



· 用药指导 ·

沙库巴曲缬沙坦的临床应用及其潜在作用

杨淑莲, 吴晓羽

【摘要】 沙库巴曲缬沙坦即血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (ARNI), 是近年来心力衰竭领域的研究热点。多项研究显示该药可明显降低心力衰竭患者的住院率和死亡率, 并对多种心血管疾病有良好获益。本文简述了沙库巴曲缬沙坦在心力衰竭、高血压、急性心肌梗死、糖尿病、心脏代谢综合征和肾功能不全等疾病中的相关研究进展, 进一步表明沙库巴曲缬沙坦现已不仅局限于射血分数降低的心力衰竭的临床应用, 而是对多种心血管疾病甚至非心血管疾病均有潜在的有益作用。

【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; 心肌梗死; 糖尿病; 心脏代谢综合征; 肾功能不全

【中图分类号】 R 917 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.05.016

杨淑莲, 吴晓羽. 沙库巴曲缬沙坦的临床应用及其潜在作用 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (5): 82-86. [www.syxnf.net]

YANG S L, WU X Y. Clinical application and potential effects of sacubitril/valsartan [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (5): 82-86.

Clinical Application and Potential Effects of Sacubitril/valsartan YANG Shulian, WU Xiaoyu

The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: WU Xiaoyu, E-mail: xiaoyu_wu2006@163.com

【Abstract】 Sacubitril/valsartan is angiotensin receptor enkephalinase inhibitor (ARNI) and is a research hotspot in the field of heart failure in recent years. Multiple studies have found that sacubitril/valsartan can significantly reduce the hospitalization rate and mortality of patients with heart failure, and have good benefits for a variety of cardiovascular diseases. This article briefly describes the related research progress on the effects of sacubitril/valsartan in heart failure, hypertension, acute myocardial infarction, diabetes, cardiometabolic syndrome and renal insufficiency. It further shows that sacubitril/valsartan is not limited to the clinical application of heart failure with reduced ejection fraction, but has potential beneficial effects on various cardiovascular diseases and even non-cardiovascular diseases.

【Key words】 Sacubitril/valsartan; Angiotensin receptor enkephalinase inhibitor; Heart failure; Hypertension; Myocardial infarction; Diabetes mellitus; Cardiometabolic syndrome; Renal insufficiency

沙库巴曲缬沙坦是一流的双重作用分子, 同时具有脑啡肽酶 (NEP) 抑制剂——沙库巴曲和血管紧张素 II (Ang II) AT1 受体阻断剂——缬沙坦的双重作用, 现已作为射血分数降低的心力衰竭 (HFrEF) 的一线治疗, 其通过抑制 NEP 及 Ang II AT1 受体的双重作用机制, 导致全身血管扩张、利尿和利钠作用增强, 发挥降低血压和改善心力衰竭 (HF) 症状等重要作用^[1]。已知 NEP 可分解多种肽激素, 如 Ang II、胰高血糖素样肽 1 (GLP-1)、利钠肽 (NPs) 等^[1]; 其还可通过靶向作用于大脑、肝脏、胰腺等多种器官, 参与多种代谢稳态。NPs 可以调节脂肪因子和细胞因子的分泌, 参与心脏代谢综合征 (CMS) 中低度炎症和胰岛素抵抗的发病机制^[2], 导致患者体质量减轻并改善糖代谢。由此可见, 沙库巴曲缬沙坦是一种具有多重作用的心血管药物。本文针对沙库巴曲

缬沙坦的临床应用及其潜在作用做一综述, 以进一步增加人们对该药物的了解, 同时本文对沙库巴曲缬沙坦的有效使用及获益方面有更深的指导意义。

1 沙库巴曲缬沙坦改善 HF 患者预后

HF 是一个全球性的医疗问题, 是 21 世纪心血管领域的两大挑战之一, 且 HF 患者住院率、病死率高, 给社会造成了严重的经济负担。沙库巴曲缬沙坦是由 NEP 抑制剂——沙库巴曲和 Ang II AT1 受体阻断剂——缬沙坦以 1 : 1 摩尔比组成的复合制剂, 其可同时作用于 NPs 系统和肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (RAAS), 进一步增强治疗 HF 的临床疗效, 改善 HF 患者的预后。

1.1 HFrEF PARADIGM-HF 研究是目前全球最大的关于血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (ARNI) 的多中心前瞻性随机双盲 III 期临床试验, 旨在评估 ARNI 治疗慢性 HFrEF 的安全性和有效性, 研究结果显示: 与依那普利组相比, ARNI 组

150001 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第一医院
通信作者: 吴晓羽, E-mail: xiaoyu_wu2006@163.com

主要复合终点事件(心血管死亡或HF住院)发生率降低了20%,全因死亡率降低了16%,且无明显不良事件发生^[3]。2017年美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)/美国心力衰竭学会(HFSA)HF管理指南指出,对能够耐受血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)的美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级II、III级的HFrEF患者,建议用ARNI替代,以进一步降低HF的发生率及病死率,并作为I类推荐^[4]。2019年欧洲心力衰竭协会(HFA)/欧洲心脏病学会(ESC)专家共识指出,对于已使用ACEI、 β -受体阻滞剂和盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)进行了优化治疗但仍然存在症状的门诊HFrEF患者,建议使用ARNI替代ACEI/ARB,以降低患者住院、死亡风险;对于因新发HF或失代偿性慢性HF住院的患者,可考虑起始使用ARNI而不是ACEI或ARB,以减少不良事件的短期发生风险并简化治疗流程^[5]。

1.2 射血分数保留的心力衰竭(HFpEF) HFpEF占HF患者的很大比例,并且随着医疗的进步,人类预期寿命一直在延长^[6],患病率也逐年上升。随着人类对疾病认知水平的提高,HFpEF患者的住院治疗率也逐渐升高。调查显示,HFpEF与HFrEF发病率相当^[7]。然而临床对于HFrEF的研究较多,而对HFpEF病理生理机制及治疗研究较少。在I-PRESERVE试验(厄贝沙坦治疗左心室射血分数正常的HF患者的试验)和CHARM试验(坎地沙坦在HF中应用的试验)中,HFpEF病死率达70%,与HFrEF同样可降低患者的运动能力和生活质量^[8]。

截至目前,ARNI对HFpEF患者仍没有明确适应证,但其实验数据和临床数据表明其可使HFpEF患者获得极大的受益^[9]。ARNI在HFpEF的II期临床试验即PARAMOUNT研究中已显示出可明显降低N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,改善NYHA心功能分级^[10];其III期临床试验即PARAGON-HF研究旨在确定缬沙坦和沙库巴曲缬沙坦在慢性HFpEF患者中的长期疗效和安全性,研究结果也将揭示ARNI对慢性HFpEF患者心血管疾病死亡率、HF住院率及HF症状、心功能改善等方面的影响^[11]。此外,在对PARAGON-HF研究的事后分析中,VADUGANATHAN等^[12]评估了HFpEF(左心室射血分数 $\geq 45\%$)患者自上次HF住院以来的临床事件风险和对沙库巴曲缬沙坦的反应,结果显示:在HFpEF患者复发临床事件的高风险窗口内启用沙库巴曲缬沙坦,比缬沙坦获得更大的相对益处和绝对益处。

1.3 急性失代偿性心力衰竭(ADHF) ADHF患者通常病情危急,需要紧急处理。ADHF入院是慢性HF患者再入院和出院后死亡的强预测因子,ADHF后1年再住院和死亡的风险分别为56%和24%^[13]。因此,对这些患者进行鉴别和适当管理对于改善其预后至关重要。近年ADHF患病率有所增加,但亚太地区的流行病学调查结果显示,对于ADHF治疗和预后相关数据仍十分有限^[14]。TRANSITION研究是旨在评估住院ADHF患者对沙库巴曲缬沙坦治疗的耐受性和治疗最佳时间点的临床试验^[15]。WACHTER等^[16]报告了TRANSITION研究的主要结果:住院治疗血流动力学稳定的ADHF患

者,特别是那些血压〔舒张压(DBP) ≥ 120 mm Hg, $1 \text{ mm Hg}=0.133 \text{ kPa}$]和肾功能〔估算肾小球滤过率(eGFR) $>60 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]保持良好的患者,在院内开始和继续使用沙库巴曲缬沙坦存在短期和长期的益处,且与出院后起始治疗达目标剂量比例、耐受性和安全性均无明显差异。

PIONEER-HF研究结果显示,在因ADHF住院后血流动力学稳定的患者,使用沙库巴曲缬沙坦较依那普利可使NT-proBNP水平降低更多,并可有效降低严重的临床复合终点发生率,且安全性及耐受性良好^[17-18]。

2 沙库巴曲缬沙坦控制高血压

高血压是一种常见疾病,在世界范围内有较高的发病率和死亡率。尽管有多种降压治疗方案可供选择,但患者通常很难达到并维持目标血压。沙库巴曲缬沙坦已获得美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局的批准,可作为HFrEF的一线治疗药物;其在HF的临床试验和高血压的独立试验中显示出降压方面的安全性和有效性,成为一种更具发展前景的降压药物^[19]。

RUILOPE等^[20]在1216名平均年龄为53岁、无并发症的高血压患者临床试验中,首次报道了单日剂量为100、200、400 mg的沙库巴曲缬沙坦与单日剂量80、160、320 mg的缬沙坦的降压效果,结果显示,两种药物方案产生了相似的降压作用,且药物耐受性良好,没有严重不良反应。PARAME-HF试验的分析结果显示,沙库巴曲缬沙坦的降压效果明显高于依那普利^[20]。沙库巴曲缬沙坦治疗高血压的早期研究还对不同固定剂量组合(沙库巴曲缬沙坦联合缬沙坦)的降压效果进行了比较,并与缬沙坦单一疗法进行比较,结果显示,沙库巴曲缬沙坦的剂量越高,降压效果越明显;且沙库巴曲缬沙坦联合缬沙坦比缬沙坦单一疗法显示出更好的降压效果^[21-23]。

3 沙库巴曲缬沙坦改善急性心肌梗死(AMI)预后

心肌梗死(MI)是HF的常见病因,MI后心脏重构在HF的病理生理发展中起重要作用,且HF病情随着心脏重构的持续进行而不断进展。ACEI和ARB已被证明能改善AMI患者的结局,这一发现引发了对沙库巴曲缬沙坦影响冠状动脉结局的评估^[24]。PARAME-HF试验的回顾性分析结果显示:与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦不仅降低了主要结果(心血管疾病死亡和HF住院)的风险,也降低了次要结果的风险^[24]。一项研究利用系统生物学的方法,通过对猪MI后的心肌细胞转录组进行分析,以研究MI后心脏重构,人工神经网络分析显示,沙库巴曲、缬沙坦协同作用对抗心肌细胞死亡和左心室细胞外基质重塑;在这个过程中,缬沙坦可改善心脏重构,而沙库巴曲可减轻心肌细胞死亡、肥大和心肌细胞收缩能力受损^[25]。这些发现为沙库巴曲缬沙坦对AMI患者的心脏保护作用奠定了一定的理论基础,而这些发现的临床意义也正在PARADISE-AMI试验中进行评估^[26]。

4 沙库巴曲缬沙坦的其他重要作用

4.1 沙库巴曲缬沙坦增强胰岛素敏感性 研究证明,对于肥胖的高血压患者,同时提供具有阻断ARB和抑制NEP作用的ARNI治疗可明显增强外周胰岛素敏感性^[27]。已知NEP可分

解 NPs、GLP-1、缓激肽等多种肽激素，而 NPs 可以通过多种途径参与葡萄糖稳态。其中，NPs/ 环鸟苷单磷酸 (cGMP) 信号可直接增加胰腺 β 细胞数量，并促进胰岛素分泌^[28]，进而通过脂肪氧化的上调增强胰岛素敏感性。此外，GLP-1 是肠降血糖素家族中的一种神经肽和有效的抗高血糖激素；缓激肽也被证明可以增加胰岛素敏感性并减弱脂肪分解^[29]。基于 PARADIGM-HF 试验，对糖尿病和 HFrEF 患者的二次分析也发现，使用 ARNI 治疗的患者比使用依那普利治疗的患者糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 低，且使用 ARNI 治疗的患者需要胰岛素治疗的糖尿病发生率也更低^[30]。这些研究结果表明 ARNI 可能更有利于糖尿病和 HFrEF 患者的血糖控制，为 2 型糖尿病和 HFrEF 患者带来了福音。

4.2 沙库巴曲缬沙坦改善心脏代谢综合征 (CMS) 研究显示，抑制 NEP 除了对血糖有影响外，还可能干扰 HF 和 CMS 之间的神经激素正反馈^[2]。有研究认为，瘦素-醛固酮-NEP 轴在肥胖的 HF 患者病情进展中起重要作用^[31]。现有证据表明，NEP 在肥胖个体的脂肪细胞中表达，并且随着肥胖和胰岛素抵抗的进展不断增加^[32]。NEP 的过度激活增加了内源性 NPs 的分解，促进脂肪生成，进而促进瘦素的分泌^[33]。瘦素进一步激活 RAAS、交感神经系统 (SNS)，并直接刺激醛固酮的分泌，促进 HF 病情进展。而 ARNI 不仅可减少 RAAS 的有害影响，还可同时提高内源性 NPs 的水平和活性。因此，ARNI 抑制 NEP 极有可能改善 HF 和肥胖、胰岛素抵抗等 CMS 之间的代谢相互作用。

4.3 沙库巴曲缬沙坦延缓肾小球滤过率下降 HF 患者多存在肾功能损伤，并且在阻断 RAAS 后其肾功能可能进一步恶化。在 PARADIGM-HF 试验中，研究人员评估了 ARNI 与 ACEI 治疗对 eGFR、尿白蛋白肌酐比值 (UACR)、肾脏和心血管结局的影响，结果显示：与依那普利组相比，沙库巴曲缬沙坦组心血管结局改善，且 eGFR 降低速度慢，即使在慢性肾脏病患者中也是如此^[34]。

4.4 其他 研究表明，沙库巴曲缬沙坦可有效减少 HF 患者室性心律失常发作^[35]。此外，关于沙库巴曲缬沙坦降低肺动脉压以及对功能性左房室瓣反流、内皮功能、外周动脉疾病等方面影响的研究尚在进一步的开展和进行中^[36]。

5 小结与展望

虽然目前关于沙库巴曲缬沙坦研究的主要焦点仍在 HF 领域，但其对高血压等重要心血管疾病及糖尿病、肾功能不全等疾病均存在获益。沙库巴曲缬沙坦不仅是 HF 治疗中里程碑式的突破，更是一种具有多种潜在作用的心血管药物。随着研究的不断深入和进展，沙库巴曲缬沙坦势必会在更广泛的心血管疾病和非心血管疾病中发挥出更大的优势。

作者贡献：杨淑莲进行文章的构思与设计、文章的可行性分析、文献/资料收集整理，撰写论文；吴晓羽进行论文的修订、英文的修订，负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] CHRYSANT S G, CHRYSANT G S. Sacubitril/valsartan: a

本文创新点与局限性:

创新点：(1) 首次概述沙库巴曲缬沙坦对糖尿病、肾功能不全等非心血管疾病方面的影响；(2) 扩展了沙库巴曲缬沙坦对高血压、急性心肌梗死等心力衰竭以外的心血管疾病方面的作用；(3) 详细描述了沙库巴曲缬沙坦对各种心力衰竭治疗效果的研究。局限性：鉴于文章篇幅有限，部分内容未详细展开，且多项内容缺乏临床试验进一步证实。

cardiovascular drug with pluripotential actions [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2018, 8 (4): 543-548. DOI: 10.21037/cdt.2018.05.10.

[2] DE LA ESPRIELLA-JUAN R, SANCHIS J, BAYÉS-GENÍS A, et al. Metabolic effects of sacubitril/valsartan: are they relevant in clinical practice? [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2018, 8 (4): 549-551. DOI: 10.21037/cdt.2018.07.05.

[3] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.

[4] YANCY C W, 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]. *Circulation*, 2017, 136 (6): e137-161. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509.

[5] SEFEROVIC P M, PONIKOWSKI P, ANKER S D, 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. DOI: 10.1002/ehf.1531.

[6] KOCHANEK K D, MURPHY S L, XU J, et al. Deaths: final data for 2014 [J]. *Natl Vital Stat Rep*, 2016, 65 (4): 1-122.

[7] YAO H C, LI X Y, HAN Q F, et al. Elevated serum soluble ST2 levels may predict the fatal outcomes in patients with chronic heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 186: 303-304. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.269.

[8] BUTLER J, FONAROW G C, ZILE M R, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions [J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2 (2): 97-112. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.10.006.

[9] GORI M, D'ELIA E, SENNI M. Sacubitril/valsartan therapeutic strategy in HFpEF: Clinical insights and perspectives [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 281: 158-165. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.06.060.

[10] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12) 61227-6.

- [11] SOLOMON S D, RIZKALA A R, GONG J 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.
- [12] VADUGANATHAN M, CLAGGETT B L, DESAI A S, et al. Prior heart failure hospitalization, clinical outcomes, and response to sacubitril/valsartan compared with valsartan in HFpEF [J] . *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75 (3) : 245-254. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.003.
- [13] AL-OMARY M S, DAVIES A J, EVANS T J, et al. Mortality and readmission following hospitalisation for heart failure in Australia: a systematic review and meta-analysis [J] . *Heart Lung Circ*, 2018, 27 (8) : 917-927. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.01.009.
- [14] RAJADURAI J, TSE H F, WANG C H, et al. Understanding the epidemiology of heart failure to improve management practices: an Asia-Pacific perspective [J] . *J Card Fail*, 2017, 23 (4) : 327-339. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.01.004.
- [15] 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. DOI: 10.1002/ehf2.12246.
- [16] 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. DOI: 10.1002/ejhf.1498.
- [17] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851.
- [18] MORROW D A, VELAZQUEZ E J, DEVORE A D, et al. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial [J] . *Circulation*, 2019, 139 (19) : 2285-2288. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039331.
- [19] ANDERSON S L, MARRS J C. Sacubitril/valsartan: evaluation of safety and efficacy as an antihypertensive treatment [J] . *Drugs Context*, 2018, 7: 212542. DOI: 10.7573/dic.212542.
- [20] RUILOPE L M, DUKAT A, BÖHM 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. DOI: 10.1016/S0140-6736 (09) 61966-8.
- [21] ITO S, SATOH M, TAMAKI Y, et al. Safety and efficacy of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Japanese patients with hypertension and renal dysfunction [J] . *Hypertens Res*, 2015, 38 (4) : 269-275. DOI: 10.1038/hr.2015.1.
- [22] KARIO K, SUN N L, 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. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02002.
- [23] ASHBY E L, MINERS J S, KEHOE P G, et al. Effects of hypertension and anti-hypertensive treatment on amyloid- β ($\alpha\beta$) plaque load and $\alpha\beta$ -synthesizing and $\alpha\beta$ -degrading enzymes in frontal cortex [J] . *J Alzheimers Dis*, 2016, 50 (4) : 1191-1203. DOI: 10.3233/JAD-150831.
- [24] MOGENSEN U M, KØBER L, KRISTENSEN S L, et al. The effects of sacubitril/valsartan on coronary outcomes in PARADIGM-HF [J] . *Am Heart J*, 2017, 188: 35-41. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.02.034.
- [25] IBORRA-EGEA O, GÁLVEZ-MONTÓN C, ROURA S, et al. Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach [J] . *NPJ Syst Biol Appl*, 2017, 3: 12. DOI: 10.1038/s41540-017-0013-4.
- [26] Prospective ARNI vs ACE inhibitor trial to determine superiority in reducing heart failure events after MI (PARADISE-MI) [EB/OL] . [2020-02-08] . <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02924727>.
- [27] JORDAN J, STINKENS R, JAX T, et al. Improved insulin sensitivity with angiotensin receptor neprilysin inhibition in individuals with obesity and hypertension [J] . *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101 (2) : 254-263. DOI: 10.1002/cpt.455.
- [28] ROPER A B, SORIANO S, TUDURÍ E, et al. The atrial natriuretic peptide and guanylyl cyclase—a system modulates pancreatic beta-cell function [J] . *Endocrinology*, 2010, 151 (8) : 3665-3674. DOI: 10.1210/en.2010-0119.
- [29] MORI M A, SALES V M, MOTTA F L, et al. Kinin B₁ receptor in adipocytes regulates glucose tolerance and predisposition to obesity [J] . *PLoS One*, 2012, 7 (9) : e44782. DOI: 10.1371/journal.pone.0044782.
- [30] 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. DOI: 10.1016/S2213-8587 (17) 30087-6.
- [31] PACKER M. Leptin-aldosterone-neprilysin Axis: identification of its distinctive role in the pathogenesis of the three phenotypes of heart failure in people with obesity [J] . *Circulation*, 2018, 137 (15) : 1614-1631. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032474.
- [32] STANDEVEN K F, HESS K, CARTER A M, et al. Neprilysin, obesity and the metabolic syndrome [J] . *Int J Obes (Lond)*, 2011, 35 (8) : 1031-1040. DOI: 10.1038/ijo.2010.227.
- [33] HUBY A C, ANTONOVA G, GROENENDYK J, et al. Adipocyte-



· 用药指导 ·

沙库巴曲缬沙坦在心血管疾病中应用研究进展

李丽, 赵文萍

【摘要】 近年来, 多项研究表明沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数降低的心力衰竭 (HFrEF) 效果优于传统药物血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) / 血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB)。2019 年欧洲心脏病学会专家共识会议报告指出, 沙库巴曲缬沙坦可作为新发 HFrEF 或失代偿性心力衰竭 [左心室射血分数 (LVEF) <40%] 住院或门诊患者的起始治疗方案。本文综述沙库巴曲缬沙坦在多种心血管疾病如 HFrEF、射血分数中间值的心力衰竭、射血分数保留的心力衰竭、急性失代偿性心力衰竭、急性心肌梗死、高血压、慢性肾脏病、糖尿病、儿童心力衰竭中的研究进展, 并分析其安全性和不良反应, 同时指出未来研究方向。

【关键词】 心血管疾病; 心力衰竭; 射血分数降低的心力衰竭; 沙库巴曲缬沙坦; 综述

【中图分类号】 R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.05.017

李丽, 赵文萍. 沙库巴曲缬沙坦在心血管疾病中应用研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (5) : 86-90. [www.syxnf.net]

LI L, ZHAO W P. Research progress of sacubitril/valsartan in cardiovascular disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (5) : 86-90.

Research Progress of Sacubitril/valsartan in Cardiovascular Disease LI Li, ZHAO Wenping

Heart Center, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China

Corresponding author: ZHAO Wenping, E-mail: heartfailure1@sina.com

【Abstract】 In recent years, several important studies in the field of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) have shown that sacubitril/valsartan is superior to traditional drugs angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) / angiotensin II blockers (ARB). An expert consensus meeting report of the heart failure association of the European Society of Cardiology reports that initiation of sacubitril/valsartan may be considered for patients hospitalized with new-onset heart failure or decompensated chronic heart failure (LVEF<40%). This article reviewed the additional cardiovascular protective effects of sacubitril/valsartan, such as HFrEF, heart failure with mid-range ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction, acute decompensated heart failure, heart failure after acute myocardial infarction, hypertension, chronic kidney disease, diabetes, and paediatric heart failure. We will analyze their safety, adverse reactions, and point out future research directions.

【Key words】 Cardiovascular diseases; Heart failure; Heart failure with reduced ejection fraction; Sacubitril/valsartan; Review

071000 河北省保定市, 河北大学附属医院心脏中心

通信作者: 赵文萍, E-mail: heartfailure1@sina.com

derived hormone leptin is a direct regulator of aldosterone secretion, which promotes endothelial dysfunction and cardiac fibrosis [J]. Circulation, 2015, 132 (22) : 2134-2145. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018226.

[34] 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. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.02.004.

[35] DE DIEGO C, GONZÁLEZ-TORRES L, NÚÑEZ 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. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.11.012.

[36] YANDRAPALLI S, KHAN M H, ROCHLANI Y, et al. Sacubitril/valsartan in cardiovascular disease: evidence to date and place in therapy [J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2018, 12 (8) : 217-231. DOI: 10.1177/1753944718784536.

(收稿日期: 2020-02-10; 修回日期: 2020-04-02)

(本文编辑: 崔丽红)