伊伐布雷定对冠心病患者血管内皮功能影响的Meta分析Δ

陈琮玲[1,2*]，杨　贤[1]，吴　韩[3]，殷嘉晨[1,2]，张若彬[1,2]，兰　希[3]，张晋萍[1#]（1.南京鼓楼医院药学部，南京　210008；2.中国药科大学基础医学与临床药学学院，南京　211198；3.南京鼓楼医院心脏科，南京　210008）

中图分类号　R972　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）06-0744-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.06.19

摘　要　目的　评价伊伐布雷定对冠心病患者血管内皮功能的影响。**方法**　检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、Web of Science、中国知网、万方数据、维普网、中国生物医学文献数据库，收集伊伐布雷定（干预组）对比安慰剂或β受体阻滞剂（对照组）的随机对照试验（RCT），检索时限为各数据库建库起至2023年3月20日。筛选文献、提取数据和评价质量后，采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。**结果**　共纳入12项RCT，共计1 206例患者。Meta分析结果显示，干预组患者的内皮依赖性血管舒张功能（FMD）[MD＝1.71，95%CI（0.96，2.46），$P<0.000\ 01$]、一氧化氮（NO）[MD＝5.80，95%CI（5.02，6.59），$P<0.000\ 01$]水平均显著高于对照组，内皮素1（ET-1）水平显著低于对照组[MD＝－7.45，95%CI（－8.42，－6.47），$P<0.000\ 01$]。两组患者的非内皮依赖性血管舒张功能（NMD）比较，差异无统计学意义[MD＝0.13，95%CI（－0.74，1.00），$P=0.77$]。按照对照组用药和干预时间的不同进行的亚组分析结果显示，与安慰剂比较，使用伊伐布雷定患者的FMD水平显著升高（$P<0.05$）；与安慰剂、β受体阻滞剂比较，使用伊伐布雷定患者的NO水平均显著升高（$P<0.05$）、ET-1水平均显著降低（$P<0.05$）。无论干预时间长短，干预组患者的FMD、NO、ET-1水平均较对照组显著改善（$P<0.01$），NMD比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　伊伐布雷定能显著改善冠心病患者的血管内皮功能。

关键词　伊伐布雷定；血管内皮功能；冠心病；Meta分析

Effects of ivabradine on vascular endothelial function in patients with coronary artery disease: a meta-analysis

CHEN Congling[1,2], YANG Xian[1], WU Han[3], YING Jiachen[1,2], ZHANG Ruobin[1,2], LAN Xi[3], ZHANG Jinping[1]（1. Dept. of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China; 2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 3. Dept. of Cardiology, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the effects of ivabradine on vascular endothelial function in patients with coronary artery disease. **METHODS** PubMed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang Data, VIP and CBM databases were retrieved to collect randomized controlled trials (RCTs) about ivabradine (intervention group) versus placebo or β-blocker (control group) from the inception to Mar. 20th 2023. The meta-analysis was performed by using RevMan 5.4 software after literature screening, data extraction and quality evaluation. **RESULTS** A total of 12 RCTs were included, involving 1 206 patients. The results of meta-analysis showed that the levels of flow-mediated dilation (FMD) [MD＝1.71, 95%CI (0.96, 2.46), $P<0.000\ 01$] and nitric oxide (NO) [MD＝5.80, 95%CI (5.02, 6.59), $P<0.000\ 01$] in the intervention group were significantly higher than control group, while endothelin-1(ET-1) level was significantly lower than control group [MD＝－7.45, 95%CI (－8.42, －6.47), $P<0.000\ 01$]. There was no statistical significance in nitroglycerin-mediated dilation (NMD) level between 2 groups [MD＝0.13, 95%CI(－0.74, 1.00), $P=0.77$]. Subgroup analyses based on the different medications and intervention time in the control group showed better improvement in FMD level of patients receiving ivabradine, compared with placebo ($P<0.05$); compared with placebo and β-blocker, the level of NO in patients receiving ivabradine was improved significantly ($P<0.05$), while ET-1 level was decreased significantly ($P<0.05$). Regardless of the duration of the intervention, the levels of FMD, NO, and ET-1 in the intervention group were significantly improved compared to the control group ($P<0.01$), while the difference in NMD was not statistically significant ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Ivabradine can improve vascular endothelial function in patients with coronary artery disease.

KEYWORDS　ivabradine; vascular endothelial function; coronary heart disease; meta-analysis

Δ **基金项目**　国家自然科学基金项目（No.81970296）；南京市卫生科技发展专项资金项目（No.JQX20006）

＊ **第一作者**　硕士研究生。研究方向：临床药学。E-mail：1259791348@qq.com

\# **通信作者**　主任药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：zjp16500@163.com

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病（coronary artery disease，CAD），是指由于冠状动脉粥样硬化引起管腔狭窄、痉挛或阻塞，而导致心肌缺血、缺氧或坏死，进而引发的心血管疾病[1]。CAD的发病率和病死率均较高，2020年调查显示，我国心血管疾病患者人数约3.3亿，其中CAD患者人数超过1 139万且病死率约40%[2]，CAD已成为威胁人类健康的主要疾病之一。随着对心血管疾病研究的不断深入，血管内皮功能障碍已被证实贯穿于动脉粥样硬化进程的各个阶段[3]。因此，逆转失调的血管内皮功能对CAD的预防和治疗尤为重要。

伊伐布雷定是一种降低心率的药物，临床主要用于CAD、心力衰竭、不适当窦性心动过速等疾病的治疗。该药具有独特的窦房结If电流抑制作用，能在不影响心肌收缩和血压的情况下降低患者心率[4]。有研究表明，在常规治疗的基础上，联用伊伐布雷定可显著改善CAD和心力衰竭患者的心功能和长期预后[5－6]。且伊伐布雷定对血管内皮的积极作用已在多个动物模型中被证实，如Schirmer等[7]研究发现，伊伐布雷定可使血管内皮功能障碍模型小鼠的内皮一氧化氮合酶表达增加；Aquila等[8]发现，伊伐布雷定能减轻载脂蛋白E缺陷小鼠的血管内皮损伤。由此笔者推测，伊伐布雷定改善CAD患者预后的机制除可降低心率外，可能还与其具有保护血管内皮功能作用有关。有临床试验评估了伊伐布雷定对CAD患者血管内皮功能的影响，但结果存在差异[9－10]。为此，本研究采用Meta分析的方法评价了伊伐布雷定对CAD患者血管内皮功能的影响，旨在为优化CAD治疗策略提供参考。本研究已在国际前瞻性系统评价注册数据库（International Prospective Register of Systematic Reviews，PROSPERO）中注册，注册号为CRD42022354391。

1　资料与方法

1.1　纳入与排除标准

1.1.1　研究类型

本研究纳入的文献类型为国内外公开发表的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）。

1.1.2　研究对象

本研究纳入的患者为年龄≥18岁的CAD患者[11]。

1.1.3　干预措施

干预组患者在常规治疗的基础上给予伊伐布雷定；对照组患者在常规治疗的基础上给予安慰剂或β受体阻滞剂。β受体阻滞剂包括阿替洛尔、美托洛尔、比索洛尔。常规治疗包括阿司匹林、他汀类药物等。

1.1.4　结局指标

本研究的结局指标包括内皮依赖性血管舒张功能（flow-mediated dilation，FMD）、非内皮依赖性血管舒张功能（nitroglycerin-mediated dilation，NMD）、一氧化氮（NO）和内皮素1（endothelin-1，ET-1）。

1.1.5　排除标准

本研究的排除标准为：（1）动物实验；（2）综述、会议、讲座及重复发表的文献；（3）无法提取数据的文献。

1.2　文献检索策略

检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、Web of Science、中国知网、万方数据、维普网、中国生物医学文献数据库；同时，查阅相关文章的参考文献列表并进行人工检索。中文检索词包括“伊伐布雷定”“可兰特”“内皮”；英文检索词包括“ivabradine”“corlanor”“endothelium”。检索时限为各数据库建库起至2023年3月20日。

1.3　文献筛选与资料提取

由2位研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对；如遇分歧，则由第3位研究者协助判断。缺失资料的文献尽量与作者联系予以补充。提取资料包括第一作者、发表时间、患者年龄、例数、干预措施、干预时间、结局指标等。

1.4　文献质量评价

按照Cochrane系统评价员手册5.4.1推荐的偏倚风险评估工具对文献进行质量评价，具体包括随机对照、分配隐藏、双盲、结局评估中的盲法、结果数据完整性、选择性报告结果、其他偏倚；每项分为“高偏倚”“低偏倚”“不清楚”[12]。

1.5　统计学方法

采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。计量资料以均数差（mean difference，MD）及其95%置信区间（confidence intervals，CI）表示。采用I^2检验分析各研究间的统计学异质性，若$P<0.1$且$I^2>50\%$，采用随机效应模型，反之则采用固定效应模型。使用Meta回归分析异质性的来源；通过逐一剔除法进行敏感性分析；采用Stata 12软件进行发表偏倚分析。检验水准$\alpha=0.05$。

2　结果

2.1　文献检索结果

初检共得到相关文献2 545篇，经阅读标题、摘要及全文后，最终纳入12篇文献[10,13－23]，共计1 206例患者，其中干预组607例，对照组599例。文献筛选流程见图1，纳入研究基本特征见表1。

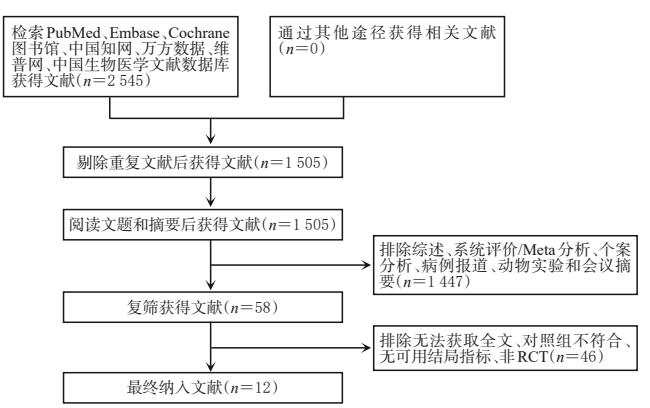


图1　文献筛选流程图

表1　纳入研究的基本特征

第一作者及发表年份	患者类型	国家	年龄($\bar{x}\pm s$)/岁		例数		心率($\bar{x}\pm s$)/(次/min)		干预措施		干预时间	结局指标
			干预组	对照组	干预组	对照组	干预组	对照组	干预组	对照组		
Mangiacapra 2017[10]	稳定型心绞痛	意大利	69±10	70±10	36	34	68.0±6.3	67.6±6.4	伊伐布雷定2.5～7.5 mg,bid	安慰剂	1个月	①②
阿孜古力·吐尔逊 2019[13]	稳定型心绞痛	中国	40～80	38～78	41	41	74.53±3.61	75.41±2.50	伊伐布雷定5 mg,bid	美托洛尔25 mg,bid	1个月	③④
孙瑜 2022[14]	不稳定型心绞痛	中国	未提及	未提及	122	122	未提及	未提及	伊伐布雷定5 mg,bid	安慰剂	3个月	③④
陈英 2021[15]	稳定型心绞痛	中国	60.0±1.8	60.0±1.2	34	34	75.1±2.5	74.2±3.6	伊伐布雷定5 mg,bid	阿替洛尔12.5 mg,bid	3个月	③④
王永进 2019[16]	稳定型CAD	中国	68±10	69±10	81	80	67±6	68±6	伊伐布雷定5～7.5 mg,bid	安慰剂	1个月	①②
陈俊 2020[17]	稳定型心绞痛	中国	62.5±7.4	62.3±7.5	43	43	89.14±3.57	89.16±3.55	伊伐布雷定5 mg,bid	安慰剂	2个月	①
李颖珂 2021[18]	不稳定型心绞痛	中国	61±8	60±8	27	23	未提及	未提及	伊伐布雷定5 mg,bid	安慰剂	1个月	①③④
何君杰 2021[19]	稳定型心绞痛	中国	67.17±1.13	67.18±1.15	41	41	未提及	未提及	伊伐布雷定5 mg,bid	美托洛尔47.5 mg,qd	4个月	③④
郑微微 2017[20]	稳定型心绞痛	中国	51.0±4.7	49.8±5.1	85	85	75.4±2.1	74.9±1.4	伊伐布雷定5 mg,bid	阿替洛尔15.5 mg,bid	1个月	③④
Hohneck 2019[21]	稳定型CAD	德国	61.77±9.40	61.77±9.40	21	21	78.0±8.9	76.4±8.0	伊伐布雷定7.5 mg,bid	安慰剂	6个月	①②
Villano 2013[22]	不稳定型心绞痛	意大利	57±12	60±9	16	15	未提及	未提及	伊伐布雷定5 mg,bid	安慰剂	1个月	①②
Kan 2012[23]	稳定型心绞痛	乌兹别克斯坦	46.7±8.5	46.7±8.5	60	60	76.6±4.3	76.6±4.3	伊伐布雷定2.5～7.5 mg,bid	比索洛尔5～15 mg,qd	2周	①

①:FMD;②:NMD;③:NO;④:ET-1。

2.2　纳入研究质量评价结果

12项研究均为RCT[10,13—23]。7项研究描述了随机分组方法[10,13—15,19—20,22];11项研究报告了分配隐藏方案[10,13—17,19—23];3项研究提及了盲法实施情况[10,21—22];2项研究对结局指标判断客观[21—22];11项研究结局指标数据完整[13—23];11项研究无选择性报告结果[13—23];3项研究不清楚偏倚来源[14,16,20]。结果见图2、图3。

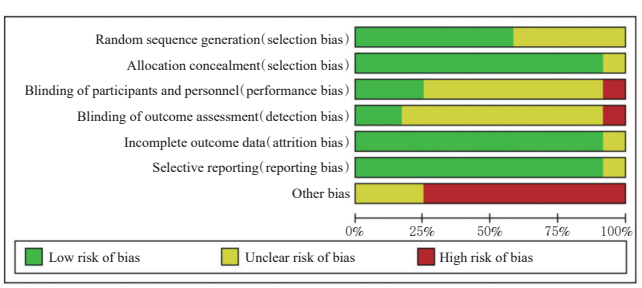


图2　偏倚风险总图

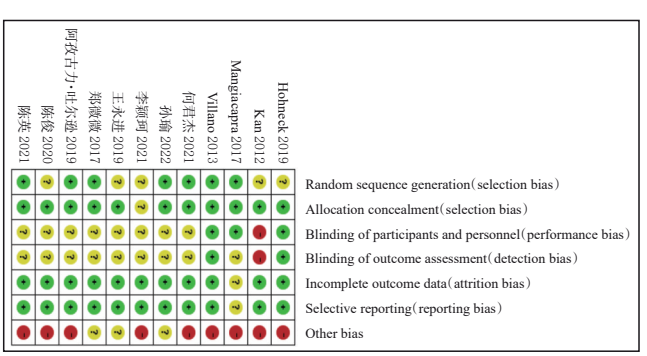


图3　偏倚风险条形图

2.3　Meta分析结果

2.3.1　FMD

7项研究报道了FMD[10,16—18,21—23],各研究间有统计学异质性(P=0.05,I^2=52%),采用随机效应模型进行分析。Meta分析结果(图4)显示,干预组患者的FMD水平显著高于对照组[MD=1.71,95%CI(0.96,2.46),P<0.000 01]。

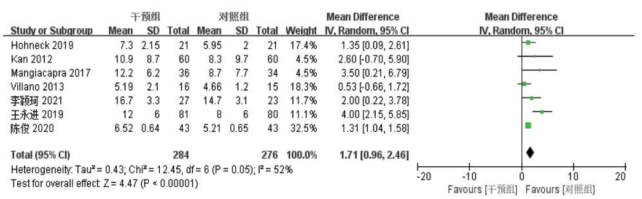


图4　FMD的Meta分析森林图

由于各研究间的统计学异质性显著,本研究进一步对干预时间、对照组用药、样本量、国家等相关变量进行了Meta回归,结果(表2)显示,干预时间是各研究间存在异质性的主要来源。

表2　FMD相关研究异质性来源的Meta回归分析结果

研究变量	回归系数	标准误差	Z	P	95%CI
干预时间	2.867	0.866	3.31	0.001	1.169～4.565
对照组用药	2.036	1.898	1.07	0.283	−5.757～−1.684
样本量	0.076	5.390	0.01	0.989	−10.641～−10.489
国家	0.343	2.007	0.17	0.864	−3.590～4.277

按照对照组用药和干预时间的不同进行亚组分析。结果显示,使用伊伐布雷定患者的FMD水平显著高于使用安慰剂的患者(P<0.05);无论干预时间长短,干预组患者的FMD水平均显著高于对照组(P<0.01)。结果见表3。由于β受体阻滞剂仅纳入1篇文献[23],故进行描述性分析,结果显示,使用伊伐布雷定患者与使用β受体阻滞剂患者的FMD水平比较,差异无统计学意义(P>0.05)。

表3　FMD的亚组分析结果

亚组	纳入文献数	异质性		效应模型	MD(95%CI)	P
		P	I^2/%			
对照组用药						
安慰剂	6[10,16—18,21—22]	0.04	58	随机效应模型	1.68(0.89,2.48)	<0.000 1
干预时间						
≤1个月	5[10,16,18,22—23]	0.03	64	随机效应模型	2.31(0.79,3.84)	0.003
>1个月	2[17,21]	0.95	0	随机效应模型	1.31(1.05,1.58)	<0.000 01

2.3.2　NMD

4项研究报道了NMD[10,16,21—22],各研究间无统计学异质性(P=0.34,I^2=11%),采用固定效应模型进行分

析。Meta分析结果（图5）显示，两组患者的NMD水平比较，差异无统计学意义[MD=0.13，95%CI（−0.74，1.00），P=0.77]。

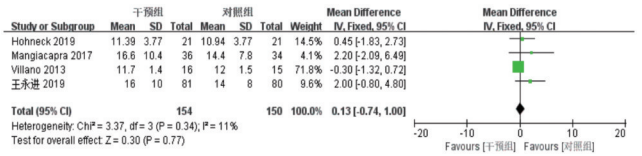


图5　NMD的Meta分析森林图

按照干预时间的不同进行亚组分析。有3项研究报道了干预时间≤1个月时的NMD水平[10,16,22]，各研究间无统计学异质性（P=0.13，I^2=56%），采用固定效应模型进行分析。结果显示，两组患者的NMD水平比较，差异无统计学意义[MD=−0.03，95%CI（−0.99，0.93），P=0.95]。由于干预时间>1个月仅纳入1篇文献[21]，故进行描述性分析。结果显示，干预时间>1个月时，两组患者的NMD水平比较，差异也无统计学意义（P>0.05）。

2.3.3　NO

6项研究报道了NO[13−15,18−20]，各研究间无统计学异质性（P=0.65，I^2=0），采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果（图6）显示，干预组患者的NO水平显著高于对照组[MD=5.80，95%CI（5.02，6.59），P<0.000 01]。

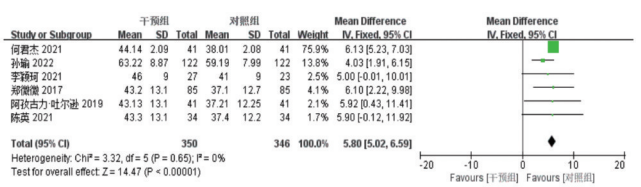


图6　NO的Meta分析森林图

按照对照组用药和干预时间的不同进行亚组分析。结果显示，使用伊伐布雷定患者的NO水平显著高于使用安慰剂、β受体阻滞剂的患者（P<0.05）；无论干预时间长短，干预组患者的NO水平均显著高于对照组（P<0.01）。结果见表4。

表4　NO的亚组分析结果

亚组	纳入文献数	异质性		效应模型	MD(95%CI)	P
		P	I^2/%			
对照组用药						
安慰剂	2[14,18]	0.73	0	固定效应模型	4.18(2.23,6.13)	<0.000 1
β受体阻滞剂	4[13,15,19−20]	1.00	0	固定效应模型	6.12(5.26,6.98)	<0.000 01
干预时间						
≤1个月	3[13,18,20]	0.94	0	固定效应模型	5.74(3.07,8.42)	<0.000 1
>1个月	3[14−15,19]	0.20	0	固定效应模型	5.80(5.02,6.59)	<0.000 01

2.3.4　ET-1

6项研究报道了ET-1[13−15,18−20]，各研究间无统计学异质性（P=0.78，I^2=0），采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果（图7）显示，干预组患者的ET-1水平显著低于对照组[MD=−7.45，95%CI（−8.42，−6.47），P<0.000 01]。

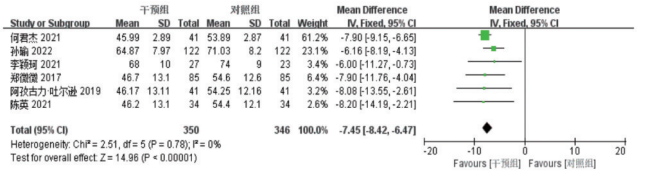


图7　ET-1的Meta分析森林图

按照对照组用药和干预时间的不同进行亚组分析。结果显示，使用伊伐布雷定患者的ET-1水平均显著低于使用安慰剂、β受体阻滞剂的患者（P<0.05）；无论干预时间长短，干预组患者的ET-1水平均显著低于对照组（P<0.01）。结果见表5。

表5　ET-1的亚组分析结果

亚组	纳入文献数	异质性		效应模型	MD(95%CI)	P
		P	I^2/%			
对照组用药						
安慰剂	2[14,18]	0.96	0	固定效应模型	−6.14(−8.03,−4.25)	<0.000 01
β受体阻滞剂	4[13,15,19−20]	1.00	0	固定效应模型	−7.92(−9.06,−6.78)	<0.000 01
干预时间						
≤1个月	3[13,18,20]	0.82	0	固定效应模型	−7.44(−10.15,−4.73)	<0.000 01
>1个月	3[14−15,19]	0.35	5	固定效应模型	−7.45(−8.49,−6.40)	<0.000 01

2.4　敏感性分析

通过逐一剔除纳入研究后发现，各指标的效应值均未有明显变化，表明本Meta分析的结果稳健。

2.5　发表偏倚分析

应用Egger检验进行发表偏倚分析。结果显示，FMD、NMD、NO、ET-1的P值分别为0.208、0.523、0.354、0.697，均大于0.05，提示本研究存在发表偏倚的可能性较小。

3　讨论

血管内皮功能障碍会导致冠状动脉血管张力调节功能受损并启动动脉粥样硬化过程，与CAD的发生、发展密切相关[24]。目前，临床主要通过检测FMD水平来评价患者的血管内皮功能。血管舒张通常有2种形式，即FMD与NMD，前者是指内皮细胞在药物或生理刺激下释放NO而引起血管舒张，此方式完全依赖于内皮结构和功能的完整性，反映了内皮细胞释放NO的能力；后者则是指由硝酸盐类等物质直接引起血管舒张，此方式不依赖于内皮细胞，反映了血管平滑肌细胞对NO的反应[25−26]。本研究增加了对血管内活性物质（NO、ET-1）的评估。NO和ET-1是由血管内皮细胞合成的具有拮抗效应的血管内活性物质，二者的动态平衡在维持基础血管张力和心血管系统稳态方面发挥了重要作用，是反映血管内皮细胞功能的常用指标[27−28]。

伊伐布雷定可特异性作用于窦房结超极化激活的环核苷酸门控阳离子通道，不影响心肌收缩和心脏传导[29]。本研究结果显示，与对照组比较，干预组患者的

FMD、NO、ET-1水平均显著改善，这提示伊伐布雷定能够修复CAD患者损伤的血管内皮功能。目前，临床常用的心率控制药物为β受体阻滞剂，此类药物可通过抑制β肾上腺素能受体，降低交感神经系统兴奋性，从而降低患者心率。伊伐布雷定已被证实是无法耐受β受体阻滞剂患者的潜在选择之一[4]。本研究结果显示，与β受体阻滞剂比较，伊伐布雷定能显著增加患者的NO水平，显著降低ET-1水平，但对FMD水平的影响无明显差异。因FMD数据来源于Kan等[23]的研究，且质量评估显示该文献有3项指标为高风险，故其结论应谨慎解读。Jochmann等[9]通过为期4周的试验发现，伊伐布雷定对稳定型CAD患者血管内皮功能无影响；Mangiacapra等[10]通过为期8周的试验则发现，伊伐布雷定改善了稳定型心绞痛患者的FMD。本研究对不同干预时间进行亚组分析的结果显示，无论干预时间长短，伊伐布雷定对FMD、NO、ET-1均有显著的改善作用。

综上所述，伊伐布雷定能改善CAD患者的血管内皮功能。本研究存在一定的局限性：(1)各研究间存在差异，例如患者特征的差异，常规药物的使用可能会对结果产生影响，很难在有混杂因素的情况下确定伊伐布雷定的作用；(2)本研究纳入的文献数量较少、样本量较小；(3)观察指标均为测量指标，检测仪器不同可能会导致同一指标的个别数据差异较大。故本研究所得结论尚需更多大样本、高质量的RCT进一步证实。

参考文献

[1] 国家卫生计生委合理用药专家委员会，中国药师协会. 冠心病合理用药指南：第2版[J/OL]. 中国医学前沿杂志（电子版），2018，10(6)：1-130[2023-08-24]. http://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zgyxqyzz201806001. DOI：10.12037/YXQY.2018.06-01.
Expert Committee on Rational Drug Use of the National Health and Family Planning Commission，Chinese Pharmacists Association. Guidelines for rational drug use in coronary heart disease：2nd edition[J/OL]. Chin J Front Med Sci Electron Version，2018，10(6)：1-130[2023-08-24]. http://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zgyxqyzz-201806001. DOI：10.12037/YXQY.2018.06-01.

[2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2022概要[J]. 中国循环杂志，2023，38(6)：583-612.
The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2022：an updated summary [J]. Chin Circ J，2023，38(6)：583-612.

[3] XU S W，ILYAS I，LITTLE P J，et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond：from mechanism to pharmacotherapies[J]. Pharmacol Rev，2021，73(3)：924-967.

[4] KORUTH J S，LALA A，PINNEY S，et al. The clinical use of ivabradine[J]. J Am Coll Cardiol，2017，70(14)：1777-1784.

[5] PENG L Y，YAN B，SONG A Q，et al. Ivabradine significantly improves cardiac function in patients with ischemic heart disease：a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Int J Cardiol，2013，168(3)：3007-3010.

[6] BONADEI I，SCIATTI E，VIZZARDI E，et al. Effects of ivabradine on endothelial function，aortic properties and ventricular-arterial coupling in chronic systolic heart failure patients[J]. Cardiovasc Ther，2018，36(3)：e12323.

[7] SCHIRMER S H，DEGEN A，BAUMHÄKEL M，et al. Heart-rate reduction by If-channel inhibition with ivabradine restores collateral artery growth in hypercholesterolemic atherosclerosis[J]. Eur Heart J，2012，33(10)：1223-1231.

[8] AQUILA G，MORELLI M B，VIECELI DALLA SEGA F，et al. Heart rate reduction with ivabradine in the early phase of atherosclerosis is protective in the endothelium of ApoE-deficient mice[J]. J Physiol Pharmacol，2018，69(1)：35-52.

[9] JOCHMANN N，SCHRÖTER F，KNEBEL F，et al. Effect of ivabradine-induced heart rate reduction on flow-mediated dilation measured with high-sensitivity ultrasound in patients with stable coronary heart disease[J]. Cardiovasc Ultrasound，2014，12：5.

[10] MANGIACAPRA F，COLAIORI I，RICOTTINI E，et al. Heart rate reduction by ivabradine for improvement of ENDothELial function in patients with coronary artery disease：the RIVENDEL study[J]. Clin Res Cardiol，2017，106(1)：69-75.

[11] 葛均波，徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京：人民卫生出版社，2013：229-234.
GE J B，XU Y J. Internal medicine [M]. 8 ed. Beijing：People's Health Publishing House，2013：229-234.

[12] ZENG X T，ZHANG Y G，KWONG J S W，et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies，systematic review and meta-analysis，and clinical practice guideline：a systematic review[J]. J Evid Based Med，2015，8(1)：2-10.

[13] 阿孜古力·吐尔逊. 慢性稳定型心绞痛应用盐酸伊伐布雷定治疗的临床分析[J]. 当代医学，2019，25(19)：10-12.

Aziguli·Tuerxun. Clinical analysis of the treatment of chronic stable angina pectoris with ivabradine hydrochloride[J]. Contemp Med,2019,25(19):10-12.

[14] 孙瑜,李慧,赵智儒. 盐酸伊伐布雷定联合卡维地洛治疗心绞痛的疗效及心功能的影响[J]. 中华保健医学杂志,2022,24(1):11-14.
SUN Y,LI H,ZHAO Z R. Effect of ivabradine hydrochloride combined with carvedilol on angina pectoris and cardiac function[J]. Chin J Health Care Med,2022,24(1):11-14.

[15] 陈英. 盐酸伊伐布雷定治疗慢性稳定性心绞痛的临床观察[J]. 中国处方药,2021,19(2):96-97.
CHEN Y. Clinical observation of ivabradine hydrochloride in the treatment of chronic stable angina pectoris[J]. J China Prescr Drug,2021,19(2):96-97.

[16] 王永进. 伊伐布雷定对冠心病患者心率降低和内皮功能改善状况的影响[J]. 心脏杂志,2019,31(5):534-538.
WANG Y J. Effects of ivabradine on heart rate reduction and endothelial function improvement in patients with coronary heart disease[J]. Chin Heart J,2019,31(5):534-538.

[17] 陈俊. 伊伐布雷定对冠心病心绞痛患者心率及内皮功能的影响研究[J]. 中国现代药物应用,2020,14(15):128-130.
CHEN J. Effect of ivabradine on heart rate and endothelial function in patients with coronary heart disease and angina pectoris[J]. Chin J Mod Drug Appl,2020,14(15):128-130.

[18] 李颖珂. 伊伐布雷定片对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者经皮冠状动脉介入治疗术后心功能及血流介导性舒张功能 一氧化氮 内皮素水平的影响[J]. 中国药物与临床,2021,21(23):3857-3860.
LI Y K. Effect of ivabradine tablet on cardiac function and blood flow-mediated relaxation function after percutaneous coronary intervention in patients with coronary atherosclerotic heart disease[J]. Chin Remedies Clin,2021,21(23):3857-3860.

[19] 何君杰,姜九. 伊伐布雷定在稳定型心绞痛伴慢性阻塞性肺疾病患者中的效果研究[J]. 心血管病防治知识,2021,11(12):18-20.
HE J J,JIANG J. Effect of ivabradine on patients with stable angina pectoris and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Prev Treat Cardiovasc Dis,2021,11(12):18-20.

[20] 郑微微. 伊伐布雷定治疗稳定型心绞痛的效果及对血管内皮功能和动脉硬化程度的影响[J]. 中国医药导报,2017,14(3):160-163.
ZHENG W W. Effect of ivabradine in the treatment of stable angina pectoris and its influence on vascular endothelial function and atherosclerosis[J]. China Med Her,2017,14(3):160-163.

[21] HOHNECK A L,FRIES P,STRÖDER J,et al. Effects of heart rate reduction with ivabradine on vascular stiffness and endothelial function in chronic stable coronary artery disease[J]. J Hypertens,2019,37(5):1023-1031.

[22] VILLANO A,FRANCO A D,NERLA R,et al. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris[J]. Am J Cardiol,2013,112(1):8-13.

[23] KAN A,BEKMETOVA F,KURBANOV R,et al. Efficacy of ivabradine and bisoprolol in patients with stable angina:results of comparative randomized open-label study[J]. Pol Przegl Kardiol,2012,14(1):23-28.

[24] GIMBRONE M A Jr,GARCÍA-CARDEÑA G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis[J]. Circ Res,2016,118(4):620-636.

[25] THIJSSEN D H J,BRUNO R M,VAN MIL A C C M,et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans[J]. Eur Heart J,2019,40(30):2534-2547.

[26] MARUHASHI T,KIHARA Y,HIGASHI Y. Assessment of endothelium-independent vasodilation:from methodology to clinical perspectives[J]. J Hypertens,2018,36(7):1460-1467.

[27] MATSUBARA T J,FUJIU K. Endothelin-1 and atrial cardiomyopathy[J]. Int Heart J,2019,60(2):238-240.

[28] HIRATA Y,NAGATA D,SUZUKI E,et al. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease[J]. Int Heart J,2010,51(1):1-6.

[29] CHUDA-WIETCZAK A,SAKOWICZ A,TYCINSKA A,et al. The GLVC scoring system:a single-center model for predicting survival and hospitalization in patients with heart failure[J]. Ir J Med Sci,2023,192(6):2713-2726.

（收稿日期:2023-09-18　修回日期:2024-02-20）
（编辑:陈　宏）