

左西孟旦和多巴酚丁胺治疗扩张型心肌病的比较研究

周晓兰, 刘建云

南通市第六人民医院 心内科, 江苏 南通 226011

摘要: **目的** 比较左西孟旦和多巴酚丁胺治疗扩张型心肌病的临床效果。**方法** 选择2016年11月—2019年6月南通市第六人民医院收治的扩张型心肌病患者128例, 依据随机数字表法将128例患者分为观察组($n=64$)与对照组($n=64$)。对照组在常规治疗的基础上静脉泵入盐酸多巴酚丁胺注射液, $5 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$, 持续24 h。观察组在常规治疗的基础上给予左西孟旦注射液, 初始负荷剂量: $6\sim 12 \mu\text{g}/\text{kg}$, 静注, 时间 $>10 \text{ min}$, 然后静脉泵入 $0.05\sim 0.2 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$, 持续24 h。7 d为1个疗程, 两组治疗共1疗程。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的心功能指标、心肌力学指标和血清学指标。**结果** 治疗后, 观察组总有效率高于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组左室收缩末期容积(LVESV)、左室舒张末期容积(LVEDV)均降低, 左室射血分数(LVEF)均明显升高($P<0.05$), 且观察组LVESV、LVEDV均低于对照组, LVEF均高于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组长轴应变值(GLS)、径向应变值(GRS)、面积应变值(GAS)均明显增加($P<0.05$), 且观察组GLS、GRS、GAS均高于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组半乳凝集素3(Gal-3)、 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2\text{-MG}$)、可溶性ST2(sST2)水平均明显降低($P<0.05$), 且观察组Gal-3、 $\beta 2\text{-MG}$ 、sST2均低于对照组($P<0.05$)。**结论** 左西孟旦治疗扩张型心肌病可显著改善患者心功能, 提高心肌收缩能力, 抑制分泌Gal-3、 $\beta 2\text{-MG}$ 、sST2, 提高疗效, 安全可靠, 值得推荐于扩张型心肌病患者的临床治疗。

关键词: 左西孟旦; 多巴酚丁胺; 扩张型心肌病; 心功能; 心肌力学; 半乳凝集素3; $\beta 2$ 微球蛋白; 可溶性ST2

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)04-0755-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.04.032

A comparative study of levosimendan and dobutamine in treatment of dilated cardiomyopathy

ZHOU Xiaolan, LIU Jianyun

Department of Cardiology, the Sixth People's Hospital of Nantong, Nantong 226011, China

Abstract: Objective To compare the clinical efficacy of levosimendan and dobutamine in treatment of dilated cardiomyopathy. **Methods** Patients (128 cases) with dilated cardiomyopathy in the Sixth People's Hospital of Nantong from November 2016 to June 2019 were divided in to observation group (64 cases) and control group (64 cases) according to random number table method. Patients in the control group was intravenously injected with Dobutamine Hydrochloride Injection at $5 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ for 24 h on the basis of conventional treatment. On the basis of conventional treatment, patients in the observation group was given Levosimendan Injection with an initial loading dose of $6\sim 12 \mu\text{g}/\text{kg}$, the infusion time was longer than 10 min, followed by intravenous pumping $0.05\sim 0.2 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ for 24 h. 7 days as a course of treatment, two groups were treated for 1 course. The clinical effects of two groups were observed, and the indexes of cardiac function, myocardial mechanics, and serology before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, LVESV and LVEDV in two groups were significantly decreased, but the LVEF were increased ($P<0.05$). And LVESV and LVEDV in the observation group were significantly lower than those in the control group, LVEF were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, GLS, GRS, and GAS in two groups were significantly increased ($P<0.05$). And GLS, GRS, and GAS in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, Gal-3, $\beta 2\text{-MG}$, and sST2 in two groups were significantly decreased ($P<0.05$). And the levels of Gal-3, $\beta 2\text{-MG}$, and sST2 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Levosimendan in treatment of dilated cardiomyopathy can significantly improve the cardiac function and myocardial contractility, inhibit the secretion

收稿日期: 2019-12-27

第一作者: 周晓兰(1973—), 女, 江苏如皋, 本科, 副主任医师。E-mail: znxsv86@163.com

of Gal-3, β 2-MG, sST2, and improve the efficacy, safety and reliability, it is worth recommending in the clinical treatment of patients with dilated cardiomyopathy.

Key words: levosimendan; dobutamine; dilated cardiomyopathy; cardiac function; myocardial mechanics; Galectin-3; β 2-MG; sST2

扩张型心肌病是以心室扩大、心室功能损伤为主要特征的异质性心肌病,常易发展为心力衰竭,若无法获得有效控制,易导致患者死亡。因其病因不明,临床常难以获得特异性治疗^[1]。多巴酚丁胺为拟交感神经类药物,可在肾上腺素能受体作用下增强心肌收缩力,提高血管活性,常用于扩张型心肌病等心血管疾病的治疗^[2]。研究证明,左西孟旦为 Ca^{2+} 增敏剂,可促进心肌收缩,减小心脏前负荷,可有效改善扩张型心肌病患者症状^[3]。南通市第六人民医院于2016年11月—2019年6月将左西孟旦和多巴酚丁胺应用于扩张型心肌病的临床治疗,以比较左西孟旦和多巴酚丁胺治疗扩张型心肌病的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年11月—2019年6月南通市第六人民医院收治的扩张型心肌病患者128例,其中男76例,女52例;年龄45~79岁,平均(64.33±7.28)岁;病程:1~6年,平均(2.83±0.30)年;体质指数(BMI):20.96~28.95 kg/m²,平均(23.58±2.51)kg/m²;NYHA心功能分级:II级38例,III级66例,IV级24例。本研究通过本医伦理委员会批准备案,编号1211016。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:符合《心肌病的诊断与治疗建议》中扩张型心肌病诊断标准者^[4];患者均知情同意者。排除标准:其他类型心肌病者;对本研究药物过敏者;瓣膜性病变者;肝肾功能失常者;合并重症肺部感染者;血液疾病者;恶性肿瘤者;依从性差者;低血压或高血压控制不佳者;自身免疫性疾病者;应用免疫调节剂者;内分泌疾病者。

1.3 分组和治疗方法

依据随机数字表法患者分为观察组($n=64$)与对照组($n=64$)。观察组男36例,女28例;年龄45~78岁,平均(64.38±7.32)岁;病程1~6年,平均(2.80±0.28)年;BMI:20.96~28.91 kg/m²,平均(23.62±2.56)kg/m²;NYHA心功能分级:II级20例,III级34例,IV级10例。对照组男40例,女24例;年龄45~79岁,平均(64.29±7.24)岁;病程1~6年,平均(2.86±0.32)年;BMI:20.98~28.95 kg/m²,平均(23.54±2.48)kg/m²;NYHA心功能分级:II级18

例,III级32例,IV级14例。两组一般资料无差异。

两组均给予利尿、强心、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)及硝酸酯类药物等常规治疗。对照组在常规治疗的基础上静脉泵入盐酸多巴酚丁胺注射液(山东方明药业集团股份有限公司,国药准字H20053297,规格2 mL:20 mg;生产批号20160703),5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,持续24 h。观察组在常规治疗的基础上给予左西孟旦注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字H20100043,规格:5 mL:12.5mg,生产批号20160805),初始负荷剂量:6~12 $\mu\text{g}/\text{kg}$,静注时间>10 min,然后静脉泵入0.05~0.2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,持续24 h。7 d为1个疗程,两组治疗共1疗程。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效:患者心功能改善 ≥ 2 级,临床症状消失;好转:患者心功能改善 ≥ 1 级但未及显效标准,临床症状改善;无效:患者心功能及临床症状未见改善或加重。

总有效率=(显效+好转)/例数

1.5 观察指标

1.5.1 心功能指标 采用超声心动图检测两组患者治疗前后的心功能指标,包括左室舒张末期容积(LVEDV)、左室收缩末期容积(LVESV)、左室射血分数(LVEF)。

1.5.2 心肌力学指标 以三维斑点追踪技术检测心肌力学指标,包括长轴应变值(GLS)、径向应变值(GRS)、面积应变值(GAS)等。

1.5.3 血清学指标 清晨抽取患者空腹静脉血5 mL,置于抗凝管中,离心机离心15 min,3 000 r/min,分离上层血清后以化学发光法检测半乳凝集素3(Gal-3)、 β 2微球蛋白(β 2-MG)水平;以酶联免疫法检测可溶性ST2(sST2)水平。试剂盒生产企业为上海酶联生物科技有限公司,检测严格按照试剂盒说明书操作。

1.5.4 药物不良反应 观察两组患者一过性血压降低、室性早搏、心动过速等药物不良反应。

1.6 统计学处理

以SPSS 19.0统计软件进行数据分析,定性资料以百分数描述,行 χ^2 检验;定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组内比较行配对 t 检验,组间比较行独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 观察组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$), 见表1。

2.2 两组心功能指标比较

治疗后, 两组LVESV、LVEDV均降低, LVEF均明显升高 ($P < 0.05$), 且观察组LVESV、LVEDV均低于对照组, LVEF均高于对照组 ($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组心肌力学指标比较

治疗后, 两组GLS、GRS、GAS均明显增加 ($P < 0.05$), 且观察组GLS、GRS、GAS均高于对照组 ($P <$

0.05), 见表3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后, 两组Gal-3、 β 2-MG、sST2水平均降低 ($P < 0.05$), 观察组Gal-3、 β 2-MG、sST2均低于对照组 ($P < 0.05$), 见表4。

2.5 两组临床疗效及药物不良反应比较

两组均未见药物不良反应。

3 讨论

扩张型心肌病是导致心力衰竭的病理生理基础, 因其病因不明, 临床治疗多疗效不佳, 且病情常呈进行性加重^[6]。研究发现, 病毒感染、免疫因素及基因缺陷是导致扩张型心肌病的重要因素, 其中

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effect between two groups

组别	n/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	64	12	27	25	60.94
观察	64	23	30	11	82.81*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on cardiac function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	LVEDV/mL		LVESV/mL		LVEF/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	64	152.87 \pm 16.11	137.84 \pm 14.62*	97.83 \pm 9.93	82.66 \pm 8.42*	38.23 \pm 3.94	44.79 \pm 4.51*
观察	64	154.96 \pm 16.19	128.95 \pm 13.55**	98.08 \pm 9.96	73.57 \pm 7.43**	38.17 \pm 3.92	50.68 \pm 5.23**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组心肌力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of myocardial mechanics indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	GLS/%		GRS/%		GAS/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	64	-15.42 \pm 1.60	-13.25 \pm 1.43*	-32.23 \pm 3.31	-29.65 \pm 3.12*	-33.14 \pm 3.42	-30.17 \pm 3.16*
观察	64	-15.48 \pm 1.63	-11.58 \pm 1.32**	-32.27 \pm 3.34	-27.55 \pm 2.93**	-33.19 \pm 3.44	-28.41 \pm 2.91**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Gal-3/(μ g·L ⁻¹)		β 2-MG/(mg·L ⁻¹)		sST2/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	64	15.94 \pm 1.64	12.92 \pm 1.38*	2.96 \pm 0.31	2.52 \pm 0.26*	22.90 \pm 2.40	18.54 \pm 1.93*
观察	64	15.97 \pm 1.66	10.87 \pm 1.16**	2.98 \pm 0.32	2.16 \pm 0.23**	22.95 \pm 2.42	16.85 \pm 1.81**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

LMNA 基因突变是导致扩张型心肌病的重要机制^[7]。LMNA 基因 82 位点上的谷氨酸被赖氨酸替代,则可导致细胞发生幼稚化改变,进而引发扩张型心肌病^[8]。LMNA 基因可经上调血小板来源生长因子血小板衍生生长因子(PDGF)激活 D 型钙调磷酸酶 II,进而异常激活 Ca²⁺调控相关蛋白,或导致其过磷酸化,致使心肌细胞 Ca²⁺调控失常,引发心肌电生理紊乱,并导致心律失常^[9]。

左西孟旦为新型 Ca²⁺增敏剂,可经结合心肌细胞 cTnC 保持其复合物构象及 Ca²⁺的稳定性,促进恢复心肌电生理,维持心肌正常功能^[10]。研究证明,5CN5A 基因突变可导致心肌细胞 Na²⁺相关通道改变,进而引发致死性心律失常^[11]。袁文金等^[12]证明,LMNA 基因可有效调节 5CN5A 基因蛋白,左西孟旦可经促进 LMNA 基因缺陷逆转,进而调控 5CN5A 基因蛋白,达到治疗扩张型心肌病的目的。此外,左西孟旦还可促进外周血管及冠脉扩张,且不增加机体及心肌氧耗,且不会导致正性肌力药物引发的心肌细胞损伤,较为适用于扩张型心肌病患者的治疗^[13]。在本研究中,治疗后,观察组 LVESV、LVEDV 均小于对照组,LVEF、GLS、GRS、GAS 及总有效率均高于对照组,且两组均未见药物不良反应,提示左西孟旦可有效提高扩张型心肌病患者心肌功能,改善其心功能,且有效率高,安全性好,较在常规治疗基础上应用多巴酚丁胺具有明显优势。

资料显示,半乳凝集素 3(Gal-3)、 β 2 微球蛋白(β 2-MG)、可溶性 ST2(sST2)在扩张型心肌病发生发展进程中具有重要作用^[14-15]。Gal-3 可诱导巨噬细胞活化、迁移,促进合成胶原及成纤维细胞增殖,致使心室重构^[16]。Gal-3 可提高 TGF- β /smad3 信号通道活性,促进合成心肌细胞外基质,并诱导其沉积,导致心肌纤维化^[17]。 β 2-MG 为单链多肽蛋白,与心衰预后及心室重构关系密切,其水平升高可导致心衰预后不良,促进心室重构进展^[18]。sST2 为炎症因子,可竞争性结合 ST2L 配体,影响 L-33/ST2L 信号通道,抑制 MAPK 及核因子- κ B 活性,促进心肌纤维化^[19]。sST2 可促进表达基质金属蛋白酶,诱导心室重构及心衰进展^[20]。在本研究中,治疗后观察组 Gal-3、 β 2-MG、sST2 均低于对照组,提示左西孟旦可有效抑制分泌 Gal-3、 β 2-MG、sST2,改善 DCM 患者血清学指标,促进患者转归。

综上所述,左西孟旦治疗扩张型心肌病可显著改善患者心功能,提高心肌收缩能力,抑制分泌 Gal-3、 β 2-MG、sST2,提高疗效,安全可靠,值得推荐于

扩张型心肌病患者的临床治疗。

参考文献

- [1] 杨英珍,王齐兵.扩张型心肌病的诊断和治疗研究进展[J].中华心血管病杂志,2003,31(9):645-649.
- [2] 张燕锋,黎奇才,张勇.左西孟旦与多巴酚丁胺治疗扩张型心肌病并顽固性终末期心衰的对比分析[J].中国现代医生,2018,56(14):34-36,40.
- [3] Kırış T, Avcı E. Short-term effects of levosimendan on strain/strain rate markers in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy [J]. J Clin Ultrasound, 2018, 46(8): 527-532.
- [4] 中华医学会心血管病分会,中华心血管病杂志编辑委员会,中国心肌病诊断与治疗建议工作组.心肌病诊断与治疗建议[J].中华心血管病杂志,2007,35(1):5-16.
- [5] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:83-84.
- [6] Akhtar M, Elliott PM. Risk Stratification for Sudden Cardiac Death in Non-Ischaemic Dilated Cardiomyopathy [J]. Curr Cardiol Rep, 2019, 21(12): 155.
- [7] Chen S N, Sbaizero O, Taylor M R G, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: implications for treatment [J]. Curr Cardiol Rep, 2019, 21(12): 160.
- [8] Lee J, Termglinchan V, Diecke S, et al. Activation of PDGF pathway links LMNA mutation to dilated cardiomyopathy [J]. Nature, 2019, 572(7769): 335-340.
- [9] Lim G B. PDGF pathway in LMNA-related dilated cardiomyopathy [J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(10): 579.
- [10] 纪木火,李仁奇,张庆伟,等.钙增敏剂左西孟旦的研究进展[J].药学与临床研究,2010,18(5):458-461.
- [11] Ko T, Fujita K, Nomura S, et al. Quantification of DNA damage in heart tissue as a novel prediction tool for therapeutic prognosis of patients with dilated cardiomyopathy [J]. JACC Basic Transl Sci, 2019, 4(6): 670-680.
- [12] 袁文金,李文峰,罗刚,等.左西孟旦对扩张型心肌病的作用及机制[J].中国老年学杂志,2019,39(1):175-177.
- [13] 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.
- [14] 靳杨,范雪松,贺建勋,等.可溶性 ST2 与半乳凝集素 3 在扩张型心肌病患者中的水平及临床意义[J].中华检验医学杂志,2019,42(1):31-37.
- [15] 鲁广见,王传合,孙志军.血清 β 2 微球蛋白水平对扩张型心肌病患者预后影响的临床研究[J].中国循环杂志,2018,33(8):787-791.
- [16] 张梦雨,王田,孟凡静,等.缺血性心脏病及扩张型心肌病患者血清炎症因子的表达及临床意义探讨[J].中

- 华老年医学杂志, 2018, 37(11): 1185-1189.
- [17] Wojciechowska C, Romuk E, Nowalany-Kozielska E, et al. Serum Galectin-3 and ST2 as predictors of unfavorable outcome in stable dilated cardiomyopathy patients [J]. *Hellenic J Cardiol*, 2017, 58(5): 350-359.
- [18] 张丽, 姚艳敏, 宋巧凤, 等. β_2 微球蛋白测定对急性心肌梗死 PCI 术后心肾功能的评价意义 [J]. *医学临床研究*, 2016, 33(6): 1162-1164.
- [19] You H, Jiang W, Jiao M, et al. Association of soluble ST2 serum levels with outcomes in pediatric dilated cardiomyopathy [J]. *Can J Cardiol*, 2019, 35(6): 727-735.
- [20] Stojkovic S, Kaider A, Koller L, et al. GDF-15 is a better complimentary marker for risk stratification of arrhythmic death in non-ischaemic, dilated cardiomyopathy than soluble ST2 [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(4): 2422-2429.