

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.18.008

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240910.0922.002\(2024-09-10\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240910.0922.002(2024-09-10))

达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗老年 HFpEF 患者的临床观察*

刘杰,任玲,刘骁,罗文革,刘大伟,于长青[△]
(重庆医科大学附属璧山医院心血管内科,重庆 402760)

[摘要] **目的** 研究达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)的临床疗效和安全性。**方法** 选取 2022 年 3—12 月在本院心血管内科住院的 HFpEF 患者 128 例作为研究对象,采用随机数字表法分为观察组与对照组,每组 64 例。对照组给予常规抗心力衰竭治疗并口服沙库巴曲缬沙坦,观察组在对照组基础上联合应用达格列净,连续治疗 12 个月。患者于治疗后 3、6、12 个月完成心脏彩色多普勒超声测定左心室舒张末内径(LVEDd)、左心室射血分数(LVEF),抽血检查氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,完成 6 min 步行距离(6MWD)检测。每个月门诊随访,随访内容包括有无不良反应及主要心脏不良事件(MACE)。**结果** 治疗后 3 个月,两组患者 NT-proBNP 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,治疗后 3 个月后,两组的 LVEDd 较治疗前降低,LVEF 较治疗前升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 6、12 个月,观察组 LVEDd 均低于对照组,LVEF 均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 3 个月,两组的 6MWD 均较治疗前增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 6、12 个月,观察组 6MWD 均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组心力衰竭再入院率、总 MACE 发生率低于对照组(9.38% vs. 23.44%, 12.50% vs. 26.50%, $P < 0.05$),两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 达格列净联合沙库巴曲缬沙坦能够明显改善老年 HFpEF 患者的心功能,降低 MACE 发生率,且具有较好的安全性。

[关键词] 心力衰竭;达格列净;沙库巴曲缬沙坦;再入院

[中图分类号] R541.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)18-2761-05

Clinical observation of dapagliflozin combined with sacubitril-valsartan in treatment of elderly patients with HFpEF*

LIU Jie, REN Ling, LIU Xiao, LUO Wenping, LIU Dawei, YU Changqing[△]
(Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Bishan Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 402760, China)

[Abstract] **Objective** To study the clinical efficacy and safety of dapagliflozin combined with sacubitril-valsartan in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). **Methods** A total of 128 patients with HFpEF hospitalized in the cardiovascular medicine department of this hospital from March to December 2022 were selected as the study subjects and divided into the observation group and control group by the random number table method, 64 cases in each group. The control group was given the conventional anti-heart failure therapy and orally took sacubitril-valsartan, and the observation group took the combined application of dapagliflozin on the basis of the control group. The continuous treatment lasted for 12 months. The left ventricular end diastolic diameter (LVEDd) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were completed by the cardiac color Doppler ultrasound determination in 3, 6, 12 months after treatment, the blood was collected for detecting NT-proBNP and 6 min walking distance (6MWD) determination was completed. The outpatient follow up was conducted monthly, the follow up contents contained the adverse reactions and major adverse cardiovascular event (MACE) events. **Results** After 3-month treatment, the NT-proBNP level in the two groups was decreased compared with before treatment, moreover the observation group was lower than the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with before treat-

ment, LVEDd after 3-month treatment in the two groups was decreased compared with before treatment, LVEF was increased compared with before treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). LVEDd after 6-, 12-month treatment in the observation group was lower than that in the control group, LVEF was higher than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). 6MWD after 3-month treatment in the two groups was increased compared with before treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). 6MWD after 6-, 12-month treatment in the observation group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The re-admission rate due to heart failure and MACE total occurrence rate in the observation group were lower than those in the control group (9.38% vs. 23.44%, 12.50% vs. 26.50%, $P < 0.05$), and the adverse reactions occurrence rates had no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Dapagliflozin combined with sacubitril-valsartan could significantly improve the cardiac function in elderly patients with HFpEF, reduce the occurrence rate of MACE, moreover has good safety.

[Key words] heart failure; dapagliflozin; sacubitril-valsartan; readmission

心力衰竭是各种原因导致心脏结构和(或)功能改变,使心脏收缩和(或)舒张功能障碍,从而引起的一组复杂临床综合征^[1]。据《中国心血管健康与疾病报告 2022》报道,我国现有心力衰竭患者约 890 万例^[2]。基于中国最大心力衰竭数据库的全国性前瞻性研究发现,心力衰竭患者出院后 30 d、1 年和 3 年的全因致死率分别为 2.4%、13.7% 和 28.2%^[3]。心力衰竭根据左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)可分为射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)、射血分数中间值的心力衰竭(heart failure with midrange ejection fraction, HFmrEF)及射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)^[4]。HFpEF 指 LVEF $\geq 50\%$ 的心力衰竭,全球约有 3 200 万例, HFpEF 患者每年住院约 1.4 次,年死亡率约为 15%^[5-6]。我国南方地区的心力衰竭住院患者中, HFpEF 约占 50%; HFpEF 患者 5 年生存率高于 HFrEF 患者,平均发病年龄低于 HFrEF 患者^[7]。目前包含钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i)在内的“黄金四联”疗法已在 HFrEF 患者中得到临床应用,但缺乏 SGLT2i 代表药物达格列净在 HFpEF 患者中的应用效果研究。基于此,本研究选取本院的 HFpEF 住院患者 128 例作为研究对象,观察达格列净联合沙库巴曲缬沙坦的疗效及对心血管的保护作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 3—12 月在本院心血管内科住院的老年 HFpEF 患者 128 例作为研究对象,采用随机数字表法分为观察组与对照组,每组 64 例。两组患者性别、年龄、合并高血压、合并糖尿病、美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)分级比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。纳入标准:(1)符合 HFpEF 诊断标准,窦性心律,氨基末端脑

钠肽前体(N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) ≥ 365 pg/mL,心房颤动,超声心动图测定 E/e' ≥ 15 ; (2)出现典型的心力衰竭症状和(或)体征, NYHA 分级为 II ~ IV 级; (3)心脏彩色多普勒超声检查显示 LVEF $\geq 50\%$; (4)年龄 65 ~ 85 岁; (5)治疗依从性好,能定期随访。排除标准:(1)患有严重的肝、肾功能不全,自身免疫性疾病,高钾血症,精神神经系统疾病,血液系统疾病; (2)对沙库巴曲缬沙坦或达格列净的禁忌证、不能耐受。本研究经本院伦理委员会审核批准(审批号:2022-KY-24),患者或家属均充分沟通并知情同意。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	观察组 (n=64)	对照组 (n=64)	χ^2/t	P
性别(男/女, n/n)	27/37	29/35	0.127	0.722
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	75.05 \pm 5.31	74.47 \pm 5.72	0.592	0.555
合并糖尿病(n)	27	22	0.906	0.365
合并高血压(n)	42	44	0.186	0.852
NYHA 分级(n)			-0.095	0.925
II 级	12	10		
III 级	32	35		
IV 级	20	19		

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

对照组:(1)口服沙库巴曲缬沙坦(瑞士诺华制药有限公司,批号:SDN249),根据患者血压及耐受情况,起始给予 25 mg,每天 2 次,据血压情况酌情调整至靶剂量 200 mg,每天 2 次;(2)口服 β 受体阻滞剂美托洛尔缓释片(英国阿斯利康公司,批号:2202024),从 23.75 mg/d 开始,根据病情酌情添加剂量,直至静息心室率达 55 ~ 60 次/min 的靶剂量;(3)改善症状治疗:利尿、扩血管,必要时采用强心、呼吸机辅助通气等;(4)针对病因治疗,根据病情予以抗凝、抗血小

板聚集、调脂、降糖等治疗。观察组：在对照治疗基础上联合应用达格列净(英国阿斯利康公司,批号:2108060)10 mg,每天 1 次。两组连续治疗 12 个月。

1.2.2 检查方法

采用 EPIQ CVx 超声诊断系统(荷兰 Philips 公司)完成经胸心脏超声检查,测定左心室舒张末内径(left ventricular end diastolic dimension, LVEDd)、LVEF。

1.2.3 生化检测

于早上 8:00-10:00,患者取坐位休息 10~15 min,采用乙二胺四乙酸抗凝管采血,然后采用 eCL8000 全自动化学发光测定仪(深圳普门科技股份有限公司)完成 NT-proBNP 的检测。

1.2.4 随访

每个月门诊随访,随访内容包括有无低血糖、低血压、高钾血症、血管性水肿、消化道反应等不良反应,以及主要心脏不良事件(major cardiac adverse events, MACE)的发生情况。MACE 包括心肌梗死、脑卒中、心血管死亡和心力衰竭再入院。患者于治疗后 3、6、12 个月完成心脏彩色多普勒超声测定 LVEDd、LVEF,抽血检查 NT-proBNP 水平,完成 6 min 步行距离(6 minute walking distance, 6MWD)

检测。

1.3 统计学处理

采用 SPSS28.0 软件进行统计分析。满足正态分布和方差齐性检验的计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较则采用独立样本 t 检验。不符合正态分布和方差齐性的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 NT-proBNP 水平比较

治疗后 3 个月,两组患者 NT-proBNP 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后 6、12 个月,两组 NT-proBNP 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.2 两组患者治疗前后 LVEDd、LVEF 比较

与治疗前比较,治疗后 3 个月后,两组的 LVEDd 较治疗前降低,LVEF 较治疗前升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但两组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 6、12 个月,观察组 LVEDd 均低于对照组,LVEF 均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3、4。

表 2 两组患者治疗前后 NT-proBNP 水平比较 [$M(Q_1, Q_3)$, pg/mL]

时间	观察组(n=64)	对照组(n=64)	Z	P
治疗前	6 039.00(3 166.00,11 791.75)	6 648.50(3 483.25,11 828.50)	-0.281	0.779
治疗后 3 个月	1 094.50(482.75,2 528.00) ^a	1 876.00(1 150.50,3 268.00) ^a	-2.805	0.005
治疗后 6 个月	868.50(440.50,1 746.00)	1 264.00(643.00,1 909.00)	-1.777	0.076
治疗后 12 个月	470.00(189.00,905.00)	760.00(225.00,1241.75)	-1.714	0.086

^a: $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 3 两组患者治疗前后 LVEDd 比较 ($\bar{x} \pm s$, mm)

时间	观察组(n=64)	对照组(n=64)	t	P
治疗前	53.91±8.89	53.13±8.28	0.514	0.608
治疗后 3 个月	49.94±7.27 ^a	49.88±6.25 ^a	-0.052	0.958
治疗后 6 个月	46.39±5.70	48.44±5.71	-2.029	0.045
治疗后 12 个月	43.84±5.17	46.15±4.73	-2.590	0.011

^a: $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 4 两组患者治疗前后 LVEF 比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

时间	观察组(n=64)	对照组(n=64)	t	P
治疗前	55.28±5.39	55.65±6.15	-0.367	0.714
治疗后 3 个月	58.39±6.20 ^a	57.20±6.33 ^a	1.072	0.286
治疗后 6 个月	61.48±5.01	58.49±6.85	2.812	0.006
治疗后 12 个月	63.89±6.04	60.61±5.74	3.096	0.002

^a: $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组患者治疗前后 6MWD 比较

治疗后 3 个月,两组的 6MWD 均较治疗前增加,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后 6、12 个月,观察组 6MWD 均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 6MWD 比较 ($\bar{x} \pm s$, m)

时间	观察组(n=64)	对照组(n=64)	t	P
治疗前	243.23±131.49	241.86±131.07	0.059	0.953
治疗后 3 个月	352.38±134.22 ^a	330.13±108.54 ^a	1.031	0.304
治疗后 6 个月	412.97±125.40	367.51±110.83	2.163	0.032
治疗后 12 个月	430.55±125.41	386.13±114.06	2.063	0.041

^a: $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者 MACE 及不良反应比较

治疗期间,两组均无脑卒中、急性心肌梗死发生。观察组心力衰竭再入院、总 MACE 发生率均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者出现

10 例不良反应,包括低血糖 2 例,消化道症状 2 例,症状性低血压 4 例,高钾血症 2 例;对照组出现 8 例不良反应,包括低血糖 1 例,消化道症状 2 例,症状性低血压 5 例;两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 6。

表 6 两组患者 MACE 及不良反应比较[n(%)]

组别	n	MACE			不良反应
		心力衰竭再入院	心血管死亡	合计	
观察组	64	6(9.38)	2(3.13)	8(12.50)	10(15.63)
对照组	64	15(23.44)	2(3.13)	17(26.50)	8(12.50)
χ^2		4.026	4.614	<0.001	0.259
P		0.045	0.032	>0.999	0.611

3 讨 论

心力衰竭是各种心脏疾病的终末期表现,主要包括呼吸困难、疲乏、腹胀、食欲减退及水肿等症状,严重影响患者的生活质量,同时心力衰竭的发病率、再住院率及致死率均较高。随着年龄的增加,加之肥胖、久坐和心脏代谢紊乱等因素,我国高血压、糖尿病、心肌梗死等患病率处于持续上升阶段, HFpEF 的发病率和患病率也在持续上升^[8-9]。HFpEF 患者的生活质量、预后与 HFrEF 同样不乐观,其 5 年生存率可低至 30%^[10]。在 65 岁以上的人群中,大约每 8 人中就有 1 人死于 HFpEF^[11]。HFpEF 的 5 年全因再入院率为 84%,高于 HFrEF 的 82.2%,且超过一半的 HFpEF 患者在初次诊断后 4~5 年内会住院 ≥ 3 次^[12]。本研究中, HFpEF 患者 1 年再入院率较高,甚至出现心血管死亡患者,其原因主要是因为纳入人群年龄偏高,同时为住院患者,相较于门诊患者病情更重,也与单中心、样本量偏小等因素有关。

舒张功能障碍是 HFpEF 病理生理学的关键和基本组成部分,舒张功能障碍会导致左心室、左心房和肺毛细血管压力升高,从而促进肺淤血、呼吸困难,以及气体交换和肺血管功能异常^[13]。炎症反应状态和心肌纤维化是导致左心室舒张功能障碍和心室重塑的重要因素,而心肌细胞能量代谢紊乱导致心肌收缩力减弱及心脏结构异常,进而加重心力衰竭的发生和进展。SGLT2i 通过激活抗炎及抗氧化,降低心肌细胞的炎症和氧化应激水平,刺激一氧化氮-可溶性鸟苷酸环化酶-环磷酸鸟苷通路来抑制心肌纤维化,从而延缓心室重塑^[14-15]。另外, SGLT2i 还可以通过降低容量负荷、抑制交感神经、抑制心脏钠氢交换、减少心外膜脂肪含量、改善能量供给、优化心肌代谢等方面发挥心血管保护作用,达到治疗和延缓心力衰竭进展的目的^[16-19]。NASSIF 等^[20]研究发现, SGLT2i 亦可以改善 HFpEF 患者症状、运动耐量等。本研究结果显示,与对照组比较,观察组在治疗后 6 个月 LVEDd 降低, LVEF、6MWD 升高;治疗后 12 个月,观察组心力

衰竭再入院率、MACE 发生率更低。此外,两组患者不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。上述结果表明达格列净联合沙库巴曲缬沙坦能更好地改善 HFpEF 患者症状、生活质量、心室重构及心功能,且具有较好的安全性。但由于本研究随访时间较短,未能发现达格列净联合沙库巴曲缬沙坦其他的 MACE 获益。

沙库巴曲缬沙坦是一种脑啡肽酶抑制剂,进入体内后经过酯酶代谢为有活性的代谢产物 LBQ657,抑制脑啡肽酶的活性,促进排钠排水,减轻心脏负荷和心室重构;缬沙坦能阻断血管紧张素 II 受体,同时抑制醛固酮释放,减少血管收缩、水钠潴留,抑制心室重构。因此,沙库巴曲缬沙坦能同时抑制交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统及利脑肽系统激活,从而发挥排钠、利尿及抑制心室重构的作用,进而降低心力衰竭患者再住院率和病死率的作用^[21-22]。心力衰竭患者极易出现心律失常,尤其是室性期前收缩、室性心动过速等室性心律失常,有研究发现沙库巴曲缬沙坦可减少心力衰竭患者室性心律失常的发生^[23-24]。在其他研究中,沙库巴曲缬沙坦能减少射血分数轻度降低患者的 MACE 发生率,但其在 HFpEF 患者的心血管保护作用未得到指南强力推荐^[25]。由于未单独设立未使用沙库巴曲缬沙坦组,所以本研究暂不能说明沙库巴曲缬沙坦单独使用在 HFpEF 患者中的获益。

综上所述,达格列净联合沙库巴曲缬沙坦能够明显改善老年 HFpEF 患者的心功能,降低 MACE 发生率,且具有较好的安全性。

参考文献

- [1] 周京敏,王华,黎励文.射血分数保留的心力衰竭诊断与治疗中国专家共识 2023[J].中国循环杂志,2023,38(4):375-393.
- [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.
- [3] WANG H, LI Y, CHAI K, et al. Mortality in patients admitted to hospital with heart failure in China: a nationwide cardiovascular association database-heart failure centre registry cohort study[J]. Lancet Glob Health, 2024, 12(4):611-622.
- [4] SAVARESE G, BECHER P M, LUND L H, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology[J]. Cardiovasc Res, 2023, 118(17):3272-3287.
- [5] REDFIELD M M, BORLAUG B A. Heart failure with preserved ejection fraction: a review

- [J]. *JAMA*, 2023, 329(10):827-838.
- [6] HAHN V S, PETUCCI C, KIM M S, et al. Myocardial metabolomics of human heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circulation*, 2023, 147(15):1147-1161.
- [7] CHEN S Q, HUANG Z D, LIANG Y, et al. Five-year mortality of heart failure with preserved, mildly reduced, and reduced ejection fraction in a 4 880 Chinese cohort [J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(4):2336-2347.
- [8] BORLAUG B A, SHARMA K, SHAH SJ, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: JACC scientific statement [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(18):1810-1834.
- [9] JYOTSNA F, MAHFOOZ K, SOHAIL H, et al. Deciphering the dilemma: anticoagulation for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) [J]. *Cureus*, 2023, 15(8):e43279.
- [10] SEBASTIAN S A, PADDA I, JOHAL G. Supervised exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2024, 49(4):102426.
- [11] SAAVEDRA-ALVAREZ A, PEREYRA K V, TOLEDO C, et al. Vascular dysfunction in HFpEF: potential role in the development, maintenance, and progression of the disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:1070935.
- [12] CLARK H, RANA R, GOW J, et al. Hospitalisation costs associated with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): a systematic review [J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(2):559-572.
- [13] OMOTE K, VERBRUGGE F H, BORLAUG B A. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and treatment strategies [J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73:321-337.
- [14] 高鑫, 王仲朝. 射血分数保留的心力衰竭的药物治疗新进展 [J]. *心血管病学进展*, 2023, 44(10):883-887.
- [15] CAI Z, WU C, XU Y, et al. The NO-cGMP-PKG axis in HFpEF: from pathological mechanisms to potential therapies [J]. *Aging Dis*, 2023, 14(1):46-62.
- [16] 于焱, 陈薇, 刘涛, 等. 钠葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂对心血管保护作用的机制 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2022, 14(5):636-637.
- [17] JAHN L A, HARTLINE L M, NGUYEN T, et al. Empagliflozin improves vascular insulin sensitivity and muscle perfusion in persons with type 2 diabetes [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2024, 326(3):258-267.
- [18] BILLING A M, KIM Y C, GULLAKSEN S, et al. Metabolic Communication by SGLT2 Inhibition [J]. *Circulation*, 2024, 149(11):860-884.
- [19] 舒冰, 陈龙威, 沈爱宗. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂在心血管领域的临床应用进展 [J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(5):501-506.
- [20] NASSIF M E, WINDSOR S L, BORLAUG B A, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27(11):1954-1960.
- [21] RIAZ M, SMITH S M, DIETRICH E A, et al. Effectiveness of sacubitril/valsartan versus aldosterone antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: a retrospective cohort study [J]. *Pharmacotherapy*, 2021, 41(9):710-721.
- [22] 张骏, 高玉英, 李巧, 等. 沙库巴曲缬沙坦对持续性房颤患者心脏结构及功能的影响 [J]. *重庆医学*, 2023, 52(1):72-76.
- [23] 匡红梅, 彭志英, 谭熙. 沙库巴曲缬沙坦对老年患者心力衰竭引起的室性心律失常的临床疗效 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2024, 23(3):207-211.
- [24] BUNSAWAT K, RATCHFORD S M, ALPENGLOW J K, et al. Sympathoinhibitory effect of sacubitril-valsartan in heart failure with reduced ejection fraction: a pilot study [J]. *Auton Neurosci*, 2021, 235:102834.
- [25] VADUGANATHAN M, MENTZ R J, CLAGGETT B L, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a pre-specified participant-level pooled analysis of PARAGLIDE-HF and PARAGON-HF [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(31):2982-2993.