

# 血管紧张素受体拮抗剂脑啡肽酶抑制剂对心力衰竭患者肾功能的影响\*

鲍如意<sup>1</sup> 胡铭<sup>1</sup> 刘建巍<sup>1</sup> 董一飞<sup>1,2</sup>

**[摘要]** 心力衰竭(心衰)患者常伴随肾功能损害,这不仅严重危害了这类患者的身心健康,还使其治疗复杂化。尽管目前已有众多的抗心衰药物,但心衰患者的病死率和并发症发生率仍居高不下,形势相当严峻。首个血管紧张素受体拮抗剂脑啡肽酶抑制剂(ARNI)的出现给心衰患者带来了新的希望,除了可以有效降低心衰患者死亡和住院风险外,ARNI还可以保护心衰患者的肾功能,甚至对同时合并糖尿病、高血压等疾病的心衰患者的肾功能保护也有效。本文就 ARNI 对心衰患者肾功能的影响进行阐述。

**[关键词]** 心力衰竭;血管紧张素受体拮抗剂脑啡肽酶抑制剂;肾功能

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2021.08.004

**[中图分类号]** R541.6 **[文献标志码]** A

## Effect of angiotensin receptor blocker neprilysin inhibitor on renal function in patients with heart failure

BAO Ruyi<sup>1</sup> HU Ming<sup>1</sup> LIU Jianwei<sup>1</sup> DONG Yifei<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, China; <sup>2</sup>Jiangxi Key Laboratory of Molecular Medicine)

Corresponding author: DONG Yifei, E-mail: yf\_dong66@126.com

**Summary** Heart failure(HF) is often accompanied by renal impairment, which not only seriously harms the physical and mental health of human beings, but also complicates the treatment. Although there are many anti-HF drugs, the mortality and complication incidence of HF are still high, and the situation is quite grim. The emergence of angiotensin receptor blocker neprilysin inhibitor(ARNI) brings new hope to HF patients. In addition to effectively reducing the risk of death and hospitalization of HF patients, ARNI can also protect the renal function, even for HF patients with diabetes, hypertension, and other diseases. This article will review the effect of ARNI on renal function in patients with HF.

**Key words** heart failure; angiotensin receptor blocker neprilysin inhibitor; renal function

随着全球老龄化加剧,高血压、糖尿病以及高血脂、肥胖、吸烟等心血管和肾脏疾病危险因素流行,心力衰竭(心衰)和慢性肾脏病的发病率和患病率不断增加。而心脏和肾脏疾病之间常互为因果,任一器官衰竭都会损害另一器官,最终形成恶性循环。数据表明,心衰患者不仅发生肾损伤的风险更大,甚至其病死率还与肾脏疾病的严重程度呈正相关<sup>[1]</sup>。所以治疗心衰的同时兼顾肾脏,打破心肾之间的恶性循环就显得尤为重要。既往常通过使用肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system, RAAS)抑制剂来延缓心衰合并肾功能不全患者疾病的进展,从而减少心血管及肾脏事件,但患者的剩余心血管风险仍然很高<sup>[2]</sup>。因此,同时具备心脏和肾脏保护作用的血管

紧张素受体拮抗剂脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor blocker neprilysin inhibitor, ARNI)——沙库巴曲缬沙坦引起了广泛关注。

### 1 ARNI 概述

全球首个 ARNI 类药物沙库巴曲缬沙坦是沙库巴曲和缬沙坦两种成分以 1:1 摩尔比例结合而成的盐复合物,可同时抑制脑啡肽酶和血管紧张素 II-1 型受体。ARNI 的问世开启了心衰治疗的新时代。里程碑式的 PARADIGM-HF 研究结果表明,与依那普利组患者相比,ARNI 组患者的主要复合终点、心血管死亡和全因死亡率均显著降低<sup>[3]</sup>。随后,国际指南指出,RAAS 和脑啡肽酶的双重抑制是治疗心衰的一种新方法<sup>[4-5]</sup>。PARAGON-HF、EVALUATE-HF 及 PROVE-HF 等一系列研究也先后证实了 ARNI 的心脏获益。甚至有研究指出,ARNI 在预防首次非计划性心衰住院和降低心衰再住院率方面的效果也可能是类似的<sup>[6]</sup>。随着研究的进展,ARNI 的肾脏获益也不断被揭示(表 1)。

\*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81960088);江西省科学技术厅重点研发项目一般项目(No:20171BBG70088);江西省“5511”科技创新人才项目(No:20165BCB18020)

<sup>1</sup>南昌大学第二附属医院心血管内科(南昌,330006)

<sup>2</sup>江西省分子医学重点实验室

通信作者:董一飞, E-mail: yf\_dong66@126.com

表 1 ARNI 潜在保护肾脏的临床研究  
Table 1 Clinical studies of ARNI's potential protection for kidney

研究	年份	对象	例数	对照组	对肾功能的影响
PARAMOUNT <sup>[7-8]</sup>	2012 2015	HFpEF(LVEF≥45%)	301	缬沙坦	服用 ARNI 36 周后 eGFR 下降幅度更小( $P=0.008$ ),血肌酐水平较低( $P=0.007$ )
Ito <sup>[9]</sup>	2015	高血压合并肾功能障碍	32	—	除降低血压外,ARNI 还可能提供肾脏保护 ARNI 组 eGFR 下降幅度较小( $P<0.001$ ),即使在慢性肾脏病患者中,ARNI 组 eGFR 下降的速度也较慢,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者 eGFR 的益处更大( $P=0.038$ )
PARADIGM-HF <sup>[3,10-11]</sup>	2014 2018	HFrEF(LVEF≤35%)	8399	依那普利	随访 12 个月,ARNI 对肾功能和蛋白尿的影响与厄贝沙坦相似,但还具有降低慢性肾脏病患者血压和心脏生物标志物的额外效果
UK HARP-III <sup>[12]</sup>	2018	慢性肾脏病	414	厄贝沙坦	12 个月后 ARNI 组肾功能明显改善( $P<0.001$ ),年龄<65 岁( $P=0.002$ )和慢性肾脏病( $P=0.009$ )患者受益更大
意大利真实世界研究 <sup>[13]</sup>	2019	HFrEF(LVEF≤35%)	54	历史对照组	ARNI 在现实生活中对 HFrEF 患者也有效,包括那些合并晚期肾损害的患者
台湾真实世界研究 <sup>[6]</sup>	2019	HFrEF(LVEF≤40%)	932	标准心衰治疗	ARNI 的肾脏益处明显优于缬沙坦,包括降低血肌酐和血钾水平
PARAGON-HF <sup>[14]</sup>	2019	HFpEF(LVEF≥45%)	4796	缬沙坦	两组在肾功能恶化、高钾血症、症状性低血压和血管性水肿的发生率上没有显著差异
PIONEER-HF <sup>[15]</sup>	2019	ADHF(LVEF≤40%)	881	依那普利	

HFpEF:射血分数保留性心衰;HFrEF:射血分数降低性心衰;eGFR:估测肾小球滤过率;ADHF:急性失代偿性心衰;LVEF:左心室射血分数。

## 2 ARNI 对心衰患者肾功能的影响

### 2.1 在 HFrEF 患者中 ARNI 能有效保护肾功能

ARNI 最初的探索领域集中于 HFrEF。PARADIGM-HF 研究结果显示,ARNI 显著改善 HFrEF 患者的预后。除此之外,ARNI 似乎还潜在保护肾脏<sup>[3]</sup>。2018 年公布的 PARADIGM-HF 肾脏病亚组数据表明,ARNI 延缓了 eGFR 的下降速度 $[-1.61 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{m}^2)^{-1}/\text{年} : -2.04 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{m}^2)^{-1}/\text{年}, P < 0.001]$ ,同时降低了高钾血症(4.3% : 5.6%, $P=0.007$ )和血肌酐升高( $\geq 2.5 \text{ mg/dL}$ , 3.3% : 4.5%, $P=0.007$ )的发生率,并且这种肾脏保护作用在考虑到蛋白尿的情况下依旧可以被观察到<sup>[10]</sup>。Spannella 等<sup>[13]</sup>对 54 例服用 ARNI 的 HFrEF 门诊患者以及 30 例未接受 ARNI 的 HFrEF 患者(历史对照组)进行随访,12 个月后评估两组 eGFR 变化趋势时发现,ARNI 组 HFrEF 患者的肾功能得到显著改善,这一差异在调整了年龄和性别因素后仍具有统计学意义( $P < 0.001$ )。来自台湾的一项真实世界研究再次证实了这一结论。该研究纳入所有肾脏疾病阶段的患者,在标准心衰治疗基础上,比较了 HFrEF 患者接受(A 组,466 例)和未接受(B 组,466 例)ARNI 的疗效<sup>[6]</sup>。结果显示,ARNI 降低了 34% 心血管死亡或因心衰住院的风险,这表明处于慢性肾脏病 I ~ V 期的患

者均能从 ARNI 中获益。即使处于慢性肾脏病 IV 期或 V 期,ARNI 的治疗效果依旧比标准心衰治疗更好<sup>[6]</sup>,甚至对合并终末期肾病以及需要血液透析的心衰患者来说,ARNI 也是一种可行的选择<sup>[16]</sup>。

### 2.2 在 HFpEF 患者中 ARNI 能有效保护肾功能

RAAS 抑制剂也是 HFpEF 患者的常用处方药。有研究发现,服用 RAAS 抑制剂后出现肾功能恶化并不一定预示着 HFrEF 患者预后更差,但却与 HFpEF 患者的额外风险相关<sup>[17]</sup>。相比 HFrEF 患者,HFpEF 患者似乎更加迫切地需要一种能同时保护心肾的药物。2015 年的 PARAMOUNT 研究发现,ARNI 对 HFpEF 患者也有很好的疗效<sup>[7]</sup>。进一步事后分析结果显示,尽管第 36 周 ARNI 组的尿蛋白/肌酐比值(urinary albumin/creatinine ratio, UACR)显著高于缬沙坦组(2.9 mg/mmol : 2.0 mg/mmol, $P=0.016$ ),但 ARNI 对 HFpEF 患者的肾功能仍具有积极的保护作用,表现为 ARNI 组患者 eGFR 下降幅度更小 $[-1.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{m}^2)^{-1} : -5.2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{m}^2)^{-1}, P=0.025]$ ,血肌酐水平升高幅度更小(0.03 mg/dL : 0.09 mg/dL, $P=0.007$ )<sup>[8]</sup>。迄今为止最大的 III 期 HFpEF 试验——PARAGON-HF 研究表明,ARNI 组患者肾脏获益显著优于缬沙坦组( $P=0.002$ ),肾脏相关不良事件发生率也更低,其中 ARNI 组 33 例

(1.4%)和缬沙坦组 64 例(2.7%)患者发生肾功能恶化<sup>[14]</sup>。2020 年 ESC 年会上发布 PARALLAX 研究的结果也证实 ARNI 确实能有效延缓肾功能的下降,使心衰患者 eGFR 下降速度更缓慢。

### 2.3 在糖尿病、高血压、慢性肾脏病合并心衰患者中 ARNI 能有效保护肾功能

临床上慢性肾脏病、糖尿病、高血压等常同时合并心衰,使得治疗更为复杂。在过去的几十年里,RAAS 抑制剂因可减少尿蛋白排泄,成为治疗心衰合并糖尿病、慢性肾脏病的关键药物。对于合并肾功能损伤的高血压患者,目前指南普遍推荐以 RAAS 抑制剂为基础治疗,以实现血压的达标管理<sup>[4-5]</sup>。然而现实并不乐观,如果不加以控制,心衰、糖尿病、高血压和慢性肾脏病等之间会形成恶性循环。日本的一项研究显示,在 32 例高血压合并中重度肾功能不全 [ $15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{m}^2)^{-1} \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{m}^2)^{-1}$ ]患者中,ARNI 同时兼具控制血压和保护肾脏的作用<sup>[9]</sup>。动物研究进一步揭示,这种肾脏保护作用除与血压降低相关外,还可能与 ARNI 潜在地改善足细胞的完整性以及保护肾小球结构和功能有关<sup>[18]</sup>。此外,研究还发现,心衰合并糖尿病的患者也能从中获益。PARADIGM-HF 的二次分析结果表明,在长达 44 个月的随访期内,即使考虑到尿蛋白排泄增加,ARNI 依旧能显著减缓心衰患者 eGFR 的下降速度,其中合并糖尿病的心衰患者肾脏获益更大 [ $2.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{m}^2)^{-1} : 1.1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{m}^2)^{-1}, P < 0.001$ ]<sup>[11]</sup>。有学者提出,ARNI 对心衰合并糖尿病患者的肾脏保护作用似乎与血压、血糖的控制无关,甚至与 ARNI 对 HFrEF 临床病程的影响也无关<sup>[11,18-19]</sup>。UK HARP-III 期试验专门研究了 ARNI 对慢性肾脏病患者肾功能的影响。该研究纳入 414 例 eGFR 为  $20 \sim 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{m}^2)^{-1}$  的患者,并进行 12 个月随访。结果证实 ARNI 对肾功能和蛋白尿的作用与厄贝沙坦相似,且 ARNI 对慢性肾脏病患者还具有降低血压和心脏生物标志物[氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和心肌肌钙蛋白 I(cTnI)]的额外作用<sup>[12]</sup>。来自西班牙的肾脏病专家也认为,慢性肾脏病 I~IV 期合并心衰的门诊患者服用 ARNI 后可以保持肾功能稳定,甚至获得短暂的肾功能改善<sup>[20]</sup>。

这些研究数据表明,无论是对目前仅存在心衰的患者,还是对心衰合并高血压、糖尿病、慢性肾脏病等的患者来说,启用 ARNI 都是一种潜在改善患者心血管和肾脏预后的新策略。

### 2.4 ARNI 在血管紧张素受体拮抗剂之外的肾脏保护作用

以上这些研究观察到的肾脏益处是否仅反映

了 ARNI 中血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker,ARB)的效应呢?药代动力学研究表明,相应的 ARB 剂量与各自的 ARNI 具有生物等效性<sup>[21]</sup>。2018 年 Suematsu 等<sup>[22]</sup>首次评估了 ARNI 对慢性肾脏病大鼠心血管的影响,结果发现,与单独使用缬沙坦相比,ARNI 降低慢性肾脏病相关的心血管风险更有效。另外,在高血压大鼠模型研究中,ARNI 治疗 16 周后对发生卒中中具有 100% 的保护,而缬沙坦仅达到 40% 的预防效果<sup>[23]</sup>。说明在合并肾和脑血管损害的情况下,ARNI 比 ARB 更能有效延缓肾和脑血管损伤,甚至完全预防卒中。而在临床研究数据中,针对慢性肾脏病患者的 UK HARP-III 研究结果表明,ARNI 与厄贝沙坦的肾脏保护作用是一致的<sup>[12]</sup>。尽管该研究并未证实 ARNI 在保护肾功能方面优于 ARB,但这一结果可能与决定两类患者(慢性肾脏病与心衰患者)肾脏疾病进展的因素不同有关。因为该研究中大多数慢性肾脏病患者的主要发病机制不是由肾小球硬化介导的,ARNI 或许不能改变这类患者肾脏疾病的进展<sup>[12]</sup>。此外,PARAMOUNT 和 PARAGON-HF 研究显示,与缬沙坦(ARB)相比,ARNI 组患者肾脏获益更大<sup>[8,14]</sup>。在 PARADIGM-HF 研究中,与依那普利相比,ARNI 具备相似的肾脏保护作用<sup>[10]</sup>。说明 ARNI 带来的肾脏益处并不局限于 ARB 的效应。再者,既往研究表明,利钠肽通过直接舒张肾脏入球小动脉从而提高肾脏血液灌注,但同时利钠肽对出球小动脉还具有收缩作用<sup>[24-25]</sup>。因此,ARNI 对出球小动脉的影响可能与 RAAS 抑制剂舒张出球小动脉的作用相反。

那么,ARNI 是如何保护肾脏的呢?目前研究发现,ARNI 保护肾脏的主要机制包括:①直接作用于肾脏,抑制近端和远端肾单位的水钠重吸收(抑制近端钠钾交换、远端钠氯交换和集合管钠通道)<sup>[26-27]</sup>;②间接抑制其他血管收缩剂(肾素、血管加压素、醛固酮、去甲肾上腺素)的释放或作用,从而利尿、利尿<sup>[25]</sup>;③通过诱导肾脏入球小动脉舒张和出球小动脉收缩(目前存在争议),直接增加肾血流量和肾小球滤过率<sup>[24-25]</sup>;通过诱导毛细血管内皮细胞和肾小球系膜细胞舒张,从而直接增加肾小球毛细血管超滤系数<sup>[25]</sup>;⑤抑制炎症和氧化应激,延缓肾小球硬化等<sup>[19,22]</sup>。

因此,从循证到机制,心衰患者使用 ARNI 较 RAAS 抑制剂肾脏获益更大。

### 3 ARNI 的肾脏损伤风险

尽管多项研究均证实了 ARNI 的心脏、肾脏获益,但患者服用 ARNI 后仍可能出现症状性低血压、肾功能恶化以及高钾血症等不良事件<sup>[3]</sup>。因此,在启动 ARNI 治疗时,临床医生往往担心肾脏灌注会受到 ARNI 较大降压作用的影响,从而导致



微血管损伤和蛋白尿。有研究观察到,随访结束时,ARNI组患者UACR从基线的1 mg/mmol增至1.2 mg/mmol( $P < 0.001$ ),而依那普利组患者UACR在治疗过程中仅有小幅升高,在随访结束时恢复到基线水平。进一步分析发现,在第1个月( $P = 0.004$ )和第8个月( $P < 0.001$ ),两组患者在UACR增加25%方面均有统计学差异<sup>[10]</sup>。但是,ARNI导致UACR增加可能不是疾病进展的标志,而是药物的内在效应<sup>[8]</sup>。大量的研究数据显示,在降低蛋白尿方面,ARNI强于缬沙坦的单阻断<sup>[18-19,23]</sup>,与厄贝沙坦的效果类似( $P = 0.08$ )<sup>[12]</sup>。即使考虑到两组UACR增加25%的差异,ARNI依旧能展现减缓eGFR下降的优势( $P = 0.004$ ),因肾脏原因停用研究药物的患者也明显减少(0.7% : 1.4%,  $P = 0.002$ ),而依那普利组患者UACR增加25%与肾脏复合终点风险增加相关<sup>[9-10]</sup>。在实际临床中,ARNI治疗后出现血清钾显著增加的概率也较低。有研究随访到6个月时仍未发现严重高血钾(血钾 $> 5.5$  mmol/L),随访至12个月时仅发现1例(血钾=5.9 mmol/L)<sup>[13]</sup>。另一项研究结果显示,ARNI组与依那普利组患者在肾功能恶化(13.6% : 14.7%)和高钾血症(11.6% : 9.3%)以及症状性低血压(15% : 12.7%)方面均无统计学差异<sup>[15]</sup>。

总体而言,ARNI引起肾功能恶化的概率非常低,更多的作用是保护肾脏。甚至对重度肾损害的患者来说,启动ARNI一定程度上也是安全的<sup>[3,6,8-15,28]</sup>。尽管研究显示ARNI达到靶剂量能发挥更好的疗效,但还是建议根据实际情况来决定ARNI的剂量。目前指南推荐eGFR $< 30$  mL $\cdot$ min $^{-1}$  $\cdot$ (1.73 m $^2$ ) $^{-1}$ 的患者使用较低起始量(50 mg)的ARNI<sup>[3,5]</sup>,而且这类患者也更倾向于接受低剂量的起始量。

#### 4 影响心衰患者肾脏获益的相关因素

药代动力学结果显示,沙库巴曲的代谢产物sacubitrilat主要通过肾脏清除<sup>[21]</sup>,而sacubitrilat的蓄积随着肾功能损害程度的加重而显著增加<sup>[28]</sup>。此外,临床研究还发现,ARNI降低心血管终点事件的发生率与肾脏损害严重程度相关。在慢性肾脏病I~III期和IV或V期患者中,ARNI分别降低了14%( $P = 0.039$ )和28%( $P = 0.041$ )的心血管死亡或因心衰住院事件<sup>[6]</sup>。在肾脏获益方面,基线肾损害更大的患者更晚观察到肾脏获益<sup>[13]</sup>,原因可能是这部分患者年龄较大,以及服用的ARNI药物剂量较低。尽管研究显示各年龄段患者服用ARNI后都可以获得潜在的肾益处<sup>[29]</sup>,但肾获益程度可能与年龄相关<sup>[13]</sup>。以及ARNI对肾脏的影响可能存在一定程度的剂量依赖。有研究报道,在随访第8周时,ARNI 100、200和400

mg/d组患者的UACR分别较基线降低了10%、4%和12%<sup>[30]</sup>,但目前还不清楚ARNI肾获益究竟表现为何种类型的剂量依赖。另外,药代动力学研究结果还显示,年龄、性别以及种族不影响ARNI的肾脏获益<sup>[21]</sup>。临床研究结果也发现,肾功能改善在性别之间的差异无统计学意义<sup>[31]</sup>。既往相关研究也并未发现低血压和肾功能损害以及高钾血症的发生率与种族差异相关<sup>[32]</sup>。但最近的一项研究发现,在黑人HFrEF患者中,ARNI降低病死率和住院风险的效果与RAAS抑制剂的效果相似<sup>[33]</sup>,这与其他种族和族裔群体明显不同。

#### 5 药物的相互作用

研究显示,ARNI较少经过细胞色素P450酶代谢,因此药物的相互作用较少<sup>[21]</sup>。当ARNI与氢氯噻嗪、氨氯地平、卡维地洛、奥美拉唑、二甲双胍、口服避孕药等药物联用时,并未出现临床相关的药物相互作用,但与阿托伐他汀联用时观察到阿托伐他汀的峰浓度增加,所以当ARNI与他汀类药物联合时应谨慎<sup>[21]</sup>。此外,ARNI与钠葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂等新型药物联合使用是否安全,以及能否提供额外的肾脏保护作用还有待探索。总体来说,ARNI与其他药物联用是安全的,并且耐受性良好。

综上,现有证据表明,ARNI不仅治疗心衰卓有成效,还具备肾脏保护作用。相对于传统的心衰治疗方案来说,ARNI是更优之选,但在治疗过程中最好进行血压及肾功能的监测。

#### 参考文献

- [1] Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(10):1987-1996.
- [2] Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance[J]. Lancet, 2009, 374(9689):543-550.
- [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] Clark H, Krum H, Hopper L. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction[J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(1):41-48.
- [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]. J Card Fail, 2017, 23(8):628-651.
- [6] Chang HY, Feng AN, Fong MC, et al. Sacubitril/val-

- sartan in heart failure with reduced ejection fraction patients: Real world experience on advanced chronic kidney disease, hypotension, and dose escalation[J]. *J Cardiol*, 2019, 74(4):372-380.
- [7] 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.
- [8] Voors AA, Gori M, Liu LC, et al. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(5):510-517.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Haynes R, Judge PK, Staplin N, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease[J]. *Circulation*, 2018, 138(15):1505-1514.
- [13] Spannella F, Marini M, Giulietti F, et al. Renal effects of Sacubitril/Valsartan in heart failure with reduced ejection fraction: a real life 1-year follow-up study[J]. *Intern Emerg Med*, 2019, 14(8):1287-1297.
- [14] Solomon SD, McMurray J, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17):1609-1620.
- [15] 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.
- [16] Lee S, Oh J, Kim H, et al. Sacubitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction with end-stage of renal disease[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(3):1125-1129.
- [17] Damman K, Perez AC, Anand IS, et al. Worsening renal function and outcome in heart failure patients with preserved ejection fraction and the impact of angiotensin receptor blocker treatment[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(11):1106-1113.
- [18] Uijl E, 't Hart DC, Roksnoer L, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition confers renoprotection in rats with diabetes and hypertension by limiting podocyte injury [J]. *J Hypertens*, 2020, 38(4):755-764.
- [19] Habibi J, Aroor AR, Das NA, et al. The combination of a neprilysin inhibitor (sacubitril) and angiotensin-II receptor blocker (valsartan) attenuates glomerular and tubular injury in the Zucker Obese rat[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):40.
- [20] Quiroga B, de Santos A, Sapiencia D, et al. Sacubitril/valsartan in chronic kidney disease, the nephrologist point of view[J]. *Nefrologia*, 2019, 39(6):646-652.
- [21] Ayalamosajajula S, Langenickel T, Pal P, et al. Erratum to: clinical pharmacokinetics of Sacubitril/Valsartan (LCZ696): a novel angiotensin receptor-neprilysin inhibitor[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(1):105-123.
- [22] Suematsu Y, Jing W, Nunes A, et al. LCZ696 (Sacubitril/Valsartan), an angiotensin-receptor neprilysin inhibitor, attenuates cardiac hypertrophy, fibrosis, and vasculopathy in a rat model of chronic kidney disease [J]. *J Card Fail*, 2018, 24(4):266-275.
- [23] Rubattu S, Cotugno M, Forte M, et al. Effects of dual angiotensin type 1 receptor/neprilysin inhibition vs. angiotensin type 1 receptor inhibition on target organ injury in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat[J]. *J Hypertens*, 2018, 36(9):1902-1914.
- [24] Okamoto R, Ali Y, Hashizume R, et al. BNP as a major player in the heart-kidney connection[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14).
- [25] Wong PC, Guo J, Zhang A. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides [J]. *Adv Physiol Educ*, 2017, 41(2):179-185.
- [26] Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(2):57-77.
- [27] 赵跃华, 王占启, 石向欣, 等. 沙库巴曲缬沙坦 (LCZ696) 治疗心力衰竭的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(6):491-494.
- [28] Ayalamosajajula SP, Langenickel TH, Jordaan P, et al. Effect of renal function on the pharmacokinetics of LCZ696 (sacubitril/valsartan), an angiotensin receptor neprilysin inhibitor [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(9):1065-1073.
- [29] Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(38):2576-2584.
- [30] 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.
- [31] McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, 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.

• 论著-临床研究 •  
介入治疗

# 冠状动脉慢性完全闭塞病变侧支循环的 预测因素和预后意义\*

于子翔<sup>1</sup> 董佳佳<sup>1</sup> 赵龙<sup>1</sup> 杨毅宁<sup>1</sup> 李晓梅<sup>1</sup> 迪拉热·阿迪<sup>1</sup> 丁欣<sup>1</sup> 马依彤<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:在冠状动脉慢性完全闭塞病变(CTO)中,侧支循环的相关预测因素及侧支循环对患者的预后影响目前尚不清楚。本研究试图通过相关预测因素进一步推断冠状动脉侧支循环的成熟度,同时进一步探讨侧支循环对于患者预后的影响。**方法:**纳入2016年10月—2019年12月在新疆医科大学第一附属医院心脏中心接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的CTO患者,根据Rentrop分级标准对患者的侧支循环情况进行评估,分为侧支循环良好组(Rentrop 2~3级,168例)和侧支循环不良组(Rentrop 0~1级,135例)。比较两组患者的临床资料,采用多因素logistic回归分析影响CTO患者冠状动脉侧支循环形成的因素,采用Kaplan-Meier生存曲线分析及多因素Cox回归分析探讨侧支循环良好组和不良组主要不良心脑血管事件(MACCE)的发生率是否有差异。**结果:**侧支循环不良组与良好组临床资料差异无统计学意义;侧支循环不良组中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、中性粒细胞百分比均高于侧支循环良好组(均 $P<0.05$ )。多因素logistic回归分析显示,影响侧支循环形成的独立危险因素包括NLR( $OR:0.434,95\%CI:0.310\sim0.607;P<0.001$ )与Gensini评分( $OR:0.992,95\%CI:0.895\sim0.998;P<0.012$ )。随访15(10~33)个月,侧支循环良好组与不良组MACCE差异无统计学意义(14.1%:13.7%, $P=0.928$ )。**结论:**在CTO患者中,NLR升高是侧支循环不良的独立危险因素。侧支循环成熟度对于CTO患者的预后无显著影响。

**[关键词]** 冠状动脉慢性完全闭塞病变;侧支循环;预后

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2021.08.005

**[中图分类号]** R543.3 **[文献标志码]** A

## Predictors and prognostic significance of good collateral circulation in patients with coronary chronic total occlusion

YU Zixiang DONG Jiajia ZHAO Long YANG Yining LI Xiaomei  
Dilare · Adi DING Xin MA Yitong

(Department of Cardiology, Heart Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, 830054, China)

Corresponding author: MA Yitong, E-mail: myt-xj@163.com

**Abstract Objective:** In patients with chronic total occlusion (CTO), the predictors of coronary collateral circulation (CCC) and its effect on prognosis are still unclear. This study attempts to infer the maturity of CCC through related predictors and explore the impact of CCC on the prognosis. **Methods:** Patients with CTO who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) in the heart center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from October 2016 to December 2019 were included. The Rentrop grade system was utilized to clarify the collateral vessels and all patients were divided into a good-CCC group (Rentrop 2 - 3,  $n=168$ ) and poor-CCC group (Rentrop 0 - 1,  $n=135$ ). The clinical data between the two groups were compared. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of CCC. Kaplan-Meier survival curve and multivariate Cox regression were used to explore whether there was a difference in the incidence of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) between the good-CCC group and poor-CCC group. **Results:** There was no significant difference in clinical data between the poor-CCC group and the good-CCC group. The ra-

\*基金项目:新疆维吾尔自治区重点实验室开放课题(No:2020D04008)

<sup>1</sup>新疆医科大学第一附属医院心脏中心冠心病一科(乌鲁木齐,830054)

通信作者:马依彤,E-mail:myt-xj@163.com

[32] Kristensen SL, Martinez F, Jhund PS, et al. Geographic variations in the PARADIGM-HF heart failure trial [J]. Eur Heart J, 2016, 37(41):3167-3174.

[33] Tan NY, Sangaralingham LR, Sangaralingham SJ, et al. Comparative effectiveness of Sacubitril-Valsartan

versus ACE/ARB therapy in heart failure with reduced ejection fraction[J]. JACC Heart Fail, 2020, 8(1):43-54.

(收稿日期:2020-11-10)