

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.08.018

## 沙库巴曲缬沙坦钠在射血分数降低的心力衰竭患者的临床研究\*

格日勒 郭欣君<sup>△</sup> 任鸿坤 吴云 许利冬

(内蒙古自治区人民医院心脏中心心血管内科 内蒙古 呼和浩特 010017)

**摘要 目的:**观察沙库巴曲缬沙坦钠治疗射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者的效果。**方法:**选取2018年1月-2018年12月内蒙古自治区人民医院心脏中心心血管内科收治的90例HFrEF患者,随机分为观察组和对照组,每组45例。对照组患者常规抗心衰治疗,其中血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)为盐酸贝那普利;观察组患者将常规抗心衰治疗中的ACEI替换为沙库巴曲缬沙坦钠,两组患者均治疗1月。比较两组患者治疗的总有效率、血浆N端前脑钠肽(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、血浆肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)、肌酸激酶同工酶(creatinine kinase isoenzymes, CK-MB)、左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左室收缩末期内径(left ventricular end systolic diameter, LVESD)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、6分钟步行距离(6 minutes walking distance, 6MWD)及不良反应。**结果:**观察组患者临床疗效优于对照组( $P<0.05$ ), NT-proBNP、cTnT、LVEDD和LVESD较对照组明显降低( $P<0.05$ ), LVEF和6MWD较对照组明显增加( $P<0.05$ );对照组血肌酐水平显著高于观察组( $P<0.05$ )。**结论:**沙库巴曲缬沙坦钠治疗HFrEF临床疗效好,能有效改善心功能。

**关键词:**沙库巴曲缬沙坦钠;射血分数降低的心力衰竭;治疗效果

中图分类号:R541.61 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)08-1484-04

## Observation on the Effect of Sacubitril Valsartan in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction\*

GE Ri-le, GUO Xin-jun<sup>△</sup>, REN Hong-kun, WU Yun, XU Li-dong

(Department of Cardiac Center Cardiovascular Medicine, Inner Mongolia People's hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China)

**ABSTRACT Objective:** To observe the effect of Sacubitril valsartan in treating HFrEF. **Methods:** From January 2018 to December 2018, 90 patients from the Cardiovascular Medicine Department of Inner Mongolia People's Hospital were selected as the subjects, random divided into the observation group and the control group, each group of 45 patients. Conventional anti-heart failure treatment in control group, among them, the ACEI was Benazepril hydrochloride. The observation group, ACEI was replaced by Sacubitril valsartan in routine anti-heart failure treatment, the two groups were treated for 1 month. The total efficiency, NT-proBNP, cTnT, CK-MB, LVEDD, LVESD, LVEF, 6MWD and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The clinical effect of the observation group was better than that of the control group ( $P<0.05$ ). The NT-proBNP, cTnT, LVEDD and LVESD in the observation group were significantly lower than in the control group, 6MWD and LVEF were significantly increased compared to the control group ( $P<0.05$ ). The increased blood creatinine level in the control group was significantly higher than that the observation group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Sacubitril valsartan had a good clinical effect in treating heart failure with reduced ejection fraction and could effectively improve cardiac function.

**Key words:** Sacubitril valsartan; Heart failure with reduced ejection fraction; Therapeutic effect

**Chinese Library Classification(CLC):** R541.61 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2021)08-1484-04

### 前言

心力衰竭(简称心衰)是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段,死亡率和再住院率居高不下,患者5年内的生存率为50%,10年内为10%<sup>[1]</sup>。目前全球心衰患者已超过2600万<sup>[2]</sup>,严重的威胁人类的健康。我国2017年一项心血管病报告显示已有

450万心衰患<sup>[3]</sup>。据统计,尽管临床上治疗已有很大的进步,包括 $\beta$ 受体阻滞剂、ACEI/ARB、醛固酮受体拮抗剂等,但其5年的病死率比临床上的部分恶性肿瘤还高<sup>[4,5]</sup>。2014年PARADIGM-HF数据显示,沙库巴曲缬沙坦作为一种新型药物,能够降低心血管死亡,其机制主要是该药抑制脑啡肽酶对心房钠尿肽、脑钠肽、C型钠尿肽及其他血管活性物质的降解,

\* 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2017MS08158)

作者简介:格日勒(1981-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:冠心病,心力衰竭,电话:13947143520, E-mail: gerile1981@126.com

<sup>△</sup> 通讯作者:郭欣君(1978-),女,博士,副主任医师,研究方向:冠心病,心力衰竭,电话:18047192716, E-mail: dandanli1100@yeah.net

(收稿日期:2020-07-28 接受日期:2020-08-22)

同时阻断血管紧张素受体,并抑制血管紧张素依赖性醛固酮的释放<sup>6</sup>。得到了国际指南的认可和作为 I 类推荐治疗心衰药物<sup>7,8)</sup>。但该药在我国研究应用经验较少,本研究旨在观察沙库巴曲缬沙坦钠治疗 HFrEF 的临床效果。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2018 年 1 月 - 2018 年 12 月内内蒙古自治区人民医院心脏中心心血管内科收治的 90 例 HFrEF 患者,随机分为观察组和对照组,每组 45 例。观察组:男 24 例,女 21 例;年龄 36~84 岁,平均年龄(63.5±12)岁;病程 1.5~20 年,平均病程(7.38±4.99)年;按照美国纽约心脏病学会心功能分级(NYHA):II 级 15 例,III 级 19 例,IV 级 11 例;合并冠心病 24 例,其中 NYH II 级 7 例,III 级 11 例,IV 级 6 例;扩张型心肌病 4 例,NYH II 级 1 例,III 级 1 例,IV 级 2 例;肺源性心脏病 11 例,NYH II 级 4 例,III 级 5 例,IV 级 2 例;高血压心脏病 6 例,NYH II 级 3 例,III 级 2 例,IV 级 1 例。对照组:男 26 例,女 19 例;年龄 48~79 岁,平均年龄(65.2±8.7)岁;病程 2~16 年,平均病程(7.24±3.84)年;NYHA 心功能分级:II 级 14 例,III 级 18 例,IV 级 13 例;合并冠心病 22 例,其中 NYH II 级 7 例,III 级 12 例,IV 级 3 例;扩张型心肌病 5 例,NYH II 级 2 例,III 级 2 例,IV 级 1 例;肺源性心脏病 10 例,NYH II 级 2 例,III 级 3 例,IV 级 5 例;高血压心脏病 8 例,NYH II 级 3 例,III 级 1 例,IV 级 4 例。两组一般资料对比无差异( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者家属签署同意书。

### 1.2 纳入与排除标准

(1)纳入标准:符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》心衰的诊断标准<sup>9</sup>,有慢性心衰的发作症状,NYHA 分级 II~IV 级,心脏彩色超声示 LVEF<40%,血浆 NT-proBNP>125 ng/L。(2)排除标准:急性心肌梗死、有症状的低血压或心动过

缓、心源性休克、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、严重的肝肾功能损害、肺心病、严重感染性疾病、对 ACEI/ARB 过敏者、治疗依从性差者。

### 1.3 治疗方法

两组患者均按照指南予以抗心衰治疗<sup>10</sup>。对照组患者 ACEI 为盐酸贝那普利(即洛汀新,北京诺华制药有限公司,国药准字 H20030514)10 mg 每日 1 次;观察组患者将常规抗心衰治疗中的 ACEI 或 ARB 替换为沙库巴曲缬沙坦钠(诺华制药有限),两组均治疗 1 个月,治疗期间无病例脱落。

### 1.4 观察指标

(1)临床治疗效果比较:疗效判定标准<sup>10</sup>:治疗后心衰基本控制或心功能改善 2 级以上为显效;治疗后心功能改善 1 级但不足 2 级为有效;治疗后心功能无明显改善为无效。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。(2)比较心肌标记物水平:比较两组患者治疗前后血清 NT-proBNP、cTnT、CK-MB 水平。所有患者均于入院和治疗后次日清晨空腹抽取肘静脉血 5 mL,3000 r/min 离心后,取血清,采用德国罗氏公司生产的 Cobas 701 全自动生化分析仪进行检测,所用试剂为德国罗氏生化 0575002 试剂盒,采用酶免法进行检测。(3)比较治疗前后心脏结构/功能指标:LVEDD、LVESD、LVEF、6MWD),所用仪器为 Philip 公司生产的 LOGIQE9 心脏彩色多普勒超声。(4)比较两组治疗期间的不良反应。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 t 检验;计数资料以(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效比较

治疗后,观察组的总有效率为(88.9%),显著高于对照组(68.8%, $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 疗效比较(例,%)

Table 1 Comparison of treatment effect (n,%)

Groups	n	Excellence	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group	45	11 (24.4)	20 (44.4)	14 (31.1)	31 (68.8)
Observation group	45	16 (35.6)	24 (53.3)	5 (11.1)	40 (88.9)*

Note: Compared with the control group, \* $P<0.05$ .

### 2.2 心肌标记物比较

观察组治疗后 NT-proBNP、cTnT 低于对照组( $P<0.05$ );

CK-MB 治疗前后无差异( $P>0.05$ ),见表 2。

表 2 两组治疗前后 NT-proBNP、cTnT 和 CK-MB 比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of NT-proBNP, cTnT and CK-MB before and after treatment between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	Time	NT-proBNP (ng/L)	cTnT (ng/mL)	CK-MB (mmol/L)
Control group (n=45)	Pretherapy	8988.13±7402.98	0.16±0.08	19.54±5.45
	Post-treatment	4239.40±3169.72*	0.10±0.051*	18.79±4.29
Observation group (n=45)	Pretherapy	9096.13±7805.14	0.18±0.09	19.20±5.65
	Post-treatment	2728.29±2662.92*#	0.04±0.03*#	19.04±5.39

Note: Compared with same group of pretherapy, \* $P<0.05$ , compared with the control group of post-treatment, # $P<0.05$ .

2.3 心脏结构 / 功能比较

6MWD 较对照组高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

观察组治疗后 LVEDD 和 LVESD 较对照组低, LVEF 和

表 3 两组治疗前后 LVEDD、LVESD、LVEF 和 6MWD 比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of LVEDD, LVESD, LVEF and 6MWD before and after treatment between two groups( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	Time	LVEDD (mm)	LVESD (mm)	LVEF (%)	6MWD (m)
Control group (n=45)	Pretherapy	54.27± 5.53	42.98± 6.44	32.60± 4.73	175.44± 29.71
	Post-treatment	50.89± 4.28*	38.87± 5.41*	42.29± 5.55*	342.16± 85.48*
Observation group (n=45)	Pretherapy	55.33± 5.73	41.51± 6.91	33.47± 5.29	173.44± 17.10
	Post-treatment	48.84± 5.25**	36.11± 5.59**	46.80± 4.32**	380.80± 86.48**

Note: Compared with same group of pretherapy, \* $P < 0.05$ , compared with the control group of post-treatment, \*\* $P < 0.05$ .

2.4 不良反应比较

( $P < 0.05$ ); 两组高钾血症、头晕、体位性低血压、血管性水肿发

对照组血肌酐发生率为 15.56%, 高于观察组的 2.22% 发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 4。

表 4 两组不良反应比较(例, %)

Table 4 Comparison of adverse reactions between the two groups (n, %)

Group	n	Increased blood creatinine	Hyperkalemia	Dizziness	Orthostatic hypotension	Angioedema
Control group	45	7 (15.56)*	3 (6.67)	0	2 (4.44)	2 (4.44)
Observation group	45	1 (2.22)	2 (4.44)	0	3 (6.67)	0 (0)

3 讨论

心衰是各种心血管疾病的终末阶段, 是一种复杂的症候群<sup>[8]</sup>。目前, 临床中治疗心衰仍以药物治疗为主, 神经-体液因素的激活在心衰的病理生理过程中有重要的作用, 其中肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经系统激活导致的心室重塑是心衰发生发展的重要机制。ACEI/ARB、 $\beta$ 受体阻断剂、醛固酮受体拮抗剂组成了被指南称为“金三角”的心力衰竭基石治疗方案<sup>[1]</sup>。

盐酸贝那普利是 ACEI 中常用的治疗药物, 有扩张血管、调节血压的作用, 能有效改善患者的症状。沙库巴曲缬沙坦钠属于血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, 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<sup>[11]</sup>, 能有效扩张血管, 抑制脑啡肽酶, 提高利钠肽水平, 促进尿钠的排泄, 缓解心脏负荷, 抑制了 RAAS 的同时增强了 NPS 的有益作用, 其在 HFrEF 患者种疗效显著<sup>[12,13]</sup>, 也降低了严重血管性水肿的风险<sup>[12]</sup>。

NT-proBNP 水平的变化, 对心衰的诊断、转归、危险分层及预后具有重要的临床意义。2016 年, 欧洲心脏协会推荐 NT-proBNP 为心衰辅助诊断指标<sup>[7,14]</sup>, NT-proBNP 值升高或居高不下, 或降幅小于 30%, 均提示再住院率和死亡风险增加<sup>[15]</sup>。cTnT 和 CK-MB 是心肌细胞损伤的特异性标志物, 当心肌发生损伤后, 血液中 cTnT 和 CK-MB 水平增高。在大多数的心力衰竭患者血中可检测到 cTnT 和 CK-MB 增高, 说明患者存在心肌损伤, 且 cTnT 和 CK-MB 与患者心衰的严重程度、不良事件的发生率具有密切关系<sup>[16,17]</sup>。目前广泛用于临床急性心肌梗死的辅助诊断中<sup>[18]</sup>, 本研究入组时未纳入急性冠脉综合征患者。沙库巴曲缬沙坦能够显著降低患者 NT-proBNP、CTNT 和 CK-MB 水平、减少患者因心力衰竭恶化住院。本研究结果显

示, 治疗 1 个月后观察组患者 NT-proBNP 和 CTNT 水平下降, 这与国内学者陈莉<sup>[19]</sup>等的研究类似, 应用沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数减低的心衰患者, 发现治疗后 NT-proBNP、hs-CRP 均较治疗前下降; 孟攀升<sup>[20]</sup>等学者对研究也发现长期服用沙库巴曲缬沙坦钠治疗老年慢性心衰患者, 患者的 cTnT、BNP、NT-proBNP 水平均显著降低。患者心功能改善后再次住院率下降, 平均住院天数缩短, 减轻了医疗负担。但本研究中 CM-MB 增高不明显, 且两组患者治疗前后均无明显差异, 可能与样本量小有关。

目前认为, 心室重塑是心力衰竭的重要因素之一<sup>[21,22]</sup>。吴萃荣等<sup>[23]</sup>也认为心室重塑是心力衰竭发生发展的基本机制, 而在本研究中, 治疗前, 两组 LVESV、LVEDV 都是偏高的, 而 LVEF 偏低, 说明患者的心脏容积增加, 表明患者正在处于心室重塑的过程中。治疗后两组的 LVESV 和 LVEDV 都发生显著降低, LVEF 则明显上升, 且研究组的变化更加显著, 张净<sup>[24]</sup>等对研究也发现沙库巴曲缬沙坦钠治疗扩张型心肌病心力衰竭患者后, 患者的 LVEDV、LVESV 均明显降低, LVEF 明显升高, 分析其原因为沙库巴曲缬沙坦能够更加显著的改善心功能, 阻碍心力衰竭患者的心室重塑, 从而改善患者的心功能。

《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》指出, 对于心功能 II~III 级、有症状的 HFrEF 患者, 推荐 ARNI 治疗, 以减少心衰的病死率<sup>[9]</sup>。目前国内上市的 ARNI 为沙库巴曲缬沙坦。在 HFrEF 患者中使用沙库巴曲缬沙坦能够更有效降低心血管死亡, 提高患者生活质量<sup>[25,26]</sup>。通过治疗前后 6 分钟步行距离测定评估心力衰竭患者的症状改善<sup>[27]</sup>。观察组患者 6MWD 明显增加, 与李江<sup>[28]</sup>的研究类似, 应用沙库巴曲缬沙坦钠片治疗高原地区高血压慢性心力衰竭患者, 治疗 6 个月后, 6MWD 显著大于马来酸依那普利治疗患者, 表明治疗后患者的痛苦减轻, 改

善了患者的生活质量。这可能与治疗后患者 LVEDD、LVESD 缩小, LVEF 增加有关。

PARADIGM-HF 研究提示, 使用沙库巴曲缬沙坦后症状性低血压的发生率较依那普利组略高<sup>[29-31]</sup>。本研究观察组 3 例患者出现低血压, 对照组 2 例出现低血压, 无统计学意义。说明沙库巴曲缬沙坦不增加严重血管性水肿的风险, 发生肾功能损害、高血钾、咳嗽等不良反应的概率较低<sup>[32,33]</sup>。本研究虽观察到高钾血症、肾功能不全等不良反应, 但发生率较依那普利组低, 提示沙库巴曲缬沙坦在临床治疗中的优势。

综上所述, 在 HFrEF 治疗中, 沙库巴曲缬沙坦钠是抗心衰治疗的良好选择, 患者心肾功能可从中获益。但本研究样本量小, 随访时间短, 希望今后得到更多临床研究的证实。

#### 参考文献(References)

- [1] 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. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122
- [2] Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: Lessons learned from hospitalized heart failure registries[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(12): 1123-1133
- [3] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2017》概要[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(1): 1-8
- [4] Gomes MN, Durães AR, Conceição L, et al. High intensity interval training versus moderate intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis [J]. Internat J Cardiol, 2018, 22(14): 73-79
- [5] Hooper MM, Lam CS, Vachieri JL, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research[J]. Eur Heart J, 2017, 38(38): 2869-2873
- [6] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure [J]. N Engl J Med, 2014, 371(11): 993-1000
- [7] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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
- [8] Yancy CW, 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]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(6): 776-803
- [9] 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
- [10] Yang YJ, Huo Y, Xu YW, et al. Percutaneous ventricular restoration therapy using the parachute device in Chinese patients with ischemic heart failure: three-month primary end-point results of PARACHUTE china study[J]. Chin Med J(Engl), 2016, 129(17): 2058-2062
- [11] 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
- [12] 魏云杰, 张密, 许海军, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗高龄射血分数减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
- [13] 刘岳, 汪芳. 沙库巴曲缬沙坦的药代动力学和药效学特点[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(2): 198-200
- [14] Vijay N, Xiaoxi L, Chambless LE, et al. Troponin T and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide: A Biomarker Approach to Predict Heart Failure Risk The Atherosclerosis Risk in Communities Study [J]. Clinical Chemistry, 2020, 59(12): 1802-1810
- [15] Gustafsson F, Steensgaard Hansen F, Badskaer J, et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal proBNP in primary care patients with suspected heart failure[J]. J Card Fail, 2005, 11(suppl5): S15-S20
- [16] Magnoni M, Masson S, Andreini D, et al. Usefulness of high-sensitivity cardiac troponin T for the Identification of outlier patients with diffuse coronary atherosclerosis and low-Risk factors [J]. Am J Cardiol, 2016, 117(9): 1397-1404
- [17] Salim F, Murray JF, Carter ND, et al. Cardiac Troponin T and Creatine Kinase MB Content in Skeletal Muscle of the Uremic Rat [J]. Clinical Chemistry, 2020, 48(6): 859-868
- [18] Meevov JW, Chen Y, Ndumele CE, et al. Six-year change in high-sensitivity cardiac troponin T and risk of subsequent coronary heart disease heart failure and death [J]. JAMA Cardiol, 2016, 1(5): 519-528
- [19] 陈莉, 逯伟达, 吴媛媛, 等. 沙库巴曲缬沙坦对射血分数降低的心力衰竭IV级患者生化指标和左心室结构的干预作用[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(5): 525-528
- [20] 孟攀升, 马宏喜. 长期服用沙库巴曲缬沙坦钠对老年慢性心衰患者心功能指标、血清 cTnI 和 cTnT 水平的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(30): 59-61
- [21] You Peng, Bai-qing Ou, Hua-hua Li, et al. Synergistic Effect of Atorvastatin and Folic Acid on Cardiac Function and Ventricular Remodeling in Chronic Heart Failure Patients with Hyperhomocysteinemia [J]. Med Sci Monit, 2018, 4(24): 3744-3751
- [22] Teruhiko Imamura, Koichiro Kinugawa, Daisuke Nitta, et al. Erratum: Shorter Heart Failure Duration Is a Predictor of Left Ventricular Reverse Remodeling During Adaptive Servo-Ventilator Treatment in Patients With Advanced Heart Failure[J]. International Heart J, 2018, 59(2): e456
- [23] 吴萃荣, 周凝刚, 张小辉, 等. 螺内酯对慢性心力衰竭患者左室重构的作用机制[J]. 广东医学, 2014, 35(18): 2924-2926
- [24] 张净. 沙库巴曲缬沙坦钠对扩张型心肌病心力衰竭患者心室重构及 CgA 的影响[D]. 河北医科大学, 2019
- [25] 韩额尔德木图, 马月宏, 王海燕, 等. 慢性心衰的病理生理及发病机制研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(12): 1349-1352
- [26] Senni M, Wachter R, Belohlavek J, et al. P6531 Initiation of sacubitril/valsartan in hospitalized patients with HFrEF after hemodynamic stabilization: baseline characteristics of the TRANSITION study compared with TITRATION and PARADIGM-HF [J]. Eur Heart J, 2018, 39(1): e6531

- risk of colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 82531-82540
- [6] Xu J, Meng Q, Li X, et al. Long noncoding RNA MIR17HG promotes colorectal cancer progression via miR-17-5p[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(19): 4882-4895
- [7] Li J, Lai Y, Ma J, et al. miR-17-5p suppresses cell proliferation and invasion by targeting ETV1 in triple-negative breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 745
- [8] 周保贞, 王大广, 郑雷振, 等. 胃癌患者血清中 miR-204 水平变化及与幽门螺杆菌感染的关系 [J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(3): 485-487
- [9] 陈曦. miR-204 在胃癌组织中的表达及对胃癌细胞凋亡的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(8): 1840-1842
- [10] 陆舜, 纪文翔, 虞永峰. 2014 版《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》更新解读[J]. *中国医师进修杂志*, 2015, 38(5): 318-320
- [11] Ko EC, Raben D, Formenti SC. The Integration of Radiotherapy with Immunotherapy for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(23): 5792-5806
- [12] Hetta HF, Zahran AM, El-Mahdy RI, et al. Assessment of circulating miRNA-17 and miRNA-222 expression profiles as Non-Invasive biomarkers in Egyptian patients with Non-Small-Cell lung cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(6): 1927-1933
- [13] Ernani V, Stinchcombe TE. Management of Brain Metastases in Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *J Oncol Pract*, 2019, 15(11): 563-570
- [14] Panwar B, Omenn GS, Guan Y. miRmine: a database of human miRNA expression profiles[J]. *Bioinformatics*, 2017, 33(10): 1554-1560
- [15] Orosz E, Kiss I, Gyöngyi Z, et al. Expression of Circulating miR-155, miR-21, miR-221, miR-30a, miR-34a and miR-29a: Comparison of Colonic and Rectal Cancer[J]. *In Vivo*, 2018, 32(6): 1333-1337
- [16] Ostadrahimi S, Abedi Valugardi M, Hassan M, et al. miR-1266-5p and miR-185-5p Promote Cell Apoptosis in Human Prostate Cancer Cell Lines[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(8): 2305-2311
- [17] Tang S, Liu B, Liu J, et al. A protein-mRNA feedback exists in miR-21-associated E-selectin expression [J]. *Int J Radiat Biol*, 2019, 95(5): 580-584
- [18] Xin J, Zheng LM, Sun DK, et al. miR-204 functions as a tumor suppressor gene, at least partly by suppressing CYP27A1 in glioblastoma [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 1439-1448
- [19] Zhang X, Li Y, Qi P, et al. Biology of MiR-17-92 cluster and its progress in lung cancer[J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(13): 1443-1448
- [20] Li L, He L, Zhao JL, et al. MiR-17-5p up-regulates YES1 to modulate the cell cycle progression and apoptosis in ovarian cancer cell lines[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(6): 1050-1059
- [21] Moi L, Braaten T, Shibli KA, et al. Differential expression of the miR-17-92 cluster and miR-17 family in breast cancer according to tumor type; results from the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 334
- [22] Chen Q, Si Q, Xiao S, et al. Prognostic significance of serum miR-17-5p in lung cancer[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1): 353
- [23] 李万祯, 殷俊, 李萍, 等. miR-17 在非小细胞肺癌放射抗拒细胞中的表达及作用研究[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2018, 32(5): 391-397
- [24] Wang X, Yang B, Ma B. The UCA1/miR-204/Sirt1 axis modulates docetaxel sensitivity of prostate cancer cells [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(5): 1025-1031
- [25] Chen X, Chen ZY, Yu SX, et al. Long noncoding RNA LINC01234 functions as a competing endogenous RNA to regulate CBFβ expression by sponging miR-204-5p in gastric cancer [J]. *Clinical Cancer Research*, 2018, 24(8): 2002-2014
- [26] Shen SQ, Huang LS, Xiao XL, et al. miR-204 regulates the biological behavior of breast cancer MCF-7 cells by directly targeting FOXA1 [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(1): 368-376
- [27] Wang Z, Zhang Z, Zhang C, et al. Identification of potential pathogenic biomarkers in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 8491-8499
- [28] 郝军舰, 郝丽娟. miR-204-5p 通过靶向 HMGB1 抑制甲状腺乳头状癌 K1 细胞增殖、侵袭和迁移 [J]. *第三军医大学学报*, 2019, 41(16): 1559-1565
- [29] Huang G, Lou T, Pan J, et al. MiR-204 reduces cisplatin resistance in non-small cell lung cancer through suppression of the caveolin-1/AKT/Bad pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(7): 2138-2150
- [30] Wang Y, Li WF, Zang XJ, et al. MicroRNA-204-5p regulates Epithelial-to-Mesenchymal transition during human posterior capsule opacification by targeting SMAD4[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(1): 323-332

(上接第 1487 页)

- [27] Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure [J]. *Circulation*, 2015, 131(1): 54-61
- [28] 李江, 曹佳宁, 丹增洛布, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠片治疗高原地区高血压慢性心力衰竭患者的临床效果 [J]. *中国医药*, 2019, 14(3): 9-12
- [29] Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2686 patients in 12 randomized trials[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58287
- [30] Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial[J]. *Eur J Heart Failure*, 2019, 21(1): 337-341
- [31] Hsiao FC, Chu PH. Prolonged First-Dose Hypotension Induced by Sacubitril/Valsartan[J]. *Acta Cardiologica Sinica*, 2018, 34(1): 96-98
- [32] Ulrik M, Mogensen, Lars Køber, Pardeep S Jhund, et al. Sacubitril/valsartan reduces serum uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in PARADIGM-HF [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(3): 514-522
- [33] Bohm 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