With Acute Heart Failure With Renal Dysfunction[J]. J Cardiovasc pharmacol, 2022, 79(6): 781-790.
- [15] 韦哲,黄凯,韦斌,等. 间断重复与单次应用左西孟旦治疗扩张型心肌病心力衰竭住院患者临床疗效的对比研究[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2021, 5(2): 97-103.
- [16] 杨效宇,胡斌,王惠川,等. 左西孟旦致心力衰竭患者不良反应原因分析及预防对策[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(21): 2181-2184.
- [17] 曾琪. 左西孟旦在急性心力衰竭的应用效果及不良反应发生率分析[J]. 中国社区医师, 2021, 37(14): 19-20.

(收稿日期:2021-12-11)

(本文编辑:周三凤)