

本文引用: 张 玥, 边云飞, 郭旭男, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗心血管疾病的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30 (12): 1071-1076. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.12.010.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-12-1071-06

· 文献综述 ·

沙库巴曲缬沙坦治疗心血管疾病的研究进展

张 玥¹, 边云飞², 郭旭男¹, 杨志美³

(1. 山西医科大学第二临床医学院心血管内科, 2. 山西医科大学第二医院心血管内科, 3. 太原市杏花岭区中心医院内科, 山西省太原市 030000)

[摘 要] 沙库巴曲缬沙坦是首个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, 可同时抑制脑啡肽酶和阻断血管紧张素受体。《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》对沙库巴曲缬沙坦作了超越欧洲和美国指南的 I 类推荐。2021 年美国食品和药品管理局将沙库巴曲缬沙坦批准用于治疗射血分数正常的心力衰竭患者。大量研究显示沙库巴曲缬沙坦在心力衰竭、心肌梗死、心律失常、高血压、慢性肾脏病和糖尿病患者中均发挥有益作用。本文综述了沙库巴曲缬沙坦治疗心血管疾病及其相关疾病的应用进展。

[关键词] 沙库巴曲缬沙坦; 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂; 心力衰竭; 心肌梗死; 心律失常; 高血压
[中图分类号] R54 **[文献标识码]** A

Research progress of sacubitril/valsartan in the treatment of cardiovascular diseases

ZHANG Yue¹, BIAN Yunfei², GUO Xunan¹, YANG Zhimei³

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Second Clinical School of Medicine, Shanxi Medical University, 2. Department of Cardiovascular Medicine, Second Hospital of Shanxi Medical University, 3. Department of Internal Medicine, Central Hospital of Xinghualing District of Taiyuan City, Taiyuan, Shanxi 030000, China)

[ABSTRACT] Sacubitril/valsartan is the first angiotensin receptor neprilysin inhibitor that simultaneously inhibits neprilysin and blocks angiotensin receptor. “Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Heart Failure in China 2018” made a class I recommendation for sacubitril/valsartan that surpassed European and American guidelines. 2021 US Food And Drug Administration approves sacubitril/valsartan for the treatment of heart failure patients with normal ejection fraction. Numerous studies have shown beneficial effects of sacubitril/valsartan in patients with heart failure, myocardial infarction, arrhythmia, hypertension, chronic kidney disease and diabetes. This article reviews the application progress of sacubitril/valsartan in the treatment of cardiovascular disease and related diseases.

[KEY WORDS] sacubitril/valsartan; angiotensin receptor neprilysin inhibitor; heart failure; myocardial infarction; arrhythmia; hypertension

心血管疾病是威胁人类健康并引起死亡的主要疾病。目前心血管疾病的诊疗已经有了很大的发展,但仍面临发病率和死亡率较高的严峻局面^[1]。交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)、精氨酸加压素系统(arginine vasopressin system, AVS)和内皮素系统是涉及心血管疾病发生发展的主要神经激素应激系统^[2]。因此,针对上述系统的干预成为药物治疗

发展的重要方向,包括 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)和盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)等^[3]。沙库巴曲缬沙坦是首个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)药物,具有抑制血管紧张素受体和脑啡肽酶(neprilysin, NEP)的双重作用^[4]。《中国心力衰竭

[收稿日期] 2021-03-19

[修回日期] 2021-10-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目(820722039)

[作者简介] 张玥,硕士研究生,研究方向为冠心病的基础与临床,E-mail:m13935182638@163.com。通信作者边云飞,博士,教授,研究方向为冠心病的基础与临床,E-mail:410402390@qq.com。

诊断和治疗指南 2018》对 ARNI 作了超越欧洲和美国指南的 I 类推荐^[5]。本文综述了沙库巴曲缬沙坦治疗心血管疾病及相关并发症的研究进展。

1 沙库巴曲缬沙坦的作用机制

ARNI 具有复杂的分子作用机制,涉及多种生物学途径,这些途径将脑啡肽酶抑制作用与血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 受体阻滞作用相结合。沙库巴曲是一种药物前体,进入体内后经过酶切转化为其活性形式 LBQ657,可以抑制 NEP 活性,减少 NEP 对利钠肽以及其他血管活性肽的降解,导致心钠素、Ang II、缓激肽、肾上腺髓质素、内皮素、B 型利钠肽和 C 型利钠肽等水平增加。利钠肽系统主要通过环磷酸鸟苷介导的途径发挥舒张血管、排钠、利尿、减少心肌纤维化和肥大、减缓或逆转心室重塑等作用^[6]。而缬沙坦可阻断血管紧张素 II 受体 1 以减低 Ang II 介导的反应,抑制 RAAS,同时还能拮抗 Ang I 诱导的血管收缩以及醛固酮、儿茶酚胺和精氨酸加压素的释放,预防纤维化,减轻机体炎性反应与氧化应激,抑制心肌细胞凋亡^[7]。

2 沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭

2.1 射血分数降低的心力衰竭

大规模临床试验研究证实,沙库巴曲缬沙坦相较于依那普利能降低 20% 心力衰竭 (heart failure, HF) 患者再住院率及心血管死亡率^[8]。Velazquez 等^[9]、Wachter 等^[10]的研究进一步表明,在因急性失代偿 HF 入院的高危患者中,及早启动沙库巴曲缬沙坦治疗可持续降低 HF 再住院率和心血管死亡率。此外,在最近的一项荟萃分析中,ARNI 治疗与 NYHA 功能分级、6 min 步行试验 (6-minute walking test, 6MWT) 和左心室容量的显著改善相关,在 12 个月的随访后获益变得更加明显^[11]。与 RAAS 抑制剂相比,ARNI 的双重抑制机制能逆转心脏重构过程,减缓 HF 进展,提高患者生活质量。2021 年初,美国心脏病学会更新了《HF 治疗决策路径优化专家共识》,提出对于射血分数降低的 HF (HF with reduced ejection fraction, HFrEF) 患者应优先选择 ARNI 类药物,建议使用至最大耐受剂量或目标剂量^[12]。Januzzi 等^[13]报道只有 0.7% 的患者为 NYHA IV 级。晚期 HF 患者中使用 ARNI 的证据有限,Mann 等^[14]的研究中纳入了具有晚期 HFrEF、NYHA IV 级症状和高 N 端 B 型利尿钠肽前体 (N-

terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) 水平的患者,为 ARNI 治疗晚期 HF 的疗效和安全性提供了证据。

2.2 射血分数保留的心力衰竭和射血分数中间值的心力衰竭

射血分数保留的 HF (HF with preserved ejection fraction, HFpEF) 和射血分数中间值的 HF (HF with mid-range ejection fraction, HFmrEF) 约占有症状 HF 患者的一半以上,其再住院和死亡的风险较高^[15]。Solomon 等^[16]研究发现,HFpEF 的患者中,沙库巴曲缬沙坦比缬沙坦更显著降低 NT-proBNP 水平以及减少左心房容积,并在第 36 周时改善了 NYHA 分级;该研究记录了 NT-proBNP 变化的全过程,发现与缬沙坦相比,接受沙库巴曲缬沙坦治疗的 HFpEF 患者在最初 4 周内 NT-proBNP 下降相对较快,NT-proBNP 的这种早期减少可能间接反映了沙库巴曲缬沙坦能够快速降低 HFpEF 患者的左心室压力和容量超负荷,并改善 HF 症状。Solomon 等^[17]研究证实了 ARNI 可使 HFpEF 患者 HF 住院和心血管死亡复合终点降低 13%,其亚组分析表明,女性和左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 低于中位值 (57%) 的患者可以从沙库巴曲缬沙坦治疗中显著获益。Wachter 等^[18]证实了在 HFpEF 和 HFmrEF 的患者中,与个体化药物治疗相比,沙库巴曲缬沙坦可以显著降低 NT-proBNP 水平,分析显示沙库巴曲缬沙坦较对照组降低首次 HF 住院风险 51%,降低 HF 住院或死亡复合事件风险 36%。ARNI 成为首个且目前唯一涵盖慢性 HF 整个射血分数谱的药物。

3 沙库巴曲缬沙坦治疗心肌梗死

心脏重构是心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 发展到 HF 的基本病理过程,因此阻断或延缓心脏重构是延缓疾病进展、预防 HF 的重要环节。相较于传统的 RAAS 抑制剂,沙库巴曲缬沙坦具有改善利钠肽系统的作用。对于 MI 患者,ARNI 替代 ACEI/ARB 对心室重构和心功能的改善可能带来进一步获益。Ishii 等^[19]发现,沙库巴曲缬沙坦能预防 MI 后心脏破裂,可能与抑制基质金属蛋白酶 9 等促炎细胞因子及增强利钠肽作用有关。Zhang 等^[20]研究表明沙库巴曲缬沙坦在减少炎性细胞、改善炎症反应方面比 ACEI/ARB 类药物更有效。此外,Torrado 等^[21]在 MI 动物模型中发现,与单独使用缬沙坦相比,使用沙库巴曲缬沙坦能在 MI 后 72 h 保

护 LVEF,在整个研究期间沙库巴曲缬沙坦治疗可改善 LVEF。Rezq 等^[22]纳入了 200 名经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)后的 ST 段抬高型心肌梗死患者,应用沙库巴曲缬沙坦治疗 6 个月后,较雷米普利组不良心脏事件减少更显著,左心室舒张末期内径和左心室收缩末期内径也有较大改善。在 Pfeffer 等^[23]的研究中,88.3% 的急性心肌梗死患者行 PCI 治疗,证实 PCI 术后的急性心肌梗死患者更适宜 ARNI 治疗,且合并左心室功能不全患者应用 ARNI 也具有较好的安全性。总之,沙库巴曲缬沙坦具有抑制 MI 后心肌不良重塑等心脏保护作用。

4 沙库巴曲缬沙坦治疗心律失常

处于心脏病早期的缺血性和非缺血性 HFrEF 患者出现室性心律失常的风险高,包括室性心动过速、心室颤动以及心脏性猝死(sudden cardiac death, SCD)^[24]。HF 中心律失常发生的病理生理学机制复杂,包括改变的神经激素信号、结构重塑和电生理变化等^[25]。HF 患者的回顾性研究表明,ARNI 可减少植入型心律转复除颤器或心脏再同步化治疗除颤器患者室性心动过速和心室颤动的发生率,提示沙库巴曲缬沙坦有抑制室性心律失常的作用,但需要前瞻性临床研究证据^[26]。

在动物模型电生理学研究中,与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦可降低心肌梗死 HF 大鼠模型室性心律失常的发生率^[27]。PARADIGM-HF 试验显示接受 ARNI 治疗的 HFrEF 患者的 SCD 风险降低了 20%^[28]。De Diego 等^[29]对接受 ICD/CRT-D 的 HFrEF 患者进行远程心电监测发现,ARNI 治疗使得 NYHA 心功能分级改善,NT-proBNP 降低,以及发生室性心律失常的风险明显降低。然而也有报道指出,沙库巴曲缬沙坦治疗的开始阶段可出现室性心动过速,推测沙库巴曲缬沙坦使用早期可能存在致心律失常作用,停药可能是更好地控制某些患者室性心律失常的方法^[30],需要有更多的临床研究以更好地指导实践应用。

5 沙库巴曲缬沙坦治疗高血压

Ruilope 等^[31]首次证明了沙库巴曲缬沙坦的抗高血压功效。一项有 6 064 名参与者的荟萃分析表明,沙库巴曲缬沙坦降低收缩压、舒张压、24 h 平均

收缩压和 24 h 平均舒张压的作用显著大于单独使用 ARB,且降压作用与剂量有关^[32]。Huo 等^[33]为期 8 周的试验证实,沙库巴曲缬沙坦比奥美沙坦能更有效地降低轻中度高血压患者的血压。Kario 等^[34]证明了沙库巴曲缬沙坦在亚洲高血压患者中的疗效,作者之后对同一组患者进行了 52 周的随访,其中 75.3% 的患者实现了有效的血压控制,大多数患者不需要添加氨氯地平或氢氯噻嗪。总之,与 ARB 相比,沙库巴曲缬沙坦在血压控制方面更具优势。

6 沙库巴曲缬沙坦治疗伴有 HF 的慢性肾脏病和糖尿病

6.1 慢性肾脏病

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是心血管疾病的一个常见并发症,在大约 30% 的 HF 患者中观察到肾功能恶化^[35]。在 CKD 和糖尿病肾病的大鼠模型中,沙库巴曲缬沙坦可通过其抗氧化、抗炎、抗纤维化和抗肾小球硬化作用抑制肾功能恶化^[36]。Sabbah 等^[37]的研究表明,尽管治疗前后血清肌酐水平相当,但沙库巴曲缬沙坦可减少心肾损害的生物标志物的水平。Haynes 等^[38]的研究显示,沙库巴曲缬沙坦与厄贝沙坦有类似的抗蛋白尿和肾脏保护的作用。PARADIGM-HF 试验中估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $\geq 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的 HFrEF 患者,沙库巴曲缬沙坦组和依那普利组急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)和终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的发生率无显著差异^[28]。在因使用药物发生肾脏事件后停药率方面,沙库巴曲缬沙坦组更低,且 eGFR 下降速率更慢^[39]。Mc Causland 等^[40]报道,与对照组患者相比,接受沙库巴曲缬沙坦治疗的患者在 35 个月后 AKI 和 ESRD 发生率相当,但沙库巴曲缬沙坦组的肾脏复合结局(eGFR 降低 $\geq 50\%$, ESRD 或肾脏原因导致的死亡)发生风险下降了 50%, eGFR 下降幅度更小。以上证据均表明,沙库巴曲缬沙坦在 $\text{eGFR} > 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的 HFrEF 患者中可替代有肾脏风险的 ACEI 和 ARB,但其对 HFrEF 肾脏的长期影响仍有待充分阐明。

6.2 糖尿病

糖尿病被认为是 HF 进展的独立危险因素和主要合并症^[41]。HF 患者中 2 型糖尿病的患病率在 30% ~ 50% 之间。与没有糖尿病的患者相比,伴有

糖尿病的 HF 患者住院和死亡的风险较高,且风险程度与血糖控制水平相关^[42]。Khan 等^[43]研究显示,在开始使用沙库巴曲缬沙坦后,伴或不伴 2 型糖尿病的 HFrEF 患者其不良的心脏重塑相似。在 PARADIGM-HF 试验中,ARNI 治疗改善了伴有糖尿病或糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, GHb)水平 $\geq 6.5\%$ 的 HFrEF 患者的血糖控制, GHb 降幅大于依那普利组^[28]。这些数据表明沙库巴曲缬沙坦治疗可有效控制血糖水平,未来需要进行详细的机制研究以及临床试验进一步阐明沙库巴曲缬沙坦的控制血糖效果。

7 临床应用沙库巴曲缬沙坦面临的挑战

在 PARADIGM-HF 试验中,与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦受试者发生低血压和非严重血管性水肿的比例较高,使用沙库巴曲缬沙坦的其他不良反应包括高钾血症、咳嗽和肾功能恶化,但风险低于单独使用 ACEI^[28]。Mouls 等^[44]统计,使用沙库巴曲缬沙坦常见的不良反应是急性肾衰竭(39.6%)、症状性低血压(39.6%)、血管性水肿(13.2%)和高钾血症(6.6%)。针对发生低血压,采取调整利尿剂及降压药剂量等措施后低血压仍存在,则降低 ARNI 给药剂量或暂时停用;针对肾衰竭及高钾血症,应积极监测血清肌酐及血钾水平,必要时调整药物剂量或停药;为降低血管性水肿发生的风险,ARNI 不与 ACEI/ARB 合用。由于脑啡肽酶参与淀粉样蛋白 β 的降解,长期服用沙库巴曲缬沙坦可能有导致认知功能障碍或增加痴呆的风险^[45],需要更多更长随访时间的研究来进一步观察评估。

8 小结与展望

沙库巴曲缬沙坦显著降低 HFrEF 患者的住院率及病死率,已经被国内外相关指南广泛推荐。基于在 HFpEF 患者中的研究结果,2021 年美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)将其适应证扩展至射血分数正常的 HF 患者。现有证据已显示出沙库巴曲缬沙坦在 MI 后 HF、心律失常、糖尿病及 CKD 中的有益作用。未来应进行更多的临床试验,以进一步探索其临床应用和不良反应。

[参考文献]

[1] ROTH G A, JOHNSON C, ABAJOBIR A, et al. Global,

regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(1): 1-25.

[2] POLONIA J, GONCALVES F R. The historical evolution of knowledge of the involvement of neurohormonal systems in the pathophysiology and treatment of heart failure[J]. Rev Port Cardiol, 2019, 38(12): 883-895.

[3] REED B N, STREET S E, JENSEN B C. Time and technology will tell: the pathophysiologic basis of neurohormonal modulation in heart failure[J]. Heart Fail Clin, 2014, 10(4): 543-557.

[4] 刘岳,汪芳. 沙库巴曲缬沙坦的药代动力学和药效学特点[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(2): 198-200.

LIU Y, WANG F. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of sacubitril valsartan[J]. Chin Circ J, 2018, 33(2): 198-200.

[5] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.

HEART FAILURE GROUP OF CHINESE SOCIETY OF CARDIOLOGY OF CHINESE MEDICAL ASSOCIATION, CHINESE HEART FAILURE ASSOCIATION OF CHINESE MEDICAL DOCTOR ASSOCIATION, EDITORIAL BOARD OF CHINESE JOURNAL OF CARDIOLOGY. Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure in China 2018[J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(10): 760-789.

[6] VON LUEDER T G, WANG B H, KOMPA A R, et al. 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.

[7] SEKI T, GOTO K, KANSUI Y, et al. Angiotensin II receptor-neprilysin inhibitor sacubitril/valsartan improves endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(10): e006617.

[8] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. N Engl J Med, 2014, 371(11): 993-1004.

[9] VELAZQUEZ E J, MORROW D A, DEVORE A D, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure[J]. N Engl J Med, 2019, 380(6): 539-548.

[10] WACHTER R, SENNI M, BELOHLAVEK J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised transition study[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(8): 998-1007.

[11] WANG Y, ZHOU R, LU C, et al. Effects of the angio-

- tensin-receptor neprilysin inhibitor on cardiac reverse remodeling: Meta-analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(13): e012272.
- [12] MADDOX T M, JANUZZI J L J R, ALLEN L A, et al. 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(6): 772-810.
- [13] JANUZZI J L J R, PRESCOTT M F, 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): 1085-1095.
- [14] MANN D L, GREENE S J, GIVERTZ M M, et al. Sacubitril/valsartan in advanced heart failure with reduced ejection fraction: rationale and design of the life trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(10): 789-799.
- [15] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891-975.
- [16] SOLOMON S D, 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(9851): 1387-1395.
- [17] SOLOMON S D, MCMURRAY J J V, ANAND I S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17): 1609-1620.
- [18] WACHTER R, SHAH S J, COWIE M R, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition versus individualized raas blockade: design and rationale of the parallax trial [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(3): 856-864.
- [19] ISHII M, KAIKITA K, SATO K, et al. Cardioprotective effects of LCZ696 (sacubitril/valsartan) after experimental acute myocardial infarction[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2017, 2(6): 655-668.
- [20] ZHANG H, LIU G Q, ZHOU W P, et al. Neprilysin inhibitor-angiotensin II receptor blocker combination therapy (sacubitril/valsartan) suppresses atherosclerotic plaque formation and inhibits inflammation in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6509.
- [21] TORRADO J, CAIN C, MAURO A G, et al. Sacubitril/valsartan averts adverse post-infarction ventricular remodeling and preserves systolic function in rabbits[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(19): 2342-2356.
- [22] REZQ A, SAAD M, EL NOZAH M. Comparison of the efficacy and safety of sacubitril/valsartan versus ramipril in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2021, 143: 7-13.
- [23] PFEFFER M A, CLAGGETT B, LEWIS E F, et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition in acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(20): 1845-1855.
- [24] ALVAREZ C K, CRONIN E, BAKER W L, et al. Heart failure as a substrate and trigger for ventricular tachycardia [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2019, 56(3): 229-247.
- [25] DESAI A S, MCMURRAY J J, 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.
- [26] MARTENS P, NUYENS D, RIVERO-AYERZA M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108(10): 1074-1082.
- [27] CHANG P C, LIN S F, CHU Y, et al. LCZ696 therapy reduces ventricular tachyarrhythmia inducibility in a myocardial infarction-induced heart failure rat model [J]. *Cardiovasc Ther*, 2019, 2019: 6032631.
- [28] SEFEROVIC J P, CLAGGETT B, SEIDELMANN S B, 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.
- [29] DE DIEGO C, GONZALEZ-TORRES L, NUNEZ J M, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices [J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(3): 395-402.
- [30] VICENT L, MENDEZ-ZURITA F, VINOLAS X, et al. Clinical characteristics of patients with sustained ventricular arrhythmias after sacubitril/valsartan initiation [J]. *Heart Vessels*, 2020, 35(1): 136-142.
- [31] RUILOPE L M, DUKAT A, BOHM 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(9722): 1255-1266.

- [32] NIE D, XIONG B, QIAN J, et al. The effect of sacubitril-valsartan in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction: a Meta-analysis[J]. *Heart Lung Circ*, 2021, 30(5): 683-691.
- [33] HUO Y, LI W, WEBB R, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared with olmesartan in asian patients with essential hypertension: a randomized, double-blind, 8-week study[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 21(1): 67-76.
- [34] KARIO K, SUN N, CHIANG F T, et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Hypertension*, 2014, 63(4): 698-705.
- [35] DAMMAN K, VALENTE M A, VOORS A A, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated Meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(7): 455-469.
- [36] MOHANY M, ALANAZI A Z, ALQAHTANI F, et al. LCZ696 mitigates diabetic-induced nephropathy through inhibiting oxidative stress, NF- κ B mediated inflammation and glomerulosclerosis in rats[J]. *PeerJ*, 2020, 8: e9196.
- [37] SABBAH H N, ZHANG K, GUPTA R C, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition in canines with experimentally induced cardiorenal syndrome[J]. *J Card Fail*, 2020, 26(11): 987-997.
- [38] HAYNES R, JUDGE P K, STAPLIN N, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease[J]. *Circulation*, 2018, 138(15): 1505-1514.
- [39] 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.
- [40] MC CAUSLAND F R, LEFKOWITZ M P, CLAGGETT B, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition and renal outcomes in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circulation*, 2020, 142(13): 1236-1245.
- [41] 孙学娇, 刘乃丰. 关注糖尿病与血管钙化的共同发病机制和临床意义[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(2): 169-174.
- SUN X J, LIU N F. Focus on the common pathogenesis and clinical significance of diabetes mellitus and vascular calcification[J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(2): 169-174.
- [42] KRISTENSEN S L, PREISS D, JHUND P S, et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(1): e002560.
- [43] KHAN M S, FELKER G M, PINA I L, et al. Reverse cardiac remodeling following initiation of sacubitril/valsartan in patients with heart failure with and without diabetes[J]. *JACC Heart Fail*, 2021, 9(2): 137-145.
- [44] MOULIS F, ROUSSEAU V, CHEBANE L, et al. Serious adverse drug reactions with sacubitril/valsartan Entresto®: a French pharmacovigilance survey[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74(7): 983-984.
- [45] AYALASOMAYAJULA S, LANGENICKEL T, PAL P, et al. Clinical pharmacokinetics of sacubitril/valsartan (LCZ696): a novel angiotensin receptor-neprilysin inhibitor[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(12): 1461-1478.
- (此文编辑 曾学清)