

# LCZ696 在心血管疾病中的研究进展

成哲 综述 罗素新 夏勇 审校

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

## Research Progress of LCZ696 in Cardiovascular Disease

CHENG Zhe, LUO Suxin, XIA Yong

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

文章编号: 1004-3934(2015)05-0606-05

中图分类号: R541

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.021

**摘要:** LCZ696 是第一个脑啡肽酶与血管紧张素受体联合阻滞的药物, 脑啡肽酶能降解具有生物活性的利钠肽和其他几种血管活性物质, 利钠肽具有排钠、舒张血管、阻断肾素-血管紧张素系统, 降低交感张力、抗心肌细胞肥大等作用, 脑啡肽酶阻滞剂可增加血浆利钠肽水平, 而单独的脑啡肽酶阻滞剂并未带来临床获益, 它需要与肾素-血管紧张素系统阻滞剂药物联用。多项临床研究表明, 在高血压、心力衰竭的患者中使用 LCZ696 后, 特别是在收缩性心力衰竭患者中, 有显著的临床获益, 现对 LCZ696 的机制及临床应用进展做一综述。

**关键词:** LCZ696; 利钠肽; 高血压; 收缩性心力衰竭

**Abstract:** LCZ696 is a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor. Neprilysin is an enzyme that contributes to the breakdown of the biologically active natriuretic peptides and several other vasoactive compounds. Natriuretic peptides have potent natriuretic and vasodilator properties, inhibit the activity of the renin-angiotensin system, lower sympathetic drive, and have anti-proliferative and anti-hypertrophic effects. Neprilysin inhibitor can increase the level of the natriuretic peptides in the plasma. However, studies have shown that neprilysin inhibitor alone does not result in meaningful clinical benefits. Neprilysin inhibitor should be used in combination with a renin-angiotensin system inhibition drug. The treatment of LCZ696 in hypertension and heart failure results in clinical benefits. The review summarizes the mechanism and clinical application of LCZ696.

**Key words:** LCZ696; natriuretic peptides; hypertension; systolic heart failure

心血管疾病是目前全球患病人数最多, 医疗支出最大、病死率最高的疾病。当前的治疗措施尚不能显著阻止该疾病的进展, 也不能显著减少不良临床事件的发生, 表明对疾病的发病机制不够了解, 有必要探索新的治疗策略。高血压、心力衰竭是最常见、最重要的两种心血管疾病, 其发病与神经体液激素系统失调相关, 尤其是肾素-血管紧张素系统(RAS), 因而阻断RAS是当前高血压、心力衰竭相对有效的治疗手段。利钠肽系统, 它的主要功能是降低血压以及其他有益的心血管作用。脑啡肽酶是一种中性肽链内切酶, 参与多种血管活性肽的分解, 可水解利钠肽, 理论上脑啡肽酶阻滞可以增加血浆循环利钠肽水平, 但是单独的脑啡肽酶阻滞不具有临床获益, 然而新药

LCZ696(RAS、脑啡肽酶阻滞剂的联合药物), 通过RAS与脑啡肽酶的双联阻滞, 具有一定的临床疗效和安全性。现阐述LCZ696的作用机制及其在心血管疾病中的研究进展。

### 1 LCZ696 的作用机制

LCZ696 是一种首创药, 由脑啡肽酶抑制剂前体药物 AHU377 的分子基团和血管紧张素 II 受体拮抗剂缬沙坦组成, 作用于利钠肽、RAS 双重系统。利钠肽是维持体内水钠平衡的一系列激素, 它包括心房利钠肽(ANP)、B 型利钠肽(BNP)、C 型利钠肽(CNP)<sup>[1]</sup>, 这 3 种利钠肽都具有心肾保护作用, 同时伴随着 RAS 和交感神经系统的阻滞。1986 年 ANP 首次被用作人类心血管疾病的标志物。由于充盈压以及室壁压力

**基金项目:** 国家重点基础研究发展计划(2014CB542400); 国家自然科学基金面上项目(81170112, 81270210); 重庆市科委课题(CSTC2012JJ10143); 国家临床重点专科建设项目经费资助[财社(2011)170号]

**作者简介:** 成哲(1990—), 住院医师, 硕士, 主要从事心力衰竭、冠心病研究。Email: 346196500@qq.com

**通信作者:** 罗素新, 主任医师, 教授, 博士, 硕士生导师, 主要从事高血压、冠心病、心律失常、心力衰竭临床研究。Email: luosuxin0204@163.com

增高,导致 ANP 和 BNP 分别从心房、左心室释放,其具有舒张血管、排钠、利尿等作用(见图 1)<sup>[2]</sup>。在高血压、肥胖的患者中,ANP 和 BNP 均降低,提示在这种利钠肽缺乏的情况下,增加利钠肽可能是合理的<sup>[3-4]</sup>。ANP、BNP 通过管理水平的平衡,从而避免水钠滞留造成的心血管系统不良反应。利钠肽也可以直接舒张血管,降低血管前负荷、血管阻力和动脉压。同时,它可升高肾小球滤过率(eGFR),进而排钠、利尿。最近研究发现利钠肽可以减少肾近球细胞分泌肾素,因此减少了血浆血管紧张素 II、醛固酮的生成,间接舒张血管,同时具有抗心肌细胞肥大及纤维化的作用。利钠肽的水平还可以作为在无症状人群中,心血管风险分层用,以预测心源性病死率,而独立于传统的危险因素<sup>[5]</sup>,也可以被视作血流动力学改变、心源性水肿、心力衰竭严重程度的可靠标志物。脑啡肽酶最重要的作用是水解利钠肽,因此脑啡肽酶阻滞剂后,利钠肽水平升高,可以起到保护靶器官、控制血压、维持理想的水钠平衡、逆转心肌重构。

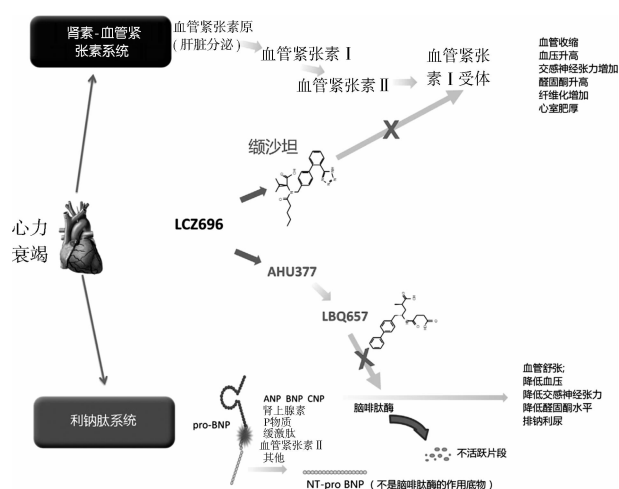


图 1 LCZ696 作用机制示意图<sup>[2]</sup>

RAS 主要的效应肽链为:肾素、血管紧张素 II 和醛固酮,调控心血管系统、肾脏的结构及功能。当 RAS 过度活跃时,会出现相应的心血管组织不良反应,长时间的结果是有害的。基于其对心血管疾病的重要病理性作用,所以在心血管疾病的药物治疗中,它成为了最重要的治疗靶点之一<sup>[6]</sup>。血管紧张素转换酶作为血管紧张素 II 生物合成的关键酶,可以被血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)阻滞。大量研究证实了 ACEI 可明显降低心血管疾病的发病率、病死率。然而 ACEI 具有促缓激肽聚集作用,可能导致偶发皮疹、咳嗽、严重的血管神经性水肿。血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)目前被广泛用来降低血压以及保护肾脏。当不能耐受 ACEI 时,可用 ARB 替代。已有大

量证据证明 RAS 阻滞是治疗高血压、心力衰竭最有效的方法<sup>[6-7]</sup>。

## 2 LCZ696 的药理学特点及安全性

LCZ696 口服后解离成缬沙坦和 AHU377<sup>[8]</sup>。在单剂量的药代动力学研究中,服用 LCZ696 后,缬沙坦、AHU377 被迅速吸收,最高峰值分别在 1.7 ~ 2.2 h 和 0.5 ~ 1.1 h。在吸收 3.5 h 后,AHU377 转化成 LBQ657 这种活性物质。LBQ657 的最大峰值呈剂量和时间依赖性。LBQ657 和缬沙坦的半衰期分别为 12、14 h,故需每日给药两次<sup>[9]</sup>。

在多剂量研究中,LCZ696 很快达到血浆峰值浓度,包括 AHU377 和 LBQ657,这也意味着其快速分解及吸收。LCZ696 中缬沙坦的生物利用度为 40% ~ 60%,比单用缬沙坦稍高。增加的生物利用度可能部分源于缬沙坦在 LCZ696 中是以阴离子形式存在的,反之则是以游离酸的形式存在。在一项关于 LCZ696 生物利用度的研究中,320 mg 的缬沙坦和 400 mg LCZ696 的平均血药浓度时间曲线十分相似,系统暴露的缬沙坦已经达到了药物生物等效性的标准。关于 AHU377 和 LBQ657 代谢方式的数据有限,它们的分解代谢产物是 CYP450 系统的作用底物。

LCZ696 的口服活性成分之一为缬沙坦,ARB 与 ACEI 相比,对缓激肽的代谢干扰没有那么明显,对于因 ACEI 不耐受出现血管神经性水肿的患者,可以换用 ARB 而不会出现上述症状。因只阻断一种降解缓激肽的酶,故 LCZ696 理论上可以减少血管神经水肿的发生风险。

奥马曲拉是 ACEI 与脑啡肽酶阻滞剂联用的药物,OVERTURE<sup>[10]</sup>和 OVERTAVE<sup>[11]</sup>实验分别验证了在慢性心力衰竭、高血压的患者中,其临床效益未认为显著优于依那普利,且发生血管神经性水肿的概率更高。故未能通过食品药品监督管理局(FDA)的批准,这样的不良反应可能源于双重阻滞后,缓激肽水平的进一步增加。

## 3 LCZ696 与高血压

有研究者认为可能是由于血液循环中的 ANP、BNP 减少而导致的血压增高<sup>[3]</sup>,研究显示与血压正常的人群相比,临界高血压人群的 BNP1-32 和 N 末端前脑利钠肽(NT-proBNP)1-76 显著减少。大多数的利钠肽在早期高血压中是显著减少的,高血压后期则是增加的。

LCZ696 的脑啡肽酶阻滞作用可增加血浆利钠肽水平,一项纳入 1 328 例 18 ~ 75 岁轻中度高血压患者的研究中<sup>[12]</sup>,经过 4 周的药物引导期后,平均分配为 LCZ696 100 mg、200 mg、400 mg 组,缬沙坦 80 mg、

160 mg、320 mg 组, AHU377 200 mg、安慰剂组。经过 8 周的治疗后, 结果显示 LCZ696 组降低舒张压  $[-2.17 \text{ mm Hg} (1 \text{ mmHg} = 0.1333 \text{ kPa}), P < 0.0001]$  较缬沙坦组、AHU377 组更显著。其中在 LCZ696 200 mg  $(-2.97 \text{ mm Hg}, P = 0.0023)$ 、400 mg  $(-2.70 \text{ mm Hg}, P = 0.0055)$  组降压效果更明显。不良事件在所有组中发生率均低且较温和, 不呈剂量依赖性, LCZ696 在所有剂量组中是最安全、最易耐受的。LCZ696 200 mg、400 mg 对脑啡肽酶提供了近乎最大化的阻滞, 100 mg 组阻滞效果相对较弱<sup>[9]</sup>。脉压是高血压和普通人群发生心血管事件的一个独立预测因子, 包括心肌梗死、充血性心力衰竭、心血管死亡。通过 24 小时动态血压监测, LCZ696 降低收缩压较舒张压更明显, 故 LCZ696 降低脉压更明显。这个发现可能为收缩性高血压引起的心血管疾病、血管硬化提供更多的保护, 例如脑卒中、舒张性心力衰竭<sup>[13-14]</sup>。

上述研究对象欧美人群, 另外一项关于亚洲人群 LCZ696 降压效果的研究<sup>[15]</sup>, 结果显示收缩压、舒张压  $(P < 0.0001)$ 、脉压  $(P < 0.001)$ , 24 h、夜间和白天的动态收缩压、舒张压、脉压均较安慰剂组显著降低  $(P < 0.0001)$ 。LCZ696 组没有血管神经性水肿的发生, 在亚洲人群中, 对治疗高血压而言也是安全有效的。24 小时动态血压、血压波动幅度、晨峰血压、非勺型血压与亚洲老年高血压患者发生无症状脑血管疾病关系密切<sup>[16]</sup>。根据流行病学调查, 亚洲人群非勺型血压有着更高的发生率, 故 LCZ696 通过降低夜间血压, 可以降低高血压人群脑卒中的风险, 且在亚洲人群中降压效果更显著, 这也意味着亚洲人群也适合 LCZ696。除此之外, 对于顽固性高血压的患者而言, LCZ696 可能是一种有效的药物<sup>[17]</sup>。每日饮食盐摄入量对于药效的影响目前明确, 需要进一步的研究。

### 3.1 LCZ696 与舒张性心力衰竭

舒张性心力衰竭主要是由高血压、冠状动脉狭窄等导致心肌慢性缺血所致, 占到心力衰竭患者中的 50%。病理机制包括: 舒张功能异常, 延迟增加的左室充盈压、血管硬化、心肌纤维化等。患病率及病死率高, 但却缺少有效的治疗手段, 常用的  $\beta$  受体阻滞剂、钙通道拮抗剂、ACEI、ARB 均没有明确的获益<sup>[18-19]</sup>。LCZ696 可能通过升高血浆利钠肽水平, 从而抗心肌纤维化来改善舒张性心力衰竭的结局。

PARAMOUNT 研究<sup>[20]</sup> 纳入了 266 例舒张性心力衰竭的患者, 纳入标准为射血分数  $>45\%$ , 有心力衰竭的症状和体征, 同时伴有 NT-proBNP 的升高。分为 LCZ696 200 mg, 2 次/d 组和缬沙坦 160 mg 2 次/d 组, 主要终点是 NT-proBNP 的改变。NT-proBNP 不是

脑啡肽酶作用底物, 因此可以用来评价心力衰竭严重程度。经过 12 周的治疗后, LCZ696 组 NT-proBNP 显著降低  $(P = 0.005)$ 。经过 36 周治疗后, LCZ696 组左心房体积减小  $(P = 0.003)$ , 纽约心功能分级改善  $(P = 0.05)$ , 这显示了 LCZ696 可以降低左心室压力, 同时这些改善与收缩压下降独立相关<sup>[21]</sup>。在该研究中, 高敏肌钙蛋白 T 在大部分患者中是升高的, 同时伴随着心脏结构、功能的异常、NT-proBNP 升高。经 LCZ696 治疗后, 高敏肌钙蛋白 T、NT-proBNP、左心室体积的降低, 表明其能改善舒张性心力衰竭的心肌损伤<sup>[22]</sup>。

### 3.2 LCZ696 与收缩性心力衰竭

PARADIGM-HF 研究<sup>[23]</sup> 比较了在射血分数降低的心力衰竭患者中, 依那普利 10 mg, 2 次/d 与 LCZ696 200 mg, 2 次/d 相比, 降低发病率、病死率是否更优。纳入标准为纽约心功能分级 II ~ IV 级, 射血分数  $\leq 40\%$ , NT-proBNP  $\geq 600 \text{ ng/mL}$ , 或 1 年内因心力衰竭住院而 NT-proBNP  $\geq 400 \text{ ng/mL}$ ; 在进行观察前, 患者需接受等同于 10 mg 1 次/d 依那普利的 ACEI 或者 ARB 四周的治疗。依那普利是 ACEI 药物中, 唯一证实能在大部分收缩性心力衰竭患者中降低病死率的药物, 故被选作与 LCZ696 对照。LCZ696 200 mg, 2 次/d 相当于 160 mg, 2 次/d 的缬沙坦, 已达到心力衰竭的治疗剂量, 其与依那普利 10 mg, 2 次/d 提供的 RAS 阻滞剂是相似的, 前者同时也达到了脑啡肽酶的完全阻滞<sup>[24]</sup>。该试验的新颖之处在于, 采用了单盲试行期, 从而确保患者能耐受上述两种药物。最终有 8 442 例患者纳入了该试验, 在观察研究的 27 个月里, LCZ696 因其绝对的获益, 最终该试验被提前终止。结果显示 LCZ696 较依那普利相比能更有效地降低心源性死亡  $(P = 0.00008)$ 、心力衰竭住院  $(P = 0.00008)$ 、全因死亡的风险  $(P < 0.0002)$ , 缓解心力衰竭的症状以及体力受限 (KCCQ 评分: 1.64 分,  $P = 0.001$ ), 这些结论在所有亚组中也被观察到。对各组数据进一步分析表明, LCZ696 能更有效地阻止真实世界心力衰竭患者的病情进展, 包括心力衰竭临床恶化的多种表现; 其对心力衰竭的巩固作用, 生活质量的改善以及医疗资源的应用有着重要的影响<sup>[25]</sup>。

该研究与既往关于心力衰竭的大型临床试验不同的是, 因在射血分数降低心力衰竭患者中停用 ACEI、ARB 是违背伦理的, 故 LCZ696 不能直接与安慰剂比较, 因此有研究者通过统计学方法将其与假想安慰剂做了非直接比较<sup>[26]</sup>, 其结果有显著统计学意义。比较显示 LCZ696 能够显著降低心血管病  $(P = 0.0001)$ 、全因死亡率  $(P = 0.0001)$  以及心力衰竭住

院率( $P=0.0001$ )。这些获益甚至是在联用 $\beta$ 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂的基础上获得的。

一项最近的 Meta 分析显示在慢性心力衰竭的患者中,LCZ696 与单用 ACEI、ARB 相比,能够更有效地保护肾功能<sup>[27]</sup>。上述研究均表明 LCZ696 有着明显的优势,特别是与已证明能降低病死率的依那普利比较。这些发现为治疗慢性心力衰竭中,RAS 和脑啡肽酶双联阻滞优于单一 RAS 阻滞提供了强有力的证据。

#### 4 其他心血管作用

在一项关于 LCZ696 能否改善心肌梗死后左心室重构的试验中<sup>[28]</sup>,发现 LCZ696 在心肌梗死模型中,可以改善左心室重构以及功能失调。这可能是源于 LCZ696 较单用 ARB 或脑啡肽酶阻滞剂能更有效的抗心肌纤维化、心肌细胞肥大作用,更确切的效果有待进一步研究。

有研究者认为长期使用脑啡肽酶阻滞剂可能影响脑内 $\beta$ 淀粉样肽的降解,从而增加患阿尔茨海默病的风险<sup>[29]</sup>,但 ARB 的血管获益可能抵消其不良反应<sup>[30]</sup>。对于在有轻度认知功能障碍的患者中使用 LCZ696,则需要仔细权衡利弊。

#### 5 结语

现今因高血压、心力衰竭有着巨大的疾病负担,ACEI 作为心力衰竭治疗基石药物迄今已接近 25 年时间,但这类药物的生存率获益仍然有限。PARADIGM 试验已展现了 LCZ696 在收缩性心力衰竭患者中,主要终点事件、心血管病的死亡、全因死亡率优于 ACEI,与常规治疗相比,既有显著主要终点疗效,又能独立改善病死率,且安全性良好,能阻止心力衰竭患者临床症状的进一步恶化,提高生活质量,降低对医疗资源的占用;自从 1987 年 CONSENSUS 试验结果发布后,LCZ696 成为第一种被证明疗效优于依那普利的药物,这也预示着 LCZ696 一旦被批准用于临床,有可能取代 ACEI 或 ARB 成为收缩性心力衰竭治疗的首选药物,或许能成为心力衰竭治疗的新基石,但需要知道的是,PARADIGM-HF 试验干预患者的 2 年病死率仍高达 20%,表明对抗心力衰竭的道路还需要走很长一段路;对于 LCZ696 是否适用于舒张性心力衰竭,可能需要样本量更大、随访时间更长的临床试验。未来的研究需着重阐明 LCZ696 在合并有糖尿病、慢性肾脏病、老年人、顽固性高血压患者中的应用。

从 19 世纪 80 年代开始,心力衰竭的治疗模式出现了多次转变。曾经的两类一线药物洋地黄、利尿剂被证实无明显生存获益,ACEI、 $\beta$ 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂依次成为心力衰竭治疗的重要手段,在接下来的日子里,希望 LCZ696 在临床得到更广泛的应

用,期待其可开创心力衰竭治疗的新时代。

#### [参考文献]

- [1] Daniel LB, Maisel AS. Natriuretic peptides [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 2357-2368.
- [2] Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2: 663-670.
- [3] Macheret F, Heublein D, Costello-Boerrigter LC, et al. Human hypertension is characterized by a lack of activation of the anti-hypertensive cardiac hormones ANP and BNP [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: 1386-1395.
- [4] Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels [J]. *Circulation*, 2004, 109: 594-600.
- [5] McKie PM, Cataliotti A, Sangaralingham SJ, et al. Predictive utility of atrial, N-terminal pro-atrial, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides for mortality and cardiovascular events in the general community: a 9-year follow-up study [J]. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86: 1154-1160.
- [6] von Lueder TG, Krum H. RAS inhibitors and cardiovascular protection in large scale trials [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013, 27: 171-179.
- [7] Bertrand M, Akkerhuis KM, Bruggs JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients [J]. *Eur Heart J*, 2013, 33: 2088-2097.
- [8] Feng L, Karpinski PH, Sutton P, et al. LCZ696: a dual-acting sodium supra-molecular complex [J]. *Tetrahedron Lett*, 2012, 53: 275-276.
- [9] Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi) [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50: 401-414.
- [10] Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE) [J]. *Circulation*, 2002, 106: 920-926.
- [11] Kostis JB, Packer M, Black HR, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial [J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(2): 103-111.
- [12] 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: 1255-1266.
- [13] Safar ME. Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2001, 10: 257-261.
- [14] Haider AW, Larson MG, Franklin SS, et al. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study [J]. *Ann Intern Med*, 2003, 138: 10-16.
- [15] Kario K, Sun N, Chiang FT. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension [J]. *Hypertension*, 2014, 63: 698-705.
- [16] Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study [J]. *Circulation*, 2003, 107(10): 1401-1406.
- [17] Kario K. Proposal of a new strategy for ambulatory blood pressure profile-based management of resistant hypertension in the era of renal denervation [J]. *Hypertens Res*, 2013, 36: 478-484.
- [18] Lund LH, Benson L, Dahlström U, et al. Association between use of  $\beta$ -blockers and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. *JAMA*, 2014, 312(19): 2008-2018.

- [19] Shah RV, Desai RS, Givertz MM. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and heart failure hospitalizations in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Card Fail*, 2010, 16:260-267.
- [20] 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, 380:1387-1395.
- [21] Jhund PS, Claggett B, Packer M, et al. Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the PARAMOUNT trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16:671-677.
- [22] Jhund PS, Claggett BL, Voors AA, et al. Elevation in high sensitivity troponin T in heart failure and preserved ejection fraction and influence of treatment with the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(6):953-959.
- [23] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371:993-1004.
- [24] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Baseline characteristics and treatment of patients in Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16:817-825.
- [25] Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure[J]. *Circulation*, 2015, 131(1):54-61.
- [26] McMurray J, Packer M, Desai A, et al. A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcomes in heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(7):434-439.
- [27] Bodey F, Hopper I, Krum H. Neprilysin inhibitors preserve renal function in heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 179:329-330.
- [28] von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, et al. The angiotensin-receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy[J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(1):71-78.
- [29] Vodovar N, Paquet C, Mebazaa A, et al. Neprilysin, cardiovascular, and Alzheimer's diseases: the therapeutic split? [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36:902-905.
- [30] Hajjar J, Rodgers K. Do angiotensin receptor blockers prevent Alzheimer's disease? [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2013, 28:417-425.

收稿日期:2015-03-27 修回日期:2015-05-05

## 5-羟色胺转运体启动子连锁多态区多态性与冠心病关系的研究进展

喻晓菊 综述 张敏 郭涛 审核

(昆明医科大学第一附属医院心内科, 云南 昆明 650032)

### Association Between Serotonin Transporter Gene-linked Polymorphic Region and Coronary Heart Disease

YU Xiaoju, ZHANG Min, GUO Tao

(Department of Cardiology, The first Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan, China)

文章编号:1004-3934(2015)05-0610-04

中图分类号:R541.4

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.022

**摘要:** 冠心病是影响人们健康和生活的“头号杀手”,是由多种危险因素共同作用的结果,5-羟色胺在抑郁机制及血小板形成血栓的过程中起到重要作用,许多研究者在探索5-羟色胺转运体启动子连锁多态区与冠心病的关系上做了大量工作,已有许多研究成果出现,现对以往的相关研究做一综述。

**关键词:** 5-羟色胺;5-羟色胺转运体;5-羟色胺转运体启动子连锁多态区;冠心病

**Abstract:** Coronary heart disease is the leading cause of death worldwide and is the result of a combined effect of multiple risk factors. Serotonin plays an important role in the development of depression, and thrombosis due to platelet aggregation. Many studies have reported on the association between the serotonin transporter gene-linked polymorphic region and coronary heart disease. Here is a review about

**基金项目:**国家自然科学基金(81360040);云南省科技厅-昆明医科大学联合专项(2013FB140);美国雅礼协会基金(2011CF04)

**作者简介:**喻晓菊(1989—),硕士,主要从事双心医学研究。Email:yuxiaoju8924@126.com

**通信作者:**张敏,副主任医师,博士,主要从事双心医学研究。Email:minniech2003@hotmail.com

郭涛,博士生导师,主要从事心律失常介入研究。Email:guotao20@hotmail.com