



·综述·

沙库巴曲/缬沙坦治疗心血管疾病的研究进展

朱林 单其俊

210029 南京医科大学第一附属医院心脏科

通信作者:单其俊,电子邮箱:qjshan@njmu.edu.cn

DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2019.04.018

【摘要】 沙库巴曲/缬沙坦(LCZ696)是目前最新的血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARNI),由血管紧张素Ⅱ的1型受体拮抗剂(缬沙坦)和脑啡肽酶抑制剂AHU377(沙库巴曲)构成,通过抑制脑啡肽酶活性和拮抗血管紧张素受体发挥作用。2015年,美国食品和药物管理局批准LCZ696用于心力衰竭一线治疗。大量研究表明,LCZ696对心力衰竭、高血压和心肌梗死后状态等有治疗作用,本文就目前LCZ696在心血管疾病中的研究进展做一综述。

【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; 高血压

基金项目:国家自然科学基金项目(81770333)

Research progress in the treatment of cardiovascular diseases with Sacubitril/Valsartan Zhu Lin, Shan Qijun

Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Shan Qijun, Email: qjshan@njmu.edu.cn

【Abstract】 Sacubitril/Valsartan (LCZ696) is a first-in-class angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI), which is composed of angiotensin II type 1 receptor antagonist (Valsartan) and the neprilysin inhibitor AHU377 (Sacubitril). This drug has therapeutic effects by inhibiting neprilysin activity and antagonizing angiotensin receptors. In 2015, the US Food and Drug Administration approved LCZ696 for the first-line treatment of heart failure. Numerous studies have shown that LCZ696 has therapeutic effects on heart failure, hypertension and post-myocardial infarction status. This article reviews the current research progress of LCZ696 on cardiovascular disease.

【Key words】 Sacubitril/Valsartan; Angiotensin receptor-neprilysin inhibition; Heart failure; Hypertension

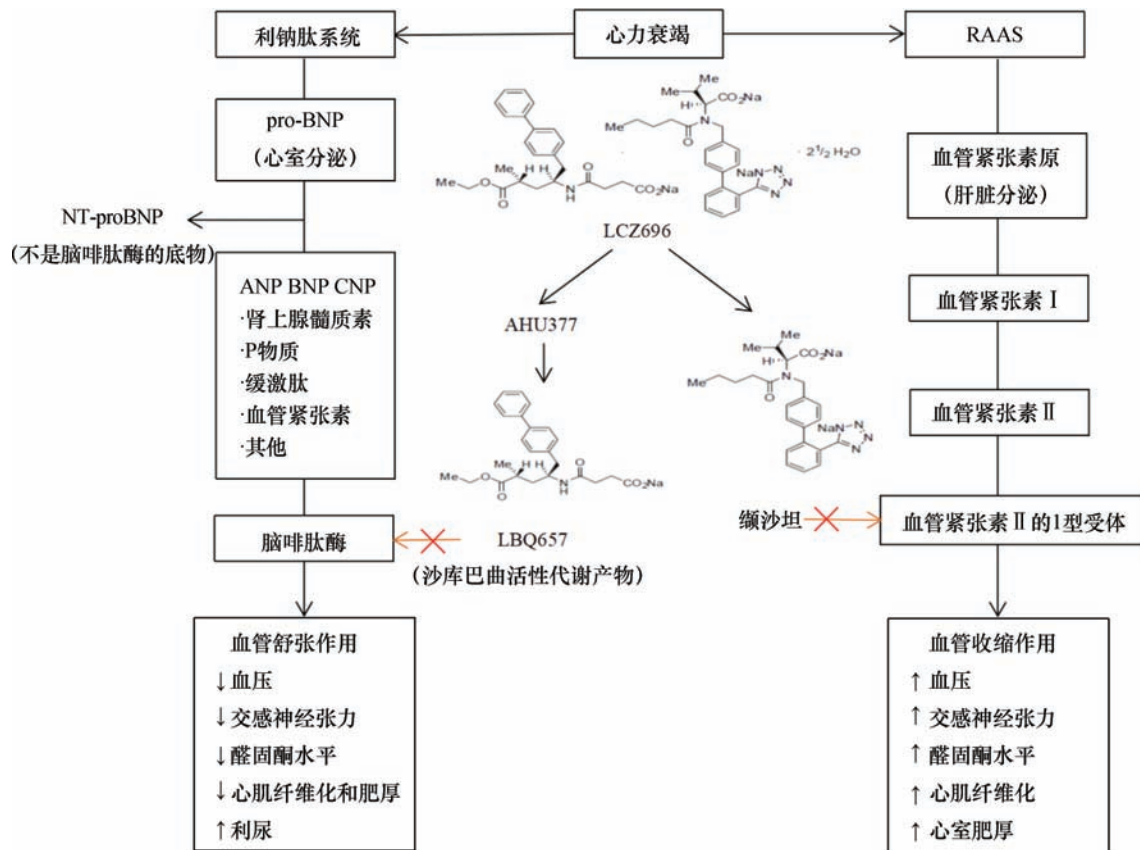
Fund program: National Natural Science Foundation of China (81770333)

近二十余年,血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)一直是治疗心力衰竭的基石^[1],在ACEI/ARB中加入 β 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂(mineralocorticoid-receptor antagonists, MRA)(心力衰竭治疗金三角)可使死亡风险减少30%^[2],但心力衰竭5年生生存率依然很低(约50%)^[3]。利钠肽作为治疗心力衰竭的另一种手段,引起了广泛关注,但重组B型利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)——奈西立肽,因半衰期短、需静脉给药和易致低血压而限制了使用。此外,奥马曲拉(ACEI-脑啡肽酶抑制剂)因可抑制血管紧张素转换酶引起缓激肽积聚,导致血管水肿风险增加,目前已弃用。而沙库巴曲/缬沙坦(LCZ696)联合拮抗血管紧张素受体和脑啡肽酶,其作用优于单用ARB或脑啡肽酶抑制剂。本文就目前LCZ696

在心血管疾病中的研究进展做一综述。

1 作用机制

人体内有3种利钠肽:心房利钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)、BNP和C型利钠肽,都具有心肾保护作用。前两者由刺激心腔的压力感受器产生,通过第二信使环磷酸鸟苷促进尿钠排泄,从而避免水钠潴留对心血管系统产生负面影响^[4];还可舒张血管,降低血管前负荷、血管阻力和动脉压^[5];并可增加肾血流量和估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)^[6],抑制近端和远端肾单位对钠重吸收,有利钠利尿作用;还可通过利钠肽受体A抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)和交感神经系统,可降低血压、改善心肌舒张,并具有抗炎、抗纤维化和抗肥厚作用^[7](图1)。



pro-BNP; B 型利钠肽原; NT-proBNP; N 末端 B 型利钠肽原; ANP; 心房利钠肽; BNP; B 型利钠肽; CNP; C 型利钠肽; LCZ696; 沙库巴曲/缬沙坦; AHU377; 沙库巴曲; RAAS; 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统

图 1 LCZ696 作用机制

利钠肽主要通过脑啡肽酶降解^[8]。脑啡肽酶是一种内切肽酶,可降解内源性血管活性肽,包括利钠肽、血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)、内皮素、肾上腺髓质素和缓激肽等^[7]。抑制脑啡肽酶可提高利钠肽浓度,促进利尿排泄和血管舒张,同时增加 Ang II 浓度,导致血管收缩、钠潴留和适应性重构^[9]。因此,需同时拮抗脑啡肽酶和 Ang II 才能有效抑制心室重构^[10]。

LCZ696 由脑啡肽酶抑制剂前体药物 AHU377 和 ARB 缬沙坦两种成分构成,摄入后分解为缬沙坦和活性成分 LBQ657。缬沙坦可通过阻断 AT1 受体来抑制 Ang II 介导的反应,抑制血管收缩、醛固酮分泌、心肌肥厚和纤维化^[11];而有活性的 LBQ657 可通过抑制内源性利钠肽降解,使循环中利钠肽增加^[12],起到保护靶器官、控制血压、维持水钠平衡和逆转心肌重构的作用。

2 心血管疾病方面应用

2.1 射血分数降低的心力衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)

PARADIGM-HF 是一项前瞻性随机双盲对照试验,比较 LCZ696 和依那普利治疗慢性症状性心力衰竭的疗效^[13]。纳入标准:纽约心脏病协会 (New York Heart Association,

NYHA) 心功能分级 II ~ IV 级、既往接受 ACEI/ARB 治疗,左室射血分数 (left ventricle ejection fraction, LVEF) $\leq 40\%$, BNP ≥ 150 pg/ml 或 N 末端 B 型利钠肽原 (N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide, NT-proBNP) ≥ 600 pg/ml。经两周预处理后,无药物不耐受的 8 442 例患者随机分组,4 187 例接受 LCZ696 (200 mg 每日 2 次) 和 4 212 例接受依那普利 (10 mg 每日 2 次) 治疗,主要结果是因心血管疾病死亡和因心力衰竭住院治疗。27 个月的随访发现,与依那普利比较,LCZ696 组心血管死亡率减少 20% ($P < 0.001$),心力衰竭住院率减少 21% ($P < 0.001$),总死亡率分别为 17.0% 和 19.8% ($P < 0.001$),缓解心力衰竭症状和体力受限 (KCCQ 评分: -2.99 比 -4.63, $P = 0.001$),表明 LCZ696 可降低 HFrEF 患者的心源性猝死和住院风险。但是,LCZ696 组发生低血压和非严重血管性水肿的患者多于依那普利组,而肾损害、高钾和咳嗽比例较低。

PARADIGM-HF 试验结果公布后,心力衰竭指南也进行了更新。2014 年,加拿大心血管病学会推荐,对于轻中度心力衰竭、LVEF $< 40\%$ 、过去 12 个月接受住院治疗的患者,LCZ696 可替代 ACEI/ARB^[14]。2016 年,欧洲心脏病学会指南推荐,对于经 ACEI、 β 受体阻滞剂和 MRA 充分治疗仍有症状的 HFrEF 非卧床患者,建议使用 LCZ696 替代 ACEI,以



进一步降低心力衰竭住院和死亡风险(I, B)^[15]。2017年,美国心脏病学会/美国心脏协会指南中推荐,ACEI/ARB/血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibition, ARNI)联合 β 受体阻滞剂(部分患者使用MRA),可降低慢性HFrEF患者发病率与死亡率,对于慢性有症状的HFrEF(NYHA II或III级)且对ACEI/ARB耐受的,使用ARNI代替ACEI/ARB,可进一步降低其发病率与死亡率(I, B-R)^[16]。2018年,中国心力衰竭诊断和治疗指南中提出,对于HFrEF患者,推荐使用ACEI(I, A)或ARB(I, A)或ARNI(I, B),可联合 β 受体阻滞剂(部分患者联合MRA),以降低心力衰竭的发病率和死亡率。对于NYHA II~III级、有症状的HFrEF患者,若能够耐受ACEI/ARB,推荐以ARNI替代ACEI/ARB,以进一步减少心力衰竭的发病率及死亡率(I, B)^[17]。

Vardeny等^[18]研究显示,LCZ696达不到目标剂量(200 mg 每日2次)可能疗效欠佳,但预后仍优于依那普利。然而在临床实践中,不能耐受目标剂量的高龄(≥ 85 岁)和有严重不良反应的患者(如收缩压 ≤ 95 mmHg,症状性低血压,高钾和肾功能不全等)只能使用低剂量LCZ696。De Vecchis等^[19]回顾性研究发现,这些患者使用低剂量(20 mg 每日2次)的LCZ696并不会增加全因死亡或心力衰竭住院风险,同时还可改善心功能。鉴于LCZ696可能会导致肾功能恶化^[20],还需大规模临床研究验证。

尽管LCZ696对成人HFrEF疗效显著,但对小儿心力衰竭益处尚不清楚。目前证据表明,系统性左室收缩功能障碍的小儿心力衰竭与涉及神经激素系统的成人HFrEF有相似的病理生理基础^[21],这为PANORAMA-HF试验提供了强有力的基础。该试验是目前最大的前瞻性小儿心力衰竭试验,根据死亡、启动机械生命支持、紧急心脏移植、心力衰竭恶化、功能能力测量(NYHA/Ross评分)和心力衰竭症状报告等临床事件,得到一种新的主要终点,旨在确定LCZ696能否改善小儿心力衰竭的临床症状,目前尚在进行中^[22]。

2.2 射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)

HFpEF处于心力衰竭早期代偿阶段,可因急性血容量扩张而出现ANP、肾环磷酸鸟苷和钠尿反应受损,占心力衰竭患者的50%,其患病率和病死率高,但缺少有效的治疗手段,常用的 β 受体阻滞剂、钙通道拮抗剂、ACEI/ARB均无明确获益^[23]。LCZ696可能通过升高血浆利钠肽水平,从而抗心肌纤维化来改善舒张性心力衰竭的结局^[24]。

PARAMOUNT试验纳入了266例HFpEF患者,纳入标准:LVEF $> 45\%$,有心力衰竭的症状和体征,同时伴有NT-proBNP升高^[25]。将患者随机分为LCZ696(200 mg 每日2次)和缬沙坦(160 mg 每日2次),主要终点是NT-proBNP的变化。因NT-proBNP不是脑啡肽酶作用底物,因此可用来评价心力衰竭的严重程度。经过12周治疗后,LCZ696组NT-proBNP显著降低($P=0.005$);36周治疗后,LCZ696组左

心房体积减小($P=0.003$),NYHA分级改善($P=0.05$),这显示了LCZ696可降低左心室压力,同时这些改善与收缩压下降无关^[26]。此外,LCZ696组高敏肌钙蛋白T、NT-proBNP、左室体积的降低,表明其可改善HFpEF的心肌损伤^[27]。但由于HFpEF的LVEF并不减少,因此有部分患者可能并无心力衰竭。为避免该问题,正在进行的PARAGON-HF试验入选时需有结构性心脏病,并采用循环事件分析方法,为HFpEF患者提供一种基于证据的治疗方案,主要终点是LCZ696对HFpEF发病率和死亡率的影响^[28]。然而,2016年欧洲心脏病学会指南提出射血分数中间值的心力衰竭(HFmrEF, LVEF 40%~49%),此研究包含部分该范围患者,对试验结果可能产生影响。

2.3 高血压

水钠潴留,特别是RAAS系统激活导致的水钠潴留被认为是高血压的主要原因。单用脑啡肽酶抑制剂即可中度降低血压,而联合缬沙坦可更大程度地降低血压,减少大动脉硬化、心肌肥厚和纤维化,因此LCZ696可作用于与年龄相关心血管疾病的各个阶段^[29]。

PARAMETER试验是一项多中心双盲随机对照试验,比较LCZ696和奥美沙坦(ARB)对老年人中心动脉压的影响^[30]。纳入标准:年龄 ≥ 60 岁、收缩期高血压(未经药物治疗平均坐位收缩压 ≥ 150 mmHg和 < 180 mmHg;经药物治疗平均坐位收缩压 ≥ 140 mmHg和 < 180 mmHg)、脉压 > 60 mmHg。454例患者随机分组,229例接受LCZ696(200 mg/d)和225例接受奥美沙坦(20 mg/d)进行4周预处理,随后增加至200 mg每日2次和20 mg每日2次。经过12周治疗后,LCZ696组可显著降低主动脉中心收缩压(-3.7 mmHg, $P=0.010$)、主动脉中心脉压(-2.4 mmHg, $P<0.012$)、平均坐位收缩压(-3.8 mmHg, $P=0.016$)、平均24 h动态主动脉收缩压(-4.1 mmHg, $P<0.001$)和主动脉中心收缩压(-3.6 mmHg, $P<0.001$),表明LCZ696对老年收缩期高血压和动脉硬化患者效果更好。与日间血压相比,LCZ696优先降低夜间血压,该现象在亚洲高血压患者中更明显。Kario等^[31]认为,可能是因亚洲人盐摄入量高和盐敏感性高,LCZ696通过增加利钠肽来增强降压效果,尤其是对于RAAS抑制剂反应不足的亚洲高血压患者。此外,Ye等^[32]对既往临床试验进行荟萃分析显示,200 mg和400 mg的LCZ696在降低平均坐位收缩压、平均动态收缩压、平均坐位舒张压、平均动态舒张压、坐位平均脉压方面优于20 mg奥美沙坦。400 mg LCZ696在降低平均动态脉压方面优于20 mg奥美沙坦,而200 mg LCZ696无显著差异。但目前关于高血压的随机对照试验研究并不多,且随访时间较短,长期使用LCZ696能否改善心血管疾病预后仍不清楚。

2.4 室性心律失常

PARADIGM-HF试验显示,LCZ696减少HFrEF患者心脏性猝死,但机制尚不清楚。de Carlos等^[33]提出可能与室性心律失常有关,该试验对120例植入性心律转复除颤器



(implantable cardioverter defibrillator, ICD) 患者进行前瞻性研究,探讨 LCZ696 对 HFrEF 患者室性心律失常的影响。纳入标准:NYHA 心功能分级 \geq II 级、LVEF \leq 40%。所有患者前 9 个月接受 ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂和 MRA,后 9 个月将所有 ACEI/ARB 改为 LCZ696。主要结果是适当的 ICD 放电、非持续性室性心动过速、室性期前收缩负荷,并对双心室起搏百分比进行分析。结果发现,LCZ696 显著减少非持续性室性心动过速发作 ($P < 0.002$),持续性室性心动过速和适当的 ICD 放电 ($P < 0.02$),且每小时室性期前收缩减少 ($P < 0.0003$),这表明 LCZ696 可减少 HFrEF 患者室性心律失常和适当的 ICD 放电。但该试验采用前后对比,证据等级较低,不能排除药物的延迟效应,需改进试验方法再次验证。目前尚缺少这方面的基础研究,其减少心律失常的机制尚不明确,有可能与改善心肌纤维化和影响心肌细胞电生理有关。

尽管发现 LCZ696 可减少室性心律失常,但在美国食品和药物管理局批准 LCZ696 作为 HFrEF 的一类治疗用药后, Vicent 等^[34]报道了 6 个心力衰竭患者(5 个植入 ICD)在使用 LCZ696 后很快出现室性心律失常,而停药后消失。目前尚无研究证明 LCZ696 可致心律失常,且该报道的患者合并症较多,致室性心律失常的风险高,因此不能推断两者之间有因果关系,未来需要更多这方面的研究。

2.5 心肌梗死

LCZ696 在心力衰竭和高血压治疗中显示良好的效果,但对心肌梗死后心肌纤维化、肥厚和重构的影响仍有待确定。Kompa 等^[35]推测,LCZ696 可能通过抑制心肌肥厚和纤维化对实验性心肌梗死后的的心脏重构产生有益影响,该实验观察 LCZ696 对大鼠心肌梗死模型和对体外 Ang II 诱导心肌细胞和心肌成纤维细胞影响。研究发现,与对照组相比,LCZ696 可以减小左室舒张末期内径,降低心脏充盈指标(如肺重量、左房质量和左室充盈压),提高 LVEF。此外,LCZ696 还能显著减少 Ang II 诱导心肌肥大和梗死周围及远隔心肌的纤维化,减少 ANP、 β 肌球蛋白重链和组织金属蛋白酶抑制剂 2 的表达,因此具有更好的心脏保护作用。LCZ696 有望成为治疗心肌纤维化的有效方法,但尚待大规模前瞻性随机双盲临床试验验证。

3 不良反应

由于目前的临床试验不能充分评估 LCZ696 的风险状况,Moulis 等^[36]发表了一篇关于 LCZ696 相关的药物不良反应的回顾性研究,统计了从 2016 年 1 月 7 日 LCZ696 在法国获批使用后出现的药物不良事件,最常见的 3 种器官损伤为肾、血管和皮肤;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%)等。与 ACEI/ARB 一样,LCZ696 也会导致咳嗽和致畸,因此不推荐 ACEI/ARB 联合 LCZ696 使用,且孕妇禁用 LCZ696。

4 小结和展望

LCZ696 抑制脑啡肽酶活性为心血管病治疗提供了新的治疗策略,具有广泛的潜在治疗作用。对于心力衰竭和高血压患者治疗效果明确,在心律失常和心肌梗死方面也可能有作用。目前很多研究正探索其在心血管疾病以外的用处,未来还需要更多的临床试验来证实安全性和长期有效性。

利益冲突:无

参 考 文 献

- [1] SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure[J]. N Engl J Med, 1991, 325(5): 293-302. DOI:10.1056/NEJM199108013250501.
- [2] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure [J]. N Engl J Med, 1999, 341(10): 709-717. DOI:10.1056/NEJM199909023411001.
- [3] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2015, 131(4): e29-e322. DOI: 10.1161/CIR.000000000000152.
- [4] Chinkers M, Singh S, Garbers DL. Adenine nucleotides are required for activation of rat atrial natriuretic peptide receptor/guanylyl cyclase expressed in a baculovirus system[J]. J Biol Chem, 1991, 266(7): 4088-4093.
- [5] Newton-Cheh C, Larson MG, Vasani RS, et al. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure[J]. Nat Genet, 2009, 41(3): 348-353. DOI:10.1038/ng.328.
- [6] 王巍,陈跃进.心房利钠肽能增加肾小球滤过率[J].生理科学进展,1986(3):239.
Wang W, Chen YJ. Atrial natriuretic peptide can increase glomerular filtration rate [J]. Progress in Physiological Sciences, 1986(3): 239.
- [7] Bayes-Genis A, Barallat J, Richards AM. A test in context: neprilysin: function, inhibition, and biomarker[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(6): 639-653. DOI:10.1016/j.jacc.2016.04.060.
- [8] Volpe M, Rubattu S, Burnett J. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives[J]. Eur Heart J, 2014, 35(7): 419-425. DOI: 10.1093/eurheartj/eh466.
- [9] Maric C, Zheng W, Walther T. Interactions between angiotensin II and atrial natriuretic peptide in renomedullary interstitial cells: the role of neutral endopeptidase[J]. Nephron Physiol, 2006, 103(3): 149-156. DOI:10.1159/000092457.
- [10] Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure [J]. JACC Heart Fail, 2014, 2(6): 663-670. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.09.001.
- [11] Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers [J]. Circulation, 2001, 103(6): 904-912.
- [12] Fryer RM, Segreti J, Banfor PN, et al. Effect of bradykinin metabolism inhibitors on evoked hypotension in rats: rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated angioedema[J]. Br J Pharmacol, 2008, 153(5): 947-955. DOI:10.1038/sj.bjpp.0707641.
- [13] 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. DOI: 10.1093/eurjhf/hft052.
- [14] Moe GW, Ezekowitz JA, Meara E, et al. The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(1): 3-16. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.10.022.
- [15] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891-975. DOI:10.1002/ejhf.592.
- [16] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused 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 Card Fail*, 2017, 23(8): 628-651. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014.
- [17] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758. 2018.10.004.
- Heart Failure Group, Chinese Society of Cardiovascular Diseases in the Chinese Medicine Association, Editing Committee of Chinese Journal of Cardiology. 2018 Guideline for the diagnosis and management of heart failure [J]. *Chin J Cardiol*, 2018, 46(10): 760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758. 2018.10.004.
- [18] Vardeny O, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(10): 1228-1234. DOI: 10.1002/ejhf.580.
- [19] De Vecchis R, Ariano C, Di Biase G, et al. In HFREF patients, sacubitril/valsartan, given at relatively low doses, does not lead to increased mortality or hospitalization: A retrospective cohort study [J]. *Herz*, 2018. DOI:10.1007/s00059-018-4690-6.
- [20] Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(6): 489-498. DOI:10.1016/j.jchf.2018.02.004.
- [21] Favilli S, Frenos S, Lasagni D, et al. The use of B-type natriuretic peptide in paediatric patients: a review of literature [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2009, 10(4): 298-302. DOI:10.2459/JCM.0b013e32832401d6.
- [22] Shaddy R, Canter C, Halnon N, et al. Design for the sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with enalapril study of pediatric patients with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction (PANORAMA-HF study) [J]. *Am Heart J*, 2017, 193: 23-34. DOI:10.1016/j.ahj.2017.07.006.
- [23] Lund LH, Benson L, Dahlström U, et al. Association between use of β -blockers and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. *JAMA*, 2014, 312(19): 2008-2018. DOI:10.1001/jama.2014.15241.
- [24] 成哲. LCZ696 在心血管疾病中的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2015, 36(5): 606-610. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.021.
- Cheng Z. Research progress of LCZ696 in cardiovascular disease [J]. *Advances in Cardiovascular Diseases*, 2015, 36(5): 606-610. DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.021.
- [25] Solomon SD, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
- [26] Jhund PS, Claggett B, Packer M, et al. Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the PARAMOUNT trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(6): 671-677. DOI:10.1002/ejhf.76.
- [27] Jhund PS, Claggett BL, Voors AA, et al. Elevation in high-sensitivity troponin T in heart failure and preserved ejection fraction and influence of treatment with the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 [J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(6): 953-959. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001427.
- [28] 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. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.04.013.
- [29] Kario K. The Sacubitril/Valsartan, a First-in-Class, Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor (ARNI): Potential Uses in Hypertension, Heart Failure, and Beyond [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2018, 20(1): 5. DOI:10.1007/s11886-018-0944-4.
- [30] Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Olmesartan on Central Hemodynamics in the Elderly With Systolic Hypertension: The PARAMETER Study [J]. *Hypertension*, 2017, 69(3): 411-420. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556.
- [31] Kario K, Sun N, Chiang FT, 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. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02002.
- [32] Ye L, Wang J, Chen Q, et al. LCZ696, a promising novel agent in treating hypertension (a meta-analysis of randomized controlled trials) [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(64): 107991-108005. DOI: 10.18632/oncotarget.22442.
- [33] de Carlos 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 implantable defibrillator devices [J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(3): 395-402. DOI:10.1016/j.hrthm.2017.11.012.
- [34] Vicent L, Juárez M, Martín I, et al. Ventricular Arrhythmic Storm after Initiating Sacubitril/Valsartan [J]. *Cardiology*, 2018, 139(2): 119-123. DOI:10.1159/000486410.
- [35] Kompas AR, Lu J, Weller TJ, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition provides superior cardioprotection compared to angiotensin converting enzyme inhibition after experimental myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 258: 192-198. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.01.077.
- [36] 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. DOI:10.1007/s00228-018-2460-2.

(收稿日期:2018-07-20)

(本文编辑:谭潇)