左西孟旦治疗感染性休克合并心肌抑制的临床观察Δ

熊　芳[1,2*]，刘　超[1]，张可祥[1]，周岐龙[1]，卢　花[1]，陈建国[1]，岳　希[1]，赵建新[1]，潘鹏飞[1#]（1.重庆大学附属三峡医院重症医学科，重庆　404100；2.锦州医科大学重庆大学附属三峡医院研究生联合培养基地，重庆　404100）

中图分类号　R969.4；R542.2　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）20-2517-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.20.13

摘　要　目的　探讨左西孟旦对感染性休克合并心肌抑制患者心脏功能、血流动力学和预后的影响，并评价其安全性。**方法**　选择2021年4月—2023年8月入住重庆大学附属三峡医院重症医学科、经充分液体复苏、平均动脉压（MAP）≥65 mmHg且接受脉搏指示连续心输出量（PiCCO）监测的感染性休克合并心肌抑制患者，按随机数字表法分为多巴酚丁胺组和左西孟旦组，每组20例。两组患者均静脉泵入重酒石酸去甲肾上腺素注射液0.1～2.0 μg/（kg·min）。在此基础上，多巴酚丁胺组患者加用盐酸多巴酚丁胺注射液5～10 μg/（kg·min），连续静脉泵入3～7 d；左西孟旦组患者加用左西孟旦注射液0.1～0.2 μg/（kg·min），连续静脉泵入24 h。比较两组患者治疗前及治疗后24、72 h的心率（HR）和血流动力学指标[收缩压、舒张压、MAP、中心静脉压（CVP）]、PiCCO监测指标[心功能指数（CFI）、心指数（CI）、每搏量指数（SVI）、血管外肺水指数、全心舒张末期容积指数、肺血管通透性指数（PVPI）、全心射血分数（GEF）、系统血管阻力指数、左心室收缩力指数]和预后指标[用药后3 d内死亡情况、机械通气时间、住重症监护病房（ICU）时间、28 d病死率]，记录两组患者的不良反应发生情况。**结果**　与同组治疗前比较，多巴酚丁胺组患者治疗后24 h的CFI、CI、GEF和治疗后72 h的CI、GEF以及左西孟旦组患者治疗后24 h的SVI和治疗后72 h的SVI、GEF均显著升高，多巴酚丁胺组患者治疗后72 h的PVPI显著降低（$P<0.05$）；与同期多巴酚丁胺组比较，左西孟旦组患者治疗后24 h的HR显著降低，CVP显著升高（$P<0.05$）。给药后3 d内，两组均无患者死亡；其机械通气时间、住ICU时间、28 d病死率和不良反应发生率比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　对于经充分液体复苏、MAP≥65 mmHg且接受PiCCO监测的感染性休克合并心肌抑制患者，左西孟旦在改善心脏功能和血流动力学方面的作用与多巴酚丁胺相当，且不会影响患者预后，也不会增加低血压等不良反应的发生风险。

关键词　左西孟旦；感染性休克；心肌抑制；多巴酚丁胺；脉搏指示连续心输出量监测

Clinical observation of levosimendan in the treatment of septic shock combined with myocardial depression

XIONG Fang[1,2], LIU Chao[1], ZHANG Kexiang[1], ZHOU Qilong[1], LU Hua[1], CHEN Jianguo[1], YUE Xi[1], ZHAO Jianxin[1], PAN Pengfei[1]（1. Dept. of Critical Care Medicine, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404100, China; 2. Jinzhou Medical University Union Training Base, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404100, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the effects of levosimendan on cardiac function, hemodynamics and prognosis of patients with septic shock complicated with myocardial depression, and evaluate the safety of levosimendan. **METHODS** Patients with septic shock complicated with myocardial depression who were admitted to the Department of Critical Care Medicine of Chongqing University Three Gorges Hospital from April 2021 to August 2023, underwent adequate fluid resuscitation, had a mean arterial pressure (MAP) ≥65 mmHg, and received pulse indicator continuous cardiac output (PiCCO) monitoring were enrolled. The patients were randomly divided into dobutamine group and levosimendan group according to a random number table, with 20 patients in each group. Both groups received intravenous infusion of Norepinephrine bitartrate injection at a dose of 0.1-2.0 μg/(kg·min). On this basis, the dobutamine group additionally received intravenous infusion of Dobutamine hydrochloride injection at a dose of 5-10 μg/(kg·min) for 3 to 7 days, while the levosimendan group additionally received intravenous infusion of Levosimendan injection at a dose of 0.1-0.2 μg/(kg·min) for 24 hours. Heart rate (HR) and hemodynamic parameters [systolic blood pressure, diastolic blood pressure, MAP, central venous pressure (CVP)], PiCCO monitoring parameters [cardiac function index (CFI), cardiac index (CI), stroke volume index (SVI), extravascular lung water index, global end-diastolic volume index, pulmonary vascular permeability index (PVPI), global ejection fraction (GEF), systemic vascular resistance index, left ventricular contractility index], and prognosis indicators [death within 3 days after administration, mechanical ventilation time, intensive care unit (ICU) stay time, 28-day mortality rate] were compared between the two groups before treatment and at 24 and 72 hours after treatment. Adverse reactions were recorded for both groups. **RESULTS** Compared with before treatment in the same group, CFI, CI and GEF at 24 hours

Δ **基金项目**　重庆市自然科学基金面上项目（No.cstc2020jcyj-msxmX1069）；重庆市科卫联合医学科研项目（No.2020FYYX133）；重庆市卫生健康委中医药科研项目（No.2023WSJK143）

＊ **第一作者**　主治医师。研究方向：脓毒症的基础与临床研究。E-mail：171511884@qq.com

＃ **通信作者**　主任医师，硕士生导师，博士。研究方向：脓毒症的基础与临床研究。E-mail：ppfswh@126.com

after treatment, CI and GEF at 72 hours after treatment in the dobutamine group, as well as SVI at 24 hours after treatment and SVI and GEF at 72 hours after treatment in the levosimendan group were significantly increased; PVPI at 72 hours after treatment in the dobutamine group was significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the dobutamine group during the same period, patients in the levosimendan group had significantly lower HR and significantly higher CVP at 24 hours after treatment ($P<0.05$). Within 3 days after administration, there were no deaths in either group; there were no statistically significant differences in mechanical ventilation time, ICU stay time, 28-day mortality rate, or the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** For patients with septic shock complicated with myocardial depression who have undergone adequate fluid resuscitation and have a MAP of ≥65 mmHg, levosimendan is comparable to dobutamine in improving cardiac function and hemodynamic parameters, without affecting patients' prognosis or increasing the risk of adverse reactions such as hypotension.
KEYWORDS levosimendan; septic shock; myocardial depression; dobutamine; pulse indicator continuous cardiac output monitoring

感染性休克是重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者的主要死亡原因,是脓毒症的一种特殊严重类型。脓毒症可诱发患者心肌抑制,造成心脏泵血功能减弱和心输出量(cardiac output, CO)减少,使患者对液体复苏、血管活性药物的反应变差,从而诱发顽固性低血压,最终使患者的死亡风险增加[1]。目前,临床治疗感染性休克首选的血管升压药物为去甲肾上腺素,而在合并心肌抑制的情况下,相关指南建议在使用去甲肾上腺素的基础上联用多巴酚丁胺[2-3]。尽管已有研究证实多巴酚丁胺可提高患者的心肌收缩力,但该药也会增加其心肌耗氧量并引发心律失常,从而增加患者恶性心血管事件的发生风险[4]。

左西孟旦是一种具有血管舒张特性的新型正性肌力药物,可用于急性失代偿性心力衰竭或需要强心治疗的患者[5]。研究表明,左西孟旦不仅不会增加心肌耗氧量,而且能改善心肌舒张功能;此外,左西孟旦还具有抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡等活性,对多个器官具有保护作用[6]。然而,左西孟旦用于感染性休克合并心肌抑制的效果尚无定论(治疗效果与用药前是否进行充分液体复苏以及是否存在心肌抑制有关),其临床价值和使用时机需要进一步探讨。脉搏指示连续心输出量(pulse indicator continuous cardiac output, PiCCO)技术已被广泛用于感染性休克、急性呼吸窘迫综合征、严重烧伤、器官移植、心脏手术等患者血流动力学指标的监测,以协助临床治疗决策[7]。本研究拟在PiCCO监测下,纳入经充分液体复苏且平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)≥65 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)的感染性休克合并心肌抑制患者,以多巴酚丁胺为对照,探讨左西孟旦对患者心脏功能、血流动力学及预后的影响并评价其安全性,以期为该药在感染性休克中的合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入本研究的患者需同时满足以下标准——(1)年龄≥18岁;(2)满足感染性休克的诊断标准[8]:符合脓毒症3.0定义,予充分液体复苏后低血压仍持续存在,需应用血管活性药物维持血压;(3)在血管活性药物的作用下,MAP≥65 mmHg,乳酸(lactate, Lac)>2 mmol/L;(4)表现为心肌抑制,心肌抑制定义为心指数(cardiac index, CI)<3.0 L/(min·m^2)或左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)≤45%。

本研究的排除标准为:(1)年龄≥80岁者;(2)感染性休克时间超过24 h者;(3)既往有心脏病(如扩张型心肌病、肥厚型心肌病、心肌炎、风湿性心脏瓣膜病及其他器质性心脏病、慢性心力衰竭等)史者;(4)入组前2周内进行过胸外心脏按压、除颤、直流电复律,发生过心肌梗死,或接受过冠状动脉支架植入术、冠状动脉搭桥术者;(5)妊娠期妇女;(6)心室流出道阻塞者;(7)未行PiCCO监测者;(8)PiCCO监测示心脏容量负荷不达标[包括胸腔内血容积指数<850 mL/m^2,或者全心舒张末期容积指数(global end-diastolic volume index, GEDI)<700 mL/m^2]者。

1.2 研究对象

按上述纳入与排除标准选取2021年4月—2023年8月入住重庆大学附属三峡医院重症医学科、经充分液体复苏且MAP≥65 mmHg的感染性休克合并心肌抑制患者40例,按随机数字表法将其分为多巴酚丁胺组和左西孟旦组,每组20例。本研究方案经该院医院伦理委员会审核批准[批件号2020年科研第(61)号]。所有治疗及检测均获得患者家属同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方案

治疗期间,两组患者均静脉泵入重酒石酸去甲肾上腺素注射液(国药准字H61021666,规格1 mL∶2 mg,西安利君制药有限责任公司)0.1~2.0 μg/(kg·min),根据血压调整输注速率,以维持MAP≥65 mmHg。在此基础上,多巴酚丁胺组患者加用盐酸多巴酚丁胺注射液[国药准字H20053297,规格2 mL∶20 mg(按多巴酚丁胺计),山东方明药业集团股份有限公司]5~10 μg/(kg·min),连续静脉泵入3~7 d;左西孟旦组患者加用左西孟旦注

射液[国药准字H20100043，规格5 mL∶12.5 mg，齐鲁制药（海南）有限公司]0.1～0.2 μg/（kg·min），连续静脉泵入24 h。输注过程中，两组患者均行PiCCO监测（第1天，每8 h监测1次；第2～7天，每天监测1次），并根据监测结果调整输注速率：多巴酚丁胺初始输注速率为5 μg/（kg·min），左西孟旦为0.1 μg/（kg·min）；若患者的CI＜3.0 L/（min·m^2）且LVEF≤45%，则分别调整多巴酚丁胺、左西孟旦至最大输注速率10、0.2 μg/（kg·min）；当调至最大输注速率后，若患者的CI＞3.5 L/（min·m^2）且LVEF＞50%，则将药物输注速率降至初始输注速率；降至初始输注速率后，若患者的CI＜3.0 L/（min·m^2）且LVEF≤45%，则需再次调至最大输注速率。

1.4 观察指标

（1）一般情况：比较两者患者的一般情况，具体包括性别、年龄、原发感染部位、治疗前的急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ（acute physiology and chronic health evaluation scoring system Ⅱ，APACHE Ⅱ）评分。（2）心率（heart rate，HR）和血流动力学指标：比较两组患者治疗前和治疗后24、72 h的HR和血流动力学指标（除PiCCO监测指标外），后者具体包括收缩压（systolic blood pressure，SBP）、舒张压（diastolic blood pressure，DBP）、MAP、中心静脉压（central venous pressure，CVP）。上述参数采用Bene View T8型插件式心电监护仪（深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司）检测。（3）PiCCO监测指标：比较两组患者治疗前和治疗后24、72 h的PiCCO监测指标，具体包括心功能指数（cardiac function index，CFI）、CI、每搏量指数（stroke volume index，SVI）、血管外肺水指数（extravascular lung water index，EVLWI）、GEDI、肺血管通透性指数（pulmonary vascular permeability index，PVPI）、全心射血分数（global ejection fraction，GEF）、系统血管阻力指数（systemic vascular resistance index，SVRI）、左心室收缩力指数（left ventricular contractility index，dPmx）。上述参数均采用PC4000型心输出量仪（德国Pulsion公司）监测。（4）预后指标：比较两组患者的预后指标，具体包括给药后3 d内死亡情况、机械通气时间、住ICU时间、28 d病死率。（5）不良反应：记录两组患者治疗期间头痛、低血压、室上性心动过速等不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用独立样本t检验，组内前后比较采用配对t检验；非正态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验，组内前后比较采用Wilcoxon检验。计数资料以例数或率表示，组间比较采用χ^2检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料比较

两组患者的性别、年龄、原发感染部位、APACHE Ⅱ评分比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。结果见表1。

表1 两组患者的一般资料比较

组别	n	性别（男/女）/例	年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	原发感染部位/例				APACHE Ⅱ评分（$\bar{x}\pm s$）/分
				肺部感染	腹腔感染	尿路感染	血流感染	
多巴酚丁胺组	20	14/6	71.9±13.5	9	7	3	1	28.7±8.4
左西孟旦组	20	10/10	68.1±15.0	12	4	4	0	30.1±7.8

2.2 两组患者不同时间点的HR、SBP、DBP、MAP、CVP比较

治疗前，两组患者的HR、SBP、DBP、MAP、CVP比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。两组患者治疗后24、72 h时的上述指标与治疗前比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。与多巴酚丁胺组治疗后24 h比较，左西孟旦组患者的HR显著下降（$P<0.05$），CVP显著升高（$P<0.05$）。结果见表2。

表2 两组患者不同时间点的血流动力学指标比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	n	时间点	HR/（次/min）	SBP/mmHg	DBP/mmHg	MAP/mmHg	CVP/mmHg
多巴酚丁胺组	20	治疗前	109（88，136）	120（104，139）	74（63，81）	88（82，97）	9.5（7.0，11.3）
		治疗后24 h	114（105，134）	117（114，135）	69（61，82）	85（80，100）	8.0（7.0，10.8）
		治疗后72 h	96（91，130）	118（115，134）	75（65，80）	90（82，96）	8.0（8.0，10.0）
左西孟旦组	20	治疗前	107（91，120）	123（111，130）	71（57，74）	85（77，92）	11.5（7.8，12.8）
		治疗后24 h	111（102，130）[a]	117（105，129）	63（61，67）	80（77，85）	12.0（8.0，16.5）[a]
		治疗后72 h	108（87，124）	115（101，143）	63（53，90）	80（70，107）	7.5（5.5，12.0）

a：与同时间点多巴酚丁胺组比较，$P<0.05$。

2.3 两组患者不同时间点的PiCCO监测指标比较

治疗前，左西孟旦组患者的PVPI显著高于多巴酚丁胺组（$P<0.05$），其余各指标组间比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。与同组治疗前比较，多巴酚丁胺组患者治疗后24 h的CFI、CI、GEF和治疗后72 h的CI、GEF均显著升高（$P<0.05$），而该组患者治疗后72 h的PVPI显著降低（$P<0.05$）。与同组治疗前比较，左西孟旦组患者治疗后24 h的SVI和治疗后72 h的SVI、GEF均显著升高（$P<0.05$）。治疗后24、72 h，两组患者的PiCCO监测指标比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表3。

2.4 两组患者的预后指标比较

给药后3 d内，两组均无患者死亡。两组患者的机械通气时间、住ICU时间和28 d病死率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表4。

2.5 两组患者的不良反应发生情况

治疗期间，多巴酚丁胺组有4例患者发生7例次不良反应，其中低血压3例次、心动过速3例次、心房颤动1例次；左西孟旦组有3例患者发生5例次不良反应，其中低血压2例次、心动过速2例次、心房颤动1例次。两组患者的不良反应发生率（多巴酚丁胺组为20.0%，左西孟旦组为15.0%）比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表3　两组患者不同时间点的PiCCO监测指标比较

组别	n	时间点	CFI($\bar{x}\pm s$)/(L/min)	CI[$M(P_{25},P_{75})$]/[L/(min·m^2)]	SVI($\bar{x}\pm s$)/(mL/m^2)	EVLWI[$M(P_{25},P_{75})$]/(mL/kg)	GEDI[$M(P_{25},P_{75})$]/(mL/m^2)	PVPI($\bar{x}\pm s$)	GEF($\bar{x}\pm s$)/%	SVRI[$M(P_{25},P_{75})$]/(dyn·s·m^2/cm^5)	dPmx($\bar{x}\pm s$)/(mmHg/s)
多巴酚丁胺组	20	治疗前	3.86±1.57	2.4(2.0,4.1)	28.3±12.4	10.9(6.6,17.8)	780(660,935)	2.1±0.8	13.7±5.0	2 254(1 504,3 290)	1 183±510
		治疗后24 h	4.57±1.63[a]	3.3(2.5,4.3)[a]	31.2±8.3	9.4(6.0,16.3)	738(688,908)	2.0±1.0	15.6±4.5[a]	1 820(1 482,2 821)	1 279±404
		治疗后72 h	4.21±1.35	3.4(3.1,4.0)[a]	33.1±9.4	8.7(7.0,12.3)	811(740,958)	1.7±0.5[a]	16.2±5.7[a]	2 040(1 529,2 283)	1 128±315
左西孟旦组	20	治疗前	3.70±1.15	2.7(2.3,3.6)	29.0±7.5	7.7(6.4,12.6)	875(732,941)	2.3±1.4[b]	15.5±4.7	2 332(1 724,2 649)	1 207±405
		治疗后24 h	4.35±1.68	3.3(2.9,4.4)	33.8±11.3[a]	9.3(6.0,14.4)	885(798,954)	2.3±1.7	17.9±5.9	1 891(1 452,2 195)	1 314±518
		治疗后72 h	4.20±1.15	3.2(2.9,3.2)	32.6±9.7[a]	9.1(6.5,12.1)	846(694,950)	2.0±1.1	18.0±5.0[a]	1 804(1 706,2 293)	1 223±455

a：与同组治疗前比较，$P<0.05$；b：与同时间点多巴酚丁胺组比较，$P<0.05$。

表4　两组患者的预后指标比较

组别	n	机械通气时间[$M(P_{25},P_{75})$]/d	住ICU时间[$M(P_{25},P_{75})$]/d	28 d病死情况/例(%)
多巴酚丁胺组	20	5.0(2.3,10.8)	11.5(8.0,16.5)	8(40.0)
左西孟旦组	20	10.0(4.5,16.5)	17.0(15.5,19.3)	8(40.0)

3　讨论

本研究结果显示，对于经过充分液体复苏且MAP≥65 mmHg的感染性休克合并心肌抑制患者，左西孟旦在改善心脏功能和血流动力学指标方面的作用与多巴酚丁胺相当；同时，与多巴酚丁胺相比，左西孟旦并未明显延长或增加患者的机械通气时间、住ICU时间和28 d死亡率，也没有增加低血压等不良反应的发生率。

据报道，约50%的脓毒症患者会出现心肌抑制，且与心功能正常的脓毒症患者相比，出现心肌抑制者的病死率将增加20%[4]。这种继发于脓毒症的心肌功能障碍被称为脓毒症心肌病（sepsis-induced cardiomyopathy，SICM），一般以LVEF≤45%和出现左心室扩张作为诊断标准（除左心室收缩功能受损外，患者左心室舒张功能及右心室功能同样受累）[9]。基于此，本研究通过PiCCO监测，将脓毒症心肌抑制定义为CI＜3.0 L/(min·m^2)或LVEF≤45%，但并未常规行床旁超声明确患者是否出现左心室扩张。

正性肌力药物有助于恢复脓毒症合并心肌抑制患者的CO和外周血氧输送[10]。其中，儿茶酚胺类药物、磷酸二酯酶抑制剂和洋地黄等均可通过增加细胞内环磷酸腺苷和钙离子（Ca^{2+}）的浓度来增加患者的心肌收缩力。《拯救脓毒症运动：脓毒症和感染性休克管理国际指南（2016）》建议，对于经充分液体复苏及使用血管活性药物后仍出现持续性低灌注的感染性休克患者，应输注多巴酚丁胺（建议较弱，证据质量较低）[11]；更新后的《拯救脓毒症运动：脓毒症和感染性休克管理国际指南2021》仍建议该类患者使用多巴酚丁胺[3]。然而，多巴酚丁胺可促使Ca^{2+}持续内流效应形成，使质膜反应性降低，从而引发快速性心律失常等不良反应[12]。

左西孟旦是一种非儿茶酚胺类正性肌力药物。作为钙增敏剂，左西孟旦可与心肌细胞上的肌钙蛋白C（troponin C，TnC）结合，并稳定TnC与Ca^{2+}的结合构象，从而延长肌动蛋白与肌球蛋白的相互作用时间[13]。左西孟旦可在不增加细胞内Ca^{2+}瞬时变化的情况下增强患者的心肌收缩力；此外，左西孟旦还具有选择性抑制磷酸二酯酶Ⅲ和舒张血管的作用[14]。近年来研究显示，左西孟旦可在不影响心肌耗氧量的情况下改善患者的心功能，是感染性休克合并心肌抑制的治疗选择之一[15]。研究者在2015年的一项纳入7项随机对照试验、246例严重脓毒症/感染性休克患者的Meta分析中发现，与多巴酚丁胺为主的常规正性肌力药物相比，左西孟旦可显著提高患者的CI，降低血Lac水平，并可显著降低病死率[16]。LeoPARDS为迄今为止样本量最大的一项脓毒症相关临床研究，共纳入516例感染性休克患者，该研究结果显示，与安慰剂比较，左西孟旦不能降低患者住院期间的序贯器官衰竭评分和28 d病死率，反可增加其低血压和快速室上性心律失常的发生风险[17]。值得注意的是，该研究纳入的是相对晚期的低危患者，未证实是否合并心功能不全，且在使用左西孟旦前也没有进行有效的液体复苏。而在新近的一项Meta分析中，与多巴酚丁胺比较，左西孟旦能增加SICM患者的LVEF，降低血Lac水平，并降低病死率[18]。可见，左西孟旦用于感染性休克合并心肌抑制患者的相关研究未能获得相同的结论，可能与相关研究纳入人群的异质性、是否明确合并心肌抑制以及使用的时机（使用前是否充分液体复苏）等有关。

受LeoPARDS研究结果的影响，《拯救脓毒症运动：脓毒症和感染性休克管理国际指南2021》发布了不推荐使用左西孟旦的弱建议，不推荐的理由包括药物的安全性、成本和可及性[3]。关于药物的安全性，有指南建议，左西孟旦不可用于SBP＜85 mmHg或心源性休克的患者，除非与其他正性肌力药物或血管升压药物联合使用[19]；对于与血管舒张功能相关的低血压，则可通过用药前进行充分的液体复苏、避免使用负荷剂量以及同时使用血管升压药物来减轻[10]。

本研究具有以下特点：（1）采用PiCCO连续监测患者的心功能及血流动力学指标，较床旁超声更为客观，而且能监测患者血管外肺水的变化情况。（2）纳入患者均经PiCCO监测证实为心肌抑制。（3）以多巴酚丁胺为对照，与LeoPARDS研究使用安慰剂为对照不同。（4）纳入患者均经过充分的液体复苏且MAP≥65 mmHg，可减少或避免患者血管舒张功能异常对血压、心律的影响。（5）纳入患者均未使用负荷剂量的左西孟旦。但本研究也具有一定的局限性：（1）未常规采用床旁超声评估患者心脏的情况，未能明确其有无左心室扩张。（2）尽

管纳入患者未使用负荷剂量的左西孟旦，但其剂量仍偏高[最新的一项Meta分析结果显示，脓毒症患者使用左西孟旦的最佳剂量应为0.1 μg/(kg·min)[20]]。(3)本研究为阴性结果，可能与样本量较小有关。

综上所述，对于经充分液体复苏、MAP≥65 mmHg且接受PiCCO监测的感染性休克合并心肌抑制患者，左西孟旦在改善心脏功能和血流动力学方面的作用与多巴酚丁胺相当，且不会影响患者预后，也不会增加低血压等不良反应的发生风险。鉴于左西孟旦易获得，其治疗成本与多巴酚丁胺大致相当，故临床可考虑选用。本课题组后续拟开展更大样本量的临床研究以进一步探索左西孟旦在感染性休克合并心肌抑制患者中的临床应用价值。

参考文献

[1] 田文龙，程红颖，董士民. 左西孟旦治疗严重脓毒症及脓毒症休克的临床疗效的Meta分析[J]. 临床荟萃，2018，33(7)：562-567.
TIAN W L，CHENG H Y，DONG S M. Meta analysis of levosimendan in treatment of severe sepsis and septic shock[J]. Clin Focus，2018，33(7)：562-567.

[2] LIU D H，NING Y L，LEI Y Y，et al. Levosimendan versus dobutamine for sepsis-induced cardiac dysfunction：a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep，2021，11(1)：20333.

[3] EVANS L，RHODES A，ALHAZZANI W，et al. Surviving sepsis campaign：international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. Intensive Care Med，2021，47(11)：1181-1247.

[4] SHEN X D，ZHANG H S，ZHANG R，et al. Progress in the clinical assessment and treatment of myocardial depression in critically ill patient with sepsis[J]. J Inflamm Res，2022，15：5483-5490.

[5] SANGALLI F，BELLANI G，AFFRONTI A，et al. Levosimendan to facilitate weaning from cardiorespiratory support in critically ill patients：current evidence and future directions[J]. Minerva Anestesiol，2020，86(6)：645-651.

[6] FARMAKIS D，ALVAREZ J，BEN GAL T，et al. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure：evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs：an expert panel position paper[J]. Int J Cardiol，2016，222：303-312.

[7] PiCCO监测技术操作管理共识专家组. PiCCO监测技术操作管理专家共识[J]. 中华急诊医学杂志，2023，32(6)：724-735.
Expert Group of Expert Consensus on Operation Management of PiCCO Monitoring Technology. Expert consensus on operation management of PiCCO monitoring technology[J]. Chin J Emerg Med，2023，32(6)：724-735.

[8] SINGER M，DEUTSCHMAN C S，SEYMOUR C W，et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock：sepsis-3[J]. JAMA，2016，315(8)：801-810.

[9] BOISSIER F，AISSAOUI N. Septic cardiomyopathy：diagnosis and management[J]. J Intensive Med，2022，2(1)：8-16.

[10] HERPAIN A，BOUCHEZ S，GIRARDIS M，et al. Use of levosimendan in intensive care unit settings：an opinion paper[J]. J Cardiovasc Pharmacol，2019，73(1)：3-14.

[11] RHODES A，EVANS L E，ALHAZZANI W，et al. Surviving sepsis campaign：international guidelines for management of sepsis and septic shock：2016[J]. Intensive Care Med，2017，43(3)：304-377.

[12] 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.
LIU H J，GENG J，HE Z H，et al. Effect of levosimendan on myocardial inhibition and cardiac function in sepsis[J]. J Clin Intern Med，2020，37(6)：447-448.

[13] PAN J，YANG Y M，ZHU J Y，et al. Multiorgan drug action of levosimendan in critical illnesses[J]. Biomed Res Int，2019，2019：9731467.

[14] OSPINA-TASCÓN G A，CALDERÓN-TAPIA L E. Inodilators in septic shock：should these be used? [J]. Ann Transl Med，2020，8(12)：796.

[15] YANG F，ZHAO L N，SUN Y，et al. Levosimendan as a new force in the treatment of sepsis-induced cardiomyopathy：mechanism and clinical application[J]. J Int Med Res，2019，47(5)：1817-1828.

[16] ZANGRILLO A，PUTZU A，MONACO F，et al. Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock：a meta-analysis of randomized trials[J]. J Crit Care，2015，30(5)：908-913.

[17] GORDON A C，PERKINS G D，SINGER M，et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis[J]. N Engl J Med，2016，375(17)：1638-1648.

[18] GUAN Q C，ZHANG C，LI B B，et al. Meta-analysis of the efficacy of levosimendan in the treatment of severe sepsis complicated with septic cardiomyopathy[J]. Heart Surg Forum，2023，26(5)：E609-E620.

[19] PONIKOWSKI P，VOORS A A，ANKER S D，et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure：the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur Heart J，2016，37(27)：2129-2200.

[20] TAN R M，GUO H，YANG Z N，et al. Efficacy and safety of levosimendan in patients with sepsis：a systematic review and network meta-analysis[J]. Front Pharmacol，2024，15：1358735.

（收稿日期：2024-03-25　修回日期：2024-09-09）
（编辑：张元媛）