

## 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭肺动脉高压的疗效 及对患者血清 sICAM-1、sCD40L 的影响

孙静,寇进,胡建库,黄辉

武警陕西省总队医院心内科,陕西 西安 710054

**【摘要】** 目的 探讨沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭肺动脉高压的疗效及对患者血清可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1)、可溶性白细胞分化抗原 40 配体(sCD40L)的影响。方法 选择 2016 年 8 月至 2017 年 9 月武警陕西省总队医院心内科收治的 90 例慢性心力衰竭肺动脉高压患者为研究对象,按随机数表法分为观察组和对照组各 45 例。在常规治疗基础上对照组给予缬沙坦治疗,观察组则给予沙库巴曲缬沙坦治疗,两组均连续治疗 10 d。比较两组患者的临床疗效,以及治疗前后的心功能、肺功能、血清 sICAM-1、sCD40L 指标改善情况和不良反应。**结果** 治疗后,观察组患者的临床治疗总有效率为 95.56%,明显高于对照组的 82.22%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,观察组患者的左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)分别为(50.04±3.38) mm、(40.51±3.24) mm,明显低于对照组的(57.96±3.01) mm、(48.26±3.70) mm,左室射血分数(LVEF)为(58.64±3.18)%,明显高于对照组的(47.52±2.64)%,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,观察组患者的第一秒最大呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、FEV<sub>1</sub>与用力肺活量比值(FEV<sub>1</sub>/FVC)、最大呼气流量(PEF)分别为(1.60±0.43) L、(73.07±6.35)%、(3.74±1.10) L/s,明显高于对照组的(1.29±0.37) L、(64.72±5.88)%、(3.02±0.83) L/s,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,观察组患者的血清 sICAM-1 和 sCD40L 分别为(0.79±0.13) μg/L、(14.53±1.26) ng/mL,明显低于对照组的(1.24±0.15) μg/L、(17.06±1.31) ng/mL,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察组患者的不良反应总发生率为 4.44%,略低于对照组的 8.89%,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 慢性心力衰竭肺动脉高压患者临床治疗中使用沙库巴曲缬沙坦能改善患者心功能和肺功能,调节血清 sICAM-1、sCD40L 水平,临床治疗效果显著。

**【关键词】** 沙库巴曲缬沙坦;缬沙坦;慢性心力衰竭;肺动脉高压;心功能;肺功能;可溶性细胞间黏附分子-1;可溶性白细胞分化抗原 40 配体

**【中图分类号】** R541.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)02-0149-04

**Clinical efficacy of Sacubitril/Valsartan on pulmonary hypertension and its effect on serum sICAM-1 and sCD40L in patients with chronic heart failure.** SUN Jing, KOU Jin, HU Jian-ku, HUANG Hui. Department of Cardiology, Shaanxi Provincial Corps Hospital, Chinese People's Armed Police Forces, Xi'an 710054, Shaanxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To study the therapeutic effect of Sacubitril/Valsartan on 45 patients with chronic heart failure and pulmonary hypertension and its effect on serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and

通讯作者:黄辉,E-mail: Aphrodite426@163.com

- \*\*\*\*\*
- [3] CHO AY, YOON HJ, LEE KY, et al. Clinical characteristics of sepsis-induced acute kidney injury in patients undergoing continuous renal replacement therapy [J]. Renal Failure, 2018, 40(1): 403-409.
- [4] CUI Y, XIONG X, WANG F, et al. Continuous hemofiltration improves the prognosis of bacterial sepsis complicated by liver dysfunction in children [J]. BMC Pediatr, 2018, 18(1): 269.
- [5] 袁小祥, 咎建宝, 徐爱忠, 等. 联合 Gln 的早期肠内营养对 SAP 患者全身炎症反应和免疫功能的影响[J]. 肝胆胰外科杂志, 2018, 30(1): 22-25.
- [6] 高政钦, 侍冬成, 黄剑吟, 等. 血清胱抑素、降钙素原及 N 末端前体脑钠肽水平与脓毒症疾病严重程度的关系分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(21): 2137-2139.
- [7] MIAO H, WANG F, XIONG X, et al. Clinical benefits of high-volume hemofiltration in critically ill pediatric patients with severe sepsis: a retrospective cohort study [J]. Blood Purif, 2017, 45(1-3): 18-27.
- [8] 盛董董, 乃比江·毛拉库尔班, 阿斯木江·阿不拉, 等. EPO 和 HBSP 在尿源性脓毒症致急性肾损伤和炎症反应中的保护作用[J]. 新疆医科大学学报, 2017, 40(6): 787-791.
- [9] LEHNER GF, HARLER U, FEISTRITZER C, et al. Hemofiltration induces generation of leukocyte-derived CD31<sup>+</sup>/CD41<sup>-</sup> microvesicles in sepsis [J]. Ann Intensive Care, 2017, 7(1): 89.
- [10] YOU B, ZHANG YL, LUO GX, et al. Early application of continuous high-volume haemofiltration can reduce sepsis and improve the prognosis of patients with severe burns [J]. Crit Care, 2018, 22(1): 173.
- [11] CHUNG KK, COATES EC, SMITH DJ, et al. High-volume hemofiltration in adult burn patients with septic shock and acute kidney injury: a multicenter randomized controlled trial [J]. Crit Care, 2017, 21(1): 289.
- [12] 张竹青. 血清 TREM-1 联合 IL-6 水平监测对脓毒症早期诊断分析研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(8): 1145-1147.
- [13] 黄丹. 可溶性髓系细胞触发受体-1、降钙素原及超敏 C 反应蛋白在脓毒症诊断中的价值[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(1): 32-34.
- [14] 尹良琼, 余艾霞. 降钙素原、胱抑素 C 联合检测对脓毒症患儿 28 天死亡率的预测价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(2): 153-156.
- [15] 罗玉生. 不同抗凝方案在严重脓毒症血小板减少患者 CRRT 中的应用[J]. 中外医疗, 2017, 36(12): 24-26.

(收稿日期:2019-08-25)

soluble leukocyte differentiation antigen 40 Ligand (sCD40L). **Methods** Ninety patients with chronic heart failure and pulmonary hypertension from August 2016 to September 2017 in Department of Cardiology, Shaanxi Provincial Corps Hospital, Chinese People's Armed Police Forces, were selected as the research subjects. According to the method of random number table, the patients were divided into the observation group and the control group, with 45 patients in each group. On the basis of routine treatment, the control group was treated with Valsartan, while the observation group was treated with Sacubitril/Valsartan, continuously for 10 days. The clinical efficacy, cardiac function, lung function, sICAM-1, and sCD40L before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of clinical treatment in the observation group patients was 95.56%, which was significantly higher than 82.22% in the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular end-systolic diameter (LVESD) in the observation group patients were  $(50.04\pm 3.38)$  mm and  $(40.51\pm 3.24)$  mm, which were significantly lower than  $(57.96\pm 3.01)$  mm,  $(48.26\pm 3.70)$  mm in the control group ( $P<0.05$ ); the left ventricular ejection fraction (LVEF) were  $(58.64\pm 3.18)\%$ , which was significantly higher than  $(47.52\pm 2.64)\%$  in the control group ( $P<0.05$ ); the maximum expiratory volume ( $FEV_1$ ), ratio of  $FEV_1$  to forced vital capacity ( $FEV_1/FVC$ ), and maximum expiratory flow (PEF) in the observation group were  $(1.60\pm 0.43)$  L,  $(73.07\pm 6.35)\%$ ,  $(3.74\pm 1.10)$  L/s, respectively, which were significantly higher than  $(1.29\pm 0.37)$  L,  $(64.72\pm 5.88)\%$ ,  $(3.02\pm 0.83)$  L/s in the control group ( $P<0.05$ ); the sICAM-1 and sCD40L in the observation group were  $(0.79\pm 0.13)$   $\mu\text{g/L}$ ,  $(14.53\pm 1.26)$  ng/mL, which were significantly lower than  $(1.24\pm 0.15)$   $\mu\text{g/L}$ ,  $(17.06\pm 1.31)$  ng/mL in the control group ( $P<0.05$ ); the total incidence of adverse reactions in the observation group patients was 4.44%, slightly lower than 8.89% in the control group ( $P>0.05$ ). **Conclusion** In the clinical treatment of patients with chronic heart failure and pulmonary hypertension, Sacubitril/Valsartan can improve the heart function and pulmonary function, regulate the levels of serum sICAM-1 and sCD40L, with significant clinical treatment effect.

**【Key words】** Sacubitril/Valsartan; Valsartan; Chronic heart failure; Pulmonary hypertension; Cardiac function; Pulmonary function; Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1); Soluble leukocyte differentiation antigen 40 ligand (sCD40L)

肺动脉高压是临床上常见的疾病,多由于肺部或左心疾病所致,其中最为常见的病因是慢性心力衰竭所致的肺动脉高压,临床症状以心衰、疲劳乏力、呼吸困难、体液潴留为主,该病的发病率近年来已呈不断增长的趋势,严重影响人们身体健康<sup>[1-2]</sup>。目前,临床中多采取调脂、抗血小板、血管紧张素转换酶抑制剂、利尿剂等药物治疗。缬沙坦是治疗的常用药物,其作为一种血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,具有较好的降压效果,但仍有部分患者得不到令人满意的疗效<sup>[3]</sup>。沙库巴曲缬沙坦是近年治疗慢性心力衰竭的一种新药,有助于降低心血管死亡、心衰再住院的风险<sup>[4]</sup>,但沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭肺动脉高压的疗效尚不清楚<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭肺动脉高压的效果及对患者血清sICAM-1、sCD40L的影响

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择武警陕西省总队医院心内科2016年8月至2017年9月收治的慢性心力衰竭肺动脉高压患者90例。所有患者均符合慢性心力衰竭肺动脉高压的诊断标准<sup>[6]</sup>、年龄40~74岁。排除标准<sup>[7]</sup>:①合并心脏病、心脏瓣膜病、肺源性心脏病等疾病;②肝、肾功能存在严重障碍;③近期出现过感染;④近3个月内进行过手术或重大创伤;⑤合并凝血功能障碍、自身免疫系统;⑥对本研究药物过敏者。按随机数表法将患者分为观察组和对照组各45例。观察组中男性23例,女性22例;年龄46~73岁,平均 $(59.85\pm 3.48)$ 岁;病程1~9年,平均 $(4.73\pm 0.54)$ 年。对照组中男性25例,

女性20例;45~75岁,平均 $(59.97\pm 3.40)$ 岁;病程1~10年,平均 $(4.82\pm 0.49)$ 年。两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 方法 两组入院后均接受常规处理,包括控制血压血糖、低脂低盐饮食、保持水电解质平衡等,并针对性的进行调脂、抗血小板聚集、利尿剂等药物治疗。对照组在常规处理基础上,给予缬沙坦胶囊(规格80 mg,厂家:北京诺华制药有限公司,国药准字H20040217)治疗,80 mg,1次/d。观察组在常规处理基础上,给予沙库巴曲缬沙坦(规格:100 mg,厂家:北京诺华制药有限公司,国药准字J20171054)治疗,50 mg/次,2次/d。两组患者均接受10 d的连续治疗。

1.3 观察指标与检测方法 ①心功能:记录治疗前、后两组患者的左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)、左室射血分数(LVEF)的变化,均使用美国LOGIQE9多普勒仪超声心动图检测;②肺功能:记录治疗前、后两组患者的第一秒最大呼气容积( $FEV_1$ )、 $FEV_1$ 与用力肺活量比值( $FEV_1/FVC$ )%、最大呼气流量(PEF)的变化,检测仪器是德国格莱特Geratherm肺功能仪(型号: Spirostik);③血清sICAM-1、sCD40L:采集两组患者治疗前、后清晨空腹静脉血5 mL,静置20 min后,按3 000 r/min的速度离心离心20 min,提取血清置于零下80℃冰箱储存。血清sICAM-1、sCD40L的检测均使用上海研谨生物科技有限公司生产的酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒检测。

1.4 疗效评价标准<sup>[6]</sup> ①显效:心力衰竭症状、体征大部分缓解,心功能达到 I 级,或得到 $\geq 2$ 级的改善;②有效:心力衰竭症状、体征部分缓解,心功能得到 $\geq 1$ 级的改善,但未达到 I 级;③无效:心力衰竭症状、体征、心功能较治疗前比较改善程度不明显,甚至加重。以显效+有效为总有效率。

1.5 统计学方法 应用 SPSS18.0 软件进行数据统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较 观察组患者的治疗总有效率为 95.56%,明显高于对照组的 82.22%,差异有统计学意义( $\chi^2=4.050, P=0.044 < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者的临床疗效比较(例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	45	29	14	2	95.56
对照组	45	12	25	8	82.22

表 2 两组患者治疗前后的心功能比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	LVEDD (mm)		LVESD (mm)		LVEF (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	60.25 $\pm$ 4.63	50.04 $\pm$ 3.38*	59.62 $\pm$ 4.33	40.51 $\pm$ 3.24*	42.36 $\pm$ 3.75	58.64 $\pm$ 3.18*
对照组	45	60.27 $\pm$ 4.66	57.96 $\pm$ 3.01*	59.64 $\pm$ 4.37	48.26 $\pm$ 3.70*	42.38 $\pm$ 3.62	47.52 $\pm$ 2.64*
<i>t</i> 值		0.020	11.739	0.022	10.571	0.026	18.049
<i>P</i> 值		0.984	<0.05	0.983	<0.05	0.980	<0.05

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后的肺功能比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	FEV <sub>1</sub> (L)		FEV <sub>1</sub> /FVC (%)		PEF (L/s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	1.03 $\pm$ 0.25	1.60 $\pm$ 0.43*	52.31 $\pm$ 5.29	73.07 $\pm$ 6.35*	2.80 $\pm$ 0.91	3.74 $\pm$ 1.10*
对照组	45	0.96 $\pm$ 0.22	1.29 $\pm$ 0.37*	52.38 $\pm$ 5.26	64.72 $\pm$ 5.88*	2.78 $\pm$ 1.16	3.02 $\pm$ 0.83*
<i>t</i> 值		1.410	3.666	0.063	6.472	0.091	3.505
<i>P</i> 值		0.162	<0.05	0.950	<0.05	0.928	0.001

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后的血清 sICAM-1、sCD40L 比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	sICAM-1 ( $\mu$ g/L)		sCD40L (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	1.87 $\pm$ 0.28	0.79 $\pm$ 0.13*	21.07 $\pm$ 4.12	14.53 $\pm$ 1.26*
对照组	45	1.86 $\pm$ 0.30	1.24 $\pm$ 0.15*	21.06 $\pm$ 3.98	17.06 $\pm$ 1.31*
<i>t</i> 值		0.163	15.208	0.012	9.337
<i>P</i> 值		0.871	<0.05	0.991	<0.05

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者的不良反应比较 观察组患者出现恶心呕吐 2 例,对照组有胸痛 1 例、恶心呕吐 3 例,总发生率分别为 4.44% 和 8.89%,差异无统计学意义( $\chi^2=0.714, P=0.398$ )。

## 3 讨论

慢性心力衰竭肺动脉高压患者的发病机制是由

2.2 两组患者治疗前后的心功能比较 治疗前,两组患者的 LVEDD、LVESD、LVEF 比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者的 LVEDD、LVESD 明显低于治疗前,LVEF 明显高于治疗前,且观察组患者治疗后的 LVEDD、LVESD 明显低于对照组,LVEF 明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后的肺功能比较 治疗前,两组患者的 FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者的 FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF 较治疗前有显著改善,且观察组治疗后的 FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF 明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

2.4 两组患者治疗前后的血清 sICAM-1、sCD40L 比较 治疗前,两组患者的 sICAM-1、sCD40L 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者的 sICAM-1、sCD40L 较治疗前有显著改善,且观察组患者治疗后的 sICAM-1、sCD40L 明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4。

于诸多因素所导致的心肌损伤,随着病程的延长,心肌结构、功能等逐渐发生改变,引起心脏泵血和(或)充盈低下,而在心肌发生损伤后,肾素-血管紧张素-醛固酮系统可长时间处于激活、兴奋状态,可诱导较多内源性神经内分泌细胞因子的大量分泌,进一步加重心功能损伤<sup>[7-8]</sup>。此外,随着左心室的充盈增大,可逆



向传递至肺静脉,致使肺静脉回流出现障碍,增加肺动脉压,造成肺小动脉的收缩及血管重构等,严重影响着患者的心肺功能<sup>[9-10]</sup>。

缬沙坦作为血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,是临床治疗慢性心力衰竭肺动脉高压常用的降压类药物,对血管紧张素Ⅱ与AT1受体的之间的结合具有选择性抑制作用,从而调节心肌总量和心脏收缩能力,产生降压的功效,但在临床应用上仍有部分患者疗效不足<sup>[11]</sup>。沙库巴曲缬沙坦是首个按沙库巴曲和缬沙坦1:1物质的量比相结合的复合药剂,可以抑制血管紧张素Ⅱ受体,调节患者的血压,同时抑制脑啡肽酶,促进血管扩张,进一步增加心排出量,降低利钠肽的分解,缓解心脏前、后负荷,从而改善心力衰竭患者的心肺功能<sup>[12]</sup>。

sICAM-1是黏附分子中的免疫球蛋白超蛋白家族中的成员,在介导黏附反应中具有重要作用,且可有效反应机体炎性反应。相关报道指出,sICAM-1在慢性心力衰竭肺动脉高压患者中发挥着重要作用,其可通过和血管内皮细胞上的相关受体之间产生特异性结合,继而增加单核细胞、中性粒细胞等炎性细胞和内皮细胞的黏附作用,令炎性反应增加,且可增加血小板和内皮细胞的黏附力,继而增加血栓风险<sup>[13]</sup>。sCD40L对血管内皮细胞的凋亡具有诱导作用,其表达的升高可致使内皮功能紊乱,损伤血管内皮,从各方面共同作用促加重心肌损伤和肺动脉高压<sup>[14]</sup>。

本研究结果显示,服用沙库巴曲缬沙坦治疗的的患者在血清sICAM-1和sCD40L指标的改善程度上均优于单独使用缬沙坦的患者,通过分析是由于沙库巴曲缬沙坦能在和相应受体相互结合后,对鸟苷酸环化酶的释放具有激活作用,可刺激环磷酸鸟苷表达的升高,且可在肺动脉内皮细胞膜上的蛋白激酶G中发挥直接作用,对肺动脉的过度收缩产生抑制作用,缓解血管内皮损伤,减轻炎症反应,并产生增加心肌收缩力、扩张动脉、扩张血管、降低肺动脉压力等作用,进一步降低血清sICAM-1和sCD40L的指标水平。且本研究也显示,使用沙库巴曲缬沙坦治疗的患者的临床疗效总有效率高达95.56%,明显优于使用缬沙坦患者的82.22%,且心功能、肺功能的改善程度也更明显,分析是由于在积极改善血管内皮损伤、缓解炎症反应后,可减轻心肌损伤程度,缓解心脏前、后负荷,积极促进疾病恢复。BÖHM等<sup>[15]</sup>研究中也得出相似结论。但本研究仍有某些不足,例如研究的时间较短、人群

数量和年龄段受限等,对于该方案的长期疗效等方面仍需不断的加以深入探讨。

综上所述,慢性心力衰竭肺动脉高压患者临床治疗中使用沙库巴曲缬沙坦能改善患者心功能和肺功能,调节血清sICAM-1、sCD40L水平,临床治疗效果显著。

#### 参考文献

- [1] BRUNNER-LA ROCCA HP, BEKTAS S. Biomarker guided therapy in chronic heart failure [J]. *Card Fail Rev*, 2015, 1(2): 96-101.
- [2] 黎励文,李明敏.慢性心力衰竭的治疗进展[J].*中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(7): 673-675.
- [3] 张芄.缬沙坦对维持性血液透析患者微炎症和肺功能的影响探讨[J].*河北医学*, 2014, 20(6): 960-962.
- [4] 刘岳,汪芳.沙库巴曲缬沙坦的药代动力学和药理学特点[J].*中国循环杂志*, 2018, 33(2): 198-200.
- [5] 王翔.慢性心力衰竭诊断及治疗新进展[J].*中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(1): 10-12.
- [6] FALLS R, SEMAN M, BRAAT S, et al. Inorganic nitrate as a treatment for acute heart failure: a protocol for a single center, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot and feasibility study [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 172
- [7] 褚红艳.超声心动图评价肺动脉高压患者左右心功能的应用价值[J].*海南医学院学报*, 2014, 20(3): 427-429.
- [8] 留永健,韩江娜.临床常用肺功能检查项目及合理选择[J].*中华临床免疫和变态反应杂志*, 2014, 8(1): 3-9.
- [9] 陈波,赖晓惠,李东,等.慢性心力衰竭患者心室重塑及其相关血流动力学指标的变化[J].*海南医学*, 2017, 28(7): 1041-1044.
- [10] KU H, CHUNG WJ, LEE HY, et al. Healthcare costs for acute hospitalized and chronic heart failure in South Korea: a multi-center retrospective cohort study [J]. *Yonsei Med J*, 2017, 58(5): 944-953.
- [11] 黄小平,郑德进,王高生.缬沙坦治疗高血压伴心力衰竭的疗效及其对患者血清hs-CRP水平、生活质量的影响[J].*海南医学*, 2018, 29(14): 2033-2035.
- [12] TYLER JM, TEERLINK JR. The safety of sacubitril-valsartan for the treatment of chronic heart failure [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(2): 257-263.
- [13] 李彦芬,陈春红,王占起,等.沙库巴曲缬沙坦对心衰患者血浆NE、AngⅡ、ALD和血清sCD40L、sICAM-1、sFas、sFasL、以及cTnI、MMP-9水平的影响研究[J].*海南医学院学报*, 2018, 24(6): 665-672.
- [14] 张小兵,丁建东.sCD40L在冠状动脉慢血流中的作用及其机制研究[J].*中国临床研究*, 2015, 28(12): 1574-1577.
- [15] BÖHM M, YOUNG R, JHUND PS, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(15): 1132-1143.

(收稿日期:2019-07-11)