

维利西呱治疗心力衰竭新进展

高源¹ 郑刚¹ 李嫣红² 张鼎²

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院心血管科, 陕西 咸阳 712046)

【摘要】心力衰竭是一种严重的临床综合征,其死亡率和再入院率较高。虽然传统的药物干预措施延缓了心力衰竭病程进一步恶化,改善了临床症状,但仍有一些患者的生活质量及预后较差。新型口服可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂维利西呱,用于治疗慢性心力衰竭和射血分数降低的患者。该药患者耐受性较好,具有很好的安全性,值得临床应用推广。现综述 NO-sGC-cGMP 信号通路与心力衰竭的关系,对维利西呱药理作用机制、临床治疗研究及药物安全性做一详细阐述,为后期临床应用参考。

【关键词】维利西呱;心力衰竭;可溶性鸟苷酸环化酶;环磷酸鸟苷

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.08.007

Treatment of Heart Failure with Vericiguat

GAO Yuan¹, ZHENG Gang¹, LI Yanhong², ZHANG Ding²

(1. Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China; 2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China)

【Abstract】Heart failure is a serious clinical syndrome with high mortality and readmission rate. Although traditional drug intervention has delayed the further deterioration of heart failure and improved clinical symptoms, there are still some patients with poor quality of life and prognosis. A new oral soluble guanosine cyclase stimulator vericiguat is used in the treatment of patients with chronic heart failure and decreased left ventricular ejection fraction. This drug is well tolerated and safe, so it is worthy of clinical application and promotion. Therefore, this paper reviews the relationship between NO-sGC-cGMP signal pathway and heart failure, the pharmacological mechanism, clinical treatment research and drug safety of vericiguat for later clinical application reference.

【Key words】Vericiguat; Heart failure; Soluble guanylate cyclase; Cyclic guanosine monophosphate

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心血管疾病的终末期表现和最主要死因。尽管 HF 在治疗方面取得了进展,但是患者的住院率和死亡率仍较高,生活质量也很差。因此,迫切需要新的治疗方法,以改善世界范围内不断增长的心力衰竭患者的临床病程。

维利西呱是一种新型口服的可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂,用于治疗慢性心力衰竭和射血分数降低的患者,与其他治疗 HF 药物所特有的拮抗神经激素通路的治疗方法不同,维利西呱通过刺激一氧化氮(NO)-可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)-环磷酸鸟苷(cGMP)信号通路,改善心肌收缩性,抑制心肌重构,从而治疗 HF^[1]。

1 NO-sGC-cGMP 信号通路与 HF 的关系

NO-sGC-cGMP 信号通路是慢性心力衰竭恶化,同时也是 HF 治疗的潜在靶点。在生理条件下,该信号通路是心肌力学、心脏功能和血管内皮功能的关键调节通路^[2]。

NO 信号是心血管系统的关键调节因子。在 HF 病理生理条件下,炎症增加和血管内皮功能障碍,使 NO 的生物利用度降低,导致 sGC 相对缺乏,进而减少了 cGMP 的合成。cGMP 缺乏会导致血管舒张功能失调,并可促进血管和心肌纤维化、心肌细胞肥大、冠状动脉和肾微循环功能障碍,可进一步导致心肌渐进性损伤和炎症反应加剧,心脏和肾功能进一步衰退^[3]。因此,增加体内 cGMP 含量可逆转血管和心肌纤维化、心肌细胞肥大,改善心肾功能,促进全身血管舒张以降低心室前后负荷。

cGMP 以各种下游效应分子为靶点,因此可引起非常广泛的细胞效应。cGMP 可由 sGC 或颗粒鸟苷酸环化酶的刺激产生,这两种酶都以不同的亚型存在。cGMP 诱导的效应受内源性受体配体如 NO 和利尿钠肽的调节。根据 sGC 和颗粒鸟苷酸环化酶的分布和配体的形成,这一途径不仅调节心血管系统,还调节

肾、肺、肝和脑功能。此外, cGMP 途径还参与心肌纤维化、炎症反应和神经变性的发病机制。因此, 恢复足够 sGC 已被认为是治疗 HF 的重要靶点^[2]。

2 维利西呱的作用机制和药理作用

维利西呱具有增加 cGMP 的双重机制, 一方面通过与 NO 无关的结合位点直接刺激 sGC, 另一方面通过稳定 NO-sGC 结合位点使 sGC 对内源性 NO 敏感, 从而产生对心脏的多维保护作用^[4]。

研究表明, 维利西呱在大鼠和狗体内静脉给药后清除率低, 半衰期长, 生物利用度高。临床研究中维利西呱每天口服一次, 在 VICTORIA 研究中滴定 2.5~10 mg, 在 VITALITY-HFrEF 研究中滴定 15 mg, 患者耐受性均良好。与不吃食物相比, 服用食物后, 维利西呱的血液浓度曲线下面积和最大血药浓度分别增加了约 44% 和 41%, 并且维利西呱的变异性更低。此外, 试验研究观察到在禁食条件下的健康成人维利西呱联合使用奥美拉唑 40 mg/d 和氢氧化镁 600 mg/d 或氢氧化铝 900 mg/d 后, 与单独服用维利西呱的健康成人相比, 维利西呱的生物利用度降低了约 30%。这主要是因为维利西呱是一种碱性化合物, 药物解离常数为 4.7, 与酸性条件相比, 它在中性条件下的溶解度较低^[5]。临床研究显示: 维利西呱是一种低清除率药物, 在健康志愿者体内清除率约为 1.6 L/h, 射血分数降低的心力衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 患者体内清除率约为 1.3 L/h。维利西呱的血浆蛋白结合率约为 98%, 其中血清白蛋白是主要结合成分, 且血浆蛋白结合力不受肾或肝损害的影响^[6]。

HF 患者具有原发病及多种合并症, 例如高血压、心肌缺血、心房颤动、糖尿病和血脂异常等疾病, 这进一步增加了临床治疗所用药物的种类。研究表明, 维利西呱与华法林、地高辛或阿司匹林联用, 不同药物之间不会产生不利的相互作用。维利西呱与沙库巴曲缬沙坦一起服用时, 维利西呱的药物耐受性分别减少了约 7% 和 9%, 但耐受性的变化幅度很小, 不被认为与临床相关。而且, 维利西呱使沙库巴曲缬沙坦的血药浓度曲线下面积和最大血药浓度分别增加 8% 和 18%。活性沙库巴曲缬沙坦代谢物 (LBQ657) 的耐受剂量和峰值浓度不受维利西呱的影响^[7]。此外, 不同剂量的西地那非对维利西呱无不利影响。但是, 与西地那非 50 mg 联合给药后, 维利西呱耐受量减少, 但这些差异很小 (<9%), 在较高剂量 (100 mg) 时不会增加。因此, 维利西呱与西地那非二者之间无不利的相互作用。维利西呱与华法林或地高辛联用时, 不改变华法林或地高辛的药代动力学, 血药浓度曲线下面积和最大血药浓度的治疗比接近。综上所述, 维利西呱

体外与体内药代动力学相互作用潜力较小。因此, 维利西呱适用于需要联合多种药物治疗的 HF 患者^[8]。

3 维利西呱治疗 HF 的临床研究

3.1 HFrEF

为了探究维利西呱最佳剂量和耐受性, 2015 年进行了一项 II 期临床试验。试验共纳入 456 例患者, 分为安慰剂组和口服维利西呱 1.25 mg、2.5 mg、5 mg 和 10 mg 组, 每组各 91 例, 试验持续 12 周, 共有 351 例 (77.0%) 患者完成了 12 周的试验。研究数据显示: 维利西呱剂量越高, 降低 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 的效果越好 ($P < 0.05$), 呈剂量相关效应, 且维利西呱组因心血管死亡或 HF 住院的患者更低且药物耐受性较好^[7]。虽然 II 期临床试验显示出维利西呱治疗 HF 的有效性, 但所纳入的患者样本量较少, 无法综合评估药物的有效性, 需进一步的大型临床研究以证明其疗效^[9]。

VICTORIA 研究是一项随机、安慰剂对照、平行分组、多中心和双盲的维利西呱治疗慢性 HF 和左室射血分数降低患者的 III 期临床试验^[10]。该试验从 42 个国家 600 多个中心, 入选了 5 050 例患者。其中维利西呱组 2 526 例, 安慰剂组 2 524 例。试验纳入标准包括: 正在接受 HF 治疗的 HFrEF 患者 [纽约心脏协会 (NYHA) 心功能分级 II~IV 级]。随机前 12 个月内左室射血分数 <45%, 随机试验前 6 个月内有 HF 住院经历, 随机分组前 30 d 内窦性心律的患者, 血浆脑利钠肽 (BNP) ≥ 300 pg/mL 或 NT-proBNP $\geq 1 000$ pg/mL。对于心房颤动患者, 血浆 BNP ≥ 500 pg/mL 或 NT-proBNP $\geq 1 600$ pg/mL。纳入的患者平均年龄为 67 岁, 其中 24% 为女性, 40% 的患者被归类为 NYHA III 级 HF, 平均射血分数为 29%。中心实验室测定的 NT-proBNP 中位数为 2 816 pg/mL。试验排除标准包括: 收缩压 ≤ 100 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa), 使用长效硝酸盐、sGC 激动剂或 5 型磷酸二酯酶抑制剂, 以及静脉注射肌醇或植入左心室辅助装置。主要终点是心血管死亡或 HF 住院复合事件。次要终点包括研究观察期首发和复发 HF 住院总数、全因死亡或首发 HF 住院、全因死亡。在 10.8 个月的中位时间内, 维利西呱组和安慰剂组分别有 897 例 (35.5%) 和 972 例 (38.5%) 发生了主要结果事件 ($HR = 0.90$, 95% CI 0.82~0.98, $P = 0.02$)。维利西呱组共有 691 例 (27.4%) 和安慰剂组共有 747 例 (29.6%) ($HR = 0.90$, 95% CI 0.81~1.00) 因 HF 住院。维利西呱组和安慰剂组分别有 414 例 (16.4%) 和 441 例 (17.5%) ($HR = 0.93$, 95% CI 0.81~1.06) 死于心血管原因。维利西呱组有 957 例 (37.9%) 因任何原因死亡或因 HF 住院, 而安慰剂组有 1 032 例 (40.9%) ($HR = 0.90$,

95%CI 0.83~0.98, $P=0.02$)。症状性低血压发生率维利西呱组为 9.1%,安慰剂组为 7.9% ($P=0.12$);晕厥发生率维利西呱组为 4.0%,安慰剂组为 3.5% ($P=0.30$)^[11-13]。最终结果表明,与安慰剂相比,维利西呱降低了 HFrEF 患者因 HF 住院或心血管死亡的综合终点的风险,综合评估降幅达 10%。同时,提升了 HF 患者的生活质量^[14-17]。

3.2 射血分数正常的心力衰竭

近年来,对射血分数正常的心力衰竭临床病程的深入研究表明,NO-sGC-cGMP 信号通路的失调与此密切相关^[18]。

VITALITY-HFpEF 是一项随机、平行分组、安慰剂对照、双盲和多中心临床试验,试验共纳入 735 例 HF 患者,研究人群包括年龄 ≥ 45 岁,射血分数 $\geq 45\%$,平均年龄 72.7 岁,女性 385 例(49%),平均射血分数值为 56%,NT-proBNP 中位数为 1 403 pg/mL, NYHA 为 II~III 级的射血分数正常的心力衰竭患者。受试者被随机分为 1:1:1 的安慰剂组、10 mg 或 15 mg 的维利西呱组。试验的主要终点是堪萨斯城心肌病问卷体力限制评分从基线到第 24 周的变化,次要终点是 6 分钟步行试验距离从基线到第 24 周的变化。试验结果显示:15 mg/d、10 mg/d 维利西呱组和安慰剂组的基线和 24 周时堪萨斯城心肌病问卷体力限制评分分别为 60.0、68.3、57.3;69.0、59.0、67.1。15 mg/d、10 mg/d 和安慰剂组的基线和 24 周 6 分钟步行试验平均距离分别为 295.0 m、311.8 m、292.1 m;318.3 m、295.8 m、311.4 m。15 mg 维利西呱组和 10 mg 维利西呱组对比于安慰剂组 24 周时并未明显改善堪萨斯城心肌病问卷体力限制评分和 24 周 6 分钟步行试验平均距离。虽然该试验未能得出有益的结论,但是探究了在 HF 患者中使用 15 mg/d 维利西呱的临床应用经验。试验中出现症状性低血压的患者比例:15 mg/d 维利西呱组为 6.4%,10 mg/d 维利西呱组为 4.2%,安慰剂组为 3.4%;晕厥患者的比例:15 mg/d 维利西呱组为 1.5%,10 mg/d 维利西呱组为 0.8%,安慰剂组为 0.4%。在 15 mg 和 10 mg 维利西呱组中症状性低血压和晕厥患者占比较少,患者耐受性较好,显示了在较高剂量下使用维利西呱的安全性^[19]。

SOCRATES-PRESERVED 研究^[20]是一项在 25 个国家进行的随机、双盲、安慰剂对照试验。旨在确定维利西呱对射血分数正常的心力衰竭患者的生活质量和运动耐量的疗效和安全性。共有 477 例患者被纳入,纳入标准为:年龄 ≥ 18 岁有慢性 HF 的症状或 HF 失代偿后 4 周内且临床症状稳定, NYHA II~IV 级,左室射血分数 $\geq 45\%$,超声心动图评估左心房增大,窦性心律且 BNP ≥ 100 pg/mL 或 NT-proBNP ≥ 300 pg/mL,心房

颤动且 BNP ≥ 200 pg/mL 或 NT-proBNP ≥ 600 pg/mL。纳入的患者进行随机分组,即不同剂量的维利西呱 1.25 mg、2.5 mg、5 mg 和 10 mg 组和与之相匹配的安慰剂组,共治疗 12 周,采用堪萨斯城心肌病调查表和一般健康相关生活质量量表评估健康状况^[21]。最终结果显示:在高剂量维利西呱 5 mg 和 10 mg 组中,从服药起随着时间的推移, HF 患者的临床症状得到持续改善,12 周时堪萨斯城心肌病调查表和一般健康相关生活质量量表评分与医师评估的 NYHA 分级的改善趋势平行。与安慰剂组相比,维利西呱组中 NYHA 分级改善的患者比例增加得更多, HF 恶化的患者比例更小。此外,与安慰剂组相比,服用 10 mg 维利西呱组的患者在 12 周时综合充血评分得到改善的患者比例更高,其中颈静脉充盈改善最为明显。

综上所述,维利西呱对于 HFrEF 和射血分数正常的心力衰竭患者具有良好的治疗作用,可进一步降低 HF 患者的恶化率及住院风险,且药物安全性好,患者依从性高。因此,维利西呱可作为治疗 HF 的首选疗法^[22-23]。

4 维利西呱可用于 HF 合并症治疗

4.1 维利西呱用于 HF 合并肺动脉高压

研究表明,NO-sGC-cGMP 信号通路失调在肺动脉高压形成过程中起关键作用。临床试验表明,维利西呱可改善 HF 合并肺动脉高压、慢性血栓栓塞性肺动脉高压及合并间质性肺疾病的肺动脉高压患者的肺血管血流动力学,并提高患者运动能力^[24]。

4.2 维利西呱用于 HF 合并高血压

舒张血管是 NO-sGC-cGMP 信号通路最显著的作用之一。维利西呱独特的作用模式可主动诱导 cGMP 信号,从而主动舒张血管,与目前主要通过阻断血管收缩起作用的降压药物相比,可能会显示出更好的疗效。因此,维利西呱可用于 HF 合并高血压的治疗^[25]。

4.3 维利西呱用于 HF 所致肾脏疾病

HF 时可导致肾脏低灌注从而使肾功能下降,证据表明维利西呱可调节肾血流,调节肾素释放,又可调节液体和电解质转运以改善 HF 患者肾功能。此外,还可促进糖尿病肾病患者肾功能的改善^[26]。

5 安全性及耐受性

根据目前公布的临床试验结果,维利西呱能以良好的耐受性和安全性改善 HF 患者的生活质量,且患者耐受性良好,安全性高。虽然临床试验中维利西呱引起的低血压和晕厥症状较安慰剂组略高,但后续分析表明这些患者只占很小一部分^[27-28]。此外,探索性分析表明,在最高测试剂量下,它导致 NT-proBNP 呈剂量依赖性的显著降低,并且患者耐受性好。

6 小结与展望

HF 是世界范围内最常见的心血管疾病问题之一,发病率高,预后差,医疗需求得不到满足。目前临床上治疗 HF 是以阻断肾素-血管紧张素系统和交感神经系统为基础,但临床疗效有限。此外,沙库巴曲缬沙坦由于其良好的耐受性以及独特的作用机制,目前临床大力推广用于治疗 HFrEF^[29]。但是,临床研究显示,沙库巴曲缬沙坦对于重度恶化型 HF 患者效果不大理想^[30]。通过 VICTORIA 临床试验来看,维利西呱对于重度恶化型 HF 疗效显著,从药理分析来看,维利西呱与沙库巴曲缬沙坦不会相互作用^[10]。此外,钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂类药物恩格列净对于 HF 合并糖尿病患者同样疗效显著^[15]。未来维利西呱将投入临床应用,或许沙库巴曲缬沙坦、恩格列净可以和维利西呱形成优势互补,并在结合 HF 治疗指南的情况下可进一步降低慢性恶化型 HF 的发病率及住院率,这些都是值得进一步临床研究的关键问题。从目前的临床试验来看,维利西呱展现出了良好的耐受性及安全性,相信其在未来会给 HF 患者带来更多福音。

参考文献

- [1] Follmann M, Ackerstaff J, Redlich G, et al. Discovery of the soluble guanylate cyclase stimulator vericiguat (bay 1021189) for the treatment of chronic heart failure[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(12):5146-5161.
- [2] Sandner P. From molecules to patients: exploring the therapeutic role of soluble guanylate cyclase stimulators[J]. *Biol Chem*, 2018, 399(7):679-690.
- [3] Friebe A, Sandner P, Schmidt A. cGMP: a unique 2nd messenger molecule—Recent developments in cGMP research and development [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2020, 393(2):287-302.
- [4] Nakai T, Perl NR, Barden TC, et al. Discovery of IWP-051, a novel orally bioavailable sGC stimulator with once-daily dosing potential in humans[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2016, 7(5):465-469.
- [5] Zheng X, Zheng W, Xiong B, et al. The efficacy and safety of soluble guanylate cyclase stimulators in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(41):e12709.
- [6] Boettcher M, Gerisch M, Lohmeyer M, et al. Metabolism and pharmacokinetic drug-drug interaction profile of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator: results from preclinical and phase I healthy volunteer studies [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59(11):1407-1418.
- [7] Coats AJS. Vericiguat for heart failure and the VICTORIA trial—The dog that didn't bark?[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(4):576-577.
- [8] Clark KAA, Velazquez EJ. Heart failure with preserved ejection fraction: time for a reset[J]. *JAMA*, 2020, 324(15):1506-1508.
- [9] Breitenstein S, Roessig L, Sandner P, et al. Novel sGC stimulators and sGC activators for the treatment of heart failure[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 243:225-247.
- [10] Pieske B, Patel MJ, Westerhout CM, et al. Baseline features of the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(12):1596-1604.
- [11] Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20):1883-1893.
- [12] Armstrong PW, Anstrom KJ, O'Connor CM, et al. Vericiguat in heart failure with reduced ejection fraction. Reply [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15):1497-1498.
- [13] Aimo A, Pateras K, Stamatiopoulos K, et al. Relative efficacy of sacubitril-valsartan, vericiguat, and SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020 Oct 19. DOI:10.1007/s10557-020-07099-2.
- [14] Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and clinical outcomes: vericiguat heart failure with reduced ejection fraction study [J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(11):931-939.
- [15] Huynh K. Novel sGC stimulator improves outcomes in patients with HFrEF [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(6):320-321.
- [16] Tschöpe C, Pieske B. New therapy concepts for heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Herz*, 2015, 40(2):194-205.
- [17] Averbuch T, van Spall HGC. Vericiguat reduced a composite of CV death or HF hospitalization in patients with HF and reduced LVEF [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(6):JC30.
- [18] Cunningham JW, Jhund PS. Vericiguat in heart failure with reduced ejection fraction with high natriuretic peptides: a case of too little, too late? [J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(11):940-942.
- [19] Butler J, Lam CSP, Anstrom KJ, et al. Rationale and design of the VITALITY-HFrEF trial [J]. *Circ Heart Fail*, 2019, 12(5):e005998.
- [20] Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial [J]. *JAMA*, 2015, 314(21):2251-2262.
- [21] Cleland JGF, Mueller C. What can we learn from SOCRATES: more questions than answers? [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(15):1128-1131.
- [22] Næshheim T, How OJ, Myrnes T. Hemodynamic effects of a soluble guanylate cyclase stimulator, riociguat, and an activator, cinaciguat, during NO-modulation in healthy pigs [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2021, 26(1):75-87.
- [23] Chen Y, Zhu L, Fang Z, et al. Soluble guanylate cyclase contribute genetic susceptibility to essential hypertension in the Han Chinese population [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(22):620.
- [24] Brockunier L, Stelmach J, Guo J, et al. Soluble guanylate cyclase stimulators for the treatment of hypertension: discovery of MK-2947 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(21):127574.
- [25] Dasgupta A, Bowman L, D'Arsigny CL, et al. Soluble guanylate cyclase: a new therapeutic target for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97(1):88-102.
- [26] Sandner P, Berger P, Zenzmaier C. The potential of sGC modulators for the treatment of age-related fibrosis: a mini-review [J]. *Gerontology*, 2017, 63(3):216-227.
- [27] Sandner P, Stasch JP. Anti-fibrotic effects of soluble guanylate cyclase stimulators and activators: a review of the preclinical evidence [J]. *Respir Med*, 2017, 122(suppl 1):S1-S9.
- [28] Krishnan SM, Kraehling JR, Eitner F, et al. The impact of the nitric oxide (NO)/soluble guanylyl cyclase (sGC) signaling cascade on kidney health and disease: a preclinical perspective [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6):1712.
- [29] Emdin M, Aimo A, Castiglione V, et al. Targeting cyclic guanosine monophosphate to treat heart failure: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(15):1795-1807.
- [30] Fabris E, Merlo M, Rapezzi C, et al. Sacubitril/valsartan: updates and clinical evidence for a disease-modifying approach [J]. *Drugs*, 2019, 79(14):1543-1556.

收稿日期:2020-11-01