

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.22.031

目标剂量螺内酯联合曲美他嗪对老年慢性心力衰竭患者炎症因子、RAAS 及心率变异性的影响 *

杨晓红¹ 陈 东² 刘万宁¹ 李战国¹ 程 琳³

(1 新疆生产建设兵团第四师医院心血管内科 新疆 伊宁 835000;

2 新疆维吾尔自治区人民医院心脏外科 ICU 新疆 乌鲁木齐 830000;

3 新疆生产建设兵团第四师医院重症医学科 新疆 伊宁 835000)

摘要 目的:探讨目标剂量螺内酯(20 mg/d)联合曲美他嗪对老年慢性心力衰竭(CHF)患者炎症因子、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、及心率变异性的影响。**方法:**选取 120 例老年 CHF 患者,随机分为对照组和研究组,各 60 例,其中对照组给予曲美他嗪治疗,研究组给予曲美他嗪联合目标剂量螺内酯治疗,对比两组疗效、炎症因子[超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)]、RAAS 指标[肾素(PRA)、血管紧张素 II (Ang II)及醛固酮(ALD)]、心率变异性[24 h 平均正常 R-R 间期标准差(SDNN),24 h 连续 5 min 节段平均正常 R-R 间期标准差(SDANN),连续正常 R-R 间期差的均方根(rMSSD)]、心功能[左心室射血分数(LVEF)、左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)]及安全性。**结果:**与对照组相比,研究组的总有效率更高($P<0.05$)。治疗 6 个月后,两组 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、LVESD、LVEDD、PRA、Ang II、ALD 均较治疗前降低,且研究组上述指标低于对照组($P<0.05$)。治疗 6 个月后,两组 LVEF 较治疗前升高,且研究组 LVEF 高于对照组($P<0.05$)。治疗 6 个月后,研究组 SDNN、SDANN、rMSSD 均较治疗前升高,且研究组上述指标高于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较差异不明显($P>0.05$)。**结论:**曲美他嗪联合目标剂量螺内酯治疗老年 CHF 患者疗效显著且安全性好,可明显改善患者的心功能、心率变异性,降低炎症因子水平,其可能是通过拮抗 RAAS 发挥作用。

关键词:螺内酯;曲美他嗪;老年;慢性心力衰竭;炎症因子;RAAS;心率变异性

中图分类号:R541.61 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)22-4348-05

Effects of Target Dose Spironolactone Combined with Trimetazidine on Inflammatory Factors, RAAS and Heart Rate Variability in Elderly Patients with Chronic Heart Failure*

YANG Xiao-hong¹, CHEN Dong², LIU Wan-ning¹, LI Zhan-guo¹, CHENG Lin³

(1 Department of Internal Medicine-Cardiovascular, The Fourth Division Hospital of Xinjiang Production and Construction Corps, Yining, Xinjiang, 835000, China; 2 Cardiac Surgery ICU, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang, 830000, China; 3 Department of Critical Care Medicine, The Fourth Division Hospital of Xinjiang Production and Construction Corps, Yining, Xinjiang, 835000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of target dose spironolactone(20mg/d) combined with trimetazidine on inflammatory factors, renin angiotensin aldosterone system (RAAS) and heart rate variability in elderly patients with chronic heart failure (CHF). **Methods:** 120 elderly patients with CHF were selected, and randomly divided into control group and study group by simple randomization, 60 cases in each group. The control group was treated with trimetazidine, and the study group was treated with trimetazidine combined with target dose of spironolactone. The curative effect, inflammatory factors [high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor - α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6)], RAAS indexes [renin (PRA), angiotensin II (Ang II) and aldosterone (ALD)], heart rate variability[24 h mean standard deviation of normal R-R interval (SDNN), 24 h continuous 5 min segment mean standard deviation of normal R-R interval (SDANN), root mean square of continuous normal R-R interval difference (rMSSD)], cardiac function [left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end systolic diameter (LVESD), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD)] and safety of the two groups were compared. **Results:** Compared with the control group, the total effective rate of the study group was higher ($P<0.05$). 6 months after treatment, hs-CRP, TNF- α , IL-6, LVESD, LVEDD, PRA, Ang II and ALD of the two groups were lower than those before treatment, and the above indexes of the study group were lower than the control group ($P<0.05$). 6 months after treatment, LVEF of the two groups was higher than that before treatment, and the LVEF of the study group was higher than the control group ($P<0.05$). 6

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(201318101-12)

作者简介:杨晓红(1976-),男,本科,副主任医师,研究方向:心血管病学,E-mail: yxh13139803202@163.com

(收稿日期:2021-04-07 接受日期:2021-04-30)

months after treatment, SDNN, SDANN and rMSSD of the study group were higher than those before treatment, and the above indexes of the study group were higher than the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The trimetazidine combined with target dose of spironolactone in the treatment of elderly patients with CHF has remarkable curative effect and the safety is good, it can significantly improve the cardiac function and heart rate variability of patients, reduce the level of inflammatory factors, which may play a role by antagonizing RAAS.

Key words: Spironolactone; Trimetazidine; Elderly; Chronic heart failure; Inflammatory factors; RAAS; Heart rate variability

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

Article ID: 1673-6273(2021)22-4348-05

前言

慢性心力衰竭(CHF)多发于老年群体,病情凶险,死亡率较高,是各类心血管疾病发展到终末期而引发的心肌损伤^[1,2]。现临床针对 CHF 的治疗多以 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、利尿剂等常规药物为主^[3,4]。曲美他嗪对心肌有氧代谢和心肌细胞能量代谢具有调节作用,临床亦常用于 CHF 的治疗当中^[5]。由于老年人对药物的反应性较差,多提倡多药物联合模式治疗^[6]。临床研究发现,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的慢性激活可促进和维持充血性心力衰竭、全身性高血压和慢性肾病综合征^[7]。螺内酯是一种低效利尿剂,可作为醛固酮的竞争性抑制剂,具有较好的预防心脏重构作用^[8]。鉴于此,本研究通过对部分 CHF 患者给予曲美他嗪联合目标剂量螺内酯治疗,疗效确切,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 6 月到 2020 年 4 月期间新疆生产建设兵团第四师医院收治的老年 CHF 患者 120 例为研究对象,纳入标准:(1)参考《慢性心力衰竭诊断治疗指南》中的诊断标准^[9];(2)患者或其家属知情本研究且签署同意书;(3)年龄 ≥ 60 岁,纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级 II~IV 级;(4)左室舒张末期内径(LVEDD) ≥ 60 mm,左心室射血分数(LVEF) $\leq 50\%$;(5)对本研究用药无禁忌症者。本研究经新疆生产建设兵团第四师医院伦理委员会批准进行。排除标准:(1)因其他疾病引起的继发性心力衰竭者;(2)入院前已接受过其他治疗者;(3)合并严重肝肾功能障碍者;(4)合并其他影响心功能的疾病者;(5)6 个月内患有血容量不足或心源性休克者;(6)合并免疫缺陷、感染性疾病者。随机分为对照组($n=60$)和研究组($n=60$),对照组女 23 例,男 37 例;病程 1~6 年,平均(3.19 ± 0.87)年;年龄 60~79 岁,平均(68.59 ± 4.37)岁;NYHA 心功能分级:II 级 19 例,III 级 24 例,IV 级 17 例。研究组女 21 例,男 39 例;病程 1~6 年,平均(3.34 ± 0.97)年;年龄 60~76 岁,平均(68.83 ± 4.64)岁;NYHA 心功能分级:II 级 21 例,III 级 26 例,IV 级 13 例。两组一般临床资料对比无差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

所有患者均进行常规药物(洋地黄类、 β -受体阻滞剂、利尿剂等)治疗,同时保持良好的作息,服药期间戒烟、戒酒,指导患者适量运动、合理饮食。在此基础上对照组口服曲美他嗪(国药准字 H20073709,江苏吴中医药集团有限公司苏州制药厂,规格:20 mg)治疗,药物用量为 20 mg/次,3 次/d。研究组在对照

组的基础上口服螺内酯(国药准字 H31021273,上海上药信谊药厂有限公司,规格:20 mg)治疗,药物用量为螺内酯 20 mg/次,1 次/d。两组均治疗 6 个月。

1.3 观察指标

(1)疗效判定标准制定参照 NYHA 心功能分级,观察两组治疗 6 个月后的临床总有效率^[10]。总有效率=显效率+有效率。显效:NYHA 改善 ≥ 2 级或恢复正常,水肿、胸闷、气喘、头晕等临床症状完全消失;有效:NYHA 改善 1 级,上述临床症状改善;无效:上述临床症状未见明显改善甚至加重, NYHA 无变化。(2)观察两组治疗期间的安全性。(3)采集两组治疗前、治疗 6 个月后的空腹血液样本 4 mL,血标本室温下静置半小时,经 3600 r/min 的转速离心 12 min,离心半径 13 cm,分离血清置于低温冰箱中待测。试剂盒购于上海博谷生物科技有限公司,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)的检测采用酶联免疫吸附试验。血管紧张素 II(Ang II)肾素(PRA)、及醛固酮(ALD)水平的检测采用放射免疫法,试剂盒购自福建新大陆生物技术股份有限公司。(4)于治疗前、治疗 6 个月采用 ACUSON 公司生产的 ASPEN 彩色多普勒超声显像仪测定所有患者的 LVEF、左室收缩末期内径(LVESD)以及 LVEDD。(5)采用 BI9800 型号仪器(深圳博英医疗仪器公司生产)采集两组患者治疗前、治疗 6 个月后的 24 h 动态心电图。运用计算机软件进行分析,24 h 平均正常 R-R 间期标准差(SDNN),连续正常 R-R 间期差的均方根(rMSSD),24 h 连续 5 min 节段平均正常 R-R 间期标准差(SDANN)采用时域分析法测定。

1.4 统计学方法

研究数据录入 SPSS25.0 软件。以率(%)表示疗效和不良反应等计数资料,采用 χ^2 检验。计量资料如炎症因子、RAAS 及心功能指标等均符合正态分布,用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。检验标准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组临床疗效评价

与对照组相比,研究组的总有效率更高,组间比较有统计学差异($P<0.05$),详见表 1。

2.2 两组炎症因子各项观测指标对比

两组治疗前 TNF- α 、hs-CRP、IL-6 对比无统计学差异($P>0.05$);治疗 6 个月后,两组 TNF- α 、hs-CRP、IL-6 较治疗前降低,且研究组低于对照组($P<0.05$),详见表 2。

2.3 两组心功能各项观测指标对比

两组治疗前 LVEF、LVEDD、LVESD 对比无统计学差异

($P>0.05$); 治疗 6 个月后, 两组 LVESD、LVEDD 较治疗前降低, 且研究组低于对照组 ($P<0.05$), LVEF 较治疗前升高, 且研究组高于对照组 ($P<0.05$), 详见表 3。

表 1 两组临床疗效评价[n(%)]

Table 1 Evaluation of clinical efficacy of the two groups[n(%)]

Groups	Remarkable effect	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=60)	17(28.33)	26(43.33)	17(28.33)	43(71.67)
Study group(n=60)	21(35.00)	33(55.00)	6(10.00)	54(90.00)
χ^2				6.508
P				0.011

表 2 两组炎症因子各项观测指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of various observation indicators of inflammatory factors between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time points	hs-CRP(mg/L)	TNF- α (ng/L)	IL-6(pg/mL)
Control group(n=60)	Before treatment	16.32 $\pm$ 2.85	31.27 $\pm$ 4.48	13.84 $\pm$ 1.96
	6 months after treatment	11.28 $\pm$ 2.04	22.58 $\pm$ 3.32	8.08 $\pm$ 1.83
Study group(n=60)	Before treatment	16.14 $\pm$ 2.67	31.59 $\pm$ 5.97	13.66 $\pm$ 1.77
	6 months after treatment	7.63 $\pm$ 1.52	14.15 $\pm$ 3.76	4.96 $\pm$ 1.23

表 3 两组心功能各项观测指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of various observation indicators of cardiac function between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time points	LVEF(%)	LVESD(mm)	LVEDD(mm)
Control group(n=60)	Before treatment	43.72 $\pm$ 3.34	46.01 $\pm$ 4.18	62.94 $\pm$ 2.87
	6 months after treatment	51.54 $\pm$ 3.26	41.81 $\pm$ 3.25	53.24 $\pm$ 5.64
Study group(n=60)	Before treatment	42.43 $\pm$ 4.21	45.58 $\pm$ 3.27	62.32 $\pm$ 1.81
	6 months after treatment	55.23 $\pm$ 3.37	36.17 $\pm$ 4.14	49.39 $\pm$ 3.92

2.4 两组 RAAS 各项观测指标比较

两组治疗前 PRA、Ang II、ALD 对比无统计学差异 ($P>0.05$); 治疗 6 个月后, 两组 PRA、Ang II、ALD 较治疗前降低, 且研究组较对照组低 ($P<0.05$), 详见表 4。

05); 治疗 6 个月后, 两组 PRA、Ang II、ALD 较治疗前降低, 且研究组较对照组低 ($P<0.05$), 详见表 4。

表 4 两组 RAAS 各项观测指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of various observation indicators of RAAS between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time points	PRA(ng/mL·h)	Ang II(pg/mL)	ALD(pg/mL)
Control group(n=60)	Before treatment	2.28 $\pm$ 0.23	245.53 $\pm$ 13.82	175.89 $\pm$ 15.65
	6 months after treatment	1.76 $\pm$ 0.29	183.39 $\pm$ 10.96	127.86 $\pm$ 17.52
Study group(n=60)	Before treatment	2.32 $\pm$ 0.25	246.13 $\pm$ 16.35	174.83 $\pm$ 14.27
	6 months after treatment	1.34 $\pm$ 0.29	147.63 $\pm$ 15.36	87.98 $\pm$ 16.25

2.5 两组心率变异性各项观测指标比较

两组治疗前 SDNN、SDANN、rMSSD 对比无统计学差异 ($P>0.05$); 治疗 6 个月后, 两组 SDNN、SDANN、rMSSD 较治疗前升高, 且研究组上述指标高于对照组 ($P<0.05$), 详见表 5。

($P>0.05$); 治疗 6 个月后, 两组 SDNN、SDANN、rMSSD 较治疗前升高, 且研究组上述指标高于对照组 ($P<0.05$), 详见表 5。

表 5 两组心率变异性各项观测指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of various observation indicators of heart rate variability indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time points	SDNN(ms)	SDANN(ms)	rMSSD(ms)
Control group(n=60)	Before treatment	79.16 $\pm$ 7.23	57.17 $\pm$ 6.15	26.45 $\pm$ 6.31
	6 months after treatment	83.03 $\pm$ 8.65	60.23 $\pm$ 7.04	28.81 $\pm$ 5.57
Study group(n=60)	Before treatment	79.09 $\pm$ 7.94	57.03 $\pm$ 7.16	26.47 $\pm$ 5.62
	6 months after treatment	94.98 $\pm$ 6.87	77.69 $\pm$ 6.67	41.28 $\pm$ 6.51

2.6 两组安全性对比

治疗期间, 对照组有 5 例患者发生不良反应, 发生率为 8.33%, 包括 2 例心悸、2 例头晕、1 例转氨酶上升; 研究组有 7 例患者发生不良反应, 发生率为 11.67%, 包括 3 例心悸、3 例头晕、1 例转氨酶上升; 两组不良反应发生率比较无差异($\chi^2=0.370, P=0.543$)。

3 讨论

据以往报道结果显示^[1], CHF 总体发病率为 1.5%~2%, 且其发病率伴随着年龄的增长而升高, 其中 65 岁以上人群 CHF 发病率增至 6%~10%。现临床常用的治疗 CHF 的药物主要分为两种作用机理: 一种为抑制过度激活的神经内分泌系统, 另一种为减轻心脏负荷。曲美他嗪可有效增强心脏收缩力, 可通过改变心肌细胞的代谢过程, 改善心肌细胞对缺氧的耐受性, 产生心肌保护的效果, 且不会对血流动力学造成影响, 一定程度上缓解 CHF 的症状^[12-14]。但也有研究表明^[15-17], 曲美他嗪对于患者的长期生存率改善效果一般。CHF 的主要临床表现为 RAAS 的过度激活, ALD 刺激蛋白合成, 而过度激活的 RAAS 不仅使血流动力学紊乱加重, 还直接损害了心肌细胞, 引起心肌纤维化和心血管重构^[18,19]。人体心脏由自主神经支配, 其中迷走、交感神经相互协调可维持人体心脏的节律性跳动, 而当打破此协调作用时, 则会引起机体心率变异性的变化^[20,21]。有研究结果证实^[22], 醛固酮可通过减弱压力感受器反射来对自主神经系统产生恶化效果。此外, 炎症反应参与了心室重构, 炎症反应过于强烈会促使心肌纤维化和心肌细胞凋亡, 进而导致心室重构进一步发展^[23]。因此, 干预 CHF 发生和发展过程中 RAAS 的过度激活、调节心率变异性、减轻炎症反应也是治疗目标之一。

螺内酯是只在远曲小管和集合管发生作用的一种人工合成的甾体化合物, 当其临床用量为 60 mg/d 来进行 CHF 治疗时会发生安全隐患, 容易导致高血钾症的发生。陈瑜等^[24]人的研究发现, 目标剂量为 20 mg/d 的螺内酯联合阿托伐他汀治疗 CHF 的效果更好, 能够改善患者的心室重构, 提高心功能。本次研究结果显示, 联合治疗的效果更好, 可降低炎症因子水平, 对于老年患者心功能的改善作用明显, 能够有效抑制 RAAS 的过度激活。心率变异性包括 rMSSD、SDNN、SDANN, 含有神经体液因素对心血管调节的信息, 其中 rMSSD 能够对迷走神经张力作出反映, SDANN 能够反馈交感神经张力情况, 而 SDNN 可评价自主神经系统情况^[25]。LVEF、LVESD、LVEDD 均是心功能的常见指标, 能反映窦性心律不齐的程度, 可有效预测心力衰竭患者心血管事件的发生^[26]。hs-CRP、TNF- α 、IL-6 等炎症因子则可加速心室重构, 促进疾病进展^[27]。RAAS 过度激活后, Ang I 是由循环的血管紧张素原分解出来, Ang II 则是通过血管紧张素转换酶转换 Ang I 得来, Ang II 又对肾上腺皮质球状带发挥作用, 大量生成 ALD、PRA^[28]。螺内酯通过与 ALD 竞争集合管及远曲小管细胞浆内的 ALD 受体, 从而阻碍 ALD 诱导蛋白的合成, 起到保钾利尿作用, 从缓解心脏纤维化、室性心律失常和血管坏死纤维化等不良病理进程^[29]。同时, 魏梅等^[30]的研究也发现, 螺内酯联合贝那普利能够抑制急性前壁心肌梗死患者的左心室重构, 促进心率变异性改善, 且安全性好。另本研究中研究组未见明显不良反应增加, 表明联合用药

安全可靠。

综上所述, 老年 CHF 患者应用目标剂量螺内酯联合曲美他嗪治疗的疗效和安全性较好, 可明显改善患者的心功能、心率变异性, 降低炎症因子水平, 可能是通过拮抗 RAAS 系统发挥作用。

参考文献(References)

- [1] Ambrosio L, Perez-Manchon D, Carvajal-Carrascal G, et al. Psychometric Validation of the Living with Chronic Illness Scale in Patients with Chronic Heart Failure[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(2): E572
- [2] Ewen S, Nikolovska A, Zivanovic I, et al. Chronic heart failure- new insights[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2016, 141(21): 1560-1564
- [3] Skrzypek A, Mostowik M, Szeliga M, et al. Chronic heart failure in the elderly: still a current medical problem [J]. Folia Med Cracov, 2018, 58(4): 47-56
- [4] Wilcox CS, Testani JM, Pitt B. Pathophysiology of Diuretic Resistance and Its Implications for the Management of Chronic Heart Failure[J]. Hypertension, 2020, 76(4): 1045-1054
- [5] 胡晴, 王永, 曹红涛, 等. 美托洛尔联合曲美他嗪治疗慢性心力衰竭患者的临床效果[J]. 中国医药, 2020, 15(4): 518-521
- [6] 叶莎. 左西孟旦联合环磷腺苷葡胺对老年慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(4): 760-762
- [7] Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression[J]. J Vet Intern Med, 2019, 33(2): 363-382
- [8] Tsujimoto T, Kajio H. Spironolactone Use and Improved Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction With Resistant Hypertension[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(23): e018827
- [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] 李雪辉, 邢艳秋, 张霞, 等. 磷酸肌酸治疗老年慢性心力衰竭的临床疗效及其对心力衰竭标志物的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(6): 42-46
- [11] 王宙, 周琳, 刘洋, 等. 慢性心力衰竭的流行病学研究现状及防治研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(8): 1022-1024
- [12] van de Bovenkamp AA, Bakermans AJ, Allaart CP, et al. Trimetazidine as a Performance-enhancing drug in heart failure with preserved ejection fraction (DoPING-HFpEF): rationale and design of a placebo-controlled cross-over intervention study [J]. Neth Heart J, 2020, 28(6): 312-319
- [13] Mahajan S, Mahajan AU. Current Clinical Evidence of Trimetazidine in the Management of Heart Disease in Patients with Diabetes [J]. J Assoc Physicians India, 2020, 68(11): 46-50
- [14] 刘丽君, 伍于斌, 陈伟, 等. 不同剂量辛伐他汀联合曲美他嗪对慢性心力衰竭患者血脂及血清 IL-6、TNF- α 、BNP 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(11): 2171-2175
- [15] Wen J, Ma X, Zhang L, et al. Therapeutic efficacy and safety of Shexiang Baixin Pill combined with trimetazidine in elderly patients with heart failure secondary to ischaemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(51): e13580
- [16] Breedts E, Lacerda L, Essop MF. Trimetazidine therapy for diabetic mouse hearts subjected to ex vivo acute heart failure [J]. PLoS One,

- 2017, 12(6): e0179509
- [17] Gorbunova ML, Vilkova AV. Assessment of Efficacy and Safety of Metabolic Therapy With Trimetazidine MB in Patients With Ischemic Heart Disease and Chronic Heart Failure [J]. *Kardiologiia*, 2016, 56(3): 67-72
- [18] Volterrani M, Perrone V, Sangiorgi D, et al. Effects of hyperkalaemia and non-adherence to renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor therapy in patients with heart failure in Italy: a propensity-matched study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(11): 2049-2055
- [19] Kruik-Kollöffel WJ, van der Palen J, Doggen CJM, et al. Heart failure medication after a first hospital admission and risk of heart failure readmission, focus on beta-blockers and renin-angiotensin-aldosterone system medication: A retrospective cohort study in linked databases[J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0244231
- [20] Sandercock GR, Brodie DA. The role of heart rate variability in prognosis for different modes of death in chronic heart failure [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006, 29(8): 892-904
- [21] Koshy A, Okwose NC, Nunan D, et al. Association between heart rate variability and haemodynamic response to exercise in chronic heart failure[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2019, 53(2): 77-82
- [22] Bavishi C, Bangalore S, Messerli FH. Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibitors in Hypertension: Is There Evidence for Benefit Independent of Blood Pressure Reduction? [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016, 59(3): 253-261
- [23] Nunes RB, Alves JP, Kessler LP, et al. Aerobic exercise improves the inflammatory profile correlated with cardiac remodeling and function in chronic heart failure rats [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2013, 68(6): 876-882
- [24] 陈瑜, 秦艳. 目标剂量螺内酯联合阿托伐他汀对老年慢性心力衰竭患者心室重构及心功能的影响 [J]. *广西医学*, 2018, 40(21): 2548-2551
- [25] Besnier F, Labrunée M, Richard L, et al. Short-term effects of a 3-week interval training program on heart rate variability in chronic heart failure. A randomised controlled trial [J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2019, 62(5): 321-328
- [26] 黄晓莉, 郝君锋. 慢性心力衰竭患者心功能及血浆 copeptin 和 NT-proBNP 检测及临床意义 [J]. *海南医学*, 2020, 31(10): 1241-1244
- [27] 胡黎文, 杜怡雯, 王皓霖, 等. 真武汤合桂枝茯苓丸对慢性心力衰竭患者 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 的影响 [J]. *中国中医急症*, 2018, 27(5): 830-833
- [28] Slomka T, Lennon ES, Akbar H, et al. Effects of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade in Patients with End-Stage Renal Disease[J]. *Am J Med Sci*, 2016, 351(3): 309-316
- [29] Flevari P, Kalogeropoulou S, Drakou A, et al. Spironolactone improves endothelial and cardiac autonomic function in non heart failure hemodialysis patients[J]. *J Hypertens*, 2013, 31(6): 1239-1244
- [30] 魏梅, 刘永升, 马利祥, 等. 螺内酯联合贝那普利对急性前壁心肌梗死患者左心室重构及心率变异性的影响[J]. *山东医药*, 2015, 55(36): 51-52

(上接第 4334 页)

- [24] Zhang L, Pang R, Zhang L. Effect of different volumes of 0.375% ropivacaine on diaphragmatic paralysis by supraclavicular brachial plexus block under ultrasound guidance [J]. *Annals Palliative Medicine*, 2020, 9(6): 3993-4001
- [25] 张联, 张华. 老年桡骨远端粉碎性骨折患者术中 B 超引导下臂丛神经阻滞麻醉的效果观察 [J]. *广西医科大学学报*, 2018, 35(5): 122-125
- [26] Kitayama M, Hirota K, Satoh Y. Advances in Ultrasound-guided Nerve Block: Brachial Plexus Block[J]. *The Journal of Japan Society for Clinical Anesthesia*, 2018, 38(2): 265-269
- [27] Tankı Kılıç, Ebru, Akdemir, Mehmet Salim. Comparison of Supraclavicular, Infraclavicular, and Axillary Approaches for Ultrasound-Guided Brachial Plexus Block for Upper Limb Surgeries: A Retrospective Analysis of 182 Blocks [J]. *Dubai Medical Journal*, 2018, 1(1-4): 33-37
- [28] Honnannavar KA, Mudakanagoudar MS. Comparison between Conventional and Ultrasound-Guided Supraclavicular Brachial Plexus Block in Upper Limb Surgeries[J]. *Anesthesia: Essays and Researches*, 2017, 11(2): 467-469
- [29] Murata H, Hida K, Ogami-Takamura K, et al. Importance of careful identification of the axillary vessels during ultrasound-guided costoclavicular brachial plexus block [J]. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2019, 44(1): 138-140
- [30] Arbona FL, Khabiri B, Norton JA, et al. Ultrasound-Guided Regional Anesthesia: Supraclavicular brachial plexus block [J]. *Annales Françaises d'anesthésie et de réanimation*, 2011, 32(9): 119-120
- [31] Gwutier P, Vandepitte C, Ramquet C, et al. The minimum effective anesthetic volume of 0.75% ropivacaine in ultrasound-guided interscalene brachial plexus block [J]. *Anesthesia & Analgesia*, 2011, 113(4): 951-955
- [32] 周勤, 谢敏, 黄建新. 超声引导下腰丛复合坐骨神经阻滞麻醉对股骨粗隆间骨折老年患者术后免疫功能的影响[J]. *甘肃医药*, 2018, 37(7): 589-592