

· 临床研究 ·

沙库巴曲缬沙坦对高血压患者合并左房直径增大及左房直径正常的降压疗效差异

郭雅洁¹, 孟培娜², 叶飞², 尤威², 吴志明², 吴向起², 黄天熠², 季梅丽¹, 贾海波¹

1. 南京医科大学附属南京医院 南京市第一医院老年医学科, 江苏 南京 210012;

2. 南京医科大学附属南京医院 南京市第一医院心血管内科, 江苏 南京 210012

摘要: **目的** 对比沙库巴曲缬沙坦对高血压合并左房内径(LAD)增大患者及LAD正常高血压患者的降压临床疗效。**方法** 入选2021年6月至2022年1月在南京市第一医院诊断为原发性高血压的80例患者,且近2周未服用降压药,依据LAD大小分为第一组(LAD \geq 40 mm, 50例)和第二组(LAD $<$ 40 mm, 30例)。所有患者入组后给予沙库巴曲缬沙坦每天服用100 mg,若1周后血压达标(即收缩压 $<$ 140 mmHg且舒张压 $<$ 90 mmHg),继续使用100 mg,若未达标,加量至每天200 mg;2周后若血压达标,继续使用200 mg,若仍未达标,可依据患者个体化情况加至每天400 mg或加用其他种类降压药;观察至4周(第28天),比较两组患者的血压水平的变化及血压达标率。**结果** 与基线血压水平相比,第一组第7天收缩压的下降值[(11.06 \pm 1.36) mmHg vs (7.53 \pm 1.31) mmHg, $P<$ 0.01]以及舒张压的下降值[(5.76 \pm 2.63) mmHg vs (4.47 \pm 1.31) mmHg, $P=$ 0.014],第14天收缩压的下降值[(19.70 \pm 2.62) mmHg vs (13.80 \pm 1.92) mmHg, $P<$ 0.01]以及舒张压的下降数值[(10.02 \pm 3.17) mmHg vs (8.23 \pm 2.84) mmHg, $P=$ 0.013]均高于第二组,差异具有统计学意义。4周后,两组患者的收缩压、舒张压水平以及联合使用降压药物的比例分布差异均无统计学意义($P>$ 0.05)。**结论** 相较于LAD正常的高血压患者,沙库巴曲缬沙坦对合并LAD增大的患者降压疗效更加优越,并且在使用后的前两周降压幅度非常明显。

关键词: 沙库巴曲缬沙坦;高血压;左房内径;心房重构;降压;收缩压;舒张压

中图分类号: R544.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2023)06-0894-06

Difference of hypotensive effect of sacubitril/valsartan between hypertensive patients with increased and with normal left atrial diameter

GUO Yajie*, MENG Peina, YE Fei, YOU Wei, WU Zhiming, WU Xiangqi, HUANG Tianyi, JI Meili, JIA Haibo

* Geriatric Medicine Department, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210012, China

Corresponding author: JIA Haibo, E-mail: 18351995226@163.com

Abstract: Objective To observe the difference of hypotensive effect of sacubitril/valsartan between hypertensive patients with increased left atrial diameter(LAD) and with normal LAD. **Methods** A total of 80 patients who were diagnosed as essential hypertension in Nanjing First Hospital from June 2021 to January 2022 were selected, and they all did not take antihypertensive drugs in the past two weeks. According to the size of LAD, they were divided into first group(LAD \geq 40 mm, $n=$ 50) and second group(LAD $<$ 40 mm, $n=$ 30). After enrollment, all patients were given a daily dose of 100 mg of sacubitril/valsartan. If the blood pressure reached the standard after 1 week[systolic blood pressure(SBP) $<$ 140 mmHg and diastolic blood pressure(DBP) $<$ 90 mmHg], continue to use 100 mg of sacubitril/valsartan. If not, increase the dose to 200 mg of sacubitril/valsartan per day. If the blood pressure reaches the standard after 2 weeks, continue to use 200 mg dose. If the blood pressure does not reach the standard, add it to 400 mg dose per day or add other kinds of antihypertensive drugs according to the patient's individualized situation. The changes of blood

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.06.018

基金项目: 中国心血管健康联盟-诺·创高血压科研创新基金(2021-CCA-HTN-60)

通信作者: 贾海波, E-mail: 18351995226@163.com

出版日期: 2023-06-20

pressure level and the rate of reaching the standard of blood pressure in the two groups for 4 weeks (28th day) were observed and compared. **Results** Compared with second group, the decrease of SBP [7 th day: (11.06±1.36) mmHg vs (7.53±1.31) mmHg, $P<0.01$; 14 th day: (19.70±2.62) mmHg vs (13.80±1.92) mmHg, $P<0.01$] and the decrease of DBP [7 th day: (5.76±2.63) mmHg vs (4.47±1.31) mmHg, $P=0.014$; 14 th day: (10.02±3.17) mmHg vs (8.23±2.84) mmHg, $P=0.013$] were significant higher in the first group. After four weeks, there was no significant difference in SBP, DBP levels and the distribution of proportion of combined use of antihypertensive drugs between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Compared with hypertensive patients with normal LAD, sarcubitril/valsartan has a better effect on blood pressure reduction in patients with increased LAD is more superior, and the blood pressure reduction range is very obvious in the first two weeks after use.

Keywords: sarcubitril/valsartan; Hypertension; Left atrial diameter; Atrial remodeling; Antihypertension; Systolic blood pressure; Diastolic blood pressure

Fund program: China Cardiovascular Health Alliance-Nuo Chuang Hypertension Research and Innovation Fund(2021-CCA-HTN-60)

高血压与心脑血管不良事件的发生密切相关,尤其是亚裔高血压患者,发生脑卒中的风险远远高于欧美国家人群,而伴随着代谢综合征、肥胖、糖尿病、高盐饮食及高龄等多种危险因素参与将大大增加血压控制的难度,其病理机制除了肾素-血管紧张素-醛固酮系统(rein-angiotensin-aldosterone-system, RAAS)及交感系统(sympathetic nervous system, SNS)的激活、血管内皮的过度收缩、血管内钠离子浓度的增高以外,利钠肽系统活性的削弱是临床近年来对高血压诊治忽视的一个重要靶点,利钠肽系统可通过排钠排水、扩张血管、抑制神经内分泌激活、抗细胞增殖及纤维化等多种途径发挥降压、减轻心脏及血管负荷,降低主要不良心血管事件发生率的作用^[1]。

沙库巴曲缬沙坦是一种同时抑制 RAAS 系统及脑啡肽酶活性的双通道抑制剂,两者的协同作用将进一步增强降压疗效^[2]。在历经多项临床研究及荟萃分析后^[3-4],2021年6月,沙库巴曲缬沙坦(诺欣妥)正式获批了治疗原发性高血压的适应证。既往关于沙库巴曲缬沙坦治疗原发性高血压的临床研究中包括了大样本亚洲人群,与对照组血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)或钙离子拮抗剂(calcium channel blocker, CCB)等经典降压药物相比,沙库巴曲缬沙坦降压疗效确切,甚至更优于传统的单药经典降压药物。

高血压合并心室肥厚的比例高达42.8%,心室重构是主要不良心血管事件的重要预测因子^[5],但心房重构在高血压患者中可能更早于心室重构,它可以导致心房功能的衰退甚至丧失,心房增大是心房重构的重要结构基础。因此,重视并管理好合并心房增大的高血压人群,是减少主要不良心血管事件的重要举

措。到目前为止,观察沙库巴曲缬沙坦对高血压患者合并左心房内径(left atrium diameter, LAD)增大及 LAD 正常的降压疗效有无差异的研究十分稀少。本研究正是基于此背景下设计完成了这项单臂小样本前瞻性分析,旨在比较沙库巴曲缬沙坦对 LAD 增大及 LAD 正常的降压疗效有无差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本项研究是一项单臂、单中心、前瞻性研究,经南京市第一医院伦理委员会审核批准(编号:KY20210628-02)。入选2021年6月至2022年1月在南京市第一医院心内科、老年科门诊或住院诊断为原发性高血压的患者80例。入选标准:年龄18~80岁,140 mmHg≤收缩压<180 mmHg或90 mmHg≤舒张压<110 mmHg,患者近两周未服用过降压药物。排除标准:(1)高血压急危症者(包括急性主动脉夹层、急性心肌梗死、急性左心衰、急性脑血管疾病);(2)对沙库巴曲缬沙坦过敏的患者;(3)肾小球滤过率(GFR)≤30 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²;(4)双侧肾动脉狭窄;(5)反复出现的高钾血症(血钾≥5.5 mmol/L);(6)正在妊娠期间;(7)预期寿命<1年;(8)继发性高血压(肾动脉狭窄、终末期肾病、嗜铬细胞瘤、原发性醛固酮增多症、Cushing综合征、主动脉缩窄、呼吸睡眠暂停综合征等);(9)左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)<40%。

1.2 分组 依据 LAD 分为两组:第一组(LAD≥40 mm),第二组(LAD<40 mm)。

1.3 血压测量 所有患者入组后均由研究者专门培训如何使用电子血压计测量血压的方法。以测量清晨血压计算,定义为清晨醒后1 h内(06:00~

10:00), 排尿后, 服药前, 进食前的电子血压监测, 取坐位, 休息 5~10 min, 测量右上臂血压 3 次, 取平均值^[6]。

1.4 观察指标 基础临床特点: 年龄、性别、高血压病史、糖尿病史、冠心病史、吸烟史。血清学指标: 总胆固醇(total cholesterol, TC), 三酰甘油(total triglyceride, TG), 低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C), 高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C), 空腹血糖, GFR; 患者在入选 3 d 内清晨空腹抽血检测生化指标, 血样标本送至南京市第一医院检验科检验。心脏彩超指标: LVEF, LAD, 左室心舒张末内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD); 患者在入选 3 d 内完成心脏彩超检查, 心脏彩超检查及分析结果由指定医师完成。血压水平: 分别于入组后第 1 天(服药前)、服药第 7 天(服药前)、第 14 天(服药前)、第 28 天(服药前) 上报清晨血压。平均收缩压 < 140 mm Hg 且平均舒张压 < 90 mm Hg 定义为血压达标。

1.5 药物使用 所有患者入组后从沙库巴曲缬沙坦(诺欣妥, Novartis Pharma Stem AG, 国药准字 H20170363) 每天 100 mg 剂量开始服用, 若 1 周后血压达标, 继续按照每天 100 mg 剂量观察至 4 周末, 若 1 周后血压仍未达标, 加量至每天 200 mg 剂量; 若 2 周后血压达标, 继续每天 200 mg 剂量观察至 4 周, 若仍未达标, 可依据患者个体化情况加至每天 400 mg 剂量或加用其他种类降压药(包括 CCB、 β 受体阻滞剂、 α 受体阻滞剂等) 直至 4 周后血压达标; 若有血压持续性降低即收缩压 < 90 mm Hg 或舒张压 < 60 mm Hg 或患者出现头晕等低血压现象, 可降低至每天 50 mg 剂量, 依据个体化血压变化调整剂量。

1.6 随访 所有入选患者需在入选时、第 7 天、第 14 天、第 28 天完成门诊随访。

1.7 统计学方法 所有数据由 SPSS 20.0 进行统计分析。定量资料用 K-S 检验或 S-W 检验评估其是否为正态性, 如果是正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用独立样本 t 检验。定性资料以例(%)表示, 比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的基线资料 依据入排标准, 80 例患者入组, 第一组(LAD ≥ 40 mm) 50 例, 第二组(LAD < 40 mm) 30 例; 两组患者的临床基线资料(年龄、性别、糖尿病史、冠心病史、吸烟史、TC、TG、LDL-C、

HDL-C、EF、LVEDD、平均收缩压、平均舒张压) 差异无统计学意义($P > 0.05$); 第一组 LAD (43.24 ± 2.45) mm, 第二组 LAD (36.23 ± 3.07) mm。见表 1。

表 1 两组临床基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 1 Comparison of clinical characteristics between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	第一组 ($n=50$)	第二组 ($n=30$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	61.82 \pm 7.33	60.27 \pm 6.12	0.974	0.333
男性[例(%)]	30(60.00)	17(56.70)	0.086	0.475
糖尿病史[例(%)]	9(18.00)	6(20.00)	0.049	0.523
吸烟史[例(%)]	12(24.00)	8(26.70)	0.071	0.495
冠心病史[例(%)]	27(54.00)	13(43.30)	0.853	0.244
TC(mmol/L)	3.78 \pm 0.86	3.66 \pm 0.78	0.618	0.538
TG(mmol/L)	1.43 \pm 0.51	1.56 \pm 0.68	0.991	0.325
LDL-C(mmol/L)	2.37 \pm 0.82	2.30 \pm 0.82	0.406	0.685
HDL-C(mmol/L)	1.16 \pm 0.26	1.21 \pm 0.31	0.664	0.509
GFR(30 ml \cdot min ⁻¹ \cdot 1.73 m ⁻²)	91.22 \pm 10.02	93.53 \pm 9.78	0.333	0.739
LVEF(%)	62.90 \pm 7.29	64.17 \pm 3.06	1.081	0.284
LVEDD(mm)	49.48 \pm 5.59	48.67 \pm 4.46	0.548	0.500
平均收缩压(mmHg)	164.98 \pm 8.19	160.50 \pm 12.30	1.773	0.083
平均舒张压(mmHg)	89.16 \pm 7.74	89.17 \pm 8.65	0.004	0.997

2.2 两组患者的血压随访

2.2.1 服药第 7 天两组患者血压的比较 第 1 周所有患者全部使用沙库巴曲缬沙坦每天 100 mg 剂量; 服药第 7 天完成门诊随访, 测量清晨血压 3 次(取平均值), 两组之间的平均收缩压、平均舒张压数值差异无统计学意义($P > 0.05$)。达标率第一组低于第二组; 与基线血压水平相比, 无论是收缩压还是舒张压下降的幅度, 第一组均高于第二组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。所有患者未发现低血压现象。

2.2.2 服药第 14 天两组患者血压的比较 第一组 46 例患者(92.00%)、第二组 21 例患者(70.00%) 在第 7 天血压未达标, 第二周开始增至每天 200 mg 剂量, 使用至第 14 天完成第二次门诊随访, 测量清晨血压(取平均值), 结果显示: 两组患者的收缩压、舒张压、达标率差异均无统计学意义($P > 0.05$); 与基线血压水平相比, 无论是收缩压还是舒张压下降的幅度, 第一组均高于第二组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。所有患者未发现低血压现象。

2.2.3 服药 28 天(4 周) 两组患者血压的比较 观察至第 28 天(4 周), 完成第三次门诊随访, 测量清晨血压(取平均值), 结果显示所有患者血压均达标, 且未发现低血压现象; 两组患者的收缩压、舒张压以及联合使用降压药物的比例分布差异均无统计学意义

($P>0.05$)。见表4。

表2 服药第7天两组患者血压的比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 2 Comparison of blood pressure values on the 7th day of administration between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	达标率 [例(%)]	收缩压下降 值 (mmHg)	舒张压下降 值 (mmHg)
第一组	153.92±8.04	83.40±6.75	4(8.00)	11.06±1.36	5.76±2.63
第二组	152.97±12.70	84.70±7.92	9(30.00)	7.53±1.31	4.47±1.31
χ^2/t 值	0.369	0.781	5.150	11.387	2.509
P 值	0.714	0.437	0.023	<0.001	0.014

表3 服药第14天的血压的比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 3 Comparison of blood pressure values on the 14th day of administration between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	达标率 [例(%)]	收缩压 下降值 (mmHg)	舒张压 下降值 (mmHg)
第一组	145.28±8.48	79.14±6.11	16(32.0)	19.70±2.62	10.02±3.17
第二组	146.70±12.57	80.93±8.01	14(46.7)	13.80±1.92	8.23±2.84
χ^2/t 值	0.548	1.129	1.152	10.716	2.539
P 值	0.586	0.262	0.283	<0.001	0.013

表4 服药第28天两组患者的血压数值比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 4 Comparison of blood pressure values on the 28th day of administration between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	2周后加用其他 降压药[例(%)]
第一组	50	125.84±5.04	75.16±5.08	34(68.00)
第二组	30	127.80±4.67	76.37±6.21	16(53.33)
t/χ^2 值		1.731	0.946	1.152
P 值		0.087	0.347	0.283

3 讨论

本研究发现,服用沙库巴曲缬沙坦控制原发性高血压,相比较LAD正常的高血压患者,LAD增大的患者降压幅度更明显,并且在早期(第一周和第二周)即可显示出优越的降压疗效。

高血压是发生心力衰竭、肾功能不全、缺血性卒中等心血管疾病的重要危险因素,而桥接高血压与主要不良心血管事件发生终点之间重要的病理学基础是心脏及血管重构,高血压合并心室肥厚的研究众多^[5],但心房重构可能更早于心室重构,并导致心房功能的衰退甚至丧失。心房增大是心房重构的重要结构基础,主要表现在心房电活动及机械活动的改变,包括心房肌电生理特性及离子通道动力学变化如有效不应期及动作电位缩短、传导速度减慢、不应期离散度增加以及心房肌纤维化、细胞凋亡等。因此,重视并管理好合并心房增大的高血压人群,是减少不良心血管事件的重要举措。

神经内分泌系统的激活是参与高血压发生、发

展的重要病理机制,其中RAAS和SNS两大系统的持续激活会诱发和加重液体潴留^[7],从而增加心脏和血管负荷,造成心肌细胞及血管内皮结构和功能的变化;在既往的高血压治疗中,尤其是顽固性高血压合并心功能不全的患者,即便抑制上述两大神经内分泌系统的活性也未必能达到较好的降压效果,而利钠肽系统的作用是被忽略的一个重要治疗靶点^[1-2]。沙库巴曲缬沙坦是同时抑制RAAS和调节利钠肽系统的药物,通过降解脑啡肽酶,增强体内利钠肽活性的半衰期,包括心房钠肽、B型利钠肽、C型利钠肽、缓激肽等,发挥钠水排泄,扩张血管,抗细胞增殖及抗纤维化等多重作用^[8-9]。系列研究提示,沙库巴曲缬沙坦可明显改善射血分数降低的心力衰竭患者预后,降低死亡率^[10-12];同时,它卓越的降压疗效也被众多研究证实^[3-4],在2021年6月,治疗原发性高血压被正式获批为它的另一临床适应证。

清晨是心脑血管不良事件的高发时段,缺血性卒中在清晨时段的发生风险是其他时段的4倍,心血管死亡风险也比其他时间段增加70%^[6],因此,本研究选取清晨血压作为衡量标准。由于饮食习惯及基因遗传等因素,中国高血压患者多数表现为盐敏感性,针对这种病理机制,包含有噻嗪类利尿剂的降压药多被作为首选药物,但在降压的同时带来的电解质异常、代谢紊乱等内环境失衡,部分抵消了其降压益处,因此,寻求增加尿钠排泄而不影响内环境稳定的降压药物迫在眉睫^[13]。从最早的高血压临床研究到治疗射血分数降低的心力衰竭研究到治疗射血分数维持的心力衰竭临床研究,以及降低B型利钠肽水平,改善心肌重构,改善血管僵硬等其他方面的细节性研究,沙库巴曲缬沙坦体现出越来越多的优势,它可以部分避免传统降压药物的一些不良反应,发挥更强的心血管保护、内皮保护作用以及优越的降压疗效^[14-16]。

PARAGON-HF研究的一项事后分析中,沙库巴曲缬沙坦组与ARB组相比,难治性高血压患者的治疗达标率更高(47.9% vs 34.3%, $OR = 1.78$, 95% CI : 1.30~2.43)^[17];几项meta分析结果也显示,沙库巴曲缬沙坦与ARB相比有更好的血压控制率,能更好的降低收缩压和舒张压水平,而且可以更好的控制夜间血压及动态血压水平^[18-19],尤其是亚裔高血压患者^[20-21];还有研究发现,沙库巴曲缬沙坦降压疗效似乎并不受年龄的影响,对65~75岁和大于75岁的高血压患者降压效果类似^[22]。Meta分析显示每天

100 mg 剂量的沙库巴曲缬沙坦组与对照组(奥美沙坦、缬沙坦、氨氯地平)相比并没体现出更加优越的降压疗效,而每天 200 mg、400 mg 的剂量则显示出强效的降压作用^[23]。本研究结果中,将沙库巴曲缬沙坦增至 200 mg 剂量以后的血压下降幅度更大,与其一致;但本研究结果也提示每天 100 mg 的剂量降压疗效也十分优越,尤其是对于 LAD 增大的高血压患者更加明显,并且在早期(使用 1 周后)即可体现,分析结果存在差异的原因可能是本研究未设计对照组药物,无法比较沙库巴曲缬沙坦 100 mg 剂量与传统经典降压药物的降压幅度差异。另外,因本研究中患者的个体化接受程度,使用 400 mg 剂量的患者仅有 2 例,无法分析到 400 mg 剂量的优势。Kario 等^[24]观察对 35 例重度高血压患者给予 LCZ-696(沙库巴曲缬沙坦)每天 200 和 400 mg 的剂量(基线血压 173.4/112.4 mmHg)的降压效果,观察 8 周发现,使用 LCZ-696 每天 400 mg 的剂量可使坐位血压降低中位数水平 35.3/22.1 mmHg;本研究发现,不管是 LAD 增大的高血压患者还是 LAD 正常的高血压患者在 2 周的单药降压治疗中,血压降幅均低于以上结果,分析原因可能与本研究中未使用到这么大的药物剂量以及观察时间较短等因素有关。

本研究的局限性在于样本量小,观察时间短,心脏彩超在第 1 周、第 2 周、1 个月都没有随访数据,未观察到沙库巴曲缬沙坦单药对 LAD 增大及 LAD 正常的高血压患者的心房重构的连续性影响。因此,笔者下一步的研究将扩大样本量,延长观察时间,更加细化测量心脏彩超的相关数据,继续探讨上述现象,并分析心房结构及功能的改变。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Nielsen PM, Grimm D, Wehland M, et al. The combination of valsartan and sacubitril in the treatment of hypertension and heart failure—an update[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 122(1): 9–18.
- [2] 崔启,袁晓鹏,张静.沙库巴曲缬沙坦在高血压患者治疗中应用研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36(8): 859–861. Cui Q, Yuan XP, Zhang J. Application of sacubitril/valsartan in the treatment of hypertension[J]. *J Chin Pract Diagn Ther*, 2022, 36(8): 859–861.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 孙宁玲,施仲伟,霍勇,等.高血压合并左心室肥厚诊治专家共识[J]. *中华心血管病杂志(网络版)*, 2019, 2(1): 1–5. Sun ZL, Zhong SW, Huo Y, et al. Expert consensus on diagnosis and treatment of hypertension with left ventricular hypertrophy[J]. *Chin J Cardiol(online)*, 2019, 2(1): 1–5.
- [6] 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. Hypertension Group, Cardiovascular Branch, Chinese Medical Association. China experts' advice on clinical management of early morning blood pressure[J]. *Chin J Cardiol*, 2014, 42(9): 721–725.
- [7] von Lueder TG, Krum H. RAAS inhibitors and cardiovascular protection in large scale trials[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013, 27(2): 171–179.
- [8] 黎冉,谢丽娟,焦长青,等.沙库巴曲缬沙坦对不同射血分数心力衰竭患者的疗效及预后[J]. *中华全科医学*, 2021, 19(1): 10–13. Li R, Xie LJ, Jiao CQ, et al. Clinical effect and prognosis of sacubitril-valsartan in treating heart failure patients with different ejection fraction[J]. *Chin J Gen Pract*, 2021, 19(1): 10–13.
- [9] 高刻,杨君,徐华建.沙库巴曲缬沙坦钠片对心力衰竭合并低钠血症患者心室重构的影响[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(11): 77–80. Gao K, Yang J, Xu HJ. Effects of Sacubitril and Valsartan Sodium Tablets on ventricular remodeling in patients with heart failure complicated with hyponatremia[J]. *China Med Her*, 2022, 19(11): 77–80.
- [10] von Lueder TG, Wang BH, et al. Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(3): 594–605.
- [11] Choi HM, Shin MS. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor for the treatment of heart failure: a review of recent evidence[J]. *Korean J Intern Med*, 2020, 35(3): 498–513.
- [12] Senni M, McMurray JJV, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(9): 1193–1202.
- [13] Kario K. The sacubitril/valsartan, a first-in-class, angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI): potential uses in hypertension, heart failure, and beyond[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2018, 20(1): 5.
- [14] McMurray JJV. Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(3): 242–247.

(下转第 903 页)

- [11] 李川, 方长太, 查君敬, 等. 氧合指数血小板计数和血浆 PCT 水平与脓毒症严重程度的相关性研究[J]. 河北医学, 2021, 27(3): 390-395.
Li C, Fang CT, Zha JJ, et al. Correlation study of oxygenation index platelet count and plasma PCT level with the severity of sepsis[J]. Hebei Med, 2021, 27(3): 390-395.
- [12] 李滔, 陈慧琳, 严姝瑛, 等. 血清 PCT 和 SAA 及 PA 水平与脓症患者病情程度及病原微生物感染类型的相关性[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(2): 226-229.
Li M, Chen HL, Yan SY, et al. Correlation between serum levels of PCT, SAA and PA and severity of sepsis and types of pathogenic microbial infection in patients with sepsis[J]. J Trop Med, 2022, 22(2): 226-229.
- [13] 崔静, 王菁, 赵晶晶, 等. 老年脓毒症相关性脑病患者预后相关血清标志物表达的临床意义[J]. 中国基层医药, 2022, 29(3): 340-345.
Cui J, Wang J, Zhao JJ, et al. Clinical significance of prognostic serum marker expression in older adult patients with sepsis-associated encephalopathy[J]. Chin J Prim Med Pharm, 2022, 29(3): 340-345.
- [14] 曹娟, 谷晨星, 王士杰. 老年尿源性脓毒症的早期预测及病情评估方法[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(20): 3086-3089.
Cao J, Gu CX, Wang SJ. Early prediction of urinary sepsis in elderly patients and assessment of illness condition[J]. Chin J Nosocomiology, 2021, 31(20): 3086-3089.
- [15] 张黎, 周英, 全晶, 等. 急性肺栓塞大鼠肺组织中 H-FABP 表达的变化及意义[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2022, 51(1): 21-24, 43.
Zhang L, Zhou Y, Quan J, et al. Changes and significance of H-FABP expression in lung tissue of rats with acute pulmonary embolism[J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2022, 51(1): 21-24, 43.
- [16] 李莹莹, 袁康, 何明丰, 等. 参附注射液治疗脓毒症心肌损伤的临床疗效分析[J]. 中医药学报, 2022, 50(3): 72-75.
Li YY, Yuan K, He MF, et al. Clinical efficacy of Shenfu injection in treating septic myocardial injury[J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2022, 50(3): 72-75.
- [17] 黄鑫, 张泓, 翁云龙, 等. 平均血小板体积血小板计数及两者比值对尿源性脓毒症预后的预测价值[J]. 中国急救医学, 2020, 40(11): 1081-1085.
Huang X, Zhang H, Weng YL, et al. The predictive value of PLT, MPV and MPV/PLT in urosepsis[J]. Chin J Crit Care Med, 2020, 40(11): 1081-1085.

收稿日期: 2022-08-15 修回日期: 2022-11-17 编辑: 李方

(上接第 898 页)

- [15] Steckelings UM, Paulis L, Namsolleck P, et al. AT2 receptor agonists: hypertension and beyond[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2012, 21(2): 142-146.
- [16] 赵瑞毓, 杨威, 韩红彦. 沙库巴曲缬沙坦钠治疗慢性心力衰竭预后的 Meta 分析[J]. 中国临床研究, 2021, 34(8): 1019-1023.
Zhao RY, Yang W, Han HY. Prognosis of sacubitril/valsartan sodium in the treatment of chronic heart failure: a Meta-analysis[J]. Chin J Clin Res, 2021, 34(8): 1019-1023.
- [17] Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. Eur Heart J, 2021, 42(36): 3741-3752.
- [18] Chua SK, Lai WT, Chen LC, et al. The antihypertensive effects and safety of LCZ696 in patients with hypertension: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Clin Med, 2021, 10(13): 2824.
- [19] Li QQ, Li LN, Wang FH, et al. Effect and safety of LCZ696 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of 9 RCT studies[J]. Medicine, 2019, 98(28): e16093.
- [20] Kario K, Sun NL, 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.
- [21] Vecsernyes M, Szokol M, Bombicz M, et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone induces vasodilation and exerts cardioprotection through the heme-oxygenase pathway in rat hearts[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2017, 69(5): 286-297.
- [22] Supasyndh O, Wang JA, 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.
- [23] De Vecchis R, Soreca S, Ariano C. Anti-hypertensive effect of sacubitril/valsartan: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Cardiol Res, 2019, 10(1): 24-33.
- [24] 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.

收稿日期: 2022-09-13 编辑: 王娜娜