

重组人脑利钠肽联合左西孟旦对急性心力衰竭患者心功能、心肌纤维化及安全性的影响

张 胜, 朱 锦, 杨晓宇

常州市第一人民医院心血管内科 (江苏常州 213003)

【摘要】目的 探究重组人脑利钠肽联合左西孟旦对急性心力衰竭 (AHF) 患者心功能、心肌纤维化及安全性的影响。**方法** 纳入 2021 年 5 月至 2023 年 4 月在常州市第一人民医院就诊的 AHF 患者, 随机分为干预组和对照组。干预组给予重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗, 对照组给予左西孟旦治疗, 两组均治疗 14 d。记录两组治疗前后左室射血分数 (LVEF)、左室舒张末径 (LVEDD)、心率 (HR), 计算平均动脉压 (MAP) 值; 检测两组心肌肌钙蛋白 T (cTnT) 和心肌型肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 水平; 检测白细胞介素 -6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 - α (TNF- α) 和高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 炎症因子水平评估两组炎症情况; 检测血清可溶性基质裂解素 2 (sST2) 和血清成纤维细胞生长因子 -21 (FGF-21) 水平评估两组心肌纤维化水平, 观察两组不良反应发生率并评估其用药安全性。**结果** 共纳入 90 例 AHF 患者, 研究组和对照组各 45 例。治疗 14 d 后, 干预组 HR、CK-MB、IL-6、TNF- α 、hs-CRP、sST2 和 FGF-21 水平均低于对照组, LVEF、cTnT 和 MAP 均高于对照组 ($P < 0.05$); LVEDD 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 重组人脑利钠肽联合左西孟旦能有效改善 AHF 患者心功能及心肌纤维化, 且安全性良好。

【关键词】 重组人脑利钠肽; 左西孟旦; 急性心力衰竭; 心功能

Effects of recombinant human brain natriuretic peptide combined with levosimendan on cardiac function, myocardial fibrosis and safety in patients with acute heart failure

Sheng ZHANG, Jin ZHU, Xiao-Yu YANG

Department of Cardiovascular Medicine, Changzhou First People's Hospital, Changzhou 213003, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Xiao-Yu YANG, Email: zs716715@163.com

【Abstract】Objective To explore the effects of recombinant human brain natriuretic peptide combined with levosimendan on cardiac function, myocardial fibrosis and safety in patients with acute heart failure (AHF). **Methods** 90 patients with AHF admitted to Changzhou First People's Hospital from May 2021 to April 2023 were randomly divided into the intervention group and the control group. The intervention group was treated with recombinant human brain natriuretic peptide combined with levosimendan, and the control group was treated with levosimendan. Both groups were treated for 14 days. Left ventricular

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202310028

基金项目: 常州市科技局应用基础研究指导性项目 (CJ20219034)

通信作者: 杨晓宇, 主任医师, Email: zs716715@163.com

ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and heart rate (HR) were recorded before and after treatment, and mean arterial pressure (MAP) was calculated. The levels of cardiac troponin T (cTnT) and myocardial creatine kinase isoenzyme (CK-MB) were measured in both groups. The levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) inflammatory factors were detected in both groups to assess the inflammation of the two groups. Serum soluble human stromal lysin (sST2) and serum fibroblast growth factor-21 (FGF-21) levels were detected in both groups to evaluate myocardial fibrosis levels. The incidence of adverse reactions in the two groups was observed to evaluate drug safety. **Result** A total of 90 AHF patients were included, with 45 cases in the intervention group and 45 cases in the control group. After 14 days of treatment, HR, CK-MB, IL-6, TNF- α , hs-CRP, sST2 and FGF-21 levels of the intervention group were lower than those of control group ($P < 0.05$), LVEF, cTnT and MAP were higher than those in control group ($P < 0.05$), and LVEDD level had no statistical difference ($P > 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Recombinant human brain natriuretic peptide combined with levosimendan can effectively improve cardiac function and myocardial fibrosis in patients with AHF with good safety.

【Keywords】 Recombinant human brain natriuretic peptide; Levosimendan; Acute heart failure; Cardiac function

急性心力衰竭 (acute heart failure, AHF) 是一种由心肌组织缺氧导致的临床综合征, 该疾病发病快, 死亡率高, 严重危害患者身体健康^[1-2], 故对 AHF 患者给予早诊断、早干预可以有效改善患者生活质量。常见心力衰竭的临床诊疗方案有强心、利尿、扩血管等, 传统药物治疗 AHF 有一定效果, 但患者可能出现严重不良反应, 临床使用存在较多限制。左西孟旦属于钙离子增敏剂, 可与肌钙蛋白结合稳定心肌纤维蛋白空间构型, 发挥扩血管作用, 降低心脏负荷^[3-4]。冻干重组人脑利钠肽是人工合成的内源性激素, 有利尿、扩张血管、降低心脏负荷的作用, 已广泛应用于临床, 应用效果佳^[5]。炎症因子与疾病的发生发展密切相关, 白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 可直接作用于心肌细胞, 使心肌细胞死亡, 损伤心脏功能, 进一步导致心肌纤维化。高敏 C 反应蛋白 (hypersensitive c-reactive protein, hs-CRP) 在健康人体中含量极低, 高 hs-CRP 水平者易发生心肌缺血。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的表达可以抑制心肌细胞超微结构的变化, 最终改善心功能及心室重构。IL-6、hs-CRP、TNF- α 等炎症因子水平升高可促进心功能的恶化, 其中 IL-6 与 TNF- α 是判断心力衰竭严重程度及预后的指标^[6]。可溶性基

质裂解素 (serum soluble stromelysin 2, sST2) 是反映心肌纤维化及心室重构的标志物, 与心衰预后密切相关^[7]。成纤维细胞生长因子-21 (fibroblast growth factor 21, FGF-21) 浓度升高可促进冠心病发展至 AHF, 与心衰疾病严重程度密切相关^[8]。sST2、FGF-21 作为新型心肌纤维化标志物, 具有一定意义。目前已有部分研究采用重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗 AHF, 但针对其作用机制以及对标志生物指标的影响方面探讨较少^[9-10]。本研究旨在探讨重组人脑利钠肽联合左西孟旦对 AHF 患者心功能、心肌纤维化及安全性的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以 2021 年 5 月至 2023 年 4 月在常州市第一人民医院治疗的 90 例 AHF 患者为研究对象, 借助 SPSS 24.0 统计软件采用可视化分箱法进行分组, 将受试者按就诊及药物编号顺序分配药物, 分为干预组和对照组。纳入标准: ①符合中华医学会心血管病学分会发布的《急性心力衰竭基层诊疗指南 (实践版·2019)》^[11] 中关于 AHF 疾病的诊断标准; ②纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 的心功能分级 II~IV 级。排除标准: ①先天性心脏病患者; ②恶性肿瘤疾

病患者；③合并免疫性疾病或代谢性疾病患者；④严重肝肾功能不全患者；⑤合并严重心律失常、心脏瓣膜疾病或心包病变患者；⑥妊娠、哺乳妇女。本研究为一项开放标签临床研究，经常州市第一人民医院伦理委员会审查通过（批件号：2021科第042号）。

1.2 治疗方法

所有入组的患者均行吸氧、血压及心电图监护，基础药物如利尿剂、地高辛及硝酸类药物按照诊疗常规给药。干预组在此基础上给予冻干重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗，冻干重组人脑利钠肽：首次给予 $1.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脉冲击，再按照 $7 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 持续静脉滴注 3~7 d。左西孟旦：静脉注射，负荷剂量 $12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，加入 50 mL 的 0.9% 氯化钠注射液，在 10 min 内注射完毕，再采用微量泵以 $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速度持续泵注 24 h，1 次/周，治疗 14 d。对照组给予左西孟旦治疗，给药剂量、方法及频次同干预组。

1.3 观察指标

1.3.1 心功能指标

心功能指标水平采用 XAR10 型彩色超声诊断仪测量，记录两组治疗前及治疗后（即末次给药后的 6~8 h 内）左室射血分数（left ventricular ejection fraction, LVEF）和左室舒张末径（left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD）。3 次治疗前后的心率（heart rate, HR）、收缩压和舒张压采用 iMEC6 型心电监护仪测定，平均动脉压（mean arterial pressure, MAP）= $1/3$ （收缩压 + $2 \times$ 舒张压）。

1.3.2 心肌酶谱

分别于治疗前后采用雅培 C16000 全自动

生化分析仪测定两组心肌肌钙蛋白 T（cardiac troponin T, cTnT）和心肌型肌酸激酶同工酶（creatine kinase isoenzyme, CK-MB）水平。

1.3.3 血清炎症因子

治疗前后抽外周静脉血 5 mL，IL-6、TNF- α 采用 FACS Via 流式细胞仪分析检测，hs-CRP 用迈瑞 BC6800 全自动分析仪检测。

1.3.4 sST2 和血清 FGF-21 水平

取血清标本，采用 ELISA 法测定两组治疗前后血清 sST2 和 FGF-21 水平。sST2 试剂盒购自迪信泰检测科技（北京）有限公司（货号：EKHU1413），FGF-21 试剂盒购自武汉华美生物（货号：CSB-E16844h）。

1.3.5 用药安全性

观察两组低血压、恶心、呕吐、头晕、头痛、心悸发生率评估用药安全性。

1.4 统计分析

数据分析采用 SPSS 23.0 软件，患者年龄、LVEF、LVEDD、HR、MAP、cTnT、CK-MB、IL-6、TNF- α 、hs-CRP、sST2 和 FGF-21 等资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，患者性别、合并症、NYHA 分级和不良反应等计量资料采用 $[n(\%)]$ 表示，采用卡方检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入 AHF 患者 90 例，研究组和对照组各 45 例。两组性别、年龄、糖尿病等一般资料比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。具体见表 1。

表1 一般资料

Table 1. General information

项目	研究组 (n=45)	对照组 (n=45)	t/χ^2	P
性别[n (%)]			2.045	0.153
男	36 (80.00)	30 (66.67)		
女	9 (20.00)	15 (33.33)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	55.55 \pm 6.12	56.23 \pm 5.85	0.539	0.591
糖尿病[n (%)]			0.051	0.822
有	15 (33.33)	14 (31.11)		
无	30 (66.67)	31 (68.89)		
高血压[n (%)]			0.450	0.502
有	6 (13.33)	4 (8.89)		
无	39 (86.67)	41 (91.11)		

续表1

项目	研究组 (n=45)	对照组 (n=45)	t/χ^2	P
NYHA分级[n (%)]			0.855	0.652
II级	16 (35.56)	12 (26.67)		
III级	17 (37.78)	20 (44.44)		
IV级	12 (26.67)	13 (28.89)		

2.2 心功能指标

治疗前, 两组心功能指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组 LVEF 水平高于治疗前 ($P < 0.05$), 干预组 LVEF 和 HR 水平低于对照组, MAP 高于对照组 ($P < 0.05$), LVEDD 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体见表 2。

2.3 cTnT和CK-MB水平

治疗前, 两组指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组 CK-MB 水平均降低, cTnT 水平升高 ($P < 0.05$), 干预组 cTnT 和 CK-MB 水平变化幅度均大于对照组 ($P < 0.05$)。具体见表 3。

2.4 炎症因子水平

治疗前, 两组炎症因子水平无显著差异 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组炎症因子均降低 ($P < 0.05$), 干预组 IL-6、TNF- α 和 hs-CRP 水平变化幅度均大于对照组 ($P < 0.05$)。具体见表 4。

2.5 血清sST2和FGF-21水平

治疗前, 两组指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组 sST2 和 FGF-21 水平均降低 ($P < 0.05$), 干预组 sST2 和 FGF-21 水平变化幅度均大于对照组 ($P < 0.05$)。具体见表 5。

2.6 不良反应率

两组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体见表 6。

表2 心功能指标 ($\bar{x} \pm s$)Table 2. Cardiac function indexes ($\bar{x} \pm s$)

指标	干预组 (n=45)	对照组 (n=45)	t	P
LVEF (%)				
治疗前	32.55 \pm 12.21	31.58 \pm 9.75	0.416	0.678
治疗后	55.88 \pm 3.12	52.35 \pm 3.14	5.350	<0.001
t	12.418	13.833		
P	<0.001	<0.001		
LVEDD (mm)				
治疗前	58.95 \pm 11.85	59.32 \pm 11.45	0.151	0.881
治疗后	54.25 \pm 10.82	57.28 \pm 10.35	1.357	0.178
t	0.782	1.255		
P	0.053	0.378		
HR (次/min)				
治疗前	92.08 \pm 12.21	91.32 \pm 9.45	0.330	0.742
治疗后	72.35 \pm 6.08	90.18 \pm 8.45	11.499	<0.001
t	14.473	0.854		
P	<0.001	0.548		
MAP (mmHg)				
治疗前	97.85 \pm 10.52	98.27 \pm 9.25	0.201	0.841
治疗后	96.45 \pm 10.25	87.15 \pm 9.55	4.453	<0.001
t	0.904	7.936		
P	0.524	<0.001		

表3 cTnT和CK-MB水平 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3. cTnT and CK-MB levels ($\bar{x} \pm s$)

指标	干预组 (n=45)	对照组 (n=45)	t	P
cTnT (ng · L ⁻¹)				
治疗前	42.63 ± 4.78	42.29 ± 5.13	0.325	0.746
治疗后	130.55 ± 10.28	85.45 ± 5.39	26.065	<0.001
t	78.325	55.043		
P	<0.001	<0.001		
CK-MB (IU · L ⁻¹)				
治疗前	26.78 ± 3.12	26.33 ± 2.39	0.768	0.445
治疗后	16.84 ± 1.55	23.44 ± 2.08	17.068	<0.001
t	28.557	8.674		
P	<0.001	<0.001		

表4 炎症因子水平 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4. Levels of inflammatory cytokines ($\bar{x} \pm s$)

指标	干预组 (n=45)	对照组 (n=45)	t	P
IL-6 (ng · L ⁻¹)				
治疗前	23.68 ± 5.46	24.15 ± 5.28	0.415	0.679
治疗后	12.45 ± 3.55	17.59 ± 3.62	6.801	<0.001
t	16.722	9.889		
P	<0.001	<0.001		
TNF-α (pg · mL ⁻¹)				
治疗前	25.39 ± 4.68	24.78 ± 5.12	0.590	0.557
治疗后	13.28 ± 3.75	16.84 ± 3.55	4.625	<0.001
t	19.273	12.287		
P	<0.001	<0.001		
hs-CRP (mg · L ⁻¹)				
治疗前	9.88 ± 2.05	9.75 ± 2.65	0.260	0.795
治疗后	5.32 ± 1.43	6.68 ± 1.42	4.527	<0.001
t	17.580	10.120		
P	<0.001	<0.001		

表5 血清sST2和FGF-21水平 ($\bar{x} \pm s$)
Table 5. Serum sST2 and FGF-21 levels ($\bar{x} \pm s$)

指标	干预组 (n=45)	对照组 (n=45)	t	P
sST2 (ng · mL ⁻¹)				
治疗前	28.44 ± 3.28	27.59 ± 4.55	1.017	0.312
治疗后	15.42 ± 2.15	18.46 ± 3.30	5.178	<0.001
t	32.170	15.604		
P	<0.001	<0.001		
FGF-21 (pg · mL ⁻¹)				
治疗前	74.55 ± 10.22	73.18 ± 9.56	0.657	0.513
治疗后	24.28 ± 3.65	45.65 ± 5.42	21.938	<0.001
t	48.626	24.656		
P	<0.001	<0.001		

表6 不良反应率[n (%)]
Table 6. Adverse reaction rate [n(%)]

组别	低血压	恶心呕吐	头晕头痛	心悸	总不良反应
干预组 (n=45)	1 (2.22)	1 (2.22)	0 (0.00)	1 (2.22)	3 (6.67)
对照组 (n=45)	1 (2.22)	0 (0.00)	1 (2.22)	0 (0.00)	2 (4.44)
Fisher精确概率值					1.000

3 讨论

冻干重组人脑利钠肽是通过 DNA 重组技术合成的 B 型利钠肽, 起效快、疗效显著且不良反应少, 改善心功能效果显著^[12-13]。本研究结果显示, 冻干重组人脑利钠肽联合左西孟旦较单用左西孟旦能显著改善 AHF 患者的心功能。冻干重组人脑利钠肽能有效改善 AHF 患者血流动力学, 降低心脏负荷, 增加肾血流量, 有利尿、排钠的作用。左西孟旦为新型正性肌力药, 可以与肌钙蛋白 C 结合后发挥增强心肌收缩能力作用, 能有效扩张外周血管, 降低心脏负荷, 且不增加患者 HR 和心肌耗氧量^[14-15]。既往国内外多个研究^[16-18]均证实冻干重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗 AHF 疗效佳及能有效改善心功能。本研究通过引入新型指标, 并在此基础上深入探讨了两药合用对心肌纤维化的影响, 在既往研究的基础上进行了两药合用作用机制的进一步探究。此外, 蒋璐等^[19]研究认为重组人脑利钠肽对心肌纤维化有改善作用; 刘亚丽等^[20]的动物研究证实, 左西孟旦能通过上调急性心肌梗死大鼠心肌组织中沉默调节蛋白 1 蛋白表达, 下调 TGF- β 1 及磷酸化细胞信号转导分子 SMAD3 抗体的蛋白表达, 发挥抗心肌纤维化作用, 本研究将冻干重组人脑利钠肽与左西孟旦合用治疗 AHF, 旨在探究其对心肌纤维化的影响是否存在协同作用。

患者出现心力衰竭的时候, 心脏功能损伤导致心脏收缩功能降低, 使得患者的 LVEF 出现明显的下降, 本研究结果显示治疗后两组患者 LVEF 均显著升高, 且干预组 LVEF 高于对照组, 说明采用冻干重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗能更有效改善心功能。除此之外, 炎症反映在心脏重塑病理过程中发挥关键作用, 炎症因子的异常分泌可能导致心功能的进一步降低。本研究结果显示, 治疗后, 干预组 CK-MB、IL-6、TNF- α 和 hs-CRP 水平低于对照组; MAP、cTnT 低于对

照组, 表明 AHF 患者采用冻干重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗能更有效抑制炎症反应。炎症因子在 AHF 中的作用机制可能是心脏射血功能降低后, 机体处于应激状态, 启动代偿性神经体液机制, 刺激单核巨噬细胞、胶质细胞、中性粒细胞等释放 IL-6 及 TNF- α , 炎症因子再促进 hs-CRP 的释放。左西孟旦通过与心肌肌钙蛋白 C 结合发挥正性肌力作用, 在不影响心室舒张的同时还能有效扩张血管^[21-22]。脑利钠肽可与 A 型利钠肽受体结合, 发挥利尿、利钠作用, 从而舒张血管, 故两药联合应用可明显增强心脏射血功能。既往动物研究表明, 左西孟旦能抑制炎症因子的表达^[23]。冻干重组人脑利钠肽对内皮素过度分泌引发的炎症因子表达有拮抗作用, 故联合用药能更有效降低 AHF 患者炎症因子水平。

sST2 是一种可反映机体心肌纤维化和心室重构的重要蛋白, 与 IL-33 信号通路结合可引发机体免疫紊乱, 促进炎症因子的释放, 加速心室重构, 降低心功能, 促进 T 细胞、肥大细胞、淋巴细胞等细胞功能, 参与炎症及免疫过程。同时细胞分泌 sST2, 通过隔绝自由 IL-33, 使其无法保护心肌, 最终导致心肌纤维化及心室重构^[24]。既往研究证实, sST2 在心衰患者血清中呈异常高表达^[25]。FGF-21 是一种能调节炎症反应、糖脂代谢的细胞因子, 在机体中发挥抑制心肌细胞凋亡、减轻心肌细胞的炎症反应和氧化应激从而产生心脏保护作用, 机体处于心力衰竭时, 心肌肥大及炎症刺激可导致线粒体功能障碍, 从而导致内质网依赖性转录因子 4 的激活, 则 FGF-21 水平升高^[26]。本研究中, 治疗后, 干预组 sST2 和 FGF-21 水平低于对照组, 表明联合用药能更有效调节生物标志物水平, 其具体作用机制有待进一步探究。人体处于健康状态时 B 型脑钠肽发挥调节血容量与血压的作用, AHF 患者机体内 B 型脑钠肽含量已无法满足机体所需, 故需要补充外源性 B 型脑钠肽以缓解 AHF 临床症状, 改善患者心功能。

冻干重组人脑利钠肽就是外源性 B 型脑钠肽, 具有和人体自身分泌的内源性 B 型脑钠肽相同的氨基酸序列和生物活性。冻干重组人脑利钠肽可通过与鸟苷酸环化酶受体结合, 促进平滑肌的舒张, 扩张全身动静脉, 改善心肌微循环, 减少心脏负荷。此外, 冻干重组人脑利钠肽还具有利尿、利钠的作用, 可通过促进水钠排泄减少心脏负荷, 且不良反应发生率无显著差异, 故联合用药比左西孟旦单独治疗效果更好。

综上, 重组人脑利钠肽联合左西孟旦应用于治疗 AHF 效果佳, 能有效改善患者心功能, 降低炎症反应, 且安全性好, 具有临床应用价值。本研究的局限性在于选取样本量过小, 且为单中心研究, 研究结果可能存在偏倚, 可行多中心、大样本的研究作进一步探究。

参考文献

- 1 Arrigo M, Jessup M, Mullens W, et al. Acute heart failure[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1):16–18. DOI: 10.1038/s41572-020-0151-7.
- 2 Kurmani S, Squire I. Acute heart failure: definition, classification and epidemiology[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2017, 14(5): 385–392. DOI: 10.1007/s11897-017-0351-y.
- 3 Conti N, Gatti M, Raschi E, et al. Evidence and current use of levosimendan in the treatment of heart failure: filling the gap[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 4(15): 3391–3409. DOI: 10.2147/DDDT.S295214.
- 4 Rottmann FA, Breiden AK, Bemtgen X, et al. Levosimendan in acute heart failure with severely reduced kidney function a propensity score matched registry study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 20(9): 102–105. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1027727.
- 5 Fang J, Zeng W. A meta-analysis of the clinical efficacy of rhBNP in treating patients with acute myocardial infarction and heart failure[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4): 2410–2421. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i26.6066.
- 6 夏海亭, 路长鸿, 杨侃, 等. 血清 SIRT1 水平与射血分数保留的心力衰竭患者炎症因子, 氧化应激的相关性分析及对预后的影响研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(2): 356–360, 383. [Xia HT, Lu CH, Yang K, et al. Correlation analysis of serum SIRT1 level and ejection fraction retention of inflammatory factors, oxidative stress and its effect on prognosis in patients with heart failure[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2023, 23(2): 356–360, 383.] DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.02.029.
- 7 王燕慧, 李梁, 陶应敏, 等. 血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白、半乳糖凝集素 -3、NT-proBNP 在老年心力衰竭患者预后中的研究 [J]. *老年医学与保健*, 2022, 28(2): 257–262. [Wang YH, Li L, Tao YM, et al. Study of serum soluble growth stimulation gene 2 protein, galactin-3, NT-proBNP in prognosis of elderly patients with heart failure[J]. *Geriatrics & Health Care*, 2022, 28(2): 257–262.] <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=7107291189>.
- 8 冯燕玲. 慢性心衰患者血清 FGF21 水平分析及与 CHF 的相关性研究 [J]. *当代医学*, 2021, 27(23): 41–43. [Feng YL. Analysis of serum FGF21 level and its correlation with CHF in patients with chronic heart failure[J]. *Contemporary Medicine*, 2021, 27(23): 41–43.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2021.23.015.
- 9 Li H, Duan Y, Chen B, et al. New pharmacological treatments for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF): A Bayesian network meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(5): e18341. DOI: 10.1097/MD.00000000000018341.
- 10 田青, 郭庆, 卫银芝, 等. 左西孟旦与冻干重组人脑利钠肽联合治疗老年心力衰竭对患者心脏功能和血流动力学水平影响 [J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(3): 4–6. [Tian Q, Guo Q, Wei YZ, et al. Effects of levosimendan combined with freeze-dried recombinant human brain natriuretic peptide on cardiac function and hemodynamics in elderly patients with heart failure[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2019, 35(3): 4–6.] DOI: CNKI:SUN:SYYZ.0.2019-03-029.
- 11 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会. 急性心力衰竭基层诊疗指南 (实践版·2019)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(10): 931–935. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.10.007.
- 12 Xu WM, Wang W, Xiao Q, et al. Effect of recombinant human brain natriuretic peptide on acute carbon monoxide poisoning complicated with heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Int Heart J*, 2022, 63(2): 312–318. DOI: 10.1536/ihj.21-170.
- 13 Liu JL, Zhang XF, Liu Z, et al. The role of recombinant human brain natriuretic peptide on the cardiac output of

- patients with acute decompensated heart failure using guyton venous return curve: a STROBE-compliant retrospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(17): e25492. DOI: 10.1097/MD.00000000000025492.
- 14 Masarone D, Kittleson MM, Pollesello P, et al. Use of levosimendan in patients with advanced heart failure: an update[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(21): 6408–6410. DOI: 10.3390/jcm11216408.
- 15 Abdelshafy M, Elsherbini H, Elkoumy A, et al. Perioperative levosimendan infusion in patients with end-stage heart failure undergoing left ventricular assist device implantation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 28(9): 888136. DOI: 10.3389/fcvm.2022.888136.
- 16 Xiangli S, Lan L, Libiya Z, et al. Effect of levosimendan combined with recombinant human brain natriuretic peptide on diuretic resistance[J]. *Libyan J Med*, 2021, 16(1): 1973762. DOI: 10.1080/19932820.2021.1973762.
- 17 李安娜, 胡建库, 王颖. 左西孟旦联合 rhBNP 对急性失代偿性心力衰竭患者心功能的影响[J]. *海南医学*, 2020, 31(19): 2466–2469. [Li AN, Hu JK, Wang Y. Effects of levosimendan combined with rhBNP on cardiac function in patients with acute decompensated heart failure[J]. *Hainan Medical Journal*, 2020, 31(19): 2466–2469.] DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2020.19.005.
- 18 刘妍君. 冻干重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗急性心力衰竭患者的疗效及对血清 FT4 和 tT3 的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(15): 1609–1613. [Liu YJ. Effect of freeze-dried recombinant human brain natriuretic peptide combined with levosimendan on serum FT4 and tT3 in patients with acute heart failure[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2020, 19(15): 1609–1613.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2020.15.012.
- 19 蒋璐, 龚国彪, 康小兰, 等. 重组人脑利钠肽对严重心力衰竭患者心肌纤维化标志物水平的影响[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(10): 1005–1008. [Jiang L, Gong GB, Kang XL, et al. Effect of recombinant human brain natriuretic peptide on myocardial fibrosis markers in patients with severe heart failure[J]. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2020, 19(10): 1005–1008.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.10.008.
- 20 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. [Liu YL, Li CY, Li YL, et al. Effects of levosimendan on myocardial fibrosis and cardiac function after acute myocardial infarction in rats[J]. *Chinese Journal of Clinical Anatomy*, 2022, 40(1): 49–54.] DOI: 10.13418/j.issn.1001-165x.2022.1.10.
- 21 Papp Z, Agostoni P, Alvarez J, et al. Levosimendan efficacy and safety: 20 years of SIMDAX in clinical use[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 76(1): 4–22. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000859.
- 22 Elsherbini H, Soliman O, Zijderhand C, et al. Intermittent levosimendan infusion in ambulatory patients with end-stage heart failure: a systematic review and meta-analysis of 984 patients[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(2): 493–505. DOI: 10.1007/s10741-021-10101-0.
- 23 王江友, 陈涵, 宋丹, 等. 左西孟旦对猪冠状动脉微栓塞后心肌细胞炎症反应的影响[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2018, 26(10): 5–6. [Wang JY, Chen H, Song D, et al. Effects of leveo-simendan on cardiomyocyte inflammation after coronary microembolization in pigs[J]. *Chinese Journal of Interventional Cardiology*, 2018, 26(10): 5–6.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2018.10.009.
- 24 Lotierzo M, Dupuy AM, Kalmanovich E, et al. sST2 as a value-added biomarker in heart failure[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 501(1): 120–130. DOI: 10.1016/j.cca.2019.10.029.
- 25 Meijers WC, Bayes-Genis A, Mebazaa A, et al. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(10): 1610–1632. DOI: 10.1002/ehf.2346.
- 26 Zhang Y, Liu D, Long XX, et al. The role of FGF21 in the pathogenesis of cardiovascular disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(24): 2931–2943. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001890.

收稿日期: 2023 年 11 月 01 日 修回日期: 2023 年 11 月 22 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮