

【循证研究】

卡维地洛联合螺内酯治疗中国患者慢性心力衰竭的Meta分析

崔小霞^{1,2}, 褚莉茗¹, 林尤直¹, 杨 柳¹, 吴小娟¹, 莫占端^{2*}

1. 海南省司法医院 内科, 海南 海口 570100

2. 海口市人民医院 心血管内科, 海南 海口 570100

摘要: 目的 系统评价卡维地洛联合螺内酯治疗慢性心力衰竭的有效性和安全性。方法 计算机检索PubMed、Cochrane library、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库, 检索年限为2000年1月至2019年12月, 对符合纳入排除标准的随机对照试验(RCT), 进行数据提取和偏倚风险评价, 然后采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果 最终纳入15个RCTs, 共1 594例患者。Meta分析结果显示: 卡维地洛联合螺内酯能显著提高临床有效率($RR=1.25$, $95\%CI=1.18\sim1.32$, $P<0.01$)、降低心率($SMD=-1.58$, $95\%CI=-1.96\sim-1.21$, $P<0.01$)、提高左心室射血分数($SMD=1.22$, $95\%CI=1.04\sim1.44$, $P<0.01$)和脑钠肽水平($SMD=-0.79$, $95\%CI=-0.92\sim-0.65$, $P<0.01$), 未增加药物不良反应发生率($RR=1.36$, $95\%CI=0.90\sim2.06$, $P=0.14$), 按照对照组治疗方案不同进行亚组分析结果与上述一致。结论 卡维地洛联合螺内酯治疗慢性心力衰竭的临床疗效优于常规治疗或卡维地洛, 而安全性相当。

关键词: 卡维地洛; 螺内酯; 慢性心力衰竭; Meta分析

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)09-1876-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.039

Meta-analysis of carvedilol combined with spironolactone for chronic heart failure in Chinese patients

CUI Xiaoxia^{1,2}, CHU Liming¹, LIN Youzhi¹, YANG Liu¹, WU Xiaojuan¹, MO Zhanduan²

1. Department of Internal Medicine, Hainan Provincial Judicial Hospital, Haikou 570100, China

2. Department of Cardiology, Haikou People's Hospital, Haikou 570100, China

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the effectiveness and safety of carvedilol combined with spironolactone in the treatment of chronic heart failure. **Methods** Databases of PubMed, Cochrane library, CNKI, CBM, VIP, and Wanfang Database were searched from January 2000 to December 2019, Data extraction and bias risk assessment were performed on randomized controlled trials that met the inclusion exclusion criteria. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 15 RCTs involving 1 594 patients were entered. Meta-analysis showed that carvedilol combined with spironolactone could significantly improve clinical effectiveness ($RR = 1.25$, $95\%CI = 1.18$ to 1.32 , $P < 0.01$), reduce the heart rate ($SMD = -1.58$, $95\%CI = -1.96$ to -1.21 , $P < 0.01$), increase left ventricular ejection fraction ($SMD = 1.22$, $95\%CI = 1.04$ to 1.44 , $P < 0.01$) and brain natriuretic peptide level ($SMD = -0.79$, $95\%CI = -0.92$ to -0.65 , $P < 0.01$), and did not increase the incidence of ADR ($RR = 1.36$, $95\%CI = 0.90$ to 2.06 , $P = 0.14$). The results of the subgroup analysis according to the treatment plan of the control group were consistent with the above. **Conclusion** Based on the available evidence, the clinical efficacy of carvedilol combined with spironolactone in chronic heart failure is better than that of conventional treatment or carvedilol with, and the security is quite.

Key words: carvedilol; spironolactone; chronic heart failure; Meta-analysis

收稿日期: 2020-02-27

基金项目: 海南省医药卫生科研项目(1901320714A2001)

第一作者: 崔小霞, 女, 本科, 主治医师, 研究方向为内科常见病治疗。E-mail: wangfang668@126.com

*通信作者: 莫占端, 女, 本科, 副主任护师, 研究方向为心内科临床、循证医学。Tel: (0898)66189802 E-mail: jianguanke8802@126.com

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是临床常见病,是各种心血管疾病进展的终末阶段。世界卫生组织调查显示每年因CHF住院的患者达100万,若不能得到根本的改善,未来15年每年新增患者的比例将达到50%^[1-2]。因此,加强CHF治疗是目前亟待解决的问题。 β -受体阻滞剂(美托洛尔、比索洛尔、卡维地洛)和醛固酮受体拮抗剂(螺内酯)均是《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》推荐的CHF常用药^[3]。循证医学研究显示卡维地洛改善CHF患者临床症状和生活质量,预防或逆转心脏重构,减少再住院,降低死亡率等均优于美托洛尔、比索洛尔、阿罗洛尔等,且并未增加药物不良反应(ADR)发生率^[4-5]。

《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》推荐醛固酮受体拮抗剂适用于左心室射血分数(LVEF%) $\leq$ 35%、使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素II受体阻滞剂(ARB)/ β -受体阻滞剂后仍有症状的HCF患者^[3]。陈素琴等^[6]报道HCF患者早期应用贝那普利联合螺内酯的临床疗效优于单用贝那普利和常规治疗,显著改善临床症状和提高生活质量。但是关于卡维地洛联用螺内酯早期给药治疗HCF尚缺乏循证医学证据。为了解卡维地洛联用螺内酯早期治疗HCF是否能为患者来更大的益处,本文对卡维地洛联用螺内酯治疗HCF相关的临床随机对照研究(RCT)进行Meta-分析,旨在为临床用药提供循证医学参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 临床RCT,仅限于中文和英文。

1.1.2 研究对象 符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[3]的慢性HCF诊断标准。

1.1.3 干预措施 所有患者均予以ACEI或ARB、利尿、强心等常规治疗。对照组采用常规治疗或在常规治疗的基础上联用卡维地洛,试验组在对照组的基础上加用螺内酯,疗程 $\geq$ 8周。

1.1.4 主要结局指标 临床疗效、LVEF%、左室舒张末期内径(LVEDD)、心率、脑钠肽(BNP)和ADR发生率。

1.2 文献排除标准

非中英文发表的文献、数据存在明显错误的文献、对照组和试验组干预常规治疗不一致的文献、无有效数据提取的文献、综述、会议征文等。

1.3 文献检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane library、Medline

等外文数据库,检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库,检索时限均为2000年1月至2019年12月(由于2000年以前发表的文献时滞较长、文献质量不高,可纳入的研究少,故本研究检索起始年限为2000年1月),并追溯纳入研究中的参考文献。采用主题词与自由词相结合的方式,英文检索词包括:carvedilol、spironolactone、congestive heart failure、heart failure、randomized controlled trials;中文检索词包括:卡维地洛、螺内酯、安体舒通、慢性心力衰竭、充血性心力衰竭、心力衰竭、随机对照研究。

1.4 有效数据提取和文献质量评价

由两名研究者独立阅读文题和摘要进行文献初筛,排除不相关文献,然后阅读全文,根据纳入及排除标准确定最终纳入的文献。资料提取包括第一作者姓名、文献发表时间、干预措施、结局指标、文献质量评价等。采用改良Jadad量表^[7]评价文献质量,包括随机方法是否恰当(恰当2分、不清楚1分、不恰当0分)、是否分配隐藏(恰当2分、不清楚1分、不恰当0分)、是否实施盲法(实施2分、不清楚1分、未实施0分)、是否描述撤出或退出人数及原因(描述1分、未描述0分)。总分为7分,0~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.3统计软件进行Meta-分析,计数资料(临床疗效、ADR发生率)采用相对危险度(RR)及其95%置信区间(95%CI)表示;计量资料(LVEF%、LVEDD、心率和BNP)采用标准均数差(SMD)及其95%CI表示。各纳入研究结果的异质性采用 χ^2 检验,并用 I^2 衡量异质性大小。当各研究间显示异质性小($I^2 < 50\%$)时,采用固定效应模型进行Meta-分析;如各研究在统计学上显示异质性强($I^2 \geq 50\%$)时,采用随机效应模型进行Meta-分析,并讨论异质性来源,进行敏感性分析。绘制倒漏斗图进行发表偏倚分析。

2 结果

2.1 文献检索结果和纳入研究基本特征

初检相关数据库共检索到相关文献361篇,初步阅读问题和作者信息后剔除重复文献286篇,进一步阅读摘要后剔除非RCTs 15篇、研究对象不符合12篇、卡维地洛超剂量用药5篇、综述及动物研究11篇,阅读全文后剔除无法获取有效数据10篇、数据存在明显错误7篇,最终纳入研究文献15篇

RCTs^[8-22]。15篇文献均为中文,其中8篇^[8-9,11,13-14,16-18]比较了常规治疗对比在常规治疗的基础上联用卡维地洛和螺内酯、7篇文献^[10,12,15,19-22]比较了常规治疗联用卡维地洛对比在常规治疗的基础上联用卡维地洛和螺内酯。共纳入1 594例患者,其中对照组799例,试验组795例。纳入研究的基本特征见表1。

2.2 纳入文献的质量评价

纳入的12个研究^[8,10-12,14-19,21-22]详细报道了随机方法,均为随机数字表法,其余研究均只提及“随

机”;3个研究^[10,15,19]采用对研究者实施单盲,1个研究^[18]实施双盲,其余盲法、分配隐藏和其他偏倚来源均不清楚;2个研究^[10,19]报道有失访或退出病例,其余均未有失访或退出病例,数据完整,且均未选择性报告研究结果。Jadad评分中,4个研究^[10,15,18-19]为4分,8个研究^[8,11-12,14,16-17,21-22]为3分,其余均为1分。

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 临床有效率 纳入12项研究^[8-9,11-14,17-18,20,22],异质性检验 $P=0.08$ 、 $I^2=40\%$,提示各研究间为同质

表1 纳入研究的基本特征
Table 1 Basic information of included studies

纳入研究	组别	n/例	干预措施	疗程	结局指标
刘军利 ^[8]	对照	80	常规治疗	12周	①③④⑤
2011	试验	80	卡维地洛 12.5 mg/次、2次/d+螺内酯 20 mg/d		
吕文学 ^[9]	对照	68	常规治疗	10个月	①③
2009	试验	68	卡维地洛 2.5 mg/次、增至 10 mg/次、2次/d+螺内酯 20 mg/d		
孙旭辉 ^[10]	对照	39	卡维地洛 2.5 mg/次、增至 10 mg、2次/d	2个月	②③④⑤
2019	试验	39	卡维地洛+螺内酯 20 mg/d		
巴娜 ^[11]	对照	43	常规治疗	12周	①②③
2015	试验	43	卡维地洛 2.5 mg/次、增至 10 mg/次、2次/d+螺内酯 20 mg/d		
张守龙 ^[12]	对照	40	卡维地洛 12.5~50 mg/d	8周	①③④
2012	试验	40	卡维地洛+螺内酯 20~40 mg/d		
杨贵仁 ^[13]	对照	60	常规治疗	8周	①③④
2011	试验	60	卡维地洛+螺内酯 20~40 mg/d		
江大建 ^[14]	对照	30	常规治疗	3个月	①②③
2007	试验	30	卡维地洛 12.5~50 mg/d+螺内酯 20~40 mg/d		
甄宇治 ^[15]	对照	45	卡维地洛 2.5 mg/次、增至 25 mg/次、2次/d	12周	①②③⑤
2013	试验	45	卡维地洛+螺内酯 20~40 mg/d		
祝亚文 ^[16]	对照	45	常规治疗	6个月	①③⑤
2014	试验	45	卡维地洛 1.25 mg/次、增至 6.25 mg/次、2次/d+螺内酯 20~40 mg/d		
蔡云刚 ^[17]	对照	29	常规治疗	12周	①②③⑤
2008	试验	31	卡维地洛 2.5mg/次、增至 12.5 mg/次、2次/d+螺内酯 20~40 mg/d		
许继波 ^[18]	对照	86	常规治疗	6个月	①②③⑤
2009	试验	86	卡维地洛 3.125 mg/次、增至 25 mg/次、2次/d+螺内酯 20 mg/d		
谢晓春 ^[19]	对照	51	卡维地洛 6.25~12.5 mg/次、2次/d	6个月	③④⑤
2008	试验	52	卡维地洛+螺内酯 40 mg/d		
赵妍 ^[20]	对照	44	卡维地洛 12.5~50 mg/d	2个月	①②③④
2018	试验	43	卡维地洛+螺内酯 20~40 mg/d		
韩磊 ^[21]	对照	35	卡维地洛 2.5mg/d,逐渐增至 25 mg/d	12周	③
2017	试验	36	卡维地洛+螺内酯 20 mg/d		
高菲 ^[22]	对照	100	卡维地洛 12.5~50 mg/d	6个月	①③④
2016	试验	100	卡维地洛+螺内酯 20~40 mg/d		

①-临床有效率,②-HR,③-LVEF%,④-BNP,⑤-ADR发生率

①-clinical effective rate,②-HR,③-LVEF%,④-BNP,⑤-rate of ADR

性,采用固定效应模型进行分析(图1)。结果显示试验组总有效率优于对照组,差异具有统计学意义($RR=1.25, 95\%CI=1.18\sim1.32, P<0.01$)。亚组分析显示联合用药组总有效率优于常规治疗组($RR=1.17, 95\%CI=1.09\sim1.26, P<0.01$)和常规治疗联用卡维地洛组($RR=3.82, 95\%CI=2.05\sim7.20, P<0.01$)。

2.3.2 心率 纳入6项研究^[10-11, 14-15, 18, 20], 异质性检验 $P=0.003, I^2=73\%$, 提示各研究间存在异质性, 采用随机效应模型进行分析(图2)。结果显示试验组治疗后心率下降值显著大于对照组, 差异具有统计学意义($SMD=-1.58, 95\%CI=-1.96\sim-1.21, P<0.01$)。亚组分析显示联合用药组治疗后心率下降值显著大于常规治疗组($SMD=-1.46, 95\%CI=-2.04\sim-0.88,$

$P<0.01$)和常规治疗联用卡维地洛组($SMD=-1.70, 95\%CI=-2.19\sim-1.21, P<0.01$)。

2.3.3 LVEF% 纳入15项研究^[8-22], 异质性检验 $P<0.0001, I^2=75\%$, 提示各研究间存在异质性, 采用随机效应模型进行分析(图3)。结果显示试验组治疗后LVEF%增加值显著大于对照组, 差异具有统计学意义($SMD=1.22, 95\%CI=1.04\sim1.44, P<0.01$)。亚组分析显示联合用药组治疗后LVEF%增加值显著大于常规治疗组($SMD=1.27, 95\%CI=1.03\sim1.52, P<0.01$)和常规治疗联用卡维地洛组($SMD=1.16, 95\%CI=0.77\sim1.55, P<0.01$)。

2.3.4 BNP 纳入8项研究^[8, 10, 12-13, 17, 19-20, 22], 异质性检验 $P=0.07, I^2=46\%$, 提示各研究间为同质性, 采用

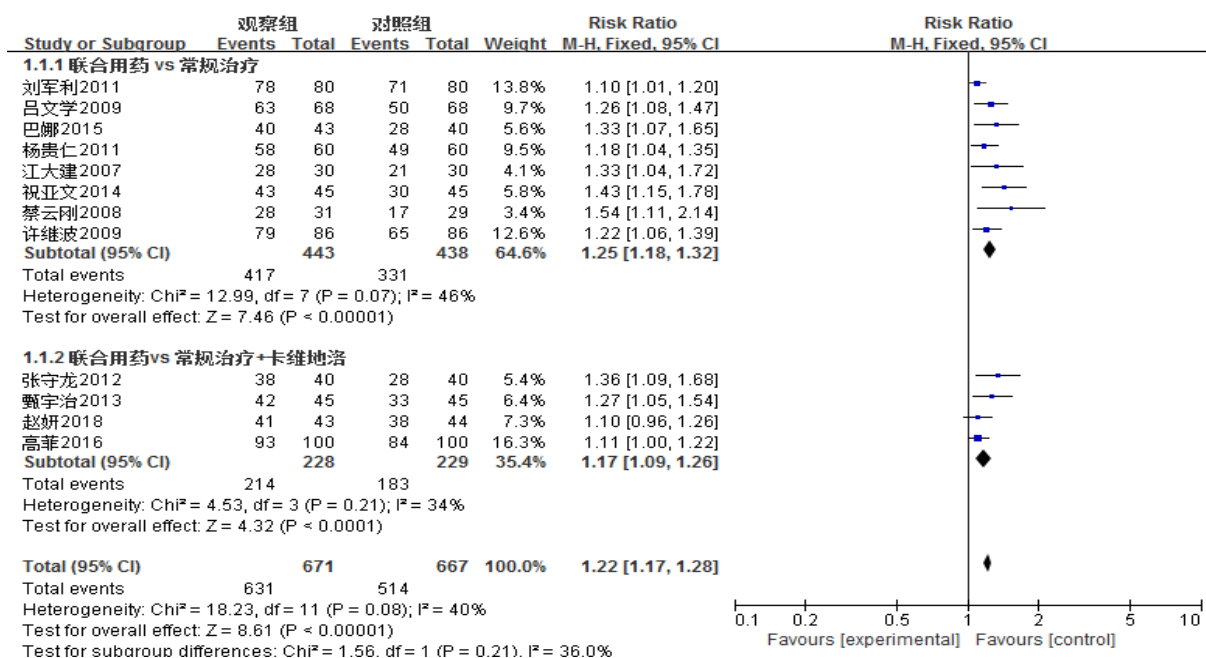


图1 两组临床有效率的Meta-分析森林图

Fig. 1 Forest plot of Meta-analysis in clinical effective rate between two groups

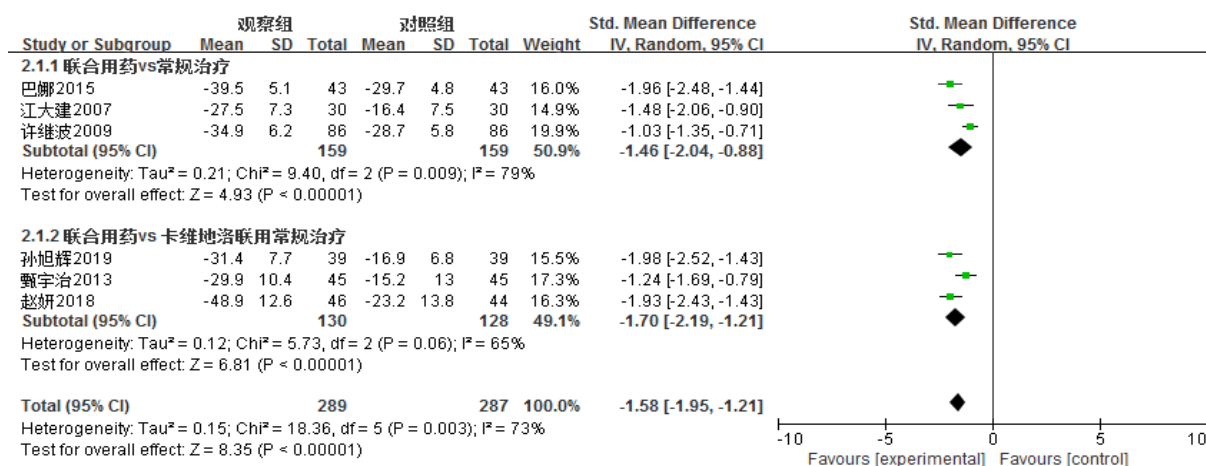


图2 两组心率的Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis in heart rate between two groups

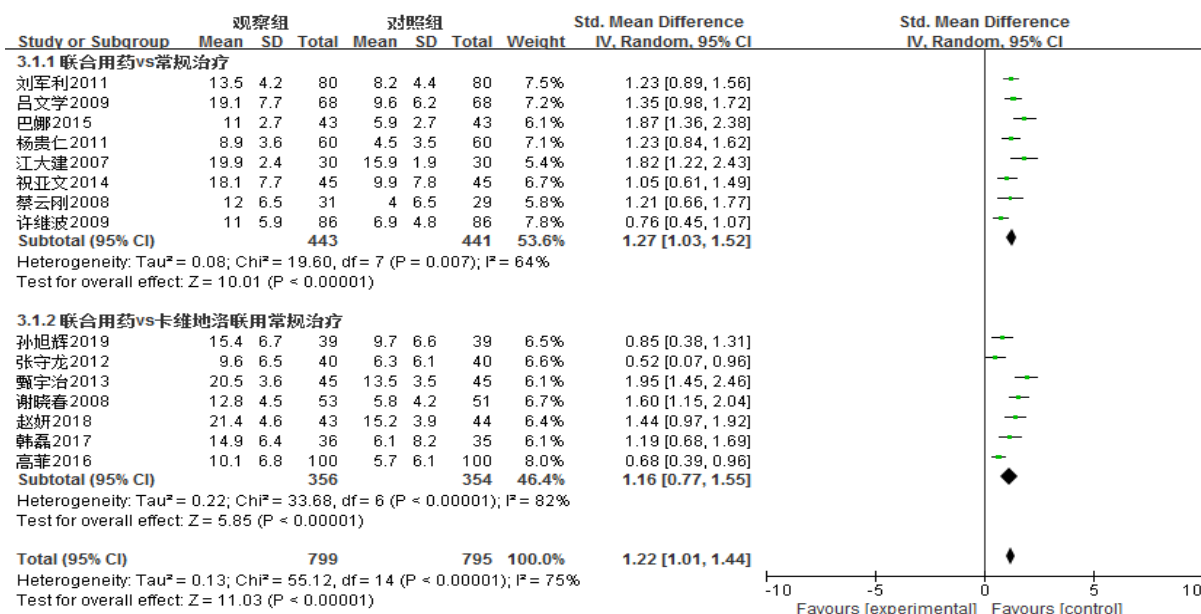


图3 两组左心室射血分数的Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in LVEF% between two groups

固定效应模型进行分析(图4)。结果显示试验组治疗后BNP下降值显著大于对照组,两组比较差异有统计学意义($SMD = -0.79$, $95\%CI = -0.92 \sim -0.65$, $P < 0.01$)。亚组分析显示联合用药组治疗后BNP下降值显著大于常规治疗组($SMD = -0.54$, $95\%CI = -0.76 \sim -0.33$, $P < 0.01$)和常规治疗联用卡维地洛组($SMD = -0.95$, $95\%CI = -1.13 \sim -0.77$, $P < 0.01$)。

2.3.5 ADR发生率 纳入9项研究^[8,10-11,13,15-19],异质性检验 $P = 0.87$, $I^2 = 0$,提示各研究间为同质性,采用固定效应模型进行分析(图5)。结果显示试验组ADR发生率与对照组相当($RR = 1.36$, $95\%CI =$

$0.90 \sim 2.06$, $P = 0.14$)。亚组分析显示联合用药组ADR发生率与常规治疗组相当($RR = 1.37$, $95\%CI = 0.83 \sim 2.25$, $P = 0.22$)和常规治疗联用卡维地洛组相当($RR = 1.35$, $95\%CI = 0.65 \sim 2.06$, $P = 0.42$)。

2.4 敏感性分析

为验证分析结果的稳定性,本研究对各研究间存在异质性的评价指标(心率、左心室射血分数/LVEF%)进行了敏感性分析,在逐一排除单一研究后对剩余研究进行汇总分析。结果显示对心率、左心室射血分数/LVEF%敏感性分析均没有检测到显著差异,表明分析结果的稳定性好。

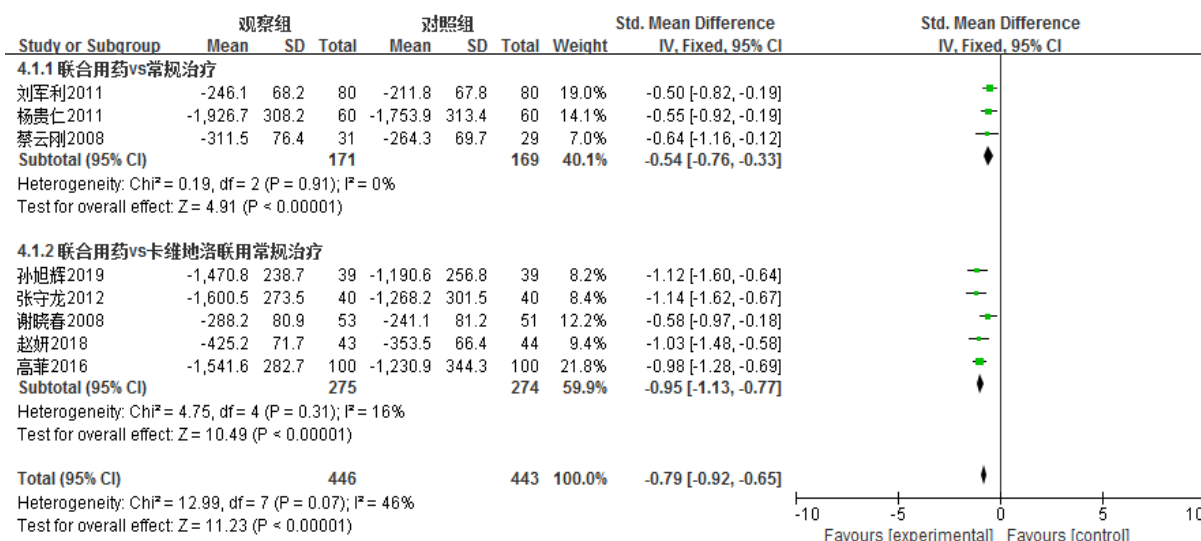


图4 两组脑钠肽的Meta-分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in BNP between two groups

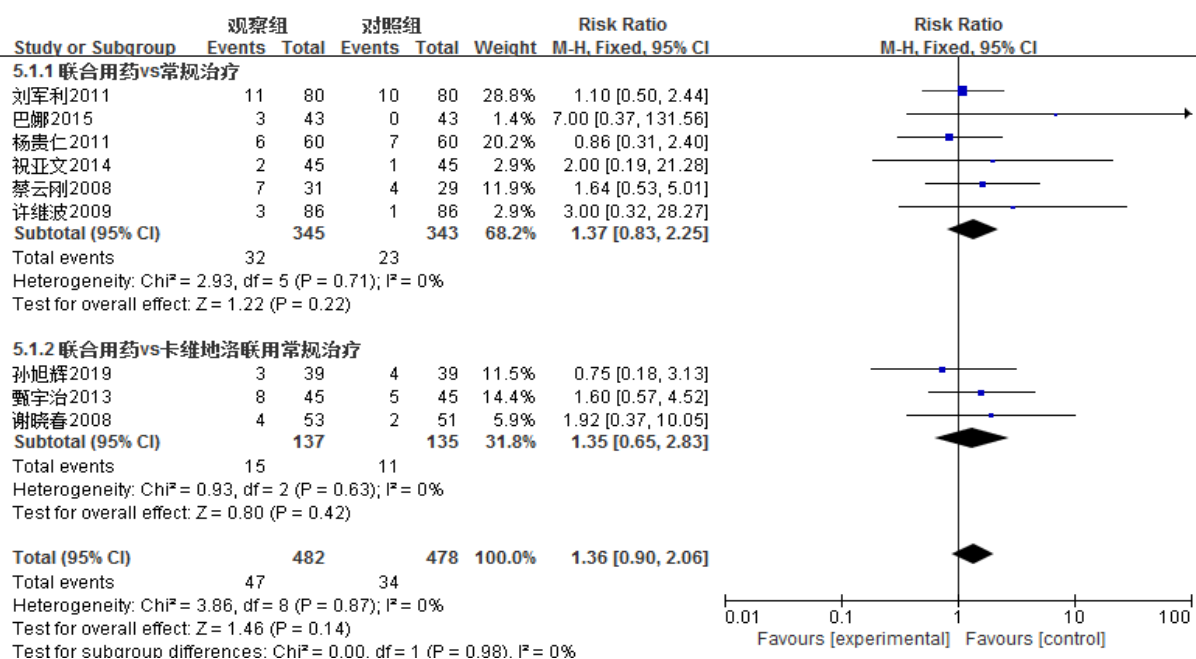


图5 两组ADR发生率的Meta-分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in rate of ADR between two groups

2.5 发表偏倚性分析

分别以临床有效率和LVEF%绘制倒漏斗图(图6、7),由图可知所有数据点均匀对称分布于对称轴两侧,但大部分数据点分布于倒漏斗图的中部,提示可能存在一定的发表偏倚。

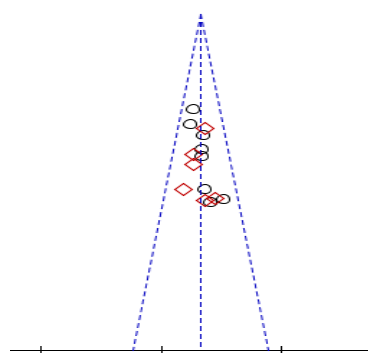


图6 临床有效率的倒漏斗图

Fig. 6 Inverted funnel of clinical efficiency

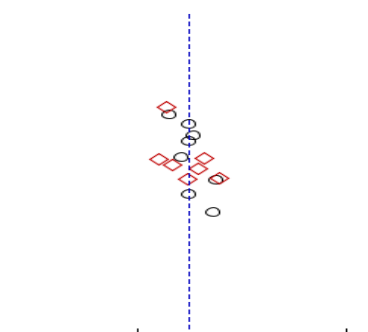


图7 LVEF%的倒漏斗图

Fig. 7 Inverted funnel of LVEF%

3 讨论

3.1 卡维地洛联用螺内酯作用机制及临床疗效分析

β -受体阻滞剂(卡维地洛)及醛固酮受体拮抗剂均是治疗慢性心力衰竭的常用药。 β -受体阻滞剂可通过抑制交感神经兴奋从而减慢心力衰竭患者的心率,降低心力衰竭患者的死亡风险,但在部分 β -受体阻滞剂已达最大耐受剂量或因血压偏低等应用 β -受体阻滞剂存在相对或绝对禁忌证的情况下,临床医师面对心力衰竭患者不达标的心率往往束手无策^[23]。醛固酮受体拮抗剂可抑制I、III型胶原基因的表达,从而使心肌的胶原合成减少;抑制促纤维因子(TGFD)的表达,同时还可以抑制细胞外基质基因的转录和翻译,从而减轻心力衰竭体征^[3]。因此,卡维地洛与螺内酯的作用机制不同,二者联用具有协同作用。

近年来研究显示心率可以作为评价预后的独立危险因素^[24]。临床上将血BNP作为急性心肌梗死的重要检测指标之一,同时BNP升高值对心肌梗死发生率、肺部感染发生率等均有预测价值,因此评价心力衰竭临床疗效的重要指标之一^[25]。本研究纳入15篇RCTs,1594例患者。Meta-分析结果显示卡维地洛联用螺内酯能显著减慢性心力衰竭患者心率频次,提高左心室射血分数(LVEF%),降低脑钠肽(BNP)水平,从而提高临床有效率,按照对照组治疗方案不同进行亚组分析后结果完全一致。

提示卡维地洛联用螺内酯不仅能改善临床症状,还能抑制心室重构,改善预后。

3.2 卡维地洛联用螺内酯的安全性

动物试验显示醛固酮受体拮抗剂能拮抗雄激素受体,导致男性阳痿,性功能障碍,女性男性化等,不宜长期使用^[26]。此外,ACEI或ARB、 β -受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂均可降低血压,ACEI和醛固酮拮抗剂两者的ADR如血钾水平升高、血肌酐升高,甚至肾功能损害等可以相叠加,也是限制联用醛固酮受体拮抗剂的主要因素。文献报道螺内酯致ADR与日给药剂量相关,25 mg/d可以使心力衰竭患者病死率和猝死率明显下降且ADR发生率最小,50 mg/d和75 mg/d的各种ADR(如高钾血症和氮质血症)的发生率则大为增加^[27]。

本文纳入文献中螺内酯用量为20~40 mg/d,因此未增加ADR发生率。本研究结果显示卡维地洛与螺内酯联合用药并没有增加药物ADR发生率。纳入文献的疗程在2~6个月,在用药期间及用药后均未发生男性阳痿、性功能障碍、女性男性化等ADR,常见ADR为头晕、口干及一过性低血压等轻微不适,停药后即消失,提示安全性较好。

3.3 本研究的局限性

尽管设置了严格的纳入与排除标准,但是本研究也存在一定的局限性。首先,大部分研究未提及分配隐藏和是否采用盲法,且采用盲法的研究以对被研究者实施“单盲”为主,未对研究者实施盲法,在一定程度上影响了本文论证强度,倒漏斗图也提示可能存在发表偏倚;其次,未检索到相关的英文研究,可能存在一定的发表偏倚;再次,研究疗程不完全统一,这可能也是导致心率和LVEF%评价指标中各研究间存在异质性的原因。由于本研究的局限性,未来需要更多设计严谨的高质量、多中心的随机双盲临床研究进一步验证本文的结论,将会对临床的决策更有参考意义。

3.4 结论

基于现有临床证据,相对于常规抗心衰治疗或单用卡维地洛,对于慢性心力衰竭患者早期予以卡维地洛联用螺内酯不仅能改善临床症状,还能抑制心室重构,改善预后,且不会增加ADR的发生,值得临床推广应用。

参考文献

[1] Moran A E, Forouzanfar M H, Roth G A, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the global burden of disease 2010 study [J]. *Circulation*,

2014, 129: 1493-1501.

- [2] Go A S, Mozaffarian D, Roger V L, et al. Heart disease and stroke 5 statistics-2014 update: a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2014, 129: e28-292.
- [3] 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. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018 [J]. *中华心血管杂志*, 2018, 46(10): 760-789.
- [4] 霍礼超, 李梦丽, 宋明惠, 等. β 受体阻滞剂治疗射血分数保留性心力衰竭的网络Meta-分析 [J]. *中国现代应用药学杂志*, 2019, 36(11): 1399-1406.
- [5] 李玲, 胡汉昆, 刘薇芝, 等. 卡维地洛对比美托洛尔治疗慢性心力衰竭疗效和安全性的Meta分析 [J]. *中国药房*, 2015, 26(6): 788-792.
- [6] 陈素琴, 黎明江, 吴限. 贝那普利联合螺内酯治疗慢性心力衰竭疗效和安全性的Meta-分析 [J]. *中国心血管病研究*, 2017, 15(8): 739-743.
- [7] Banares R, Albillos A, Rincon D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a Meta-analysis [J]. *Hepatology*, 2002, 35(3): 609-615.
- [8] 刘军利. 卡维地洛联合螺内酯治疗老年慢性心力衰竭患者80例临床分析 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(12): 2329-2330.
- [9] 吕文学, 刘莉, 曾传彪. 小剂量螺内酯联合卡维地洛治疗慢性心力衰竭的疗效观察 [J]. *武警医学*, 2009, 20(10): 917-919.
- [10] 孙旭晖, 陈四华. 卡维地洛联合螺内酯对慢性心力衰竭患者心肌重塑的影响及机制 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(20): 2535-2538.
- [11] 巴娜. 卡维地洛联合螺内酯治疗老年慢性心力衰竭43例 [J]. *中国药业*, 2015, 24(1): 69-71.
- [12] 张守龙. 卡维地洛联合螺内酯对慢性心力衰竭患者疗效及对BNP和GSH-PX的影响 [J]. *现代预防医学*, 2012, 39(20): 5445-5447.
- [13] 杨贵仁, 刘界军, 汤君燕, 等. 卡维地洛联合螺内酯治疗慢性心力衰竭的综合疗效观察 [J]. *中国医药导报*, 2011, 8(31): 99-101.
- [14] 江大建, 杨殿金, 葛文松. 卡维地洛联合螺内酯治疗慢性心室重构性心力衰竭的研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2007, 15(2): 121-123.
- [15] 甄宇治, 邓彦东, 刘刚. 卡维地洛联合螺内酯治疗老年慢性心力衰竭的临床疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(14): 3477-3475.
- [16] 祝亚文. 卡维地洛联合螺内酯治疗老年慢性心力衰竭的疗效观察 [J]. *河北医药*, 2014, 36(23): 3593-3594.
- [17] 蔡云刚, 邓清军, 印伟. 卡维地洛、螺内酯联合治疗慢性心力衰竭的临床研究 [J]. *重庆医学*, 2008, 37(11): 1213-1215.
- [18] 许继波. 卡维地洛与螺内酯联合治疗慢性心力衰竭86

- 例 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25(3): 466-468.
- [19] 谢晓春, 赵贵峰, 杨军珂, 等. 螺内酯联合卡维地洛对急性心肌梗死晚期左心室重构的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2008, 17(3): 151-154.
- [20] 赵妍. 卡维地洛联合利尿剂对轻中度心力衰竭病人BNP及心功能的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(10): 1394-1397.
- [21] 韩磊, 叶丹, 李海渝, 等. 卡维地洛联合螺内酯对慢性心力衰竭患者心肌重塑的影响及机制 [J]. 山东医药, 2017, 57(48): 89-92.
- [22] 高菲, 金惠根, 王东毅, 等. 卡维地洛联合螺内酯对慢性心力衰竭患者心功能的影响 [J]. 安徽医药, 2016, 20(8): 1587-1589.
- [23] 屈巧芳, 张国红, 韩慧媛. 伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭疗效与安全性的Meta-分析 [J]. 中国药物与临床, 2018, 18(3): 377-379.
- [24] Fox K, Ford I, Steg P G, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAU-TIFUL): randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2008, 372(9641): 807-816.
- [25] 杜高波, 张丹, 余强, 等. 曲美他嗪联用血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 治疗慢性心力衰竭的Meta-分析 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(12):2444-2450.
- [26] 夏俊锋, 龚开政, 张振刚. 盐皮质激素受体拮抗剂的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(3): 724-728.
- [27] Ponikowski P, Voors A A, Anker S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8): 891-975.