

美托洛尔联合曲美他嗪对慢性心力衰竭患者血清血管紧张素Ⅱ、血管内皮功能的影响

邱清艳, 戴 闽, 牟 英, 庾 辉

(四川省绵阳市中心医院 心血管内科, 四川 绵阳, 621000)

摘要: **目的** 探讨美托洛尔联合曲美他嗪对慢性心力衰竭(CHF)患者血清血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)、血管内皮功能的影响。**方法** 将136例CHF患者随机分为对照组和试验组,每组68例。对照组给予基础治疗措施和美托洛尔,试验组在对照组基础上加用曲美他嗪。比较2组治疗前后的左心室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDd)、左室收缩末期内径(LVESD)、N末端-脑钠肽前体(NT-ProBNP)、6 min步行距离、Ang Ⅱ水平、肱动脉内皮依赖性血管舒张功能(FMD)、血浆一氧化氮(NO)水平、内皮素-1(ET-1)水平、临床疗效及不良反应。**结果** 2组均有2例患者中途退出研究。治疗后,试验组LVEDd、LVESD、NT-ProBNP水平低于对照组,LVEF、6 min步行距离高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,试验组Ang Ⅱ、ET-1水平均低于对照组,FMD、NO水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。试验组总有效率为95.45%,高于对照组的84.85%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。试验组不良反应发生率为10.61%,对照组为6.06%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 美托洛尔联合曲美他嗪治疗CHF患者安全、有效,可改善患者的心功能、血管内皮功能,提高治疗效果。

关键词: 美托洛尔; 曲美他嗪; 慢性心力衰竭; 内皮功能; 左心室射血分数

中图分类号: R 541.6; R 714.252 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)03-099-04 DOI: 10.7619/jcmp.20200912

Effect of metoprolol combined with trimetazidine on serum angiotensin Ⅱ and vascular endothelial function in patients with chronic heart failure

QIU Qingyan, DAI Min, MOU Ying, YU Hui

(Department of Cardiovascular Medicine, Mianyang City Central Hospital
in Sichuan Province, Mianyang, Sichuan, 621000)

Abstract: Objective To explore the effect of metoprolol combined with trimetazidine on serum angiotensin Ⅱ (Ang Ⅱ) and vascular endothelial function in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** Totally 136 CHF patients were randomly divided into control group and experimental group, with 68 cases in each group. The control group was given basic therapeutic measures and metoprolol, while the experimental group was given trimetazidine on the basis of the control group. Left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end diastolic diameter (LVEDd), left ventricular end systolic diameter (LVESD), N-terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-ProBNP), 6-minute walking distance, the level of Ang Ⅱ, endothelial flow-mediated dilation (FMD) of brachial artery, the levels of plasma nitric oxide (NO) and endothelin-1 (ET-1), clinical efficacy and adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Results** Two cases in both groups dropped out of the study. After treatment, LVEDd, LVESD and NT-ProBNP level of the experimental group were significantly lower than those of the control group, while the LVEF and 6-minute walking distance were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, Ang Ⅱ and ET-1 levels in the experimental group were significantly lower than those in the control group, while FMD and NO levels were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the experimental group was 95.45%, which was significantly

higher than 84.85% of the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 10.61% in the experimental group, which showed no significant difference when compared to 6.06% in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Metoprolol combined with trimetazidine is safe and effective in the treatment of CHF patients, which can improve the heart function and vascular endothelial function and enhance the therapeutic effect.

Key words: metoprolol; trimetazidine; chronic heart failure; endothelial function; left ventricular ejection fraction

慢性心力衰竭 (CHF) 是多种心脏疾病的严重表现或终末阶段,也是造成死亡的重要原因,其中血管内皮舒张和收缩功能障碍是 CHF 发生、发展的重要机制^[1]。曲美他嗪可有效改善缺血性心脏病患者的左心室收缩及舒张功能,能够在心肌缺血状态下维持细胞正常的能量代谢,促进葡萄糖的氧化,同时不会影响血流动力学^[2-3]。美托洛尔属于经典选择性 β 受体阻滞剂,可通过抑制机体循环系统儿茶酚胺的分泌和释放改善心力衰竭症状,减轻心脏负荷和心肌损伤,促进患者的康复^[4]。本研究探讨美托洛尔联合曲美他嗪对慢性心力衰竭患者血清血管紧张素 II (Ang II)、血管内皮功能的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究采用前瞻性、随机、双盲双模拟、对照、单中心临床研究设计。选取 2017 年 2 月—2019 年 3 月本院收治的 136 例 CHF 患者为研究对象。本研究经本院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。将 136 例患者随机分为对照组和试验组,每组 68 例。2 组患者一般资料比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。纳入标准:① CHF 诊断符合《慢性心力衰竭诊断治疗指南》^[5] 中的相关标准;② 年龄 ≤ 79 岁;③ 患者纽约心脏病协会 (NYHA) 分级为 II ~ IV 级;④ 患者超声心动图检测左心室射血分数 (LVEF) $< 40.0\%$;⑤ 患者收缩压 ≥ 90 mmHg,舒张压 ≥ 60 mmHg。排除标准:① 合并严重的肝、肾功能异常者;② 合并恶性肿瘤者;③ 合并严重的心律失常者;④ 近 6 个月内有冠状动脉介入手术史者;⑤ 有颅脑手术史者;⑥ 合并甲状腺功能疾病者;⑦ 合并全身感染性疾病者;⑧ 有过敏病史者。

1.2 研究方法

对照组给予利尿、强心、抗凝血等基础治疗措施,

指导患者口服琥珀酸美托洛尔缓释片 [AstraZeneca AB (瑞典), 批准文号 H20140780], 1 次/d, 1 片/次,连续治疗 6 个月。试验组在对照组基础上加服曲美他嗪 [施维雅 (天津) 制药有限公司生产,国药准字 H20055465], 2 次/d, 1 片/次,连续治疗 6 个月。

表 1 2 组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$) [n (%)]

一般资料		对照组 (n = 68)	试验组 (n = 68)
性别	男	32 (47.06)	35 (51.47)
	女	36 (52.94)	31 (48.53)
年龄/岁		66.81 \pm 7.00	65.52 \pm 8.43
体质量指数/(kg/m ²)		23.26 \pm 2.11	23.40 \pm 2.38
病程/年		5.00 \pm 2.04	4.87 \pm 2.42
收缩压/mmHg		128.93 \pm 7.04	127.10 \pm 9.38
舒张压/mmHg		67.80 \pm 5.93	69.10 \pm 7.26
心率/(次/min)		94.61 \pm 8.41	93.00 \pm 8.15
NYHA 分级	II 级	13 (19.12)	11 (16.18)
	III 级	45 (66.18)	41 (60.29)
	IV 级	10 (14.71)	16 (23.53)
原发疾病	缺血性心脏病	38 (55.88)	43 (63.24)
	扩张性心脏病	12 (17.65)	13 (19.12)
	高血压性心脏病	18 (26.47)	12 (17.65)

1.3 观察指标

① 治疗前及治疗后,采用本院彩色多普勒超声诊断仪 (美国 Philips 公司) 检测 2 组患者的 LVEF、左室舒张末期内径 (LVEDd)、左室收缩末期内径 (LVESD), 比较 2 组 N 末端-脑钠肽前体 (NT-ProBNP) 水平及 6 min 步行距离。② 治疗前及治疗后,采集患者肘静脉血 3 mL,置于 EDTA 抗凝真空采血管中;静置 30 min 后,以 3 000 转/min 离心 10 min,分离血清,将血清转移至 EP 管中,保存在 -80 °C 冰箱中备用。采用酶联免疫吸附法检测血浆一氧化氮 (NO) 水平,采用放射比浊法检测 Ang II、内皮素-1 (ET-1) 水平。③ 治疗前及治疗后,采用本院彩色多普勒超声诊断仪检测肱动脉内皮依赖性血管舒张功能 (FMD),探头频率设置为 7.5 MHz,受试者禁食 8 h 后取仰卧位,充分暴露上臂,分别采集治疗前后的静息状态肱动脉内径 (D_0),血压袖带置于超声探头上臂并充气至

30 mmHg 收缩压,阻断动脉血流 5 min 后快速松开袖带反应性充血,并于 60 s 后测量肱动脉内径 (D_1)。FMD = $(D_1 - D_0)/D_0 \times 100\%$ 。④ 临床疗效评价参考 NYHA^[6] 结果,分为显效、有效和无效。显效:心功能改善 2 级以上或心功能分级为 1 级;有效:心功能改善 1 级;无效:心功能改善低于 1 级或心力衰竭加重。总有效率 = (显效 + 有效)/总例数 $\times 100\%$ 。⑤ 比较 2 组不良反应发生率。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检

验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料采用率表示,比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组心功能指标水平比较

2 组均有 2 例患者中途退出研究。治疗前,2 组 LVEF、LVEDd、LVESD、NT-ProBNP、6 min 步行距离比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,试验组 LVEDd、LVESD、NT-ProBNP 水平低于对照组,LVEF、6 min 步行距离高于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 2 组心功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 ($n = 66$)		试验组 ($n = 66$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
LVEF/%	34.87 \pm 3.30	44.19 \pm 4.75*	33.71 \pm 4.02	46.82 \pm 4.11*#
LVEDd/mm	63.58 \pm 3.00	55.81 \pm 2.95*	63.24 \pm 3.25	53.77 \pm 3.16*#
LVESD/mm	42.38 \pm 2.84	38.96 \pm 2.80*	43.15 \pm 2.93	37.03 \pm 2.55*#
NT-ProBNP/(ng/L)	2 851.40 \pm 249.70	1 021.50 \pm 174.00*	2 767.00 \pm 255.00	884.20 \pm 166.50*#
6 min 步行距离/m	244.01 \pm 34.25	301.54 \pm 28.62*	249.54 \pm 28.96	323.63 \pm 34.38*#

LVEF:左心室射血分数;LVEDd:左室舒张末期径;LVESD:左室收缩末期径;

NT-ProBNP:N 末端-脑钠肽前体。与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

2.2 2 组 Ang II、内皮功能指标水平比较

治疗前,2 组 Ang II、FMD、NO、ET-1 水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,试

验组 Ang II、ET-1 水平均低于对照组,FMD、NO 水平高于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 3 2 组患者的 Ang II、内皮功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 ($n = 66$)		试验组 ($n = 66$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Ang II/(ng/L)	118.58 \pm 14.30	106.11 \pm 9.67*	120.04 \pm 16.15	98.44 \pm 8.90*#
FMD/%	9.25 \pm 1.66	10.70 \pm 1.89*	8.93 \pm 1.48	11.67 \pm 2.01*#
NO/(μ mol/L)	50.48 \pm 14.20	89.48 \pm 17.64*	52.51 \pm 12.86	100.63 \pm 19.64*#
ET-1/(ng/L)	57.80 \pm 8.44	46.81 \pm 7.04*	55.73 \pm 9.23	42.20 \pm 6.79*#

Ang II:血管紧张素 II;FMD:依赖性血管舒张功能;NO:一氧化氮;ET-1:内皮素-1。

与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

2.3 2 组患者的临床疗效比较

试验组总有效率为 95.45%,高于对照组的 84.85%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

2.4 2 组不良反应比较

试验组不良反应发生率为 10.61%,对照组为 6.06%,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 5。

3 讨论

CHF 是持续心肌损伤导致心脏功能和结构发生异常的临床综合征,诱发因素较多,常伴有心

脏射血功能下降或心室充盈,主要以身体乏力、水肿、呼吸困难及肺淤血等为主要临床表现,具有较高的致残率和致死率^[7-8]。曲美他嗪是一种哌嗪类的衍生物,能改善血管内皮功能损伤,可用于治疗冠状动脉功能不全、心绞痛、陈旧性心肌梗死等疾病^[9-11]。美托洛尔是常用的 β 受体阻滞剂,能够抑制交感神经活性,延长室上性传导时间,降低起搏细胞的自律性,降低收缩压,并减少心输出量,进而减轻心肌缺血的应激反应,改善心功能^[12-14]。曲美他嗪能够改变心肌细胞有氧代谢

表 4 2 组临床疗效比较[n(%)]

疗效	对照组(n=66)	试验组(n=66)
显效	20(30.30)	25(37.88)
有效	36(54.55)	38(57.58)
无效	10(15.15)	3(4.55)
总有效	56(84.85)	63(95.45)*

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 5 2 组不良反应比较[n(%)]

不良反应	对照组(n=66)	试验组(n=66)
恶心、呕吐	3(4.55)	2(3.03)
眩晕	1(1.52)	2(3.03)
头痛	0	2(3.03)
失眠	0	1(1.52)
合计	4(6.06)	7(10.61)

路径,发挥保护线粒体功能和结构及提高三磷酸腺苷(ATP)生成速率的作用,进而直接保护心肌细胞,在不影响血流动力学的前提下提高心肌细胞缺氧耐受力,改善心脏功能;美托洛尔能够通过阻断 β 受体途径、抑制交感神经兴奋和儿茶酚胺的毒性而发挥保护心肌的作用;曲美他嗪联合美托洛尔可能通过发挥协调作用而改善CHF患者心功能。本研究结果显示,试验组治疗后的LVEDd、LVESD低于对照组,LVEF、6 min步行距离高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示美托洛尔联合曲美他嗪有助于改善CHF患者的心功能。

Ang II具有促进醛固酮和血管加压素的分泌,收缩血管,防止交感神经介质加重心脏负荷、增加心肌做功、加速心肌损伤以及能量消耗的作用^[15]。肱动脉FMD是评估内皮功能的有效指标^[6];NO具有改善血管内皮的作用,是血压和血管紧张度的关键调节因子,可抑制血小板聚集,促进血管再生和修复,降低机体氧化应激反应,保护血管内皮功能;ET-1主要由血管内皮细胞分泌,属于高效的动、静脉缩血管活性肽,可刺激血管平滑肌增殖并促进血管强烈收缩,与心力衰竭严重程度呈显著正相关^[17-18]。本研究两组患者的Ang II、内皮功能指标水平比较结果显示,治疗后试验组的Ang II、ET-1水平均低于对照组,试验组的FMD、NO水平均高于对照组。上述结果提示美托洛尔联合曲美他嗪治疗CHF患者有助于改善患者血管内皮功能和Ang II水平。

美托洛尔可提高线粒体代谢功能,通过促进心肌更好利用ATP而改善心力衰竭患者的心肌

功能;美托洛尔还能促使心肌细胞有效保持水电解质平衡,提高心肌细胞的乳酸利用率,进而维持内环境稳定。曲美他嗪药效长久,美托洛尔作用迅速,两药联用有助于发挥各自的优势并进一步提高临床疗效。本研究结果显示,试验组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。美托洛尔主要在肝脏代谢,血浆半衰期为3~5 h,约5%的美托洛尔以原形由肾排泄,其他的均被代谢,因而不会在体内长时间发挥作用,安全性较好。本研究2组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),提示曲美他嗪联合美托洛尔并不会增加CHF患者的用药风险,安全性较高。

参考文献

- [1] 何飞,周新浪,陈达开,等.运动康复训练对冠心病慢性心力衰竭患者心功能的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2019,41(1):58-60.
- [2] KOKKI H, MAAROOS M, ELLAM S, et al. How do different extracorporeal circulation systems affect metoprolol bioavailability in coronary artery bypass surgery patients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2018, 74(6): 785-792.
- [3] POULUSSEN F C P, PETERS B J, HUA K H, et al. The effect of the CYP2D6 genotype on the maintenance dose of metoprolol in a chronic Dutch patient population[J]. Pharmacogenetics Genom, 2019, 29(7): 179-182.
- [4] 蔡俊,朱怀军,聂力,等.基于线性混合模型定量分析帕罗西汀与美托洛尔的药物相互作用[J].中国医院药学杂志,2019,39(20):2054-2058.
- [5] COSMI F, SHEN L, MAGNOLI M, et al. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes[J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(5): 888-895.
- [6] 马骏,苏兴,王芬,等.游离脂肪酸与老年慢性心力衰竭患者焦虑和抑郁的相关性分析[J].中华老年医学杂志,2019,38(7):733-736.
- [7] CHARACH G, ROGOWSKI O, KARNIEL E, et al. Monocytes may be favorable biomarker and predictor of long-term outcome in patients with chronic heart failure: a cohort study[J]. Medicine, 2019, 98(38): e17108.
- [8] ARSLAN H. Invited response on: "several opinions on effects of insulin, metoprolol and deferoxamine on fat graft" [J]. Aesthetic Plast Surg, 2019, 43(5): 1413-1414.
- [9] YANG Y, LI N, CHEN T, et al. Trimetazidine ameliorates sunitinib-induced cardiotoxicity in mice via the AMPK/mTOR/autophagy pathway[J]. Pharm Biol, 2019, 57(1): 625-631.
- [10] 崔彩,吴翠平,王晨宇.美托洛尔联合有氧运动改善高血压患者骨骼肌功能性抗交感及运动能力的疗效观察[J].中华物理医学与康复杂志,2019,41(7):526-531.

85%，特异度分别为 76%、73%，说明检测 Endocan-1 和 Vaspin 的水平可有效提高 T2DM 合并大血管疾病的确诊率，对其早期诊断、治疗和预后评估具有一定的指导意义。

T2DM 大血管病变从发病机制角度可以被定义为一种由糖脂代谢紊乱引发的慢性低度炎症性疾病，T2DM 通过多种因子协同促使血管内皮炎症反应，可以加速大血管并发症的发生发展^[12]。因此，炎症反应也是 T2DM 大血管并发症持续发展的关键因素。既往研究表明，急性冠状动脉综合征患者血清 Endocan-1 水平显著高于对照组，升高水平与冠状动脉病变严重程度正相关，是阻塞性冠状动脉疾病的独立预测因子。低水平 Vaspin 是冠心病的独立危险因素，参与冠心病的发生和发展过程。Vaspin 作为新型脂肪因子，全程参与了机体胰岛素和血糖水平的调节，在 T2DM 发生发展过程中发挥重要作用。

综上所述，血清 Endocan-1 和 Vaspin 表达与 T2DM 大血管病变紧密相关，Endocan-1 和 Vaspin 有望成为早期预测 T2DM 大血管病变的新标志物，为预防治疗提供新的靶点。但本研究仍有不足之处，样本量较小，且未进行纵向干预和随访，采用血清为研究载体，缺乏 T2DM 大血管病发生发展过程中的具体作用机制及分子基因水平相关数据支持，仍需进一步进行研究。

参考文献

[1] 李丽疆, 郭三敏, 孙健, 等. 非对称二甲精氨酸、血管内皮生长因子与 2 型糖尿病合并大血管病变的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(1): 42-45.
 [2] ZHONG C, YANG X, FENG Y, *et al*. Trained immunity: an

underlying driver of inflammatory atherosclerosis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 284.
 [3] ÇİMEN T, EFE T H, AKYEL A, *et al*. Human endothelial cell-specific molecule-1 (endocan) and coronary artery disease and microvascular angina [J]. *Angiology*, 2016, 67(9): 846-853.
 [4] HUANG X, CHEN C, WANG X, *et al*. Prognostic value of endocan expression in cancers: evidence from meta-analysis [J]. *Oncotargets Ther*, 2016, 9: 6297-6304.
 [5] 楚轶, 卢少平, 冯品, 等. 血清 endocan 质量浓度与急性心肌梗死的相关性研究[J]. 现代医学, 2015, 43(5): 588-591.
 [6] KLESSENS C Q F, ZANDBERGEN M, WOLTERBEEK R, *et al*. Macrophages in diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(8): 1322-1329.
 [7] EL-MESALLAMY H O, KASSEM D H, EL-DEMERDASH E, *et al*. Vaspin and visfatin/Nampt are interesting interrelated adipokines playing a role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 2011, 60(1): 63-70.
 [8] FENG R N, LI Y C, WANG C, *et al*. Higher vaspin levels in subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 106(1): 88-94.
 [9] VAN J A, SCHOLEY J W, KONVALINKA A. Insights into diabetic kidney disease using urinary proteomics and bioinformatics [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(4): 1050-1061.
 [10] SATHYASEELAN A J. Assessment of serum VASPIN levels among type 2 diabetes mellitus patients with or without acute coronary syndrome [J]. *J CLINICAL DIAGNOSTIC RESEARCH*, 2016, 10(12): BC07-BC10.
 [11] YANG W, LI Y, TIAN T, *et al*. Serum vaspin concentration in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications [J]. *BMC Endocr Disord*, 2017, 17(1): 67-69.
 [12] 吕英俊, 余平, 陈奕, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清 adiponin 蛋白与炎症指标水平变化及相关性分析[J]. 重庆医学, 2019, 48(23): 4116-4118.

(本文编辑: 周娟)

(上接第 102 面)

[11] INCE S, DEMIRKOL S, KARACALIOGLU A O, *et al*. Does oral metoprolol have any effect on the functional parameters and perfusion defects of the left ventricle [J]. *Curr Med Imaging Rev*, 2018, 14(2): 309-316.
 [12] 窦丹燕. 法舒地尔联合曲美他嗪对心力衰竭患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(18): 1976-1978, 2005.
 [13] GLEZER M, CHOICE-2 study investigators. The effectiveness of trimetazidine treatment in patients with stable angina pectoris of various durations: results from the CHOICE-2 study [J]. *Adv Ther*, 2018, 35(7): 1103-1113.
 [14] LI B, YANG Z B, LEI S S, *et al*. Combined antihypertensive effect of paeoniflorin enriched extract and metoprolol in spontaneously hypertensive rats [J]. *Pharmacogn Mag*, 2018, 14(53): 44-52.
 [15] 乔香瑞, 刘军辉, 花蕊, 等. 循环单核细胞和血浆中 GDF-

15 和 NT-proBNP 对慢性心力衰竭的诊断及心血管事件的预测价值[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(11): 1273-1279.
 [16] SCHULZ M, GRIESE-MAMMEN N, BÖHM M, *et al*. Letter on ‘Pharmacy-based interdisciplinary intervention for patients with chronic heart failure: results of the PHARM-CHF randomized controlled trial’: reply [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(3): 565-566.
 [17] EDVINSSON M L, STENBERG A, ÅSTRÖM-OLSSON K. Improved outcome with standardized plan for clinical management of acute decompensated chronic heart failure [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(1): 12-18.
 [18] DENG H, OUYANG W, ZHANG L, *et al*. LncRNA GASL1 is downregulated in chronic heart failure and regulates cardiomyocyte apoptosis [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24: 41-48.
 (本文编辑: 梁琥)