

依那普利叶酸片对比依那普利片治疗心力衰竭的Meta-分析

李晓鹃, 陈智龙*, 余 强, 李振龙, 杜高波

鄂东医疗集团黄石市中心医院 心血管内科, 湖北 黄石 435002

摘要: 目的 系统评价依那普利叶酸片对比依那普利片治疗心力衰竭的疗效和安全性, 为临床推广提供循证医学证据。方法 计算机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)、维普中文科技期刊数据库 (VIP)、万方医学期刊全文数据库、PubMed及Cochrane library等数据库, 收集有关依那普利叶酸片对比依那普利片治疗心力衰竭的随机对照研究 (RCT), 采用Revman 5.3软件对各研究的N-末端B型利钠肽前体 (NT-proBNP)、同型半胱氨酸 (Hcy)、血浆和肽素水平、心脏超声指标、ADR等进行分析。结果 共纳入12项RCT, 1 259例患者。Meta-分析显示: 与依那普利片比较, 依那普利叶酸片能进一步降低NT-proBNP水平 (MD=-0.41, 95%CI=-0.43~-0.40, $P<0.01$)、血浆和肽素水平 (MD=-3.02, 95%CI=-4.37~-1.68, $P<0.01$) 和Hcy水平 (MD=-3.36, 95%CI=-4.04~-2.68, $P<0.01$); 显著增加LVEF% (MD=5.00, 95%CI=3.58~6.43, $P<0.01$), 降低LVEDD (MD=-4.07, 95%CI=-5.74~-2.40, $P<0.01$) 和LVESDD (MD=-3.49, 95%CI=-5.23~-1.76, $P<0.01$); ADR发生率 (OR=1.00, 95%CI=0.42~2.36, $P>0.05$) 无显著性差异。结论 依那普利叶酸片降低心力衰竭患者NT-proBNP、Hcy和血清和肽素水平, 改善心脏功能均优于依那普利片, 两种药物安全性相当。

关键词: 依那普利叶酸片; 依那普利片; 心力衰竭; N-末端B型利钠肽前体; 同型半胱氨酸; Meta-分析

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 05-0996-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.05.037

Meta-analysis of enalapril folic acid tablets vs enalapril tablets in treatment of heart failure

LI Xiaojuan, CHEN Zhilong, YU Qiang, LI Zhenlong, DU Gaobo

Department of cardiology of Huangshi Central Hospital of Edong medical group, Huangshi, 435002, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of enalapril folic acid tablets vs enalapril tablets in the treatment of heart failure, and provide evidence-based medical evidence for clinical promotion. **Methods** The related databases of CNKI, CBM, VIP, Wanfang Database, PubMed and Cochrane library were used to identify studies on the efficacy and safety of enalapril folic acid tablets vs enalapril tablets in the treatment of heart failure. The NT-proBNP, Hcy, serum levels of copeptin, cardiac ultrasound index and ADR of studies were analyzed by the RevMan 5.3 software. **Results** A total of 12 randomized controlled trials were reviewed, and 1 259 patients were included. Meta-analysis result showed that: compared with enalapril tablets, enalapril folic acid tablets further reduced the levels of NT-proBNP (MD=-0.41, 95%CI=-0.43~-0.40, $P<0.01$), serum levels of copeptin (MD=-3.02, 95%CI=-4.37~-1.68, $P<0.01$) and Hcy levels (MD=-3.36, 95%CI=-4.04~-2.68, $P<0.01$); And it significantly increased LVEF% (MD=5.00, 95%CI=3.58~6.43, $P<0.01$), and decreased LVEDD (MD=-4.07, 95%CI=-5.74~-2.40, $P<0.01$) and LVESDD (MD=-3.49, 95%CI=-5.23~-1.76, $P<0.01$). The rate of ADR had no significant difference (OR=1.00, 95%CI=0.42~2.36, $P>0.05$). **Conclusion** Enalapril folic acid tablets can reduce the levels of NT-proBNP, Hcy and serum levels of copeptin, and improve cardiac function in patients with heart failure than that of enalapril tablets. The safety of the two drugs is equivalent.

Key words: enalapril folic acid tablets; enalapril tablets; heart failure; NT-proBNP; Hcy; Meta-analysis

收稿日期: 2019-02-25

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目 (ZRZ2015000316)

第一作者: 李晓鹃, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病诊治。Tel: 13329922002 E-mail: zhangliang77ab@126.com

*通信作者: 陈智龙, 男, 博士, 主任医师, 研究方向为顽固性心力衰竭的诊治。Tel: 15972360818 E-mail: 474055142@qq.com

依那普利叶酸片是由血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)与叶酸组成的复方口服制剂,基于中国人群基因特点所研发的,于2008年经中国食品药品监督管理局(SFDA)批准上市,用于治疗心脑血管疾病,其适应症为治疗伴有血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平升高的原发性高血压^[1-2]。循证医学研究显示依那普利叶酸片在降低血压、降低同型半胱氨酸及预防心脑血管事件方面优于依那普利片,但其预防心脑血管死亡事件方面并不优于依那普利片^[3]。心力衰竭是心血管疾病的最终结局,是我国中老年人致残及致死的常见原因之一。已经证实ACEI是能降低心衰患者死亡率的首选,也是循证医学证据积累最多的药物,被公认为是治疗心力衰竭的基石^[4]。

调查显示我国大多数心力衰竭患者体内缺乏叶酸,且补充叶酸可提高对心力衰竭的治疗作用^[5]。近年来我国所有医疗机构均要求临床医师根据药品说明书的适应症选择药物,首选治疗指南和专家共识推荐的药品,但是多种心力衰竭治疗指南和专家共识及药品说明书均未推荐依那普利叶酸片用于心力衰竭的临床治疗。现有的依那普利叶酸片与依那普利片治疗心力衰竭的临床对照研究均存在纳入样本量较小、评价指标不统一等问题,因此推荐等级较低,给临床治疗带来一定的困惑,从而限制了其在心力衰竭领域的应用。本文采用Meta-分析法,对依那普利叶酸片对比依那普利片治疗心力衰竭进行系统评价,为临床合理用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准及排除标准

1.1.1 文献纳入标准 国内外公开发表的依那普利叶酸片对比依那普利片治疗慢性心力衰竭的临床随机对照研究(RCT),且临床治疗疗程均 ≥ 4 周,两组患者的年龄、性别、病程、原发疾病、心衰严重程度、常规治疗方案等无显著性差异,具有可比性。是否盲法不限,语种设定为中文和英文。慢性心力衰竭诊断均采用美国心脏病协会标准(AHA)诊断标准^[4],根据纽约心脏病协会(NYHA)分级为II~IV级。观察指标为N-末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)、Hcy、血清和肽素水平、左心室射血分数(LVEF/%)、左心室舒张末期内径(LVEDD/mm)、左心室收缩末期内径(LVSDD/mm)、不良反应(ADR)发生率。

1.1.2 文献排除标准 诊断标准不符合的文献;两组常规治疗不一致的文献;两组患者基本情况无可比性的文献;实验设计不严谨、统计方法不恰当的

文献;无有效数据提取的文献;数据分析与讨论不一致的文献;动物实验或基础研究的文献;个案报道或综述。

1.2 文献检索策略

以依那普利、依那普利叶酸、慢性心力衰竭、心力衰竭为中文检索词,计算机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)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方医学数据库;以enalapril, enalapril/folic acid, heart failure、cardiac failure为英文检索词,检索PubMed及Cochrane library数据库,检索年限均为建库至2018年11月。并手动检索参考资料中的符合本研究纳入条件的相关文献,以免漏查灰色文献。

1.3 文献筛选及有效数据提取

根据文献纳入及排除标准,由两名人员独立交叉检索中文数据库,由另外两名工作人员独立交叉检索外文数据库,如遇分歧,由第三方裁定。使用Excel办公软件创建数据提取表。数据提取项目包括:第一作者、发表年份、病例数(男/女)、年龄、疗程、治疗药物名称及用法用量、结局指标等。

1.4 文献质量评价标准

根据Cochrane Reviews Handbook简单法进行文献质量的评价^[6],按照随机分配方案、分配隐藏、是否盲法、退出或失访等进行评价,按照A、B和C级共3级标准进行判定。如果所有评价指标有详细描述,质量评为A级,发表偏倚性最小;所有评价指标中至少有1项指标提及但未详细描述,质量评为B级,发表偏倚性中等;所有评价指标中至少1项指标为不充分或未使用,质量评为C级,发表偏倚性较高。

1.5 统计学方法

采用Revman 5.2软件进行数据分析,计数资料采用优势比(odds ratio, OR),计量资料采用均数差(mean difference, MD)作为效应指标,两者均用95%可信区间(95%CI)表示。对纳入研究进行异质性检验,若 $P > 0.10$, $I^2 \leq 50\%$,则各研究结果间无统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta-分析;反之,采用随机效应模型进行。Meta-分析各统计检测结果以森林图表示;发表偏倚采用倒漏斗图表示。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检筛选出文献347篇,通过阅读题目和摘要,排除明显不相关、重复、综述、病例报告等文献后剩余85篇;进一步阅读原文后最终纳入病例对照研究

文献12篇,均为中文文献,合计1 259例患者,均为近6年发表的文献,时效性较好。

2.2 文献质量评价

纳入的全部研究均为随机分组,8项研究^[7-14]采用随机数字表法,1项^[15]采用抽签法;1项^[7]采用双盲,1项^[10]采用单盲,均未描述具体盲法,所有文献均未描述分配隐藏和退出情况,最终文献质量9篇^[7-15]为B级,3篇^[16-18]为C级。见表2。

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 两组NT-proBNP下降情况的比较 纳入10项研究^[7-12,15-18],各研究间位同质性($P=0.07$, $I^2=$

43%),采用固定效应模型,见图1。Meta-分析结果显示,治疗前后依那普利叶酸组NT-proBNP($\mu\text{g/L}$)下降水平大于依那普利组,差异有统计学意义($\text{MD}=-0.41$, $95\%CI=-0.43\sim-0.40$, $P<0.01$)。

2.3.2 和肽素下降水平的比较 纳入4项研究^[7,11,15-16],各研究间存在显著异质性($P<0.001$, $I^2=87\%$),采用随机效应模型,见图2。Meta-分析结果显示,治疗前后依那普利叶酸组血浆和肽素(ng/L)下降水平大于依那普利组,差异有统计学意义($\text{MD}=-3.02$, $95\%CI=-4.37\sim-1.68$, $P<0.01$)。

2.3.3 两组Hcy水平下降比较 纳入11项研

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	n/例(T/C)	口服剂量		疗程	结局指标
		依那普利片(C)	依那普利叶酸片(依那普利/叶酸,T)		
付丽,2015 ^[7]	45/45	10 mg, 1次/d	10 mg/0.8 mg, 1次/d	8周	①②③
任良强,2018 ^[8]	105/104	5 mg, 1次/d	5 mg/0.4 mg, 1次/d	6月	①②④⑤
李秀娟,2017 ^[9]	30/30	10 mg, 1次/d	10 mg/0.8 mg, 1次/d	12周	①②
段凌菱,2018 ^[10]	45/45	10 mg, 1次/d	10 mg/0.8 mg, 1次/d	12周	①②
牟丽娜,2018 ^[11]	50/50	10 mg, 1次/d	10 mg/0.8 mg, 1次/d	12周	①②③
董晓瑞,2017 ^[12]	55/55	10 mg, 1次/d	10 mg/0.8 mg, 1次/d	24周	①②④
蔡永臣,2014 ^[13]	30/30	10 mg, 1次/d	10 mg/0.8 mg, 1次/d	6月	②④⑤
陈菊明,2018 ^[14]	60/60	10 mg, 1次/d	10 mg/0.8 mg, 1次/d	12周	③⑤
高艳玲,2018 ^[15]	43/43	5 mg, 1次/d	5 mg/0.4 mg, 1次/d	20周	①②③
黄国虹,2017 ^[16]	60/60	10 mg, 1次/d	10 mg/0.8 mg, 1次/d	6月	①②③④
宋岳涵,2018 ^[17]	60/60	10 mg, 1次/d	10 mg/0.8 mg, 1次/d	8周	①②
张颖,2018 ^[18]	47/47	5 mg, 1次/d	5 mg/0.4 mg, 1次/d	6月	①②

T-试验组, C-对照组, ①-NT-proBNP, ②-Hcy, ③-血清和肽素, ④-心脏超声指标, ⑤-ADR

T-test group, C-control group, ①-NT-proBNP, ②-Hcy, ③-Peptide, ④-Cardiac ultrasound index, ⑤-ADR

表2 纳入研究的质量评价

Table 2 Quality evaluation of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	失访/退出	意向性分析	质量评价
付丽,2015 ^[7]	随机数字表	不清楚	双盲	无	不清楚	B
任良强,2018 ^[8]	随机数字表	不清楚	不清楚	无	不清楚	B
李秀娟,2017 ^[9]	随机数字表	不清楚	不清楚	无	不清楚	B
段凌菱,2018 ^[10]	随机数字表	不清楚	单盲	无	不清楚	B
牟丽娜,2018 ^[11]	随机数字表	不清楚	不清楚	无	不清楚	B
董晓瑞,2017 ^[12]	随机数字表	不清楚	不清楚	无	不清楚	B
蔡永臣,2014 ^[13]	随机数字表	不清楚	不清楚	无	不清楚	B
陈菊明,2018 ^[14]	随机数字表	不清楚	不清楚	无	不清楚	B
高艳玲,2018 ^[15]	抽签法	不清楚	不清楚	无	不清楚	B
黄国虹,2017 ^[16]	不清楚	不清楚	不清楚	无	不清楚	C
宋岳涵,2018 ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	无	不清楚	C
张颖,2018 ^[18]	不清楚	不清楚	不清楚	无	不清楚	C

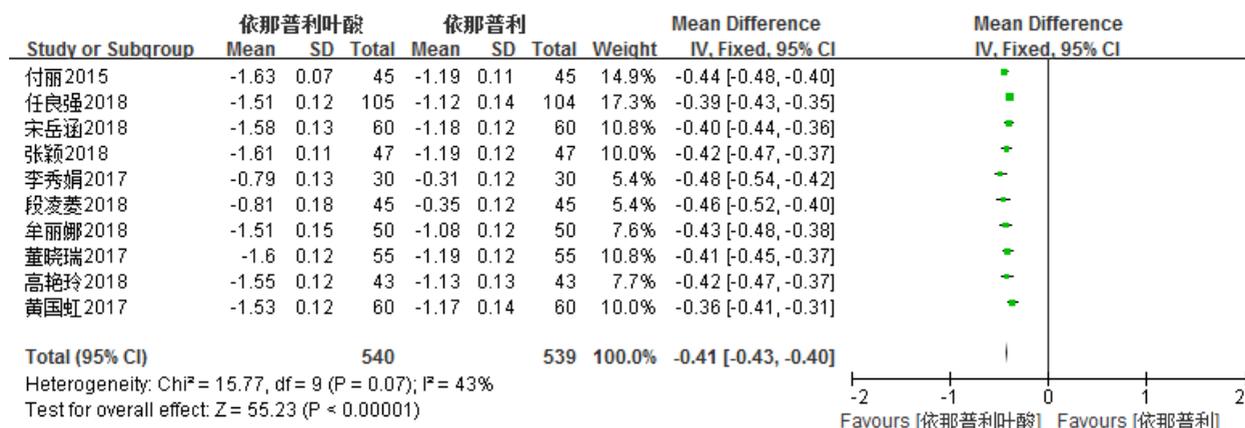


图1 两组治疗前后NT-proBNP下降水平的森林图

Fig. 1 Forest plot of NT-proBNP reduced levels before and after treatment between two groups

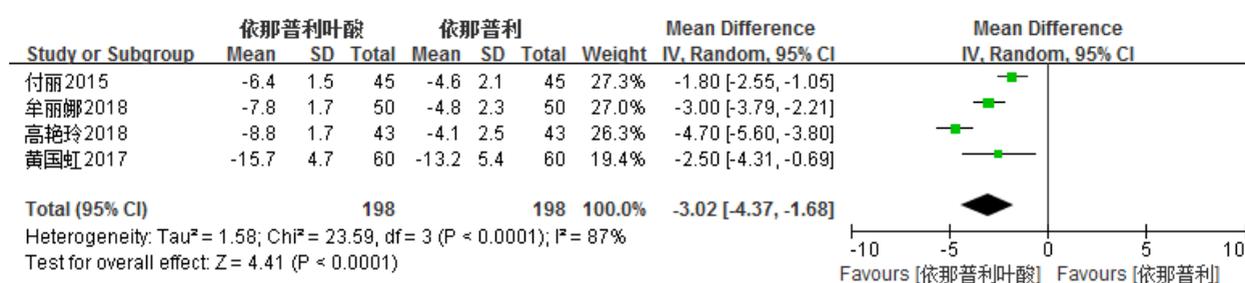


图2 两组治疗前后和肽素下降水平的森林图

Fig. 2 Forest plot of reduced copeptin levels before and after treatment between two groups

究^[7-13, 15-18],各研究间无明显异质性($P=0.98, I^2=0$),采用固定效应模型,见图3。Meta-分析结果显示,治疗前后依那普利叶酸组Hcy($\mu\text{mol/L}$)下降水平大于依那普利组,差异有统计学意义($MD=-3.36, 95\%CI=-4.04\sim-2.68, P<0.01$)。

2.3.4 两组心脏超声指标比较 共纳入5项研究^[8, 12-15],各研究间存在显著异质性($P\leq 0.10, I^2>50\%$),因此采用随机效应模型,见表3。Meta-分析

结果显示,治疗前后依那普利叶酸组LVEF升高水平显著大于依那普利组,差异有统计学意义($MD=5.00, 95\%CI=3.58\sim 6.43, P<0.01$); LVEDD和LVESDD下降水平显著大于依那普利组,差异均有统计学意义($MD=-4.07, 95\%CI=-5.74\sim-2.40, P<0.01$)和($MD=-3.49, 95\%CI=-5.23\sim-1.76, P<0.01$)。

2.3.5 两组ADR发生率比较 如图4所示,纳入的12项研究^[7-18]中,9项研究^[7, 9-12, 15-18]均描述两组用药

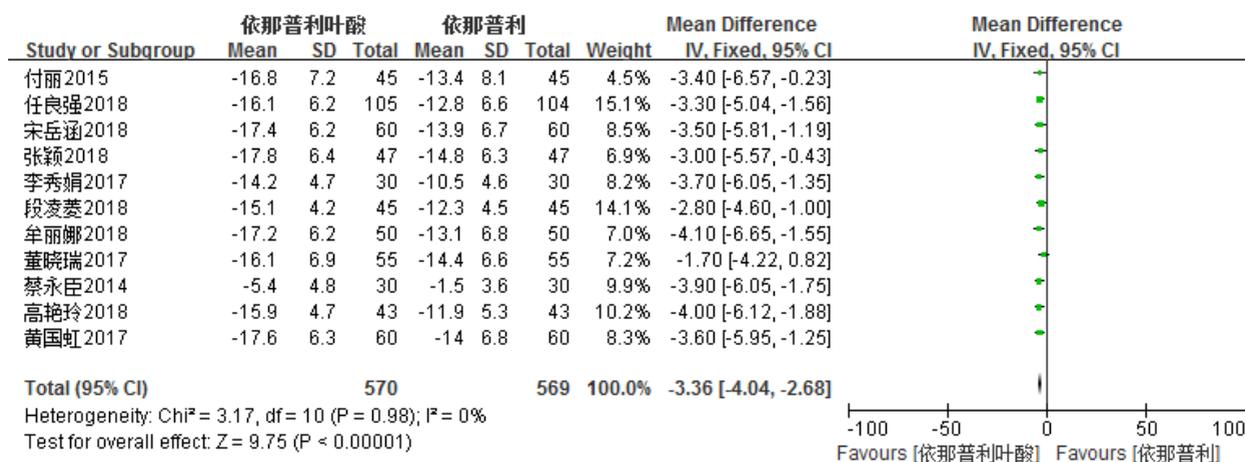


图3 两组治疗前后Hcy下降水平的森林图

Fig. 3 Forest plot of Hcy reduced levels before and after treatment between two groups

表 3 两组心脏超声指标比较

Table 3 Comparison on cardiac ultrasound index between two groups

心脏超声指标	纳入研究	异质性检验	检验模型	MD 值	95%CI	P 值
LVEF/%	5 ^[8,12-15]	$P=0.10, I^2=52%$	随机效应模型	5.00	3.58~6.43	$P<0.01$
LVEDD/mm	5 ^[8,12-15]	$P=0.05, I^2=57%$	随机效应模型	-4.07	-5.74~-2.40	$P<0.01$
LVSD/mm	5 ^[8,12-15]	$P=0.02, I^2=67%$	随机效应模型	-3.49	-5.23~-1.76	$P<0.01$

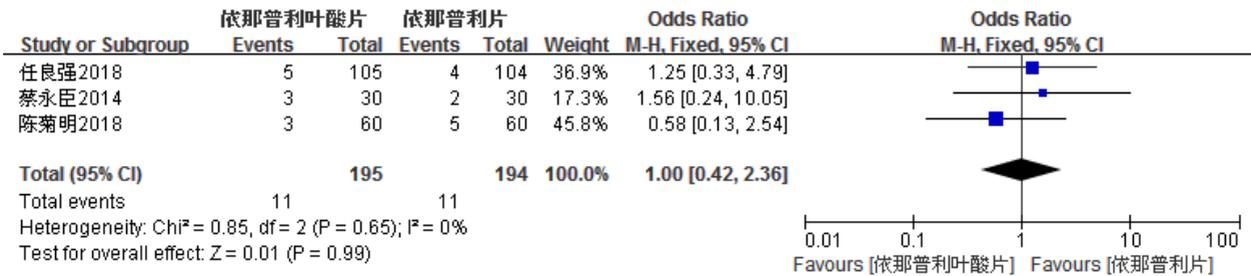


图 4 两组 ADR 发生率的森林图

Fig. 4 Forest plot of ADR rate between two groups

期间未发生 ADR, 仅 3 项研究^[8,13-14]对两组发生 ADR 进行定量研究, 各研究间无明显异质性($P=0.65, I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析。Meta-分析结果显示, 依那普利叶酸组 ADR 发生率与依那普利组比较, 差异无统计学意义($\text{OR}=1.00, 95\% \text{CI}=0.42 \sim 2.36, P>0.05$)。

2.4 发表偏倚分析

分别对 NT-proBNP 和 Hcy 水平 2 个评价指标绘制倒漏斗图, 见图 5、图 6。结果显示所有漏斗图基本对称, 大部分数据点均匀分布于倒漏斗图的上部, 但个别数据点游离于其他数据点之外, 提示可能存在发表偏移。

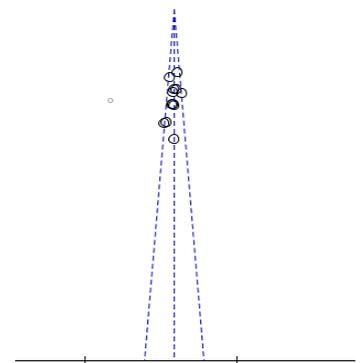


图 5 NT-proBNP 指标的倒漏斗图
Fig. 5 Funnel plot of NT-proBNP levels

3 讨论

3.1 NT-proBNP、和肽素及 Hcy 水平的临床意义

目前, CHF 的治疗主要从改善患者心脏供血、减轻心脏负担以及增强心肌收缩力等, 从而重塑心

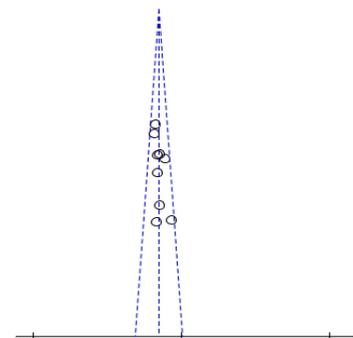


图 6 Hcy 指标的倒漏斗图
Fig. 6 Funnel plot of Hcy levels

脏功能。脑钠尿肽(BNP)是受损心肌重塑程度的重要标志物, NT-proBNP 为 BNP 的前体物质, 并具有比 BNP 更高的血浆浓度和更长的半衰期, 其水平与心力衰竭的程度密切相光^[19]。此外, 汪芳等^[20]报道血浆 NT-proBNP 水平升高的程度对心衰患者发生心血管事件或死亡的预测具有一定的指导意义, 血浆 NT-proBNP 水平较高的心力衰竭患者发生心血管事件或死亡的风险显著大于血浆 NT-proBNP 水平较低的患者。和肽素是精氨酸加压素(AVP)原羧基(C)末端的一部分, 当心力衰竭患者由于 AVP 受体敏感性减弱, 导致 AVP 大量释放入血, 和肽素与 AVP 相比, 可在常温下长期保存且稳定性更好, 和肽素水平能准确地反映 AVP 浓度, 因此血浆和肽素水平一定程度上可反映心功能, 是评价心力衰竭患者严重程度及预后的理想指标^[21]。Hcy 是蛋氨酸重要的中间产物, 为含硫非必需氨基酸, 研究显示高 Hcy 是心血管事件发生的独立危险因素^[22]。

依那普利属于ACEI,其在降压的同时能保护心肌收缩力,且不影响心输出量^[23]。此外,调查显示我国慢性心力衰竭患者中缺乏叶酸者比例较大,补充叶酸可提高心力衰竭治疗效果,依那普利和叶酸具有协同作用,共同服用可减少药物不良反应的发生^[24]。因此,本研究以NT-proBNP、血浆和肽素和Hcy水平作为评价依那普利叶酸片对比依那普利片治疗心力衰竭后心功能改善程度的主要评价指标。

3.2 本研究结果分析

本研究纳入12项研究,1 259例患者。Meta-分析结果显示,依那普利叶酸片降低NT-proBNP、Hcy和血清和肽素水平优于依那普利片,此外依那普利叶酸片提高患者LVEF、降低LVEDD和LVSD也均优于依那普利片,说明依那普利叶酸片能迅速纠正患者心衰症状,改善预后及降低心血管事件发生率等优于依那普利片,提示叶酸对心力衰竭的治疗作用。

孙宁玲等^[25]报道依那普利叶酸片固定复方降低H型高血压合并心力衰竭患者的疗效和降低NT-proBNP、Hcy水平的效果均优于依那普利片联用叶酸片。在药物ADR分析中,纳入的大部分文献均有该内容,用药期间依那普利叶酸片和依那普利片均未发生严重ADR,患者耐受性好。3篇文献只提到两种药物ADR均为干咳、眩晕/头痛、腹痛/呕吐、过敏等,但两种药物ADR发生率比较无显著性差异,提示依那普利叶酸片安全性较好。

3.3 本研究局限性及下一步需改进方面分析

本Meta-分析纳入的文献质量等级偏低,表现为以下5个方面:(1)纳入文献均为中文,本研究进行了中英文文献的检索,但是最终查阅到的文献均为中文,这可能与依那普利叶酸片是针对中国人群心脑血管疾病基因特点研制而成,主要患者群体为中国人,其临床应用尚未在国外推广有关,同时只检索中英文文献,存在语种偏倚的可能性;(2)本研究纳入文献中尽管大部分采用随机数字表法进行分组,但未描述隐藏方案和对盲法进行表述;(3)对于失访和退出均未做出描述,存在着阴性结果隐瞒的可能,存在着选择性偏移的可能;(4)本研究纳入的研究样本量较小,样本量的大小在一定程度上影响了最终结果的可靠性;(5)纳入各文献的观察疗程和随访时间不一致,且NT-proBNP、Hcy和血清和肽素水平检测方法及试剂不完全相同,因此造成各研究间存在明显异质性,可能影响结果的准确性。

4 结论

综上所述,依那普利叶酸片较依那普利片更能显著显著提高左室射血分数及降低左室舒张或收缩末内径,改善患者心功能,降低NT-proBNP、Hcy和血清和肽素水平,改善预后及降低心血管事件发生率。但由于纳入文献质量较低,因此本研究结果需谨慎看待,尚需更多设计合理、多中心、大样本、随机对照、双盲临床试验来进一步验证。

参考文献

- [1] 霍勇,陈光亮,徐希平.马来酸依那普利叶酸的药理学与临床评价[J].中国新药杂志,2010,19(18):1633-1636.
- [2] 霍勇,崔一民,秦献辉,等.基于种族差异个体化的药物设计—复方马来酸依那普利叶酸片研发思路[J].临床药物治疗杂志,2014,12(1):28-33.
- [3] 张医虎,寿松涛,刘艳存,等.依那普利叶酸片治疗H型高血压效果的Meta分析[J].山东医药,2015,55(17):54-56.
- [4] 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.慢性心力衰竭诊断治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(12):1076-1095.
- [5] 窦灵芝,张毅刚,曹秋玫,等.叶酸和维生素B12辅助治疗对老年冠心病慢性心力衰竭患者血清炎症因子、Hcy和NT-proBNP的影响[J].海南医学院学报,2017,23(13):1759-1760.
- [6] Higgins J P T, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [OL]. (2008-09-01) [2018-12-01]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cocentral/articles/375/CN-00871375/frame.html>.
- [7] 付丽,程洁.马来酸依那普利叶酸片对老年慢性心力衰竭患者血清和肽素、N-末端B型利钠肽前体及同型半胱氨酸水平的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2015,23(11):59-61.
- [8] 任良强,吴忠,李斌,等.依那普利叶酸片对原发性高血压伴心力衰竭患者心功能的影响[J].中华高血压杂志,2018,26(8):766-770.
- [9] 李秀娟.马来酸依那普利叶酸片治疗老年慢性心力衰竭对患者NT-proBNP及Hcy水平影响分析[J].中华心脏与心律电子杂志,2017,5(4):205-206.
- [10] 段凌菱,孙向阳,冯达应.依那普利叶酸片与依那普利治疗H型高血压伴慢性心力衰竭疗效比较[J].热带医学杂志,2018,18(6):803-806.
- [11] 牟丽娜,郑群,张俊岭,等.马来酸依那普利叶酸片对老年慢性心力衰竭患者血清和肽素、NT-proBNP及Hcy水平的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(7):1561-1563.
- [12] 董晓瑞,臧兵兵.马来酸依那普利叶酸片治疗老年慢性

- 心力衰竭临床疗效观察 [J]. 重庆医学, 2017, 46(5): 685-687.
- [13] 蔡永臣, 丁学亮, 刘 淼. 马来酸依那普利叶酸对H型高血压伴左心衰竭疗效观察 [J]. 中国医学创新, 2014, 11(36): 30-32.
- [14] 陈菊明, 顾申红, 纪新博, 等. 马来酸依那普利叶酸片治疗老年慢性心力衰竭的疗效及对血清sST2、Nexilin、NF-JcB的影响 [J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(7): 923-926.
- [15] 高艳玲, 金沿欣. 老年慢性心力衰竭患者接受马来酸依那普利叶酸片治疗观察 [J]. 当代医学, 2018, 24(13): 116-117.
- [16] 黄国虹. 马来酸依那普利叶酸片联合阿托伐他汀治疗高龄慢性心力衰竭的疗效观察 [J]. 心电图杂志: 电子版, 2017, 9(6): 17-19.
- [17] 宋岳涵. 马来酸依那普利叶酸片治疗老年慢性心力衰竭的价值评估 [J]. 心理医生, 2018, 24(17): 160-161.
- [18] 张 颖, 邹超宇. 马来酸依那普利叶酸片治疗老年慢性心力衰竭临床疗效分析 [J]. 当代医学, 2018, 24(22): 68-70.
- [19] Al-Majed N S, Armstrong P, Bakal J A, et al. Correlation between peak expiratory flow rate and NT-proBNP in patients with acute heart failure. An analysis from ASCEND-HF trial [J]. *Int J Cardiol*, 2015(182): 184-186.
- [20] 汪 芳, 李 卫, 黄 洁, 等. 血浆N末端原脑利钠肽水平对慢性心力衰竭患者长期预后的预测价值 [J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(1): 28-33.
- [21] 傅永平, 周 玥. 和肽素和NT-proBNP联合检测在慢性心力衰竭患者病情分级中的应用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(4): 509-511.
- [22] Costache I I, Costea C F, Danciu M, et al. Amyloidosis-a rare cause of refractory heart failure in a young female [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2017, 58(1): 201-206.
- [23] 李慧婷, 贺继忠. 依那普利联合硝苯地平缓释片治疗原发性高血压的疗效及对血清氧化应激指标的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(10): 1831-1834.
- [24] 邱 艳, 洪鹭蓉, 林 娟. 叶酸、B族维生素对老年慢性心力衰竭伴高同型半胱氨酸血症患者心室重构及心功能的影响 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2012, 20(2): 244-245.
- [25] 孙宁玲, 秦献辉, 李建平, 等. 依那普利叶酸片固定复方与依那普利和叶酸自由联合在H型高血压人群中降低同型半胱氨酸的疗效比较 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(17): 1635-1640.