

• 慢病专题：心脑血管疾病 •

早期应用左西孟旦治疗急性心肌梗死患者的疗效和安全性研究^{*}

李 政,胡咏梅[△],黄晓波,郑庆昆,刘剑雄
(成都市第二人民医院心内科,四川 成都 610011)

[摘要] **目的** 探讨发病 24 h 内应用左西孟旦的急性心肌梗死患者[包括 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)与非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)]的疗效与安全性。**方法** 连续入选于 2022 年 1—12 月就诊于该院的心肌梗死患者 92 例,其中 STEMI 36 例,NSTEMI 56 例。按照 1 : 1 的比例分为左西孟旦治疗组(46 例)和对照组(46 例)。比较 2 组患者入组后 24 h、3 d、6 d N 末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)水平;入组后 24 h、7 d 左室收缩末内径(LVESD)、左室舒张末内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)较基线的变化情况,以及入组后 24 h、7 d 安全性指标[丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血清肌酐、估算肾小球滤过率(eGFR)、血钾、血钠]。**结果** 入组后 24 h 左西孟旦治疗组患者 NT-proBNP[(1 431±1 246) ng/L]较对照组[(1 685±1 519)ng/L]明显下降,但差异无统计学意义($P>0.05$);入组后 3、6 d,左西孟旦治疗组患者 NT-proBNP[(743±569)、(470±273)ng/L]均较对照组[(1 262±1 243)、(901±1 418)ng/L]有显著下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。亚组分析显示,STEMI 患者入组后 3 d,左西孟旦治疗组低于照组 NT-proBNP 水平,差异有统计学意义($P<0.05$);但入组后 6 d,左西孟旦治疗组 NT-proBNP 水平虽较对照组仍有下降,但差异无统计学意义($P>0.05$)。NSTEMI 患者入组后 3、6 d 左西孟旦治疗组患者的 NT-proBNP 水平均较对照组显著下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。入组后 7 d,左西孟旦治疗组 LVESD 和 LVEF 变化率[(12.3±4.9)%、(8.6±4.6)%]较对照组有显著提升[(4.0±3.7)%、(4.0±3.6)%],差异均有统计学意义($P<0.05$);但 2 组 LVEDD 变化率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组患者入组后 24 h、7 d ALT、AST、血清肌酐、eGFR、血钾、血钠比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 在急性心肌梗死患者中早期应用左西孟旦,能改善患者的心肌收缩力及 NT-proBNP 水平,且具有良好的安全性。

[关键词] 左西孟旦; 心肌梗死; N 末端 B 型钠尿肽前体; 超声心动图; 早期干预
DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.10.009 **中图法分类号:**R972+.1;R542.2+2
文章编号:1009-5519(2025)10-2300-07 **文献标识码:**A

Efficacy and safety of early application of levosimendan in the treatment of patients with acute myocardial infarction^{*}

LI Zheng, HU Yongmei[△], HUANG Xiaobo, ZHENG Qingkun, LIU Jianxiong
(Department of Cardiology, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610011, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of levosimendan in patients with acute myocardial infarction [including ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI)] within 24 hours of onset. **Methods** A total of 92 patients with myocardial infarction who were admitted to the hospital from January to December 2022 were enrolled, including 36 patients with STEMI and 56 patients with NSTEMI. According to the ratio of 1 : 1, they were divided into levosimendan treatment group (46 cases) and control group (46 cases). The levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) at 24 hours, 3 days and 6 days after admission were compared between the two groups. The levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) at 24 hours, 3 days and 6 days after enrollment were compared between the two groups of patients. The changes in left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), and left ventricular ejection fraction (LVEF) from baseline at 24 hours and 7 days after enrollment were also compared. In addition, the safety indicators [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), serum creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), blood potassium, and blood sodium] at 24 hours and 7 days after en-

^{*} 基金项目:成都市卫生健康委员会医学科研课题(2021029)。
作者简介:李政(1992—),博士研究生,主治医师,主要从事冠脉介入及心脏重症疾病的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: cristalerw@163.com。

rollment were evaluated. **Results** At 24 hours after enrollment, the NT-proBNP level in the levosimendan treatment group $[(1\ 431 \pm 1\ 246)\text{ng/L}]$ was significantly lower than that in the control group $[(1\ 685 \pm 1\ 519)\text{ng/L}]$, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). At 3 and 6 days after enrollment, the NT-proBNP levels in the levosimendan treatment group $[(743 \pm 569), (470 \pm 273)\text{ng/L}]$ were significantly lower than those in the control group $[(1\ 262 \pm 1\ 243), (901 \pm 1\ 418)\text{ng/L}]$, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Subgroup analysis showed that at 3 days after enrollment, the NT-proBNP level in the levosimendan treatment group was significantly lower than that in the control group in STEMI patients ($P < 0.05$), but at 6 days after enrollment, although the NT-proBNP level in the levosimendan treatment group was still lower than that in the control group, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). In NSTEMI patients, the NT-proBNP levels in the levosimendan treatment group were significantly lower than those in the control group at 3 and 6 days after enrollment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). At 7 days after enrollment, the changes in LVESD and LVEF in the levosimendan treatment group $[(12.3 \pm 4.9)\%, (8.6 \pm 4.6)\%]$ were significantly greater than those in the control group $[(4.0 \pm 3.7)\%, (4.0 \pm 3.6)\%]$, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); however, there was no statistically significant difference in the change rate of LVEDD between the two groups ($P > 0.05$). There were no statistically significant differences in ALT, AST, serum creatinine, eGFR, blood potassium, and blood sodium between the two groups at 24 hours and 7 days after enrollment ($P > 0.05$). **Conclusion** Early application of levosimendan in patients with acute myocardial infarction can improve myocardial contractility and NT-proBNP levels, and it has good safety.

[Key words] Levosimendan; Myocardial infarction; N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; Echocardiogram; Early intervention

急性心肌梗死患者通过紧急经皮冠状动脉介入治疗(PCI)成功开通血管后,仍然存在心功能下降和急性心力衰竭的风险。这种风险的主要原因是缺血坏死和再灌注造成的心肌损伤。然而,心肌顿抑等可逆性的心肌细胞功能失调,也会影响这类患者术后急性期的心功能恢复,即使开通血管恢复冠状动脉血流是及时的,这种影响依然会持续数天至数周,是导致心肌梗死后急性心力衰竭的重要因素^[1]。目前有研究表明,心肌顿抑的主要发生机制是氧自由基的产生、炎症反应和短暂性的钙超载造成的心肌细胞钙敏感性降低^[1]。

左西孟旦是一种新型钙增敏剂,能够结合心肌细胞的肌钙蛋白 C,增加其对钙离子的敏感性,使心肌在不增加耗氧量的情况下增加收缩力^[2-3]。同时,左西孟旦能扩张冠状动脉血管,改善心肌细胞的需氧-耗氧比,在心肌梗死急性期具有潜在的心肌保护作用^[4-6]。因此,左西孟旦可能有助于急性心肌梗死后心肌顿抑的恢复。此前已经有研究证实了左西孟旦的抗心肌顿抑作用^[7],而在临床研究中,LEAF 试验证实,左西孟旦可改善心肌梗死并发症状性心力衰竭患者的心肌收缩力,并改善其 N 末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)水平^[8]。然而,现有针对左西孟旦的研究,均是在已经发生症状性心力衰竭和(或)心源性休克的患者中进行的,尚鲜有研究探讨急性心肌梗死,特别是 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)尚未合并心力衰竭的早期阶段的患者能否获益。如前所述,心肌损伤和心肌顿抑广泛存在于 STEMI 和非 ST 段抬高

型心肌梗死(NSTEMI)患者中,在梗死后早期这些现象即可出现,并参与心肌梗死后急性心力衰竭的发生发展过程^[1]。因此,从左西孟旦的作用机制出发,本研究假设,在心肌梗死早期(发病 24 h 内)应用左西孟旦能够改善患者的心肌收缩力及 NT-proBNP 水平,并具有良好的安全性。具体报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

1.1.1 样本量 连续入选于 2022 年 1—12 月就诊于本院的心肌梗死患者(包括 STEMI 与 NSTEMI),对符合入排标准的患者,经过充分告知并签署知情同意后,按照 1 : 1 的比例分为左西孟旦治疗组和对照组。样本量根据 LEAF 试验^[8]中试验组和对照组用药前后 NT-proBNP 水平计算,计算公式如下,设定 $\text{power} = 0.9, \alpha = 0.05$,考虑受试者 10% 的脱落率,估计样本量为 106 例患者。

1.1.2 入选标准 (1)由急诊或门诊收治入院的心肌梗死患者,发病时间到入组时间在 24 h 内;(2)经过 PCI 术成功开通罪犯血管。

1.1.3 排除标准 (1)筛选时存在低血压[收缩压 $\leq 90\text{ mmHg}$ ($1\text{ mmHg} = 0.133\text{ kPa}$)];(2)对左西孟旦药物及其成分过敏;(3)合并肝功能衰竭,或估算肾小球滤过率(eGFR) $\leq 60\text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{ m}^2)$ 的肾功能衰竭;(4)合并显著影响心室充盈和(或)射血功能的机械性阻塞性疾病;(5)年龄 < 18 岁;(6)距离筛选前 7 d 内有持续性室性心动过速或心室颤动病史;(7)由于颅内疾病、精神发育障碍或言语问题等不能与医

护合作或交流;(8)研究期间不能中断吸烟、饮酒;(9)妊娠及哺乳期;(10)同时参加其他药物试验研究,或其他研究者认为不适于参加本研究的情形。

1.2 方法

1.2.1 分组及治疗 所有入选患者均参考 2019 年《急性 ST 段抬高型心肌梗死 STEMI 诊断与治疗指南》^[9]或 2016 年《非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南》^[10]给予标准的常规治疗,左西孟旦治疗组在标准治疗基础上加用左西孟旦注射液(中国齐鲁制药有限公司,国药准字 H20100043,规格 5 mL : 12.5 mg),具体用法:入组后即刻开始用药,左西孟旦 12.5 mg+5% 葡萄糖溶液 45 mL 以 0.1 μg/(kg·min) 静脉滴注或微量泵泵入,直至泵入完成。期间如果发生低血压,则按照如下流程进行处理:(1)遵循临床医生的医嘱进行容量治疗;(2)若收缩压下降至 80 mmHg 及以下,则将泵入速率降低至 0.05 μg/(kg·min);(3)如果血压不能恢复,则使用去甲肾上腺素升高血压;(4)如果经上述步骤后患者仍收缩压≤80 mmHg 则终止研究。

1.2.2 结局指标 (1)主要结局指标:入组后 24 h、3 d、6 d NT-proBNP 的变化情况。入组后即刻抽取血样进行 NT-proBNP 的基线测量,随后分别于入组后 24 h、3 d、6 d 抽取血样进行 NT-proBNP 检测。(2)次要结局指标:入组后 7 d 左室收缩末内径(LVESD)、左室舒张末内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)较基线的变化情况。患者入组后 24 h 内采用超声心动图对上述指标进行测量,结果作为基线值,并于入组后 7 d 由同一超声心动图医师再次进行上述指标的测量,并与基线值进行比对。

1.2.3 安全性指标 检测丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血清肌酐、eGFR、血钾、血钠水平。

1.3 统计学处理 采用 R4.0.3 软件进行统计学处理,用 GraphPad 软件进行图形绘制。计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检

验;偏态分布以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用独立样本 Wilcoxon 秩和检验。分类资料用以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 入组患者一般资料 本研究最终纳入 92 例心肌梗死患者,中位年龄 65 岁,其中男 55 例(59.9%),女 37 例(40.1%)。左西孟旦治疗组和对照组均为 46 例。2 组患者基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 NT-proBNP 水平及变化趋势 入组后 24 h 左西孟旦治疗组患者 NT-proBNP [(1 431 ± 1 246) ng/L] 较对照组 [(1 685 ± 1 519) ng/L] 明显下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$);入组后 3、6 d,左西孟旦治疗组患者 NT-proBNP [(743 ± 569)、(470 ± 273) ng/L] 均较对照组 [(1 262 ± 1 243)、(901 ± 1 418) ng/L] 有显著下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。亚组分析显示,STEMI 患者入组后 3 d,左西孟旦治疗组低于照组 NT-proBNP 水平,差异有统计学意义($P < 0.05$);但入组后 6 d,左西孟旦治疗组 NT-proBNP 水平虽较对照组仍有下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。NSTEMI 患者入组后 3、6 d 左西孟旦治疗组患者的 NT-proBNP 水平均较对照组显著下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 超声心动图指标的变化趋势 入组后 24 h,左西孟旦治疗组和对照组患者 LVESD、LVEDD 和 LVEF 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。入组后 7 d,左西孟旦治疗组患者 LVESD 对比对照组有显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),但 LVEDD 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。入组后 7 d,左西孟旦治疗组患者 LVEF 绝对值较对照组上升,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。入组后 7 d,左西孟旦治疗组患者 LVEF 变化率与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见图 1、表 3。

表 1 左西孟旦治疗组与对照组患者基线资料比较

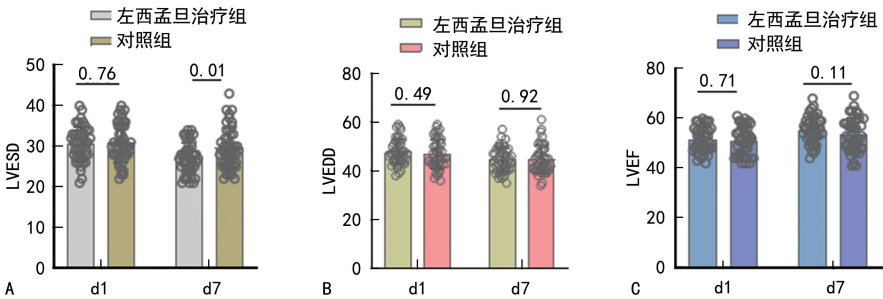
项目	左西孟旦治疗组(<i>n</i> = 46)	对照组(<i>n</i> = 46)	χ^2/Z	<i>P</i>
男性[<i>n</i> (%)]	29(63.04)	26(56.52)	0.41	0.47
年龄[$M(Q_1, Q_3)$, 岁]	65(59, 71)	65(57, 70)	0.76	0.44
身高[$M(Q_1, Q_3)$, cm]	167(162, 169)	163(159, 169)	1.81	0.07
体重[$M(Q_1, Q_3)$, kg]	63(57, 71)	61(55, 67)	0.70	0.48
心率[$M(Q_1, Q_3)$, 次/分]	92(80, 103)	92(85, 101)	-0.08	0.93
收缩压[$M(Q_1, Q_3)$, mmHg]	116(105, 134)	121(107, 132)	-0.43	0.67
舒张压[$M(Q_1, Q_3)$, mmHg]	68(61, 80)	73(64, 88)	-1.31	0.19
吸烟[<i>n</i> (%)]			0.34	0.84
正在吸烟	15(32.61)	17(36.96)		

续表 1 左西孟旦治疗组与对照组患者基线资料比较				
项目	左西孟旦治疗组($n=46$)	对照组($n=46$)	χ^2/Z	P
从不吸烟	28(60.87)	27(58.70)		
既往吸烟	3(6.52)	2(4.35)		
冠心病家族史[$n(\%)$]	5(10.87)	8(17.39)	0.36	0.55
高血压[$n(\%)$]	34(73.91)	30(65.22)	0.46	0.50
糖尿病[$n(\%)$]	16(34.78)	22(47.83)	1.61	0.21
心肌梗死类型[$n(\%)$]			0.05	0.83
STEMI	17(36.96)	19(41.30)		
NSTEMI	29(63.04)	27(58.70)		
陈旧性心肌梗死[$n(\%)$]	6(13.04)	6(13.04)	0.00	1.00
PCI 手术史[$n(\%)$]	8(17.39)	9(19.57)	0.07	0.76
CABG 手术史[$n(\%)$]	1(2.17)	1(2.17)	0.00	1.00
心房颤动[$n(\%)$]	4(8.70)	2(4.35)	0.71	0.39
慢性心力衰竭[$n(\%)$]	4(8.70)	3(6.52)	0.15	0.69
慢性阻塞性肺疾病[$n(\%)$]	5(10.87)	3(6.52)	0.55	0.52
慢性肾脏病[$n(\%)$]	2(4.35)	3(6.52)	0.21	0.65
恶性肿瘤病史[$n(\%)$]	2(4.35)	0	2.04	0.15
超敏肌钙蛋白 T[$M(Q_1,Q_3)$,ng/mL]	1.357(1.016,1.751)	1.185(0.905,1.786)	0.41	0.33
丙氨酸转氨酶[$M(Q_1,Q_3)$,U/L]	20(16,26)	19(14,29)	0.24	0.81
天冬氨酸转氨酶[$M(Q_1,Q_3)$,U/L]	44(30,55)	44(33,54)	-0.29	0.77
总胆红素[$M(Q_1,Q_3)$, μ mol/L]	14.1(12.4,15.5)	13.5(11.8,16.3)	-0.02	0.98
肌酐[$M(Q_1,Q_3)$, μ mol/L]	73(60,94)	68(56,92)	0.90	0.37
肌酐清除率[$M(Q_1,Q_3)$,mL/min]	91(72,98)	92(77,103)	-0.88	0.38
血钾[$M(Q_1,Q_3)$,mmol/L]	3.9(3.6,4.2)	4.0(3.7,4.3)	-0.29	0.77
血钠[$M(Q_1,Q_3)$,mmol/L]	139.0(136.3,140.8)	137.5(135.0,141.0)	1.31	0.19

注:1 mmHg=0.133 kPa;STEMI 表示 ST 段抬高型心肌梗死;NSTEMI 表示非 ST 段抬高型心肌梗死;PCI 表示经皮冠状动脉介入治疗;CABG 表示冠状动脉旁路移植术。

表 2 左西孟旦治疗组与对照组患者不同时间点 NT-proBNP 的变化情况[$M(Q_1,Q_3)$,ng/L]				
患者类型	左西孟旦治疗组($n=46$)	对照组($n=46$)	Z	P
总体患者				
基线	1 171 (660,1 967)	1 355 (796,2 173)	-0.56	0.58
入组后 24 h	1 161 (661,1 858)	1 605 (925,2 919)	-1.87	0.06
入组后 3 d	737 (349,968)	1 001 (647,1 827)	-2.58	0.01
入组后 6 d	432 (297,534)	598 (440,910)	-2.02	0.04
STEMI 患者				
基线	1 963 (936,2 473)	1 332 (786,2 944)	-0.05	0.96
入组后 24 h	1 989 (1 233,2 293)	3 178 (2 376,3 233)	-1.49	0.13
入组后 3 d	877 (770,1 079)	1 906 (1 097,2 065)	-2.19	0.03
入组后 6 d	538 (427,892)	918 (632,1 391)	-1.58	0.11
NSTEMI 患者				
基线	1 072 (629,1 584)	1 376 (889,1 742)	-0.79	0.48
入组后 24 h	1 023 (554,1 434)	1 305 (687,1 605)	-1.25	0.20
入组后 3 d	572 (267,778)	768 (640,1 045)	-1.94	0.04
入组后 6 d	366 (291,469)	633 (506,782)	-2.96	0.01

注:STEMI 表示 ST 段抬高型心肌梗死;NSTEMI 表示非 ST 段抬高型心肌梗死;NT-proBNP 表示 N 末端 B 型钠尿肽前体。



注: A. LVESD 的变化趋势; B. LVEDD 的变化趋势; C. LVEF 的变化趋势。LVESD 表示左室收缩末内径; LVEDD 表示左室舒张末内径; LVEF 表示左室射血分数。

图 1 左西孟旦治疗组与对照组不同时间点超声心动图指标变化情况

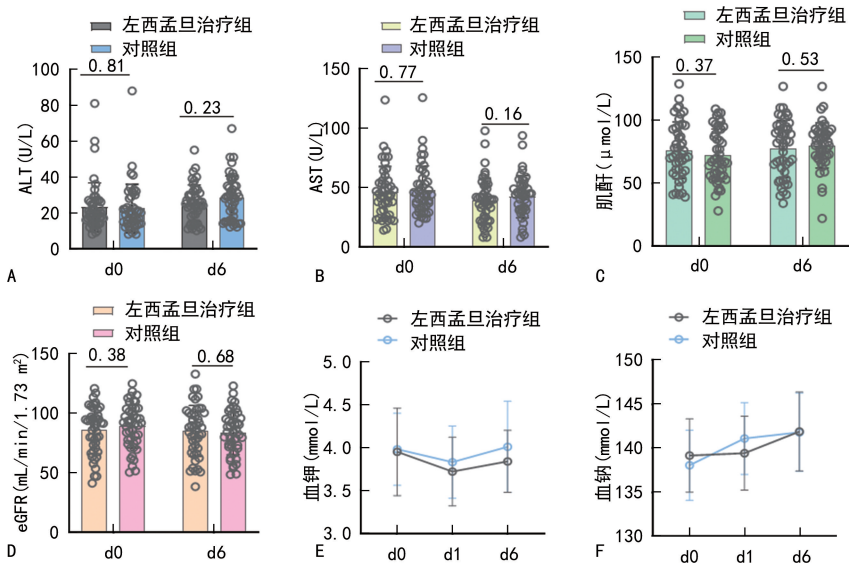
表 3 左西孟旦治疗组与对照组不同时间点超声心动图指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	左西孟旦治疗组(<i>n</i> = 46)	对照组(<i>n</i> = 46)	<i>t</i>	<i>P</i>
LVESD(mm)				
入组后 24 h	30.6 ± 4.2	30.9 ± 4.7	−0.30	0.76
入组后 7 d	27.1 ± 3.8	29.6 ± 5.0	−2.73	0.01
LVESD 变化率(%)	12.3 ± 4.9	4.0 ± 3.7	9.17	<0.01
LVEDD(mm)				
入组后 24 h	47.7 ± 5.1	46.9 ± 5.9	0.70	0.49
入组后 7 d	44.5 ± 4.9	44.7 ± 5.8	−0.10	0.92
LVEDD 变化率(%)	5.7 ± 2.6	4.5 ± 3.1	2.01	0.06
LVEF(%)				
入组后 24 h	51.5 ± 4.9	51.1 ± 5.6	0.38	0.71
入组后 7 d	55.4 ± 5.3	53.4 ± 6.7	1.61	0.11
LVEF 变化率(%)	8.6 ± 4.6	4.0 ± 3.6	5.34	<0.01

注: LVESD 表示左室收缩末内径; LVEDD 表示左室舒张末内径; LVEF 表示左室射血分数。

2.4 主要心血管事件和安全性指标 2 组患者住院期间,发生休克和恶性心律失常的比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。左西孟旦治疗组有 5 例患者在住院期间新发心房颤动,相较对照组稍有增加,但差异无统计学意义($P>0.05$)。随访 30 d 内,2 组患者发生全因死亡、心源性死亡、非致死性再梗死、急性

心力衰竭再入院比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。安全性指标方面,住院期间,入组后 24 h、7 d,2 组患者 ALT、AST、血清肌酐、eGFR、血钾、血钠比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见图 2。



注: A. ALT 的变化趋势; B. AST 的变化趋势; C. 血清肌酐的变化趋势; D. eGFR 的变化趋势; E. 血钾的变化趋势; F. 血钠的变化趋势。ALT 表示丙氨酸转氨酶; AST 表示天冬氨酸转氨酶; eGFR 表示估算肾小球滤过率。

图 2 左西孟旦治疗组与对照组住院期间安全性指标的变化情况

表 4 左西孟旦治疗组 and 对照组随访期间主要心血管事件的变化情况[n(%)]

指标	左西孟旦治疗组 (n=46)	对照组 (n=46)	χ^2	P
住院期间				
休克	3(0.07)	2(0.04)	0.21	0.71
恶性心律失常	1(0.02)	1(0.02)	0.00	1.00
新发心房颤动	5(0.11)	2(0.04)	1.39	0.21
全因死亡	1(0.02)	2(0.04)	0.34	0.55
心源性死亡	1(0.02)	2(0.04)	0.34	0.55
非致死性再梗死	0	1(0.02)	1.01	0.31
急性心力衰竭发作	2(0.04)	6(0.13)	2.19	0.14
随访 30 d				
全因死亡	1(0.02)	3(0.07)	1.05	0.31
心源性死亡	1(0.02)	3(0.07)	1.05	0.31
非致死性再梗死	0	1(0.02)	1.01	0.31
急性心力衰竭再入院	1(0.02)	4(0.09)	1.90	0.17

3 讨 论

即使通过早期的血运重建治疗,急性心肌梗死患者在术后发作急性心力衰竭的概率仍可高达 36%^[11],是心肌梗死患者出现心源性死亡最重要的原因^[12]。因此,心肌梗死术后早期保护患者的心功能,预防急性心力衰竭的发生,将给患者的预后带来益处。NT-proBNP 作为经典的心力衰竭生化标志物,在急性心力衰竭患者中其血清水平显著升高,并与患者住院期间死亡呈正相关,在治疗过程中,其下降水平也与患者临床症状的改善呈相关性^[13],因此,本研究以 NT-proBNP 水平作为主要终点,探讨心肌梗死早期应用左西孟旦对患者心力衰竭进展的影响。结果显示,左西孟旦在使用后 24 h,相比对照组的 NT-proBNP 即有显著下降趋势,但尚未达统计学意义,而在使用后第 3、6 天,左西孟旦治疗组的 NT-proBNP 相比对照组差异有统计学意义($P<0.05$)。亚组分析也取得了类似结果,无论对于 STEMI 患者还是 NSTEMI 患者,在第 3 天时左西孟旦治疗组的 NT-proBNP 相比对照组均达到了统计学差异($P<0.05$)。此前 EMS-AHF 研究显示,在 NSTEMI 合并 NT-proBNP 升高的患者中应用左西孟旦,能够显著降低院内 NT-proBNP 水平^[14],本研究无论总体分析还是亚组分析均取得类似结果,说明左西孟旦的心肌保护作用可见于包括 STEMI 患者和 NSTEMI 患者在内的所有心肌梗死患者。由于本研究入选患者的基线 NT-proBNP 平均值仅为 1 623 pg/mL,远低于 EMS-AHF^[14] 和 LEAF^[8] 研究的基线 NT-proBNP 水平,较低的基线 NT-proBNP 可能会对其降幅产生影

响。本研究中左西孟旦使用第 7 天时,STEMI 亚组中左西孟旦治疗组的 NT-proBNP 相比对照组虽有明显下降,但尚未达统计学意义,考虑与此相关。

本研究观察到左西孟旦治疗组相比对照组,LVESD 有明显上升且有统计学意义,而 LVEF 的上升率也有显著增加。此前有研究证实,急性心肌梗死术后快速推注 20 $\mu\text{g/kg}$ 左西孟旦后进行心导管检查,可以观察到 LVESD 和 LVEDD 显著下降与 LVEF 显著提升^[15],与本研究结果类似。然而本研究中左西孟旦使用方法均为快速推注,且推注后 20 min 即观察心室结构,后续没有再继续跟踪。LEAF 研究纳入急性心肌梗死术后急性心力衰竭的患者,输注左西孟旦后 5 d 采用心脏彩色多普勒超声观察左室运动指数的变化情况,结果显示,相对对照组,左西孟旦组左室运动指数得到了明显改善^[8]。本研究显示,即使对于急性心肌梗死术后未发作急性心力衰竭的患者,超声心动图也观察到了心室结构和功能的明显改善。究其原因,左西孟旦不仅能增加患者心肌收缩力,还能改善心室-动脉偶联,扩张冠状动脉和外周血管,进而增加组织灌注,阻止心肌顿抑现象^[2]。相关动物研究显示,左西孟旦能够缩小梗死的心肌面积^[16],促进心肌功能恢复,延长心肌梗死大鼠的存活时间^[17]。这些研究结果均表明,左西孟旦能够发挥独立的抗心肌缺血和抗心肌顿抑作用,是本研究能够观察到超声心动图结果改善的主要原因。

在安全性方面,本研究中有 3 例患者在使用左西孟旦后出现了低血压情况,其中有 2 例发生于 STEMI 患者,1 例发生于 NSTEMI 患者,相对对照组无显著性差异,且均可通过容量治疗或去甲肾上腺素升压治疗得到缓解。在心律失常方面,2 组患者持续性室性心动过速、心室颤动的发生频率未见显著性差异,这和 REVIVE II 试验^[18]、SURVIVE^[19] 试验结果不同,而与 LEAF 试验^[8]、EMS-AHF^[14] 试验类似,究其原因,本研究并未使用左西孟旦的标准负荷剂量,与 LEAF 试验^[8]、EMS-AHF^[14] 试验设计类似,考虑是未引起室性心律失常显著增加的原因。值得注意的是,本研究中有 5 例使用左西孟旦的患者新发心房颤动,较对照组有增加趋势,且均为 STEMI 患者,但 5 例患者均可在 24 h 内自行转复窦性心律,且此后未再发作。虽然 LEAF^[8]、EMS-AHF^[14]、RUSSLAN^[12]、LIDO^[20] 等研究均未观察到新发心房颤动比例的显著性差异,但考虑本研究纳入了 STEMI 急性期的患者,仍需监测和进一步研究左西孟旦在这一部分人群中新发心房颤动的相关性。

本研究的局限性在于,单中心研究,且在疫情防控期间进行,纳入人群有限,虽然同时纳入了 STEMI 和 NSTEMI 患者,且初步证实了左西孟旦对两类患

者的心功能恢复均有效果,但因样本量相对不足,无法进行进一步的预后分析,尚需更多研究进一步支持。

综上,本研究显示,在急性心肌梗死患者中早期应用左西孟旦,能改善患者的心肌收缩力及 NT-proBNP 水平,并具有良好的安全性。

参考文献

[1] BOLLI R, MARBÁN E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning[J]. *Physiol Rev*, 1999, 79(2):609-634.

[2] HAIKALA H, KAIVOLA J, NISSINENPAPP E, et al. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1995, 27(9):1859-1866.

[3] LEVIJOKI J, POLLESELLO P, KAIVOLA J, et al. Further evidence for the cardiac troponin C mediated calcium sensitization by levosimendan; structure-response and binding analysis with analogs of levosimendan[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2000, 32(3):479-491.

[4] YOKOSHIKI H, KATSUBE Y, SUNAGAWA M, et al. Levosimendan, a novel Ca²⁺ sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K⁺ channel in rat arterial myocytes[J]. *Eur J Pharmacol*, 1997, 333(2/3):249-259.

[5] ANDREW D, BARRY M, MICHAEL K, et al. Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake[J]. *Circulation*, 2005, 111(12):1504-1509.

[6] LEONARDO D, PAOLA P, ANNALISA C, et al. Levosimendan improves hemodynamics and coronary flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction[J]. *Am Heart J*, 2005, 150(3):563-568.

[7] JAMALI N, KERSTEN R, PAGEL S, et al. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium[J]. *Anesth Analg*, 1997, 85(1):230-239.

[8] TRYGVE H, JAN E, CARL M, et al. Levosimendan in acute heart failure following primary percutaneous coronary intervention-treated acute ST-elevation myocardial infarction. Results from the LEAF trial: a randomized, placebo-controlled study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(5):565-572.

[9] 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. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(10):766-783.

[10] 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.

[11] PAPP Z, ÉDES I, FRUHWALD S, et al. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications; consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 159(2):8287.

[12] MOISEYEV V, PÖDER P, ANDREJEVS N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN)[J]. *Eur Heart J*, 2002, 23(18):1422-1432.

[13] GRANGER C, GOLDBERG R, DABBOUS O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events[J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163(19):2345-2353.

[14] 徐峰, 边圆, 张国强, 等. 早期应用左西孟旦治疗急性非 ST 段抬高型心肌梗死合并 NT-proBNP 水平升高患者的安全性与疗效分析(EMS-AHF 研究)[J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(4):374-383.

[15] LUCA L, SARDELLA G, PROIETTI P, et al. Effects of levosimendan on left ventricular diastolic function after primary angioplasty for acute anterior myocardial infarction; a Doppler echocardiographic study[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2006, 19(2):172-177.

[16] PATARICZA J, HOHN J, PETRI A, et al. Comparison of the vasorelaxing effect of cromakallim and the new inodilator, levosimendan, in human isolated portal vein[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2000; 52(2):213-217.

[17] LEVIJOKI J, POLLESELLO P, KAHEINEN P, et al. Improved survival with simendan after experimental myocardial infarction in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 419(2/3):243-248.

[18] JOHN G, NICK F, ALISON P, et al. Clinical trials update from the American Heart Association; REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE- II , SURVIVE, and proactive[J]. *Eur J Heart Fail*, 2006, 8(1):105-110.

[19] ALEXANDRE M, MARKKU S, MILTON P, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the survive randomized trial[J]. *JAMA*, 2007, 297(17):1883-1891.

[20] FOLLATH F, CLELAND J, 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.