

• 论著 •

沙库巴曲缬沙坦治疗急性失代偿射血分数降低心力衰竭患者的有效性和安全性*

何云¹ 李小红² 张燕¹ 肖庆¹ 杨小玲¹ 丁娟¹ 陈国柱³ 周音频⁴ 吴凤⁵

(1. 重庆康华众联心血管病医院心内科, 重庆 400025; 2. 重庆陆军军医大学新桥医院肿瘤科, 重庆, 400037;

3. 重庆医科大学第二附属医院心内科, 重庆 400010; 4. 重庆涪陵中心医院心内科, 重庆 408099;

5. 重庆市南川宏仁医院心内科, 重庆 408499)

【摘要】 目的 探讨沙库巴曲缬沙坦(S/V)治疗射血分数降低急性失代偿心力衰竭(ADHF)患者的有效性和安全性。**方法** 连续纳入 2018 年 5 月~2019 年 10 月重庆 4 个研究中心心血管内科射血分数降低的 ADHF 患者,根据临床处方信息患者被分为 S/V 组和血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂(ARB)组(ACEI/ARB 组)。住院期间和出院后医生根据患者的一般情况和血压滴定药物剂量,随访至出院后 12 个月。主要有效性终点是心源性死亡和心衰(HF)住院发生率,次要有效性终点是全因死亡和全因住院发生率。安全性终点肾功能损伤、高钾血症、咳嗽、血管神经性水肿和症状性低血压发生率。**结果** 筛选期共纳入 758 例,根据入排标准排除 127 例,631 例纳入倾向性评分,最后 502 例患者纳入数据分析,S/V 组和 ACEI/ARB 组各 251 例。S/V 组和 ACEI/ARB 组患者主要疗效性终点心血管死亡和 HF 住院发生率分别为 23.5%和 32.3%(HR:0.687; 95%CI:0.493~0.958; $P=0.027$),其中心血管死亡发生率分别为 4.8%和 10.4%(HR:0.444; 95%CI: 0.235~0.840; $P=0.017$),HF 再住院发生率分别为 18.7%和 21.9%(HR:0.845; 95%CI:0.573~1.247; $P=0.398$);次要疗效终点全因死亡和全因住院发生率分别为 35.1%和 38.2%(HR:0.891; 95%CI:0.668~1.191; $P=0.437$),其中全因死亡发生率分别为 4.8%和 11.6%(HR:0.396; 95%CI:0.214~0.731; $P=0.0005$),全因住院发生率分别为 30.3%和 26.7%(HR, 1.168; 95%CI:0.841~1.622; $P=0.352$)。安全性终点两组无显著差异。**结论** 与 ACEI/ARB 相比,S/V 治疗可降低射血分数降低的 ADHF 患者 1 年心源性死亡和心衰住院复合终点,并且其安全性相当。

【关键词】 沙库巴曲缬沙坦;射血分数降低;心力衰竭;有效性;安全性**【中图分类号】** R541.6 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.11.022

Efficacy and safety of Sacubitril/Valsartan treatment in patients with acute decompensated heart failure and reduced ejection fraction in clinical practice

HE Yun¹, LI Xiaohong², ZHANG Yan¹, XIAO Qing¹, YANG Xiaoling¹, DING Juan¹,CHEN Guozhu³, ZHOU Yinpin⁴, WU Feng⁵

(1. Department of Cardiology, Chongqing Kanghua Zhonglian Cardiovascular Hospital, Chongqing 400025, China;

2. Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400037, China;

3. Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China;

4. Department of Cardiology, Fuling Central Hospital, Chongqing 408099, China;

5. Department of Cardiology, Chongqing Nanchuan Hongren Hospital, Chongqing 408499, China)

【Abstract】 Objective In clinical practice, efficacy and safety of Sacubitril/Valsartan (S/V) treatment in patients with acute decompensated heart failure (ADHF) and reduced ejection fraction compared with angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)/Angiotensin receptor blocker (ARB). **Methods** From May 2018 to October 2019, according to the inclusion and exclusion standards, patients with ADHF and reduced ejection fraction were successively enrolled in 4

基金项目:重庆市科卫联合科研项目(2022MSXM024)

通信作者:李小红, E-mail:lxh198579@163.com

引用本文:何云,李小红,张燕,等.沙库巴曲缬沙坦治疗急性失代偿射血分数降低心力衰竭患者的有效性和安全性[J].西部医学,2022,34(11):

1673-1678. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.11.022

research cardiology centres. The patients were divided into the S/V or ACEI/ARB group according to the clinical prescribing information. During hospitalization and after discharge, the doctor titrated the drug dose according to the patient's condition and blood pressure, followed up to 12 months after discharge. The primary endpoint was the composite of death from cardiovascular causes and rehospitalization for heart failure, and the secondary efficacy endpoint was the composite of death from any causes and rehospitalization for any causes. The safety endpoint was a composite of worsening renal function, hyperkalaemia, cough, angioneurotic oedema, and symptomatic hypotension. **Results** A total of 758 patients were included during the screening period, of which 127 were excluded according to the inclusion criteria, 631 were included for propensity score matching, and 502 patients were included in the data analysis. In total, 251 patients who received S/V and 251 patients who received an ACEI/ARB had similar propensity scores and were included and compared. In the S/V group and ACEI/ARB group, the incidences of the primary endpoints (cardiovascular causes and rehospitalization for HF) were 23.5% and 32.3%, respectively (HR:0.687; 95%CI:0.493~0.958; $P=0.027$), the incidences of cardiovascular death were 4.8% and 10.4%, respectively (HR:0.444; 95%CI:0.235~0.840; $P=0.017$), and the incidences of rehospitalization for heart failure were 18.7% and 21.9% (HR:0.845; 95%CI:0.573~1.247; $P=0.398$). The incidences of the secondary endpoints (death from any causes and rehospitalization for any causes) were 35.1% and 38.2%, respectively (HR:0.891; 95%CI:0.668~1.191; $P=0.437$). The incidences of death from any causes were 4.8% and 11.6%, respectively (HR:0.396; 95%CI:0.214~0.731; $P=0.0005$), and the incidences of rehospitalization for any causes were 30.3% and 26.7% (HR:1.168; 95%CI:0.841~1.622; $P=0.352$); The safety end point did not differ significantly between the two groups. **Conclusion** In clinical practice, among patients hospitalized with ADHF and a reduced left ventricular ejection fraction, S/V therapy led to a reduction in the number of deaths from cardiovascular causes and rehospitalizations for heart failure compared to ACEI/ARB therapy alone, and the safety is similar.

【Key words】 Sacubitril/valsartan; Reduced ejection fraction; Heart failure; Efficacy; Safety

心力衰竭(Heart failure, HF)的预防和治疗是全球性难题,该病以高发病率、高病死率、高住院率和生活质量差为临床特点。血管紧张素转化酶抑制剂(Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(Angiotensin receptor blocker, ARB)、 β -受体阻断剂和盐皮质激素可有效降低射血分数降低心力衰竭(Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)心源性死亡和 HF 住院率^[1-4]。ACEI/ARB、 β -受体阻断剂、醛固酮受体拮抗剂被指南推荐为抗 HF 治疗的“金三角”^[5]。然而, HF 患者的预后极差,住院期间、1 月、1 年及 5 年病死率分别为 4.1%、10.4%、22.0% 和 42.3%^[6]。里程碑 PARADIGM-HF 研究显示沙库巴曲缬沙坦(Sacubitril/Valsartan, S/V)可有效降低慢性稳定性的门诊 HFrEF 患者的住院率和病死率^[7]。PIONEER-HF 研究进一步证实了急性失代偿心力衰竭(Acute decompensated heart failure, ADHF)住院 HFrEF 患者血流动力学“稳定”后, S/V 治疗组的时间-平均 N 端脑肽前体(NT-proBNP)水平降低显著大于依那普利治疗组,为 S/V 改善 ADHF 患者预后奠定了基础^[8]。国内外指南一致推荐了 S/V 应用于 HFrEF 患者的治疗^[9-10]。但临床实践中对 ADHF 患者启动 S/V 的安全性和有效性尚缺乏,本研究拟定采用前瞻性非随机对照试验方法,以临床实践中合并复杂的伴随

疾病和用药背景的 ADHF 住院患者为研究对象,探索较 ACEI/ARB, S/V 治疗射血分数降低 ADHF 患者的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料 研究对象为 ADHF 的 HFrEF 住院患者,按照纳入排除标准连续纳入 2018 年 5 月~2019 年 10 月 4 个研究中心心血管内科的病例,筛选期为入院后 1~7 d,入院后 24 h 内完善左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)、NT-proBNP、电解质、肝肾功能等相关检查化验。研究中心包括重庆医科大学第二附属医院、重庆康华众联心血管病医院、重庆市涪陵中心医院和重庆市南川宏仁医院。研究方法采用非随机、多中心、前瞻性、倾向性匹配试验方案,对数据分析者和终点事件裁决者采用盲法。根据临床处方信息分为 S/V 组和 ACEI/ARB 组。此外,根据目前 HF 指南的推荐,患者将继续接受最佳的标准抗 HF 背景治疗(包括 β -受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂和利尿剂等)。观察组使用 S/V(北京诺华制药有限公司),对照组 ACEI/ARB 药物为目前 HF 指南推荐的常规用药。为减少血管性水肿发生的风险,对正在使用 ACEI 的患者转换为 S/V 治疗,须在停止 ACEI 治疗至少 36 h 后启动 S/V。

1.2 纳入、排除标准和定义 纳入标准:①住院期间临床诊断为 ADHF。②年龄 ≥ 18 岁,性别不限。③

LVEF $\leq$ 40.0%(如果在筛选时未进行评估,则在参考过去 12 个月内检测值 $\leq$ 40.0%)。④ NT-proBNP $\geq$ 1600 pg/mL,如 NT-proBNP 不符合此项标准,则需要满足主要诊断为 ADHF,临床表现包括水钠潴留的体征和症状,并排除非心脏原因导致呼吸困难。⑤ NYHA 心功能为 II-IV 级。⑥ 患者均知情并签署知情同意书。排除标准:① 对 ACEI/ARB 或脑啡肽酶抑制剂中的任何一种或化学分类相似的药物有过敏史,已知或怀疑有研究药物其它禁忌症。② 症状性低血压。③ 严重肝肾功能衰竭。④ 血清钾 >5.4 mmol/L。⑤ 急性心肌梗死、病毒性心肌炎急性期、肥厚梗阻性心肌病和未治疗的先天性心脏病。⑥ 计划 3 个月内行经皮冠状动脉介入治疗、冠状动脉旁路移植术、CRT、ICD 或者其它非心脏大手术。⑦ 严重窦性心动过缓或房室传导阻滞未行永久性人工心脏起搏器植入。⑧ 二尖瓣、肺动脉瓣或主动脉瓣明显狭窄。⑨ 研究者认为不适合参与本研究的其它情况。相关定义:① 肾功能损伤:随访时血清肌酐较基线至少升高 0.5 mg/dL(≥ 44 μ mol/L)或 eGFR $>25.0\%$ 。② 心源性死亡:由恶性心律失常、心肌梗死、心源性休克、急性左心功能衰竭等心脏原因引起的死亡,无法记录到相关信息的突然死亡归类于为心源性死亡。本研究获重庆康华众联心血管医院伦理委员会批准(CQKHZL 2019014)。

1.3 随访方法 所有患者出院时进行出院前宣教,出院后由主管医生指导患者监测并记录心率、血压和按照要求规律服药。详细告知患者高钾血症、肝肾功能衰竭、血管神经性水肿、低血压等可能出现的临床表现。所有患者通过以下一种或者多种方式随访:再次住院、门诊就诊、电话联系或者微信平台。患者应在规定的日期或者尽可能接近的日期参加所有访视。患者可因任何原因随时自愿中止研究治疗,但研究治疗中止不等于退出研究,鼓励停用研究药物的患者参加方案规定的所有研究访视。鼓励患者到门诊访视并完成相关安全性指标检测,未能或者拒绝返回医院的尽量通过电话或者微信平台获得患者健康状况、用药信息、生命体征和可能出现的不良事件等。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计分析,采用 1:1 倾向性评分法校正两组研究对象(S/V 组和 ACEI/ARB 组)之间基线数据的不平衡,其中卡钳值为 0.01。采用差异分析比较两组样本匹配后的基线资料。对于平衡后的两组数据,采用 Kaplan-Meier 估计和 COX 回归进行生存分析,计算 HR 值,置信区间和显著性。连续性资料采用均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,统计分析采用独立样本 t 检验,不符合

正态分布资料采用四分位法表示(IQR),统计分析采用 Wilcoxon-Mann-Whitney 检验。计数资料采用率(%)表示,统计分析采用卡方检验。生存曲线使用 Graphpad prism 9.0 绘制。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料和随访结果 2018 年 5 月~2019 年 10 月,在 4 个研究中心的 HF 患者,758 例 LVEF $\leq$ 40.0%的 ADHF 患者,NYHA 心功能分级为 II、III 或 IV 级。127 例患者不符合入选标准,631 例患者中 314 接受了 S/V 治疗,317 例患者接受了 ACEI/ARB 治疗。采用倾向性评分匹配后两组均纳入 251 例患者资料进行数据统计分析。S/V 组院内起始剂量为 12.5~50 mg,每日 2 次;随访至出院 90 d 时,S/V 组最终靶剂量为(79.9 $\pm$ 22.11)mg,每日 2 次。随访至 12 个月时 S/V 组和 ACEI/ARB 组失访分别 14 例(5.6%)和 15 例(6.0%)。两组患者采用倾向性匹配前后的年龄、性别、个人史、病史、临床诊断、HF 特点和临床用药等情况见表 1。

2.2 两组随访 12 个月 S/V 组和 ACEI/ARB 组的有效性终点比较 ① 主要有效性终点:S/V 治疗组和 ACEI/ARB 组心血管死亡和 HF 再住院发生率分别为 23.5%和 32.3%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),其中心血管死亡发生率分别为 4.8%和 10.4%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),HF 再住院发生率分别为 18.7%和 21.9%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。② 次要疗效终点:全因死亡和全因再次住院发生率分别为 35.1%和 38.2%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),其中全因死亡发生率分别为 4.8%和 11.6%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),全因再住院发生率分别为 30.3%和 26.7%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 两组随访 12 个月 S/V 组和 ACEI/ARB 组的安全性终点比较 S/V 组和 ACEI/ARB 组随访 1 年内安全性终点事件相似,其中肾功能损伤发生率分别为 13.2%和 14.3%,高钾血症发生率分别为 3.2%和 2.8%,症状性低血压发生率分别为 10.0%和 7.6%,咳嗽发生率分别为 6.4%和 8.4%,两组比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(表 3)。两组患者均未发生血管神经性水肿。

3 讨论

TRANSITION 系列研究纳入 ADHF“稳定”后患者,S/V 可显著降低 NT-proBNP 水平,显著改善 NYHA 心功能分级和临床状态^[11]。PIONEER-HF 亚组

表 1 倾向性匹配前后基线资料比较 $[(\bar{x} \pm s); n(\times 10^{-2}); IQR]$

Table 1 Baseline Characteristics before and after Propensity-Score Matching

项目	匹配前			匹配后		
	S/V 组($n=314$)	ACEI/ARB 组($n=317$)	P	S/V 组($n=251$)	ACEI/ARB 组($n=251$)	P
年龄(岁)	62.23±13.55	68.65±13.17	<0.001	64.85±12.39	66.73±13.42	0.103
男性	208(66.2)	181(57.1)	0.018	159(63.3)	144(57.4)	0.171
体重指数	22.76±3.72	22.22±3.18	0.05	22.37±3.55	22.35±3.19	0.948
收缩压(mmHg)	123.18±21.71	126.92±21.13	0.029	125.06±20.79	126.61±21.09	0.409
心率(次/分)	90.25±19.40	90.69±21.86	0.791	90.35±19.29	91.33±21.19	0.588
饮酒史	124(39.5)	102(32.2)	0.055	92(36.7)	82(32.7)	0.348
吸烟史	156(49.7)	132(41.6)	0.043	118(47.0)	107(42.6)	0.324
eGFR(mL/min/1.73 m ²)	81.63(65.86~103.29)	82.51(63.25~102.46)	0.677	81.69(65.21~102.82)	84.71(63.31~102.62)	0.677
心房颤动	90(28.7)	91(28.7)	0.990	74(29.5)	73(29.1)	0.922
高血压病史	116(36.9)	127(40.1)	0.421	99(39.4)	103(41.0)	0.716
2 型糖尿病病史	56(17.8)	62(19.6)	0.579	48(19.1)	49(19.5)	0.910
心肌梗死病史	30(9.6)	43(13.6)	0.115	24(9.6)	37(14.7)	0.076
心脏再同步化治疗史	14(4.5)	5(1.6)	0.034	6(2.4)	5(2.0)	0.760
心脏转复除颤起搏器植入史	7(2.2)	1(0.3)	0.032	2(0.8)	1(0.4)	0.563
缺血性心脏病	103(32.8)	156(49.2)	<0.001	98(39.0)	116(46.2)	0.104
NT-proBNP(pg/mL)	4790(2500.75~8338)	4854(2175~9287)	0.896	4940(2580~8300)	4583(2045~8660)	0.514
LVEF(%)	30.55±6.34	32.14±5.99	0.001	31.23±6.25	31.49±6.14	0.641
新诊断的心衰	68(21.7)	62(19.6)	0.515	53(21.1)	42(16.7)	0.210
入院前 1 年内因心衰住院	164(52.2)	153(48.3)	0.319	132(52.6)	127(50.6)	0.655
NYHA 心功能分级			0.08			0.478
Ⅱ级	42(13.4)	54(17.0)		40(15.9)	42(16.7)	
Ⅲ级	145(46.2)	161(50.8)		112(44.6)	123(49.0)	
Ⅳ级	127(40.4)	102(32.2)		99(39.4)	86(34.3)	
β受体阻滞剂	221(70.4)	188(59.3)	0.004	165(65.7)	163(64.9)	0.851
螺内酯	224(71.3)	204(64.4)	0.06	169(67.3)	167(66.5)	0.850
利尿剂	203(64.6)	201(63.4)	0.745	162(64.5)	160(63.7)	0.852
硝酸制剂	16(5.1)	23(7.3)	0.260	15(6.0)	15(6.0)	1.000
地高辛片	44(14.0)	43(13.6)	0.870	34(13.5)	36(14.3)	0.797

表 2 S/V 组和 ACEI/ARB 组随访 12 个月终点事件差异 $[n(\times 10^{-2})]$

Table 2 End points at 12 months in S/V group and ACEI/ARB group

临床结局	S/V 组($n=251$)	ACEI/ARB 组($n=251$)	HR(95%CI)	P
心源性死亡和 HF 住院	59(23.5)	81(32.3)	0.687(0.493~0.958)	0.027
心源性死亡	12(4.8)	26(10.4)	0.444(0.235~0.840)	0.017
HF 住院	47(18.7)	55(21.9)	0.845(0.573~1.247)	0.398
全因死亡和再次住院	88(35.1)	96(38.2)	0.891(0.668~1.191)	0.437
全因死亡	12(4.8)	29(11.6)	0.396(0.214~0.731)	0.005
全因住院	76(30.3)	67(26.7)	1.168(0.841~1.622)	0.352

表 3 S/V 组和 ACEI/ARB 组安全性终点事件差异 $[n(\times 10^{-2})]$

Table 3 Safety outcomes in the S/V group and ACEI/ARB group

安全性终点	S/V 组($n=251$)	ACEI/ARB 组($n=251$)	RR(95%CI)	P
肾功能损伤	33(13.1)	36(14.3)	0.917(0.591~1.422)	0.697
高钾血症	8(3.2)	7(2.8)	1.143(0.421~3.104)	0.793
症状性低血压	25(10.0)	19(7.6)	1.316(0.744~2.327)	0.344
咳嗽	16(6.4)	21(8.4)	0.762(0.407~1.425)	0.383

分析显示无论是新诊断 HF 还是慢性 HF 急性加重的住院患者,都应该早期以 S/V 为基础治疗,与其他标准抗 HF 药物一起构成 HF 治疗的基石方案^[12]。随后的研究发现 PIONEER-HF 入选的和临床实践中的 HF 患者一般特征大致相同,表明 PIONEER-HF 研

究的结果具有普遍性,在一定程度上说明临床实践中患者用药的安全性和有效性^[13]。与既往研究不同的是,本研究以临床实践中的 ADHF 患者为研究对象,此类患者合并更复杂的伴随疾病和药物治疗背景,且以反映主要预后指标的心源性死亡和 HF 再住院为终

点事件,评估了 S/V 较 ACEI/ARB 的优越性,进一步对 ADHF 患者尽早启动 S/V 的有效性和安全性提供了一定的证据。本研究结果显示,在射血分数降低的 ADHF 住院患者中,与 ACEI/ARB 治疗相比,S/V 治疗降低了射血分数降低的 ADHF 患者心源性死亡和 HF 住院复合终点事件,并且其安全性相当。住院期间开始安全启动 S/V,利用这一关键时间点来优化患者的 HF 治疗,对提高药物的处方率和药物的滴定也有重要的临床意义。研究显示低剂量 S/V 较 ACEI/ARB 仍具有利作用,低剂量的治疗与预后的影响和目前研究结果也具有相似性^[14-15]。RAAS 系统阻断剂与改善心肌重构的作用有明显的剂量相关性,更高靶剂量的 S/V 治疗更能减少患者的住院率,目前的指南均推荐滴定 S/V 到最大耐受剂量^[9,16-17]。但临床实践中的 HF 患者往往合并更复杂和严重的临床状态,本研究人群中 NYHA 心功能分级为 III 或 IV 级近 90.0%,并且 10.8% 的患者收缩压<100 mmHg,患者的心功能状态和血压情况明显低于目前研究^[7-8,11],这可能是导致临床上使用低剂量的主要原因,后期需要更多研究来证实不同剂量水平的 S/V 对 ADHF 患者安全性和有效性的影响。

在临床实践研究中,PARASAIL 研究纳入了 32 个研究中心的 302 例 HFrEF 患者,研究显示 S/V 可改善 HF 患者的生活质量和提高自我评价^[18]。法国真实世界研究显示初始予以 S/V 治疗 30 d 后患者 NYHA 心功能分级明显改善,活动耐受力明显提高,6 min 步行距离明显增加^[19]。德国回顾性分析显示使用 S/V 之前多数患者 NYHA 心功能分级有恶化趋势,持续 S/V 治疗 3 个月和 9 个月均逆转 NYHA 心功能分级,提示 S/V 可持续改善患者的 NYHA 心功能分级^[20]。CHAMP-HF 研究显示 S/V 治疗 32 d 就能改善患者的堪萨斯城 HF 调查表评分,提示 S/V 对显著改善患者的症状和生活质量的有益作用^[21]。来至台北的回顾性分析发现 S/V 可以降低 12 个月内全因死亡、心血管死亡、HF 再入院率和提高 LVEF^[22]。本研究及其它真实世界研究结果显示 S/V 改善生活质量和预后具有一致性,并且该研究结果进一步显示了较单独使用 ACEI/ARB 相比,S/V 进一步降低 ADHF 患者的心源性死亡和 HF 住院主要终点事件,对指导实践中临床用药具有重要的参考价值。尽管本研究证据级别不如临床随机对照试验,但真实世界研究具有良好的临床推广性。

4 结论

在临床实践中,与 ACEI/ARB 相比,S/V 治疗可降低射血分数降低的 ADHF 患者 1 年心源性死亡和

心衰住院复合终点,并且其安全性相当。

【参考文献】

- [1] GRANGER C B, MCMURRAY J J, YUSUF S, *et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial[J]. *Lancet*, 2003, 362(9386): 772-776.
- [2] ZANNAD F, MCMURRAY J J, KRUM H, *et al.* Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(1): 11-21.
- [3] 杨永健.心力衰竭治疗进展述评[J].西部医学,2016,28(3): 297-299,303.
- [4] 曾静,王小波,卢圣忠,等.慢性心力衰竭患者住院期间 β 受体阻滞剂的使用情况[J].西部医学,2020,32(03): 387-390.
- [5] MCMURRAY J J, ADAMOPOULOS S, ANKER S D, *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(14): 1787-1847.
- [6] ZHANG Y, ZHANG J, BUTLER J, *et al.* Contemporary Epidemiology, Management, and Outcomes of Patients Hospitalized for Heart Failure in China: Results From the China Heart Failure (China-HF) Registry[J]. *J Card Fail*, 2017, 23(12): 868-875.
- [7] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 993-1004.
- [8] VELAZQUEZ E J, MORROW D A, DEVORE A D, *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(6): 539-548.
- [9] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27): 2129-2200.
- [10] 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.
- [11] WACHTER R, SENNI M, BELOHLAVEK J, *et al.* Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(8): 998-1007.
- [12] AMBROSIO A P, BRAUNWALD E, MORROW D A, *et al.* Angiotensin receptor-neprilysin inhibition based on history of heart failure and use of renin-angiotensin system antagonists[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(9): 1034-1048.

- [13] FUDIM M, SAYEED S, XU H, *et al.* Representativeness of the PIONEER-HF Clinical Trial Population in Patients Hospitalized With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(4): e006645.
- [14] VARDENY O, CLAGGETT B, PACKER M, *et al.* Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(10): 1228-1234.
- [15] 张健瑜,梁茜,蔡伟标,等. 常规治疗联合低剂量沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的疗效与安全性研究[J]. *广州医科大学学报*, 2020, 48(3): 7-10.
- [16] MARTENS P, LAMBEETS S, LAU C W, *et al.* Impact of sacubitril/valsartan on heart failure admissions: insights from real-world patient prescriptions[J]. *Acta Cardiol*, 2019, 74(2): 115-122.
- [17] HOLLENBERG S M, WARNER STEVENSON L, AHMAD T, *et al.* 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(15): 1966-2011.
- [18] HADDAD H, BERGERON S, IGNASZEWSKI A, *et al.* Canadian Real-World Experience of Using Sacubitril/Valsartan in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insight From the PARASAIL Study[J]. *CJC Open*, 2020, 2(5): 344-353.
- [19] CANU A, HEBERT M, GACHET A, *et al.* Results of a single center experience on 200 consecutive treated with Entresto(sacubitril/valsartan)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(5): 413-414.
- [20] WACHTER R, VIRIATO D, KLEBS S, *et al.* Early insights into the characteristics and evolution of clinical parameters in a cohort of patients prescribed sacubitril/valsartan in Germany[J]. *Postgrad Med*, 2018, 130(3): 308-316.
- [21] GREENE S J, BUTLER J, ALBERT N M, *et al.* Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(4): 351-366.
- [22] HSIAO F C, WANG C L, CHANG P C, *et al.* Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Real-World Experience From Taiwan[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2020, 25(2): 152-157.

(收稿日期:2021-12-27;修回日期:2022-07-27;编辑:刘灵敏)

(上接第 1672 页)

- [13] 殷利平,申波. 神曲消食口服液治疗功能性消化不良的疗效分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2020, 18(4): 49-53.
- [14] 吴晓燕,宋莹莹,成斌. 神曲消食口服液配合五维赖氨酸治疗厌食症的疗效观察[J]. *中医药导报*, 2017, 23(23): 107-110.
- [15] 姜宁,邵征洋,詹璐. 中药健脾贴敷联合推拿治疗脾胃虚弱型小儿厌食症的疗效观察[J]. *中华全科医学*, 2019, 17(3): 471-474.
- [16] 李卓广. 神曲消食口服液联合推拿治疗小儿厌食脾失健运证的疗效及可行性分析[J]. *首都食品与医药*, 2021, 28(11): 128-129.
- [17] 刘伟孝,郎俊凤,张钦凤. 儿童厌食症的危险因素研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(11): 1119-1122.
- [18] JIANG H, DONG J, JIANG S, *et al.* Effect of Durio Zibethinus Rind Polysaccharide on Functional Constipation and Intestinal Microbiota in Rats[J]. *Food Res Int*, 2020, 136: 109316.
- [19] 邢可,陈洁珊,张玲玲,等. 推拿联合自拟健脾调肝方治疗小儿厌食临床研究[J]. *国际中医中药杂志*, 2020, 42(11): 1083-1087.
- [20] 李冉,孟宪珍,孙燕红. 神曲消食口服液联合推拿疗法治疗小儿厌食脾失健运证的临床疗效[J]. *西南医科大学学报*, 2019, 42(1): 77-80.
- [21] 李玉霞,史正刚,吴丽萍. 张士卿教授运用对药治疗小儿厌食症经验[J]. *南京中医药大学学报*, 2019, 35(6): 735-737.
- [22] 赵咏梅,汪志凌. 神曲消食口服液治疗小儿脾胃虚弱型功能性消化不良的疗效观察[J]. *湖南中医药大学学报*, 2019, 39(3): 409-412.
- [23] 吴强,邵瑛,唐纯志,等. 基于“健脾益气”思想运用小儿推拿及中药治疗脾失健运型小儿厌食症的随机多中心临床研究[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(5): 834-838.
- [24] 唐莉,郑小萍. 神曲消食口服液联合甘草锌颗粒治疗小儿厌食症的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(11): 3310-3313.

(收稿日期:2021-08-25;修回日期:2022-08-13;编辑:刘灵敏)