·综 述·

治疗心力衰竭新药:血管紧张素受体拮抗剂及脑啡肽酶双重抑制剂LCZ696

钱方毅
(解放军第306医院,北京 100101)

【摘 要】 心力衰竭(HF)是多种心血管病的严重和终末阶段,发病率高,是全球慢性心血管病防治的重点对象。近半个世纪以来,慢性HF的药物治疗取得了重要进展。然而HF的发病率及死亡率仍然很高。近十余年来经不断改进和创新,终于取得了突破性进展,开发研制出新药LCZ696。这是一种血管紧张素受体拮抗剂(ARB)及脑啡肽酶(NEP)的双重抑制剂,治疗射血分数降低的HF(HFrEF)取得了优良疗效,超过循证医学证据最多的血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)依那普利,安全性亦佳。现对新药的药理学、临床疗效及应用前景作一阐述。

【关键词】 LCZ696;ARB-NEP双重抑制剂;HF治疗新药
【中图分类号】 R541.6 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.07.131

New drug for heart failure: ARB & NEP dual inhibitor LCZ696

QIAN Fang-Yi
(Chinese PLA Hospital No. 306, Beijing 100101, China)

【Abstract】 Heart failure (HF) is a serious condition representing the end-stage of myriad of cardiovascular diseases. With high prevalence, HF is one of the major focuses in global prevention and management of chronic cardiovascular diseases. Significant progress has been made in pharmacotherapy of HF in past decades, but chronic HF remains to be associated with substantial morbidity and mortality. The recent approval by the US FDA of LCZ696, the first of a new class of drugs with dual angiotensin receptor blocker (ARB) and neprylisin(NEP) inhibition mechanisms, for the treatment of heart failure with reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF), represents a major breakthrough in the development of novel pharmacotherapy for HF. In the landmark PARADIGM HF trial, LCZ696 demonstrated significantly improved morbidity and mortality over enalapril, a standard of care in HFrEF. In this review, we discussed the pharmacology, efficacy and clinical application of this new drug.

【Key words】 LCZ696; ARB-NEP dual inhibitor; HF new drug

Corresponding author: QIAN Fang-Yi, E-mail: qianfangyibj@163.com

心力衰竭(heart failure, HF)是一种由于心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血功能受损所致的临床综合征,是多种心血管疾病的严重和终末阶段,是全球慢性心血管疾病防治的重要内容。欧美流行病学数据显示,成人HF患病率为1%~2%,并随年龄而增加,>70岁可达10%以上。我国流行病学调查(2003年)发现中国成人HF患病率为0.9%。根据多国新指南,现按照左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)将HF分为射血分数降低(≤40%)的HF(heart failure with reduced left ventricular ejection fraction,HFrEF)及射血分数保留的HF(heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, HFpEF)[1-3]。

近半个世纪以来,慢性HF的药物治疗取得了重要进展。既往治疗模式有强心利尿、血管扩张剂改善血液动力学等。20世纪90年代,随着对肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)在HF发病中的重要作用的深入研究,产生了HF治疗的现代模式,即"阻断神经内分泌系统的过度激活,改善心脏重构,提高生活质量,延长寿命"。所用主要药物有血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)、

收稿日期:2016-04-25;修回日期:2016-05-30
通信作者:钱方毅,E-mail:qianfangyibj@163.com

血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)、β受体阻滞剂及醛固酮拮抗剂(螺内酯),这四类药物均取得了良好的疗效[1-3]。然而,慢性HF的发病率及死亡率仍然很高,尤其是近十余年来未能研制出新的更为有效的药物。医学界一直致力于研制和开发治疗HF的新药。

1 HFrEF的神经内分泌机制:RAAS及利钠肽系统

RAAS激活是HF的特征之一,血液循环及组织中的血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, AngⅡ)浓度升高。AngⅡ是RAAS的主要生物活性物质,具有强大的血管收缩作用,可使周围血管阻力增高,左室后负荷增加,心肌细胞肥厚,细胞凋亡,间质纤维化,血管及心室重构;AngⅡ还可促使醛固酮释放,引起水钠潴留,加重静脉充血和水肿形成;它又是一种生长因子,可诱发心肌细胞增生,导致心室肥厚;它还可引起机体释放炎性细胞因子,包括TNF-α及IL-6,导致局部和全身炎性反应,引起心肌炎症,细胞增生,进一步加重心室重构,使HF恶化[1-3]。

HF时,机体也释放可以拮抗RAAS及交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)的神经内分泌物质,即利钠肽(natriuretic peptide, NP)系统,包括心房利钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP, A型,即心钠素),脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP, B型,即脑钠素)和C型利钠肽(C-type natriuretic peptide, CNP, C型)。BNP与ANP作用十分相似,可扩张血管,排钠利尿,抑制RAAS及SNS。CNP具有血管扩张、抗栓、抗纤维化作用。已知有3种利钠肽受体,即NPR-A, NPR-B及NPR-C。NPR-C被认为是一种"清除受体",可与3种利钠肽结合,使之降解,利钠肽也可被中心内肽酶(脑啡肽酶)分解。HF时,NP系统的激活及ANP和BNP的释放是一种代偿反应,可拮抗RAAS及SNS激活引起的不良作用。但严重HF时,NP系统的效应被强大的血管收缩和钠水潴留作用所抵销[1-3]。

2 治疗HF新药研制及开发的演变历程

近十余年来,医学界对治疗HF的新药进行了深入的探索,先后开发出奈西利肽、坎沙曲、奥帕曲拉,但均不成功,经不断改进和创新,终于取得了突破性进展,开发研制出新药LCZ696[1-12]。

2.1 第一阶段:奈西利肽

HF时,利钠肽类水平的升高并不能减轻水钠潴留、肺充血等症状。医学家研制出一种外源性BNP药物——重组人BNP,即奈西利肽(nesiritide)[4,5],其作用与BNP相似,可松弛平滑肌,扩张动脉和静脉。初期治疗急性失代偿性心力衰竭(acute decompensated heart failure, ADHF)(主要是VMAC临床试验[4])有一定疗效,可改善呼吸困难,降低肺动脉楔压(pulmonary artery wedge pressure, PCWP),故美国FDA批准该药可用于治疗ADHF。但2011年一项大规模随机临床试验结果表明该药仅能轻度改善呼吸困难,死亡率及再住院率与安慰剂相比无差别,不推荐ADHF时常规应用奈西利肽[5]。

2.2 第二阶段:坎沙曲

奈西利肽表明仅增强利钠肽作用的药物治疗HF的效果并不令人满意,因而研究转向开发抑制利钠肽酶分解的药物。首个这类药物坎沙曲(candoxatril)[1-3]是脑啡肽酶(neprilysin, NEP)抑制剂。NEP是一种中性内肽酶,可催化许多内源性肽如ANP、BNP、CNP、缓激肽、P物质等降解,抑制NEP则可防止内源性利钠肽类的分解,使利钠肽类增多,导致血管扩张,钠利尿增强,但也可使AngⅡ水平升高。初期临床试验对HF有一定疗效,但随后的试验表明坎沙曲对HF及高血压无效。

2.3 第三阶段:奥帕曲拉

HF治疗药物研制重点转向双重抑制,即同时抑制ACE及NEP,以增强NP系统的有益效应,减弱RAAS的有害作用,则开发出奥帕曲拉(omapatrilat)[1-3,6-8]。初期试验表明,此药可降低慢性HF患者的死亡及住院率,改善心功能。但其后两项大规模试验(OVERTURE[6]及OCTAVE[7])结果未能支持初期试验的结论。尤其是奥帕曲拉导致严重血管性水肿的发生率显著增高,比依那普利组高出3.2倍(2.17% *vs* 0.68%),认为是由于双重抑制了ACE及NEP,导致缓激肽及P物质水平增高所致[8]。因而此药未被批准用于临床。

2.4 第四阶段:LCZ696——治疗慢性HFrEF新药的出现

在通过NEP及RAAS双重抑制找寻治疗HF新药过程中,重点关注如何解决奥帕曲拉导致的血管性水肿较多的问题。科学家将ACEI改为ARB,结果开发出治疗慢性HF的新药,即血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARB-NEP inhibitor, ARNI),又称为萨比曲/缬沙坦(sacubitril/valsartan),LCZ696。该新药不但疗效良好,安全性亦佳,防止了缓激肽及P物质积聚的有害作用,其血管性水肿

的发生率较低,与依那普利相似[1-3,9-12]。

3 LCZ696的临床药理学[1-3,10-12]

3.1 LCZ696药代动力学

LCZ696是第一个ARB-NEP抑制剂,萨比曲(sacubitril,一种抑制NEP前体药物,也称AHU377)和缬沙坦以1:1的比例结合而成,口服后在体内分解为完全独立的两部分。萨比曲半衰期较短,在酶的作用下水解为有活性的NEP抑制物质,即LBQ657。口服LCZ696后,萨比曲及缬沙坦吸收快速,分别于0.5~1.1 h及1.7~2.2 h达到血浆峰浓度。萨比曲转化为LBQ657也十分快速,于1.9~3.5 h达到LBQ657峰浓度。萨比曲、缬沙坦及LBQ657的半衰期分别为1.1~3.6 h,8.9~16.6 h及9.9~11.1 h。LCZ696的血浆半衰期约为18 h,因而可每日服药1次,治疗HF每日服药2次。萨比曲和LBQ657主要经肾清除(约52%~68%),缬沙坦则主要从粪中排出(86%)。

LCZ696服用后的作用不受食物影响,与常用心血管药物无相互作用。

严重肾功损害患者的开始剂量应小。中度肝功损害患者开始剂量应较小。老年患者无需调整剂量。

3.2 LCZ696药效学

LCZ696为钠盐复合物,高度水溶,口服后离解为萨比曲及缬沙坦,萨比曲通过乙酯的酶分解,代谢为活性LBQ657,可以抑制NEP,NEP可使BNP及缓激肽降解。HFrEF患者服用LCZ696后,出现钠利尿,尿中cGMP(NEP抑制的生物标志物)及ANP增高,血浆pro-BNP、NT-proBNP、醛固酮及内皮素-1水平降低,健康志愿者服药后4 h cGMP升高,24 h恢复至基础水平。AT_1抑制的生物标志物血浆肾素活性(plasma resin activity, PRA)、肾素及AngⅡ水平均升高,4 h达峰值,24 h仍升高。

4 LCZ696治疗HF的临床应用

4.1 治疗HFrEF[1-3,9-11,13-18]

2014年9月11日,《新英格兰医学杂志》上发表的PARADIGM-HF试验[9]是近20年来HF治疗的突破性进展。这是一项Ⅲ期临床研究,纳入约8442例年龄>18岁(平均63.8岁)、HYHAⅠ~Ⅳ级(NYHAⅠ级4.6%,Ⅱ级70.5%,Ⅲ级24.0%,Ⅳ级0.4%)、LVEF<35%、BNP≥150 pg/ml或NT-proBNP≥600 pg/ml的HFrEF患者,旨在比较LCZ696与依那普利的疗效。依那普利为一种ACEI,已证明其可降低HF的死亡以及心血管死亡和因HF而住院的复合一级终点。在导入期给所有患者用依那普利10 mg,2次/d,单盲2周,如果患者耐受良好,继之应用LCZ696(开始100 mg,2次/d,然后增至200 mg,2次/d),单盲4~6周,在两个导入期间有一个36 h的洗脱期,若患者对两次治疗均耐受良好,无不能耐受的不良作用,则进入随机期,以双盲法分配至LCZ696组(n=4187,200 mg,2次/d)或依那普利组(n=4212,10 mg,2次/d)。大多数患者已应用标准HF治疗,包括β受体阻滞剂(93%)、利尿剂(80%)、醛固酮拮抗剂(56%)、地高辛(30%)、植入型心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD;15%)、心脏再同步治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT;7%)。一级终点为心血管死亡及因HF恶化首次住院率的复合。平均随访27个月。结果显示,LCZ696组使心血管死亡或因HF住院的复合一级终点相对风险降低20%(P<0.001),全因性死亡的相对风险降低16%(P<0.001),因HF而住院的次数减少21%(P<0.001),HF症状和活动耐力也显著改善(P=0.001),血压显著下降。LCZ696组不良反应(停止用药、血肌酐>2.5 mg/dl、血钾>6.0 mmol/L、咳嗽)的发生率低于依那普利组,两组的血管性水肿的发生率无显著差异。该试验的结论是LCZ696治疗HFrEF患者在降低死亡率和住院风险方面优于依那普利,由于其临床疗效的优越性和安全性,试验被提前结束。

事后分析,在各年龄组(<55,55~64,65~74,≥75岁)、各LVEF水平(从5%~42%)、随机时各SBP水平(从90~189 mmHg)、各种水平基线风险(根据MAGGIC风险评分)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbAlc)水平从血糖正常(HbAlc<6.0%)至糖尿病(HbAlc≥6.5%)、以及生活质量不同程度改善(根据Kansas城心脏病问卷评分),LCZ696组的获益均超过依那普利组患者[11]。

鉴于直接比较LCZ696与安慰剂对HF的疗效是违反伦理学原则的,因而McMurray等[13](2015年)设计了一种间接评估方法,即应用SOLVD-T研究作为ACEI依那普利与安慰剂疗效对比的参考试验,CHARM-Alternative研究作为ARB坎地沙坦与安慰剂疗效对比的参考试验,LCZ696与安慰剂的风险比通过LCZ696与依那普利的风险比估计获得。终点事件与PARADIGM-HF试验相同。

结果显示,与来自SOLVD-T研究安慰剂相比,LCZ696使终点事件相对风险降低43%($P<0.0001$),其中心血管死亡降低34%($P<0.0001$)、HF住院率降低49%($P<0.0001$)、全因死亡率降低28%($P<0.0001$)。与来自CHARM-Alternative研究的安慰剂相比,LCZ696使终点事件相对风险降低39%($P<0.0001$),其中心血管死亡降低32%($P<0.0001$)、HF住院率降低46%($P<0.0001$)、全因死亡率降低26%($P<0.0001$)。这一试验的结果表明,LCZ696与安慰剂进行间接比较,可使HFrEF患者的心血管死亡率、全因死亡率以及HF住院率显著降低,显示LCZ696治疗HF有良好疗效。

最近,Packer等(2015年)[14]对PARADIGM-HF试验作进一步分析,结果发现:与依那普利组相比,LCZ696可使HF恶化患者的住院率减少23%($P<0.001$)、需强化治疗者减少18%($P=0.005$)、需加用静注正性肌力药者减少31%($P<0.001$)、需应用HF器械或心脏移植者减少22%($P=0.07$)、使NTpro-BNP及肌钙蛋白早期及持续降低。再次证实新药LCZ696防治HF存活患者临床恶化比依那普利更为有效。

一般而言,患者对LCZ696耐受良好,不良反应大多轻微,无严重不良反应或因此而需停药者。PARADIGM-HF试验中,在导入期有12%患者由于出现不良事件(最常见为咳嗽,高血钾,肾功不全,或低血压)而停药,依那普利组较LCZ696组多。随机分组后,LCZ696组出现症状性低血压较多,但一般不需停药。咳嗽、血清肌酐水平及血钾水平增高的发生率在LCZ696组也低于依那普利组($P<0.05$)。

LCZ696组及依那普利组的血管性水肿发生率均较低,分别为19例(0.4%)及10例(0.3%),虽然LCZ696组发生率略多,但差异无统计学意义($P=0.13$),且病情均较轻。

4.2 治疗HFpEF

PARAMOUNT试验(2012年)[15]为二期随机、双盲、平行多中心试验,纳入NYHA Ⅱ~Ⅲ级、LVEF≥45%、NT-proBNP≥400 pg/ml的HFpEF患者301例,随机分入LCZ696组(200 mg,Bid)或缬沙坦组(160 mg,Bid),共治疗36周。结果发现,在12周时,LCZ696使NT-pro BNP下降幅度大于缬沙坦23%,患者对LCZ696耐受良好,不良反应少,与缬沙坦相比,使左心房大小减少,逆转左心房重构,NYHA分级显著提高。

Voors等[16]观察PARAMOUNT研究中患者36周时的肾功能恶化发生率,发现LCZ696组均少于缬沙坦组,提示合并肾功能不全的患者可能是LCZ696的适应证之一。

不久前启动的PARAGON-HF试验[17]旨在比较LCZ696与缬沙坦对约4000例HFpEF患者的疗效,此试验将于2019年完成,其结果将证实LCZ696对HFpEF是否确实安全有效。

5 LCZ696对其他疾患的疗效

5.1 高血压

Ruilope等(2010年)[18]入选轻、中度高血压患者1328例,分别给予不同剂量的LCZ696、缬沙坦、AHU377及安慰剂,随机进行配对(分4组)治疗8周。结果发现,坐位DBP在LCZ696组的降压作用显著大于缬沙坦组(平均下降2.17 mmHg,$P<0.0001$),在剂量较大的后两组(LCZ696 400 mg *vs* 缬沙坦320 mg及AHU377 200 mg *vs* 安慰剂)差异更为显著。患者对LCZ696耐受良好,无血管性水肿副作用。此试验结果表明,与缬沙坦相比,LCZ696对降压有增强作用,其安全性亦良好。近期完成的一项试验对389例亚洲高血压患者随机应用LCZ696 100,200,或400 mg,或安慰剂,共治疗8周,结果显示,各种剂量的LCZ696均可显著降低收缩压、舒张压及脉压(包括24h AMBP),患者对LCZ696耐受良好,证实LCZ696作为降压药对亚洲人群也是安全有效的[19]。

5.2 肾功损害

近年来的二项重要HF临床试验证实LCZ696对肾功能无负面影响[13,15]。PARAMOUNT试验表明,在新发肾功能不全、高钾血症、或eGFR降低>50%等方面,LCZ696组及缬沙坦组无显著差异,但eGFR在缬沙坦组变化程度较大[-1.6 *vs* -5.2 ml/(min·1.73 m^2),$P=0.007$]。PARADIGM-HF试验的结果分析也表明,肾功减退或进展至终末期肾病的发生率无显著差异[14,15]。

5.3 心肌梗死后LV功能不全

Von Lueder等[20]在大鼠心肌梗死的动物实验中表明LCZ696对改善心脏重构可能有益,可使心脏重量减轻,梗死周围及远处心肌纤维化减少,在治疗4周后,左室舒张末期内径减小,LVEF增高,左室功能改善。细胞培养显示,单用缬沙坦对肥厚纤维化的抑制作用可被LCZ696的双重抑制作用所增强,但这些有意义的发现迄今尚无临床试验加以证实。

6 对新药LCZ696应予关注的若干问题[1-3,9,11,21]

（1）关于安全性。PARADIGM-HF试验在导入期已将出现不良事件的患者排除在随机之外，因而可能低估了新药不良事件的真实风险。（2）试验中大多为NYHA Ⅱ级及Ⅲ级HF患者，分别占71.6%及23.1%，因而新药对严重HFrEF及无症状HF患者的效果尚有待证实。（3）试验中黑人患者（对血管性水肿最为易感）较少，仅占<10%，老年人（尤其>75岁者）也较少。（4）试验中低血压发生率较多，故不宜用于血压较低的患者。用药时应注意监测血压。（5）禁用于孕妇及曾发生血管性水肿的患者，亦不可与ACEI同用，以免增加血管性水肿发生的风险。（6）价格较高。

7 结束语

最近研制成功的ARB及NEP双重抑制剂LCZ696，是近十余年来治疗HF药物的突破性进展。PARADIGM-HF试验的结果显示，LCZ696可使轻、中度HFrEF患者一级复合终点心血管死亡及所有原因的死亡率以及住院率均显著降低，疗效十分显著，优于循证医学证据最多的ACEI依那普利，安全性亦好。新药已获美国FDA、加拿大及欧盟等国批准用于治疗HFrEF患者，将来有望作为一线治疗药物替代ACEI及ARB，有可能导致HF药物治疗发生重大变化，但还应进一步研究其临床应用的远期疗效及安全性，并探讨它对HFpEF治疗是否确实有效。此外，除高血压及肾功损害外，新药是否还有其他临床适应证，人们在翘首以待。

【参考文献】

[1] Singh JS, Lang CC. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors: clinical potential in heart failure and beyond[J]. Vasc Health Risk Manag, 2015, 11: 283-295.

[2] Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure[J]. JACC Heart Fail, 2014, 2(6): 663-670.

[3] McMurray JJ. Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances[J]. Eur J Heart Fail, 2015, 17(3): 242-247.

[4] Publication Committee for the VMAC Investigators. Intravenous nesiritide *vs* nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2002, 287(12): 1531-1540.

[5] O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, *et al*. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure[J]. N Engl J Med, 2011, 365(1): 32-43.

[6] Packer M, Califf RM, Konstam MA, *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): 920-926.

[7] Kostis JB, Packer M, Black HR, *et al*. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment *vs* Enalapril (OCTAVE) trial[J]. Am J Hypertens, 2004, 17(2): 103-111.

[8] Fryer RM, Segreti J, Banfor PN, *et al*. Effect of bradykinin metabolism inhibitors on evoked hypotension in rats: rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated angioedema[J]. Br J Pharmacol, 2008, 153(5): 947-955.

[9] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, *et al*. Angiotensin-neprilysin inhibition *versus* enalapril in heart failure (PARADIGM-HF)[J]. N Engl J Med, 2014, 371(11): 993-1004.

[10] King JB, Bress AP1, Reese AD, *et al*. Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review[J]. Pharmacotherapy, 2015, 35(9): 823-837.

[11] McCormack PL. Sacubitril/valsartan: a review in chronic heart failure with reduced ejection fraction[J]. Drugs, 2016, 76(3): 387-396.

[12] Gu J, Noe A, Chandra P, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi)[J]. J Clin Pharmacol, 2010, 50(4): 401-414.

[13] McMurray J, Packer M, Desai A, *et al*. A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcomes in heart failure[J]. Eur Heart J, 2015, 36(7): 434-439.

[14] Packer M, McMurray JJV, Desai AS, *et al*. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with Enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure[J]. Circulation, 2015, 131: 54-61.

[15] 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.

[16] Voors AA, Gori M, Liu LC, *et al*. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. Eur J Heart Fail, 2015, 17(5): 510-517.

[17] Vardeny O, Tacheny T, Solomon SD. First-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor in heart failure[J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 94(4): 445-448.

[18] Ruilope LM, Dukat A, Bohm 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.

[19] 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.

[20] 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.

[21] Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition[J]. Circulation, 2016, 133(11): 1115-1124.

（编辑：王雪萍）