

沙库巴曲缬沙坦对心力衰竭患者认知功能的影响

穆耶赛尔·玉苏普 芦颜美 汤宝鹏

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心心脏起搏电生理科 新疆心电生理与心脏重塑重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830000)

【摘要】 沙库巴曲缬沙坦作为结合脑啡肽酶(NEP)抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂的双作用药物,经过多项大规模随机临床研究已广泛在慢性心力衰竭和高血压中应用。然而,NEP 活性的丧失可以促进 β 淀粉样蛋白在大脑中的积累,而 β 淀粉样蛋白沉积是认知功能障碍、阿尔茨海默病的重要发生机制,这引起了众多学者对沙库巴曲缬沙坦副作用的担忧。现回顾 NEP 抑制剂与其认知功能关系的相关研究,对此做一综述。

【关键词】 沙库巴曲缬沙坦;心力衰竭;认知功能障碍;阿尔茨海默病

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.08.009

Effect of Sacubitril/valsartan on Cognitive Function in Patients with Heart Failure

Muyassar · Yusup, LU Yanmei, TANG Baopeng

(Department of Cardiac Pacing and Electrophysiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University & Xinjiang Key Laboratory of Cardiac Electrophysiology and Remodeling, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang, China)

【Abstract】 As a dual-acting drug binding to neprilysin (NEP) inhibitors and angiotensin receptor blockers, sacubitril/valsartan has been approved for use in chronic heart failure and hypertension after multiple large-scale randomized clinical studies and has been widely used clinically. However, the loss of NEP activity can promote the accumulation of amyloid β -protein in the brain, and amyloid β -protein deposition is an important mechanism for cognitive dysfunction and Alzheimer's disease, which raises concerns about the side effects of sacubitril/valsartan. In this paper, the relationship between NEP inhibitors and their cognitive function is reviewed.

【Key words】 Sacubitril/valsartan; Heart failure; Cognitive dysfunction; Alzheimer's disease

沙库巴曲缬沙坦是美国和欧盟首个批准的血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂类药物。PARADIGM-HF 的临床试验^[1]中比较了沙库巴曲缬沙坦与依那普利在心力衰竭纽约分级 II ~ IV 级和左室射血分数 $\leq 35\%$ 的慢性心力衰竭患者的发病率和死亡率方面的疗效和安全性,结果显示沙库巴曲缬沙坦有更优的疗效和安全性。亦正因为沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭的显著疗效,其先后于 2015 年和 2017 年得到美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)和中国国家药品监督管理局的批准^[2]。当前,沙库巴曲缬沙坦已广泛应用于心力衰竭患者,然而,由于其含有独特成分——脑啡肽酶(neprilysin, NEP)抑制剂,而 NEP 在体内的功能范围广,因此抑制 NEP 后可能存在的副作用引起了学者广泛的担忧^[3]。

NEP 是一种降解体内多种肽的酶。长期抑制

NEP,可使多种肽累积,预计会造成众多不良结局,如血管性水肿、癌症、炎症、认知功能障碍等^[4]。研究^[5]证实,NEP 最重要的作用是降解 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)的单体和低聚物,而抑制 NEP 可以促进 A β 的沉积,进而促进脑组织中淀粉样斑块形成,这与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发病率有一定的相关性。因此,在理论上,长期使用 NEP 抑制剂存在影响人类认知功能的风险。在此理论基础开展了多项沙库巴曲缬沙坦对认知功能副作用的相关研究。现介绍 NEP 抑制剂及其在认知功能障碍中作用机制和沙库巴曲缬沙坦对认知功能潜在影响的相关研究。

1 NEP 抑制剂的作用机制

NEP 是位于细胞膜的锌依赖性金属肽酶,也称自然神经内肽。广泛存在于中枢神经系统、周围神经系

统、肾以及全身血管内皮等部位^[6],其可溶性形式存在于血液、脑脊液和羊水中^[3]。许多血管活性肽,包括脑利尿钠肽、C 型利尿钠肽、缓激肽、肾上腺素、P 物质、加压素、胰高血糖素、脑啡肽、催产素、胃泌素、内皮素-1 和血管活性肠肽等都可被 NEP 降解^[7]。故 NEP 参与肾脏的蛋白水解、心血管调节、免疫反应、细胞增殖和胎儿发育^[8]。由于其是重要的神经肽酶和淀粉样蛋白降解酶,调节 NEP 也被选为 AD 的治疗靶点。除此之外,NEP 还参与由其相应底物调节的各种大脑功能活动,如痛觉等感觉活动^[8]、运动神经调节^[9],若干 NEP 的表达则可引起相应的大脑功能的改变^[10]。

NEP 抑制剂通过减少利尿钠肽的降解和鸟苷三磷酸-环磷酸鸟苷途径起到降压作用^[3,11]。一方面,NEP 具有平衡利尿钠肽和抗利尿钠肽活性的作用,即平衡血管扩张剂和血管收缩剂的功能。因此,NEP 抑制剂可以从多种途径影响血压^[3]。另一方面,NEP 抑制剂能减少缓激肽的降解起到保护心肌作用。此外,NEP 抑制剂和血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂的共同给药通过抑制 1 型受体从而提高血管紧张素 II 的浓度,而 NEP 抑制剂也可以增加血管紧张素 II 的水平,从而加强另一种类型的血管紧张素 II 2 型受体的活性。与 1 型受体不同,2 型受体的激活导致血管舒张并增加钠和水的排泄,从而降低心脏负荷^[3]。因此它可以使心力衰竭和高血压患者受益。然而,NEP 抑制剂在脑组织中可以导致 A β 沉积,进而促进脑组织中淀粉样斑块形成,进一步影响患者的认知功能^[5]。目前已发现和合成的 NEP 抑制剂很多,如硫磷和磷酸酯,这些 NEP 抑制剂在一些研究中用于制作 AD 模型^[12-13]。

2 AD 认知功能障碍的发病学说

Yasojima 等^[14]的研究提示,与健康受试者相比,AD 患者的 NEP 表达较低。荟萃分析^[15]表明,老年 AD 患者皮层中的 NEP 表达及活性均降低。而 NEP 相关基因敲除的动物模型亦表现出脑中 A β 沉积的特征^[13]。研究已证实,AD 的典型病理改变是大脑中负责记忆和认知功能的区域出现 A β 积累,形成神经毒性斑块。其中,参与 AD 病理机制最关键的分子蛋白为淀粉样蛋白的前体蛋白,有 8~10 种同种型,与其他蛋白质类似,淀粉样蛋白的前体蛋白在体内代谢并排出。它在体内可以通过各种酶分解成更小的肽,被 β 分泌酶切割,所得片段又被 γ 分泌酶切割,产生两种 A β 亚型,即 A β_{1-40} 和 A β_{1-42} ^[16]。在 A β 过量生产或降解过程障碍的情况下,A β_{1-40} 和 A β_{1-42} 水平升高对脑血管的神经元和内皮细胞有毒^[17]。虽然最重要的 A β 降解酶是 NEP,但血管紧张素转换酶、胰岛素降解酶、

NEP2 和其他几种金属蛋白酶也负责体内的 A β 破坏^[18]。A β 降解减少会增加 AD 和其他 A β 相关疾病的风险,例如老年性黄斑变性和脑淀粉样血管病^[3]。

缓激肽与记忆障碍也具有相关性。NEP 抑制剂可升高缓激肽水平,而多项研究^[19]表明缓激肽水平与 AD 发病有关。缓激肽不仅直接与 A β_{1-42} 聚集体相互作用以产生 A β 斑块,而且还通过激活其缓激肽 B1 受体来增加神经胶质细胞中炎症细胞因子的分泌来诱导神经炎症^[5]。最近在人类受试者中的研究^[19]表明,缓激肽对淀粉样蛋白斑块沉积和记忆障碍具有不利影响,主要是由于对血脑屏障损伤、炎症反应的激活以及其直接参与淀粉样蛋白斑块沉积的诱导。此外,A β_{1-42} 可以将高分子量激肽原切割成缓激肽,A β 本身作为酶增加缓激肽的产生,这种 A β -缓激肽环产生一个病理循环,加剧 AD^[9]。

3 沙库巴曲缬沙坦在大脑中的药代动力学

由于沙库巴曲作为 NEP 抑制剂可以通过血脑屏障直接干预中枢系统中 A β 的沉积,这引发了对沙库巴曲缬沙坦影响认知功能的担忧^[20]。决定药物进入血脑屏障的两个重要因素是其分子量和分子结构中的氢键数量^[21]。沙库巴曲及其活性形式沙库比妥类的相对分子质量 $<4 \times 10^5$,可以很容易地穿过血脑屏障。此外,沙库巴曲盐酸在其结构中具有少量的(<8 个)的氢键,这也有助于穿过血脑屏障^[20]。在 AD 患者中观察到的病理特征还包括血脑屏障完整性的缺陷,以及脑脊液-脑屏障在消除废物成分方面的不良表现,这二者都增加了药物进入率,同时减少了其从中枢神经系统的排除^[22-23]。

Langenickel 等^[24]和 Schoenfeld 等^[25]进行了两项研究,检测了沙库巴曲在猴子及人类对 A β 代谢的影响,包括药物通过血脑屏障的速率以及血浆和脑脊液中 A β 的浓度。研究发现沙库巴曲可有效抑制大脑中的 NEP,能够抑制 NEP 的沙库巴曲的半抑制浓度为 0.94 ng/mL。分析研究结果,在人类中,沙库巴曲口服摄入后在血浆中达到其最高浓度所需的时间为 2 h,在脑脊液中为 8 h。在猴子中,药物在血浆和脑脊液中的浓度在服用 2 h 内达到最大水平。此外,还发现人类和猴子脑脊液中沙库巴曲药物浓度存在巨大差异,人类大约比猴子高 2.4 倍。另一个值得注意的是,猴子脑脊液中沙库巴曲的浓度急剧上升和下降,而在人类中波动较小。服用沙库巴曲缬沙坦 4 h 后,猴子脑脊液中沙库巴曲的浓度接近于零,而在人类中,则接近 12 ng/mL,表明沙库巴曲的清除率在人类中要低得多。这种现象反映了药物在人类脑脊液中的保留率较高,因此,其毒性作用的暴露程度可能更高。

4 沙库巴曲类药物干预脑组织 A β 积累的不确定性

组织病理学检查可以证明沙库巴曲对大脑不同区域淀粉样斑块产生的影响。Schoenfeld 等^[25]进行的研究评估了沙库巴曲缬沙坦在短期(14 d)和中期(39 周)用药对猴子大脑中淀粉样斑块存在的影响,结果尽管证明了沙库巴曲缬沙坦可抑制 A β 的降解且增强新 A β 形成,但在脑组织中没有发现明显的病理改变。同样发现皮层中 A β 的水平较前增加,但无统计学意义。因为皮层是 AD 患者大脑中最脆弱的区域之一,两周内即使是略有增加也可能是重要的。他们还评估了从持续 39 周沙库巴曲缬沙坦以 300 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 剂量给药的猴子大脑中获得的组织样本,结果与对照组相比,沙库巴曲缬沙坦给药后海马和皮层中 A β 降解浓度没有显著差异。此外,他们检测了 4~23 岁健康猴子大脑不同区域的 NEP 表达,发现壳核、尾状核、丘脑、苍白球和脑桥等部位 NEP 表达增强。值得注意的是,与大脑的其他区域相比,NEP 在海马和皮层中的表达较低。因此,应跟踪 NEP 表达较高的区域是否存在 A β 斑块。de Jong 等^[26]的研究也报告了在 AD 发病的早期阶段,淀粉样斑块的积累在壳核和丘脑。因此,组织学评估不应局限于海马和皮层。目前缺乏前面提到的大脑区域的组织学相关研究,因为重要部分研究仍然不完整,很难确定已有研究是否可以证实沙库巴曲对认知功能的安全性。

不同的研究有一定的差异甚至矛盾,人与动物之间的差异也导致基础研究结果存在不确定性。对比人类与猴子之间的数据,安慰剂组与接受沙库巴曲缬沙坦的猴子脑脊液 A β_{1-42} 浓度差异比人类中观察到的差异更大。这种差异可能是人类和猴子大脑结构不同引起的,脉络丛也是分泌脑脊液的大脑区域,NEP 在这个区域高度表达^[27]。由于该区域存在上皮细胞(脉络膜细胞),脉络丛可以形成血-脑脊液屏障^[28]。脑实质侧的另一个屏障是室管膜细胞层,负责建立脑-脑脊液屏障。这两个屏障的协作使 A β 从大脑到脑脊液,以及最终排泄到血液循环中^[29]。然而,一些研究显示猴子的脉络丛不表达 NEP^[27],所以 A β 不能被降解而引起猴子脑脊液中 A β 水平的增加。虽然这种差异可能表明该药物对人类的毒性较小,但由于没有评估 A β 在人类脑组织中的沉积,这一说法仍不能得到验证。目前仍需要临床前研究以明确沙库巴曲缬沙坦长期治疗对大脑影响的可能作用机制。

5 沙库巴曲缬沙坦是否影响认知功能

根据早期 PARADIGM-HF 试验结果,沙库巴曲缬沙坦被批准用于射血分数降低的心力衰竭时,曾提出理论上可能会导致淀粉样蛋白在脑内的沉积增多,从

而增加心力衰竭患者罹患 AD 的风险。但至今,沙库巴曲缬沙坦所致精神症状和神经认知缺陷发展相关的病例报告有限。de Vecchis 等^[30]在对 102 例患者进行 3 个月随访的一项小型回顾性队列研究中发现,接受沙库巴曲缬沙坦治疗和既往常规治疗的心力衰竭患者之间精神状态检查和认知表现并没有差异。而 PARADIGM-HF 研究^[31]的神经认知亚组分析,亦在 27 个月内未发现沙库巴曲缬沙坦有任何 AD 相关的不良反应。此外,PARADIGM-HF 研究^[32]随访中发现,在研究参与者中,4.25 年后继发 AD 的不良事件没有增加。Langenickel 等^[24]的一项关于沙库巴曲缬沙坦在年轻健康志愿者中枢神经系统中的研究发现,沙库巴曲缬沙坦的给药与受试者脑脊液中不可聚集的 β -淀粉样体亚型水平的增加呈静态相关,但可形成斑块聚集的 β -淀粉样体亚型增加没有统计学意义。此外,这项研究的结果可能不适用于通常接受沙库巴曲缬沙坦的人群,因为他们大多是健康的年轻志愿者。此外,来自 2015—2017 年 FDA 不良事件报告系统的数据分析^[33]表明,沙库巴曲缬沙坦与报告的认知和 AD 相关不良反应的概率增加无关,并且与其他药物相比,这些事件的发生率不成比例。然而,最近的一项动物实验^[34]中,沙库巴曲缬沙坦加剧了可乐定诱导的 AD 大鼠模型的认知障碍,并且与缬沙坦组相比,A β 的沉积、氧化应激和炎症都有明显增加。

PERSPECTIVE 研究^[35]使用一系列全面的测试,评估认知变化,包括记忆力、执行功能和注意力。592 例慢性心力衰竭患者被纳入本研究,排除已有 AD 的患者。患者被随机分配至接受沙库巴曲缬沙坦组或缬沙坦组,持续 3 年。主要终点为认知功能评分,次要终点事件是使用正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)测量脑内 A β 沉积。此研究结果于 2022 年 8 月公布,最终结果表明,两组认知功能综合评分变化差异无统计学意义,且在沙库巴曲缬沙坦治疗组中并没有发现大脑中 A β 过度沉积的证据,由此认为不会增加认知障碍的风险^[36]。因此,沙库巴曲缬沙坦增加心力衰竭患者认知功能障碍的假设目前被认为是不成立的。究其原因,研究也指出,这可能与多种酶参与 A β 清除相关,从而中和了 NEP 抑制剂积累的 A β 量。但在对心力衰竭患者脑 PET 扫描中发现淀粉样蛋白沉积减少,这一结果是意料之外的,故对于原本已合并有认知功能障碍的心力衰竭患者,沙库巴曲缬沙坦反而被认为或许是一个更佳的治疗选择。但研究者亦提出,此部分研究样本量尚小,不排除是一种偶然事件。总之,对认知功能没有负面影响的这一临床主要结局,可以消除临床医生对长期使用沙库

巴曲缬沙坦治疗心力衰竭患者的担忧。

6 小结

沙库巴曲是一种 NEP 抑制剂,其作用机制可能导致大脑中 A β 水平的增加。因此,长期以来总有学者质疑使用沙库巴曲缬沙坦的心力衰竭患者可能有认知功能障碍的风险,但目前针对神经认知的亚组研究以及一些小样本量回顾性研究,均没有得出存在不良事件的证据。尤其是 PERSPECTIVE 研究^[35]为合并认知功能障碍的心力衰竭患者应用沙库巴曲缬沙坦的安全性提供了更充实的临床研究证据。以上这些都进一步奠定了沙库巴曲缬沙坦在心力衰竭治疗中的关键地位。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 葛均波, 霍勇, 杨杰孚, 等. 慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(8):769-781.
- [3] Campbell DJ. Long-term neprilysin inhibition-implications for ARNIs[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(3):171-186.
- [4] Krittanawong C, Kitai T. Pharmacogenomics of angiotensin receptor/neprilysin inhibitor and its long-term side effects [J]. *Cardiovasc Ther*, 2017, 35(4):e12272.
- [5] Singh PK, Chen ZL, Ghosh D, et al. Increased plasma bradykinin level is associated with cognitive impairment in Alzheimer's patients [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 139:104833.
- [6] Mizerska-Kowalska M, Bojarska-Junak A, Jakubowicz-Gil J, et al. Neutral endopeptidase (NEP) is differentially involved in biological activities and cell signaling of colon cancer cell lines derived from various stages of tumor development[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(10):13355-13368.
- [7] Kaplinsky E. Sacubitril/valsartan in heart failure: latest evidence and place in therapy[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2016, 7(6):278-290.
- [8] Nalivaeva NN, Zhuravin IA, Turner AJ. Neprilysin expression and functions in development, ageing and disease[J]. *Mech Ageing Dev*, 2020, 192:111363.
- [9] Chen XY, Xue Y, Chen H, et al. The globus pallidus as a target for neuropeptides and endocannabinoids participating in central activities [J]. *Peptides*, 2020, 124:170210.
- [10] Fischer HS, Zernig G, Schuligoi R, et al. Alterations within the endogenous opioid system in mice with targeted deletion of the neutral endopeptidase ('enkephalinase') gene[J]. *Regul Pept*, 2000, 96(1-2):53-58.
- [11] Campbell DJ, Krum H, Esler MD. Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans[J]. *Circulation*, 2005, 111(3):315-320.
- [12] Zou LB, Mouri A, Iwata N, et al. Inhibition of neprilysin by infusion of thiorphan into the hippocampus causes an accumulation of amyloid beta and impairment of learning and memory[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317(1):334-340.
- [13] Hanson LR, Hafez D, Svitak AL, et al. Intranasal phosphoramidon increases beta-amyloid levels in wild-type and NEP/NEP2-deficient mice[J]. *J Mol Neurosci*, 2011, 43(3):424-427.
- [14] Yasojima K, Akiyama H, McGeer EG, et al. Reduced neprilysin in high plaque areas of Alzheimer brain: a possible relationship to deficient degradation of β -amyloid peptide[J]. *Neurosci Lett*, 2001, 297(2):97-100.
- [15] Zhang H, Liu D, Wang Y, et al. Meta-analysis of expression and function of neprilysin in Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 657:69-76.
- [16] Chen GF, Xu TH, Yan Y, et al. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(9):1205-1235.
- [17] Hafez D, Huang JY, Huynh AM, et al. Neprilysin-2 is an important β -amyloid degrading enzyme[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(1):306-312.
- [18] Iwata N, Higuchi M, Saido TC, et al. Metabolism of amyloid-beta peptide and Alzheimer's disease[J]. *Pharmacol Ther*, 2005, 108(2):129-148.
- [19] Ji B, Wang Q, Xue Q, et al. The dual role of kinin/kinin receptors system in Alzheimer's disease[J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12:234.
- [20] Vodovar N, Paquet C, Mebazaa A, et al. Neprilysin, cardiovascular, and Alzheimer's diseases: the therapeutic split? [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(15):902-905.
- [21] Pardridge WM. Drug transport across the blood-brain barrier [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(11):1959-1972.
- [22] Bell RD, Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118(1):103-113.
- [23] Clifford PM, Zarrabi S, Siu G, et al. Abeta peptides can enter the brain through a defective blood-brain barrier and bind selectively to neurons[J]. *Brain Res*, 2007, 1142:223-236.
- [24] Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalaamayajula S, et al. The effect of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on amyloid- β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(5):878-890.
- [25] Schoenfeld HA, West T, Vergheze PB, et al. The effect of angiotensin receptor neprilysin inhibitor, sacubitril/valsartan, on central nervous system amyloid- β concentrations and clearance in the cynomolgus monkey [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 323:53-65.
- [26] de Jong LW, van der Hiele K, Veer IM, et al. Strongly reduced volumes of putamen and thalamus in Alzheimer's disease: an MRI study[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 12):3277-3285.
- [27] González-Marrero I, Giménez-Llort L, Johanson CE, et al. Choroid plexus dysfunction impairs beta-amyloid clearance in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9:17.
- [28] Balusu S, Brkic M, Libert C, et al. The choroid plexus-cerebrospinal fluid interface in Alzheimer's disease: more than just a barrier [J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(4):534-537.
- [29] Hladky SB, Barrand MA. Elimination of substances from the brain parenchyma: efflux via perivascular pathways and via the blood-brain barrier [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2018, 15(1):30.
- [30] de Vecchis R, Ariano C, di Biase G, et al. Cognitive performance of patients with chronic heart failure on sacubitril/valsartan: a retrospective cohort study [J]. *Herz*, 2019, 44(6):534-540.
- [31] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the 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*, 2013, 15(9):1062-1073.
- [32] Krittanawong C, Kitai T. The head and the heart: potential long-term side effect of ARNI[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(14):1879-1880.
- [33] Perlman A, Hirsh Raccach B, Matok I, et al. Cognition- and dementia-related adverse effects with sacubitril-valsartan: analysis of the FDA adverse event report system database[J]. *J Card Fail*, 2018, 24(8):533-536.
- [34] Hammadi SH, Hassan MA, Allam EA, et al. Effect of sacubitril/valsartan on cognitive impairment in colchicine-induced Alzheimer's model in rats [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2023, 37(2):275-286.
- [35] McMurray JJV, Cannon JA, Quinn TJ, et al. Neprilysin inhibition does not affect cognitive function in patients with heart failure—PERSPECTIVE trial presented in a Hot Line Session at ESC Congress 2022 [R]. Barcelona: ESC Congress (Hot Line Session 1), 2022.
- [36] Galo J, Celli D, Colombo R. Effect of sacubitril/valsartan on neurocognitive function: current status and future directions[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2021, 21(3):267-270.

收稿日期:2022-11-24