

沙库巴曲缬沙坦联合达格列净与射血分数减低的心力衰竭临床疗效及预后的相关性

张先林 路桥 李金龙 黄宇理 姚慧强 唐碧 张恒
蚌埠医学院第一附属医院心血管内科, 蚌埠 233000
通信作者: 张先林, Email:zxlnmas@163.com

【摘要】目的 探讨沙库巴曲缬沙坦联合达格列净应用与射血分数减低型心衰 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 临床疗效及预后的相关性。**方法** 连续入选 2021 年 3 月至 2021 年 9 月于本院确诊为射血分数减低型心力衰竭患者 206 例, 随机 (随机数字法) 分为对照组 ($n=51$), 沙库巴曲缬沙坦组 ($n=52$), 达格列净组 ($n=51$), 联合治疗组 ($n=52$)。采集患者的基线临床资料、实验室检查结果。整理并对比分析各组治疗前后相关结果的变化情况。出院后对入组患者进行平均 6 个月的门诊或电话随访, 随访患者有无心衰再住院, 发生室性心律失常, MACE (major adverse cardiovascular events) 事件等。**结果** 在抗心衰治疗后, 四组患者之间的 NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide), 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白 (ST2), 左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 差异有统计学意义, 其中联合治疗组 NT-proBNP 及 ST2 比其他三组显著降低, LVEF 显著升高。与对照组相比, 其余三组因心衰再次住院以及 MACE 事件显著降低 ($P<0.05$), 其中联合治疗组最低 ($P<0.05$)。K-M 生存曲线显示, 与对照组相比其余三组的生存概率均显著增高, 其中联合治疗组生存概率最高。**结论** HFrEF 患者通过沙库巴曲缬沙坦联合达格列净治疗, 其临床疗效和预后均有明显的改善。

【关键词】 沙库巴曲缬沙坦; 达格列净; 心力衰竭; 临床疗效; 临床预后

基金项目: 安徽省高校自然科学研究重点项目 (KJ2019A0401), 安徽省高校人文社会科学研究重点项目 (SK2020A0351), 蚌埠医学院自然科学研究重点项目 (2021byzd097)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.10.017

Clinical efficacy and prognosis of sacubatrovalsartan combined with dapagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction

Zhang Xinlin, Lu Qiao, Li Jinlong, Huang Yuli, Yao Huiqiang, Tang Bi, Zhang Heng

Department of cardiology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Anhui Bengbu, 233000

Corresponding author: Zhang Xianlin, Email: zxlnmas@163.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical efficacy and prognosis of sacubatrovalsartan combined with dapagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). **Methods** Totally 206 consecutive patients with HFrEF in our hospital from March 2021 to September 2021 were enrolled and randomly (random number) divided into the control group ($n=51$), the sacubatrovalsartan group ($n=52$), the dapagliflozin group ($n=51$) and the combined treatment group ($n=52$). The baseline clinical data of patients and laboratory examination results were collected. The changes of related results before and after treatment in each group were analyzed and compared. After discharge, the enrolled patients were followed up by outpatient or telephone for an average of 6 months to determine whether the patients had heart failure rehospitalization, ventricular arrhythmia, major adverse cardiovascular events (MACE), etc. **Results** After anti-heart failure treatment, there were significant differences in NT-proBNP, left ventricular ejection fraction (LVEF) and soluble growth stimulating gene 2 protein (ST2) among the four groups. NT-proBNP and ST2 in the combined treatment group were significantly lower than those in the other groups, and LVEF was

significantly higher. Compared with the control group, the rehospitalization due to heart failure and MACE events in the other three groups were significantly lower ($P < 0.05$), and the combined treatment group had the lowest ($P < 0.05$). The Kaplan-Meier survival curve showed that the survival probability of the other groups was significantly higher than that of the control group, and was the highest in the combined treatment group.

Conclusions The clinical efficacy and prognosis of HFrEF patients could be significantly improved after the treatment of sacubatrovalsartan combined with dapagliflozin.

【Key words】 Sacubatrovalsartan; Dapagliflozin; Heart failure; Clinical efficacy; Clinical prognosis

Fund program: Key Project of Natural Science Research in Universities of Anhui Province (KJ2019A0401), Key Project of Humanities and Social Science Research in Universities of Anhui Province (SK2020A0351), Key Project of Natural Science Research in Bengbu Medical College (2021ByzD097)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.10.017

射血分数降低的心力衰竭 (HFrEF) 在全时间的发病率和病死率逐步提高, 据估计, 全世界有 6 000 多万人患有心力衰竭, 给全球的社会和经济健康造成巨大的负担^[1]。虽然对心力衰竭的治疗取得了很大的进展, 但其预后仍然很差, 心衰患者的 5 年病死率可以达到 50%^[2]。随着心力衰竭治疗方案的不断改进, 四联疗法成为 HFrEF 治疗的新标准^[3]。

作为沙库巴曲和缬沙坦联合制剂, 沙库巴曲缬沙坦可阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin angiotensin aldosterone system, RAAS), 增强内源性血管活性肽系统^[4], 改善心衰患者的心室重塑^[5]。达格列净作为钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT2i), 在人体内多种代谢效应中具有重要的地位^[6]。在治疗 HFrEF 的过程中达格列净和沙库巴曲缬沙坦能有效降低患者发生其他心血管事件的风险^[7], 但两者联合治疗 HFrEF 的研究较少, 本研究主要探讨沙库巴曲缬沙坦联合达格列净与射血分数减低的心力衰竭临床疗效及预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究连续入选 2021 年 3 月至 2021 年 9 月于本院确诊为心力衰竭且左心室射血分数 (LVEF) $\leq 40\%$ 的患者 206 例, 诊断标准参照中华医学会分会心衰指南^[8]。并随机 (随机数字法) 分为传统标准心衰治疗的对照组 ($n=51$), 沙库巴曲缬沙坦组 ($n=52$), 达格列净组 ($n=51$), 联合治疗组 ($n=52$)。排除标准: 顽固性低血压, 对达格列净、沙库巴曲缬沙坦不可耐受, 感染性疾病, 肝肾功能不全, 急性脑血管疾病及依从性差的患者。

1.2 样品收集

入组的 206 名患者入院后, 在空腹状态下用含肝素真空采血管抽取肘静脉血, 至本院检验科进行各项常规生化指标检测, 包括: AST (aspartate aminotransferase)、ALT (alanine aminotransferase)、肌酐 (serum creatinine, Scr)、TC (total cholesterol)、TG (triglyceride)、HDL (high density lipoprotein cholesterol)、LDL (low density lipoprotein cholesterol) 等。使用酶联免疫吸附法检测可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白 (ST2), 使用胶体金免疫层析法测定 NT-proBNP。所有患者的心脏彩超于本院心脏超声室完善。

1.3 资料采集

患者入院后及时详询病史, 记录患者的年龄、身高、体重等, 完善患者血压的测量, 计算体重指数 (body mass index, BMI) 并进行 NYHA 评分分级等。治疗前后应用明尼苏达心力衰竭调查问卷 (minnesota living heart failure questionnaire, MLHFQ) 评分评价患者生活质量^[9]。

1.4 治疗及分组方法

所有 HFrEF 患者入院后均给予低脂低钠饮食, 使用利尿剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI) 或血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blockers, ARB) 等基础标准抗心衰治疗。对照组: 仅行基础抗心衰治疗; 沙库巴曲缬沙坦组: 在对照组方案上进一步应用沙库巴曲缬沙坦 (使用前需停用 ACEI 或 ARB 36 h, 依据患者血压拟定初始剂量 50 mg/次, 2 次/d, 逐渐调整至患者的最大耐受剂量 200 mg, 2 次/d); 达格列净组: 在对照组治疗方案上进一步应用达格列净 (10 mg/次, 1 次/d); 联合治疗组: 在对照组治疗方案上联用达格列净和

沙库巴曲缬沙坦治疗。各组治疗至少 6 个月。

1.5 随访

采用电话或门诊随访等形式，随访入组患者心衰再住院，发生室性心律失常，MACE 事件发生的情况，平均随访期为 6 个月。本研究 MACE 事件包括：再发心梗、心力衰竭、脑卒中、死亡等。

1.6 统计学方法

试验研究数据应用 SPSS21.0 统计软件进行分析。计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多组对比行方差分析，其中两两之间比较采用 q 检验和 LSD 检验。分类计数数据以构成比 (%) 表示，行 χ^2 检验。以全因病死率为事件终点采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组患者临床基线资料对比

四组 HFrEF 患者的基线资料差异均无统计学意义。见表 1。

2.2 四组治疗前后相关指标比较

方差分析表明，在进行抗心衰治疗之前，四组患者之间的相关指标差异没有统计学意义，在进行抗心衰治疗后 NT-proBNP、LVEF、ST2、MLHFQ 评分等指标差异有统计学意义。与对照组比较，在抗心衰治疗后，达格列净组 NT-pro BNP、ST2、MLHFQ 评分明显降低 ($P=0.002$ 、 0.001 、 0.001)，LVEF 显著升高 ($P=0.000$)；沙库巴曲缬沙坦组 NT-pro BNP、ST2、MLHFQ 评分降低 ($P=0.001$ 、 0.002 、 0.000)，LVEF 升高 ($P=0.000$)；联合治疗

表 1 四组患者临床基线资料
Table 1 Baseline clinical data of the four groups

指标	对照组 ($n=51$)	达格列净组 ($n=51$)	沙库巴曲缬 沙坦组 ($n=52$)	联合治疗组 ($n=52$)	F/χ^2 值	P 值
性别 ($n, \%$)	31 (60.78)	32 (58.82)	30 (57.69)	32 (61.54)	0.302	0.960
年龄 (岁)	67.59 \pm 6.27	67.80 \pm 6.65	67.94 \pm 6.35	68.19 \pm 6.91	0.077	0.972
BMI(kg/m ²)	25.55 \pm 2.01	25.78 \pm 2.42	26.62 \pm 2.46	25.67 \pm 2.68	0.088	0.967
NYHA II 级 ($n, \%$)	20 (39.22)	21 (41.18)	19 (36.54)	20 (38.46)	0.239	0.971
NYHA III 级 ($n, \%$)	12 (23.53)	12 (23.53)	11 (21.15)	12 (23.08)	0.113	0.990
NYHA IV 级 ($n, \%$)	19 (37.25)	18 (35.29)	22 (42.31)	20 (38.46)	0.572	0.903
LVEF (%)	36.45 \pm 2.63	36.63 \pm 2.48	36.88 \pm 2.15	36.63 \pm 2.44	0.292	0.831
高血压 ($n, \%$)	22 (43.14)	23 (45.10)	22 (42.31)	21 (40.38)	0.241	0.971
糖尿病 ($n, \%$)	27 (52.94)	28 (54.90)	26 (50.00)	27 (51.92)	0.178	0.981
脑梗死 ($n, \%$)	17 (33.33)	18 (35.29)	14 (26.92)	15 (28.85)	1.085	0.781
冠心病 ($n, \%$)	47 (92.16)	46 (90.20)	48 (92.31)	50 (96.15)	1.352	0.843
洋地黄类 ($n, \%$)	9 (17.65)	11 (21.57)	10 (19.23)	13 (25.00)	0.957	0.812
β 受体阻滞剂 ($n, \%$)	23 (45.10)	19 (37.25)	24 (46.15)	22 (42.31)	0.995	0.803
利尿剂 ($n, \%$)	41 (80.39)	41 (80.39)	37 (71.15)	43 (82.69)	1.750	0.626
AST (U/L)	29.47 \pm 3.26	30.73 \pm 2.90	30.08 \pm 3.19	30.69 \pm 3.28	1.810	0.147
ALT (U/L)	31.22 \pm 4.01	30.59 \pm 3.76	30.92 \pm 4.08	30.96 \pm 4.83	0.193	0.901
CRP (U/L)	2.05 \pm 2.32	1.88 \pm 2.38	1.68 \pm 2.14	1.40 \pm 1.11	0.958	0.414
MLHFQ 评分	88.61 \pm 4.03	89.12 \pm 3.76	87.92 \pm 4.21	89.32 \pm 4.02	1.334	0.831

注：BMI：体重指数；LVEF：左室射血分数；AST：谷草转氨酶；ALT：谷丙转氨酶；CRP：C-反应蛋白

组 NT-proBNP、ST2、MLHFQ 评分降低 ($P=0.000$ 、 0.000 、 0.000)，LVEF 升高 ($P=0.000$)，差异有统计学意义。在抗心衰治疗后，联合治疗组相比于达格列净组 LVEF 升高 ($P=0.000$)；联合治疗组相比于沙库巴曲缬沙坦组 ST2 降低 ($P=0.036$)，LVEF 升高 ($P=0.000$)，差异有统计学意义，见表 2。

2.3 四组患者随访相关指标比较

与对照组相比，其余三组因心衰再次住院以及 MACE 事件差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，其中联合治疗组最低 ($P < 0.05$)，室性心律失常差异无统计学意义，见表 3。

2.4 K-M 曲线

以全因病死率作为终点事件绘制 Kaplan-Meier 曲线。平均随访 180 d，对照组的患者人数为 51 人，失访人数为 2 人，平均生存时间为 169.14 d；达格列净组的患者人数为 51 人，失访人数为 1 人，平均生存时间为 177.74 d；沙库巴曲缬沙坦组的患者人数为 52 人，平均生存时间为 179.46 d；联合治疗组的患者人数为 52 人，失访人数为 1 人，平均生存时间为 179.61 d。K-M 曲线显示，与对照组相比，其他三组心衰患者的生存概率明显提高，其中联合治疗组最高 ($\chi^2=4.334$, $P < 0.05$)，见图 1。

表 2 四组治疗前后相关指标比较
Table 2 Comparison of related indexes before and after treatment among the four groups

指标	对照组 (n=51)	达格列净组 (n=51)	沙库巴曲缬沙坦组 (n=52)	联合治疗组 (n=52)	F/ χ^2 值	P 值
FBG(mmol/L)						
治疗前	8.48 ± 4.40	9.28 ± 4.43	8.71 ± 4.89	9.23 ± 4.40	0.652	0.582
治疗后	8.31 ± 4.08	8.19 ± 3.76	8.15 ± 4.761	7.63 ± 4.053	0.946	0.419
PBG(mmol/L)						
治疗前	12.02 ± 8.08	12.85 ± 7.66	12.56 ± 7.92	12.34 ± 7.69	0.103	0.958
治疗后	11.26 ± 7.17	11.24 ± 6.22	12.30 ± 7.53	11.67 ± 7.053	0.256	0.857
Hb1ac(%)						
治疗前	7.89 ± 3.01	7.73 ± 2.89	8.02 ± 3.38	7.99 ± 3.43	0.087	0.967
治疗后	7.58 ± 2.78	7.55 ± 2.87	7.73 ± 3.11	7.60 ± 3.03	0.039	0.990
SCr(umol/L)						
治疗前	58.31 ± 7.00	58.04 ± 9.34	58.92 ± 12.2	57.12 ± 11.53	0.280	0.840
治疗后	56.37 ± 8.22	54.76 ± 8.69	54.90 ± 8.39	54.60 ± 7.13	0.519	0.669
TC(mmol/L)						
治疗前	4.27 ± 0.59	4.22 ± 0.76	4.20 ± 1.16	4.20 ± 0.53	1.554	0.202
治疗后	4.26 ± 0.20	4.18 ± 0.541	4.18 ± 0.751	4.16 ± 0.461	2.621	0.052
TG(mmol/L)						
治疗前	1.75 ± 1.19	1.81 ± 0.86	1.74 ± 0.91	1.77 ± 1.24	1.033	0.379
治疗后	1.74 ± 1.03	1.58 ± 0.76	1.63 ± 0.88	1.54 ± 1.18	1.274	0.284
HDL(mmol/L)						
治疗前	1.02 ± 0.43	1.04 ± 0.38	1.01 ± 1.18	1.05 ± 0.48	0.536	0.658
治疗后	1.05 ± 0.32	1.08 ± 0.45	1.05 ± 0.76	1.10 ± 0.441.3	1.790	0.150
LDL(mmol/L)						
治疗前	3.33 ± 0.31	3.31 ± 0.28	3.39 ± 0.43	3.31 ± 0.31	0.665	0.574
治疗后	3.27 ± 0.21	3.22 ± 0.16	3.39 ± 0.35	3.19 ± 0.393	1.026	0.382
NT-pro BNP(pg/mL)						
治疗前	2465.08 ± 663.80	2578.25 ± 828.00	2561.08 ± 972.49	2629.79 ± 1032.58	0.309	0.819
治疗后	1663.25 ± 578.85	1360.04 ± 364.89 ^a	1333.31 ± 521.81 ^a	1321.38 ± 412.81 ^a	5.999	0.001
ST2(ng/mL)						
治疗前	41.28 ± 4.25	41.33 ± 5.25	41.62 ± 7.60	42.58 ± 7.59	0.464	0.708
治疗后	39.25 ± 4.24	35.63 ± 5.91 ^a	35.98 ± 5.86 ^a	30.75 ± 5.37 ^{abc}	9.245	0.000
LVEF(%)						
治疗前	36.45 ± 2.63	36.63 ± 2.48	36.88 ± 2.15	36.63 ± 2.44	0.292	0.831
治疗后	41.34 ± 3.42	45.13 ± 4.021	46.69 ± 3.63 ^a	48.72 ± 4.27 ^{ab}	2.304	0.024
MLHFQ 评分 (分)						
治疗前	88.45 ± 4.31	89.27 ± 3.97	88.63 ± 5.85	87.92 ± 4.85	8.312	0.560
治疗后	52.47 ± 5.04	47.25 ± 6.23 ^a	47.53 ± 5.42 ^a	45.86 ± 5.62 ^a	8.083	0.000

注：NT-pro BNP:N-末端脑钠肽前体；HDL：高密度脂蛋白；LDL：低密度脂蛋白；FBG：空腹血糖；PBG：餐后血糖；TC：血清总胆固醇；TG：甘油三酯；ST2：可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白。SCr：血清肌酐；Hb1ac：糖化血红蛋白；与对照组相比，^a $P < 0.05$ ；与达格列净组相比，^b $P < 0.05$ ；与沙库巴曲缬沙坦组相比，^c $P < 0.05$

表 3 四组随访相关指标比较 (n,%)
Table 3 Comparison of follow-up indexes among the four groups (n,%)

指标	对照组 (n=51)	达格列净组 (n=51)	沙库巴曲缬沙坦组 (n=52)	联合治疗组 (n=52)	χ^2 值	P 值
心衰再住院	23 (45.10) ^b	12 (23.53) ^{ab}	13 (25.00) ^{ab}	4 (7.69) ^a	19.223	0.000
室性心律失常	4 (7.84)	2 (3.92)	3 (5.77)	2 (3.85)	1.084	0.781
MACE	32 (62.75) ^b	20 (39.22) ^{ab}	19 (36.53) ^{ab}	9 (17.31) ^a	22.538	0.000

注：与对照组比较，^a $P < 0.05$ ；与联合治疗组比较，^b $P < 0.05$

3 讨论

近几十年来，心力衰竭在我国的发病率逐渐提高，各种神经内分泌系统激活所导致的心室重塑是心衰患者病情进展的关键步骤。其中包括 RAAS 的激活，短时间 RAAS 激活可减轻水钠滞留，这有助于降低患者心脏的负担。但是，长期 RAAS 的激活是有害的，会造成心室重塑以及恶化心功

能不全^[10]。在了解到这一病理生理过程后，抑制 RAAS 系统的药物被研发出来，血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 以及血管紧张素受体拮抗剂 (ARB) 可以有效的减少心室重构，并减少左室肥厚。

随着研究的深入，人们研发了一种可以同时阻断 RAAS 系统和增强利钠肽系统的药物^[11]，作为沙库巴曲和缬沙坦的联合制剂，沙库巴曲缬沙坦可以改善心室重构，同时降低室性心律失常的

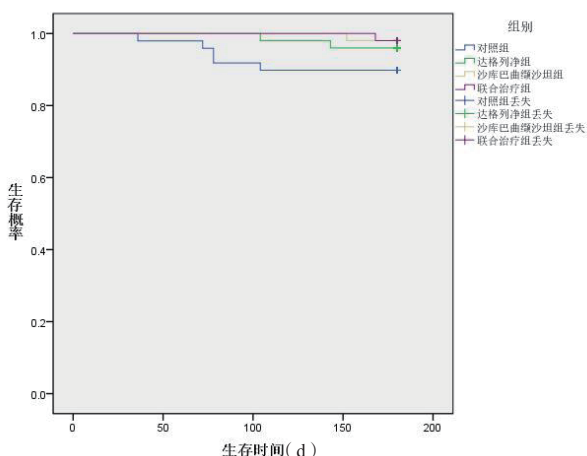


图 1 四组 HFrEF 患者 K-M 生存曲线

Fig 1 Kaplan-Meier survival curves of patients with HFrEF in the four groups

风险^[12], 显著改善 HFrEF 患者心衰的进展。与 ACEI/ARB 相比, ANRI (angiotensin receptor enkephalinase inhibitor) 在改善心室重塑、改善心功能和降低病死率方面产生了更显著的益处^[13]。McMurray 及 Tymieńska 等研究发现, 无论是在慢性射血分数减低型心衰, 急性心衰或是射血分数保留型心衰中, 应用沙库巴曲缬沙坦可以有效的改善其预后, 降低心血管意外的发生率^[14-15]。本课题组也报道了应用沙库巴曲缬沙坦治疗急性心肌梗死伴心力衰竭安全可靠, 可改善预后^[16]。

达格列净早期仅被视为降糖药物, 通过减少肾脏对葡萄糖的重吸收, 导致糖尿增加, 从而降低血糖浓度^[17]。而糖尿病是心衰等心血管事件的危险因素, 学者们逐渐将 SGLT2i 与心力衰竭联系到一起。达格列净和预防心衰不良结局的研究 (DAPA-HF) 是第一个在明确的标准治疗上评估达格列净与心衰预后相关性的研究, 结果显示: 在糖尿病或非糖尿病的心衰患者中, 达格列净能够有效降低心血管意外的发生率, 延缓心衰的进展^[18]。在 DAPA-HF 等早期的研究中, 主要研究达格列净与慢性射血分数减低型心衰之间的相关性, 有研究表明, 对 HFrEF 的患者, 大多数被证明有效的心力衰竭治疗方法随着 LVEF 的升高, 益处会逐渐减弱^[19]。而在 Solomon 等的研究中, 达格列净对射血分数保留型心衰也存在益处^[20], 这可能与达格列净能够改善心室重塑, 保护心衰患者的肾功能有关^[21]。

本研究结果显示, 与对照组相比, 经过达格

列净治疗后, TC、ST2、NT-pro BNP 明显降低, LVEF 显著升高。NT-proBNP 可以反映心衰程度, 而 ST2 是反映心肌细胞纤维化程度的指标。研究结果表明达格列净较传统心衰治疗方案相比, 可以显著改善 HFrEF 患者的心室重塑, 改善预后, 这也进一步验证了 DAPA-HF 的结论^[18]。经过沙库巴曲缬沙坦的治疗, 也可以降低心衰危险因素, 改善心室重塑, 且二者联合治疗后可以取得更为显著的效果。

本研究随访结果显示, 沙库巴曲缬沙坦和达格列净均可降低 HFrEF 患者的心衰再住人数及 MACE 事件发生人数, 其中联合治疗组的心衰再住院、MACE 事件发生人数最低, 且均可改善心衰患者生活质量。在 Corrado 为期一年的随访及 Paolini 两年的随访中, 沙库巴曲缬沙坦对于心衰患者的临床症状、生活质量、心室的重塑和功能均产生了有益的影响^[22-23]。达格列净也可以降低了 HFrEF 患者的病死率和心衰再住院率, 并改善心室重塑及生活质量, 减少严重室性心律失常或猝死的风险^[24]。DAPA-HF 结果显示达格列净降低心衰患者全因病死率达 17%, 显著改善患者生活质量, 改善率为 15%^[18]。

局限性: 本研究非多中心随机研究, 样本量不大, 随访时间平均仅 6 个月, 这些都可能导致研究结果有一定的误差。

综上所述, 本研究显示 HFrEF 心衰患者经过沙库巴曲缬沙坦联合达格列净治疗, 其临床疗效及预后可显著改善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献 张先林: 研究的设计、论文撰写等; 路桥、李金龙: 随访及资料登记; 黄宇理: 统计分析; 姚慧强: 数据收集、整理; 唐碧: 论文修改; 张恒: 全面指导研究的实施

参 考 文 献

- [1] Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure[J]. AME Med J, 2020, 5: 15. DOI:10.21037/amj.2020.03.03.
- [2] Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(6): 872-881. DOI:10.1002/ehf.2206.

- [3] Hellenkamp K, Nolte K, von Haehling S. Pharmacological treatment options for heart failure with reduced ejection fraction: a 2022 update[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2022, 23(6): 673-680. DOI:10.1080/14656566.2022.2047647.
- [4] Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of dapagliflozin in patients with HFrEF treated with sacubitril/valsartan: the DAPA-HF trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(10): 811-818. DOI:10.1016/j.jchf.2020.04.008.
- [5] Raphael DM, Liu ZY, Jin Z, et al. Effects of sacubitril/valsartan on clinical symptoms, echocardiographic parameters, and outcomes in HFrEF and HFmrEF patients with coronary heart disease and chronic kidney disease[J]. *Curr Med Res Opin*, 2021, 37(7): 1071-1078. DOI:10.1080/03007995.2021.1908243.
- [6] Addendum. 10. cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes-2021 [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(9): 2183-2185. DOI:10.2337/dc21-ad09a.
- [7] Giovinazzo S, Carmisciano L, Toma M, et al. Sacubitril/valsartan in real-life European patients with heart failure and reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(5): 3547-3556. DOI:10.1002/ehf2.13547.
- [8] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 等. 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [9] 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. DOI:10.3389/fphar.2021.733475.
- [10] Sutanto H, Dobrev D, Heijman J. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) and cardiac arrhythmias[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8994. DOI:10.3390/ijms22168994.
- [11] Cho IJ, Kang SM. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor in patients with heart failure and chronic kidney disease[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2021, 40(4): 555-565. DOI:10.23876/j.krcp.21.900.
- [12] Fernandes ADF, Fernandes GC, Ternes CMP, et al. Sacubitril/valsartan versus angiotensin inhibitors and arrhythmia endpoints in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Heart Rhythm O2*, 2021, 2(6Part B): 724-732. DOI:10.1016/j.hroo.2021.09.009.
- [13] Tan NY, Sangaralingham LR, Sangaralingham SJ, et al. Comparative effectiveness of sacubitril-valsartan versus ACE/ARB therapy in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(1): 43-54. DOI:10.1016/j.jchf.2019.08.003.
- [14] McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF[J]. *Circulation*, 2020, 141(5): 338-351. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491.
- [15] Tymieńska A, Ozierański K, Grabowski M, et al. Feasibility of sacubitril/valsartan initiation early after acute decompensated heart failure[J]. *Cardiol J*, 2020, 27(5): 625-632. DOI:10.5603/CJ.a2020.0094.
- [16] 张先林, 黄娟, 路桥, 等. 沙库巴曲缬沙坦对急性心肌梗死伴心力衰竭患者的临床疗效 [J]. *实用心电学杂志*, 2021, 30(4): 256-260. DOI:10.13308/j.issn.2095-9354.2021.04.006.
- [17] Joshi SS, Singh T, Newby DE, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure[J]. *Heart*, 2021, 107(13): 1032-1038. DOI:10.1136/heartjnl-2020-318060.
- [18] Colombo G, Casella R, Cazzaniga A, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *Intern Emerg Med*, 2020, 15(3): 515-517. DOI:10.1007/s11739-020-02297-0.
- [19] Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett B, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure[J]. *Circulation*, 2020, 141(5): 352-361. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586.
- [20] Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(7): 1217-1225. DOI:10.1002/ehf.2249.
- [21] Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF)[J]. *Circulation*, 2021, 143(6): 516-525. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186.
- [22] Corrado E, Dattilo G, Coppola G, et al. Low- vs high-dose ARNI effects on clinical status, exercise performance and cardiac function in real-life HFrEF patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2022, 78(1): 19-25. DOI:10.1007/s00228-021-03210-0.
- [23] Paolini C, Mugnai G, Dalla Valle C, et al. Effects and clinical implications of sacubitril/valsartan on left ventricular reverse remodeling in patients affected by chronic heart failure: a 24-month follow-up[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2021, 35: 100821. DOI:10.1016/j.ijcha.2021.100821.
- [24] Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial[J]. *Circulation*, 2020, 141(2): 90-99. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.

(收稿日期: 2022-03-17)

(本文编辑: 何小军)