

沙库巴曲缬沙坦治疗终末期肾病合并射血分数降低心力衰竭 1 例

顾琳 夏春英 邵维斌

江苏大学附属人民医院肾内科, 江苏镇江 212002

[摘要] 心力衰竭是终末期肾病(End-stage renal disease, ESRD)常见并发症,它严重影响患者的生存质量及预后,也给个人和社会造成极大的经济负担,故而改善 ESRD 患者心力衰竭显得尤为重要和迫切。慢性心力衰竭传统治疗药物一般是指血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素受体阻断剂(Angiotensin receptor blocker, ARB)与 β 受体阻滞剂及醛固酮拮抗剂。以上三药联合称之为“金三角”,可以改善心肌重构,降低心衰患者住院及心血管死亡风险,是目前慢性心力衰竭的基本治疗方案。近年,血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂—沙库巴曲缬沙坦可显著改善心衰患者预后,成为治疗射血分数降低心力衰竭(Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)的全新药物。目前本血液净化中心一例血液透析合并心力衰竭患者使用该药后心脏功能得到显著改善,介绍如下。

[关键词] 沙库巴曲缬沙坦;射血分数降低心力衰竭;终末期肾脏病;血液透析

[中图分类号] R541.6 **[文献标识码]** C **[文章编号]** 1673-9701(2021)14-0155-05

Sacubitril/valsartan in the treatment of end-stage renal disease with heart failure with reduced ejection fraction: a case report

GU Lin XIA Chunying SHAO Weibin

Department of Nephrology, People's Hospital Affiliated to Jiangsu University, Zhenjiang 212002, China

[Abstract] Heart failure is a common complication of end-stage renal disease (ESRD), which seriously affects the quality of life and prognosis of patients, and also causes a great economic burden on individuals and society. Therefore, it is particularly important and urgent to improve heart failure in patients with ESRD. The traditional treatment drugs for chronic heart failure generally refer to angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin receptor blocker (ARB), β -receptor blockers, and aldosterone antagonists. The combination of the above three drugs is called the "Golden Triangle", which can improve myocardial remodeling and reduce the risk of hospitalization and cardiovascular death in patients with heart failure. It is the current basic treatment for chronic heart failure. In recent years, the angiotensin receptor enkephalinase inhibitor sacubitril/valsartan can significantly improve the prognosis of patients with heart failure, and become a new drug for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). At present, a patient with hemodialysis and heart failure in our blood purification center has significantly improved heart function after using the drug, as described below.

[Key words] Sacubitril/valsartan; Heart failure with reduced ejection fraction; End-stage renal disease; Hemodialysis

沙库巴曲缬沙坦是一种治疗心力衰竭的创新药物,它打破了心力衰竭治疗近 20 年的困局。慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)患者罹患结构相关心脏病的风险增加,尤其是心力衰竭和心律失常^[1]。目前全球最大规模多中心的 III 期 PARADIGM-HF 肾脏亚组分析研究显示,对比传统意义的金三角药物血管紧张素受体转换酶抑制剂(依那普利),沙库巴曲缬沙坦能使心衰患者全因死亡率下降 16%,心血管事件死亡下降 20%

及心衰住院风险下降 21%,同时显著延缓肾小球滤过率(Glomerular filtration rate, GFR)下降,减少 GFR 年丢失率^[2]。但严重肾功能不全, GFR<30 mL/min·1.73 m² 的患者却未被纳入 PARADIGM-HF 试验^[3]。故目前尚缺乏沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭合并严重肾功能不全特别是血液透析患者的耐受性和预后数据。现对本院收治的 1 例长期维持性血液透析合并射血分数降低心衰患者使用沙库巴曲缬沙坦情况进行总结,并报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

患者女,50岁,因“反复颜面水肿伴尿中泡沫增多3月”,于2015年2月11日在我院肾内科门诊查尿常规:红细胞0~2/HP,隐血1+,蛋白1+,微白蛋白>150 mg/L,管型阴性,肾功能:尿素氮13.8 mmol/L,肌酐263 μmol/L,尿酸509 μmol/L,肾脏B超:右肾大小83 mm×30 mm,左肾大小84 mm×37 mm,双肾体积缩小,诊断慢性肾功能不全,后就诊于南京军区总医院(具体过程不详)。平素服用百令胶囊、保肾片护肾,碳酸氢钠纠酸,每周促红细胞生成素3000 U皮下注射纠正肾性贫血,未定期门诊随诊及完善血常规、尿常规及肾功能等相关检查。2017年1月12日因“颜面水肿2年,纳差乏力1周”再来我院,门诊查肾功能:尿素氮38.48 mmol/L,肌酐757.6 μmol/L,尿酸633.85 μmol/L,血常规:血红蛋白83 g/L,为进一步诊治收住入院。患者既往体健,否认肝炎、结核,否认高血压、糖尿病及心脏病史。入院查体:血压160/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),神清,贫血貌,两肺呼吸音清,未闻及明显干湿啰音,心率87次/min,心律齐,心脏各瓣膜区听诊未闻及杂音,腹软,无肌紧张,全腹无压痛及反跳痛,双肾区无叩击痛,双下肢无明显凹陷性水肿。入院后查甲状旁腺激素193.2 pg/mL,肝炎、梅毒、艾滋等传染病筛查阴性,甲状腺功能,肿瘤标志物,补体,免疫球蛋白,自身抗体等均未见明显异常,住院期间明确诊断“慢性肾脏病5期,肾性贫血,肾性高血压”。鉴于患者慢性肾脏病5期且消化道症状较为明显,遂于2017-01-17行中心静脉置管建立临时血管通路开始血液透析治疗,同时继续促红细胞生成素注射治疗纠正肾性贫血,硝苯地平控释片控制血压,后完成前臂动静脉内瘘成形术,内瘘成熟后作为永久血管通路每周三次规律血液透析,每次上机4 h,超滤量1.5~2.0 kg,患者一般情况可。2018年8月始,患者自述无明显诱因下感全身乏力,时有胸闷并活动后气促,多见于快速行走或上楼时,休息后可缓解,无畏寒、发热,无咳嗽、咳痰,无恶心、呕吐,症状反复需高枕卧位,无夜间阵发性呼吸困难。查体:血压130/80 mmHg,神志清,精神欠佳,慢性肾病面容,无明显贫血貌,颈静脉无怒张,心率80次/min,心律齐,心前区可闻及2/6级收缩期杂音,腹软,无压痛,反跳痛及肌紧张,肝脾未触及肿大,双下肢透析间期轻度凹陷性水肿,透析门诊查全胸片(2018-8-29):两肺纹理增多,余未见明显异常;心电图:窦性心律,无心律失常表现;心脏彩超检查(2018-8-29):左室壁搏动普遍减弱,中度二尖瓣反流,轻度肺高压伴轻中度三尖瓣反流,心包积液(少),

心功能下降,左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)37%。血常规(2018-9-5):血红蛋白103 g/L,根据患者临床症状、体征及心脏彩超结果,结合心衰诊断标准,考虑合并HFrEF,查询患者近1个月透析记录,其干体重约52 kg,每次透析间期体重增长1.5~2 kg,透析过程中未发现低血压反应,透析后基本达到干体重,水分控制良好,无容量过负荷,监测血压120~140/70~85 mmHg。结合患者肾功能不全达终末期并规律血液透析,透析间期体重增长,血压均控制理想,同时血常规示血红蛋白103 g/L,无明显贫血,心电图未提示心律失常,而心脏彩超提示存在瓣膜病变,心功能不全明显。鉴于目前对于透析患者(血液透析及腹膜透析)已有相关病例报道^[4]证实沙库巴曲缬沙坦心血管保护作用明显,药物安全性良好,故征得患者同意后予以沙库巴曲缬沙坦钠片(商品名:诺欣妥,生产厂家:NovartisPharmaSteinAG,进口药品注册证号:H20170363 批准文号:国药准字J20190002 产品批号:SJN08)治疗,由于在重度肾功能损害患者[GFR<30 mL(min·1.73 m²)]使用本药经验有限,故推荐起始剂量每日2次,每次50 mg口服,抗心力衰竭治疗,又考虑该药具有降压作用遂停用硝苯地平控释片为沙库巴曲缬沙坦剂量滴定提供调整空间。

1.2 观察指标及疗效观察

患者用药后密切观察其反应,期间未发生低血压及明显高钾血症,无消化道不良反应。用药2周后患者自诉胸闷气促症状缓解,步行距离增加,活动耐力提升,生活质量及幸福感提高,两周中患者透析后干体重基本仍维持在52 kg左右,无明显波动。复查心脏彩超(2018-9-12),观察到多项心室重构指标显著改善,左心房内径(Left atrial diameter, LAD)由42 mm减至37 mm,左室舒张末内径(Left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)由57 mm减至54 mm,左室收缩末内径(Left ventricular end-systolic diameter, LVESD)由47 mm减至43 mm, LVEF自37%显著提升至42%,提示短期用药即可获益,建议患者在可耐受情况下逐步增加用药剂量直至200 mg每日2次目标剂量,患者出于经济原因拒绝增加药量,故仍以50 mg每日2次治疗,鉴于患者心力衰竭,嘱动态监测心力衰竭相关标志物——血浆N-氨基末端脑钠素前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)以评估其心衰病情,但患者依从性欠缺,未能完善上述检查。随后针对患者进行长达近20个月的门诊随访,动态检查心脏彩超评估心脏重构各指标,经沙库巴曲缬沙坦16个月维持治疗,患者心脏重构相关指标改善显著。见表1。患者左室射血分数进行性改善,从

表 1 患者门诊随访期间心脏彩超各指标动态变化

时间	2018-08-29	2018-09-12	2018-12-13	2019-04-04	2019-07-15	2019-09-23	2019-12-10	2020-04-03
AORD(mm)	29	29	29	29	29	29	29	29
LAD(mm)	42	37	34	34	34	32	32	39
IVSTD(mm)	8	8	8	8	8	8	8	8
LVPWTD(mm)	9	9	8	8	8	8	9	9
LVEDD(mm)	57	54	53	50	50	50	53	54
LVESD(mm)	47	43	38	34	35	32	34	39
FS(%)	18	21	26	30	31	34	35	26
LVEF(%)	37	42	53	59	58	64	65	52

注:AORD:主动脉根部内径,LAD:左心房内径,IVSTD:舒张末期室间隔厚度,LVPWTD:舒张末期左室后壁厚度,LVEDD:左室舒张末内径,LVESD:左室收缩末内径,FS:左室短轴缩短率,LVEF:左室射血分数

37%最高升至 65%。见图 1,说明使用沙库巴曲缬沙坦治疗是有效的,能够持续改善心脏重构相关的指标,逆转重构过程,从而改善心衰进展。后患者同样因经济原因在 2019 年 12 月复查心脏彩超感治疗效果满意后自行停药。2020 年 3 月再次复查心脏彩超,LAD 升至 39 mm,LVEDD 升至 54 mm,LVESD 升至 39 mm,而 LVEF 由最高 65%回落到 52%,患者自述无胸闷气喘乏力等明显不适,但心脏彩超客观的心室重构指标仍有下降,故考虑沙库巴曲缬沙坦不宜停药需维持治疗才能长期有效逆转心脏重构从而改善心衰。

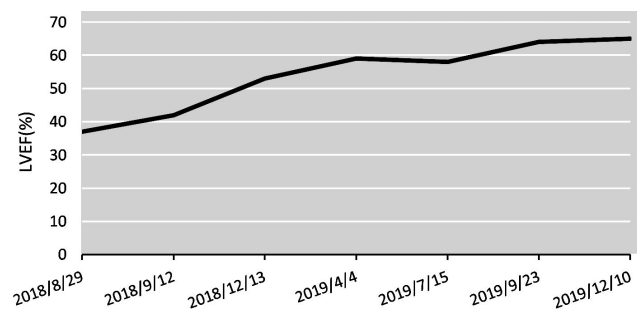


图 1 患者门诊随访期间 LVEF 动态变化

2 讨论

随着我国人口老龄化日趋严峻,心血管疾病危险因素逐渐增多、流行,心衰患病率和死亡率呈逐年上升趋势。多因素分析,CKD 可与心衰风险显著相关^[5]。2012 年中国流行病学调查结果显示,我国 CKD 的发病率 10.8%,患者总数高达 1.2 亿,截止 2019 年底,中国血液透析患者已接近甚至超过 70 万人,腹膜透析达到 10 万人以上。在透析患者中,心血管疾病患病率高达 45%,心衰就占 10.2%^[6]。究其心衰原因存在以下几方面:高血压、容量过度负荷、贫血、缺血性心脏病、心脏瓣膜病变、动静脉瘘、心肌钙化、感染、全身性疾病(如淀粉样变、结节性多动脉炎、硬皮病等)、尿毒症等。心衰是由多种原因造成心脏结构和(或)功能异常,导致心室充盈或射血功能障碍,从而引起一系列

复杂临床综合征,是各项心脏疾病的终末阶段,其中 LVEF 低于 40%被定义为 HF_rEF。上世纪 90 年代,发现心衰发生发展基础是心脏重构,其中心脏结构重构可引起心室收缩功能障碍及舒张顺应性降低,心室泵血功能下降,导致神经-体液系统过度激活而失去平衡,反过来进一步加重心室重构,致心衰不断进展进入失代偿期。近年 VALIANT 研究证实:左室舒张末期容积(Left ventricular end-diastolic volume LVEDV)、左室收缩末期容积(Left ventricular end-systolic volume LVESV)及 LVEF 是心衰患者致死或心衰再入院的独立危险因素。心脏重构是心衰主要病理生理学过程,一直贯穿心衰发生发展始末,同时还影响心功能及其预后,故预防或逆转心脏重构可以降低死亡率,减少再住院率。以往肾素-血管紧张素-醛固酮系统(Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)和交感神经系统(Sympathetic nervous system, SNS)过度激活被公认为心脏重构的病理基础,对于 HF_rEF 患者,传统治疗方案是以抑制 RAAS 系统为核心。而利钠肽系统在心脏重构中作用近年被发现并深入研究。2014 年 PARADIGM-HF 研究以绝对优势证据表明,和金三角之一 ACEI 类药物依那普利相比,ARB(Valsartan,缬沙坦)与脑啡肽酶抑制剂(Nepriylsin inhibitor, Sacubitril,沙库巴曲)联用,可显著降低心血管并发症的发生^[9]。血管紧张素 II 是 RAAS 系统的关键效应肽,与心衰病理生理密切相关,RAAS 的持续激活使水钠潴留,血管收缩,心肌细胞肥大及纤维化,同时令心血管重构^[7]。而利钠肽系统作用相反,它激活膜结合鸟苷酸环化酶偶联受体,使第二信使环鸟苷酸(Cyclic Guanosine monophosphate, cGMP)浓度增加,cGMP 具有利钠利尿,舒张血管,增加肾血流量及肾小球滤过,抑制肾素和醛固酮的分泌,降低交感神经活性及对抗心肌细胞肥大和纤维化的作用。心功能障碍激活利钠肽系统,心室负荷和室壁张力的改变导致脑钠肽(Brain natriuretic peptide, BNP)释放,其主要由心室细胞合成和分泌,而清除主

要通过以下两条途径:一是由利尿钠肽家族C型受体介导,内吞进入细胞内经由溶酶体降解;二是经中性内肽酶(Neutral endopeptidase, NEP)降解。脑啡肽酶是一种中性内肽酶,负责降解机体内源性血管活性物质,包括利钠肽、缓激肽和肾上腺髓质素。抑制脑啡肽酶则可增加以上物质,对抗心衰患者因RAAS和SNS持续过度激活引起的水钠潴留、血管收缩及病理性心脏重构等^[7]。沙库巴曲缬沙坦是首个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(Angiotensin receptor enkephalin inhibitor, ARNI),由沙库巴曲(脑啡肽酶抑制剂)和缬沙坦以1:1 mol比例经化学合成得到,是一种钠盐复合物^[8],进入人体后一方面沙库巴曲很快在肝脏被分解成唯一代谢产物LBQ657,通过LBQ657抑制脑啡肽酶,另一方面通过缬沙坦阻断血管紧张素II型受体,抑制脑啡肽酶,能上调利钠肽水平,扩血管降血压、抑制交感神经张力、利钠利尿、降低醛固酮、抑制心肌肥大及纤维化等作用。但抑制脑啡肽酶同时会升高血管紧张素II浓度,致血管收缩,抵消利钠肽等物质舒张血管,而联用缬沙坦恰可解决该问题。此外,缬沙坦尚可抑制交感神经、降低醛固酮水平,抑制心肌纤维化等作用。PARADIGM-HF项目通过大样本研究证实,沙库巴曲缬沙坦较依那普利降低NT-proBNP(非脑啡肽酶底物)水平^[9],提高利钠肽系统(NPs)活性的同时抑制RAAS系统,具有独特的双重调节机制,改善水钠潴留、神经内分泌系统激活及心室重构的发生。得益于PARADIGM-HF研究充足且有力的循证医学依据,沙库巴曲缬沙坦被广泛认可并推荐,多国指南及共识优选此药用于心衰治疗。其中,2018中国心力衰竭诊断和治疗指南针对HFrEF患者,推荐使用ARNI(I类推荐,B级证据)以降低心衰发病率及病死率。对于纽约心功能II~III级同时合并心衰症状的HFrEF患者,若能耐受ACEI/ARB,则建议使用ARNI替代ACEI/ARB(I类推荐,B级证据)。尚未使用ACEI/ARB的HFrEF患者,若无低血压的情况下优先选择ARNI,但目前尚缺乏循证医学证据^[9]。2019年欧洲心脏病学会年会发布了EVALUATE-HF和PROVE-HF两项研究数据,沙库巴曲缬沙坦可以显著改善HFrEF患者心脏结构及心功能。其中EVALUATE-HF作为一项多中心、随机、双盲临床IV期研究,发现HFrEF患者用药12周,沙库巴曲缬沙坦较依那普利组显著改善患者心脏重构相关指标,诸如左心室舒张末期容积指数、左心室收缩末期容积指数、左房容积指数、左心室质量指数,更好地逆转左室肥厚^[10-11],同时还能显著提升LVEF^[12],这些发现提示了ARNI对CKD患者潜在的心血管益处。PROVE-HF研究则提示,使用沙库

巴曲缬沙坦显著改善患者血NT-proBNP水平,其为心衰关键生物标记物,常被作为HFrEF患者临床结局的预测因子。另研究还首次证实,NT-proBNP的改善不仅与心脏重构的显著改善相关,与心脏结构和心功能的超声心动图测量指标也显著相关^[13-15]。更重要的是,NT-proBNP的改变与在随访6个月和1年时反映心脏重构逆转的指标变化显著相关^[11]。沙库巴曲缬沙坦治疗不光改善患者LVEDVi、LVESVi,还能显著提升LVEF^[15]。PROVE-HF研究KCCQ亚组结果还提示沙库巴曲缬沙坦治疗仅14d,堪萨斯心肌病问卷评分(KCCQ)显著提高,12个月较基线KCCQ评分增加12.2分,且NT-proBNP下降斜率与KCCQ-CS及KCCQ-TS的增加速率相关,由此可以得出:沙库巴曲缬沙坦能快速改善患者生活质量且长期维持,且生活质量的改善与NT-proBNP水平显著负相关^[13]。从安全性来说,沙库巴曲缬沙坦使用相关的最常见的不良事件是低血压(收缩期BP<100 mmHg),这发生在血液透析结束期间或刚刚结束,本研究中患者在用药期间未出现明显低血压,耐受性较好。另外,对于CKD患者来说,高钾血症与肌酐升高是临床使用ACEI/ARB最大的顾忌,也是导致ACEI/ARB应用受到限制的主要原因^[16]。在以肾脏事件为主要终点的荟萃分析当中,ARNI可以显著降低心衰患者高钾血症和肌酐升高的风险^[3],提示ARNI可能在CKD患者当中具有更好的耐受性,从而有利于这部分患者的持续治疗。本例患者使用沙库巴曲缬沙坦后2周全身乏力及胸闷气促症状缓解,运动耐力提升,随访心脏彩超心室重构相关指标改善,LVEF提升5%,证明沙库巴曲缬沙坦针对心脏重构的改善早期即可出现,提示在临床上应尽早使用该药,迅速逆转左室重构。另患者持续使用沙库巴曲缬沙坦每日100 mg每年,心室重构相关指标如LAD、LVEDD、LVESD、LVEF及生活质量均得到明显改善,其中LVEF升高28%,获益明显。各项研究中,沙库巴曲缬沙坦目标剂量设定为200 mg,每日2次。Martens等证明了用药剂量与逆转心脏重构的效果正相关,发现低剂量(50 mg)未改善LVESD及LVEF,而中等剂量(100 mg)和高剂量(200 mg)可显著降低LVESD并提高LVEF^[17],提示在临床治疗中,如患者能耐受,应尽可能将沙库巴曲缬沙坦滴定至中高等剂量以能更好逆转心脏重构。对于合并终末期肾脏病需要维持性血液透析这一特殊群体,使用沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭时,是否在其可耐受情况下尽可能将用药剂量滴定至靶剂量以期获得更好的疗效及预后,值得通过更多实例证明。本例患者因个人原因在LVEF升至65%后自行停药,4个月后虽主观未觉有明显不适,但心脏

彩超随访提示其 LAD、LVEDD、LVESD 均较前扩大, LVEF 从 65% 减至 52%, 由此认为沙库巴曲缬沙坦只起缓解作用, 不应停药且需长期维持。作为回顾性研究本病例尚存不足: 缺少心衰关键生物标记物 NT-proBNP 的动态观察。一方面是 NT-proBNP 主要在肾脏清除, 肾功能不全血浆中 NT-proBNP 水平会明显升高, 故而在 CKD5 期血液透析患者中 NT-proBNP 不作为常规检测, 但是有研究显示: 根据不同的诊断截点 NT-proBNP > 11 000, 可以作为预测透析合并心衰的可靠生物标记物^[18], 故而在透析患者中 NT-proBNP 仍可为心衰早期诊断、早期干预以及预后提供帮助。另一方面要加强患者的诊疗依从性, 通过宣教让其能配合完成相应的临床检测以更好评估病情, 用药疗效及预后。在今后的临床工作中应将 NT-proBNP 列入血液透析患者的常规检查项目, 以期能从更多维度动态评估患者的心脏功能。

心衰是进展性心血管疾病, 心脏重构贯穿始终, 成为心衰治疗关键靶点。沙库巴曲缬沙坦独特的双重调节机制, 能有效逆转心脏重构, 从根本上阻断心衰的发生发展。虽然本研究只是个案报道, 但为沙库巴曲缬沙坦在合并血液透析的 HFrEF 患者中的应用提供了临床实践经验: 在治疗射血分数降低心衰过程中应尽早起始, 及早获益; 积极滴定至靶剂量, 争取最大获益; 长期维持用药, 有效逆转心脏重构, 减少患者住院和死亡风险, 提高其生活质量。

[参考文献]

- [1] Kang H, Zhang J, Zhang X, et al. Effects of sacubitril/valsartan in patients with heart failure and chronic kidney disease: A meta-analysis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 884: 173444.
- [2] 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.
- [3] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF investigators and committees. Angiotensin-nepriylsin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 993-1004.
- [4] Alex H, Lynn M, Elie M, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure and end-stage renal insufficiency[J]. *ESC HeartFail*, 2019, 6(6): 1331-1333.
- [5] Hao G, Wang X, Chen Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China hypertension survey, 2012-2015[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11): 1329-1337.
- [6] Wang F, Yang C, Long J, et al. Executive summary for the 2015 annual data report of the china kidney disease network (CK-NET)[J]. *Kidney International*, 2019, 95(3): 501-505.
- [7] Hasenfuss G, Mann D. Pathophysiology of heart failure[M]. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015: 454-472.
- [8] Sacubitril/valsartan (Entresto[®]) Core Data Sheet Version 1, 2. Release date: 10 Jul-2017.
- [9] 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.
- [10] Desai A, Solomon S, Shah A, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan Versus Enalapril on Aortic Stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2019, 322(11): 1-10.
- [11] Schmieder RE, Wagner F, Mayr M, et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodelling in subjects with essential hypertension: The results of a randomized, double-blind, active-controlled study[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(44): 3308-3317.
- [12] Victoria D, Antti S, Marc D, et al. Multimodality imaging: Bird's eye view from the European Society of Cardiology Congress 2019 Paris, August 31st-September 4th, 2019[J]. *J Nucl Cardiol*, 2020, 27(1): 53-61.
- [13] Januzzi J, Prescott M, Butler J, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction[J]. *JAMA*, 2019, 322(11): 1-11.
- [14] Ndumele C, Matsushita K, Sang Y, et al. NT-proBNP and Heart Failure risk Among individuals with and without obesity: The ARIC Study[J]. *Circulation*, 2016, 133(7): 631-638.
- [15] Chow S, Maisel A, Anand I, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 135(22): e1054-e1091.
- [16] Burnier M. Renin-Angiotensin System Blockade in advanced kidney disease: Stop or continue[J]. *Kidney Med*, 2020, 2(3): 231-234.
- [17] Martens P, Beliën H, Dupont M, et al. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Cardiovasc Ther*, 2018, 36(4): e12 435.
- [18] Lena J, Waqar K, Javed T, et al. B-type natriuretic peptide versus amino terminal pro-B type natriuretic peptide: Selecting the optimal heart failure marker in patients with impaired kidney function[J]. *BMC Nephrology*, 2013, 14: 117.

(收稿日期: 2020-11-15)