



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.025

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.025

# 左西孟旦治疗脓毒症诱导的心肌抑制的研究进展

巢昊 彭杨威 王思 解俊敏

**[摘要]** 脓毒症诱导的心肌抑制(SIMD)是脓毒症及脓毒性休克常见的并发症之一,是导致患者病情急剧恶化甚至死亡的关键因素。针对脓毒症期间并发的 SIMD 全世界开展了多项研究观察,随着对 SIMD 机制更深入的了解,其诊治方式将更趋完善。近年来,基于新型钙离子增敏剂左西孟旦的特性,临床上尝试将其应用到 SIMD 患者中,但具体疗效存在一定争议。本文旨在阐述左西孟旦对 SIMD 的作用机制及治疗进展,为其治疗提供新思路。

**[关键词]** 脓毒症; 心肌抑制; 左西孟旦

**[中图分类号]** R541.9 **[文献标识码]** A

脓毒症指宿主对感染反应失调而引起的严重器官功能障碍<sup>[1]</sup>,而心脏是脓毒症最常累及的器官之一,在感染脓毒症的

患者中有约半数患者存在心功能障碍,脓毒症诱导的心肌抑制(SIMD)主要表现为全心收缩、舒张功能障碍及心脏超微结构的改变<sup>[2]</sup>。左西孟旦是一种新型钙离子增敏剂,可在不增加心肌耗氧量的情况下改善心脏收缩及舒张功能<sup>[3]</sup>,被用于治疗重度心力衰竭(简称心衰)。近年来相关研究表明左西孟旦除传统的正性肌力、扩张血管等作用外,还有抗炎、抗氧化、抗心肌

基金项目:河北省医学适用技术跟踪项目(GZ2022070)

作者单位:071000 河北保定,河北大学附属医院实验中心(巢昊),心血管内科(彭杨威、王思、解俊敏)

通讯作者:解俊敏,E-mail:junminxie@126.com

床中大多数足溃疡患者为高龄人群,且常合并高血压、高血脂、冠心病、脑梗死等多种基础疾病,这些因素不仅增加了溃疡愈合的难度,也限制了许多治疗手段的应用。因此,DF 管理的核心在于预防,应积极倡导患者戒烟限酒、规律运动、加强日常足部护理,并严格遵循指南控制血糖、血压及血脂水平,定期行颈动脉及下肢动脉血管超声等检查,实线早发现及及时处理。

## 参 考 文 献

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病志,2021,13(4):315-409.

[2] 张金苹,陈晓平.《2022 年美国糖尿病学会糖尿病医学诊疗标准》解读[J]. 临床内科杂志,2022,39(5):293-298.

[3] 蒋竹奕,吴炎,薛萌,等.糖尿病足不可逆性坏疽影响因素的研究[J]. 临床内科杂志,2021,38(8):529-532.

[4] Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update)[J]. Diabetes Metab Res Rev,2020,36(Suppl 1):e3286.

[5] 谷涌泉. 中国糖尿病足诊治指南[J]. 中国临床医生杂志,2020,48(1):19-27.

[6] Houliand K. Surgical revascularization and reconstruction procedures in diabetic foot ulceration[J]. Diabetes Metab Res Rev,2020,36(Suppl 1):e3256.

[7] Sun Y, Zhao J, Zhang L, et al. Effectiveness and safety of stem cell therapy for diabetic foot: a meta-analysis update[J]. Stem Cell Res Ther,2022,13(1):416.

[8] Piccin A, Di Piero AM, Canzian L, et al. Platelet gel: a new therapeutic tool with great potential[J]. Blood Transfus,2017,15(4):333-340.

[9] Li Y, Gao Y, Chen D, et al. Autologous platelet-rich gel treatment for diabetic chronic cutaneous ulcers: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Diabetes,2019,11(5):359-369.

[10] Mohammadi Tofigh A, Tajik M. Comparing the standard surgical dressing with dehydrated amnion and platelet-derived growth factor dressings in the healing rate of diabetic foot ulcer: a randomized clinical trial[J]. Diabetes Res Clin Pract,2022,185:109775.

[11] Viswanathan V, Juttada U, Babu M. Efficacy of recombinant human epidermal growth factor (Regen-D 150) in healing diabetic foot ulcers: a hospital-based randomized controlled trial[J]. Int J Low Extrem

Wounds,2020,19(2):158-164.

[12] Park KH, Han SH, Hong JP, et al. Topical epidermal growth factor spray for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: a phase III multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. Diabetes Res Clin Pract,2018,142:335-344.

[13] Xu J, Min D, Guo G, et al. Experimental study of epidermal growth factor and acidic fibroblast growth factor in the treatment of diabetic foot wounds[J]. Exp Ther Med,2018,15(6):5365-5370.

[14] Marti-Carvajal AJ, Gluud C, Nicola S, et al. Growth factors for treating diabetic foot ulcers[J]. Cochrane Database Syst Rev,2015(10):CD008548.

[15] Choudhury H, Pandey M, Lim YQ, et al. Silver nanoparticles: advanced and promising technology in diabetic wound therapy[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl,2020,112:110925.

[16] Blume PA, Walters J, Payne W, et al. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial[J]. Diabetes Care,2008,31(4):631-636.

[17] Armstrong DG, Lavery LA; Diabetic Foot Study Consortium. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial[J]. Lancet,2005,366(9498):1704-1710.

[18] Sherman RA. Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy[J]. Diabetes Care,2003,26(2):446-451.

[19] 樊梦,鲍民,周蓬勃,等. 外科电极植入脊髓电刺激治疗糖尿病足的临床效果[J]. 中国医科大学学报,2022,51(3):271-274.

[20] Han G, Ceilley R. Chronic wound healing: a review of current management and treatments[J]. Adv Ther,2017,34(3):599-610.

[21] Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, et al. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes[J]. Diabetes Care,2010,33(5):998-1003.

[22] Akhtar F, Khan AU, Qazi B, et al. A nano phototheranostic approach of toluidine blue conjugated gold silver core shells mediated photodynamic therapy to treat diabetic foot ulcer[J]. Sci Rep,2021,11(1):24464.

[23] Morley S, Griffiths J, Phillips G, et al. Phase IIa randomized, placebo-controlled study of antimicrobial photodynamic therapy in bacterially colonized, chronic leg ulcers and diabetic foot ulcers: a new approach to antimicrobial therapy[J]. Br J Dermatol,2013,168(3):617-624.

(收稿日期:2024-01-11)

(本文编辑:李丹青)

顿抑和直接的心脏保护作用<sup>[4]</sup>,基于此全球开展了多项研究验证左西孟旦对 SIMD 的作用效果,但由于 SIMD 的病理生理学机制复杂,其有效性及安全性尚未十分清楚。本文将围绕左西孟旦对 SIMD 的作用机制及治疗进展进行综述。

## 一、SIMD 的定义

SIMD 尚无确切的临床定义,其原因主要是心脏不断的对循环血流变化做出反应,因此很难确定脓毒症时心脏前后负荷及神经体液调节的变化是否来自脓毒症本身。总结 SIMD 的病理生理及临床特点可将 SIMD 归纳为与脓毒症相关与缺血无关的急性心功能障碍,且包含一个或多个以下特征:(1)左心室扩张,充盈压正常或降低;(2)心室收缩力降低;(3)左、右心室收缩或舒张功能障碍<sup>[5]</sup>。由于缺乏明确且一致的定义,导致很难对 SIMD 患者进行患病率和预后的相关性研究。

## 二、SIMD 的病理生理机制

1. 肌钙蛋白 C 对钙离子敏感性的影响:SIMD 时肌钙蛋白 C 对钙离子的敏感性下降,过量的钙离子从肌浆网和细胞膜漏入细胞内,同时 L 型钙离子通道密度降低导致钙离子转运障碍<sup>[6]</sup>,心肌细胞内钙稳态失衡,引起心肌细胞死亡。钙离子的异常内流和超载是导致 SIMD 时心室收缩功能降低的一个基本病理生理过程。

2. 炎症介质释放:SIMD 时可诱导多种炎症细胞如淋巴细胞、单核巨噬细胞、内皮细胞释放肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ 、IL-6。在脓毒症早期机体即可产生 TNF- $\alpha$ ,并进一步诱导一氧化氮(NO)合成酶的产生,催化 L-精氨酸生成大量的 NO,过量的 NO 与超氧自由基反应产生过氧亚硝酸盐,减弱心肌细胞线粒体活性,并抑制  $\beta$  肾上腺素能受体活性<sup>[7]</sup>,改变心脏前后负荷,导致心功能障碍。IL-1 $\beta$ 、IL-6 可直接引起心肌细胞损伤,同时 IL-1 $\beta$  与 TNF- $\alpha$  具有协同作用,可通过自分泌或旁分泌的方式刺激巨噬细胞分泌活性氧、脂质介质及其它炎症因子<sup>[8]</sup>,进一步加剧炎症反应及心肌损伤程度。

3. 心肌细胞凋亡:脓毒症时活性氧及炎症介质的大量释放促使胱氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) 大量活化<sup>[9]</sup>,而 Caspase-3 在细胞凋亡中扮演着重要的作用,可诱导终末期心肌细胞核凋亡、肌节紊乱断裂,最终引起心肌细胞凋亡。

4. 线粒体功能障碍:心肌细胞中存在大量的线粒体,在心肌收缩中扮演着重要作用。相关研究证实脓毒症将导致心肌线粒体功能障碍,包括败血症诱导的线粒体结构异常、活性氧产生和氧化应激异常、线粒体通透性转变异常、线粒体解耦异常、线粒体质量控制系统异常等<sup>[10-11]</sup>。

## 三、左西孟旦应用于 SIMD 的相关研究

1. 基础研究:针对左西孟旦对 SIMD 的作用效果,部分细胞及动物实验数据证实其对 SIMD 具有一定有效获益。Rudiger 等<sup>[12]</sup>建立了 Wistar 大鼠粪性腹膜炎脓毒症模型,在随后的 16 ~ 48 h 内小鼠相继出现脓毒症中毒表现,血清相关炎症因子表达水平增高,通过超声心动图观察脓毒症早期心功能的改变,结果显示在脓毒症早期即存在 SIMD,并且其早期心功能恶化程

度越高,死亡率越高,由此可见对脓毒症早期即行心功能监测并及时治疗至关重要。Shi 等<sup>[13]</sup>通过建立脂多糖(LPS)诱导的脓毒性心功能障碍小鼠模型验证左西孟旦与炎症、氧化应激和有丝分裂反应之间的关系,结果显示左西孟旦可通过抑制炎症、靶向 PTEN 诱导激酶 1 (PINK1)/帕金蛋白(Parkin) 通路支持改善脓毒症小鼠的心功能,该研究进一步证实相关炎症因子在脓毒症早期高表达且将直接或间接导致心肌损伤,左西孟旦的干预可有效抑制脓毒症引起的炎症反应,改善心功能。左西孟旦在不增加细胞内环磷酸腺苷水平和钙离子浓度的前提下,通过提升心肌收缩蛋白(肌钙蛋白 C)对钙离子的敏感性,减少肌钙蛋白-I 对肌动蛋白、肌球蛋白 ATP 酶的抑制,稳定钙离子与肌钙蛋白 C 复合物的构象,从而提高心肌收缩力,减少心肌耗氧量,在增加心肌收缩力的同时改善心肌舒张功能<sup>[14]</sup>,稳定 SIMD 时心肌细胞钙离子平衡,增加心脏舒缩功能。Wang 等<sup>[15]</sup>通过 LPS 诱导的小鼠单核巨噬细胞(RAW264.7)及盲肠结扎诱导的小鼠脓毒症模型(CLP)验证左西孟旦对脓毒症心肌损伤的影响效应,当连续给予脓毒症小鼠左西孟旦后,小鼠的左心室射血分数显著改善,心输出量明显增加,低血压症状显著缓解且对心率无明显影响。左西孟旦干预的 RAW264.7 培养液中炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 水平显著降低,证明左西孟旦的变力及抗炎特性有助于提升 SIMD 的心功能。左西孟旦可抑制炎症因子的表达发挥抗炎作用,并直接作用于心肌细胞,抑制心肌细胞凋亡<sup>[16]</sup>,从抗炎及抗凋亡角度左西孟旦也具有心脏保护作用。当脓毒症引起心肌线粒体功能障碍导致心肌缺血时,钾离子流入线粒体可优化能量的产生并减少能量的损失<sup>[17]</sup>,左西孟旦可激活血管平滑肌 ATP 敏感的钾离子通道,发挥扩血管的作用。另外还可激活线粒体敏感的钾离子通道,改善线粒体功能,发挥器官保护作用,特别是心脏的保护作用<sup>[18]</sup>,改善心肌线粒体功能,为心肌保护提供途径。

正是由于左西孟旦可显著改善心功能,并具有抗炎、抗心肌细胞凋亡、抗心肌顿抑的特性,使得将左西孟旦应用于 SIMD 中提供了理论依据。但在部分动物实验中显示左西孟旦的肌力调节作用降低,其原因考虑可能与啮齿动物对肌丝钙离子的敏感性下降有关。

2. 临床研究:Fan 等<sup>[19]</sup>共纳入 126 例脓毒症心肌损伤患者,将其随机分为对照组和观察组,每组 63 人,两组患者分别给予左西孟旦( $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )、多巴酚丁胺( $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ),结果显示使用左西孟旦的患者心功能较使用多巴酚丁胺明显改善(心脏指数升高,心率降低),左心功能明显改善(左心室射血分数升高,左心室收缩末期容积指数、左室舒张末期容积指数降低),显著减轻心肌损伤(心肌肌钙蛋白 I 降低),两组患者住院死亡率比较差异无统计学意义,提示左西孟旦能极大的增强脓毒症休克患者左心室收缩功能,降低心率,减轻心肌耗氧量,降低血清乳酸值,稳定 SIMD 时血流紊乱状态。左西孟旦通过增加心脏指数及左心室射血分数增加心肌收缩力,抑制心肌顿抑,并增加心肌氧供及血氧水平,降低心肌损伤程度,改善全身组织细胞氧代谢,修复受损的心肌细胞,减少住院时程并极大改善患者症状。这与 Yin 等<sup>[20]</sup>的研究结果一致。

关于左西孟旦能否降低 SIMD 患者死亡率,相关学者也进行了探讨。Zangrillo 等<sup>[21]</sup>共纳入 246 例脓毒症及脓毒症休克患者的 7 项研究的 Meta 分析结果显示,左西孟旦较多巴酚丁胺可显著降低患者的死亡率,提高心脏指数。然而之后 Antcliffe 等<sup>[22]</sup>进行了一项多中心临床试验,结果显示左西孟旦不能改善脓毒症心肌损伤患者 28 天的死亡率,但可改善心功能,分析造成两项研究结果差异的原因可能与研究中使用药物剂量的大小、患者体质及是否合并其他基础疾病等有关,且不排除更高剂量的左西孟旦可有效降低死亡率的可能性。

以往的临床经验显示当 SIMD 患者经系统抗感染、补液、升压后,血流动力学仍不稳定可考虑使用多巴酚丁胺或左西孟旦<sup>[23]</sup>。多巴酚丁胺常被应用于感染性休克患者,但同时需指出的是,多巴酚丁胺同样可使  $\beta$  受体阻滞剂的敏感性降低,影响脓毒症合并房颤患者的生存率,虽然多巴酚丁胺可在一定程度上使心脏指数增高,但这种获益也伴随着快速性心律失常发生风险的增加。与多巴酚丁胺相比,左西孟旦同样可使心肌收缩力增加,而心肌耗氧量不增加,为 SIMD 患者提供更多获益。同时也必须指出的是,由于左西孟旦的舒血管作用,应用时需要输注更多的液体以维持平均动脉压,这就有可能造成外周水肿的形成及肺水肿的恶化。也有一部分研究包括 Meta 分析、随机对照 (RCT) 试验显示,左西孟旦易造成心律失常的发生及无法改善死亡率<sup>[24]</sup>。这其中的原因考虑可能与个体是否合并心肌损伤、疾病的严重程度、给药剂量及方式、对照组对照药物类别(如去甲肾上腺素、多巴酚丁胺、米力农等)的不同有关,同时以往关于左西孟旦应用于 SIMD 患者的研究多是单中心研究,样本量少,这些研究不足以证明左西孟旦的无效性,现有证据仅能表明左西孟旦可对部分 SIMD 患者产生受益。我们认为,为了患者的最终获益,仍需更多、更深入多中心的大样本量 RCT 试验以明确左西孟旦在 SIMD 中的作用机制,权衡利弊达到临床获益最大化。

#### 四、总结

综上所述,左西孟旦可对部分 SIMD 患者提供一定获益。大部分医生将左西孟旦作为 SIMD 的一线治疗药物<sup>[25]</sup>。脓毒症时多种机制共同作用导致心肌细胞损伤,心功能异常,左西孟旦作为一种钙增敏剂,可改善 SIMD 时血流动力学紊乱状态,增加心肌收缩力、心排血量及心脏指数、逆转或延缓脓毒症心肌损伤,从而改变疾病结局。最终要明确其应用是否安全、科学、可行,则需更多基础研究和大型 RCT 试验来验证,随着我们对 SIMD 多重复杂机制更加深入的理解, SIMD 带来的高病死率及治疗困局必将被攻克。

#### 参 考 文 献

- [1] Fernando SM, Rochberg B, Seely AJE. Clinical implications of the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *Cmaj*, 2018, 190(36): E1058-E1059.
- [2] Xie J, Wang H, Kang Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(3): e209-e218.
- [3] Guarracino F, Heringlake M, Cholley B, et al. Use of levosimendan in cardiac surgery: an update after the LEVO-CTS, CHEETAH, and LICORN trials in the light of clinical practice [J]. *J Cardiovasc Pharma-*

- col, 2018, 71(1): 1-9.
- [4] Tian L, Wang S, Zhao L, et al. Renoprotective effects of levosimendan on acute kidney injury following cardiac arrest via anti-inflammation, anti-apoptosis, and ERK activation [J]. *FEBS Open bio*, 2021, 11(8): 2236-2244.
- [5] Martin L, Derwall M, Al Zoubi S, et al. The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications [J]. *Chest*, 2019, 155(2): 427-437.
- [6] Poveda-Jaramillo R. Heart dysfunction in sepsis [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, 35(1): 298-309.
- [7] Wang R, Wang N, Han Y, et al. Dulaglutide alleviates LPS-induced injury in cardiomyocytes [J]. *ACS omega*, 2021, 6(12): 8271-8278.
- [8] L'Heureux M, Sternberg M, Brath L, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy: a comprehensive review [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(5): 1-12.
- [9] Sepúlveda M, Burgos JI, Ciocci Pardo A, et al. CaMKII-dependent ryanodine receptor phosphorylation mediates sepsis-induced cardiomyocyte apoptosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(17): 9627-9637.
- [10] Lin Y, Xu Y, Zhang Z. Sepsis-induced myocardial dysfunction (SIMD): the pathophysiological mechanisms and therapeutic strategies targeting mitochondria [J]. *Inflammation*, 2020, 43(4): 1184-1200.
- [11] Stanzani G, Duchon MR, Singer M. The role of mitochondria in sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(4): 759-773.
- [12] Rudiger A, Dyson A, Felsmann K, et al. Early functional and transcriptomic changes in the myocardium predict outcome in a long-term rat model of sepsis [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124(6): 391-401.
- [13] Shi J, Chen Y, Zhi H, et al. Levosimendan protects from sepsis-inducing cardiac dysfunction by suppressing inflammation, oxidative stress and regulating cardiac mitochondria via the PINK-1- Parkin pathway in mice [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(4): 212.
- [14] Papp Z, Agostoni P, Alvarez J, et al. Levosimendan efficacy and safety: 20 years of SIMDAX in clinical use [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 76(1): 4-22.
- [15] Wang Q, Yokoo H, Takashina M, et al. Anti-inflammatory profile of levosimendan in cecal ligation-induced septic mice and in lipopolysaccharide-stimulated macrophages [J]. *Crit Care*, 2015, 43(11): e508-e520.
- [16] Xie Y, Xing Z, Wei J, et al. Levosimendan Postconditioning attenuates cardiomyocyte apoptosis after myocardial infarction [J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022: 2988756.
- [17] Wasyluk W, Nowicka-Stażka P, Zwolak A. Heart metabolism in sepsis-induced cardiomyopathy-unusual metabolic dysfunction of the heart [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(14): 7598.
- [18] Herpain A, Bouchez S, Girardis M, et al. Use of levosimendan in intensive care unit settings: an opinion paper [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 73(1): 3-14.
- [19] Fan Z, Chen H, Yan J, et al. Levosimendan's influence on myocardial depression and patients with septic shock [J]. *ACTA MEDICA MEDITERR*, 2019, 35(2): 1103-1108.
- [20] Yin T, Liu Y, Zhao C, et al. Effects of levosimendan combined with routine therapy on markers for cardiac function, inflammatory factors, and apache ii score in patients with septic shock [J]. *ACTA MEDICA MEDITERR*, 2021, 37(4): 2359-2364.
- [21] Zangrillo A, Putzu A, Monaco F, et al. Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized trials [J]. *J Crit Care*, 2015, 30(5): 908-913.
- [22] Antcliffe DB, Santhakumaran S, Orme RML, et al. Levosimendan in septic shock in patients with biochemical evidence of cardiac dysfunction: a subgroup analysis of the LeoPARDS randomised trial [J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(10): 1392-1400.
- [23] Liu DH, Ning YL, Lei YY, et al. Levosimendan versus dobutamine for sepsis-induced cardiac dysfunction: a systematic review and meta-analysis [J]. *Scientific reports*, 2021, 11(1): 1-12.
- [24] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11): 1181-1247.
- [25] Scheeren TWL, Bakker J, Kaufmann T, et al. Current use of inotropes in circulatory shock [J]. *Ann Intensive Care*, 2021, 11(1): 1-13.

(收稿日期: 2023-11-06)

(本文编辑: 余晓曼)