

桂哌齐特联合沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数降低心力衰竭的临床研究

崔娟¹, 张娜², 邹静怡³

1. 解放军第九六〇医院 干部病房, 山东 济南 250000

2. 山东中医药大学附属医院 急诊与重症医学科, 山东 济南 250000

3. 山东中医药大学, 山东 济南 250000

摘要: 目的 探究桂哌齐特联合沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数降低心力衰竭 (HFrEF) 的临床效果。方法 回顾性选取2019年6月—2020年9月解放军第九六〇医院收治的80例HFrEF患者作为研究对象, 根据治疗方法分为试验组、对照组, 各40例。对照组患者采用沙库巴曲缬沙坦片治疗, 初始剂量为50 mg/次, 口服, 2次/d, 之后根据患者情况每2~4周剂量倍增1次, 最大剂量不超过200 mg/次。试验组患者在对照组基础上加用马来酸桂哌齐特注射液240 mg, 马来酸桂哌齐特注射液与250 mL 0.9%氯化钠注射液混合, 静脉滴注, 1次/d。两组均治疗4周。比较两组疗效及两组患者治疗前后心功能、6 min步行试验距离 (6MWT)、心衰标志物、左室重构情况, 比较治疗后两组不良心血管事件 (MACE) 发生率及治疗期间不良反应发生率。结果 试验组总有效率为92.50%显著高于对照组的75.00% ($P < 0.05$); 治疗后两组心排量 (CO)、左室射血分数 (LVEF) 均显著增加 ($P < 0.05$), 左室舒张末期内径 (LVEDD) 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 血清可溶性生长刺激表达基因2蛋白 (sST2)、N末端脑钠肽原 (NT-proBNP)、胱抑素C (Cys C)、金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 6MWT显著延长 ($P < 0.05$)。治疗后试验组CO、LVEF高于对照组 ($P < 0.05$), LVEDD低于对照组 ($P < 0.05$), 6MWT长于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后试验组血清sST2、NT-proBNP、CysC、TIMP-1、MMP-9水平低于对照组 ($P < 0.05$)。两组MACE发生率、不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 马来酸桂哌齐特注射液联合沙库巴曲缬沙坦治疗HFrEF患者效果显著, 可有效提高患者运动耐力及心功能, 降低心衰标志物水平, 逆转心室重构, 且安全性较高。

关键词: 马来酸桂哌齐特注射液; 沙库巴曲缬沙坦片; 射血分数; 慢性心力衰竭; 左室重构

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 12-2657-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.12.020

Clinical study of cinepazide combined with sacubatrovalsartan in treatment of heart failure with reduced ejection fraction

CUI Juan¹, ZHANG Na², ZOU Jingyi³

1. The 960 Hospital of the People's Liberation Army, Jinan 250000, China

2. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China

3. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of cinepazide combined with sacubatrovalsartan in the treatment of ejection fraction reduced heart failure (HFrEF). **Methods** Total 80 patients with HFrEF treated in the 960 Hospital of the PLA from June 2019 to September 2020 were retrospectively selected as the research objects. According to the treatment methods, they were divided into experimental group and control group, with 40 cases in each group. Patients in the control group were treated with Sacubatrovalsartan Tablets. The initial dose was 50 mg/time, orally, twice a day. Then, according to the patient's situation, the dose doubled once every 2—4 weeks, and the maximum dose did not exceed 200 mg/time. On the basis of the control group, the patients in the experimental group were added with Cinepazide Maleate Injection, 240 mg Cinepazide Maleate Injection and 250 mL 0.9% sodium chloride injection, intravenous drip, once a day. Both groups were treated for 4 weeks. The curative effects of the two groups were compared. The cardiac function, 6-min walking test distance (6MWT), markers of heart failure and left ventricular remodeling of the two groups were compared before and after treatment. The incidence of adverse cardiovascular events (MACE) and adverse

收稿日期: 2021-07-02

第一作者: 崔娟 (1984—), 女, 硕士, 医师, 主要从事心血管内科工作。E-mail: cuij1204@163.com

reactions during treatment were compared between the two groups. **Results** The total effective rate in the experimental group was 92.50%, which was significantly higher than 75.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, cardiac output (CO), left ventricular ejection fraction (LVEF) increased significantly ($P < 0.05$), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) decreased significantly ($P < 0.05$) in two groups. After treatment, the levels of serum soluble growth stimulating gene 2 protein (sST2), N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT proBNP), Cystatin C (Cys C), metalloproteinase inhibitor-1 (TIMP-1) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) decreased significantly ($P < 0.05$) in two groups, and 6MWT prolonged significantly ($P < 0.05$). After treatment, CO and LVEF in the experimental group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), LVEDD was lower than that in the control group ($P < 0.05$), and 6MWT was longer than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum sST2, NT proBNP, Cys C, TIMP-1 and MMP-9 in the experimental group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of mace and adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Cinepazide Maleate Injection combined with sacubatrovalsartan is effective in the treatment of patients with HFrEF. It can effectively improve exercise endurance and cardiac function, reduce the level of markers of heart failure, reverse ventricular remodeling, and has high safety.

Key words: Cinepazide Maleate Injection; Salkubatroxartan Tablets; ejection fraction; chronic heart failure; left ventricular remodeling

心力衰竭(HF)为多数心血管疾病终末阶段,是心血管疾病患者入院的主要原因,治疗难度大,预后较差,严重影响患者身体健康^[1-2]。临床根据左室射血分数(LVEF)是否降低将HF分为射血分数降低心力衰竭(HFrEF)及射血分数保留心力衰竭(HFpEF),其中HFrEF相较于HFpEF患者心功能更差,预后效果更差^[3-4]。近年来以沙库巴曲缬沙坦为主的联合用药方案成为治疗HFrEF的主要方式,其中沙库巴曲缬沙坦具有拮抗血管紧张素受体、抑制脑啡肽酶等多重作用,可有效改善患者临床症状,但部分患者经规范治疗后仍难以达到预期效果,治疗方案仍需优化^[5-6]。研究指出,马来酸桂哌齐特注射液可通过钙离子拮抗作用扩张血管、改善心肌细胞能量及营养代谢,对心脑血管疾病的治疗具有积极意义^[7]。研究显示,左心室重构为HFrEF的发病基础,因此逆转左心室重构为治疗关键^[8]。基于此,本研究采用马来酸桂哌齐特注射液联合沙库巴曲缬沙坦对HFrEF患者实施治疗,并首次分组从疗效、心功能、左心室重构等方面探究其治疗效果,为临床HFrEF的治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性选取解放军第九六〇医院2019年6月—2020年9月收治的80例HFrEF患者作为研究对象,男46例,女34例,年龄55~76岁,平均 (62.88 ± 2.59) 岁;体质指数 $18.5 \sim 27.2 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.01 \pm 1.46) \text{ kg/m}^2$;病程2~7年,平均 (4.07 ± 0.70) 年;NYHA分级:II级23例,III级35例,IV级22例;原发病:高血压24例,冠心病39例,其他17例。

1.2 纳入、排除及剔除标准

1.2.1 纳入标准 ①均符合HFrEF诊断标准^[9],均存在呼吸困难、气短乏力、肺部啰音、水肿等表现,并经心电图、心脏超声等检查确诊,心脏超声检查显示 $\text{LVEF} \leq 40\%$;②无精神类、沟通障碍等疾病,能有效配合相关检查及治疗;③均知情本研究,签署同意书。

1.2.2 排除标准 ①急性心力衰竭、急性冠脉综合征、严重心律失常;②重要器官功能障碍;③伴恶性肿瘤;④既往心脏手术史;⑤免疫、血液系统疾病;⑥对本研究药物存在禁忌证;⑦合并全身感染性疾病。

1.2.3 剔除标准 ①治疗依从性差,未按计划完成治疗者;②治疗过程中因出现其他严重疾病,更改治疗方案者。本研究未出现以上情况,故无剔除病例。

1.3 治疗方法

两组患者均根据入院实际情况实施基础治疗。对照组加用沙库巴曲缬沙坦片[Novartis Pharma Schweiz AG,注册证号H20170344,规格:以沙库巴曲缬沙坦计50 mg(沙库巴曲24 mg/缬沙坦26 mg),批号:SDC798]治疗,初始剂量为50 mg/次,口服,2次/d,之后根据患者情况每2~4周剂量倍增1次,最大剂量不超过200 mg/次。试验组在对照组基础上加用马来酸桂哌齐特注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字H20153127,规格:2 mL:80 mg,批号:19020306),240 mg马来酸桂哌齐特注射液与250 mL 0.9%氯化钠注射液混合,静脉滴注,1次/d。两组均治疗4周。

1.4 疗效评估标准^[10]

显效:水肿、呼吸困难、乏力等症状基本消失,心功能为I级或提高 ≥ 2 级;有效:上述症状明显改善,心功能提高1级;无效:与上述标准不符。

总有效率=(显效+有效)例数/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 心功能及运动耐力指标测定 分别于治疗前后测定心功能指标,具体包括LVEF、左心室舒张末期内径(LVEDD)、心排血量(CO),采用HP5500型超声心动图显像仪(美国惠普)实施心脏超声检查,测定LVEF、LVEDD、CO水平。运动耐力采用6 min步行试验(6MWT)评估,指导患者在室内走廊步行,时间为6 min,测量步行距离,距离越长,运动耐力越好。

1.5.2 心衰标志物指标测定 分别于治疗前后测定心衰标志物,具体包括可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)和N末端脑钠肽原(NT-proBNP),取晨起空腹静脉血约3 mL,离心(转速3 500 r/min,时间15 min,半径8 cm),取血清,电化学发光免疫法测定NT-proBNP,试剂盒由厦门昌硕生物公司提供;血清sST2以酶联免疫吸附法测定,试剂盒由上海酶联生物公司提供。

1.5.3 左室重构相关指标测定 分别于治疗前及治疗后测定左室重构相关指标:金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)、胱抑素C(Cys C)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9),取晨起空腹静脉血约3 mL,离心(转速3 500 r/min、半径8 cm、时间15 min),取血清,血清CysC、TIMP-1、MMP-9以酶联免疫吸附法测定,试剂盒由上海江莱生物公司提供。

1.5.4 不良心血管事件(MACE)监测 治疗后随访6个月,统计两组患者MACE发生情况,包括急性心肌梗死、严重心律失常、复发性心绞痛等。

1.5.5 治疗期间不良反应观察 治疗期间观察两组患者的不良反应,包括血管性水肿、头晕、皮疹、食欲不振、高钾血症、低血压等。

1.6 统计学方法

采用SPSS 25.0统计学软件处理数据,计数资料以例或百分率表示,组间比较行 χ^2 检验;计量资料行Bartlett方差齐性检验与Kolmogorov-Smirnov正态性检验,具备方差齐性且近似服从正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对 t 检验,等级资料采用秩和检验。均采用双侧检验, $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

按照治疗方法的不同将80例患者分为对照组和试验组,每组各40例。试验组男22例,女18例,年龄56~75岁,平均 (62.63 ± 2.54) 岁;体质指数 $18.5 \sim 26.9 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.08 \pm 1.44) \text{ kg/m}^2$;病程2~6年,平均 (4.02 ± 0.68) 年;NYHA分级:II级11例,III级17例,IV级12例;原发病:高血压13例,冠心病18例,其他9例。对照组男24例,女16例,年龄55~76岁,平均 (63.15 ± 2.63) 岁;体质指数 $18.7 \sim 27.2 \text{ kg/m}^2$,平均 $(22.94 \pm 1.48) \text{ kg/m}^2$;病程2~7年,平均 (4.11 ± 0.71) 年;NYHA分级:II级12例,III级18例,IV级10例;原发病:高血压11例,冠心病21例,其他8例。两组患者性别、体质指数、年龄、心功能(NYHA)分级、病程、原发病比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具有可比性。

2.2 疗效观察结果

治疗4周后,试验组总有效率92.5%,显著高于对照组的75.0%,两组比较差异显著($P < 0.05$),见表1。

表1 两组疗效比较

Table 1 Comparison of curative effect between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	14	16	10	75.0
试验	40	19	18	3	92.5*

与对照组比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 心功能、运动耐力指标比较

治疗前两组患者LVEDD、LVEF、CO水平及6MWT比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组LVEF、CO水平均高于治疗前($P < 0.05$),且治疗后试验组LVEF、CO水平高于对照组($P < 0.05$);治疗后两组LVEDD水平均低于治疗前($P < 0.05$),且治疗后试验组LVEDD水平低于对照组($P < 0.05$);治疗后两组6MWT均较治疗前显著延长,且试验组效果好于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.4 心衰标志物比较

治疗前两组患者血清sST2、NT-proBNP水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组血清sST2、NT-proBNP水平均显著低于治疗前($P < 0.05$),且治疗后试验组sST2、NT-proBNP水平均显著低于对照组($P < 0.05$),见表3。

表2 两组心功能、运动耐力比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of cardiac function and exercise endurance between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n/例	LVEF/%	CO/(L·min ⁻¹)	LVEDD/mm	6MWT/m
对照	治疗前	40	34.57±3.09	3.67±0.40	62.54±3.35	307.67±33.97
	治疗后	40	41.89±3.67*	4.25±0.54*	56.22±3.07*	363.98±42.78*
试验	治疗前	40	35.15±3.26	3.59±0.43	63.01±3.26	298.63±36.34
	治疗后	40	46.78±4.06*#	4.71±0.58*#	51.72±2.96*#	412.48±48.51*#

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

2.5 左室重构相关指标比较

治疗前两组血清 Cys C、TIMP-1、MMP-9 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后两组血清 Cys C、TIMP-1、MMP-9 水平均显著低于治疗前($P < 0.05$), 且试验组治疗后血清 Cys C、TIMP-1、MMP-9 水平均显著低于对照组($P < 0.05$), 见表4。

表3 两组心衰标志物比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of heart failure markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n/例	NT-proBNP/ (pg·mL ⁻¹)	sST2/ (μg·L ⁻¹)
对照	治疗前	40	920.14±55.38	81.32±8.84
	治疗后	40	326.62±20.41*	61.70±6.23*
试验	治疗前	40	915.65±58.47	79.54±8.48
	治疗后	40	189.65±16.02*#	54.63±5.79*#

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4 两组左室重构相关指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of related indexes of left ventricular remodeling between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n/例	Cys C/ (mg·L ⁻¹)	TIMP-1/ (ng·mL ⁻¹)	MMP-9/ (ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	40	2.58±0.40	1.93±0.60	1.93±0.50
	治疗后	40	1.62±0.33*	1.42±0.37*	1.34±0.23*
试验	治疗前	40	2.65±0.39	1.96±0.65	1.89±0.48
	治疗后	40	0.96±0.21*#	1.15±0.29*#	1.05±0.21*#

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

2.6 MACE发生率比较

随访6个月, 无脱落患者, 统计结果显示, 两组MACE发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表5。

表5 两组MACE发生率比较

Table 5 Comparison of incidence of MACE between two groups

组别	n/例	严重心律失常/例	急性心肌梗死/例	复发性心绞痛/例	MACE发生率/%
对照	40	2	1	3	15.0
试验	40	0	0	1	2.5

2.7 不良反应发生率比较

治疗期间两组均未出现低血压不良反应, 两组出现的血管性水肿、头晕、皮疹等不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表6。

3 讨论

HFrEF是由心脏持续性超负荷、心肌损伤等导致患者心肌发生异常变化, 使心室泵血、充盈功能下降, 主要表现为左心室收缩功能障碍, 引发组织灌注不足, 进而出现乏力、呼吸困难、水肿等症状, 严重影响患者日常生活及生活质量^[11]。研究指出, 在心肌发生损伤时, 为重塑心肌, 心脏泵血功能下降, 进而发生HFrEF, 因此治疗关键在于改善心功能、减轻心肌损伤、逆转心室重构等^[12]。

在调整饮食结构的基础上予以醛固酮受体拮抗剂、利尿剂、β受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)等药物减轻心肌细胞损伤、增加心肌血供、改善心肌收缩力为治疗HFrEF主要方式, 但临

表6 两组不良反应发生情况比较

Table 6 Comparison of incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	血管性水肿/例	头晕/例	皮疹/例	食欲不振/例	高钾血症/例	总发生率/%
对照	40	0	1	1	1	1	10.0
试验	40	1	1	0	2	1	12.5

床应用显示,整体效果欠佳,其5年死亡率仍处于较高水平^[13]。《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》中指出,对于有症状HFrEF患者推荐使用血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)治疗,以降低患者死亡率^[9]。沙库巴曲缬沙坦为常见ARNI药物,其由缬沙坦、沙库巴曲复合而成,前者为血管紧张素II受体拮抗剂(ARB),可抑制肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统发挥利尿、排钠、减少醛固酮释放作用,从而抑制心肌重塑;后者为脑啡肽酶抑制剂(NEPI),可通过抑制脑啡肽酶活性促使血管舒张、增加心肌血供、增强尿钠排泄,进而降低心肌细胞凋亡,维持心血管系统稳态;二者可同时影响RAAS、脑啡肽酶产生作用,发挥协同作用,促使血管扩张及钠排出,提高患者心功能^[14-15]。但由于HFrEF发生机制较为复杂,单一用药难以达到理想预期效果,故需联合其他药物治疗以提高疗效。马来酸桂哌齐特注射液属于哌嗪类药物,具有钙离子阻滞、腺苷协同作用,可改善微循环、扩展血管、减轻心肌损伤等,对心脑血管疾病的治疗具有积极意义^[16]。赵会珍^[17]研究中显示,马来酸桂哌齐特注射液可改善急性心力衰竭患者心功能。本研究在沙库巴曲缬沙坦的基础上加用马来酸桂哌齐特注射液治疗HFrEF患者发现,试验组总有效率显著高于对照组,治疗后试验组LVEF、CO高于对照组,LVEDD低于对照组,6MWT长于对照组($P<0.05$),可见该方案治疗HFrEF患者效果显著,可有效提高心功能、运动耐力。分析原因在于马来酸桂哌齐特注射液具有内源性腺苷增效效果,可抑制腺苷脱氨酶活性、降低细胞对腺苷的重吸收,使腺苷失活,延长腺苷代谢过程,以提高内源性腺苷浓度;其还具有钙离子阻滞效果,能拮抗钙离子,发挥扩血管效果,进而提升冠状动脉血流灌注,降低细胞代谢,增加心肌血流量^[18],因此与沙库巴曲缬沙坦联合使用可进一步提升疗效。此外,马来酸桂哌齐特注射液还可抑制血小板聚集,抑制氧自由基产生,减轻对血管损伤,增加红细胞变形及柔韧性,调节微循环,进而预防血栓形成,稳定斑块,减少MACE发生。本研究经6个月随访发现,两组MACE发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可能由于本研究病例较少,随访时间较短有关,后续可扩大样本、延长随访时间进一步探究。另外,桂哌齐特注射液在治疗过程中未增加患者低血压等不良反应发生率,提示遵医嘱用药可控制桂哌齐特注射液联合沙库巴曲缬沙坦方案的不良反应发生风险,安全性高。

心衰标志物为评估HFrEF患者病情程度的客观指标,本研究在既往典型心衰标志物NT-proBNP的基础上还对新型心衰标志物sST2进行检测发现,治疗后试验组血清sST2、NT-proBNP水平低于对照组($P<0.05$)。sST2属新型心衰标志物,在心肌受损时,其含量明显增加,可反映心肌损伤程度及病情程度^[19]。本研究结果表明马来酸桂哌齐特注射液联合沙库巴曲缬沙坦可降低HFrEF患者心衰标志物水平,进一步证实了其治疗的有效性。另有研究指出,心室重构为HFrEF发生、发展的重要原因,MMP-9属胶原酶,可使原纤维胶原蛋白降解,影响心脏功能,导致心脏萎缩,使心室发生重构;TIMP-1属于基质蛋白酶抑制剂,可抑制MMP-9活性,降低细胞外基质降解,影响心室重构;Cys C可对半胱氨酸蛋白酶活性产生抑制作用,参与细胞外基质降解、重塑,影响心室重构^[20-21]。本研究探究发现,治疗后试验组血清TIMP-1、Cys C、MMP-9水平低于对照组($P<0.05$),这可能是试验组左室重构逆转,心功能改善更显著的原因之一。但本研究尚未明确此过程具体机制,且样本量较小,所得结论客观性仍需进一步论证。

本研究结果表明,在沙库巴曲缬沙坦的基础上加用马来酸桂哌齐特注射液治疗可提高HFrEF患者心功能、运动耐力,降低心衰标志物水平,效果显著,且在逆转左室重构方面也具有一定帮助,是一种安全有效的治疗方案,值得临床进一步验证其有效性和安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu Q Q, Huang X, Tian M Y, et al. Effectiveness and safety of Xinyin Tablet in treatment of chronic heart failure: A protocol of systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine*, 2020, 99(51): e23759.
- [2] 魏刚, 房万菊, 周湘忠, 等. 螺内酯联合美托洛尔对老年慢性心力衰竭病人左室重构及心功能的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(4): 451-455.
Wei G, Fang W J, Zhou X Z, et al. Effects of spironolactone combined with metoprolol on left ventricular remodeling and cardiac function in elderly patients with chronic heart failure [J]. *Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovascular Dis*, 2018, 16(4): 451-455.
- [3] 易鑫, 华琦. 不同左室射血分数老年慢性心力衰竭患者的临床特点 [J]. *中国心血管病研究*, 2017, 15(7): 630-634.

- Yi X, Hua Q. Clinical characteristics of elderly patients with chronic heart failure with different left ventricular ejection fraction [J]. Chin Cardiovasc Res, 2017, 15(7): 630-634.
- [4] Marcondes-Braga F G, Batista G L, Gutz I G R, et al. Impact of exhaled breath acetone in the prognosis of patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). One year of clinical follow-up [J]. PLoS One, 2016, 11(12): e0168790.
- [5] 孟翠珍. 沙库巴曲缬沙坦钠在慢性心力衰竭治疗中的临床疗效分析 [J]. 山西医药杂志, 2018, 47(24): 2997-2998.
- Meng C Z. Analysis of the clinical efficacy of sacubitril and valsartan sodium in the treatment of chronic heart failure [J]. Shanxi Med J, 2018, 47(24): 2997-2998.
- [6] 孟攀升, 马宏喜. 长期服用沙库巴曲缬沙坦钠对老年慢性心衰患者心功能指标、血清cTnI和cTnT水平的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(30): 59-61.
- Meng P S, Ma H X. Effects of long-term administration of sacubitril valsartan sodium on cardiac function indexes, serum cTnI and cTnT levels in elderly patients with chronic heart failure [J]. Clin Res Pract, 2019, 4(30): 59-61.
- [7] 秦兴国, 闫和英. 马来酸桂哌齐特注射液联合波立维治疗急性脑梗死的疗效分析 [J]. 中国实用医药, 2020, 15(35): 117-119.
- Qin X G, Yan H Y. Efficacy analysis of cinepazide maleate injection combined with Plavix in the treatment of acute cerebral infarction [J]. China Pract Med, 2020, 15(35): 117-119.
- [8] 晏平, 郭敏军, 李惠玲, 等. 慢性心力衰竭患者血清Lp-PLA2、CgA水平与心室重构的关系 [J]. 山东医药, 2018, 58(20): 88-90.
- Yan P, Guo M J, Li H L, et al. The relationship between serum Lp-PLA2, CgA levels and ventricular remodeling in patients with chronic heart failure [J]. Shandong Med J, 2018, 58(20): 88-90.
- [9] 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 Cardiovascular Branch of Chinese Medical Association, Heart Failure Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiovascular Diseases. Chinese Heart Failure Diagnosis and Treatment Guidelines 2018 [J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(10): 760-789.
- [10] 顾伟, 李志忠. 沙库巴曲缬沙坦治疗老年缺血性心脏病导致射血分数降低心力衰竭预后分析 [J]. 中华老年医学杂志, 2021(5): 562-565.
- Gu W, Li Z Z. Prognosis of Sacubitril-valsartan on ischemic cardiomyopathy-induced heart failure with reduced ejection fraction in elderly patients [J]. Chin J Geriatr, 2021(5): 562-565.
- [11] Ferreira J P, Rossignol P, Machu J L, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist pattern of use in heart failure with reduced ejection fraction: Findings from BIOSTAT-CHF [J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(10): 1284-1293.
- Qi J, Zhuo L A, Wu F X, et al. The effect of sacubitril and valsartan in the treatment of heart failure in elderly patients with left ventricular ejection fraction [J]. China Med Herald, 2020, 17(8): 68-71.
- [12] 漆洁, 卓柳安, 吴飞雪, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗老年左室射血分数降低心力衰竭的效果 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(8): 68-71.
- Qi J, Zhuo L A, Wu F X, et al. Effect of Sakubatrevalsartan in the treatment of heart failure in the elderly with left ventricular ejection fraction reduction [J]. China Med Her, 2020, 17(8): 68-71.
- [13] 康铁朵, 刘文娟. 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂在射血分数降低心力衰竭患者急性期治疗的应用初探 [J]. 心肺血管病杂志, 2018, 37(8): 740-742, 750.
- Kang T D, Liu W X. Application of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor in treatment of acute heart failure patients with reduced ejection fraction [J]. J Cardiovasc Pulm Dis, 2018, 37(8): 740-742, 750.
- [14] Palau P, Mollar A, Domínguez E, et al. Early sacubitril/valsartan-driven benefit on exercise capacity in heart failure with reduced ejection fraction: A pilot study [J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2019, 72(2): 167-169.
- [15] 王毅, 杨征. 托伐普坦和沙库巴曲缬沙坦钠片对慢性心力衰竭患者心功能及血清钠水平的影响研究 [J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(4): 470-472.
- Wang Y, Yang Z. Study on the effects of tolvaptan and sacubitril and valsartan sodium tablets on cardiac function and serum sodium levels in patients with chronic heart failure [J]. Shaanxi Med J, 2019, 48(4): 470-472.
- [16] 蒋建青, 江卫萍, 栾献亭. 心可舒胶囊联合桂哌齐特治疗不稳定型心绞痛的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(10): 2916-2921.
- Jiang J Q, Jiang W P, Luan X T. Clinical study on Xinkeshu Capsules combined with cinepazide in treatment of unstable angina pectoris [J]. Drugs Clin, 2019, 34(10): 2916-2921.
- [17] 赵会珍. 托伐普坦联合桂哌齐特治疗急性心力衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(2): 269-272.

- Zhao H Z. Clinical study on tolvaptan combined with cinepazide in treatment of acute heart failure [J]. *Drugs Clin*, 2018, 33(2): 269-272.
- [18] 郭晓莺, 孙昌友, 高 丽, 等. 马来酸桂哌齐特联合丹参川芎嗪注射液治疗脑梗死的疗效 [J]. *武警医学*, 2020, 31(3): 211-214.
- Guo X Y, Sun C Y, Gao L, et al. Changes of serum IL-18, sICAM-1 and IGF-1 in patients with cerebral infarction treated with Cinepazide Maleate and Danshen Ligustrazine injection [J]. *Med J Chin People's Armed Police Force*, 2020, 31(3): 211-214.
- [19] 陈 炜, 庞庆丰, 谈 晨. 血清NT-proBNP、sST2及心电图指标在老年心力衰竭患者中的变化及其意义 [J]. *中华保健医学杂志*, 2019, 21(5): 414-416.
- Chen W, Pang Q F, Tan C. Changes of NT-proBNP, sST2 and QRS wave durations in elderly patients with CHF and their significance [J]. *Chin J Heal Care Med*, 2019, 21(5): 414-416.
- [20] 杨 起, 刘军昌. 三味檀香胶囊联合替格瑞洛片治疗冠心病疗效及对心功能、血清TIMP-1水平的影响 [J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(16): 2364-2366.
- Yang Q, Liu J C. Efficacy of Sanwei Tanxiang Capsule combined with Tigrilor Tablets in the treatment of coronary heart disease and its effect on cardiac function and serum TIMP-1 level [J]. *Lab Med Clin*, 2020, 17(16): 2364-2366.
- [21] 赵文娟, 陈玉娜. 可溶性致癌抑制因子、胱抑素C和脑钠肽在慢性心力衰竭患者中的表达意义 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(16): 1968-1970.
- Zhao W J, Chen Y N. Significance of sST2, CysC and BNP in patients with chronic heart failure [J]. *Chin J Heal Lab Technol*, 2019, 29(16): 1968-1970.

[责任编辑 刘东博]