

心力衰竭药物沙库巴曲缬沙坦的研究进展

费美莹 姜东炬

(中国人民解放军联勤保障部队第 967 医院, 辽宁 大连 116000)

【摘要】心力衰竭是一种严重的心血管疾病, 发病率及死亡率均较高。新型心力衰竭药物沙库巴曲缬沙坦是第一个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, 国内外相关研究已证实其在降低死亡率及住院率方面优于依那普利。现对沙库巴曲缬沙坦的作用机制、临床应用及安全性综述如下。

【关键词】沙库巴曲缬沙坦; 心力衰竭; 心室重塑

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.005

Heart Failure Drug Sacubitril Valsartan

FEI Meiyang, JIANG Dongju

(The 967 Hospital of the Joint Logistic Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Dalian 116000, Liaoning, China)

【Abstract】Heart failure is a serious cardiovascular disease with high morbidity and mortality. The new heart failure drug sacubitril valsartan is the first angiotensin receptor enkephalinase inhibitor, and relevant studies at home and abroad have proved that it is superior to enalapril in reducing mortality and hospitalization rate. The mechanism, clinical application and safety of sacubitril valsartan are summarized as follows.

【Key words】Sacubitril valsartan; Heart failure; ventricular remodeling

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心脏结构或功能性疾病导致心室充盈和/或射血功能受损, 心排量不能满足机体组织代谢需要, 以肺循环和/或体循环淤血, 器官、组织血液灌注不足为临床表现的一组综合征, 主要表现为呼吸困难、体力活动受限和体液潴留^[1]。慢性 HF 是心血管疾病的终末期表现和最主要的死因。相关调查显示, HF 患者 4 年死亡率达 50%, 严重 HF 患者 1 年死亡率达 50%, 而年龄校正的 HF 死亡率亦呈上升趋势^[1]。自 20 世纪 50 年代起, 针对血流动力学异常诞生了 HF 治疗的相关药物, 诸如应用洋地黄增强心肌收缩力, 利尿剂降低心室前负荷、减少体液潴留, 70 年代又出现兼有扩张外周血管作用的正性松弛药物包括 β 受体激动剂和磷酸二酯酶抑制剂, 后来发现此类药物的长期应用会增加 HF 患病率和病死率, 90 年代 HF 的治疗理念发生了重大的转变, 从“强心、利尿、扩血管”过度到神经内分泌的拮抗^[2]。心室重塑是 HF 发生发展的基本机制, 改善心室重塑对预防、控制 HF 的发生、发展以及改善心功能具有重要的价值。针对延缓心室重塑的药物包括现在常用的“黄金三角”: β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂和醛固酮受

体拮抗剂^[3]。

1 沙库巴曲缬沙坦的作用机制

利钠肽具有良好的生理作用, 在维持心血管整体健康方面发挥着重要作用^[4]。利钠肽通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经活性, 促进血管舒张, 具有对抗容量负荷过重的急性效应^[4]。脑啡肽酶是一种可以抑制利钠肽等血管扩张剂的锌依赖性金属蛋白酶, 在许多上皮组织中表达, 但其在肾近端小管管腔侧的水平特别高^[5]。最新研究的 HF 药物沙库巴曲缬沙坦(LCZ696, 一种血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂), 是一种由等摩尔量的沙库巴曲和缬沙坦组成, 前者是一种可快速代谢为脑啡肽酶抑制剂 LBQ657 的前体药物, 后者是一种血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB), 其具有同时阻断血管紧张素受体及抑制脑啡肽酶的双重协同作用^[6]。

2 沙库巴曲缬沙坦在射血分数降低性心力衰竭的临床应用

2.1 沙库巴曲缬沙坦的临床效果

PARADIGM 是一项多中心前瞻性的随机双盲试验, 对慢性 HF、射血分数降低($EF \leq 40\%$)和纽约心功能分级为 II ~ IV 级的患者进行沙库巴曲缬沙坦与依

那普利的比较,结果显示:与依那普利相比,血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)进一步使射血分数降低性心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者主要复合终点事件(包括心血管死亡及因 HF 住院)风险降低 20%,全因死亡风险降低 16%,心脏性猝死风险降低 20%,HF 死亡风险降低 21%,用 LCZ696 代替依那普利治疗后全因死亡或 HF 住院复合终点的风险可以降低 12.6%。此外与依那普利组相比,LCZ696 组患者接受重症监护的时间减少了 18%,接受静脉正性肌力药物治疗的可能性减少了 31%^[7-9]。

Parisi 等^[10]评估在急性失代偿性 HFrEF 发作后病情稳定的住院患者服用沙库巴曲缬沙坦的疗效,结果显示,平均左室射血分数从出院前的(28.7 ± 4.7)% 分别在 1 个月和 6 个月后提高到(33.5 ± 6.6)% 和(38.0 ± 2.9)%,左房和左室容积逐渐稳定减少,表明舒张末和收缩末容积减小,6 分钟步行距离从出院前的(227.4 ± 62.8)m 经过 6 个月增加到(257.3 ± 65.2)m。相关的报道还发现沙库巴曲缬沙坦较依那普利治疗期间,更加显著地降低了类似人群的 N 末端脑钠肽前体(N terminal B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)^[11],这些研究结果提示沙库巴曲缬沙坦在改善急性失代偿性患者的心功能及临床症状方面具有一定疗效。PIONEER-HF 是一项为期 12 周的前瞻性、多中心、双盲、随机对照试验,将会揭示沙库巴曲缬沙坦对于急性失代偿性患者的安全性、耐受性以及有效性^[12]。

相关研究表明,ARNI 能改善 HF 患者心功能分级,增加左室射血分数,减小左室舒张末期径^[13]。患有室性心律失常且植入心律转复除颤器的患者,随着时间的推移,NT-proBNP 水平会相对更高,而 ARNI 可以显著降低血浆 NT-proBNP 水平,尤其是植入心律转复除颤器的患者^[13]。分析认为其可能通过改善 HF 患者血流动力学,在影响心室重塑等方面发挥积极的效益。

2.2 沙库巴曲缬沙坦对于预后的影响

Zile 等^[14]在评估 PARADIGM-HF 试验时发现,与对照组相比,实验组在基线时的促纤维化生物标志物如血清可溶性人基质裂解素 2(sST2)和金属肽酶抑制因子等血浆浓度较高,而与胶原降解相关的生物标志物如基质金属蛋白酶-2 和基质金属蛋白酶-9 却较低,随机分组 8 个月后观察到,沙库巴曲缬沙坦与依那普利组均能降低 sST2 等相关促纤维化生物标志物的血浆浓度,但是前者降低得更多。此外还发现 sST2、金属肽酶抑制因子的基线浓度值与心血管死亡率和 HF 住院率呈正相关,从基线到 8 个月的变化来看,亦出现了上述的正相关联系。研究结果提示,与促纤维化信

号相关的生物标志物在 HFrEF 患者中具有重要的预后价值,而沙库巴曲缬沙坦显著降低了这些生物标志物的水平,即沙库巴曲缬沙坦可能通过减少这些促纤维化信号,从而改善 HF 患者的预后。

在一项心肌梗死后严重 HF 的动物实验模型中, Pfau 等^[15]用于评估血管生成和血流的创新成像技术显示,沙库巴曲缬沙坦能够诱导血管生成示踪剂的摄取并增加梗死区域的灌注,此外在细胞水平上,沙库巴曲缬沙坦限制了边缘区心肌细胞的生长,增加了毛细血管/心肌细胞的比例,限制了梗死远端区域心肌纤维化,同时增加血管内皮生长因子的表达。沙库巴曲缬沙坦可减轻 HF 中的病理性重塑,同时改善心肌灌注并向梗死心肌输送营养物质和氧气,这为进一步探讨沙库巴曲缬沙坦对于 HF 预后价值的临床试验奠定了基础。

2.3 沙库巴曲缬沙坦安全性评估

在 PARADIGM-HF 试验中,LCZ696 组患者比依那普利组更有可能出现症状性低血压,但这些事件很少需要停止治疗。依那普利组较低,LCZ696 组咳嗽发生率较低,此外与对照组相比,LCZ696 组血清肌酐 ≥ 2.5 mg/L,血清钾 > 6 mmol/L,这两种情况的发生率均低于依那普利组^[7]。

一项回顾性研究显示,尽管沙库巴曲缬沙坦组有 15.9% 的患者出现低血压[收缩压 < 100 mm Hg (1 mm Hg = $0.133 3$ kPa)],而对照组有 5.7% 的患者出现低血压,但两组的安全性是相似的^[16]。当醛固酮受体拮抗剂与肾素-血管紧张素-醛固酮系统其他抑制剂联合使用时,抑制脑啡肽酶可减轻高钾血症风险^[17],因此在符合条件的 HFrEF 患者中使用沙库巴曲缬沙坦代替依那普利可以提高使用醛固酮受体拮抗剂的安全性。

研究认为 HF 与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)有几个共同的危险因素,并且这两种疾病可能通过 β -淀粉样蛋白调节有着共同的发病机制^[18]。尽管血管紧张素受体拮抗剂有利于神经的保护,但一些脑啡肽酶抑制剂可能会增加某些患者的 AD 风险,尤其是患有 AD 危险因素的患者^[19]。HF 患者有 AD 的多种危险因素(如较大的年龄、高血压、糖尿病、高胆固醇血症和脑血管疾病等),因此临床上对具有 AD 危险因素的 HF 患者的长期治疗,应密切注意其潜在的副作用。

这些研究结果表明,沙库巴曲缬沙坦能有效降低患者的病死率和再住院率,提高了 HF 患者的整体生活质量,明显改善预后,具有可靠的有效性、安全性,节省了 HF 患者的医疗经费,节约了公共卫生医疗资源。ACC/AHA/HFSA 的最新治疗指南^[20]建议,对于可以耐受血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin

converting enzyme inhibitor, ACEI) 或 ARB 的 NYHA II 或 III 级的慢性 HF 患者(左室射血分数 $\leq 40\%$), 应考虑用 ARNI 替代, 以进一步降低发病率和死亡率(I 类推荐, B 类证据)^[21]。

3 沙库巴曲缬沙坦其他领域的临床应用

3.1 对糖尿病的治疗评估

Seferovic 等^[22]评估了 PARADIGM-HF 试验, 在确诊为糖尿病或糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 6.5\%$ 的患者, 在随访的第一年发现依那普利组 HbA1c 浓度下降了 0.16%, 沙库巴曲缬沙坦组下降了 0.26%, 在 3 年的随访中, 后者的 HbA1c 浓度持续低于前者。对于那些确诊为糖尿病却未服用降糖药或胰岛素治疗的患者, 沙库巴曲缬沙坦组的干预使得初次使用胰岛素的比率比依那普利组降低了 29%, 前者需要初次口服降糖药的患者更少。在整个糖尿病患者中, HbA1c 的变化与心血管死亡的复合结果或 HF 的首次入院之间没有显著关系。以上研究结果提示沙库巴曲缬沙坦对于 HF 和糖尿病的益处是相互独立的, 可能有利于对患有糖尿病的 HFrEF 患者的血糖控制, 推测其中的机制可能继发于抑制脑啡肽酶及其循环底物的调节而带来了这种效益。

对患有 2 型糖尿病的大鼠用缬沙坦或沙库巴曲缬沙坦分别进行早期和晚期干预, 结果表明, 沙库巴曲缬沙坦在改善血管和神经功能方面的疗效均优于缬沙坦, 在早期干预方案中发现缬沙坦并未明显改善运动或感觉神经传导速度障碍, 而沙库巴曲缬沙坦明显延缓了这些病程的进展, 另外后者的晚期干预可以刺激血管反应, 运动和感觉神经传导速度的恢复以及皮肤和角膜感觉神经的敏感性/再生^[23]。动物实验表明, 沙库巴曲缬沙坦可能是糖尿病周围神经病变的有效治疗方法, 但需要开展进一步的相关临床研究。

3.2 对慢性肾脏病的治疗评估

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)中肾功能的进行性恶化是由一系列病理生理过程介导的, 包括肾性高血压、肾小球超滤状态、氧化应激、炎症和肾纤维化等^[24]。Jing 等^[25]设计了一项动物实验, 对雄鼠行虚拟术或肾 5/6 切除术, 两周后患有 CKD 的雄鼠被随机分为对照组、缬沙坦或沙库巴曲缬沙坦, 实验观察 8 周后发现, 对照组 CKD 大鼠表现出高血压、蛋白尿、肾小管和肾小球损伤, 促炎、促氧化和促纤维化途径的上调, 服用沙库巴曲缬沙坦的雄鼠改善了肾功能和组织学, 并减少了氧化应激、炎症和纤维化的大多数分子标志物, 还发现 LCZ696 比单独使用缬沙坦治疗更有效地延缓了 CKD 的进展。提示 LCZ696 可显著改善 CKD 肾功能, 对于肾小球硬化、肾小管间质损伤和纤维化的改善优于 ARB 治疗。

英国心脏和肾脏保护 III (HARP-III) 是一项多中

心、双盲、随机对照试验, 旨在比较在 414 例 CKD 患者中沙库巴曲缬沙坦(97/103 mg, 每日 2 次)与厄贝沙坦(300 mg, 每日 1 次)的疗效, 随访时间为 12 个月, 这个试验将会揭示关于沙库巴曲缬沙坦对 CKD 患者肾功能、耐受性和安全性的短期影响的重要信息^[26]。

4 结语

综上所述, 鉴于沙库巴曲缬沙坦在临床应用的安全性、耐受性、有效性, 除在 HF 中的应用已被国内外相关指南推荐外, 在高血压、糖尿病、慢性肾脏病等其他临床领域的研究也在不断深入, 越来越多的循证医学显示出其良好的应用前景, 另外对于射血分数保留性及急性失代偿性 HF 患者, 在小规模的研究中看到了临床获益, 需要更多的循证医学证据和研究支持。总之, 沙库巴曲缬沙坦在一定程度上弥补了传统药物包括 ACEI/ARB 等药物的不足, 能在传统药物治疗的基础上进一步改善病情, 其增益作用令人鼓舞, 随着对沙库巴曲缬沙坦作用机制及临床应用的不断探索, 相信其会在 HF 及其他临床领域发挥越来越大的价值。

参考文献

- [1] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [2] 李立新, 姚文明. 心力衰竭药物治疗历史现状与未来[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(7): 641-643.
- [3] 杨佳汇, 张静. 沙库巴曲缬沙坦在心力衰竭中的治疗进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(3): 409-412.
- [4] Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease[J]. Int J Cardiol, 2014, 176(3): 630-639.
- [5] Schulz WW, Hagler HK, Buja LM, et al. Ultrastructural localization of angiotensin I-converting enzyme (EC 3.4.15.1) and neutral metalloendopeptidase (EC 3.4.24.11) in the proximal tubule of the human kidney[J]. Lab Invest, 1988, 59(6): 789-797.
- [6] Vaduganathan M, Desai AS. Angiotensin-neprilysin inhibition as a paradigm for all? [J]. Curr Cardiol Rep, 2016, 18(11): 115.
- [7] 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.
- [8] Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients[J]. Eur Heart J, 2015, 36(30): 1990-1997.
- [9] 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.
- [10] Parisi C, de Giusti M, Castello L, et al. Sacubitril/valsartan: preliminary experience in post-acute stabilized patients with reduced ejection fraction heart failure[J]. Curr Med Res Opin, 2019, 35(suppl 1): 17-20.
- [11] Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure [J]. N Engl J Med, 2019, 380(6): 539-548.
- [12] Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Rationale and design of the comparison of sacubitril/valsartan versus enalapril on effect on NT-pro-BNP in patients stabilized from an acute heart failure episode (PIONEER-HF) trial[J]. Am Heart J, 2018, 198: 145-151.
- [13] de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implant-

- able defibrillator devices[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(3):395-402.
- [14] Zile MR, O'Meara E, Claggett B, et al. Effects of sacubitril/valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients with HFrEF[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(7):795-806.
- [15] Pfau D, Thom SL, Zhang J, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor attenuates myocardial remodeling and improves infarct perfusion in experimental heart failure[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):5791.
- [16] de Vecchis R, Ariano C, di Biase G, et al. Sacubitril/valsartan for heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: a retrospective cohort study[J]. *Herz*, 2019, 44(5):425-432.
- [17] Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(1):79-85.
- [18] Troncone L, Luciani M, Coggins M, et al. Aβ amyloid pathology affects the hearts of patients with Alzheimer's disease: mind the heart[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(22):2395-2407.
- [19] Fournier A, Messerli FH, Achard JM, et al. Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent randomized clinical trials[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(8):1343-1347.
- [20] 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.
- [21] King JB, Shah RU, Bress AP, et al. Cost-effectiveness of sacubitril-valsartan combination therapy compared with enalapril for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(5):392-402.
- [22] Seferovic JP, Claggett B, Seidemann 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.
- [23] Davidson EP, Coppey LJ, Shevalye H, et al. Vascular and neural complications in type 2 diabetic rats: improvement by sacubitril/valsartan greater than valsartan alone[J]. *Diabetes*, 2018, 67(8):1616-1626.
- [24] Vaziri ND. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences[J]. *Semin Nephrol*, 2004, 24(5):469-473.
- [25] Jing W, Vaziri ND, Nunes A, et al. LCZ696 (Sacubitril/valsartan) ameliorates oxidative stress, inflammation, fibrosis and improves renal function beyond angiotensin receptor blockade in CKD[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(12):5473-5484.
- [26] UK HARP-III Collaborative Group. 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.

收稿日期:2019-04-21

白介素-1β 在冠心病中的研究进展

顾佳仪^{1,2} 刘正霞² 鲁翔^{1,2}

(1. 南京医科大学, 江苏 南京 211166; 2. 南京医科大学第二附属医院老年医学实验室, 江苏 南京 210011)

【摘要】 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是导致全世界人群发病和死亡的主要原因。炎症通路的激活和失调参与了冠心病从最初斑块的发生、发展到最终斑块破裂的不同阶段。白介素-1β 是一个经典的炎症细胞因子,大量的研究表明白介素-1β 参与冠心病的发病机制。现就白介素-1β 与冠心病的研究进展进行综述。

【关键词】 冠心病;炎症;预后;白介素-1β

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.006

Interleukin-1β in Coronary Heart Disease

GU Jiayi^{1,2}, LIU Zhengxia², LU Xiang^{1,2}(1. *Nanjing Medical University, Nanjing 211166, Jiangsu, China*; 2. *Laboratory of Geriatrics, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu, China*)

【Abstract】 Coronary heart disease is the main cause of morbidity and mortality in people all over the world. The activation and imbalance of inflammatory pathway are involved in different stages of coronary heart disease from the occurrence to the final rupture of the plaque. Interleukin-1β is a classical inflammatory cytokine. A large number of studies have shown that interleukin-1β is involved in the pathogenesis of coronary heart disease. This paper reviews the research progress of interleukin-1β and coronary heart disease.

【Key words】 Coronary heart disease; Inflammatory; Prognosis; Interleukin-1β

基金项目:国家自然科学基金(81300999,81470501,81770440)

通讯作者:鲁翔, E-mail: luxiang66@njmu.edu.cn