

# 基于 2021 ESC 指南对儿童急慢性心力衰竭 药物治疗述评\*

沈兴<sup>1,2</sup> 庄媛<sup>1,2</sup> 李佳芬<sup>1</sup> 王胤粟<sup>1</sup> 禄子薇<sup>1</sup> 毛晓燕<sup>1,2</sup> 迂艳红<sup>1,2</sup>

(1. 西南医科大学附属医院儿科, 四川 泸州 646000; 2. 四川省出生缺陷临床医学研究中心, 四川 泸州 646000)

**【摘要】** 儿童心力衰竭(HF)发病率高,是很多心脏或非心脏疾病的终末状态,也是儿科最常见的急危重症之一。由于心脏移植和器械治疗在儿童这个特殊群体使用受限,因此儿童 HF 的药物治疗就显得更为重要。但由于在儿童开展药物前瞻性临床试验存在重大障碍,使得大多数对儿童 HF 药物治疗的推荐都是从成人研究中延伸出来。2021 年 8 月欧洲心脏病协会(ESC)发布了新版的《心力衰竭诊断与治疗指南》,提出了成人 HF 治疗中较多的新的药物治疗改变。故本文结合临床实践、新近发布的循证医学证据以及新指南,评述儿童 HF 已经使用或即将可能使用的新药,以期对儿童 HF 的治疗提供参考。

**【关键词】** 儿童;心力衰竭;药物治疗;心脏疾病;述评

**【中图分类号】** R720.5;R541 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.05.001

## Review for pharmacologic treatment of acute and chronic heart failure in children based on the 2021 ESC guideline

SHEN Xing<sup>1,2</sup>, ZHUANG Yuan<sup>1,2</sup>, LI Jiaqin<sup>1</sup>, WANG Yinsu<sup>1</sup>, LU Ziwei<sup>1</sup>, MAO Xiaoyan<sup>1,2</sup>, YU Yanhong<sup>1,2</sup>

(1. Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China;  
2. Sichuan Clinical Research Center for Birth Defect, Luzhou 646000, Sichuan, China)

**【Abstract】** Heart failure (HF) has a high incidence in children and is the end state of many cardiac or non-cardiac diseases. Because heart transplantation and device therapy are more limited in this special group of children, medical treatment of heart failure in children is even more important. However, due to significant barriers to conducting prospective clinical trials of drugs in children, most recommendations for drug therapy in children with HF have been extended from studies in adults. In August 2021, the European Society of Cardiology (ESC) released a new version of the Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Heart Failure, proposing many new changes in the treatment of adult heart failure. Therefore, this article combines clinical practice, newly released evidence-based medical evidence and new guidelines to look forward to recent and upcoming new drugs used in children with HF, in order to provide a reference for the treatment of pediatric heart failure.

**【Key words】** Children; Heart failure; Pharmacologic treatment; Cardiac diseases; Review

**基金项目:** 四川省出生缺陷临床医学研究中心开放课题(2019YFS0531-14);西南医科大学应用基础研究计划项目(0903-00031426)

**执行编委简介:** 沈兴,主任医师,博士,硕士研究生导师,西南医科大学附属医院 PICU 主任,四川省卫健委学术技术带头人后备人,中国妇幼保健协会儿童营养分会委员,中国妇幼保健协会精准治疗委员会委员,四川省医学会儿童重症学组副组长,四川省医师协会儿童重症医学分会副会长,四川省妇幼保健协会医院营养协会常务委员,《西部医学》编委,擅长儿童重症、儿童心血管等疾病的诊治。

**共同第一作者:** 庄媛, E-mail: zhuangyuan016@swmu.edu.cn

**引用本文:** 沈兴,庄媛,李佳芬,等. 基于 2021 ESC 指南对儿童急慢性心力衰竭药物治疗述评[J]. 西部医学, 2022, 34(5): 625-632, 638. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.05.001

2021 年 8 月欧洲心脏病协会(European Society of Cardiology, ESC)发布了新版的《心力衰竭诊断与治疗指南》<sup>[1]</sup>(简称为 2021ESC 指南),提出了成人心力衰竭(Heart failure, HF)治疗中较多的新的改变。由于儿童群体的特殊性,在儿童开展药物前瞻性临床试验存在重大障碍,体现在样本量小、招募速度慢、终点具有挑战性和成本高等缺点,使得大多数对儿童 HF 的药物治疗推荐都是从成人研究中延伸出来。又由于儿童 HF 临床表现及病因的异质性,使得儿童 HF 的治疗较成人更具有挑战性。故本文结合临床实

践首先分析儿童 HF 临床表现及病因异质性,再结合新近发布的循证医学证据以及新指南,展望儿童 HF 已经使用或即将可能使用的新药,以期儿童 HF 的治疗提供参考。

### 1 儿童心力衰竭的定义及临床表现异质性

心力衰竭不是一个单独的疾病,而是以各种原因导致心脏收缩或舒张功能障碍,引起循环血量不足,不能满足机体需求,同时引起神经内分泌调节障碍,进而累及全身器官并导致心脏结构重塑的一组复杂临床综合征。主要表现在两大方面:1、心室收缩功能不全:由于心室射血不足出现心悸、心慌、面色苍白、乏力等,严重时表现为四肢厥冷,血压降低等休克征象。2、心室舒张功能障碍:①左心舒张功能障碍出现气急咳血等肺循环淤血表现。②右心室舒张功能障碍出现少尿、浮肿,颈静脉怒张、肝脏肿大等体循环淤血表现。

儿童由于不能正确描述心悸胸痛等症状, HF 时

更多以心外症状就诊<sup>[2]</sup>。婴幼儿 HF 主要表现为气促、呼吸困难、喂养困难、生长发育差、多汗等。大龄儿童及青少年 HF 则表现为活动后心前区不适、耐力下降、纳差以及腹胀、腹痛、晕厥等。其中生长发育落后是儿童慢性 HF 特有的表现之一<sup>[3-4]</sup>。在临床工作中应注意甄别,以免漏诊。

### 2 儿童心力衰竭病因异质性

2021ESC 指南提出成人 HF 主要原因为高血压和冠心病。儿童 HF 可发生于胎儿期或儿童任意年龄阶段,可先天性亦可获得性,不同年龄段的病因不相同,呈现高度异质性。小年龄儿童以各种类型先天性心脏结构异常为主,应警惕一些罕见疾病导致的 HF,如冠状动脉起源异常等;年长儿以先天或获得性心肌损害性疾病为主,同时应警惕免疫疾病或遗传代谢性疾病导致的心肌损害。各种代表性疾病,见表 1。

表 1 儿童心衰的病因及代表性疾病或因素<sup>[5]</sup>

Table 1 Etiology and representative diseases or factors of heart failure in children

疾病类型	代表性疾病或因素		
心室功能不良	心肌病	扩张型心肌病、肥厚型心肌病、限制型心肌病、心肌致密化不全、致心律失常性右室心肌病、心内膜弹力纤维增生症、代谢性心肌病、线粒体心肌病	
	心源性疾病或因素	先天性心脏病	伴心室功能不良的复杂 CHD 及其术后
		心律失常	室性心动过速、室上性心动过速、完全性心脏传导阻滞伴心动过缓、完全性左束支传导阻滞
		心肌缺血/梗死	冠状动脉瘤的川崎病、冠状动脉炎、左冠状动脉异常起源于肺动脉、左冠状动脉主干闭塞
	非心源性疾病或因素	感染及免疫介导的心肌损伤	风湿性疾病、系统性红斑狼疮
		药物、放化或毒物	抗肿瘤药、精神病药物、药物滥用、放射性损伤、重金属中毒
压力超负荷	左心系统	主动脉狭窄、主动脉缩窄、体循环高血压	
	右心系统	肺动脉狭窄、肺高血压	
非心室收缩功能不良	容量超负荷	左向右分流先天性心脏病	室间隔缺损、动脉导管未闭、房室间隔缺损、主肺动脉窗
		瓣膜功能不良	主动脉瓣反流、二尖瓣反流、肺动脉瓣反流、三尖瓣反流
	非心源性	容量过剩、动静脉瘘、慢性贫血、甲状腺功能亢进	
机械性因素	心包填塞、心脏肿瘤、缩窄性心包炎、心包囊肿等		

对儿童 HF 病因的正确判断是影响治疗效果的关键环节,应结合影像学及实验室检查明确。常辅以 B 型脑钠肽(B type natriuretic peptide, BNP)或 B 型脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、12 导联心电图、胸部 X 线摄片、超声心动图明确。由于 BNP/NT-proBNP 在儿童 HF 中没有推荐的诊断界值,其值也受血容量、肾功能等影响,因此动态监测比单次测定值对 HF 判断更具有意义。心脏超声作为无创、经济及易于推广的技术广泛用于 HF 病因诊断及病情评估。2021ESC 指南增加了肺超声(Lung ultrasound, LUS)对急性 HF 的评

估<sup>[1]</sup>。LUS 可方便快捷地评估肺水肿的情况,增加了 HF 诊断的准确性,并可协助评价疗效。在国内部分儿童重症医学科已经开展,未来还需要积极推广。由于心脏超声对心外大血管畸形及冠脉远端识别差,对心内畸形不能解释的 HF 病因建议结合心脏血管 CTA 成像、冠脉 CT、心脏磁共振、心导管检查及造影等共同判断。心脏血管 CTA 成像利于识别心脏外大血管解剖畸形,如肺静脉异位引流、主动脉缩窄、异常血管环等解剖畸形。冠脉 CT 可识别冠状动脉瘤、狭窄、血栓或起源异常等。心脏磁共振(Cardiac magnetic resonance, CMR)可反应准确的心脏解剖与功能

信息,可用于心室的容量、收缩与舒张功能、以及局部心肌功能、心肌缺血评估,同时还是极少数能够可靠评价心肌纤维化的检查方式<sup>[4]</sup>。2021ESC 指南推荐用于评价心脏结构与功能情况,并推荐可评价特殊类型心肌病,例如淀粉样变、心肌炎、浸润性心肌病(I, C)<sup>[1]</sup>。心脏损害可能为遗传代谢性疾病或系统性疾病的一个临床表现,因此对临床高度怀疑此类疾病的应常规筛查血糖、血氨、乳酸、遗传代谢性筛查、甲状腺功能及自身抗体谱等<sup>[5]</sup>。近年来快速发展的基因二代测序对各类遗传性疾病导致的心血管损害诊断率高,必要时可选择全基因或特殊突变点位的检测。通过无创方法不能明确,则可能需要有创操作检查明确,如可通过心导管及心血管造影检查。新指南推荐,当怀疑由缩窄性心包炎、限制性心肌病、先天性心脏病和高心输出量导致的 HF 时,应右心导管检查明确病因(II a, C)<sup>[6]</sup>。

### 3 儿童急性失代偿心力衰竭药物治疗

急性心力衰竭(Acute heart failure, AHF)是由于心脏结构和功能突发异常,导致心排血量急剧下降,组织器官灌注不足的综合征。严重者可表现为急性肺

水肿及心源性休克。临床上多见于暴发性心肌炎、心脏术后低心排血量综合征,突发心律失常等。治疗旨在积极治疗病因、减轻心脏负荷、改善心脏功能、稳定血流动力学状态、维护脏器灌注和功能。治疗以限制入量、利尿、正性肌力药及扩张容量血管为主。

3.1 传统药物治疗 静脉用攀利尿剂仍然是这些患者的一线治疗药物,近期的一项 meta 分析提示呋塞米持续静脉滴注比间歇性静脉推注更快地降低容量负荷及血清的 BNP 水平<sup>[7]</sup>。正性肌力药物用于恢复灌注压、逆转终末器官衰竭。米力农、多巴胺和肾上腺素是临床上最常用的正性肌力药。米力农对儿童患者可以明显改善症状而不增加心律失常和猝死发生<sup>[8]</sup>。静脉用洋地黄制剂因其较高的毒性作用,已退出正性肌力药一线地位,但因其可在正性肌力的同时具负性频率作用,对因快速心律失常导致的 HF 有较好的适应症。虽然除了 PRIMACORP 对米力农治疗先天性心脏病术后低心排的试验外,大部分药物在儿童中没有临床对照试验,但这些药物的使用改善了大多数 AHF 患儿的心输出量和挽救终末器官灌注<sup>[9-10]</sup>。药物及剂量,见表 2。

表 2 儿童 AHF 传统药物及剂量

Table 2 Traditional drugs and doses of AHF in children

药物	剂量
利尿剂	呋塞米 口服或静脉推注:0.5~2 mg/kg 每 6~24 小时 1 次,最大剂量 6 mg/kg/d 静脉持续滴注 0.1~0.4 mg/kg/h 连续输液
	布美他尼 <sup>①</sup> 口服或静脉推注:每次 0.01~0.02 mg/kg, qd~bid, 最大剂量 5 mg/kg/d
	托拉塞米 口服:0.2~0.8 mg/kg/d, 1 次/d 静脉推注:每次 1~2 mg/kg, 单次剂量最多不超过 20mg
正性肌力性药	米力农 25~75 μg/kg 负荷, 继以 0.25~1 μg/kg/min 维持
	多巴胺 3~5 μg/kg/min
	多巴酚丁胺 2.5~10 μg/kg/min
	肾上腺素 0.01~0.1 μg/kg/min
	西地兰 <2 岁 0.03 mg/kg, >2 岁 0.04 mg/kg 洋地黄化(早产儿、心肌炎患儿、肾损害患儿 0.02 mg/kg), 首次给总量的一半, 余量分两次 q6h-q8h 给予
血管扩张剂	硝普钠 0.3~4 μg/kg/min; 最大值: 新生儿为 6 μg/kg/min, 儿童为 12 μg/kg/min

注:①<6 月避免使用, 儿童尽量选择口服

3.2 推荐使用的新药 左西孟旦是一种钙增敏剂,能在不增加细胞内钙离子浓度的情况下增强心肌收缩力。同时左西孟旦能开放 ATP 敏感的钾离子通道产生冠状动脉和外周血管舒张作用,降低心脏后负荷。且还可同时抑制磷酸二酯酶 III,在增加心肌收缩力的情况下不增加心肌氧耗<sup>[11-14]</sup>,因此推测有心脏保护作用。

研究发现左西孟旦增加 AHF 患者的每搏输出量与左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF),改善临床症状,降低 BNP 水平,且安全性良好<sup>[15]</sup>。目前已在成人 AHF 中使用广泛,在 60 多个国家获得许可。

在儿童方面,有几项较小的随机临床试验对儿童心脏手术后的左西孟旦进行了评估,表明对血液动力学参数有好处<sup>[16-17]</sup>,儿童心衰指南指出左西孟旦可能成为治疗儿童术后低心输出量综合征(而非急性 HF)的首选药物<sup>[18]</sup>。一些回顾性研究描述了单次或重复输注左西孟旦在扩张性心肌病引起的儿童 HF 患者中的使用,发现了心输出量和终末器官功能的改善,从而推测左西孟旦可改善慢性心衰急性发作患者的血液动力学功能,但这些研究存在缺乏对照组和样本量小的局限<sup>[19-22]</sup>;另一些研究发现左西孟旦也可能有助于对传统正性肌力无反应的 AHF 患者<sup>[23]</sup>。

在《儿童心力衰竭诊断和治疗建议(2020年修订版)》中推荐剂量:负荷量静脉注射  $12\mu\text{g}/\text{kg}$ ,以后  $0.1\sim 0.2\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续静脉输注,依据 HF 程度可维持 5~10 天。由于在儿童中尚缺乏多中心大数据的系统研究,目前左西孟旦并未作为 AHF 一线治疗,仅建议用于传统治疗后血流动力学仍改善不明显的患者,尤其是先天性心脏病术后低心排患者可能获益。左西孟旦最常见的副作用是低血压,因此低血压患者,尤其是可能存在低血容量的情况下必须谨慎给予。使用时为了避免血压过度降低带来的风险,在应用时尽量避免联合使用具有血管扩张作用的药物<sup>[24]</sup>,对于血压偏低者不予以负荷剂量。如使用过程中出现低血压,首先下调维持剂量,必要时可联合使用去甲肾上腺素升压治疗,严重者停用。国际药物 REVIVE 试验显示使用期间室性心律失常增加<sup>[25-26]</sup>。因此,为减少室性心动过速的发生,使用期间应维持血钾  $\geq 4.0\text{ mmol}/\text{L}$ ,使用过程中出现持续性室性心动过速应停用。

**3.3 将来可能获益的药物** 奈西立肽是人工合成的利奈肽类药物,具有利尿、利钠,抑制 RASS 系统和交感神经系统活性的作用,同时可扩张动静脉,改善心脏前后负荷从而改善心功能。在成人 AHF 患者中进行的二期临床试验发现,肺毛细血管楔压显著降低,呼吸困难症状得到改善<sup>[27]</sup>。在一项对 221 例 AHF 患者的更大规模研究中,奈西立肽被发现在所有三个剂量组中都有利于减少肺毛细血管楔压,改善心源性休克患者灌注的作用<sup>[28]</sup>。一项随机,安慰剂对照的 3 期临床研究也正在成人 AHF 患者中进行<sup>[29]</sup>。在儿童中使用的循证证据非常有限。但对常规治疗后仍有症状且血流动力学稳定的患者可以用作硝酸甘油或硝普钠后的替代治疗选择。有研究推荐初始静脉推注  $2\mu\text{g}/\text{kg}$ ,后  $0.005\sim 0.040\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续静脉滴注<sup>[5]</sup>。

Istaroxime 是 2004 年开始研发的仿照洋地黄素的合成剂,通过对心肌膜  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP 酶通道的抑制作用和对肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$  ATP 酶亚型 2a 的刺激作用使得心肌收缩时胞浆内钙增加,舒张时肌浆网钙摄取增加,从而起到正性肌力作用。药理学显示其比地高辛具有更强的肌力作用和更少的促心律失常作用。在住院 HF 患者输注 6 小时后,发现肺毛细血管楔压降低,舒张功能改善<sup>[30]</sup>。目前在欧盟正进行成人 II 期临床试验,但没有关于儿科使用的数据。

Serelaxin 是人类松弛素-2 的重组形式,具有血管扩张作用和直接保护终末器官功能的作用<sup>[31]</sup>。该药最初的研究显示成人 AHF 住院期间心力衰竭症状恶

化的发生率较低,住院 180 天后死亡率降低<sup>[32]</sup>。但在扩大样本量后的研究中发现死亡率、180 天时心衰或肾功能衰竭再住院率或指数住院时间没有改善<sup>[33]</sup>。目前没有儿童使用数据。

**3.4 使用方案** 2021 年 ESC 指南推荐简化 AHF 治疗流程,根据 AHF 临床表现进行治疗。将其分为心源性休克、急性肺水肿、急性失代偿性心衰和孤立右心室衰竭四大类型。心源性休克起病急,强调使用正性肌力药物和血管收缩剂稳定血流动力学,若药物治疗失败,短期使用机械循环支持(Mechanical circulation support, MCS)。急性肺水肿往往起病也较急,推荐当经皮血氧饱和度低于  $110\text{ mmHg}$  时进行氧疗(I),非侵入性给氧无效时及时进行气管插管行有创机械通气治疗(I),同时静脉使用襻利尿剂(I)和血管扩张剂(血压大于  $110\text{ mmHg}$  时应用, II b),不能改善时可予肾脏替代治疗(Renal replacement treatment, RRT)。急性失代偿性心衰和孤立右心衰竭通常起病较为缓慢,治疗上主要推荐襻利尿剂(I)减轻外周水肿,外周灌注不足时根据需要依次使用正性肌力药物(II b)、血管收缩剂(II b),药物治疗不能改善时低灌注时 MCS 或 RRT。同时,对于急性心衰患者新指南增加了襻利尿剂在尿钠指导下的使用流程,根据药物使用后 2 h 尿钠和 6 h 尿量调整利尿剂剂量和类型,使利尿剂剂量调整更具实效性。这些经验也值得今后在儿童推广。

#### 4 儿童慢性心力衰竭药物治疗

慢性心力衰竭(Chronic heart failure, CHF)是临床最常见的心力衰竭,为大多数心血管疾病的终末状态。儿童 CHF 治疗的建议都是从成人 HF 研究中延伸而来<sup>[34-36]</sup>。但是即使使用所有推荐的传统药物,儿童 CHF 的治疗结果往往不令人满意<sup>[37]</sup>。鉴于这一现实,非传统药物的潜在作用成为治疗 CHF 的一个重要考虑因素。

**4.1 传统药物治疗** 药物治疗是 CHF 治疗的基础,治疗目的是阻断肾素-血管紧张素转换酶-醛固酮系统和交感神经系统以延缓心脏的结构重塑,从而降低死亡率,减少再住院率,改善临床症状。肾素-血管紧张素系统抑制剂(Renin angiotensin system inhibitors, RASi)、盐皮质激素受体拮抗剂(Mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)和  $\beta$  受体阻滞剂的三联用药作为 CHF 治疗的“金三角”。RASi 包括血管紧张素转化酶抑制剂(Angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素受体阻滞剂(Angiotensin receptor blockers, ARBs)两大类。具体药物及剂量见表 3。

表 3 儿童慢性心力衰竭传统药物及剂量

Table 3 Traditional drugs and doses for chronic heart failure in children

药物	剂量
血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)	卡托普利 口服:早产儿初始剂量 0.01 mg/kg, 逐渐增至每次 0.1 mg/kg, bid-tid 新生儿初始剂量 0.05~0.1 mg/kg, 逐渐增至每次 0.5 mg/kg, bid-tid 婴儿及儿童初始剂量 0.15 mg/kg, bid-tid, 逐渐增至每次 2mg/kg * d, 分 3 次, 观察 3 个月, 根据疗效增至最大剂量 6 mg/kg * d, 持续应用 6 个月以上
	依那普利 口服:初始剂量 0.05mg/kg * d, 每 12 小时 1 次, 每次增加 0.025 mg/kg * d, 最大剂量为 0.1 mg/kg * d, 持续应用 6 个月以上
	贝那普利 口服:初始剂量 0.1mg/kg * d, 1 次/d, 视血压情况每周加量 0.1mg/kg * d, 最大剂量量 0.3mg/kg * d, 持续应用 6 个月以上
盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)	螺内酯 口服:1~3 mg/kg * d, 2~4 次/d, 最大剂量 4-6/kg * d, 总量不超过 100 mg/d
β-受体阻滞剂	美托洛尔 口服:初始剂量 0.1~0.25 mg/kg * d, 2 次/d, 每周递增 1 次, 每次增加 0.5 mg/kg * d, 最大剂量 2 mg/kg * d, 总剂量 <100 mg/d
	卡维地洛 口服:初始剂量 0.1 mg/kg * d, 2 次/d, 每周递增 1 次, 每次增加 0.1 mg/kg * d, 最大剂量 0.3~1.0 mg/kg * d, 总剂量 <50 mg/d
	比索洛尔 口服:初始剂量 0.7 mg/kg * d, 1 次/d, 最大剂量 25 mg/d
洋地黄制剂	地高辛 饱和量口服:早产儿 0.01~0.02 mg/kg, 足月儿 0.02~0.03 mg/kg, <2 岁 0.03~0.04 mg/kg, >2 岁 0.02~0.03 mg/kg, 洋地黄化:首剂予洋地黄化量的 1/2, 其余分 2 次, 每次间隔 6~8 小时。洋地黄化后 12 小时开始维持量;剂量为洋地黄化的 25%, 分 2 次, 每日给予

洋地黄类药物在儿童慢性心衰治疗中应用广泛,尤其是地高辛对症状性心力衰竭的治疗。但是基于目前循证医学证据,国外儿童心力衰竭指南未将其作为慢性心力衰竭患儿的一线治疗药物<sup>[38]</sup>,甚至因缺乏证据而未对其进行推荐<sup>[39]</sup>。国内的临床实践提示洋地黄类药物仍然是儿童慢性心衰少数的可用的强心药物之一,这有待于更多高质量临床实验进行验证。

#### 4.2 推荐使用的新药

4.2.1 沙库巴曲缬沙坦钠 沙库巴曲缬沙坦钠(英文商品名:Entresto,中文商品名:诺欣妥,)是血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(Angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)类药物。沙库巴曲是脑啡肽酶抑制剂的前体药物,在肝脏通过羧酸酯酶分解成为脑啡肽酶抑制剂<sup>[40]</sup>,进而抑制脑啡肽酶对利钠肽的降解,发挥扩管、增加肾小球滤过率、利钠及利尿作用。缬沙坦通过抑制血管紧张素 II 1 型(Angiotensin type 1, AT1)受体进而对 RAAS 起到抑制作用,发挥扩管、降压、促尿钠排泄等作用。

多项针对成人 HF 的临床研究均显示,沙库巴曲缬沙坦较单独的 ACEI 或 ARBs 制剂更能降低 HF 主要复合临床终点风险:包括心血管死亡风险、心力衰竭住院风险以及全因死亡风险;而且更少发生肾功能不全、咳嗽、高钾血症等并发症;虽然沙库巴曲缬沙坦低血压发生率较高,但因低血压停药罕见<sup>[41-44]</sup>。因此,成人 HF 治疗中,国内外多个心衰指南<sup>[45-47]</sup>及

2021ESC 指南均将其作为 I b 类强推荐用于 NYHA 心功能 II~III 级、有症状 HF 成人患者,可用 ARNI 替代 ACEI/ARB。

基于沙库巴曲缬沙坦在成人 HF 中的良好反应,参照相同的临床研究方案,美国最先在 1-18 岁 HF 儿童中进行了多中心前瞻研究,研究显示了与成人相似的临床效能:使用沙库巴曲缬沙坦后可提高 HF 儿童左室射血分数、降低 NT-proBNP 水平、改善 HF 评分,且耐受性好,安全性高<sup>[48]</sup>。因此美国 FDA 于 2019 年 10 月批准其用于有症状 HF 的 ≥ 1 岁伴左室收缩功能障碍儿童的 HF 治疗<sup>[49]</sup>。国内虽然缺乏多中心大数据儿童前瞻研究,但基于 FDA 的批准,在新近发布的《儿童心力衰竭诊断与治疗共识》中推荐使用:初始以 1.6 mg/kg/次, bid 口服,若耐受每两周递增 1 次直到到达目标剂量 3.1 mg/kg/次, bid; 体重过重儿童不超过成人量。

4.2.2 伊伐布雷定 伊伐布雷定抑制窦房结 If 电流,能特异性减低心率。HF 时,往往伴快速心率,增加心肌氧耗。研究发现快速心率与 HF 再住院率、死亡率均相关,而伊伐布雷定的使用能减少这些恶性事件<sup>[50]</sup>。成人已推荐用于最佳 β 阻滞剂治疗仍持续性心动过速,或无法耐受 β 阻滞剂的 HF 患者。

伊伐布雷定在儿童中的安全性已经在一项针对 HF 儿童的儿科 II/III 期临床试验中得到验证<sup>[51]</sup>:伊伐布雷定可降低心率,改善左心室射血分数、心功能

和生活质量。一项回顾性分析对患有 LVEF 降低的杜氏肌营养不良症患者进行了回顾性分析,该组患者使用  $\beta$  阻滞剂联合或不联合伊伐布雷定治疗,显示在心率降低策略中使用伊伐布雷定改善了左室射血分数并防止了重大不良心脏事件的发生<sup>[52]</sup>。另外有研究提示伊伐布雷定运用于房性心动过速时可使心率持续降低,并逆转心力衰竭症状<sup>[53]</sup>。

鉴于上述良好临床反应,FDA 已批准用于 6 个月以上窦性心律伴心动过速心功能 II-III 级患儿,可单独或联合  $\beta$  受体阻滞剂使用;6~12 月龄初始剂量 0.02 mg/kg/d,bid;年龄大于 1 岁体重(40 kg 者初始以 0.05 mg/kg/d,bid,体重(40 kg,初始 2.5 mg/d,bid;根据耐受情况每两周调整剂量 0.05 mg/kg,使心率降低至少 20%,逐渐滴定到最大耐受量(6~12 月龄:0.2 mg/kg/次,年龄大于 1 岁体重(40 kg 者:0.3 mg/kg/次,体重(40 kg,7.5 mg/次)<sup>[54,55]</sup>。

4.3 将来可能获益的新药 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)达格列净或恩格列净是被批准用于治疗 II 型糖尿病的药物,靶向近端肾小管中的钠-葡萄糖共转运蛋白(SGLT-2),达到降低血糖减轻体重的作用。除此以外,新近的药理研究揭示其可抗利尿和利钠、降低左心室充盈压力和心室后负荷、改善血管功能及心肌效率、降低氧化应激和炎症细胞因子生成<sup>[56]</sup>。在 DAPA - HF 试验中发现对 LVEF < 40% 且伴有 NYHA II-IV 级 HF 症状的门诊患者在接受每日 10mg 达格列净治疗后,HF 入院的发生率减少 30%,心血管死亡减少 18%<sup>[57]</sup>。这一结果在使用恩格列净的 EMPEROR-reduce 试验<sup>[58]</sup>中得到了很大程度的复制,治疗组心血管死亡减少 19.4%,HF 住院率也有所下降,这为非糖尿病 HF 患者使用 SGLT2i 后可能获益提供了可信度。因此在新指南中将 SGLT2i 作为继 RASi、 $\beta$  受体阻滞剂和 MRA 的三联用药后的又一基石性用药。2021 年美国心脏病学会和加拿大心血管协会心衰用药推荐亦均将 SGLT2i 作为 HF 治疗基石的一部分写入共识。此外可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂维立西呱可减少近期住院心衰患者的心血管死亡和心衰再住院率<sup>[59]</sup>,考虑用于指南导向药物治疗(Guidelines guide medication, GDMT)后症状控制不佳的 HF 患者(II b,B)。omecamtiv mecarbil 作为一种肌球蛋白激动剂,已被证实可有效减少 HF 再住院<sup>[60-61]</sup>,有望成为 HF 治疗的一部分。尽管这些药物在儿童中尚无临床试验,但随着研究的深入,也可能给儿童 HF 的治疗带来曙光。

4.4 药物应用方案 对所有射血分数下降或轻度损

害的患者,指南推荐 ACEI/ARNI、 $\beta$  受体阻滞剂、MRA、SGLT2i 的四联用药,逐渐滴定到最大耐受量。ARNI 的使用前提是应有正常的血压,肾功能 eGFR  $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>,若已使用 ACEI,应间隔 36 h 再使用 ARNI 以降低血管性水肿发生的风险。一旦循环稳定,即可添加  $\beta$  受体阻滞剂。肾功能损害或血钾(5mmol/L 的患者使用 MRA 应谨慎。SGLT2i 使用初期可能会有一过性血压降低,但是是可逆的,不应因此过早停药。ARB 不减少 HF 死亡率,目前仅推荐用于不能耐受 ACEI/ARNI 的患者。对使用最大耐受剂量  $\beta$  受体阻滞剂或不能耐受  $\beta$  受体阻滞剂且为窦性心律、静息心率仍(70 次/分的患者可加用伊伐布雷定。维持性利尿剂治疗仅适用于继发于心力衰竭的顽固性容量过载相关症状患者。地高辛不是常规推荐的药物,但可用于最大限度地使用上述药物治疗后仍有症状的患者,尤其是对心室率快的 HF 和房颤患者适用。但地高辛治疗窗口很窄,使用时应监测地高辛血药浓度,不超过 1.2 ng/mL,对低血钾、体弱、营养不良的患者更应谨慎。

## 5 心力衰竭的其他药物治疗

最近成人的研究发现铁缺乏和贫血在 HF 患者中很常见:在 55% 的 CHF 患者和 80% 的 AHF 患者中存在铁缺乏<sup>[62-65]</sup>。铁的缺乏与运动能力下降、心力衰竭复发住院、高风险心血管死亡率独立相关<sup>[66-67]</sup>。因此,新指南建议定期对所有 HF 患者进行贫血和缺铁筛查,包括全血细胞计数、血清铁蛋白浓度和转铁蛋白饱和度(Transferrin saturation, TSAT)(I,C)。对 LVEF < 45% 且缺铁(血清铁蛋白 < 100 ng/mL 或血清铁蛋白 100~299 ng/mL,TSAT < 20%)的有症状患者应考虑静脉补充含铁羧麦芽糖,以缓解心衰症状,提高运动能力和生活质量。儿童目前缺乏这方面的研究数据,但是儿童本身即为缺铁性贫血高发期,提示我们在儿童 HF 治疗管理中应重视铁的监测和补充。

另外用于改善心肌代谢和能量供应的药物,可改变底物利用、改善线粒体电子传递链功能、增加能量从线粒体到细胞质的运输,改善 HF 患者症状和预后。常见药物如磷酸肌酸钠、辅酶 Q10、左卡尼丁、1、6 二磷酸果糖等已广泛用于儿童 HF 的治疗。

## 6 小结

儿童 HF 发病率高、致死率高,是危害儿童健康的重要因素之一。目前药物治疗仍然是基石。但较多新药缺乏儿童研究数据,期望不久的将来,随着多中心、大数据、前瞻性的研究,能让儿童 HF 群体获益于新药的应用,从而大大改善儿童 HF 的结局。

## 【参考文献】

- [1] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36):35993726.
- [2] 沈兴, 于瑶, 饶小红, 等. 儿童暴发性心肌炎的诊断与治疗[J]. *西部医学*, 2014, 26(3):352-354, 358.
- [3] KANTOR P F, LOUGHEED J, DANCEA A, *et al.* Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children; Canadian Cardiovascular Society guidelines[J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29(12):1535-1552.
- [4] 罗钢, 宋震宇, 杨廷富, 等. 心脏磁共振评价益气祛风通络法对气虚血瘀型慢性心衰患者心肌重塑的影响[J]. *西南医科大学学报*, 2020, 43(6):571-575.
- [5] 儿童心力衰竭诊断和治疗建议(2020年修订版)[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(2):84-94.
- [6] CALLAN P, CLARK A L. Right heart catheterisation; indications and interpretation[J]. *Heart*, 2016, 102(2):147157.
- [7] NG K T, YAP J L L. Continuous infusion vs. intermittent bolus injection of furosemide in acute decompensated heart failure; systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Anaesthesia*, 2018, 73(2):238-247.
- [8] LANNEMYR L, BRAGADOTTIR G, REDFORS B, *et al.* Effects of milrinone on renal perfusion, filtration and oxygenation in patients with acute heart failure and low cardiac output early after cardiac surgery[J]. *J Crit Care*, 2020, 57:225-230.
- [9] HOFFMAN T M, WERNOVSKY G, ATZ A M, *et al.* Prophylactic intravenous use of milrinone after cardiac operation in pediatrics (PRIMACORP) study. Prophylactic intravenous use of milrinone after cardiac operation in pediatrics[J]. *Am Heart J*, 2002, 143:15-21.
- [10] MOFFETT B S, PRICE J F. National prescribing trends for heart failure medications in children[J]. *Congenit Heart Dis*, 2015, 10:78-85.
- [11] HAIKALA H, LINDEN I B. Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, 26(1):S10-9.
- [12] ERDEI N, PAPP Z, POLLESELLO P, *et al.* The levosimendan metabolite OR-1896 elicits vasodilation by activating the K (ATP) and BK(Ca) channels in rat isolated arterioles[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 148:696-702.
- [13] MAYTIN M, COLUCCI W S. Cardioprotection; a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96:26-31.
- [14] NIEMINEN M S, FRUHWALD S, HEUNKS L M, *et al.* Levosimendan; current data, clinical use and future development[J]. *Heart Lung Vessels*, 2013, 5:227-245.
- [15] 中国急性心力衰竭急临床实践指南(2017)[J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(12):1347-1357.
- [16] SILVETTI S, SILVANI P, AZZOLINI M L, *et al.* systematic review on levosimendan in paediatric patients[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, 13:128-33.
- [17] WANG H, LUO Q, LI Y, *et al.* Effect of prophylactic levosimendan on all-cause mortality in pediatric patients undergoing cardiac surgery-an updated systematic reviewing and meta-analysis[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8:456.
- [18] MASARONE D, VALENTE F, RUBINO M, *et al.* Pediatric heart failure: A practical guide to diagnosis and management[J]. *Pediatr Neonatol*, 2017, 58(4):303-312.
- [19] RICCI Z, GARISTO C, FAVIA I, *et al.* Levosimendan infusion in newborns after corrective surgery for congenital heart disease; randomized controlled trial[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38:1198-1204.
- [20] SÉGUÉLA P E, MAURIAT P, MOUTON JB, *et al.* Single-centred experience with levosimendan in paediatric decompensated dilated cardiomyopathy[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2015, 108:347-355.
- [21] SUOMINEN P, MATTILA N, NYBLOMO, *et al.* The hemodynamic effects and safety of repetitive levosimendan infusions on children with dilated cardiomyopathy[J]. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2017, 8:25-31.
- [22] CHOLLEY B, LEVY B, FELLAHI J L, *et al.* Levosimendan in the light of the results of the recent randomized controlled trials: an expert opinion paper[J]. *Crit Care*, 2019, 23:385.
- [23] FRUHWALD S, POLLESELLO P, FRUHWALD F. Advanced heart failure; an appraisal of the potential of levosimendan in this end-stage scenario and some related ethical considerations[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14:1335-1347.
- [24] ANTILA S, SUNDBERG S, LEHTONEN L A. Clinical pharmacology of levosimendan[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2007, 46(7):535-552.
- [25] NIEMINEN M S, BUERKE M, COHEN-SOLÁL A, *et al.* The role of levosimendan in acute heart failure complicating acute coronary syndrome; a review and expert consensus opinion[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 218:150-157.
- [26] PACKER M, COLUCCI W, FISHER L, *et al.* Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure[J]. *JACC Heart Failure*, 2013, 1:103-111.
- [27] ANKER S D, PONIKOWSKI P, MITROVIC V, *et al.* Ularitide for the treatment of acute decompensated heart failure; from preclinical to clinical studies[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36:715-723.
- [28] MITROVIC V, SEFEROVIC P M, SIMEUNOVIC D, *et al.* Haemodynamic and clinical effects of ularitide in decompensated heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27:2823-2832.
- [29] PACKER M, HOLCOMB R, ABRAHAM W T, *et al.* Rationale for and design of the TRUE-AHF trial; the effects of ularitide on the short-term clinical course and long-term mortality of patients with acute heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19:673-681.
- [30] SHAH S J, BLAIR J E, FILIPPATOS G S, *et al.* Effects of istaroxime on diastolic stiffness in acute heart failure syndromes; results from the Hemodynamic, Echocardiographic, and Neurohormonal Effects of Istaroxime, a Novel Intravenous Inotropic and Lusitropic Agent; a Randomized Controlled Trial in Patients Hospitalized with Heart Failure (HORIZON-HF) trial

- [J]. *Am Heart J*, 2009, 157: 1035-1041.
- [31] METRA M, COTTER G, DAVISON B A, *et al.* Effect of sere-laxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 196-206.
- [32] TEERLINK J R, COTTER G, DAVISON B A, *et al.* Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2013, 381: 29-39.
- [33] METRA M, TEERLINK J R, COTTER G, *et al.* Effects of se-relaxin in patients with acute heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381: 716-726.
- [34] HSU D T, PEARSON G D. Heart failure in children: part II; diagnosis, treatment, and future directions[J]. *Circul Heart Failure*, 2009, 2: 490-498.
- [35] KIRK R, DIPCHAND A I, ROSENTHAL D N, *et al.* The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: executive summary[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33: 888-909.
- [36] KANTOR P F, LOUGHEED J, DANCEA A, *et al.* Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children; Canadian Cardiovascular Society guidelines[J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29: 1535-1552.
- [37] ROSSANO J W, SHADDY R E. Heart failure in children: etiology and treatment[J]. *J Pediatr*, 2014, 165: 228-233.
- [38] KIRK R, DIPCHAND A I, ROSENTHAL D N, *et al.* The international society for heart and lung transplantation guidelines for the management of pediatric heart failure: executive summary[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33(9): 888-909.
- [39] KANTOR P F, LOUGHEED J, DANCEA A, *et al.* Presentation, diagnosis and medical management of heart failure in children; Canadian cardiovascular society guidelines[J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29(12): 1535-1552.
- [40] SHI J, WANG X, NGUYEN J, *et al.* Sacubitril Is Selectively Activated by Carboxylesterase 1 (CES1) in the Liver and the Activation Is Affected by CES1 Genetic Variation[J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(4): 554-559.
- [41] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, *et al.* Angiotensin-nepilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 993-1004.
- [42] SOLOMON S D, RIZKALA A R, GONG J, *et al.* Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(7): 471-482.
- [43] SOLOMON S D, MCMURRAY J J V, ANAND I S, *et al.* Angiotensin-Nephilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17): 1609-1620.
- [44] SOLOMON S D, CLAGGETT B, MCMURRAY J J, *et al.* Combined nephilysin and renin-angiotensin system inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(10): 1238-1243.
- [45] YANCY C W, 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]. *Circulation*, 2017, 136(6): 137-161.
- [46] EZEKOWITZ J A, O'MEARA E, MCDONALD M A, *et al.* 2017 comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure[J]. *Canadian J Cardiol*, 2017, 33(11): 1342-1433.
- [47] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组. 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.
- [48] SHADDY R, CANTER C, HALNON N, *et al.* Design for the sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with enalapril study of pediatric patients with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction (PANORAMA-HF study)[J]. *Am Heart J*, 2017, 193: 23-34.
- [49] FELKER G M, MAISEL A S. A global rank end point for clinical trials in acute heart failure[J]. *Circulation Heart Failure*, 2010, 3: 643-646.
- [50] FOX K, KOMAJDA M, FORD I, *et al.* Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2263-2270.
- [51] BONNET D, BERGER F, JOKINEN E, *et al.* Ivabradine in children with dilated cardiomyopathy and symptomatic chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70: 1262-1272.
- [52] ADORISIO R, CALVIERI C, CANTARUTTI N, *et al.* Heart rate reduction strategy using ivabradine in end-stage Duchenne cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 280: 99-103.
- [53] BOHORA S, LOKHANDWALA Y, PAREKH P, *et al.* Reversal of tachycardiomyopathy due to left atrial tachycardia by ivabradine[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(3): 340-342.
- [54] US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION(FDA). Corlanor (ivabradine) [EB/OL]. Washington DC: FDA, (2017-01-10) [2019-04-22].
- [55] US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION(FDA). Corlanor (ivabradine) [EB/OL]. Washington DC: FDA, (2017-01-10) [2019-05-13].
- [56] IBORRA-EGEA O, SANTIAGO-VACAS E, YURISTA S R, *et al.* Unraveling the Molecular Mechanism of Action of Empagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction With or Without Diabetes[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(7): 831-840.
- [57] MCMURRAY J J V, SOLOMON S D, INZUCCHI S E, *et al.* Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381: 1995-2008.
- [58] MORROW D A, VELAZQUEZ E J, DEVORE A D, *et al.* Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial[J]. *Circulation*, 2019, 139(19): 2285-2288.

- predicts progression of premalignant lesions to cancer in Type I endometrial carcinomas[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11949.
- [13] 张广平, 龚时鹏, 邓婉文, 等. miR-200a 靶向雌孕激素受体抑制子宫内膜癌细胞生长的作用研究[J]. *现代妇产科进展*, 2018(12): 886-890, 895.
- [14] 江娟, 郑超群, 陈娟. 孕激素和米非司酮治疗子宫内膜癌的效果对比[J]. *内蒙古医学杂志*, 2018, 50(11): 1340-1341.
- [15] ZHANG J, SONG N, LIU Y, *et al.* Platycodin D inhibits  $\beta$ -amyloid-induced inflammation and oxidative stress in BV-2 cells via suppressing TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway and activating Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(3): 638-647.
- [16] SHI C, LI Q, ZHANG X. Platycodin D protects human fibroblast cells from premature senescence induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> through improving mitochondrial biogenesis[J]. *Pharmacology*, 2020, 105(9-10): 598-608.
- [17] 宋伟, 王佳佳, 王贺, 等. 桔梗皂苷 D 通过 FOXO3a 通路介导前列腺癌 PC-3 细胞程序性坏死[J]. *肿瘤*, 2018, 38(2): 85-93.
- [18] LI X G, GAO S, YANG W S, *et al.* Investigation of the Inhibitory Effect of Platycodin D in Human Transitional Cell Carcinoma Cell Line 5637[J]. *Folia Biol (Praha)*, 2021, 67(1): 37-47.
- [19] PENG Y, FAN J Y, XIONG J, *et al.* miR-34a Enhances the Susceptibility of Gastric Cancer to Platycodin D by Targeting Survivin[J]. *Pathobiology*, 2019, 86(5-6): 296-305.
- [20] YOU X, WU J, ZHAO X, *et al.* Fibroblastic galectin-1-fostered invasion and metastasis are mediated by TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(14): 18464-18481.
- [21] ZHOU Q, LI W, KONG D, *et al.* DACH1 suppresses epithelial to mesenchymal transition (EMT) through Notch1 pathway and reverses progesterin resistance in endometrial carcinoma[J]. *Cancer*, 2019, 8(9): 4380-4388.
- [22] XU L, LIU W, LI T, *et al.* Long non-coding RNA SMASR inhibits the EMT by negatively regulating TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway in lung cancer[J]. *Oncogene*, 2021, 40(20): 3578-3592.
- [23] SONG D, WANG L, SU K, *et al.* WISP1 aggravates cell metastatic potential by abrogating TGF- $\beta$ -Smad2/3-dependent epithelial-to-mesenchymal transition in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(11): 1244-1252.
- [24] CHEN Z, GAO H, DONG Z, *et al.* NRP1 regulates radiation-induced EMT via TGF- $\beta$ /Smad signaling in lung adenocarcinoma cells[J]. *Int J Radiat Biol*, 2020, 96(10): 1281-1295.
- [25] HUO W, ZHU X M, PAN X Y, *et al.* MicroRNA-527 inhibits TGF- $\beta$ /SMAD induced epithelial-mesenchymal transition via downregulating SULF2 expression in non-small-cell lung cancer[J]. *Math Biosci Eng*, 2019, 16(5): 4607-4621.
- [26] CHEN X, YAN N. Stachydrine inhibits TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cells through the TGF- $\beta$ /Smad and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways[J]. *Anticancer Drugs*, 2021, 32(8): 786-792.

(收稿日期: 2021-07-24; 修回日期: 2022-02-06; 编辑: 张翰林)

(上接第 632 页)

- [59] ARMSTRONG P W, ROESSIG L, PATEL M J, *et al.* A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the oral soluble guanylate cyclase stimulator: the VICTORIA trial[J]. *JACC Heart Failure*, 2018, 6: 96-104.
- [60] PSOTKA M A, GOTTLIEB S S, FRANCIS G S, *et al.* Cardiac calcitropes, myotropes, and mitotropes: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(18): 2345-2353.
- [61] TEERLINK J R, DIAZ R, FELKER G M, *et al.* Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384: 105-116.
- [62] ROCHA B M L, CUNHA G J L, MENEZES FALCÃO L F. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure: Therapeutic Approach[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(7): 782-793.
- [63] KLIP I T, COMIN-COLET J, VOORS A A, *et al.* Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis[J]. *Am Heart J*, 2013, 165(4): 575-582, e3.
- [64] JANKOWSKA E A, ROZENTRYT P, WITKOWSKA A, *et al.* Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(15): 1872-1880.
- [65] VON HAEHLING S, JANKOWSKA E A, VAN VELDHUIS-EN D J, *et al.* Iron deficiency and cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(11): 659-669.
- [66] ANAND I S, GUPTA P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies[J]. *Circulation*, 2018, 138(1): 80-98.
- [67] IORIO A, SENNI M, BARBATI G, *et al.* Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(9): 1257-1266.

(收稿日期: 2021-02-05; 编辑: 张翰林)