

左西孟旦对脓毒症患者预后及循环功能影响的 Meta 分析

张红华 张国秀 李洁 魏晓蕾 李大欢 袁绩

471003 河南洛阳, 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院急诊科(张红华、张国秀、李洁、魏晓蕾、李大欢); 831300 新疆维吾尔自治区五家渠, 新疆生产建设兵团兵团第六师医院急诊科(袁绩)

通讯作者: 张国秀, Email: luoyanguoxiu@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.02.002

【摘要】目的 评价左西孟旦对脓毒症患者预后及循环功能的影响。**方法** 以“脓毒症”或“严重脓毒症”或“脓毒性休克”和“左西孟旦”为中文关键词,以“simendan”或“levosimendan”和“sepsis”或“severe sepsis”或“sepsis shock”或“septic shock”或“septic”或“shock”为英文关键词,检索中国知网(CNKI)、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、美国国立医学图书馆数据库(Pubmed)、荷兰医学文摘(Embase)、Cochrane 图书馆等数据库,收集国内外公开发表的关于左西孟旦对脓毒症预后及循环功能影响的中英文文献,检索时间范围为各数据库建库至 2017 年 5 月。采用改良 Jadad 评分进行文献质量评价,应用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析;采用漏斗图分析发表偏倚。**结果** 共纳入 18 篇文献,中文文献 9 篇,英文文献 9 篇;9 篇高质量,9 篇低质量;对照组 688 例,试验组 704 例。Meta 分析显示,试验组与对照组病死率比较差异无统计学意义[相对危险度(RR)=0.92, 95%可信区间(95% CI)=0.80~1.06, $P=0.27$];与对照组比较,试验组患者重症加强治疗病房(ICU)住院时间缩短[均数差(MD)=-2.02, 95% CI =-2.90~-1.13, $P<0.000\ 01$],心排血量指数增加($MD=0.63$, 95% $CI=0.39\sim 0.87$, $P<0.000\ 01$),血乳酸水平降低($MD=-1.37$, 95% $CI=-1.51\sim -1.23$, $P<0.000\ 01$)。漏斗图评价显示,发表文献可能存在一定的偏倚。**结论** 左西孟旦可改善脓毒症患者的循环功能,减少 ICU 住院时间,但不能降低病死率。

【关键词】 脓毒症; 左西孟旦; 病死率; 重症加强治疗病房住院时间

基金项目: 河南省医学科技攻关指导性计划项目(201504010)

The effects of levosimendan on prognosis and circulatory function of sepsis patients: a Meta-analysis

Zhang Honghua, Zhang Guoxiu, Li Jie, Wei Xiaolei, Li Dahuan, Yuan Ji

Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Clinical Medicine College of Henan Science and Technology University, Luoyang 471003, Henan, China (Zhang HH, Zhang GX, Li J, Wei XL, Li DH); Department of Emergency, the Sixth Division Hospital of Xinjiang Production and Construction Corps, Wujiaqu 831300, Xinjiang, China (Yuan J)

Corresponding author: Zhang Guoxiu, Email: luoyanguoxiu@sina.com

【Abstract】Objective To evaluate the effect of levosimendan on prognosis and circulation disorders of sepsis patients. **Methods** With the guidance of these following Chinese or English key words, such as sepsis, severe sepsis, septic shock, simendan, levosimendan, etc., some of Chinese and foreign published literatures on randomized controlled trials (RCTs) concerning the effects of levosimendan on the prognosis and circulatory function of septic patients were searched through China National Knowledge Infrastructure (CNKI) internet, VIP and Wanfang Databases, China Biomedicine Database (CMB), Pubmed in American National library, Holland Medical Abstract Database (Embase), Cochrane Library, etc databases, from the creation of above various databases to May 2017. The quality of the collected RCTs was evaluated by modified Jadad score; Revman 5.3 software was used to carry out Meta analysis; the publication bias was assessed by the funnel plots. **Results** A total of 18 RCTs, 9 in Chinese and 9 in English, but only half of the literatures were of high quality, and the other 9 of low quality, containing 688 cases in control group and 704 cases in experimental group were ultimately enrolled in this analysis. The Meta analyses showed that there was no statistical significant difference in the mortality between the experimental group and the control group [relative risk (RR) = 0.92, 95% confidence interval (95% CI) = 0.80 - 1.06, $P = 0.27$]; compared with control group, the time of stay in ICU was shortened [mean difference (MD) = -2.02, 95% CI = -2.90 to -1.13, $P < 0.000\ 01$], cardiac output index was increased ($MD = 0.63$, 95% $CI = 0.39 - 0.87$, $P < 0.000\ 01$), and blood lactate level was decreased ($MD = -1.37$, 95% $CI = -1.51$ to -1.23 , $P < 0.000\ 01$) in the experimental group, being significantly improved after levosimendan therapy. The funnel map evaluation showed that there might be a certain bias in the publication of the literature. **Conclusion** Levosimendan can improve circulatory disorders and reduce the time of stay in ICU for septic patients, but can not reduce their mortality.

【Key words】 Sepsis; Levosimendan; Mortality; Time of stay in intensive care unit

Fund program: Key Science and Technology Research Planning Program of Henan Province (201504010)

脓毒症是指宿主对感染的反应失调而导致危及生命的器官功能不全,脓毒症可进一步发展成脓毒性休克,是严重威胁人类健康的一类急危重症^[1]。脓毒性休克机体出现循环及代谢障碍,主要表现为低血压、高乳酸血症、肺水肿、外周血管阻力下降、心肌收缩和舒张功能障碍等^[2]。患者一旦出现脓毒性休克病死率可达 40%^[3],因此对于脓毒性休克的治疗国际指南推荐尽快充分液体复苏及使用血管活性药物治疗,如休克仍不能纠正时,建议使用多巴酚丁胺等正性肌力药物。研究表明多巴酚丁胺并不能改善患者的预后^[4]。左西孟旦是一种新型钙离子增敏剂,虽被称为新型药物但它已经上市有近 20 年的历史,目前已广泛应用于冠状动脉(冠脉)粥样硬化性心脏病(冠心病)心力衰竭(心衰)患者的治疗。左西孟旦可改善患者心功能及降低病死率。随着研究的进展,左西孟旦逐渐被应用于心脏外科手术患者,但最近的研究表明,左西孟旦不能纠正心脏术后发生的急性心功能障碍,也不能改善行冠脉旁路移植术(CABG)患者预后及降低其术后并发症发生率^[5]。左西孟旦在脓毒症中的应用已有多年历史,动物实验表明,左西孟旦有改善脓毒症动物心功能、降低外周血管阻力、扩张肺动脉、改善胃肠功能等的作用^[6]。关于脓毒性休克的临床研究也表明,左西孟旦可改善脓毒性休克患者的心功能,但对于循环功能、预后等方面的作用仍存在一定争议^[7-8],既往 Meta 分析对预后的研究也有不同结论^[9-10]。因此,本研究通过纳入国内外最新研究,观察左西孟旦对脓症患者病死率、重症加强治疗病房(ICU)住院时间、循环功能等方面的影响,希望能为临床工作提供一定的循证医学证据。

1 资料和方法

1.1 文献纳入标准:① 纳入文献均为随机对照试验(RCT),对于盲法不做要求,研究中有随机就符合试验要求;② 研究对象符合严重脓毒症、脓毒性休克诊断标准;③ 年龄>18 岁,性别、所患疾病、疾病严重程度不限。

1.2 排除标准:综述、动物实验、非 RCT、研究中不含结局信息、个案报道、文献质量低、研究重复。

1.3 治疗方法:常规治疗包括清除感染源、尽早使用足量有效抗菌药物、充分液体复苏、使用升压药物、输注血液制品、床旁血液滤过、使用呼吸机等。试验组在常规治疗基础上,24 h 连续泵入左西孟旦;对照组在常规治疗基础上 24 h 持续泵入安慰剂或多巴酚丁胺或米力农等药物。

1.4 观察指标:病死率、ICU 住院时间、心排血指数(CI)、乳酸。

1.5 检索策略:以“脓毒症”或“严重脓毒症”或“脓毒性休克”和“左西孟旦”为中文关键词,检索中国知网(CNKI)、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM);以“simendan”或“levosimendan”和“sepsis”或“severe sepsis”或“sepsis shock”或“septic shock”或“septic”或“shock”为英文检索词,检索美国国立医学图书馆数据库(Pubmed)、荷兰医学文摘(Embase)、Cochrane 图书馆等英文数据库。收集国内外公开发表的关于左西孟旦对脓毒症预后及循环功能影响的中英文文献,检索时间范围为各数据库建库至 2017 年 5 月。

1.6 质量评价和资料提取:每篇文献均由 2 名研究员单独严格按照纳入标准进行审阅,若有异议交给第三方或由 2 人讨论协商共同解决,提取文献第一作者、国家、发表时间、研究类型、患者性别、例数、诊断标准、治疗方案、观察指标等基本信息;采用改良 Jadad 评分,通过对文献具体随机方法、盲法使用情况、分配隐藏情况、失访或退出有无说明等方面进行质量评价。总分 1~3 分视为低质量文献,4~7 分视为高质量文献。

1.7 统计学分析:使用 Cochrane 系统评价软件 RevMan 5.3 进行 Meta 分析,计量资料以均数差(MD)及 95% 可信区间(95%CI)表示;计数资料以相对危险度(RR)和 95%CI 表示。对于文献的同质性通过 χ^2 检验进行分析,当 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$ 时说明纳入的文献无异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析;当 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$ 时提示研究之间可能存在异质性,对其异质性来源进行分析,若找不到临床和方法学异质性,则通过随机效应模型进行数据合并分析;若能找出异质性的原因,则根据发生异性的可能原因进行亚组分析或敏感性检验。采用漏斗图分析发表偏倚,若漏斗图对称性良好,说明不存在发表偏倚;若漏斗图不对称,说明可能存在发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况:通过数据库共检索文献 716 篇,通过阅读文献的标题及摘要,排除重复、不相关、综述、动物实验剩余 21 篇,通过阅读文献全文,排除观察指标、干预措施或研究对象不符合纳入标准的文献,最终有 18 篇^[8, 11-27]RCT 文献进入 Meta 分析,中文文献 9 篇,英文文献 9 篇;国家分别是中国 11 篇,意大利 3 篇,英国 1 篇,沙特阿拉伯

1 篇,土耳其 1 篇,希腊 1 篇;共 1392 例患者;对照组 688 例,给予多巴酚丁胺 13 篇,肾上腺素 1 篇,米力农 1 篇,综合治疗 3 篇;试验组 704 例。文献的基本资料见表 1。

2.2 纳入文献质量评价(表 1):18 篇文献^[8, 11-27]均为 RCT,其中 6 篇文献^[8, 11, 18-19, 26-27]提及随机方法,6 篇文献^[8, 11, 15, 17-18, 24]提及盲法,12 篇文献^[12-17, 20-25]未说明具体随机方法,其中 9 篇文献^[8, 11, 15, 17-19, 25-27]为高质量,9 篇文献^[12-14, 16, 20-24]为低质量,所有文献均无失访或退出病例。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 左西孟旦对脓毒症患者病死率的影响(图 1):

有 16 篇文献^[8, 11-19, 21-23, 25-27]提供了左西孟旦对脓毒症患者病死率影响的相关资料,共 1284 例患者,试验组 647 例,对照组 637 例,各研究间异质性检验显示无明显异质性($P=0.91, I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,试验组与对照组病死率比较差异无统计学意义($RR=0.92, 95\%CI=0.80 \sim 1.1.06, P=0.27$)。说明左西孟旦与常规药物治疗比较并不能降低脓毒症患者病死率。

2.3.2 左西孟旦对脓毒症患者 ICU 住院时间的影响(图 2):有 8 篇文献^[8, 11-12, 15, 18, 21, 23, 27]提供了左西孟旦对脓毒症患者 ICU 住院时间影响的相关资料,共 963 例患者,试验组 483 例,对照组 480 例,各研

表 1 纳入文献的基本情况

纳入文献	国家	例数(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		APACHE II [分, $\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_R)$]		Jadad 评分 (分)	观察指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
Meng 等 ^[8]	中国	19	19	55.4 ± 17.5	50.2 ± 13.6	18.4 ± 4.5	19.5 ± 4.3	6	病死率、MAP、CI、EVLWI、乳酸、ICU 住院时间等
Gordon 等 ^[11]	英国	258	257	67.0 ± 9.3	69.0 ± 14.0	25.0 ± 7.4	25.0 ± 6.7	6	病死率、ICU 住院时间等
Memiş 等 ^[12]	土耳其	15	15	56.3 ± 14.9	54.9 ± 18.9	27.0 ± 8.5	30.1 ± 7.6	3	病死率、ICU 住院时间、收缩压等
Vaitsis 等 ^[13]	希腊	23	14	66.1 ± 7.5	66.1 ± 7.5	21.2 ± 4.9	21.2 ± 4.9	3	病死率、CI、LVEF 等
Alhashemi 等 ^[14]	沙特阿拉伯	21	21	未说明	未说明	26.0 ± 7.0	27.0 ± 7.0	3	病死率、ScvO ₂ 、乳酸等
Morelli 等 ^[15]	意大利	20	20	68.0 ± 14.1	66.0 ± 17.8	55.0 ± 11.9 ^a	57.0 ± 13.3 ^a	5	病死率、ICU 住院时间、ScvO ₂ 、乳酸、MAP 等
Torraco 等 ^[16]	意大利	13	13	未说明	未说明	60.00(55.70) ^a	62.00(55.67) ^a	3	病死率、MAP、HR、去甲肾上腺素用量等
Morelli 等 ^[17]	意大利	15	13	61.5 ± 7.0	62.4 ± 7.3	24.4 ± 1.6	23.7 ± 2.1	5	病死率、MAP、CI、乳酸、去甲肾上腺素用量等
Wang 等 ^[18]	中国	120	120	未说明	未说明	未说明	未说明	6	病死率、SOFA 评分、ICU 住院时间
黄永光等 ^[19]	中国	31	32	63.4 ± 6.5	62.8 ± 6.9	21.6 ± 3.8	22.1 ± 3.6	4	病死率、LVESI、LVEDI、LVEF、BNP 等
彭小静等 ^[20]	中国	27	25	69.7 ± 8.4	69.7 ± 8.4	未说明	未说明	3	24 h 收缩压、舒张压、HR、呼吸频率、LVEF 等
黄河等 ^[21]	中国	26	25	66.2 ± 3.4	65.8 ± 4.7	23.6 ± 6.7	24.5 ± 6.8	3	病死率、ICU 住院时间、乳酸、HR、MAP、CI 等
刁井地等 ^[22]	中国	19	19	67.2 ± 15.6	67.2 ± 15.6	19.6 ± 5.9	20.3 ± 4.8	3	28 d 病死率、BNP、cTnI、CI、GESVI、乳酸等
赵湛元 ^[23]	中国	15	15	未说明	未说明	未说明	未说明	3	病死率、ICU 住院天数、CVP、MAP、乳酸等
闫智杰等 ^[24]	中国	30	30	72.5 ± 14.3	74.3 ± 12.4	25.8 ± 8.1	26.3 ± 7.2	3	BNP、TNF-α、CI、EVLWI、ITBVI、GEDVI 等
孟繁甦等 ^[25]	中国	24	22	未说明	未说明	26.4 ± 10.2	25.9 ± 11.5	4	病死率、BNP、cTnI、IL-1、CI、PAMP 等
方明星等 ^[26]	中国	18	18	61.4 ± 7.1	61.7 ± 7.3	23.5 ± 2.4	24.1 ± 2.1	5	病死率、HR、MAP、CVP、CI、LVSWI、LVEDI、LVESI、LVEF、乳酸等
孟繁甦等 ^[27]	中国	10	10	未说明	未说明	19.7 ± 4.9	19.1 ± 5.1	4	病死率、ICU 住院时间、BNP、PCT、CI、MAP、HR、乳酸等

注: a 为简化急性生理学评分(SAPS II); $M(Q_R)$ 为中位数(四分位间距); APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II 评分; MAP 为平均动脉压; CI 为心排血量指数; EVLWI 为血管外肺水指数; LVEF 左室射血分数; ScvO₂ 为中心静脉血氧饱和度; HR 为心率; SOFA 为序贯器官衰竭评分; LVESI 为左室收缩期末容积指数; LVEDI 为左室舒张期末容积指数; BNP 为 B 型钠尿肽; cTnI 为心肌肌钙蛋白 I; CVP 为中心静脉压; TNF-α 为肿瘤坏死因子-α; ITBVI 为胸腔内血管容量; GEDVI 为全身舒张期末容积指数; IL-1 为白细胞介素-1; PAMP 为肺动脉平均压; PCT 为降钙素原; LVSWI 为左室每搏作功指数

究间质性检验显示无明显异质性 ($P=0.25, I^2=23\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,试验组 ICU 住院时间较对照组明显缩短 ($MD=-2.02, 95\%CI=-2.90 \sim -1.13, P<0.00001$),说明左

西孟旦可以缩短脓毒症患者的 ICU 住院时间。

2.3.3 左西孟旦对脓毒症患者 CI 的影响(图 3): 有 9 篇文献^[8, 15, 17, 21-22, 24-27]提供了左西孟旦对脓毒症患者 CI 影响的相关资料,共 357 例患者,试验组

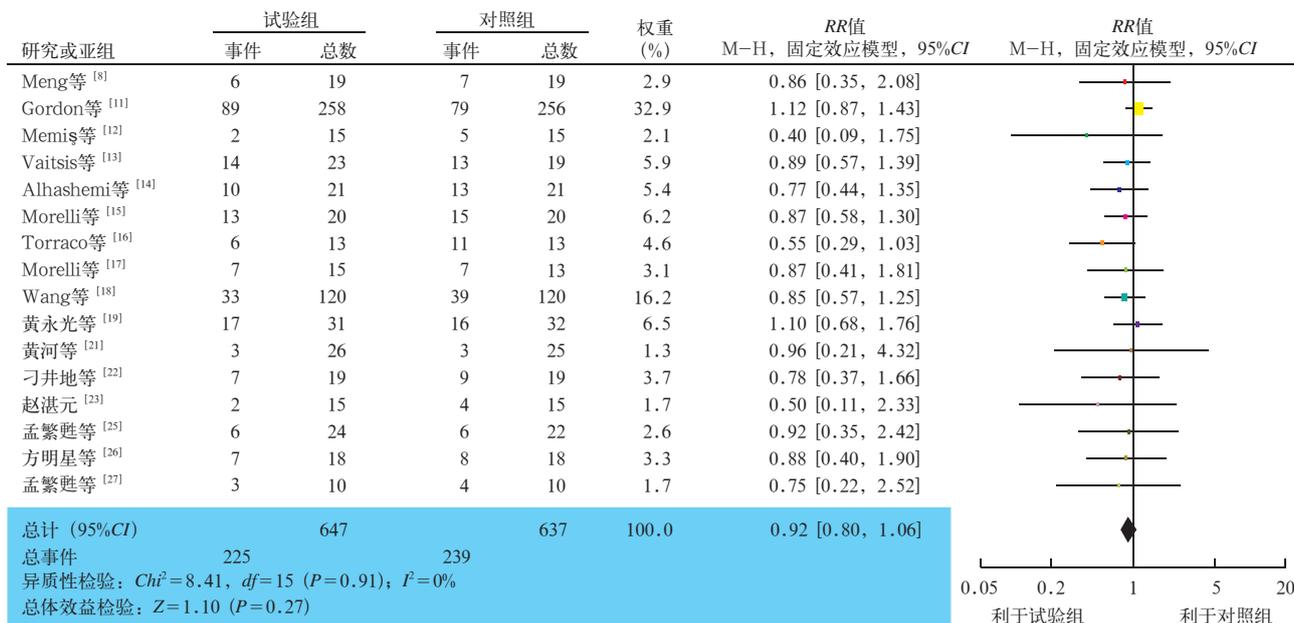


图 1 左西孟旦对脓毒症患者病死率影响的 Meta 分析

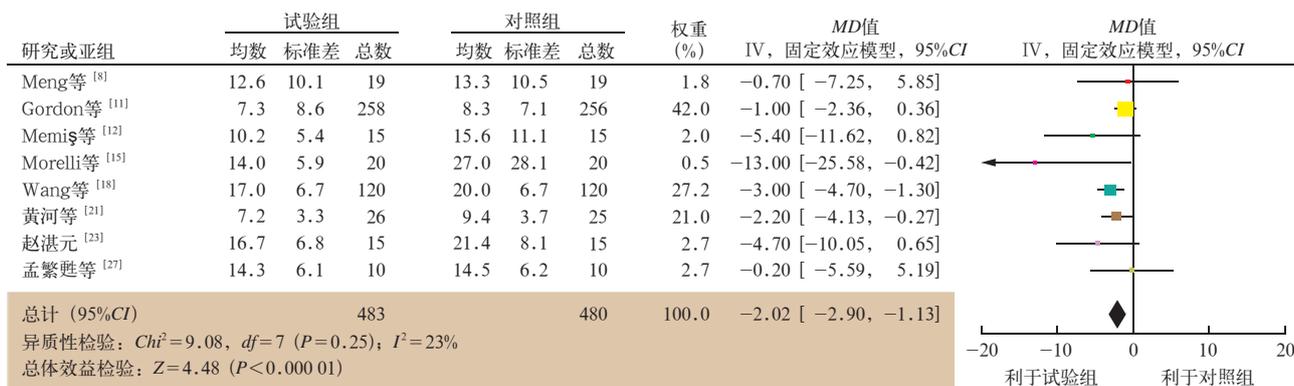


图 2 左西孟旦对脓毒症患者 ICU 住院时间影响的 Meta 分析

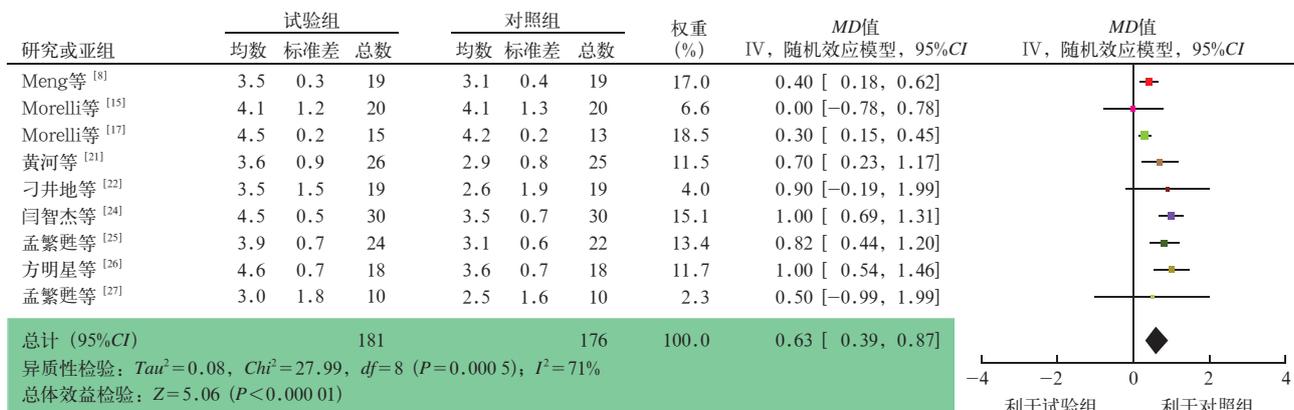


图 3 左西孟旦对脓毒症患者 CI 影响的 Meta 分析

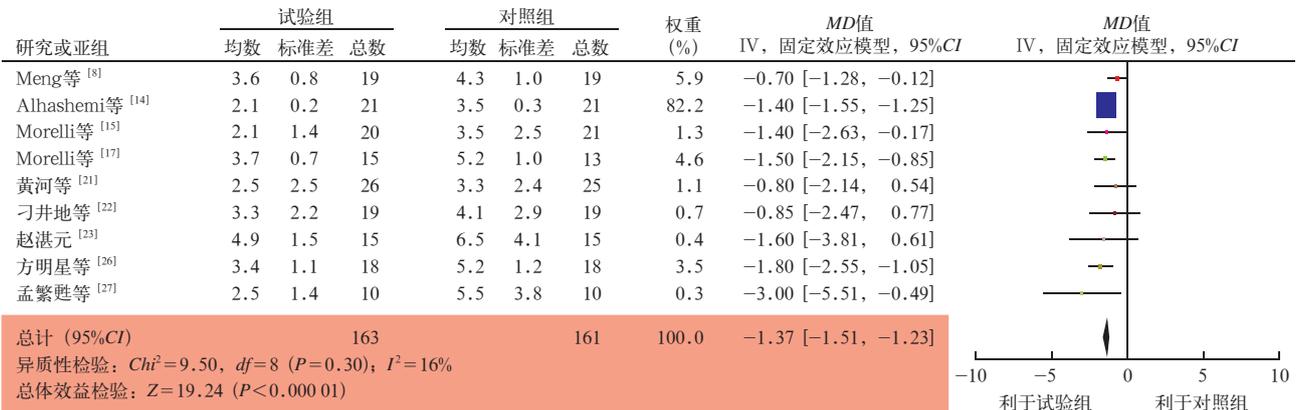


图 4 左西孟旦对脓毒症患者乳酸水平影响的 Meta 分析

181 例, 对照组 176 例, 各研究间异质性检验显示具有一定异质性 ($P=0.0005, I^2=71%$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 试验组 CI 较对照组明显提高 ($MD=0.63, 95%CI=0.39 \sim 0.87, P<0.00001$), 说明左西孟旦可以提高脓毒症患者的 CI。

2.3.4 左西孟旦对脓毒症患者乳酸水平的影响 (图 4): 有 9 篇文章^[8, 14-15, 17, 21-23, 26-27] 提供了左西孟旦对脓毒症乳酸水平影响的相关资料, 共 324 例患者, 试验组 163 例, 对照组 161 例, 各研究间异质性检验显示无明显异质性 ($P=0.30, I^2=16%$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 试验组血乳酸水平较对照组明显降低 ($MD=-1.37, 95%CI=-1.51 \sim -1.23, P<0.00001$), 说明左西孟旦可降低脓毒症患者血乳酸水平。

2.3.5 漏斗图分析 (图 5): 采用漏斗图评估发表文献偏倚, 结果显示数据均在可信区间内, 但对称性欠佳, 提示可能存在一定的发表偏倚。

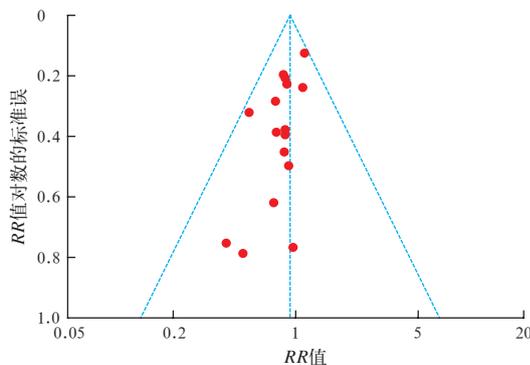


图 5 左西孟旦对脓毒症患者病死率影响的漏斗图

3 讨论

3.1 Meta 分析结果: 脓毒症时感染导致机体免疫功能异常, 患者出现多个器官功能障碍^[28], 可采用 SOFA 评分评估患者器官功能障碍程度, 当

SOFA ≥ 2 分时即可诊断为脓毒症, SOFA 与患者预后呈负相关^[29]。对于门诊或普通病房非重症怀疑感染患者应采用快速 SOFA (qSOFA)^[30], qSOFA 可快速评估患者呼吸频率、意识改变程度以及收缩压, 当 qSOFA ≥ 2 分时应采用 SOFA 评分进一步明确患者器官功能障碍程度^[31]。脓毒性休克是脓毒症的亚型, 脓毒性休克时机体出现循环功能不稳定和细胞代谢功能障碍, 需要使用血管活性药物方能将血压维持在 65 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 以上, 同时乳酸 ≥ 2 mmol/L, 但病死率仍可达 40% 以上。脓毒性休克患者应给予早期积极干预, 由于血管通透性增加导致大量液体进入组织间隙造成血容量相对不足, 输注晶体液可以快速恢复血容量^[32], 在 3 h 内以 $30 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 速度输注晶体液, 同步动态监测生命体征、尿量、心功能、乳酸水平等调整补液速度。在 1 h 内尽早经验性使用广谱抗菌药物治疗, 动态监测 PCT 水平, PCT 水平越高说明患者病情越重^[33]。其他治疗还包括使用血管活性药物、维持呼吸功能稳定、纠正凝血功能紊乱、使用糖皮质激素、保护器官功能稳定等综合支持治疗。当经过液体复苏及使用血管活性药物后循环仍不能改善, 指南推荐使用正性肌力药物, 研究显示多巴酚丁胺不能改善患者预后, 但可以在一定程度上改善患者心功能, 由于其廉价且容易获得所以目前仍然是脓毒症正性肌力首选药物, 属于弱推荐低质量证据^[4]。磷酸二酯酶抑制剂可以用于对儿茶酚胺治疗不敏感的慢性心衰患者, 由于该药在脓毒症患者中使用的研究有限, 且研究结果不一致, 因此国际指南没有给出具体建议^[2]。

左西孟旦是一种新型钙离子增敏剂, 可以增强心肌收缩力, 改善心功能, 目前广泛应用于心衰患者的治疗。国内外对左西孟旦在脓毒症中的应用已经

进行了深入研究,但对脓毒症患者预后及循环功能的影响结论不一。本研究显示,试验组与对照组病死率比较差异无统计学意义;试验组 ICU 住院时间较对照组缩短,CI 增加,血乳酸水平降低。

本次 Meta 分析显示,试验组病死率较对照组降低,但差异无统计学意义;且试验组 ICU 住院时间较对照组明显缩短。Zangrillo 等^[9]针对左西孟旦对脓毒性休克患者病死率的影响进行 Meta 分析,结果显示,左西孟旦可以降低患者病死率,但纳入的文献有 7 篇。Bhattacharjee 等^[10]纳入 7 篇关于左西孟旦与多巴酚丁胺对脓毒性休克患者病死率影响的文献进行 Meta 分析,结果显示,左西孟旦不能降低患者病死率。本次 Meta 分析显示,左西孟旦不能降低脓毒症病死率。本次 Meta 分析共纳入 18 篇文献,因此样本量相对较大,结果相对更可靠。脓毒症是一类急危重症,目前尚无特效治疗药物,需要进行综合支持疗法,关键在于早发现、早诊断、早干预、早治疗,并结合每例患者的特点制定出个体化治疗方案,只有每个环节都做好,才能改善患者预后,降低病死率。本次 Meta 分析显示,左西孟旦可以降低患者 ICU 住院时间,这样在一定程度上可以减少患者医疗费用,减轻患者负担。虽然本次 Meta 分析纳入 18 篇文献,但每篇文献研究对象均偏少,还需要更大规模 RCT 进一步研究。

本次 Meta 分析显示,左西孟旦可以增加脓毒症患者 CI。左西孟旦可选择性与心肌肌钙蛋白 C (cTnC) 结合,增加 cTnI 和 cTnT 的稳定性,使 cTnC 对钙离子更加敏感,即使心肌处于较低钙离子浓度仍然可以收缩。因此,左西孟旦可以增加 CI,且不增加心肌耗氧,不影响心肌舒张功能^[34]。左西孟旦还可激活血管平滑肌 K⁺ 通道,改善冠脉供血,同时也可以扩张肺血管,降低肺动脉压,减轻肺水肿^[35]。

本次 Meta 分析显示,左西孟旦可以降低血乳酸水平。高乳酸血症与脓毒症预后呈负相关^[36],乳酸可对患者造成不利影响,除造成酸中毒使机体出现严重内环境紊乱外,还可以抑制脓毒症免疫功能,使感染不易控制。左西孟旦通过改善组织微循环缺血缺氧状态,减轻线粒体功能障碍,使乳酸水平降低,组织器官微循环灌注得以改善^[37]。此外左西孟旦还具有抗炎、抗自由基、抗凋亡、减轻缺血/再灌注 (I/R) 损伤等作用^[38-39]。

虽然本次 Meta 分析显示,左西孟旦不能降低患者病死率,但左西孟旦可以改善患者循环功能,缩短 ICU 住院时间,降低住院费用,因此,左西孟旦在脓

毒性休克患者的救治中有一定临床价值,但这还需要更大样本、高质量的 RCT 进一步证明。

3.2 研究的局限性: ① 样本量:虽然已经纳入目前所有相关研究文献,但样本量仍偏小,除 Gordon 等^[11]和 Wang 等^[18]病例数超过 200 例外,其他文献均 < 65 例。② 研究方法:试验组治疗方法不一致。部分研究的左西孟旦有负荷量,而其余研究则没有负荷量限制;同时对照组治疗措施也不相同,部分研究使用安慰剂,部分研究使用多巴酚丁胺或者米力农,可能会造成文献的异质性。③ 文献质量:部分文献质量较低,如 Alhashemi 等^[14]、刁井地等^[22] Jadad 评分只有 3 分。由于局限性的存在可能对分析结果造成影响。

4 结论

左西孟旦不能降低病死率,但能缩短 ICU 住院时间,增加 CI 改善循环功能,同时可以降低血乳酸水平改善微循环灌注。由于所纳入样本量较少等局限性,需要开展更大规模的高质量 RCT 来进一步研究。

参考文献

- [1] 刘大为. Sepsis-3 还告诉我们什么? [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (2): 97-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.001.
Liu DW. What does Sepsis-3 mean beyond definition? [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (2): 97-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.001.
- [2] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. Crit Care Med, 2017, 45 (3): 486-552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255.
- [3] Annane D. The role of ACTH and corticosteroids for sepsis and septic shock: an update [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2016, 7: 70. DOI: 10.3389/fendo.2016.00070.
- [4] 谢剑锋, 邱海波. 拯救脓毒症运动: 脓毒症与感染性休克治疗国际指南 (2016) 的进展与评论 [J/CD]. 中华重症医学电子杂志, 2017, 3 (1): 18-25. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2017.01.006.
Xie JF, Qiu HB. Surviving sepsis campaign: international guideline for management of sepsis and septic shock (2016): progress and comments [J/CD]. Chin J Crit Care Intensive Care Med, 2017, 3 (1): 18-25. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2017.01.006.
- [5] Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, et al. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery [J]. N Engl J Med, 2017, 376 (21): 2021-2031. DOI: 10.1056/NEJMoa1616325.
- [6] 徐彩霞, 李莉, 严静. 左西孟旦治疗脓毒性休克的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (6): 669-672. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.06.027.
Xu CX, Li L, Yan J. Research progress of levosimendan for treatment of septic shock [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2017, 24 (6): 669-672. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.06.027.
- [7] Morelli A, Donati A, Ertmer C, et al. Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study [J]. Crit Care, 2010, 14 (6): R232. DOI: 10.1186/cc9387.
- [8] Meng JB, Hu MH, Lai ZZ, et al. Levosimendan versus dobutamine in myocardial injury patients with septic shock: a randomized controlled trial [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 1486-1496.
- [9] 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. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.05.017.
- [10] Bhattacharjee S, Soni KD, Maitra S, et al. Levosimendan does not provide mortality benefit over dobutamine in adult patients with septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Clin Anesth, 2017, 39: 67-72. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.03.011.

- [11] Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (17): 1638–1648. DOI: 10.1056/NEJMoa1609409.
- [12] Memiş D, Inal MT, Sut N. The effects of levosimendan vs dobutamine added to dopamine on liver functions assessed with noninvasive liver function monitoring in patients with septic shock [J]. *J Crit Care*, 2012, 27 (3): 318.e1–6. DOI: 10.1016/j.jcrc.2011.06.008.
- [13] Vaitis J, Michalopoulou H, Thomopoulos C, et al. Use of levosimendan in myocardial dysfunction due to sepsis [J]. *Crit Care*, 2009, 13 (Suppl 1): 165. DOI: 10.1186/cc7329.
- [14] Alhashemi JA, Alotaibi QA, Abdullah GM, et al. Levosimendan vs dobutamine in septic shock [J]. *J Crit Care*, 2009, 24 (3): e14–15. DOI: 10.1016/j.jcrc.2009.06.006.
- [15] Morelli A, Donati A, Ertemer C, et al. Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study [J]. *Crit Care*, 2010, 14 (6): R232. DOI: 10.1186/cc9387.
- [16] Torraco A, Carozzo R, Piemonte F, et al. Effects of levosimendan on mitochondrial function in patients with septic shock: a randomized trial [J]. *Biochimie*, 2014, 102: 166–173. DOI: 10.1016/j.biochi.2014.03.006.
- [17] Morelli A, De Castro S, Teboul JL, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression [J]. *Intensive Care Med*, 2005, 31 (5): 638–644. DOI: 10.1007/s00134-005-2619-z.
- [18] Wang X, Li S. Effect of small-dose levosimendan on mortality rates and organ functions in Chinese elderly patients with sepsis [J]. *Clin Interv Aging*, 2017, 12: 917–921. DOI: 10.2147/CIA.S136355.
- [19] 黄永光, 吴冠祺, 袁满涓, 等. 左西孟旦与多巴酚丁胺对脓毒症休克患者心肌抑制影响的对比观察 [J]. *岭南急诊医学杂志*, 2017, 22 (1): 4–6. DOI: 10.3969/j.issn.1671-301X.2017.01.002.
- [19] Huang YG, Wu GQ, Yuan MJ, et al. Comparative observation of effects of levosimendan and dobutamine on myocardial inhibition in patients with septic shock [J]. *Lingnan J Emerg Med*, 2017, 22 (1): 4–6. DOI: 10.3969/j.issn.1671-301X.2017.01.002.
- [20] 彭小静, 朱海东, 喻欣. 小剂量左西孟旦治疗老年脓毒症急性左心衰患者的临床观察 [J]. *实用临床医药杂志*, 2015, 19 (17): 145–146, 153. DOI: 10.7619/jcmp.201517053.
- [20] Peng XJ, Zhu HD, Yu X. The clinical observation of the small dose of zuosimendan in the treatment of acute left heart failure patients with senile sepsis [J]. *J Clin Med Pract*, 2015, 19 (17): 145–146, 153. DOI: 10.7619/jcmp.201517053.
- [21] 黄河, 孙小聪, 麦晓勤, 等. 左西孟旦治疗脓毒症休克并心肌抑制的临床疗效观察 [J]. *四川医学*, 2015, 36 (6): 831–834. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2015.06.020.
- [21] Huang H, Sun XC, Mai XQ, et al. The clinical effects of levosimendan in treatment of septic shock and cardiac depression [J]. *Sichuan Med J*, 2015, 36 (6): 831–834. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2015.06.020.
- [22] 刁井地, 孙昭睿, 马昭君, 等. 左西孟旦在脓毒症休克患者中的应用研究 [J]. *现代诊断与治疗*, 2014, 25 (24): 5588–5589.
- [22] Diao JD, Sun ZR, Ma ZJ, et al. The application of leosimendan in patients with septic shock myocardial inhibition [J]. *Mod Diagn Treat*, 2014, 25 (24): 5588–5589.
- [23] 赵湛元. 左西孟旦对重症脓毒症患者组织氧耗及灌注影响的临床研究 [J]. *中国医药指南*, 2013, 11 (31): 323–324.
- [23] Zhao ZY. The clinical study of the effect of levosimendan on tissue oxygen consumption and perfusion for severe sepsis [J]. *Guide China Med*, 2013, 11 (31): 323–324.
- [24] 闫智杰, 李静, 夏芝辉, 等. 左西孟旦对脓毒症诱导心肌功能障碍患者血流动力学的影响及其机制研究 [J]. *当代医学*, 2016, 22 (27): 3–5. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2016.27.002.
- [24] Yan ZJ, Li J, Xia ZH, et al. Study on the effect of leosimendan on hemodynamics in patients with myocardial dysfunction induced by sepsis [J]. *Contemp Med*, 2016, 22 (27): 3–5. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2016.27.002.
- [25] 孟繁魁, 郭应军, 黄小洵, 等. 左西孟旦对脓毒症休克患者心功能影响的研究 [J]. *中国医药指南*, 2013, 11 (31): 299–299, 301.
- [25] Meng FS, Guo YJ, Huang XX, et al. Levosimendan on cardiac function in patients with septic shock impact studies [J]. *Guide China Med*, 2013, 11 (31): 299–299, 301.
- [26] 方明星, 董士民. 左西孟旦对脓毒性休克患者血流动力学及心功能的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (10): 692–696. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.10.002.
- [26] Fang MX, Dong SM. Effects of levosimendan on hemodynamics and cardiac function in patients with septic shock [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (10): 692–696. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.10.002.
- [27] 孟繁魁, 岑英文, 郭应军, 等. 静脉注射左西孟旦对脓毒症休克患者心肌抑制影响的临床疗效 [J]. *重庆医学*, 2013, 42 (26): 3164–3166. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.26.034.
- [27] Meng FS, Cen YW, Guo YJ, et al. The clinical effect of intravenous injection of levosimendan on myocardial inhibition in patients with septic shock [J]. *Chongqing Med*, 2013, 42 (26): 3164–3166. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.26.034.
- [28] 李维勤. 脓毒症诊疗的新挑战——持续炎症、免疫抑制和分解代谢综合征 [J]. *医学研究生学报*, 2017, 30 (7): 673–677. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.07.001.
- [28] Li WQ. A new challenge to the diagnosis and treatment of sepsis: Persistent inflammation-immunosuppression catabolism syndrome [J]. *J Med Postgra*, 2017, 30 (7): 673–677. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.07.001.
- [29] 汪颖, 王迪芬, 付江泉, 等. SOFA、qSOFA 评分和传统指标对脓毒症预后的判断价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (8): 700–704. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.006.
- [29] Wang Y, Wang DF, Fu JQ, et al. Predictive value of SOFA, qSOFA score and traditional evaluation index on sepsis prognosis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (8): 700–704. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.006.
- [30] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [31] 宋麦芬, 张羽, 郭玉红, 等. Sepsis3.0 对 ICU 脓毒症患者诊断及预后评估的验证 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (1): 6–9. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.003.
- [31] Song MF, Zhang Y, Guo YH, et al. Test of Sepsis 3.0 for diagnosis and prognosis of the septic patients in the intensive care unit [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2017, 24 (1): 6–9. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.003.
- [32] 翁亦齐, 贾莉莉, 王菲, 等. 目标导向液体治疗在肝移植围术期的应用 [J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2016, 4 (3): 183–185. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.03.014.
- [32] Wong YQ, Jia LL, Wang F, et al. The application of goal directed fluid therapy in the perioperative period of liver transplantation [J/CD]. *Prac J Organ Transplant (Electronic Version)*, 2016, 4 (3): 183–185. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.03.014.
- [33] 李翠如, 杨举红, 张瑞萍, 等. PCT 在不同病理进程脓毒症诊断中的临床应用价值 [J]. *实用检验医师杂志*, 2016, 8 (2): 94–96, 99. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.02.009.
- [33] Li CR, Yang JH, Zhang RP, et al. Clinical application value of PCT in patients with sepsis in different pathological processes [J]. *Chin J Clin Pathol*, 2016, 8 (2): 94–96, 99. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.02.009.
- [34] Zhang D, Yao Y, Qian J, et al. Levosimendan improves clinical outcomes of refractory heart failure in elderly chinese patients [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 2439–2445. DOI: 10.12659/MSM.893580.
- [35] 何新华, 李春盛. 脓毒症 / 脓毒症休克与钙离子增敏剂 [J]. *中国医刊*, 2017, 52 (7): 1–4. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2017.07.001.
- [35] He HX, Li CS. Sepsis or septic shock and calcium sensitizer [J]. *Chin J Med*, 2017, 52 (7): 1–4. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2017.07.001.
- [36] 张默, 李敏珠, 鲁俊, 等. 犀角地黄汤治疗老年脓毒症患者的临床研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (4): 359–363. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.04.007.
- [36] Zhang M, Li MZ, Lu J, et al. Clinical research on effect of Xijiaodihuang decoction for treatment of elderly patients with sepsis [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2017, 24 (4): 359–363. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.04.007.
- [37] Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, et al. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (9): 2287–2293. DOI: 10.1097/01.CCM.0000230244.17174.4F.
- [38] Wang Q, Yokoo H, Takashima M, et al. Anti-inflammatory profile of levosimendan in cecal ligation-induced septic mice and in lipopolysaccharide-stimulated macrophages [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (11): e508–520. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001269.
- [39] Hasslacher J, Bijuklic K, Bertocchi C, et al. Levosimendan inhibits release of reactive oxygen species in polymorphonuclear leukocytes in vitro and in patients with acute heart failure and septic shock: a prospective observational study [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (4): R166. DOI: 10.1186/cc10307.