

中图分类号: R969.4; R972⁺.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)17-0127-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.17.030



沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭合并2型糖尿病 有效性及安全性 Meta 分析*

陈春燕^{1,2}, 陈金凤^{1,2}, 付海坤³, 杨东亮^{1,2}, 赵海霞^{1,2}, 朱青梅^{1,2,Δ}

(1. 新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆药物临床研究重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830000; 3. 新疆医科大学药学院, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要:目的 评价沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭(CHF)合并2型糖尿病(T2DM)的有效性及安全性。方法 采用计算机检索PubMed, Embase, Web of Science, The Cochrane Library及中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、维普(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)数据库中关于沙库巴曲缬沙坦治疗CHF合并T2DM的随机对照试验(RCT), 检索时限为1990年1月至2023年2月。采用Cochrane系统评价指导手册Version 5.1.0进行偏倚风险评估, 采用改良Jadad量表进行质量评价, 采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果 共纳入11项RCT, 涉及患者7 075例, 其中试验组3 569例, 对照组3 506例。Meta分析结果显示, 试验组患者的临床疗效[OR = 1.94, 95%CI(1.20, 3.12), P = 0.007], 左室射血分数[MD = 6.67, 95%CI(4.87, 8.47), P < 0.000 01], 氨基末端脑利钠肽前体[MD = -621.60, 95%CI(-813.81, -429.38), P < 0.000 01], 糖化血红蛋白[MD = -0.41, 95%CI(-0.73, -0.09), P = 0.01], 空腹血糖[MD = -1.03, 95%CI(-1.62, -0.45), P = 0.000 5]的改善程度均显著优于对照组, 不良反应发生率显著低于对照组[OR = 0.59, 95%CI(0.38, 0.93), P = 0.02]。结论 沙库巴曲缬沙坦治疗CHF合并T2DM的有效性和安全性均良好, 可改善患者的心功能指标, 降低糖化血红蛋白和空腹血糖水平。

关键词:沙库巴曲缬沙坦; 慢性心力衰竭; 2型糖尿病; 有效性; 安全性; Meta分析

Efficacy and Safety of Sacubitril and Valsartan in the Treatment of Patients with Chronic Heart Failure and Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta - Analysis

CHEN Chunyan^{1,2}, CHEN Jinfeng^{1,2}, FU Haikun³, YANG Dongliang^{1,2}, ZHAO Haixia^{1,2}, ZHU Qingmei^{1,2}

(1. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830054; 2. Key Laboratory of Clinical Research of Xinjiang Medicine, Urumqi, Xinjiang, China 830000; 3. School of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830000)

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of sacubitril and valsartan in the treatment of patients with chronic heart failure (CHF) complicated with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) of sacubitril and valsartan in the treatment of CHF complicated with T2DM in the PubMed, Embase, Web of Science, The Cochrane Library, CNKI, Wanfang, VIP, and SinoMed databases were searched from January 1990 to February 2023. The Cochrane Systematic Review guidelines (Version 5.1.0) were used for bias risk assessment, the modified Jadad scale was used for quality evaluation of the included literature, and RevMan 5.3 software was used to perform the Meta - analysis. **Results** A total of 11 RCTs were included, involving 7 075 patients, including 3 569 cases in the test group and 3 506 cases in the control group. The Meta - analysis results showed that the improvement of the clinical efficacy [OR = 1.94, 95% CI (1.20, 3.12), P = 0.007], left ventricular ejection fraction [MD = 6.67, 95% CI (4.87, 8.47), P < 0.000 01], N - terminal pro - brain natriuretic peptide [MD = -621.60, 95% CI (-813.81, -429.38), P < 0.000 01], glycosylated hemoglobin [MD = -0.41, 95% CI (-0.73, -0.09), P = 0.01], fasting blood glucose [MD = -1.03, 95%CI (-1.62, -0.45), P = 0.000 5] in the test group was significantly better than that in the control group. The incidence of adverse drug reactions in the test group was significantly lower than that in the control group [OR = 0.59, 95% CI (0.38, 0.93), P = 0.02]. **Conclusion** Sacubitril and valsartan have good efficacy in the treatment of CHF complicated with T2DM has good efficacy and safety, which can improve patients' cardiac function indexes and reduce the level of glycosylated hemoglobin and fasting blood glucose.

Key words: sacubitril and valsartan; chronic heart failure; type 2 diabetes mellitus; efficacy; safety; Meta - analysis

随着人口老龄化的加剧,慢性心力衰竭(CHF)和2型糖尿病(T2DM)的患病率逐年升高,发病率和死亡率均较高,且两者可相互影响加重疾病,增加了治疗难度,加重了不良结局^[1-3]。沙库巴曲缬沙坦是全球首个血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制(ARNI)药物,治疗心力衰竭和高血压的疗效确切,且安全性良好^[4]。沙库巴

*基金项目:新疆维吾尔自治区药学会科研基金[YXH202115]。

第一作者:陈春燕,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)cindychen218@163.com。

Δ通信作者:朱青梅,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)zhuqingmei111@126.com。

曲是脑啡肽酶抑制剂的前体药物,在肝脏经羧酸酯酶分解为脑啡肽酶抑制剂沙库比利拉(LBQ657),从而抑制脑啡肽酶对利钠肽(NPs)的降解,发挥舒张血管、增加肾小球滤过率、利钠和利尿的作用;缬沙坦通过抑制血管紧张素Ⅱ1型受体而对肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)产生抑制作用^[5]。国外已有研究报道,沙库巴曲缬沙坦能有效控制血糖,改善胰岛素抵抗,降低心力衰竭合并糖尿病患者的糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平^[6-7]。国内也有研究报道,沙库巴曲缬沙坦对血糖有一定控制作用^[8-9]。但KIM等^[10]关于沙库巴曲缬沙坦的真实世界研究结果显示相反结论。因此,沙库巴曲缬沙坦治疗CHF合并T2DM患者是否具有协同降糖作用,能否降低患者的HbA_{1c}水平仍存在争议。本研究中对沙库巴曲缬沙坦治疗CHF合并T2DM患者的有效性与安全性进行Meta分析,为临床应用提供参考和循证证据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

采用计算机检索PubMed, Embase, Web of Science, The Cochrane Library及中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、维普(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)数据库中有沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭合并糖尿病的随机对照试验(RCT),检索时限为1990年1月至2023年2月。检索方法为主题词与自由词相结合,中文检索词为“沙库巴曲缬沙坦”“诺欣妥”“血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂”“沙库巴曲/缬沙坦”“LCZ696”“AHU377”“心力衰竭”“心衰”“心功能不全”“糖尿病”“随机对照研究”,英文检索词为“ARNI”“angiotensin receptor neprilysin inhibitor”“angiotensin receptor neprilysin blocker”“entresto”“LCZ696”“LCZ-696”“AHU377”“sacubitril/valsartan”“neprilysin”“neprilysin inhibitor”“chronic heart failure (CHF)”“heart failure”“Heart Decompensation”“Cardiac Failure”“Diabetes Mellitus”“randomized controlled study”。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:1)研究类型为国内外公开发表的沙库巴曲缬沙坦治疗CHF合并T2DM患者的RCT,语种为中文或英文,一般资料完整,组间具有可比性,是否采用盲法不限。2)研究对象的左室射血分数(LVEF)不超过40%,有糖尿病史。3)干预措施为两组患者均予强心、利尿、扩张血管、维持电解质平衡、降血糖等常规治疗,试验组患者加用沙库巴曲缬沙坦,疗程不限。4)结局指标包括①临床疗效,②LVEF,③氨基末端脑型利钠肽前体(NT-proBNP),④HbA_{1c},⑤空腹血糖(FBG),⑥药品不良反应(ADR)。

排除标准:非RCT;病例报告;综述;基础研究;重复发表;Meta分析数据不完整,无法提取、合并或无法获取全文数据及原始数据;未报告试验结果或结局指标。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究人员根据纳入与排除标准独立筛选文献并提取资料,交叉审核,如遇分歧由2人协商解决或请教相关专家,由第3名研究人员参与讨论并确定最终是否纳入。纳入文献的相关数据包括作者、发表年份、研究国家、研究期限、病例数、年龄、干预措施、结局指标。

1.4 文献质量评价与偏倚风险评估

采用Cochrane系统评价指导手册Version 5.1.0^[11]提供的偏倚风险评估工具,从随机分配方法、分配隐藏、盲法(对研究者和受试者设盲、研究结果)、结果数据完整性、选择性报道结果、其他偏倚6个方面进行“高风险”“低风险”“不清楚”的判断。根据改良Jadad量表对文献质量进行评价,从随机序列产生、分配隐藏、盲法、撤出或退出4个方面进行评价,总分1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

1.5 统计学处理

采用RevMan 5.3统计学软件进行Meta分析,连续性变量以均数差(MD)表示,计算点估计值和95%置信区间(95%CI), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50%$,为研究间无明显异质性,则采用固定效应模型分析;反之,各研究间存在异质性,则采用随机效应模型分析,并进行敏感性分析或亚组分析。采用Stata 12统计学软件、倒漏斗图、Begg检验和Egger检验评估发表偏倚。若倒漏斗图对称,Begg检验 $P > 0.05$ 且Egger检验 $P > 0.05$,则不存在发表偏倚;反之则存在发表偏倚,并使用剪补法评价发表偏倚对结果的影响。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到相关文献610篇,最终纳入11项RCT^[12-22]。涉及患者7075例,其中试验组3569例,对照组3506例。文献筛选流程见图1。

2.2 纳入研究基本特征

纳入研究的基本特征见表1。

2.3 纳入研究质量评价与偏倚风险评估

纳入研究的11项RCT中,有2项^[12-13]采用中心随机法,有8项^[14-17,19-22]采用随机数字表法,有1项^[18]采用信封抽签法随机分组;有3项^[12-13,15]采用分配隐藏,其余研究均未提及是否采用分配隐藏;有3项^[12-13,15]说明对研究者实施盲法,其余研究均未说明是否实施盲法;所有研究数据均完整,均未发现是否有选择性报道结果,均未发现是否有其他偏倚。纳入的11项RCT中,高质量研究3项^[12-13,15],低质量研究8项^[14,16-22]。

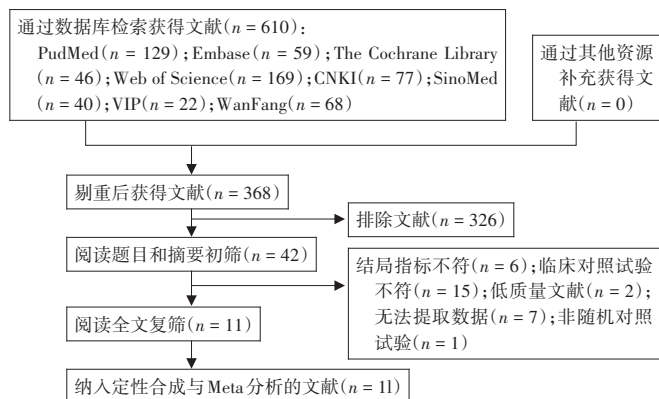


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flowchart of literature screening

详见表2。

2.4 Meta 分析结果

临床疗效:有4项^[14-16,19]研究报道,涉及489例患者,各研究间无明显异质性($I^2 = 0, P = 0.93$),故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组的临床疗效显著优于对照组 $[OR = 1.94, 95\%CI(1.20, 3.12), P = 0.007]$ 。详见图2。

LVEF:有7项^[15,17-22]研究报道,涉及579例患者,各研究间有明显异质性($I^2 = 81\%, P < 0.0001$),进行亚组分析,未发现单个因素为异质性来源,故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组LVEF的改善程度显著优于对照组 $[MD = 6.67, 95\%CI(4.87, 8.47), P < 0.0001]$ 。详见图3。

NT-proBNP:有5项^[15-17,19-20]研究报道,涉及424例患者,各研究间有明显异质性($I^2 = 87\%, P < 0.0001$),进行亚组分析,未发现单个因素为异质性来源,故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组NT-proBNP的改善程度显著优于对照组 $[MD =$

表2 纳入研究质量评价结果

Tab. 2 Results of the quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	随机序列产生(分)	分配隐藏(分)	盲法(分)	撤出与退出(分)	总分(分)	质量评价
SEFEROVIC 2017 ^[12]	2	2	2	1	7	高质量
WIJKMAN 2022 ^[13]	2	2	2	1	7	高质量
付强 2020 ^[14]	2	0	0	0	2	低质量
刘延俊 2020 ^[15]	2	1	1	1	5	高质量
庄世虹 2021 ^[16]	2	0	0	0	2	低质量
李智宁 2022 ^[17]	2	0	0	0	2	低质量
王泽 2021 ^[18]	2	0	0	0	2	低质量
秦园生 2022 ^[19]	2	0	0	0	2	低质量
符峰梁 2021 ^[20]	2	0	0	0	2	低质量
赖呈哲 2022 ^[21]	2	0	0	0	2	低质量
鲁庆阳 2020 ^[22]	2	0	0	0	2	低质量

- 621.60, 95%CI(-813.81, -429.38), $P < 0.0001$ 。详见图4。

HbA_{1c}:有8项^[12-13,15-17,19-20,22]研究报道,涉及6695例患者,各研究间有明显异质性($I^2 = 95\%, P < 0.0001$),按研究期限进行亚组分析。结果显示,研究期限短于1年 $[MD = -0.53, 95\%CI(-1.03, -0.02), P = 0.04]$ 和研究期限不短于1年 $[MD = -0.16, 95\%CI(-0.32, -0.01), P = 0.04]$ 的试验组的HbA_{1c}的改善程度均显著优于对照组。详见图5。

FBG:有6项^[15-17,19-20,22]研究报道,涉及522例患者,各研究间有明显异质性($I^2 = 83\%, P < 0.0001$),进行亚组分析,未发现单个因素为异质性来源,故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组FBG的改善程度显著优于对照组 $[MD = -1.03, 95\%CI(-1.62, -0.45), P = 0.0005]$ 。详见图6。

表1 纳入研究基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of the involved studies

第一作者及发表年份	研究国家	研究期限(月)	性别(男/女,例)		年龄($\bar{X} \pm s$,岁)		干预措施		结局指标
			试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
SEFEROVIC 2017 ^[12]	43个国家	36	1512/392	1458/416	64.4 ± 10.7	63.8 ± 10.4	常规治疗 + 沙库巴曲缬沙坦片 200 mg, 每日2次	常规治疗	④
WIJKMAN 2022 ^[13]	47个国家	36	618/593	596/588	72.1 ± 8.3	72.0 ± 8.3	常规治疗 + 沙库巴曲缬沙坦片 100 mg, 每日2次	常规治疗	④
付强 2020 ^[14]	中国	1	120	120	61.35 ± 3.46	61.34 ± 3.87	常规治疗 + 沙库巴曲缬沙坦片 200 mg, 每日2次	常规治疗	①⑥
刘延俊 2020 ^[15]	中国	3	27/13	32/8	65.98 ± 11.15	66.08 ± 13.06	常规治疗 + 沙库巴曲缬沙坦片 200 mg, 每日2次	常规治疗	①②③④⑤⑥
庄世虹 2021 ^[16]	中国	12	24/17	25/17	70.39 ± 8.59	69.21 ± 7.75	常规治疗 + 沙库巴曲缬沙坦片 25~100 mg, 每日2次	常规治疗	①③④⑤
李智宁 2022 ^[17]	中国	6	16/14	17/13	58.91 ± 2.37	58.87 ± 2.32	常规治疗 + 沙库巴曲缬沙坦片 50~200 mg, 每日2次	常规治疗	②③④⑤⑥
王泽 2021 ^[18]	中国	6	16/14	17/13	67 ± 5	68 ± 5	常规治疗 + 沙库巴曲缬沙坦片 200 mg, 每日2次	常规治疗	②
秦园生 2022 ^[19]	中国	6	25/21	22/18	70.4 ± 7.0	70.2 ± 6.5	常规治疗 + 沙库巴曲缬沙坦片 50~200 mg, 每日2次	常规治疗	①②③④⑤⑥
符峰梁 2021 ^[20]	中国	12	31/27	28/29	55.91 ± 11.83	54.68 ± 12.05	常规治疗 + 沙库巴曲缬沙坦片 200 mg, 每日2次	常规治疗	②③④⑤⑥
赖呈哲 2022 ^[21]	中国	6	14/26	15/25	72.75 ± 8.46	72.84 ± 8.52	常规治疗 + 沙库巴曲缬沙坦片 200 mg, 每日2次	常规治疗	②⑥
鲁庆阳 2020 ^[22]	中国	3	0/49	0/49	65.12 ± 4.18	64.78 ± 4.68	常规治疗 + 沙库巴曲缬沙坦片 200 mg, 每日2次	常规治疗	②④⑤

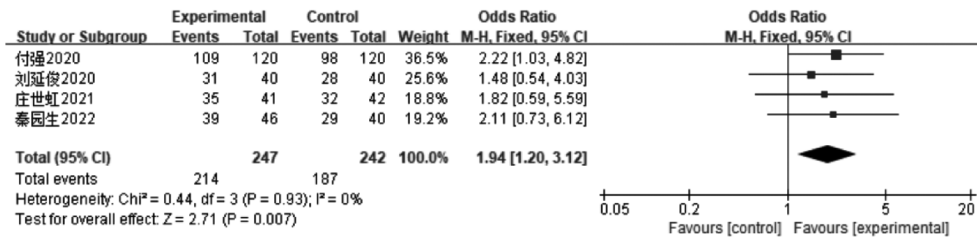


图2 两组患者临床疗效 Meta 分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta - analysis: the clinical efficacy between the two groups

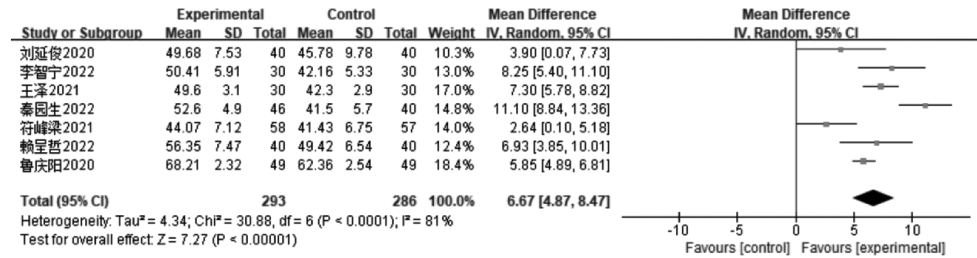


图3 两组患者LVEF Meta分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta - analysis: the LVEF between the two groups

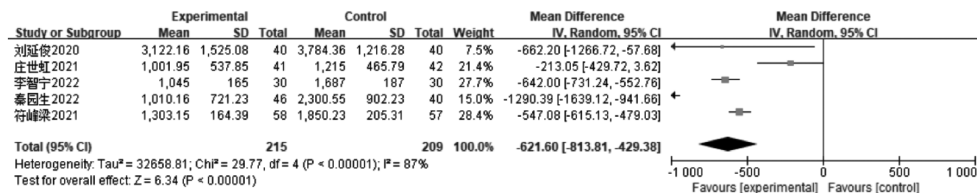


图4 两组患者NT - proBNP Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta - analysis: the NT - proBNP between the two groups

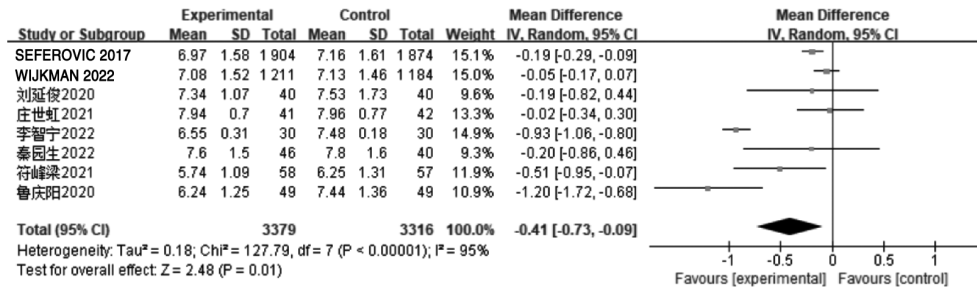


图5 两组患者HbA_{1c} Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta - analysis: the HbA_{1c} between the two groups

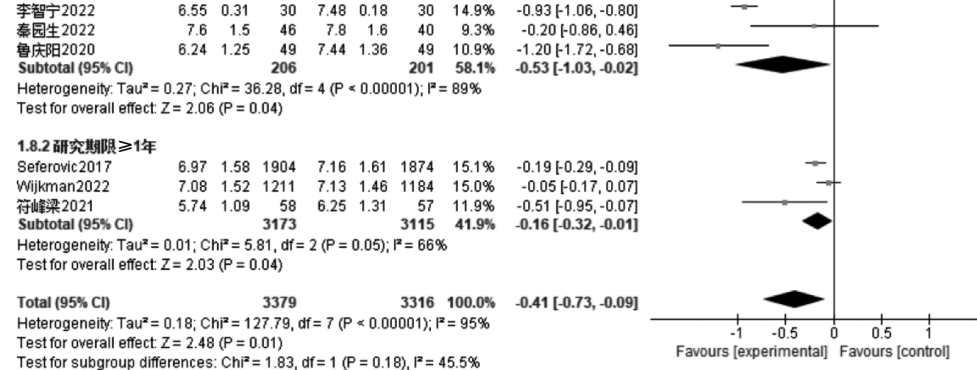


图5 两组患者HbA_{1c} Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta - analysis: the HbA_{1c} between the two groups

ADR: 有6项^[14-15, 17, 19-21]研究报道, 涉及661例患者, 各研究间无明显异质性(I² = 0, P = 0.67), 故采用固

定效应模型进行Meta分析。结果显示, 试验组ADR发生率显著低于对照组[OR = 0.59, 95%CI(0.38, 0.93),

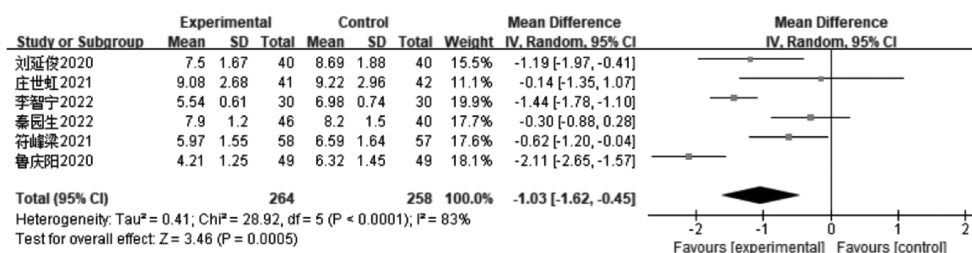


图6 两组患者FBG Meta分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta - analysis: the FBG between the two groups

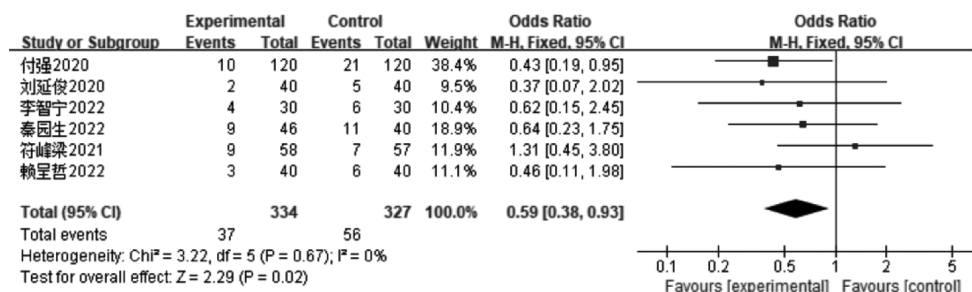
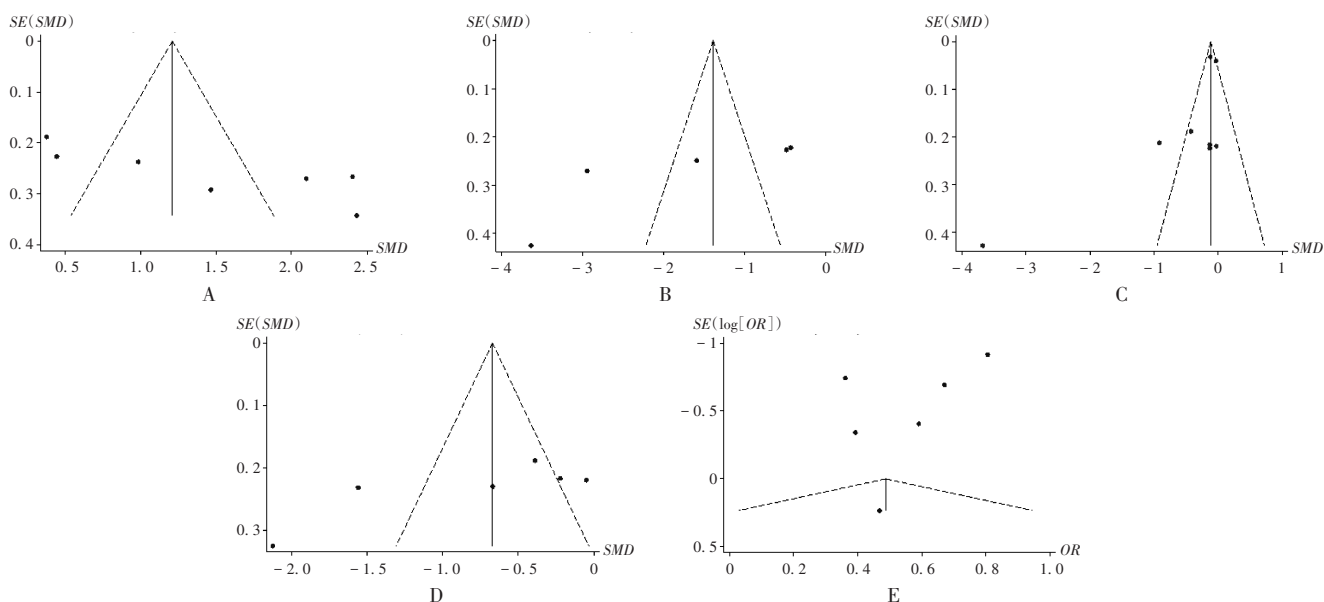


图7 两组患者药品不良反应Meta分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta - analysis: the ADRs between the two groups



A. LVEF B. NT - proBNP C. HbA_{1c} D. FBG E. ADR

图8 发表偏倚倒漏斗图

A. LVEF B. NT - proBNP C. HbA_{1c} D. FBG E. ADR

Fig. 8 Inverted funnel plot of the publication bias

$P = 0.02$ 。详见图7。

2.5 敏感性分析

由于LVEF, NT - proBNP, HbA_{1c}, FBG的Meta分析存在明显异质性,故进行敏感性分析,对每项指标逐条剔除纳入文献,发现异质性无明显变化,表明单项研究不是导致异质性的主要原因。

2.6 发表偏倚风险评估

通过绘制倒漏斗图考察指标中纳入研究不少于5项的发表偏倚。LVEF的发表偏倚倒漏斗图不对称(图8A),

Begg检验 $P = 0.072 > 0.05$ 且Egger检验 $P = 0.017 < 0.05$ (表4),表明纳入研究存在发表偏倚,需继续通过剪补漏斗图进行处理。由图9可知,未来需继续纳入正方形的3项研究,就可保证倒漏斗图对称,消除发表偏倚。NT - proBNP, HbA_{1c}, FBG, ADR的发表偏倚倒漏斗图均对称(图8B至图8E),Begg检验和Egger检验的 P 值均大于0.05(表3),表明纳入研究不存在发表偏倚。

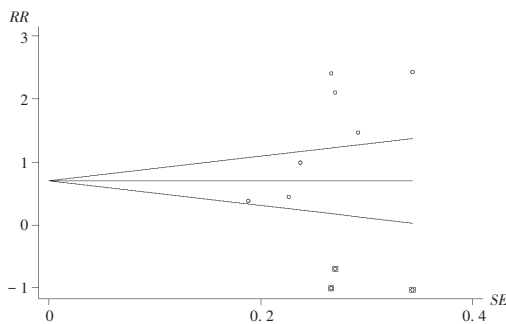
3 讨论

本研究中通过对沙库巴曲缬沙坦治疗CHF合并

表3 Begg检验和Egger检验结果

Tab. 3 Results of the Begg's test and Egger's test

指标	Begg检验		Egger检验	
	Z值	P值	t值	P值
LVEF	1.80	0.072	3.51	0.017
NT-proBNP	1.71	0.086	-2.38	0.097
HbA _{1c}	0.62	0.536	-1.88	0.109
FBG	1.50	0.133	-2.22	0.091
ADR	0.38	0.707	-0.26	0.811



注: ■指未来需继续纳入的研究。

图9 LVEF发表偏倚的剪补漏斗图

Note: ■ refers to studies that needs to be further included in the future.

Fig. 9 Shear fill funnel plots of the publication bias of the LVEF

T2DM 相关文献进行 Meta 分析发现,与对照组比较,试验组患者的临床疗效和 LVEF 均显著升高,NT-proBNP, HbA_{1c}, FBG 均显著降低,表明沙库巴曲缬沙坦有助于改善 CHF 合并 T2DM 患者的心功能指标和血糖水平,且安全性良好。据报道,心力衰竭合并糖尿病患者的死亡率与 HbA_{1c} 间呈 U 型关系, HbA_{1c} 约为 7.1% 患者的死亡风险最低^[23]。强化血糖控制对控制不良 T2DM 患者的主要心血管事件或死亡率无明显影响^[24]。但也有研究表明,心力衰竭合并糖尿病患者的死亡风险与 T2DM 患者的血糖控制程度独立相关^[25]。提示血糖指标正常化可能无法将心血管疾病的风险恢复到非糖尿病基线水平。

沙库巴曲缬沙坦可通过双重抑制作用治疗 CHF,且对无论是否合并糖尿病的 CHF 患者还能减缓肾功能及肾脏终点的下降,具有肾脏保护作用^[26]。沙库巴曲缬沙坦可同时抑制脑啡肽酶和阻断 RAAS。其中,脑啡肽酶广泛分布于多种组织并负责降解多种血管活性肽,包括生物活性 NPs、缓激肽、血管紧张素 1-7(Ang1-7)、高血糖素、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)等^[27]。在无心血管疾病的受试者中,较低的血浆 NPs 浓度与胰岛素抵抗和糖尿病的发生有关,而较高的 NPs 浓度具有保护作用^[28]。因此,抑制脑啡肽酶可减少 NPs 的降解,提高循环内 NPs 水平,并保留代谢组织中 NPs 信号的有益作用^[29]。通过抑制脑啡肽酶,增加 GLP-1,可能是沙库巴曲缬沙坦改善血糖的机制之一,在高脂喂养的脑啡肽

酶缺陷模型小鼠中,血糖的改善与活性 GLP-1 水平的升高有关^[30]。伴糖尿病的心力衰竭患者服用沙库巴曲缬沙坦 3 个月后,血浆 GLP-1 水平显著升高,表明通过抑制脑啡肽酶,可升高 GLP-1^[31]。另外,缬沙坦可抑制 RAAS,拮抗血管紧张素 II 1 型受体,抑制肾素及醛固酮的释放,不仅可扩张血管,降低血压,促进钠排泄,抑制心力衰竭发展,还可降低循环内压,以减轻对血管内皮的损伤,减少血管紧张素 II 导致的胰岛素抵抗,增强胰岛素敏感性,从而控制血糖。也有研究表明,有糖耐量受损和心血管疾病或危险因素的患者服用 5 年缬沙坦,同时改变生活方式,糖尿病的发生率相对降低了 14%^[32]。

符峰梁等^[20]对 CHF 合并糖尿病患者发生主要心血管不良事件(MACE)的多因素回归分析结果显示,应用沙库巴曲缬沙坦是保护性因素。KHADKE 等^[33]的研究表明,沙库巴曲缬沙坦可使合并糖尿病患者的中心性死亡风险降低 20%,因心力衰竭再入院的风险降低 21%,提示长期应用沙库巴曲缬沙坦可显著改善 CHF 合并糖尿病患者的预后,降低死亡率和再入院率。本研究中仅 6 项研究^[14-15,17,19-21]报道了 ADR,两组患者的 ADR 主要为低血压、低血糖、头痛、头晕、消化道不适、肾功能异常、肝功能异常、血管性水肿等,予对症治疗后缓解,未发生药物过敏等严重 ADR,且试验组患者 ADR 的发生率显著低于对照组($P < 0.05$),表明沙库巴曲缬沙坦的安全性良好。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦治疗 CHF 合并 T2DM 的有效性和安全性均良好,可改善患者的心功能和血糖。但现有研究质量参差不齐,且数量较少,本研究中纳入研究的方法学质量普遍不高,结局数据不完整,多数研究均未提及远期随访,部分研究纳入样本量小,增加了偏倚风险和误差。因此,仍需开展大样本、高质量、多中心和长期随访的 RCT,以及大规模的前瞻性临床试验,以进一步验证。

参考文献

- [1] OHKUMA T, KOMORITA Y, PETERS SAE, et al. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and metaanalysis of 47 cohorts including 12 million individuals[J]. Diabetologia, 2019, 62(9): 1550 - 1560.
- [2] PARK JJ. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of heart failure in diabetes [J]. Diabetes Metab, 2021, 45(2): 146 - 157.
- [3] DAS SR, EVERETT BM, BIRTCHER KK, et al. 2020 expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(9): 1117 - 1145.
- [4] 刘岳,汪芳.沙库巴曲缬沙坦的药代动力学和药效学特

- 点[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(2): 198 - 200.
- [5] 中国医师协会全科医师分会. 沙库巴曲缬沙坦钠在基层心血管疾病临床应用的专家共识[J]. 中国全科医学, 2021, 24(23): 2885 - 2890.
- [6] JORDAN J, STINKENS R, JAX T, et al. Improved insulin sensitivity with angiotensin receptor neprilysin inhibition in individuals with obesity and hypertension [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101(2): 254 - 263.
- [7] CLORO C, ZAFFINA I, SACCHETTA L, et al. Effects of sacubitril / valsartan on both metabolic parameters and insulin resistance in prediabetic non - obese patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 10(13): 940654.
- [8] 王险峰, 徐涛. 沙库巴曲缬沙坦钠治疗心力衰竭伴2型糖尿病的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(14): 50 - 51.
- [9] 王崢, 韩淑芳, 姚天明. 沙库巴曲缬沙坦治疗高龄慢性心力衰竭合并糖尿病患者临床疗效及安全性分析[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(5): 539 - 542.
- [10] KIM H, PARK G, HAHN J, et al. Real - world experience of angiotensin receptor neprilysin inhibitor on the glucose - lowering effect [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 9703.
- [11] HIGGINS J, ALTMAN DG, GTZSCHE PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343(7829): d5928.
- [12] SEFEROVIC JP, CLAGGETT B, SEIDELMANN SB, et al. Effect of sacubitril / valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post - hoc analysis from the PARADIGM - HF trial [J]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2017, 5(5): 333 - 340.
- [13] WIJKMAN MO, CLAGGETT B, VADUGANATHAN M, et al. Effects of sacubitril / valsartan on glycemia in patients with diabetes and heart failure: the PARAGON - HF and PARADIGM - HF trials [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 110 - 121.
- [14] 付强. 分析沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔治疗慢性心力衰竭伴2型糖尿病的临床效果[J]. 糖尿病天地, 2020, 17(10): 97 - 98.
- [15] 刘延俊. 沙库巴曲缬沙坦钠对慢性心力衰竭合并2型糖尿病患者心功能的影响[D]. 唐山: 华北理工大学, 2020.
- [16] 庄世虹, 成蓓, 贾海波, 等. 达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭合并2型糖尿病的疗效和结局[J]. 微循环学杂志, 2021, 31(1): 42 - 47.
- [17] 李智宁, 潘志琼. 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭合并糖尿病患者的临床研究[J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(10): 69 - 72.
- [18] 王泽, 杜莉. 沙库巴曲缬沙坦钠片对糖尿病心脏病心力衰竭病人心肌重构的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(15): 2605 - 2607.
- [19] 秦园生, 焦晓东, 唐秀娥. 沙库巴曲缬沙坦联合达格列净治疗慢性心力衰竭合并2型糖尿病的临床疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(10): 1025 - 1030.
- [20] 符峰梁, 李亮, 林捷. 沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭合并糖尿病患者心功能, 血糖控制及预后的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(9): 1065 - 1068.
- [21] 赖呈哲. 沙库巴曲缬沙坦治疗老年慢性心力衰竭合并糖尿病的临床效果观察[J]. 心血管病防治知识: 学术版, 2022, 12(18): 4 - 7.
- [22] 鲁庆阳. 女性糖尿病合并慢性心衰患者采取沙库巴曲缬沙坦辅治优化心功能的机制研究[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2020, 7(17): 170 - 171.
- [23] AGUILAR D, BOZKURT B, RAMASUBBU K, et al. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(5): 422 - 428.
- [24] DUCKWORTH W, ABRAIRA C, MORITZ T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(2): 129 - 139.
- [25] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, GERSTEIN HC, MILLER ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2545 - 2559.
- [26] PEIKERT A, VADUGANATHAN M, CAUSLAND MCF, et al. Effects of sacubitril / valsartan versus valsartan on renal function in patients with and without diabetes and heart failure with preserved ejection fraction: insights from PARAGON - HF [J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(5): 794 - 803.
- [27] CAMPBELL DJ. Long - term neprilysin inhibition - implications for ARNIs [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(3): 171 - 186.
- [28] COUÉ M, MORO C. Natriuretic peptide control of energy balance and glucose homeostasis [J]. *Biochimie*, 2016, 124: 84 - 91.
- [29] BIRKENFELD AL, ADAMS F, SCHROEDER C, et al. Metabolic actions could confound advantageous effects of combined angiotensin II receptor and neprilysin inhibition [J]. *Hypertension*, 2011, 57(2): e4 - e5.
- [30] WILLARD JR, BARROW BM, ZRAIKA S. Improved glycaemia in high - fat - fed neprilysin - deficient mice is associated with reduced DPP - 4 activity and increased active GLP - 1 levels [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(4): 701 - 708.
- [31] VODOVAR N, NOUGUÉ H, LAUNAY JM, et al. Sacubitril / valsartan in PARADIGM - HF [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(7): 495 - 496.
- [32] MCMURRAY JJ, HOLMAN RR, HAFFNER SM, et al. NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(16): 1477 - 1490.
- [33] KHADKE S, JAWAID H, YASMIN F, et al. Is there a paradigm shift in preventing diabetic heart failure? A review of SGLT2 inhibitors [J]. *Minerva Endocrinol*, 2022, 47(3): 344 - 357.

(收稿日期: 2023 - 08 - 29; 修回日期: 2024 - 03 - 09)