

Efficacy and Safety of Sacubitril-Valsartan in the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Yanli Lu, Fuyu Qiu*

Department of Cardiology, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou Zhejiang
Email: lily940918@163.com, *3309029@zju.edu.cn

Received: Jul. 1st, 2020; accepted: Jul. 14th, 2020; published: Jul. 21st, 2020

Abstract

Heart failure is the terminal stage of most cardiovascular diseases, with a very high mortality rate. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) has become the main manifestation of heart failure. In patients with dyspnea, the diagnosis of HFpEF is very challenging, and the current treatment targeting HFpEF lacks sufficient evidence-based medicine. Sacubitril-valsartan is the first dual inhibition of angiotensin receptor and neprilysin with a new mechanism of action for heart failure. It has been recommended by the guidelines for heart failure patients with reduced ejection fraction. At present, the drug has no clear indications for HFpEF patients. However, its complex mechanism of action and previous experimental and clinical data seem to indicate its potential therapeutic role in HFpEF. In this review, we summarize the efficacy and safety of sacubitril-valsartan in the treatment of HFpEF.

Keywords

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor, Sacubitril-Valsartan

沙库巴曲缬沙坦在治疗射血分数保留的心衰中的有效性和安全性

陆燕莉, 邱福宇*

浙江大学附属邵逸夫医院心内科, 浙江 杭州
Email: lily940918@163.com, *3309029@zju.edu.cn

*通讯作者。

摘要

心力衰竭是绝大多数心血管疾病的终末阶段, 病死率极高, 射血分数保留的心衰(Heart Failure with preserved ejection fraction, HFpEF)已经成为心力衰竭的主要表现形式。在呼吸困难的患者中, HFpEF的诊断具有很大的挑战性, 而且目前针对HFpEF的治疗缺少足够的循证医学证据。沙库巴曲缬沙坦是首个血管紧张素受体-脑啡肽酶双重抑制剂, 是一种具有全新作用机制的治疗心衰的药物, 已被指南推荐用于射血分数降低的心衰(HFrEF)患者。目前, 该药物对HFpEF患者没有明确的适应症。然而, 其复杂的作用机制以及先前的实验和临床数据似乎表明其在HFpEF中的潜在治疗作用。现将沙库巴曲缬沙坦在治疗射血分数保留的心衰中的有效性和安全性作一综述。

关键词

射血分数保留的心衰, 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂, 沙库巴曲缬沙坦

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

慢性心力衰竭是心脏疾病的终末阶段, 其发生率和患病率随着年龄的增长而急剧增加射血分数保留的心衰(HFpEF)已成为心力衰竭的主要表现形式, 研究显示, HFpEF 占全部心力衰竭患者的 22%~73% [1] [2] [3], 我国 HFpEF 占全部心力衰竭患者的 38% [4], 而且随着现代诊疗技术的应用和人口预期寿命的延长, 其发病率呈上升趋势。HFpEF 由于其机制的复杂性和高度异质性, 目前还缺乏以证据为基础的治疗 [5], 这也是近年来研究的热点。沙库巴曲缬沙坦这一新药的问世, 代表了心衰治疗领域新的突破。PARADIGM-HF 研究证实[6], 与依那普利相比, 使用沙库巴曲缬沙坦的慢性心力衰竭患者, 其心力衰竭住院率、心血管病死率和全因死亡率均显著下降($P < 0.001$)。目前, 该药物对 HFpEF 患者没有明确的适应症。本文综述了沙库巴曲缬沙坦在治疗射血分数保留的心衰中的有效性和安全性, 以期能为临床治疗提供新的方向。

2. 射血分数保留的心衰(HFpEF)

2.1. HFpEF 的定义

HFpEF 是由多种原因导致心脏结构或功能异常, 引发心室舒张功能障碍伴心室舒张末压增高, 而心室收缩功能轻度受损, 左室射血分数尚处于正常范围内的一种心力衰竭。

2.2. HFpEF 的诊断

在呼吸困难的患者中, HFpEF 的诊断具有挑战性, 由于这一类型的心力衰竭, 患者的左室射血分数尚在正常范围内, 而心力衰竭症状和体征又无特异性, 故临床医生不能很好地鉴别心力衰竭与其他疾病。长久以来, 我们一直缺少基于证据的诊断标准。2018 年发表于 *Circulation* 的荟萃分析提出 H₂FPEF 无创

评分系统(图 1), 研究通过制定和验证非侵入性标准, 用于评估不明原因呼吸困难患者出现 HFpEF 的可能性, 以指导治疗以及对患者进行进一步的检查。该研究表明可根据 6 项临床标准和超声指标对原因不明劳力性呼吸困难患者进行评估, 即 H₂FPEF 无创评分系统, H₂FPEF 评分越高, 诊断为 HFpEF 的可能性越大: 1) 低评分(0 分、1 分), 可排除 HFpEF; 2) 中等评分(2~5 分), 需进一步检查明确诊断; 3) 高评分(6~9 分), 可确诊 HFpEF [7]。2018 年中国心力衰竭诊断和治疗指南明确提出 HFpEF 的诊断标准[8]: 出现心衰症状和(或)体征, 左室射血分数(LVEF) $\geq 50\%$, 利钠肽水平升高并至少存在以下一条附加标准, ① 相关的结构性心脏病: 左室肥厚(LVH)和(或)左房扩大(LAE), ② 心室舒张功能不全。

	Clinical Variable	Values	Points
H ₂	Heavy	Body mass index > 30 kg/m ²	2
	Hypertensive	2 or more antihypertensive medicines	1
F	Atrial Fibrillation	Paroxysmal or Persistent	3
P	Pulmonary Hypertension	Doppler Echocardiographic estimated Pulmonary Artery Systolic Pressure > 35 mmHg	1
E	Elder	Age > 60 years	1
F	Filling Pressure	Doppler Echocardiographic E/e' > 9	1
H₂FPEF score			Sum (0-9)

Figure 1. H₂FPEF scoring standard [8]

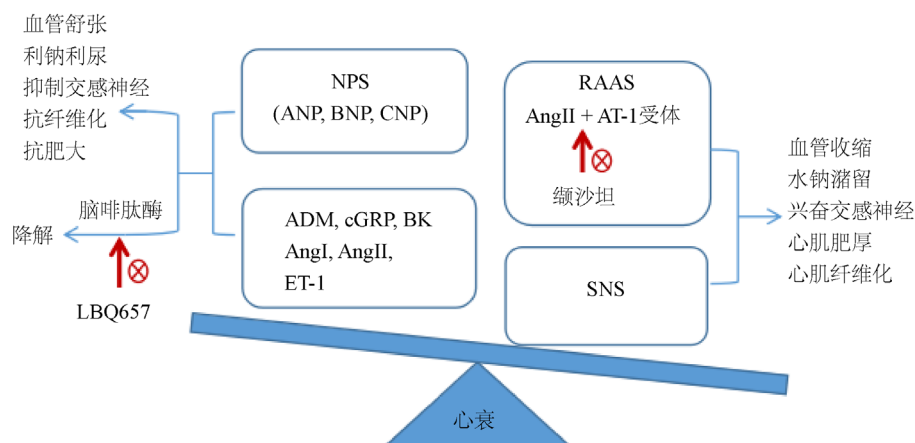
图 1. H₂FPEF 评分标准[8]

3. 沙库巴曲缬沙坦的作用机制

沙库巴曲缬沙坦是首个双效血管紧张素受体 - 脑啡肽酶抑制剂, 由血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)缬沙坦和脑啡肽酶抑制剂(NEPI)沙库巴曲两种成分以 1:1 摩尔比例复合而成, 同时作用于肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)和利钠肽系统(NPS)两条通路, 对抗神经内分泌过度激活导致的血管收缩、水钠潴留和心室重构等病理生理改变[9] (图 2)。

3.1. 抑制脑啡肽酶

脑啡肽酶是一种中性肽链内切酶, 是内源性利钠肽及包括缓激肽(BK)、肾上腺髓质素(ADM)、降钙素基因相关肽(cGRP)、血管紧张素(Ang) I 和 II、内皮素-1 (ET-1)等在内的多种血管活性肽降解的关键酶[10]。利钠肽家族包括心房利钠肽(ANP)、脑钠肽(BNP)和 C 型利钠肽(CNP), 它们通过调节血压和血浆容量在心血管稳态中发挥重要作用。心房及心室扩张、心室功能障碍和心力衰竭时 ANP 和 BNP 表达显著增加, ANP 和 BNP 可结合并激活利钠肽受体, 使环磷酸鸟苷(cGMP)生成增多, 增加蛋白激酶 G (PKG) 的活性, 发挥其利尿排钠、舒张血管、抑制交感神经、减轻氧化应激和炎症反应、抗纤维化、预防和逆转心室重构的作用[11] [12]。



注: RAAS: 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统; ANP: A 型利钠肽; BNP: B 型利钠肽; CNP: C 型利钠肽; NPS: 利钠肽系统; AT: 血管紧张素受体; Ang: 血管紧张素; ADM: 肾上腺髓质素; cGRP: 降钙素基因相关肽; BK: 缓激肽; ET-1: 内皮素-1; SNS: 交感神经系统

Figure 2. Schematic diagram of the mechanism of action of sakubitravalsartan
图 2. 沙库巴曲缬沙坦的作用机制示意图

沙库巴曲是一种前体, 在体内进一步代谢为脑啡肽酶抑制剂(LBQ657), 抑制脑啡肽酶可使利钠肽及血管舒张肽的降解最小化, 但同时会增强 AngI 和 II、ET-1 等血管收缩肽的作用, 研究发现, 单用 NEPI 并未对心力衰竭患者产生明显的益处[13]。而 RAAS 抑制剂缬沙坦则可以很好地解决这一问题, 使得利钠肽在心衰的发生及发展中充分发挥其有利作用。

3.2. 抑制肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统

RAAS 的过度激活已被确定为导致纤维化, 心肌细胞异常, 炎症和内皮功能障碍的关键病理途径, 所有这些都与 HFpEF 的发展有关。所以针对 RAAS 这一靶点的治疗是心衰治疗中的关键环节。沙库巴曲/缬沙坦其中一活性成分缬沙坦可阻断 AngII 与血管紧张素受体(AT-1 受体)结合, 抑制血管紧张素 II 对心血管和肾脏的有害作用, 抑制醛固酮的释放, 从而起到血管舒张、排钠利尿、改善和延缓心室重构的作用。

4. 沙库巴曲缬沙坦在 HFpEF 中的潜在治疗作用

4.1. 从分子及细胞内作用机制角度来看

HFpEF 发生及发展的病理生理机制至今仍然有很多争议, 可能涉及多种因素, 但目前认为 HFpEF 的发病机制可能与左心室舒张末期压力(LVEDP)升高密切, 心脏结构改变相关。沙库巴曲/缬沙坦的有效成分之一沙库巴曲在体内进一步代谢为脑啡肽酶抑制剂(LBQ657), 使利钠肽的降解减少。Melissa A Lyle 等人[14]研究发现与对照组相比, HFpEF 患者的平均循环可溶性脑啡肽酶(sNEP)水平显著降低。利钠肽受体(NPR)是颗粒型鸟苷酸环化酶(pGC)的典型代表, 与利钠肽结合后会发二聚化, 激活细胞内的鸟苷酸环化酶(GC)的结构域催化环磷酸鸟苷(cGMP)合成。cGMP 作用于蛋白激酶 G (PKG), 介导肌动蛋白的磷酸化[15] [16] [17]以及钙调神经磷酸酶/NFAT 通路, 后者似乎是 NPs 抗肥大和抗纤维化作用的最相关途径之一[18]。cGMP-PKG 通路可能在 HFpEF 病理生理紊乱中起到了核心作用。已有研究表明与主动脉瓣狭窄或 HFrEF 患者相比, HFpEF 患者表现出降低的心肌 PKG 活性和较低的 cGMP 浓度[17]。此外 cGMP 的另一种生成途径是通过一氧化氮(NO)与可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)结合, 已有研究证实, 在 HFpEF 的动物模型和 HFpEF 患者中, NO 的生物利用度降低, 这表明 HFpEF 中 cGMP-PKG 信号传导受损可能与高氧化应激导致的心肌 NO 的生物利用度低有关[19]。沙库巴曲缬沙坦介导的心脏和血管功能的改善可能

与一氧化氮的生物利用度增加[20], 较高水平的 NO 可以通过血管生成和血管舒张来减轻 HF 的症状和体征, 并通过影响氧化应激和肥大来改变 HF 的病理进展, 表明沙库巴曲缬沙坦在 HFpEF 治疗中具有潜在的有益作用。

除了 NPS, 沙库巴曲缬沙坦还可通过抑制脑啡肽酶使多种血管舒张肽的降解减少, 包括 ADM、cGRP、BK 等。这些物质在心衰中的作用已经越来越受到关注。ADM 与特定受体结合, 升高细胞内 cAMP 并增加细胞内钙, 继而激活 NO 合酶, 释放 NO [21]。CGRP 与受体结合后, 激活腺苷酸环化酶(AC), 使组织和细胞内的 cAMP 水平升高, 并引起剂量依赖性前列环素释放增加[22]。缓激肽则可增加血管通透性, 并通过刺激特定的内皮 B2 受体和内皮 NO 起到有效的血管舒张剂作用[23]。

4.2. 从临床研究来看

4.2.1. PARAMOUNT-HF 研究

PARAMOUNT-HF 研究是纽约心脏协会(NYHA)进行的一项为期 36 周、随机、双盲、多中心、平行组、活性药物对照研究, 旨在对比沙库巴曲缬沙坦与缬沙坦单药对 HFpEF 患者的有效性和安全性。研究纳入 301 例 HFpEF 患者, 左室射血分数(LVEF) $\geq 45\%$, NYHA II-III 级, NT-proBNP 大于 400 pg/mL, 需利尿剂治疗, 收缩压低于 140 mmHg, 或随机服用三种或多种血压药物时的收缩压低于 160 mmHg, 肾小球滤过率(eGFR)至少为 30 mL/min, 血钾不超过 5.2 mmol/L [24]。主要终点: 12 周时 NT-proBNP 水平较基线值的变化; 次要终点: 超声心动图测量参数、血压、NYHA 分级、临床综合评价以及堪萨斯城心肌病调查表(KCCQ)评分衡量的生活质量[25]。

研究表明沙库巴曲缬沙坦组患者左室心肌应变能力显著改善, 12 周时, 与缬沙坦组相比, NT-proBNP 下降幅度更大($p = 0.005$)。尽管沙库巴曲缬沙坦组在 36 周时 NT-proBNP 仍较基线降低, 但治疗组之间的差异不再显著。治疗 36 周后, 沙库巴曲缬沙坦组左心房容积显著减少, 左心房尺寸也明显减少, 而治疗组之间的其他超声心动图测量指标(包括 LVEF, 心室容积或舒张功能指标)均无差异。两组在 12 周时的 NYHA 分级改善之间无显著差异, 但与缬沙坦组相比, 沙库巴曲缬沙坦组在 36 周时的 NYHA 分级有所改善。两个治疗组的临床综合评估、KCCQ 评分均无显著差异。

4.2.2. PARAGON-HF 研究

这是目前规模最大的随机、双盲、活性药物对照的 III 期临床试验, 旨在探讨与缬沙坦相比, 沙库巴曲缬沙坦是否可以减少心衰总住院和心血管死亡的复合终点, 为慢性 HFpEF 患者的治疗带来新的希望和曙光。该研究纳入了 4822 名纽约心脏病协会(NYHA) II 级至 IV 级心力衰竭、左室射血分数(LVEF) $\geq 45\%$ 、利钠肽水平升高和结构性心脏病患者[26], 分别接受沙库巴曲缬沙坦或缬沙坦单药治疗。研究的主要结果是心衰和心血管疾病死亡的住院总人数。次要结果包括 NYHA 分级改变、肾功能恶化、堪萨斯城心肌病调查表[KCCQ]临床总结评分和安全性。

研究结果显示 526 例接受沙库巴曲缬沙坦的患者中, 发生 894 例主要事件, 而 557 例缬沙坦治疗的患者中, 发生 1009 例主要事件(RR: 0.87)。在沙库巴曲缬沙坦组中, 心血管原因死亡的发生率为 8.5%, 缬沙坦组为 8.9% (HR: 0.95); 心力衰竭总住院人数分别为 690 和 797 人(RR: 0.85)。沙库巴曲缬沙坦组 15.0% 的患者和缬沙坦组中 12.6% 的患者(OR: 1.45)改善了 NYHA 心功能分级, 肾功能恶化率分别为 1.4% 和 2.7% (HR: 0.50)。在沙库巴曲缬沙坦组中, KCCQ 临床总结评分在 8 个月的平均变化为 1.0 点。研究认为, 沙库巴曲缬沙坦可使 HFpEF (LVEF) $\geq 45\%$ 的患者的主要终点事件, 即总体心衰住院和心血管死亡最适度下降, 但差异无统计学意义, 并且女性和射血分数较低的患者可能从中获益。

4.2.3. PARALLAX 研究

PARALLAX 研究旨在探讨在 HFpEF 患者的合并症中, 沙库巴曲缬沙坦相对于其他药物治疗的优越

性。这项为期 24 周的研究在 HFpEF 患者中对沙库巴曲缬沙坦与缬沙坦和依那普利进行了比较。所测量的主要结局是所研究受试者的 NT-proBNP 相对于基线的变化, 症状和运动功能的改善及安全性。研究结果值得期待。

5. 安全性及耐受性

沙库巴曲缬沙坦不良反应包括症状性低血压、血管性水肿、高钾血症和认知风险等。PARAMOUNT 研究[24]显示在药物安全性方面, 沙库巴曲缬沙坦总体耐受性良好, 治疗组之间低血压, 血管性水肿, 肾功能不全或高钾血症的患者人数无显著差异。而 PARAGON-HF 研究[26]则显示沙库巴曲缬沙坦组的患者低血压和血管性水肿的发生率较高, 高钾血症发生率较低。相信 PARALLAX 及其他相关研究会进一步向我们展示沙库巴曲缬沙坦在 HFpEF 治疗中的安全性及耐受性证据。

6. 思考与展望

目前 HFpEF 的诊断和治疗仍然是心内科临床医生的难题之一, 沙库巴曲缬沙坦这一新型药物的出现为 HFpEF 药物治疗的困境带来了希望, 其能高选择性地抑制血管紧张素受体和脑啡肽酶, 耐受性及安全性良好, 能有效降低心力衰竭患者的住院率及死亡率, 改善临床症状, 提高患者的生活质量。除此以外, 与单独应用 ARB 相比, 沙库巴曲缬沙坦具有更大的靶器官保护作用, 包括心脏, 血管和肾脏。目前沙库巴曲缬沙坦在 HFpEF 中的适应症还不是非常明确, 但值得注意的是在 PARAGON-HF 研究中, 沙库巴曲缬沙坦对 HFpEF 患者主要终点的影响处于临界统计学差异, 其有效性的判定仍需要更多的证据来支持, 但本综述从目前现有的分子及细胞内机制和真实世界临床研究看到了沙库巴曲缬沙坦在 HFpEF 中的潜在应用价值, 仍具有十分广阔的前景。

参考文献

- [1] van Riet, E.E., Hoes, A.W., Limburg, A., *et al.* (2014) Prevalence of Unrecognized Heart Failure in Older Persons with Shortness of Breath on Exertion. *European Journal of Heart Failure*, **16**, 772-777. <https://doi.org/10.1002/ejhf.110>
- [2] 甄宇治, 段立楠, 刘超, 等. 比索洛尔治疗左室射血分数保留心力衰竭患者的疗效观察[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(4): 442-444, 447.
- [3] 黄南清, 郑学鸥. 铁缺乏与左室射血分数保留性心力衰竭的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(6): 746-748.
- [4] 赵国元, 赵志强, 毛静远, 等. 射血分数正常心力衰竭的临床研究现状[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(16): 1809-1817.
- [5] Chandra, A., Vaduganathan, M., Lewis, E.F., *et al.* (2019) Health-Related Quality of Life in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The PARAGON-HF Trial. *JACC: Heart Failure*, **7**, 862-874.
- [6] Mc Murray, J.J., Packer, M., Desai, A.S., *et al.* (2014) Angiotensin-Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*, **371**, 993-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
- [7] Reddy, Y.N.V., Carter, R.E., Obokata, M., Redfield, M.M. and Borlaug, B.A. (2018) A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, **138**, 861-870. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646>
- [8] 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.
- [9] Hubers, S.A. and Brown, N.J. (2016) Combined Angiotensin Receptor Antagonism and Nepriylsin Inhibition. *Circulation*, **133**, 1115-1124. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018622>
- [10] Liu, Y., Studzinski, C., Beckett, T., *et al.* (2010) Circulating Nepriylsin Clears Brain Amyloid. *Molecular and Cellular Neuroscience*, **45**, 101-107. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2010.05.014>
- [11] Ambrosy, A.P., Mentz, R.J., *et al.* (2018) The Role of Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitors in Cardiovascular Disease—Existing Evidence, Knowledge Gaps, and Future Directions. *European Journal of Heart Failure*, **20**, 963-972. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1159>

- [12] 黄樱, 硕孙颖. 心力衰竭与脑啡肽酶的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(1): 73-76.
- [13] Cleland, J.G. and Swedberg, K. (1998) Lack of Efficacy of Neutral Endopeptidase Inhibitor Ecadotril in Heart Failure. The International Ecadotril Multicentre Dose-Ranging Study Investigators. *The Lancet*, **351**, 1657-1658. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)77712-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)77712-6)
- [14] Lyle, M.A., *et al.* (2020) Circulating Nprilysin in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.07.005>
- [15] Hamdani, N., Bishu, K.G., von Frieling-Salewsky, M., Redfield, M.M. and Linke, W.A. (2013) Deranged Myofilament Phosphorylation and Function in Experimental Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Cardiovascular Research*, **97**, 464-471. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs353>
- [16] Hamdani, N., Franssen, C., Lourenço, A., Falcão-Pires, I., Fontoura, D., Leite, S., Plettig, L., López, B., Ottenheijm, C.A., Becher, P.M., González, A., Tschöpe, C., Díez, J., Linke, W.A., Leite-Moreira, A.F. and Paulus, W.J. (2013) Myocardial Titin Hypophosphorylation Importantly Contributes to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Rat Metabolic Risk Model. *Circulation: Heart Failure*, **6**, 1239-1249. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000539>
- [17] van Heerebeek, L., Hamdani, N., Falcão-Pires, I., Leite-Moreira, A.F., Begieneman, M.P., Bronzwaer, J.G., van der Velden, J., Stienen, G.J., Laarman, G.J., Somsen, A., Verheugt, F.W., Niessen, H.W. and Paulus, W.J. (2012) Low Myocardial Protein Kinase G Activity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, **126**, 830-839. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076075>
- [18] Tokudome, T., Horio, T., Kishimoto, I., Soeki, T., Mori, K., Kawano, Y., Kohno, M., Garbers, D.L., Nakao, K. and Kangawa, K. (2005) Calcineurin-Nuclear Factor of Activated T Cells Pathway-Dependent Cardiac Remodeling in Mice Deficient in Guanylyl Cyclase A, a Receptor for Atrial and Brain Natriuretic Peptides. *Circulation*, **111**, 3095-3104. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510594>
- [19] Franssen, C., Chen, S., Unger, A., Korkmaz, H.I., De Keulenaer, G.W., Tschöpe, C., Leite-Moreira, A.F., Musters, R., Niessen, H.W., Linke, W.A., Paulus, W.J. and Hamdani, N. (2016) Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*, **4**, 312-324. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.10.007>
- [20] Trivedi, R.K., Polhemus, D.J., Li, Z., Yoo, D., Koiwaya, H., Scarborough, A., *et al.* (2018) Combined Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitors Improve Cardiac and Vascular Function via Increased NO Bioavailability in Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*, **7**, e008268. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008268>
- [21] Hinson, J.P., Kapas, S. and Smith, D.M. (2000) Adrenomedullin, a Multifunctional Regulatory Peptide. *Endocrine Reviews*, **21**, 138-167. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.2.0396>
- [22] 胡正清. 降钙素基因相关肽与心力衰竭[J]. 中国危重病急救医学, 1997, 9(6): 378-380.
- [23] Cruden, N.L., Witherow, F.N., Webb, D.J., Fox, K.A. and Newby, D.E. (2004) Bradykinin Contributes to the Systemic Hemodynamic Effects of Chronic Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Patients with Heart Failure. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **24**, 1043-1048. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000129331.21092.1d>
- [24] Solomon, S.D., Zile, M., Pieske, B., *et al.* (2012) The Angiotensin Receptor Nepriylsin Inhibitor LCZ696 in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Phase 2 Double-Blind Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **380**, 1387-1395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61227-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61227-6)
- [25] Green, C.P., Porter, C.B., Bresnahan, D.R. and Spertus, J.A. (2000) Development and Evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: A New Health Status Measure for Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **35**, 1245-1255. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00531-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00531-3)
- [26] Solomon, S.D., McMurray, J.J.V., Anand, I.S., *et al.* (2019) Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 1609-1620.