

沙库巴曲缬沙坦治疗非射血分数降低心力衰竭疗效和安全性的Meta分析[△]

熊波*, 钱俊, 容顺康, 姚沅清, 黄晶[#](重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆 400010)

中图分类号 R541 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)18-2263-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.18.16

摘要 目的:系统评价沙库巴曲缬沙坦治疗非射血分数降低心力衰竭(non-HFrEF)的有效性和安全性,为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、中国知网、维普和万方数据等,检索时限均为建库起至2020年2月29日。收集沙库巴曲缬沙坦(试验组)对比肾素-血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(对照组)等常规药物用于治疗non-HFrEF的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取资料后,采用Cochrane偏倚风险评估工具5.3.0对纳入文献质量进行评价,采用Stata 14.0软件进行Meta分析,并行发表偏倚和敏感性分析。结果:共纳入6项RCT,共计5 502例患者。Meta分析结果显示,试验组患者心力衰竭再住院率[RR=0.84, 95%CI(0.77, 0.91), $P<0.001$]、血肌酐升高发生率[RR=0.78, 95%CI(0.67, 0.91), $P=0.001$]均显著低于对照组,纽约心脏病协会心功能分级改善率[RR=1.25, 95%CI(1.10, 1.43), $P=0.001$]、低血压发生率[RR=1.43, 95%CI(1.24, 1.65), $P<0.001$]均显著高于对照组;两组患者心血管相关死亡率[RR=0.94, 95%CI(0.79, 1.12), $P=0.481$]、全因死亡率[RR=0.95, 95%CI(0.83, 1.08), $P=0.417$]、治疗后氨基末端脑钠肽前体水平[WMD=-301.16, 95%CI(-602.77, 0.44), $P=0.050$]、左心室射血分数水平[WMD=1.49, 95%CI(-1.33, 4.32), $P=0.300$]、高钾血症发生率[RR=0.88, 95%CI(0.77, 1.01), $P=0.070$]比较,差异均无统计学意义。发表偏倚和敏感性分析结果均显示,存在发表偏倚的可能性较大,且部分指标结果不稳定。结论:沙库巴曲缬沙坦可能会有效降低non-HFrEF患者的心力衰竭再住院率及血肌酐升高发生风险,改善其心功能,但低血压发生风险较高。上述结果需谨慎解读。

关键词 沙库巴曲缬沙坦;非射血分数降低心力衰竭;有效性;安全性;Meta分析

Efficacy and Safety of Sacubitril-valsartan in the Treatment of Heart Failure without Reduced Ejection Fraction: A Meta-analysis

XIONG Bo, QIAN Jun, RONG Shunkang, YAO Yuanqing, HUANG Jing (Dept. of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of sacubitril-valsartan in the treatment of heart failure without reduced ejection fraction (non-HFrEF) patients, and to provide evidence-based reference for its clinical treatment. **METHODS:** Retrieved from Cochrane Library, PubMed, Embase, CNKI, VIP and Wanfang data, during the inception to Feb. 29th, 2020, randomized controlled trials (RCTs) about sacubitril-valsartan (trial group) versus routine medicine as renin-angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor antagonists (control group) in the treatment of non-HFrEF were collected. After literature screening and data extraction, the quality of included literatures were evaluated with Cochrane bias risk evaluation tool 5.3.0. Meta-analysis was conducted with Stata 14.0 software, and the publication bias analysis and sensitivity analysis were performed. **RESULTS:** Totally 6 RCTs were included, involving 5 502 patients. Results of Meta-analysis showed that the HF re-hospitalization rate [RR=0.84, 95%CI (0.77, 0.91), $P<0.001$] and the serum creatinine elevation rate [RR=0.78, 95%CI (0.67, 0.91), $P=0.001$] in trial group were significantly lower than control group. NYHA classification improvement rate [RR=1.25, 95%CI (1.10, 1.43), $P=0.001$] and the hypotension rate [RR=1.43, 95%CI (1.24, 1.65), $P<0.001$] were significantly higher than control group. There was no statistical significance in the cardiovascular mortality [RR=0.94, 95%CI (0.79, 1.12), $P=0.481$], all-cause mortality [RR=0.95, 95%CI (0.83, 1.08), $P=0.417$], the levels of NT-proBNP [WMD=-301.16, 95%CI (-602.77, 0.44), $P=0.050$] and LVEF [WMD=1.49, 95%CI (-1.33, 4.32), $P=0.300$] after treatment, and the hyperkalaemia rate [RR=0.88, 95%CI (0.77, 1.01), $P=0.070$] between 2 groups. The results of publication bias analysis and sensitivity analysis showed there was a high possibility of publication bias, and the results of several indexes were not stable. **CONCLUSIONS:**

Sacubitril-valsartan may effectively reduce HF re-hospitalization rate and the risk of elevated serum creatinine in non-HFrEF patients, improve the heart function but the risk of hypotension is high. The results should be interpreted carefully.

KEYWORDS Sacubitril-valsartan; Heart failure without reduced ejection fraction; Efficacy; Safety; Meta-analysis

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81900361)

* 主治医师,博士。研究方向:心力衰竭的基础与临床。电话:023-63693702。E-mail:xiongbo@hospital.cqmu.edu.cn

[#] 通信作者:主任医师,教授,博士生导师,硕士。研究方向:自主神经调节与心血管疾病。电话:023-63693702。E-mail:huangjingc-qmu@126.com

心力衰竭是多种心血管疾病的终末阶段,全球现有1亿患者,其中位生存期与恶性肿瘤相近,严重患者的1年病死率高达50%,严重威胁人类健康^[1]。其中,非射血分数降低心力衰竭(Heart failure without reduced ejection fraction, non-HFrEF)约占心力衰竭的50%,包括射血分数中间值心力衰竭[HFmEF,左心室射血分数(LVEF)为40%~49%]和射血分数保留心力衰竭(HFpEF, LVEF≥50%),其致残率和病死率与射血分数降低心力衰竭(HFrEF)相当^[2-3]。目前,non-HFrEF患者的治疗药物主要包括β受体阻滞药、肾素-血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(ARB)和醛固酮受体拮抗药。尽管已有研究证实上述药物能够为HFrEF患者带来长期获益^[4-7],但这些药物并不能改善non-HFrEF患者的心力衰竭症状、生存质量、心力衰竭再住院率及病死率^[8-10]。因此,目前临床仍然缺乏治疗non-HFrEF的有效方法。

沙库巴曲缬沙坦是由沙库巴曲与缬沙坦混合制成的一种复合制剂,主要通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)和脑啡肽酶而发挥治疗作用,该药有效地解决了单用脑啡肽酶抑制剂致患者血管紧张素水平升高,而利钠肽血管舒张作用有限的问题,具有更强的抗心力衰竭作用^[11-12]。有研究发现,沙库巴曲缬沙坦能够有效降低non-HFrEF患者的左心房容积,显著改善其心功能分级^[13];但也有研究认为,沙库巴曲缬沙坦并不能有效改善non-HFrEF患者的远期预后^[14]。目前,关于沙库巴曲缬沙坦治疗non-HFrEF的临床证据仍然较少,且存在争议^[13-14]。基于此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了沙库巴曲缬沙坦治疗non-HFrEF的有效性和安全性,旨在为临床治疗提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT);语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 需要接受治疗的non-HFrEF患者。non-HFrEF诊断标准:①具有典型的乏力、气促、呼吸困难等心力衰竭症状;②氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平增高;③LVEF≥40%^[15]。患者性别、年龄不限。

1.1.3 干预措施 在使用利尿药、β受体阻滞药等常规治疗药物的基础上,试验组患者加用沙库巴曲缬沙坦,对照组患者加用ACEI/ARB类药物(如缬沙坦、雷米普利、依那普利等);用法用量不限。

1.1.4 结局指标 ①心力衰竭再住院率;②心血管相关死亡率;③全因死亡率;④纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级改善率;⑤治疗后NT-proBNP水平;⑥治疗后LVEF水平;⑦低血压发生率;⑧高钾血症发生率;⑨血肌酐升高发生率。

1.1.5 排除标准 ①非RCT;②未报道上述指标或重复

发表的文献;③动物实验、个案报道、会议论文;④未获得原文或相关数据的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、中国知网、维普网和万方数据等。中文检索词为“非射血分数降低心力衰竭”“射血分数中间值心力衰竭”“射血分数保留心力衰竭”“沙库巴曲缬沙坦”“诺欣妥”“LCZ696”;英文检索词为“Heart failure without reduced ejection fraction”“Heart failure with preserved ejection fraction”“Heart failure with mid-range ejection fraction”“Sacubitril-valsartan”“Novental”“LCZ696”。检索时限均为各数据库建库起至2020年2月29日。

1.3 文献筛选、资料提取与文献质量评价

由2名研究者根据纳入与排除标准筛选文献并相互核对,如有争议则经第三方协商解决。提取资料包括第一作者、发表年份、发表国家、心力衰竭类型、患者例数、性别、年龄、干预措施、随访时间、结局指标等。采用Cochrane偏倚风险评估工具5.3.0对纳入文献质量进行评价,主要包括随机化方法、分配及隐藏方法、盲法、结果完整性、选择性报道结果、其他偏倚来源;每项均分为低风险、不确定和高风险^[16]。

1.4 统计学方法

采用Stata 14.0软件进行Meta分析,采用Rev Man 5.3软件进行偏倚风险评价。计数资料以相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)表示;计量资料以加权均数差(WMD)及其95%CI表示。采用 I^2 检验和 Q 检验评价异质性。 $I^2>50\%$ 或 $P\leq 0.10$ 表示各研究间存在统计学异质性,采用随机效应模型进行分析;反之,则采用固定效应模型进行分析。采用倒漏斗图和Egger's检验评价发表偏倚;采用Stata 14.0软件进行敏感性分析以评价研究结果的稳定性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检共获得相关文献246篇,浏览题目和摘要,进一步阅读全文后,最终纳入6项研究^[13-14,17-20],共计5 502例患者,其中试验组2 730例、对照组2 772例。文献筛选流程图见图1,纳入研究基本信息见表1。

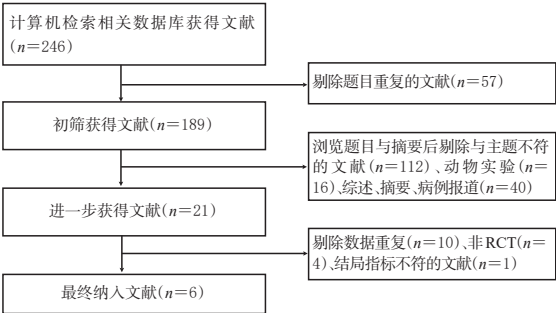


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of literature screening

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	国家	心力衰竭类型	例数		男性/女性,例		年龄($\bar{x}\pm s$),岁		干预措施		随访时间	结局指标
			试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
Solomon SD 2012 ^[3]	美国	HFpEF	149	152	64/85	67/85	70.9±9.4	71.2±8.9	沙库巴曲缬沙坦 200 mg,bid	缬沙坦 160 mg,bid	9月	②③④⑤⑥⑦⑧⑨
Solomon SD 2019 ^[4]	英国	HFpEF	2 407	2 389	1 166/1 241	1 151/1 238	72.7±8.3	72.8±8.5	沙库巴曲缬沙坦 200 mg,bid	缬沙坦 160 mg,bid	35月	①②③④⑦⑧⑨
Tumasyan LL 2019 ^[7]	亚美尼亚	HFmEF	27	55	未提及	未提及	未提及	未提及	沙库巴曲缬沙坦 200 mg,bid	雷米普利/缬沙坦	12月	①③
		HFpEF	26	53	未提及	未提及	未提及	未提及	沙库巴曲缬沙坦 200 mg,bid	雷米普利/缬沙坦		
王国坤 2019 ^[8]	中国	HFmEF	48	48	35/13	37/11	55.9±5.4	55.9±4.3	沙库巴曲缬沙坦 200 mg,bid	ACEI/ARB类药物	12月	①④⑤⑥
石宇杰 2020 ^[9]	中国	HFpEF	20	22	13/7	16/6	68.5±11.2	66.7±13.5	沙库巴曲缬沙坦 100 mg,bid	缬沙坦 80 mg,bid	3月	①②④⑥
陈存芳 2020 ^[9]	中国	HFmEF	53	53	31/22	24/29	72.3±10.1	69.5±9.6	沙库巴曲缬沙坦 200 mg,bid	ACEI/ARB类药物	6月	①②③⑤⑥

2.2 纳入研究质量评价结果

所有研究^[13-14,17-20]均为RCT;5项研究^[13-14,17-18,20]报道了随机化方法,包括随机数字表法^[18,20]、计算机随机法^[13-14,17];3项研究^[13-14,20]提及分配隐藏方法;2项研究^[13-14]提及双盲法;2项研究^[13-14]明确无其他偏倚来源;所有研究^[13-14,17-20]统计学方法均正确且结果完整;2项研究^[13-14]为低风险,4项研究^[17-20]为不确定,详见图2、图3。

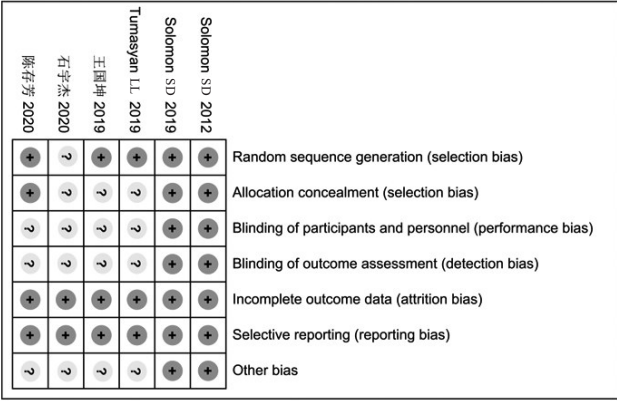


图2 偏倚风险图
Fig 2 Bias risk chart

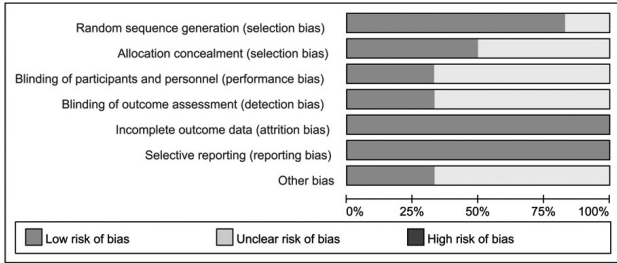


图3 偏倚风险条形图
Fig 3 Bias risk bar chart

2.3 Meta分析结果

2.3.1 心力衰竭再住院率 5项研究^[14,17-20]报道了心力衰竭再住院率,各研究间无统计学异质性($P=0.332$, $I^2=12.9\%$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者心力衰竭再住院率显著低于对照组[RR=0.84, 95% CI(0.77, 0.91), $P<0.001$]。

2.3.2 心血管相关死亡率 4项研究^[13-14,19-20]报道了心血

管相关死亡率,各研究间无统计学异质性($P=0.879$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图5。Meta分析结果显示,两组患者心血管相关死亡率比较,差异无统计学意义[RR=0.94, 95% CI(0.79, 1.12), $P=0.481$]。

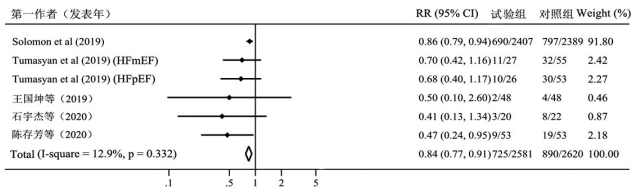


图4 两组患者心力衰竭再住院率的Meta分析森林图
Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of HF re-hospitalization rate in 2 groups

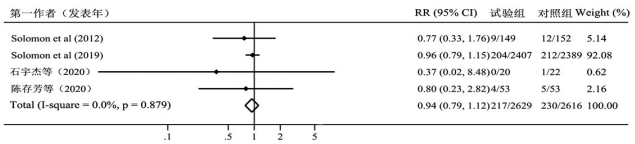


图5 两组患者心血管相关死亡率的Meta分析森林图
Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of cardiovascular mortality in 2 groups

2.3.3 全因死亡率 4项研究^[13-14,17,20]报道了全因死亡率,各研究间无统计学异质性($P=0.698$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图6。Meta分析结果显示,两组患者全因死亡率比较,差异无统计学意义[RR=0.95, 95% CI(0.83, 1.08), $P=0.417$]。

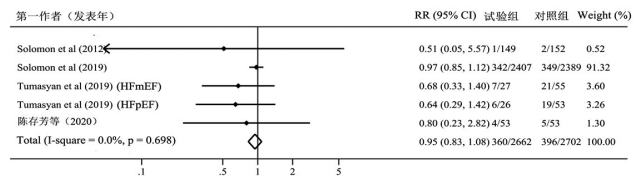


图6 两组患者全因死亡率的Meta分析森林图
Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of all-cause mortality in 2 groups

2.3.4 NYHA 心功能分级改善率 4项研究^[13-14,18-19]报道了NYHA心功能分级改善率,各研究间无统计学异质性($P=0.114$, $I^2=49.5\%$),采用固定效应模型进行Meta

分析,详见图7。Meta分析结果显示,试验组患者NYHA心功能分级改善率显著高于对照组[RR=1.25, 95%CI(1.10,1.43), $P=0.001$](因文献[13-14]中有部分患者未完成NYHA心功能分级评估,故图中患者例数与表1不一致)。

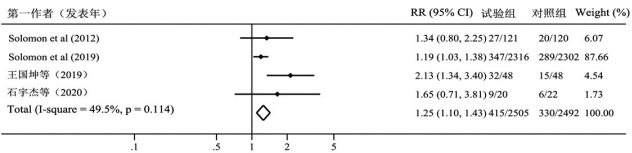


图7 两组患者NYHA心功能分级改善率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of NYHA classification improvement rate in 2 groups

2.3.5 治疗后NT-proBNP水平 3项研究^[13,18,20]报道了治疗后NT-proBNP水平,各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=97.3\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图8。Meta分析结果显示,两组患者治疗后NT-proBNP水平比较,差异无统计学意义[WMD=-301.16, 95%CI(-602.77,0.44), $P=0.050$]。

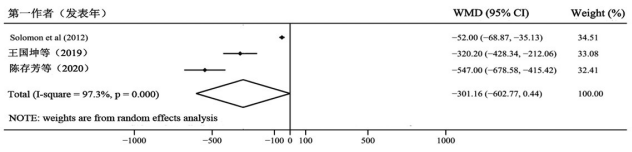


图8 两组患者治疗后NT-proBNP水平的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of NT-proBNP level in 2 groups after treatment

2.3.6 治疗后LVEF水平 4项研究^[13,18-20]报道了治疗后LVEF水平,各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=90.5\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图9。Meta分析结果显示,两组患者治疗后LVEF水平比较,差异无统计学意义[WMD=1.49, 95%CI(-1.33,4.32), $P=0.300$]。

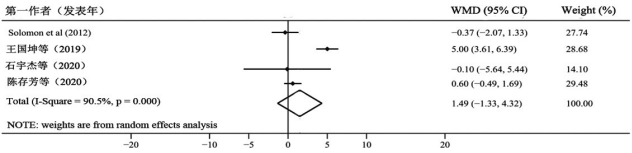


图9 两组患者治疗后LVEF水平的Meta分析森林图

2.3.7 低血压发生率 2项研究^[13-14]报道了低血压发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.200$, $I^2=39.2\%$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图10。Meta分析结果显示,试验组患者低血压发生率显著高于对照组[RR=1.43, 95%CI(1.24,1.65), $P<0.001$]。

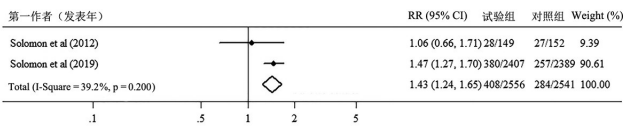


图10 两组患者低血压发生率的Meta分析森林图

2.3.8 高钾血症发生率 2项研究^[13-14]报道了高钾血症发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.298$, $I^2=7.5\%$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图11。Meta分析结果显示,两组患者高钾血症发生率比较,差异无统计学意义[RR=0.88, 95%CI(0.77,1.01), $P=0.070$](因文献[14]中有部分患者在随访过程中未完成血钾检测,故图中患者例数与表1不一致)。

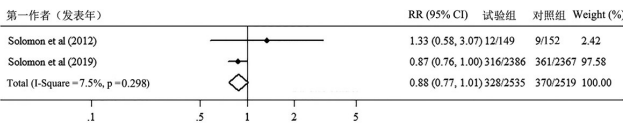


图11 两组患者高钾血症发生率的Meta分析森林图

2.3.9 血肌酐升高发生率 2项研究^[13-14]报道了血肌酐升高发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.391$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图12。Meta分析结果显示,试验组患者血肌酐升高发生率显著低于对照组[RR=0.78, 95%CI(0.67,0.91), $P=0.001$]。

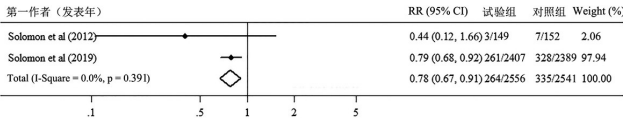


图12 两组患者血肌酐升高发生率的Meta分析森林图

2.4 发表偏倚分析

以心力衰竭再住院率、全因死亡率为指标绘制倒漏漏斗图,详见图13。由图13可知,各研究散点虽然均在倒漏斗图范围内,但分布不均,偏向一侧,提示本研究存在发表偏倚的可能性较大;进一步行Egger's检验,结果显示,心力衰竭再住院率($P=0.004$)和全因死亡率($P=0.045$)的 P 值均小于0.1,提示本研究存在发表偏倚的可能性较大,详见图14。

2.5 敏感性分析

以心力衰竭再住院率、心血管病相关死亡率、全因死亡率和NYHA心功能分级改善率等为指标进行敏感性分析。在逐一剔除各研究后,所得统计学结果与剔除前比较均无显著变化,提示结果稳定可靠。对其余结局指标进行敏感性分析,结果显示,因纳入研究的数量较

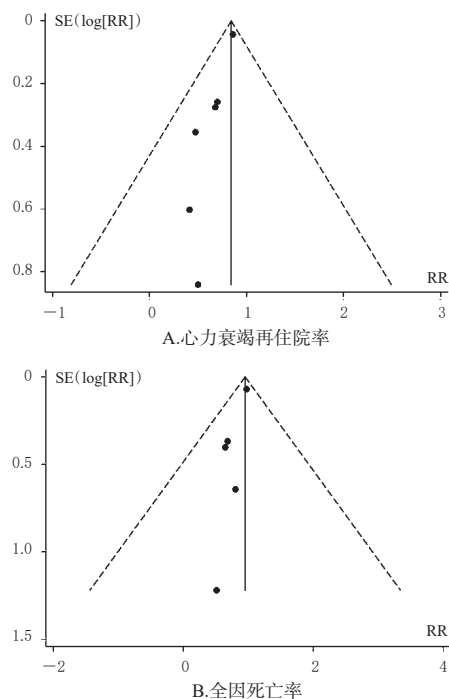


图 13 倒漏斗图
Fig 13 Funnel plots

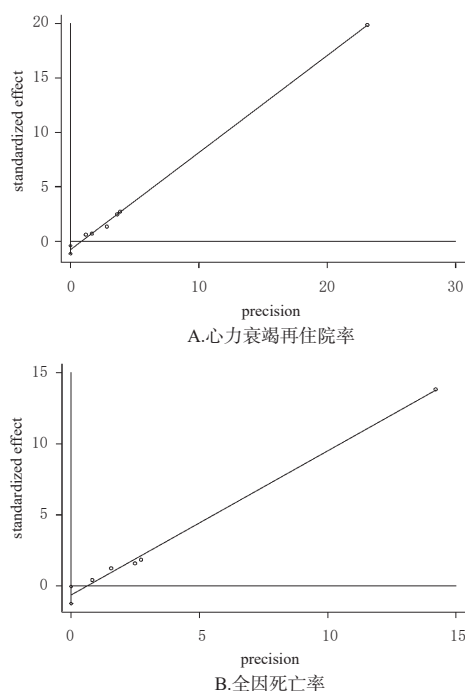


图 14 Egger's 检验图
Fig 14 Egger's test plots

少,剔除后所得统计学结果与剔除前比较发生显著变化,提示结果不稳定,需谨慎解读。

3 讨论

non-HFrEF 的发病机制尚未完全明确,可能与心室舒张功能障碍、早期收缩功能异常及神经内分泌系统受损有关^[21-23]。在病理生理状态下,心房脑钠肽水平升高是早期收缩和舒张功能异常的代偿反应,可通过利尿排

钠、扩张血管、抑制肾素和醛固酮释放等机制来改善心力衰竭的临床症状和心脏重构^[11,23]。但有研究认为,在 non-HFrEF 早期,利钠肽系统存在不同程度的受损,并在心力衰竭发生和发展过程中扮演重要角色^[24-25]。沙库巴曲缬沙坦具有双重作用靶点,一方面可抑制人体 RASS 系统活性,减轻水钠潴留和交感神经过度激活;另一方面还可通过抑制脑啡肽酶生成,降低利钠肽降解,增强利钠肽系统活性,从而发挥抗心力衰竭的作用^[12,26]。因此,理论上与 ACEI/ARB 类药物相比,沙库巴曲缬沙坦对 non-HFrEF 患者可能更为有效^[14]。但目前关于沙库巴曲缬沙坦治疗 non-HFrEF 的临床研究较少,且在心力衰竭症状及心功能改善、长期预后影响等方面仍存在争议^[13-14]。

本研究结果显示,沙库巴曲缬沙坦能够显著降低 non-HFrEF 患者的心力衰竭再住院率并提高其 NYHA 心功能分级改善率;但实验室指标(治疗后 NT-proBNP 水平和治疗后 LVEF 水平)和长期预后指标(心血管相关死亡率和全因死亡率)等方面均无显著差异,这提示沙库巴曲缬沙坦可能会为 non-HFrEF 患者带来短期获益,但是否能降低其远期病死率,仍需进一步探讨。安全性方面,沙库巴曲缬沙坦可降低血肌酐升高的发生风险,这提示该药对肾功能异常患者可能更有益。但沙库巴曲缬沙坦引起的低血压发生率较高,因此在使用过程中需密切关注患者的血压变化。此外,两组患者高钾血症发生率比较,差异无统计学意义。其原因可能与沙库巴曲缬沙坦含有缬沙坦成分有关(该成分可引起血钾升高),因此在使用过程中需密切关注患者血钾水平。

本研究的局限性:(1)纳入的研究数量有限,且部分研究病例数较少;(2)部分研究未阐明盲法及分配隐藏方案,可能造成混杂偏倚;(3)部分指标(如 NT-proBNP、LVEF)的研究数量较少,未行发表偏倚评估,且敏感性分析提示结果不稳定,故需谨慎解读。可见,本研究所得结论尚需更多大样本、高质量的 RCT 进一步证实。

参考文献

- [1] 顾东风,黄广勇,吴锡桂,等.中国心力衰竭流行病学调查及其患病率[J].中华心血管病杂志,2003,31(1):3-6.
- [2] LAM CS, DONAL E, KRAIGHER-KRAINER E, et al. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(1): 18-28.
- [3] RICKENBACHER P, KAUFMANN BA, MAEDER MT, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity: insights from the trial of intensified versus standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure (time-chf) [J]. *Eur J Heart Fail*,

2017,19(12):1586-1596.

- [4] BUTLER J, FONAROW GC, ZILE MR, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions[J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(2):97-112.
- [5] GHEORGHIAD E M, LARSON CJ, SHAH SJ, et al. Developing new treatments for heart failure: focus on the heart[J]. *Circ Heart Fail*, 2016. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002727.
- [6] MASSIE BM, CARSON PE, MCMURRAY JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(23):2456-2467.
- [7] PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27):2129-2200.
- [8] HERNANDEZ AF, HAMMILL BG, O'CONNOR CM, et al. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the optimize-HF (organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure) registry[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(2):184-192.
- [9] KOSMALA W, ROJEK A, PRZEWLOCKA-KOSMALA M, et al. Effect of aldosterone antagonism on exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(17):1823-1834.
- [10] KHAN MS, FONAROW GC, KHAN H, et al. Renin-angiotensin blockade in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis[J]. *ESC Heart Fail*, 2017, 4(4):402-408.
- [11] JHUND PS, MCMURRAY JJV. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan[J]. *Heart*, 2016, 102(17):1342-1347.
- [12] CAMPBELL DJ. Long-term neprilysin inhibition-implications for ARNIs[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(3):171-186.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 王华, 梁延春. 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.
- [16] HIGGINS JP, ALTMAN DG, GØTZSCHE PC, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [17] TUMASYAN LL, ADAMYAN K, CHILINGARYAN A, et al. Comparative efficacy of renin-angiotensin aldersteron system modulators and angiotensin receptor neprilyzin inhibitor in chronic heart failure with mid-ranged and preserved ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019. DOI: 10.1002/ehf.1488.
- [18] 王国坤. 沙库巴曲缬沙坦钠片对射血分数中间值心力衰竭患者疗效及预后的影响分析[J]. 海峡药学, 2019, 31(11):176-177.
- [19] 石宇杰, 王剑飞, 韩运峰, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数保留心力衰竭的疗效研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(1):83-86.
- [20] 陈存芳, 贾博, 江珊, 等. 沙库巴曲缬沙坦对射血分数中间值心力衰竭患者疗效及预后的分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(2):88-92.
- [21] ZILE MR, BAICU CF, GAASCH WH. Diastolic heart failure: abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(19):1953-1959.
- [22] KRAIGHER-KRAINER E, SHAH AM, GUPTA DK, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(5):447-456.
- [23] MCKIE PM, SCHIRGER JA, COSTELLO-BOERRIGTER LC, et al. Impaired natriuretic and renal endocrine response to acute volume expansion in pre-clinical systolic and diastolic dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(20):2095-2103.
- [24] GARDNER DG, CHEN S, GLENN DJ, et al. Molecular biology of the natriuretic peptide system: Implications for physiology and hypertension[J]. *Hypertension*, 2007, 49(3):419-426.
- [25] DANIELS LB, MAISEL AS. Natriuretic peptides[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(25):2357-2368.
- [26] 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.

(收稿日期:2020-04-22 修回日期:2020-07-30)

(编辑:陈宏)