



(OSID 码)

· 论著 ·

沙库巴曲缬沙坦钠对慢性心力衰竭患者的影响研究

李萍, 梁磊, 李献良, 崔美平, 路长鸿, 姜先雁, 王松涛, 郭晓

【摘要】 背景 慢性心力衰竭是常见疾病, 是各种心血管疾病恶化结果, 病死率高达 50%, 且随着年龄增长其患病率也在升高。临床常用的“金三角”方案可在一定程度上提高慢性心力衰竭患者生存率, 但治疗效果仍不能令人满意。目的 探讨沙库巴曲缬沙坦钠对慢性心力衰竭患者的影响。方法 选取 2017 年 9 月—2018 年 9 月青岛阜外心血管病医院收治的慢性心力衰竭患者 106 例, 按照随机数字表法分为对照组与观察组, 各 53 例。对照组患者在常规治疗基础上给予依那普利治疗, 观察组患者在常规治疗基础上给予沙库巴曲缬沙坦钠片治疗; 两组患者均治疗 6 个月。比较两组患者治疗前后心功能指标〔包括左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心房内径(LAD)〕、收缩压、估算肾小球滤过率(eGFR)、血钾、6 min 步行距离、Batherl 指数评分、微小 RNA-451a(miRNA-451a)相对表达量、基质金属蛋白酶 9(MMP-9), 观察治疗期间两组患者再入院率、病死率及不良反应发生情况。结果 观察组患者治疗后 LVEF、Batherl 指数评分、miRNA-451a 相对表达量高于对照组, LVEDD 小于对照组, 6 min 步行距离长于对照组, MMP-9 低于对照组($P<0.05$)。治疗期间, 观察组患者再入院率高于对照组, 咳嗽发生率低于对照组($P<0.05$); 两组患者心源性死亡率、全因死亡率及症状性低血压、肾功能损伤、高钾血症、轻度血管性水肿发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 沙库巴曲缬沙坦钠能有效改善慢性心力衰竭患者心功能, 提高患者运动耐力、日常生活能力及 miRNA-451a 相对表达量, 降低 MMP-9, 且安全性高, 未增加患者不良反应及病死率。

【关键词】 心力衰竭; 沙库巴曲缬沙坦钠; 治疗结果; 心功能; 肾功能; 运动耐力; 日常生活能力; 微小 RNA-451a; 基质金属蛋白酶 9

【中图分类号】 R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.09.005

李萍, 梁磊, 李献良, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠对慢性心力衰竭患者的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(9): 21-25. [www.syxnf.net]

LI P, LIANG L, LI X L, et al. Effect of sacubitril valsartan sodium on patients with chronic heart failure [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(9): 21-25.

Effect of Sacubitril Valsartan Sodium on Patients with Chronic Heart Failure LI Ping, LIANG Lei, LI Xianliang, CUI Meiping, LU Changhong, JIANG Xianyan, WANG Songtao, GUO Xiao

Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Qingdao Fuwai Cardiovascular Hospital, Qingdao 266000, China

Corresponding author: GUO Xiao, E-mail: 15898865715@163.com

【Abstract】 **Background** Chronic heart failure is a common disease, it's the result of the deterioration of various cardiovascular diseases. The mortality rate of chronic heart failure is as high as 50%, and prevalence also increases with age. Commonly used "golden triangle" scheme can improve the survival rate of chronic heart failure patients to some extent, but the treatment effect is still unsatisfactory. **Objective** To investigate the effect of sacubitril valsartan sodium on patients with chronic heart failure. **Methods** 106 patients with chronic heart failure in Qingdao Fuwai Cardiovascular Hospital from September 2017 to September 2018 were selected. They were divided into control group and observation group according to the random number table method, with 53 cases in each group. Patients in control group were treated with enalapril on the basis of routine treatment, while patients in observation group were treated with sacubitril valsartan sodium tablets on the basis of routine treatment. Both groups were treated for 6 months. Cardiac function indexes [including left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and left atrial diameter (LAD)], systolic blood pressure, estimated glomerular filtration rate (eGFR), blood potassium, 6-minute walking distance, Batherl index score, relative expression of miRNA-451a, matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) were compared between the two groups before and after treatment. Readmission rate, mortality rate and incidence of adverse reactions of patients during treatment were observed. **Results** LVEF, Batherl index score and relative expression of miRNA-451a in observation group were statistically significantly higher than those in control

group after treatment, 6-minute walking distance in observation group was statistically significantly longer than that in control group after treatment, MMP-9 in observation group was statistically significantly lower than that in control group after treatment ($P<0.05$). During the treatment, the readmission rate in observation group was statistically significantly higher than that in control group, incidence of cough in observation group was statistically significantly lower than that in control group ($P<0.05$); there was no significant difference in incidence of cardiac death, total death, symptomatic hypotension, renal function damage, hyperkalemia or mild vascular edema between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Sacubitril valsartan sodium can effectively improve the heart function in patients with chronic heart failure, improve the exercise tolerance, ability of daily living and relative expression of miRNA-451a, decrease MMP-9, and has high safety, the adverse reactions and mortality are not increased.

【Key words】 Heart failure; Sacubitrilvalsartan sodium; Treatment outcome; Cardiac function; Renal function; Exercise tolerance; Ability of daily living; MicroRNA-451a; Matrix metalloproteinase-9

在我国老年人群中,慢性心力衰竭具有较高的发病率及病死率^[1],其是由多种因素引起的心脏结构、功能改变,是心脏疾病最主要的死因之一^[2]。心脏持续在各种超负荷及化学等不良因素刺激下会进入失代偿期,最终导致心力衰竭^[3-4]。近年随着中国人口老龄化的不断加剧,目前心力衰竭患者已达450万^[5],因此,提高患者预后、降低病死率成为心力衰竭的研究重点。目前,临床常用的“金三角”方案[包括 β -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及醛固酮受体阻滞剂]可在一定程度上提高患者生存率^[6],但治疗效果仍不能令人满意^[7]。双效神经激素调节剂沙库巴曲缬沙坦钠是一种血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARNI)类药物,作为一种新型药物其在临床的用药经验较少。本研究旨在探讨沙库巴曲缬沙坦钠对慢性心力衰竭患者的影响,为慢性心力衰竭的治疗提供一定借鉴价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年9月—2018年9月青岛阜外心血管病医院收治的慢性心力衰竭患者106例,均符合中华医学会心血管病学分会制定的《慢性心力衰竭诊断治疗指南》^[7]中慢性心力衰竭的诊断标准。按照随机数字表法将所有患者分为对照组与观察组,各53例。对照组患者中男27例,女26例;年龄55~78岁,平均年龄(68.1 ± 5.4)岁;病程2~6年,平均病程(3.3 ± 1.2)年;纽约心脏病协会(NYHA)分级:Ⅱ级14例,Ⅲ级25例,Ⅳ级14例。观察组患者中男28例,女25例;年龄54~79岁,平均年龄(67.5 ± 5.2)岁;病程2~6年,平均病程(3.3 ± 1.2)年;NYHA分级:Ⅱ级16例,Ⅲ级26例,Ⅳ级11例。两组患者性别($\chi^2=0.038$)、年龄($t=0.563$)、病程($t=0$)及NYHA分级($u=0.513$)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经青岛阜外心血管病医院医学伦理委员会审核批准,所有患者同意参加本研究。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)左心室射血分数(LVEF) $\leq 40\%$;(2)年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)合并急性心肌梗死、心绞痛者;(2)合并重度肝、

肾功能损伤;(3)对沙库巴曲缬沙坦钠及依那普利过敏或不耐受者;(4)需要进行手术的瓣膜性心脏病者;(5)妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 治疗方法 两组患者均给予呋塞米注射液、螺内酯、酒石酸美托洛尔、单硝酸异山梨酯等药物进行常规治疗。对照组患者在常规治疗基础上给予依那普利(上海现代制药股份有限公司生产,国药准字H31021937,规格:5 mg $\times$ 16片)口服,初始剂量5 mg/次,1次/d,并根据血压逐渐酌情增加至10 mg/d,分2次服用。观察组患者在常规治疗基础上给予沙库巴曲缬沙坦钠片(Novartis Pharma Stein AG生产,国药准字H20170344,规格:50 mg $\times$ 28片)口服,起始剂量100 mg/次,2次/d,2~4周后根据患者耐受情况增加剂量至200 mg/次,2次/d,维持治疗。两组患者均治疗6个月。

1.4 观察指标

1.4.1 心功能指标 分别于治疗前后采用心脏超声诊断仪检测两组患者的心功能指标,包括LVEF、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)及左心房内经(left atrium diameter, LAD)。

1.4.2 血压及肾功能指标 分别于治疗前后测量两组患者的血压,测量方法为:患者休息30 min后,使用HEM-7051欧姆龙电子血压计(日本欧姆龙有限公司生产)测量患者坐位血压3次,取3次收缩压的平均值。分别于治疗前后抽取两组患者静脉血,采用日立7180全自动生化分析仪检测血肌酐和血钾,采用MDRD公式计算估算肾小球滤过率(estimate glomerular filtration rate, eGFR), $eGFR=1.86 \times \text{血肌酐}^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times 0.742$ (女性)。

1.4.3 运动耐力及日常生活能力 分别于治疗前后采用6 min步行试验检测两组患者的运动耐力,采用Batherl指数评分评估患者日常生活能力,6 min步行试验参考BITTNER等^[8]的研究方法:在长30 m的直走廊中,两端及中间各放一把椅子,用作标记及患者休息。患者在30 m走廊里尽最大可能地走,记录6 min内患者可

完成的最远距离。Batherl 指数总分 100 分,得分越高表示日常生活能力越强。

1.4.4 微小 RNA-451a (miRNA-451a) 相对表达量、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 治疗前及治疗后次日清晨抽取两组患者空腹肘静脉血,4 ℃ 12 000 r/min 离心 15 min,取血清。采用实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测患者 miRNA-451a 相对表达量,采用 Trizol 试剂 (购于上海碧云天生物技术有限公司) 提取细胞总 RNA,将 RNA 反转录为 cDNA,以 U-6 为内参,进行 qRT-PCR。U-6 上游引物序列: 5'-TCCGATTTCGTGAAGCGTTC-3',下游引物序列: 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'; miRNA-451a 上游引物序列: 5'-TCCGATTGAGTCATTACCAT-3',下游引物序列: 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'。反应条件: 95 ℃ 3 min, 95 ℃ 3 s, 55 ℃ 3 s, 共行 40 个循环; 30 ℃ 3 s。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算 miRNA-451a 相对表达量。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测患者 MMP-9。

1.4.5 再入院率、病死率及不良反应 观察治疗期间两组患者再入院率、病死率及不良反应发生情况,其中病死率包括心源性死亡及全因死亡;不良反应主要包括症状性低血压、肾功能损伤等。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心功能指标 两组患者治疗前 LVEF、LVEDD 及治疗前后 LAD 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组患者治疗后 LVEF 高于对照组, LVEDD 小于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 1)。

2.2 血压及肾功能指标 两组患者治疗前后收缩压、eGFR、血钾比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 2)。

2.3 6 min 步行距离及 Batherl 指数评分 两组患者治疗前 6 min 步行距离、Batherl 指数评分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);观察组患者治疗后 6 min 步行距离长于对照组, Batherl 指数评分高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

2.4 miRNA-451a 相对表达量、MMP-9 两组患者治疗前 miRNA-451a 相对表达量、MMP-9 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);观察组患者治疗后 miRNA-451a 相对表达量高于对照组, MMP-9 低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4)。

2.5 再入院率、病死率及不良反应 治疗期间,观察组患者再入院率高于对照组,咳嗽发生率低于对照组,

差异有统计学意义 ($P < 0.05$);两组患者心源性死亡率、全因死亡率及症状性低血压、肾功能损伤、高钾血症、轻度血管性水肿发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 5)。

表 1 两组患者治疗前后心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of cardiac function indexes between the two groups before and after treatment

组别	例数	LVEF (%)		LVEDD (mm)		LAD (mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	53	33.8 ± 4.9	43.8 ± 5.3	65.5 ± 4.0	58.6 ± 5.3	37.7 ± 4.8	36.8 ± 4.0
观察组	53	33.9 ± 4.8	51.3 ± 5.4	65.3 ± 3.9	55.3 ± 5.3	37.8 ± 4.8	36.4 ± 3.8
t 值		0.064	7.228	0.197	3.214	0.183	0.607
P 值		0.949	<0.001	0.844	0.002	0.856	0.545

注: LVEF=左心室射血分数, LVEDD=左心室舒张末期内径, LAD=左心房内径

表 2 两组患者治疗前后血压及肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of blood pressure and renal function indexes between the two groups before and after treatment

组别	例数	收缩压 (mm Hg)		eGFR [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]		血钾 (mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	53	136 ± 10	123 ± 7	72.5 ± 14.0	71.6 ± 12.3	3.97 ± 0.29	3.89 ± 0.27
观察组	53	137 ± 10	121 ± 7	72.3 ± 13.9	71.3 ± 12.7	4.02 ± 0.30	3.94 ± 0.29
t 值		0.392	1.020	0.055	0.144	0.872	0.919
P 值		0.696	0.310	0.956	0.886	0.385	0.360

注: 1 mm Hg=0.133 kPa; eGFR=估算肾小球滤过率

表 3 两组患者治疗前后 6 min 步行距离、Batherl 指数评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of 6-minute walking distance and Batherl index score between the two groups before and after treatment

组别	例数	6 min 步行距离 (m)		Batherl 指数评分 (分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	53	235 ± 34	273 ± 43	64.4 ± 5.2	74.5 ± 6.1
观察组	53	233 ± 36	325 ± 51	64.5 ± 5.3	82.3 ± 7.2
t 值		0.290	5.713	0.118	5.993
P 值		0.773	<0.001	0.907	<0.001

表 4 两组患者治疗前后 miRNA-451a 相对表达量、MMP-9 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of relative expression of miRNA-451a and MMP-9 between the two groups before and after treatment

组别	例数	miRNA-451a 相对表达量		MMP-9 ($\mu\text{g/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	53	3.1 ± 0.2	4.3 ± 0.2	148 ± 38	122 ± 24
观察组	53	3.1 ± 0.2	4.7 ± 0.3	149 ± 38	101 ± 22
t 值		0.312	8.808	0.153	4.528
P 值		0.756	<0.001	0.879	<0.001

注: miRNA-451a=微小 RNA-451a, MMP-9=基质金属蛋白酶 9

表 5 两组患者治疗期间再入院率、病死率及不良反应发生率比较〔n(%)〕

Table 5 Comparison of readmission rate, mortality rate and incidence of adverse reactions between the two groups during treatment

组别	例数	再入院	心源性死亡	全因死亡	症状性低血压	肾功能损伤	高钾血症	轻度血管性水肿	咳嗽
对照组	53	11 (20.8)	3 (5.7)	4 (7.6)	4 (7.6)	4 (7.6)	3 (5.7)	0	11 (20.8)
观察组	53	23 (43.4)	5 (9.4)	7 (13.2)	8 (15.1)	3 (5.7)	5 (9.4)	2 (3.8)	2 (3.8)
χ^2 值		5.239	0.135	0.406	0.846	0	0.135	0.510	5.611
P 值		0.022	0.713	0.524	0.358	1.000	0.713	0.475	0.018

3 讨论

近年来,由于人们生活水平及生活方式的改变,我国高血压、心脏病等发病率呈上升趋势,而各种类型的心脏疾病发展到一定阶段均可导致慢性心力衰竭^[9]。因此我国慢性心力衰竭的患病率不断升高,严重影响了患者的生活质量,同时也给患者家庭及社会带来了沉重的经济负担^[10]。

沙库巴曲缬沙坦钠是由沙库巴曲与缬沙坦结合而成的钠盐复合物,可作用于脑啡肽酶和肾素-血管紧张素受体^[11]。缬沙坦可抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),减轻机体炎性反应与氧化应激,抑制心肌细胞凋亡;沙库巴曲可抑制脑啡肽酶对多种内源性血管活性肽蛋白酶的降解,提高脑钠肽水平。脑钠肽在维持机体血压稳定、水盐平衡中具有重要作用^[12],同时其对于血管紧张素Ⅱ受体和中性内肽酶具有抑制作用,从而舒张血管,防止心血管重构^[13-14]。

本研究采用沙库巴曲缬沙坦钠治疗慢性心力衰竭患者,结果显示,观察组患者治疗后 LVEF 高于对照组, LVEDD 小于对照组,治疗前后两组 LAD 比较差异无统计学意义,与岳巧霞等^[15]研究结果一致。提示与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦钠能有效促进慢性心力衰竭患者心功能恢复,可能是沙库巴曲缬沙坦钠发挥了沙库巴曲和缬沙坦的互补作用机制,同时阻断 RAAS 和脑啡肽,并利用沙库巴曲和缬沙坦的协同作用促进钠排出及血管舒张,从而有效改善患者心功能^[16-17]。本研究结果显示,两组患者治疗前后收缩压、eGFR 及血钾间无统计学差异。国外一项研究表明,32 例患者经过沙库巴曲缬沙坦钠治疗 8 周后,血压、血钾及 eGFR 无明显改变^[18],本研究结果与之一致,提示沙库巴曲缬沙坦钠不会导致高钾血症及肾功能下降。

有研究表明,心力衰竭患者 miRNA-451a 相对表达量随病情进展而降低,且 miRNA-451a 可调控心力衰竭患者 MMP-9,从而参与慢性心力衰竭的发生发展过程^[19]。MMP-9 受多种 miRNA 的调节,可参与疾病的发生、发展。MMP-9 的活化对心肌细胞和内皮细胞凋亡相关的心室重建具有重要作用。本研究结果显示,观察组患者治疗后 miRNA-451a 相对表达量高于对照组, MMP-9 低于对照组,提示沙库巴曲缬沙坦钠可提高慢

性心力衰竭患者 miRNA-451a 相对表达量,降低患者 MMP-9,从而控制病情进展。但目前对沙库巴曲缬沙坦钠提高 miRNA-451a 表达的相关机制尚不明确,需要更深入的研究进一步证实。

本研究结果显示,观察组患者治疗后 6 min 步行距离长于对照组, Batherl 指数评分高于对照组,提示沙库巴曲缬沙坦钠可有效改善慢性心力衰竭患者的运动耐力及日常生活能力。本研究结果显示,观察组患者治疗期间再入院率高于对照组,咳嗽发生率低于对照组,两组患者心源性死亡率、全因死亡率及其他不良反应发生率无统计学差异,提示沙库巴曲缬沙坦钠治疗慢性心力衰竭的不良反少,安全性高。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦钠能有效改善慢性心力衰竭患者心功能,提高患者运动耐力、日常生活能力及 miRNA-451a 相对表达量,降低 MMP-9,且安全性高,未增加患者不良反应及病死率。但由于本研究样本量小,观察时间短,未对沙库巴曲缬沙坦钠导致患者再入院率升高的原因进行分析,因此沙库巴曲缬沙坦钠治疗慢性心力衰竭患者的远期疗效有待临床进一步研究证实。

作者贡献:李萍、梁磊进行文章的构思与设计;李献良、崔美平进行研究的实施与可行性分析;李萍、路长鸿、姜先雁进行数据收集、整理;王松涛进行统计学处理;李萍进行结果的分析与解释,撰写论文;路长鸿、姜先雁、王松涛进行论文的修订;郭晓负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 靳海斌.慢性心力衰竭的神经调节治疗及沙库巴曲缬沙坦钠应用新进展[J].心血管病学进展,2019,40(2):283-286. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.02.036.
- JIN H B.Neuromodulation therapy for chronic heart failure and application of sacubitril valsartan sodium[J].Advances in Cardiovascular Diseases, 2019, 40(2): 283-286.DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.02.036.
- [2] 李江,曹佳宁,丹增洛布,等.沙库巴曲缬沙坦钠片治疗高原地区高血压慢性心力衰竭患者的临床效果[J].中国医药,2019,14(3):321-324.DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2019.03.001.
- LI J, CAO J N, DAN Z L B, et al.Clinical effect of sacubitril valsartan sodium tablets on hypertensive patients with chronic heart

- failure in plateau area [J]. *China Medicine*, 2019, 14 (3): 321-324.DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2019.03.001.
- [3] MORBACH C, WAGNER M, GÜNTNER S, et al. Heart failure in patients with coronary heart disease: prevalence, characteristics and guideline implementation—results from the German EuroAspire IV cohort [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17 (1): 108.DOI: 10.1186/s12872-017-0543-0.
- [4] 贾凌梅, 陈亚丽. 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂在心衰治疗中的回顾与进展研究[J]. *心血管病学进展*, 2017, 38 (3): 281-284.DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2017.03.010.
- JIA L M, CHEN Y L. Review and progress of angiotensin receptor neprilysin inhibitor in management of heart failure [J]. *Advances in Cardiovascular Diseases*, 2017, 38 (3): 281-284.DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2017.03.010.
- [5] 杨佳汇, 张静. 沙库巴曲缬沙坦在心衰治疗中的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40 (3): 409-412.DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.03.026.
- YANG J H, ZHANG J. Treatment of heart failure by sacubitril/valsartan [J]. *Advances in Cardiovascular Diseases*, 2019, 40 (3): 409-412.DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.03.026.
- [6] BALIGA R R. Sacubitril/valsartan: the newest neurohormonal blocker for guideline-directed medical therapy for heart failure [J]. *Heart Fail Clin*, 2018, 14 (4): 479-491.DOI: 10.1016/j.hfc.2018.06.012.
- [7] 中华医学会心血管病学分会. 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.DOI: 10.3760/j.issn.0253-3758.2007.12.002.
- [8] BITTNER V, WEINER D H, YUSUF S, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators [J]. *JAMA*, 1993, 270 (14): 1702-1707.
- [9] 程晔, 严金华, 翟茂才, 等. 盐酸曲美他嗪对老年慢性心力衰竭患者疗效及血清BNP和IL-6水平的影响[J]. *疑难病杂志*, 2018, 17 (9): 865-868.DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.09.001.
- CHENG M, YAN J H, ZHAI M C, et al. Effect of trimetazidine hydrochloride on cardiac function and BNP and IL-6 in patients with chronic heart failure [J]. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2018, 17 (9): 865-868.DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.09.001.
- [10] 马丽媛, 吴亚哲, 王文, 等. 《中国心血管病报告2017》要点解读[J]. *中国心血管杂志*, 2018, 23 (1): 3-6.DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2018.01.002.
- MA L Y, WU Y Z, WANG W, et al. Interpretation of the report on cardiovascular diseases in China (2017) [J]. *Chinese Journal of Cardiovascular Medicine*, 2018, 23 (1): 3-6.DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2018.01.002.
- [11] 张相杰, 黄文平, 许有凡. 沙库巴曲缬沙坦和盐酸贝那普利片对心力衰竭患者心室重塑、炎症因子的影响[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35 (5): 795-799.DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.05.026.
- ZHANG X J, HUANG W P, XU Y F. Clinical study of the effects of entresto and lotensin on ventricular remodeling and inflammatory factors in patients with heart failure [J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2019, 35 (5): 795-799.DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.05.026.
- [12] FU S H, PING P, WANG F Q, et al. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure [J]. *J Biol Eng*, 2018, 12: 2.DOI: 10.1186/s13036-017-0093-0.
- [13] SZYMANSKI P Z, BADRI M, MAYOSI B M. Clinical characteristics and causes of heart failure, adherence to treatment guidelines, and mortality of patients with acute heart failure: Experience at Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa [J]. *Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde*, 2018, 108 (2): 94-98.DOI: 10.7196/SAMJ.2017.v108i2.12519.
- [14] 张薇琳, 周海英, 杨小明. 双效血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲/缬沙坦的研究进展[J]. *世界临床药物*, 2017, 38 (12): 851-854.DOI: 10.13683/j.wph.2017.12.013.
- ZHANG W L, ZHOU H Y, YANG X M. Sacubitril/valsartan, a dual angiotensin receptor and neprilysin inhibitor [J]. *World Clinical Drugs*, 2017, 38 (12): 851-854.DOI: 10.13683/j.wph.2017.12.013.
- [15] 岳巧霞, 肖莉丽. 沙库巴曲缬沙坦钠对扩张型心肌病心力衰竭患者心功能及日常生活能力的影响[J]. *河南医学研究*, 2019, 28 (10): 1833-1835.DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2019.10.044.
- [16] FLARAKOS J, DU Y, BEDMAN T, et al. Disposition and metabolism of [(14)C] Sacubitril/Valsartan (formerly LCZ696) an angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in healthy subjects [J]. *Xenobiotica*, 2016, 46 (11): 986-1000.DOI: 10.3109/00498254.2015.1014944.
- [17] CHRYSANT S G. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antihypertensive effects of the neprilysin inhibitor LCZ-696: sacubitril/valsartan [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2017, 11 (7): 461-468.DOI: 10.1016/j.jash.2017.04.012.
- [18] PRENNER S B, SHAH S J, YANCY C W. Role of angiotensin receptor-neprilysin inhibition in heart failure [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2016, 18 (8): 48.DOI: 10.1007/s11883-016-0603-4.
- [19] 张铁须, 谢鹏飞, 田晓培, 等. 慢性心力衰竭病人血清miR-451a调控MMP-9的表达及临床意义[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16 (22): 3241-3245.DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2018.22.001.

(收稿日期: 2020-03-02; 修回日期: 2020-07-28)

(本文编辑: 刘新蒙)