

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.01.013

沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病合并心力衰竭临床评价*

张丽娟¹, 靳志涛¹, 张 铮¹, 高国杰¹, 丁力平¹, 张丽娜¹, 郑程荣¹, 郑新民²

(1. 中国人民解放军火箭军特色医学中心心内科, 北京 100088; 2. 北京大学第一医院心内科, 北京 100034)

摘要:目的 探讨沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)合并心力衰竭(简称心衰)的疗效及安全性。方法 选取中国人民解放军火箭军特色医学中心2018年1月至2019年12月收治的冠心病合并心力衰竭患者90例,应用随机数字表法分为对照组和观察组,各45例。两组患者均予酒石酸美托洛尔片治疗,观察组患者加用沙库巴曲缬沙坦片,均持续治疗3个月。结果 观察组治疗总有效率为93.33%,显著高于对照组的75.56%($P < 0.05$);观察组左室舒张末期内径和左室收缩末期内径均明显低于对照组($P < 0.05$),左室射血分数明显高于对照组($P < 0.05$);观察组血清N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、可溶性致癌抑制因子2(sST2)、血管紧张素II(Ang II)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及白细胞介素33(IL-33)水平均低于对照组($P < 0.05$);观察组和对照组不良反应发生率比较(15.56%比8.89%),差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔治疗冠心病合并心力衰竭疗效显著,能有效延缓心肌重塑,降低NT-proBNP, sST2, Ang II水平,缓解炎症反应,且安全性良好。

关键词:沙库巴曲缬沙坦;美托洛尔;冠状动脉粥样硬化性心脏病;慢性心力衰竭;血清N末端脑钠肽前体;可溶性致癌抑制因子2;血清超敏C反应蛋白

中图分类号:R969.4;R972 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2021)01-0048-04

Clinical Evaluation of Sacubitril Valsartan Combined with Metoprolol in the Treatment of Coronary Heart Disease Complicated with Heart Failure

ZHANG Lijuan¹, JIN Zhitao¹, ZHANG Zheng¹, GAO Guojie¹, DING Liping¹, ZHANG Lina¹, ZHENG Chengrong¹, ZHENG Xinmin²

(1. Department of Cardiology, Characteristic Medical Center of Chinese People's Liberation Army Rocket Force, Beijing, China 100088; 2. Department of Cardiology, Peking University First Hospital, Beijing, China 100034)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of sacubitril valsartan combined with metoprolol in the treatment of coronary heart disease(CHD) complicated with heart failure. **Methods** Totally 90 patients with CHD complicated with heart failure admitted to Characteristic Medical Center of Chinese People's Liberation Army Rocket Force from January 2018 to December 2019 were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, 45 cases in each group. The patients in the two groups were treated with Metoprolol Tartrate Tablets, on this basis, the patients in the observation group

*基金项目:北京市科技计划项目[7202197]。

第一作者:张丽娟,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为冠状动脉粥样硬化性心脏病及高血压发病分子机制,(电子信箱)zfqgm@163.com。

~~~~~

Week Randomized Withdrawal Study[J]. Journal of Clinical Psychiatry, 2017, 78(3):324-331.

[8] 戴云飞,肖泽萍. 中国精神障碍分类与诊断标准第3版与国际疾病分类第10版的比较[J]. 临床精神医学杂志, 2013, 23(6):426-427.

[9] 周绪兵. 碳酸锂联合喹硫平治疗双相情感障碍的临床疗效[J]. 中国处方药, 2018, 16(7):101-102.

[10] FOUNTOULAKIS KN, YATHAM L, GRUNZE H, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology(CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults(CINP-BD-2017), Part 2: Review, Grading of the Evidence, and a Precise Algorithm[J]. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2017, 20(2):121-179.

[11] 段海水,吕 贝,黄 超. 碳酸锂联合喹硫平治疗双相情感障碍的临床研究[J]. 安徽医药, 2018, 22(4):746-749.

[12] 王颖怡,陆燕华,耿瑞杰,等. 碳酸锂对双相障碍患者氧化应激水平的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(5):494-499.

[13] 杨 健,宋义波,于家成,等. 阿立哌唑联合丙戊酸钠缓释片治疗双相障碍躁狂发作40例[J]. 中国药业, 2012, 21(15):87-88.

[14] 宋振华,粟幼嵩,王 勇,等. 碳酸锂单用与合并阿立哌唑治疗双相障碍I型躁狂发作患者的随机对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2014, 24(4):247-249.

[15] BERARDIS DD, OLIVIERI L, NAPPI F, et al. Vortioxetine and Aripiprazole Combination in Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: A Case Report[J]. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2017, 37(6):732-734.

[16] 苏丽娟. 阿立哌唑联合改良无抽搐电休克疗法对双相障碍抑郁发作患者MMSE评分及生活质量的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(5):662-664.

(收稿日期:2019-11-18;修回日期:2020-09-10)

were treated with Sacubitril Valsartan Sodium Tablets. Both groups were continuously treated for 3 months. **Results** The total effective rate of the observation group was 93.33%, which was significantly higher than 75.56% of the control group ( $P < 0.05$ ). The left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd) and left ventricular end-systolic diameter (LVESd) in the observation group were significantly shorter than those in the control group ( $P < 0.05$ ), while the left ventricular ejection fraction (LVEF) in the observation group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The serum *N*-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), soluble carcinogenic inhibitor 2 (sST2), angiotensin II (Ang II), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-33 (IL-33) in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the observation group and the control group (15.56% vs. 8.89%,  $P > 0.05$ ).

**Conclusion** Sacubitril valsartan combined with metoprolol is effective and safe in the treatment of CHD complicated with heart failure, which can effectively delay myocardial remodeling, reduce the levels of NT-proBNP, sST2, and Ang II, and relieve inflammatory reaction.

**Key words:** sacubitril valsartan; metoprolol; coronary heart disease; chronic heart failure; serum *N*-terminal pro-brain natriuretic peptide, soluble carcinogenic inhibitor 2; high-sensitivity C-reactive protein

心力衰竭(简称心衰)是由各种心脏病引起心室舒缩功能障碍的临床综合征,发病率高,病死率高,冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)是最常见的诱因<sup>[1]</sup>。临床治疗心衰常采用强心剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、 $\beta$ 受体阻断剂等药物,尽管治疗方案不断优化,但远期疗效不佳,患者再住院率高、生活质量低。神经内分泌异常激活、炎性损伤、氧化应激等所致心肌重塑是心衰发生的根本原因,可加重心功能恶化<sup>[2-3]</sup>。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)与交感神经系统(SNS)的异常兴奋是心肌重构发生、发展过程中的主要病理生理机制。目前,多靶点干预、多系统调节成为临床治疗的新思路。沙库巴曲缬沙坦是一种新型的血管紧张素-脑啡肽酶抑制剂(ARNI),能发挥抑制脑啡肽酶和阻断血管紧张素II受体的双重作用,可有效改善心衰症状<sup>[4-5]</sup>。与ACEI类药物相比,沙库巴曲缬沙坦可降低心脏病患者心衰再住院及全因死亡发生率<sup>[6]</sup>,且安全性及耐受性更佳。本研究中拟设计随机对照试验,观察沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔治疗冠心病合并心衰的疗效及安全性。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合冠心病合并心衰诊断标准<sup>[7]</sup>;心功能分级为II~IV级,且左心室射血分数(LVEF) < 40%。

排除标准:冠心病以外原因导致的心衰;严重肝、肾功能异常;急性心衰;恶性肿瘤;伴严重感染性疾病;严重精神异常;妊娠期或哺乳期;过敏体质。

病例选择与分组:选取中国人民解放军火箭军特色医学中心2018年1月至2019年12月收治的冠心病合并心衰患者90例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各45例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。详见表1。

### 1.2 方法

两组患者均予基础治疗,包括利尿剂、硝酸酯类药物等,以及酒石酸美托洛尔片(阿斯利康制药有限公司,

表1 两组患者一般资料比较( $n = 45$ )

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ( $n = 45$ )

| 组别           | 性别<br>(男/女,例) | 年龄<br>( $\bar{X} \pm s$ ,岁) | 体质量指数<br>( $\bar{X} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> ) | 病程<br>( $\bar{X} \pm s$ ,年) | 心功能分级<br>(II/III/IV级,例) |
|--------------|---------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 观察组          | 24/21         | 68.21 $\pm$ 6.67            | 22.56 $\pm$ 2.02                                | 5.76 $\pm$ 1.55             | 10/26/9                 |
| 对照组          | 25/20         | 67.78 $\pm$ 8.12            | 22.41 $\pm$ 1.84                                | 5.65 $\pm$ 1.76             | 8/27/10                 |
| $t/\chi^2$ 值 | 0.045         | 0.275                       | 0.368                                           | 0.315                       | 0.294                   |
| $P$ 值        | 0.832         | 0.784                       | 0.714                                           | 0.754                       | 0.916                   |

国药准字H32025391,规格为每片25mg)25mg,每日1次。观察组加用沙库巴曲缬沙坦片(Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Private. Ltd., 国药准字J20190001,规格为每片以沙库巴曲缬沙坦计50mg)口服,起始剂量为每次25~50mg,后续可根据病情及患者耐受情况调整用药剂量,不超过每次200mg,每日2次。两组患者均持续治疗3个月。

### 1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采用EPIQ7C型彩色多普勒超声仪(美国Philips公司)检测心肌重塑指标,包括左室舒张末期内径(LVEDd)、左室收缩末期内径(LVESd)、左室射血分数(LVEF)等。采集患者清晨空腹肘静脉血5mL,离心(3000r/min)15min,留取血清,保存待测。采用酶联免疫吸附法测定血清*N*末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、可溶性致癌抑制因子2(sST2)及血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及白细胞介素33(IL-33)水平,采用放射免疫法测定血清血管紧张素II(Ang II)水平,试剂盒均购自武汉华美生物工程有限公司。观察患者不良反应发生情况。

疗效判定:显效,症状明显好转,心功能改善2级以上或恢复至I级;有效,症状有好转,心功能改善至少1级;无效,症状及心功能均基本无改善<sup>[7]</sup>。总有效 = 显效 + 有效。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 $t$ 检验,组内比较用配对 $t$ 检验;

计数资料以率(%)表示,组间比较用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%),  $n = 45$ ]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups[case(%),  $n = 45$ ]

| 组别         | 显效        | 有效        | 无效        | 总有效       |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 观察组        | 27(60.00) | 15(33.33) | 3(6.67)   | 42(93.33) |
| 对照组        | 16(35.56) | 18(40.00) | 11(24.44) | 34(75.56) |
| $\chi^2$ 值 |           |           |           | 5.414     |
| $P$ 值      |           |           |           | 0.020     |

表3 两组患者治疗前后心肌重塑指标比较( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 45$ )

Tab. 3 Comparison of myocardial remodeling indexes between the two groups before and after treatment( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 45$ )

| 组别    | LVEDd(mm)    |                           | LVESd(mm)    |                           | LVEF(%)      |                           |
|-------|--------------|---------------------------|--------------|---------------------------|--------------|---------------------------|
|       | 治疗前          | 治疗后                       | 治疗前          | 治疗后                       | 治疗前          | 治疗后                       |
| 观察组   | 65.21 ± 6.45 | 52.12 ± 5.87 <sup>a</sup> | 55.68 ± 6.47 | 43.23 ± 6.12 <sup>a</sup> | 37.25 ± 6.44 | 54.25 ± 6.54 <sup>a</sup> |
| 对照组   | 65.78 ± 6.23 | 57.25 ± 6.74 <sup>a</sup> | 56.12 ± 6.43 | 47.35 ± 6.02 <sup>a</sup> | 37.68 ± 5.94 | 47.21 ± 6.71 <sup>a</sup> |
| $t$ 值 | 0.426        | 10.320                    | 0.324        | 3.219                     | 0.329        | 5.040                     |
| $P$ 值 | 0.671        | 0.000                     | 0.747        | 0.001                     | 0.743        | 0.000                     |

注:与本组治疗前相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。表4和表5同。

Note: Compared with those before treatment, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , as well as Tab. 4 and Tab. 5.

表4 两组患者治疗前后NT-proBNP, sST2及Ang II水平比较( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 45$ )

Tab. 4 Comparison of NT-proBNP, sST2 and Ang II levels between the two groups before and after treatment( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 45$ )

| 组别    | NT-proBNP(pg/mL)  |                                | sST2(U/mol)  |                           | Ang II(ng/L)   |                             |
|-------|-------------------|--------------------------------|--------------|---------------------------|----------------|-----------------------------|
|       | 治疗前               | 治疗后                            | 治疗前          | 治疗后                       | 治疗前            | 治疗后                         |
| 观察组   | 3 912.54 ± 926.74 | 1 986.24 ± 412.11 <sup>a</sup> | 33.41 ± 9.62 | 16.75 ± 5.23 <sup>a</sup> | 132.25 ± 19.37 | 105.14 ± 15.21 <sup>a</sup> |
| 对照组   | 4 015.54 ± 911.75 | 2 396.74 ± 386.94 <sup>a</sup> | 33.89 ± 8.74 | 22.31 ± 6.42 <sup>a</sup> | 131.24 ± 17.45 | 115.14 ± 13.74 <sup>a</sup> |
| $t$ 值 | 0.531             | 4.871                          | 0.248        | 4.504                     | 0.260          | 3.273                       |
| $P$ 值 | 0.596             | 0.000                          | 0.805        | 0.000                     | 0.796          | 0.002                       |

表5 两组患者治疗前后血清hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-33水平比较( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 45$ )

Tab. 5 Comparison of hs-CRP, TNF- $\alpha$  and IL-33 levels between the two groups before and after treatment( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 45$ )

| 组别    | hs-CRP(mg/L) |                          | TNF- $\alpha$ (pg/mL) |                           | IL-33(ng/L)    |                             |
|-------|--------------|--------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------|-----------------------------|
|       | 治疗前          | 治疗后                      | 治疗前                   | 治疗后                       | 治疗前            | 治疗后                         |
| 观察组   | 9.86 ± 2.84  | 4.56 ± 1.23 <sup>a</sup> | 26.32 ± 5.78          | 11.62 ± 3.21 <sup>a</sup> | 244.11 ± 61.47 | 115.64 ± 32.52 <sup>a</sup> |
| 对照组   | 9.92 ± 3.11  | 6.12 ± 1.58 <sup>a</sup> | 25.87 ± 5.64          | 17.45 ± 3.78 <sup>a</sup> | 241.79 ± 58.27 | 132.79 ± 42.57 <sup>a</sup> |
| $t$ 值 | 0.096        | 5.226                    | 0.374                 | 7.886                     | 0.184          | 2.148                       |
| $P$ 值 | 0.924        | 0.000                    | 0.710                 | 0.000                     | 0.855          | 0.035                       |

## 3 讨论

心衰的病理生理学机制复杂,神经内分泌系统的异常激活在其中发挥着重要作用,以RAAS和SNS系统为主<sup>[8]</sup>。RAAS及SNS系统过度兴奋所致心肌重塑是慢

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),  $n = 45$ ]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%),  $n = 45$ ]

| 组别         | 恶心      | 嗜睡      | 发热      | 低血压     | 合计       |
|------------|---------|---------|---------|---------|----------|
| 观察组        | 1(2.22) | 2(4.44) | 2(4.44) | 2(4.44) | 7(15.56) |
| 对照组        | 2(4.44) | 1(2.22) | 1(2.22) | 0(0)    | 4(8.89)  |
| $\chi^2$ 值 |         |         |         |         | 0.932    |
| $P$ 值      |         |         |         |         | 0.334    |

性心衰的根本诱因<sup>[9]</sup>。目前,药物治疗仍是心衰的主要治疗手段。ARNI能发挥抑制脑啡肽酶和阻断Ang II受体的双重作用,可有效延缓病情进展,为心衰的治疗带来了希望。研究表明,ARNI可降低心脏病患者心衰再住院风险及全因死亡率<sup>[10]</sup>。

沙库巴曲缬沙坦为新型ARNI复合制剂,包括沙库巴曲(脑啡肽酶抑制剂)和缬沙坦(血管紧张素抑制剂),能发挥阻断RAAS系统和抑制脑啡肽酶的双重作用。其不仅可通过抑制肽类物质的降解,提高体内利钠肽水平,降低心脏负荷,还可通过阻断血管紧张素I受体,抑制Ang II活性,减少醛固酮释放,促进排水、排钠,发挥血管扩张作用,缓解心衰症状<sup>[11-12]</sup>。酒石酸美托洛尔片为 $\beta$ 受体阻断剂,能通过阻断中枢神经 $\beta$ 受体,抑制神经兴奋性及血管收缩,减少心脏做功及心肌耗氧量,缓解心脏负荷,改善心功能<sup>[13]</sup>。

本研究结果显示,与对照组比较,观察组总有效率明显提高,治疗后的LVEDd, LVESd, LVEF均明显更优。这可能是由于沙库巴曲缬沙坦能发挥阻断RAAS系统和抑制脑啡肽酶的双重作用,具有促进尿钠排泄、扩张血管、抗心肌纤维化的作用,延缓心肌重塑,提高心功能<sup>[14-15]</sup>。此外,联合疗法不会增加不良反应,安全性较高。

神经内分泌细胞因子的兴奋性增高是导致心衰的重要原因<sup>[16]</sup>,而纠正神经激素分泌,对改善预后具有积极意义。NT-proBNP由心室细胞分泌,其表达水平与心衰程度呈正相关,已成为指南推荐的心衰病情程度及预后的评价指标。ST2是IL-1受体家族成员,有2种存在形式,即可溶性sST2与跨膜受体(ST2I)。ST2I能与IL-33结合,发挥心肌保护作用;而sST2的表达增高可抑制ST2I与IL-33结合,诱导心肌重塑,使心衰症状加重。sST2的表达在心室发生机械牵拉时会增高,且其表达与NT-proBNP水平及心衰程度有正相关性<sup>[17]</sup>。sST2受心脏体积、肾功能等因素影响较小,被认为是较NT-proBNP更好的心衰标志物<sup>[18]</sup>。Ang II作为RAAS系统中的关键因子,会随着心衰患者神经内分泌的异常激活而出现异常增高;Ang II的增高又会加重心室重塑,促进心衰进展,故Ang II水平的检测也对心室重塑状态及心功能水平有评价意义<sup>[19]</sup>。本研究结果显示,沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔能有效降低心衰患者NT-proBNP,

sST2, Ang II 的表达水平, 调节神经内分泌, 进一步证实了其疗效。

炎症激活在心肌重塑过程中发挥着重要作用, 炎症因子表达增高, 会加重心功能恶化<sup>[20-21]</sup>。hs-CRP 作为一种急性时相反应蛋白, 参与心肌细胞的炎症反应、坏死、心衰等过程, 其表达水平与心衰患者心功能相关<sup>[22]</sup>。TNF- $\alpha$  作为常见的促炎因子, 可导致血管内皮损伤, 促进心肌重构, 致使心功能降低<sup>[23]</sup>。IL-33 表达会随着心衰的加重而增高, 也是监测心衰的重要指标<sup>[24]</sup>。本研究结果表明, 沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔能降低冠心病合并心衰患者的血清 hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-33 水平, 缓解炎症反应, 从而提高疗效。

综上所述, 沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔治疗冠心病合并心衰疗效显著, 相比单用美托洛尔, 能有效延缓心肌重塑, 提高心功能, 这可能与能更好地降低神经内分泌细胞因子及炎症因子表达有关, 且安全性较好。但本研究样本量较小, 仍需大样本量的临床试验加以验证。

#### 参考文献

- [1] SU A, ALAREF SJ, BEECY AN, et al. Clinical and Socioeconomic Predictors of Heart Failure Readmissions: A Review of Contemporary Literature[J]. Mayo Clinic Proceedings, 2019, 94(7): 1304 - 1320.
- [2] GORSKI PA, CEHOLSKI DK, HAJJAR RJ. Ahered myocardi - al calcium cycling and energetics in heart failure - A rational approach for disease treatment[J]. Cell Metab, 2015, 21(2): 183 - 194.
- [3] 王晶晶, 田晨光, 张金盈, 等. 千层纸素 A 改善大鼠慢性心力衰竭的作用及其分子机制[J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(6): 731 - 738.
- [4] ENGELI S, STINKENS R, HEISE T, et al. Effect of Sacubitril/Valsartan on Exercise - Induced Lipid Metabolism in Patients With Obesity and Hypertension[J]. Hypertension, 2018, 71(1): 70 - 77.
- [5] 杨佳汇, 张静. 沙库巴曲缬沙坦在心力衰竭治疗中的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(3): 409 - 412.
- [6] MCMURRAY JJV, PACKER M, DESAI AS, et al. Angiotensin - neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. N Engl J Med, 2014, 371(11): 993 - 1004.
- [7] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760 - 789.
- [8] MAHAJAN R, VIANGTEERAVAT T, AKBILGIC O. Improved detection of congestive heart failure via probabilistic symbolic pattern recognition and heart rate variability metrics[J]. Int J Med Informat, 2017, 108: 55 - 63.
- [9] 戴榕, 王超, 周军, 等. 硫化氢对慢性心力衰竭大鼠心脏功能和肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统活性的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(2): 276 - 280.
- [10] 司金萍, 陈艳伟, 杨洁, 等. 急性失代偿心力衰竭患者早期应用沙库巴曲缬沙坦的有效性和安全性评估[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(6): 477 - 483.
- [11] 杨静, 裴双义, 朱丹, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合丹参川芎嗪改善慢性心力衰竭患者左心室功能和 NT - proBNP、MMP - 9 水平[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(8): 493 - 498.
- [12] VARDENY O, CLAGGETT B, PACKER M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM - HF trial[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(10): 1228 - 1234.
- [13] 胡威, 易日霞, 李朋, 等. 美托洛尔联合大株红景天注射液治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心力衰竭临床研究[J]. 中国药业, 2018, 27(23): 59 - 61.
- [14] 张辉, 周文平, 刘刚琼, 等. 沙库巴曲缬沙坦与依那普利对缺血性心肌病患者血流介导的血管扩张功能及颈动脉内中膜厚度的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(5): 457 - 459.
- [15] SOLOMON SD, RIZKALA AR, GONG JJ, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the PARAGON - HF trial[J]. JACC Heart Fail, 2017, 5(7): 471 - 482.
- [16] 卢磊, 张培影, 刘晓丹, 等. 黄芪保心汤对扩张型心肌病心衰患者心功能及神经内分泌因子的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(2): 123 - 127.
- [17] JIRAK P, FEJZIC D, PAAR V, et al. Influences of Ivabradine treatment on serum levels of cardiac biomarkers sST2, GDF - 15, suPAR and H - FABP in patients with chronic heart failure[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2017, 39(7): 1189 - 1196.
- [18] 吕海珍, 吕云, 周荣, 等. 血清 HCY、sST2 和 NT - proBNP 联合检测对慢性心力衰竭诊断及心功能评价的价值[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(6): 1002 - 1006.
- [19] 王学惠, 朱秀英, 贵英英, 等. 神经调节蛋白 1 $\beta$  与卡托普利对慢性心衰大鼠心肌纤维化及转化生长因子  $\beta$ 1 的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(8): 1501 - 1506.
- [20] 李尊江, 于潇潇, 王冬梅, 等. 基于网络药理学研究心宝丸治疗慢性心力衰竭的作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(6): 768 - 774.
- [21] 姚丽, 张剑波, 李永星, 等. 重组人 B 型钠尿肽对急性心肌梗死后心力衰竭患者心功能及心率变异性的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26(1): 50 - 53.
- [22] 李志广, 马高峰, 杨君, 等. 心脉隆注射液联合比索洛尔治疗冠心病心力衰竭的疗效及对血流动力学和血清 hsCRP、BNP、VEGF 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(4): 393 - 397.
- [23] 高玲, 杨婷, 王迪, 等. 强心活力方对慢性心力衰竭大鼠 IL - 6、TNF -  $\alpha$  含量及 NF -  $\kappa$ B 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3): 1070 - 1073.
- [24] 罗年桑, 张海峰, 刘品明, 等. 血清可溶性 ST2 联合白细胞介素 - 33 对射血分数保留的心力衰竭辅助诊断价值的初探[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(3): 198 - 203.

(收稿日期: 2020 - 07 - 22)