

# 达格列净联合运动康复治疗 HFmrEF 合并 2 型糖尿病的疗效

丁畅, 王林林, 吴晓旭, 戴剑, 徐俊伟

南京医科大学附属脑科医院 南京市胸科医院心血管内科, 江苏 南京 210029

**摘要:** **目的** 探讨达格列净联合运动训练在射血分数中间值的慢性心力衰竭(HFmrEF)合并2型糖尿病患者心脏康复中的应用价值。**方法** 选取南京市胸科医院2019年1月至2021年1月收治的HFmrEF合并2型糖尿病患者150例(3例失访),随机分为对照组( $n=50$ )、达格列净治疗组( $n=49$ )和达格列净联合运动康复组(联合组, $n=48$ )。对照组只给予常规抗心力衰竭(HF)药物治疗,达格列净组在对照组基础上加用达格列净,联合组在达格列净基础上联合运动康复训练。治疗随访12个月。比较三组患者治疗前后运动耐量、明尼苏达生活质量(MLHFQ)评分、HF标志物、左心室射血分数(LVEF),左室舒张末期内径(LVIDd),左室收缩末期内径(LVIDs)以及炎症因子等及预后指标。**结果** (1)治疗12个月临床有效率依对照组(64.00%)→达格列净组(77.55%)→联合组(89.58%)之序递增( $\chi^2=9.034, P=0.011$ )。(2)治疗后三组6 min步行试验距离(6MWD)、MLHFQ评分均显著改善,且依对照组→达格列净组→联合组之序,6MWD递增,MLHFQ递减( $P<0.05$ )。(3)治疗后三组血清可溶性生长刺激表达基因2蛋白、N端B型利钠肽前体(NT-proBNP)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素6(IL-6)均明显下降,且依对照组→达格列净组→联合组之序递减( $P<0.05$ )。(4)治疗后三组LVEF均上升,且联合组分别高于达格列净组、对照组( $P<0.05$ );三组LVIDd、LVIDs有所降低,但仅联合组差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且联合组分别低于达格列净组、对照组( $P<0.05$ )。(5)HF再入院率、主要心血管不良事件发生率也依对照组→达格列净组→联合组之序递减( $P<0.05$ )。**结论** 达格列净联合运动训练在HFmrEF合并2型糖尿病心脏病康复中具有较高的临床应用价值。

**关键词:** 达格列净; 运动训练; 糖尿病; 心力衰竭; 心脏康复; 可溶性生长刺激表达基因2蛋白

**中图分类号:** R541.6 R587.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)07-0922-06

## Efficacy of dapagliflozin combined with exercise-based cardiac rehabilitation in HFmrEF patients complicated with type 2 diabetes mellitus

DING Chang, WANG Lin-lin, WU Xiao-kui, DAI Jian, XU Jun-wei

Department of Cardiovascular Medicine, The Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Chest Hospital, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Corresponding author: XU Jun-wei, E-mail: christxjw@163.com

**Abstract:** **Objective** To explore the application value of dapagliflozin combined with exercise-based cardiac rehabilitation(CR) in heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF) patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 150 HFmrEF patients with T2MD admitted to Nanjing Chest Hospital from January 2019 to January 2021 (3 cases were lost to follow-up) were randomly divided into control group( $n=50$ ), dapagliflozin group ( $n=49$ ) and dapagliflozin combined with CR group (combined group, $n=48$ ). The conventional drugs were used for heart failure(HF) in control group, dapagliflozin was added based on conventional drugs in dapagliflozin group, and exercise-based CR was performed in combined group on the basis of dapagliflozin and routine drugs. The patients were followed up for 12 months. The exercise tolerance, Minnesota living with heart failure questionnaire(MLHFQ), markers

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.07.007

基金项目: 江苏省自然科学基金青年项目(BK20160134); 南京医科大学科技发展基金一般项目(NMUB2020229)

通信作者: 徐俊伟, E-mail: christxjw@163.com

出版日期: 2022-07-20

in HF, left ventricular ejection fraction(LVEF), left ventricular internal dimension, diastolic(LVIDd), left ventricular internal dimension, systolic(LVIDs) and the levels of inflammatory factors were compared after treatment among three groups. **Results** After treatment, the clinical effective rate increased in the order of control group (64.00%), dapagliflozin group (77.55%) and combined group (89.58%) ( $\chi^2 = 9.034, P = 0.011$ ). The 6-minute walking test distance(6MWD) and MLHFQ were significantly improved in three groups, and in the order of control group → dapagliflozin group → combined group, 6MWD increased and MLHFQ decreased ( $P < 0.05$ ). The levels of serum soluble growth stimulating gene 2 protein(sST2), N-terminal B-type natriuretic peptide precursor(NT-proBNP), hs-CRP and IL-6 decreased significantly after treatment in three groups, and decreased in the order of control group → dapagliflozin group → combined group ( $P < 0.05$ ). LVEF increased in three groups after treatment and was statistically higher in combined group than those in dapagliflozin group and control group respectively( $P < 0.05$ ). LVIDd and LVIDs reduced in three groups after treatment, but only there was a difference in them between pre-treatment and post-treatment in combined group( $P < 0.05$ ), and they in combined group were statistically lower than those in dapagliflozin group and control group respectively( $P < 0.05$ ). The HF readmission rate and the incidence of major adverse cardiovascular events also decreased in the order of control group → dapagliflozin group → combined group( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Dapagliflozin combined with exercise-based CR has a high clinical value for the HFmrEF patients with type 2 diabetes mellitus.

**Keywords:** Dapagliflozin; Exercise training; Diabetes mellitus; Heart failure; Cardiac rehabilitation; Serum soluble growth stimulating gene 2 protein

**Fund program:** Jiangsu Natural Science Foundation Youth Project(BK20160134); Nanjing Medical University Science and Technology Development Fund General Project(NMUB2020229)

我国心力衰竭(heart failure, HF)患病率高达2%~3%,且每年新发病例约50万例<sup>[1]</sup>。2型糖尿病(T2DM)对HF的发生、发展有促进作用,是发生HF的独立危险因素,同时HF也是糖尿病患者的主要死因,两者易呈共病状态<sup>[2]</sup>。慢性心力衰竭(CHF)合并T2DM已经成为威胁人民生命健康、加重国家医疗负担的重要因素。其中射血分数中间值的HF(HF with mid-range ejection fraction, HFmrEF)作为射血分数保留HF(HF with preserved ejection fraction, HFpEF)与射血分数降低的HF(HF with reduced ejection fraction, HFrEF)的过渡阶段<sup>[3-4]</sup>,占HF总人数的21.8%,死亡率介于HFpEF、HFrEF之间<sup>[1]</sup>,如何针对HFrEF的早期干预逆转HF阶段,改善心功能,降低发病率、致死率,促进心脏康复,已成为心血管领域的研究热点。本研究分析达格列净(钠-葡萄糖共转运体2抑制剂, SGLT-2i)和运动康复联合疗法对HFmrEF合并T2DM的疗效,探索更适合国人的SGLT-2i与运动康复联合应用方案和标准,为SGLT-2i联合运动疗法在HFmrEF合并T2DM患者心脏康复中的应用提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 诊断标准 受试对象符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》<sup>[5]</sup>中HFrEF的诊断标准,有临床HF症状或体征,心脏彩超采用改良Simpson法检测 $40\% \leq$ 左室射血分数(LVEF) $\leq 49\%$ 。同时符合《中

国2型糖尿病防治指南(2017年版)》<sup>[6]</sup>中T2DM的诊断标准。

1.2 纳入标准 根据病史以及相关体格检查,受试者需满足以下所有条件,考虑纳入:(1)年龄40~75岁者;(2)符合以上CHF稳定期诊断标准;(3)NYHA心功能分级为II、III级;(4)射血分数中间型( $49\% \geq$  LVEF $\geq 40\%$ )患者;(5)符合《中国心脏康复与二级预防指南(2018版)》<sup>[7]</sup>中运动康复适应人群。

1.3 排除标准 凡符合下列任何一项者,均被排除:(1)CHF病情严重或者其他原因限制活动者;(2)处于CHF的急性发作期;(3)高血压控制不良者(收缩压 $\geq 180$  mm Hg,或舒张压 $\geq 100$  mm Hg);(4)静息状态心率超过120次/min,或合并恶性心律失常(阵发性室速)近期反复发作者;(5)合并严重的肝、肾功能不全者;(6)合并严重慢性阻塞性肺疾病、肺源性心脏病或呼吸衰竭者;(7)合并严重造血系统、肿瘤等严重原发性疾病者;(8)合并严重精神疾病,不能配合或依从性差者;(9)对受试药物过敏者。

1.4 一般资料 选取南京医科大学附属脑科医院南院区(原南京市胸科医院)心血管内科自2019年1月至2021年1月收治的HFmrEF合并T2DM患者150例,按照随机数字表法分为三组各50例,治疗随访12个月,其中有3例失访,具体分组为对照组( $n = 50$ )、达格列净组( $n = 49$ )、达格列净联合运动康复组(联合组, $n = 48$ )。对照组男28例,女22例,年龄40~73( $59.83 \pm 7.46$ )岁,病程4~20( $11.18 \pm 7.14$ )年;达格列净组男26例,女23例,年龄42~75( $61.72 \pm$

9.12)岁,病程3~20(11.33±6.24)年;联合组男25例,女23例,年龄48~74(58.61±7.32)岁,病程4~19(11.33±7.32)年。三组对象的年龄、性别、病程等差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准(批件号:2019-KY002-01),所有受试患者均自愿签署知情同意书。

## 1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 只给予常规药物治疗,抗HF药物包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、 $\beta$ 受体阻滞剂( $\beta$ -RB)、醛固酮受体拮抗剂(MRA)等药物,并辅以强心、利尿等对症治疗。降糖方案根据血糖实际情况使用二甲双胍、胰岛素等药物,根据血糖调整剂量。确保不接受任何形式的运动训练,出院后每月随访1次,随访12个月。

1.5.2 达格列净组 在对照组降糖药物基础上,更换为达格列净或联合应用达格列净(阿斯利康,规格10 mg/片,批号J20170040,口服剂量10 mg qd),其他治疗方法与对照组相同,随访12个月。

1.5.3 联合组 在对照组降糖药物基础上,更换为达格列净或联合应用达格列净(药品剂量同上),同时进行运动康复训练,其他治疗方法与对照组相同。第1周运动康复训练在住院期间进行,以便进行充分的运动前评估,通过病史采集、监测生命体征、生化检测、运动负荷试验进行初始基线评估、每次运动治疗前评估、针对新发或异常症状的紧急评估、社会心理和生活质量评估等,出院后家庭运动康复治疗周期中每30天再重新评估1次。根据《CHF心脏康复中国专家共识》<sup>[8]</sup>及心功能情况制定个体化运动处方。(1)运动种类:步行或广场舞;(2)强度:根据心肺运动试验中无氧阈(anaerobic threshold, AT)值计算运动强度;(3)频率: $\geq 5$ 次/周;(4)时间:20~60 min/次;(5)进度:治疗初始每30天复测运动试验重新评估,酌情增加运动强度,直至完成36次运动治疗后每半年评估1次;(6)注意事项:运动时间应避免降糖药物血药浓度达高峰的时间,在运动前、中或后可适当增多饮食,避免低血糖。本研究中所有受试者均24 h佩戴心安康动态心电图记录仪(创越医疗)远程观察记录受试者心电事件,监督患者如实完成相应运动并及时发现处理不良心电事件。

1.6 观察指标 观察三组患者治疗前及治疗后以下指标。(1)6 min步行试验距离(6MWD)、明尼苏达心力衰竭生存质量量表(MLHFQ)。(2)HF标志物:血清N端B型利钠肽前体(NT-proBNP)、可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)。(3)心脏结构:

LVEF、左室舒张末期内径(LVIDd)、左室收缩末期内径(LVIDs)。(4)炎症因子:超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素(IL)-6等。(5)预后:HF再住院率、全因死亡率、主要心血管不良事件(MACE)发生率等结局。(6)安全性:治疗相关不良反应情况。

1.7 疗效判定标准 根据治疗前后心功能分级变化为标准<sup>[9]</sup>。(1)显效:心功能改善 $\geq 2$ 级或上升至1级,HF症状明显改善,水肿、肺部啰音明显好转。(2)有效:心功能改善1级,HF症状减轻,水肿、肺部啰音好转。(3)无效:心功能无明显改善。(4)恶化:HF症状加重甚至死亡。临床有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$

1.8 统计学方法 使用SPSS 21.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,三组间比较采用单因素方差分析,两两比较行LSD- $t$ 检验;计数资料以例(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组治疗有效率比较 对照组12个月临床有效率为64.00%,达格列净组为77.55%,联合组最高为89.58%,三组差异有统计学意义( $P=0.011$ )。见表1。

2.2 三组治疗前后6MWD、MLHFQ评分比较 三组治疗前6MWD、MLHFQ比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后三组均较治疗前显著改善,且依对照组 $\rightarrow$ 达格列净组 $\rightarrow$ 联合组之序,6MWD递增,MLHFQ递减,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表1 三组治疗有效率比较(例)

Tab. 1 Comparison of treatment efficiency among three groups (case)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效 [例(%)]
对照组	50	11	21	18	32(64.00)
达格列净组	49	14	24	11	38(77.55)
联合组	48	17	26	5	43(89.58)
$\chi^2$ 值					9.034
$P$ 值					0.011

表2 三组6MWD和MLHFQ评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab. 2 Comparison of 6MWD and MLHFQ among three groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	6MWD(m)		MLHFQ(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	280.13±14.07	340.63±39.06 <sup>a</sup>	60.88±9.28	41.63±8.11 <sup>a</sup>
达格列净组	49	282.63±11.25	433.01±45.27 <sup>ab</sup>	63.86±9.33	33.63±5.60 <sup>ab</sup>
联合组	48	279.01±11.60	483.25±42.30 <sup>abc</sup>	63.38±12.75	25.87±5.64 <sup>abc</sup>
$F$ 值		1.089	144.068	1.139	70.405
$P$ 值		0.339	<0.001	0.323	<0.001

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与达格列净组治疗后比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

2.3 三组治疗前后 HF 标志物 sST2、NT-proBNP 比较 三组治疗前 sST2、NT-proBNP 比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗后三组均较治疗前显著下降, 且依对照组→达格列净组→联合组之序, sST2、NT-proBNP 水平递降, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 3。

2.4 三组治疗前后超声心动图结构变化的比较 三组治疗前 LVEF、LVIDd、LVIDs 比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。治疗后, 三组 LVEF 均较治疗前上升, 且联合组分别高于达格列净组、对照组 ( $P<0.05$ ); 治疗后, 三组 LVIDd、LVIDs 较治疗前有所降低, 但仅联合组差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 且联合组分别低于达格列净组、对照组 ( $P<0.05$ ); 达格列净组与对照组 LVEF、LVIDd、LVIDs 治疗后比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 4。

2.5 三组治疗前后炎症因子水平比较 三组治疗前 IL-6、hs-CRP 比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗后三组均较治疗前显著下降, 且依对照组→达格列净组→联合组之序, IL-6、hs-CRP 水平递降, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 5。

2.6 三组随访结局比较 三组在 HF 再入院率、MACE 发生率方面, 且依对照组→达格列净组→联合组之序, HF 再入院率、MACE 发生率递降, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。三组全因死亡率比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 6。

2.7 治疗安全性分析 治疗相关不良反应发生情况如下: 达格列净组发生泌尿系统感染 1 例, 联合组运动训练中出现低血糖 1 例, 联合组并未明显增加不良反应发生率。

### 3 讨论

随着“DECLARE-TIMI 58”、“DEFINE-HF”、“DAPA-HF”等国际多中心临床研究结果的公布, 证实达格列净可以明显降低 HF 伴或不伴糖尿病患者的心血管事件风险, 减少再住院率, 提高患者生活质量。在此循证医学基础上, 国内外多部指南一致推荐<sup>[10-11]</sup>: LVEF  $\leq 40\%$  的轻中度 HF 合并或不合并 T2DM, 推荐使用 SGLT-2 抑制剂(达格列净 10 mg qd) (I 类)。作为在难治性 T2DM 中应用有效的 SGLT-2 抑制剂<sup>[12-13]</sup>, 虽然达格列净在 HF 患者中的获益已

表 3 三组 sST2 和 NT-proBNP 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab. 3 Comparison of sST2 and NT-proBNP among three groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	sST2 (ng/ml)		NT-proBNP (pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	41.42±6.94	34.20±3.15 <sup>a</sup>	3 357.26±551.49	1 451.88±212.60 <sup>a</sup>
达格列净组	49	43.02±6.68	31.22±2.61 <sup>ab</sup>	3 257.41±519.20	1 198.96±103.08 <sup>ab</sup>
联合组	48	41.60±8.10	29.54±2.88 <sup>abc</sup>	3 270.58±530.26	879.10±98.00 <sup>abc</sup>
F 值		0.715	7.763	0.511	9.284
P 值		0.901	0.038	0.862	<0.001

注: 与本组治疗前比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较, <sup>b</sup> $P<0.05$ ; 与达格列净组治疗后比较, <sup>c</sup> $P<0.05$ 。

表 4 三组 LVEF、LVIDd、LVIDs 比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab. 4 Comparison of LVEF, LVIDd and LVIDs among three groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	LVEF (%)		LVIDd (mm)		LVIDs (mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	43.53±2.26	47.47±2.18 <sup>a</sup>	58.74±3.26	54.57±2.26	46.32±3.13	42.81±2.81
达格列净组	49	42.71±2.13	49.35±2.77 <sup>a</sup>	59.22±3.26	52.42±2.34	47.64±2.77	41.32±2.33
联合组	48	43.94±2.76	53.56±3.15 <sup>abc</sup>	57.96±4.26	49.75±3.92 <sup>abc</sup>	46.45±2.52	40.67±3.04 <sup>abc</sup>
F 值		0.524	3.266	0.374	5.951	0.356	3.720
P 值		0.896	0.040	0.778	0.012	0.851	0.028

注: 与本组治疗前比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较, <sup>b</sup> $P<0.05$ ; 与达格列净组治疗后比较, <sup>c</sup> $P<0.05$ 。

表 5 治疗前后炎症分子水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab. 5 Comparison of inflammatory factors among three groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	IL-6 (ng/L)		hs-CRP (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	22.43±2.06	17.39±1.79 <sup>a</sup>	12.34±1.13	7.09±0.75 <sup>a</sup>
达格列净组	49	21.81±1.93	12.33±2.33 <sup>ab</sup>	10.98±2.82	6.10±0.83 <sup>ab</sup>
联合组	48	22.35±2.14	9.70±1.04 <sup>abc</sup>	11.10±1.67	4.22±0.41 <sup>abc</sup>
F 值		0.488	17.831	0.762	8.564
P 值		0.801	<0.001	0.663	0.019

注: 与本组治疗前比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较, <sup>b</sup> $P<0.05$ ; 与达格列净组治疗后比较, <sup>c</sup> $P<0.05$ 。

表 6 三组随访结局比较 [例 (%)]

Tab. 6 Comparison of outcomes of follow-up among three groups [case (%)]

组别	例数	HF 再入院	全因死亡	MACE 发生
对照组	50	19 (38.00)	4 (8.00)	18 (36.00)
达格列净组	49	11 (22.45)	2 (4.08)	11 (22.45)
联合组	48	7 (14.58)	0	6 (12.50)
$\chi^2$ 值		7.419	4.003	7.530
P 值		0.024	0.135	0.023

经得到证实和推荐,然而在 HFmrEF 患者中达格列净是否存在获益,目前相关临床研究较少。针对这类合并糖尿病的 HFmrEF 人群,临床关注度不足,药物研究等循证依据相对较少。本研究证实达格列净可明显提高 HFmrEF 合并 T2DM 患者的心功能,改善生存质量,同时可以改善预后,减少 MACE 发生率、HF 再入院率和全因死亡率,但对于 LVIDd、LVIDs 等左室重构指标只表现出减小趋势,无明显差异,而联合应用运动训练后 LVIDd、LVIDs 等指标明显减小,该结果是由于达格列净本身对改善心肌重构作用甚微,还是由于随访时间短亦或其他原因导致,需要进一步试验证实。

传统观念认为 HF 患者需限制各项体力活动,以减轻心脏负荷,维持心功能稳定<sup>[14]</sup>。然而,随着现代心脏康复医学的发展,研究发现心脏运动康复训练可以从调节交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、炎症和凋亡因子、控制焦虑抑郁等多重机制角度,改善 HF 症状和预后<sup>[15]</sup>,运动康复现已成为 CHF 的推荐治疗方案<sup>[16-17]</sup>。然而,目前国内外推荐运动康复方案标准不一<sup>[7, 18]</sup>,尤其对于 HFmrEF 合并 T2DM 的患者仍需进一步循证医学探索更适合国人的运动康复方案及其疗效佐证。

炎症和氧化应激是 HFmrEF 合并 T2DM 的可能发病机制之一<sup>[19]</sup>,其重要的标志物 hs-CRP 和 IL-6 是 HF 的独立预测因子<sup>[20]</sup>。本研究证实达格列净和运动训练均可降低患者血清 hs-CRP、IL-6 水平,推测其可能从炎症信号转导途径延缓 HF 的发生发展,联合运用疗效更佳。

本研究创新之处在于,率先进行了达格列净联合运动训练在 HFmrEF 合并 HF 心脏康复中应用,探索了其可能机制。本研究的不足之处:样本量偏少,且局限于该院,可能影响结果的广泛性和准确性;受试者入组时间和随访时间有差异,可能造成偏倚。

综上所述,达格列净联合运动康复训练相较传统的“金三角”抗 HF 药物疗法可以更有效改善 HFmrEF 合并 T2DM 患者的症状,改善心室重构,增加运动耐量,降低死亡率和再住院率,提高生活质量,改善预后。

利益冲突 无

#### 参考文献

- [1] 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.  
Wang H, Li YY, Chai K, et al. Contemporary epidemiology and

treatment of hospitalized heart failure patients in real clinical practice in China[J]. Chin J Cardiol, 2019, 47(11): 865-874.

- [2] Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Bargioto A, et al. Diabetes mellitus and heart failure[J]. J Clin Med, 2021, 10(16): 3682.
- [3] Adebayo A, Panjath G. Heart failure with mid-range ejection fraction-the “middle” child of the heart failure siblings[J]. Am J Med Sci, 2020, 360(1): 1-2.
- [4] 黄鑫,孔红娇,朱明娜,等.老年射血分数保留型心力衰竭患者不同性别相关因素分析及增强型体外反搏安全性观察[J].中华全科医学,2021,19(4):564-567.  
Analysis of different gender-related factors and observation of the safety of enhanced external counterpulsation in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. Chinese Journal of General Practice, 2021, 19(4): 564-567.
- [5] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.  
Heart Failure Group of Cardiovascular Branch of Chinese Medical Association, Heart Failure Committee of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of heart failure 2018 [J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(10): 760-789.
- [6] 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].中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344.  
Chinese Diabetes Society. Guidelines for the prevention and control of type 2 diabetes in China(2017 edition)[J]. Chin J Pract Intern Med, 2018, 38(4): 292-344.
- [7] 中国康复医学会心血管病专业委员会.中国心脏康复与二级预防指南 2018 精要[J].中华内科杂志,2018,57(11):802-810.  
Cardiovascular Committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine.Guidelines for cardiovascular rehabilitation and secondary prevention in China 2018 simplified edition[J]. Chin J Intern Med, 2018, 57(11): 802-810.
- [8] 中国康复医学会心血管病预防与康复专业委员会.慢性心力衰竭心脏康复中国专家共识[J].中华内科杂志,2020,59(12):942-952.  
Chinese Cardiovascular Disease Prevention and Rehabilitation Association.Expert consensus on cardiac rehabilitation for chronic heart failure in China[J]. Chin J Intern Med, 2020, 59(12): 942-952.
- [9] 张捷,邓涛,陈杰民,等.诺欣妥治疗慢性心力衰竭患者的疗效观察[J].数理医药学杂志,2021,34(2):248-250.  
Zhang J, Deng T, Chen JM, et al. Observation on the curative effect of entresto on patients with chronic heart failure[J]. J Math Med, 2021, 34(2): 248-250.
- [10] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会.心力衰竭合理用药指南(第 2 版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(7):1-78.  
Expert Committee on Rational Drug Use of the State Health and Family Planning Commission. Guidelines for rational drug use in heart failure(2nd edition) [J]. Chin J Front Med Sci (Elect Ver), 2019, 11(7): 1-78.

(下转第 931 页)

- [13] 何本阳,谢银芳.参芪活血汤联合 $\alpha$ -硫辛酸治疗2型糖尿病下肢血管病变对患者下肢血管血流量及NF- $\kappa$ B、VEGF的影响[J].四川中医,2021,39(4):129-133.  
He BY, Xie YF. Effect of using Shenqi Huoxue Decoction combined with  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of lower limb vascular disease with type 2 diabetes mellitus and its influence on lower limb blood flow, NF- $\kappa$ B and VEGF[J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2021, 39(4): 129-133.
- [14] 杜鹃,李长辉,崔聪,等.运用“以通为用”的络病理论治疗糖尿病下肢血管病变临床研究[J].辽宁中医药大学学报,2021,23(3):147-150.  
Du J, Li CH, Cui C, et al. Clinical study on the treatment of lower extremity vascular diseases of diabetes by using the collateral disease theory[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2021, 23(3): 147-150.
- [15] 王秋媛,孙亚萍.舒洛地特联合高通量血液透析对糖尿病肾病患者血清Angptl4和Vaspin水平的影响[J].广西医科大学学报,2018,35(10):1376-1379.  
Wang QY, Sun YP. Effects of sulodexide combined with high flux hemodialysis on serum Angptl4 and Vaspin levels in patients with diabetic nephropathy[J]. J Guangxi Med Univ, 2018, 35(10): 1376-1379.
- [16] 罗悦玲,黄彬,曹聪,等.老年2型糖尿病患者血清ANGPTL4、Betatrophin、Vaspin水平与血糖、血脂及下肢血管病变的关系研究[J].现代生物医学进展,2021,21(10):1863-1867,1853.  
Luo YL, Huang B, Cao C, et al. Study on the relationship between serum ANGPTL4, betatrophin, vaspin levels and blood glucose, blood lipids and lymphatic vessel density in elderly patients with type 2 diabetes[J]. Prog Mod Biomed, 2021, 21(10): 1863-1867, 1853.
- [17] 李倩,柴艺汇,高洁,等.人参现代药理作用研究进展[J].贵阳中医学院学报,2019,41(5):89-92.  
Li Q, Chai YH, Gao J, et al. Research progress on modern pharmacological effects of ginseng[J]. J Guiyang Univ Chin Med, 2019, 41(5): 89-92.
- [18] 胡妮娜,张晓娟.黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J].中医药信息,2021,38(1):76-82.  
Hu NN, Zhang XJ. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of Astragalus membranaceus[J]. Inf Tradit Chin Med, 2021, 38(1): 76-82.
- [19] 张晓娟,张燕丽,左冬冬.川芎的化学成分和药理作用研究进展[J].中医药信息,2020,37(6):128-133.  
Zhang XJ, Zhang YL, Zuo DD. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of Ligusticum Chuanxiong hort[J]. Inf Tradit Chin Med, 2020, 37(6): 128-133.

收稿日期:2022-04-11 修回日期:2022-04-25 编辑:石嘉莹

(上接第926页)

- [11] O'Meara E, McDonald M, Chan M, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: clinical trial update on functional mitral regurgitation, SGLT2 inhibitors, ARNI in HFpEF, and tafamidis in amyloidosis[J]. Can J Cardiol, 2020, 36(2): 159-169.
- [12] 刘诗苑,李晓雯,黄明炜,等.达格列净联合胰岛素强化治疗难治性2型糖尿病的疗效观察[J].中国临床研究,2020,33(9):1207-1210.  
Liu SY, Li XW, Huang MW, et al. Effect of dapagliflozin combined with intensive insulin therapy on refractory type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Clin Res, 2020, 33(9): 1207-1210.
- [13] 孙伟,王飞,杨光东,等.达格列净治疗2型糖尿病的临床研究[J].中华全科医学,2021,19(8):1303-1305.  
Sun W, Wang F, Yang GS, et al. Clinical efficacy of dapagliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of General Practice, 2021, 19(8): 1303-1305.
- [14] Palmer K, Bowles KA, Paton M, et al. Chronic heart failure and exercise rehabilitation: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Phys Med Rehabilitation, 2018, 99(12): 2570-2582.
- [15] Uchmanowicz I, Hoes A, Perk J, et al. Optimising implementation of European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: what is needed? [J]. Eur J Prev Cardiol, 2020, 28(4): 426-431.
- [16] Lena H, Kurt B, Margareta B. A mixed methods study of Tai Chi exercise for patients with chronic heart failure aged 70 years and older[J]. Nurs Open, 2018, 5(2): 176-185.
- [17] 袁丽霞,丁荣晶.中国心脏康复与二级预防指南解读[J].中国循环杂志,2019,34(S1):86-90.  
Yuan LX, Ding RJ. Interpretation of guidelines for cardiac rehabilitation and secondary prevention in China [J]. Chin Circ J, 2019, 34(S1): 86-90.
- [18] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) [J]. Eur Heart J, 2016, 37(29): 2315-2381.
- [19] 海茹丽妮萨·亚森,于子翔,刘芬,等.2型糖尿病合并射血分数中间值心力衰竭的内皮功能及预后研究[J].中国循证医学杂志,2021,21(5):539-545.  
Hairulnisa Yasen, Yu ZX, Liu F, et al. Endothelial function and prognosis of patients with type 2 diabetes mellitus combined with mid-range ejection fraction heart failure [J]. Chin J Evid Based Med, 2021, 21(5): 539-545.
- [20] 任芳,王一丹,甘丰.血清hs-CRP、sICAM-1在慢性心力衰竭患者中的变化及与近期预后的相关性[J].中国实验诊断学,2021,25(8):1107-1111.  
Ren F, Wang YD, Gan F. Changes of serum hs-CRP and sICAM-1 in patients with chronic heart failure and their correlation with short-term prognosis [J]. Chin J Lab Diagn, 2021, 25(8): 1107-1111.

收稿日期:2022-04-21 修回日期:2022-04-28 编辑:石嘉莹