

沙库巴曲缬沙坦对射血分数降低心衰患者心脏结构及心功能的影响

宋雨晴^{1*}, 袁文清², 戴红艳¹, 管 军^{3#}

¹青岛大学附属青岛市市立医院, 干部保健四科, 山东 青岛

²青岛大学附属青岛市市立医院, 基层医疗管理部, 山东 青岛

³青岛大学附属青岛市市立医院, 心内科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年2月16日; 录用日期: 2022年3月9日; 发布日期: 2022年3月18日

摘 要

目的: 观察沙库巴曲缬沙坦(Sacubitril-Valsartan, SV)对射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者心脏结构及心功能的影响。方法: 选取105例HFrEF患者进行回顾性研究。收集基线和SV治疗6个月后临床参数以及左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVD)、左心房内径(left atrial diameter, LAD)、室间隔厚度(ventricular septal thickness, IVST)、左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)、E/A、E/e'、左心室重量指数(left ventricular mass index, LVMI)等超声心动图指标。结果: 随访6个月时, NYHA等级、B型氨基端利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)水平较基线明显降低; 整体LVEF明显改善, LVD、IVST、LVMI明显降低。同时LAD、E/e'也有所改善。长病程组(心衰病史至少1年)患者中仅LVEF和LVD有所改善, 短病程组(心衰病史 < 1年)患者中, 大多数超声心动图参数在SV治疗后有所改善。女性亚组与长病程组结果基本一致, 而男性亚组结果近似短病程组。P均 < 0.05, 差异有统计学意义。结论: 研究显示ARNI具有明显的逆转心脏重构特性, 并能一定程度上改善心功能。在亚组分析中, 男性和短病程组的患者表现出的逆转重构程度更明显。

关键词

射血分数降低心力衰竭, 沙库巴曲缬沙坦, 逆转重构, 超声心动图

Effects of Sacubitril/Valsartan on Cardiac Structure and Cardiac Function of Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 宋雨晴, 袁文清, 戴红艳, 管军. 沙库巴曲缬沙坦对射血分数降低心衰患者心脏结构及心功能的影响[J]. 临床医学进展, 2022, 12(3): 1959-1968. DOI: 10.12677/acm.2022.123282

Yuqing Song^{1*}, Wenqing Yuan², Hongyan Dai¹, Jun Guan^{3#}

¹Department of Healthcare Cardiology, The Affiliated Qingdao Municipal Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Primary Medical Management, The Affiliated Qingdao Municipal Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

³Department of Cardiology, The Affiliated Qingdao Municipal Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 16th, 2022; accepted: Mar. 9th, 2022; published: Mar. 18th, 2022

Abstract

Objective: To observe effects of Sacubitril-Valsartan (SV) on cardiac structure and function in patients with heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF). **Methods:** A retrospective study was conducted on 105 patients with HFrEF. The clinical parameters and echocardiographic parameters such as left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVD), left atrial diameter (LAD), interventricular septum thickness (IVST), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), E/A, E/e' and left ventricular mass index (LVMI) were collected at baseline and 6 months after SV treatment. **Results:** During the 6-month follow-up, the NYHA grade and the level of B-type N-terminal natriuretic peptide (NT-proBNP) were significantly lower than the baseline, the overall LVEF was significantly improved, and LVD, IVST and LVMI were significantly decreased. At the same time, LAD and E/e' were also improved. Patients with heart failure duration of at least 1 year showed improvements in LVEF and LVD, while in the subgroup with mean disease duration less than 1 year, most of the echocardiographic parameters were improved after SV treatment. The result of female subgroup was basically the same as that of long course group, while that of male subgroup was similar to that of short course group. $P < 0.05$, the difference was statistically significant. **Conclusion:** Study has shown that Sacubitril-Valsartan can significantly reverse cardiac remodeling and improve cardiac function to some extent. In the subgroup analysis, the degree of reverse remodeling was more obvious in men and patients with short course of disease.

Keywords

Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, Sacubitril/Valsartan, Reverse Remodeling, Echocardiography

Copyright © 2022 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. 引言

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心血管疾病发展到一定程度后由于心室结构或功能改变导致射血或充盈功能异常而引起的复杂临床综合征,是心血管疾病的严重和终末阶段。根据最新的流行病学研究,中国约有 400 万慢性心力衰竭患者,患者人数仍在持续增加,且患病率、住院率和死亡率均随年龄增长而增加[1]。自 PARADIGM 试验证实血管紧张素受体和脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor and neprilysin inhibitor, ARNI)沙库巴曲缬沙坦明显降低慢性心力衰竭患者发病率和死亡率以来[2], ARNI 在控制心力衰

竭症状、降低住院率和死亡率方面显示出良好的前景，为慢性心力衰竭的治疗提供了新的选择，已被列入国内外众多指南，如 2021 年 ESC 指南强调 HFrEF 患者治疗的“金三角”基石- β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)/ARNI 以及醛固酮受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonists, MRA) [3]。

目前用于治疗心力衰竭的大多数药物都能诱导 HFrEF 患者有益的逆转重构，由 ACEI 或血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)转换为 ARNI 进一步加强逆转重构作用，近期一系列研究证实 ARNI 对于逆转左室重构，改善收缩功能有一定积极作用[4] [5] [6]。然而，这些研究结果中的大多数关于 ARNI 对 HFrEF 患者疗效的数据都来自临床及动物试验，基于临床实际工作的数据较少。本研究拟通过对 HFrEF 患者应用 ARNI 治疗的回顾性分析，分析其对临床参数和超声心动图的影响，评价治疗后心脏结构和功能的变化，探讨其改善心脏重构的作用。此外，研究按心力衰竭持续时间、性别分组进行亚组研究，以分析 ARNI 疗效是否与心力衰竭持续时间相关以及可能存在的性别差异。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

收集自 2020 年 9 月在青岛市市立医院住院的心力衰竭患者作为研究对象进行单中心回顾性队列研究，截止 2021 年 11 月共纳入完成随访的患者 105 例，中位随访时间为 6 个月。纳入标准：符合慢性心力衰竭诊断标准；LVEF $\leq 40\%$ ；NYHA 分级 II~IV 级；住院期间服用 ARNI。排除标准：严重感染或营养不良；合并恶性肿瘤、重度肝肾功能不全、自身免疫病等严重内外科疾病；随访过程中发生严重药物不良反应、出现严重并发症需要特殊处理者。本研究获得医院临床伦理委员会的批准，所有受试对象均知情并同意。

2.2. 研究方法

2.2.1. 一般资料

综合收集基线数据，包括年龄、性别、身高、体重、收缩压、舒张压、心率、NT-proBNP、合并症、既往用药史、SV 剂量、血肌酐、eGFR 和血钾等。部分患者同时检测 BNP、NT-proBNP，为使研究结果标准化，通过以下公式将 NT-proBNP 转换为 BNP： $\log_{10}(\text{NT-proBNP}) = 1.1 \times \log_{10}(\text{BNP}) + 0.570$ [7]，所有入组患者在出院后都会到门诊进行随访，于随访时再次收集相应数据。

2.2.2. 超声心动图检查

患者的超声心动图均由经验丰富的专科医生超声心动图采用 Philips EPIQ 7C 彩色多普勒超声诊断仪完成。记录患者的 LVD、LAD、IVST、LVPWT 和 LVEF，测量二尖瓣血流早期峰值(E)和晚期峰值(A)，计算 E/A 比值，测量二尖瓣环间隔和侧壁的舒张早期血流速度(e')，E/e'比值由间隔和侧壁 e'的平均值计算，根据 Devereux RB 提供的公式计算 LVMI [8]。本研究的主要结果是治疗后心脏结构和功能的变化，记录参与者随访时的超声心动图检查，收集相关数据。

2.3. 统计学分析

所得实验数据使用 SPSS 25.0 统计软件进行统计分析。正态分布检验采用 Kolmogorov-Smirnov 检验，符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，两组间的比较采用 t 检验；不符合正态分布的计量资料用中位数(四分位数)表示，两组间比较采用秩和检验。计数资料用百分比表示。P < 0.05，差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 基线资料

入组患者中，男性 74 例(70.5%)，平均年龄 71 岁，收缩压和舒张压分别为 121 和 72 mmHg，其中缺血性心肌病所占比例较大(73 例，占 69.5%)，非缺血性心肌病包括扩张型心肌病和高血压、风湿性心脏病等 (32 例，占 30.5%)。入组患者有 NYHA II 级 10 例(9.5%)、III 级 43 例(41.0%)、IV 级 52 例(49.5%)。合并高血压 80 例(76.2%)，合并糖尿病 48 例(45.7%)，有冠心病史 84 例(80.0%)，房颤史 36 例(34.3%)。既往用药情况：ACEI 或 ARB 类药物(100.0%)、 β -受体阻滞剂(75.2%)、MRA 类(63.8%)、袢利尿剂(57.1%)、地高辛(16.2%)。基线特征如表 1 所示。

Table 1. Patient baseline clinical characteristics

表 1. 患者基线数据及临床特征

变量	基线
年龄, 岁	71 (61~80)
男性, %	74 (70.5)
身高, cm	170 (160~174)
体重, kg	70.0 (60.0~77.6)
收缩压, mmHg	121 \pm 14
舒张压, mmHg	72 \pm 10
心率, 次/min	76 \pm 11
合并症, %	
高血压	80 (76.2)
糖尿病	48 (45.7)
冠心病	84 (80.0)
房颤	36 (34.3)
心衰病因, %	
缺血性	73 (69.5)
非缺血性	32 (30.5)
NYHA, %	
II	10 (9.5)
III	43 (41.0)
IV	52 (49.5)
治疗方案, %	
ACEI/ARB	105 (100.0)
β 受体阻断剂	79 (75.2)
MRA	67 (63.8)
袢利尿剂	60 (57.1)
地高辛	17 (16.2)

3.2. 剂量滴定

由主治医师根据血压和心衰症状的改善程度调整 ARNI 的剂量。首次用药时，每日 2 次剂量以小剂量(12.5~25 mg)为主(50.5%)，后逐渐滴定，随访时，41.0%的患者滴定至大剂量(100~200 mg)。未滴定至目标剂量的原因主要为用药过程中血压偏低、经济原因不能负担以及患者未定期门诊随诊咨询专科医生调整剂量。如图 1 所示。

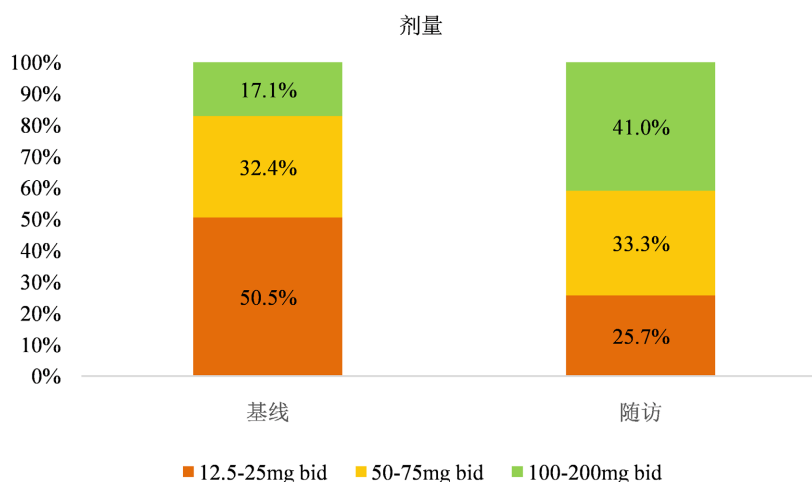


Figure 1. Drug dosage shift
图 1. 剂量滴定示意图

3.3. 整体随访结果

如表 2、图 2 所示，随访时 NYHA 分级较治疗前明显改善，NT-proBNP 水平在治疗后较治疗前明显降低，未观察到肾功能、血钾水平的显著变化。治疗后 6 个月 LVEF 较入院时明显改善(38% 比 32%， $P < 0.05$)，LVD (5.60 比 5.80 cm， $P < 0.05$)、IVST (0.93 比 0.96 cm， $P < 0.05$)和 LVMI (100.07 比 110.92 g/m²， $P < 0.05$)明显降低。左房功能也得到一定改善：LAD 较前缩小(4.26 比 4.38 cm， $P < 0.05$)，舒张功能改善：E/e'较前减低(13.80 比 14.43， $P < 0.05$)。

Table 2. Comparisons of clinical and echocardiographic parameters between baseline and follow-up
表 2. 患者基线及随访时临床特征和超声心动图指标的比较

变量	基线	随访	P 值
血压			
收缩压	121 ± 14	119 ± 20	0.554
舒张压	72 ± 10	70 ± 11	0.413
NYHA 等级			
II	10 (9.5)	22 (21.0)	<0.001
III	43 (41.0)	46 (43.8)	
IV	52 (49.5)	37 (35.2)	

Continued

实验室检查			
血钾, mmol/L	4.05 ± 0.43	4.11 ± 0.47	0.215
肌酐, μmol/L	85.01 (71.63~109.99)	87.97 (69.40~120.13)	0.063
eGFR, mL/min/1.73m ²	71.92 ± 25.51	69.83 ± 28.85	0.128
NT-proBNP, pg/ml	2335.53 (939.48~4577.00)	951.31 (392.92~2434.08)	<0.001
超声心动图指标			
LAD, cm	4.38 ± 0.58	4.26 ± 0.63	0.003
LVD, cm	5.80 (5.20~6.20)	5.60 (5.05~5.95)	0.023
IVST, cm	0.96 ± 0.15	0.93 ± 0.16	0.040
LVPWT, cm	0.90 (0.80~1.00)	0.90 (0.80~1.00)	0.383
EF, %	32 (28~37)	38 (31~45)	<0.001
LVMI, g/m ²	110.92 (93.11~131.43)	100.07 (81.37~126.49)	0.005
E/A	1.05 (0.64~1.80)	0.75 (0.6~1.47)	0.129
E/e'	14.43 (11.69~22.11)	13.80 (10.60~19.58)	0.012

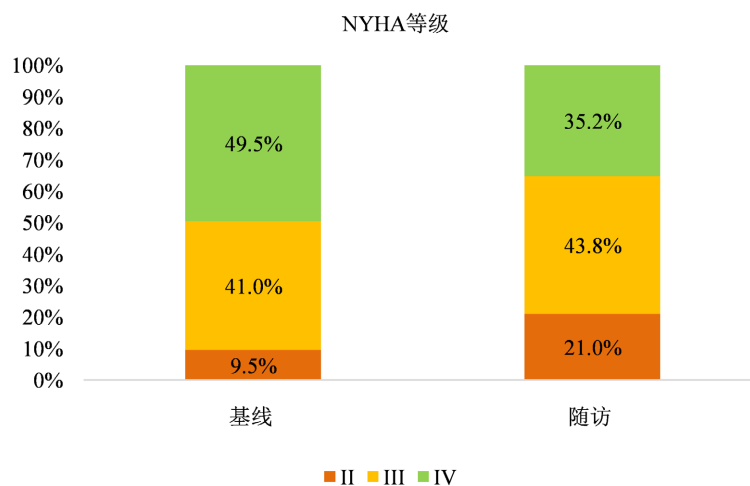


Figure 2. NYHA class shift
图 2. NYHA 等级转变示意图

3.4. 亚组随访结果

3.4.1. 心力衰竭持续时间对治疗结果的影响

如表 3 所示, 心衰病史短于 1 年的患者(n = 60)除 LVD 外, 与逆转心脏重构有关的多数变量都有显著的改善: LVEF 值显著高于基线水平, LAD、IVST、LVMI 较前减小, E/e'较前减低(P < 0.05)。在心衰病史至少 1 年的患者(n = 45)中, 只有 LVEF 和 LVD 与基线相比有显著的变化(P < 0.05), 其他超声心动图指标则无明显改变(左房、舒张功能未见改善)。NYHA 分级较基线有显著改善, NT-proBNP 值下降(P < 0.05), 与病程较短的亚组相似。

Table 3. Laboratory variables at baseline and follow-up according to disease duration
表 3. 不同心力衰竭持续时间患者基线及随访时研究指标的比较

变量	<1 年(n = 60)			≥1 年(n = 45)		
	基线	随访	P	基线	随访	P
NYHA 等级			0.004			0.041
NT~proBNP, pg/ml	2582.54 (974.70~5056.66)	961.08 (393.48~2437.73)	<0.001	2120.73 (879.31~4130.25)	951.31 (373.32~2434.08)	<0.001
LAD, cm	4.33 ± 0.57	4.14 ± 0.56	<0.001	4.40 (4.10~4.75)	4.4 (4.00~4.85)	0.580
LVD, cm	5.5 (4.8~6.0)	5.5 (4.9~5.8)	0.430	6.0 (5.7~6.5)	5.8 (5.4~6.5)	0.010
IVST, cm	0.96 (0.88~1.10)	0.93 (0.81~1.00)	0.035	0.94 (0.83~1.00)	0.92 (0.81~1.05)	0.681
LVPWT, cm	0.90 (0.85~1.03)	0.90 (0.80~1.00)	0.188	0.90 (0.80~1.00)	0.88 (0.80~1.00)	0.851
EF, %	33 (28~37)	42 (35~48)	<0.001	32 (27~38)	37 (28~42)	<0.001
LVMI, g/m ²	104.90 (86.59~128.30)	99.65 (81.22~112.94)	0.008	119.77 ± 37.99	113.26 ± 34.77	0.093
E/A	1.10 (0.60~2.00)	0.73 (0.59~1.32)	0.056	0.89 (0.68~1.80)	0.86 (0.61~1.70)	0.966
E/e'	14.66 (11.11~21.25)	13.46 (10.21~18.75)	0.044	14.00 (11.59~23.70)	15.64 (12.01~20.00)	0.116

3.4.2. 性别对治疗结果的影响

如表 4 所示, 男性 HFrEF 患者治疗 6 个月后 LVEF 显著增加, LAD、IVST、LVMI、E/e' 显著降低($P < 0.05$)。在女性患者亚组中, 仅 LVEF、LVD 有显著变化($P < 0.05$), 其余变量无明显改变。NYHA 分级、NT-proBNP 值在男性及女性患者中均有显著改善($P < 0.05$)。

Table 4. Men vs. Women laboratory variables at baseline and follow-up
表 4. 男性、女性患者基线及随访时研究指标的比较

变量	男性组(n = 74)			女性组(n = 31)		
	基线	随访	P	基线	随访	P
NYHA 等级			0.012			0.008
NT~proBNP, pg/ml	2172.01 (906.68~3927.26)	909.25 (380.93~1854.88)	<0.001	2802.54 (971.34~5271.27)	1389.82 (401.73~3560.71)	<0.001
LAD, cm	4.45 (4.10~4.73)	4.30 (3.80~4.70)	0.007	4.20 (3.80~4.70)	4.10 (3.80~4.70)	0.347
LVD, cm	5.80 (5.40~6.23)	5.70 (5.20~6.03)	0.141	5.46 ± 0.90	5.24 ± 0.82	0.028
IVST, cm	0.97 ± 0.15	0.93 ± 0.16	<0.001	0.94 ± 0.13	0.93 ± 0.16	0.701
LVPWT, cm	0.90 (0.80~1.00)	0.90 (0.80~0.99)	0.352	0.91 ± 0.15	0.90 ± 0.11	0.852
EF, %	33 (28~37)	38 (32~42)	<0.001	32 ± 6	40 ± 11	<0.001
LVMI, g/m ²	110.72 (93.17~130.47)	100.69 (81.13~126.27)	0.021	110.60 ± 29.67	105.02 ± 30.21	0.083
E/A	1.05 (0.59~2.00)	0.78 (0.61~1.90)	0.342	0.99 (0.69~1.26)	0.73 (0.57~1.23)	0.247
E/e'	14.29 (10.65~22.11)	13.46 (9.88~19.48)	0.011	17.96 ± 7.74	16.89 ± 6.71	0.320

4. 讨论

心力衰竭是各种心血管疾病的终末期,多表现为心脏扩张和明显的心功能下降。相反,心脏结构及功能的改善必然导致 HF 患者病情的改善。一般说来,心脏重构包括心脏几何形状和功能的改变,它受心肌损伤、血流动力学改变或神经激素激活的影响,与心血管事件的风险相关,包括心力衰竭的死亡和住院等。改善心脏重构是 HFrEF 治疗的一个重要目标。近期部分研究表明 ARNI 在逆转心脏重构方面的影响,如 Januzzi 等人发现 HFrEF 患者服用 ARNI 12 个月后心脏容积和功能均有明显改善[9]。在 Desai 等人的研究中得到了类似的结论[5]。本研究对 105 例老年 HFrEF 患者服用 SV 6 个月后心功能和心脏结构的变化进行了回顾性研究。研究结果显示,服用 SV 6 个月后,大多数患者 NYHA 分级改善,NT-proBNP 值降低,整体人群 LVEF 显著升高,LVD、LAD、LVMI、E/e'显著降低。试验结果表明 SV 治疗能够改善心功能,逆转心脏重构,从而对 HFrEF 的进展和预后产生积极影响。虽然随访时间和样本量需要改进,但本研究的总体结果与上述研究结果基本一致。

ARNI 的作用机制为抑制血管紧张素受体,阻断肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统,抑制脑啡肽酶,增加利钠肽和缓激肽,从而起到扩张血管,降低血压,抑制心肌纤维化及心肌肥大,改善心肌重塑的作用。同时,脑啡肽酶抑制剂可抑制肾单位对钠的重吸收,增加尿钠量和尿量。已有研究表明,沙库巴曲缬沙坦可以通过保护受损心肌和逆转心肌重构来改善心脏结构[10]。最近系列研究报道了 ARNI 能够逆转心室重构,扩张血管减少心脏后负荷和机械压力,激活钠尿肽系统从而影响心室几何形状[11],抑制 RAAS 系统和自主神经系统,中和促凋亡和促纤维化途径[9] [12] [13]。SV 逆转重构的生物学基础可能涉及调控与心肌肥厚、心肌细胞死亡和左心室细胞外基质有关的不同蛋白的表达。Iborra-Egea 等人对转录组数据的分析表明,缬沙坦可以通过抑制鸟嘌呤核苷酸结合蛋白家族(G 蛋白家族)来逆转心脏重构,而沙库巴曲可以通过抑制 PTEN 基因来抑制心肌细胞死亡、心肌肥大和修复受损的心肌细胞收缩能力[14]。

尽管脑啡肽酶抑制剂的典型的直接效应是血管扩张和利钠,在任何接受治疗的患者中都会发生,但与促纤维化和促凋亡调节系统的相互作用可能只有在心力衰竭早期才会出现。根据这一推理,在心衰病程较长的患者中,心肌纤维化太严重,ARNI 改善重构作用不明显。Villani 等人的研究表明,与病程短的患者相比,在病程至少 8.5 年的患者中,只有左心室射血分数和功能性二尖瓣反流 3~4 级患者的比例与基线相比有显著的有利变化,且仅在治疗 12 个月后。其他超声心动图指标无明显变化(左心室容积、肺动脉收缩压和右室功能)[15]。与本研究结果基本一致。然而,本研究中,心衰持续时间短于 1 年的患者随访时 LVD 无显著变化,而心衰持续时间至少 1 年患者随访时 LVD 较前明显缩小。原因可能为,ARNI 在降低左室充盈压力方面存在潜伏期,以及病程短的患者平均左室内径较长病程组患者小,左室重构程度较轻,因而改善不显著。需进一步选取病程更长的患者以及更长的随访时间来证实这一点。总之,研究表明应及早启动 ARNI 治疗,以最大限度地发挥其在改善心功能、逆转心脏重构方面的益处。

研究显示,SV 诱导心肌反向重构的能力在性别上存在显著差异,男性患者比女性患者受益更多。在随访的 6 个月中,男性 HFrEF 患者治疗 6 个月后 LVEF 显著增加,LAD、IVST、LVMI、E/e'显著降低。在女性患者亚组中,仅 LVEF、LVD 有显著变化。值得注意的是,LVD 的改善仅在女性达到统计学意义。这些结果似乎与 McMurray、Paolini 等人的研究不一致[16] [17],女性患者受益更多,且均诊断为射血分数保留的心衰。与 Landolfo、Gu 等人的研究结果基本一致[18] [19]。心血管系统中的性别差异在很大程度上归因于性类固醇激素的影响,如雌激素[20] [21]和睾酮[22] [23] [24]。然而,这些差异是否在 ARNI 的治疗过程中起作用仍有待阐明,按性别对研究人群进行分层大大减少了样本量,并增加了统计分析中出现偏差的风险。考虑到男性和女性人口样本量的不同,这一点更加重要。因为性别相关的差异可能对

HFrEF 患者的管理和治疗方案的制定有很大的影响,有必要进一步研究其中的机制。

总体来说,本研究存在以下几点局限性:首先,超声心动图只纳入了二维常规超声心动图检查部分,未应用更先进的成像如双心室和双心房斑点追踪,实时三维超声心动图等系统来探索房室功能,未应用心脏磁共振检查来确定心肌组织特征并研究左室纤维化的影响。另外,样本量需进一步扩大,尤其是在进行亚组分析的前提下。

5. 结论

综上所述,本研究证实,ARNI 能够显著改善 HFrEF 患者的临床症状,逆转心脏重构,一定程度上同时改善心脏收缩、舒张功能。在亚组分析中,男性和短病程组的患者改善心功能以及逆转重构作用更明显,需要进行大型对照研究以更好地了解 ARNI 的临床作用及其与性别、心力衰竭持续时间的相关性。

基金项目

- 1) 青岛市科技惠民示范引导专项, 21-1-4-rkjk-9-nsh;
- 2) 青岛市医疗卫生优秀学科带头人计划, 青卫科教学[2019]9 号。

参考文献

- [1] 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]. 中华心力衰竭和心肌病杂志(中英文), 2018, 2(4): 196-225.
- [2] McMurray, 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>
- [3] McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., *et al.* (2021) 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*, **42**, 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- [4] Almuehleh, A., Marbach, J., Chih, S., *et al.* (2017) Ejection Fraction Improvement and Reverse Remodeling Achieved with Sacubitril/Valsartan in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Patients. *American Journal of Cardiovascular Disease*, **7**, 108-113.
- [5] Desai, A.S., Solomon, S.D., Shah, A.M., *et al.* (2019) Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **322**, 1077-1084. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12843>
- [6] Bayard, G., Da Costa, A., Pierrard, R., *et al.* (2019) Impact of Sacubitril/Valsartan on Echo Parameters in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction a Prospective Evaluation. *International Journal of Cardiology Heart & Vascular*, **25**, Article ID: 100418. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.100418>
- [7] Inohara, T., Kim, S., Pieper, K., *et al.* (2019) B-Type Natriuretic Peptide, Disease Progression and Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation. *Heart*, **105**, 370-377.
- [8] Devereux, R.B., Alonso, D.R., Lutas, E.M., *et al.* (1986) Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Hypertrophy: Comparison to Necropsy Findings. *The American Journal of Cardiology*, **57**, 450-458. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(86\)90771-X](https://doi.org/10.1016/0002-9149(86)90771-X)
- [9] Januzzi, J.L., Prescott, M.F., Butler, J., *et al.* (2019) Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients with Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*, **322**, 1085-1095. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12821>
- [10] 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)
- [11] Wachter, R., Senni, M., Belohlavek, J., *et al.* (2019) Initiation of Sacubitril/Valsartan in Haemodynamically Stabilised Heart Failure Patients in Hospital or Early after Discharge: Primary Results of the Randomised TRANSITION Study. *European Journal of Heart Failure*, **21**, 998-1007.
- [12] Singh, J.S.S., Burrell, L.M., Cherif, M., *et al.* (2017) Sacubitril/Valsartan: Beyond Natriuretic Peptides. *Heart*, **103**, 1569-1577. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311295>
- [13] Zile, M.R., O'Meara, E., Claggett, B., *et al.* (2019) Effects of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients with HFrEF. *Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 795-806.

-
- <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.042>
- [14] Iborra-Egea, O., Gálvez-Montón, C., Roura, S., *et al.* (2017) Mechanisms of Action of Sacubitril/Valsartan on Cardiac Remodeling: A Systems Biology Approach. *NPJ Systems Biology and Applications*, **3**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1038/s41540-017-0013-4>
- [15] Villani, A., Ravaro, S., Cerea, P., *et al.* (2020) Do the Remodeling Effects of Sacubitril/Valsartan Treatment Depend upon Heart Failure Duration? *Journal of Cardiovascular Medicine*, **21**, 682-687. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000001000>
- [16] McMurray, J.J.V., Jackson, A.M., Lam, C.S.P., *et al.* (2020) Effects of Sacubitril-Valsartan versus Valsartan in Women Compared with Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation*, **141**, 338-351. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491>
- [17] Paolini, C., Mugnai, G., Dalla Valle, C., *et al.* (2021) Effects and Clinical Implications of Sacubitril/Valsartan on Left Ventricular Reverse Remodeling in Patients Affected by Chronic Heart Failure: A 24-Month Follow-Up. *International Journal of Cardiology Heart & Vasculature*, **35**, Article ID: 100821. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100821>
- [18] Landolfo, M., Piani, F., Esposti, D.D., *et al.* (2020) Effects of Sacubitril Valsartan on Clinical and Echocardiographic Parameters of Outpatients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *International Journal of Cardiology Heart & Vasculature*, **31**, Article ID: 100656. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100656>
- [19] Gu, W., Xu, C., Li, Z., *et al.* (2021) Echocardiographic Changes in Elderly Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction after Sacubitril-Valsartan Treatment. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, **11**, 1093-1100.
- [20] Mendelsohn, M.E. and Karas, R.H. (1999) The Protective Effects of Estrogen on the Cardiovascular System. *The New England Journal of Medicine*, **340**, 1801-1811. <https://doi.org/10.1056/NEJM199906103402306>
- [21] Simoncini, T., Genazzani, A.R. and Liao, J.K. (2002) Nongenomic Mechanisms of Endothelial Nitric Oxide Synthase Activation by the Selective Estrogen Receptor Modulator Raloxifene. *Circulation*, **105**, 1368-1373. <https://doi.org/10.1161/hc1102.105267>
- [22] Baltatu, O., Cayla, C., Iliescu, R., *et al.* (2003) Abolition of End-Organ Damage by Antiandrogen Treatment in Female Hypertensive Transgenic Rats. *Hypertension*, **41**, 830-833. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000048702.55183.89>
- [23] Cavaşin, M.A., Tao, Z.Y., Yu, A.L., *et al.* (2006) Testosterone Enhances Early Cardiac Remodeling after Myocardial Infarction, Causing Rupture and Degrading Cardiac Function. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, **290**, H2043-H2050.
- [24] Planavila, A., Laguna, J.C. and Vázquez-Carrera, M. (2005) Nuclear Factor-KappaB Activation Leads to Down-Regulation of Fatty Acid Oxidation during Cardiac Hypertrophy. *The Journal of Biological Chemistry*, **280**, 17464-17471. <https://doi.org/10.1074/jbc.M414220200>