

# ARNI在常见心血管及相关疾病中应用的研究进展

杨帅<sup>1</sup> 杨萍萍<sup>1</sup> 吴清华<sup>1</sup>

**[摘要]** 心力衰竭是各种心血管疾病的严重和终末阶段,具有很高的发病率和病死率。沙库巴曲缬沙坦钠是第1种血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI),在治疗慢性心力衰竭方面比血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素受体拮抗剂(ARB)有更大优势。目前多项心力衰竭诊疗指南已将ARNI作为治疗心力衰竭的一线用药。近些年多项实验室及临床研究表明ARNI在高血压、心律失常、心肌梗死、糖尿病和糖尿病肾病等其他疾病治疗中具有巨大潜力。本文就ARNI在心血管及相关疾病治疗中的有效性及安全性的研究进展进行综述。

**[关键词]** 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂;心力衰竭;心血管疾病

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2021.03.020

**[中图分类号]** R54 **[文献标志码]** A

## Research progress on ARNI in treatment of cardiovascular and related diseases

YANG Shuai YANG Pingping WU Qinghua

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330000, China)

Corresponding author: WU Qinghua, E-mail: ncwqh@163.com

**Summary** Heart failure is a serious and terminal stage of various cardiovascular diseases, with high morbidity and mortality. Sacubitril/valsartan is the first angiotensin receptor neprilysin inhibitor(ARNI). The efficacy and safety of ARNI in treating chronic heart failure are significantly better than angiotensin-converting enzyme inhibitors(ACEI) and angiotensin receptor blockers(ARB). At present, ARNI has been used as a first-line drug in the treatment of heart failure in several guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure. Several laboratory and clinical studies revealed the great potential of ARNI in treating hypertension, arrhythmia, myocardial infarction, diabetes, diabetic nephropathy, and other cardiovascular diseases. In this paper, we review the latest research progress of the efficacy and safety of ARNI in cardiovascular and other related diseases.

**Key words** angiotensin receptor neprilysin inhibitor; heart failure; cardiovascular disease

心力衰竭是各种心血管疾病的严重和终末阶段。全球约2600万人患有心力衰竭,且数量仍持续增长<sup>[1]</sup>,发病率和病死率仍然很高。沙库巴曲缬沙坦钠是第1种血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI),具有同时抑制血管紧张素受体和脑啡肽酶的双重神经内分泌调节作用,通过扩张血管、促进钠尿排泄及抑制心肌重塑等效应治疗心力衰竭<sup>[2]</sup>。PARADIGM-HF研究<sup>[3]</sup>表明,与依那普利相比,ARNI能降低射血分数下降的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者的心血管死亡风险和心力衰竭住院风险。杨萍等<sup>[4]</sup>研究表明,与贝那普利相比,ARNI明显降低HFrEF患者的心血管病死率、全因死亡率及心力衰竭再住院率,且安全性和耐受性良好。目前中外心力衰竭诊疗指南提出以ARNI替代血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme in-

hibitors, ACEI)及血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockers, ARB)以进一步减少心力衰竭的发病率及病死率(I类推荐, B级证据)<sup>[5-6]</sup>。随着研究的不断深入,ARNI在射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)、高血压、心律失常、心肌梗死、糖尿病、糖尿病肾病等疾病治疗中显示出巨大潜力。本文针对ARNI在心血管及相关疾病中的实验室及临床研究进展进行综述。

### 1 ARNI的主要作用机制

ARNI由ARB类药物缬沙坦及脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲(AHU377)等以摩尔比例结合,具有同时抑制血管紧张素受体和脑啡肽酶的双重神经内分泌调节作用。ARNI既能够通过阻滞血管紧张素II受体并减少醛固酮的生成及释放,进而阻断血管收缩、水钠潴留和心室重构作用,又能通过抑制钠尿肽(natriuretic peptides, NPs)、血管紧张素II、缓激肽等多种血管活性肽的分解,发挥排水排钠、扩张血管、抑制心肌纤维化、改善心肌重塑、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin al-

<sup>1</sup>南昌大学第二附属医院心血管内科(南昌,330000)  
通信作者:吴清华, E-mail: ncwqh@163.com

dosterone system, RAAS)和交感神经系统等多种生物学作用<sup>[7]</sup>,能明显改善心力衰竭患者症状和生活质量。

## 2 ARNI在心力衰竭中的应用

### 2.1 ARNI在HFrEF中的应用

PARADIGM-HF研究<sup>[3]</sup>是一项大型多中心、随机、对照研究,旨在比较ARNI与依那普利治疗HFrEF的有效性及安全性。该研究将左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)≤40%以及NYHA心功能Ⅱ~Ⅳ级的心力衰竭患者分为ARNI治疗组和依那普利治疗组,随访时间中位数为27个月。研究结果表明,相比依那普利,ARNI能显著降低心血管病死率、心力衰竭住院率及全因死亡率。在安全性方面,两组血管性水肿发生率差异无统计学意义,ARNI组发生肾功能恶化、肌酐升高、血钾升高以及咳嗽的患者数量明显低于依那普利组,ARNI并未增加痴呆和认知相关不良事件发生率。虽然ARNI组发生症状性低血压事件数量高于依那普利组,但两组因低血压停药的患者数量差异并无统计学意义。亚组分析表明,无论年龄、基线LVEF水平、NYHA等级、氨基末端脑钠尿肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平如何,ARNI组HFrEF患者获益更多。PIONEER-HF研究<sup>[8]</sup>旨在比较ARNI与依那普利起始治疗因急性失代偿性心力衰竭(acute decompensated heart failure, ADHF)住院患者的有效性及安全性。研究结果表明,治疗第8周时ARNI组NT-proBNP水平比依那普利组显著下降29%。在安全性方面,两组肾功能不全、高钾血症、症状性低血压、血管性水肿发生率无显著差异。TRANSITION研究<sup>[9]</sup>旨在探讨因ADHF住院的HFrEF患者出院前和出院后起始ARNI治疗的安全性和耐受性。研究结果表明,在随机化后的第10周,出院前起始ARNI治疗组和出院后起始ARNI治疗组分别有45.4%和50.7%的患者达到靶剂量,结果无统计学意义。从随机化后第2~10周,两组达到并维持任何剂量的患者数量类似。在安全性方面,两组因不良事件停药发生率类似且病死率均较低。TRANSITION研究结果对PIONEER-HF研究进行了补充,因ADHF住院的HFrEF患者无论在住院期间还是出院后均可起始ARNI治疗。

### 2.2 ARNI在HFpEF中的应用

PARAMOUNT研究<sup>[10]</sup>旨在探讨HFpEF患者能否从ARNI治疗中获益。研究结果表明,在治疗第12周,ARNI组的NT-proBNP水平较缬沙坦组显著降低,两组肾功能恶化、高钾血症、血管性水肿等不良反应发生率差异无统计学意义。在治疗第36周,ARNI组的左心房体积及NYHA心功能

分级较对照组明显改善。该研究证实了ARNI的安全性及其对抑制心肌损伤和左心房重塑的有益作用。最新的PARAGON-HF研究<sup>[11]</sup>旨在对比ARNI与缬沙坦治疗HFpEF的疗效及安全性。研究结果表明,ARNI组在减少心力衰竭总住院率、心血管死亡风险以及全因死亡率方面与缬沙坦组无明显差异。ARNI组NYHA心功能级别改善程度较缬沙坦组更显著。在安全性方面,ARNI组出现肾功能恶化、肌酐升高以及血钾升高等不良事件数量低于缬沙坦组,出现低血压和血管性水肿数量高于缬沙坦组,两组因为不良事件停药患者数量差异无统计学意义。亚组分析结果表明,女性和射血分数在45%~57%的HFpEF患者的主要终点事件发生率明显降低。PARAGON-HF事后研究<sup>[12]</sup>表明,相比缬沙坦组,ARNI组的女性HFpEF患者心力衰竭住院率比男性HFpEF患者下降33%,NT-proBNP水平和NYHA心功能分级改善程度以及全因死亡率差异无统计学意义,甚至男性患者堪萨斯城心肌病问卷评分下降程度要高于女性。这种性别差异可能与以下几种原因相关:①在PARAGON-HF研究中,女性内脏肥胖率明显高于男性,而肥胖与低NPs水平明显相关;②女性的正常LVEF范围高于男性,这反映了血压、年龄等因素对心脏重塑的影响存在性别差异<sup>[13-14]</sup>;③生物学上NPs与性激素的交叉作用可能会影响绝经妇女NPs水平<sup>[15]</sup>;④女性吸烟率明显低于男性,影响血浆脑啡肽酶水平<sup>[16]</sup>。以上原因并不能完全解释该亚组分析结果,需要更多相关研究解释。总之,与缬沙坦相比,ARNI能明显改善心力衰竭症状,不能降低HFpEF患者的心力衰竭再住院率和心血管死亡率;女性和LVEF轻度降低的HFpEF患者应用ARNI可能有更多获益。

## 3 ARNI在其他心血管疾病中的研究进展

### 3.1 ARNI在高血压中的应用

多项关于ARNI治疗轻中度原发性高血压的临床研究表明,ARNI的降压效果比ARB更强,安全性与ARB相比无明显差异<sup>[17-18]</sup>。一项动物研究表明,ARNI对高盐饮食的自发性高血压大鼠的降压作用比缬沙坦更显著,还可以通过抑制心脏纤维化以及冠状动脉重构增加对心血管的保护作用,其作用机制可能与ARNI促进利尿排泄并抑制交感神经相关<sup>[19]</sup>。Wang等<sup>[20]</sup>进行的关于亚洲高血压人群的大型临床研究表明,ARNI比ARB在盐敏感性高血压患者中具有更显著的降压效果,尤其能更大幅度降低夜间动态血压。由于亚洲人群具有盐敏感性高血压和非杓型高血压患病率高的特点<sup>[21]</sup>,ARNI可能使亚洲高血压人群获益更多。

### 3.2 ARNI在心律失常中的应用

ARNI对心律失常是否有益仍存在争议。目

前还没有关于 ARNI 治疗心律失常的随机对照研究。一项动物实验结果表明,ARNI 能够通过钙调神经磷酸酶等途径减弱心房颤动家兔模型的心房电重构和结构重构<sup>[22]</sup>。PARADIGM-HF 研究发现,与依那普利组相比,ARNI 组发生心源性猝死风险明显降低,该研究的纳入人群中仅 15% 的患者携带有植入型心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillators, ICD)。但 ARNI 降低猝死风险的作用机制仍不清楚,有学者认为可能与 ARNI 的抗心律失常作用相关。Russo 等<sup>[23]</sup>对接受 ARNI 治疗的 167 例携带 ICD 的缺血性和非缺血性扩张型心肌病患者进行为期 12 个月的随访研究。结果显示,阵发性心房颤动、持续或阵发心室扑动/心室颤动(ventricular flutter/ventricular fibrillation, VT/VF)及 ICD 休克事件发生率较基线均明显降低。另一项研究纳入 151 例携带 ICD 或心脏再同步化治疗的 HF rEF 患者,在接受 ACEI/ARB 治疗 364 d 后改用 ARNI 治疗相同时间,结果显示,ARNI 比传统 RAAS 抑制剂显著降低 VT 和 VF 事件发生率,未明显降低房性心律失常发生率<sup>[24]</sup>。总之,ARNI 能够降低心力衰竭患者猝死及室性心律失常发生率,房性心律失常患者能否获益仍有争议,需要更多相关研究提供证据。

### 3.3 ARNI 在心肌梗死中的应用

ARB 类药物已经被证实能够改善心肌梗死患者预后,触发了 ARNI 与心肌梗死预后相关的研究。Torrado 等<sup>[25]</sup>发现,与安慰剂相比,ARNI 和缬沙坦均显著降低家兔心肌梗死面积和血浆肌钙蛋白水平,但只有 ARNI 组心肌梗死后 72 h LVEF 无明显下降;此外,ARNI 也显著缩小心肌梗死后左心室瘢痕的大小。另一项基础研究表明,ARNI 能够预防急性心肌梗死小鼠心脏破裂等并发症发生,其机制可能与 ARNI 抑制炎性细胞因子及金属基质蛋白酶-9 活性、抑制醛固酮生成并促进利钠肽产生有关<sup>[26]</sup>。以上基础研究表明 ARNI 可能被用于减少心肌梗死面积、预防心脏破裂等并发症并改善心肌梗死预后。PARADISE-AM 研究(NCT02924727)是一项大型多中心、双盲、随机试验,旨在比较 ARNI 与雷米普利减少心肌梗死后 12 h~7 d 左室收缩功能障碍和(或)肺淤血患者的主要复合心血管终点(心血管死亡、心力衰竭住院)作用。该研究将为急性心肌梗死后患者早期应用 ARNI 的有效性及其安全性提供答案。

### 3.4 ARNI 在糖尿病和糖尿病肾病中的应用

PARADIGM-HF 研究的事后分析结果表明,ARNI 比依那普利更大幅度降低糖化血红蛋白浓度,在糖化血红蛋白浓度 > 8% 的情况下效果更为显著<sup>[27]</sup>。Jordan 等<sup>[28]</sup>在 ARNI 和氨氯地平对高血压患者胰岛素抵抗的对比研究中发现,ARNI 明

显增强胰岛素敏感性。Davidson 等<sup>[29]</sup>分别用 ARNI 和缬沙坦对 2 型糖尿病大鼠进行为期 12 周的治疗观察,结果发现 ARNI 可以促进血管反应性恢复以及损伤皮肤和角膜感觉神经的敏感性再生。该研究证明 ARNI 可能改善糖尿病周围神经病变。

糖尿病会对肾脏造成不可逆转的损害。虽然目前并无关于 ARNI 治疗糖尿病和糖尿病肾病有效性和安全性的临床研究,但相关动物研究结果仍然证明了 ARNI 治疗糖尿病及糖尿病肾病的临床潜能。一项对比 ARNI 和厄贝沙坦治疗糖尿病肾病大鼠的动物模型研究表明,在治疗观察 12 周后,相比厄贝沙坦,ARNI 能够明显降低糖尿病肾病大鼠尿蛋白浓度并促进尿蛋白浓度恢复正常,ARNI 组大鼠的局灶性节段性肾小球硬化病变程度更轻微<sup>[30]</sup>。有研究表明,ARNI 可激活鸟苷酸环化酶产生环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP),cGMP 能抑制近端肾小管对钠离子过度重吸收并进一步抑制传入小动脉扩张从而降低肾内压,由于肾性高血压是糖尿病肾病发展的驱动因素,甚至在糖尿病合并心力衰竭患者中会加剧肾功能恶化,因此 ARNI 可能延缓甚至抑制糖尿病肾病的发展<sup>[31-33]</sup>。

## 4 ARNI 的安全性分析

ARNI 的不良反应主要有症状性低血压、血管性水肿、肾功能损害、高钾血症等。症状性低血压可能与 ARNI 的强扩血管作用相关,咳嗽和血管性水肿可能与缓激肽、P 物质水平升高相关,高钾血症可能与其抑制 RAAS 相关。在 PARADIGM-HF 研究中,ARNI 组比 ACEI 组有更高的症状性低血压发生率,但因不良事件而停药的发生率并无明显增加。PARAGON-HF 研究表明 ARNI 的降压效果明显强于 ARB,但更高的症状性低血压、血管性水肿发生率仍值得注意。相比血管紧张素转化酶/脑啡肽酶抑制剂,ARNI 避免了与缓激肽过量和血管性水肿发生相关的潜在临床安全问题,但是抑制钠尿酸家族外的多种生物活性酶降解作用导致 ARNI 可能存在多种安全隐患。数项动物模型研究发现 ARNI 可能抑制脑内淀粉样蛋白肽的降解,导致阿尔茨海默病、老年性黄斑变性和脑淀粉样血管病的发生<sup>[33-34]</sup>。该发现是否与人类有关存在争议,需要更多临床证据。

## 5 小结与展望

ARNI 作为血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂,在治疗慢性心力衰竭和高血压方面比传统的 ACEI/ARB 等药物具有更显著优势,目前已经在心力衰竭领域得到广泛应用。ARNI 在心律失常、心肌梗死、糖尿病及糖尿病肾病等疾病治疗中显示出一定益处,需要大规模临床研究支持。ARNI 是否对人类认知功能造成不良影响仍有很大研究空

间,目前很多关于 ARNI 治疗心血管及相关疾病的大型临床研究正在进行中,其有效性和安全性以及主要作用机制将会得到进一步研究。

### 参考文献

- [1] Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure[J]. *Card Fail Rev*, 2017, 3(1): 7-11.
- [2] Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition[J]. *Circulation*, 2016, 133(11): 1115-1124.
- [3] 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.
- [4] 杨萍, 丁澍, 刘培晶, 等. 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂治疗伴射血分数降低的心力衰竭的安全性及有效性观察[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 30(3): 257-261.
- [5] 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]. *Circulation*, 2017, 136(6): e137-e161.
- [6] 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]. *中华心力衰竭和心脏病杂志*, 2018, 2(4): 196-225.
- [7] Volpe M, Battistoni A, Rubattu S. Natriuretic peptides in heart failure: Current achievements and future perspectives[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 281: 186-189.
- [8] Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(6): 539-548.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17): 1609-1620.
- [12] McMurray J, Jackson AM, Lam C, et al. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF[J]. *Circulation*, 2020, 141(5): 338-351.
- [13] Beale AL, Meyer P, Marwick TH, et al. Sex differences in cardiovascular pathophysiology: why women are overrepresented in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circulation*, 2018, 138(2): 198-205.
- [14] Tibrewala A, Yancy CW. Heart failure with preserved ejection fraction in women[J]. *Heart Fail Clin*, 2019, 15(1): 9-18.
- [15] Glisic M, Rojas LZ, Asllanaj E, et al. Sex steroids, sex hormone-binding globulin and levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in postmenopausal women[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 261: 189-195.
- [16] Reddy Y, Iyer SR, Scott CG, et al. Soluble neprilysin in the general population: clinical determinants and its relationship to cardiovascular disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(15): e012943.
- [17] Ruilope LM, 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.
- [18] Cheung DG, Aizenberg D, Gorbunov V, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in patients with essential hypertension uncontrolled by olmesartan: A randomized, double-blind, 8-week study[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20(1): 150-158.
- [19] Kusaka H, Sueta D, Koibuchi N, et al. LCZ696, Angiotensin II receptor-neprilysin inhibitor, ameliorates high-salt-induced hypertension and cardiovascular injury more than valsartan alone[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(12): 1409-1417.
- [20] Wang TD, Tan RS, Lee HY, et al. Effects of sacubitril/valsartan (LCZ696) on natriuresis, diuresis, blood pressures, and NT-proBNP in salt-sensitive hypertension[J]. *Hypertension*, 2017, 69(1): 32-41.
- [21] Ando K, Kawarazaki H, Miura K, et al. [Scientific statement] Report of the Salt Reduction Committee of the Japanese Society of Hypertension (1) Role of salt in hypertension and cardiovascular diseases[J]. *Hypertens Res*, 2013, 36(12): 1009-1019.
- [22] 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.
- [23] Russo V, Bottino R, Rago A, et al. The Effect of sacubitril/valsartan on device detected arrhythmias and electrical parameters among dilated cardiomyopathy patients with reduced ejection fraction and implantable cardioverter defibrillator[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4): 1111.
- [24] 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.
- [25] Torrado J, Cain C, Mauro AG, 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.

• 病例报告 •

## 矫正型大动脉转位合并内脏反位及卵圆孔未闭并发脑梗死 1 例

李磊<sup>1</sup> 赵旭东<sup>2</sup> 王洋<sup>1</sup> 由春媛<sup>1</sup>

[关键词] 矫正型大动脉转位;卵圆孔未闭;脑梗死

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.03.021

[中图分类号] R541.1 [文献标志码] D

### Corrected transposition of great arteries complicate with visceral inversion, patent foramen ovale and cerebral infarction: a case report

LI Lei<sup>1</sup> ZHAO Xudong<sup>2</sup> WANG Yang<sup>1</sup> YOU Chunyuan<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiology, <sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Wuxi No. 2 Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu, 214000, China)

Corresponding author: YOU Chunyuan, E-mail: junxiao2010@126.com

**Summary** Corrected transposition of great arteries (CTGA) is exceptionally rare, totaling approximately 0.4%–1% of all congenital heart diseases. Studies have demonstrated that 80%–95% of CTGA patients had situs solitus, while 5%–20% had situs inversus. We describe a patient with congenitally corrected transposition and situs inversus, complicated with patent foramen ovale and stroke. How should we treat such complicated patients? In this paper, we review a large number of relevant literatures combined with the patient's treatment experience to provide some suggestions.

**Key words** corrected transposition of great arteries; patent foramen ovale; stroke

矫正型大动脉转位 (corrected transposition of great arteries, CTGA) 是一种罕见的复杂性先天性

心脏病, 占先天性心脏病的 0.4%~1%<sup>[1-2]</sup>。有研究表明, 80%~95% 的 CTGA 患者内脏正位, 5%~20% 存在内脏反位<sup>[3]</sup>。本例患者 CTGA 合并内脏反位, 同时存在卵圆孔未闭 (patent foramen ovale, PFO), 并发生脑梗死。对于这一特殊类型

<sup>1</sup>南京医科大学附属无锡第二医院心内科(江苏无锡, 214000)

<sup>2</sup>南京医科大学附属无锡第二医院神经外科

通信作者: 由春媛, E-mail: junxiao2010@126.com

[26] 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.

[27] Seferovic JP, Claggett B, Seidemann SB, 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.

[28] 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.

[29] Davidson EP, Coppey LJ, Shevalye H, et al. Vascular and neural complications in type 2 diabetic rats: improvement by sacubitril/valsartan greater than valsartan alone [J]. Diabetes, 2018, 67(8): 1616-1626.

[30] Roksnoer LC, van Veghel R, Clahsen-van Groningen MC, et al. Blood pressure-independent renoprotection in diabetic rats treated with AT1 receptor-neprilysin inhibition compared with AT1 receptor blockade a-

lone [J]. Clin Sci (Lond), 2016, 130(14): 1209-1220.

[31] Packer M, Claggett B, Lefkowitz MP, et al. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(7): 547-554.

[32] Hallow KM, Gebremichael Y, Helmlinger G, et al. Primary proximal tubule hyperreabsorption and impaired tubular transport counterregulation determine glomerular hyperfiltration in diabetes: a modeling analysis. Am J Physiol Renal Physiol [J]. 2017, 312(5): 819-835.

[33] Campbell DJ. Long-term neprilysin inhibition-implications for ARNIs [J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(3): 171-186.

[34] 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.

(收稿日期: 2020-08-11; 修回日期: 2020-12-04)