

沙库巴曲缬沙坦对于心衰的应用研究进展

彭 鹏*, 朱军慧#

浙江大学医学院附属邵逸夫医院心内科, 浙江 杭州

收稿日期: 2023年4月7日; 录用日期: 2023年4月29日; 发布日期: 2023年5月10日

摘 要

心力衰竭, 主要是指由于心脏功能或结构的异常, 导致心室射血功能受损, 无法满足正常组织代谢需要的临床综合征。根据其持续时间、产生速度、严重度又分为急性和慢性心衰。急性和慢性心衰均严重影响患者的正常工作和生活质量, 复发率、伤残率、病死率居高不下, 严重损害患者的身心健康。因此, 寻求合适的药物治疗方案以满足心衰患者临床治疗需求, 对改善患者的预后具有重要意义。沙库巴曲缬沙坦是一种脑啡肽酶/血管紧张素受体抑制剂(ARNI)。大量的临床试验结果显示, 沙库巴曲缬沙坦可明显改善心衰患者心功能, 并降低了相关不良反应发生率, 为心衰病人的治疗提供了新的希望。现就沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的研究进展进行综述。

关键词

心力衰竭, 沙库巴曲缬沙坦, 研究进展

Research Progress on the Application of Sacubitril/Valsartan to Heart Failure

Peng Peng*, Junhui Zhu#

Department of Cardiology, Sir Run Run Shaw Hospital Affiliated to School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang

Received: Apr. 7th, 2023; accepted: Apr. 29th, 2023; published: May 10th, 2023

Abstract

Heart failure mainly refers to the clinical syndrome in which ventricular ejection function is impaired due to abnormal heart function or structure, and cannot meet the needs of normal tissue metabolism. According to its duration, production rate, and severity, it is divided into acute and chronic

*第一作者。

#通讯作者。

heart failure. Both acute and chronic heart failure seriously affect the normal work and quality of life of patients, and the recurrence rate, disability rate and mortality rate remain high, which seriously damages the physical and mental health of patients. Therefore, it is of great significance to seek appropriate drug therapy regimens to meet the clinical treatment needs of patients with heart failure to improve the prognosis of patients. Sacubitril/valsartan is an enkephalin/angiotensin receptor inhibitor (ARNI). A large number of clinical trial results have shown that sacubitril-valsartan can significantly improve the heart function of patients with heart failure and reduce the incidence of related adverse reactions, providing new hope for the treatment of patients with heart failure. The research progress of sacubitril-valsartan in the treatment of heart failure is reviewed.

Keywords

Heart Failure, Sacubitril/Valsartan, Research Progress

Copyright © 2023 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. 前言

心力衰竭简称心衰,主要是指由于心脏功能或结构的异常,导致心室射血功能受损,无法满足正常组织代谢需要的临床综合征。根据左室射血分数(LVEF)的高低,可分为射血分数降低型的心衰(HFrEF)、射血分数保留的心衰(HFpEF)和射血分数轻度降低的心衰(HFmrEF)。心衰发展到晚期或向终末期阶段,其死亡率和再住院率都比较高。根据心衰部位可分为左心衰竭、右心衰竭和全心衰竭,左心衰是因为左心室代偿功能不全,以肺循环淤血为主。右心衰常见于肺心病及某些先天性心脏病,以体循环血液淤积为主。当左心功能衰竭后,肺动脉压升高,右心压力增加,也会导致右心衰竭。另外,心肌炎、心肌病等疾病还会导致左、右心功能均受损,导致全心衰竭[1]。

心力衰竭是一种全球高发病,据统计,中国35岁以上的成年人,心衰患病率为1.3% [2],由于人口平均寿命的不断提高,心衰病人的数量也在迅速增加,治疗心衰的经济负担也在逐渐增加。欧洲的心衰病人在离开医院12个星期后,再入院率是24.2%,一年中再入院率是43.9% [3]。尽管国内外在心力衰竭的治疗方面已经有了长足的进步,但心力衰竭病人的再住院率并未降低。据统计,65岁以上的老年心力衰竭病人中,大约有1/4的病人在出院后1个月内就会再住院,而在术后半年内,大约有半数的病人会再次住院。心衰不但会影响患者的身体健康,还会对患者的日常生活和活动能力产生一定的限制,还会引起焦虑、烦躁、抑郁、情绪不稳定等心理问题[4] [5] [6] [7]。根据China-HF的报告,由于心衰而住院的病人中有4.1%的人因为心力衰竭而死亡,并且他们的平均年龄有增加的趋势[8]。

2. 心力衰竭发病原因和机制

心衰一般是由多种原因造成,神经内分泌系统的活化是影响心衰发展的一个主要原因。一方面,心肌细胞受损,如肥厚性心肌病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心脏瓣膜病等疾病,造成心肌细胞受损,使心脏的大小、形状、功能发生变化,最后导致心力衰竭。另一方面,RAAS系统(Renin-angiotensin-aldosterone system)的过度活化可引起血管收缩、心肌纤维化、细胞凋亡、心肌肥大增生等多种改变。这种变化不但会引起心室重构、心室功能的下降,还会引起心电活动的异常和心脏泵血功能的下降,最后会引起严重的心律失常,进而可能引起心肌梗死。

目前已知的主要有三种神经内分泌系统激活与心力衰竭的发病有关, 即肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)、交感神经系统(SNS)和利钠肽系统(NPS)。RAAS 及 SNS 系统的活化会引起一系列的负面效应, 例如交感神经兴奋性增高, 会引起心衰患者体内的去甲肾上腺素含量升高, 从而提高心肌收缩力、增加心脏的负荷及心肌耗氧量。同时, 去甲肾上腺素能直接作用于心肌细胞, 诱发其凋亡, 并导致心室重构。利钠肽系统的活化可以降低心力衰竭, 其主要功能是利尿、利钠、降低血压、舒张血管, 并可抑制心肌纤维化的肥大增生[9]。利钠肽体系包括心房利钠肽(ANP)和脑钠肽(BNP)、C 型钠肽(CNP)等多肽的结构和功能类似的肽构成, 慢性心衰在发展过程中活化了利钠肽, 它具有舒张血管、促进尿钠排泄、拮抗 SNS-RAAS 系统, 对心血管系统具有保护作用[10]。另外, 在心衰过程中, 某些炎症细胞因子的含量也会增加, 这些炎症细胞因子通过直接的细胞毒性反应, 诱导 NOS 和氧自由基的生成, 进而引起心肌细胞的坏死, 还可以间接地激活多种凋亡通路, 诱导心肌细胞凋亡[11] [12]。

3. 沙库巴曲缬沙坦的临床应用

3.1. 沙库巴曲缬沙坦的概述

近几十年来, 我们对心力衰竭的病理生理学机制的有了更多的认识, 研发了降低心力衰竭患者死亡率和提高生存率的有效疗法[13], 但心衰患者的发病率和死亡率仍然较高, 因此, 治疗心衰患者的新疗法仍是迫切需要的[14]。2014 年, 一项大型 III 期临床试验(PARADIGM-HF)为 HFrEF 患者提供了令人信服的证据, 口服脑啡肽酶/血管紧张素受体拮抗剂(ARNI)治疗可改善 HFrEF 患者的预后。在本试验中, ARNI 沙库巴曲缬沙坦(旧称为 LCZ696)与依那普利相比, 可以显著降低心衰患者的死亡率(死亡风险比, 0.84, 95% CI [0.76~0.93], $P < 0.001$), 还降低了 21% 的心力衰竭住院风险($P < 0.001$) [15]。沙库巴曲缬沙坦作为心衰的新型治疗药, 这种药物新疗法的发现、试验和科学推论, 都需要临床试验的证据来确定其有效性和安全性[16]。

3.2. 沙库巴曲缬沙坦的作用机制

沙库巴曲缬沙坦是一种脑啡肽酶/血管紧张素受体拮抗剂[17], 由脑啡肽酶和血管紧张素受体拮抗剂(ARB)两部分构成。ARB 能抑制血管和肾上腺的 T1 受体, 从而降低血管的收缩, 减少醛固酮的生成, 促进尿钠排泄。ARB 还可以减少由 AT1, 盐皮质激素或醛固酮介导的心肌肥大, 炎症和纤维化, 从而减少心脏, 血管和肾脏的损害。脑啡肽酶的抑制效应主要是由于利钠肽的降解降低。利钠肽可促进鸟苷酸环化酶(cAMP)和腺苷酸环化酶(cGMP)的生成, 从而导致心肌舒张[18]。在健康受试者进行的剂量递增试验中, 所有剂量的沙库巴曲缬沙坦组的 cGMP 水平都显著高于基线[17]。利钠肽被循环中的利钠肽受体 C 所清除, 并由脑啡肽酶降解。脑啡肽酶对 ANP、CNP 的亲性和比 BNP 高。在肾内, 利钠肽不仅能提高肾的血流量, 还能减少肾细胞的近、远侧肾单位的钠吸收。另外, 利钠肽能抑制肾素 - 血管紧张素及交感神经, 降低内皮素的产生。利钠肽在体外也具有抗炎、抗纤维化及抗肥大的功能[19]。ANP 和 BNP 能加速脂肪的分解, 提高脂联素的合成和分泌[20] [21] [22] [23]。肾上腺髓质素是一种原为嗜铬细胞瘤的 52 个氨基酸的多肽, 可在其它组织特别是血管内皮中表达, 并在循环中广泛存在。肾上腺髓质素注入犬肾动脉后, 可促进肾血流量, 排钠排泄及利尿[24]。在大鼠心衰模型中, 脑啡肽酶抑制剂能提高血管扩张剂对肾上腺髓质素的反应, 并能保持排钠、利尿的效果[25]。

4. ARNI 在心衰领域的研究进展

4.1. 沙库巴曲缬沙坦在慢性心力衰竭患者中的应用

高扬[26]等人的研究表明, 沙库巴曲缬沙坦钠片的临床有效率和改善程度与托伐普坦相比有显著性差

别, 临床疗效更好; 联合用药组患者的尿量增加量、住院时间与对照组相比有显著性差别, 且沙库巴曲缬沙坦组住院时间更短, 接受治疗后血浆 N 末端脑钠肽前体、抗利尿激素水平更低。Ademi Z 等[27]对 429 名服用沙库巴曲缬沙坦的病人进行了调查, 平均随访期为 7.07 ± 1.02 个月, 其中 49 名(11.42%)停止使用沙库巴曲缬沙坦, 71 名(16.55%)出现了症状性低血压。停用药物组较连续用药组有较高的心血管死亡率和全因死亡危险, 此外, 连续用药组中左心射血分数和心衰等级均有明显提高, 但停用后并无明显好转。

4.2. 沙库巴曲缬沙坦在急性心力衰竭患者中的应用

65 岁以上老年病人以急性心衰为主要病因, 病死率高, 预后不良, 尤以慢性心衰急性失代偿最多。根据资料, 急性心力衰竭病人在一年内再入院率接近 70%, 平均为 2.4 次, 5 年内病死率高达 50%。CHARM [28]的研究表明, 在心力衰竭住院的病人, 在出院后 1 到 3 个月内, 其死亡率比没有入院的病人高 4 到 6 倍, 因此在稳定心律失常、改善血流动力学、改善心衰的基础上, 需尽早发现心衰的原因, 如心室重构、神经内分泌激活等, 以防止心力衰竭的复发和改善长期预后。

PARALLEL-HF 是一项日本多中心、双盲的临床试验, 包括 220 名 HFrEF 的病人, 观察心血管死亡、心力衰竭再入院等终点事件, NT-proBNP, 醛固酮, cystatin-C, hs-TnT 等生物标志物, KCCQ 得分, 与 PARADIGM 试验结果相吻合[29]。2017 年法国一次单中心临床研究发现, HFrEF 患者在接受 ARNI 后 1 个月内 NYHA 评分显著提高, 6 分钟的行走路程也有所提高[30]。一项回顾性研究[31]表明, 在接受 ARNI 治疗后, 门诊心衰病人的 NYHA 评分有显著的改善, 而运动能力则有显著的提升。调查结果表明, 接受 ARNI 的 HFrEF 病人死亡率为 3.0%, 心血管死亡 1.1%, 心衰再入院 6.9%。PIONEER-HF 和 TRANSITION 的研究对急性失代偿心衰(ADHF)的患者进行了 ARNI 治疗的随访, 8 周后, ARNI 比依那普利能更快更显著地减少 NT-proBNP 的水平, 并且在 1 到 4 周内, hsTnT 等心肌损害和心肌纤维化指标显著下降, 10 周时, 一半病人达到靶剂量[32]。以上结果提示: ADHF 的住院病人, 不论有无 ACEI/ARB 或既往有无心力衰竭史, 早期应用 ARNI 可显著减少易损期的死亡率和住院率, 扭转心肌重塑, 提高预后, 而且越早应用 ARNI, 越早受益越大。

4.3. 沙库巴曲缬沙坦在射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)中的应用

在所有心衰患者中, HFpEF 的发生率大约是 50%, 并且对于这种高患病率的心衰, 目前尚无有效的治疗方法。临床资料表明, 使用 ACEI、ARB、醛固酮受体拮抗剂对 HFpEF 患者的预后效果并无显著提高[33], Ksander 等[34]将缬沙坦与安慰剂进行对比, 结果显示, 尽管缬沙坦可以减少 HFpEF 的住院率, 但并不能减少其死亡率。但是, 一项多中心、随机、双盲、平行对照临床试验结果表明, 沙库巴曲缬沙坦治疗组患者在 12 个星期和 36 个星期后, NT-proBNP 比缬沙坦组降低 23%, 同时沙库巴曲缬沙坦组的左心房容积也比缬沙坦组有显著的减少。结果表明, 沙库巴曲缬沙坦钠可以作为一种治疗 HFpEF 的有效药物[35]。

Solomon 等[36]进行了 ARNI 和 ARB 对 HFpEF 患者的前瞻性研究, 试验随机分配心力衰竭(NYHA 分级 II-IV 级)、射血分数至少 45%且 NT-proBNP > 400 pg/mL 的患者接受每日 2 次沙库巴曲缬沙坦或每日 2 次缬沙坦。随机化前为 2 周的安慰剂磨合期。主要终点为非中性溶酶底物 NT-proBNP 的改变, 因此即使使用中性溶酶抑制剂时, NT-proBNP 仍可作为生物标志物[35]。沙库巴曲缬沙坦组 NT-proBNP 在 12 周后显著低于缬沙坦组。沙库巴曲缬沙坦的左心房体积在 36 周后明显减小。在沙库巴曲缬沙坦组中, 血压显著下降。两组之间的不良反应发生率基本相同。缬沙坦组患者的肾脏小球滤过率的降低更多, 而尿白蛋白/肌酐比率在沙库巴曲缬沙坦组中的增幅更大。血管性水肿在沙库巴曲缬沙坦组中 1 例, 而缬沙坦

组未见血管性水肿。这项试验为 ARNI 与 ARB 对 HFpEF 患者的结局做了前瞻性的对比, 评价了两种药物对 HFpEF 患者的效果和安全性[36]。

4.4. 沙库巴曲缬沙坦在射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)中的应用

沙库巴曲缬沙坦是近年来治疗心衰的一大突破。PARADIGM-HF 试验表明相比依那普利, 沙库巴曲缬沙坦可明显减少心衰患者的住院风险, 减少心衰患者的死亡率及心衰再住院率。同时, 发现沙库巴曲缬沙坦组出现咳嗽、高钾等不良反应的发生率显著低于依那普利组[16]。此外, 还有一些研究人员将沙库巴曲缬沙坦与 ACEI 用于治疗 HFrEF 患者进行了对比, 结果显示, 沙库巴曲缬沙坦对临床症状的改善作用优于 ACEI。此外, 沙库巴曲缬沙坦组在收缩压低于 100 mmHg 的心力衰竭病人中, 其临床疗效更好[16]。

4.5. 沙库巴曲缬沙坦在射血分数中间型的心衰(HFmrEF)中的应用

有研究显示 HFmrEF 患者的年龄、扩张性心肌病比例、NT-proBNP 浓度、左室舒张末内径、左室收缩末内径在 HFpEF 与 HFrEF 的人群中均有显著差异。HFmrEF 与 HFrEF 在心肌病、房颤比例、肝功能、促甲状腺激素等指标上具有相同的临床意义。HFmrEF 和 HFpEF 相比, 血尿酸、左心房内径、室间隔厚度、左心后壁厚度等指标均与 HFpEF 值相近。有研究[37]以 2018 年 12 月~2019 年 6 月份在西京医院心血管外科住院治疗的 82 名病人为试验样本, 在常规治疗基础上, 随机分成两组, 每组各 41 名患者, 对照组在加用缬沙坦 80 mg 口服, 每日 2 次, 试验组加用沙库巴曲缬沙坦 100 mg 口服, 每日 2 次。结果显示: 治疗后试验组与对照组比较, 治疗有效率显著提高, 且左室射血分数(LVEF)水平、左室整体纵张力(LVGLS)及左室短轴率(FS)水平明显高于对照组, 两者间有显著性差异($P < 0.05$); 提示沙库巴曲缬沙坦组对 HFmrEF 的心功能疗效优于对照组, 具有临床意义。

4.6. 沙库巴曲缬沙坦在冠心病患者中的应用

冠状动脉粥样硬化性心脏病是一种严重的心血管疾病, 它的严重程度与病人的预后及转归有很大关系。Gensini 积分可以对冠心病患者冠状动脉疾病的严重程度进行综合评价。根据报告[38], Gensini 评分与动脉内超声检测的斑块负荷有很大关系, 所以 Gensini 评分可以更容易的确定病人的冠状动脉病变。Zhang [39]等的试验表明, 高血压病人的冠脉狭窄程度要比无高血压的病人高。在高血压病人中, 控制血压是降低不良血管事件的重要措施。既往大规模群组研究显示, 通过把病人的目标血压保持在一个较低的目标值, 可以减少他们的血管事件和微血管并发症。据推测, 沙库巴曲缬沙坦对严重冠状动脉狭窄的病人具有更好的降压效果, 可以降低左心室壁的压力, 提高 GMP 的浓度, 从而对冠状动脉的循环起到良好的作用, 降低心肌缺血的风险, 减少心肌耗氧量, 改善心功能, 延缓心脏重塑, 所以沙库巴曲缬沙坦可显著改善 ACS 后的心衰症状, 对预后和转归有一定帮助。综合以上结果, 沙库巴曲缬沙坦能较好地保护心肌, 并能有效地控制冠心病患者的血压。

4.6.1. 沙库巴曲缬沙坦在 ST 段抬高型心肌梗死中的应用

急性 ST 段抬高性心肌梗死(STEMI)是一种较为严重的冠心病, 是造成死亡和残疾的重要因素。董有正[40]对 128 名急性前壁 ST 段抬高性心肌梗死患者进行了紧急 PCI 治疗, 在血液动力学稳定后, 将受试者随机分成沙库巴曲缬沙坦组与依那普利组。依那普利随机分配的病人继续使用依那普利, 而被随机纳入的病人在洗脱后 36 小时内开始使用沙库巴曲缬沙坦。结果显示, NT-proBNP 水平从基线到第 24 周明显下降。随后, 与依那普利相比, 沙库巴曲缬沙坦组在第 4 周 NT-proBNP 浓度降低的程度更大。左室舒张末容积(LVEDV)和左心室收缩末期容积指数(LVESV)在沙库巴曲缬沙坦组中均明显降低, LVEF 明显高于依那普利。沙库巴曲缬沙坦组中有 13 名(20.31%)发生心血管事件, 在依那普利中有 22 名(34.38%)。

与依那普利相比, 沙库巴曲缬沙坦组在门诊或因心衰而入院的患者中较少, 提示沙库巴曲缬沙坦在急性 ST 段抬高性心肌梗塞患者中的应用是安全和有效的, 提示早期应用可以改善患者的预后。

4.6.2. 沙库巴曲缬沙坦在缺血性心肌病中的应用

缺血性心肌病(ICM)是一种以左心房弥漫性收缩功能不全为特点的心血管疾病。目前, ICM 仍是心力衰竭的主要病因。当前 ICM 的循证疗法主要是通过抑制肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)来治疗心肌重塑、降低交感神经对心脏的作用。之前的研究表明沙库巴曲缬沙坦能逆转心力衰竭的心脏重塑 [41] [42]。沙库巴曲缬沙坦对 ICM 心衰患者心肌重塑的作用机理是沙库巴曲缬沙坦在细胞水平上提高了毛细血管/心肌细胞的比率, 防止远侧心肌纤维化; 对结缔组织生长因子(CTGF)的表达进行抑制, 其与 AngII 信号途径有关。在紧急时, HF 患者血浆中的 AngII 含量增加, 并与其 I 型受体(AT1R)相结合, 具有收缩血管的功能, 减少 I 型胶原蛋白的沉积, 降低了间质纤维的形成[43]; 一氧化氮的生物利用率持续增加, 并改善血管功能[44]。

5. 沙库巴曲缬沙坦在其他方面的应用

5.1. 沙库巴曲缬沙坦对高血压的影响

沙库巴曲缬沙坦能使利尿排钠, 减少体内的液体滞留, 达到降血压的效果。多年来, Ruilope 等[45]一直在进行沙库巴曲缬沙坦降血压的研究。试验包括 1328 例轻、中、重度高血压病人, 将其分为沙库巴曲缬沙坦组和缬沙坦组, 并处以三种不同的处理方式, 试验结果表明, 沙库巴曲缬沙坦组的高血压治疗效果优于缬沙坦, 200 mg 组和 400 mg 组对 24 h 的平均动态血压有显著作用。Krio 等[46]人在相似的临床实验中得到了类似结果, 他们相信沙库巴曲缬沙坦对亚洲原发性高血压病人 24 h 平均动脉压、收缩压及舒张压具有显著的疗效, 而且亚洲的高血压病人服用该药物的疗效优于欧美国家, 尤其对于亚洲的高血压病人, 其夜间收缩压下降的效果更为显著。

5.2. 沙库巴曲缬沙坦在慢性肾病中的应用研究

慢性肾病(CKD)是由于多种原因引起的肾组织和功能损害, 或者肾小球滤过率(eGFR) < 60 mL/min/1.73m², 病程超过 3 个月, 称为慢性肾病(CKD) [47]。因为高血压、高脂血症、糖尿病等疾病的风险因素往往是重叠的, CKD 会使患者体内的水钠潴留更加严重, 导致病情恶化, 病死率增加。ARNI 具有抗 RAAS 和促进利钠肽系统的作用, 对心肌和肾脏有一定的保护作用。Wanghui Jing 等[48]对大鼠进行了 5/6 肾切除术, 同时服用安慰剂, 沙库巴曲缬沙坦和缬沙坦, 8 周后对大鼠尿液、血生化、肾组织进行检测, 发现沙库巴曲缬沙坦相比缬沙坦对肾的延迟作用更明显。Francesco Spannella 等[49]首先观察了沙库巴曲缬沙坦在心力衰竭病人中的作用, 一年的跟踪随访显示沙库巴曲缬沙坦对心力衰竭病人的 eGFR 有改善作用。

5.3. 沙库巴曲缬沙坦在肺动脉高压中的应用

肺动脉高压是一种病理状况, 即在静止时, 肺动脉压大于 25 mmHg, 而在活动时大于 30 mmHg。肺动脉的阻力继续升高, 使右心室重塑, 从而达到代偿性的目的, 但如果不及时处理, 就会导致右心功能衰竭。在此期间, RAAS 在肺脏的重塑中起到了关键的角色, 而利钠肽系统引起的舒张可以减轻由低氧引起的肺动脉高压。Stine Andersen 等[50]以大鼠为实验对象, 探讨了沙库巴曲缬沙坦治疗肺动脉高压的作用, 与安慰剂组比较, 沙库巴曲缬沙坦可减缓右心室压升高, 并降低其心肌厚度, 但沙库巴曲缬沙坦并未对其右心室肥大或功能产生影响。

6. 总结

大部分临床研究都表明 ARNI 可以降低心衰患者心血管死亡、全因死亡率和心力衰竭再住院率等主要临床结局, 具有提高患者生活质量, 改善其心脏功能, 逆转心室重塑等作用。许多国家和地区相继开展的临床试验均显示了其安全性和疗效, 因而被各国指南高度推荐。但是, 由于其发病机制等原因, ARNI 治疗对 HFpEF 患者没有显著的疗效, 需从多方面进行分析。ARNI 突破了传统的心力衰竭药物的概念, 并通过多项临床实验证实其在治疗心力衰竭方面的优越性, 为心衰的治疗提供了新的方向。目前, 美国 FDA 批准了沙库巴曲缬沙坦, 作为 HFrEF 的首选药物。此外, 在心脑血管、肺血管、肾脏等多个方面也进行了大量的基础研究、动物模型实验和大规模的临床研究, 取得了可喜的成果, 证明了其在治疗上的优越性和广阔的应用前景。随着对利钠肽系统的深入研究, 我们希望能多种疾病的一线治疗中看到沙库巴曲缬沙坦。

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] Hao, G., Wang, X., Chen, Z., et al. (2019) Prevalence of Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction in China: The China Hypertension Survey, 2012-2015. *European Journal of Heart Failure*, **21**, 1329-1337. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1629>
- [3] Lee, D.S., Gona, P., Vasan, R.S., Larson, M.G., Benjamin, E.J., Wang, T.J., Tu, J.V. and Levy, D. (2009) Relation of Disease Pathogenesis and Risk Factors to Heart Failure with Preserved or Reduced Ejection Fraction: Insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Circulation*, **119**, 3070-3077. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.815944>
- [4] Iyngkaran, P., Liew, D., Neil, C., Driscoll, A., Marwick, T.H. and Hare, D.L. (2018) Moving from Heart Failure Guidelines to Clinical Practice: Gaps Contributing to Readmissions in Patients with Multiple Comorbidities and Older Age. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, **12**. <https://doi.org/10.1177/1179546818809358>
- [5] Lala, A., McNulty, S.E., Mentz, R.J., et al. (2015) Relief and Recurrence of Congestion during and after Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights from Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circulation: Heart Failure*, **8**, 741-748. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001957>
- [6] Jessup, M., Marwick, T.H., Ponikowski, P., Voors, A.A. and Yancy, C.W. (2016) 2016 ESC and ACC/AHA/HFSA Heart Failure Guideline Update—What Is New and Why Is It Important? *Nature Reviews Cardiology*, **13**, 623-628. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.134>
- [7] Yancy, C.W., Jessup, M., Bozkurt, B., et al. (2017) 2017 ACC/AHA/HFSA Focused 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. *Journal of the American College of Cardiology*, **70**, 776-803. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.025>
- [8] Zhang, Y., Zhang, J., Butler, J., et al. (2017) Contemporary Epidemiology, Management and Outcomes of Patients Hospitalized for Heart Failure in China: Results from the China Heart Failure (China-HF) Registry. *Journal of Cardiac Failure*, **23**, 868-875. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2017.09.014>
- [9] 冯盼盼. 沙库巴曲缬沙坦治疗 LVEF \geq 40% 心力衰竭患者的疗效研究[D]: [硕士学位论文]. 西安: 西安医学院, 2020.
- [10] 董浩, 门素珍, 马丽娟, 孙孟华, 卢晶晶, 刘巍. 利钠肽系统与肾素-血管紧张素-醛固酮系统在心力衰竭中交互作用[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(13): 2578-2581.
- [11] 李小岩, 李华容, 陈邦超, 等. 伊伐布雷定对 2 型糖尿病合并心力衰竭患者的心率变异性及 TNF- α 、IL-6、CRP 水平的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(7): 873-876.
- [12] 曹梦灵, 孙春金, 关宏铜, 等. T 淋巴细胞亚群在心力衰竭中的作用机制及诊疗进展[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(2): 164-168.
- [13] Katz, A.M. (2008) The “Modern” View of Heart Failure: How Did We Get Here? *Circulation: Heart Failure*, **1**, 63-71. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.772756>

- [14] Mozaffarian, D., Benjamin, E.J., Go, A.S., *et al.* (2016) Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, **133**, 447-454. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000366>
- [15] Yusuf, S., The, S.I. and Investigators, S. (1991) Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*, **325**, 293-302. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501>
- [16] McMurray, J.J.V., Packer, M., Desai, A.S., *et al.* (2014) Angiotensin—Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*, **371**, 993-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1409077>
- [17] Gu, J., Noe, A., Chandra, P., Al-Fayoumi, S., Ligueros-Saylan, M., Sarangapani, R., Maahs, S., Ksander, G., Rigel, D.F., Jeng, A.Y., Lin, T.-H., Zheng, W. and Dole, W.P. (2009) Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of LCZ696, a Novel Dual-Acting Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor (ARNI). *The Journal of Clinical Pharmacology*, **50**, 401-414. <https://doi.org/10.1177/0091270009343932>
- [18] Volpe, M. (2014) Natriuretic Peptides and Cardio-Renal Disease. *International Journal of Cardiology*, **176**, 630-639. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.032>
- [19] Hayashi, D., Kudoh, S., Shiojima, I., *et al.* (2004) Atrial Natriuretic Peptide Inhibits Cardiomyocyte Hypertrophy through Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphatase-1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **322**, 310-319. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.07.119>
- [20] Calderone, A., Thaik, C.M., Takahashi, N., Chang, D.L. and Colucci, W.S. (1998) Nitric Oxide, Atrial Natriuretic Peptide and Cyclic GMP Inhibit the Growth-Promoting Effects of Norepinephrine in Cardiac Myocytes and Fibroblasts. *The Journal of Clinical Investigation*, **101**, 812-818. <https://doi.org/10.1172/JCI119883>
- [21] Piek, E., Ju, W.J., Heyer, J., *et al.* (2001) Functional Characterization of Transforming Growth Factor β Signaling in Smad2- and Smad3-Deficient Fibroblasts. *The Journal of Biological Chemistry*, **276**, 19945-19953. <https://doi.org/10.1074/jbc.M102382200>
- [22] Kapoun, A.M., Liang, F., O'Young, G., Damm, D.L., Quon, D., White, R.T., Munson, K., Lam, A., Schreiner, G.F. and Protter, A.A. (2004) B-Type Natriuretic Peptide Exerts Broad Functional Opposition to Transforming Growth Factor- β in Primary Human Cardiac Fibroblasts: Fibrosis, Myofibroblast Conversion, Proliferation and Inflammation. *Circulation Research*, **94**, 453-461. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000117070.86556.9F>
- [23] Izumiya, Y., Araki, S., Usuku, H., Rokutanda, T., Hanatani, S. and Ogawa, H. (2012) Chronic C-Type Natriuretic Peptide Infusion Attenuates Angiotensin II-Induced Myocardial Superoxide Production and Cardiac Remodeling. *International Journal of Vascular Medicine*, **2012**, Article ID: 246058. <https://doi.org/10.1155/2012/246058>
- [24] Lisy, O., Jougasaki, M., Schirger, J.A., *et al.* (1998) Neutral Endopeptidase Inhibition Potentiates the Natriuretic Actions of Adrenomedullin. *American Journal of Physiology Renal, Fluid and Electrolyte Physiology*, **275**, F410-F414. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1998.275.3.F410>
- [25] Rademaker, M.T., Charles, C.J., Cooper, G.J.S., Coy, D.H., Espiner, E.A., Lewis, L.K., Nicholls, M.G. and Richards, A.M. (2002) Combined Endopeptidase Inhibition and Adrenomedullin in Sheep with Experimental Heart Failure. *Hypertension*, **39**, 93-98. <https://doi.org/10.1161/hy0102.099197>
- [26] 高扬, 栾波, 高尧, 等. 沙库巴曲/缬沙坦治疗慢性心力衰竭的临床观察[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(5): 595-597.
- [27] Ademi, Z., Pfeil, A.M., Hancock, E., *et al.* (2017) Cost-Effectiveness of Sacubitril/Valsartan in Chronic Heart-Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. *Swiss Medical Weekly*, **147**, w14533.
- [28] Solomon, S.D., Pfeffer, M.A., Pocock, S., *et al.* (2008) Response to Letter Regarding Article, "Influence of Nonfatal Hospitalization for Heart Failure on Subsequent Mortality in Patients with Chronic Heart Failure". *Circulation*, **118**, e8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.759662>
- [29] Tsutsui, H., Momomura, S., Saito, Y., Ito, H., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Japanese Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Rationale for and Design of the Randomized, Double-Blind PARALLEL-HF Study. *Journal of Cardiology*, **70**, 225-231. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.11.011>
- [30] Canu, A., Hebert, M., Gachet, A., Arabucki, F., Maurin, V., Picard, F. and Dos Santos, P. (2017) Results of a Single Center Experience on 110 Consecutive Patients Treated with Entresto (Sacubitril/Valsartan). *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, **9**, 33. [https://doi.org/10.1016/S1878-6480\(17\)30123-4](https://doi.org/10.1016/S1878-6480(17)30123-4)
- [31] Lamaida, N. and Cerciello, A.J.E.H.J.S. (2021) 155 Effects on Sacubitril/Valsartan on Natriuretic Peptides in Patients with a Reduced Ejection Fraction. *European Heart Journal Supplements*, **23**. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab139.019>
- [32] Morrow, D.A., Velazquez, E.J., Devore, A.D., *et al.* (2019) Cardiovascular Biomarkers in Patients with Acute Decompensated Heart Failure Randomized to Sacubitril-Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. *European*

- Heart Journal*, **40**, 3345-3352. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz240>
- [33] Cleland, J.G.F., Tendera, M., Adamus, J., Freemantle, N., Gray, C.S., Lye, M., O'Mahony, D., Polonski, L., Taylor, J., on Behalf of the PEP Investigators (1999) Perindopril for Elderly People with Chronic Heart Failure: The PEP-CHF Study. *European Journal of Heart Failure*, **1**, 211-217. [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(99\)00039-2](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(99)00039-2)
- [34] Ksander, G.M., Ghai, R.D., De Jesus, R., Diefenbacher, C., Yuan, A., Berry, C., Sakane, Y. and Trapani, A. (1995) Dicarboxylic Acid Dipeptide Neutral Endopeptidase Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, **38**, 1689-1700. [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(99\)00039-2](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(99)00039-2)
- [35] Feng, L., Karpinski, P.H., Sutton, P., et al. (2012) LCZ696: A Dual-Acting Sodium Supramolecular Complex. *Tetrahedron Letters*, **53**, 275-276. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.11.029>
- [36] Solomon, S.D.P.D., Zile, M.P., Pieske, B.P., et al. (2012) The Angiotensin Receptor Neprilysin 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)
- [37] 文和, 邱继欢, 胡朗, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数中间值心力衰竭患者的临床疗效[J]. 心脏杂志, 2020, 32(2): 135-139.
- [38] Neeland, I.J.M.D., Patel, R.S.M.D., Eshtehardi, P.M.D., et al. (2012) Coronary Angiographic Scoring Systems: An Evaluation of Their Equivalence and Validity. *The American Heart Journal*, **164**, 547-552. e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.07.007>
- [39] Zhang, H.-W., Jin, J.-L., Cao, Y.-X., et al. (2021) Association of Small Dense LDL-Cholesterol with Disease Severity, Hypertension Status and Clinical Outcome in Patients with Coronary Artery Disease. *Journal of Hypertension*, **39**, 511-518. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002678>
- [40] 董有正. 沙库巴曲缬沙坦用于急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死 PCI 术后患者的安全性及疗效研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2021.
- [41] Meagher, P., Adam, M., Civitarese, R., Bugyei-Twum, A. and Connelly, K.A. (2018) Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Diabetes: Mechanisms and Management. *Canadian Journal of Cardiology*, **34**, 632-643. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.02.026>
- [42] Johansson, I., Dahlström, U., Edner, M., Näsman, P., Rydén, L. and Norhammar, A. (2018) Type 2 Diabetes and Heart Failure: Characteristics and Prognosis in Preserved, Mid-Range and Reduced Ventricular Function. *Diabetes & Vascular Disease Research*, **15**, 494-503. <https://doi.org/10.1177/1479164118794619>
- [43] Kompa, A.R., Lu, J., Weller, T.J., et al. (2018) Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Provides Superior Cardio-protection Compared to Angiotensin Converting Enzyme Inhibition after Experimental Myocardial Infarction. *International Journal of Cardiology*, **258**, 192-198. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.077>
- [44] Trivedi, R.K., Polhemus, D.J., Li, Z., et al. (2018) Combined Angiotensin Receptor—Neprilysin 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>
- [45] Bö, M., Ruilope, L.M., Lacourciere, Y., Dukat, A., Gong, J. and Lefkowitz, M. (2010) Blood Pressure Reduction with the Novel Dual-Acting Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor LCZ696: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active-Comparator Study. *Journal of the American College of Cardiology*, **55**, A61.E584. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(10\)60585-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(10)60585-2)
- [46] Kario, K., Sun, N., et al. (2014) Efficacy and Safety of LCZ696, a First-in-Class Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor, in Asian Patients with Hypertension: Novelty and Significance. *Hypertension*, **63**, 698-705. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02002>
- [47] Martens, P., Nuyens, D., Rivero-Ayerza, M., et al. (2019) Sacubitril/Valsartan Reduces Ventricular Arrhythmias in Parallel with Left Ventricular Reverse Remodeling in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Clinical Research in Cardiology*, **108**, 1074-1082. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01440-y>
- [48] Jing, W., Vaziri, N.D., Nunes, A., et al. (2017) LCZ696 (Sacubitril/Valsartan) Ameliorates Oxidative Stress, Inflammation, Fibrosis and Improves Renal Function beyond Angiotensin Receptor Blockade in CKD. *American Journal of Translational Research*, **9**, 5473-5484.
- [49] Spannella, F., Marini, M., Giulietti, F., et al. (2019) Renal Effects of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Real Life 1-Year Follow-Up Study. *Internal and Emergency Medicine*, **14**, 1287-1297. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02111-6>
- [50] Andersen, S., Axelsen, J.B., Ringgaard, S., et al. (2019) Effects of Combined Angiotensin II Receptor Antagonism and Neprilysin Inhibition in Experimental Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure. *International Journal of Cardiology*, **293**, 203-210. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.065>