

螺内酯联合贝那普利对心力衰竭患者治疗效果及机制*

李璐娜, 张杨春, 兰凯, 何睿颖, 陈旖旎

(成都市第三人民医院 心内科, 四川 成都 610000)

[摘 要] **目的:** 观察螺内酯联合贝那普利对心力衰竭患者治疗效果及机制。**方法:** 选取接受治疗的心力衰竭患者 80 例, 采取随机数字表法均分为观察组与对照组; 两组患者入院后均给予常规抗心衰治疗, 对照组在此基础上给予贝那普利治疗, 观察组在对照组基础上联合螺内酯进行治疗; 比较两组患者短期(3 个月时)临床疗效, 并记录其治疗前、治疗 6 个月时血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和氧化应激和核因子- κ B(NF- κ B)、心脏彩色多普勒超声检测左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVDd)、左室收缩末期内径(LVDs)和左心室短轴缩短率(LVFS)同时检测超敏肌钙蛋白 T(hs-TnT)、氨基末端脑钠肽(NT-proBNP)和Ⅲ型前胶原氨基端肽(PⅢNP), 同时观察两组患者治疗过程中的不良反应、评估用药安全性。**结果:** 两组治疗 3 个月时的临床疗效分级比较差异有统计学意义, 观察组有效率为 90. 00%, 显著高于对照组的 72. 50% ($P < 0. 05$); 治疗 6 个月时, 两组患者血清 hs-CRP、TNF- α 及 NF- κ B 水平较治疗前均有显著下降, 且观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0. 05$); 治疗 6 个月时, 两组患者 LVEF、LVFS 较治疗前均有显著上升, 且观察组明显高于对照组($P < 0. 05$); 而 LVDd、LVDs 较治疗前均有显著下降, 且观察组明显低于对照组($P < 0. 05$); 治疗 6 个月时, 两组患者血清 hs-TnT、NT-proBNP、PⅢNP 水平较治疗前均显著下降, 且观察组明显低于对照组($P < 0. 05$); 两组相关不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 2. 635, P = 0. 105$)。**结论:** 螺内酯联合贝那普利可有效改善心力衰竭患者心功能, 其机制可能与降低机体炎症因子水平、改善内皮细胞功能有关。

[关键词] 心力衰竭; 螺内酯; 疗效比较研究; 贝那普利; 超敏肌钙蛋白 T; 超敏 C 反应蛋白; 氨基末端脑钠肽

[中图分类号] R466. 1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-8388(2020)05-0605-06

DOI:10. 19367/j. cnki. 2096-8388. 2020. 05. 019

Therapeutic Effects and Mechanism of Spironolactone Combined with Benazepril on Patients with Heart Failure

LI Luna, ZHANG Yangchun, LAN Kai, HE Ruiying, CHEN Yini

(Department of Cardiology, Chengdu Third People's Hospital, Chengdu 610000, Sichuan, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the therapeutic effect and mechanism of spironolactone combined with benazepril on patients with heart failure. **Methods:** Eighty patients with heart failure were selected and randomly divided into an observation group and a control group. The patients in both groups were given conventional anti-heart failure treatment after admission. In addition, the control group was given benazepril, while the observation group was given benazepril combined with spironolactone. At three months after the treatment, the therapeutic effect of spironolactone on patients was compared. Before the treatment and 6 months after the treatment, we measured the serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), oxidative stress, nuclear factor- κ B (NF- κ B), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVDd), left ventricular end-systolic diameter (LVDs), left ventricular short axis shortening rate

*[基金项目] 四川省干部保健科研课题(2016-085)

(LVFS). In addition, hypersensitivity troponin T (hs-TnT), amino-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and amino terminal of type III procollagen Peptide (PⅢNP) were detected. Moreover, the adverse reactions and the safety of medication were observed. **Results:** At three months after the treatment, the effective rates in the observation group (90.00%) was significantly higher than that (72.50%) in control group ($P < 0.05$). At 6 months after the treatment, the levels of serum hs-CRP, TNF- α and NF- κ B were significantly decreased, and lower in observation group than in the control group ($P < 0.05$). At 6 months of the treatment, the LVEF and LVFS were significantly increased, and higher in observation group than in control group ($P < 0.05$). In contrast, LVDd and LVDs were significantly decreased after the treatment, and lower in observation group than in control group ($P < 0.05$). Moreover, the serum levels of hs-TnT, NT-proBNP and PⅢNP were significantly decreased after the treatment, and lower in observation group than in control group ($P < 0.05$). The adverse reactions were not significantly different between observation and control groups ($\chi^2 = 2.635, P = 0.105$). **Conclusion:** Spironolactone combined with benazepril can effectively improve the heart function of patients with heart failure, and its mechanism may be related to the reduction of inflammatory factor levels and the improvement of endothelial cell function.

[**Key words**] heart failure (HF); spironolactone; comparative effectiveness research; benazepril; high-sensitivity troponin T (hs-TnT); hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP); N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)

心力衰竭 (heart failure, HF) 是心脏疾病发展的最终阶段, 患者因心输出量不足主要表现为呼吸困难、乏力、水肿, 甚至造成肝肾功能不全, 严重者危及生命^[1]。慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 在 HF 中占主要部分, 临床治疗以血管扩张剂、正性肌力药物等为主, 但仅可在短期内控制病情发展, 且长期用药不仅不能改善其心功能, 甚至可能增加死亡风险, 因此, 临床探究新的用药方案已成为研究热点^[2]。近年来, 临床较为广泛使用的贝那普利属于血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI), 但该药物长期使用后较易产生“醛固酮逃逸”现象, 以致影响整体疗效^[3]; 螺内酯是低效利尿剂, 可显著改善患者血管内皮功能; 两药联合应用起到协同作用^[4]。本研究将螺内酯联合贝那普利治疗心力衰竭患者, 观察药物对血清超敏肌钙蛋白 T (high sensitivity troponin T, hs-TnT)、超敏 C-反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 和氨基末端脑钠肽 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 6 月 - 2019 年 2 月接受治疗的

心力衰竭患者 80 例为受试对象, 按照随机数字表法均分为观察组与对照组。纳入标准: (1) 符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[5] 中有关 CHF 诊断标准, (2) 左室射血分数 (Left ventricular ejection fraction, LVEF) $< 40\%$, (3) 符合美国纽约心脏病学会 (new york heart association, NYHA) 分级为 I ~ III 级, (4) 经本人签署知情同意书。排除标准: (1) 对本研究药物过敏者, (2) 意识及沟通障碍者, (3) 妊娠期及哺乳期妇女, (4) 近 6 个月内曾服用抗心衰药物治疗者, (5) 严重肝肾功能不全者。本研究获得医院伦理委员会批准, 2 组患者的临床资料构成见表 1。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均给予扩血管药物、正性肌力药物等治疗, 对照组在此基础上给予口服贝那普利治疗 (北京诺华制药有限公司, 规格 10 mg/片, 国药准字 H20030514), 初始剂量为 5 mg/次、1 次/d, 首次服药需监测血压, 后期维持剂量为 10 mg/次、1 次/d。观察组在对照组基础上口服螺内酯片 (江苏正大丰海制药有限公司, 规格 20 mg/片, 国药准字 H32020077) 20 mg/次、1 次/d。两组均以治疗 3 个月为 1 个疗程, 均治疗 2 个疗程。

1.2.2 检测指标 于治疗前及治疗 6 个月时, 行常规静脉采血 5 mL, 以 3 000 r/min 离心 10 min, 提

取血清;采用人 hs-CRP 化学发光免疫分析法试剂盒(武汉明德生物科技股份有限公司)测定 hs-CRP 水平,采用人肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、酶联免疫吸附法试剂盒(艾美捷科技有限公司)测定 TNF- α 水平,采用氧化应激和核因子- κ B(Nuclear factor kappa beta, NF- κ B)免疫荧光染色法试剂盒(碧云天生物技术研究所有)测定 NF- κ B 水平,所有试剂盒操作均严格按照试剂盒自带说明书进行。采用 ZONCARE-S3 全数字彩色多普勒超声诊断系统(武汉科尔达医疗科技有限公司)、探头频率为 2.5 ~ 4.0 MHz,检测相关指标 [LVEF、左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic dimension, LVDd)、左室收缩末期内径(left ventricular end-systolic dimension, LVDs)、左心室短轴缩短率(left ventricular fraction shortening, LVFS)] 变化。采用迪瑞 CS600B 全自动生化分析仪(安徽图氏生物科技股份有限公司)测定两组患者血清 hs-TnT、NT-proBNP、Ⅲ型前胶原氨基端肽(mouse procollagen Ⅲ N-terminal peptide, PⅢNP)。

1.3 临床疗效评估标准

参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》[6]的规定,评估两组患者治疗 3 个月时的临床疗效。评价标准:显效,临床症状明显改善,各项检查均恢复正常水平,心功能 [NYHA、B 型利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)] 提高 ≥ 2 级,6 min 步行试验比治疗前延长超过 2 级;有效,相关临床症状有所消失,各项检查指标基本恢复正常,1 级 \leq 心功能提高、6 min 步行试验比治疗前延长 < 2 级;无效,临床症状未改善或加重,影像学检查存在异常,心功能提高不足 1 级,6 min 步行试验与治疗前无延长、或可能缩短;总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 观察指标

比较 2 组患者短期(3 个月时)临床疗效,并记录其治疗前、治疗 6 个月时炎症细胞因子(hs-CRP、TNF- α 、NF- κ B)、心脏彩色多普勒超声指标(LVEF、LVDd、LVDs 和 LVFS)、心功能生化指标(hs-TnT、NT-proBNP 和 PⅢNP)变化,通过观察其治疗过程中的不良反应发生情况评估用药安全性。

1.5 统计学分析

使用 SPSS 19.0 软件进行数据分析,其中炎症细胞因子(hs-CRP、TNF- α 和 NF- κ B)、心脏彩色多普勒超声指标(LVEF、LVDd、LVD 和 LVFS)、心功能生化指标(hs-TnT、NT-proBNP 和 PⅢNP)水平均

以($\bar{x} \pm s$)表示,组间对比使用独立 t 检验,组内对比使用配对 t 检验;临床有效例数、不良反应发生例数(n)以百分数($\%$)表示,使用 χ^2 检验;临床疗效使用秩和 Z 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

两组患者性别、年龄、病程、病理类型、NYHA 分级等一般临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组心力衰竭患者临床资料比较
Tab. 1 Comaparison of clinical data of patients with heart failure between the two groups

指标	临床资料		t/χ^2	P
	观察组	对照组		
性别[$n(\%)$]				
男	15(37.50)	17(42.50)	0.208	0.648
女	25(62.50)	23(57.50)		
年龄/岁	68.68 \pm 7.84	68.01 \pm 6.86	0.407	0.685
病程/年	3.25 \pm 1.34	3.13 \pm 1.41	0.390	0.697
病理类型[$n(\%)$]				
高血压心脏病	10(25.00)	8(20.00)	1.695	0.638
扩张性心脏病	18(45.00)	15(37.50)		
缺血性心脏病	9(22.50)	11(27.50)		
心脏瓣膜病	3 (7.50)	6(15.00)		
NYHA 分级[$n(\%)$]				
I 级	8(20.00)	5(12.50)	1.639	0.201
II 级	20(50.00)	18(45.00)		
III 级	12(30.00)	17(42.50)		

2.2 临床疗效

治疗 3 个月时,两组临床疗效比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组有效率为 90.00%,显著高于对照组的 72.50%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组心力衰竭患者治疗 3 个月时
临床疗效比较[n(%)]

Tab. 2 Effect of spironolactone on clinical efficacy between the two groups at 3 months of treatment [n(%)]

指标	观察组	对照组	Z/χ^2	P
临床疗效				
显效	16(40.00)	9(22.50)	2.202	0.026
有效	20(50.00)	20(50.00)		
无效	4(10.00)	11(27.50)		
总有效	36(90.00)	29(72.50)	4.021	0.045

2.3 血清 hs-CRP、TNF-α 和 NF-κB 水平

NF-κB 水平较治疗前均有显著下降;且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

治疗 6 个月时,两组患者的 hs-CRP、TNF-α 和

表 3 治疗前后 2 组心力衰竭患者血清 hs-CRP、TNF-α、NF-κB 水平($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Effect of spironolactone on the levels of serum hs-CRP, TNF-α and NF-κB between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组($n=40$)		对照组($n=40$)	
	治疗前	治疗 6 个月时	治疗前	治疗 6 个月时
hs-CRP/(mg/L)	17.42 ± 6.34	5.56 ± 1.15 ⁽¹⁾⁽²⁾	17.53 ± 5.25	10.15 ± 3.51 ⁽¹⁾
TNF-α/(ng/L)	31.25 ± 8.58	13.35 ± 5.25 ⁽¹⁾⁽²⁾	32.25 ± 9.57	21.25 ± 5.24 ⁽¹⁾
NF-κB/(ng/L)	2.42 ± 1.02	1.02 ± 0.57 ⁽¹⁾⁽²⁾	2.45 ± 0.98	1.66 ± 0.64 ⁽¹⁾⁽²⁾

注:⁽¹⁾与同组治疗前比较, $P<0.05$;⁽²⁾与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

2.4 LVEF、LVDD、LVDs 及 LVFS

治疗 6 个月时,两组患者 LVEF 和 LVFS 较治疗前均有显著上升;且观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。而 LVDD 和 LVDs 较治疗前均有显著下降;且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

治疗 6 个月时,两组患者 LVEF 和 LVFS 较

表 4 治疗前后两组心力衰竭患者 LVEF、LVDD、LVDs 及 LVFS 比较($\bar{x} \pm s$,/分)

Tab.4 Effect of spironolactone on LVEF, LVDD, LVDs and LVFS between the two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$,/points)

指标	观察组($n=40$)		对照组($n=40$)	
	治疗前	治疗 6 个月时	治疗前	治疗 6 个月时
LVEF/%	34.51 ± 5.29	58.02 ± 8.18 ⁽¹⁾⁽²⁾	34.73 ± 6.22	41.77 ± 7.36 ⁽¹⁾
LVDD/mm	63.25 ± 4.25	52.16 ± 3.46 ⁽¹⁾⁽²⁾	64.13 ± 4.16	57.25 ± 3.69 ⁽¹⁾
LVDs/mm	49.74 ± 2.69	40.30 ± 2.26 ⁽¹⁾⁽²⁾	49.87 ± 2.71	45.81 ± 2.32 ⁽¹⁾
LVFS/%	16.25 ± 2.21	24.56 ± 3.35 ⁽¹⁾⁽²⁾	15.25 ± 2.12	20.12 ± 3.20 ⁽¹⁾⁽²⁾

注:⁽¹⁾与同组治疗前比较, $P<0.05$;⁽²⁾与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

2.5 血清 hs-TnT、NT-proBNP 及 PⅢNP 水平

及 PⅢNP 水平较治疗前均显著下降;且观察组明显低于对照组($P<0.05$)。见表 5。

治疗 6 个月时,两组患者 hs-TnT、NT-proBNP

表 5 治疗前后两组心力衰竭患者血清 hs-TnT、NT-proBNP 及 PⅢNP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.5 Effect of spironolactone on the levels of serum hs-TnT, NT-proBNP and PⅢNP between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组($n=40$)		对照组($n=40$)	
	治疗前	治疗 6 个月时	治疗前	治疗 6 个月时
hs-TnT/(μg/L)	0.26 ± 0.08	0.06 ± 0.01 ⁽¹⁾⁽²⁾	0.26 ± 0.09	0.16 ± 0.04 ⁽¹⁾
NT-proBNP/(ng/L)	4 215.38 ± 511.45	2 311.84 ± 235.18 ⁽¹⁾⁽²⁾	4 225.28 ± 611.42	3 122.92 ± 351.04 ⁽¹⁾
PⅢNP/(μg/L)	15.16 ± 3.12	5.26 ± 1.59 ⁽¹⁾⁽²⁾	15.06 ± 3.65	8.58 ± 1.49 ⁽¹⁾

注:⁽¹⁾与同组治疗前比较, $P<0.05$;⁽²⁾与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

2.6 不良反应

2.635, $P=0.105$)。

治疗过程中,观察组患者中出现 2 例恶心呕吐、1 例高钾血症,对照组 4 例恶心呕吐、3 例头晕、1 例高钾血症,均无需特殊处理即可恢复,两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 =$

3 讨论

CHF 于临床指的是因心肌梗死、血流动力学

负荷过重、心肌病等引起的心肌损伤,为大多数心血管疾病的最终发展阶段,患者主要表现出呼吸困难、乏力及体液潴留等症状,临床主要使用药物治疗^[7]。以往用药中利尿、强心、扩血管等药物,其短期内改善患者血流状态效果较好,但长期疗效不佳,故而如何选择合理药物治疗控制病情发展已成为我国年龄社会重要的公共健康问题。现临床转以长期、修复性策略,目的是改善衰竭心脏的生物学性质,进而直接性提高心功能,降低病死率。相关研究发现,CHF 的病情发展一方面与神经内分泌系统过渡激活有关,另一方面与心肌重构密切相关,两者可互相影响,形成恶性循环^[8]。其中神经内分泌系统又分为交感神经系统及肾素-血管紧张素-醛固酮系统,一旦过度兴奋则不仅会影响体内去肾上腺素的分泌,从而增强其心肌收缩力,加快心率,且还会导致血管紧张素Ⅱ的增加,以致损伤血管内皮细胞及组织,形成细胞核重构^[9]。再者心肌细胞上的血管紧张素Ⅱ可增加收缩蛋白的合成,且随着胶原纤维的增多,共同造成心室重构现象^[10]。本研究基于该病的病因病机及论治原则,采用螺内酯联合贝那普利的方案治疗,结果显示,该治疗方案在缓解患者临床症状、降低其炎症因子水平、提高心功能方面具有明显优势,有利于预后。魏梅等^[11]将两者药物联合应用于急性前壁心肌梗死患者的治疗中,发现其可有效纠正患者左心室重构现象,且对心率变异性的提高具有明显意义,与本研究期望结果一致。

有关心力衰竭的治疗中 ACEI 属于我国已批准使用的抗心力衰竭的基础药物,其中贝那普利主要通过抑制外周或中枢神经系统中血管紧张素Ⅱ的分泌,进而达到理想的扩血管作用,有利于心肌灌注的改善,且还可直接作用于交感神经系统,进而纠正过度激活反应,发挥有效改善心功能的作用^[12]。但值得注意的是,随着医学不断对治疗药物的研究,诸多学者发现 ACEI 类药物短期内使用效果较为明显,但长期服用后较易出现“醛固酮逃逸现象”,指的是心力衰竭患者心脏内醛固酮水平随着病情发展恶化呈现上升趋势,而长期使用 ACEI 类药物,其基因多样性可能作用于醛固酮的合成,因此无法保证醛固酮水平的稳定降低^[13]。因此,本研究在贝那普利的基础上联合螺内酯治疗,其结果显示,观察组治疗后的临床疗效得到明显提高,且相关炎症因子水平显著下降,考虑可能与螺内酯属于醛固酮受体抑制剂,其联合贝那普利

后可在一定程度上弥补 ACEI 类药物治疗的缺陷,达到理想的治疗效果。炎症因子的异常升高同样在心力衰竭病情的发展中具有重要意义,可导致心血管系统引发炎症反应,进而加重病情,其中 hs-CRP 甚至可作为患者心功能不全程度的评估指标^[14]。而螺内酯对炎症细胞因子的作用机制尚不明确,考虑可能是因为该药物可一直醛固酮活性,与贝那普利联合可纠正改善患者心室重构,而病情的好转及消退则有利于局部炎症反应的降低。考虑 CHF 治疗重点之一为心功能的提高,本研究将 hs-TnT、NT-proBNP、PⅢNP 等指标作为观察对象,因此本研究通过对以上指标的观察检测,结果显示,观察组治疗后的心功能更佳,其 LVEF、LVDd 等心脏彩色多普勒超声指标与 hs-TnT 等生活指标均得到更为明显的改善,分析原因,螺内酯其结构同醛固酮,不仅可通过阻断离子交换而抑制醛固酮的分泌,进而减少贝那普利造成的“醛固酮逃逸现象”,还可对胶原进行抑制作用,从而直接减轻心肌纤维化程度,有利于心功能的提高。另外,螺内酯对 CHF 患者血管内皮功能的改善同样具有理想的改善效果,可一定程度上提高内皮一氧化氮的合成,达到扩血管、降血压作用。而两组患者治疗后的相关不良反应比较均无统计学意义,一方面证实两者药物联合使用后并不会增加治疗过程中相关不良反应,另一方面,本研究涉及样本量过少,观察时间较短,有待加强后再次深入探讨,而相关研究显示,ACEI 药物联合螺内酯治疗剂量一旦达到 50 mg/d,则可能增加高血钾症发生风险,需引起注意^[15]。

综上所述,在贝那普利的基础上联合螺内酯确可有效改善心力衰竭患者炎症反应,提高其临床疗效,且还可显著提高心功能,且不会增加临床相关不良反应发生风险。

4 参考文献

[1] CELANO C M, VILLEGAS A C, ALBANESE A M, et al. Depression and anxiety in heart failure[J]. Harvard Review of Psychiatry, 2018, 26(4): 175-184.

[2] GANDHI P U, SZYMONIFKA J, MOTIWALA S R, et al. Characterization and prediction of adverse events from intensive chronic heart failure management and effect on quality of life: results from the pro-b-type natriuretic peptide outpatient-tailored chronic heart failure therapy (protect) study[J]. Journal of Cardiac Failure, 2015, 21(1):

9-15.

- [3] 陈啸, 笪月芳, 张嘉玮, 等. 血管紧张素转换酶抑制剂对慢性心力衰竭患者认知功能障碍的改善作用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(8): 583-587.
- [4] KWADWO O B, POUKWAN A, NATHORN C. Pharmacological treatments for heart failure with preserved ejection fraction-a systematic review and indirect comparison[J]. *Heart Failure Reviews*, 2018, 23(4): 1-10.
- [5] 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.
- [6] 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, 2018: 101-106.
- [7] 冯洁, 黄康, 吕爱莲. 慢性心力衰竭再住院率及相关影响因素的现状[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(8): 1275-1278.
- [8] AIMO A, JANUZZI J L, VERGARO G, et al. Prognostic value of high-sensitivity troponin t in chronic heart failure[J]. *Circulation*, 2018, 137(3): 286-297.
- [9] 奚倩兰, 刘凯, 陈晓平. 《高血压合理用药指南》解读之肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂治疗高血压并发症[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(1): 2-7.
- [10] TANNENBAUM S, SAYER G T. Advances in the pathophysiology and treatment of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Current Opinion in Cardiology*, 2015, 30(3): 250-258.
- [11] 魏梅, 刘永升, 马利祥, 等. 螺内酯联合贝那普利对急性前壁心肌梗死患者左心室重构及心率变异性的影响[J]. 山东医药, 2015, 55(36): 51-52.
- [12] 汪琴. 阿托伐他汀联合贝那普利对稳定性心绞痛患者的临床疗效[J]. 皖南医学院学报, 2018, 37(3): 250-253.
- [13] 郭建淑, 陈明, 吴可贵. 高血压患者血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂治疗后醛固酮逃逸的对比研究[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(3): 300.
- [14] 纪焕文, 赵胖, 张金盈. 肿瘤坏死因子- α 诱导蛋白 8 样分子 2 对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响及其机制[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(3): 224-227.
- [15] 刘苑苹, 包蓓艳, 李国富. 小剂量螺内酯在腹膜透析低钾血症患者中的应用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(8): 715-717.
- (2020-03-13 收稿, 2020-05-09 修回)
- 中文编辑: 刘平; 英文编辑: 张启芳
- (上接第 604 页)
- [16] MORRIS C D, HAMEED M R, AGARAM N P, et al. Elevated β -hCG associated with aggressive Osteoblastoma[J]. *Skeletal Radiology*, 2017, 46(9): 1187-1192.
- [17] 夏莉, 胡红琳, 王长江, 等. 妊娠糖尿病患者血脂水平与胰岛素抵抗相关性分析[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(5): 749-752.
- [18] LI L, WAN X, FENG F, et al. Pulse actinomycin D as first-line treatment of low-risk post-molar non-choriocarcinoma gestational trophoblastic neoplasia[J]. *Bmc Cancer*, 2018, 18(1): 585-625.
- [19] 张霞晖, 陈一婉, 龙晓茜, 等. 血清 β -绒毛膜促性腺激素与 C-反应蛋白水平在预测胎膜早破宫内感染及预后评价分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(5): 1167-1170.
- [20] 张静, 高冬冬, 谢书红, 等. 黄芪四君子汤联合胰岛素治疗妊娠糖尿病的疗效及影响妊娠结局的 COX 回归多因素分析[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(9): 2273-2276.
- [21] KIM G W, PARK K, JEONG G W. Effects of sex hormones and age on brain volume in post-menopausal women. [J]. *Journal of Sexual Medicine*, 2018, 15(5): 662-670.
- [22] TELANG N T, LI G, KATDARE M, et al. The nutritional herb epimedium grandiflorum inhibits the growth in a model for the luminal A molecular subtype of breast cancer[J]. *Oncology Letters*, 2017, 13(4): 2477-2482.
- [23] 杨岚, 石锦平, 吴晓, 等. 早孕期血清 PAPP-A 检测联合中孕期血清 AFP、free β -HCG、uE3 检测对 DS、ES 的筛查效果[J]. 山东医药, 2017, 57(35): 18-21.
- [24] 余颀, 陈志央, 郑文吉, 等. 早中孕整合筛查方案在辅助生育孕妇中的应用研究[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(12): 2697-2699.
- [25] 孟繁琪. 孕早期超声、甲胎蛋白、游离绒毛膜促性腺激素及游离雌三醇联合应用检测唐氏儿准确性评估[J]. 中国医师进修杂志, 2018, 41(4): 347-349.
- [26] HUR J, CHO E H, BAEK K H, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus by unconjugated estriol levels in maternal serum[J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2017, 14(2): 123-127.
- (2020-03-12 收稿, 2020-04-31 修回)
- 中文编辑: 刘平; 英文编辑: 冉海勇