

· 指南解读 ·

2019 ESC-HFA 心力衰竭患者新型降糖药应用及
安全性立场声明的解读

徐俊波 黄刚 吴镜 蔡琳 余秀琼 刘汉雄

(成都市心血管病研究所 成都市第三人民医院心血管内科 西南交通大学附属医院, 重庆医科大学附属成都第二医院, 四川 成都 610031)

Interpretation of the 2019 ESC-HFA Position Paper on the Role and Safety of
New Glucose Lowering Drugs in Patients with Heart Failure

XU Junbo, HUANG Gang, WU Jing, CAI Lin, YU Xiuqiong, LIU Hanxiong

(Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Cardiovascular Disease Research Institute of Chengdu, Clinical College of Southwest Jiaotong University, The Second Affiliated Chengdu Clinical College of Chongqing Medical University, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.04.020

2 型糖尿病是当代全球不容忽视的慢性代谢性疾病,普通人群患病率约 8.5%,临床研究发现 10% ~ 30% 的 2 型糖尿病患者合并心力衰竭(心衰)^[1]。普通人群心衰患病率约 11.8%^[1], 20% ~ 40% 的心衰患者合并 2 型糖尿病。目前中国成人糖尿病患病率约 10.4%^[2], 住院心衰患者中约 29% 合并糖尿病^[3], 2 型糖尿病及心衰患者数量均呈现增长趋势。合并糖尿病的心衰患者,其并发症和死亡率更高,生活质量更差。糖化血红蛋白作为降糖治疗的重要衡量指标,也与未接受降糖治疗的糖尿病伴心衰患者的死亡率与致残率增加有关,而研究也发现糖化血红蛋白为 7.0% ~ 7.9% 时心衰患者死亡风险最低。由于高龄、虚弱、多种合并症(如冠心病、慢性肾脏疾病)等原因,2 型糖尿病伴心衰患者的药物不良反应也可能进一步增加。所以心衰患者的糖尿病管理除血压、血脂、体重等的管理,还包括避免可增加死亡风险的低血糖。因而 2016 年 ESC 心衰指南曾建议采用安全有效的药物温和逐步地使血糖达标。

近年大型心血管结局临床研究发现新型降糖药物[二肽基肽酶-4 抑制剂(DDP-4i)、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1 RA)和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT-2i)]在 2 型糖尿病合并心血管疾病或

多个心血管危险因素的患者中,除降低血糖外,还能降低心血管风险,尤其是 DDP-4i 和 SGLT-2i。出于对新型降糖药物临床使用的有效性和安全性的关注,欧洲心脏病协会心衰学会(ESC-HFA)针对新型降糖药在心衰患者中的临床应用及安全性发表了相关立场声明^[4],现对其做一扼要介绍。

1 新型降糖药物多效性的潜在机制

目前三类新型降糖药物在糖尿病人群中对心血管系统保护作用的确切机制尚未完全明确,表 1 总结了三类药物涉及胰腺、心脏、血管、肾脏和脂肪组织等组织器官多效性的可能机制。其中,目前颇受关注的 SGLT-2i 改善心衰的机制还包括:抑制钠氢离子交换酶 1(NHE-1),减少钙离子-钙调素依赖性蛋白激酶 II(CaMK II)改善心肌收缩性,增强肌丝调节蛋白磷酸化,降低交感神经系统的过度激活,刺激肾脏分泌促红细胞生成素改善氧气输送,降低炎症反应,降低氧化应激改善线粒体功能,渗透性利尿排钠减轻心脏负荷(尤其间质水肿),改善血糖、体重、血压和血管僵硬等。其有益于改善动脉粥样硬化的可能机制包括:降低炎症及氧化应激,改善内皮功能,促进循环中血管祖细胞增殖,减少心外膜脂肪,降低瘦素和肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活,降低尿酸,降低血管僵硬

度,改善非酒精性脂肪肝、血糖、体重、血糖等危险因素^[5]。

表 1 新型降糖药物多效性的可能机制

	DPP-4i	GLP-1 RA	SGLT-2i
胰腺	增加胰岛素释放, 降低胰高血糖素释放, 增加 β 细胞存活		减少胰岛素释放 增加胰高血糖素释放
心脏		增快心率	基质转换(酮体),抗纤维化作用
血管		降低血压,改善内皮功能	降低血压、血管内容量及血管僵硬
肾脏			降低肾小球内压(管-球反馈),增加排钠利尿
肝脏		降低葡萄糖生成	增加糖异生、游离脂肪酸摄取及酮体生成
脂肪组织		增加脂肪分解,葡萄糖摄取	增加脂肪分解及游离脂肪酸利用
肌肉组织		增加糖元合成,葡萄糖摄取	增加游离脂肪酸利用降低葡萄糖利用
消化系统		降低胃排空及消化道动力	

2 新型降糖药物在临床试验中的心血管事件结局

临床研究中纳入的特定研究对象决定了其研究结论的外延,即研究结论的适用目标人群和条件,这是解读及应用研究结论于临床实践尤需注意之处^[6-7]。2008—2012 年美国 FDA 与欧洲 EMA 均要求新型降糖药物的心血管结局试验必须评估其心血管安全性。多数心血管结局试验的主要终点为三个主要心血管事件(心血管死亡、非致死性心肌梗死和非致死性卒中)的复合终点。多数研究对象有较长的 2 型糖尿病病史以及明确的动脉粥样硬化性心血管疾病或高心血管疾病风险。因而,这些证据对糖尿病患者的心血管事件二级预防更有说服力,此点尤为重要,因目前国内新型降糖药物的使用可能存在指征宽泛的倾向。此外,前期的临床试验均未将心衰事件作为主要终点,只将心衰入院预设为二级次要终点,这些试验纳入了不同病因、不同心功能水平和不同血清标志物水平的心衰患者且心衰患者比例不高,这些均限制了研究结论在心衰患者中的应用。新近以心衰患者为对象的 DAPA-HF 研究随访 1.5 年后发现达格列净能显著降低心血管死亡率和减少心衰事件,提示此类药物可能对心衰治疗有益,而一些真实世界新型降糖药的观察性研究对其安全性和有效性也有类似发现,但是截止目前数据仍然相对有限。下文就三类药物目前已有的主要临床研究结果做一介绍(表 2)。

2.1 DPP-4i

DPP-4i 通过抑制 DPP-4 而减少胰高血糖素样肽-1(GLP-1)在体内的失活,促使内源性 GLP-1 的水平升高。GLP-1 以葡萄糖浓度依赖的方式增强胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌。临床研究显示 DPP-4i 对心血管事件为中性结果,但在各试验中降低心衰入院略有不同。以三个主要心血管事件为结局临床研究证

明 DPP-4i(沙格列汀、阿格列汀、西他列汀和利拉列汀)不劣于安慰剂,但它们也未显示出更多的优势。SAVOR-TIMI 研究发现随机分入沙格列汀组的患者心衰入院风险比对照组显著增加 27%。而与安慰剂相比,EXAMINE(阿格列汀)研究、TECOS(西格列汀)研究、CARMELINA(利拉列汀)研究均未发现有统计意义的心衰风险增加。DPP-4i 这类药物是否整体增加心衰风险,或者是否存在同类药物间的差异目前均还不明确。

2.2 GLP-1 RA

GLP-1 RA 通过激动 GLP-1 受体发挥降糖作用,它以葡萄糖浓度依赖的方式增强胰岛素分泌、抑制胰高糖素分泌、延缓胃排空,通过中枢性的食欲抑制减少进食量。总体而言,GLP-1 RA 均不减少心衰入院,但对减少心血管事件有不同影响。目前有 6 个临床研究评估皮下注射的 GLP-1 RA 类药物(立克西那肽、利拉鲁肽、司马鲁肽、艾塞那肽、阿比鲁肽和度拉鲁肽)以及一个评估口服司马鲁肽的试验。ELIXA(立克西那肽)和 EXSCEL 试验(艾塞那肽)显示其对心血管事件复合终点是中性作用,它们也不降低/增加心衰入院。而与安慰剂相比,利拉鲁肽、司马鲁肽和阿比鲁肽则能减少心血管事件。LEADER(利拉鲁肽)试验显示利拉鲁肽降低 13% 的心血管事件复合终点,显著降低心血管死亡率、全因死亡率以及微血管事件。SUSTAIN-6(司马鲁肽)则发现司马鲁肽降低主要心血管不良事件达 26%,主要为卒中。PIONEER 6 及 7(司马鲁肽)试验发现口服的塞马鲁肽不增加心血管不良事件和心衰入院。而 Harmony(阿比鲁肽)试验则发现阿比鲁肽降低 22% 的复合心血管事件主要是心肌梗死。REWIND(度拉鲁肽)试验发现度拉鲁肽降低约 12% 的心血管事件,主要是非致死性卒中。纳入

4 个 GLP-1 RA 临床研究的荟萃分析发现,不同的 GLP-1 RA 可不同程度地降低心血管事件复合终点。程度的差异可能和药物分子结构差异、药代动力学特性(长/短效)或患者风险的异质性及特定的试验设计有关。而中等程度降糖作用下,改善的心血管事件结局出现相对较晚(12 ~ 18 个月)以及主要获益是血

管事件(卒中或心肌梗死),均提示这些效应除与药物降糖作用有关外,可能更多与抗动脉粥样硬化作用而非血流动力学效应有关。而 GLP-1 RA 的试验未发现其降低心衰入院,则可能与其增加心率(平均 3 ~ 9 次/min)有关。

表 2 2 型糖尿病空白对照试验中新型降糖药物对心血管事件的影响

	主要心血管 不良事件	心血管病死亡	心肌梗死	卒中	心衰入院
DPP-4i					
沙格列汀					增加此风险: 沙格列汀;27%
阿格列汀					
西他列汀	中性	中性	中性	中性	中性: 阿格列汀、西他列汀
维达列汀					维达列汀、利拉列汀
利拉列汀					
GLP-1 RA					
立克西那肽	降低该风险:				
利拉鲁肽	利拉鲁肽;13%	降低该风险:	降低该风险:	降低该风险:	
司马鲁肽	司马鲁肽;26%	利拉鲁肽;22%	阿比鲁肽;25%	司马鲁肽;39%	
阿比鲁肽	阿比鲁肽;22%				
艾塞那肽					中性: 所有 GLP-1 RA
	中性: 立克西那肽 艾塞那肽	中性: 立克西那肽 司马鲁肽 阿比鲁肽 艾塞那肽	中性: 立克西那肽 利拉鲁肽 司马鲁肽 艾塞那肽	中性: 立克西那肽 利拉鲁肽 阿比鲁肽 艾塞那肽	
SGLT-2i					
恩格列净	降低该风险:				
卡格列净	恩格列净;14%	降低该风险:			
达格列净	卡格列净;14%	恩格列净;38%	中性	中性	降低该风险: 恩格列净;35%
	达格列净;17%				卡格列净;33%
	(心血管死亡及心 衰入院的复合终点)				达格列净;27%
		中性: 卡格列净 达格列净			

2.3 SGLT-2i

SGLT-2i(恩格列净、卡格列净、达格列净、艾托格列净)通过抑制近端肾小管中的 SGLT-2 降低肾糖阈,抑制葡萄糖重吸收,促进尿葡萄糖排泄,从而达到降低血液循环中葡萄糖水平的作用。近期恩格列净(EMPA-REG OUTCOME)、卡格列净(CANVAS, CREDENCE)、达格列净(DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF)等的标志性研究显示其对心血管系统有益。SGLT-2i 是第一类对降低心衰住院风险有积极作用的降糖药。EMPA-REG OUTCOME 研究显示,恩格列净降低了 14% 的相对心血管复合终点事件、38% 的心血管死亡风险、32% 的全因死亡风险以及 35% 的心衰入院风险,同时它还降

低左室质量指数并改善舒张功能。同时,恩格列净也降低心衰入院和与心衰相关死亡,减少利尿剂用量。而且心衰事件减少在启动用药 6 个月内就出现,提示其机制可能为改善血流动力学状态及液体潴留。CANVAS 研究(卡格列净)显示卡格列净降低 14% 的心血管复合终点事件,33% 的心衰入院,以及所有射血分数保留和下降性心衰患者的心衰事件。CREDENCE 研究显示与糖尿病伴肾功能不全者相比,卡格列净降低 34% 的心肾事件,包括心血管死亡率和心衰入院。DECLARE-TIMI 58 研究则在糖尿病一级预防患者中发现达格列净显著降低心血管死亡率和心衰入院,后者下降最多的是在左室射血分数 < 45%

的人群。

3 2 型糖尿病合并心衰降糖治疗的建议

三类药物在普通糖尿病人群中的用药及注意事项可见表 3。目前 DPP-4i 在一般人群中耐受性良好，

不增加体重,低血糖风险较低,但在心衰人群中尚缺乏足够的安全性数据。基于现有证据,沙格列汀和维达列汀不应用于心衰患者,阿格列汀宜谨慎使用,利格列汀或西他列汀则缺乏与心衰事件相关的证据。

表 3 新型降糖药物的用药方法			
药物	推荐剂量	剂量调整	注意事项
DPP-4i			
沙格列汀	5 mg po qd	eGFR<45 mL/(min · 1.73 m ²);2.5 mg po qd	所有 DPP-4i;连用胰岛素、磺脲类时增加低血糖风险,可致急性胰腺炎、肝功能不全、皮肤病(大疱性类天疱疮)。与 CYP3A4 抑制剂或诱导剂、CYP3A4/5 抑制剂合用需注意药物相互作用
阿格列汀	25 mg po qd	30 mL/min≤CrCl≤45 mL/min;12.5 mg qd; CrCl<30 mL/min 或终末期肾病需透析;6.25 mg qd	
西他列汀	100 mg po qd	30 mL/min≤GFR≤45 mL/min;50 mg qd; 15 mL/min≤GFR≤30 mL/min 或终末期肾病需要透析;25 mg qd	
维达列汀	50 mg po bid	与磺脲类连用;50 mg po qd, 严重肾功能不全/终末期肾病;50 mg po qd	
利拉列汀	5 mg po qd	—	
GLP-1 RA			
立克西那肽	起始剂量:10 mcg sc qd, 共 14 d 维持剂量:20 mcg sc qd, 第 15 天开始	所有 GLP-1 RA: 肾功能不全:eGFR<30 mL/(min · 1.73 m ²);停药 严重肝功能不全:停药	所有 GLP-1 RA;连用胰岛素、磺脲类时增加低血糖风险,可致急性胰腺炎、脱水、胆石症和胆囊炎,严重的胃肠疾病及胃瘫
利拉鲁肽	起始剂量:0.6 mg sc qd, 每周一次增加剂量 0.6 mg,调定剂量至 3 mg qd		
司马鲁肽	起始剂量:0.6 mg sc qd, 每周一次增加剂量 0.6 mg,调定剂量至 1.8 mg qd		
阿比鲁肽	30 ~ 50 mg sc qw		
艾塞那肽	2 mg sc qw		
SGLT-2i			
恩格列净	10 mg po qd 25 mg po qd	肾功能不全:eGFR<30 mL/(min · 1.73 m ²);停药	所有 SGLT-2i 均增加糖尿病酮症风险,可致肝脏损害、容量丢失、低血压、电解质失衡、生殖器反复霉菌感染、下肢截肢。重症及急诊外科手术时需注意其增加酮症的风险。
卡格列净	100 mg po qd 300 mg po qd	肾功能不全:eGFR<30 mL/(min · 1.73 m ²);停药	
达格列净	10 mg po qd	肾功能不全:eGFR<30 mL/(min · 1.73 m ²);停药 肝功能不全:起始剂量 5 mg	

注:po;口服;qd:每日一次;bid:每日两次;mcg:微克;qw:每周一次;sc:皮下注射;CrCl:肌酐清除率;CYP3A:细胞色素 P450 3A4 酶;eGFR:肾小球滤过率估算值;“—”:表示无法获得。

GLP-1 RA 在心衰患者应用前,尚需研究以进一步明确其安全性。其对心衰事件风险是中性作用,但利拉鲁肽、阿比鲁肽和口服的司马鲁肽有降低该风险的趋势。GLP-1 RA 单药并不增加低血糖风险,但与其他降糖药,尤其胰岛素以及胰岛素促泌剂联用可能增加

低血糖风险。皮下注射的 GLP-1 RA 最常见的不良反应是胃肠道不耐受及胆囊疾病风险增加,急性胰腺炎风险略增。口服司马鲁肽最常见的不良反应仍是胃肠道不耐受。

SGLT-2i 降低糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管

疾病患者的心衰入院风险。2016 年 ESC 心衰指南已推荐恩格列净用于糖尿病患者以延迟心衰出现。2019 年 ESC-HFA 将此推荐扩大到三个 SGLT-2i (恩格列净、卡格列净、达格列净)^[8]。2018 年 ADA/EASD 也推荐将 SGLT-2i 作为合并心衰或高心衰风险的糖尿病患者的首选降糖药^[8]。若二甲双胍未能使血糖达标,可加用 SGLT-2i。心衰患者接受两种/多种药物(不含 SGLT-2i)联合降糖时应该考虑换用 SGLT-2i。2019 年 ADA/EASD 更新也推荐 SGLT-2i 用于糖尿病合并心衰患者,尤其是射血分数下降($<45\%$)的心衰患者,以降低心血管不良事件、心血管死亡和心衰入院^[10]。

SGLT-2i 总体致低血糖的风险较低,它们可联用其他药物以使降糖达标,其最常见的不良反应为生殖器真菌感染,但尤需警惕少见的“正常血糖”性酮症酸中毒,特别是接受胰岛素治疗或使用达格列净的患者,而一些急症或手术可能增加酮症出现的风险,此时可暂停 SGLT-2i。因增加酮症再现概率,所以不推荐酮症缓解后再次启用 SGLT-2i。CANVAS 研究发现卡纳格列净有增加既往截肢和外周血管病患者骨折及下肢截肢的风险,而 CREDENCE 研究未发现卡纳格列净增加骨折和截肢风险。DAPA-HF 研究未发现达格列净增加高危射血分数下降性心衰患者的严重不良事件,包括糖尿病患者中的骨折、截肢或酮症酸中毒的风险。

三种 SGLT-2i 在肾小球滤过率估算值 $[eGFR < 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)]$ 时均应停药。因心衰患者易出现肾功能恶化,所以心衰患者接受 SGLT-2i 治疗时应该定期监测 eGFR。

除外已结束的 DAPA-HF 研究,其他如 EMPEROR-Reduced(恩格列净)、EMPEROR-Preserved(恩格列净)、DELIVER(达格列净)、SOLOIST-WHF 等以心衰患者为研究对象的诸多试验尚在进行中,这些研究将为 SGLT-2i 在射血分数降低性/射血分数保留性心衰以及合并糖尿病与否的心衰的治疗进一步提供证据。

4 新旧降糖药物联用的安全性

观察性研究发现二甲双胍较磺脲类和胰岛素能降低全因死亡和心衰再入院,获益人群包括射血分数降低性心衰患者及中度肝肾功能不全患者。基于二甲双胍低血糖风险低、不增加体重、费用低以及上述心血管益处,2018 年 ESC/EASD 指南推荐其应用于 eGFR 稳定 $>30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的心衰合并糖尿病患者^[8]。同时 2018 年及 2019 年 ADA/EASD 也推荐二甲双胍作为 SGLT-2i 的首选联合药物^[9-10]。但二

甲双胍禁用于 $eGFR < 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者,而 $eGFR < 45 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时就应该调整其用药剂量。

目前缺乏噻唑烷二酮类与新型降糖药物联用的数据。此类药物(吡格列酮和罗格列酮)可通过增加肾脏液体吸收,增加血管渗透性而致水肿和体重增加,进而增加心衰事件风险。因此,噻唑烷二酮类药物禁用于心衰或者出现高心衰风险患者。

目前也尚无磺脲类药物(格列齐特、格列美脲、格列吡嗪和格列本脲)和格列奈类(瑞格列奈和那格列奈)与新型降糖药物联用的数据。上述药物也缺乏前瞻性的评估心血管事件的数据。磺脲类药物所致低血糖的风险随肾功能下降而增高,因此不建议重度慢性肾脏病患者 $[eGFR < 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)]$ 接受该类药物治疗。

现有研究显示胰岛素对心衰事件多数呈中性作用,同时观察性研究也发现胰岛素增加射血分数下降性心衰与进展性心衰患者 1 年的死亡率。胰岛素与新型降糖药物联用时应注意调整剂量以降低低血糖风险。胰岛素有不依赖于其他组织中胰岛素抵抗的抗排钠利尿作用,虽然胰岛素治疗所致的体液潴留常较轻微,但其仍有导致体重增加、心衰恶化的风险。

尽管单用所有新型降糖药物或与二甲双胍联用时,低血糖发生率均较低,但其与胰岛素及胰岛素增敏剂联用时(磺脲类与格列奈类)增加低血糖风险。2018 年 ADA/EASD 指南也建议在已接受胰岛素或胰岛素增敏剂降糖治疗的患者中启动新降糖药物前,可以调整已用降糖药物剂量甚至停药以避免低血糖的出现^[9]。此外,心衰失代偿、肾功能恶化、感染和其他危急状况可能会增加低血糖的风险,因此,降糖方案复杂的患者应该接受包括心脏科医生、糖尿病科医生及心衰护理人员等在内的多学科综合评估和定期随访。

5 立场声明的意义

新型降糖药物,尤其 GLP-1 RA 和 SGLT-2i 的问世及其多效性的发现,为糖尿病合并心衰患者的治疗提供了一个全新的潜在选择,令人振奋鼓舞。但其对心血管系统益处的机制,基于最新心衰诊疗共识^[11]的不同病因、不同表型、不同类型的心衰患者能否获益,能否改善心衰患者远期预后,较传统心衰治疗基石性药物是否有更大优势,能否成为心衰治疗方案中的基石性药物均是深入研究的方向。临床实践中应依照相关指南证据,践行循证医学理念,将新型降糖药应用于指征明确、获益充分的患者。此时面世的 ESC-HFA 立场声明恰逢其时,就新型降糖药物的临床应用及安

全性,为广大临床医师提供了可借鉴参考的操作方案,将有利于其在心衰患者中的合理运用。

参 考 文 献

- [1] Seferovi PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(5):853-872.
 - [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67.
 - [3] 王华, 李莹莹, 柴珂, 等. 中国住院心力衰竭患者流行病学及治疗现状 [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(11):865-874.
 - [4] Seferovi PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(5):853-872.
 - [5] Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *JACC State-of-the-Art Review* [J]. *JACC*, 2020, 74(4):422-434.
 - [6] 张廷杰, 徐俊波, 黄刚. 源于证据, 指导实践: 美国 2014 成人高血压循证管理指南管窥 [J]. *中华高血压杂志*, 2014, 22(1):17-23.
 - [7] 张廷杰, 徐俊波. “循指南医学”是实施循证医学的最佳途径 [J]. *中华高血压杂志*, 2010, 18(4):301-303.
 - [8] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(2):255-323.
 - [9] Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(12):2461-2498.
 - [10] Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetologia*, 2020, 63(2):221-228.
 - [11] 徐俊波, 黄刚, 蔡琳, 等. 2019 ESC-HFA 射血分数保留性心力衰竭诊断共识的解读 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(9):1193-1195.
- 收稿日期: 2020-02-03
-
- (上接第 387 页)
- [28] Haynes R, Judge PK, Staplin N, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease [J]. *Circulation*, 2018, 138(15):1505-1514.
 - [29] Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, et al. Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. *JAMA*, 2019, 322(11):1085.
 - [30] Wachter R, Viriato D, Klebs S, et al. Early insights into the characteristics and evolution of clinical parameters in a cohort of patients prescribed sacubitril/valsartan in Germany [J]. *Postgrad Med*, 2018, 130(3):308-316.
 - [31] Canu A, Hebert M, Gachet A, et al. Results of a single center experience on 110 consecutive patients treated with Entresto (sacubitril/valsartan) [J]. *Arch Cardiovasc Dis Suppl*, 2017, 9(1):33.
 - [32] Haddad H, Bergeron S, Ignaszewski A, et al. The PARASAIL study-patient reported outcomes from the Canadian real world experience use of sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *J Card Fail*, 2018, 24(8):S55-S56.
 - [33] Chang HY, Feng AN, Fong MC, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients: real world experience on advanced chronic kidney disease, hypotension, and dose escalation [J]. *J Cardiol*, 2019, 74(4):372-380.
 - [34] Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(10):1169-1186.
 - [35] Chang HY, Chen KC, Fong MC, et al. Recovery of left ventricular dysfunction after sacubitril/valsartan: predictors and management [J]. *J Cardiol*, 2019, 3(75):P233-P241.
 - [36] Krittanawong C, Kitai T. Pharmacogenomics of angiotensin receptor/neprilysin inhibitor and its long-term side effects [J]. *Cardiovasc Ther*, 2017, 35(4). DOI: 10.1111/1755-5922.12272.
 - [37] Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalasomayajula S, et al. The effect of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on amyloid-beta concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(5):878-890.
 - [38] Shipp MA, Tarr GE, Chen CY, et al. CD10/neutral endopeptidase 24. 11 hydrolyzes bombesin-like peptides and regulates the growth of small cell carcinomas of the lung [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88(23):10662-10666.
 - [39] Kuniyasu H, Luo Y, Fujii K, et al. CD10 enhances metastasis of colorectal cancer by abrogating the anti-tumoural effect of methionine-enkephalin in the liver [J]. *Gut*, 2010, 59(3):348-356.
- 收稿时间: 2019-09-23