

规范应用心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭的专家共识

中国中西医结合学会心血管病专业委员会心力衰竭学组
国家中医药管理局中医心血管病重点专科协作组

心脉隆注射液(正式批文前曾使用名称为心脉龙注射液)由云南腾药制药股份有限公司与大理医学院合作开发,是拥有独立知识产权的国家二类新药,用于治疗慢性心力衰竭。心脉隆注射液为国家“九五”重点攻关项目,1992年开始研发,1994年完成临床前研究并获临床批件,1998年完成临床试验的研究,2004年获药品新药证书,2006年获药品生产批件,2007年获药品GMP证书,2009年获国家药典会标准转正批件,2012年获再注册批件。为规范应用心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭,中国中西医结合学会心血管病专业委员会心力衰竭学组及国家中医药管理局中医心血管病重点专科协作组组织国内中医、中西医结合心血管病专家,制定了本临床应用共识。

1 心脉隆注射液的一般情况

1.1 心脉隆注射液的研制与生产

心脉隆注射液是从动物蜚蠊(美洲大蠊)提取、分离、纯化、精制的小分子生物活性肽类制剂,分子量低于2000 Da,主要成分为复合核苷碱基与结合氨基酸(有效成分包括:肌苷、腺苷、焦谷氨酸、焦谷氨酸二肽、原儿茶酸、原儿茶酸糖苷、蜚蠊碱等)。产品标准为国家药品标准, YBZ07062004-2009Z, 产品质量标准控制参数为“指纹图谱检测相似度>0.90;复合核苷碱基含量12.0~18.0 mg/mL;结合氨基酸含量16.0~24.0 mg/mL;尿嘧啶含量1.0~1.6 mg/mL;次黄嘌呤含量1.7~2.5 mg/mL;肌苷含量3.5~5.0 mg/mL;专属性鉴别主峰的二极管阵列光谱图在波长246 nm与286 nm处应有最大吸收峰。”

1.2 心脉隆注射液的药理学基础

心脉隆注射液是从传统虫类中药(蜚蠊)中提取的生物活性肽类制剂。蜚蠊在《本经》中记载“主血瘀症坚,寒热,破积聚,喉咽闭。”《别录》记载其“有毒。通利血脉。”《唐本草》注“辛辣,下气”。《本草纲目》中名蜚蠊,释名石姜、负盘、滑虫、茶婆虫、香娘子;主治瘀血、症坚、寒热;功能下气、利血脉;并明确提出“此物乃血药”。《中国药用动物志》则指出蜚蠊的功能是

“活血散瘀,利水消肿”;《全国中草药汇编》对蜚蠊也有“散癖消积,解毒利尿”之说。综合历代记载,蜚蠊具有活血破积、下气通脉、利水消肿等功效。

研究发现,心脉隆注射液可以促进心肌细胞 Ca^{2+} 内流,温和持久地增加心肌收缩力,有效地增强心脏功能,延缓心力衰竭进程^[1,2]。可以扩张血管,降低肺动脉压、肺毛细血管内压^[3,4];扩张冠脉,增加冠脉血流量^[5];扩张肾血管,增加肾血流量并利尿,减轻前后负荷^[6-8];改善微循环^[9];抑制氧自由基介导的心肌损伤,保护血管内皮^[10,11];抑制神经激素刺激,改善心肌能量代谢等^[12]。有研究显示,心脉隆注射液静脉注射过程中无明显的即刻血液动力学不良影响,无明显血压下降及心率增加,对较快的心室率有轻度改善作用^[8]。

1.3 心脉隆注射液的临床研究

昆明医学院第一附属医院心内科完成心脉隆注射液的I期临床试验^[13]。对12名健康自愿受试者进行试验,分为3个组(低剂量组、中剂量组及高剂量组)剂量为每次2.5、5.0、7.5 mg/kg,静脉滴注,每日上下午各1次,连续4日。结果可见受试者用药后未发生头昏、头痛、胸闷、气促、心悸、腹痛、腹泻、黑便、腰痛、血尿等,全部受试者用药后1h尿量增多。

昆明医学院第一附属医院完成了心脉隆注射液治疗慢性充血性心力衰竭II期临床试验。其中一个试验将患者随机分为治疗组60例、对照组30例,治疗组用心脉隆注射液5 mg/kg加5%葡萄糖或葡萄糖氯化钠200 mL静脉滴注,每天2次,治疗5~7天;对照组用多巴酚丁胺注射液。结果治疗组总有效率为98.33%;对照组总有效率为80%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.01$);且治疗组治疗后心率下降10次/分左右^[14]。另一研究将60例慢性肺心病心力衰竭患者随机分为心脉隆组(A组)和对照组(B组,使用地戈辛加酚妥拉明)各30例,用SPECT心血池动态显像检测右室收缩功能及舒张功能。结果显示A组治疗后收缩、舒张功能均有显著改善($P < 0.05$);A组治疗后改善较B组更明显($P < 0.05$);对心率、血压、肝肾功能无影响,气喘、浮肿、心悸等症状总有效率为86.96%,显效率为37.785%^[15]。

通讯作者:刘红旭, Tel: 010-52176633, E-mail: lhx_@263.net

DOI: 10.7661/CJIM.2016.03.0280

上海中医药大学附属曙光医院完成的“心脉隆注射液治疗充血性心力衰竭Ⅱ期临床试验”(上市前研究,未发表)。研究中治疗组 40 例,对照组 40 例,另设开放试验 42 例,总 122 例。试验结果,心脉隆治疗组总有效率为 87.5%,治疗组乏力畏寒和唇青紫积分改善优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),未见明显不良反应。试验结论,心脉隆注射液治疗充血性心力衰竭疗效可靠,使用安全。

上海中医药大学附属曙光医院Ⅲ期临床试验(上市前研究,未发表),设计为 1:1 随机对照试验,设对照组“基础治疗加多巴酚丁胺”及治疗组“基础治疗加心脉隆注射液”各 100 例,开放试验 208 例,总病例为 408 例。试验结果:心脉隆治疗组总有效率为 89%,开放试验组总有效率为 87.5%,治疗组与对照组比较,差异具有统计学意义。同时,心脉隆对右心力衰竭、全心心力衰竭,心功能 2 级、3 级疗效明显;治疗组对呼吸、心率和水肿疗效明显($P < 0.05$)。中医证候积分比较,治疗组对心悸、气促、乏力和畏寒积分改善明显好于对照组($P < 0.01$)。未见明显不良反应。试验结论,心脉隆注射液治疗充血性心力衰竭疗效可靠,使用安全。

上海曙光医院等开展的Ⅳ期临床研究^[16],其中小样本研究:随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床观察心脉隆注射液的有效性,由全国 8 家医院纳入病例 238 例,NYHA 心功能疗效显效率为 16.52%,有效率为 50.44%;中医证候疗效总有效率为 86.96%;六分钟步行距离较疗前增加(83.54 ± 86.04) m;LVEF 较疗前升高(3.87 ± 8.31)%;BNP 较疗前下降 36.65%;NT-proBNP 较疗前下降 17.64%,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果证实心脉隆注射液对冠心病、高血压、肺心病、心肌梗死、扩张型心肌病、肥厚性心肌病、风心病等引起的心力衰竭安全有效。

1.4 心脉隆的安全性

急毒试验:观察小鼠一次性注射心脉隆注射液后所产生的急性毒性反应和死亡情况:心脉隆小鼠腹腔注射的 LD₅₀ 为($1\ 209 \pm 92$) mg/kg;静脉注射的 LD₅₀ 为(535.67 ± 73.77) mg/kg。相同条件下,毒毛旋花子 K 的 LD₅₀ 为(2.93 ± 0.37) mg/kg,氨利酮的 LD₅₀ 为(114.49 ± 9.41) mg/kg。与对照药物比较,心脉隆安全性比毒毛旋花子苷 K 大 25 倍,比氨利酮大 3 倍^[17]。

长毒试验:Wistar 大鼠 80 只,恒河猴 12 只,雌雄各半,随机分组。大鼠每日给予 15~300 mg/kg 的剂量,给药剂量相当人临床推荐高剂量(每日 10 mg/kg)

的 1.5~30 倍,连续静脉注射 90 日;恒河猴按每日给予 15~100 kg/kg 的剂量,给药剂量相当人临床推荐高剂量的 1.5 倍至 10 倍,连续静脉注射给药 120 天,每日 1 次。结果:低、中剂量组动物的体重、血常规、肝肾功能、血液生化、心率、心电图、病理解剖检查等数据与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。大鼠高剂量组(相当人推荐高剂量的 30 倍)静脉注射 20 天后有 4 只出现中枢兴奋症状,病理检查有多器官的充血、出血和变性;恒河猴高剂量组(相当人推荐高剂量的 10 倍)静脉注射,有轻微出血倾向,停药 10 日恢复。(长毒试验为上市前研究)。

在Ⅳ期临床大样本研究 2 104 例患者中,不良事件发生率为 0.285%(已有试验报告,尚未发表)。国家食品药品监督管理局药物不良反应检测中心数据显示:上市大品种中药注射剂不良反应率为 0.2%~0.6%^[18]。该中心提供的心脉隆注射液不良反应统计数据显示:2012 年销售 80 万支,按照说明书折合使用 26 667 人次,不良反应发生 25 例次,不良反应发生率为 0.094%;2013 年销售 161 万支,按照说明书折合使用 53 667 人次,不良反应发生 48 例次,不良反应发生率为 0.089%;2014 年累计销售 198 万支,按照说明书折合使用 66 000 人次,不良反应发生 46 例次,不良反应发生率为 0.070%。2012—2014 年监测到发生的所有不良反应中,以头痛、皮疹、瘙痒、局部疼痛及静脉炎等为主,停药后症状痊愈或好转,无严重不良反应发生,也证实了其临床应用的安全性。

一项系统评价发现在常规治疗基础上加用心脉隆注射液治疗心力衰竭安全、可靠^[19]。

2 心脉隆注射液在心力衰竭中的应用

2.1 本共识采用的西医诊断标准

慢性心力衰竭的诊断标准:参考《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[20]、《美国成人慢性心力衰竭的诊断和治疗指南(2005 修订版)》^[21] 诊断标准。心功能的分期:分为 A、B、C、D 四期。心功能分级:参考美国纽约心脏病协会 1974 年标准,分为 I、II、III、IV 级。

2.2 本共识采用的中医辨证标准

参照慢性心力衰竭中医诊疗专家共识 2014,分为气虚血瘀、气阴两虚血瘀、阳气亏虚血瘀 3 种基本证型^[22]。气虚血瘀证:主症:气短/喘息、乏力、心悸。次症:(1)倦怠懒言,活动易劳累;(2)自汗;(3)语声低微;(4)面色/口唇紫暗。舌脉:舌质紫暗(或有瘀斑、瘀点或舌下脉络迂曲青紫),舌体不胖不瘦,苔白,脉沉、细或虚无力。气阴两虚血瘀证:主症:气短/喘

息、乏力、心悸。次症: (1) 口渴/咽干; (2) 自汗/盗汗; (3) 手足心热; (4) 面色/口唇紫暗。舌脉: 舌质暗红或紫暗(或有瘀斑、瘀点或舌下脉络迂曲青紫), 舌体瘦, 少苔, 或无苔, 或剥苔, 或有裂纹, 脉细数无力或结代。阳气亏虚血瘀证: 主症: 气短/喘息、乏力、心悸。次症: (1) 怕冷和(或)喜温; (2) 胃脘/腹/腰/肢体冷感; (3) 冷汗; (4) 面色/口唇紫暗。舌脉: 舌质紫暗(或有瘀斑、瘀点或舌下脉络迂曲青紫), 舌体胖大, 或有齿痕, 脉细、沉、迟无力。具备主症 2 项, 次症 2 项, 结合舌脉, 即可诊断。兼证: 痰饮证: 咳嗽/咯痰、胸满/腹胀、面浮/肢肿、小便不利。舌脉: 舌苔润滑, 或腻, 或有滑脉; 具有兼证 1 项, 结合舌脉, 即可诊断。

2.3 心脉隆注射液在心力衰竭中的适应症

心脉隆注射液的功能主治为益气活血、通阳利水。用于气阳两虚, 瘀血内阻所致的心悸、气短、浮肿、面色晦暗、口唇发绀, 慢性充血性心力衰竭见上述证候者。临床适应分期及分级: 适用于心功能 C 期、D 期; 纽约心脏病分级 II ~ IV 级患者^[23-25]; 心肌梗死心功能 KILLIP 分级 1~4 级。

文献研究显示可以适用于原发性疾病为冠心病^[26]、高血压、肺心病^[27-30]、心肌梗死^[31-35]、扩张型心肌病^[36]、肥厚性心肌病、风心病等引起的心力衰竭。另有研究显示心脉隆注射液在围手术期心脏保护、肿瘤化疗过程中心肌保护具有良好作用^[37, 38]。

心脉隆注射液对上述气虚血瘀证、气阴两虚血瘀证(以气虚证为主要表现)、阳气亏虚血瘀证及兼有痰饮证心力衰竭患者均有疗效。

2.4 心脉隆注射液治疗心力衰竭的合并用药

心脉隆注射液可以针对心功能 C 期与 D 期、纽约心脏病分级 II ~ IV 级患者及心肌梗死心功能 KILLIP 分级 1~4 级的心衰患者单独使用。如有需要, 也可以根据医生的医嘱, 合并口服中药治疗。同时, 心脉隆注射液可以与心力衰竭规范化治疗合并使用, 规范化治疗包括依据《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[20] 使用 ACEI 及 ARB、利尿剂、 β -受体阻滞剂、洋地黄、醛固酮受体拮抗剂等。目前, 尚无本品与其他药物相互作用的信息。

3 心脉隆注射液的使用剂量及注意事项

3.1 用量用法

心脉隆注射液的药品规格为 2 mL: 100 mg。每次按 5 mg/kg 体重给药, 静脉滴注时加 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液 200 mL, 滴速 20~40 滴/min (约为 1~2 mL/min); 静脉泵入时加 5% 葡萄糖注射

液或 0.9% 氯化钠注射液稀释至 50 mL, 泵入速度为 15~30 mL/h。每日 2 次, 2 次间隔 6 h 以上, 5 日为 1 个疗程, 根据病情可以应用 1~3 个疗程。文献报告心脉隆注射液临床使用多在 5~14 日, 个别文献报告连续使用 3 个月, 未报告不良反应^[39, 40]。本专家共识推荐可以连续使用 2 个疗程, 是否继续使用应做详细的临床评估。

3.2 注意事项

3.2.1 皮肤试验与药物过敏

心脉隆注射液使用前需皮试。中国中医科学院中药研究所中药注射剂安全性研究中心梁爱华等研究显示, 心脉隆注射液的大鼠被动皮肤过敏试验为阴性, 提示心脉隆注射液不引起 IgE 介导的过敏反应(早期研究研究报告已出)。

皮试方法: 取心脉隆注射液 0.1 mL 用 0.9% 氯化钠注射液稀释 1 000 倍制成皮试液, 在前臂内侧皮内注射皮试液 0.1 mL, 观察 20 min, 若皮丘直径超过 1 cm, 为阳性反应, 皮肤无红肿或虽有轻微红肿但直径 < 1 cm 者为阴性反应。呈阴性反应者始可用药。应注意如果虽皮试局部呈阴性反应, 但患者有胸闷、头晕、哮喘、皮肤过敏等症状出现者, 也不应给予本药物。在皮试前应准备好必要的急救药物。皮试期间应对患者密切观察, 如发现过敏应积极救治。

3.2.2 药物不良反应

心脉隆注射液的 I、II、III 期临床均显示出良好的安全性, 临床观察无明显不良反应。IV 临床 2 104 例患者中, 1 例患者发生与本药物有关的皮肤瘙痒。纳入 8 项 RCT 研究共计 866 例研究病例的 Meta 分析中, 记载 1 例患者输液过程中出现头晕、心悸, 经调整输液速度好转^[19]。

3.2.3 药物禁忌症

已知对本药过敏及皮肤过敏试验阳性的患者。心脉隆注射液无妊娠及哺乳期应用资料, 对胎儿及授乳儿童影响尚不清楚, 故不推荐应用于妊娠及哺乳期妇女。严重肝肾功能不全者禁用。心脉隆注射液具有活血化瘀作用, 有出血倾向患者慎用或遵医嘱, 严重出血倾向者禁用。用药期间出现皮疹的患者宜停用。

4 小结

慢性心力衰竭是各种心脏疾病的严重和终末阶段, 是当今最重要的心血管病之一^[41, 42]。发达国家成人心力衰竭发病率为 1%~2%, 70 岁以上人群中发病率超过 10%; 据统计, 过去四十年中心力衰竭患者的死亡率增加了 6 倍^[43]。积极探索慢性心力衰竭的发

病机制,早期干预、诊治,降低其发病率和病死率已经成为世界卫生领域急需解决的难题^[44]。心力衰竭的治疗自 20 世纪 90 年代以来已有重大的转变,治疗目标不仅是改善症状,更重要的是针对心肌重构的机制,防止和延缓心肌重构的发展,降低心力衰竭的病死率和住院率^[45 46]。目前其药物治疗主要以血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或受体拮抗剂(ARB)、利尿剂、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、强心剂及血管扩张剂治疗为主。本次共识汇集国内中西医心血管病专家,在参考国内外慢性心力衰竭诊疗指南的基础上,遵循“中医和中西医结合临床指南制定”要求,经讨论制定了我国现阶段《规范应用心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭专家共识》,旨在对心力衰竭诊疗进一步规范化,使广大临床医生,尤其是从事心血管病的医务人员更充分了解的心脉隆注射液的适应指征。同时本共识将依据更多的循证医学证据不断加以修正。

附:顾问:陈可冀 吴宗贵

执笔:刘红旭 朱明军 毛静远 林 谦

参加本共识研究制定和讨论的专家(按姓氏拼音首字母顺序排列):

安冬青 陈可冀 陈晓虎 邓 悦 符德玉 霍艳明
蒋梅先 雷 燕 梁 春 林 谦 刘红旭 刘勤社
刘中勇 李 军 卢健棋 毛静远 史大卓 王昌恩
王肖龙 王 显 吴 伟 吴宗贵 冼绍祥 徐 浩
杨传华 张敏州 郑红薇 张 琪 朱明军

参 考 文 献

- [1] 彭芳,方春生,刘晓波. 心脉隆注射液对大鼠心肌细胞内游离 Ca^{2+} 的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(4): 224-225.
- [2] 彭芳,刘晓波,方春生,等. 心脉隆注射液对大鼠缺氧一复氧心肌细胞内游离钙离子及脂质过氧化物的影响[J]. 中国药业, 2003, 12(1): 33-35.
- [3] 周云桂,吴建新,钮荣祥,等. 心脉隆注射液预防家兔肾上腺素性肺水肿的实验研究[J]. 中国病理生理杂志, 1995, 11(3): 233-262.
- [4] 熊旭东,赵晖. 心脉隆注射液对野百合碱引起的肺动脉高压的作用[J]. 中国中医药科技, 1998, 5(5): 293.
- [5] 严奉祥,张华明,李树楠,等. 心脉隆对离体大鼠心脏的强心和增加冠脉流量的作用[J]. 大理医学院学报, 1992, 1(1): 1-4.
- [6] 严奉祥,张华明,杜一民,等. 心脉隆对麻醉犬肺循环血流动力学的影响[J]. 大理医学院学报, 1997, 6(4): 1-3.
- [7] 熊旭东,王左,周吉燕. 心脉隆注射液治疗充血性心力衰竭的临床观察[J]. 中国中医急症, 1999, 8(2): 54-55.
- [8] 周琦,张竹华,刘红旭,等. 有创血流动力学监测评价抗心衰治疗中药心脉隆注射液的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(4): 245-246.
- [9] 冯海光,段利华,李剑冰,等. 白族动物药一心脉龙注射液对家兔失血性休克疗效的实验研究[J]. 中国民族民间医药, 1994, 6: 27-30.
- [10] 吴建新,王一心,钮荣祥,等. 心脉龙对大鼠异丙肾上腺素性缺血心肌的保护作用[J]. 中国病理生理, 2002, 18(1): 97-98.
- [11] 张文静,王琳琳,宋树英. 心脉隆注射液对动脉粥样硬化大鼠血管内皮细胞的保护作用[J]. 河北北方学院学报:自然科学版, 2012, 38(2): 79-81.
- [12] 薛铮,吕新湖,段延章. 心脉隆注射液联合卡维地洛治疗慢性心力衰竭临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(23): 2549-2550.
- [13] 赵王光,张瑞云. “心脉龙注射液”I 期临床研究[J]. 大理医学院学报, 1997, 6(3): 4-5.
- [14] 赵王光,李兴文,张瑞云,等. “心脉龙注射液”治疗慢性充血性心力衰竭 II 期临床研究[J]. 大理医学院学报, 1998, 7(3): 1-4.
- [15] 李兴文,王伯龄,代路明,等. 心脉龙治疗慢性肺心病心力衰竭 II 期临床研究[J]. 昆明医学院学报, 1997, 18(2): 30-32.
- [16] 薛金贵,王肖龙,许勇,等. 心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭(气阳两虚、瘀血内阻证)的多中心随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(7): 796-804.
- [17] 杨再康,王成军,杜一民,等. 心脉龙与毒毛旋花子甙 K、氨毗酮的急性毒性比较[J]. 大理医学院学报, 1994, 3(3): 1-2.
- [18] 费汝倩. 中药注射剂不良反应的发生率及影响因素研究[D]. 长沙:中南大学, 2013.
- [19] 张家美,尚亚东,吴晓蓉,等. 心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭临床疗效的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2014, 17(12): 1388-1393.
- [20] 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.
- [21] Hunt SA, Albraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by Heart Rhythm Society

- [J]. *Circulation* 2005, 112(12): e154 - e235.
- [22] 冠心病中医临床研究联盟, 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中华中医药学会心病分会, 中国医师协会中西医结合医师分会心血管病学专家委员会. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识[J]. *中医杂志*, 2014, 55(14): 1258 - 1259.
- [23] 董巍, 宋春丽, 籍振国, 等. 心脉隆注射液对心力衰竭患者舒张功能的疗效观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11(9): 1134 - 1135.
- [24] 姚恩辉, 李世春, 王华军, 等. 心脉隆注射液对慢性心力衰竭患者心功能及血浆 B 型钠尿肽的影响[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(27): 3239 - 3241.
- [25] 姚恩辉, 李世春, 王华军. 心脉隆注射液对老年慢性心力衰竭患者血管内皮功能的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(23): 2037 - 2039.
- [26] 王丽娅, 胡美红, 张晓华, 等. 心脉隆对冠心病慢性心力衰竭患者心功能改善的临床观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2012, 10(11): 1380 - 1382.
- [27] 李兴文, 戴路明, 黄维丽, 等. 心脉隆对慢性肺心病患者血液动力学变化的研究[J]. *中国新药杂志*, 1998, 7(2): 137 - 139.
- [28] 熊旭东. 心脉隆注射液对 30 例肺心病右心力衰竭患者心功能的影响[J]. *中国中医急症*, 2000, 9(2): 48 - 49.
- [29] 罗梅, 蒋华. 心脉隆注射液治疗老年慢性肺源性心脏病心力衰竭的临床研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11(2): 155 - 158.
- [30] 陈建. 心脉隆注射液对肺源性心脏病肺动脉压力及血浆 B 型利钠肽的影响[J]. *中国临床研究*, 2011, 24(5): 383 - 384.
- [31] 张晓华, 董巍, 王丽娅, 等. 心脉隆注射液对急性心肌梗死介入术后心力衰竭患者的疗效观察[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(1): 205 - 206.
- [32] 张晓华, 潘俊霞, 秦利强, 等. 心脉隆注射液对急性心肌梗死后心力衰竭患者炎症因子的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11(6): 667 - 669.
- [33] 马琦琳, 孔涛, 吉绍葵, 等. 急性心肌梗死心力衰竭患者血浆肌钙蛋白 I、高敏 C - 反应蛋白和 NT - proBNP 的变化及心脉隆干预疗效[J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(23): 2886 - 2888.
- [34] 肖军, 唐发宽, 王洪叶, 等. 心脉隆注射液对急性心肌梗死范围的影响及其临床意义[J]. *世界中西医结合杂志*, 2011, 6(1): 31 - 33.
- [35] 肖军, 唐发宽, 王洪叶, 等. 心脉隆注射液对急性心肌梗死患者脑钠肽的影响及其临床意义[J]. *医学综述*, 2010, 16(17): 2679 - 2680.
- [36] 卢统庆, 赵莹, 李艳, 等. 心脉隆注射液改善扩张型心脏病左室射血分数的临床研究[J]. *药物与临床*, 2013, 4: 218.
- [37] 徐康清, 冯霞, 林世清, 等. *手术期麻醉药物治疗学* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 341.
- [38] 刘伟, 段昕波, 徐鑫. 心脉隆注射液对葱环类药物所致心脏毒性的预防效果研究[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(29): 3461 - 3464.
- [39] 罗梅, 蒋华. 心脉隆注射液对老年慢性肺源性心脏病心力衰竭的临床研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 2(11): 155 - 156.
- [40] 黄方, 张瑗, 方放, 等. 心脉隆注射液治疗住院高龄慢性心力衰竭患者的临床疗效观察[J]. *中医 - 中西医结合研究*, 2013, 1(11): 329 - 331.
- [41] Dobre M, Yang W, Pan Q, et al. Persistent high serum bicarbonate and the risk of heart failure in patients with chronic kidney disease (CKD): A Report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(4): e001599.
- [42] Gupta PP, Fonarow GC, Horwich TB. Obesity and the obesity paradox in heart failure[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(2): 195 - 202.
- [43] Spinar J, Spinarová L, Vítovec J, et al. Comparison of American and European (Czech) guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure[J]. *Vnitř Lek*, 2014, 60(4): 366 - 374.
- [44] Hassanpour Dehkordi A, Khaledi Far A. Effect of exercise training on the quality of life and echocardiography parameter of systolic function in patients with chronic heart failure: a randomized trial [J]. *Asian J Sports Med*, 2015, 6(1): e22643.
- [45] Kaneshiro T, Suzuki H, Yamada S, et al. Intrathoracic impedance changes reflect reverse left ventricular remodeling in response to cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure patients[J]. *Int Heart J*, 2012, 53(4): 249 - 252.
- [46] Cioffi G, Tarantini L, De Feo S, et al. Pharmacological left ventricular reverse remodeling in elderly patients receiving optimal therapy for chronic heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2005, 7(6): 1040 - 1048.

(收稿: 2015 - 11 - 02 修回: 2016 - 01 - 13)