

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

薛金贵¹ 王肖龙¹ 许 勇² 李逢春³ 刘 莉⁴
王 兴⁵ 王建中⁶ 刘 凡⁷ 邓 悦⁸

摘要 目的 评价心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭(气阳两虚、瘀血内阻证)患者的有效性及安全性。
方法 采用随机、双盲、安慰剂平行对照的方法,将 238 例诊断为慢性心力衰竭,中医辨证为气阳两虚、瘀血内阻的患者,随机分为治疗组(118 例)和对照组(120 例)。两组均给予西医标准治疗,在此基础上治疗组联合心脉隆注射液(100 mg/2 mL),以 5 mg/kg 剂量静脉滴注,对照组给予等量心脉隆注射液模拟剂,每日 2 次,连续用药 5 天。通过观察治疗前后患者纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级、6 min 步行距离、左心室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)及中医证候评分评价疗效,并对其安全性进行评价。**结果** 实际进入全分析集(full analysis set, FAS)235 例,其中对照组 120 例,治疗组 115 例。治疗组心功能疗效总有效率、治疗后 6 min 步行距离及其较治疗前增加距离均优于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);与对照组比较,治疗组治疗后 LVEF 较治疗前升高值、中医证候疗效总有效率、中医证候积分及其较治疗前下降值均明显改善(均 $P < 0.05$)。两组不良事件发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 心脉隆注射液治疗可改善慢性心力衰竭患者心功能,改善中医症状,提高患者的运动耐量,改善 LVEF,未见明显毒副反应。

关键词 心脉隆注射液;慢性心力衰竭;气阳两虚;瘀血内阻;多中心随机对照研究

Treatment of Chronic Heart Failure Patients with Qi-Yang Deficiency and Blood Stasis Resistance Syndrome by Xinmailong Injection: a Multi-center Randomized Control Study XUE Jin-gui¹, WANG Xiao-long¹, XU Yong², LI Feng-chun³, LIU Li⁴, WANG Xing⁵, WANG Jian-zhong⁶, LIU Fan⁷, and DENG Yue⁸ 1 Department of Cardiology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai (201203); 2 Department of Cardiology, Chengdu Hospital Affiliated to Chengdu University of TCM, Chengdu (610072); 3 Department of Cardiology, Xi'an Hospital of TCM, Xi'an (710001); 4 Department of Cardiology, First Hospital Affiliated to Heilongjiang University of TCM, Harbin (150040); 5 Department of Cardiology, Second Hospital Affiliated to Heilongjiang University of TCM, Harbin (150001); 6 Department of Cardiology, Siping Central People's Hospital, Jilin (136000); 7 Department of Cardiology, First People's Hospital of Chongqing, Sichuan (400011); 8 Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Changchun University of TCM, Changchun (132011)

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of Xinmailong Injection (XI) in treatment of chronic heart failure (CHF) patients with qi-yang deficiency and blood stasis resistance syndrome (QYDBSRS). **Methods** Totally 238 CHF patients with QYDBSRS were assigned to the treatment group (118 cases) and the control group (120 cases) by randomized, double-blind, placebo parallel controlled method. Patients in the treatment group received routine therapy and XI (100 mg/2 mL, by dripping at 5 mg/kg,

基金项目:1.上海市科委科技支撑计划资助项目(No. 12401903400);2.上海市中医临床重点实验室科技专项(No. 14DZ2273200);3.国家“863”项目“综合性中医院信息系统研发与示范”(No. 2012AA02A610);4.上海市科委科研项目(No. 13401904400);5.上海市自然科学基金资助项目(No. 12ZR1432600);6.上海市卫生局青年基金资助项目(No. 20124y029)

作者单位:1.上海中医药大学附属曙光医院心内科(上海 201203);2.成都中医药大学附属医院心内科(成都 610072);3.西安市中医医院心内科(西安 710001);4.黑龙江中医药大学附属第一医院心内科(哈尔滨 150040);5.黑龙江中医药大学附属第二医院心内科(哈尔滨 150001);6.四平市中心人民医院心内科(吉林 136000);7.重庆市第一人民医院心内科(四川 400011);8.长春中医药大学附属医院心内科(长春 132011)

通讯作者:王肖龙, Tel: 021-20256343, E-mail: wxlqy0214@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.07.0796

twice per day for 5 consecutive days), while those in the control group received routine therapy and XI mimetic agent (100 mg/2 mL, by dripping at 5 mg/kg, twice per day for 5 consecutive days). The heart function classification of New York Heart Association (NYHA), 6-min walking distance, left ventricular ejection fraction (LVEF), scores for Chinese medical symptoms were observed before and after treatment, and safety assessed. Results Totally 235 patients actually entered full analysis set (FAS), including 120 cases in the control group and 115 cases in the treatment group. The total effective rate of heart function, 6-min walking distance and increased post-pre-treatment distance in the experimental group were superior to those of the control group with statistical difference (all $P < 0.05$). Compared with the control group, increased value of post-pre-treatment LVEF, the total effective rate of Chinese medical syndrome efficacy, scores for Chinese medical symptoms and decreased post-pre-treatment value of Chinese medical syndrome scores were obviously improved (all $P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse events between the two groups ($P > 0.05$). Conclusions XI could improve the heart function of CHF patients, improve Chinese medical symptoms, elevate exercise tolerance, and improve LVEF. It had no obvious toxic and side effects.

KEYWORDS Xinmailong Injection; chronic heart failure; deficiency of qi and yang; blood stasis resistance; multi-center randomized control study

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是一种复杂的临床综合症,为各种心脏病的严重阶段,其发病率高,五年生存率与恶性肿瘤相仿。虽然医学发展日新月异,各种治疗手段不断涌现,但近年来 CHF 的发病率仍将继续增长,正成为 21 世纪最主要的心血管病^[1]。从 20 世纪 90 年代以来 CHF 的治疗已经发生了重大变化:从短期血流动力学/药理学措施转为长期的、修复性的策略,目的是改变衰竭心脏的生物学性质。心力衰竭的治疗目标不仅是改善症状、提高生活质量,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,从而降低心力衰竭的病死率及住院率^[2]。心脉隆注射液是 2006 年上市的国家二类中药新药,基础研究证实其能促进心肌细胞钙离子内流,增加心肌收缩力,同时扩张冠状动脉,抑制心肌过氧化损伤,保护血管内皮等^[3-5]。本研究通过多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究,观察心脉隆注射液对 CHF 患者临床疗效的影响,并评价其安全性。

资料与方法

1 诊断标准 CHF 的诊断标准参考《中药新药临床研究指导原则》^[6]。心功能分期参考《美国成人慢性心力衰竭的诊断和治疗指南(2009 修订版)》^[7] 制定的标准。心功能分级参考美国纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 1974 年标准^[8]。中医辨证分型标准参照《中药新药临床研究指导原则》2002 年试行版^[6] 制定。气阳两虚、瘀血内阻证主症:气短喘息,浮肿,心悸;次症:畏寒肢冷,唇甲青紫。舌质暗淡,苔薄白或有瘀点,脉涩或结代。主症至少具备 2 项,

次症具备 1 项或以上,结合舌脉即可辨为此证。

2 纳入与排除标准 纳入标准:年龄 40~80 岁;符合西医 CHF 诊断标准;美国心脏病学院/美国心脏学会 (ACC/AHA) 心功能分期 C 期, NYHA 分级为 II~III 级;符合中医气阳两虚、瘀血内阻的辨证标准;自愿签署知情同意书。排除标准:近期发生心肌梗死,行主动脉—冠状动脉旁路转流术或经皮腔内冠状动脉成形术等;肝功能严重损害者 (AST/ALT > 3 ULN, TBIL > 3 ULN), 肾功能严重损害者 (Cr > 265 $\mu\text{mol/L}$);重度主动脉狭窄、重度瓣膜关闭不全、梗阻性心肌病患者;已知对蜚蠊过敏或对心脉隆注射液过敏者;皮试阳性者;妊娠、哺乳者和有妊娠计划者;有精神异常或医生认为不宜参加临床研究者。

3 剔除及退出标准 对已被选入本试验,属于以下情况之一者,作为剔除病例:(1)误诊;(2)误纳;(3)未使用试验用药;(4)用药但未记录情况。退出标准:(1)研究者决定的退出。①试验中病情加重或恶化,必须采取紧急措施者;②试验中受试者发生了某些合并症、并发症或特殊生理变化,不适宜继续接受试验者;③试验中使用了方案规定的禁用药物。(2)受试者自行退出试验。根据知情同意书的规定,受试者有权中途退出试验,或受试者虽未明确提出退出试验,但不再接受用药及检测而失访。

4 一般资料 收集上海中医药大学附属曙光医院、成都中医药大学附属医院、西安市中医医院、黑龙江中医药大学附属第一医院、黑龙江中医药大学附属第二医院、四平市中心人民医院、重庆市第一人民医院及长春中医药大学附属医院 8 家医院从 2012 年 2 月—2014 年

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 [天, M(Min, Max)]	本次病程 [天, M(Min, Max)]	收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	心率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	NYHA 分级[例(%)]	
		男/女							Ⅱ级	Ⅲ级
对照	120	60/60	63.9 ± 9.01	865(0, 22 074)	4(0, 377)	131 ± 19	78 ± 12	76 ± 18	34(28.3)	86(71.7)
治疗	115	69/46	63.1 ± 9.80	754(0, 41 211)	4(0, 311)	131 ± 15	79 ± 12	76 ± 14	34(29.6)	81(70.4)

2 月心血管门诊及住院的患者。样本量计算方法:参照统计学方法进行优效性试验的样本量计算。采用心功能分级改善总有效率(显效率加有效率)为主要指标,经查阅文献,基础治疗的总有效率约为 65%^[7,8],估计基础治疗联合心脉隆注射液治疗总有效率为 95%,设检验水准 α 为 0.025,把握度 $1 - \beta = 0.8$,界值为 15%,则每组满足统计学要求的最小样本量为 96 例,考虑不超过 20%的脱落率,治疗组与对照组各 116 例。本试验拟纳入 240 例患者,治疗组及对照组各 120 例。两组实际入组患者年龄、性别比、病程、本次发作病程、收缩压、舒张压、心率及 NYHA 分级等一般资料比较(表 1),差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会通过。

5 治疗方法 本研究采用随机、双盲、安慰剂对照、多中心设计、优效性试验。采用区组随机化方法,借助 SAS 9.1.3 统计软件给定种子数,产生 240 例受试者的随机编码表。将所有符合入选标准的受试者,按就诊顺序及药物编号顺序,分配药物。所有患者给予治疗 CHF 的标准药物,如利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、 β 受体阻滞剂、血管扩张剂、强心药物等。患者治疗其他疾病如肝、肾功能异常、血脂异常、糖尿病等的合并用药,应由研究者根据患者具体情况选择药物及使用剂量,详细记录用药信息。将患者随机分为治疗组和对照组,治疗组给予心脉隆注射液(100 mg/2 mL,云南腾冲制药厂,批号:110937、120228、130272),每次按照 5 mg/kg 剂量加入 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液 200 mL 静脉滴注,滴速 20~40 滴/min,每日 2 次,两次用药间隔 6 h 以上。初次给药前先皮试,结果阴性后给药。对照组给予心脉隆注射液模拟剂(100 mg/2 mL),云南腾冲制药厂,批号:110938),用法用量同治疗组。治疗 5 天。

6 观察指标及疗效评价

6.1 心功能疗效指标 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]制定。按照 NYHA 分级方法,评价心功能疗效。评价标准:(1)显效:心力衰竭基本控制或心功能提高 2 级以上;(2)有效:心功能提高 1 级,但

不及 2 级;(3)无效:心功能提高不足 1 级;(4)恶化:心功能恶化 1 级或以上。总有效率(%)=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

6.2 6 min 步行距离 6 min 步行距离用于评价试验药物对 CHF 患者运动耐量的影响^[9]。在平坦的地面划出一段长达 30.5 m(100 英尺)的直线距离,两端各置一把椅子作为标志。患者在期间往返运动,速度由自己决定,在旁的检测人员每 2 min 报时 1 次,并记录患者可能发生的不适(气促、胸闷、胸痛)。如患者不能坚持可暂停试验或中止试验。6 min 结束后计算其步行距离,判断其绝对值的变化作为疗效评价指标。

6.3 超声心动图疗效指标 采用美国 HP5500 型心脏彩色多普勒超声心动图机,治疗前后分别测定 LVEF,评价试验药物对 CHF 患者左心室收缩功能的影响。

6.4 中医证候积分疗效评价 参照《中药新药临床研究指导原则》2002 年试行版^[6]制定。(1)显效:治疗后证候积分为 0 或减少≥70%;(2)有效:治疗后证候积分减少≥30%;(3)无效:治疗后证候积分减少<30%;(4)加重:治疗后积分超过治疗前积分。总有效率(%)=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

6.5 安全性指标 观察生命体征及不良事件(如皮疹、瘙痒、头晕、头痛、寒战、发热、恶心、呕吐、注射部位疼痛、血管刺激、心悸、过敏性哮喘、呼吸困难、喉头水肿、过敏性休克甚至死亡等)发生情况,进行血、尿常规,肝、肾功能及心电图检查。

7 统计学方法 采用 SAS 9.1.3 统计分析软件进行数据分析。主要疗效数据集为全分析集(full analysis set, FAS)分析人群。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用 t 检验。计数资料采用频数(构成比)表示,各组治疗前后比较采用 χ^2 检验或非参数检验(CMH 法)。对不良事件和不良反应资料采用安全数据集(SS)分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 入组病例及研究完成情况 计划入组 240 例,共入组 238 例(治疗组 118 例,对照组 120 例),实际

表 2 两组 NYHA 心功能疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	恶化	总有效
对照	120	13(10.833)	45(37.500)	61(50.833)	1(0.833)	58(48.33)
治疗	115	19(16.522)*	58(50.435)*	38(33.043)	0(0.000)	77(66.96)*

注:与对照组比较,*P<0.05

进入 FAS 及 SS 集 235 例(对照组 120 例,治疗组 115 例)。其中完成试验 211 例(治疗组 105 例,对照组 106 例),脱落 7 例(治疗组 4 例,对照组 3 例),其中治疗组 2 例失访,2 例自行退出;对照组 2 例失访,1 例退出。剔除 20 例(治疗组 9 例,对照组 11 例),其中治疗组不符合中医辨证 7 例,皮试阳性误纳入 2 例;对照组不符合中医辨证 7 例,年龄超出 2 例,皮试阳性误纳入 2 例。

2 两组 NYHA 心功能疗效比较(表 2) FAS 分析集结果表明,治疗组总有效率明显高于对照组(P=0.006)。

3 两组治疗前后 6 min 步行距离比较(表 3) 治疗前两组患者 6 min 步行距离比较,差异无统计学意义(P>0.05)。与本组治疗前比较,治疗后两组 6 min 步行距离均明显增加(均 P<0.05);且治疗组治疗后 6 min 步行距离及较治疗前增加距离均优于对照组(均 P<0.05)。

表 3 两组治疗前后 6 min 步行距离比较 (m, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	步行距离
对照	治疗前	120	355.988±137.726
	治疗后	120	412.767±151.148*
	差值		56.779±69.848
治疗	治疗前	115	378.154±154.126
	治疗后	114	461.697±160.285* [△]
	差值		83.544±86.036 [△]

注:与本组治疗前比较,*P<0.05;与对照组同期比较,[△]P<0.05;差值为较治疗前增加值(治疗后-治疗前);下表同

4 两组治疗前后 LVEF 水平比较(表 4) 治疗前两组 LVEF 水平比较,差异无统计学意义(P>0.05)。治疗后治疗组 LVEF 较治疗前升高值明显高于对照组(P<0.05)。

表 4 两组治疗前后 LVEF 水平比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	LVEF
对照	治疗前	120	51.106±14.236
	治疗后	113	52.566±14.211
	差值		1.460±9.022
治疗	治疗前	115	47.799±14.641
	治疗后	112	51.669±13.850
	差值		3.870±8.311*

注:与治疗组治疗前后差值比较,*P<0.05

5 两组中医证候积分比较(表 5) 治疗前两组中医证候积分比较,差异无统计学意义(P>0.05)。与本组治疗前比较,治疗后两组中医证候积分均较治疗前降低(P<0.05)。治疗组治疗后中医证候积分及其较治疗前下降值均优于对照组,差异有统计学意义(均 P<0.05)。

表 5 两组中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	证候积分(分)
对照	120	治疗前	11.300±3.617
		治疗后	5.842±3.541*
		差值	-5.458±3.732
治疗	115	治疗前	11.617±3.622
		治疗后	4.939±2.933* [△]
		差值	-6.678±3.684 [△]

注:与本组治疗前比较,*P<0.05;与对照组同期比较,[△]P<0.05

6 两组中医证候疗效比较(表 6) 治疗后治疗组中医证候疗效总有效率优于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。

表 6 两组中医证候疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	加重	总有效
对照	120	13(10.83)	78(65.00)	28(24.17)	1(0.83)	91(75.83)
治疗	115	19(16.52)	81(70.43)	15(13.04)	0(0.00)	100(86.95)*

注:与对照组比较,*P<0.05

7 两组不良事件发生率比较(表 7) 本试验过程中未发生死亡事件,治疗组发生了 1 例严重不良事件,与本试验药物关系为可能无关:患者头部 MRI 提示脑梗塞,患者停药并退出试验。两组不良事件发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。其中与本试验用药有关(与药物关系判断为肯定有关、很可能有关和可能有关)的不良事件治疗组发生 1 例次,为皮肤瘙痒;对照组发生 1 例次,为白细胞升高。两组与本试验药物有关的不良事件发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。

讨 论

心力衰竭是由于任何原因的初始心肌损伤(如心肌梗死、心肌病、血流动力学负荷过重、炎症等),引起心肌结构和功能的变化,最后导致心室泵血和(或)充盈功能低下。主要表现为呼吸困难、无力和液体潴留。

表 7 两组不良事件发生率比较 (SS 集)

项目	对照组(120 例)		治疗组(115 例)		P 值
	例次	例(%)	例次	例(%)	
全部不良事件	8	7(5.83)	6	5(4.35)	0.605
与研究药物无关的不良事件	7	6(5.00)	5	4(3.48)	0.749
与研究药物有关的不良事件	1	1(0.83)	1	1(0.87)	1.000
导致脱落的不良事件	0	0(0.00)	2	2(1.74)	0.238
严重不良事件	0	0(0.00)	1	1(0.87)	1.000

CHF 是一种进行性的病变,一旦起始,即使没有新的心肌损害,临床亦处于稳定阶段,仍可不断进展。CHF 是临床上的常见病、多发病。在发达国家的成年人群中,约 1%~2% 的患者存在心力衰竭,70 岁及以上的人群患病率更高,可达 10% 以上^[10]。导致心力衰竭发生发展的基本机制是心肌重构,临床表现为神经内分泌的激活和心脏功能的下降。由于较特异的症状(即端坐呼吸和阵发性夜间呼吸困难)较少见,早期心力衰竭的诊断较困难,客观检查对心力衰竭的诊断必不可少。LVEF 下降及 B 型脑钠肽(B type-natriuretic peptide, BNP)血浆浓度持续增高等有助于判断心力衰竭的预后^[11]。

在 CHF 的干预治疗中,单纯的西医治疗,仍然不能完全阻止心力衰竭的进展,也不能有效降低患者的发病率和病死率,中美两国的心力衰竭患者每年都在增加。因此,需要更多的方法和手段来干预心力衰竭的发生和发展。

心脉隆注射液是从动物蜚蠊体内提取的复方多肽类制剂,主要成分为利尿肽及活性氨基酸、核苷酸、肌苷等,具有益气活血,通阳利水功效,用于气阳两虚瘀血内阻所致的心力衰竭。杨静等^[12]研究显示心脉隆注射液不仅能明显缓解老年人心力衰竭症状,还能显著降低 BNP 水平。黄方等^[13]在常规心力衰竭药物治疗基础上加用心脉隆注射液,结果显示治疗组 LVEF 较对照组明显升高,N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平明显降低,提示该药对改善高龄心力衰竭患者预后有益。

本试验采用随机、双盲、安慰剂平行对照的设计方法,评价心脉隆注射液治疗 CHF(气阳两虚,瘀血内阻)的有效性和安全性。结果显示,治疗组心功能疗效总有效率、中医证候疗效总有效率、中医证候积分较治疗前下降值、6 min 步行试验治疗后较治疗前增加距离、LVEF 治疗后较治疗前增加值均明显优于对照组($P<0.05$),表明心脉隆注射液治疗可改善 CHF 患者的心功能,缓解中医症状,提高患者的运动耐量,改善 LVEF。其不良反应与安慰剂类似,可以作为 CHF 患者治疗的有益补充。

参 考 文 献

[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. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 12(35): 1-29.

[2] 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.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 唐晓鸿. 心脉隆注射液药理作用和治疗心力衰竭临床研究进展[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(6): 461-464.

[6] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68-73.

[7] Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(15): e1-e90.

[8] 中华医学会心血管病学分会. 中国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.

[9] Solway S, Brooks D, Laeasse Y, et al. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain[J]. Chest, 2001, 119(1): 256-270.

[10] Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure[J]. Heart, 2007, 93(9): 1137-1146.

[11] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult [J]. Circulation, 2005, 112(12): e154-e235.

[12] 杨静, 陈光辉, 蒋博, 等. 心脉隆注射液治疗 110 例老年慢性心力衰竭患者的疗效观察[J]. 药物与临床, 2012, 9(14): 93-94.

[13] 黄方, 张媛, 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]. 中国全科医学, 2013, 16(1C): 329-331.