



(OSID 码)

· 前沿进展 ·

血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂——沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的研究进展

王晓雪, 孙维, 宁亚媛, 陈丽娟

【摘要】 近年来, 临床心力衰竭诊断率逐年提高, 但心力衰竭患者 5 年生存率改善效果有限。沙库巴曲缬沙坦作为目前世界上唯一在临床应用的血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, 能有效降低多种原因引起的心力衰竭患者再住院率及心血管死亡风险, 目前其已被国内外众多临床指南列为 I 类推荐。本文主要综述了沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭及心力衰竭合并其他常见疾病的研究进展, 以期临床合理应用该药提供参考。

【关键词】 心力衰竭; 沙库巴曲缬沙坦; 血管紧张素受体抑制剂; 脑啡肽酶; 综述

【中图分类号】 R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.01.002

王晓雪, 孙维, 宁亚媛, 等. 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂——沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (1): 8-11. [www.syxnf.net]

WANG X X, SUN W, NING Y Y, et al. Research progress on Sacubitril/Valsartan—an angiotensin receptor neprilysin inhibitor in treating heart failure [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (1): 8-11.

Research Progress on Sacubitril/Valsartan—an Angiotensin Receptor Enkephalinase Inhibitor in Treating Heart Failure WANG Xiaoxue, SUN Wei, NING Yayuan, CHEN Lijuan

Department of Cardiovascular Medicine, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China

Corresponding author: CHEN Lijuan, E-mail: 373800278@qq.com

【Abstract】 Clinical diagnosis rate of heart failure increased year by year in recent years, however five-year survival rate in patients with heart failure improved finitely. Sacubitril/Valsartan, as the only angiotensin receptor neprilysin inhibitor that applied on clinic all over the world, can effectively reduce the re-hospitalization rate and cardiovascular death risk in patients with heart failure that caused by various reasons, moreover it has been classified as I—class recommendation by numerous clinical guidelines at home and abroad so far. This paper mainly reviewed the research progress about Sacubitril/Valsartan in treating heart failure and even heart failure merged with other common diseases, in order to provide a reference for its rational clinical use.

【Key words】 Heart failure; Sacubitril/Valsartan; Angiotensin receptor antagonists; Neprilysin; Review

心力衰竭是多种心脏病的严重或终末阶段, 指由于心脏收缩和 / 或舒张功能障碍、不能将静脉回心血量充分排出心脏而导致静脉系统血液淤积、动脉系统灌注不足所引起的心脏循环障碍, 患者主要表现为乏力、运动耐力明显减低、心悸、劳力性呼吸困难、夜间阵发性呼吸困难、高枕睡眠等。据统计, 全球范围内心力衰竭患病率为 1%~2%, 70 岁以上患者占 10% 以上, 而虽经标准药物治疗, 但现阶段心力衰竭患者再住院率和病死率仍居高不下^[1]。沙库巴曲缬沙坦是由脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲和血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB) 缬沙坦组成的复方制剂, 其研发及上市为心力衰竭患者带来了福音: 与标准剂量依那普利相比, 沙库巴曲缬沙坦能使心力衰竭患者心血管死亡或心力衰竭再住院风险降低 20%^[2]; 此外, 沙库巴曲缬沙坦作为心力衰竭治疗领域近二十年来最具突破性的创新药物, 目前已被国内

外众多临床指南列为 I 类推荐。本文就血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂——沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭及心力衰竭合并其他常见疾病的研究进展进行综述, 现报道如下。

1 心力衰竭的分类及治疗原则

1.1 心力衰竭的分类 《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[3] 根据左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 将心力衰竭分为射血分数降低的心力衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) (LVEF<40%)、射血分数保留的心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) (LVEF ≥ 50%) 和射血分数中间值的心力衰竭 (heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF) (LVEF 介于 40%~49%)。

1.2 心力衰竭的治疗原则

1.2.1 HFrEF 的治疗原则 (1) 一般治疗: 包括休息、限盐、限制液体摄入量; (2) 基础药物治疗: 应用利尿剂、洋地黄类制剂、扩张血管药物、β-受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI) /

130041 吉林省长春市, 吉林大学第二医院心血管内科

通信作者: 陈丽娟, E-mail: 373800278@qq.com

ARB、醛固酮受体拮抗剂如螺内酯进行治疗; (3) 器械治疗: 包括植入性血流动力学监测装置(左心房、右心室、肺动脉压监测)、心房间分流装置、心脏收缩力调节装置、压力反射激活治疗、自膨胀弹性装置等, 并根据原发病酌情调整治疗方案^[3]。

1.2.2 HFpEF 和 HFmrEF 的治疗原则 HFpEF 被认为是一种多器官功能障碍性疾病, 常见于年龄较大的女性患者, 其治疗策略主要基于以下三点: 减轻充血症状(使用利尿剂)、治疗合并症、加强疾病管理(自我管理、适当锻炼); HFpEF 患者的治疗主要是针对症状、心血管基础疾病和合并症、心血管疾病危险因素而采取综合性治疗手段^[3]。目前, 临床研究尚未能证实 ACEI/ARB、 β -受体阻滞剂能有效改善 HFpEF 患者预后及降低患者病死率。HFmrEF 与 HFpEF 的治疗原则相似。

2 沙库巴曲缬沙坦的作用机制

2000 年, 世界上首个研发的血管紧张素 II 受体-脑啡肽酶(ACE-NEP) 抑制剂——奥马曲拉在充血性心力衰竭患者中的初步临床研究显示出一定疗效, 但 2002 年的 OVERTURE 研究结果显示, 奥马曲拉可抑制缓激肽降解的关键酶并带来严重的安全性问题, 如引起低血压、头晕等不良反应及增加低血压、血管性水肿等发生风险, 因此奥马曲拉未能在临床进一步推广^[4]。脑啡肽酶是一种 MME 基因编码酶, 又称中性内肽酶, 主要负责内源性利钠肽(natriuretic peptide system, NPS) 的降解, 沙库巴曲可通过抑制脑啡肽酶降解 NPS 而提高利钠肽水平, 但会导致血管紧张素 II 水平升高; 沙库巴曲缬沙坦通过将脑啡肽酶抑制剂与 ARB 进行联合而拮抗血管紧张素 II 与血管紧张素 II 受体结合, 最终沙库巴曲与缬沙坦通过相互协调而发挥心脏保护作用, 可有效降低低血压及血管性水肿发生风险。

3 沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭

3.1 PARADIGM 试验 PARADIGM 试验是一项随机、双盲、对照试验^[5], 该试验结果显示, 与依那普利相比, 沙库巴曲缬沙坦钠片可使心力衰竭患者心血管死亡或心力衰竭再住院风险降低 20%, 可有效改善心力衰竭患者临床症状和生活质量, 且症状性低血压发生率及因低血压而停药者所占比例均较低、因不良事件停止治疗者较少^[6], 因此推荐 HFrEF 患者使用沙库巴曲缬沙坦; 但由于该试验未纳入纽约心脏病协会(NYHA) 分级为 I 级的心力衰竭患者, 因此总体而言其样本并不能代表真实世界的 HFrEF 患者^[7-8]。

3.2 TRANSITION 试验 TRANSITION 试验是一项多中心、随机、开放标签、平行对照的 IV 期临床试验^[9], 该试验共纳入来自全球 156 所医院的 1 002 例患者, 旨在探讨因急性失代偿性心力衰竭(acute decompensated heart failure, ADHF) 而需住院治疗的 HFrEF 患者血流动力学稳定后分别于出院前和出院后起始沙库巴曲缬沙坦治疗的安全性和耐受性, 结果显示随机分组后第 10 周, 出院前起始治疗组和出院后起始治疗组分别有 47.0% 和 51.0% 的患者达到了 200 mg/次、2 次/d 的目标剂量, 且两组因不良反应而永久停药的患者比例未见差异, 而截至第 26 周的最后 1 次随访, 两组达到目标剂量的患者比例分别增至 53.2% 和 60.7%, 因此在 2019 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC) 心力衰竭协会

的最新专家共识中, 沙库巴曲缬沙坦被列为 ADHF 住院患者院内起始治疗药物的一线推荐。

3.3 PIONEER-HF 试验 PIONEER-HF 试验是一项为期 12 周的前瞻性、多中心、双盲、随机、对照试验^[10], 该试验主要纳入有液体潴留症状和体征且过去 6 个月内 LVEF $\leq$ 40%、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP) $\geq$ 1 600 ng/L 或脑钠肽(BNP) $\geq$ 400 ng/L 的症状稳定的 ADHF 住院患者, 并排除随机化前 6 h 内收缩压 $<$ 100 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)、有症状性低血压、利尿剂静脉注射剂量增加、静脉注射血管扩张剂及随机化前 24 h 内静脉注射正性肌力药物者^[11], 结果显示, 与依那普利相比, 沙库巴曲缬沙坦可使 NT-proBNP 水平降低 29% 及治疗 8 周后严重复合临床终点事件〔包括死亡、因心力衰竭住院(住院时间 $>$ 24 h)、需植入左心室辅助装置或列入等待心脏移植名单〕发生风险降低 46%, 且沙库巴曲缬沙坦所致肾功能恶化、高钾血症、症状性低血压及血管性水肿等严重不良事件发生率与依那普利相似。

3.4 PARAMOUNT 试验 PARAMOUNT 试验旨在前瞻性比较沙库巴曲缬沙坦与 ARB 治疗 HFpEF 效果, 结果显示, 治疗 12 周时采用沙库巴曲缬沙坦治疗者 NT-proBNP 水平与采用 ARB 治疗者相比明显降低 ($HR=0.77$), 此外沙库巴曲缬沙坦还有利于改善 HFpEF 患者心肌损伤和左心房重构等病理生理改变, 且安全性较高^[12]。

4 沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭合并其他常见疾病

4.1 糖尿病 糖尿病是 HFpEF 和 HFrEF 进展的独立危险因素, 沙库巴曲缬沙坦可能通过增强 NPS 和拮抗血管紧张素 II 受体而增强胰岛素敏感性, 对糖脂代谢具有多效性作用。研究表明, 沙库巴曲缬沙坦可分解包括具有生物活性的利钠肽、缓激肽、血管紧张素 I、血管紧张素 II 及胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 等在内的多种血管活性肽, 因此 2 型糖尿病患者使用沙库巴曲缬沙坦治疗能更大程度地降低糖化血红蛋白(HbA_{1c}) 水平^[13]; 脑啡肽酶抑制剂可能会改善血糖控制效果, 而沙库巴曲缬沙坦通过抑制脑啡肽酶而增加的利钠肽可能在胰岛素敏感性和糖代谢中发挥关键作用^[14], 同时通过抑制脑啡肽酶增加其他脑啡肽酶底物也可能在血糖控制中发挥着重要作用^[15]。此外, 沙库巴曲缬沙坦还可通过抑制肾素-血管紧张素系统而改善血糖控制效果^[16], 并在一定程度上增强胰岛素敏感性^[17-18], 但仅通过抑制肾素-血管紧张素系统而改善糖代谢的作用可能是有限的^[19]。

4.2 高血压 对于高血压患者, 包括利尿剂、 β -受体阻滞剂、钙离子拮抗剂(calcium channel blockers, CCB)、ACEI、ARB 在内的五大类降压药物均可作为初始治疗用药, 临床一般根据人群类型、合并症而选择有针对性的药物进行个体化治疗, 并应根据血压和心血管风险选择初始单药或联合用药以有效控制血压、预防心脑血管并发症^[20-24]。相关指南推荐, 血压 $\geq$ 160/100 mm Hg、高于目标血压 20/10 mm Hg 的高危患者或单药治疗未达标的高血压患者应采用自由联合或单片复方制剂进行联合降压治疗(I 类推荐, C 级证据)^[25]; 血压 $\geq$ 140/90 mm Hg 的患者起始可采用小剂量联合治疗(I 类推荐, C 级证据)^[26-30]。研究表明, 沙库巴曲缬沙坦在降压方面似乎比目前可用的安全性和耐受性类似的 ACEI 和 ARB 更有效^[31], 此外其作为氨氯地平的补充治疗已在亚洲收缩期

高血压患者中显示出良好的耐受性和有效性^[32]。

4.3 肾功能不全 一项针对估算肾小球滤过率 (eGFR) 介于 $15\sim 60\text{ ml}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 的慢性肾脏病患者的研究结果显示, 与采用缬沙坦治疗者相比, 采用沙库巴曲缬沙坦治疗者蛋白尿发生率降低 15%, 但血肌酐、血钾、尿素氮、eGFR 无明显改变^[33], 因此有学者推测沙库巴曲缬沙坦可能具有改善 HFrEF 患者肾脏代谢和肾脏保护作用。

5 沙库巴曲缬沙坦面临的挑战

目前尚无证据表明药物治疗能有效改善瓣膜功能性返流, 而沙库巴曲缬沙坦的神经激素效应或将为治疗心力衰竭伴瓣膜功能性返流这一困难亚群开辟新的途径^[34]。症状性低血压是 PARAMOUNT 试验中沙库巴曲缬沙坦所引起的最常见的不良事件^[5], 且症状性低血压多发生于第 1 次给药后 3~5 h, 因此应用沙库巴曲缬沙坦时需密切监测患者血压变化^[35]。淀粉样肽在阿尔茨海默病和年龄相关性黄斑变性的发生发展中具有重要作用, 沙库巴曲缬沙坦可能通过抑制脑啡肽酶而导致大脑中 β 淀粉样肽积累, 目前一项关于沙库巴曲缬沙坦与缬沙坦对心力衰竭患者认知功能影响的临床试验正在进行, 以探讨沙库巴曲缬沙坦潜在的导致阿尔茨海默病的风险^[25, 32]。此外, 还有关于沙库巴曲缬沙坦对人类眼睛影响的试验结果尚未公开发表。

6 小结与展望

沙库巴曲缬沙坦的问世开辟了一个新的心力衰竭治疗方向, 多项研究证实, 经“基础治疗”(包括 ACEI/ARB、 β -受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、伊伐布雷定)的 HFrEF 患者将 ACEI/ARB 替换为沙库巴曲缬沙坦能进一步降低其心血管死亡风险及其他终点事件发生风险; 但目前国内外沙库巴曲缬沙坦使用率仍较低, 相信随着沙库巴曲缬沙坦更多地应用于临床, 其将挽救更多心力衰竭患者的生命。

作者贡献: 王晓雪进行文章的构思与设计, 文献/资料整理, 负责撰写论文; 陈丽娟进行文章的可行性分析, 并对文章整体负责, 监督管理; 宁亚媛进行文献/资料收集, 并负责文章的质量控制及审校; 孙维进行论文及英文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] KUSCHYK J, RUDIC B, LIEBE V, et al. Cardiac contractility modulation for treatment of chronic heart failure [J]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2018, 29 (4): 369-376. DOI: 10.1007/s00399-018-0600-0.
- [2] 魏云杰, 张密, 许海军, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗高龄射血分数降低心力衰竭患者的临床疗效研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26 (7): 17-20. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.07.004. WEI Y J, ZHANG M, XU H J, et al. Clinical effect of sacubitril/valsartan in treating heart failure patients with decreased ejection fraction and advanced age [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2018, 26 (7): 17-20. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.07.004.
- [3] 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.
- [4] PACKER M, CALIFF R M, KONSTAM M A, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE) [J]. *Circulation*, 2002, 106 (8): 902-926. DOI: 10.1161/01.cir.0000029801.86489.50.
- [5] FALLER H, STEINBÜCHEL T, SCHOWALTER M, et al. The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) — a new disease-specific quality of life measure for patients with chronic heart failure [J]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 2005, 55 (3/4): 200-208. DOI: 10.1055/s-2004-834597.
- [6] 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.
- [7] DARGAD R R, PRAJAPATI M R, DARGAD R R, et al. Sacubitril/valsartan: A novel angiotensin receptor-neprilysin inhibitor [J]. *Indian Heart J*, 2018, 70 (Suppl 1): S102-110. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.01.002.
- [8] SINGH J S S, BURRELL L M, CHERIF M, et al. Sacubitril/valsartan; beyond natriuretic peptides [J]. *Heart*, 2017, 103 (20): 1569-1577. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311295.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] MORROW D A, VELAZQUEZ E J, DEVORE A D, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with acute decompensated heart failure randomized to sacubitril-valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40 (40): 3345-3352. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz240.
- [12] JHUND P S, 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/ehfj.76.
- [13] KRANTZ M J, AMBARDEKAR A V, KALTENBACH L, et al. Patterns and predictors of evidence-based medication continuation among hospitalized heart failure patients (from Get With the Guidelines-Heart Failure) [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107 (12): 1818-1823. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.02.322.
- [14] KOBALAVA Z, KOTOVSKAYA Y, AVERKOV O, et al. Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Profiles of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Patients with Heart Failure and Reduced

- Ejection Fraction [J]. *Cardiovasc Ther*, 2016, 34 (4): 191–198. DOI: 10.1111/1755-5922.12183.
- [15] LAZO M, YOUNG J H, BRANCATI F L, et al. NH₂-terminal pro-brain natriuretic peptide and risk of diabetes [J]. *Diabetes*, 2013, 62 (9): 3189–3193. DOI: 10.2337/db13-0478.
- [16] WILLARD J R, BARROW B M, ZRAIKA S. Improved glycaemia in high-fat-fed neprilysin-deficient mice is associated with reduced DPP-4 activity and increased active GLP-1 levels [J]. *Diabetologia*, 2017, 60 (4): 701–708. DOI: 10.1007/s00125-016-4172-4.
- [17] JING F, MOGI M, HORIUCHI M. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in adipose tissue dysfunction [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 378 (1/2): 23–28. DOI: 10.1016/j.mce.2012.03.005.
- [18] MESSERLI F H, WEBER M A, BRUNNER H R. Angiotensin II receptor inhibition: A new therapeutic principle [J]. *Arch Intern Med*, 1996, 156 (17): 1957–1965.
- [19] VAN DER ZIJL N J, MOORS C C, GOOSSENS G H, et al. Valsartan improves β -cell function and insulin sensitivity in subjects with impaired glucose metabolism: a randomized controlled trial [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (4): 845–851. DOI: 10.2337/dc10-2224.
- [20] LIU L, ZHANG Y, LIU G, et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients [J]. *J Hypertens*, 2005, 23 (12): 2157–2172.
- [21] 中华医学会心血管病学分会高血压学组. 清晨血压临床管理的中国专家指导建议 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42 (9): 721–725. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.09.003.
- [22] WANG J G, KARIO K, CHEN C H, et al. Management of morning hypertension: a consensus statement of an Asian expert panel [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20 (1): 39–44. DOI: 10.1111/jch.13140.
- [23] BROWN M J, PALMER C R, CASTAIGNE A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) [J]. *Lancet*, 2000, 356 (9227): 366–372. DOI: 10.1016/S0140-6736 (00) 02527-7.
- [24] KARIO K, SAITO I, KUSHIRO T, et al. Home blood pressure and cardiovascular outcomes in patients during antihypertensive therapy: primary results of HONEST, a large-scale prospective, real-world observational study [J]. *Hypertension*, 2014, 64 (5): 989–996. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04262.
- [25] WEBER M A, JULIUS S, KJELDSEN S E, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial [J]. *Lancet*, 2004, 363 (9426): 2049–2051. DOI: 10.1016/S0140-6736 (04) 16456-8.
- [26] BECKETT N S, PETERS R, FLETCHER A E, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358 (18): 1887–1898. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369.
- [27] ZHANG Y, ZHANG X, LIU L, et al. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32 (12): 1500–1508. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr039.
- [28] 王文, 马丽媛, 刘明波, 等. 初始低剂量氨氯地平加替米沙坦或复方阿米洛利联合治疗对高血压患者血压控制率影响的阶段报告 [J]. *中华心血管病杂志*, 2009, 25 (8): 701–707. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2009.08.007.
- WANG W, MA L Y, LIU M B, et al. Effects of amlodipine plus telmisartan or amlodipine plus amiloride regimen on blood pressure control in hypertensive patients: preliminary report of Chinese Hypertension Intervention Efficacy (CHIEF) trial [J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2009, 25 (8): 701–707. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2009.08.007.
- [29] JAMERSON K, WEBER M A, BAKRIS G L, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (23): 2417–2428. DOI: 10.1056/NEJMoa0806182.
- [30] PATEL A, ADVANCE Collaborative Group, MACMAHON S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2007, 370 (9590): 829–840. DOI: 10.1016/S0140-6736 (07) 61303-8.
- [31] WANG W, MA L, ZHANG Y, et al. The combination of amlodipine and angiotensin receptor blocker or diuretics in high-risk hypertensive patients: rationale, design and baseline characteristics [J]. *J Human Hypertens*, 2011, 25 (4): 271–277. DOI: 10.1038/jhh.2010.45.
- [32] AYALASOMAYAJULA S, LANGENICKEL T, PAL P, et al. Clinical Pharmacokinetics of Sacubitril/Valsartan (LCZ696): A Novel Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56 (12): 1461–1478. DOI: 10.1007/s40262-017-0543-3.
- [33] 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.
- [34] YANDRAPALLI S, ANDRIES G, BISWAS M, et al. Profile of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure: patient selection and perspectives [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2017, 13: 369–382. DOI: 10.2147/VHRM.S114784.
- [35] 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. DOI: 10.1111/jch.12667.

(收稿日期: 2019-10-19; 修回日期: 2019-12-13)

(本文编辑: 鹿飞飞)