

血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在高血压及其并发症中的作用*

汪雪华¹ 官红权¹ 陈志坚¹

[摘要] 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARNI)是近些年推出的作用于射血分数减低型心力衰竭患者的一类新型药物,包含缬沙坦和沙库巴曲2种成分,可同时作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和利钠肽系统(NPS),发挥利尿、利钠、舒张血管、拮抗RAAS等作用。新近研究发现,ARNI也可用于高血压治疗,对高血压及其并发症均有显著作用。本文就ARNI对高血压及其有关的心力衰竭、冠状动脉疾病及肾脏疾病等并发症的作用及地位作一综述。

[关键词] 高血压;血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂;并发症

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.02.004

[中图分类号] R544.1 **[文献标志码]** A

Analysis of the therapeutic effect of ARNI in hypertension and its complications

WANG Xuehua GUAN Hongquan CHEN Zhijian

(Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: CHEN Zhijian, E-mail: chenzhijian9999@126.com

Summary Angiotensin receptor-enzyme inhibitors (ARNIs) are the new type of drugs that act on heart failure with reduced ejection fraction. They contain two components, valsartan and sacubitril, which can act on both the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and the natriuretic peptide system (NPS). ARNI exerts diuretic, natriuretic, vasodilatory, and RAAS antagonistic effects. Recent studies have found that ARNI can also be used to treat hypertension and has a significant effect on hypertension and its complications. This article will review the role and status of ARNI in hypertension and its related complications such as heart failure, coronary artery disease, and renal disease.

Key words hypertension; angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; complications

高血压经典定义为未使用降压药的情况下收缩压 ≥ 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或舒张压 ≥ 90 mmHg。2017年美国心脏学会等将高血压诊断标准降至130/80 mmHg^[1]。2016年发表在*Circulation*上的一篇基于90个国家的人口数据

系统分析显示2000年全球20岁以上成年人高血压患病率达25.9%,10年后升至31.1%,与之相对的控制率却只有13.8%^[2]。高血压与罹患多种心血管疾病存在明显关联,全球疾病负担较重,研究发现收缩压 $>110\sim 150$ mmHg造成的死亡风险增加^[3],且收缩压升高造成的寿命损失占比较大,积极治疗高血压对减轻全球疾病负担有重要意义^[4]。

生理性血压的维持涉及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、交感神经系(SNS)、内皮素(ET)

* 基金项目:国家自然科学基金项目(No:81770330)

¹ 华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉,430022)

通信作者:陈志坚,E-mail:chenzhijian9999@126.com

[28] Ricci F, De Innocentiis C, Verrengia E, et al. The role of multimodality cardiovascular imaging in peripartum cardiomyopathy[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7:4.

[29] Liu X, Yang ZG, Gao Y, et al. Left ventricular subclinical myocardial dysfunction in uncomplicated type 2 diabetes mellitus is associated with impaired myocardial perfusion: a contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):139.

[30] Yin L, Xu HY, Zheng SS, et al. 3.0 T magnetic resonance myocardial perfusion imaging for semi-quantita-

tive evaluation of coronary microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2017, 33(12):1949-1959.

[31] Xue H, Brown L, Nielles-Vallespin S, et al. Automatic in-line quantitative myocardial perfusion mapping: Processing algorithm and implementation[J]. *Magn Reson Med*, 2020, 83(2):712-730.

[32] Asad Z, Maiwand M, Farah F, et al. Peripartum cardiomyopathy: A systematic review of the literature [J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(5):693-697.

(收稿日期:2021-05-26;修回日期:2021-11-15)

系统、利钠肽系统(NPS)和免疫系统等多个系统的共同调节,任一系统功能紊乱即可造成血压升高^[5]。其中NPS是血压上升时具有保护意义的反调节系统,利钠肽(NP)可发挥重要的利尿、利钠和血管舒张作用,还能抑制RAAS^[6]。血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARNI)的代表药物沙库巴曲/缬沙坦(LCZ696),是一种包含血管紧张素受体和中性溶酶2种抑制剂的分子结合物,由缬沙坦和沙库巴曲(AHU377)组成,可降低血压、改善心血管预后^[7]。ARNI在临床上已广泛应用于射血分数减低型心力衰竭(HFrEF),最近发现ARNI在高血压管理上亦可发挥积极作用。本文就ARNI在高血压及其相关并发症中的管理及地位作一综述。

1 ARNI的降压机制

在高血压的发病过程中,RAAS、SNS、ET等神经激素系统的长期慢性过度活动可通过保水保钠升高血压^[8],其中,RAAS是十分重要的一环,血管紧张素Ⅱ(ATⅡ)是其主要效应物质,它作用于ATⅡ受体1(AT₁)使小动脉收缩,刺激肾上腺分泌醛固酮,血压升高。而NPS是体内强大的反调节系统,包括心钠肽(ANP)、脑钠肽(BNP)和C型利钠肽(CNP),NP受体以及相关的蛋白酶转化酶在原发性高血压、原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤和甲状腺功能亢进症等不同病理生理背景下均可通过刺激肾脏排水排钠发挥抗高血压作用^[9]。但NP的半衰期很短,会被脑啡肽酶(NEP)迅速分解^[8]。

ARNI的2种有效成分针对高血压发病机制中的主要调节系统,其中缬沙坦是血管紧张素受体拮抗剂(ARB),选择性地与AT₁受体结合,抑制RAAS,减少血管收缩和醛固酮的产生来发挥降低血压的作用;而沙库巴曲即NEP抑制剂通过抑制NEP使NP的降解减少,增强NP的效应,从而达到舒张血管、利尿等降压作用^[10]。ARNI通过上述双重路径抑制RAAS、SNS、ET等多个系统,可快速强效降压,并在高血压并发症中发挥多种保护作用(图1)。

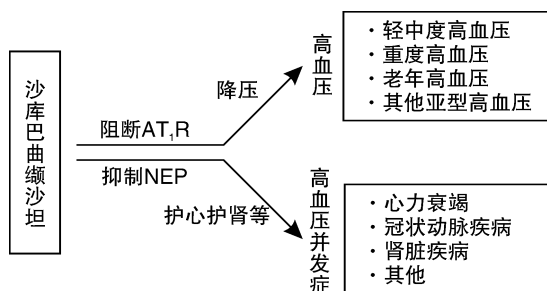


图1 ARNI的保护作用

Figure 1 The protective effects of ARNI

2 ARNI在高血压中的作用及地位

ARNI具有十分强大的降压机制,2020中国动态血压监测指南推荐ARNI用于控制夜间高血压^[11],2021年中国专家建议ARNI用于原发性高血压的治疗,尤其适用于老年高血压、盐敏感高血压及高血压合并心力衰竭(心衰)或肾功能不全等^[12]。2021年6月ARNI在中国的高血压适应证申请正式获批,为高血压的治疗提供了新的思路 and 方向。

2.1 轻中度高血压

2010年发表于*Lancet*的关于ARNI和高血压的研究在西方国家纳入了1328例轻中度高血压患者,随机进入LCZ696和缬沙坦治疗组,最后1215例患者完成了8周的治疗期。结果显示LCZ696较相应剂量的缬沙坦降压作用更为显著,并具有剂量依赖性效应,200~400 mg LCZ696对脑啡肽酶有近似最大的抑制作用,因而可发挥良好的降压作用^[13]。在亚洲高血压人群中亦发现ARNI降压效果较安慰剂更明显^[14]。Supasyndh等^[15]进行了为期52周的LCZ696与高血压的研究,发现基于LCZ696的方案治疗52周后平均坐位收缩压及舒张压较基线下降了24.7/16.2 mmHg,血压控制率(<140/90 mmHg)达75.3%,充分肯定了ARNI的长期稳定控制血压作用。ARNI与氨氯地平等钙离子拮抗剂联用,在氨氯地平单药无法控制的高血压患者中具有更好的血压控制作用^[16]。

2.2 重度高血压患者

重度高血压患者面临着更大的心脑血管风险,需要强有力的治疗快速控制血压。少数临床研究观察到ARNI在重度高血压的患者中可发挥强降压作用。2016年Kario等^[17]发表的1篇为期8周临床研究,首次评估并肯定了ARNI在重度高血压患者中使用的安全性和有效性;使用LCZ696 200 mg 1周以后平均血压即有明显下降,2周后在35例中有32例患者剂量增加到400 mg,4周时有21例患者增加了非ACEI或ARB的抗高血压药,在8周时平均收缩压可下降至<140 mmHg,并且没有低血压和血管性水肿等不良反应出现。这为高血压的治疗指引了一个新方向,使用ARNI治疗高血压可以提高血压控制率,在重度甚至难治性高血压患者中发挥快速强效稳定安全的降压作用。

2.3 老年高血压

衰老会导致动脉粥样硬化弹性减弱,收缩压和脉压增高,心血管风险增加^[18]。ARNI在降低以收缩压升高为特点的老年高血压患者(≥65岁)的收缩压及脉压上显著优于奥美沙坦,可降低老年高血压患者心血管风险^[19]。Williams教授在2017年发表在*Hypertension*的PARAMETER研究(血

管紧张素受体中性溶酶抑制剂与血管紧张素受体阻滞剂的前瞻性比较)证实,LCZ696较奥美沙坦有更强的降压作用,可显著降低中心主动脉搏缩压和中心主动脉搏压,在改善中枢血流动力学及主动脉僵硬方面有突出表现^[20]。不仅如此,ARNI还可降低HFrEF患者中的肺动脉压及肺动脉僵硬程度^[21]。可见ARNI在改善动脉僵硬程度方面具有明显优势,以收缩压升高为特征的老年高血压患者使用ARNI治疗有明显获益,长期预后较好。

2.4 其他相关亚型高血压

ARNI的适应证还包括夜间高血压、24 h动态血压以及盐敏感性高血压。在上述ARNI与轻中度高血压的研究中还发现LCZ696可以减小血压的波动,更好的控制夜间血压及24 h动态血压。在2017年发表在*Hypertension*的关于LCZ696与盐敏感性高血压的研究中,LCZ696与缬沙坦的6 h与24 h的尿钠排泄率与利尿作用存在统计学差异,在第28天这种差异消失,LCZ696未能持续利尿增加尿钠排泄并改变血清钠和钾的浓度,但依然可以观察到血压的显著下降,且夜间血压较日间及24 h动态血压的下降趋势更为明显^[22]。

2.5 ARNI在高血压患者中使用的安全性

现有ARNI与高血压的研究(表1)均显示出ARNI具有出色的降压效应,总体安全性良好。尽管表1中不良事件发生率差异较大,这可能归因于研究对象及研究设计差异,但严重不良反应发生率均较低,且血钾异常、血肌酐升高、低血压、血管性水肿等不良反应罕见。有学者质疑新药不可预知的脱靶效应:NEP的抑制有可能促进阿尔兹海默症(AD)、黄斑变性、脑淀粉样血管病甚至癌症的发生^[23]。沙库巴曲可以通过血脑屏障,易在大脑堆积,NEP抑制可能会导致 β -淀粉样蛋白(A β)在大脑中的堆积和缓激肽水平的增加,有可能会引起大脑记忆力和认知功能下降,加剧AD。庆幸的是在临床试验PARADIGM-HF中,LCZ696治疗组和依那普利治疗组中痴呆发生率差异并无统计学意义^[24],在其他LCZ696的研究及实际临床中ARNI对大脑的不良影响亦暂无报道。然而上述脱靶效应仍需引起重视,尤其是AD、癌症等发展数十年的慢性疾病,在有限时间的研究里可能无法反映出这些不良反应的发生率,因此需要更长时间的研究来明确ARNI的安全性。

3 ARNI在高血压并发症中的应用

3.1 心衰

长期的高后负荷会导致心肌细胞肥大和间质纤维化从而引起左心室肥厚等心脏结构改变,心衰发生率明显增加。ARNI在临床已广泛用于HFrEF患者,可改善临床结局,获益明显且不受病因影响^[25]。遗憾的是在PARAGON-HF试验[射

血分数保留型心衰(HFpEF)患者中ARNI与ARB全球结果的前瞻性比较]中并未发现ARNI和ARB治疗的主要结局存在统计学差异,但在亚组分析中发现,ARNI可降低射血分数较低(45%~57%)和女性HFpEF患者的心衰住院率和死亡率^[26]。尽管ARNI较缬沙坦降压效果更好,且在女性患者中的降压效应优于男性,但并不能用此降压优势来解释ARNI在女性HFpEF患者中的获益情况^[27]。HFpEF的治疗一直是临床上的难题,ARNI可改善射血分数45%~57%及女性患者的结局,对HFpEF的治疗有一定参考价值。中国专家共识及指南建议在收缩性心衰合并心室舒张功能障碍的患者使用ARNI治疗^[28]。

3.2 冠状动脉疾病和心肌梗死

在PARADIGM-HF中可观察到ARNI降低了冠状动脉复合结局风险,提示ARNI也许和动脉粥样硬化血栓的形成有关^[29]。实验性心肌梗死后小鼠使用ARNI治疗后左心室重塑也可减轻^[30]。为探究ARNI与雷米普利治疗ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者的疗效和安全性,Rezq等^[31]纳入了200例STEMI患者,冠状动脉介入治疗后随机接受2种药物治疗,随访6个月,发现与雷米普利治疗组相比,ARNI治疗组的左室射血分数较高,左室舒张和射血末期直径较小,心衰住院率、心源性死亡等不良事件发生率显著降低,提示ARNI可改善心肌重塑和STEMI的预后。ARNI的心脏保护作用可能来源于抑制促炎因子、基质金属蛋白酶9的活性,减少醛固酮的产生以及增强NP作用等^[32]。

3.3 肾脏疾病

高血压和肾脏疾病紧密关联,高血压造成的肾小动脉硬化是导致慢性肾脏疾病的一大重要原因。PARADIGM-HF试验发现ARNI可减缓肾小球滤过率(eGFR)的下降,对肾脏具有保护作用,改善肾脏预后,但该试验排除了重度肾功能不全的患者^[33]。Ito等^[34]在日本纳入32例患有高血压和中至重度肾功能不全的患者进行了一为期8周多中心的研究,结果显示第8周时平均坐位收缩压及舒张压降分别为(20.5±11.3) mmHg和(8.3±6.3) mmHg,平均尿白蛋白/肌酐比值(UACR)较基线下降15.1%,大量蛋白尿的患者UACR下降更为显著,该研究肯定了ARNI在肾功能不全患者中的有效性和安全性。ARNI对慢性肾脏病的发展的延缓抑制作用可能得益于ARNI对心血管和肾脏的双重保护作用^[35]。

3.4 其他心血管相关疾病

有研究显示ARNI可减弱小鼠血浆和病变部位的炎症反应,抑制颈动脉粥样硬化,稳定斑块^[36],与PARAGON-HF中冠状动脉复合结局风

险的降低相呼应。虽然并未发现 ARNI 对房性心律失常的有益作用,但是多个研究发现 ARNI 可减少室性心律失常,这可能归因于 ARNI 可减少心脏纤维化和炎症反应及逆转心室重构^[37-38]。更让人惊讶的是 ARNI 对糖代谢亦有改善作用,研究显示 ARNI 可改善外周胰岛素的敏感性并增加腹部皮下脂肪分解^[39]。

4 结论

ARNI 是具有双重降压机制的新型药物,在原

发性高血压患者中可发挥强大的降压作用,尤其对老年高血压、夜间高血压、盐敏感高血压等高风险高血压有良好的控制作用。除了心衰以外,冠状动脉疾病、室性心律失常、慢性肾脏病等高血压并发症使用 ARNI 治疗均有一定获益。ARNI 的安全性良好,严重不良事件发生率低,未发现 ARNI 增加痴呆的风险,但对 ARNI 的长期安全性仍有质疑,进一步验证 ARNI 的长期安全性的临床试验仍不可或缺。

表 1 LCZ696 与高血压等心血管疾病研究汇总
Table 1 The studies of LCZ696 in hypertension and cardiovascular diseases

研究类别	研究对象	样本量/例	年龄/岁	对照组	随访时间/周	主要结果	LCZ696 不良事件发生率/%
LCZ696 与高血压相关研究							
Ruilope 等 ^[13]	轻中度高血压	1328	18~75	缬沙坦和安慰剂	8	LCZ696 对比相应剂量缬沙坦:血压平均降低 4.20/2.17 mmHg($P<0.05$)	<30.00
Kario 等 ^[14]	轻中度高血压	389	≥18	安慰剂	8	LCZ696 血压控制率(<140/90 mmHg)为 50%左右,显著高于安慰剂(15.2%)	约 38.00
Supasyndh 等 ^[15]	轻中度高血压	341	≥18	单臂	52	基于沙库巴曲/缬沙坦的降压方案总体血压控制率达 75.3%	63.90
Wang 等 ^[16]	轻中度高血压	266	≥18	安慰剂	8	与氨氯地平单药治疗相比,LCZ696/氨氯地平显著降低了 24 h 动态压($P<0.001$)	20.00
Kario 等 ^[17]	重度高血压	35	≥18	单臂	8	第 8 周时血压降低达 35.3/22.1 mmHg	48.60
Supasyndh 等 ^[19]	老年高血压	588	≥65	奥美沙坦	14	第 10 周时 LCZ696 较奥美沙坦降压更明显(22.71 mmHg : 16.11 mmHg, $P<0.001$)	47.60
Williams 等 ^[20]	老年收缩期高血压	454	≥60	奥美沙坦	52	在降低动态中心主动脉收缩压和肱动脉收缩压方面 LCZ696 优于奥美沙坦($P<0.001$)	57.60
Wang 等 ^[22]	盐敏感高血压	72	≥18	缬沙坦	8	LCZ696 通过利尿利钠达到更好的血压控制作用,血压波动较小,夜间动态血压降低的尤为明显	32.40
LCZ696 与高血压并发症等相关研究							
Balmforth 等 ^[25]	HFrEF	8399	≥18	依那普利	108	LCZ696 在降低心衰再住院率及全因死亡率方面显著优于依那普利,且不受病因素影响	46.09
Solomon 等 ^[26]	HFpEF	4822	≥50	缬沙坦	140	与缬沙坦相比,LCZ696 的主要结局事件较少,但无统计学差异;LCZ696 降低了冠状动脉复合结局风险;LCZ696 具有肾脏保护作用	58.87
Rezq 等 ^[31]	STEMI	200	18~90	雷米普利	24	6 个月时,LCZ696 与雷米普利组主要心脏不良事件 20% : 38% (OR = 0.42, 95% CI : 0.23~0.78, $P=0.005$)	未观察到不良事件
Ito 等 ^[34]	高血压合并中重度肾功能不全	56	≥20	单臂	8	LCZ696 在日本高血压和肾功能不全患者中血压平均降低分别为 20.5/8.3 mmHg, 尿蛋白/肌酐比平均降低为 15.1%	43.80
Zhang 等 ^[36]	载脂蛋白 E 缺陷小鼠	72	/	对照组和缬沙坦组	12	LCZ696 较对照组及缬沙坦组更能抑制炎症反应及动脉粥样硬化	/
Martens 等 ^[38]	HFrEF	151	未提及	单臂	52	LCZ696 可减少室性心律失常的发生	/
Jordan 等 ^[39]	肥胖高血压	98	≥18	氨氯地平	8	LC696 较氨氯地平更能增加外周胰岛素敏感性及腹部脂肪分解	60.00

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2018, 138(17): e426-e483.
- [2] Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries[J]. *Circulation*, 2016, 134(6): 441-450.
- [3] Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mmHg, 1990-2015[J]. *JAMA*, 2017, 317(2): 165-182.
- [4] Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people[J]. *Lancet*, 2014, 383(9932): 1899-1911.
- [5] Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, et al. Hypertension[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18014.
- [6] Volpe M, Rubattu S, Burnett J Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(7): 419-425.
- [7] Lin LM, Wu Y, Wu MF, et al. Focus on the Novel Cardiovascular Drug LCZ696: from Evidence to Clinical Consideration[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30(6): 623-633.
- [8] von Lueder TG, Atar D, Krum H. Current role of neprilysin inhibitors in hypertension and heart failure[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 144(1): 41-49.
- [9] Rubattu S, Forte M, Marchitti S, et al. Molecular Implications of Natriuretic Peptides in the Protection from Hypertension and Target Organ Damage Development[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4).
- [10] Hubers SA, Brown NJ. Combined Angiotensin Receptor Antagonism and Neprilysin Inhibition[J]. *Circulation*, 2016, 133(11): 1115-1124.
- [11] 中国高血压联盟《动态血压监测指南》委员会. 2020中国动态血压监测指南[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(4): 313-328.
- [12] 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国医师协会心血管分会, 中国高血压联盟, 等. 沙库巴曲缬沙坦在高血压患者临床应用的专家建议[J]. *中华高血压杂志*, 2021, 29(2): 108-114.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Supasyndh O, Sun N, Kario K, et al. Long-term (52-week) safety and efficacy of Sacubitril/valsartan in Asian patients with hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(5): 472-476.
- [16] Wang JG, Yukisada K, Sibulo A Jr, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan(LCZ696) add-on to amlodipine in Asian patients with systolic hypertension uncontrolled with amlodipine monotherapy[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(4): 877-885.
- [17] Kario K, Tamaki Y, Okino N, et al. LCZ696, a First-in-Class Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor: The First Clinical Experience in Patients With Severe Hypertension [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2016, 18(4): 308-314.
- [18] Dao HH, Essalihi R, Bouvet C, et al. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension[J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 66(2): 307-317.
- [19] Supasyndh O, Wang J, Hafeez K, et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) Compared With Olmesartan in Elderly Asian Patients (≥ 65 Years) With Systolic Hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2017, 30(12): 1163-1169.
- [20] 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.
- [21] Yenerçag M, Arslan U, Dereli S, et al. Effects of angiotensin receptor neprilysin inhibition on pulmonary arterial stiffness in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2021, 37(1): 165-173.
- [22] 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.
- [23] Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Burnier M, et al. Will we ever use angiotensin receptor neprilysin inhibition (ARNi) for the treatment of hypertension? [J]. *Blood Press*, 2019, 28(2): 75-76.
- [24] Cannon JA, Shen L, Jhund PS, et al. Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in

- heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(1):129-137.
- [25] Balmforth C, Simpson J, Shen L, et al. Outcomes and Effect of Treatment According to Etiology in HFrEF: An Analysis of PARADIGM-HF [J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(6):457-465.
- [26] Solomon SD, McMurray J, Anand IS, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17):1609-1620.
- [27] Selvaraj S, Claggett BL, Böhm M, et al. Systolic Blood Pressure in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Treated With Sacubitril/Valsartan[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(14):1644-1656.
- [28] 廖玉华, 杨杰孚, 张健, 等. 舒张性心力衰竭诊断和治疗专家共识[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(1):1-10.
- [29] Mogensen UM, Køber L, Jhund PS, et al. Sacubitril/valsartan reduces serum uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in PARADIGM-HF[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(3):514-522.
- [30] von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, 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.
- [31] Rezaq A, Saad M, El Nozahi 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.
- [32] 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.
- [33] Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(6):489-498.
- [34] 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.
- [35] Judge P, Haynes R, Landray MJ, et al. Neprilysin inhibition in chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(5):738-743.
- [36] Zhang H, Liu G, Zhou W, 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.
- [37] Sarrias A, Bayes-Genis A. Is Sacubitril/Valsartan(Also)an Antiarrhythmic Drug? [J]. *Circulation*, 2018, 138(6):551-553.
- [38] 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.
- [39] 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.

(收稿日期:2021-06-15;修回日期:2021-07-21)