doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.16.020

沙库巴曲缬沙坦钠对老年慢性心力衰竭合并 2 型糖尿病患者肾功能、神经内分泌激素和 TGF- β 1/Smad3 信号通路的影响*

崔东 孙立立 张旭 张大红 刘君[△]

(河北医科大学第一医院心内科 河北石家庄 050003)

摘要 目的:探讨沙库巴曲缬沙坦钠对老年慢性心力衰竭(CHF)合并 2 型糖尿病(T2DM)患者肾功能、神经内分泌激素和转化生长因子- β 1(TGF- β 1)/Smad3 信号通路的影响。**方法:**选择我院 2020 年 5 月~2021 年 5 月期间收治的 92 例老年 CHF 合并 T2DM 患者,按照双色球法将患者分为对照组(n=46,接受常规治疗)和研究组(n=46,对照组基础上接受沙库巴曲缬沙坦钠治疗)。对比两组心功能、肾功能、神经内分泌激素、TGF- β 1/Smad3 信号通路相关指标和不良反应发生情况。**结果:**治疗 12 个月后,研究组心输出量(CO)、左心室射血分数(LVEF)高于对照组,左心室舒张末期内径(LVEDD)低于对照组($P<0.05$)。治疗 12 个月后,研究组血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、血尿酸(UA)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、胱抑素 C(Cys-C)低于对照组($P<0.05$)。治疗 12 个月后,研究组去甲肾上腺素(NE)、醛固酮(ALD)和血管紧张素 II(AngII)低于对照组($P<0.05$)。治疗 12 个月后,研究组 Smad7 mRNA 高于对照组,Smad2 mRNA、TGF- β 1 mRNA、Smad3 mRNA 低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**沙库巴曲缬沙坦钠用于治疗老年 CHF 合并 T2DM 患者,可有效改善患者的心功能、肾功能、神经内分泌激素和 TGF- β 1/Smad3 信号通路相关指标,安全性较好。

关键词:沙库巴曲缬沙坦钠;老年;慢性心力衰竭;2 型糖尿病;肾功能;神经内分泌激素;TGF- β 1/Smad3 信号通路

中图分类号:R541.61;R587.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)16-3102-05

Effects of Sacubitril Valsartan Sodium on Renal Function, Neuroendocrine Hormone and TGF- β 1/Smad3 Signaling Pathway in Elderly Patients with Chronic Heart Failure Complicated with Type 2 Diabetes Mellitus*

CUI Dong, SUN Li-li, ZHANG Xu, ZHANG Da-hong, LIU Jun[△]

(Department of Internal Medicine-Cardiovascular, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, 050003, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of Sacubitril Valsartan sodium on renal function, neuroendocrine hormone and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) /Smad3 signaling pathway in elderly patients with chronic heart failure (CHF) complicated with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** 92 elderly patients with CHF complicated with T2DM who were admitted to our hospital from May 2020 to May 2021 were selected, and they were divided into control group (n=46, receiving conventional treatment) and study group (n=46, receiving Sacubitril Valsartan sodium treatment on the basis of control group) according to dichromatic sphere method. Cardiac function, renal function, neuroendocrine hormone, TGF- β 1/Smad3 signaling pathway related indicators and the occurrence of adverse reactions were compared in the two groups. **Results:** 12 months after treatment, the cardiac output (CO) and left ventricular ejection fraction (LVEF) in the study group were higher than those in the control group, and the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) was lower than that in the control group ($P<0.05$). 12 months after treatment, serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), blood uric acid (UA), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C (Cys-C) in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). 12 months after treatment, norepinephrine (NE), aldosterone (ALD) and angiotensin II (AngII) in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). 12 months after treatment, Smad7 mRNA in the study group was higher than that in the control group, while Smad2 mRNA, TGF- β 1 mRNA and Smad3 mRNA were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions in the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Sacubitril Valsartan sodium is used to treat elderly patients with CHF complicated with T2DM, which can effectively improve the cardiac function, renal function, neuroendocrine hormone and TGF- β 1/Smad3 signaling pathway related indicators, with a good safety.

Key words: Sacubitril Valsartan sodium; Elderly; Chronic heart failure; Type 2 diabetes mellitus; Renal function; Neuroendocrine hormone; TGF- β 1/Smad3 signaling pathway

Chinese Library Classification(CLC): R541.61; R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)16-3102-05

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20211711)

作者简介:崔东(1986-),男,硕士,主治医师,研究方向:心血管疾病,E-mail: cidizen26@126.com

[△] 通讯作者:刘君(1972-),女,博士,主任医师,研究方向:心血管疾病,E-mail: 18633889980@163.com

(收稿日期:2023-03-13 接受日期:2023-03-31)

前言

慢性心力衰竭(CHF)是因心脏射血功能障碍所致的一种病理状态,2型糖尿病(T2DM)作为促进CHF发展的一项独立危险因素,长期血糖升高可通过多种机制促进心脏结构的改变,使得合并T2DM的CHF患者的预后较无合并T2DM的患者更差^[1]。既往临床针对CHF合并T2DM患者通过给予扩血管、降血糖、强心、利尿等治疗措施来控制疾病进展,但疗效一般^[2],尤其针对老年CHF合并T2DM患者,其体质偏差,身体机能下降,对治疗药物的选择较为严格^[3]。沙库巴曲缬沙坦钠是首个被批准的血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂,既往也常用于老年CHF合并T2DM的治疗中^[4]。相关研究显示^[5],随着疾病进展,CHF合并T2DM可导致各器官功能障碍,如心功能、肾功能障碍等。有研究发现^[6],神经内分泌激素的异常分泌会促进CHF合并T2DM的疾病进展。基础研究显示^[7],转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)/Smad3信号通路的激活参与了心肌纤维化过程,造成心肌细胞异常凋亡、坏死数量增加,导致心功能障碍引发CHF。本研究通过探讨沙库巴曲缬沙坦钠对老年CHF合并T2DM患者肾功能、神经内分泌激素和TGF- $\beta 1$ /Smad3信号通路的影响,旨在为临床治疗提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院2020年5月~2021年5月期间收治的92例老年CHF合并T2DM患者,纳入标准:(1)符合CHF相关诊断标准^[8],左心室射血分数(LVEF) $\leq 40\%$,美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级II~IV级者,均经心电图、胸超声心动图、实验室检查等确诊;(2)符合T2DM相关诊断标准^[9];(3)CHF合并T2DM均符合上述诊断标准者;(4)年龄 ≥ 60 岁,男女不限;(5)所有患者签署知情同意书。排除标准:(1)存在肥厚型心肌病、心肌炎、恶性心律失常、瓣膜型心肌病者;(2)对本次研究用药存在过敏、禁忌症者;(3)存在恶性肿瘤者;(4)I型糖尿病;(5)精神异常者;(6)合并急慢性感染者;(7)存在严重肺、肝、肾等脏器功能障碍者。按照双色球法将患者分为对照组($n=46$,接受常规治疗)和研究组($n=46$,对照组基础上接受沙库巴曲缬沙坦钠治疗)。对照组年龄61~79岁,平均 (68.58 ± 4.27) 岁;女性21例,男性25例;CHF病程1~7年,平均 (3.59 ± 0.84) 年;NYHA心功能分级:II级14例,III级22例,IV级10例;T2DM病程1~8年,平均 (4.29 ± 0.88) 年。研究组年龄60~80岁,平均 (69.81 ± 5.31) 岁;女性20例,男性26例;CHF病程1~9年,平均 (3.66 ± 0.76) 年;NYHA心功能分级:II级13例,III级24例,IV级9例;T2DM病程2~9年,平均 (4.34 ± 0.76) 年。两组一般资料对比无差异($P>0.05$),具有可比性。本次研究获得我院伦理学委员会批准进行。

1.2 方法

对照组患者给予常规治疗方案,包括饮食控制、适当休息、抗凝血药、 β 受体阻断剂、强心药、降压药、利尿剂、降血糖药物等。研究组在对照组的基础上加用沙库巴曲缬沙坦钠片(注册证号:国药准字HJ20170363,规格:以沙库巴曲缬沙坦计100mg(沙库巴曲49mg/缬沙坦51mg),生产厂商:Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Private Ltd.),起始剂量为

50mg,2次/d,口服,根据患者耐受情况,每2~4周倍增1次,直到达到目标维持量200mg。两组均治疗12个月。

1.3 观察指标

(1)心功能评估:采用汕头市超声仪器研究所有限公司生产的CTS-415全数字超声显像诊断仪测量两组患者治疗前、治疗12个月后的左心室舒张末期腔内径(LVEDD)、心输出量(CO)。(2)实验室指标检测:采集两组患者治疗前、治疗12个月后清晨空腹肘静脉血6mL,平均分为两管,其中1管经2900r/min离心13min,离心半径8cm,分离出上清液。肾功能指标检测:采用迪瑞医疗科技股份有限公司生产的CS-1200全自动生化分析仪测定肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、胱抑素C(Cys-C)水平。神经内分泌激素指标检测:采用酶联免疫吸附法检测血清去甲肾上腺素(NE)、醛固酮(ALD)和血管紧张素II(AngII)水平,NE试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。ALD试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司。AngII试剂盒购自合肥莱尔生物科技有限公司。另1管血液标本采用Ficoll密度梯度离心法提取外周血单个核细胞(PBMCs),采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)测定PBMCs中的TGF- $\beta 1$ /Smad3信号通路相关指标:TGF- $\beta 1$ 、Smad2、Smad3、Smad7信使RNA(mRNA)表达。Trizol试剂盒(购自美国赛默飞世尔公司)提取PBMCs总核糖核酸(RNA),参照逆转录试剂盒说明书合成互补脱氧核糖核酸(cDNA)第1链,引物序列由上海生工生物工程技术有限公司合成。于实时荧光定量PCR仪[泰普生物科学(中国)有限公司,型号:TIB-8600]进行扩增反应,根据各样本测得的Ct值,设GAPDH为内参基因,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示各样本相对表达量。引物序列如下:Smad2:下游:5'-GCAAACCTAAGCAGAACCCTCTC-3',上游:5'-TACCACTCTCTCCCCTGTCAAT-3'。TGF- $\beta 1$:下游:5'-ACACTCCAGCTGGGGTCCAGTTTCCAGGA-3',上游:5'-ACACTCCAGCTGGGCTCTAGAGGAAGCGC-3'。Smad7:下游:5'-CCTCCCAGTATGCCACCAC-3',上游:5'-TTCCTCCGCTGAAACAGGG-3'。Smad3:下游:5'-CACTGCTGCATTCCTGTGAC-3',上游:5'-CCATCTCCTACTACGAGCTGAA-3'。(3)安全性评价:观察两组治疗期间的不良反应发生情况(包括血管性水肿、低血压、高钾血症、胃肠道不适)。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS25.0统计软件。肾功能指标、神经内分泌激素和TGF- $\beta 1$ /Smad3信号通路相关指标等计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用t检验;性别、心功能分级、不良反应发生率等计数资料以n(%)表示,比较用 χ^2 检验。检验标准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心功能指标对比

治疗前,两组LVEF、CO、LVEDD组间对比无统计学差异($P>0.05$)。治疗12个月后,两组LVEF、CO升高,LVEDD下降($P<0.05$)。治疗12个月后,研究组LVEF、CO高于对照组,LVEDD低于对照组($P<0.05$),见表1。

表 1 心功能指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of cardiac function indicators($\bar{x} \pm s$)

Groups	LVEF(%)		CO(L/min)		LVEDD(mm)	
	Before treatment	12 months after treatment	Before treatment	12 months after treatment	Before treatment	12 months after treatment
Control group(n=46)	38.09± 4.84	42.32± 3.75*	3.35± 0.59	5.08± 0.48*	57.56± 6.39	50.91± 5.32*
Study group(n=46)	39.34± 5.02	46.67± 4.53*	3.27± 0.47	5.83± 0.51*	56.91± 5.35	44.75± 4.35*
t	-1.216	-5.017	0.719	-7.263	0.529	6.080
P	0.227	0.000	0.474	0.000	0.598	0.000

Note: Comparison of different time points in the group, *P<0.05.

2.2 肾功能指标对比

治疗前, 两组 Scr、BUN、UA、NGAL、Cys-C 组间对比无统计学差异 (P>0.05)。治疗 12 个月后, 两组 Scr、BUN、UA、

NGAL、Cys-C 下降 (P<0.05)。治疗 12 个月后, 研究组 Scr、BUN、UA、NGAL、Cys-C 低于对照组 (P<0.05), 见表 2。

表 2 肾功能指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of renal function indicators($\bar{x} \pm s$)

Groups	Scr(μmol/L)		BUN(mmol/L)		UA(umol/L)		NGAL(μg/L)		Cys-C(mg/mL)	
	Before treatment	12 months after treatment								
Control group(n=46)	105.77± 13.36	65.88± 8.57*	11.23± 1.17	8.97± 1.96*	365.94± 40.53	310.17± 31.32*	88.06± 5.26	57.98± 8.36*	2.21± 0.27	1.87± 0.19*
Study group(n=46)	104.71± 11.29	54.85± 9.48*	11.17± 1.24	6.26± 1.02*	366.54± 38.47	278.41± 27.98*	88.21± 6.23	40.31± 6.57*	2.24± 0.26	1.53± 0.28*
t	0.411	5.854	0.239	8.319	-0.073	5.129	-0.125	11.271	-0.543	6.815
P	0.682	0.000	0.812	0.000	0.942	0.000	0.901	0.000	0.589	0.000

Note: Comparison of different time points in the group, *P<0.05.

2.3 神经内分泌激素对比

治疗前, 两组 NE、ALD、AngII 组间对比无统计学差异 (P>0.05)。治疗 12 个月后, 两组 NE、ALD、AngII 下降 (P<0.05)。

治疗 12 个月后, 研究组 NE、ALD、AngII 低于对照组 (P<0.05), 见表 3。

表 3 神经内分泌激素对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of neuroendocrine hormone($\bar{x} \pm s$)

Groups	NE(pmol/L)		ALD(ng/L)		AngII(ng/L)	
	Before treatment	12 months after treatment	Before treatment	12 months after treatment	Before treatment	12 months after treatment
Control group(n=46)	2035.32± 162.31	1638.66± 157.23*	281.28± 32.13	236.81± 25.14*	108.19± 12.45	89.47± 9.73*
Study group(n=46)	2066.14± 174.29	1326.21± 149.57*	282.31± 27.16	178.05± 23.19*	107.63± 11.58	74.29± 10.09*
t	-0.878	9.765	-0.166	11.652	0.223	7.345
P	0.382	0.000	0.868	0.000	0.824	0.000

Note: Comparison of different time points in the group, *P<0.05.

2.4 TGF-β1/Smad3 信号通路相关指标对比

治疗前, 两组 TGF-β1 mRNA、Smad2 mRNA、Smad3 mRNA、Smad7 mRNA 组间对比无统计学差异 (P>0.05)。治疗 12 个月后, 两组 TGF-β1 mRNA、Smad2 mRNA、Smad3 mRNA 下降, Smad7 mRNA 升高 (P<0.05)。治疗 12 个月后, 研究组 TGF-

β1 mRNA、Smad2 mRNA、Smad3 mRNA 低于对照组, Smad7 mRNA 高于对照组 (P<0.05), 见表 4。

2.5 两组不良反应发生率对比

两组不良反应发生率组间比较无差异 (P>0.05), 见表 5。

表 4 TGF-β1/Smad3 信号通路相关指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of TGF-β1/Smad3 signaling pathway related indicators($\bar{x} \pm s$)

Groups	TGF-β1 mRNA		Smad2 mRNA		Smad3 mRNA		Smad7 mRNA	
	Before treatment	12 months after treatment						
Control group (n=46)	0.63± 0.09	0.54± 0.07*	0.79± 0.13	0.68± 0.14*	0.89± 0.16	0.73± 0.19*	0.43± 0.09	0.58± 0.11*
Study group (n=46)	0.62± 0.08	0.43± 0.09*	0.78± 0.15	0.53± 0.11*	0.88± 0.21	0.61± 0.12*	0.42± 0.08	0.69± 0.13*
t	0.563	6.543	0.342	5.714	0.257	3.622	0.563	-4.381
P	0.575	0.000	0.733	0.000	0.798	0.000	0.575	0.000

Note: Comparison of different time points in the group, *P<0.05.

表 5 两组不良反应发生率对比 [例(%)]

Table 5 Comparison of adverse reactions in the two groups [n(%)]

Groups	Angioedema	Hypotension	Hyperkalemia	Gastrointestinal discomfort	Total incidence rate
Control group(n=46)	0(0.00)	1(2.17)	1(2.17)	2(4.35)	4(8.69)
Study group(n=46)	2(4.35)	1(2.17)	1(2.17)	3(6.53)	7(15.22)
χ^2					0.929
P					0.335

3 讨论

CHF 是心血管疾病患者住院和死亡的主要原因,是所有心血管疾病患者的终末期表现^[10]。随着老龄化趋势的加剧,CHF 的发病率不断升高,且老年患者常合并多种基础疾病,其中以 T2DM 较为常见,故而老年 CHF 合并 T2DM 患者是临床常见的患者之一^[11]。CHF 患者发病机制复杂,主要病理基础为心室重构,交感神经系统、肾素-血管紧张素-ALD 系统(RAAS)、下丘脑-垂体系统以及各种肽类系统的激活可对心肌造成损伤,导致心肌细胞肥厚、凋亡,最后导致心室重构^[12]。而 T2DM 患者主要特征表现为血糖升高,血糖升高可促进动脉粥样硬化、炎症发生、血管平滑肌细胞增殖,继而导致血管内皮功能障碍,同时血糖升高还会激活 RAAS 系统,进一步促进心肌细胞肥大、左心室细胞肥厚进而导致心肌损伤^[13]。同时,血糖升高还可引起机体自主神经功能紊乱,降低心功能,导致心力衰竭^[14]。既往研究显示^[15],CHF 和 T2DM 的发病机制存在交互点,两者互为影响因素,此类患者预后差,死亡率高,故而其治疗方案一直是临床的研究重点。

沙库巴曲缬沙坦钠是血管紧张素 II 受体抑制剂和脑啡肽酶抑制剂的复方制剂,按照 1:1 的比例组合而成^[16]。临床研究结果证实^[17],沙库巴曲缬沙坦钠对改善心功能和缓解心力衰竭有良好的效果。既往有研究证实^[18],沙库巴曲缬沙坦钠具有改善血糖及胰岛素抵抗的作用。但对于老年 CHF 合并 T2DM 的治疗,其临床效果仍有待证实,且其作用机制也需进一步探讨。

本次研究结果发现,沙库巴曲缬沙坦钠用于治疗老年 CHF 合并 T2DM 患者,可有效改善患者的心功能、肾功能。分析主要是沙库巴曲缬沙坦钠中的沙库巴曲可抑制脑啡肽酶,发挥抑

制心肌纤维化、扩张血管、利尿排钠和抑制心肌肥厚的作用,减轻心脏负荷;缬沙坦钠可抑制 RAAS 系统,拮抗 AngII 受体,抑制肾素及 ALD 的释放,起到促进钠的排泄、扩张血管、抑制 CHF 发展的作用,沙库巴曲和缬沙坦相互作用,可有效抑制心肌重构,改善心功能^[19]。此外,沙库巴曲缬沙坦钠可通过沙库巴曲的活性代谢作用减少患者体内利钠肽的分解,从而降低肾素和 ALD 的水平,并抑制钠在远端肾小管的重吸收,增加排钠、排尿量,有效改善机体的肾功能^[20]。RAAS 系统激活是 CHF 合并 T2DM 发病机制中的重要环节,而 RAAS 系统激活会导致神经内分泌激素大量分泌^[21]。NE、ALD 和 AngII 均是临床常见的神经内分泌激素,上述指标水平持续异常升高会增加血流动力学障碍,加重心脏负荷和能量消耗,且与老年 CHF 合并 T2DM 的病情程度相关^[22,23]。本次研究显示,沙库巴曲缬沙坦钠可有效调节老年 CHF 合并 T2DM 患者的神经内分泌激素水平。究其原因,缬沙坦钠可通过阻断 Ang II 型受体,抑制 RAAS 系统激活;而沙库巴曲是一种前体药物,进入体内后代谢成具有活性的脑啡肽酶抑制剂,发挥抑制脑啡肽酶的作用,两种药物均能够抑制 RAAS 的过度激活,抑制 NE 和 ALD 的释放,从而阻止老年 CHF 合并 T2DM 疾病进展^[24]。基础研究显示^[25],TGF-β1/Smad3 信号通路的过度激活可诱发心肌纤维化。TGF-β1/Smad3 信号通路由 TGF-β1 及其受体底物 Smad 蛋白家族信号分子组成,后者主要包括 Smad7、Smad2、Smad3,其中 Smad7 是抑制型受体,Smad2、Smad3 是活化型受体^[26]。TGF-β1 与细胞膜上的转化生长因子 II 型受体(TGF-βR II)结合形成复合物后,可促进 Smad2、Smad3 磷酸化、抑制 Smad7 磷酸化,继而调节与纤维化有关的基因表达^[27]。故笔者考虑,调节 TGF-β1/Smad3 信号通路的相关基因表达可能成为老年 CHF

合并 T2DM 治疗的潜在靶点。本文的研究结果也显示,沙库巴曲缬沙坦钠可有效抑制老年 CHF 合并 T2DM 患者 TGF- β 1/Smad3 信号通路激活。推测其原因可能与沙库巴曲缬沙坦钠可降低心肌纤维化相关细胞因子分泌有关^[28]。两组不良反应发生率组间对比无差异,可见沙库巴曲缬沙坦钠用于老年 CHF 合并 T2DM 患者,具有较好的安全性。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦钠用于老年 CHF 合并 T2DM 患者,可有效改善患者的心功能、肾功能并调节神经内分泌激素水平,可能与调节 TGF- β 1/Smad3 信号通路有关。

参考文献(References)

- [1] 朱文林,林绿华,曹余.慢性心力衰竭合并 2 型糖尿病患者心率变异性特点及预后影响因素分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(22): 4176-4180
- [2] Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, et al. Renal and Cardiovascular Effects of SGLT2 Inhibition in Combination With Loop Diuretics in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure: The RECEDE-CHF Trial[J]. *Circulation*, 2020, 142(18): 1713-1724
- [3] Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(9): 1607-1618
- [4] 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]. 河北:华北理工大学, 2020
- [5] Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2019, 62(4): 298-302
- [6] 王文丰,孙王乐贤,巨名飞,等.合并糖尿病的心力衰竭患者心室重构的特点研究[J]. 河北医学, 2016, 22(6): 997-999
- [7] 牛欢,陈曼丽,杨波,等.基于 TGF- β 1/Smad3 信号通路观察促血小板生成素对阿霉素致心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(3): 63-70
- [8] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(10): 936-947
- [9] 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
- [10] Mascolo A, di Mauro G, Cappetta D, et al. Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 34(175): 106035
- [11] Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2016, 134(23): e535-e578
- [12] Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Parissis J, et al. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(1): 337-344
- [13] Yiu KH, Zhao CT, Chen Y, et al. Association of subclinical myocardial injury with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12(6): 94
- [14] Aune D, Schlesinger S, Neuenschwander M, et al. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2018, 28(11): 1081-1091
- [15] 毛玉琳,何胜虎.2 型糖尿病和慢性心力衰竭[J]. 心血管病学进展, 2020, 41(5): 491-494
- [16] 马潇泓,王鸣,张维.沙库巴曲缬沙坦钠治疗老年射血分数保留的心力衰竭合并肾功能不全患者的疗效观察 [J]. 老年医学与保健, 2022, 28(5): 1105-1109
- [17] 张璐,常彩莲,王武,等.沙库巴曲缬沙坦钠片对高原地区慢性心力衰竭患者神经内分泌激素和心功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(12): 2350-2353, 2367
- [18] 石蕾.沙库巴曲缬沙坦钠的临床应用研究[D]. 新疆:石河子大学, 2022
- [19] 周琴,严炜.沙库巴曲缬沙坦对合并与不合并 2 型糖尿病射血分数降低心力衰竭患者心室重构及预后的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(10): 70-74
- [20] 祖雪芹,丁书梅,李卉卉,等.沙库巴曲缬沙坦钠联合卡维地洛治疗慢性心力衰竭合并肾功能不全疗效及安全性 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21(4): 366-370
- [21] Obrezan AG, Kulikov NV. Chronic Heart Failure and Diabetes Mellitus: Pathogenesis and Possibilities of Treatment[J]. *Kardiologia*, 2018, 58(7): 85-94
- [22] Wang Y, Seto SW, Golledge J. Angiotensin II, sympathetic nerve activity and chronic heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(2): 187-198
- [23] Sano M. A Paradigm Shift in the Treatment of Type 2 Diabetes and Heart Failure[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27(8): 727-731
- [24] 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, 62
- [25] Wei T, Du Y, Shan T, et al. The crystallin alpha B (HSPB5)-tripartite motif containing 33 (TRIM33) axis mediates myocardial fibrosis induced by angiotensinogen II through transforming growth factor- β (TGF- β 1)-Smad3/4 signaling [J]. *Bioengineered*, 2022, 13 (4): 8836-8849
- [26] Hu HH, Chen DQ, Wang YN, et al. New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 50(292): 76-83
- [27] 徐敏,岳峰,宋勃,等.高迁移率族蛋白 B1 通过 TGF- β /Smad3 信号通路降低缺氧/复氧诱导的心肌细胞纤维化的机制 [J]. 中国康复医学杂志, 2022, 37(8): 1018-1022, 1056
- [28] 田得宽,苏晓灵,李卫,等.沙库巴曲缬沙坦钠对青海地区射血分数降低的心力衰竭患者心功能及心肌纤维化指标的疗效评价[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(2): 137-141