

- Evaluation of Risk (LASER) study[J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(2):322-329.
- [26] Munguia-Realpozo P, Mendoza-Pinto C, Sierra Benito C, et al. Systemic lupus erythematosus and hypertension[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(10):102371.
- [27] Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure; the Framingham study[J]. *Am J Cardiol*, 1974, 34(1):29-34.
- [28] Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(25):2399-2406.
- [29] Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, et al. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2006, 33(8):1545-1552.
- [30] Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(19):1424-1430.

收稿日期:2019-10-18

血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在心力衰竭治疗中的研究进展

刘瑞闪 周建中

(重庆医科大学附属第一医院心内科, 重庆 400016)

【摘要】心力衰竭治疗策略的变化与其病理生理机制的演变是统一的。现通过对神经内分泌机制中利钠肽系统的介绍增加对血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂的认识,同时对其目前在随机对照研究及真实世界研究取得的进展进行汇总,最后对血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂的临床应用提出一些思考,以供临床借鉴。

【关键词】心力衰竭;利钠肽系统;血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.04.014

Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor in Treatment of Heart Failure

LIU Ruishan, ZHOU Jianzhong

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

【Abstract】The treatment strategy of heart failure is consistent with its evolving pathophysiology. Through the introduction of one of the neuroendocrine mechanism—natriuretic peptides, it can increase the understanding of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI). At the same time, this review will have a summary of the progress of ARNI in both randomized controlled trial and real world evidence. Finally, some thoughts on its clinical application are put forward for reference.

【Key words】Heart failure; Natriuretic peptides; Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor

心力衰竭(心衰)治疗策略的变化与其病理生理机制的演变是统一的。通过对神经内分泌机制中利钠肽系统(natriuretic peptides, NPs)的介绍,可增加对血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)这一同时阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RASS)和 NPs 两大心衰病理生理机制药物的认识,从而更好地指导临床。

1 心衰治疗策略的变化

心衰是在心肌损伤的基础上由于神经内分泌系

统过度激活造成心肌重构和心功能异常,从而导致心排量不能满足机体需要的临床综合征^[1]。

人们对心脏的认识经历了从单纯的动力泵到具有激素分泌作用的内分泌器官的跨越,对心衰的解释也从心肾模式和血流动力学异常理论发展到神经内分泌系统过度激活理论,治疗策略也从“强心利尿”和“强心利尿扩血管”到目前以阻断 RASS 及交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)活性等为主的神经内分泌综合治疗模式。随着研究深入,发现心衰时除了 RASS 和 SNS 过度激活,还有其他如 NPs、激肽

系统(Kallikrein-Kinins systems, KKs)等血管活性肽的有益代偿^[1]。由于各系统的相互作用,人们开始思考增加有益代偿的 NPs 和 KKs 来拮抗过度激活的 RSAA 和 SNS 的合理性。考虑到 KKs 的累积可能带来如干咳和血管性水肿等副作用,似乎增加 NPs 的有益作用更重要^[2]。

2 NPs 作为心衰治疗靶点的应用

2.1 NPs 的合成及分解代谢

20 世纪 70-80 年代 de Blod 等发现哺乳动物心房肌细胞中存在的分泌型颗粒物质有利钠/利尿效应,并将其命名为心房利钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP),开启了对心脏内分泌功能的认识。后来人们陆续发现了 B 型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)、C 型利钠肽(C-type natriuretic peptide, CNP)、D 型利钠肽等其他利钠肽。其中,ANP 和 BNP 主要由心脏分泌,称为心脏利钠肽(cardiac natriuretic peptides, cNPs)。NPs 与利钠肽受体(natriuretic peptide receptor, NPR)结合后引起细胞内下游信号转导因子环鸟苷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)浓度增高从而发挥效应。NPR 包括效应受体 NPR-A、NPR-B 以及清除受体 NPR-C。NPs 与效应受体 A/B 结合后产生有益生物学作用,包括利钠利尿和扩张血管,抑制成纤维细胞增殖和心肌增生肥大,抑制 RASS 和 SNS 活性,调节机体能量代谢等^[3-5]。随后主要经两大途径清除^[4]:(1)受体清除途径,即经清除受体 C 介导的内吞作用进入细胞后由溶酶体降解;(2)酶解途径,即经中性肽链内切酶(neutral endopeptidase, NEP)又称脑啡肽酶降解(见图 1)。

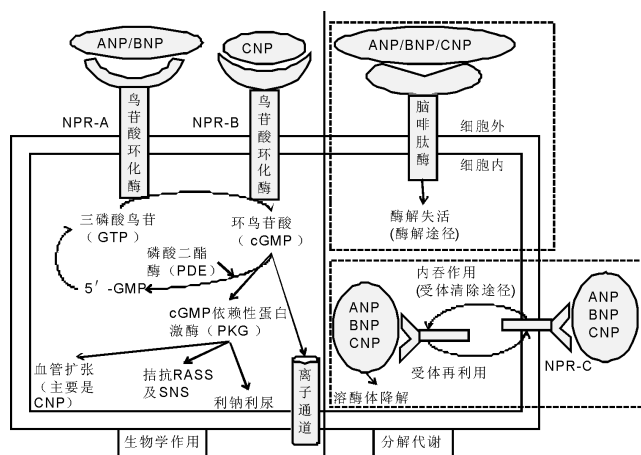


图1 NPs 生物学作用及其清除

2.2 NPs 作为心衰治疗靶点的应用

心衰发生时,心脏容积扩张或压力负荷增加,心房肌拉伸,cNPs 分泌增加^[3],以对抗过度激活的 RASS 和 SNS。然而,临床上却观察到心衰症状及体征持续

进展,甚至失代偿,这表明 cNPs 的升高不能抵消 RAAS 等过度激活所产生的生物学效应^[2]。推测与“NPs 抵抗”有关。可能的机制如下:(1)受体竞争性抑制^[6]。心衰时 NPs 及其相关代谢产物浓度均代偿性增高,包括 BNP 及其代谢产物。而 BNP 分解代谢途径^[4]为 B 型利钠肽原前体(pre-proBNP)(134 aa)→低生物活性的 BNP 前体(proBNP)(108 aa)→无生物活性的 N 末端 BNP 前体(NT-proBNP)(1~76 aa)+有生物活性的 BNP(77~108 aa),其中 proBNP 会与 BNP 竞争结合 NPR-A,导致有益生物效应降低。(2)效应受体数目绝对减少^[7]及效应受体数目相对减少^[8]。心衰时,代偿性分泌增加的 ANP 通过机体负反馈调节机制使 NPR-A 数目绝对减少。另外会通过两种途径导致其数目相对减少:①ANP 与 NPR-A 结合后通过受体的同源性调节区去磷酸化导致受体失活;②研究表明^[9],过度激活的 RASS 介导的血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)可减少 NPR-A 的表达及下游信号转导因子 cGMP 活性。效应受体减少势必导致 BNP 带来的有益生物学效应减低。(3)清除途径增强。心衰时代偿性分泌增加的 NPs 同样通过机体的反馈机制上调清除受体数目^[10],加快 NPs 清除。此外酶解途径增强,主要是 NEP 及磷酸二酯酶表达增加^[11-12],NEP 导致 NPs 经酶降解清除增加,磷酸二酯酶会加快信号转导因子 cGMP 的清除,导致 NPs 有益生物活性不能持久。(4)NPs 缺陷^[13]。心衰时心脏的机械拉伸刺激心肌胎儿基因异常表达,产生有缺陷的 cNPs,导致不能发挥有效生物学效应。

由此可见,心衰发生时 NPs 实际上相对缺乏,增加 NPs 浓度作为心衰治疗靶点便具有可行性:(1)增加外源性补给,如 NPs 或 NPs 类似物。目前多数为重组 NPs, Mills 等的研究肯定了重组人 BNP 在急性充血性心力衰竭患者中的疗效,目前已得到中国心衰指南在急性心衰尤其慢性心衰急性失代偿患者中的推荐(推荐强度 II b 类,证据强度等级 B 级)。但外源性补充的 NPs 由于“NPs 抵抗”的存在而体内清除增加,使其改善心衰长期预后证据不充分,从而限制了临床应用。(2)减少内源性分解。理论上 NPR-C 拮抗剂及 NEP 抑制剂(neprilysin inhibitor, NEPI)均可减少 NPs 清除/分解。然而研究表明^[14],心衰时代偿性升高的 NPs 已充分占据 NPR-C 位点,难以研发有效位点竞争剂,开发 NEPI 似乎更有前景。

2.3 NEPI 生物效应的非特异性与 ARNI 的出现

NEP, 又称 CD10、常见急性淋巴细胞白血病抗原等,广泛分布于包括肾、肺、心脏、中枢神经系统、男性生殖道、血管及部分免疫细胞等各种细胞中^[15-16],主要裂解分子量 $<5 \times 10^3$ 的寡肽^[16],包括 NPs、脑啡肽、P

物质、Ang II、KKs、内皮素、 β 淀粉样蛋白 (amyloid β , A β)、胰岛素 B 链和蛙皮素样肽等^[15]。正是由于 NEPI 水解底物的非特异性导致其生物效应的非特异性 (见表 1)。若单独应用 NEPI,一方面带来对抗心衰的 NPs 浓度升高,另一方面也导致促进心衰的 Ang II 浓度升高,二者作用互相抵消,这是 NEPI 如坎沙曲 (candoxatril)、依卡曲尔 (ecadotril) 相关临床试验以失败告终的原因。于是人们想到应用 NEPI 抑制 NEP 增加内源性 NPs 的同时,联合血管紧张素 II 受体阻滞剂 (angiotensin receptor blocker, ARB) 减少 Ang II 生物效应。于是心衰的治疗策略开始向神经激素系统综合调控模式发展,ARNI 应运而生。

表 1 NEP 作用底物及底物生理作用^[15]

底物	主要生理作用
ANP	利钠、利尿、血管舒张,抗纤维化及抗 RASS/SNS
BNP	同上,NEP 敏感性 CNP>ANP>BNP
CNP	血管舒张,抗纤维化
脑啡肽	阿片受体激动剂,镇痛
P 物质	促炎物质,引起气道平滑肌收缩
Ang II	血管收缩
缓激肽	血管舒张,促进人冠状动脉及阻力动脉舒张
内皮素	血管收缩
A β	脑内沉积可致阿尔兹海默症
胰岛素 B 链	胰岛素链一部分,降糖
蛙皮素样肽	促进小细胞肺癌生长

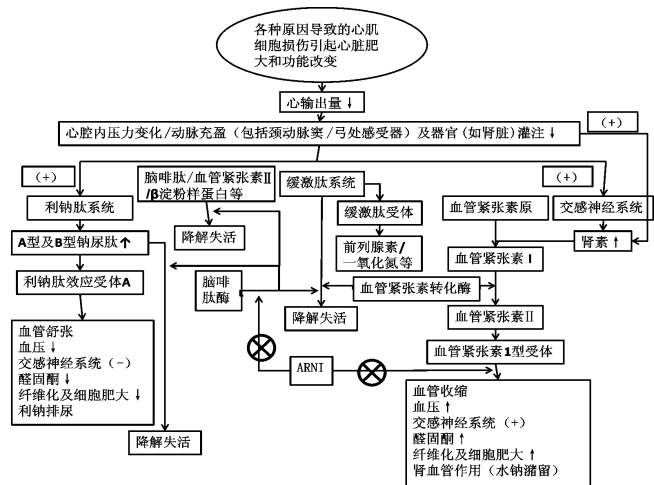
3 ARNI 的研究进展

3.1 ARNI 的随机对照研究

第一个 ARNI 是以血管肽酶抑制剂奥马曲拉为代表的单分子制剂。在 IMPRESS 基础上进行的 OVERTURE 研究^[17]得到的是中性结果,且奥马曲拉组副作用发生率更高。推测可能的原因^[18]如下:KKs 分解代谢酶包括血管紧张素转换酶 (angiotensin converting enzyme, ACE)、NEP 及氨基肽酶 P,而奥马曲拉同时抑制 ACE 及 NEP 导致 KKs 积累使副作用增加。

以沙库巴曲缬沙坦为代表的新型 ARNI,选择联用 ARB 避开血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) (图 2),已在相关临床试验中取得成功。基于 PARAMOUNT 这一前期小型试验取得的阳性结果,一项全球多中心临床研究 PARADIGM-HF 奠定了 ARNI 在慢性射血分数降低性心力衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 中的一线治疗地位^[19-20]。而一项正在日本进行的 PARALLEL-HF 研究^[21],拟进一步评价其在亚洲慢性 HFrEF 患者中的疗效和安全性。在急性失代偿性心力衰竭 (acute decompensated heart failure, ADHF) 患

者中, PIONEER-HF 研究^[22]及 TRANSITION 研究^[23]证明了其安全性与有效性,为这类人群早期使用该药降低心血管事件提供了依据。而在慢性射血分数保留性心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 患者中, PARAGON-HF 研究^[24]虽然没有取得统计学意义的差异,但分析指出总体证据显示其对慢性 HFpEF 有很多临床获益。



注: (+) 表示激动; (-) 表示抑制; ⊗ 表示阻断。

图 2 ARNI 作用机制

此外, ARNI 亦存在改善心功能之外的其他有益作用: (1) 抗室性心律失常作用^[25], 获益可能与 ARNI 进一步减少心脏的心肌纤维化和室壁扩张等结构重构相关。 (2) 降糖作用^[26], 获益可能与 ARNI 抑制 NEP 后导致的 NEP 作用底物胰岛素 B 链浓度增加有关。 (3) 肾脏保护作用^[27-28]及降低心脏生物学标志物作用^[28-29], 获益可能与 NPs 浓度升高对 RASS 的对抗作用增加有关。

3.2 ARNI 的真实世界证据

德国一项对该药的回顾性研究指出^[30], 启动 ARNI 治疗后 NT-proBNP 和糖化血红蛋白水平显著降低。而法国^[31]及加拿大^[32]的研究表明, 在 HErEF 患者中经个体化药物滴定治疗后患者的活动耐量明显改善。此外, 有研究证实了在慢性肾脏病合并 HErEF 患者中应用 ARNI 的安全性及有效性^[33]。

基于上述 ARNI 的随机对照研究及真实世界证据, 各大心衰指南均对 ARNI 作出了 I 类推荐。2019 年 ESC 及 ACC 最新心衰专家共识则进一步表示^[34], 对于新诊断心衰或 ADHF 的患者, 均可在住院期间尽早起始 ARNI 治疗以降低心血管不良事件的发生风险。

4 ARNI 的临床应用要点

基于以上研究, 以 ARNI 为基石的“新三角”或将为心衰治疗带来新希望。但需注意, 在心衰治疗方

面,由于 ACE 与 NEP 均参与 KKs 的代谢,双重酶抑制剂可导致 KKs 累积增加副作用,从 ACEI 换用 ARNI 时需停用 ACEI 在 36 h 以上。而 ARNI 治疗后心衰症状改善,射血分数升高,NT-proBNP 逐渐下降甚至正常,带来临床获益的 BNP 亦逐渐下降甚至正常,此时是否可减量或换回 ACEI/ARB? 研究表明^[35]这可能导致心功能再恶化,带来较差的临床结局。因此,ARNI 或需坚持长期足量用药。在心衰随访方面,应用 ARNI 后只能将 NT-proBNP 作为心衰预后判断的血清学指标,因为随着心衰改善和心肌应力减小,BNP 生理性分泌下降,而 ARNI 药理作用在于 BNP 生理性升高,从而影响判断。在安全性方面,NEP 底物之一的 A β 是一种被证实与阿尔兹海默病相关的蛋白,理论上 NEPI 可导致 A β 水平升高,带来一些治疗风险^[36]。一项对 43 例健康志愿者进行的随机双盲对照试验^[37]表明,与安慰剂组相比,服用沙库巴曲缬沙坦组 14 d 后未造成 A β 亚型的升高。但 ARNI 的长期安全性仍需密切监测。此外 NEP 参与肿瘤细胞增殖和细胞外基质结构调控,故可能抑制或促进肿瘤发展^[16]。有研究表明^[38-39],NEP 可抑制肺小细胞癌的发生和发展,也可促进结直肠癌的转移,这提示需将肿瘤纳入长期监测范围中。

5 思考

目前增加 NP_s 浓度的治疗策略已在心衰及 ADHF 患者中得到肯定,那么心衰急性失代偿期应用重组人 BNP、心衰稳定期序贯应用 ARNI 是否是可作为心衰治疗的新探索方向,期待今后有更多的临床研究给出答案。

参考文献

- [1] Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure[J]. *Compr Physiol*, 2015, 6(1):187-214.
- [2] Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment[J]. *Clin Sci*, 2016, 130(2):57-77.
- [3] Ogawa T, de Bold AJ. The heart as an endocrine organ[J]. *Endocr Connect*, 2014, 3(2):R31-R44.
- [4] Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation[J]. *Febs J*, 2011, 278(11):1808-1817.
- [5] Verboven K, Hansen D, Jocken JWE, et al. Natriuretic peptides in the control of lipid metabolism and insulin sensitivity[J]. *Obes Rev*, 2017, 18(11):1243-1259.
- [6] Liang F, O'Rea J, Schellenberger U, et al. Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(10):1071-1078.
- [7] Singh G, Kuc RE, Maguire JJ, et al. Novel snake venom ligand dendroaspis natriuretic peptide is selective for natriuretic peptide receptor-A in human heart; downregulation of natriuretic peptide receptor-A in heart failure[J]. *Circ Res*, 2006, 99(2):183-190.
- [8] Bryan PM, Potter LR. The atrial natriuretic peptide receptor(NPR-A/GC-A) is dephosphorylated by distinct microcystin-sensitive and magnesium-dependent protein phosphatases[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(18):16041-16047.
- [9] Gopi V, Subramanian V, Manivasagam S, et al. Angiotensin II down-regulates natriuretic peptide receptor-A expression and guanylyl cyclase activity in H9c2 (2-1) cardiac myoblast cells: role of ROS and NF-kappaB[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 409(1-2):67-79.
- [10] Andreassi MG, Del Ry S, Palmieri C, et al. Up-regulation of "clearance" receptors in patients with chronic heart failure: a possible explanation for the resistance to biological effects of cardiac natriuretic hormones[J]. *Eur J Heart Fail*, 2001, 3(4):407-414.
- [11] Knecht M, Pagel I, Langenickel T, et al. Increased expression of renal neutral endopeptidase in severe heart failure[J]. *Life Sci*, 2002, 71(23):2701-2712.
- [12] Yanaka N, Kurosawa Y, Minami K, et al. cGMP-phosphodiesterase activity is up-regulated in response to pressure overload of rat ventricles[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2003, 67(5):973-979.
- [13] Menon SG, Mills RM, Schellenberger U, et al. Clinical implications of defective B-type natriuretic peptide[J]. *Clin Cardiol*, 2009, 32(12):E36-E41.
- [14] Okolicany J, McEnroe GA, Koh GY, et al. Clearance receptor and neutral endopeptidase-mediated metabolism of atrial natriuretic factor[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 263(3):F546-F553.
- [15] Chen Y, Burnett JC. Biochemistry, therapeutics, and biomarker implications of neprilysin in cardiorenal disease[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1):108-115.
- [16] Maguer-Satta V, Besancon R, Bachelard-Cascales E. Concise review: neutral endopeptidase (CD10): a multifaceted environment actor in stem cells, physiological mechanisms, and cancer[J]. *Stem Cells*, 2011, 29(3):389-396.
- [17] Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure[J]. *Circulation*, 2002, 106(8):920-926.
- [18] Zanchi A, Maillard M, Burnier M. Recent clinical trials with omapatrilat: new developments[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2003, 5(4):346-352.
- [19] McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11):993-1004.
- [20] 刘滔, 徐俊波, 吴镜. 沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的新进展[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(3):483-486.
- [21] Tsutsui H, Momomura S, Saito Y, et al. 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[J]. *J Cardiol*, 2017, 70(3):225-231.
- [22] 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.
- [23] Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, et al. Rationale and design of TRANSITION: a randomized trial of pre-discharge vs. post-discharge initiation of sacubitril/valsartan[J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(2):327-336.
- [24] Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the PARAGON-HF trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(7):471-482.
- [25] Sarrias A, Bayes-Genis A. Is sacubitril/valsartan (also) an antiarrhythmic drug? [J]. *Circulation*, 2018, 138(6):551-553.
- [26] Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann 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.
- [27] Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(6):489-498.

(下转第 413 页)

全性,为广大临床医师提供了可借鉴参考的操作方案,将有利于其在心衰患者中的合理运用。

参 考 文 献

- [1] Seferovi PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(5):853-872.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67.
- [3] 王华, 李莹莹, 柴珂, 等. 中国住院心力衰竭患者流行病学及治疗现状 [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(11):865-874.
- [4] Seferovi PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(5):853-872.
- [5] Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *JACC State-of-the-Art Review* [J]. *JACC*, 2020, 74(4):422-434.
- [6] 张廷杰, 徐俊波, 黄刚. 源于证据, 指导实践: 美国 2014 成人高血压循证管理指南管窥 [J]. *中华高血压杂志*, 2014, 22(1):17-23.
- [7] 张廷杰, 徐俊波. “循指南医学”是实施循证医学的最佳途径 [J]. *中华高血压杂志*, 2010, 18(4):301-303.
- [8] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(2):255-323.
- [9] Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(12):2461-2498.
- [10] Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetologia*, 2020, 63(2):221-228.
- [11] 徐俊波, 黄刚, 蔡琳, 等. 2019 ESC-HFA 射血分数保留性心力衰竭诊断共识的解读 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(9):1193-1195.
- 收稿日期: 2020-02-03
-
- (上接第 387 页)
- [28] Haynes R, Judge PK, Staplin N, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease [J]. *Circulation*, 2018, 138(15):1505-1514.
- [29] Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, et al. 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 [J]. *JAMA*, 2019, 322(11):1085.
- [30] Wachter R, Viriato D, Klebs S, et al. Early insights into the characteristics and evolution of clinical parameters in a cohort of patients prescribed sacubitril/valsartan in Germany [J]. *Postgrad Med*, 2018, 130(3):308-316.
- [31] Canu A, Hebert M, Gachet A, et al. Results of a single center experience on 110 consecutive patients treated with Entresto (sacubitril/valsartan) [J]. *Arch Cardiovasc Dis Suppl*, 2017, 9(1):33.
- [32] Haddad H, Bergeron S, Ignaszewski A, et al. The PARASAIL study-patient reported outcomes from the Canadian real world experience use of sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *J Card Fail*, 2018, 24(8):S55-S56.
- [33] Chang HY, Feng AN, Fong MC, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients: real world experience on advanced chronic kidney disease, hypotension, and dose escalation [J]. *J Cardiol*, 2019, 74(4):372-380.
- [34] Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(10):1169-1186.
- [35] Chang HY, Chen KC, Fong MC, et al. Recovery of left ventricular dysfunction after sacubitril/valsartan: predictors and management [J]. *J Cardiol*, 2019, 3(75):P233-P241.
- [36] Krittanawong C, Kitai T. Pharmacogenomics of angiotensin receptor/neprilysin inhibitor and its long-term side effects [J]. *Cardiovasc Ther*, 2017, 35(4). DOI: 10.1111/1755-5922.12272.
- [37] Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalaomayajula S, et al. The effect of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on amyloid-beta concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(5):878-890.
- [38] Shipp MA, Tarr GE, Chen CY, et al. CD10/neutral endopeptidase 24. 11 hydrolyzes bombesin-like peptides and regulates the growth of small cell carcinomas of the lung [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88(23):10662-10666.
- [39] Kuniyasu H, Luo Y, Fujii K, et al. CD10 enhances metastasis of colorectal cancer by abrogating the anti-tumoural effect of methionine-enkephalin in the liver [J]. *Gut*, 2010, 59(3):348-356.
- 收稿时间: 2019-09-23