

· 心力衰竭专题研究 ·

沙库巴曲缬沙坦治疗高龄射血分数降低心力衰竭患者的临床疗效研究

魏云杰, 张密, 许海军, 陈佳娟, 高振, 程飞

【摘要】 目的 探讨沙库巴曲缬沙坦治疗高龄射血分数降低心力衰竭患者的临床疗效。方法 选取2017年10月—2018年2月在湖北医药学院附属十堰市太和医院内科住院治疗的高龄射血分数降低心力衰竭患者54例, 根据治疗方案分为对照组34例和观察组20例。对照组患者行常规抗心力衰竭治疗, 观察组患者将常规抗心力衰竭治疗方案中的血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)替换为沙库巴曲缬沙坦; 两组患者均连续治疗4个月。比较两组患者临床疗效, 治疗前后心功能及心脏结构指标, 利尿剂使用量, 治疗前后肾功能指标, 随访4个月住院次数及累计住院时间; 并记录观察组患者治疗期间药物相关不良反应发生情况。**结果** (1) 观察组患者临床疗效优于对照组($P<0.05$)。(2) 两组患者治疗前心率、左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室后壁厚度(LVPW)及治疗后心率、LVEDD、LVPW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($P<0.05$)。(3) 观察组患者呋塞米和氢氯噻嗪使用量均少于对照组($P<0.05$)。(4) 两组患者治疗前血清尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)水平及估算肾小球滤过率(eGFR)比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组患者治疗后血清BUN水平低于对照组($P<0.05$); 两组患者治疗后血清Cr水平及eGFR比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。(5) 随访4个月观察组患者住院次数少于对照组, 累计住院时间短于对照组($P<0.05$)。(6) 观察组患者治疗期间未出现明显低血压、神经性水肿及高钾血症等。**结论** 沙库巴曲缬沙坦能有效提高高龄射血分数降低心力衰竭患者的临床疗效, 改善患者心肾功能, 减少利尿剂用量及住院次数, 且安全性较高。

【关键词】 心力衰竭; 老年人; 沙库巴曲缬沙坦; 治疗结果

【中图分类号】 R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.07.004

魏云杰, 张密, 许海军, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗高龄射血分数降低心力衰竭患者的临床疗效研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(7): 17-20. [www.syxnf.net]

442000 湖北省十堰市, 湖北医药学院附属十堰市太和医院心内科

通信作者: 程飞, E-mail: chengfei2010@aliyun.com

- [9] 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.
- [10] MIURA M, SAKATA Y, MIYATA S, et al. Prognostic impact of subclinical microalbuminuria in patients with chronic heart failure [J]. Circ J, 2014, 78(12): 2890-2898.
- [11] BAYES-GENIS A, DE ANTONIO M, VILA J, et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3 [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(2): 158-166. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.087.
- [12] OKAMURA D M, PASICHNYK K, LOPEZ-GUISA J M, et al. Galectin-3 preserves renal tubules and modulates extracellular matrix remodeling in progressive fibrosis [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2011, 300(1): F245-253. DOI: 10.1152/ajprenal.00326.2010.
- [13] HENDERSON N C, SETHI T. The regulation of inflammation by galectin-3 [J]. Immunol Rev, 2009, 230(1): 160-171. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00794.x.
- [14] KRAMER F. Galectin-3: clinical utility and prognostic value in patients with heart failure [J]. Res Rep Clin Cardiol, 2013, 4: 13-22.
- [15] 钱鹏, 牛楠, 曲鹏, 等. 慢性心力衰竭患者尿白蛋白与肌酐比值水平变化 [J]. 大连医科大学学报, 2014, 36(5): 470-474. DOI: 10.11724/jdmu.2014.05.15.
- [16] 王学晶, 徐国宾, 张捷. 尿白蛋白的临床意义和实验室检测进展 [J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(12): 1097-1101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2012.12.010.
- [17] NIIZEKI T, TAKEISHI Y, SASAKI T, et al. Usefulness of albuminuria as a prognostic indicator in patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Am J Cardiol, 2013, 111(8): 1180-1186. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.12.050.

(收稿日期: 2018-04-26; 修回日期: 2018-07-11)

(本文编辑: 谢武英)

WEI Y J, ZHANG M, XU H J, et al. Clinical effect of sacubitril/valsartan in treating heart failure patients with decreased ejection fraction and advanced age [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (7) : 17-20.

Clinical Effect of Sacubitril/valsartan in Treating Heart Failure Patients with Decreased Ejection Fraction and Advanced Age

WEI Yun-jie, ZHANG Mi, XU Hai-jun, CHEN Jia-juan, GAO Zhen, CHENG Fei

Department of Cardiology, Taihe Hospital of Shiyan, Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

Corresponding author: CHENG Fei, E-mail: chengfei2010@aliyun.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effect of sacubitril/valsartan in treating heart failure patients with decreased ejection fraction and advanced age. **Methods** From October 2017 to February 2018, a total of 54 heart failure patients with decreased ejection fraction and advanced age were selected in the Department of Cardiology, Taihe Hospital of Shiyan, Affiliated to Hubei University of Medicine, and they were divided into control group ($n=34$) and observation group ($n=20$) according to the therapeutic regimens. Patients in control group received routine anti-heart failure treatment, while patients in observation group used sacubitril/valsartan instead of ACEI/ARB; both groups continuously treated for 4 months. Clinical effect, index of cardiac function and cardiac structure before and after treatment, usage amount of diuretic, index of renal function before and after treatment, times of hospitalization and cumulative hospital stays during the 4-month follow up were compared between the two groups, and incidence of drug related adverse reactions in observation group during treatment was observed. **Results** (1) Clinical effect in observation group was statistically significantly better than that in control group ($P<0.05$). (2) No statistically significant differences of heart rate, LVEF, LVEDD or LVPW was found between the two groups before treatment, nor was heart rate, LVEDD or LVPW after treatment ($P>0.05$), while LVEF in observation group was statistically significantly higher than that in control group after treatment ($P<0.05$). (3) Usage amount of furosemide and hydrochlorothiazide in observation group was statistically significantly less than that in control group ($P<0.05$). (4) No statistically significant differences of serum level of BUN or Cr, or eGFR was found between the two groups before treatment, nor was serum Cr level or eGFR after treatment ($P>0.05$), while serum BUN level in observation group was statistically significantly lower than that in control group after treatment ($P<0.05$). (5) Times of hospitalization in observation group was statistically significantly less than that in control group during the 4-month follow up, and cumulative hospital stays in observation group was statistically significantly shorter than that in control group ($P<0.05$). (6) No one in observation group occurred any obvious hypotension, angioedema or hyperpotassemia. **Conclusion** Sacubitril/valsartan can effectively improve the clinical effect, cardiac and renal function in treating heart failure patients with decreased ejection fraction and advanced age, reduce the usage amount of diuretic and times of hospitalization, with relatively high safety.

【Key words】 Heart failure; Aged; Sacubitril/valsartan; Treatment outcome

慢性心力衰竭是各种原因引起的心肌损伤, 主要病理表现为心肌结构改变及功能损伤, 导致心室泵血或充盈功能降低, 患者预后较差^[1-2]。沙库巴曲缬沙坦是一种新型抗心力衰竭药物, 由沙库巴曲和缬沙坦以 1:1 摩尔比例结合而成的盐复合物晶体^[3], 其可同时抑制脑啡肽酶和 AT1 受体(AT1R), 并通过其代谢产物 LBQ657 而增加脑啡肽酶降解的肽类, 如利钠肽等, 进而发挥抗心力衰竭作用^[4]。PARADIGM-HF 研究^[5]结果显示, 与标准剂量依那普利相比, 沙库巴曲缬沙坦能使心力衰竭患者心血管死亡或心力衰竭住院风险降低 20%, 但年龄 >70 岁的心力衰竭患者采用沙库巴曲缬沙坦治疗获益不大。本研究旨在探讨沙库巴曲缬沙坦治疗高龄射血分数降低心力衰竭患者的临床疗效, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 10 月—2018 年 2 月在湖北医药学院附属十堰市太和医院内科住院治疗的高龄射血分数降低心力衰竭患者 54 例, 均符合慢性心力衰竭的诊断标准^[2], 且左心室射血分数(LVEF) <40%。根据治疗方案将所有患者分为对照组 34 例和观察组 20 例。对照组中男 20 例, 女 14 例; 平均年龄(75.4±8.4)岁; 原发病: 冠心病 16 例, 扩张型心肌病 4 例, 高血压心脏病 12 例, 肺源性心脏病 2 例; 观察组

中男 11 例, 女 9 例; 平均年龄(76.6±8.8)岁; 原发病: 冠心病 8 例, 扩张型心肌病 2 例, 高血压心脏病 9 例, 肺源性心脏病 1 例。两组患者性别($\chi^2=0.075$)、年龄($t=0.498$)、原发病($\chi^2=0.499$)比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究经湖北医药学院附属十堰市太和医院伦理委员会审核批准。

1.2 纳入、排除及剔除标准 (1) 纳入标准: 年龄 >70 岁; 纽约心脏病协会(NYHA)分级 I ~ III 级; 入院时肌酐(Cr)为 133 ~ 451 $\mu\text{mol/L}$ 。(2) 排除标准: 血流动力学不稳定者; 安装辅助循环装置者; 合并甲状腺功能亢进性心脏病、心肌炎、心肌淀粉样变性、重度主动脉瓣狭窄、重度肺动脉高压、恶性心律失常、心源性休克、恶性肿瘤者; 伴有消化道出血、严重脱水、休克等血容量严重不足者; 入院时伴有创伤或严重肝、肾功能不全者。(3) 剔除标准: 发生严重药物不良反应、严重并发症需特殊处理、特殊生理反应者。

1.3 治疗方法 采用开放式试验, 对照组患者采用常规抗心力衰竭治疗, 包括休息、限盐及采用利尿剂、洋地黄类制剂、扩血管药物、 β -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、螺内酯治疗等, 并根据原发病酌情调整治疗方案; 观察组患者将常规抗心力

衰竭治疗方案中的 ACEI/ARB 替换为沙库巴曲缬沙坦(北京诺华制药有限公司生产, 国药准字 H20170344), 起始剂量 25 mg/次, 2 次/d, 之后逐渐增加剂量, 最大剂量为 400 mg/d, 采用沙库巴曲缬沙坦治疗前停用 ACEI 36 h 以进行药物洗脱, 余治疗同对照组。两组患者均连续治疗 4 个月。

1.4 观察指标 (1) 比较两组患者临床疗效, 临床疗效判定标准: 以治疗后心力衰竭基本控制或心功能改善 2 级以上判定为显效; 以治疗后心功能改善 1 级但尚不足 II 级判定为有效; 以治疗后心功能无明显改善判定为无效; 以治疗后心功能出现恶化判定为恶化。(2) 比较两组患者治疗前后心功能和心脏结构指标, 记录心率, 采用改良 Simpson 法检测左心室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室后壁厚度 (LVPW), 校正体表面积后计算 LVEF, 所用仪器为 Philip 公司生产的 LOGIQ E9 心脏彩色多普勒超声诊断系统。(3) 记录两组患者利尿剂使用量, 包括呋塞米和氢氯噻嗪。(4) 比较两组患者治疗前后肾功能指标, 采用贝克曼库尔特公司生产的 AU 5800 全自动生化分析仪检测血清尿素氮 (BUN)、Cr 水平, 并计算估算肾小球滤过率 (eGFR)。(5) 两组患者均随访 4 个月, 记录患者住院次数及累计住院时间。(6) 记录观察组患者治疗期间药物相关不良反应发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用成组 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验; 等级资料分析采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组患者临床疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($u=5.784, P < 0.05$, 见表 1)。

表 1 两组患者临床疗效比较 [n (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	恶化
对照组	34	8 (23.5)	14 (41.2)	7 (20.6)	5 (14.7)
观察组	20	10 (50.0)	8 (40.0)	1 (5.0)	1 (5.0)

表 2 两组患者治疗前后心功能和心脏结构指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	心率 (次/min)			t 值	P 值	LVEF (%)			t 值	P 值
		治疗前	治疗后	差值			治疗前	治疗后	差值		
对照组	34	93.4 ± 35.8	73.3 ± 33.6	20.1 ± 7.2	2.387	0.020	36.3 ± 7.6	40.6 ± 8.1	4.3 ± 2.2	2.257	0.027
观察组	20	95.4 ± 46.5	68.6 ± 27.5	26.8 ± 8.2	2.219	0.033	35.7 ± 7.0	45.6 ± 9.2	9.9 ± 3.8	3.830	<0.001
t 值		0.177	0.529				0.288	2.083			
P 值		0.860	0.599				0.774	0.042			
组别	例数	LVEDD (mm)			t 值	P 值	LVPW (mm)			t 值	P 值
		治疗前	治疗后	差值			治疗前	治疗后	差值		
对照组	34	55.8 ± 11.0	52.5 ± 9.5	3.3 ± 2.5	1.324	0.190	10.2 ± 2.5	10.0 ± 2.5	0.2 ± 0.1	0.330	0.743
观察组	20	56.1 ± 10.1	50.4 ± 10.8	5.7 ± 3.2	1.724	0.093	10.1 ± 2.7	9.8 ± 2.9	0.3 ± 0.1	0.339	0.737
t 值		0.100	0.746				0.138	0.267			
P 值		0.921	0.459				0.891	0.790			

注: LVEF=左心室射血分数, LVEDD=左心室舒张末期内径, LVPW=左心室后壁厚度

2.2 心功能和心脏结构指标 两组患者治疗前心率、LVEF、LVEDD、LVPW 及治疗后心率、LVEDD、LVPW 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, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者治疗后心率低于治疗前, LVEF 高于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

2.3 利尿剂使用量 对照组患者呋塞米使用量为 (36.8 ± 18.4) mg/d, 氢氯噻嗪使用量为 (20.6 ± 12.8) mg/d; 观察组患者呋塞米使用量为 (16.4 ± 11.4) mg/d, 氢氯噻嗪使用量为 (12.5 ± 8.4) mg/d。观察组患者呋塞米和氢氯噻嗪使用量均少于对照组, 差异有统计学意义 (t 值分别为 4.469、2.523, $P < 0.05$)。

2.4 肾功能指标 两组患者治疗前血清 BUN、Cr 水平及 eGFR 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组患者治疗后血清 BUN 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者治疗后血清 Cr 水平及 eGFR 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者治疗后血清 BUN、Cr 水平低于治疗前, eGFR 高于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

2.5 住院次数及累计住院时间 随访 4 个月, 对照组患者住院次数为 (1.9 ± 1.1) 次, 累计住院时间为 (12.3 ± 8.6) d; 观察组患者住院次数为 (1.0 ± 0.6) 次, 累计住院时间为 (8.1 ± 4.3) d。观察组患者住院次数少于对照组, 累计住院时间短于对照组, 差异有统计学意义 (t 值分别为 3.190、2.033, $P < 0.05$)。

2.6 安全性评价 观察组患者治疗期间未出现明显低血压、神经性水肿及高钾血症等。

3 讨论

慢性心力衰竭是各种心血管疾病的终末阶段, 是一种复杂的临床症候群^[6], 其发病率和病死率与恶性肿瘤相仿。目前, 临床上治疗慢性心力衰竭仍以药物治疗为主, 但总体治疗效果欠佳, 尤其是高龄慢性心力衰竭患者, 治疗效果及生活质量更差^[7]。因此, 慢性心力衰竭的防治仍是心血管疾病的难题之一, 尚需更多新的治疗策略及手段。沙库巴曲缬沙坦是第 1 个肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 和脑啡肽酶双重阻断剂, 其作用机制互补重叠, 是目前治疗心力衰竭的“突

表3 两组患者治疗前后肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of index of renal function between the two groups before and after treatment

组别	例数	BUN (mmol/L)			t值	P值	Cr ($\mu\text{mol/L}$)			t值	P值	eGFR [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{m}^2)^{-1}$]			t值	P值
		治疗前	治疗后	差值			治疗前	治疗后	差值			治疗前	治疗后	差值		
对照组	34	12.6±6.1	8.3±3.2	4.3±2.9	3.640	<0.001	153.8±88.8	101.6±57.5	52.2±25.6	2.877	0.005	42.4±25.8	63.3±37.3	20.9±12.4	2.687	0.009
观察组	20	12.5±7.0	6.3±3.6	6.2±3.9	3.523	0.001	161.6±93.6	80.8±52.6	80.8±58.6	3.366	0.002	43.2±26.1	74.8±47.6	31.6±16.7	3.851	<0.001
t值		0.055	2.117				0.306	1.324				0.110	1.216			
P值		0.956	0.039				0.761	0.191				0.913	0.230			

注: BUN= 尿素氮, Cr= 肌酐, eGFR= 估算肾小球滤过率

破性”药物。《2016年欧洲心脏病学会急慢性心力衰竭诊断与治疗指南》^[8]中首次推荐使用沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭。2017年7月,沙库巴曲缬沙坦在我国上市,尽管我国也参与了PARADIGM-HF研究,但入组人数偏少,且沙库巴曲缬沙坦治疗高龄心力衰竭患者的获益不大^[5]。因此,沙库巴曲缬沙坦在我国高龄心力衰竭患者中的应用效果仍需进一步研究证实。

本研究采用沙库巴曲缬沙坦治疗高龄射血分数降低心力衰竭患者,结果显示,观察组患者临床疗效优于对照组,提示沙库巴曲缬沙坦能有效提高高龄射血分数降低心力衰竭患者的临床疗效;两组患者治疗后心率、LVEDD、LVPW、血清Cr水平及eGFR间无差异,但观察组患者治疗后LVEF高于对照组、血清BUN水平低于对照组,提示沙库巴曲缬沙坦能有效改善高龄射血分数降低心力衰竭患者心肾功能,且对心脏结构无明显影响;观察组患者呋塞米和氢氯噻嗪使用量均少于对照组,提示沙库巴曲缬沙坦能有效减少高龄射血分数降低心力衰竭患者的利尿剂用量,分析原因可能为沙库巴曲缬沙坦能抑制脑啡肽酶,保留利钠肽,而利钠肽具有排钠、利尿等作用^[9],故减少了利尿剂的依赖,笔者推测沙库巴曲缬沙坦可能有助于心力衰竭患者利尿剂抵抗的防治;观察组患者住院次数少于对照组,累计住院时间短于对照组,提示沙库巴曲缬沙坦能有效减少高龄射血分数降低心力衰竭患者的住院费用。本研究结果还显示,观察组患者治疗期间未出现明显低血压、神经性水肿及高钾血症等,提示沙库巴曲缬沙坦治疗高龄射血分数降低心力衰竭患者的安全性较高。本研究结果优于PARADIGM-HF研究^[5]中高龄亚组分析结果,究其原因可能与纳入人群不同、本研究样本量较小及本研究无NYHA分级IV级患者有关。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦能有效提高高龄射血分数降低心力衰竭患者的临床疗效,改善患者心肾功能,减少利尿剂用量及住院次数,且安全性较高;但本研究为非随机对照研究且样本量较小、随访时间较短,结果结论仍有待更严谨的临床随机对照试验进一步研究证实。

参考文献

[1] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al.2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America [J].Circulation, 2017, 136 (6) : e137-161.DOI: 10.1161/

CIR.0000000000000509.

[2] JESSUP M, MARWICK T H, PONIKOWSKI P, et al.2016 ESC and ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update-what is new and why is it important ? [J].Nat Rev Cardiol, 2016, 13 (10) : 623-628.DOI: 10.1038/nrcardio.2016.134.

[3] GU J, NOE A, CHANDRA P, et al.Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi) [J].J Clin Pharmacol, 2010, 50 (4) : 401-414.DOI: 10.1177/0091270009343932.

[4] BRAUNWALD E.The path to an angiotensin receptor antagonist-neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure [J].J Am Coll Cardiol, 2015, 65 (10) : 1029-1041.DOI: 10.1016/j.jacc.2015.01.033.

[5] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, et al.Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF) [J].Eur J Heart Fail, 2013, 15 (9) : 1062-1073.DOI: 10.1093/eurjhf/hft052.

[6] PAPANIMITRIOU L, HAMO C E, BUTLER J.Heart failure guidelines: What's new ? [J].Trends Cardiovasc Med, 2017, 27 (5) : 316-323.DOI: 10.1016/j.tcm.2017.01.003.

[7] FOUNTAIN L B.Heart Failure Update: Chronic Disease Management Programs [J].FP Essent, 2016, 442: 31-40.

[8] 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 J Heart Fail, 2016, 18 (8) : 891-975.DOI: 10.1002/ejhf.592.

[9] CLELAND J G, SWEDBERG K.Lack of efficacy of neutral endopeptidase inhibitor ecadotril in heart failure.The International Ecadotril Multi-centre Dose-ranging Study Investigators [J].Lancet, 1998, 351 (9116) : 1657-1658.

(收稿日期: 2018-03-26; 修回日期: 2018-07-11)

(本文编辑: 谢武英)