

托伐普坦联合米力农治疗难治性心力衰竭的临床研究

张国珍¹, 林燕飞², 刘 丹^{1*}

1. 内蒙古包头医院 心内科, 内蒙古 包头 014010

2. 中国人民解放军联勤保障部队九六九医院 心肾内科, 内蒙古 呼和浩特 010051

摘要: 目的 评价托伐普坦联合米力农治疗难治性心力衰竭的疗效。方法 选取2018年10月—2020年6月在内蒙古包头医院治疗的60例难治性心力衰竭患者作为研究对象, 根据治疗方法将患者分为对照组和观察组, 每组30例。对照组给予米力农注射液, 0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续泵入72 h, 继续以每次泵入4 d, 共7 d。观察组患者在对照组的基础上口服托伐普坦片, 15~30 mg/次, 共7 d。观察患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的脑钠肽 (BNP)、氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、肾素 (PRA)、血管紧张素II (AngII)、醛固酮 (ALD)、白细胞介素-6 (IL-6)、左室射血分数 (LVEF) 及左室舒张末径 (LVEDD)、平均肺动脉压 (mPAP) 与肺毛细血管楔压 (PCWC) 水平。结果 治疗后, 对照组总有效率为73.3%, 显著低于观察组的90.0%, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组LVEF显著升高, LVEDD值显著降低 ($P<0.05$); 治疗后, 观察组LVEF显著高于对照组, 而LVEDD值显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组mPAP和PCWC水平均明显下降 ($P<0.05$), 且治疗后观察组mPAP和PCWC水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组BNP、NT-proBNP、PRA、AngII、ALD和IL-6水平均显著降低 ($P<0.05$); 且观察组血清学指标水平显著低于对照组 ($P<0.05$)。结论 托伐普坦联合米力农治疗难治性心力衰竭疗效显著, 且能改善患者心功能、mPAP和PCWC及相关血清学指标水平, 提高生活质量。

关键词: 托伐普坦; 米力农注射液; 难治性心力衰竭; 心功能指标; 平均肺动脉压; 肺毛细血管楔压; 血清学指标

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 07-1483-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.07.019

Clinical study of tolvaptan combined with milrinone in treatment of refractory heart failure

ZHANG Guozhen¹, LIN Yanfei², LIU Dan¹

1. Department of Cardiology, Baogang Hospital of Inner Mongolia, Baotou 014010, China

2. Department of Heart and Kidney Internal Medicine, The 969th Hospital of Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Hohhot 010050, China

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy of tolvaptan combined with milrinone in treatment of refractory heart failure. **Methods** A total of 60 patients with refractory heart failure who were treated in Baogang Hospital of Inner Mongolia from October 2018 to June 2020 were selected as the research subjects. According to the treatment methods, the patients were divided into control group and observation group, with 30 patients in each group. Patients in the control group were given Milrinone Injection, 0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$, continuously pumped for 72 h, and continued for 4 days. Patients in the observation group were *po* administered with Tolvaptan Tablets on the basis of control group, 15 — 30 mg/time for 7 days. To observe the clinical efficacy of the patients, at the same time, the levels of BNP, NT-proBNP, PRA, AngII, ALD, IL-6, LVEF, LVEDD, mPAP, and PCWC in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the control group was 73.3%, which was significantly lower than 90.0% of the observation group, the difference being statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, LVEF in two groups was significantly increased, but LVEDD was decreased ($P < 0.05$). After treatment, LVEF of the observation group was significantly higher than that of the control group, while LVEDD of the observation group was significantly lower than that of the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the levels of mPAP and PCWC in two groups were

收稿日期: 2021-03-08

第一作者: 张国珍,男,硕士,主治医师,研究方向为心力衰竭、高血压、冠心病。E-mail: guozhendy@163.com

*通信作者: 刘 丹,女,硕士,主任医师,研究方向为冠心病、高血压、心力衰竭。E-mail: danny-422@163.com

significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of mPAP and PCWC in the observation group were significantly lower than those in the control group after treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of BNP, NT-proBNP, PRA, AngII, ALD, and IL-6 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). The serological indexes in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Torvaptan combined with milrinone has significant efficacy in treatment of refractory heart failure, and can improve the levels of cardiac function, mPAP, PCWC, and related serological indexes and improve the quality of life of patients.

Key words: torvaptan; Milrinone Injection; refractory heart failure; cardiac function indexes; mPAP; PCWC; serological indexes

难治性心力衰竭也称为终末期心衰,指部分慢性心力衰竭患者经严密的指南引导药物治疗后,心力衰竭症状仍无缓解或持续加重,病情仍不断进展,心脏重构持续进行与恶化,其住院率及死亡率极高,研究显示心力衰竭患者5年死亡率约为55%,而难治性心衰患者左心室功能不全与猝死的相关风险明显增加,1年死亡率高达50%^[1-2]。其主要临床表现包括易疲劳(轻微活动下亦感疲劳)、呼吸困难(轻度体力活动亦感气短并夜间阵发性呼吸困难、轻微活动即感呼吸困难)和明显外周水肿、心悸及胃肠道不适等^[3],而呼吸困难(劳力性呼吸困难、夜间阵发性呼吸困难或平卧位干咳、静息状态呼吸困难)为左心功能不全肺瘀血症状,疲劳、水肿腹胀纳差等消化道症状为心功能不全体循环瘀血症状,二者的出现表明容量超负荷^[3-4]。容量超负荷和瘀血可导致多器官生理功能异常,如肺瘀血致气体交换功能障碍,并易致肺感染,心肌瘀血可致心肌缺血和心肌收缩力下降^[5]。因此,增强心肌收缩力及控制液体潴留、减轻容量超负荷,改善心肌重构,是缓解心力衰竭症状,提高生活质量降低死亡率及再住院率的重要措施。米力农是米力磷酸二酯酶抑制剂类强心药物,早期研究提示米力农对急性失代偿期心力衰竭、慢性充血性心力衰竭、难治性心力衰竭均有疗效,同时能有降低肺动脉高压,还能预防心脏手术后低心排综合征^[6]。循证医学研究结果证明,托伐普坦特别适用于心力衰竭合并严重瘀血和低钠血症患者,能够减轻体质量和水肿,显著降低心脏前负荷^[7]。现探讨托伐普坦联合米力农治疗慢性难治性心力衰竭的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年10月—2020年6月在内蒙古包钢医院治疗的60例难治性心力衰患者作为研究对象,其中男35例,女25例;年龄42~78岁,平均年龄(62.3±2.2)岁;慢性心力衰竭病程≤11年,平均病程(5.2±2.6)年。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:所有患者均符合中华医学会心血管病分会发布的《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[8]诊断标准,且经利尿剂、洋地黄类药物及血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)等治疗后效果不理想的患者;NYHA心功能分级III~IV级者。

排除标准:(1)甲状腺功能异常及贫血等所致高心排量心力衰竭;(2)伴有影响心室充盈或心室射血功能的机械性阻塞性疾病;(3)合并心动过速、心室颤动、动脉分流、心源性休克;(4)多种急性血管疾病(心包疾病、心肌炎、心脏手术、房颤、电复律、心肌毒性损伤等);(5)非心血管疾病(急慢性肾功能不全、睡眠呼吸暂停综合征、重度肺炎、肺源性心脏病、肺栓塞及卒中等)患者。

1.3 治疗方法

所有患者在积极治疗原发病的基础上,给予足量利尿剂、醛固酮拮抗剂、ACEI/血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)、β-受体阻滞剂等治疗。对照组给予米力农注射液(鲁南贝特制药有限公司,国药准字H10970051,规格5 mL:5 mg,产品批号171911051、171904210、171908201、171912013、172002013),0.5 μg/(kg·min)持续泵入72 h,继续以每次泵入4 d,共7 d。观察组在对照组的基础上口服托伐普坦片(浙江大冢制药有限公司生产,国药准字H20110115,规格15 mg/片,产品批号180714S、190514S、190808S、200104S、200216S、2006018S),15~30 mg/次,1次/d,共7 d。

1.4 疗效评定标准^[9]

显效:心力衰竭临床症状基本消失,排尿量明显增多,心功能改善2级;**有效:**排尿量明显增多,心功能改善1级;**无效:**心力衰竭症状和心功能未见改善。**恶化:**心功能恶化1级或1级以上。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

采用干式快速定量心力衰竭诊断仪测定两组患者治疗前后的脑钠肽(BNP);采用EDTA抗凝,电化学发光检测氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP);

采用放射免疫法检测肾素活性(PRA)、血管紧张素II(AngII)、醛固酮(ALD);采用无抗凝剂真空管,标本于37℃孵箱孵育待完全凝固后离心分离血清,采用双抗体夹心免疫法检测白细胞介素-6(IL-6)变化情况;采用超声心动图检测左室射血分数(LVEF)及左室舒张末径(LVEDD)值改善情况;采用漂浮导管检查法检测平均肺动脉压(mPAP)与肺毛细血管楔压(PCWC)值的变化。

1.6 统计学分析

结果采用SPSS 19.0统计软件包分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验,组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 基线资料

根据治疗方法将患者分为对照组和观察组,每组各30例。对照组中男性17例,女性13例;年龄42~77岁,平均年龄(59±8)岁;病程2~10年,平均病程(5.4±2.3)年;NYHA心功能:III级16例,IV级14例;平均收缩压(132.3±9.9)mm Hg(1 mm Hg=133 Pa),平均舒张压(65.4±6.4)mm Hg。观察组男

性18例,女性12例;年龄43~78岁,平均年龄(60±7)岁;病程2~10年,平均病程(5.6±2.4)年;NYHA心功能:III级17例,IV级13例;平均收缩压(130.5±9.8)mm Hg,平均舒张压(66.2±5.9)mm Hg。两组在性别、年龄、血压、心功能分级、心衰病因、疾病病程方面统计学无差异,具有可比性。

2.2 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效11例,有效11例,总有效率为73.3%;观察组显效15例,有效12例,总有效率为90.0%,观察组的总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.3 两组心功能指标比较

治疗后,两组LVEF显著升高,LVEDD值显著降低($P<0.05$);治疗后,观察组LVEF显著高于对照组,而LVEDD值显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.4 两组mPAP和PCWC水平比较

治疗后,两组mPAP和PCWC水平均明显下降($P<0.05$),且治疗后观察组mPAP和PCWC水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	恶化/例	总有效率/%
对照	30	11	11	6	2	73.3
观察	30	15	12	3	0	90.0*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of cardiac function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	LVEF/%		LVEDD/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	34.12±8.12	39.46±8.24*	62.34±9.86	58.42±8.24*
观察	30	33.64±7.86	42.52±9.38**	62.76±9.18	55.24±9.48**

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

表3 两组mPAP及PCWC水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of mPAP and PCWC levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	mPAP/mm Hg		PCWC/mm Hg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	46.08±6.24	38.26±7.32*	28.49±2.41	20.65±0.87*
观察	30	45.87±6.37	29.42±9.21**	28.65±2.32	17.58±0.45**

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$ (1 mm Hg=133 Pa)

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment(1 mm Hg=133 Pa)

2.5 两组血清学指标水平比较

治疗后, 两组 BNP、NT-proBNP、PRA、Ang II、

ALD 和 IL-6 水平均显著降低($P<0.05$); 且观察组血清学指标水平显著低于对照组($P<0.05$), 见表4。

表4 两组血清学指标比较($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of serological indexes between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	观察时间	BNP/(pg·mL ⁻¹)	NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)	PRA/(ng·mL ⁻¹ ·h ⁻¹)	AngII/(pg·mL ⁻¹)	ALD/(ng·dL ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	1 689.77±298.88	8 023.54±797.93	2.79±0.19	280.12±34.43	1.45±0.19	34.97±6.21
	治疗后	432.87±198.87*	1390.76±823.87*	1.84±0.15*	212.32±30.65*	0.41±0.07*	20.46±5.44*
观察	治疗前	1 765.23±378.37	7 989.34±773.27	2.87±0.21	276.43±34.23	1.46±0.18	34.21±6.78
	治疗后	267.97±163.98**	875.25±186.54**	1.32±0.11**	143.52±32.56**	0.37±0.06**	14.21±6.53**

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ** $P<0.05$ (1 mmHg=133 Pa)

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ** $P<0.05$ vs control group after treatment(1 mmHg=133 Pa)

3 讨论

在慢性心力衰竭发生与发展中, 由于心排血量下降致周围组织血流灌注不足及细胞缺血、低氧, 而引起交感神经兴奋, 继而导致心率加快、血压代偿性升高及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活^[10]。RAAS激活后, 使PRA增加并导致血液中Ang-II水平及ALD水平升高, 继而造成钠潴留及体液量增加、心脏前负荷加重。有研究表明, 血清Ang-II与ALD水平的高低与病人心功能分级呈正相关^[11]。BNP由心肌细胞分泌, 在心脏负荷加重时, 细胞内储存脑利钠肽前体分解为脑利钠肽原, 进而以1:1裂解为BNP与NT-proBNP。两者都可以特异性鉴别诊断心力衰竭, 同时也是评定心衰患者病情严重程度及预后的重要指标^[12]。IL-6为活化单核细胞、成纤维细胞、内皮细胞以及T淋巴细胞及B淋巴细胞等分泌的一类炎症因子, 具有抑制病毒复制作用, 同时也反映了宿主炎症反应与疾病严重程度, 还可介导心肌肥大及负性肌力, 影响心室功能, 其水平与慢性心力衰竭患者病情严重程度呈正相关, 在病情评估方面具有较高的检测价值^[13]。LVEF是对左心室射血功能最直接参考指标, 而左室舒张末期内径LVEDD的大小可直接反映出左心舒张期的容积, 其值越大, 说明左心舒张功能左心室顺应性越差。PCWC与mPAP都是临床上监测血流动力学常用指标, PCWC可直接反映左心功能, 当PCWC>20 mmHg时提示左心功能不全、低心排综合征、容量负荷过重二尖瓣狭窄及肺淤血等; PAP是指积液流经肺循环量对肺动脉血管所产生的侧压力, 包括收缩压与舒张压, 正常时收缩压波动于18~25 mmHg, 而舒张压波动于6~10 mmHg, 平均压为12~16 mmHg, 当mPAP>20 mmHg即为肺动脉高压,

可见于肺部疾病、左心功能不全、肺静脉闭塞及呼吸系统疾病等^[14]。

难治性心力衰竭时容量超负荷及一般性利尿效果差的原因可能为: (1)严重心衰时, 血管紧张素II和儿茶酚胺刺激近端和远端肾小管对钠盐的重吸收, 同时近端肾小管钠盐的被动重吸收和集合管醛固酮介导的钠的重吸收被易化, 而且, 对心房利尿钠肽的抵抗更加重了心衰时钠潴留; (2)在长期应用袢利尿药以可使肾远曲小管肥厚增加了钠的重吸收, 相应引起利尿药反应减弱乃至利尿药抵抗, 导致难治性心衰患者呋塞米等袢利尿剂的效能降低^[1]。

米力农为非洋地黄类正性肌力药, 是磷酸二酯酶抑制剂。(1)其可通过抑制血小板、心脏、血管平滑肌的磷酸二酯酶3A(PDE3A), 调节第二信使环磷酸腺苷(cAMP)浓度和环磷酸鸟苷(cGMP)浓度及调节细胞内外钙离子的转运, 增加细胞内离子的稳定, 有利于钙离子的内流, 增强心肌收缩力和血管扩张作用, 以改善心脏前后负荷, 能降低左室的舒张功能增大心室顺应性, 改善心功能^[15]。(2)其通过抑制脂肪细胞和T淋巴细胞上的磷酸酶3B, 以抑制T淋巴细胞介导的细胞因子的产生和有丝分裂扩增以改善心功能不全, 进而起到调节免疫, 降低炎症因子水平, 减轻炎症反应。(3)而且大量研究显示, 其还具有改善二氧化碳分压、氧分压、肺动脉压、心率、心脏射血分数、心室内径等指标, 所以米力农具有改善心功能和改善肺功能以双重作用^[16-18]。(4)亦有研究表明, 其可通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的过度激活来改善心肌重构^[19]。所以米力农既可以增强心肌收缩力, 又可扩张小动脉, 有效降低心脏的前、后负荷, 降低肺动脉

压力改善呼吸困难,还可以改善心室重构,多方面提高难治性心力衰竭的治疗效果。

托伐普坦是血管加压素V2受体拮抗剂,可选择性地和位于肾脏集合管血管面的血管加压素V2受体结合,导致水通道蛋白2从集合管顶端膜脱落进而阻断水的重吸收,增加水排出;水排出后以使血浆渗透压增高,促使组织间液血管内转移,促进利尿及消除外围水肿;托伐普坦不需要分泌至肾小管内发挥利尿作用,另外其效率提高也不依赖于血钠和白蛋白水平,因此其不出现利尿抵抗。托伐普坦可有效改善心衰合并严重淤血和低钠血症症状,能够减轻体质量和水肿,显著降低难治性心衰的容量超负荷。

综上所述,托伐普坦联合米力农治疗难治性心力衰竭疗效显著,且能改善患者心功能、mPAP和PCWC及相关血清学指标水平,提高生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 高修仁. 难治性心力衰竭的管理 [J]. 岭南心血管病杂志, 2015, 21(1): 1-6.
Gao X R. Management of refractory heart failure [J]. South China J Cardiovasc Dis, 2015, 21(1): 1-6.
- [2] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 162-163.
Ge J B, Xu Y J. Internal Medicine [M]. 8th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 162-163.
- [3] Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, et al. Advanced chronic heart failure: a position statement from the study group on advanced heart failure of the heart failure association of the European society of cardiology [J]. Eur J Heart Fail, 2007, 9(6/7): 684-694.
- [4] Murray C M, Agha S A, Rathi S, et al. The evaluation and monitoring of volume status in congestive heart failure [J]. Congest Heart Fail, 2008, 14(3): 135-140.
- [5] Verbrugge F H, Bertrand P B, Willems E, et al. Global myocardial oedema in advanced decompensated heart failure [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017, 18(7): 787-794.
- [6] 蔡及明, 杨艳敏, 陈玲. 米力农治疗心力衰竭和肺动脉高压的研究进展 [J]. 国外医学: 儿科学分册, 2005, 32(6): 375-377.
Cai J M, Yang Y M, Chen L. Progress of intravenous milrinone in the treatment for heart failure and pulmonary hypertension [J]. Foreign Med Sci: Pediatr, 2005, 32(6): 375-377.
- [7] 张红梅. 托伐普坦治疗心力衰竭合并低钠血症的疗效 [J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(5): 1158-1159.
Zhang H M. Efficacy of torvaptan in the treatment of heart failure complicated with hyponatremia [J]. Mod Diagn Treat, 2013, 24(5): 1158-1159.
- [8] 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.
Heart Failure Group of Chinese Association of Cardiology, Heart Failure Committee of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure in China 2018 [J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(10): 760-789.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77-85.
Zheng X Y. Guiding Principles for Clinical Research of New Chinese Medicine (Trial) [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002: 77-85.
- [10] 中华医学会心血管病学分会, 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2014 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
Chinese Society of Cardiology, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure in China 2014 [J]. Chin J Cardiol, 2014, 42(2): 98-122.
- [11] 贾二娟. 心力衰竭合并肺部感染病人血清AngII、ALD、NE变化及与心功能分级的关系 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(7): 980-982.
Jia E J. Changes of AngII, ALD, NE in serum of patients with heart failure complicated with pulmonary infection and their relationship with cardiac function grading [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2018, 16(7): 980-982.
- [12] 卓奕春, 陈雪丽, 黄烈坤. BNP与NT-proBNP诊断心力衰竭的临床意义 [J]. 中国医学创新, 2015, 12(15): 47-49.
Zhuo Y C, Chen X L, Huang L K. The clinical significance of BNP and the NT-proBNP in the diagnosis of heart failure [J]. Med Innov China, 2015, 12(15): 47-49.
- [13] 钱留军. 血清TNF- α 、MMP-9、IL-6水平检测在老年慢性心力衰竭患者病情评估中的应用价值 [J]. 河南医学研究, 2017, 26(14): 2648-2649.
Qian L J. The application value of serum TNF- α , MMP-9, IL-6 levels in the assessment of elderly patients with chronic heart failure [J]. Henan Med Res, 2017, 26(14): 2648-2649.
- [14] 吕安康, 刘海峰, 沈卫峰. 左心疾病相关性肺动脉高压

- [J]. 内科理论与实践, 2008, 3(6): 399-402.
- Lv A K, Liu H F, Shen W F. Pulmonary arterial hypertension associated with left heart disease [J]. J Int Med Concepts Pract, 2008, 3(6): 399-402.
- [15] 殷建峰. 短期小剂量米力农治疗扩张型心肌病顽固性心力衰竭的应用效果观察 [J]. 中国实用医药, 2015 (27): 144-145.
- Yin J F. Effect of short - term small dose milrinone on intractable heart failure with dilated cardiomyopathy [J]. China Pract Med, 2015(27): 144-145.
- [16] 刘 冀. 米力农对老年慢性肺源性心脏病心力衰竭患者血浆 H₂S、BNP 的影响 [J]. 山东医药, 2012, 52(29): 78-80.
- Liu J. Effects of milrinone on plasma H₂S and BNP in elderly patients with chronic pulmonary heart failure [J]. Shandong Med J, 2012, 52(29): 78-80.
- [17] 伏婷婷, 冯华松, 聂舟山, 等. 米力农治疗慢性肺源性心脏病合并心力衰竭的临床疗效观察 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(2): 175-176.
- Fu T T, Feng H S, Nie Z S, et al. Curative effect of milrinone on chronic pulmonary heart disease complicating heart failure [J]. Chin J Evid Base Cardiovasc Med, 2013, 5(2): 175-176.
- [18] 林朱森, 刘树元, 胡媛琴. 米力农治疗慢性肺源性心脏病临床效果分析 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2015 (9): 67-69.
- Lin Z S, Liu S Y, Hu Y Q. The clinical analysis of milrinone in the treatment of chronic pulmonary heart disease [J]. Chin J Front Med Sci: Electron Ver, 2015(9): 67-69.
- [19] 陈 静. 米力农辅助治疗对慢性心衰患者心功能、心肌重构、RAAS 系统活性的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(17): 2328-2330, 2334.
- Chen J. Effect of the adjuvant milrinone therapy on cardiac function, myocardial remodeling and RAAS system activity in patients with chronic heart failure [J]. J Hainan Med Univ, 2017, 23(17): 2328-2330, 2334.

[责任编辑 高 源]