

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.07.001

◇综述◇

沙库巴曲缬沙坦应用于心血管疾病研究进展

赵刚¹, 张虹²作者单位:¹山西医科大学, 山西 太原 030001; ²山西医科大学附属人民医院心内二科, 山西 太原 030001

通信作者: 张虹, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为冠心病诊断与治疗, E-mail: 2477606695@qq.com

摘要:心力衰竭是各种心血管疾病的严重和终末阶段, 致残致死性高, 严重威胁人类的健康。据估计, 中国目前拥有超过1 000万的心衰病人。尽管近20年来慢性收缩性心力衰竭一直使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)、β受体阻断剂和醛固酮受体拮抗剂为主药物治疗, 但心力衰竭在全球范围内发病率、死亡率和医疗保健支出均呈升高趋势。对更高效医疗的要求以及生物医学创新的发展, 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)——沙库巴曲缬沙坦(诺欣妥)应运而生。PARADIGM-HF研究是在射血分数降低的心力衰竭病人中与依那普利对比, 提供了沙库巴曲缬沙坦在心血管和全因死亡中获益的有力证据。而对射血分数保留的心力衰竭、高血压及其亚组、肺动脉高压、心肌梗死、糖尿病和肾脏疾病的临床研究表明, 沙库巴曲缬沙坦对各种心血管疾病均能获益。沙库巴曲缬沙坦在心血管疾病治疗中显现出巨大的前景。

关键词:心血管疾病/药物治疗; 沙库巴曲缬沙坦; 诺欣妥; 脑啡肽酶; 每搏输出量

Research progress of sacubitril valsartan in cardiovascular diseases

ZHAO Gang¹, ZHANG Hong²

Author Affiliations: ¹Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; ²The Second Department of Cardiology, The Affiliated People's Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Abstract: Heart failure (HF) is a serious and terminal stage of various cardiovascular diseases, with high disability and lethality, which seriously threatens human health. It is estimated that China currently has more than 10 million patients with heart failure. Despite the use of guideline-directed medical therapies such as angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin receptor blockers (ARB), beta-adrenergic blockers and mineralocorticoid receptor antagonists for chronic systolic HF for almost two decades, HF has an increasing trend in morbidity, mortality and health care expenditures worldwide. A requirement for more efficient medical therapies coupled with recent advances in bio-innovation led to the creation of sacubitril valsartan (Entresto), an angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI). PARADIGM-HF trial provided compelling evidence for the cardiovascular and all-cause mortality benefit of sacubitril valsartan when compared to enalapril in patients with heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF). While clinical studies in HF with preserved ejection fraction (HFpEF), hypertension and subsets, pulmonary hypertension, myocardial infarction, diabetes mellitus and renal disease suggested that sacubitril valsartan could be beneficial across a wide spectrum of cardiovascular disease. Sacubitril valsartan has shown great prospects in the treatment of cardiovascular diseases.

Key words: Cardiovascular diseases/drug therapy; Sacubitril valsartan; Entresto; Neprilysin; Stroke volume

心力衰竭是各种心血管疾病的严重和终末阶段, 死亡率高于部分恶性肿瘤, 其已经成为21世纪心血管学科面临的最严峻挑战之一。由诺华公司研发的沙库巴曲缬沙坦(诺欣妥), 主要用于心力衰竭的治疗, 于2017年在我国获批上市。本研究对沙库巴曲缬沙坦的作用机制、在心血管疾病中的最新应用研究做一综述, 可能为临床治疗提供新思路。

1 沙库巴曲缬沙坦的作用机制

沙库巴曲缬沙坦(诺欣妥)是首个有口服活性

的血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)类药物, 由血管紧张素Ⅱ受体(AT1)拮抗剂(ARB)——缬沙坦和脑啡肽酶抑制剂(NEPI)——沙库巴曲两种成分以1:1摩尔比例结合而成的盐复合物^[1]。沙库巴曲(AHU377)是一种前药, 其在摄入后迅速代谢成活性物质NEPI部分——LBQ657^[2]。已知脑啡肽酶(NEP)可降解多种肽类激素, 如肾上腺髓质素、血管紧张素Ⅱ、缓激肽、内皮素-1、胰高血糖素、利钠肽、神经降压素、催产素、物质P以及β-淀粉样蛋白。这些肽类激素的主要作用见表1。

表1 脑啡肽酶降解肽类激素的主要作用

名称	作用
肾上腺髓质素	引起全身血管舒张和新血管生成
血管紧张素Ⅱ	引起全身血管收缩和心血管重塑
缓激肽	引起全身血管舒张和刺激性咳嗽
内皮素-1	引起全身血管收缩
胰高血糖素	促进糖原分解和糖异生作用,升高血糖
利钠肽	引起全身血管舒张和利尿排钠
神经降压素	调节黄体生成素和催乳素的释放,并通过与多巴胺能系统的相互作用引起全身血管舒张
催产素	引起子宫平滑肌收缩
p物质	作为神经递质和神经调节剂,并刺激咳嗽产生
β-淀粉样蛋白	在大脑中沉积的增加被认为是阿尔茨海默病的一个原因

NEPI通过抑制NEP,一方面可使利钠肽、肾上腺髓质素、缓激肽的降解最小化,引起血管舒张、排钠利尿、血压下降,另一方面增加血管紧张素Ⅱ、内皮素-1的水平,导致血管收缩、血压上升,抑制NEP的净效果是上述两方面的平衡。沙库巴曲缬沙坦可以通过缬沙坦阻断AT1而抑制血管紧张素Ⅱ的不利作用,从而发挥利钠肽等的有利作用。此外阻断缓激肽、p物质的降解可能导致咳嗽和血管性水肿。而长期应用沙库巴曲缬沙坦会抑制β-淀粉样蛋白降解,β-淀粉样蛋白的聚集与沉积可能增加阿尔茨海默病的发病率^[3],PERSPECTIVE研究将评估应用沙库巴曲缬沙坦的病人认知领域评分的改变^[4]。

2 沙库巴曲缬沙坦的临床应用

2.1 在射血分数减少的慢性心力衰竭(HFrEF)中的应用 PARADIGM-HF是首个评估沙库巴曲缬沙坦对HFrEF病人作用的研究,也是迄今为止在心血管疾病方面使用沙库巴曲缬沙坦最有力的证据^[5-6]。PARADIGM-HF研究是一项多中心、随机、双盲、Ⅲ期研究,共纳入8 442例NYHA心功能分级Ⅱ~Ⅳ级、射血分数下降(左室射血分数≤40%,2010年12月变更为≤35%)、BNP≥150 pg/mL(或如果在过去12个月内因心衰住院,则≥100 pg/mL)或NT-proBNP≥600 pg/mL(或如果在过去12个月内因心衰住院,则≥400 pg/mL)的病人,经过筛选期、单盲导入期后随机接受沙库巴曲缬沙坦200 mg每日2次或依那普利10 mg每日2次治疗。研究的主要终点是心血管死亡或心力衰竭住院的复合终点。在27个月的随访中,沙库巴曲缬沙坦组与依那普利组相比,任何心血管疾引起的死亡、因心力衰竭恶化而首次住院、全因死亡均显著下降,并防止心力衰竭症状恶化,明显改善生活质量^[6]。大量析因分析表明,无论年龄、收缩压、左室射血分数、基线心力衰竭风险评分和血糖状

况如何,沙库巴曲缬沙坦优于依那普利^[7],且沙库巴曲缬沙坦治疗HFrEF的临床益处不受性别、地理差异和心力衰竭病因(缺血性和非缺血性)的影响^[4]。

2.2 在射血分数保留的慢性心力衰竭(HFpEF)中的应用 PARAMOUNT研究是最早比较沙库巴曲缬沙坦与缬沙坦单药用于左室射血分数正常的慢性心力衰竭病人的疗效、安全性以及耐受性等的研究。这一随机、双盲、Ⅱ期阳性药物对照研究共纳入了301例NYHA心功能分级Ⅱ~Ⅳ级、NT-proBNP升高的慢性HFpEF病人,分别予沙库巴曲缬沙坦或缬沙坦治疗^[8]。结果显示,在第12周,沙库巴曲缬沙坦组的NT-proBNP显著降低,而两个治疗组的不良事件相似。在36周,沙库巴曲缬沙坦组的左心房大小和NYHA心功能功能分级明显改善。本研究的结果证明了沙库巴曲缬沙坦组的安全性及其对心肌损伤和左心房重塑的有益作用,心肌损伤和左心房重塑是HFpEF表型的重要病理生理学变化^[4]。

为期57个月的PARAGON-HF研究是一项随机、双盲、Ⅲ期研究,共纳入4 822例射血分数保留(左室射血分数≥45%)、NT-proBNP升高、结构性心脏病(左心房扩大或左心室肥大)的病人,经筛选、单盲导入期后随机接受沙库巴曲缬沙坦200 mg每日2次或缬沙坦160 mg每日2次治疗,旨在探究沙库巴曲缬沙坦是否可用于HFpEF的治疗。研究的主要复合终点事件为心血管死亡和总心衰住院率。次要终点为KCCQ分数、NYHA心功能分级的变化,首次出现复合肾脏终点事件(肾脏死亡、终末期肾病或eGFR下降≥50%)的时间,全因死亡的时间^[4]。PARAGON-HF研究显示:与单用缬沙坦相比,应用沙库巴曲缬沙坦在第12周时可降低NT-proBNP水平;在第36周时可改善NYHA心功能分级。顶线研究结果表明,在射血分数保留的心力衰竭病人中,沙库巴曲缬沙坦治疗与缬沙坦单药治疗在主要终点事件方面差异无统计学意义^[9]。而关于PARAGON-HF研究预先设定的亚组分析,在HFpEF病人中,左室射血分数(LVEF)越接近HFrEF病人时,沙库巴曲缬沙坦表现出最大获益^[10]。这一研究结果可能将扩大沙库巴曲缬沙坦治疗心衰病人LVEF的范围。与男性相比,女性HFpEF病人使用沙库巴曲缬沙坦获益更多,即使在较高LVEF范围,女性仍有更优获益,且女性获益主要来自心衰住院减少^[11]。一项事后研究证实:不论之前有无住院经历,越早使用沙库巴曲缬沙坦治疗,从中获益越大,而对于近期住院的高危人群,沙库巴曲缬沙坦带来的主要终点绝对和相对风险获益均更大^[12]。此外PARAGON-HF

研究中评估沙库巴曲缬沙坦治疗对健康相关生活质量(HRQL)的影响发现,第8个月及12个月时,沙库巴曲缬沙坦显著改善堪萨斯城心肌问卷临床总评分(KCCQ-CCS),其中症状改善最为明显^[13]。这些研究有助于指导心力衰竭的临床治疗。

2.3 在急性失代偿性心力衰竭(ADHF)中的应用 PARADIGM-HF 研究人群仅涉及门诊稳定的病人,在ADHF发作期间使用ARNI类药物的益处尚不清楚^[6]。而2018年完成的两项研究解决了这一问题。TRANSITION研究是一项多中心、随机、单盲、IV期研究,共纳入1 000例因ADHF住院的HFrEF的病人,探讨ADHF事件后稳定的HFrEF病人使用沙库巴曲缬沙坦治疗开始的方式(出院前和出院后)。一组病人出院前(血流动力学稳定后 ≥ 24 h)使用沙库巴曲缬沙坦,另一组病人出院后(1~14 d内)使用,两组病人使用沙库巴曲缬沙坦的目标剂量为200 mg每日2次,起始剂量为50 mg或100 mg每日2次,沙库巴曲缬沙坦的剂量每2~4周增加一倍,以达到病人耐受的每日2次200 mg的目标剂量。研究的主要终点为随机化后在10周内服用沙库巴曲缬沙坦达到目标剂量200 mg每日2次的病人百分比。次要终点是评估随机化后至少2周至10周维持不同剂量沙库巴曲缬沙坦(200 mg, 100 mg, 任何剂量)治疗的耐受性,由于不良事件而永久停止治疗的病人百分比^[4]。研究结果显示,两组病人取得主要和次要结果的比例相似,差异无统计学意义。在急性心力衰竭失代偿后稳定的病人中,约有一半病人能够在10周内达到200 mg每日2次的目标剂量,这在临床上意味着住院或出院后不久的病人使用沙库巴曲缬沙坦是可行的,且耐受性良好^[14]。

另一项PIONEER-HF研究是多中心、随机、双盲、IV期研究,884例因ADHF住院的HFrEF的病人(LVEF $\leq 40\%$)被随机分配(血流动力学稳定后)接受沙库巴曲缬沙坦(目标剂量200 mg每日2次)或依那普利(目标剂量10 mg每日2次)治疗。研究的主要终点为从基线到第四周和第八周的NT-proBNP浓度的平均百分比变化。次要终点为症状性低血压、高钾血症、血管性水肿的发生率,高敏肌钙蛋白、尿cGMP、BNP/NT-proBNP比值的变化^[4]。结果显示:在急性失代偿性心力衰竭病人中,沙库巴曲缬沙坦在开始治疗一周时即被发现能更大程度地降低NT-proBNP。副作用方面包括肾功能恶化、高钾血症和症状性低血压的发生率,两组之间没有显著差异。而沙库巴曲缬沙坦组高敏肌钙蛋白降低更多,死亡数更少且8周内心衰病人因心衰住院次数较少^[14]。

2.4 在急性心肌梗死中的应用 急性心肌梗死与心力衰竭发生发展密切相关。心室重构是急性心梗后发展为心衰的重要病理基础,而心力衰竭也随心室重构的持续而进展^[15]。在急性心肌梗死的动物模型中,沙库巴曲缬沙坦与缬沙坦相比,具有减少心肌梗死面积且改善心室重构。而且在心肌梗死所致的心衰预防和治疗中,沙库巴曲缬沙坦比缬沙坦可带来明显的短期和长期获益^[16]。

PARADISE-AMI研究是一项多中心、随机、双盲、III期研究,预计纳入5 650例急性心肌梗死后左室射血分数 $\leq 40\%$ 的病人,随机分组后接受沙库巴曲缬沙坦(目标剂量200 mg每日2次)或雷米普利(目标剂量5 mg每日2次)治疗,主要终点为心血管死亡,心力衰竭住院治疗或门诊发生心力衰竭的复合终点。该研究预计2020年7月9日完工,将评估除了常规的急性心肌梗死治疗外,沙库巴曲缬沙坦或雷米普利在减少急性心肌梗死后病人心血管死亡、心力衰竭住院和门诊发生心力衰竭事件的复合终点发生率的差异^[4]。

2.5 在原发性高血压和慢性肾脏病中的应用 一项研究了1 328名白人、轻中度高血压病人的试验表明,与单独使用缬沙坦或AHU377相比,无论坐位血压还是动态血压,使用沙库巴曲缬沙坦治疗的收缩压、舒张压及脉压差均有所降低^[17]。另一项类似设计试验在389名亚洲人、轻中度高血压病人中进行,该研究表明与缬沙坦相比,沙库巴曲缬沙坦在降低血压方面具有剂量依赖性,且未报告任何血管神经性水肿病例^[18]。一项对亚洲重度高血压病人(平均收缩压173.4 mmHg,平均舒张压112.4 mmHg)进行的一项小规模研究表明,在8周时沙库巴曲缬沙坦将平均收缩压/舒张压降低35.3/22.1 mmHg^[19]。

另外在有关高血压的研究表明,与单独使用缬沙坦相比,沙库巴曲缬沙坦排钠利尿效果更显著,对盐敏感性高血压更有效^[20]。在肥胖与高血压的研究中,沙库巴曲缬沙坦被认为能够提高胰岛素敏感性,并对糖脂代谢产生有益作用。一项随机接受沙库巴曲缬沙坦或氨氯地平治疗的肥胖高血压病人的研究中,接受沙库巴曲缬沙坦治疗的病人胰岛素敏感性指数和腹部脂肪组织间隙甘油浓度显著增加。沙库巴曲缬沙坦的这些益处需要进一步研究来验证^[21]。高血压是慢性肾病的原因和并发症。英国的一项研究HARP-III对414例有蛋白尿的慢性肾病人[肾小球滤过率 $20 \sim 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]分别予沙库巴曲缬沙坦和厄贝沙坦进行了比较,旨在评估沙库巴曲缬沙坦的短期安全性和疗效。在

一年的随访中,治疗组之间测量的肾小球滤过率相似,接受沙库巴曲缬沙坦治疗的病人平均收缩压、平均舒张压各降低了5.2 mmHg 蛋白尿无显著降低。组间的不良事件发生率相似。这些数据加强了沙库巴曲缬沙坦治疗慢性肾病病人的安全性证据,但这些发现的临床意义还需进一步评估^[22]。

2.6 在肺动脉高压中的应用 两项来自丹麦及美国的动物研究,利用沙库巴曲缬沙坦治疗肺动脉高压的大鼠,结果均显示:沙库巴曲缬沙坦显著降低肺动脉高压大鼠右室压力、肥大及扩张^[23-24]。这些获益可能继发于肺血管的改变,包括降低肺血管的重构。因为在单独的右心衰的大鼠中并没有看到相似的效果^[23]。这些研究为沙库巴曲缬沙坦治疗肺高压提供了依据。

此外,来自英国的一项小型双盲安慰剂随机对照研究,纳入了21位肺动脉高压病人,经过PDE5抑制剂治疗后,随机分成两组,分别接受沙库巴曲缬沙坦和安慰剂治疗,两组进行为期14 d的安全性和有效性评估。主要终点为循环ANP浓度的最大变化,次要终点为肺和全身血流动力学以及相关生物标志物。结果显示:沙库巴曲缬沙坦组的ANP浓度增加了79%,cGMP水平增加106%,同时肺血管阻力下降14%。在14 d内病人未出现显著的平均动脉压下降等严重的不良反应。该研究证实沙库巴曲缬沙坦可能对肺动脉高压的治疗有效^[25]。

2.7 在糖尿病中的应用 血糖水平影响心力衰竭病人的预后。有研究显示:慢性心衰合并2型糖尿病病人的预后与血糖水平呈正相关,血糖水平越高,病人病情程度越重,预后越差^[26]。在PARADIGM-HF试验中,与依那普利相比,无论血糖状况如何,沙库巴曲缬沙坦降低了心血管死亡和心衰住院的风险。一项PARADIGM-HF试验的事后分析发现,在随访的第一年,与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦使糖化血红蛋白降低更显著。3年多来,接受沙库巴曲缬沙坦治疗的病人HbA1c水平持续下降,为控制血糖而启动胰岛素治疗的人数减少了29%^[27]。这些结果表明,沙库巴曲缬沙坦在HFrEF病人中,有除心血管外的多效性作用。

3 指南及相关共识推荐

在2016年关于心力衰竭指南的集中更新中,欧洲心脏病学会(ESC)心力衰竭指南建议对已经使用“金三角”(ACEI、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂)但仍有症状的病人使用沙库巴曲缬沙坦作为ACEI的替代药物,作I级推荐,B级证据(I,B)^[28]。而2017年美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)/美

国心力衰竭协会(HFSA)联合发布的心力衰竭管理指南推荐更加积极,能够耐受ACEI或ARB、NYHA心功能Ⅱ~Ⅲ级、HFrEF病人,使用ARNI替代ACEI或ARB,而不是“仍有症状”才用ARNI替代。在使用方面建议不要同时使用ARNI和ACEI,ACEI替换ARNI需间隔36 h,ARB替换ARNI则无需间隔^[29]。2018中国心力衰竭诊断和治疗指南推荐也对ARNI作(I,B)类推荐,针对有症状的HFrEF病人,如果满足NYHA心功能Ⅱ~Ⅲ级、且能耐受ACEI/ARB,推荐将ACEI/ARB替换为ARNI^[30]。

2019ESC/HFA专家共识报告中ARNI获一线推荐,对于因新发心衰住院或慢性失代偿性心衰住院的病人,可起始使用沙库巴曲缬沙坦,无需先使用ACEI或ARB观察,用药之前也没必要检测血浆利钠肽水平,即简化了治疗流程,使病人尽早受益^[31]。

4 小结与展望

沙库巴曲缬沙坦作为首个神经内分泌系统不同靶点的双重作用机制抑制药,在治疗心血管疾病,尤其是心力衰竭方面已取得重大突破。虽然目前应用的焦点主要集中在心力衰竭领域,但沙库巴曲缬沙坦在治疗高血压、肺动脉高压等疾病方面显示出巨大的前景。许多正在进行的临床试验将研究沙库巴曲缬沙坦在治疗HFrEF病人的获益是否会扩展到其他各种形式的心血管疾病,例如二尖瓣反流、周围动脉疾病等。随着临床研究更新完善,沙库巴曲缬沙坦的适应证将逐步扩展,在心血管等其他疾病的治疗方面开创一个新的时代。

参考文献

- [1] 邱爽(综述),杨波,平海芹,等.血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂在心力衰竭中的研究进展[J].中国循环杂志,2015,36(11):1131-1133.
- [2] GU J, NOE A, CHANDRA P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi)[J]. Journal of Clinical Pharmacology, 2010, 50(4):401-414.
- [3] CHRYSANT SG, CHRYSANT GS. Sacubitril/valsartan: a cardiovascular drug with pluripotential actions [J]. Cardiovascular diagnosis and therapy, 2018, 8(4):543-548.
- [4] YANDRAPALLI S, KHAN MH, ROCHLANI Y, et al. Sacubitril/valsartan in cardiovascular disease: evidence to date and place in therapy [J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2018, 12(8):217-231.
- [5] MCMURRAY JJ, PACKER M, DESAI AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure [J]. N Engl J Med, 2014, 371(11):993-1004.
- [6] YANDRAPALLI S, ANDRIES G, BISWAS M, et al. Profile of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure: patient selection and perspectives [J]. Vasc Health Risk Manag, 2017, 13:369-382.

- [7] YANDRAPALLI S, ARONOW WS, MONDAL P, et al. The evolution of natriuretic peptide augmentation in management of heart failure and the role of sacubitril/valsartan [J]. Arch Med Sci, 2017, 13(5): 1207-1216.
- [8] SOLOMON SD, ZILE M, PIESKE B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial [J]. Lancet, 2012, 380(9851): 1387-1395.
- [9] SOLOMON SD, MCMURRAY JJV, ANAND IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction [J]. N Engl J Med, 2019, 381(17): 1609-1620.
- [10] SOLOMON SD, VADUGANATHAN M, L CB, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure [J]. Circulation, 2020, 141(5): 352-361.
- [11] JJV M, JACKSON AM, CSP L, et al. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF [J]. Circulation, 2020, 141(5): 338-351.
- [12] VADUGANATHAN M, CLAGGETT BL, DESAI AS, et al. Prior heart failure hospitalization, clinical outcomes, and response to sacubitril/valsartan compared with valsartan in HFpEF [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(3): 245-254.
- [13] CHANDRA A, VADUGANATHAN M, LEWIS EF, et al. Health-related quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: the PARAGON-HF trial [J]. JACC Heart Fail, 2019, 7(10): 862-874.
- [14] KAPLINSKY E. After having changed the treatment of heart failure with reduced ejection fraction; what are the latest evidences with sacubitril valsartan? [J]. J Geriatric Cardiology, 2019, 16(2): 151-155.
- [15] 刘铭雅, 魏盟. 心肌梗死后心力衰竭发生机制及诊治进展 [J]. 内科理论与实践, 2014, 9(1): 21-25.
- [16] TORRADO J, CAIN C, MAURO AG, et al. Sacubitril/Valsartan averts adverse post-infarction ventricular remodeling and preserves systolic function in rabbits [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(19): 2342-2356.
- [17] RUILOPE LM, DUKAT A, BÖHM M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study [J]. Lancet, 2010, 375(9722): 1255-1266.
- [18] KARIO K, SUN N, CHIANG FT, et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Hypertension, 2014, 63(4): 698-705.
- [19] KARIO K, TAMAKI Y, OKINO N, et al. LCZ696, a First-in-Class angiotensin receptor-neprilysin inhibitor: the first clinical experience in patients with severe hypertension [J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2016, 18(4): 308-314.
- [20] WANG TD, TAN RS, LEE HY, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on natriuresis, diuresis, blood pressures, and NT-proBNP in salt-sensitive hypertension [J]. Hypertension, 2017, 69(1): 32-41.
- [21] JORDAN J, STINKENS R, JAX T, et al. Improved insulin sensitivity with angiotensin receptor neprilysin inhibition in individuals with obesity and hypertension [J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2017, 101(2): 254-263.
- [22] Randomized multicentre pilot study of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease: United Kingdom Heart and Renal Protection (HARP)-III-rationale, trial design and baseline data [J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(12): 2043-2051.
- [23] ANDERSEN S, AXELSEN JB, RINGGAARD S, et al. Effects of combined angiotensin II receptor antagonism and neprilysin inhibition in experimental pulmonary hypertension and right ventricular failure [J]. Int J Cardiol, 2019, 293: 203-210.
- [24] CLEMENTS RT, VANG A, FERNANDEZ-NICOLAS A, et al. Treatment of pulmonary hypertension with angiotensin ii receptor blocker and neprilysin inhibitor sacubitril/valsartan [J]. Circ Heart Fail, 2019, 12(11): e005819. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.005819.
- [25] HOBBS AJ, MOYES AJ, BALIGA RS, et al. Neprilysin inhibition for pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial [J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(9): 1251-1267.
- [26] 廖晓琨, 成力, 朱洪斌. 血糖水平与慢性心力衰竭合并2型糖尿病患者预后的相关性 [J]. 安徽医药, 2018, 22(10): 1962-1964.
- [27] 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]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(5): 333-340.
- [28] PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8): 891-975.
- [29] YANCY CW, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology / American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(13): 1476-1488.
- [30] 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.
- [31] SEFEROVIC PM, PONIKOWSKI P, ANKER SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the heart failure association of the European society of cardiology [J]. Eur J heart fail, 2019, 21(10): 1169-1186.

(收稿日期: 2019-12-10, 修回日期: 2020-04-18)