

九节茶含漱液联合益胃汤加减治疗放射性口腔黏膜炎的疗效观察^Δ

林 琪^{1,2*}, 黄 军^{2#}, 曹 洋³, 唐 阳⁴, 孔祥应²(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510000; 2. 黔南州中医医院肿瘤科, 贵州 黔南 558000; 3. 广州中医药大学第一附属医院肿瘤科, 广东 广州 510000; 4. 广州医科大学附属中医医院肿瘤科, 广东 广州 510000)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)09-1069-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.09.012

摘 要 目的:探讨九节茶含漱液联合益胃汤加减治疗放射性口腔黏膜炎的临床疗效。方法:选取2017年3月至2020年3月于黔南州中医医院放疗后出现放射性口腔黏膜炎118例头颈部恶性肿瘤患者作为研究对象,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组59例。在常规治疗的基础上,对照组患者采用复方氯己定含漱液治疗,观察组患者采用九节茶含漱液联合益胃汤加减治疗。观察两组患者的临床疗效,治疗前和治疗1、2个月后(治疗1个月,随访1个月)口咽部疼痛数字评价量表(numerical rating scale, NRS)评分,治疗前和治疗1个月炎症因子水平,愈合时间、真菌感染发生情况和血液不良反应发生情况。结果:观察组患者的总有效率为93.22%(55/59),明显高于对照组的79.66%(47/59),差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗后的转化生长因子 $\beta 1$ 、肿瘤坏死因子 α 、C-反应蛋白水平和NRS评分较治疗前明显降低,且观察组患者较对照组降幅更大,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比,观察组患者的愈合时间更短,真菌感染发生率更低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者白细胞减少3级及以上、淋巴细胞减少3级及以上的发生率均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:九节茶含漱液联合益胃汤加减可有效治疗放射性口腔黏膜炎,降低炎症因子水平,降低真菌感染发生率和血液系统不良反应发生率,改善疼痛。

关键词 放射性口腔黏膜炎;九节茶;益胃汤;复方氯己定含漱液

Efficacy of Jiujiecha Gargle Combined with Modified Yiwei Decoction in the Treatment of Radiation-Induced Oral Mucositis^Δ

LIN Qi^{1,2}, HUANG Jun², CAO Yang³, TANG Yang⁴, KONG Xiangying²(1. The First Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Guangzhou 510000, China; 2. Dept. of Oncology, Qiannan Buyei and Miao Autonomous Prefecture Traditional Chinese Medicine Hospital, Guizhou Qiannan Buyei and Miao Autonomous Prefecture 558000, China; 3. Dept. of Oncology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Guangzhou 510000, China; 4. Dept. of Oncology, the Affiliated Traditional Chinese Hospital of Guangzhou Medical University, Guangdong Guangzhou 510000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy of Jiujiecha gargle combined with modified Yiwei decoction in the treatment of radiation-induced oral mucositis. **METHODS:** A total of 118 patients with head and neck cancer who developed radiation-induced oral mucositis in Qiannan Buyei and Miao Autonomous Prefecture Traditional Chinese Medicine Hospital from Mar. 2017 to Mar. 2020 were extracted to be divided into the observation group and the control group via the random number table, with 59 cases in each group. On the basis of conventional treatment, the control group was treated with compound chlorhexidine gargle, while the observation group received Jiujiecha gargle combined with modified Yiwei decoction. The clinical efficacy, numerical rating scale(NRS) score for oropharyngeal pain before treatment and after treatment of 1 and 2 months(treatment for 1 month and follow-up for 1 month), levels of inflammatory factors, healing time, occurrence of fungal infection and occurrence of adverse blood reactions before and after treatment of 1 month in two groups were observed. **RESULTS:** The total effective rate of the observation group was 93.22% (55/59), significantly higher than 79.66% (47/59) of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of transforming growth factor $\beta 1$, tumor necrosis factor α ,

Δ 基金项目:贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题(No. QZYY-2020-082)

* 主治医师。研究方向:恶性肿瘤的中西医结合综合治疗。E-mail:gzhtcm1q@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:恶性肿瘤的中西医结合综合治疗。E-mail:3515214236@qq.com

C-reactive protein and NRS score in two groups decreased significantly compared with before treatment, and the decrease in the observation group was greater than that in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with the control group, the healing time was shorter and the incidence of fungal infection was lower in the observation group, with statistically significant difference ($P<0.05$). The incidence of leukopenia and lymphopenia of grade 3 and above in the observation group was lower than that in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Jiujiеча gargle combined with modified Yiwei decoction can effectively treat the radiation-induced oral mucositis, reduce the level of inflammatory factors, the incidence of fungal infection and adverse blood reactions, and improve pain of patients.

KEYWORDS Radiation-induced oral mucositis; Jiujiеча; Modified Yiwei decoction; Compound chlorhexidine gargle

头颈部肿瘤是临床常见的肿瘤,全球发生率在所有肿瘤疾病中居第6位,并且生存率低,5年生存率仅为40%~50%^[1]。由于头部位置的特殊性,手术的难度大,风险高,因此,放疗成为头颈部肿瘤的最重要治疗方案。但是,放疗会有一系列的并发症,其中放射性口腔黏膜炎是最常见的严重并发症,在头颈部放疗的患者中,放射性口腔黏膜炎的发生率可高达80%,其中>50%的患者会进展为严重口腔黏膜炎,疼痛、口干和进食困难是患者的主要症状^[2]。放射性口腔黏膜炎难以治愈,并且容易反复发作,导致患者因进食困难造成营养不良的风险增加,心理不良情绪增加,严重影响患者的预后^[3]。目前放射性口腔黏膜炎尚无确切有效的治疗方法,西医治疗并未展现良好的优势,采用中医药治疗具有重要前景。中医认为,放射性口腔黏膜炎属于火热毒邪,因火毒伤气血、耗元气、灼津血而致病^[4]。研究结果表明,九节茶具有清热解毒和养阴生津的作用,在防治急性放射性咽喉炎中具有较好的效果^[5]。益胃汤可生津润燥、滋阴清热、祛除外邪,研究结果发现其可用于治疗口腔黏膜炎和口腔溃疡^[6-7]。因此,本研究探讨了九节茶含漱液联合益胃汤加减治疗放射性口腔黏膜炎的临床疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2017年3月至2020年3月于黔南州中医医院(以下简称“我院”)放疗后出现放射性口腔黏膜炎的118例头颈部恶性肿瘤患者作为研究对象。纳入标准:(1)因头颈部肿瘤进行放疗;(2)诊断为放射性口腔黏膜炎,诊断标准参考《放射性口腔炎诊断标准》^[8]。排除标准:(1)放疗前有基础性口腔疾病者;(2)肝肾等重要器官损伤者;(3)对所用的药物过敏者;(4)放疗前有炎症性疾病者。本研究经我院伦理委员会审批通过。采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组。观察组患者59例,其中男性患者34例,女性患者25例;年龄36~67岁,平均(46.13±3.46)岁;放射性口腔黏膜炎分级≥Ⅲ级18例,<Ⅲ级41例;肿瘤临床分期≥Ⅳ期14例,<Ⅳ期45例。对照组患者59例,其中男性患者35例,女性患者24例;年龄34~65岁,平均(46.21±3.51)岁;放射性口腔黏膜炎分级≥Ⅲ级19例,<Ⅲ级40例;肿瘤临床分期≥Ⅳ期12例,<Ⅳ期47例。两组患者的基线资料相似,具有可比性。

1.2 方法

所有患者在放疗前都使用了0.9%氯化钠溶液漱口,1日4次,分别为睡前和三餐后;放疗后,患者接受常规放疗科护理,必要时根据三阶段止痛原则进行镇痛处理。在此基础上,

对照组患者采用复方氯己定含漱液(规格:150 ml),1次10~20 ml,1日2次。观察组患者采用九节茶含漱液联合益胃汤加减治疗,九节茶含漱液的配方组成为九节茶45 g、生地黄和水牛角各30 g、薄荷叶和生甘草各15 g,熬制成50 ml,1次10~20 ml,1日2次;益胃汤加减组方为生地黄、麦冬、知母和天花粉各20 g,北沙参、玉竹、黄芩、白花蛇舌草和党参各15 g,水煎至300 ml,1次150 ml,1日2次;九节茶含漱液和益胃汤都由我院中医煎药室制成。两组患者均治疗1个月,并再随访1个月。

1.3 观察指标

(1)两组患者治疗前和治疗1、2个月后(治疗1个月,随访1个月)口咽部疼痛数字评价量表(numerical rating scale, NRS)评分。(2)两组患者治疗前和治疗1个月后的炎症因子水平,包括转化生长因子β1(TGF-β1)、肿瘤坏死因子(TNF-α)和C-反应蛋白(CRP)。(3)两组患者的愈合时间和真菌感染发生情况。(4)血液不良反应:根据世界卫生组织分级,包括白细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、血红蛋白和血小板减少3级及以上。

1.4 疗效评定标准

放射性口腔黏膜炎分级参考《放射性口腔炎诊断标准》^[8],共为5级,无任何症状和表现为0级;轻度疼痛,并且出现黏膜充血和红肿,为Ⅰ级;中度疼痛,出现片状黏膜炎症、溃疡或者有水腫,可进流质食物,为Ⅱ级;严重疼痛,黏膜炎为纤维性、溃疡或者有水腫,存在吞咽困难,勉强能进食,为Ⅲ级;重度疼痛,黏膜出现坏死,出血、重度溃疡,无法进食,为Ⅳ级。其中Ⅲ、Ⅳ级为重度口腔黏膜炎。参考相关文献^[2],将临床疗效分为显效、有效和无效,总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%;显效:放射性口腔黏膜炎分级降低2级或以上,临床症状消失;有效:放射性口腔黏膜炎分级降低1级,临床症状明显;无效:放射性口腔黏膜炎分级不降低,症状不改善甚至恶化。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行本研究的统计分析,NRS评分等计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验比较两组间资料;总有效率等计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验比较两组间资料; $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者的总有效率为93.22%(55/59),明显高于对照组(79.66%,47/59),差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组 (n=59)	29 (49.15)	26 (44.07)	4 (6.78)	55 (93.22)
对照组 (n=59)	25 (42.37)	22 (37.29)	12 (20.34)	47 (79.66)
χ^2	0.546	0.562	4.122	4.122
P	0.460	0.453	0.042	0.042

2.2 两组患者治疗前后 NRS 评分比较

两组患者的 NRS 评分在治疗前的差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 1、2 个月后, 两组患者的 NRS 评分均较治疗前明显降低, 且观察组患者降低幅度较对照组更大, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者治疗前后炎症因子 TGF- β 1、TNF- α 和 CRP 水平比较

两组患者治疗前的 TGF- β 1、TNF- α 及 CRP 水平比较, 差异

表 3 两组患者治疗前后炎症因子 TGF- β 1、TNF- α 和 CRP 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of levels of TGF- β 1, TNF- α and CRP between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	TGF- β 1/(μ g/L)		TNF- α /(mg/L)		CRP/(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=59)	23.13 $\pm$ 3.58	5.21 $\pm$ 1.21 *	45.29 $\pm$ 9.28	13.15 $\pm$ 2.46 *	9.38 $\pm$ 2.16	0.94 $\pm$ 0.14 *
对照组 (n=59)	22.45 $\pm$ 3.43	8.14 $\pm$ 2.15 *	43.34 $\pm$ 9.14	15.26 $\pm$ 2.56 *	9.42 $\pm$ 2.21	1.42 $\pm$ 0.23 *
t	1.053	9.122	1.15	4.565	0.099	13.693
P	0.295	<0.01	0.252	<0.01	0.921	<0.01

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$
Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

表 4 两组患者愈合时间和真菌感染发生情况比较
Tab 4 Comparison of healing time and incidence of fungal infection between two groups

组别	愈合时间/ ($\bar{x}\pm s$, d)	真菌感染/ 例 (%)
观察组 (n=59)	12.16 $\pm$ 3.27	6 (10.17)
对照组 (n=59)	14.36 $\pm$ 3.46	15 (25.42)
χ^2	3.55	4.629
P	<0.01	0.03

2.5 两组患者血液不良反应发生情况比较

观察组患者白细胞减少 3 级及以上、淋巴细胞减少 3 级及以上的发生率明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 两组患者中性粒细胞减少 3 级及以上、血红蛋白减少 3 级及以上和血小板减少 3 级及以上的发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 5。

表 5 两组患者血液不良反应发生情况比较 [例 (%)]
Tab 5 Comparison of adverse blood reactions between two groups [cases (%)]

组别	白细胞减少 3 级及以上	淋巴细胞减少 3 级及以上	中性粒细胞减少 3 级及以上	血红蛋白减少 3 级及以上	血小板减少 3 级及以上
观察组 (n=59)	5 (8.47)	4 (6.78)	5 (8.47)	6 (10.17)	5 (8.47)
对照组 (n=59)	13 (22.03)	12 (20.34)	4 (6.78)	8 (13.56)	9 (15.25)
χ^2	4.196	4.627	0.120	0.324	1.297
P	0.041	0.031	0.729	0.569	0.255

3 讨论

放射性口腔黏膜炎是头颈部肿瘤进行放疗后最常见的严重并发症, 其 III 级以上的发生率高达 30%^[9]。本研究共纳入放射性口腔黏膜炎患者 118 例, 其中 III 级以上 37 例, III 级以

表 2 两组患者治疗前后 NRS 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

Tab 2 Comparison of NRS score between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, scores)

组别	NRS 评分		
	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 2 个月后
观察组 (n=59)	6.24 $\pm$ 0.93	2.35 $\pm$ 0.35 *	1.68 $\pm$ 0.21 *
对照组 (n=59)	6.31 $\pm$ 0.89	3.56 $\pm$ 0.41 *	2.01 $\pm$ 0.25 *
t	0.418	17.241	7.764
P	0.677	<0.01	<0.01

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$
Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

均无统计学意义 ($P>0.05$); 两组患者治疗后的 TGF- β 1、TNF- α 及 CRP 水平均较治疗前明显降低, 且观察组患者的降低幅度较对照组更大, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者愈合时间和真菌感染发生情况比较

与对照组相比, 观察组患者的愈合时间更短, 真菌感染发生率更低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

上发生率为 31.35%, 与文献报道基本一致。放射性口腔黏膜炎给患者带来了很大痛苦, 且影响预后, 约有 50% 的患者需用使用阿片类药物镇痛, 约 10% 的患者终止或修改放疗方案, 严重者需要静脉营养支持^[10]。西医认为, 放射性口腔黏膜炎的发病机制相对明确, 一方面是放射线可直接损害细胞的 DNA, 细胞凋亡^[11]; 另一方面, 因放疗导致机体释放大炎症因子, 损伤口腔黏膜^[12]。因此, 西医主要是以增强口腔护理为主, 包括采用漱口水漱口, 避免口腔刺激, 严重者应用冷冻、激光疗法等, 但是上述方法的临床有效性尚存在争议。

中医将放射线归纳为火毒之邪, 患者受火毒之邪侵袭, 损伤气血经脉, 导致气阴两虚^[13]。因此, 治疗以清热解毒和养阴生津为主。本研究观察了两种清热解毒的中药联合治疗放射性口腔黏膜炎 (观察组) 的疗效, 结果显示, 与使用复方氯己定含漱液的患者相比, 观察组患者的总有效率更高, 且炎症因子水平明显降低, 疼痛明显改善, 愈合时间更短, 真菌感染发生率更低, 血液系统不良反应发生率也更低, 说明该治疗方案用于放射性口腔黏膜炎具有良好的疗效。

九节茶含漱液的君药为九节茶, 具有清热解毒、活血止痛和抗菌消炎的功效。九节茶的提取物被开发应用于中成药, 如清热消炎宁胶囊、复方草珊瑚含片等, 被广泛用于肿瘤、胃溃疡等的治疗, 并取得了较好的疗效^[14-15]; 臣药为水牛角, 可清肺泻火; 生地黄生津养阴; 薄荷叶清宣润燥; 以甘草调和诸药。黄军等^[5]用水药九节茶防护方防治放射性口腔黏膜炎取得了较好的临床疗效, 可有效预防头颈部肿瘤患者放疗后放射性口腔

黏膜炎的发生率,但是该研究仅探讨了九节茶防护方的预防效果,没有研究治疗效果。韦波等^[16]应用九节茶治疗鼻咽癌放疗后放射性口干,可以改善口干症状,提高生活质量,且成本较低。研究结果发现,九节茶具有广谱抗菌效果,可对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌等发挥抑制作用,并可通过调节 TNF- α 来调控炎症因子的释放,发挥镇痛和抗炎作用^[17-19]。

益胃汤来源于《温病条辨》,原方组成为沙参、麦冬、冰糖、细生地和玉竹(炒香)。本研究中的益胃汤加减是在原方基础上去冰糖加知母、天花粉、黄芩、白花蛇舌草以及党参而成。方中君药为生地黄和麦冬,可养阴生津;臣药为北沙参和玉竹,通过养阴益胃来强化君药的功效;知母、天花粉能滋阴润燥而生津;黄芩、白花蛇舌草擅泻火解毒而止痛;佐以党参以增强益气生津止渴之效,使全方滋而不膩^[20]。毕明月^[6]采用益胃汤联合康复新液治疗慢性放射性口腔黏膜炎,可有效治疗阴虚火旺

证,缓解疼痛症状,降低复发率。吕建华等^[7]应用升阳益胃汤治疗口腔溃疡,可降低半年复发率,提高临床有效率,缓解疼痛。

综上所述,九节茶含漱液联合益胃汤加减可有效治疗放射性口腔黏膜炎,可降低患者的炎症因子水平、真菌感染发生率和血液系统不良反应发生率,改善疼痛。

参考文献

[1] Argirion I,Zarins KR,Defever K,et al. Temporal changes in head and neck cancer incidence in Thailand suggest changing oropharyngeal epidemiology in the region[J]. J Glob Oncol,2019,5:1-11.
[2] 董克臣,张萌,梁毅,等. 康复新液对头颈部肿瘤放疗后重度放射性口腔黏膜炎的治疗作用及对唾液腺的保护作用[J]. 世界中西医结合杂志,2021,16(1):123-127.

(下转第 1076 页)

(上接第 1068 页)

18 例和 29 例,研究组患者的 MACE 发生风险显著低于常规组。慢性心力衰竭合并糖尿病患者发生 MACE 的多因素 Cox 回归分析结果显示,合并心房颤动、合并高脂血症是慢性心力衰竭合并糖尿病患者发生 MACE 的独立危险因素,应用沙库巴曲缬沙坦是慢性心力衰竭合并糖尿病患者发生 MACE 的保护性因素。心因性死亡、病情加重再住院等 MACE 事件是反映患者预后的重要指标。LVEF 为 40%~50%的心力衰竭患者的 5 年死亡率可达 26%,而合并糖尿病患者的死亡率升高。有研究结果证明,沙库巴曲缬沙坦可使患者心因性死亡的风险降低 20%,因心力衰竭再入院的风险降低 21%^[3]。本研究结果显示,长期应用沙库巴曲缬沙坦可明显改善慢性心力衰竭合并糖尿病患者的预后,降低患者的死亡率和再入院率。但由于本研究纳入的病例数少且观察时间短,需进一步扩大研究以证明沙库巴曲缬沙坦对预后的影响。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦可有效改善慢性心力衰竭合并糖尿病患者的心功能和血糖指标,改善患者预后。

参考文献

[1] Wachter R,Senni M,Belohlavek J,et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study[J]. Eur J Heart Fail,2019,21(8):998-1007.
[2] 王峥,韩淑芳,姚天明. 沙库巴曲缬沙坦治疗高龄慢性心力衰竭合并糖尿病患者临床疗效及安全性分析[J]. 临床军医杂志,2021,49(5):539-542.
[3] Khadke S,Jawaid H,Yasmin F,et al. A paradigm shift in preventing diabetic heart failure? A review of SGLT2 inhibitors[J]. Minerva Endocrinol,2020. doi: 10. 23736/S0391-1977. 20. 03221-6.
[4] Lund LH,Savarese G. PARAGON-HF-considerations for potential use of sacubitril-valsartan in real-world heart failure with mildly reduced ejection fraction[J]. J Card Fail,2019,25(12):1012-1013.
[5] 李艳芳. 2019 欧洲心脏病学会科学年会亮点[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2020,22(1):92.
[6] Ayalasomayajula S,Langenickel T,Pal P,et al. Clinical Pharma-

cokinetics of Sacubitril/Valsartan (LCZ696): A Novel Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor [J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56 (12):1461-1478.
[7] 马丽萍. 沙库巴曲缬沙坦对糖尿病合并心力衰竭患者的疗效观察[J]. 中国药物与临床,2021,21(10):1703-1705.
[8] 王险峰,徐涛. 沙库巴曲缬沙坦钠治疗心力衰竭伴 2 型糖尿病的临床效果[J]. 临床医学研究与实践,2019,4(14):50-51.
[9] Ponikowski P,Voors AA,Anker SD,et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure [J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed),2016,69(12):1167.
[10] Pascual-Figal D,Wachter R,Senni M,et al. Rationale and design of TRANSITION:a randomized trial of pre-discharge vs. post-discharge initiation of sacubitril/valsartan[J]. ESC Heart Fail,2018,5(2):327-336.
[11] Bhatt AS,Claggett BL,Packer M,et al. Treatment Effects of Sacubitril/Valsartan Compared With Valsartan by Ejection Fraction in Patients With Recent Hospitalization[J]. J Card Fail,2021,27(9):1027-1030.
[12] 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.
[13] Singh JSS,Burrell LM,Cherif M,et al. Sacubitril/valsartan:beyond natriuretic peptides[J]. Heart,2017,103(20):1569-1577.
[14] 王爱军,柳树林. 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲或缬沙坦治疗慢性心力衰竭合并糖尿病的效果[J]. 慢性病学杂志,2020,21(11):1734-1736.
[15] Morrow DA,Velazquez EJ,DeVore AD,et al. Cardiovascular biomarkers in patients with acute decompensated heart failure randomized to sacubitril-valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial [J]. Eur Heart J,2019,40(40):3345-3352.
[16] Armentaro G,D'Arrigo G,Magurno M,et al. Impact of Sacubitril/Valsartan on Clinical and Echocardiographic Parameters in Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction: Data From a Real Life 2-year Follow-Up Study[J]. Front Pharmacol,2021,12:733475.

(收稿日期:2021-06-16)