DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20230104.001
网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail//46.1049.R.20230104.1133.001.html

左西孟旦对脓毒症患者死亡率及血流动力学影响的Meta分析

赵明锐,郑 锐,杨远征✉
(海南医学院急诊创伤学院,海南 海口 571199)

[摘要] **目的**:探讨左西孟旦对脓毒症患者28 d死亡率及血流动力学的影响。**方法**:以左西孟旦、脓毒症和脓毒休克等作为检索词,检索英文数据库Embase、PubMed、Web of Science、Cochrane library,中文数据库中国知网(NKI)、万方数据库(Wanfang data)、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)。检索公开发表有关左西孟旦治疗脓毒症患者的临床随机对照实验,主要结局指标为28 d死亡率及30 d死亡率。次要结局指标为左心射血分数、左室做功指数、心脏指数及乳酸。时间从建库至2022年10月。所有数据合并、发表偏倚检测和敏感性分析采用Stata 14.0软件。**结果**:本Meta分析共纳入15项研究,共1 337例患者。结果显示左西孟旦组治疗脓毒症患者的28 d死亡率与对照组28 d死亡率相比无显著性差异[RR=0.91,95%CI(0.78~1.06)],Z=1.24,P=0.22]。但左西孟旦可增加脓毒症患者的左心室射血分数、降低左室做功能指数、提高心脏指数及降低乳酸。**结论**:目前证据不足以支持左西孟旦能够降低脓毒症患者的28 d死亡率。但左西孟旦对于血流动力学指标的显示出积极结果,需要更多的临床试验验证左西孟旦在脓毒症血流动力学的应用。

[关键词] 脓毒症;脓毒性休克;左西孟旦;Meta分析
[中图分类号] R459.7 [文献标识码] A [文章编号] 1007-1237(2023)13-1011-08

Meta - analysis effects of levosimendan on mortality and hemodynamics in patients with sepsis

ZHAO Ming-rui, ZHENG Rui, YANG Yuan-zheng
(*Emergency and Trauma College, Hainan Medical University, Haikou* 571199, *China*)
[*Foundation Project*]: *This study was supported by National Natural Foundation Project of China*(81760341)
[*Author*]:*ZHAO Ming-rui, E-mail: zhmr-aa*@163.*com.*
[*Correspondence to*]:*YANG Yuan-zheng, M.M., Chief Physician, E-mail: hhyangyuanzheng*@163.*com.*
Received: 2022-10-11 *Revised*: 2022-12-19 *JHMU*, 2023;29(13):1011-1018

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective**: To investigate the effect of levosimendan on 28-day mortality in patients with sepsis. **Methods**: The English databases including Embase, PubMed, Web of Science, Cochrane Library and Chinese databasesincluding China National Knowledge Infrastructure (NKI), Wan fang Data, VIP, CBM were searched with levosimendan, sepsis and septic shock is as search terms. The published clinical randomized controlled trials of levosimendan injection were searched and the primary outcome measures of 28-day and 30-day mortality were included. Secondary outcome measures were left ventricular ejection fraction, left ventricular work index, cardiac index, and lactic acid. The literature retrieved is from the establishment of the database to October 2022. Stata 14.0 software was used for all data consolidation, publication bias monitoring and sensitivity analysis. **Results**: A total of 15 studies with 1 337 patients were included in this meta-analysis. The results showed that at the 28-day mortality of patients with sepsis in the levosimendan group was not statistically superior to the 28-day mortality in the control group [RR=0.91, 95% CI(0.78~1.06), Z=1.24, P=0.22]. However, levosimendan can increase left ventricular ejection fraction, decrease left ventricular function index, increase cardiac index and decrease lactic acid in patients with sepsis. **Conclusion**: There is insufficient evidence to support a reduction in 28-day mortality in sepsis patients with levosimendan. However, levosimendan showed positive re-

[基金项目] 国家自然科学基金(81760341)
[作者简介] 赵明锐,E-mail:zhmr-aa@163.com。
[通讯作者] 杨远征,硕士,主任医师,E-mail:hhyangyuanzheng@163.com。
[收稿日期] 2022-10-11 [修回日期] 2022-12-29 网络出版时间:2023-01-04 16:13:25

sults on hemodynamic parameters, and more clinical trials are needed to verify the application of levosimendan in hemodynamic parameters of sepsis.

[KEYWORDS] Sepsis; Septic shock; Levosimendan; Meta-analysis

脓毒症是由感染引起全身免疫应答，同时产生促炎和抗炎反应，凝血和免疫系统及内皮相互作用，从而导致血流动力学受损，最终多器官功能障碍[1]。炎症因子如细胞因子、一氧化氮、补体系统和脂多糖等物质作用于心肌细胞会导致心脏功能受到抑制[2]。1958年脓毒性心肌病首次被描述，至今仍缺乏一致的明确的定义。最常见的定义是由败血症引起的可逆性心肌功能障碍，以左室射血分数（LVFE）＜50％作为诊断标准，主要特点为左心室扩张以及早期可恢复到正常的临床状态[3]。此外还发现Toll样受体、核因子kB的激活、线粒体功能障碍、内皮功能损害障碍、自主神经调节等方面与脓毒性心肌病相关，但具体发病机制仍未完全明确[4]。现有研究将脓毒性心肌病定义为一种脓毒症相关、与心肌缺血无关的心功能障碍急性综合征，但临床仍缺乏脓毒性心肌病的明确诊断标准及严格的循证医学定义[5]。

左西孟旦为一种新型的正性肌力药物，与其他正性肌力药物相比，左西孟旦不是通过增加心肌细胞内的Ca^{2+}浓度，而是增加心肌收缩蛋白对Ca^{2+}的敏感性来发挥强心作用的，因此被称为钙增敏剂[6]。因此左西孟旦不会增加兴奋收缩藕联中心肌细胞内的Ca^{2+}流入量，亦不会因细胞内Ca^{2+}增多流出心肌细胞受阻而影响心肌舒张功能[7]。现临床上左西孟旦多用于传统正性肌力药物治疗效果不佳的急性心力衰竭患者治疗，也应用于心源性休克、肺动脉高压、心脏外科围手术期等疾病的治疗中。在2021年国际脓毒症及脓毒性休克管理指南建议中，脓毒性休克伴心功能不全患者，在容量和动脉压足够的情况下，建议在去甲肾上腺素基础上加用多巴酚丁胺，不建议使用左西孟旦。该建议作为弱建议及低证据质量[8]。与多巴酚丁胺相比，左西孟旦在改善脓毒症及脓毒性休克患者死亡率及心功能指标仍存在争议。本文分析了左西孟旦与多巴酚丁胺或空白对照组的对照研究，综合评估左西孟旦的对28 d死亡率及血流动力学的临床效果，从循证医学的角度为临床治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献的选择

纳入标准：(1)研究对象：①年龄＞18岁，诊断为符合国际或中国脓毒症或脓毒性休克治疗指南的标准；②无左西孟旦应用禁忌症；(2)干预措施实验组为应用左西孟旦；对照组为其他正性肌力药物或其他空白对照；没有输注的剂量方案或时间限制；(3)研究类型：试验类型为随机对照试验；(4)报告28 d死亡率或30 d死亡率数据。

排除标准：(1)重复；(2)动物实验或体外研究；(3)未明确诊断脓毒症或脓毒性休克患者；(4)排除干预措施除左西孟旦以外的正性肌力药物或中成药物联合应用；(5)大会文章及硕博学位论文。

1.2 文献检索策略

文献来源于两名研究人员，分别独立搜索如下数据库：中国知网、万方数据、维普、中国生物医学文献数据库、Embase、PubMed、Web of Science、Cochrane library。检索时限由数据库更新至2022年10月1日。没有语言限制。另外，追溯纳入研究及相关Meta分析的参考文献，以补充获得相关文献。将检索文献导入Noteexpress文献管理软件中，根据文献题目及摘要祛除重复及非随机对照研究。无法判断的文献，进一步阅读文献全文筛选出符合纳入标准的文献。如出现纳入分歧时与第三位研究员协商。

按照主题词和自由词结合的方式搜索上述数据库。中文检索词包括：休克，脓毒性、脓毒症、脓毒血症、脓毒性休克、感染性休克、左西孟旦、随机对照试验、随机对照实验、随机对照研究等。英文检索词包括：Sepsis、Bloodstream Infection、Bloodstream Infections、Infection，Bloodstream、Pyemia、Simendan、Levosimendan、Randaomized controlled trial *etc*.。

1.3 文献质量评价

两名研究人员分别独立按照Cochrane风险偏倚评估工具进行评估纳入文献。评估内容包括是否采用随机分配方法、是否分配方案隐藏、是否采用盲法、是否存在选择性报告研究结果情况以及是否存在其他偏移来源。

1.4 数据提取

从纳入文献中提取所需数据：(1)文献基本信息：文章第一作者、发表时间；(2)研究对象基本信息（年龄、性别、诊断、实验组及对照组的人数）；(3)干预措施（实验组及对照组使用的药物名称、剂量及持续输注时间）；(4)结局指标：主要结局指标（28

d死亡率或30 d死亡率),次要结局指标(左心射血分数、左室做功指数、心脏指数、乳酸)。

1.5 统计学处理

应用StataMP 14软件进行数据统计分析并绘制森林图。对二分类数据选用相对危险度(*RR*)及95%可信区间(*CI*)表示。对于连续性变量采用加权均数差(*WMD*)及95%*CI*表示。采用*Q*检验方法对各研究进行异质性检验。如*Q*检验的$I^2 \leqslant 50\%$,且*Q*检验的$P>0.1$,认为各研究具有同质性,则采用固定效应模型分析;如*Q*检验的$I^2>50\%$,且$P<0.1$,则认为各研究存在异质性,则采用随机效应模型分析[9]。发表偏倚评估使用StataMP 14软件得出Egger's线性回归定量检测评估是否存在发表偏倚,如得出$P<0.05$提示存在发表偏倚,则应用剪补法及单项研究检查进行敏感性分析;如得出$P>0.05$提示无显著发表偏倚,表明研究结果可靠。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索策略共得到345篇文献。其中重复文献172篇,综述及系统评价69篇、动物实验12篇、会议论文及毕业论文7篇,再排除研究内容不符合及实验设计方案不符合的文献73篇,通过其他渠道获得的符合纳入标准文献3篇,最后纳入15篇文献进入Meta分析(表1)。共纳入1 337名患者,其中672名患者输入实验组(左西孟旦组),665名患者属于对照组(其他正性肌力药物或安慰剂)(图1)。根据Cochrane风险偏倚评估工具进行文献评价(图2)。

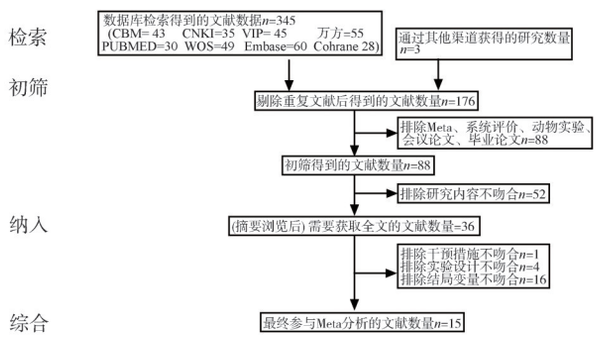


图1 文献纳入流程图

Fig 1 Flow chart in literature inclusion

2.2 Meta分析结果

2.2.1 28 d死亡率分析 有15篇文献报导了左西孟旦与对照组的28 d死亡率,2篇文章报导了30 d

表1 纳入文献特征

Tab 1 Characteristics of included literature

作者	年份	观察组剂量	治疗时间	结局指标观察时间	对照措施	例数 观察组	例数 对照组	观察指标
杨 磊[10]	2021	负荷12 μg/kg,维持0.1 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	24 h	72 h	多巴酚丁胺	41	41	28 d死亡率、LVEF
赖志珍[11]	2016	0.2 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	24 h	24 h	多巴酚丁胺	19	19	28 d死亡率、LVEF、LVSWI、CI、Lac
刘红娟[12]	2021	负荷12 μg/kg,维持0.075pg$\cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	24 h	7 d	多巴酚丁胺	30	30	28 d死亡率、LVEF、Lac
赵金理[13]	2019	负荷12～24 μg/kg,维持0.1 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	24 h	7 d	常规	29	28	28 d死亡率、LVEF、CI
徐彩霞[14]	2018	0.2 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	24 h	24 h	多巴酚丁胺	15	15	28 d死亡率、LVEF、Lac
兰蕴平[15]	2018	负荷12 μg/kg,维持0.2 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	24 h	7 d	多巴酚丁胺	22	22	28 d死亡率、LVEF、CI、Lac
Wang X[16]	2017	0.1～0.2 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	24 h	/	常规	120	120	28 d死亡率
黄永光[17]	2017	负荷6～12 μg/kg,维持0.1 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	24 h	7 d	多巴酚丁胺	31	32	28 d死亡率、LVEF
Gordon[18]	2016	0.05～0.2 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	24 h	/	安慰剂	258	257	28 d死亡率
Meng JB[19]	2016	0.2 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	24 h	24 h	多巴酚丁胺	19	19	28 d死亡率、LVEF、LVSWI、CI、Lac
刁井地[20]	2014	负荷12 μg/kg,维持0.075 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	24 h	72 h	常规	38	38	28 d死亡率、CI、Lac
Morelli[21]	2005	0.2 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	24 h	/	多巴酚丁胺	15	13	30 d死亡率、LVEF、LVSWI、CI
Torraco[22]	2014	0.2 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	24 h	/	常规	13	13	28 d死亡率
Vaitsis[23]	2009	0.1 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	24 h		多巴酚丁胺	23	19	30 d死亡率
方明星[24]	2014	0.2 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	24 h	48 h	多巴酚丁胺	18	18	28 d死亡率、LVEF、LVSWI、CI、Lac

注:LVEF:左室射血分数;LVSWI:左室做功指数;CI:心脏指数;Lac:乳酸。

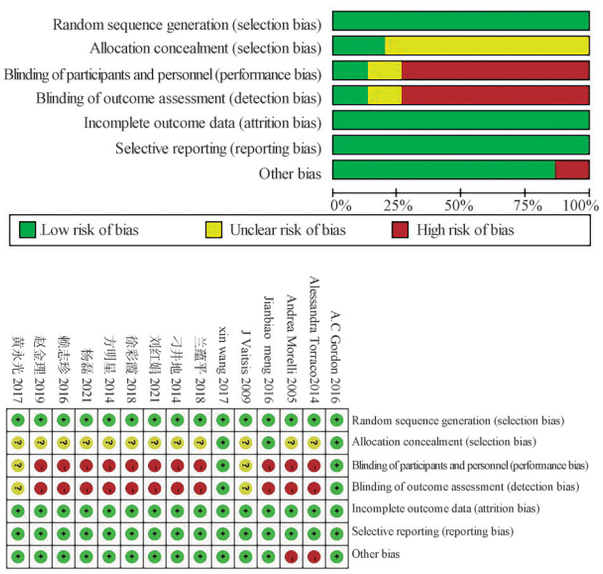


图2　纳入文献质量评价

Fig 2　Quality assessment of the included literature

死亡率。结果显示，左西孟旦组治疗脓毒症患者的28 d死亡率与对照组28 d死亡率在统计学上提示相比无明显优势。[*RR*=0.91，95%*CI*(0.78-1.06)，*Z*=1.24，*P*=0.22]（图3、4）。

2.2.2　LVEF分析　有10篇文献报导了左西孟旦与对照组的LVEF。结果显示，左西孟旦组治疗脓毒症患者的LVEF数与对照组具有统计学差异，干预效果显著。[*WMD*=5.328，95%*CI*(4.19～6.47)，*Z*=9.17，*P*=0.000]（图5）。

2.2.3　左室做功指数(LVSWI)分析　有4篇文献报导了左西孟旦与对照组的LVSWI。结果显示，左西孟旦组治疗脓毒症患者的LVSWI与对照组相比具有统计学差异，干预效果显著。[*WMD*=4.458，95%*CI*（2.98～5.93），*Z*=5.92，*P*=0.000]（图6）。

2.2.4　心脏指数(CI)分析　有7篇文献报导了左西孟旦与对照组的CI。结果显示，左西孟旦组治疗脓毒症患者的CI与对照组相比具有统计学意义。[*WMD*=0.507，95%*CI*(0.33～0.68)，*Z*=5.71，*P*=0.000]（图7）。

2.2.5　乳酸(Lac)分析　有7篇文献报导了左西孟旦与对照组的Lac结果。根据Meta分析结果显示，左西孟旦组治疗脓毒症患者的Lac与对照组相比具有统计学差异。[*WMD*=－0.969，95%*CI*(－1.23～－0.71)，*Z*=7.27，*P*=0.000]（图8）。

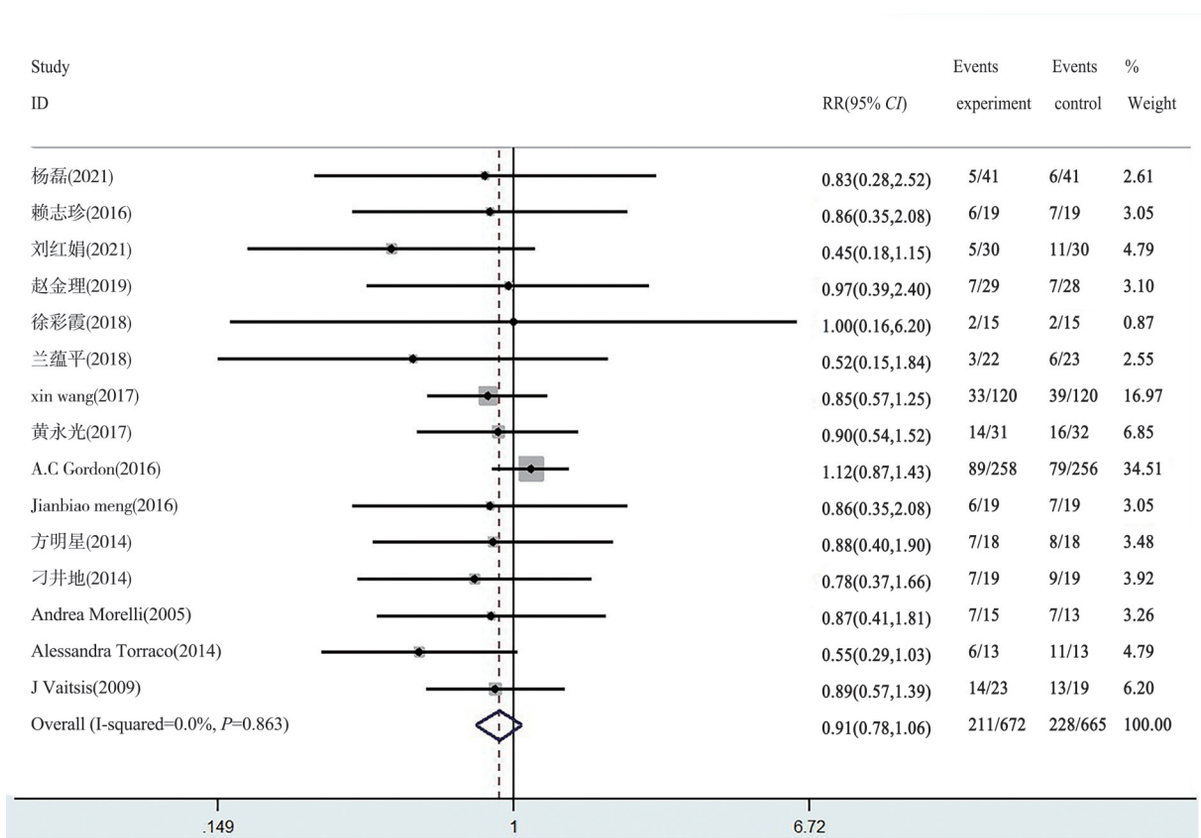


图3　28 d死亡率森林图

Fig 3　Forest map of 28-day mortality

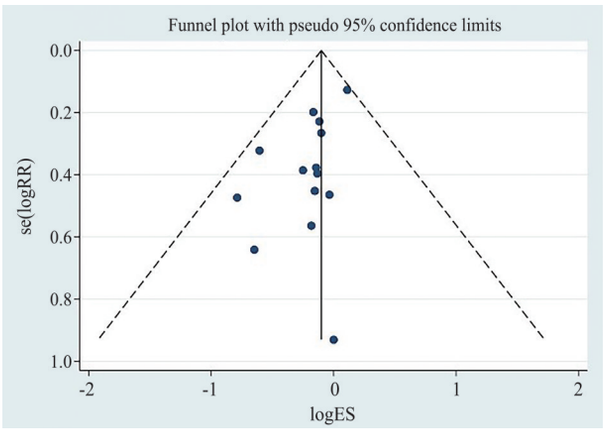


图4　28 d死亡率漏斗图

Fig 4　Funnel plot of 28-day mortality

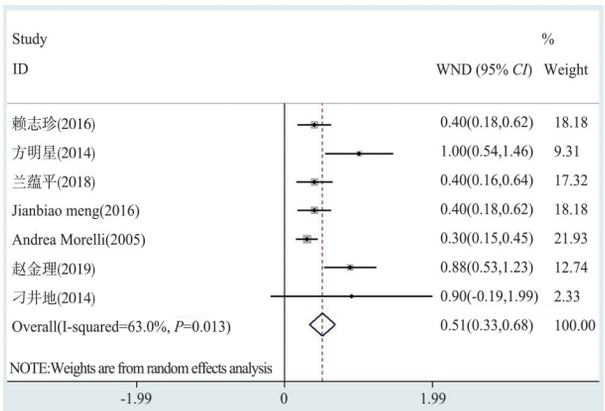


图7　心脏指数(CI)森林图

Fig 7　Forest map of cardiac index (CI)

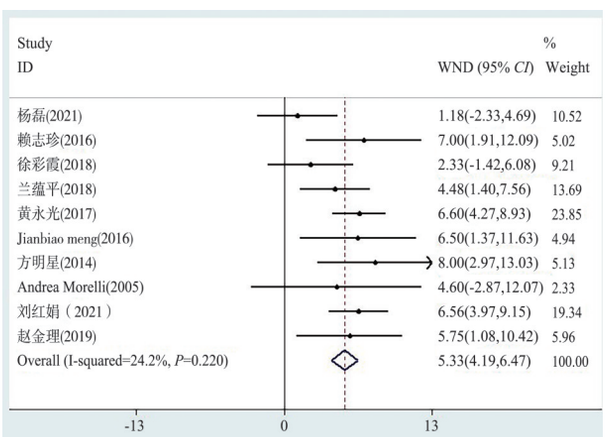


图5　左室射血分数(LVEF)森林图

Fig 5　Forest map of left ventricular ejection fraction (LVEF)

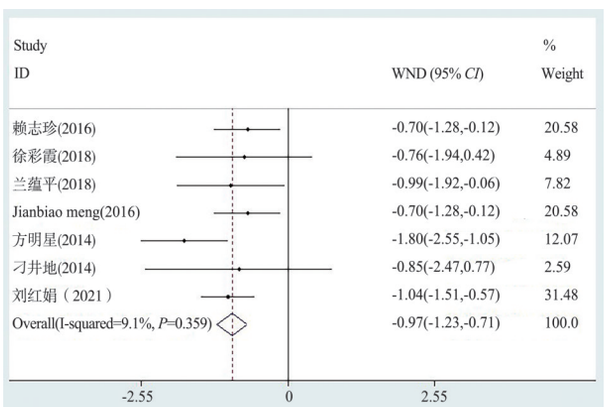


图8　乳酸(Lac)森林图

Fig 8　Forest map of lactic acid (Lac)

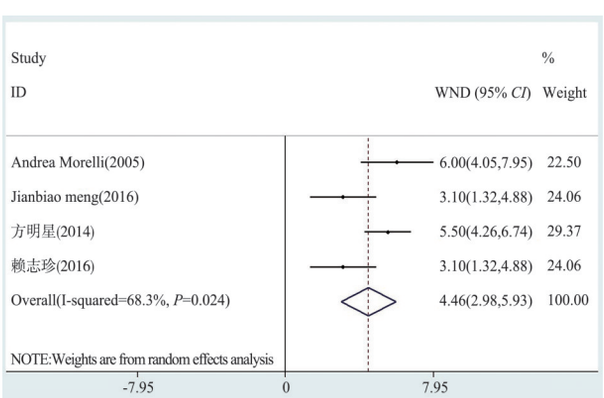


图6　左室做功指数(LVSWI)森林图

Fig 6　Forest map of left ventricular work index (LVSWI)

2.3　发表偏倚评价

2.3.1　死亡率发表偏倚　评估左西孟旦对脓毒症患者的28 d死亡率影响所纳入的15篇文章结果发表的偏倚，漏斗图散点分布大致对称，使用Egger's检验定量评估发表偏倚，得出$P=0.015$，结果显示存在发表偏倚。进一步使用剪补法进一步检验发表偏倚，使用剪补法校正后结果无添加虚拟剪补文献，无新增虚拟剪补数据；同时使用单项研究影响评估纳入的每篇文献对28 d死亡率结果的影响，结果显示排除任何一篇文章后合并结合和研究间的异质性对总合并效应量影响不大，结果较为可靠，可以被接受(图9、10)。

2.3.2　LVEF发表偏倚　评估次要结局指标LVEF所纳入的10篇文章结果的偏倚，漏斗图散点分布大致对称，使用Egger's检验定量评估发表偏倚，得出$P=0.814$，显示结果稳定(图11)。

2.3.3　CI发表偏倚　评估次要结局指标CI所纳入的7篇文章结果的偏倚，漏斗图散点分布大致对称，使用Egger's检验定量评估发表偏倚，得出$P=0.205$，显示结果稳定(图12)。

2.3.4　Lac发表偏倚　评估次要结局指标Lac所纳

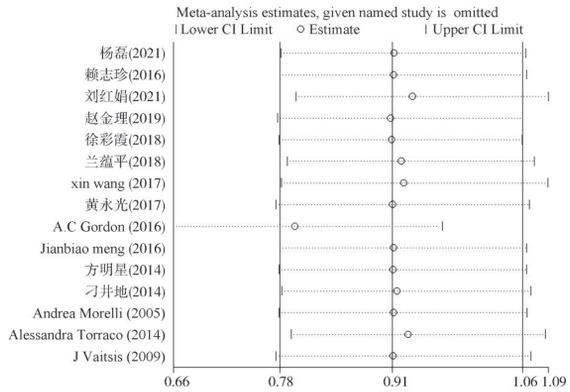


图10 28 d死亡率单项研究影响评估

Fig 10 Impact assessment of a single study on 28-day mortality

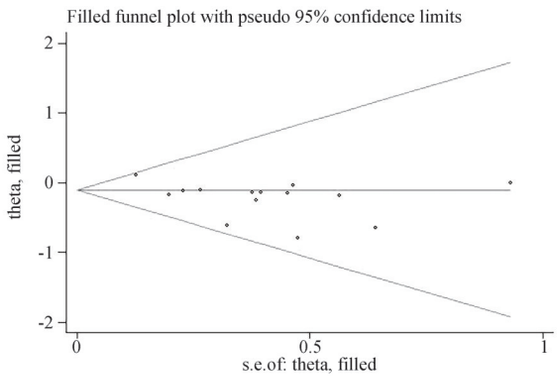
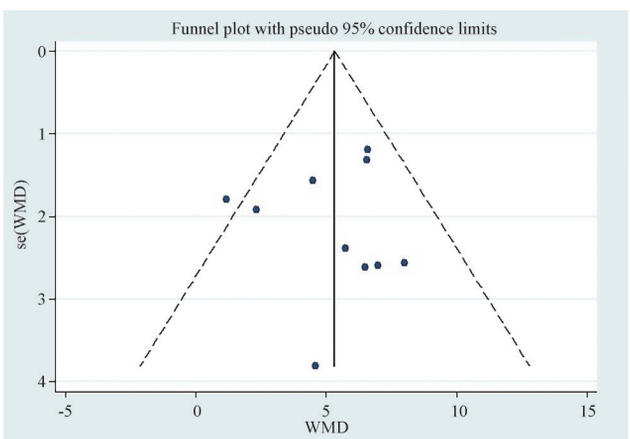


图9 28 d死亡率剪补法校正图

Fig 9 Correction chart of 28-day mortality by shear supplement method

入的7篇文章结果的偏倚,漏斗图散点分布大致对称,使用Egger's检验定量评估发表偏倚,得出P=0.870,显示结果稳定(图13)。



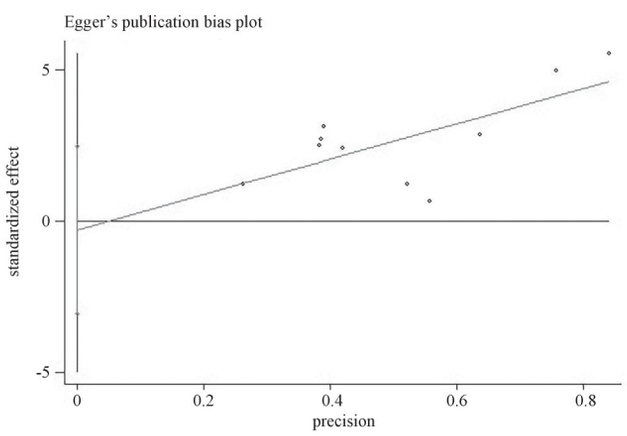
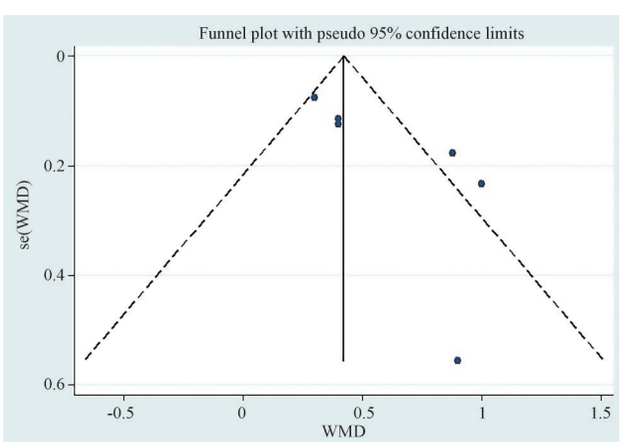


图11 LVEF的Egger′s检验

Fig 11 Egger´s test of LVEF



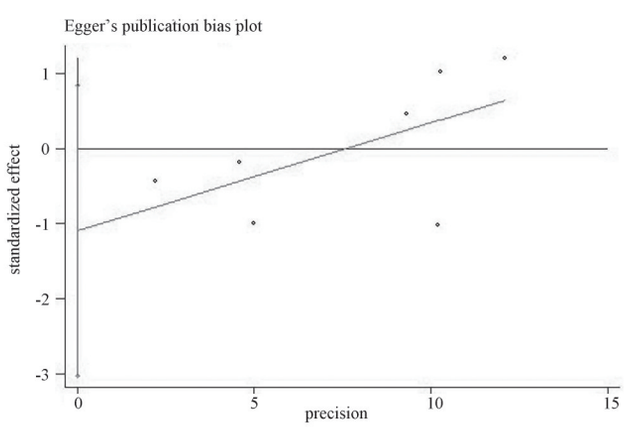


图12 CI的Egger′s检验

Fig 12 Egger´s test of CI

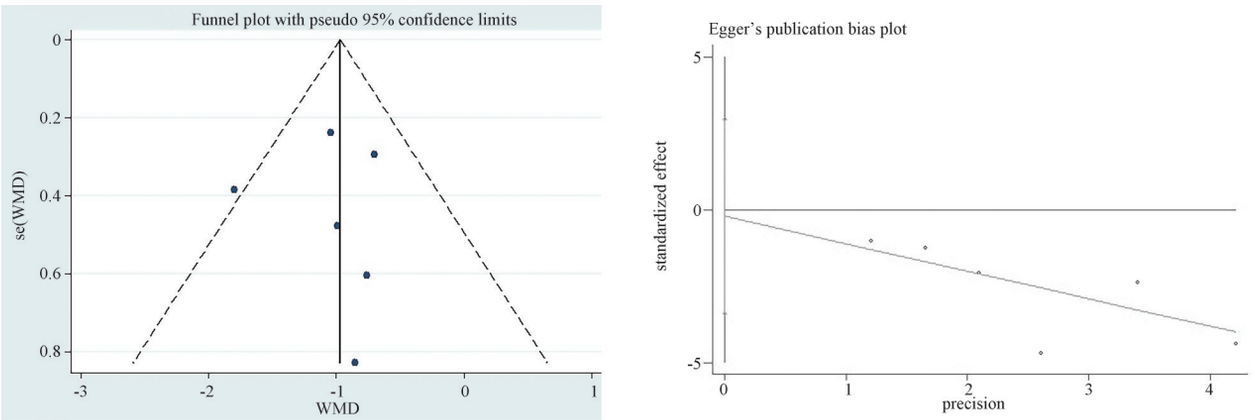


图 13　Lac的Egger′s检验

Fig 13　Egger´s test of Lac

3　讨论

3.1　左西孟旦注射液对死亡率的影响结果

本研究纳入了15篇主要结局指标含有28 d死亡率或30 d死亡率的文献(均为随机对照研究),采用Meta分析的方法,对左西孟旦注射液对死亡率进行了综合定量分析。治疗组(左西孟旦治疗组)与对照组(常规治疗或其他正性肌力药物治疗)相比在28 d死亡率结果无明显差异。左西孟旦对脓毒症患者28 d死亡率与对照组相比无明显差异结论与2019年Feng等[25]及2021年郭清清等[26]发表的Meta分析,左西孟旦并不能降低脓毒症患者的死亡率,与本研究结论一致。然而,在Zangrillo等[27]的一项Meta分析中显示,与标准的正性肌力药物治疗相比,左西孟旦与脓毒性休克患者的死亡率显著降低相关。杨春波等[28]对脓毒性心肌病患者临床疗效的一项Meta分析研究中发现,显示左西孟旦与多巴酚丁胺相比能降低脓毒性心肌病患者的死亡率。导致结果不同的原因可能是所纳入的文献及研究对象不尽相同,另外使用统计学方法稍有差异,所以仍需更多前瞻性多中心临床研究进一步研究以增加循证医学依据。

3.2　左西孟旦注射液对血流动力学指标的影响结果

在左西孟旦对血流动力学指标影响中,结果显示左西孟旦对脓毒症患者的LVEF、LVSWI、CI、Lac与对照组相比均具有显著统计学差异。也就是说左西孟旦相对比其他正性肌力药物或常规治疗相比,可增加脓毒症患者的LVEF、降低LVSWI、提高CI及降低Lac。2010年Bergh等[29]的关于急性发作的慢性心力衰竭的患者一项随机双盲的临床研究中,将左西孟旦对多巴酚丁胺进行对比研究,结果显示输注左西孟旦组的血流动力学改善优于多巴酚丁胺。在Emil等[30]在关于左西孟旦对终末期稳定心力衰竭的血流动力学的一项前瞻性单中心研究中发现,左西孟旦与研究对象的血流动力学改善相关。上述文献对左西孟旦对心力衰竭患者的血流动力学结果均表现出积极意义。此外,一项由胡爱浩等[31]在2021年发表的左西孟旦联合新活素对脓毒性休克患者左心功能及血流动力学影响的回顾性研究中显示,左西孟旦联合新活素可提高脓毒性休克患者左心功能、改善血流动力学状态。左西孟旦对脓毒症及脓毒性休克的研究较少,在已发表的文献中仍表现出对比其他正性肌力药物的积极优势,与本次研究的结果一致。然而针对进一步及具体的研究结果仍需要更多的临床数据支持。

本次Meta分析的局限性,所纳入文章多数文章的样本量小,其中一项文章所研究患者的比例占Meta文章总人数的三分之一部分。这可能导致最终结果与临床实际情况及实验结果均在偏差;针对主要结局指标,一些研究使用28 d死亡率,一些研究使用30 d死亡率,不同的结局指标数据也可能对研究结果产生偏差;另外对照组使用的药物不尽相同,包括多巴酚丁胺、常规治疗组及肾上腺素,使用的药物种类、药物剂量及药物滴注速度不同,这同样也会引起结果上的偏差;次要结局指标中存在结果数据采集记录时间的差异,实验数据来自入组后的不同时间,如24 h、48 h、72 h,同时次要结局指标可纳入的研究及实验数量均较少,这些均可能导致结果上的偏差。因此,左西孟旦在脓毒症及脓毒性休克患者中的应用疗效,需要更多前瞻性临床多中心试验进一步完善。

综上所述,与多巴酚丁胺或常规治疗手段相比,左西孟旦不能降低脓毒症患者的死亡率,可增加LVEF及CI,降低LVSWI及Lac。但本次Meta分析样本量不足,缺乏高质量文献支持,所得出的

结论需要更多临床数据支持，临床应用中也应谨慎使用。关于左西孟旦在脓毒症及脓毒性心肌病中的应用，未来仍需进一步的探索价值。

作者贡献度说明：

赵明锐：负责选题、收集文章及纳入数据、统计学分析处理以及文章撰稿；杨远征：对选题可行性评估、文章修订、文章质量考评；郑锐：纳入文章质量把控、数据收集、数据及统计学把控。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 Uhle F, Lichtenstern C, Brenner T, et al. Sepsis und Multiorganversagen-Pathophysiologie der Sepsis [Pathophysiology of sepsis][J]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2015,50(2):114-122.

2 Lin H, Wang W, Lee M, et al. Current status of septic cardiomyopathy: Basic science and clinical progress[J]. Front Pharmacol, 2020,11:210.

3 Mcdono μgh KH. Sepsis-induced myocardial dysfunction and myocardial protection from ischemia/reperfusion injury[J]. Front Biosci, 2006,11(1):23-32.

4 Ravikumar N, Sayed MA, Poonsuph CJ, et al. Septic cardiomyopathy: From basics to management choices [J]. Curr Prob Cardiol, 2021,46(4):100767.

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 Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, et al. Levosimendan, a novel Ca^{2+} sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K^{+} channel in rat arterial myocytes[J]. Eur J Pharmacol, 1997,333(2-3):249-259.

7 梅姜，曾勇. 左西孟旦在重症患者中应用效果的研究进展[J]. 实用心脑肺血管病杂志，2019,27(10):10-14.

8 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.

9 何寒青，陈坤. Meta分析中的异质性检验方法[J]. 中国卫生统计，2006(6):486-487.

10 杨磊，易斌. 左西孟旦对脓毒症患者心肌损伤的影响[J]. 中国基层医药，2021,28(4):533-537.

11 赖志珍，孟建标，胡马洪，等. 左西孟旦对脓毒性休克患者血流动力学及心肌损伤标志物的影响[J]. 中华危重症医学杂志(电子版)，2016,9(3):163-168.

12 刘红娟，耿静，何志红. 左西孟旦对脓毒症心肌抑制患者左心室收缩功能、血流动力学及心肌损伤标志物水平的影响[J]. 疑难病杂志，2021,20(4):348-352.

13 赵金理，陆煜. 左西孟旦联合常规方案治疗脓毒症休克患者效果及其对心功能指标及感染指标的影响[J]. 海峡药学，2019,31(11):195-196.

14 徐彩霞，李莉，龚仕金，等. 左西孟旦对老年感染性休克合并收缩功能不全患者心功能及预后的影响[J]. 中华内科杂志，2018,57(6):423-428.

15 兰蕴平，于佳，刘蓉安，等. 左西孟旦在脓毒症诱导急性心力衰竭患者中的应用研究[J]. 实用药物与临床，2018,21(12):1369-1372.

16 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.

17 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.

18 Gordon AC, Perkins GD. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis[J]. N Eng J Med, 2016,375(17):1638-1648.

19 Meng JB. Levosimendan versus dobutamine in myocardial injury patients with septic shock: A randomized controlled trial[J]. Med Sci Monit, 2016,22:1486-1496.

20 刁井地，孙昭睿，马昭君，等. 左西孟旦在脓毒症休克心肌抑制患者中的应用研究[J]. 现代诊断与治疗，2014,25(24):5588-5589.

21 Morelli A, De Castro S, Teboul JL. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression[J]. Intensive Care Med, 2005,31(5):638-644.

22 Torraco A, Carrozzo 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.

23 Vaitsis J, Michalopoulou H, Thomopoulos C, et al. Use of levosimendan in myocardial dysfunction due to sepsis[J]. Critic Care, 2009,13(1):1.

24 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.

25 Feng F, Chen Y, Li M, et al. Levosimendan does not reduce the mortality of critically ill adult patients with sepsis and septic shock: A meta-analysis[J]. Chin Med J, 2019,132(10):1212-1217.

26 郭清清，林建东，文剑波，等. 左西孟旦和多巴酚丁胺治疗脓毒症/脓毒性休克疗效与安全性的系统评价[J]. 福建医科大学学报，2021,55(1):19-25.

（下接第1026页）