

· 论 著 ·

左西孟旦对射血分数降低的心力衰竭患者心肾功能影响

蔺建蕊, 曹景琳, 张芸楠, 仇琪*

(首都医科大学附属北京安贞医院 药剂科, 北京 100029)

【摘要】目的:探讨左西孟旦对射血分数降低的心力衰竭患者心肾功能的影响。**方法:**回顾性分析2018年1—6月,首都医科大学附属北京安贞医院收治的41例射血分数下降的急性心力衰竭患者基础信息,均静脉泵入左西孟旦。同时收集使用左西孟旦治疗前及治疗后的心率、血压、B型脑钠肽、左室射血分数、肌酐、尿素、尿酸及钠钾电解质等指标,并进行统计分析,观察使用左西孟旦治疗前后心功能、肾功能及电解质的改变情况。**结果:**41例急性心力衰竭患者使用左西孟旦治疗1~2 d后收缩压明显低于治疗前 $[(102.83 \pm 14.72) \text{ mmHg vs. } (109.40 \pm 13.68) \text{ mmHg}]$,7 d后的B型脑钠肽明显降低 $[(651.84 \pm 899.27) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1} \text{ vs. } (1406.38 \pm 1333.71) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}]$,左室射血分数明显升高 $[(32.71 \pm 11.63) \% \text{ vs. } (26.87 \pm 8.05) \%]$,尿酸水平明显降低 $[(449.19 \pm 154.86) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ vs. } (529.50 \pm 147.21) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}]$,差异均有统计学意义($P=0.040, 0.012, 0.014, 0.030$);肾小球滤过率 $[(73.63 \pm 21.46) \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1} \text{ vs. } (82.71 \pm 20.13) \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}]$ 和血肌酐 $[(98.02 \pm 24.81) \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1} \text{ vs. } (86.98 \pm 18.07) \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}]$ 均无明显变化,差异无统计学意义($P=0.76, 0.22$)。**结论:**左室射血分数下降的急性心力衰竭患者使用左西孟旦治疗5~7 d后可明显提高左室射血分数、降低B型脑钠肽和血尿酸的水平,但对肾功能无明显改善作用;使用左西孟旦24 h后,收缩压明显降低。

【关键词】左西孟旦;心力衰竭;心功能;肾功能

【中图分类号】R972

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2019)05-0024-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.05.006

Effect of levosimendan on cardiac and renal function in heart failure patients with reduced ejection fraction

LIN Jian-rui, CAO Jing-lin, ZHANG Yu-nan, QIU Qi*

(Department of Pharmacy, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of levosimendan on cardiac and renal function in heart failure patients with lower ejection fraction. **Methods:** The basic information of 41 acute heart failure patients with decreased ejection fraction admitted to Beijing Anzhen Hospital from January to June 2018 were retrospectively analyzed. All patients received levosimendan intravenously. The heart rate, blood pressure, B-type brain natriuretic peptide, left ventricular ejection fraction, creatinine, urea, uric acid, and sodium potassium electrolyte were collected before and after levosimendan treatment. The changes of cardiac function, renal function, and electrolyte were observed before and after levosimendan treatment. **Results:** The systolic blood pressure of all the 41 patients with acute heart failure treated with levosimendan for 1-2 days was significantly lower than that before treatment $[(102.83 \pm 14.72) \text{ mmHg vs. } (109.40 \pm 13.68) \text{ mmHg}]$. After 7 days, the B-type natriuretic peptide decreased significantly $[(651.84 \pm 899.27) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1} \text{ vs. } (1406.38 \pm 1333.71) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}]$, the left ventricular ejection fraction increased significantly $[(32.71 \pm 11.63) \% \text{ vs. } (26.87 \pm 8.05) \%]$, and the uric acid level decreased significantly $[(449.19 \pm 154.86) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ vs. } (529.50 \pm 147.21) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}]$, the differences were statistically significant ($P=0.040, 0.012, 0.014, 0.030$). The glomerular filtration rate $[(73.63 \pm 21.46) \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1} \text{ vs. } (82.71 \pm 20.13) \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}]$ and creatinine $[(98.02 \pm 24.81) \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1} \text{ vs. } (86.98 \pm 18.07) \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}]$ had no significant difference ($P=0.76, 0.22$). **Conclusion:** The left ventricular ejection fraction of acute heart failure patients with decreased left ventricular ejection fraction was significantly increased, and the level of B-type natriuretic peptide and serum uric acid was decreased after 5 to 7 days of levosimendan treatment. The renal function was not significantly improved, and the systolic blood pressure was significantly decreased after 24 hours of levosimendan treatment.

【Key words】 levosimendan; heart failure; cardiac function; renal function

【收稿日期】2018-12-04

【基金项目】国家自然科学基金青年项目(81403200);北京市医院管理局“青苗”计划(QML20150603)

【作者简介】蔺建蕊,女,硕士在读;研究方向:临床药学;Tel:(010)64456609;E-mail:1250296405@qq.com

【通信作者】*仇琪,女,副主任药师,副教授,硕士生导师;研究方向:中西医结合防治心血管疾病药学研究;Tel:(010)64456609;E-mail:qiuqi8133@163.com

心脏和肾脏由于持续的相互作用和共同的危险因素,其中一个器官的急性或慢性功能障碍可以诱发另一个器官的急性或慢性功能障碍被称为心肾综合征(cardiorenal syndrome, CRS)^[1],急性或慢性心力衰竭(heart failure, HF)患者中肾功能降低是生存率的最重要预测指标之一^[1]。在HF患者治疗中改善和保护肾脏功能仍是临床治疗中的一个挑战。正性肌力药可以改善血液动力学和器官灌注,并缓解心力衰竭症状。左西孟旦是一种具有正性肌力作用的钙增敏剂,通过加强肌钙蛋白C对钙离子的敏感性来增加心脏收缩期的心肌收缩力,而不会促进细胞内钙的积累^[2]。在治疗心力衰竭的正性肌力药物中,左西孟旦是近20年来研究最广泛的一种正性肌力药,且有研究提示其可能的心功能及肾功能改善作用^[3],本研究回顾性研究左西孟旦对心力衰竭患者心肾功能的疗效。

1 资料与方法

1.1 资料

纳入2018年1—6月首都医科大学附属北京安贞医院收治的射血分数下降的急性心力衰竭患者41例作为研究对象,均静脉泵入左西孟旦(生产厂家:齐鲁制药有限公司;批准文号:国药准字H20100043,规格:5 mL:12.5 mg)。

1.2 方法

1.2.1 纳入及排除标准 ①纳入标准:年龄>18岁;于2018年1月至2018年8月,按纽约心脏病协会(The New York Heart Association, NYHA)Ⅱ~Ⅳ级因急性心力衰竭住院治疗;左心射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)≤40%;入院期间静脉泵入左西孟旦的患者。②排除标准:入院进行心脏手术患者;低血压患者[住院开始时血压<90/50 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)];严重肾功能衰竭(估计肾小球滤过率<30 mL·min⁻¹)的患者;在输注前后缺少≥2个关于肾功能的连续随访数据;住院前接受肾脏替代治疗;心源性休克、急性或慢性传染性或炎症疾病、慢性阻塞性肺病、限制性或肥厚性心肌病、近期心肌梗死、肝功能减退、使用免疫抑制药物、严重心律失常或感染性休克等。

1.2.2 研究方法 回顾性收集合格患者的病例信息,包括诊断、合并疾病、入院后基础药物治疗方

案、左西孟旦使用的速度;同时收集使用左西孟旦治疗前及治疗后的**心率、血压、B型脑钠肽(type B natriuretic peptide, BNP)、左室射血分数、肌酐、尿素、尿酸及钠钾电解质等指标,并进行统计分析,观察使用左西孟旦治疗前后心功能、肾功能及电解质的改变情况。将左西孟旦开始输注之前检测的最新检查结果作为治疗前指标数值,左西孟旦开始输注后24~48 h内记录患者心率及血压;开始输注后第7天记录患者LVEF、BNP;开始输注后第1、3、5、7天记录患者的血肌酐、尿素氮、尿酸。

1.3 研究指标

根据Cockcroft-Gault公式,计算每位患者的估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR), $eGFR [mL \cdot (min \cdot 1.73 m^2)^{-1}] = [(140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(kg) \times 0.85 (\text{女性})] / [72 \times \text{血肌酐}(mg \cdot dL^{-1})]$;根据肌酐清除率公式计算患者的肌酐清除率(creatinine clearance rate, Ccr), $Ccr = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(kg) / [72 \times \text{血肌酐}(mg \cdot dL^{-1})] \times 0.85 (\text{女性})$ 。并分析比较左西孟旦治疗前后的eGFR、Ccr改变情况。

1.4 统计分析

采用SPSS 20.0软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基础情况及左西孟旦临床用法用量

共纳入41例符合标准的患者。其中男32例,女9例;平均年龄(57.85 ± 11.81)岁,平均体重(70.64 ± 22.70) kg。NYHA Ⅲ级22例(53.66%),NYHA Ⅳ级19例(46.34%)。合并高血压20例(48.78%),合并糖尿病20例(48.78%)。其中合并使用 β 受体拮抗剂患者36例,合并使用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)类患者29例,合并使用他汀类患者23例,合并使用利尿剂患者36例,合并使用地高辛患者23例。

急性心力衰竭患者使用左西孟旦平均剂量为(0.08 ± 0.03) $\mu g \cdot (kg \cdot min)^{-1}$,平均时间(43.7 ± 18.7) h。左西孟旦静脉泵入速度为0.05

$\mu\text{g} \cdot (\text{kg} \cdot \text{min})^{-1}$ 患者 16 例 (39.02%); 静脉泵入速度为 $0.05 \sim 0.10 \mu\text{g} \cdot (\text{kg} \cdot \text{min})^{-1}$ 患者 23 例 (56.10%); 静脉泵入速度为 $0.2 \mu\text{g} \cdot (\text{kg} \cdot \text{min})^{-1}$ 患者 2 例 (4.88%)。

2.2 治疗前后血压、心功能、肝酶比较

治疗 24 h 后收缩压显著降低, 差异有统计学意义 ($P = 0.04$)。治疗 24 h 后患者心率、舒张压、肝酶与治疗前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 7 d 后的 LVEF 较治疗前显著增加, BNP 较治疗前显著降低, 差异均有统计学意义 ($P = 0.014, 0.012$), 见表 1。

2.3 治疗前后肾功能、尿量、电解质比较

治疗 5、7 d 后的尿酸较治疗前相比显著降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前后尿素、肌酐、eGFR、Ccr、尿量、血钾及血钠均无显著改变, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

3 讨论

心、肾是两个联系紧密的器官, 血液动力学异

常、局部因子和神经激素激活等共同致病机制导致心脏肾脏疾病常常共存, 并且与不良结局相关^[1]。左西孟旦是与肌钙蛋白 C 结合的钙增敏剂, 增加心肌收缩蛋白对钙离子的敏感性, 从而增强肌纤维对钙的反应^[4]。通过激活全身和冠状血管平滑肌细胞上的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 敏感的钾通道, 达到扩张外周静脉, 降低心脏前负荷的效果^[5]。

本研究发现对低 LVEF、高 BNP、高尿酸的心力衰竭患者静脉泵入左西孟旦, 治疗 5~7 d 后可明显改善 LVEF、BNP 和血尿酸的水平, 但对肾功能无明显改善作用; 使用左西孟旦 24 h 后, 收缩压明显降低。

许多临床研究显示左西孟旦对心力衰竭患者 BNP、LVEF 和肾功能的有益结果。Lediakhova 等^[3]发现, 左西孟旦输注显著降低急性失代偿性心力衰竭患者的 N 端脑钠肽激素原 (N-terminal B-type natriuretic peptide, NT-pro BNP) 水平。最近一项荟萃分析显示, 与呋塞米、安慰剂和空白对照相比, 左

表 1 心力衰竭患者治疗前后心功能及血压心率情况 ($n = 41, \bar{x} \pm s$)

时间	心率 (次 $\cdot \text{min}^{-1}$)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	ALT (U $\cdot \text{L}^{-1}$)	AST (U $\cdot \text{L}^{-1}$)	LVEF (%)	BNP (pg $\cdot \text{mL}^{-1}$)
治疗前	80.22 \pm 12.10	109.40 \pm 13.68	68.59 \pm 9.94	39.56 \pm 45.63	89.24 \pm 332.23	26.87 \pm 8.05	1406.38 \pm 1333.71
治疗后	80.93 \pm 15.29	102.83 \pm 14.72	65.12 \pm 11.40	40.56 \pm 40.66	71.04 \pm 159.67	32.71 \pm 11.63	651.84 \pm 899.27
<i>t</i> 值	-0.232	2.091	1.466	-0.105	0.316	-2.522	2.428
<i>P</i> 值	0.817	0.040	0.147	0.917	0.753	0.014	0.012

注: ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; LVEF: 左室射血分数; BNP: B 型钠尿肽

表 2 心力衰竭患者治疗前后肾功能及电解质情况 ($n = 41, \bar{x} \pm s$)

时间	UA ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	Scr ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	BUN ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	eGFR [$\text{mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]	Ccr ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$)	24 h 尿量 (mL)	钠 ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	钾 ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
治疗前	529.50 \pm 147.21	86.98 \pm 18.07	7.40 \pm 2.03	82.71 \pm 20.13	84.70 \pm 20.13	1963.29 \pm 1489.17	137.01 \pm 3.71	4.23 \pm 0.56
治疗后 1 d	527.00 \pm 162.87	88.10 \pm 18.49	7.47 \pm 2.21	82.01 \pm 22.23	83.22 \pm 37.79	2715.12 \pm 2066.69	137.82 \pm 3.50	4.17 \pm 0.57
<i>t</i> 值	0.073	-0.277	-0.146	0.149	0.171	-1.890	-1.023	0.487
<i>P</i> 值	0.942	0.783	0.885	0.882	0.865	0.062	0.310	0.627
治疗后 3 d	482.46 \pm 168.44	128.69 \pm 201.37	7.56 \pm 2.13	74.53 \pm 22.36	79.83 \pm 43.18	2382.07 \pm 1595.24	137.82 \pm 3.25	4.21 \pm 0.46
<i>t</i> 值	1.169	-1.323	-0.694	1.599	0.483	-1.670	-0.649	-0.451
<i>P</i> 值	0.246	0.190	0.490	0.115	0.631	0.099	0.518	0.653
治疗后 5 d	437.28 \pm 144.02	87.76 \pm 15.56	7.75 \pm 2.04	79.93 \pm 19.29	82.88 \pm 39.63	2145.52 \pm 1223.73	136.86 \pm 3.44	4.35 \pm 0.39
<i>t</i> 值	2.728	-0.188	-0.752	0.577	0.187	-1.455	-0.351	-1.35
<i>P</i> 值	0.011	0.851	0.455	0.566	0.852	0.150	0.727	0.181
治疗后 7 d	449.19 \pm 154.86	98.02 \pm 24.81	8.34 \pm 3.53	73.63 \pm 21.46	78.19 \pm 38.84	1837.07 \pm 917.77	137.23 \pm 3.76	4.30 \pm 0.51
<i>t</i> 值	2.221	-2.172	-1.405	1.825	0.682	0.016	1.143	-1.058
<i>P</i> 值	0.030	0.052	0.294	0.072	0.497	0.987	0.257	0.294

注: UA: 尿酸; Scr: 尿肌酐; BUN: 尿素氮; eGFR: 估算肾小球滤过率; Ccr: 肌酐清除率

西孟旦降低了急性心力衰竭患者的 BNP 水平,改善患者左室射血分数,并且略增加患者心率^[2]。2015 年中国前瞻性随机试验纳入顽固性心力衰竭患者,对比了左西孟旦与常规心衰治疗方案对心功能的影响,使用 $12 \mu\text{g} \cdot (\text{kg} \cdot \text{min})^{-1}$ 的负荷剂量后,以 $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g} \cdot (\text{kg} \cdot \text{min})^{-1}$ 的速度静脉滴注,结果显示 1 周后,与对照组相比患者的 LVEF 升高,NT-pro BNP 降低,并且使用左西孟旦的患者中有 1 例的 NYHA 分级由 III ~ IV 级改善至 I ~ II 级^[6]。

最近的临床试验提示左西孟旦可能改善心衰患者的肾功能。Rafouli-Stergiou 等^[7] 的前瞻性观察研究发现,与标准治疗组相比,左西孟旦随访时间较短,NYHA 分级、LVEF、BNP 均明显改善;同时观察到使用左西孟旦的患者出现肾功能恶化(worsening renal function, WRF)的例数更少;并且只有使用左西孟旦的患者的胱抑素 C 有所降低,提示左西孟旦可能改善了急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)的肾功能。慢性心力衰竭同时合并肾功能障碍的患者 [$\text{eGFR} < 80 \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$],左西孟旦使 eGFR 增加的幅度大于多巴酚丁胺,因此在治疗心肾综合征患者时可能成为首选正性肌力药^[8]。Ortis 等^[9] 也发现间歇重复使用左西孟旦对患者肾功能可能有益,左西孟旦输注前后对比,血肌酐、eGFR 等指标明显改善。Lediakhova 等^[3] 的研究发现,与心衰标准治疗相比,左西孟旦可以显著降低急性失代偿心力衰竭患者的血肌酐,并且改善肌酐清除率及肾功能。大型临床试验如 LIDO 中也观察到肾功能改善^[10]。

但本研究未得出肾功能改善的结果,可能有以下原因:①本研究为回顾性研究,收集病例数有限;②左西孟旦有益于改善肾功能,然而,有待确定的是,有益效果是否与肾功能状态差异相关,本研究所收集的心力衰竭患者初始肾小球滤过率平均为 $(82.71 \pm 20.13) \text{ mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$,由于有限的样本量,未能对初始肾功能进行亚组分析,还需扩大样本量收集相关肾功能信息。Zorlu 等^[11] 研究者根据血清肌酐 $> 0.3 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 的增加,将患者分为 2 组,即肾功能恶化和无功能恶化的患者,结果显示肾功能恶化患者的血肌酐、肾小球滤过率有显著改善,而没有肾功能恶化的患者则没有显著改善。

本研究显示使用左西孟旦后 24 h,收缩压明显降低。使用左西孟旦后,24 h 内收缩压和舒张压降低,并且剂量依赖性的增加心率,导致不利的血流动力学效应^[12]。低血压是左西孟旦常见的不良反应,且个别心力衰竭患者可能出现 2 次及以上;右心衰患者中使用左西孟旦与对照组相比,舒张压显著降低。一项 Meta 分析显示,使用左西孟旦的急性心力衰竭患者中,约 36% 出现低血压^[13]。临床使用左西孟旦时,应关注其低血压的风险。

目前本研究存在一些局限性:①回顾性数据处理受到许多混杂因素的影响,包括不受控制的药物和急性血流动力学(低血压、高血压)的可能影响;②由于在患者的医疗记录中没有关于中心静脉压和右心室功能参数的数据,无法评估中心静脉压对肾脏灌注压和 GFR 的影响^[11];③病例数有限;因此,需要对患有和不伴有肾功能恶化的心力衰竭患者使用左西孟旦的心肾改善作用进行前瞻性比较研究。

综上,对于左室射血分数降低的急性心力衰竭患者,使用左西孟旦治疗后,可明显提高左室射血分数,并降低 B 型钠尿肽水平,明显改善急性心力衰竭患者的心脏功能,但可导致输注后 24 h 收缩压下降,临床应用应密切监测。但本研究未对纳入的急性心力衰竭患者的基础肾功能分组,目前左西孟旦是否能改善急性心力衰竭患者的肾脏功能、其影响效果是否与基础肾功能差异相关仍需进一步临床研究证实。

【参考文献】

- [1] Latini R, Aleksova A, Masson S. Novel biomarkers and therapies in cardiorenal syndrome [J]. Curr Opin Pharmacol, 2016, 27 (4): 56-61.
- [2] Zhou S, Zhang L, Li J. Effect of levosimendan in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis [J]. Herz, 2018, 10(4): 70-74.
- [3] Lediakhova M V, Zhironov I V, Masenko V P, et al. Beneficial impact of levosimendan on the dynamics of N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in acute decompensated heart failure [J]. Eur Heart J, 2018, 7(1): 71-72.
- [4] Rognoni A, Lupi A, Lazzero M, et al. Levosimendan: from basic science to clinical trials [J]. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov, 2011, 6(1): 9-15.

(下转第 48 页)

- [5] Ukai K, Kimura H, Arao M, et al. Effectiveness of low-dose milnacipran for a patient suffering from pain disorder with delusional disorder (somatic type) in the orofacial region [J]. *Psychogeriatrics*, 2013, 13(2): 99-102.
- [6] 祁继鹏, 魏冬, 平丽慧, 等. 米那普仑合并认知行为疗法治疗躯体形式障碍对照研究 [J]. *精神医学杂志*, 2018, 31(2): 133-135.
- [7] 李宁, 叶兰仙. 躯体化障碍的发病机制及诊治的研究进展 [J]. *精神医学杂志*, 2013, 26(2): 152-153.
- [8] 世界卫生组织. ICD-10 精神与行为障碍分类 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 129-131.
- [9] 庄琦, 毛家亮, 李春波, 等. 躯体化症状自评量表的初步编制及信度和效度研究 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2010, 19(9): 847-849.
- [10] 张明园. 精神科评定量表手册 [M]. 2 版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 198-203.
- [11] 翟金国, 赵靖平, 房茂胜. 新型非典型抗精神病药临床应用评价 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2006, 25(4): 296-301.
- [12] Schatzberg A F, Arnow B A, Burt V K, et al. Depression and physical symptoms: the mind-body connection [J]. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65(6): 867-876.
- [13] Delgado P L. Common pathways of depression and pain [J]. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65(Suppl 12): S16-S19.
- [14] Gaynor P J, Gopal M, Zheng W, et al. A randomized placebo-controlled trial of duloxetine in patients with major depressive disorder and associated painful physical symptoms [J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(10): 1849-1858.
- (本文编辑: 许媛媛)

(上接第 27 页)

- [5] Pathak A, Lebrin M, Vaccaro A, et al. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2013, 38(5): 341-349.
- [6] Zhang D, Yao Y, Qian J, et al. Levosimendan improves clinical outcomes of refractory heart failure in elderly Chinese patients [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 2439-2445.
- [7] Rafouli-Stergiou P, Parissis J T, Farmakis D, et al. Effects of levosimendan on markers of kidney function in patients with acutely decompensated heart failure and renal impairment [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2017, 18(10): 771-773.
- [8] Lannemyr L, Ricksten S E, Rundqvist B, et al. Differential effects of levosimendan and dobutamine on GFR in patients with heart failure and renal impairment: a randomized double-blind controlled trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(16): e008455.
- [9] Ortis B, Villani A, Oldani M, et al. Intermittent levosimendan infusions in advanced heart failure: a real world experience [J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(1): 361.
- [10] Follath F, Cleland J G, 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.
- [11] Zorlu A, Yucel H, Yontar O C, et al. Effect of levosimendan in patients with severe systolic heart failure and worsening renal function [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2012, 98(6): 537-543.
- [12] Gustafsson F, Guarracino F, Schwinger R. The inodilator levosimendan as a treatment for acute heart failure in various settings [J]. *Eur Heart J Suppl*, 2017, 19(Suppl C): C2-C7.
- [13] 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.
- [14] Qiu J, Jia L, Hao Y, et al. Efficacy and safety of levosimendan in patients with acute right heart failure: a meta-analysis [J]. *Life Sci*, 2017, 184: 30-36.
- (本文编辑: 温玲玲)