

## 沙库巴曲缬沙坦治疗糖尿病合并心血管并发症的研究进展

陈琳<sup>1)</sup>, 念馨<sup>1)</sup>, 蔡红雁<sup>2)</sup>

(1)昆明医科大学第一附属医院内分泌一科; 2)心脏内二科, 云南昆明 650032)

[摘要] 糖尿病由于多种因素常并发心血管并发症, 心血管并发症也是糖尿病患者死亡的常见因素, 因此, 在改善糖尿病患者糖代谢同时还需控制心血管并发症。沙库巴曲缬沙坦是一种新型复合物, 有着抑制脑啡肽酶和血管紧张素受体的双重作用, 目前在临床上常作为心力衰竭患者的常用药物。近期的研究提示, 沙库巴曲缬沙坦可能还存在着潜在的代谢益处, 在改善糖尿病患者心功能的同时能改善血糖控制, 有望成为糖尿病可常规使用的药物, 带来心血管及代谢方面的益处。综述沙库巴曲缬沙坦在治疗糖尿病患者合并心血管疾病时的临床疗效及代谢益处。

[关键词] 沙库巴曲缬沙坦; 脑啡肽酶; 肾素血管紧张素系统; 利钠肽; 血糖

[中图分类号] R587.1 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)11-0155-06

## Research Progress in the Treatment of Diabetes Mellitus with Cardiovascular Complications with Sacubitril Valsartan

CHEN Lin<sup>1)</sup>, NIAN Xin<sup>1)</sup>, CAI Hongyan<sup>2)</sup>

(1) Dept. of Endocrinology; 2) Dept 2. of Cardiology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] Diabetes often coexists with cardiovascular complications, which are also a common cause of death in diabetes patients. Therefore, in addition to improving glucose metabolism, it is also necessary to control cardiovascular complications in diabetes patients. Sacubitril valsartan is a novel compound with dual actions of inhibiting neprilysin and angiotensin receptor, and it is commonly used as a heart failure drug in clinical practice. Recent studies suggest that sacubitril valsartan may also have potential metabolic benefits, improving cardiac function while improving glycemic control in diabetes patients, and it is expected to become a drug that can be used routinely in diabetes, bringing cardiovascular and metabolic benefits. This review focuses on the clinical efficacy and metabolic benefits of sacubitril valsartan in the treatment of diabetes patients with cardiovascular diseases.

[Key words] Sacubitril valsartan; Neprilysin; Renin angiotensin system; Natriuretic peptide; Blood sugar

糖尿病是1种多病因导致胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗所引起的慢性代谢性疾病, 以慢性高血糖为临床特征, 长期高血糖会引起多种并发症, 导致眼、肾、神经、心脏、血管等组织及器官病

变, 从而进一步引起心力衰竭、高血压等心血管并发症<sup>[1]</sup>。心血管疾病是糖尿病患者致死致残的主要原因。例如, 糖尿病患者常常合并心力衰竭, 糖尿病患者血糖控制情况不佳可引起心血管系统

[收稿日期] 2024-10-22

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82270372); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目(202201AY070001-066); 云南省“兴滇英才支持计划”名医专项基金资助项目(RLMY20220005); 云南省重大疑难疾病中西医临床协作试点基金资助项目(300073); 昆明医科大学科技创新团队基金资助项目(CXTD202209)

[作者简介] 陈琳(2000~), 女, 云南曲靖人, 在读硕士研究生, 主要从事内分泌与代谢性疾病研究及临床工作。

[通信作者] 念馨, E-mail: nianxinkm@hotmail.com

损伤,加重心力衰竭程度,心力衰竭则会导致全身多个器官功能衰竭,从而加重糖尿病患者病情严重程度<sup>[2]</sup>,二者可互相影响、相互作用;另一方面,高血压和胰岛素抵抗之间也存在着紧密的联系,多项研究证实,胰岛素抵抗是独立的心血管危险因素,胰岛素抵抗与高血压的发生发展密切相关<sup>[3]</sup>。因此,在临床上治疗糖尿病伴心力衰竭或高血压患者,不能将病情孤立分开,应综合治疗。目前,沙库巴曲缬沙坦作为1种双效血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂,在心力衰竭和高血压的治疗中有着不错的疗效,同时,其还表现出在血糖控制方面的优势。本文就沙库巴曲缬沙坦在治疗糖尿病合并心力衰竭、高血压等方面的研究进展作一综述。

## 1 RAAS系统在糖尿病发生发展以及并发心血管疾病中的作用

肾素血管紧张素醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)在调节全身细胞外液量以及血管收缩、水电解质平衡等方面发挥着重要的作用,帮助维持人体内环境的相对稳定。当肾脏血流减少或血钠含量减少时会导致肾素进入系统,肾素可使血管紧张素原转变为血管紧张素 I(angiotensin I:Ang I),血管紧张素 I在血管紧张素转换酶的作用下转变为血管紧张素 II(angiotensin II:Ang II),由 Ang I生成的 Ang II主要通过 Ang II type 1受体(angiotensin II receptor 1:AT1R)和Ang II type 2受体(angiotensin II receptor 2:AT2R)发挥作用,从而在心血管系统中发挥作用<sup>[4-5]</sup>。

胰岛素抵抗和长期高血糖可激活 RAAS 系统,进一步引起各种炎症因子的升高,加重胰岛素抵抗,对心血管系统产生不良影响。有研究表明,在胰岛素抵抗的背景下,机体对于 RAAS 系统激活所带来的不良影响会更加敏感,从而导致糖尿病患者并发心血管事件的风险大大提高,病程较长的患者心力衰竭及高血压风险显著提高<sup>[6]</sup>。最近有研究提出,胰腺中存在一个局部的 RAAS 系统,该系统与多种生理、病理过程相关,也在糖尿病患者的血糖控制及心血管事件的发生中起到重要的作用。一方面,胰岛 AT1R 表达水平是影响胰岛素敏感性的重要调节因子,这一受体可以影响由葡萄糖诱导的胰岛素分泌;另一方面,该受体对胰岛自身血管有着收缩作用,进而影响胰岛的血流量。胰岛的血流量对于胰岛素释放有着

重要影响,胰岛血流减少可能是影响胰岛素释放的重要因素<sup>[7-8]</sup>。同时,目前亦有研究表明,Ang II可以激活炎症递质,从而干扰胰岛素的信号通路,使血糖升高,进一步引起胰岛素抵抗,增加机体的氧化应激,使一氧化氮减少,导致血管内皮功能异常,增加高血压和心力衰竭风险<sup>[9]</sup>。RAAS系统可从多个方面影响糖尿病的发生、发展。

RAAS系统激活与心力衰竭关系紧密。一方面,其可导致机体氧化应激、线粒体功能障碍、细胞内质网应激与钙稳态失衡,从而导致心肌肥厚与纤维化、冠脉微循环障碍等,进一步引起心力衰竭<sup>[10]</sup>;另一方面,还可上调多种促炎因子、促纤维化因子表达,激活包括(nuclear factor- $\kappa$ -gene binding, NF- $\kappa$ B)、丝裂原活化蛋白激酶、氧化还原途径在内的多种胞内信号级联,进而在糖尿病、高血压、动脉粥样硬化和充血性心力衰竭的发病机制中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。

## 2 脑啡肽酶在糖尿病发生发展以及并发心血管疾病中的作用

脑啡肽酶是1种机体普遍存在的肽酶,它可以水解全身多种类型的酶,例如利钠肽、肾上腺髓质素、血管紧张素 II、缓激肽、胰高血糖素、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、内皮素-1等。其中,利钠肽系统与糖尿病以及心血管疾病发生发展紧密相关。缓激肽、胰高血糖素样肽-1、内皮素-1等均与糖尿病相关。

### 2.1 脑啡肽酶与糖尿病发生发展相关性

抑制脑啡肽酶可提高机体利钠肽、缓激肽、胰高血糖素样肽-1、内皮素-1等酶的含量。利钠肽是一个由心脏释放的血管活性肽家族,主要包括心房利钠肽、B型利钠肽、C型利钠肽<sup>[11]</sup>。利钠肽通过多种途径参与葡萄糖稳态。一方面,利尿肽/环鸟苷单磷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)信号可直接增加胰岛 $\beta$ 细胞数量,促进胰岛素分泌<sup>[12]</sup>,同时,利钠肽会增加餐后脂肪酸氧化以及胰岛素增敏脂肪因子脂联素的循环水平<sup>[13]</sup>,还可降低促炎细胞因子例如白介素-6的水平,改善胰岛素抵抗和葡萄糖代谢,从而增强胰岛素敏感性<sup>[14]</sup>。因此,利钠肽在胰岛素敏感性和代谢中起着至关重要的作用。有文章证实由脑啡肽酶水解的缓激肽可能与胰岛素信号通路有关,也可以增强胰岛素敏感性<sup>[12, 14]</sup>。另一方面,胰高血糖素样

肽-1 是目前已被多项研究证明可促进胰岛素分泌的肠源性激素, 可有效控制血糖, 减少其降解可有效降低血糖, 抑制脑啡肽酶活性可提高机体胰高血糖素样肽-1 含量, 从而实现对糖尿病患者血糖的有效控制。与此同时, 有研究提出, 另一种由内啡肽酶水解的酶——内皮素-1 水平与胰岛素敏感性及脂肪氧化有密切关系<sup>[14]</sup>。

## 2.2 脑啡肽酶与心血管疾病相关性

利钠肽系统作用于人体各个组织, 有着血管舒张、利尿、利钠等重要作用, 还可以对抗 RAAS 系统, 具有抗纤维化、防止心血管系统重构、抗增殖等作用, 进而调节血压、液体和电解质平衡<sup>[4]</sup>。

综上所述, 调节利钠肽系统在糖尿病、高血压、心力衰竭的治疗方面有着重要意义。脑啡肽酶在体内可水解上述物质, 若抑制其活性, 上述物质在体内含量可增多, 存在着许多潜在代谢益处。

## 3 沙库巴曲缬沙坦在糖尿病并发心血管疾病中的作用

### 3.1 沙库巴曲缬沙坦概述

沙库巴曲缬沙坦 2017 年在我国上市, 在临床上主要用于心力衰竭患者的治疗<sup>[15]</sup>, 是 1 种具有双重作用的分子, 由脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲以及血管紧张素受体拮抗剂缬沙坦以 1 : 1 mol 比例结合形成, 通过抑制脑啡肽酶以及血管紧张素受体而发挥其降低血压、改善心力衰竭的作用, 目前已作为心力衰竭治疗的一线药物<sup>[12]</sup>。

### 3.2 沙库巴曲缬沙坦在糖尿病合并高血压中的临床应用

有研究表明, 胰岛素浓度与血压之间存在着显著的相关性。同时, 糖尿病患者血糖升高, 会导致血液中葡萄糖浓度增加, 使血浆渗透压升高, 从而使循环血量增加<sup>[16]</sup>。在糖尿病患者中, 普遍存在 RAAS 系统激活以及利钠肽低水平, 这些因素共同导致糖尿病患者并发高血压的风险加大<sup>[13]</sup>。调节血压的 2 个重要因素分别是循环血量与外周血管阻力。在血压方面, 沙库巴曲缬沙坦可抑制内啡肽酶, 使内源性血管活性肽的水平升高, 从而发挥利钠肽系统利钠、利尿和血管扩张的作用; 与此同时, 沙库巴曲缬沙坦可抑制 RAAS 系统, 进一步有效改善血管重构, 降低外周血管阻力, 减少循环血量的增加, 进而降低血压<sup>[16]</sup>。在改善代谢方面, 一项研究表明, 沙库巴曲缬沙坦可改善肥胖和高血压患者的胰岛素敏感性, 对糖代谢

有着有利的影响, 在心血管系统和代谢相互作用中有着重要作用<sup>[13]</sup>。

综上所述, 在糖尿病并发高血压患者中使用沙库巴曲缬沙坦可以同时改善心血管和代谢问题, 在有效降低血压的同时对于糖代谢也有着积极影响。

### 3.3 沙库巴曲缬沙坦在糖尿病合并心力衰竭中的临床应用

糖尿病患者并发心血管疾病的发生率是非糖尿病患者的 2 ~ 3 倍, 在过去的几十年中, 血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin receptor blockers, ARB) 或血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 类药物一直都是糖尿病相关心血管疾病治疗的基础, 但近期有研究观察到在这 2 类药物治疗时出现过“醛固酮逃逸”以及“血管紧张素 II 再激活”的现象<sup>[4]</sup>, 服用这 2 种药物的糖尿病患者心血管事件的风险有所下降, 但并不明显<sup>[10]</sup>。因此, 新的药物用于治疗糖尿病并发心血管疾病患者有着重要意义。

在心血管方面, 使用沙库巴曲缬沙坦可同时阻断 AngII 以及内啡肽酶, 发挥利钠肽对于心脏的有益作用, 改善心肌重塑, 抑制心肌纤维化, 调节多种细胞因子, 预防动脉粥样硬化等多种益处<sup>[17]</sup>。在 PARADIGM-HF (ARNI 与 ACEI 的前瞻性比较以确定对心力衰竭全球死亡率和发病率的影响) 试验中, 沙库巴曲缬沙坦在降低心衰患者死亡和心力衰竭住院风险方面优于血管紧张素转换酶抑制剂依那普利, 同时, 还显示出了使用沙库巴曲缬沙坦的患者需要使用胰岛素来治疗糖尿病的人数明显少于对照组<sup>[18]</sup>, 沙库巴曲缬沙坦组患者的 HbA1c 水平持续下降<sup>[15]</sup>, 沙库巴曲缬沙坦体现出了在代谢方面的有益作用, 这可能与相关底物水平变化有关系, 是多种因素作用的结果, 但具体机制尚不完全明确, 仍有许多探索空间。

在临床上, 心力衰竭与糖尿病并存的患者众多, 心血管事件是糖尿病患者死亡的主要原因, 降低心血管风险对于糖尿病患者来说至关重要<sup>[19]</sup>, 因此, 沙库巴曲缬沙坦的应用对于糖尿病患者来说有着重要的意义。

### 3.4 沙库巴曲缬沙坦对于血糖控制的潜在益处

在 PARADIGM-HF 试验的事后分析中, 在随访的第 1 年, 对比依那普利组, 沙库巴曲缬沙坦组的 HbA1c 浓度下降更明显, 在确诊糖尿病而未开始治疗的患者中, 沙库巴曲缬沙坦组患者需要

使用胰岛素控制血糖的患者人数更少<sup>[20]</sup>,也有一份报告提示持续使用胰岛素的糖尿病患者开始使用沙库巴曲缬沙坦后胰岛素的需求量减少,低血糖事件发生率增加,HbA1c 浓度下降<sup>[21]</sup>。

沙库巴曲缬沙坦对于控制血糖的潜在益处可能是如下机制:一方面,沙库巴曲缬沙坦抑制内啡肽酶,导致多种肽类激素降解减少。与血糖高度相关的为以下 3 种:(1)GLP-1 是目前治疗糖尿病的重要靶点,极易被降解,抑制内啡肽酶可使 GLP-1 水平升高,GLP-1 可促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素,抑制胰岛  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素,从而控制血糖,这对于接受 GLP-1 类似物治疗的患者来说有着正面的积极作用<sup>[22]</sup>;(2)另一种内啡肽酶底物——缓激肽,则被证实可以改善胰岛素敏感性和减少脂肪氧化分解<sup>[23]</sup>;(3)利钠肽被证实有许多代谢益处。在一项试验中发现,输注 B 型利钠肽后,血糖浓度降低<sup>[23]</sup>,循环 A 型利钠肽浓度也与血糖水平呈负相关,低 ANP 水平常常与糖尿病的发生有关,利钠肽可以增加脂肪氧化及胰岛素增敏脂肪因子脂联素的形成,有实验观察到慢性利钠肽输注可以增强肥胖的糖尿病小鼠的肌肉氧化能力,进一步改善脂毒性和胰岛素抵抗的发生<sup>[13]</sup>。利钠肽还可以调节多种细胞因子,这些因子与葡萄糖代谢及胰岛素抵抗紧密相关,利钠肽/环鸟苷单磷酸(cGMP)信号可以直接增加胰岛  $\beta$  细胞的数量以及促进胰岛素分泌,也有一些研究提出,利钠肽与胃饥饿素(一种能够调节食欲、进食的肽)分泌也有联系,它可以抑制饥饿时胃饥饿素分泌,从而减少进食和人的饥饿感,对血糖调节起到一定的作用<sup>[24]</sup>。利钠肽系统可以抵消 RAAS 系统,也是其可改善血糖控制的一种潜在机制。

另一方面,沙库巴曲缬沙坦抑制 RAAS 系统,这对于糖尿病患者来说受益良多。在胰岛素抵抗以及长期高血糖的状况下,糖尿病患者的 RAAS 系统本身就存在过度激活,对于胰岛素抵抗以及并发心血管事件都会产生不良影响。在最近的许多实验中都观察到,使用 ACEI 或 ARB 类药物时,在高血压患者中糖尿病的发生率下降<sup>[25]</sup>,其中的机制尚不十分明确,可能如下:(1)抑制 RAAS 系统可以扩张外周血管,增加骨骼肌血流量,骨骼肌是胰岛素作用的主要靶点,其血流量是葡萄糖摄取的重要因素;(2)AngII 的减少,可以促进前脂肪细胞向成熟脂肪细胞分化,从而影响脂肪细胞在外周组织的分配进而改善胰岛素敏感性<sup>[6]</sup>;

(3)由于胰岛  $\beta$  细胞中的抗氧化剂水平较低,抑制 RAAS 可以使胰岛  $\beta$  细胞免受氧化应激的损害,避免胰岛素基因表达转录因子的缺失,从而保护胰岛的正常分泌功能<sup>[26]</sup>;(4)胰岛局部的 RAAS 系统也可能会影响胰岛  $\beta$  细胞的胰岛素信号通路,下调胰岛 AT1 的表达可以显著的增加胰岛素的分泌和减少胰高血糖素的分泌,对胰岛  $\beta$  细胞的敏感性起着重要的调控作用<sup>[27]</sup>;(5)胰岛的血流量与胰岛的功能有着紧密的联系,胰岛血流过少会导致胰岛素释放受限,抑制胰岛的 RAAS 系统可以增加胰腺的血流灌注,促进胰岛素释放<sup>[8]</sup>;(6)在高血压患者中,使用缬沙坦治疗时观察到脂联素水平的升高,这也有助于解释沙库巴曲缬沙坦所带来的血糖益处<sup>[28]</sup>;(7)研究中,使用单剂量的缬沙坦(每日最高 160 mg)时,可以降低糖耐量异常的风险,在已经确诊或有心血管病的人群中可降低糖尿病的发病风险<sup>[29]</sup>,这一结果可能与 AngII 会直接抑制骨骼肌中的胰岛素信号,抑制脂肪细胞的分化从而增加胰岛素抵抗细胞的数量有关<sup>[25]</sup>。

#### 4 小结

糖尿病是世界主要的公共健康问题之一<sup>[30]</sup>。糖尿病往往和多种疾病并存,尤其是在心力衰竭患者中,糖尿病的发病率达到了 35%~40%,血糖控制情况与各种心血管并发症的风险密切相关<sup>[31]</sup>,因此,如何有效治疗糖尿病合并心血管疾病患者至关重要。既往已开展的多项研究表明,沙库巴曲缬沙坦可以降低 HbA1c,减少需要使用胰岛素的患者数量,改善血糖控制,对于糖尿病的发生发展有着积极影响<sup>[32]</sup>。但目前大部分的研究是在有心血管疾病的患者中使用沙库巴曲缬沙坦所观察到的血糖益处,因此,也有学者提出沙库巴曲缬沙坦是否仅在心力衰竭背景下对于血糖控制有潜在的益处的观点,这仍需进一步的临床研究进行进一步证实<sup>[33]</sup>。目前关于沙库巴曲缬沙坦对于血糖控制的益处的机制研究仍较少,有待扩大样本量进一步研究,需要更多的研究来提示沙库巴曲缬沙坦潜在代谢益处的真正临床相关性<sup>[24]</sup>。因此,下一步在大量糖尿病人群中开展沙库巴曲缬沙坦随机临床试验,进行其有关代谢益处详细的机制研究<sup>[18]</sup>,有着重要意义。对于糖尿病患者来说,沙库巴曲缬沙坦对心血管及糖代谢有着双重益处,有望成为糖尿病患者新的治疗选择,在糖

尿病患者心血管疾病管理上可带来新的治疗方案, 从而有效降低糖尿病患者因心血管系统疾病而死亡的概率, 对于改善患者生活质量、提高糖尿病患者疾病生存率及改善自身代谢有着重要意义。

### [参考文献]

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 刘洋, 吕媛媛. 替米沙坦与缬沙坦对原发性高血压病人胰岛素抵抗的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(13): 1615-1618.
- [4] Malek V, Gaikwad A B. Neprilysin inhibitors: A new hope to halt the diabetic cardiovascular and renal complications [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 90(6): 752-759.
- [5] 史云聪, 和丽丽, 白晓谊. 肾素-血管紧张素系统及脑啡肽酶抑制剂临床应用进展 [J]. 临床荟萃, 2020, 35(5): 476-480.
- [6] Abuissa H, Jones P G, Marso S P, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(5): 821-826.
- [7] Zhang Z, Liu C, Gan Z, et al. Improved glucose-stimulated insulin secretion by selective intraislet inhibition of angiotensin II type 1 receptor expression in isolated islets of db/db mice [J]. Int J Endocrinol, 2013, 2013: 319586.
- [8] Carlsson P O, Berne C, Jansson L. Angiotensin II and the endocrine pancreas: effects on islet blood flow and insulin secretion in rats [J]. Diabetologia, 1998, 41(2): 127-133.
- [9] 马妮娜, 沈潞华. 氯沙坦对高血糖合并高血压患者胰岛素敏感性的影响 [J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(28): 20-22.
- [10] 潘利亚, 张晓卉, 尹新华. 糖尿病心肌病发病机制的研究进展 [J]. 中国心血管杂志, 2017, 22(2): 143-146.
- [11] Rubattu S, Gallo G. The natriuretic peptides for hypertension treatment [J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2022, 29(1): 15-21.
- [12] 杨淑莲, 吴晓羽. 沙库巴曲缬沙坦的临床应用及其潜在作用 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(5): 82-86.
- [13] 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.
- [14] 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, 13(10): 1-9.
- [15] 赵刚, 张虹. 沙库巴曲缬沙坦应用于心血管疾病研究进展 [J]. 安徽医药, 2020, 24(7): 1273-1277.
- [16] Przekaz A, Bielka W, Pawlik A. Hypertension and type 2 diabetes—the novel treatment possibilities [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(12): 1-16.
- [17] Campbell D J. Long-term neprilysin inhibition – implications for ARNIs [J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(3): 171-186.
- [18] Seferovic J P, Solomon S D, Seely E W. Potential mechanisms of beneficial effect of sacubitril/valsartan on glycemic control [J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2020, 11(24): 1-9.
- [19] 杨庭树. 慢性心力衰竭药物治疗的历程与进展 [J]. 中华保健医学杂志, 2022, 24(2): 81-86.
- [20] 费美莹, 姜东炬. 心力衰竭药物沙库巴曲缬沙坦的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2020, 41(2): 122-125.
- [21] Gamarra E, Baffoni C, Borretta G, et al. Reduction of insulin requirement after starting treatment with sacubitril/valsartan in a patient with diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): A case report [J]. J Diabetes Sci Technol, 2018, 12(6): 1254-1255.
- [22] Packer M. Augmentation of glucagon-like peptide-1 receptor signalling by neprilysin inhibition: potential implications for patients with heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(6): 973-977.
- [23] Seferovic J P, Claggett B, Seidemann S B, 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]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(5): 333-340.
- [24] de la Espriella-Juan R, Sanchis J, Bayes-Genis A, et al.

- Metabolic effects of sacubitril/valsartan: Are they relevant in clinical practice?[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2018, 8(4): 549–551.
- [25] van der Zijl N J, Moors C C, Goossens G H, et al. Valsartan improves beta-cell function and insulin sensitivity in subjects with impaired glucose metabolism: A randomized controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(4): 845–851.
- [26] Bindom S M, Lazartigues E. The sweeter side of ACE2: Physiological evidence for a role in diabetes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 302(2): 193–202.
- [27] Zhang Z, Liu C, Gan Z, et al. Improved glucose-stimulated insulin secretion by selective intraislet inhibition of angiotensin II type 1 receptor expression in isolated islets of db/db mice[J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013(1): 1–10.
- [28] Cole B K, Keller S R, Wu R, et al. Valsartan protects pancreatic islets and adipose tissue from the inflammatory and metabolic consequences of a high-fat diet in mice[J]. *Hypertension*, 2010, 55(3): 715–721.
- [29] McMurray J J, Holman R R, Haffner S M, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(16): 1477–1490.
- [30] Zimmet P, Alberti K G, Magliano D J, et al. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: Facts and fallacies[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(10): 616–622.
- [31] McMurray J J, Gerstein H C, Holman R R, et al. Heart failure: A cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(10): 843–851.
- [32] Wang R, Ye H, Zhao Y, et al. Effect of sacubitril/valsartan and ACEI/ARB on glycaemia and the development of diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 487.
- [33] Esser N, Schmidt C, Barrow B M, et al. Insulinotropic effects of neprilysin and/or angiotensin receptor inhibition in mice[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13(6): 1–14.

## 征稿启事

为积极支持和推动昆明医科大学学科建设和发展,进一步提升《昆明医科大学学报》的办刊质量,不断扩大本刊的学术影响力,特对高质量稿源进行广泛征集。(1)国家自然科学基金资助课题的综述类论文可以在学报正刊发表;(2)对国家自然科学基金资助课题、云南省自然科学基金资助课题及昆明医科大学“十三五”省级、校级重点学科立项建设的研究论文,给予优先刊登。另外,投稿时需同时附:投稿单位证明、论文诚信承诺书以及基金项目证明。欢迎广大临床科研教学人员、硕士及博士研究生踊跃投稿。

网上投稿 <http://kmykdx.cnjournals.cn>, 电话: 0871—65936489, 65393133, 65922951, 65922874。

昆明医科大学学报编辑部

2024年1月1日