间断重复应用左西孟旦治疗肺动脉高压右心衰竭的临床观察Δ

韦　斌[1*]，张朝勇[1]，邓　燕[2]，钟诗颖[1]，韦　哲[1]，黄　凯[1#]（1.广西医科大学第一附属医院心脏重症监护室，南宁 530021；2.广西医科大学第一附属医院超声科，南宁 530021）

中图分类号　R972+.1；R543.2　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）14-1754-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.14.16

摘　要　目的 观察间断重复应用左西孟旦治疗肺动脉高压右心衰竭的疗效和安全性。**方法** 选择2019年1月－2021年5月在广西医科大学第一附属医院住院治疗的70例肺动脉高压右心衰竭患者，按随机数字表法分为对照组和观察组，每组各35例。对照组中肺动脉高压危险分层为中危的患者给予他达拉非片和安立生坦片，高危患者给予他达拉非片、安立生坦片和曲前列尼尔注射液，同时均给予抗右心衰竭药物；观察组患者在对照组治疗的基础上静脉泵入左西孟旦注射液12.5 mg，每月1次，泵入速度为0.05～0.1 μg/（kg·min），共3个月。观察两组患者治疗有效率，治疗后肺动脉高压危险分层改善情况，治疗前后肺动脉平均压、6 min步行距离（6MWD）、血清NT-proBNP水平、右心房压（RAP）、混合静脉血氧饱和度（SvO_2）、心指数（CI）、右心室射血分数（RVEF）、三尖瓣环舒张早期血流峰速度/三尖瓣环舒张早期运动峰速度（E/Ea）、三尖瓣环收缩期位移（TAPSE）、右心室舒张末期内径（RVEDD）、右心室收缩末期内径（RVESD）以及不良反应发生情况。**结果** 治疗后，观察组患者的治疗有效率显著高于对照组（$P<0.05$）；两组患者的肺动脉平均压、NT-proBNP水平、RAP、E/Ea、RVEDD、RVESD均显著低于同组治疗前，6MWD、SvO_2、CI、TAPSE、RVEF均显著高于同组治疗前，且观察组患者的NT-proBNP水平、E/Ea均显著低于对照组，6MWD、CI、TAPSE、RVEF均显著高于对照组（$P<0.05$或$P<0.01$）；而两组患者的肺动脉平均压、肺动脉高压危险分层改善例数、RAP、SvO_2、RVEDD、RVESD、无症状低血压发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。**结论** 间断重复应用左西孟旦可以改善肺动脉高压右心衰竭患者的右心功能，且安全性较好。

关键词　左西孟旦；右心衰竭；肺动脉高压；强心剂；间断重复；疗效；安全性

Clinical observation of intermittently repeated application of levosimendan in the treatment of right heart failure of pulmonary hypertension

WEI Bin[1], ZHANG Chaoyong[1], DENG Yan[2], ZHONG Shiying[1], WEI Zhe[1], HUANG Kai[1]（1. Cardiac Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Dept. of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To observe the efficacy and safety of intermittently repeated application of levosimendan in the treatment of right heart failure of pulmonary hypertension. **METHODS** A total of 70 cases of right heart failure of pulmonary hypertension were collected from the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University during Jan. 2019-May 2021, and then randomly divided into control group and observation group, with 35 cases in each group.In control group, the patients with moderate risk of classification of pulmonary hypertension were given Tadalafil tablets and Ambrisentan tablets, while the patients with high risk were given Tadalafil tablets, Ambrisentan tablets and Treprostinil injection; both were given anti-right heart failure drugs at the same time. On the basis of treatment in the control group, patients in the observation group were additionally intravenously pumped with levosimendan injection 12.5 mg, once a month, at a rate of 0.05-0.1 μg/（kg·min）, 3 months in total. Response rate of therapy, improvement of risk stratification of pulmonary hypertension after treatment, and average pulmonary artery pressure, six-minute walk distance（6MWD）, serum level of N-terminal pro brain natriuretic peptide（NT-proBNP）, right atrial pressure（RAP）, oxygen saturation in mixed venous blood（SvO_2）, cardiac index（CI）, right ventricular ejection fraction（RVEF）, early diastolic tricuspid inflow velocity/early diastolic tricuspid annular velocity（E/Ea）, tricuspid annular plane systolic excursion（TAPSE）, right ventricular end-diastolic diameter（RVEDD）, right ventricular end-systolic diameter（RVESD）before and after treatment, and the occurrence of adverse reactions were observed in 2 groups. **RESULTS** The total response rate of observation group was significantly higher than control group after treatment（$P<0.05$）. After treatment, average pulmonary artery pressure, NT-proBNP level, RAP, E/Ea, RVEDD and RVESD of 2 groups were significantly lower than before treatment, while 6MWD, SvO_2, CI, TAPSE and RVEF were significantly higher than before treatment; NT-proBNP level and E/Ea of observation group were significantly lower than control group, while 6MWD, CI, TAPSE and RVEF were significantly higher than control group（$P<0.05$ or $P<0.01$）. There was no significant difference in average pulmonary artery pressure,

Δ 基金项目 国家自然科学基金资助项目（No.82060051）；广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研项目（No.Z20191081）

＊第一作者 副主任医师，博士。研究方向：先天性心脏病和肺动脉高压临床与基础。E-mail：wb_yessenia@163.com

#通信作者 主任医师，硕士。研究方向：先天性心脏病、肺动脉高压和心血管危重症临床与基础。E-mail：drhk98@163.com

risk stratification improvement cases of pulmonary hypertension, RAP, SvO_2, RVEDD, RVESD and the incidence of asymptomatic hypotension between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Intermittently repeated application of levosimendan can improve the function of right heart of pulmonary hypertension complicated with right heart failure and has good safety.

KEYWORDS levosimendan; right heart failure; pulmonary hypertension; inotropic agent; intermittently repeated; efficacy; safety

肺动脉高压是一种以毛细血管前肺血管异常高压为特征的疾病，右心衰竭是肺动脉高压患者的严重并发症之一，肺动脉高压患者一旦进展为右心衰竭，其死亡率会显著升高[1]。目前，临床用于治疗肺动脉高压所致右心衰竭的药物有限，且存在明显的不良反应，限制了这些药物的疗效发挥和使用范围。例如盐酸多巴酚丁胺虽然可以增强心肌收缩力和降低右心室后负荷，但同时会引起心动过速，导致舒张期灌注时间缩短；米力农虽有直接的强心作用，但会引起体循环扩张，从而导致低血压的发生，最终限制其在右心衰竭的应用[2]。

左西孟旦是一种钙增敏型强心剂，主要通过增强肌钙蛋白C对钙离子的敏感性来产生强心作用；该药因具有不增加心肌细胞内钙离子浓度，不会引起钙超载和心肌耗氧量增加的特点，而使其在心衰治疗领域备受关注[3]。临床试验证实，间断重复应用左西孟旦可以改善进展性左心衰竭患者的心功能[4-6]，国内外的指南也均推荐左西孟旦用于左心衰竭的治疗[7-9]。但是左西孟旦治疗肺动脉高压右心衰竭的证据有限，目前的研究均为单次应用左西孟旦治疗肺动脉高压并发急性右心衰竭的病例对照研究[10-11]，而对于肺动脉高压导致的右心衰竭，间断重复应用左西孟旦是否有效、安全性如何，尚无相关的研究报道。因此，本研究观察了间断重复应用左西孟旦治疗肺动脉高压右心衰竭患者的疗效和安全性，旨在为临床应用强心剂治疗右心衰竭提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：(1)符合《中国肺高血压诊断和治疗指南2018》[12]，诊断为Ⅰ类肺动脉高压，危险分层为中危或高危；(2)存在右心衰竭临床表现，符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》[9]；(3)世界卫生组织(World Health Organization，WHO)心功能分级为Ⅲ或Ⅳ级[12]，超声心动图三尖瓣环收缩期位移(tricuspid annular plane systolic excursion，TAPSE)＜17 mm；(4)因肺动脉高压右心衰竭再次入院。

本研究的排除标准为：(1)年龄＜18岁者；(2)妊娠期妇女；(3)合并肾衰竭(肌酐清除率＜30 mL/min)、肝衰竭(凝血酶原比＜50%)、急诊手术、低血压(平均动脉压＜60 mmHg，1 mmHg＝0.133 kPa)或者心动过速(心率＞120次/min)者。

1.2 研究对象

选取2019年1月－2021年5月因肺动脉高压右心衰竭再次在广西医科大学第一附属医院住院治疗的患者70例，按照随机数字表法分为观察组和对照组，每组各35例。其中观察组男性14例、女性21例，年龄(38.57±9.55)岁；对照组男性12例、女性23例，年龄(36.37±8.06)岁。两组患者的年龄、性别、疾病种类、肺动脉平均压、肺动脉高压危险分层、WHO心功能分级等一般资料比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性(表1)。本研究方案经医院伦理委员会审查通过(伦理批件号2018-KY-E-130)。所有患者均知情同意并签署了知情同意书。

1.3 治疗方法

所有患者遵循《中国肺高血压诊断和治疗指南2018》[12]中的肺动脉高压危险分层指导应用2种或3种靶向药物治疗。其中中危患者应用2种靶向药物，包括他达拉非片[齐鲁制药(海南)有限公司，国药准字H20193313，规格5 mg]口服5～20 mg，每天1次；安立生坦片(常州恒邦药业有限公司，国药准字H20183321，规格5 mg)口服10 mg，每天1次。高危患者应用3种靶向药物，包括他达拉非片(用法用量同中危患者)、安立生坦片(用法用量同中危患者)、曲前列尼尔注射液[兆科药业(合肥)有限公司，国药准字号H20203101，规格20 mg]持续皮下注射5～20 ng/(kg·min)。患者均同时给予抗右心衰竭药物，包括利尿剂和地高辛片(上海上药信谊药厂有限公司，国药准字H31020678，规格0.25 mg)0.125 mg，每天1次。以上药物均持续使用3个月以上。

观察组患者在上述治疗的基础上，每月住院1次，住院期间静脉泵注左西孟旦注射液(齐鲁制药有限公司，国药准字H20100043，规格5 mL∶12.5 mg)12.5 mg，泵入速度为0.05～0.1 μg/(kg·min)，每次持续24 h，连续3个月。所有患者非住院期间通过电话方式每2周随访1次，共随访4次。

1.4 观察指标

1.4.1 治疗有效率 参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》的WHO心功能分级进行疗效判定[9]——有效：治疗后WHO心功能分级由Ⅲ级变为Ⅱ或Ⅰ级，或由Ⅳ级变为Ⅲ、Ⅱ或Ⅰ级；无效：治疗后心功能分级较前无变化，或由Ⅲ级变为Ⅳ级[11]。治疗有效率＝有效例数/总例数×100%。

表1 两组患者的基本资料比较

组别	n	年龄[$M(P_{25},P_{75})$]/岁	男性/例(%)	疾病种类/例(%)			肺动脉平均压[$M(P_{25},P_{75})$]/mmHg	肺动脉高压危险分层/例(%)		WHO心功能分级(%)	
				结缔组织病	先天性心脏病	特发性肺动脉高压		中危	高危	Ⅲ级	Ⅳ级
对照组	35	34(32,40)	12(34.3)	9(25.7)	9(25.7)	17(48.6)	48(41,51)	22(62.9)	13(37.1)	22(62.9)	13(37.1)
观察组	35	35(33,44)	14(40.0)	7(20.0)	11(31.4)	17(48.6)	47(40,53)	23(65.7)	12(34.3)	23(65.7)	12(34.3)

1.4.2　肺动脉平均压　测量两组患者治疗前后的肺动脉平均压。患者首次住院后行右心导管检查测量肺动脉平均压。对照组患者在靶向药物治疗第3个月结束后再次住院复行右心导管检查测量肺动脉平均压；观察组患者在第3次左西孟旦治疗结束后1个月（即靶向药物治疗第3个月结束后）复行右心导管检查测量肺动脉平均压。

1.4.3　肺动脉高压危险分层及相关指标　参照《中国肺高血压诊断和治疗指南2018》，以WHO心功能分级、6 min步行距离（six minute walk distance，6MWD）、血清N端B型利钠肽前体（N-terminal pro brain natriuretic peptide，NT-proBNP）水平、右心房压（right atrial pressure，RAP）、混合静脉血氧饱和度（oxygen saturation in mixed venous blood，SvO_2）和心指数（cardiac index，CI）6个指标评价两组患者的肺动脉高压危险分层。在医师的监护下，患者在平直走廊内尽可能快步行走，以米（m）为单位测量6MWD；采用电化学发光法检测血清NT-proBNP水平[试剂盒购自罗氏诊断产品（上海）有限公司，批号为（10）56185702]；通过右心导管测量RAP；采集患者的肺动脉、上腔静脉、下腔静脉血各1 mL，采用Rapidlab 1265型血气分析仪[西门子医学诊断产品（上海）有限公司]检测肺动脉、上腔静脉、下腔静脉的血氧饱和度。上腔静脉和下腔静脉的血氧饱和度平均数即为SvO_2，并按公式计算CI：CI[L/(m^2·min)]＝氧耗量（mL/min）/[SvO_2（%）－肺动脉血氧饱和度（%）]×血红蛋白（g/dL）×1.36×10×体表面积（m^2）。

1.4.4　右心功能与右心室大小　采用EPIQ7C型心脏超声设备（飞利浦超声股份有限公司）检测两组患者治疗前后的右心室射血分数（right ventricular ejection fraction，RVEF）、三尖瓣环舒张早期血流峰速度/三尖瓣环舒张早期运动峰速度（early diastolic tricuspid inflow velocity/early diastolic tricuspid annular velocity，E/Ea）、TAPSE、右心室舒张末期内径（right ventricular end-diastolic diameter，RVEDD）、右心室收缩末期内径（right ventricular end-systolic diameter，RVESD）。

1.4.5　安全性　观察两组患者治疗期间的不良反应发生情况，包括心律失常、低血压、恶心、呕吐、腹泻、便秘等。

1.5　统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。符合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，组内差异性比较采用配对样本t检验；不符合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，组内差异性比较采用Wilcoxon W检验；计数资料以例数和率表示，采用χ^2检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2　结果

2.1　两组患者完成研究情况

两组患者均顺利完成研究，均无患者退出。

2.2　两组患者治疗有效率和肺动脉平均压比较

治疗后，观察组患者治疗有效率显著高于对照组（$P<0.05$）。治疗前，两组患者的肺动脉平均压比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，两组患者的肺动脉平均压均显著低于同组治疗前（$P<0.01$），而两组患者的肺动脉平均压比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表2。

表2　两组患者治疗有效率和治疗前后肺动脉平均压比较

组别	n	治疗有效率/例（%）	肺动脉平均压[$M(P_{25},P_{75})$]/mmHg	
			治疗前	治疗后
对照组	35	20（57.1）	48（41，51）	35（30，41）[b]
观察组	35	29（82.9）[a]	47（40，53）	35（30，40）[b]

a：与对照组比较，$P<0.05$；b：与同组治疗前比较，$P<0.01$

2.3　两组患者肺动脉高压危险分层改善情况和相关指标的比较

治疗后，观察组和对照组肺动脉高压危险分层改善的例数分别是25例（71.4%）和27例（77.1%），差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗前，两组患者6MWD、NT-proBNP、RAP、SvO_2和CI比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组患者6MWD、SvO_2、CI均显著高于同组治疗前，NT-proBNP水平、RAP均显著低于同组治疗前，且观察组NT-proBNP水平显著低于对照组，6MWD和CI均显著高于对照组（$P<0.05$或$P<0.01$）；但两组患者的RAP、SvO_2比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表3。

2.4　两组患者右心功能与右心室大小比较

治疗前，两组患者的TAPSE、E/Ea、RVEF、RVEDD和RVESD比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组患者的TAPSE、RVEF均显著高于同组治疗前，E/Ea、RVEDD、RVESD均显著低于同组治疗前，且观察组患者的TAPSE、RVEF均显著高于对照组，E/Ea显著低于对照组（$P<0.05$）；但两组患者的RVEDD和RVESD比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表4。

表3　两组患者治疗前后6MWD、NT-proBNP、RAP、SvO_2和CI比较

组别	n	6MWD（$\bar{x}\pm s$）/m			NT-proBNP[$M(P_{25},P_{75})$]/（ng/L）			RAP[$M(P_{25},P_{75})$]/（mmHg）			SvO_2（$\bar{x}\pm s$）/%			CI（$\bar{x}\pm s$）/[L/(m^2·min)]		
		治疗前	治疗后	治疗后提高值	治疗前	治疗后	治疗后下降值	治疗前	治疗后	治疗后下降值	治疗前	治疗后	治疗后提高值	治疗前	治疗后	治疗后提高值
对照组	35	337.3±58.3	413.3±61.3[a]	76.0±32.8	975.4（471.5，2 032.0）	463.3（256.5，1 224.0）[a]	509.7（179.2，862.8）	12（9，15）	8（7，12）[a]	3（1，5）	59.1±6.6	65.6±7.0[a]	6.4±3.0	2.2±0.4	2.5±0.6[a]	0.3±0.1
观察组	35	342.2±62.4	440.7±51.9[ab]	98.5±30.9	1 174.0（564.9，2 378.0）	276.6（105.3，577.3）[ab]	767.9（385.3，1 800.0）	11（9，15）	7（6，10）[a]	4（3，5）	60.4±6.8	68.3±6.3[a]	7.9±3.6	2.3±0.4	2.9±0.5[ac]	0.7±0.1

a：与同组治疗前比较，$P<0.01$；b：与对照组比较，$P<0.05$；c：与对照组比较，$P<0.01$

表4　两组患者治疗前后右心功能与右心室大小比较

组别	n	TAPSE[$M(P_{25},P_{75})$]/mm			E/Ea[$M(P_{25},P_{75})$]			RVEF[$M(P_{25},P_{75})$]/%			RVEDD[$M(P_{25},P_{75})$]/mm			RVESD[$M(P_{25},P_{75})$]/mm		
		治疗前	治疗后	治疗后提高值	治疗前	治疗后	治疗后下降值	治疗前	治疗后	治疗后提高值	治疗前	治疗后	治疗后下降值	治疗前	治疗后	治疗后下降值
对照组	35	14(13,15)	17(15,18)[a]	3(2,3)	6.8(5.8,7.2)	4.8(4.4,5.5)[a]	1.5(1.2,2.1)	39(35,43)	46(44,51)[a]	8(6,10)	46(43,50)	38(33,40)[a]	9(8,10)	38(33,42)	28(23,33)[a]	10(7,11)
观察组	35	14(12,15)	18(16,20)[ab]	4(3,5)	7.3(6.2,7.6)	4.6(3.8,5.0)[ab]	2.3(1.8,2.9)	38(33,41)	50(45,53)[ab]	12(9,14)	47(43,55)	38(35,44)[a]	9(7,11)	38(33,47)	29(24,35)[a]	10(9,12)

a：与同组治疗前比较，$P<0.01$；b：与对照组比较，$P<0.05$

2.5　两组患者安全性比较

治疗期间，观察组有5例患者（14.3%）发生无症状低血压，对照组有3例患者（8.6%）发生无症状低血压，两组患者的无症状低血压发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。两组低血压患者在使用多巴胺治疗后血压好转，能顺利完成研究。观察组有1例患者发生头痛，经对症治疗后好转。两组均未有患者发生心律失常。

3　讨论

继发于肺动脉高压的右心衰竭可以定义为由于肺动脉高压致后负荷增加引起右心室收缩和舒张功能不全，从而产生心力衰竭临床表现的综合征[12]。右心衰竭是肺动脉高压患者住院的首位因素[13]，也是肺动脉高压患者死亡的预测因子之一[14]。强心剂能增强心脏的收缩，提高心输出量，因此当肺动脉高压并发右心室收缩功能下降时，使用强心剂可以改善右心衰竭的血流动力学指标[2]。

左西孟旦作为一种三磷酸腺苷依赖钾通道开放剂，除可增强心肌收缩力外，还可舒张血管平滑肌，扩张外周血管和冠状动脉，改善冠状动脉血流量，但不会增加心肌耗氧量[15]。临床试验证实，左西孟旦持续静脉输入可以改善左心衰竭患者的心功能，增加心输出量，降低肺毛细血管楔压，并具有剂量依赖性的特点[16]。欧洲及我国的指南均推荐左西孟旦用于左心室收缩功能下降的充血性心衰治疗[9,17]。目前左西孟旦主要用于扩张型心肌病[18－19]、急性心肌梗死并发心衰[20]、进展性心衰、心脏外科术后低心排[21]等疾病的治疗。对于继发于左心疾病导致的右心功能低下或衰竭，最新的一项系统评价和Meta分析结果表明，左西孟旦可以改善右心室面积变化分数、TAPSE、心输出量和三尖瓣环峰值收缩速度等右心功能指标，同时也可降低肺动脉压，但对于肺血管阻力无改善作用[22]。

目前，国内外对左西孟旦治疗肺动脉高压右心衰竭的临床研究仅为小样本的单中心病例对照研究[10,23]。罗勤等[24]单次使用左西孟旦治疗重症肺动脉高压合并右心衰竭患者，结果表明左西孟旦可降低NT-proBNP水平和改善淤血性肝功能损害。在2021年《欧洲心脏病学会急慢性心衰诊断和治疗指南》中新增了孤立性右心衰竭的内容，指出治疗孤立性右心衰竭可以使用左西孟旦[17]；同时《中国肺动脉高压诊断与治疗指南（2021版）》指南中也建议肺动脉高压合并右心衰竭时可以考虑使用左西孟旦[25]。但两者均未列出具体的参考文献，表明对于左西孟旦用于右心衰竭的治疗，尤其是用于肺动脉高压右心衰竭的治疗仅限于各国的专家共识，依然缺乏大型的随机对照研究数据，临床试验支持十分有限。2018年科隆共识会议也明确指出，由于临床研究有限，对于左西孟旦治疗肺动脉高压右心衰竭尚缺乏充足的临床经验推荐[2]。本研究结果发现，左西孟旦可以改善肺动脉高压右心衰竭患者的RVEF、TAPSE、E/Ea、6MWD、NT-proBNP等右心功能指标，同时改善WHO心功能分级，可见左西孟旦可有效改善肺动脉高压右心衰竭患者的右心功能，这与之前的报道结果一致[22]。但其对于肺动脉高压导致的右室增大如RVEDD、RVESD等指标短期内无明显改善，有待更长时间的研究证实。

本研究采用间断重复应用左西孟旦治疗肺动脉高压右心衰竭，主要是考虑到左西孟旦半衰期为1 h，在体内经乙酰化后形成活性代谢产物的半衰期大约是70～80 h，因此左西孟旦的血流动力学效果可以持续至少1～2周，为了能获得持续性的药物疗效，故采用间断重复应用左西孟旦。本研究结果显示，间断重复应用左西孟旦可以显著改善患者的右心功能，同时治疗后肺动脉平均压也较治疗前降低，但治疗后肺动脉平均压与对照组比较并无显著性差异。这和左西孟旦治疗左心衰竭可以降低左心相关性肺动脉高压不一致[26]，其原因可能与二者肺动脉高压的发生机制不一致有关，尚有待后续研究进一步证实。安全性方面，两组患者的无症状低血压发生率比较，差异无统计学意义；均未有患者发生心律失常。这提示间断重复应用左西孟旦的安全性较好。

综上所述，间断重复应用左西孟旦可以显著改善肺动脉高压右心衰竭患者的右心功能，且安全性较好。但本研究为单中心研究，样本量较小，且未实施双盲对照，这些因素可能会影响真实效果评价，故本研究所得结论尚需更大样本的临床研究进一步验证。

参考文献

[1] KONSTAM M A，KIERNAN M S，BERNSTEIN D，et al. Evaluation and management of right-sided heart failure：a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation，2018，137(20)：e578-e622.

[2] OLSSON K M，HALANK M，EGENLAUF B，et al. Decompensated right heart failure，intensive care and perioperative management in patients with pulmonary hypertension：updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018[J]. Int J Cardiol，2018，272S：

46-52.
[3] PAPP Z, AGOSTONI P, ALVAREZ J, et al. Levosimendan efficacy and safety: 20 years of SIMDAX in clinical use[J]. Card Fail Rev, 2020, 6: e19.
[4] GARCÍA-GONZÁLEZ M J, DE MORA-MARTÍN M, LÓPEZ-FERNÁNDEZ S, et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo controlled multicenter trial to study efficacy, security, and long term effects of intermittent repeated levosimendan administration in patients with advanced heart failure: LAICA study[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2013, 27(6): 573-579.
[5] ALTENBERGER J, PARISSIS J T, COSTARD-JAECKLE A, et al. Efficacy and safety of the pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multicentre randomized trial[J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(8): 898-906.
[6] COMÍN-COLET J, MANITO N, SEGOVIA-CUBERO J, et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial[J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(7): 1128-1136.
[7] CRESPO-LEIRO M G, METRA M, LUND L H, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(11): 1505-1535.
[8] 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 J Heart Fail, 2016, 18(8): 891-975.
[9] 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.
[10] MARTYNIUK T V, ARKHIPOVA O A, KOBAL'E A, et al. Possibilities of using levosimendan in patients with idiopathic pulmonary hypertension[J]. Ter Arkh, 2012, 84(9): 83-88.
[11] JIANG R, ZHAO Q H, WU W H, et al. Efficacy and safety of a calcium sensitizer, levosimendan, in patients with right heart failure due to pulmonary hypertension[J]. Clin Respir J, 2018, 12(4): 1518-1525.
[12] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组，中华心血管病杂志编辑委员会.中国肺高血压诊断和治疗指南2018[J].中华心血管病杂志，2018，46(12)：933-964.
[13] MEHRA M R, PARK M H, LANDZBERG M J, et al. Right heart failure: toward a common language[J]. Pulm Circ, 2013, 3(4): 963-967.
[14] CAMPO A, MATHAI S C, LE PAVEC J, et al. Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Respir J, 2011, 38(2): 359-367.
[15] CASSADY S J, RAMANI G V. Right heart failure in pulmonary hypertension[J]. Cardiol Clin, 2020, 38(2): 243-255.
[16] BOUCHEZ S, FEDELE F, GIANNAKOULAS G, et al. Levosimendan in acute and advanced heart failure: an expert perspective on posology and therapeutic application [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2018, 32(6): 617-624.
[17] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42(36): 3599-3726.
[18] 张慧，李丹丹，付振虹.不同心功能水平的扩张型心肌病患者应用左西孟旦疗效研究[J].中国循环杂志，2017，32(2)：153-155.
[19] 袁小媚，王文艳，伍鑫，等.间断重复静脉应用左西孟旦治疗老年扩张型心肌病患者的有效性研究[J].中华老年心脑血管病杂志，2018，20(8)：819-822.
[20] 朱秀华，叶慧芳.左西孟旦对急性心肌梗死伴心力衰竭患者血流动力学的影响[J].临床心血管病杂志，2017，33(11)：1074-1076.
[21] 杨宗达，简劲峰，叶华安，等.左西孟旦在心功能低下患者冠状动脉旁路移植术后的作用研究[J].临床心血管病杂志，2019，35(9)：801-804.
[22] HU Y S, WEI Z, ZHANG C Y, et al. The effect of levosimendan on right ventricular function in patients with heart dysfunction: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 24097.
[23] QU C, FENG W, ZHAO Q, et al. Effect of levosimendan on acute decompensated right heart failure in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 778620.
[24] 罗勤，金旗，柳志红，等.左西孟旦治疗重症肺动脉高压合并右心衰竭患者的临床观察[J].中国呼吸与危重监护杂志，2021，20(3)：203-205.
[25] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组，中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会，全国肺栓塞与肺血管病防治协作组，等.中国肺动脉高压诊断与治疗指南：2021版[J].中华医学杂志，2021，101(1)：11-51.
[26] HANSEN M S, ANDERSEN A, NIELSEN-KUDSK J E. Levosimendan in pulmonary hypertension and right heart failure[J]. Pulm Circ, 2018, 8(3): 2045894018790905.

（收稿日期：2022-01-11　修回日期：2022-06-17）
（编辑：曾海蓉）