

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.03.017

左西孟旦和米力农治疗难治性心力衰竭的疗效比较及对血清 NT-proBNP、ET-1 水平的影响 *

李筱璇 欧会清 徐燕娜 黄其然 李坚旭

(南方医科大学珠江医院 广东 广州 510288)

摘要 目的:观察和比较左西孟旦(LEV)与米力农(MIL)治疗难治性心力衰竭(RHF)的临床效果及对患者血清 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、内皮素(ET)-1 水平的影响。**方法:**选取我院 2015 年 1 月~2017 年 4 月收治的 102 例 RHF 患者,采取随机数字表法均分为两组。MIL 组给予 MIL 治疗,LEV 组予以 LEV 治疗。比较两组的临床疗效,治疗前后超声心动图指标 [左室射血分数(LVEF)、二尖瓣舒张早期/舒张晚期峰值流速(E/A)、左室舒张末期内径(LVIDd)]、血清 NT-proBNP、ET-1 水平的变化及不良反应的发生情况。**结果:**治疗 7 d 后,LEV 组总有效率较 MIL 组明显升高($P<0.05$)。与治疗前对比,两组治疗 7 d 后 LVEF、E/A 值均显著上升($P<0.01$),LVIDd 值均显著下降($P<0.01$),且 LEV 组 LVEF、E/A 值均显著高于 MIL 组,LVIDd 值均显著低于 MIL 组($P<0.01$)。两组治疗 7 d 后血清 NT-proBNP、ET-1 水平较治疗前均显著降低($P<0.01$),且 LEV 组血清 NT-proBNP、ET-1 水平均明显低于 MIL 组($P<0.01$)。LEV 组不良反应的发生率较 MIL 组明显降低($P<0.05$)。**结论:**与米力农相比,左西孟旦治疗难治性心力衰竭能更有效缓解或消除患者症状体征、抑制心室重构、改善心功能,且安全性更高,可能与其显著降低血清 NT-proBNP、ET-1 水平有关。

关键词:难治性心力衰竭;左西孟旦;米力农;N 末端 B 型利钠肽原;内皮素-1

中图分类号:R541.61 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)03-481-04

Comparison of Efficacy of Levosimendan and Milrinone in Treatment of Refractory Heart Failure and Effects on Serum NT-proBNP and ET-1 Levels*

LI Xiao-xuan, OU Hui-qing, XU Yan-na, HUANG Qi-ran, LI Jian-xu

(Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangdong, Guangzhou, 510288, China)

ABSTRACT Objective: To observe and compare the clinical effects of levosimendan(LEV) and milrinone (MIL) in the treatment of refractory heart failure (RHF) and the effects on the serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and endothelin (ET)-1 levels. **Methods:** 102 cases of RHF patients admitted in our hospital from January 2015 to April 2017 were selected and divided into the following two groups according to the random number table. MIL group was given MIL treatment, while LEV group was treated with LEV. The clinical efficacy, echocardiographic index [left ventricular ejection fraction (LVEF), early diastolic mitral valve/late diastolic peak velocity (E/A), left ventricular end diastolic diameter (LVIDd)] and serum NT-proBNP and ET-1 levels before and after the treatment and incidence of adverse reaction were compared between the two groups. **Results:** After 7 days' treatment, the total effective rate of LEV group was significantly higher than that of the MIL group ($P<0.05$). Compared with those before the treatment, the LVEF and E/A of two groups after 7 days' treatment were significantly increased ($P<0.01$), while the LVIDd levels were significantly decreased ($P<0.01$). The LVEF and E/A of LEV group were significantly higher than those of the MIL group ($P<0.01$), while LVIDd level was obviously lower. The levels of serum NT-proBNP and ET-1 levels of two groups after 7 days' treatment were significantly lower than those before the treatment ($P<0.01$), which were significantly lower in the LEV group than those of the MIL group ($P<0.01$). The incidence rate of adverse reaction of LEV group was significantly lower than that of the MIL group ($P<0.05$). **Conclusion:** Compared with MIL, LEV can alleviate or eliminate the symptoms and signs, inhibit ventricular remodeling and improve cardiac function with better safety in the treatment of heart failure, which might be related to the decrease of serum NT-proBNP and ET-1 levels.

Key words: Refractory heart failure; Levosimendan; Milrinone; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Endothelin-1

Chinese Library Classification(CLC): R541.61 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)03-481-04

前言

难治性心力衰竭(refractory heart failure, RHF)属心内科常

见危重症,是指病人虽经优化内科治疗,但休息时仍有极度无力感及相关症状[如高度水肿、心率增快、严重心力衰竭(简称心衰)],并伴有心源性恶病质,而须反复、长期接受住院治疗^[1,2]。

* 基金项目:广东省自然科学基金项目(5001161)

作者简介:李筱璇(1980-),女,本科,药师,研究方向:药学,电话:13632338233

(收稿日期:2017-06-21 接受日期:2017-07-17)

RHF 具有治疗难度较大、病情险恶、病死率较高等特点,现阶段临床针对 RHF 仍以药物治疗手段为主^[3]。米力农(milrinone, MIL)属传统正性肌力药物,是当前治疗 RHF 的重要药物。但研究^[4]显示 MIL 虽能有效改善心衰患者症状,但病人易出现低血压、心律失常等副作用,进而增加患者不良事件风险与病死率,限制了其临床应用。左西孟旦(levosimendan, LEV)为新型钙离子(Ca^{2+})增敏剂,其能在不增加心肌氧耗的前提下,发挥正性肌力作用,近年来广泛应用于临床抗心衰治疗^[5]。心室重构是心衰发生发展的重要病理生理过程^[6]。N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 是心衰标志物,与心室重构具有较好相关性^[7]。内皮素(endothelin, ET)-1 是调节心血管功能的关键因子,与心衰严重程度关系密切,可作为病情评估与预后预测的辅助指标^[8]。本研究通过对比分析 LEV 与 MIL 治疗 RHF 的临床效果及对患者血清 NT-proBNP、ET-1 水平的影响,以期临床治疗 RHF 提供客观依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2015 年 1 月~2017 年 4 月收治的 102 例 RHF 患者,入选标准:①符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》中制定的 RHF 诊断标准^[9],且经临床表现及实验室[如血去甲肾上腺素持续上升、血清钠持续 $<130 \text{ mmol/L}$ 、NT-proBNP $\geq 125 \text{ pg/mL}$]、影像学(如 X 线、超声心动图)检查确诊;②年龄 40~70 岁;③身体质量指数(BMI) $<30 \text{ kg/m}^2$;④美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为 III~IV 级;⑤左室射血分数(LVEF) $<40\%$;⑥自愿受试,签署知情同意书,依从性高;⑦基础病因为扩张型心肌病(DCM)、高血压性心脏病(HHD)或冠心病(CHD);⑧经相同的常规综合抗心衰治疗(包括休息、强心、扩血管、吸氧、利尿等)病情仍未控制;⑨临床资料齐全。排除标准:①合并严重低血压、肝肾功能不全、电解质紊乱者;②自动终止治疗与观察者;③治疗期间病死者;④哺乳或妊娠期妇女;⑤近 3 个月内有室颤、症状性心动过速等恶性心律失常事件史者;⑥患有心包疾病、肥厚梗阻型、原发性心脏瓣膜病等其他严重影响心室功能的疾患者;⑦伴有恶性肿瘤、自身免疫性疾病、慢性阻塞性肺疾病、感染、甲状腺功能亢进、血液系统疾病等;⑧有心室辅助装置安装史者;⑨过敏体质或对本研究药物过敏者。

本研究经我院医学伦理委员会审核通过。采取随机数字表法均分为两组。LEV 组男 31 例,女 20 例;年龄(57.3 ± 8.2)岁;BMI(23.1 ± 1.7) kg/m^2 ;NYHA 分级:III 级 33 例,IV 级 18 例;基础病因:DCM 12 例,HHD 16 例,CHD 23 例。MIL 组男 33 例,女 18 例;年龄(58.1 ± 8.0)岁;BMI(23.3 ± 1.6) kg/m^2 ;NYHA 分级:III 级 34 例,IV 级 17 例;基础病因:DCM 15 例,HHD 15 例,CHD 21 例。两组基线资料对比差异均无统计学意义($P>0.05$),

具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者均采用相同的常规抗心衰方案治疗,具体参照《指南》^[9]。主要包括:①休息、去除病因、利尿、扩张血管、抑制心肌重构等基础治疗;②同时应注意治疗期间控制液体潴留,在应用 β 受体阻滞剂、ACEI 类药物等宜从极小剂量开始。

MIL 组:在此基础上,给予 MIL(湖南赛隆药业,国药准字 H20143122)治疗;具体为:①静脉注射,以 $50 \mu\text{g/kg}$ 为起始剂量,给药时间应 $>10 \text{ min}$;②而后,持续静脉滴注 12 h ,剂量为 $0.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,1 次/d。LEV 组:在常规抗心衰方案基础上,予以 LEV(齐鲁制药,国药准字 H20100043)治疗;具体包括:①静脉注射,以 $12 \mu\text{g/kg}$ 为初始剂量,注射时间应 $>10 \text{ min}$;②随后,以负荷剂量 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 持续静脉滴注 24 h 。两组均于治疗 7 d 后评价治疗效果。本研究疗程结束后的后续处理参照《指南》^[9]。

1.3 观察指标

1)临床疗效判定标准^[10,11]:①显效:NYHA 分级提高 ≥ 2 级,或心功能恢复正常;②有效:NYHA 分级提高 1 级;③无效:NYHA 分级未改善。NYHA 心功能共分为 4 级(I~IV 级),等级越高说明症状越严重。注:总有效率 = $\frac{\text{显效} + \text{有效}}{\text{总例数}} \times 100\%$ 。2)

超声心动图检查:①于治疗前和治疗 7 d 后对所有患者各检查 1 次;②仪器采用彩色超声诊断仪(德国西门子,型号 ACUSON X300),探头频率 3.5~5.0 MHz;③常规测量 LVEF、左室舒张末期内径(LVIDd)、二尖瓣峰值流速[舒张早期(E)、舒张晚期(A)],计算 E/A 值;④由同一位固定医师完成以上检查。3)血清 NT-proBNP、ET-1 水平测定:①每位患者均于治疗前和治疗 7 d 后清晨空腹抽取 3 mL 肘静脉血,离心分离血清,并于 -80°C 冰箱中保存,待测;②仪器采用全自动酶标仪(芬兰雷勃,型号 MK-3),采用酶联免疫法检测 NT-proBNP 与 ET-1,试剂盒均购自美国 R&D 公司;③参照各配套说明书进行以上指标测定。4)不良反应情况:对用药期间所有患者因药物而引发的低血压、头痛、心律失常等症状进行详细记录。

1.4 统计学分析

采取统计软件 SPSS21.0 处理数据,计数资料以(%)表示,采用 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,运用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

两组治疗期间未有死亡病例。治疗 7 d 后,LEV 组总有效率达 88.2%(45/51),较 MIL 组明显升高[72.5%(37/51), $P<0.05$],见表 1。

表 1 两组临床疗效的比较

Table 1 Comparison of the clinical effect between two groups

Groups	n	Excellence	Effective	Invalid	Total effective rate (%)
LEV group	51	27	18	6	88.2
MIL group	51	16	21	14	72.5
P					0.046

2.2 两组治疗前后超声心动图指标的比较

与治疗前对比,两组治疗 7 d 后 LVEF、E/A 值,均显著上升($P<0.01$),LVIDd 值均显著下降($P<0.01$),且 LEV 组 LVEF、

E/A 值均显著高于 MIL 组,LVIDd 值均显著低于 MIL 组($P<0.01$),见表 2。

表 2 两组治疗前后超声心动图指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the ultrasonic cardiogram indexes before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	LVEF(%)			E/A			LVIDd(mm)		
		Before treatment	7 d after treatment	P	Before treatment	7 d after treatment	P	Before treatment	7 d after treatment	P
LEV group	51	34.53 $\pm$ 5.72	48.96 $\pm$ 5.35	0.000	0.68 $\pm$ 0.13	0.94 $\pm$ 0.25	0.000	63.71 $\pm$ 7.28	54.32 $\pm$ 6.57	0.000
MIL group	51	33.21 $\pm$ 5.93	42.78 $\pm$ 5.59	0.000	0.65 $\pm$ 0.14	0.81 $\pm$ 0.22	0.000	64.63 $\pm$ 7.42	58.61 $\pm$ 7.19	0.000
P		0.255	0.000		0.265	0.006		0.529	0.002	

2.3 两组治疗前后血清 NT-proBNP、ET-1 水平的比较

两组治疗 7 d 后血清 NT-proBNP、ET-1 水平较治疗前均

显著降低($P<0.01$),且 LEV 组血清 NT-proBNP、ET-1 水平显著低于对照组($P<0.01$),见表 3。

表 3 两组治疗前后血清 NT-proBNP、ET-1 水平的比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Table 3 Comparison of the serum NT-proBNP and ET-1 levels before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Groups	n	NT-proBNP			ET-1		
		Before treatment	7 d after treatment	P	Before treatment	7 d after treatment	P
LEV group	51	6549.35 $\pm$ 624.81	533.5 $\pm$ 147.6	0.000	3.43 $\pm$ 1.17	1.73 $\pm$ 0.58	0.000
MIL group	51	6418.97 $\pm$ 657.29	893.6 $\pm$ 251.4	0.000	3.52 $\pm$ 1.12	2.49 $\pm$ 0.77	0.000
P		0.307	0.000		0.692	0.000	

2.4 两组不良反应发生情况的比较

用药期间,LEV 组因药物所致的不良反应包括 1 例低血压,1 例头痛,1 例恶心呕吐;MIL 组发生全身乏力 2 例,室性心律失常 3 例,头痛 3 例,低血压 2 例;两组均未见严重事件。LEV 组不良反应率为 5.9%(3/51),较 MIL 组明显降低[19.6%(10/51), $P=0.038$]。

3 讨论

RHF 病因繁杂,现代医学认为可能与睡眠呼吸障碍(SDB)和睡眠障碍(SD)、营养不良和贫血、肺部感染、心脏合并症、酸碱平衡失调和电解质紊乱、心肾综合征(CRS)或肾功能不全等多重因素有关^[12]。神经内分泌系统(DNES)过度激活与心室重构是心衰基本病理生理基础,为此临床在 RHF 治疗策略中应注重针对上述病理生理过程予以对症处理,以便更好的改善患者预后^[13]。

MIL 属磷酸二酯酶抑制剂,其用于治疗心衰的作用机制为:①通过增加收缩期心肌细胞(CMC)内 Ca^{2+} 浓度,促使心肌收缩力得以增强,进而发挥正性肌力作用;②通过降低血管平滑肌(VSM)细胞内 Ca^{2+} 浓度,抑制 VSM 兴奋-收缩偶联、促使 VSM 松弛,起到血管扩张的效果;③还可通过降低心肌舒张时胞内 Ca^{2+} 水平,加速肌球蛋白(Myosin)与肌动蛋白解离,增加心肌舒张速率,进而提高心衰患者心室舒张期顺应性^[14]。有报道^[15,16]显示 RHF 短期使用 MIL 治疗能显著改善患者症状体征,且安全性较高。但 MIL 在发挥正性肌力作用的同时,易增加心肌耗氧量、对心肌细胞造成额外负担,产生严重不良后果,故而不宜长期应用。

LEV 属钙增敏剂,其抗心衰的作用机制与优势包括:① LEV 可直接与肌钙蛋白 C(cTnC)结合,提高肌丝对 Ca^{2+} 的反应性,进而增加心肌收缩力,但此过程并不增加 CMC 胞内 Ca^{2+} 浓度,使心肌耗氧并不额外增加;② LEV 发挥的正性肌力作用并不依赖于胞内 Ca^{2+} 浓度,因此并不影响心肌舒张功能;③能通过激活 VSM 细胞上钾离子(K^+)通道,使其内流进入胞内,并促进 Ca^{2+} 外流、抑制 Ca^{2+} 内流,继而达到扩张血管的目的;④还可通过抑制机体炎性因子释放、抗氧化等途径,抑制 CMC 损伤或凋亡,从而阻断心肌重塑,发挥抗心衰的作用等^[17,18]。国内外报道^[19,20]表明 RHF 采用 LEV 治疗效果显著,优于传统正性肌力药物[如多巴酚丁胺(Dob),MIL 等],且副作用小。

本研究中,与给予 MIL 治疗的 MIL 组(72.5%)对比,予以 LEV 治疗的 LEV 组治疗 7 d 后总有效率明显上升,达 88.2%,提示 RHF 采用 LEV 治疗更有助于短期内迅速缓解或消除患者的症状体征,疗效更为确切,这与既往有关报道相符^[21]。超声心动图是一项客观、可重复操作、简单方便、安全无创的检查手段,能客观反映病人各心腔大小与结构及 LVEF 值等改变,因而对监测心衰患者心功能状态意义重大^[22]。本研究显示与 MIL 组相比,LEV 组治疗 7 d 后 LVEF、E/A 及 LVIDd 值的改善效果均更显著,说明 LEV 更能迅速抑制或逆转 RHF 患者心肌重构,改善心功能,这与本研究心功能的疗效结果是一致的。从用药安全性方面分析,LEV 组治疗期间不良反应率为 5.9%,较 MIL 组(19.6%)明显降低,且均未见严重事件;可见 RHF 患者采用 LEV 治疗的耐受性良好,这与相关研究结果^[23]一致。

NT-proBNP 半衰期长(约为 120 min)、无生物活性,当病人发生心衰时,心脏容量与压力负荷迅速增加,引起心室壁张力

增加,导致 CMC 被动受到机械牵拉,致使其大量合成与分泌 NT-proBNP,从而引发机体 NT-proBNP 含量急剧升高,NT-proBNP 是目前心衰诊断与预后评估公认的、理想标志物。本研究结果显示:LEV 组治疗 7d 后血清 NT-proBNP 水平较 MIL 组显著更低,说明 LEV 在逆转 RHF 患者心肌重构、缓解心衰病情方面效果更佳。究其原因可能为与传统正性肌力药物 MIL 相比,LEV 除正性肌力、扩张动静脉、抑制磷酸二酯酶的药理作用外,还具有抗氧化、抗炎、抗 CMC 凋亡等作用机制。Pasqui 等^[24]报道显示 LEV 能通过调节心衰患者机体促炎因子如 TNF- α 、IL-6 等平衡,降低血清 BNP 水平,从而延缓心肌重塑、对抗心衰;这可能也是 LEV 抗 RHF 增效的关键机制之一。ET-1 属神经激素,广泛存在于机体组织细胞中,具有维持心血管系统稳态与基础血管张力、提高心脏收缩力、促进冠状动脉收缩等作用,但 ET-1 易增加患者心脏负荷,参与了心衰的病理生理过程,是导致病情持续恶化的主要原因。本研究中,LEV 组治疗 7d 后血清 ET-1 水平显著低于 MIL 组同期;提示 RHF 采取 LEV 治疗更能有效抑制患者 DNES 过度激活。张晓娟等^[25]研究也表明与 MIL 和多巴酚丁胺比较,LEV 更能有效降低急性心衰患者血清神经激素 ET-1 与去甲肾上腺素(NE)含量。由此可见,在抗心室重构与保护心脏功能上 LEV 的优势更为突出,这可能也是 LEV 抗心衰增效的另一重要因素。

综上所述,与米力农相比,难治性心力衰竭应用左西孟旦治疗更能短期内缓解或消除患者症状体征、抑制心室重构、改善心功能,且安全性更高,可能与其显著降低血清 NT-proBNP、ET-1 水平有关。但对于左西孟旦的具体作用机制及长期有效性与安全性,仍需更多临床研究进一步论证与分析。

参考文献(References)

- [1] Repasos E, Kaldara E, Ntalianis A, et al. Intermittent renal replacement therapy for end stage drug refractory heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 183: 24-26
- [2] Chenscarabelli C, Saravolatz L, Hirsh B, et al. Dilemmas in end-stage heart failure[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12(1): 57-65
- [3] Ishikita A, Fujino T, Higo T, et al. Palliative Care for End-Stage Heart Failure -Continuous Dobutamine Infusion at Home [J]. *J Card Fail*, 2016, 22(9): S214
- [4] Xu S C, Tang Q Z, Ma Z G, et al. The clinical effect and security of Levosimendan and Milrinone on patients with heart failure: A meta-analysis[J]. *Chin J Cardiovasc Res*, 2015, 13(11): 975-979
- [5] Silveti 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
- [6] Roy A, Dakroub M, Tezini G C, et al. Cardiac acetylcholine inhibits ventricular remodeling and dysfunction under pathologic conditions [J]. *FASEB J*, 2016, 30(2): 688-701
- [7] Cheng H, Lu M, Hou C, et al. Relation Between N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Cardiac Remodeling and Function Assessed by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(3): 341-347
- [8] Perez A L, Grodin J L, Wu Y, et al. Increased mortality with elevated plasma endothelin-1 in acute heart failure: an ASCEND-HF biomarker substudy[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(3): 290-297
- [9] Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2014 [J]. *Chin J Cardiol*, 2014, 42(2): 98-122
- [10] Chen Z F, Li W L, Luo N S. Clinical effect of recombinant human brain natriuretic peptide combined with sodium nitroprusside on refractory heart failure [J]. *Practic J Card Cerebr Pneum Vasc Dis*, 2016, 24(9): 153-155
- [11] Zhang B Q, Bai Z S, Qu J H. Clinical efficacy of recombinant human brain natriuretic peptide in treatment of refractory heart failure [J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med*, 2016, 8(3): 325-328
- [12] Strickman N E. The pathogenesis and prognosis of end-stage heart disease[J]. *Tex Heart Inst J*, 1987, 14(4): 346-350
- [13] Samson R, Baydoun H, Jaiswal A, et al. Cardiac Adrenergic Nervous System and Left Ventricular Remodeling [J]. *Am J Med Sci*, 2015, 350(4): 321-326
- [14] Kaye D M, Nanayakkara S, Vizi D, et al. Effects of Milrinone on Rest and Exercise Hemodynamics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(21): 2554-2556
- [15] Yang J H, Lu W H, Fang Q, et al. Study on ciinicai effect of short-term use of miirinone in treatment of refractory heart faiiure[J]. *Med J Nation Defend Forces Southwest China*, 2015, 25(2): 156-158
- [16] Lan G Q, Zhang A D, Guo J. Efficacy and safety of levosimendan in treatment of refractory heart failure: a Meta-analysis[J]. *J Clin Cardiol*, 2015, 31(10): 1074-1078
- [17] Nieminen M S, Buerke M, Cohen-Solal 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
- [18] 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
- [19] Monneret D, Roche F, Bonnefont-Rousselot D. Plasma endothelin-1 in acute heart failure: pathophysiological and preanalytical considerations[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(5): 579
- [20] Lin X P, Luo Z R, Wang Z Q, et al. Clinical effect of levosimendan in patients with refractory heart failure and renal dysfunction [J]. *South China J Cardiovas Dis*, 2015, 21(3): 353-356
- [21] Chen Z G, Zhang C. Efficacy of levosimendan vs milrinone in patients with acute attack of severe chronic heart failure [J]. *Central South Pharmacy*, 2015, 13(11): 1224-1227
- [22] Premkumar P. Utility of Echocardiogram in the Evaluation of Heart Murmurs[J]. *Med Clin North Am*, 2016, 100(5): 991-1001
- [23] Cerar A, Kšela J, Poglajen G, et al. LVAD as a Bridge to Heart Transplantation in a Patient with Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy and Advanced Heart Failure [J]. *Heart Surg Forum*, 2016, 19(3): E128-130
- [24] Pasqui A L, Maffei S, Renzo M D, et al. Levosimendan improves pro/anti-inflammatory cytokines imbalance in male patients with advanced heart failure. A randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 147(2): 314-315
- [25] Zhang X J, Li B, Wang J P. Comparison of Therapeutic Efficacy among Levosimendan, Milrinone and Dobutamine in Treatment of Acute Heart Failure [J]. *Chin J Integr Med On Cardio-Cerebrovasc Dis*, 2015, 13(5): 631-634