【临床研究】

沙库巴曲缬沙坦与依那普利序贯用药对慢性心力衰竭的疗效研究

周素平，吴智勇，李金顺，钟 栩
（海南省肿瘤医院心血管内科，海南海口 570300）

摘要：目的 探究沙库巴曲缬沙坦与依那普利序贯用药治疗慢性心力衰竭（chronic heart failure，CHF）的效果。**方法** 112 例 CHF 患者随机均分为观察组（沙库巴曲缬沙坦与依那普利序贯用药）及对照组（依那普利），每组 56 例。比较两组疗效、治疗前及治疗 6 个月后心功能、心肌酶谱指标、血清髓样分化因子（myeloid differentiation factor，MyD）88、微 RNA（microRNA，miR）-30a、miR-101a 及生活质量。**结果** 治疗后，观察组总有效率高于对照组（96.43% *vs* 83.93%，$P<0.05$）。两组左心室舒张末期内径、左心室收缩末期内径、肌酸磷酸激酶、肌酸磷酸激酶同工酶、羟丁酸脱氢酶、心肌肌钙蛋白、*N*-末端脑钠肽前体、MyD88、miR-30a 水平及明尼苏达 HF 生活质量问卷评分低于治疗前，且观察组低于对照组（$P<0.05$），两组左心室射血分数、6 min 步行距离及 miR-101a 水平高于治疗前，且观察组高于对照组（$P<0.05$）。两组不良反应发生率无统计学差异（12.50% *vs* 8.93%，$P>0.05$）。**结论** 沙库巴曲缬沙坦与依那普利序贯用药治疗 CHF 安全、有效，促进患者心功能及生活质量改善。

关键词：沙库巴曲缬沙坦；依那普利；慢性心力衰竭；心功能；髓样分化因子 88；微 RNA
中图分类号：R972 ＋ .4；R972 ＋ .1；R541.4 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）06-0609-08
DOI：10.13683/j.wph.2024.06.007

The efficacy of sequential administration of sacubitril valsartan and enalapril in the treatment of chronic heart failure

ZHOU Suping, WU Zhiyong, LI Jinshun, ZHONG Xu
（*Department of Cardiovascular Medicine, Hainan Cancer Hospital, Haikou 570300, Hainan Province, China*）

Abstract: ***Objective*** To investigate the efficacy of sequential administration of sacubitril valsartan and enalapril in the treatment of chronic heart failure（CHF）. ***Methods*** A total of 112 CHF patients were randomly divided into the observation group（sequential administration of sacubitril valsartan and enalapril） and the control group（enalapril）, with 56 cases in each group. The efficacy, cardiac function, myocardial enzyme spectrum index, serum myeloid differentiation factor（MyD）88, microRNA（miR）-30a, miR-101a, and quality of life were compared between the two groups before and 6 months after treatment. ***Results*** After treatment, the total effective rate in the observation group was higher than that in the control group（96.43% *vs* 83.93%, $P<0.05$）. Left ventricular end-diastolic diameter, left ventricular end-systolic diameter, creatine kinase, creatine kinase isoenzyme, hydroxybutyrate dehydrogenase, cardiac troponin, *N*-terminal brain natriuretic peptide, MyD88, miR-30a and score of Minnesota Living with HF Questionnaire were lower than before treatment in the both groups, and the observation group was lower than the control group（$P<0.05$）. Left ventricular ejection fraction, 6 minutes walking distance and miR-101a were higher than before treatment in both groups, and the observation group was higher than control group（$P<0.05$）. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the

收稿日期：2023-10-23；**修回日期：**2024-05-16
作者简介：周素平，主治医师，研究方向：冠状动脉粥样硬化性心脏病的临床诊治。

two groups (12.50% *vs* 8.93%, $P>0.05$). ***Conclusion*** Sequential administration of sacubitril valsartan and enalapril is safe and effective in the treatment of CHF, promoting the improvement of cardiac function and quality of life of patients.

Key words: sacubitril valsartan; enalapril; chronic heart failure; cardiac function; myeloid differentiation factor 88; microRNA

慢性心力衰竭（chronic heart failure，CHF）是一种表现为心脏循环障碍的心血管疾病[1]。依那普利能改善心功能、提升运动耐力，但长期服用效果会有所减弱[2]。沙库巴曲缬沙坦是首个获批的血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（angiotensin receptor neprilysin inhibitor，ARNI），可舒张血管、逆转心肌重构，是治疗CHF的Ⅰ类推荐药物[3]。既往研究主要聚焦于沙库巴曲缬沙坦对HF患者临床疗效及心功能等常规指标的作用效果，对于其作用机制的探究较少[4]。微RNA（microRNA，miR）是诊断CHF的重要分子标志物[5—6]。有研究表明，沙库巴曲缬沙坦能显著改善射血分数下降的HF患者心功能，下调miR-155水平[7]，且对Toll样受体（Toll-like receptor，TLR）4-髓样分化因子（myeloid differentiation factor，MyD）88-核因子（nuclear factor，NF）-κB信号通路的调控被认为是治疗CHF的重要途径[8]。有学者发现，联合应用缬沙坦与依那普利治疗CHF的效果优于单用依那普利[9]。但沙库巴曲缬沙坦与血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI）联用有引发血管性水肿的潜在风险，须在停止ACEI治疗至少36 h后方开始应用沙库巴曲缬沙坦。故本研究将沙库巴曲缬沙坦与依那普利序贯用于CHF患者，探究其疗效及可能作用机制，为临床制定CHF治疗方案、评估疗效提供参考数据，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

根据两样本均数比较的样本量计算公式：$n_1=n_2=2\times[(t_{\alpha/2}+t_{\beta})s/\delta]^2$，查阅文献[10]，取$\delta=2.4$，样本标准差$s=3.9$，当$\alpha=0.05$、$\beta=0.10$时，查正态分位数表$t_{\alpha/2}=1.96$、$t_{\beta}=1.28$，以CHF治疗有效率作为指标计算样本量，带入公式后得到$n_1=n_2\approx50$，即两组各需50例，考虑到可能出现的失访率，扩大样本量，取$n_1=n_2=56$，即总样本量为112例。

纳入2018年6月至2020年6月我院收治的112例CHF患者。纳入标准：①符合CHF诊断标准[11]。②左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）＜50%者。③病情稳定无生命危险者。美国纽约心脏病学会（New York Heart Association，NYHA）心功能分级在Ⅱ～Ⅳ级者[12]。排除标准：①存在肝、肾功能障碍者。②合并恶性肿瘤、血液或神经系统疾病者。③合并急性心肌梗死、急性HF、风湿性心脏病、先天性心脏病、心肌病及心房颤动者。④合并精神或认知方面疾病者。⑤对本研究所用药物过敏者。所有患者均知情并同意参与研究，本研究获我院伦理委员会审批（2018院伦审临医字第23号）。

1.2 治疗方法

通过简单随机法将患者分为观察组及对照组，每组56例。所有患者均常规给予利尿、扩血管等治疗。对照组给予马来酸依那普利口服（2.5 mg，石药集团欧意药业有限公司），初始一日2次，每次2.5 mg，每3～7 d剂量翻倍，直至一日3次，每次10～15 mg。观察组同对照组，应用马来酸依那普利治疗3个月，停药36 h后再口服沙库巴曲缬沙坦钠片（50 mg，诺华制药），一日2次，初始剂量为一日100 mg，逐渐增加剂量至一日200 mg。两组疗程均为6个月。用药过程中对血管性水肿、低血压、肾功能及血钾进行密切观察，必要时及时停

药，并给予监测及治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 主要观察指标

治疗 6 个月后评估疗效，具体标准如下。显效：NYHA 心功能分级提升 2 级，症状体征明显改善；有效：NYHA 心功能分级提升 1 级，症状体征有所改善；无效：NYHA 心功能分级、症状与体征无改善[11]。总有效率＝（显效例数＋有效例数）/ 总例数 ×100%。

1.3.2 次要观察指标

治疗前及治疗 6 个月后超声心动图测量左心室舒张末期内径（left ventricular end diastolic dimension，LVEDD）、左心室收缩末期内径（left ventricular end systolic diameter，LVESD）及 LVEF，记录 6 min 步行距离（6 minutes walk distance，6MWD）。

治疗前及治疗 6 个月后抽取患者外周静脉血 10 ml，分离血清，测定心肌酶谱，具体包括肌酸磷酸激酶（creatine kinase，CK）、肌酸磷酸激酶同工酶（creatine kinase isoenzymes-MB，CK-MB）、羟丁酸脱氢酶（hydroxybutyrate dehydrogenase，HBDH）、*N*- 末端脑钠肽前体（*N*-terminal brain natriuretic peptide，NT-proBNP）及心肌肌钙蛋白（cardiac troponin Ⅰ，cTn Ⅰ），其中 CK、CK-MB 及 HBDH 采用酶偶联法测定，NT-proBNP 采用电化学发光法测定，cTn Ⅰ采用放射免疫法测定。此外，采用酶联免疫吸附法检测 MyD88 水平；采用 TRIzol 提取血清总 RNA，反转录获得模板互补 DNA，反转录聚合酶链式反应检测 miR-30a、miR-101a 相对表达水平。

治疗前及治疗 6 个月后应用明尼苏达 HF 生活质量问卷（Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire，MLHFQ）评估患者生活质量，其得分越高则生活质量越差[13]。同时统计治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS25.0 软件分析数据，计数资料以 n(%) 表达，行 χ^2 检验或秩和检验；符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，两组独立、正态、方差齐资料组间比较采用独立样本 t 检验，同组不同时比较采用配对样本 t 检验，以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组性别、年龄、病程、心功能分级、平均动脉压（mean arterial pressure，MAP）及基础疾病等一般资料差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表 1。

表 1 两组的一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

指标		观察组（n=56）	对照组（n=56）	$Z/t/\chi^2$值	P值
性别（男/女）/n(%)		32（57.14）/24（42.86）	34（60.71）/22（39.29）	0.148	0.701
年龄/岁		67.68±3.61	68.22±3.70	0.782	0.436
病程/年		5.89±1.87	6.01±1.95	0.332	0.740
MAP/mmHg		103.68±7.21	102.22±7.70	1.036	0.303
NYHA心功能分级/n(%)	Ⅱ级	16（28.57）	13（23.21）	0.670	0.503
	Ⅲ级	28（50.00）	29（51.79）		
	Ⅳ级	12（21.43）	14（25.00）		
基础疾病/n(%)	冠状动脉粥样硬化性心脏病	30（53.57）	32（57.14）	0.323	0.746
	高血压	15（26.79）	13（23.21）		
	扩张性心肌病	9（16.07）	10（17.86）		
	风湿性心脏病	2（3.57）	1（1.79）		

2.2 治疗总有效率

观察组治疗总有效率为96.43%，高于对照组的83.93%，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表2。

表2 两组疗效比较［n(%)］

Table 2 Comparison of curative effects between the two groups［n(%)］

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组(n=56)	34(60.71)	20(35.71)	2(3.57)	54(96.43)
对照组(n=56)	25(44.64)	22(39.29)	9(16.07)	47(83.93)
Z/χ^2值		2.078		4.940
P值		0.038		0.026

2.3 心功能比较

治疗前，两组各项心功能指标差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗6个月后，两组LVEDD及LVESD较治疗前降低，且观察组低于对照组，LVEF及6MWD较治疗前升高，且观察组高于对照组，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表3。

2.4 心肌酶谱指标比较

治疗前，两组各项心肌酶谱指标差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗6个月后，两组CK、CK-MB、HBDH、cTnI及NT-proBNP较治疗前降低，且观察组低于对照组，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表4。

2.5 MyD88、miR-30a及miR-101a表达水平比较

治疗前，两组MyD88、miR-30a及miR-101a表达水平差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗6个月后，两组MyD88、miR-30a水平均较治疗前降低，且观察组低于对照组，miR-101a水平较治疗前升高，且观察组高于对照组，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表5。

2.6 生活质量比较

治疗前，两组MLHFQ差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗6个月后，两组MLHFQ均较治疗前降低，且观察组低于对照组，差异均有统计学意义（$P <$

表3 两组心功能比较比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of cardiac function between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

指标		观察组(n=56)	对照组(n=56)	t值	P值
LVEDD/mm	治疗前	62.27±6.21	62.95±5.81	0.598	0.551
	治疗6个月后	50.85±5.58	55.10±6.23	3.803	<0.001
	t值	14.497	9.758	-	-
	P值	<0.001	<0.001	-	-
LVESD/mm	治疗前	49.12±5.14	49.33±5.11	0.217	0.829
	治疗6个月后	39.12±3.65	41.53±3.50	3.566	0.001
	t值	17.027	13.559	-	-
	P值	<0.001	<0.001	-	-
LVEF/%	治疗前	42.57±4.08	43.01±4.15	0.566	0.573
	治疗6个月后	49.31±5.04	46.24±4.49	3.404	0.001
	t值	11.061	5.595		
	P值	<0.001	<0.001		
6MWD/m	治疗前	185.67±28.83	184.24±29.69	0.259	0.796
	治疗6个月后	414.08±35.18	388.43±36.53	3.785	<0.001
	t值	53.406	46.150	-	-
	P值	<0.001	<0.001	-	-

表 4 两组心肌酶谱指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of myocardial enzyme spectrum indexes between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

指标		观察组（n=56）	对照组（n=56）	t值	P值
CK/pg·ml^{-1}	治疗前	1 308.05±308.51	1 320.28±315.13	0.208	0.836
	治疗6个月后	637.70±125.22	794.63±160.37	5.772	＜0.001
	t值	23.132	16.545	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
CK-MB/U·L^{-1}	治疗前	177.60±55.92	180.21±58.80	0.241	0.810
	治疗6个月后	51.84±9.52	71.72±15.57	8.152	0.001
	t值	28.762	21.833	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
HBDH/U·L^{-1}	治疗前	841.17±289.19	832.57±277.41	0.161	0.872
	治疗6个月后	301.44±75.66	389.03±91.36	5.526	0.001
	t值	22.140	18.001	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
cTnⅠ/μg·L^{-1}	治疗前	0.45±0.18	0.46±0.16	0.311	0.757
	治疗6个月后	0.18±0.03	0.24±0.06	6.693	＜0.001
	t值	19.243	14.967	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
NT-proBNP/pg·ml^{-1}	治疗前	484.97±103.92	489.55±99.01	0.239	0.812
	治疗6个月后	92.37±23.16	133.75±30.84	8.029	＜0.001
	t值	46.238	41.010	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–

表 5 MyD88、miR-30a 及 miR-101a 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 5 Comparison of levels of MyD88, miR-30a and miR-101a（$\bar{x}\pm s$）

指标		观察组（n=56）	对照组（n=56）	t值	P值
MyD88/ng·ml^{-1}	治疗前	3.40±1.08	3.31±1.12	0.433	0.666
	治疗6个月后	2.14±0.61	2.55±0.70	3.304	0.001
	t值	11.159	6.250	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
miR-30a	治疗前	1.58±0.13	1.55±0.14	1.175	0.243
	治疗6个月后	1.16±0.15	1.26±0.12	3.896	＜0.001
	t值	22.450	16.694	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
miR-101a	治疗前	0.59±0.06	0.60±0.07	0.812	0.419
	治疗6个月后	0.90±0.08	0.81±0.07	6.336	＜0.001
	t值	33.140	22.450	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–

0.05），见表 6。

2.7 不良反应

两组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（P ＞ 0.05），见表 7。

3 讨论

CHF 是多种因素导致的心肌受损进而心肌功能

表 6 MLHFQ 评分水平比较（$\bar{x}\pm s$，单位：分）

Table 6 Comparison of MLHFQ score ($\bar{x}\pm s$, unit: score)

指标		观察组（n=56）	对照组（n=56）	t值	P值
症状	治疗前	15.333.28	15.813.13	0.792	0.430
	治疗6个月后	8.332.71	10.893.25	4.527	＜0.001
	t值	17.490	11.542	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
情绪	治疗前	12.213.03	12.503.13	0.498	0.620
	治疗6个月后	6.552.46	8.202.89	3.253	0.002
	t值	15.430	10.690	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
身体活动	治疗前	23.824.47	23.334.82	0.558	0.578
	治疗6个月后	11.393.12	13.913.94	3.752	＜0.001
	t值	24.511	16.094	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–

表 7 两组不良反应［n(%)］

Table 7 Comparison of adverse reactions between the two groups［n(%)］

组别	恶心呕吐	头晕头痛	腹泻	总发生率
观察组（n=56）	3(5.36)	2(3.57)	2(3.57)	7(12.50)
对照组（n=56）	2(3.57)	3(5.36)	0(0)	5(8.93)
χ^2值				0.373
P值				0.541

改变的疾病，多发于老年人群，随着人口老龄化形势越来越严峻，其发病率也在升高[14]。CHF 往往反复发作，患者症状包括呼吸困难、体力下降及下肢肿胀等，不仅影响正常生活，还会严重危害患者生命健康。早期给予有效干预对改善患者预后、提高生活质量具有积极作用，因此临床需探索更为安全、有效的治疗方案。

ACEI 具有扩血管、影响神经内分泌激活、降低心脏负荷的作用，可逆转心室肥厚，延缓 HF[15]。依那普利作为临床常用 ACEI，能够抑制血管紧张素Ⅱ生成及内皮素活性，扩张血管，改善血流动力学，而抑制心脏局部血管紧张素Ⅱ生成能延缓心肌重塑，改善原有的心肌重塑状态，维护心室基本形态，防止心功能下降；此外，其半衰期较长，可平稳降低血压，进而有效减轻左心室后负荷，延缓左心室肥厚的发生发展[16]。但依那普利单独应用效果有限，长期应用患者获益较小，应当在此基础上联合其他药物进行治疗。本研究采取沙库巴曲缬沙坦与依那普利序贯用药，观察组临床总有效率较高，提示二者序贯治疗 CHF 具有良好疗效，优于单用依那普利。分析其原因，沙库巴曲缬沙坦是沙库巴曲与缬沙坦的复合物，可阻断血管紧张素和脑啡肽酶，并平衡交感神经，防止神经内分泌系统激活，沙库巴曲代谢后活性成分具有扩血管、降血压作用，可抑制心肌细胞病理变化，发挥抗炎、抗氧化作用，缬沙坦可避免血管紧张，两种药物协同作用，达到良好的治疗 CHF 效果[17]。

本研究结果显示，治疗 6 个月后，观察组 LVEDD、LVESD、CK、CK-MB、HBDH、cTnI 及 NT-proBNP 水平降低，LVEF 及 6MWD 水平升高，且幅度均大于对照组，提示沙库巴曲缬沙坦与依那普利序贯用药能够显著改善 CHF 患者心功能。笔者分析是因为二者联合应用能够扩张血管，促进机体排泄尿钠，以此改善心功能，延缓心室重构，控制临床症状[18]。Pieske 等[19]研究发现，在 LVEF ＞ 40% 的 HF 患者中，与 ACEI 治疗或安慰剂相比，沙库巴曲缬沙坦治疗 12 周后患者血浆 NT-proBNP

水平显著降低，与本研究结果一致。

MyD88 在 TLR 转导中具有重要衔接作用，组成的 TLR-MyD88 信号通路可参与心血管疾病的发生发展，抑制 TLR-MyD88 信号通路可减少炎症因子释放，降低心脏微梗死后心肌炎的发生风险。MiR 是分布在机体多个组织中的内源性单链非编码 RNA，参与机体细胞多种生物学功能，在 HF 发生发展中具有重要作用，可用于 CHF 的疗效评估[20]。有学者称血清 miR-30a 表达水平与 CHF 患者心功能分级呈正相关，miR-101a 表达水平与心功能分级呈负相关，两者均与 CHF 患者心肌重构和心功能有关，在病情及预后评估中发挥重要作用[21]。本研究结果显示，治疗 6 个月后，观察组 MyD88、miR-30a 水平降低，且低于对照组，miR-101a 水平升高，且高于对照组。提示沙库巴曲缬沙坦与依那普利序贯用药能有效调节 CHF 患者 MyD88、miR-30a 及 miR-101a 表达水平，其可能通过调节机体炎症反应以改善患者心功能。相较于 ACEI，ARNI 对患者的心功能改善更具优势。这可能与沙库巴曲缬沙坦发挥沙库巴曲、缬沙坦双重抑制作用有关，一方面减轻 CHF 患者心脏负荷，改善心脏重构，另一方面对肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统调控，阻断心肌纤维化，有效调节 miR-30a、miR-101a 表达，逆转心肌重塑，促心功能恢复。同时该药还可抑制炎症反应[22]。

本研究结果显示，两组生活质量均有所改善，且观察组生活质量较高。Tsutsui 等[23] 研究发现，沙库巴曲缬沙坦耐受性良好，较少因不良事件而停药，但沙库巴曲缬沙坦组的低血压患者比例较高。在本研究中，沙库巴曲缬沙坦未引起严重的血管性水肿，也未导致更多患者停药，统计两组用药期间不良反应发生情况，并无显著差异，表明加用沙库巴曲缬沙坦不会增加不良反应发生风险，安全性较高。但考虑到本研究纳入样本量较少，可能导致组间差异不明显，且存在样本纳入来源单一的缺点，日后还需加大样本量、延长随访时间以进一步验证本研究结果。

4 结论

综上所述，沙库巴曲缬沙坦与依那普利序贯用药在治疗 CHF 中有良好效果，能够改善患者心功能，提升生活质量。

参考文献：

[1] Witte KK, Patel PA, Walker AMN, *et al*. Socioeconomic deprivation and mode-specific outcomes in patients with chronic heart failure[J]. Heart, 2018, 104(12): 993-998.

[2] 宁靓, 李洪卫, 赵天华, 等. 依那普利片联合乌拉地尔注射液治疗冠心病合并心力衰竭的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(18): 1979-1981.

[3] 夏勇, 张建卿, 王少霞, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合琥珀酸美托洛尔缓释片治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病并慢性心力衰竭的效果观察[J]. 首都医科大学学报, 2020, 41(1): 113-118.

[4] 彭文近, 李彤, 刘迎午, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合重组人脑利尿钠肽治疗高血压伴心力衰竭患者的临床疗效[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(6): 572-575.

[5] 罗穆玲, 陈军, 唐庆业, 等. 老年慢性心力衰竭患者血浆微小RNA-137和微小RNA-150表达与心室重构的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(10): 1020-1023.

[6] 何莉, 何蔺, 杨刚. 血清长链非编码RNA HCG15和微小RNA-24在慢性心力衰竭患者中的表达及临床意义[J]. 岭南心血管病杂志, 2022, 28(5): 444-447.

[7] 李慧, 吕哲, 俞传青. MicroRNA-155与沙库巴曲缬沙坦治疗心肌梗死后射血分数降低心力衰竭患者疗效的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(10): 70-73.

[8] 史朋晓, 宋媛媛, 闫洪娟. 木犀草素对心力衰竭大鼠心肌炎症反应和TLR4/MyD88/NF-κB信号通路的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(4): 627-632.

[9] 周月明, 田毅, 程一锋. 缬沙坦联合依那普利治疗充血性心力衰竭疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(1): 63-64.

[10] 吴明隆. 结构方程模型: AMOS的操作与应用[M]. 重庆: 重庆大学出版社, 2010.

[11] 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.

[12] Demers C, Mckelvie RS, Yusuf S. Interobserver reliability

and validity of the New York Heart Association functional classification (NYHA-FC) in heart failure patients[J]. Eur J Heart Fail, 2000, 2(S1): 73-74.

[13] 王园园, 王秀红, 刘振东, 等. SF-36与MLHFQ对慢型克山病患者生存质量评估的对比研究[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 31(8): 845-847.

[14] 葛晓平, 金小璐. 阿托伐他汀钙对老年慢性心力衰竭患者心功能及炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(5): 1058-1060.

[15] 姜嫄, 张长海. 老年充血性心力衰竭危险因素及药物干预后患者心功能的改善[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(13): 3102-3105.

[16] 辜晓惠, 窦畅. 依那普利联合非洛地平对老年高血压合并冠心病患者Salusin-β、Apelin水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(9): 2055-2058.

[17] McMurray J, Jackson AM , Lam CSP, *et al*. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF[J]. Circulation, 2020, 141(5): 338-351.

[18] 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.

[19] Pieske B, Wachter R, Shah SJ, *et al*. Effect of sacubitril/valsartan *vs* standard medical therapies on plasma NT-proBNP concentration and submaximal exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the PARALLAX randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc, 2021, 326(19): 1919-1929.

[20] 罗方林, 吴国祥, 吴艳晴. 沙库巴曲缬沙坦钠联合环磷腺苷葡胺治疗慢性心力衰竭(LVEF≤40%)的疗效及其对心率变异性、CysC、miR-451a、BNP水平的影响[J]. 药物评价研究, 2021, 44(9): 1950-1955.

[21] 高敏, 吴艺, 高守君, 等. 慢性心力衰竭患者血清miR-30a、miR-101a表达及其与心肌重构和心功能的相关性[J]. 重庆医学, 2021, 50(5): 762-766.

[22] 郝媛媛, 陈瞳, 郭孝兹, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠对急性左心室射血分数降低心力衰竭患者可溶性生长刺激表达基因2蛋白、炎症因子的影响及预后评估[J]. 中华全科医师杂志, 2022, 21(5): 450-456.

[23] Tsutsui H, Momomura SI, Saito Y, *et al*. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in Japanese patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction – results from the PARALLEL-HF study[J]. Circ J, 2021, 85(5): 584-594.

(编辑：王 佳)