

肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统抑制剂多靶点干预治疗高血压的研究进展

秦梦云, 杨威, 吕媛媛, 张明高, 韩红彦*

武汉科技大学附属天佑医院 心内科, 湖北 武汉 430060

摘要: 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (RAAS) 是参与高血压发病和维持不可或缺的环节; RAAS 抑制剂治疗高血压被临床广泛应用, 其中主要包括直接肾素抑制剂、血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂。它们作用于 RAAS 不同靶点, 对 RAAS 抑制剂有效性的影响及其临床应用地位和意义一直被人们所关注, 因此对三者各靶点作用特点的进行总结, 以揭示 RAAS 抑制剂多靶点干预的重要性的意义。

关键词: 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统; 直接肾素抑制剂; 血管紧张素转换酶抑制剂; 血管紧张素受体拮抗剂; 高血压; 研究进展

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)02-0439-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.02.039

Research progress on multi-targeted interventions of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors for treatment of hypertension

QIN Meng-yun, YANG Wei, LÜ Yuan-yuan, ZHANG Ming-gao, HAN Hong-yan

Department of Cardiovascular Medicine, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430060, China

Abstract: Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is an indispensable link in the pathogenesis and maintenance of hypertension. RAAS inhibitors, mainly including direct renin inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers, are widely used in the treatment of hypertension. They act on different targets of RAAS, and their impact on the effectiveness of RAAS inhibition and their clinical application status and significance have been of interest. This article summarizes the characteristics of the three targets, to reveal the importance and significance of the intervention of different RAAS targets.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system; direct renin inhibitor; angiotensin-converting enzyme inhibitor; angiotensin receptor antagonist; hypertension; research progress

高血压是一种临床常见多发病, 是心脑血管事件重要独立危险因素, 其发病率呈现逐年上升和年轻化趋势^[1]。随着高血压研究的深入, 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (renin angiotensin-aldosterone system, RAAS) 在高血压发病中的机制作用日益受到重视, 对 RAAS 各靶点阻滞治疗高血压的特点也进行着不断探索, 很多研究成果更新了认识, 使 RAAS 系统在高血压发病机制中的调控作用变得更加突出和引人注目。最新指南也一致推荐直接肾素抑制剂、血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂均可作为高血压一线治疗选择, 它们可以形成“上、中、下游”多靶点干预, 构成对 RAAS

全程的有效抑制。本研究总结了三者各靶点的作用特点, 揭示 RAAS 不同靶点干预的重要性的意义, 进一步提高 RAAS 抑制剂在高血压和心血管领域治疗中的合理应用, 有效推进治疗进程, 最终达到控制高血压和改善心血管预后的目的。

1 直接肾素抑制剂

“上游端”的肾素是由肾小球旁细胞分泌的特异性限速酶, 经肾静脉入血液循环, 其作用是将肝脏合成的血管紧张素原转化为血管紧张素 I, 再经过血管紧张素转换酶的作用生成血管紧张素 II, 后者通过血管紧张素 II 的 1 型 (AT1) 受体介导产生血管收缩等一系列生物学效应, RAAS 一旦被过

收稿日期: 2021-08-22

作者简介: 秦梦云, 女, 硕士在读, 主攻心血管内科方向。E-mail: qmy1808368564@126.com

*通信作者: 韩红彦, 男, 教授, 硕士生导师, 研究方向为心血管内科。E-mail: hhy2009218@163.com

度激活将导致血压升高^[2-4]。肾素抑制剂可以从源头阻断 RAAS 链,减少血管紧张素原向血管紧张素 II 的转化,一度被认为是阻断 RAAS 的更优选择,引起了人们对未来高血压有效控制的期望^[5-7]。

直接肾素抑制剂首先构成 RAAS 抑制治疗高血压的独立选择。第二代非肽类口服直接肾素抑制剂阿利吉仑片于 2018 年在我国上市,获批的首要适应症就是用于治疗原发性高血压,目前已于临床广泛应用,效果确切。AGE-LESS 研究结果显示阿利吉仑降压效果优于雷米普利,而且年龄基线越高,阿利吉仑对收缩压的降压幅度越大^[8]。阿利吉仑与其他降压药物联用时具有协同降压效果,降压的同时不影响交感神经活性,也不会出现“停药反跳”现象^[9-12]。阿利吉仑还具有血管保护作用,可改善轻中度高血压患者的动脉僵硬度,增强高血压患者血管内皮细胞的修复能力^[13-14]。阿利吉仑克服了其他 RAAS 抑制剂导致的“血管紧张素 II 逃逸”现象和缓激肽水平升高所致咳嗽等不良反应的影响,加之有可能下调血管紧张素转换酶 2 水平,特别是可有效降低作为血管紧张素转换酶 1 和血管紧张素转换酶 2 底物的血管紧张素 I 的组织浓度,或可成为新型冠状病毒肺炎合并高血压患者的优势选择,未来对高血压初选治疗和对 RAAS 抑制受限所致难治性高血压治疗以及上述特殊情况下高血压治疗可能具有重要意义^[15-20]。

2 血管紧张素转换酶抑制剂

RAAS 是心血管稳态的重要调节系统,血管紧张素 II 发挥着核心作用。自 1972 年开创性实验证实血管紧张素 II 在高血压介导的器官损伤中起关键作用,随即血管紧张素转换酶抑制剂便被引入高血压的治疗领域^[21]。在历经几代更新后,从巯基、羧基到磷酸基,短效到长效,单剂到单片复方制剂,其性能不断完善优化,但作用似乎不曾被超越,这是由于血管紧张素转换酶抑制剂的优势机制所致。众所周知,RAAS 既存在于循环系统中,也存在于血管、肾脏和心脏等组织内,血管紧张素转换酶抑制剂不仅作用于循环 RAAS,也作用于组织 RAAS,主要通过阻断血管紧张素转换酶的活性,高度选择性抑制血管紧张素 I 转变为血管紧张素 II 发挥降压作用和组织器官保护作用^[22-23]。其在抑制血管紧张素转换酶的同时,还通过提高血管紧张素转换酶 2 的活性增加血管内皮细胞生成的 Ang(1-7)的血浆浓度,后者通过 Ang(1-7)-Mas 受体信号通路发挥扩张

血管和抗细胞增殖作用,这一发现为 Ang-(1-7)激动剂作为心血管疾病治疗新药的开发研制提供了依据^[24-26]。此外,血管紧张素转换酶抑制剂可抑制缓激肽的降解,继而通过激肽-激肽释放酶-缓激肽系统促进血管舒张。

血管紧张素转换酶抑制剂是最早被引入用于治疗高血压的 RAAS 抑制剂。1981 年,第一代血管紧张素转换酶抑制剂类药物卡托普利的问世被认为是高血压药物治疗史上的重大突破,多数轻中度原发性高血压患者单用此药即可控制血压^[27]。至今已获批上市的血管紧张素转换酶抑制剂类药物达 20 余种,除卡托普利外,临床常用依那普利、贝那普利、赖诺普利、雷米普利、福辛普利、培哚普利等,此类药物已广泛作为早期高血压的初始用药和首选用药。同时阻滞组织 RAAS 的有效器官保护作用,已广泛用于冠心病、心力衰竭、心律失常、糖尿病和蛋白尿等心血管和其他各领域。这种对循环和组织 RAAS 双重抑制所带来的巨大临床获益已被高血压和其他专业指南认定和广泛推荐,其独特优势还在近年热力推行的单片复方制剂中凸现出其重要组合的价值、意义和效果^[28-31]。如氨氯地平贝那普利片是钙拮抗剂联合血管紧张素转换酶抑制剂的单片复方制剂,除可强化降压效果外,由于氨氯地平可同时扩张肺静脉和肺动脉,降低肺水肿的发生率,从而减少血管紧张素转换酶抑制剂所致的咳嗽现象,而贝那普利可同时扩张动脉和静脉,减少钙拮抗剂所致踝部水肿问题^[32]。相比传统的单药治疗,单片复方制剂可更有效地控制血压,并获国内外高血压指南的肯定和推荐^[33]。

由于长期使用血管紧张素转换酶抑制剂会造成血管紧张素 I 水平的反应性升高,后者会通过血管紧张素转换酶非依赖性途径(如糜酶、胰凝乳蛋白酶途径)在组织中形成血管紧张素 II,这种“血管紧张素转换酶抑制剂逃逸”现象的存在可能影响了单药治疗高血压的长期效果^[34]。此外血管紧张素转换酶抑制剂由于抑制缓激肽降解致使支气管上皮内缓激肽、P 物质、前列腺素增加以及遗传变异等因素诱发咳嗽^[35-36]。还有极少数人群尤其年龄在 65 岁以上、黑种人、有皮疹病史、季节性过敏史者有导致血管神经性水肿发生的风险存在^[37]。这些不可否认地影响了血管紧张素转换酶抑制剂在人群使用中的全覆盖率,因此,血管紧张素转换酶抑制剂在选择时应扬长避短,充分发挥 RAAS “上

中下游”各段阻滞的各靶点作用。但无论如何,血管紧张素转换酶是 RAAS 抑制剂中不可或缺的重要靶点^[38-39]。

3 血管紧张素受体拮抗剂

如前所述,上中游靶点阻滞都有各自特点,构成了 RAAS 阻滞的阶段优势,但无论上游还是中游阻滞,最后结果均受约于下游对血管紧张素受体的影响程度和效果,如血管紧张素转换酶抑制剂不能抑制旁路途径产生的血管紧张素 II,使用过程中就会出现逃逸现象,而此现象会因血管紧张素 II 受体的旁路激活而直接影响下游靶点 RAAS 抑制效果。因此,如果能对 RAAS 作用的终末环节阻滞,可能会达到高血压治疗的终末效果。血管紧张素受体拮抗剂这种靶向阻断血管紧张素 II 受体而不是血管紧张素 II 的产生的 RAAS 终端阻滞剂问世时,受到了人们极大关注,似乎成为提高降压疗效和增强靶器官保护的终结有效策略。第一种可用于治疗高血压的血管紧张素 II 受体拮抗剂氯沙坦于 20 世纪 90 年代末诞生,自此开始了血管紧张素受体拮抗剂的时代^[40]。氯沙坦主要作用于血管紧张素 II 受体的 2 种亚型(AT1R、AT2R),其中 AT1 亚型主要涉及血管紧张素 II 致病的调节^[41]。一方面通过与 AT1R 结合抑制血管紧张素 II 介导的全身性血管收缩、肾小管水、钠重吸收,抑制 RAAS 对压力感受器反射的调控,从而有效降低血压;另一方面由于血管紧张素受体拮抗剂抑制了血管紧张素 II 与 AT1R 的结合,可能会导致血管紧张素 II 与 AT2R 结合而发挥血管紧张素 II 的保护作用^[42-43]。基于此,Kjeldsen 等^[44]认为血管紧张素受体拮抗剂可能以血管紧张素 II 为靶点发挥更充分的心血管保护作用。

血管紧张素受体拮抗剂已广泛应用于临床 20 多年,目前国内外使用较多且已明确被各指南包括《中国高血压防治指南》(2018 年修订版)推荐作为治疗高血压的一线用药之一的血管紧张素受体拮抗剂类药物包括氯沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦、替米沙坦、坎地沙坦、奥美沙坦等,此类药物单用即可有效控制血压^[45-46]。近年来随着血管紧张素受体拮抗剂与噻嗪类利尿剂、钙离子通道阻滞剂类药物联用又进一步增强了其降压效果,单片复方制剂的运用也有效改善了患者的依从性^[47-49]。复方制剂沙库巴曲缬沙坦钠片拥有双靶点效应,在抑制 RAAS 活性的同时又可增强利尿钠肽系统的作用,较血管紧张素受体拮抗剂或血管紧张素转换酶抑制剂类单

药具有更好的降压效果和安全性、耐受性^[50-51]。其可降低高血压合并心衰患者的 NT-proBNP 水平、延缓慢性肾病患者蛋白尿进展、抗动脉粥样硬化、改善肥胖高血压患者的脂肪代谢、降低尿酸等作用,建议用于原发性高血压患者或可成为高血压患者首选降压药物^[52-59]。

过去 20 多年的临床实践不仅改善了人们对心血管疾病预后的全面认识,也完善了人们对 RAAS 抑制剂的全新认识,目前对血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂两者在改善心血管疾病患者预后、降低住院率和死亡率方面的研究很多,还无大量可靠数据支持血管紧张素受体拮抗剂类药物优于血管紧张素转换酶抑制剂类,但在改善心血管疾病患者预后、降低住院率和死亡率方面,血管紧张素受体拮抗剂至少不劣于血管紧张素转换酶抑制剂,因此各专业指南推荐血管紧张素受体拮抗剂作为不能耐受血管紧张素转换酶抑制剂的患者的替代药物^[60]。

4 结语

RAAS 各靶点阻滞都至关重要,相互依赖、相互补充。从作用部位上,RAAS 抑制剂分别阻滞上、中、下游靶点,形成多靶点阻滞和多效能保护;血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂和肾素抑制剂先后问世后,对其作用机制的长期临床验证,肯定了其高血压控制和组织器官保护作用。对亚洲人而言,三者可能有着不同的侧重点,如血管紧张素转换酶抑制剂的循环与组织 RAAS 同等优越的抑制作用以及其他有益因素,可能首选既降压又需要更好地保护组织器官的对象,尤其后者以改善心血管预后为主^[28,61];而血管紧张素受体拮抗剂的终末靶点阻滞作用在增加其降压效果的同时又不额外增加不良反应的发生,且近年来与其他药物的单片复方制剂推荐使这种选择的获益极大增强;肾素抑制剂的源头治疗减少了其他靶点治疗时的负反馈影响,可能是既降压又减少心血管事件的最佳选择,尤其体现在新冠肺炎疫情特殊时期高血压的治疗中。

综上所述,三者共同构成了 RAAS 阻滞的完整体系,应该在高血压治疗中针对不同靶点阻滞的病理生理特点和药物特性作出最佳的选择,同时重视 RAAS 机制对心血管保护和预后的影响,早期有效地选择最适宜药物,继续扩大范围和领域的深入探索和研究,充分发挥和使用好 RAAS 阻滞剂在心血

管疾病发病机制中其内在的多靶点阻滞和系统调节作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 蔡晓娜, 屈百鸣. 以肾素-血管紧张素-醛固酮系统为靶点的高血压治疗新方法 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(1): 63-67.
- [2] Maan Z, Patel D, Moraitis K, et al. Comparison of stent-related symptoms between conventional double-J stents and a new-generation thermoexpandable segmental metallic stent: A validated-questionnaire-based study [J]. *J Endourol*, 2010, 24(4): 589-593.
- [3] Chen X, Howatt D A, Balakrishnan A, et al. Angiotensin-converting enzyme in smooth muscle cells promotes atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(6): 1085-1089.
- [4] Acosta C, Cruz F S. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease* [M]. 3rd Edition. Elsevier Inc., 2018: 33-51.
- [5] Wu C H, Mohammadmoradi S, Chen J Z, et al. Renin-angiotensin system and cardiovascular functions [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(7): e108-e116.
- [6] Dieterle W, Corynen S, Vaidyanathan S, et al. Pharmacokinetic interactions of the oral renin inhibitor aliskiren with lovastatin, atenolol, celecoxib and cimetidine [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2005, 43(11): 527-535.
- [7] O'Brien E, Barton J, Nussberger J, et al. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker [J]. *Hypertension*, 2007, 49 (2): 276-284.
- [8] Baschiera F, Chang W, Brunel P, et al. Effects of aliskiren- and ramipril-based treatment on central aortic blood pressure in elderly with systolic hypertension: A substudy of AGELESS [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2014, 10: 389-397.
- [9] 申晨, 龚开政, 张振刚. 新型降压药—直接肾素抑制剂阿利吉仑的降压及靶器官保护效应 [J]. 心血管病学进展, 2013, 34(5): 675-678.
- [10] Fu S, Wen X, Han F, et al. Correction: Aliskiren therapy in hypertension and cardiovascular disease: A systematic review and a meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(5): 6658.
- [11] Okada Y, Jarvis S S, Best S A, et al. Chronic renin inhibition lowers blood pressure and reduces upright muscle sympathetic nerve activity in hypertensive seniors [J]. *J Physiol*, 2013, 591(23): 5913-5922.
- [12] Oh B H, Mitchell J R, Herron J R, et al. Aliskiren, An oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(11): 1157-1163.
- [13] Guo J Q, Wang H Y, Sun N L. Effect of aliskiren on arterial stiffness. compared with ramipril in patients with mild to moderate essential hypertension [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2013, 126(7): 1242-1246.
- [14] Yao S, Su C, Wu S H, et al. Aliskiren improved the endothelial repair capacity of endothelial progenitor cells from patients with hypertension via the Tie2/PI3k/Akt/eNOS signalling pathway [J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020: 6534512.
- [15] Savvatis K, Westermann D, Schultheiss H P, et al. First-line treatment of hypertension: Critical appraisal of potential role of aliskiren and hydrochlorothiazide in a fixed combination [J]. *Integr Blood Press Control*, 2010, 3: 163-170.
- [16] Müller D N, Luft F C. Direct renin inhibition with aliskiren in hypertension and target organ damage [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(2): 221-228.
- [17] Siragy H, Huang J, Lieb D C. The development of the direct renin inhibitor aliskiren: Treating hypertension and beyond [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2008, 13(3): 417-430.
- [18] 郭妍, 曾霞 李强, 等. 直接肾素抑制剂阿利吉仑治疗重型新型冠状病毒肺炎合并高血压患者的初步临床研究 [J]. 中华高血压杂志, 2020, 59(8): 610-617.
- [19] 崔金英. 阿利吉仑治疗高血压的进展 [J]. 中国社区医师, 2015, 31(23): 7-15.
- [20] 张方怡, 张岩. 肾素抑制剂阿利吉仑对心血管、肾脏、肝脏病变改善作用的研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(7): 808-813.
- [21] Laragh J H, Baer L, Brunner H R, et al. Renin, angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease [J]. *Am J Med*, 1972, 52(5): 633-652.
- [22] Ames M K, Atkins C E, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression [J]. *J Vet Intern Med*, 2019, 33(2): 363-382.
- [23] Danser A H. Local renin-angiotensin systems: the unanswered questions [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2003, 35(6): 759-768.
- [24] Santos R A. Angiotensin-(1-7) [J]. *Hypertension*, 2014, 63(6): 1138-1147.
- [25] Gaidarov I, Adams J, Frazer J, et al. Angiotensin (1-7)

- does not interact directly with MAS1, but can potentially antagonize signaling from the AT1 receptor [J]. *Cell Signal*, 2018, 50: 9-24.
- [26] Sharma R K, Verma M, Tiwari R M, *et al.* Prevalence and real-world assessment of central aortic blood pressure in adult patients with essential hypertension uncontrolled on single anti-hypertensive agents [J]. *Indian Heart J*, 2018, 70 (suppl 3): S213-S220.
- [27] 陈建平. 血管紧张素转换酶抑制剂在原发性高血压中的应用 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(49): 108.
- [28] Ferreira A J, Santos R A. Cardiovascular actions of angiotensin-(1-7) [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2005, 38(4): 499-507.
- [29] 廖玉华, 程龙献. 为什么血管紧张素转化酶抑制剂能降低高血压患者死亡率? [J]. 临床心血管病杂志, 2012, 28(8): 561-563.
- [30] 高子晴, 马海英. 血管紧张素转换酶抑制剂类降压药的相关研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2018, 17(9): 955-958.
- [31] Unger T, Ganten D, Long R E. Converting enzyme inhibitors: Antihypertension drugs with unexpected mechanisms [J]. *Trends in Pharmacol Sci*, 1983, 4: 514-519.
- [32] 徐光, 郭美麟, 陈洪艳, 等. 氨氯地平贝那普利联合通脉养心丸治疗高血压合并冠心病的临床研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(4): 484-488.
- [33] 单片复方制剂降压治疗中国专家共识 (专家组), 中华医学会心血管病学分会高血压学组. 单片复方制剂降压治疗中国专家共识 [J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(4): 310-317.
- [34] Tamargo M, Tamargo J. Future drug discovery in renin-angiotensin aldosterone system intervention [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2017, 12(8): 827-848.
- [35] Hallberg P, Nagy J, Karawajczyk M, *et al.* Comparison of clinical factors between patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema and cough [J]. *Ann Pharmacother*, 2017, 51(4): 293-300.
- [36] Hallberg P, Persson M, Axelsson T, *et al.* Genetic variants associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a genome-wide association study in a Swedish population [J]. *Pharmacogenomics*, 2017, 18(3): 201-213.
- [37] Kostis J B, Kim H J, Rusnak J, *et al.* Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(14): 1637-1642.
- [38] 任利群, 林燕珊. 血管紧张素转换酶抑制剂的基石地位: 从循证到指南 [J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(6): 510-513.
- [39] 陈勇, 方汉云, 潘建生, 等. 血管紧张素转化酶抑制剂对高血压患者氧化应激水平及血管内皮功能的影响 [J]. 重庆医学, 2019, 48(23): 4054-4056.
- [40] Laurent S. Antihypertensive drugs [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 124: 116-125.
- [41] Lincevicius G S, Shimoura C G, Nishi E E, *et al.* Aldosterone contributes to sympathoexcitation in renovascular hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(9): 1083-1090.
- [42] Verdonk K, Danser A H, van Esch J H. Angiotensin II type 2 receptor agonists: Where should they be applied? [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, 21(4): 501-513.
- [43] Hallberg M, Summers C, Steckelings U M, *et al.* Small-molecule AT2 receptor agonists [J]. *Med Res Rev*, 2018, 38(2): 602-624.
- [44] Kjeldsen S E, Dahlöf B, Devereux R B, *et al.* Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: A Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy [J]. *JAMA*, 2002, 288(12): 1491-1498.
- [45] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版) [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.
- [46] 罗正良. 血管紧张素 II 受体拮抗剂的临床应用及进展 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(20): 44-45.
- [47] 安永丽. 以血管紧张素 II 受体拮抗剂为基础的单片复方制剂在高血压患者中的预后的效果 [J]. 世界复合医学, 2019, 5(5): 72-74.
- [48] 方宁远. 血管紧张素受体拮抗剂与利尿剂在单纯收缩期高血压治疗中的协同效应 [J]. 中华高血压杂志, 2017, 25(11): 1027-1030.
- [49] Park J W, Kim K A, Kim Y, *et al.* Pharmacokinetic and haemodynamic interactions between amlodipine and losartan in human beings [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 125(4): 345-352.
- [50] Kjeldsen S E, Hedner T, Narkiewicz K, *et al.* Angiotensin receptor neprilysin inhibition (ARNI) a novel therapeutic concept for management of hypertension and heart failure [J]. *Blood Press*, 2012, 21(6): 329-330.
- [51] 王君, 张静, 宫航宇. 沙库巴曲缬沙坦在高血压中的应用 [J]. 中国当代医药, 2021, 28(6): 26-29.
- [52] Solomon S D, McMurray J J V, Anand I S, *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17): 1609-1620.
- [53] 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.
- [54] Seki T, Goto K, Kansui Y, *et al.* Angiotensin II receptor-neprilysin inhibitor sacubitril/valsartan improves endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10): e006617.
- [55] Korshunov V A, Quinn B, Faiyaz A, *et al.* Strain-selective efficacy of sacubitril/valsartan on carotid fibrosis in response to injury in two inbred mouse strains [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(15): 2795-2807.
- [56] Jordan J, Stinkens R, Jax T, *et al.* Improved insulin sensitivity with angiotensin receptor neprilysin inhibition in individuals with obesity and hypertension [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101(2): 254-263.
- [57] Selvaraj S, Claggett B L, Pfeffer M A, *et al.* Serum uric acid, influence of sacubitril-valsartan, and cardiovascular outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: PARAGON-HF [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(11): 2093-2101.
- [58] 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国医师协会心血管分会, 中国高血压联盟, 等. 沙库巴曲缬沙坦在高血压患者临床应用的中国专家建议 [J]. *中华高血压杂志*, 2021, 29(2): 108-114.
- [59] 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.
- [60] Ponikowski P, Voors A A, Anker S D, *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.
- [61] 高子晴, 马海英. 血管紧张素转换酶抑制剂类降压药的相关研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(9): 955-958.

[责任编辑 解学星]