

# 基于 DID 模型的左西孟旦联合多巴胺对急性心力衰竭患者心功能和肾功能影响的动态分析<sup>△</sup>

吴申\*, 张鑫, 谷阳# (淮安市第一人民医院/南京医科大学附属淮安第一医院心血管内科, 江苏淮安 223300)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)11-1334-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.11.012



**摘要** 目的: 基于双重差分法(DID)模型动态分析左西孟旦联合多巴胺对急性心力衰竭患者肾功能的影响。方法: 将2019年1月至2021年1月于该院就诊的急性心力衰竭患者225例, 采用随机数字表法分为研究组( $n=112$ 例)及对照组( $n=113$ 例)。对照组患者给予常规心力衰竭治疗及多巴胺静脉泵入[ $1\sim 5\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ]; 研究组患者在对照组的基础上给予左西孟旦, 起始负荷剂量( $12\ \mu\text{g}/\text{kg}$ )静脉注射10 min, 后以 $0.1\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的速度静脉滴注以强心治疗。比较两组患者治疗前后的肾功能及心功能指标, 采用DID法对左西孟旦的临床疗效进行评价, 并使用Stata软件中Coefplot包绘制平行趋势检验图形。结果: 治疗1、2、3及4周后, 两组患者的左心室射血分数(LVEF)、每搏输出量(SV)、心脏指数(CI)和肾小球滤过率(GFR)较治疗前明显升高, 血尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)和N-末端B型利钠肽原(NT-proBNP)水平均较治疗前明显降低; 治疗1、2及3周后, 研究组患者LVEF、SV、CI和GFR水平明显高于对照组, BUN、SCr和NT-proBNP水平明显低于对照组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 而治疗4周后, 两组患者上述指标水平的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。DID效应分析结果显示, 治疗方案与急性心力衰竭患者心、肾功能改善显著相关( $P$ 均 $<0.05$ )。结论: 左西孟旦联合多巴胺能改善急性心力衰竭患者早期肾功能, 提高患者心功能及左心室活动能力。

**关键词** 左西孟旦; 多巴胺; 急性心力衰竭; 肾功能; 双重差分法

## Dynamic Analysis on Effects of Levosimendan Combined with Dopamine on Cardiac and Renal Function in Patients with Acute Heart Failure Based on DID Model<sup>△</sup>

WU Shen, ZHANG Xin, GU Yang (Dept. of Cardiovascular Medicine, Huai'an First People's Hospital/the Affiliated Huai'an No. 1 Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Huai'an 223300, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To dynamically analyze the effects of leosimendan combined with dopamine on renal function in patients with acute heart failure based on DID model. **METHODS:** A total of 225 patients with acute heart failure admitted to this hospital from Jan. 2019 to Jan. 2021 were divided into research group (112 cases) and control group (113 cases) via the random number table. The control group was given conventional therapy for cardiac failure combined with dopamine for intravenous pump [from 1 to 5  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ]; while the research group was given leosimendan based on the control group, with the initial loading dosage (12  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) administrated intravenously for 10 min, followed by intravenous drip at the velocity of 0.1  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  for cardiac tonic treatment. Indicators of renal function and cardiac function were compared between two groups before and after treatment, the clinical efficacy of levosimendan was evaluated by using the DID method, and the parallel trend test graphs were plotted by using the Coefplot package in Stata software. **RESULTS:** After 1, 2, 3 and 4 weeks of treatment, the left ventricular ejection fraction (LVEF), stroke volume (SV), cardiac index (CI) and glomerular filtration rate (GFR) of both groups were significantly higher than those before treatment, the blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr) and N-terminal B-type natriuretic peptidogen (NT-proBNP) levels of both groups were significantly lower than those before treatment; after 1, 2 and 3 weeks of treatment, the LVEF, SV, CI and GFR levels of the research group were significantly higher than those of the control group, the BUN, SCr and NT-proBNP levels of research group were

△ 基金项目: 中华国际医学交流基金会心血管多学科整合思维研究基金项目(No. z-2016-23-2101-46)

\* 住院医师, 硕士。研究方向: 慢性心力衰竭、急性心力衰竭、冠心病的药物治疗。E-mail: wushen\_ws@163.com

# 通信作者: 副主任医师。研究方向: 冠心病、心律失常、心力衰竭、高血压等常见心血管疾病的诊治及介入治疗。E-mail: g\_yanggu@163.com

significantly lower than those of the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ); after 4 weeks of treatment, there were no significant difference in the above indexes between the two groups ( $P > 0.05$ ). The results of DID effect analysis showed that there was a statistically significant improvement in cardiac and renal function between the treatment regimen and the AHF patients ( $P < 0.05$ ). CONCLUSIONS: Levosimendan combined with dobutamine can improve early renal function, increase cardiac function and left ventricular activity in patients with acute heart failure.

**KEYWORDS** Levosimendan; Dopamine; Acute heart failure; Renal function; Double difference method

心力衰竭根据患者病情的轻重缓急可分为急性心力衰竭和慢性心力衰竭,临床尤以急性左心衰竭最为多见,急性左心衰竭是由心泵血功能超负荷或代偿失调而引起的临床综合征,以机体组织器官血液灌注不足及急性肺循环淤血为主要临床表现。急性左心衰竭具有发病急、恶化迅速和患者死亡率高等临床特点<sup>[1]</sup>。70岁以上老年患者急性心力衰竭的发病率已升至10%,近30%的急性心力衰竭患者在出院后90d内再次入院<sup>[2]</sup>;且27%~45%的老年急性心力衰竭患者伴不同程度的肾功能损伤,可使心力衰竭患者病死率升高2倍,使患者病情及预后变得更为棘手<sup>[3-4]</sup>。目前,正性肌力药物如洋地黄、多巴酚丁胺等仍是治疗心力衰竭的主要手段之一,但因其可增加患者心律失常的发生风险,增加心肌耗氧量,其在临床中的应用受到限制<sup>[5]</sup>。左西孟旦为钙离子增敏剂,能有效增加患者心肌收缩力,改善心功能,提高心脏病患者的存活率,改善终末期心力衰竭患者的分级<sup>[6-9]</sup>。此外,左西孟旦还能扩张外周血管,以增加肾脏血液灌注,从而发挥改善肾功能的作用,多用于重症患者的治疗<sup>[10-11]</sup>。但目前针对于左西孟旦治疗伴急性肾损伤的急性心力衰竭患者的临床疗效研究相对较

少,故本研究基于此,应用双重差分法(DID)模型对左西孟旦联合多巴胺对急性心力衰竭患者肾功能的影响进行动态分析,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

将2019年1月至2021年1月于我院就诊的急性左心衰竭患者纳入研究。急性左心衰竭的诊断标准参照《急性心力衰竭诊断和治疗指南》<sup>[12]</sup>制定,患者表现为伴有容量负荷加重的呼吸困难及N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)水平升高。纳入标准:符合急性左心衰竭诊断标准的患者;非瓣膜病性心力衰竭;心力衰竭分级为Ⅲ—Ⅳ级者,标准为美国纽约心脏病学会(NYHA)分级;合并急性肾损伤;临床资料完整。排除标准:合并严重的基础肝肾功能损伤者;合并自身免疫系统疾病、血液系统疾病及恶性肿瘤者;严重精神-神经系统疾病难以配合者;妊娠期及哺乳期女性;对本研究所有药物过敏者。最终共纳入符合研究标准的患者225例,采用随机数字表法分为研究组(112例)、对照组(113例)。两组患者的年龄、性别和体重指数(BMI)等一般临床资料相似,具有可比性,见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between two groups

项目	内容	研究组(n=112)	对照组(n=113)	$t/\chi^2$	P
年龄/(\bar{x}±s,岁)		68.24±10.13	69.13±10.02	0.663	0.508
性别/例	男性	69	74	0.366	0.545
	女性	43	39		
病程/(\bar{x}±s,d)		3.14±0.71	3.05±0.82	0.880	0.380
NYHA 分级/例	Ⅲ级	61	63	0.038	0.846
	Ⅳ级	51	50		
BMI/(\bar{x}±s,kg/m <sup>2</sup> )		24.17±4.92	24.23±5.01	0.091	0.928
心力衰竭基础疾病/例	高血压心力衰竭	41	48	1.614	0.446
	冠心病心力衰竭	58	49		
	慢性心力衰竭急性加重	13	16		
基础疾病/例	糖尿病	58	59	0.004	0.949
	脑梗死	42	41		
	慢性阻塞性肺疾病	9	11		
抗心力衰竭药物使用情况/例	洋地黄制剂	13	11	0.207	0.649
	硝酸酯类制剂	89	91		
	多巴胺制剂	32	34		

### 1.2 方法

(1)对照组患者入院后均进行心力衰竭常规治疗,予以吸氧(2.5 L/min),监测血压、血氧及24 h出入水量;静脉注射呋塞米注射液20 mg,1日1次,以利尿、减轻心脏负荷;口服螺内酯片20 mg,1日1次,以利尿、减轻心脏负荷,拮抗醛固酮受体;口服琥珀酸美托洛尔缓释片,起初剂量23.75 mg,1日1次,根据病情调整剂量,最大剂量为190 mg,1日1次,以降低

心室率,减轻心肌耗氧;口服盐酸贝那普利片10 mg,1日1次,以改善心功能、改善心室重构;口服单硝酸异山梨酯缓释片40 mg,1日1次,以扩张冠状动脉、改善心肌细胞血液供应。多巴胺以1~5 μg/(kg·min)静脉泵入,以增加心肌收缩力,并根据病情及血压变化情况进行动态调整。(2)研究组患者在对照组的基础上给予左西孟旦注射液(规格:5 mL:12.5 mg)5 mL,经5%葡萄糖注射液稀释后,以12 μg/kg负荷剂量静脉

注射 10 min,而后以 0.1 μg/(kg·min)的速度持续静脉滴注 24 h 以强心治疗。两组患者均持续治疗 7 d。(3)心力衰竭缓解期的基础治疗:两组患者均在治疗 7 d 后进行心力衰竭缓解期基础治疗,心力衰竭基础治疗方案参照《中国急性心力衰竭急诊临床实践指南(2017)》<sup>[13]</sup>制定。口服螺内酯片 20 mg,呋塞米片 20 mg,均 1 日 1 次;口服琥珀酸美托洛尔缓释片 23.75 mg,1 日 1 次;口服盐酸贝那普利片 10 mg,1 日 1 次;口服单硝酸异山梨酯缓释片 40 mg,1 日 1 次。并根据患者病情变化情况调整上述药物的治疗剂量,此外,还需针对患者原发疾病进行积极治疗。

### 1.3 观察指标

(1)NT-proBNP:分别于入院当日,治疗 1、2、3 及 4 周后,抽取患者晨起空腹静脉血 4 mL,离心处理后分离血浆、血清,采用 ELx800 型光吸收酶标仪,通过酶联免疫吸附试验检测血浆中 NT-proBNP 水平,操作过程按照设备说明书流程严格进行。(2)心脏彩超及左心功能检查:所有患者均于接受治疗 1 d、1 周、2 周、3 周及 4 周后,采用飞利浦 HD11 心脏彩超机(探头频率:2.5~3.5 MHz)进行心脏彩超及左心功能检查。所有患者均采用左侧卧位,检测并记录左心室射血分数(LVEF)、每搏输出量(SV)及心脏指数(CI),超声结果由 2 名工作经历 5 年以上的主治技师共同报告,当二者结果出现冲突时,由上级医师进行检查最后确定数值。(3)肾功能检测:分别于入院当日,治疗 1、2、3 及 4 周后,抽取患者晨起空腹静脉血 2 mL,离心处理后将血浆置于 -70 °C 的冰箱中保存,采用 AU5800 型全自动生化分析仪检测血清肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)水平。计算肾小球滤过率(GFR), $GFR = [(140 - 年龄) \times 体重(kg)] / 血肌酐 \times 1.23$  (男性)或  $[(140 - 年龄) \times 体重(kg)] / 血肌酐 \times 1.04$  (女性)。

龄)×体重(kg)]/血肌酐×1.23(男性)或[(140-年龄)×体重(kg)]/血肌酐×1.04(女性)。

### 1.4 统计学方法

所有数据均采用 Stata 15.0 统计软件进行分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多时间点比较常用重复测量方差分校,组内数据比较采用配对样本 *t* 检验,组间数据比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料采用率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。采用 DID 法对急性心力衰竭患者治疗后心、肾功能的效果进行评价,设置虚拟变量 Treat 和 Time,其中,Treat=1 代表研究组患者,Treat=0 代表对照组患者;Time=0 表示治疗前,Time=1、2、3 及 4 分别为治疗后 1、2、3 及 4 周。DID 模型可以设定为: $Y = \beta_0 + \beta_1 \text{Treat}_{it} + \beta_2 \text{Time}_{it} + \beta_3 \text{Treat}_{it} \times \text{Time}_{it} + \varepsilon_{it}$ 。其中,下标 *i*、*t* 分别表示组别、时间, $\varepsilon$  为随机扰动项,*Y* 代表心、肾功能指标。使用 Stata 软件中 Coefplot 包绘制平行趋势检验图形, $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者心功能指标水平比较

两组患者治疗前的 NT-proBNP 水平,治疗 1 d 后的 LVEF、SV 及 CI 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 1、2、3 及 4 周后,两组患者的 LVEF、SV 及 CI 水平均较治疗 1 d 时升高;且治疗 1、2 及 3 周后,研究组患者上述指标水平明显高于对照组患者,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗 1、2 及 3 周后,两组患者的 NT-proBNP 水平较治疗前降低,且研究组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );而治疗 4 周后,两组患者 NT-proBNP 水平的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后心功能指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of cardiac function indicators between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	时间	研究组( <i>n</i> =112)	对照组( <i>n</i> =113)	<i>t</i>	<i>P</i>
NT-proBNP/(pg/mL)	治疗前	20 882.97 ± 2 132.65	20 902.13 ± 2 031.01	0.069	0.945
	治疗 1 周后	10 543.35 ± 1 836.21 <sup>a</sup>	12 987.43 ± 1 892.35 <sup>a</sup>	9.831	0.000
	治疗 2 周后	7 072.58 ± 985.44 <sup>a</sup>	7 827.83 ± 1 141.76 <sup>a</sup>	5.310	0.000
	治疗 3 周后	6 525.18 ± 821.07 <sup>a</sup>	6 792.45 ± 1 011.38 <sup>a</sup>	2.175	0.031
	治疗 4 周后	2 481.76 ± 478.16 <sup>a</sup>	2 574.35 ± 511.29 <sup>a</sup>	1.403	0.162
		$F_{交互} = 28.440, P < 0.001$	$F_{时间} = 71.700, P < 0.001$	$F_{组间} = 5 464.000, P < 0.001$	
LVEF/%	治疗 1 d 后	32.94 ± 7.21	31.92 ± 7.14	1.066	0.287
	治疗 1 周后	37.82 ± 7.36 <sup>b</sup>	33.15 ± 6.24 <sup>b</sup>	5.135	0.000
	治疗 2 周后	39.94 ± 6.72 <sup>b</sup>	37.83 ± 6.82 <sup>b</sup>	2.337	0.020
	治疗 3 周后	41.63 ± 5.97 <sup>b</sup>	40.01 ± 6.15 <sup>b</sup>	2.005	0.046
	治疗 4 周后	43.91 ± 6.15 <sup>b</sup>	42.87 ± 6.11 <sup>b</sup>	1.272	0.205
		$F_{交互} = 2.941, P = 0.020$	$F_{时间} = 28.210, P < 0.001$	$F_{组间} = 96.610, P < 0.001$	
SV/mL	治疗 1 d 后	76.23 ± 15.24	77.16 ± 14.85	0.464	0.643
	治疗 1 周后	85.72 ± 15.46 <sup>b</sup>	79.35 ± 15.01 <sup>b</sup>	3.136	0.002
	治疗 2 周后	87.91 ± 14.86 <sup>b</sup>	82.62 ± 14.11 <sup>b</sup>	2.738	0.007
	治疗 3 周后	92.75 ± 13.54 <sup>b</sup>	89.18 ± 13.24 <sup>b</sup>	2.000	0.047
	治疗 4 周后	94.86 ± 12.97 <sup>b</sup>	93.08 ± 12.25 <sup>b</sup>	1.058	0.291
		$F_{组间} = 50.940, P < 0.001$	$F_{时间} = 16.300, P < 0.001$	$F_{交互} = 2.454, P = 0.044$	
CI/[L/(min·m <sup>2</sup> )]	治疗 1 d 后	1.25 ± 0.21	1.28 ± 0.28	0.909	0.365
	治疗 1 周后	1.84 ± 0.31 <sup>b</sup>	1.69 ± 0.27 <sup>b</sup>	3.871	0.000
	治疗 2 周后	2.43 ± 0.29 <sup>b</sup>	2.31 ± 0.27 <sup>b</sup>	3.213	0.002
	治疗 3 周后	3.01 ± 0.33 <sup>b</sup>	2.92 ± 0.34 <sup>b</sup>	2.015	0.045
	治疗 4 周后	3.97 ± 0.38 <sup>b</sup>	3.88 ± 0.35 <sup>b</sup>	1.848	0.066
		$F_{组间} = 2 586.000, P < 0.001$	$F_{时间} = 21.120, P < 0.001$	$F_{交互} = 2.801, P = 0.025$	

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与治疗 1 d 比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; vs. day 1 after treatment, <sup>b</sup> $P < 0.05$

## 2.2 两组患者肾功能指标水平比较

治疗前,两组患者的BUN、SCr及GFR水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗1、2、3及4周后,两组患者的BUN、SCr水平较治疗前降低,且治疗1、2及3周后研究组患者上述指标水平明显低于对照组;治疗1、2、3及4周后,两组患者的GFR水平较前明显升高,且治疗1、2及3周后研究组患者的GFR水平明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P<$

0.05);而治疗4周后,两组患者BUN、SCr及GFR水平的差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表3。

## 2.3 左西孟旦联合多巴胺对患者心、肾功能指标影响的DID效应分析

在控制治疗方案后,DID模型的交互项系数为正,但差异无统计学意义,表明时间不能有效改善患者心、肾功能;治疗方案与急性心力衰竭患者心、肾功能改善显著相关( $P$ 均 $<0.05$ ),见表4。

表3 两组患者治疗前后肾功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 3 Comparison of renal function indicators between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )

指标	时间	研究组( $n=112$ )	对照组( $n=113$ )	$t$	$P$
BUN/(mmol/L)	治疗前	8.21 ± 1.13	8.19 ± 1.07	0.136	0.892
	治疗1周后	7.45 ± 1.08 <sup>a</sup>	8.10 ± 1.05 <sup>a</sup>	4.577	0.002
	治疗2周后	7.36 ± 0.84 <sup>a</sup>	7.61 ± 0.87 <sup>a</sup>	2.192	0.029
	治疗3周后	6.47 ± 0.78 <sup>a</sup>	6.69 ± 0.83 <sup>a</sup>	2.048	0.042
	治疗4周后	5.82 ± 0.71 <sup>a</sup>	5.97 ± 0.69 <sup>a</sup>	1.607	0.109
		$F_{\text{组间}}=233.400, P<0.001$	$F_{\text{时间}}=20.850, P<0.001$	$F_{\text{交互}}=4.067, P=0.003$	
SCr/(μmol/L)	治疗前	133.92 ± 13.01	134.01 ± 12.97 <sup>a</sup>	0.052	0.959
	治疗1周后	121.35 ± 12.74 <sup>a</sup>	130.92 ± 12.45 <sup>a</sup>	5.699	0.000
	治疗2周后	118.42 ± 11.15 <sup>a</sup>	121.54 ± 11.82 <sup>a</sup>	2.055	0.041
	治疗3周后	112.73 ± 10.92 <sup>a</sup>	115.69 ± 11.04 <sup>a</sup>	2.022	0.044
	治疗4周后	105.49 ± 8.11 <sup>a</sup>	107.12 ± 9.35 <sup>a</sup>	1.396	0.164
		$F_{\text{组间}}=194.300, P<0.001$	$F_{\text{时间}}=26.850, P<0.001$	$F_{\text{交互}}=5.611, P<0.001$	
GFR/[mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )]	治疗前	50.14 ± 16.72	50.01 ± 16.93 <sup>a</sup>	0.058	0.954
	治疗1周后	58.72 ± 16.34 <sup>a</sup>	52.08 ± 16.15 <sup>a</sup>	3.066	0.002
	治疗2周后	61.03 ± 16.11 <sup>a</sup>	55.98 ± 16.02 <sup>a</sup>	2.358	0.019
	治疗3周后	63.24 ± 16.82 <sup>a</sup>	58.67 ± 16.71 <sup>a</sup>	2.044	0.042
	治疗4周后	65.34 ± 18.65 <sup>a</sup>	62.37 ± 19.01 <sup>a</sup>	1.183	0.238
		$F_{\text{组间}}=21.270, P<0.001$	$F_{\text{时间}}=33.650, P<0.001$	$F_{\text{交互}}=7.794, P<0.001$	

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$

Note: vs. before treatment, <sup>a</sup> $P<0.05$

表4 左西孟旦联合多巴胺对患者心、肾功能指标影响的估计结果

Tab 4 Estimated effects of levosimendan combined with dopamine on cardiac and renal function indicators

指标	变量	$\beta$	标准误	$t$	$P$	95%CI	
						下限	上限
NT-proBNP	时间	-24 750.360	239.621	-103.290	0.000	-25 220.860	-24 279.870
	治疗方案	-1 640.163	342.957	-4.780	0.000	-2 313.557	-966.769
	交互作用	289.067	326.442	0.890	0.376	-351.900	930.034
LVEF	时间	11.222	1.052	10.670	0.000	9.157	13.286
	治疗方案	2.700	1.334	2.020	0.043	0.081	5.320
	交互作用	-0.682	1.210	-0.560	0.573	-3.058	1.693
SV	时间	4.723	2.834	1.670	0.096	-0.841	10.287
	治疗方案	13.996	2.154	6.500	0.000	9.767	18.224
	交互作用	-1.934	2.559	-0.760	0.450	-6.958	3.090
CI	时间	17.602	2.375	7.410	0.000	12.939	22.264
	治疗方案	7.395	2.913	2.540	0.011	1.676	13.113
	交互作用	-0.891	2.576	-0.350	0.730	-5.949	4.168
BUN	时间	-2.256	0.138	-16.360	0.000	-2.527	-1.986
	治疗方案	-0.482	0.200	-2.420	0.016	-0.874	-0.090
	交互作用	0.096	0.184	0.520	0.604	-0.266	0.457
SCr	时间	-4.229	2.338	-1.810	0.071	-8.821	0.362
	治疗方案	-32.033	1.726	-18.560	0.000	-35.422	-28.644
	交互作用	-1.913	2.153	-0.890	0.375	-6.141	2.314
GFR	时间	2.542	2.695	0.940	0.346	-2.750	7.833
	治疗方案	10.951	2.736	4.000	0.000	5.579	16.323
	交互作用	2.893	3.069	0.940	0.346	-3.132	8.918

## 2.4 左西孟旦联合多巴胺对急性心力衰竭患者心、肾功能影响的平行趋势检验分析

以治疗前作为基准期进行平行趋势检验,结果显示,治疗1周和治疗2周后,两组患者GFR和LVEF的治疗效应差异显

著,提示两组在接受治疗前满足平行趋势假设,在治疗3周后差异呈减小趋势且无统计学意义,见图1—2。

## 3 讨论

急性心力衰竭是一种复杂的异质性临床综合征,其患病率

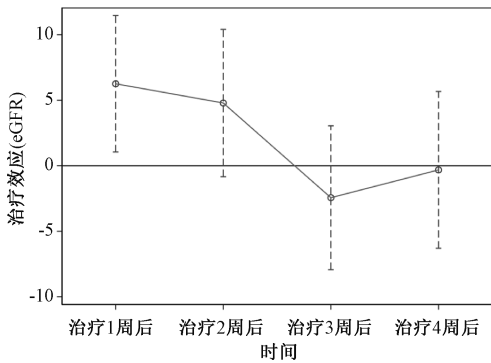


图1 左西孟旦联合多巴胺对急性心力衰竭患者 GFR 影响的平行趋势检验分析

Fig 1 Parallel trend test analysis on effects of levosimendan combined with dopamine on GFR in patients with acute heart failure

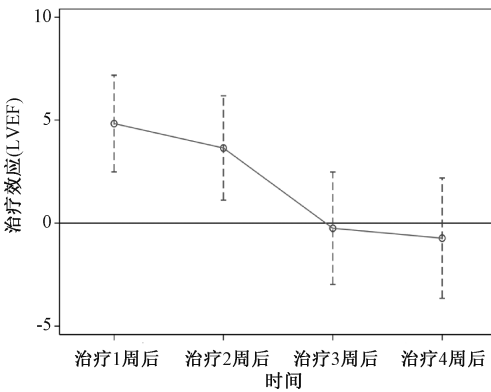


图2 左西孟旦联合多巴胺对急性心力衰竭患者 LVEF 影响的平行趋势检验分析

Fig 2 Parallel trend test analysis on effects of levosimendan combined with dopamine on LVEF in patients with acute heart failure

随着人口老龄化进程加剧而不断升高;此外,急性心力衰竭还与再入院率显著相关,5年死亡率为50%~60%,是目前医疗保健系统的巨大挑战之一<sup>[14-16]</sup>。急性心力衰竭的治疗方案仍为正性肌力药物、血管扩张剂及利尿剂的常规应用,传统强心药如多巴胺、米力农等可通过增加细胞内环磷酸腺苷水平及Ca<sup>2+</sup>浓度,增强患者心肌收缩力,改善患者症状,但长期使用该类药物可使患者心肌耗氧量增加,使恶性心律失常的发生风险提高,甚至增加患者的病死风险<sup>[17]</sup>。左西孟旦为新型正性肌力药物,现已被广泛用于急性心力衰竭的临床治疗<sup>[18]</sup>。该药可显著增加心力衰竭患者的心排量及每搏输出量,降低肺动脉压及肺毛细血管楔压,据报道,该药是唯一能提高患者生存率的正性肌力药物,还可降低心力衰竭恶化风险及再住院率<sup>[19]</sup>。临床研究结果表明,左西孟旦对肾功能障碍存在有益影响<sup>[20]</sup>。尽管多个大规模临床随机试验已被用来检验新的治疗方案,但目前尚未有一个确凿的方案用于急性心力衰竭的治疗<sup>[21-22]</sup>。基于此,本研究通过应用 DID 模型对左西孟旦联合多巴胺对

急性心力衰竭患者心、肾功能的影响进行研究,以便为临床应用提供确实依据。

本研究的动态分析结果显示,左西孟旦联合多巴胺能有效改善急性心力衰竭患者的心、肾功能。研究结果显示,左西孟旦可通过改善患者血流动力学,发挥缓解患者的临床症状及心血管不良事件的作用<sup>[9,23]</sup>。左西孟旦是同时具有钙离子增敏剂和三磷酸腺苷敏感钾通道开放剂疗效的药物,可在增加心肌收缩力的同时扩张血管,而左西孟旦增加心肌收缩率的机制是通过增加心肌细胞中肌钙蛋白 C 对 Ca<sup>2+</sup>的敏感性,稳定钙-肌钙蛋白 C 复合物的构象,发挥正性肌力作用,且不增加耗氧量及细胞内钙浓度<sup>[24-25]</sup>。左西孟旦还可通过开放 ATP 敏感型钾通道增加心肌收缩力、舒张血管,降低心脏前后负荷及冠状动脉阻力,显著增加冠状动脉血供,改善患者症状<sup>[26]</sup>。左西孟旦除能扩张心肌血管平滑肌外,还能通过开放肾脏血管平滑肌 ATP 敏感性钾通道,扩张外周血管,从而使肾脏血液灌注增加,在减少循环淤血的同时改善肾灌注,使 GFR 水平升高、血 SCr 水平降低<sup>[27]</sup>。

为了在一定程度上排除及控制某些干预因素以外的其他因素对研究结果的影响,本研究通过构建 DID 模型,对左西孟旦的临床疗效进行分析。DID 模型能有效地将“前后差异”与“有无差异”相结合,并在模型中引入其他可能影响结局变量的协变量,从而对研究组及对照组间存在的某些“可疑”影响因素进行控制,以完善在临床样本选取方面存在的不能完全随机的缺陷,从而使左西孟旦疗效的评估更为真实<sup>[28]</sup>。本研究以治疗前作为基准期进行平行趋势检验,结果显示,左西孟旦治疗 1 周后对患者心、肾功能的改善效果最明显,而随着治疗时间不断延长,两组患者的差异不断缩小,治疗 4 周后两组患者间无明显差异。提示左西孟旦能在疾病早期迅速改善患者心、肾功能,而对患者 4 周后的心、肾功能影响不大。出现该结果的原因可能与左西孟旦的药物代谢相关。左西孟旦在改善急性心力衰竭患者血流动力学时呈快速剂量依赖性,当左西孟旦在以 0.1 μg/(kg·min) 恒速静脉滴注后 5 h 内即可达到稳态,其消除半衰期为 1 h。在体内,左西孟旦经乙酰化后可产生 2 种具有更长半衰期的生物活性代谢物 OR-1896 及 OR-1855,其药理作用可持续 1 周<sup>[29]</sup>。本研究结果与此一致,治疗 1 周后,加用左西孟旦治疗的研究组患者心、肾功能改善情况明显优于对照组,而随着治疗时间不断延长,两组患者心、肾功能各指标间的差异不断缩小,直至治疗 4 周后两组患者间无明显差异。Survival 随机试验结果显示,经左西孟旦治疗 24 h 后,患者的 BNP 水平显著降低,且疗效可持续 5 d,在治疗后 31 d 患者的生存时间、全因死亡率等与多巴酚丁胺治疗相比较无明显差异,且治疗 6 个月后两组患者的全因死亡率无明显差异<sup>[30]</sup>。这与本研究中治疗 3 周后两组患者心、肾功能指标的差异无统计学意义的结果一致。据此,有学者考虑间断持续静脉应用左西孟旦,以改善进展下心力衰竭患者的临床症状及远期预后<sup>[31]</sup>。

综上所述,左西孟旦能有效改善急性心力衰竭患者的心、肾功能,且在治疗 1 周后的临床效果最为明显,而治疗 4 周后

的效果优势不明显。本研究仍存在一定的不足:(1)纳入样本量相对较少,观察指标相对有限,使得研究结果具有一定的局限性;(2)未对患者进行长期随访,未对患者的远期心血管不良事件发生情况进行分析。故应进一步开展多中心、大样本、长期研究探讨左西孟旦对急性心力衰竭患者心、肾功能的影响,以便为临床用药提供依据。

## 参考文献

[1] 晏萍.左西孟旦联合托伐普坦治疗急性左心衰临床价值分析[J].医学理论与实践,2018,31(16):2402-2403.

[2] BERTHELOT E, BROUSSIER A, DAMY T, et al. Good performance in the management of acute heart failure in cardiogeriatric departments: the ICRES-94 experience[J]. BMC Geriatr, 2021, 21(1): 288.

[3] 李荣山.急性心力衰竭导致急性肾损伤的治疗及转归[J].中国实用内科杂志,2016,36(6):439-440.

[4] 王宁,周志丽.老年急性心力衰竭合并急性肾损伤的临床特征及危险因素[J].中国老年学杂志,2019,39(21):5151-5155.

[5] 匡丽萍,单春燕.心力衰竭治疗药物研究进展[J].慢性病学杂志,2020,21(11):1656-1659.

[6] XING Z H, TANG L, CHEN P F, et al. Levosimendan in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized trials[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 7775.

[7] HUMMEL J, RÜCKER G, STILLER B. Prophylactic levosimendan for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in paediatric patients undergoing surgery for congenital heart disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 3(3): CD011312.

[8] RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ R, POLLESELLO P, BALUJA A, et al. Effects of levosimendan on inflammation and oxidative stress pathways in a lipopolysaccharide-stimulated human endothelial cell model[J]. Biol Res Nurs, 2019, 21(5): 466-472.

[9] SUMANARU D, JOSSERAN L, ESSID A, et al. Levosimendan as rescue therapy for acute heart failure in a patient with Duchenne muscular dystrophy[J]. Pediatr Cardiol, 2019, 40(3): 668-670.

[10] NIEMINEN M S, BUERKE M, COHEN-SOLÁL A, et al. The role of levosimendan in acute heart failure complicating acute coronary syndrome: a review and expert consensus opinion[J]. Int J Cardiol, 2016, 218: 150-157.

[11] POLLESELLO P, PAPP Z, PAPP J G. Calcium sensitizers: What have we learned over the last 25 years? [J]. Int J Cardiol, 2016, 203: 543-548.

[12] 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.急性心力衰竭诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2010,38(3):195-208.

[13] 中国医师协会急诊医师分会,中国心胸血管麻醉学会急救与复苏分会.中国急性心力衰竭急诊临床实践指南(2017)[J].中华急诊医学杂志,2017,26(12):1347-1357.

[14] BENJAMIN E J, VIRANI S S, CALLAWAY C W, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2018, 137(12): e67-e492.

[15] KURMANI S, SQUIRE I. Acute heart failure: definition, classification and epidemiology[J]. Curr Heart Fail Rep, 2017, 14

(5): 385-392.

[16] VENTOU LIS I, ARFARAS-MELAINIS A, PARISSIS J, et al. Cognitive impairment in acute heart failure: narrative review[J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2021, 8(12): 184.

[17] 冬兰,尹秋生.正性肌力药物在心力衰竭治疗中的疗效[J].中华保健医学杂志,2017,19(4):368-370.

[18] ALTENBERGER J, GUSTAFSSON F, HARJOLA V P, et al. Levosimendan in acute and advanced heart failure: an appraisal of the clinical database and evaluation of its therapeutic applications [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2018, 71(3): 129-136.

[19] POLLESELLO P, PARISSIS J, KIVIKKO M, et al. Levosimendan meta-analyses: is there a pattern in the effect on mortality? [J]. Int J Cardiol, 2016, 209: 77-83.

[20] BONIOS M J, TERROVITIS J V, DRAKOS S G, et al. Comparison of three different regimens of intermittent inotropic infusions for end stage heart failure[J]. Int J Cardiol, 2012, 159(3): 225-229.

[21] TSUTSUI H, ISOBE M, ITO H, et al. JCS 2017/JHFS 2017 guideline on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure-digest version[J]. Circ J, 2019, 83(10): 2084-2184.

[22] SHIRAISHI Y, KAWANA M, NAKATA J, et al. Time-sensitive approach in the management of acute heart failure[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(1): 204-221.

[23] FLEVARI P, PARISSIS J T, LEFTHERIOTIS D, et al. Effect of levosimendan on ventricular arrhythmias and prognostic autonomic indexes in patients with decompensated advanced heart failure secondary to ischemic or dilated cardiomyopathy[J]. Am J Cardiol, 2006, 98(12): 1641-1645.

[24] YAO Y T, HE L X, ZHAO Y Y. The effect of levosimendan on postoperative bleeding and blood transfusion in cardiac surgical patients: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis [J]. Perfusion, 2021, 36(7): 694-703.

[25] 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.

[26] 朱宏旭,宋丽萍,耿学峰.左西孟旦联合多巴胺对顽固性心力衰竭患者心功能及心肌损伤的影响[J].临床和实验医学杂志,2019,18(13):1404-1407.

[27] 李静,吕国芬,刘俊法.不同剂量左西孟旦治疗急性充血性心力衰竭伴肾功能不全的临床对照研究[J].临床和实验医学杂志,2019,18(5):512-515.

[28] 叶芳,王燕.双重差分模型介绍及其应用[J].中国卫生统计,2013,30(1):131-134.

[29] FARMAKIS D, ALVAREZ J, GAL T B, 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.

[30] MEBAZAA A, NIEMINEN M S, PACKER M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial[J]. JAMA, 2007, 297(17): 1883-1891.

[31] SILVETTI S, NIEMINEN M S. Repeated or intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure: an updated meta-analysis[J]. Int J Cardiol, 2016, 202: 138-143.

(收稿日期:2022-03-09 修回日期:2022-08-23)