

沙库巴曲缬沙坦对肾功能保护作用的系统评价和 meta 分析

王如欣^{1,2}, 金鑫瑶², 王婷婷², 余洁², 马丽³, 王刚², 滕晓丽², 谢萍^{3*}, 王丽宏^{1*} (1.暨南大学附属第一医院, 广州 510000; 2.甘肃中医药大学, 兰州 730000; 3.甘肃省人民医院内科, 兰州 730000)

摘要: **目的** 系统评价沙库巴曲缬沙坦相比血管紧张转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockers, ARB)对肾功能的保护作用。**方法** 检索万方、知网、PubMed、Embase、ClinicalTrials.gov 和 The Cochrane Library 等数据库, 收集使用沙库巴曲缬沙坦和 ACEI/ARB 治疗患者的随机对照试验。检索期限为自建库起至 2021 年 6 月 12 日。由 2 位研究者独立进行文献筛选、资料提取, 根据 Cochrane 协作网系统评价员手册的风险偏倚评价工具对纳入研究进行评价, 采用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。将数据归纳为二分类变量和 95% 置信区间, 采用 I^2 检验评估异质性。**结果** 11 项研究符合研究标准, 包括 18 966 例患者。与 ACEI/ARB 相比, 沙库巴曲缬沙坦降低肾功能恶化的风险[RR=0.89, 95%CI(0.80, 0.99), $P=0.03$]; 沙库巴曲缬沙坦可降低心衰患者肾功能恶化的风险[RR=0.87, 95%CI(0.78, 0.97), $P=0.02$], 但不能降低非心衰患者肾功能恶化的风险[RR=1.04, 95%CI(0.80, 1.37), $P=0.76$]; 沙库巴曲缬沙坦降低了射血分数保留的心衰患者肾功能恶化的风险[RR=0.85, 95%CI(0.74, 0.97), $P=0.02$], 降低了射血分数减低的心衰患者肾功能恶化的风险[RR=0.91, 95%CI(0.75, 1.10), $P=0.34$]; 在心衰患者中, 沙库巴曲缬沙坦与 ACEI 相比降低了肾功能恶化的风险[RR=0.95, 95%CI(0.83, 1.10), $P=0.51$], 与 ARB 相比降低了肾功能恶化的风险[RR=0.74, 95%CI(0.61, 0.89), $P=0.002$]。**结论** 本研究结果表明沙库巴曲缬沙坦对心衰患者的肾功能保护优于 ACEI/ARB, 但在不同心衰类型和对照药物中差异不同, 而对非心衰患者的肾功能保护与 ACEI/ARB 相似。

关键词: 沙库巴曲缬沙坦; 肾功能; 心力衰竭; 慢性肾病; 血管紧张素转换酶抑制剂; 血管紧张素受体抑制剂

中图分类号: R969

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)04-0534-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.04.016

引用本文: 王如欣, 金鑫瑶, 王婷婷, 等. 沙库巴曲缬沙坦对肾功能保护作用的系统评价和 meta 分析[J]. 中国现代应用药理学, 2022, 39(4): 534-541.

Protective Effect of Sacubitril/Valsartan on Renal Function: Systematic Review and Meta-analysis

WANG Ruxin^{1,2}, JIN Xinyao², WANG Tingting², YU Jie², MA Li³, WANG Gang², TENG Xiaoli², XIE Ping^{3*}, WANG Lihong^{1*} (1.The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510000, China; 2.Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 3.Department of Cardiology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically evaluate the protective effect of sacubitril/valsartan vs angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers(ACEI/ARB) on renal function. **METHODS** Databases such as Wanfang, CNKI, PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov and The Cochrane Library were searched to collect randomized controlled trials of patients treated with sacubitril/valsartan and ACEI/ARB. The retrieval period was from the self-established database to June 12, 2021. Literature screening and data extraction were conducted independently by two researchers. The included studies were evaluated according to the risk bias assessment tool in the Cochrane Collaborative System Rater's Manual, and meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. Summarize data into binary variables and 95% confidence interval the heterogeneity was assessed with the I^2 test. **RESULTS** The 11 studies met the study criteria, including 18 966 patients. Compared with ACEI/ARB, sacubitril/valsartan reduced the risk of worsening renal function[RR=0.89, 95%CI(0.80, 0.99), $P=0.03$]; sacubitril/valsartan reduced the risk of renal function deterioration in patients with HF[RR=0.87, 95%CI(0.78, 0.97), $P=0.02$], but it can't reduce the risk of renal function deterioration in patients with non-HF[RR=1.04, 95%CI(0.80, 1.37), $P=0.76$]; sacubitril/valsartan reduced the risk of renal function deterioration in heart failure patients with preserved ejection fraction[RR=0.85, 95%CI(0.74, 0.97), $P=0.02$], and reduced the risk of renal function deterioration in heart failure patients with reduced ejection fraction[RR=0.91, 95%CI(0.75, 1.10), $P=0.34$]; in patients with HF, sacubitril/valsartan reduced the risk of renal function deterioration compared with ACEI[RR=0.95, 95%CI(0.83, 1.10), $P=0.51$], and it reduced the risk of renal function

作者简介: 王如欣, 男, 博士生, 住院医师 E-mail: wxinxin@foxmail.com
pingxie66@163.com 王丽宏, 女, 博士, 主任医师 E-mail: nd6688@163.com

*通信作者: 谢萍, 女, 博士, 主任医师 E-mail:

deterioration compared with ARB[RR=0.74, 95%CI(0.61, 0.89), $P=0.002$]. **CONCLUSION** This research provides evidence that sacubitril/valsartan has better protection of renal function in patients with heart failure than ACEI/ARB, but the differences were different among different heart failure types and control drug subgroups, while it is similar to ACEI/ARB in non-heart failure patients.

KEYWORDS: sacubitril/valsartan; renal function; heart failure; chronic kidney disease; angiotensin-converting enzyme inhibitors; angiotensin receptor blockers

在各种疾病治疗过程中肾功能的长期下降可使得患者预后变差,存活率下降。肾功能不全在心血管疾病尤其是心力衰竭(heart failure, HF)中很常见,心脏和肾功能障碍可能通过多种机制相互恶化,心血管疾病风险随着肾功能损害的进展而增加,慢性肾脏病患者肾小球滤过率的降低将导致心血管并发症的发生风险增大从而导致较差的预后^[1-3]。肾功能恶化(worsening renal function, WRF)成为目前延长患者生存期的治疗方案的一大障碍^[4],而近些年在肾脏保护的药物方面没有新的进展,因此有必要寻找新的药物来增强对肾脏的保护作用。

沙库巴曲缬沙坦目前在治疗 HF 中的效果已得到充分肯定,在其他临床领域的应用也在研究中。沙库巴曲缬沙坦的主要作用是抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)和交感神经系统,并增强利钠肽(natriuretic peptide, NP)系统,增强 NP 系统在治疗 HF 中具有有利的心血管和肾脏效应,是对 RAAS 和交感神经系统阻断的理想补充治疗目标^[1]。血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockers, ARB)通过降低血压、减少尿蛋白从而保护肾脏并延缓肾病的进展,被用于肾病的治疗,但同时 ACEI/ARB 会导致肾灌注减少以及血肌酐升高等从而导致肾功能恶化,限制了其在肾病方面的应用^[5]。目前,一些研究^[6-9]表明同样含有 RASS 抑制剂的沙库巴曲缬沙坦可能具有保护肾功能从而延缓肾病进展的作用,且效果优于 ACEI/ARB,但 UKH ARP-III^[10](英国心脏和肾脏保护)试验却未发现其相比 ARB 在肾功能保护方面的优越性,目前沙库巴曲缬沙坦在肾功能保护方面的作用尚无法得到肯定。本次 meta 分析的目的是通过现有的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)进行分析,提供沙库巴曲缬沙坦与 ACEI/ARB 相比对肾功能保护作用的信息,旨在为临床治疗肾病方面提供一些新的手段。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究为前瞻性、随机、对照试验;②对照组采用 ACEI/ARB 干预,试验组采用沙库巴曲缬沙坦干预;③所有研究必须有关于肾不良事件的数据(作为次要终点或不良反应)。

1.1.2 排除标准 研究类型不确定、缺少相应结局指标、重复发表的文章,病例对照研究,横断面研究等。

1.1.3 干预措施 试验组应用沙库巴曲缬沙坦,对照组应用 ACEI/ARB 给药,剂量、疗程不限。

1.1.4 结局指标 肾功能下降是唯一可以提取的结果,肾功能下降的定义在每个临床试验中略有不同,包括急慢性肾功能衰竭、肾功能损害、血肌酐升高或估计的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)下降等。

1.2 文献的检索与筛选

本研究中通过计算机检索了 The Cochrane Library、Embase、PubMed、ClinicalTrials.gov、中国知网、万方数据库等目前主要的医学数据库,包含了绝大多数医学研究文献,检索时限从建库至 2021 年 6 月 12 日。检索条件包括:中文关键词为“沙库巴曲缬沙坦”“沙库巴曲缬沙坦钠”“血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂”“诺欣妥”;英文关键词为“sacubitril valsartan”“sacubitril”“entresto”“LCZ696”“HU377”“angiotensin receptor neprilysin inhibitor and neprilysin inhibitor”。没有预期注册的议定书,但搜索词、包含标准和数据收集形式在分析计划中预先指定,并且在数据收集和分析期间保持不变。未应用出版日期和语言限制,相关文章的参考列表也被用来补充搜索条目。

1.3 文献筛选与资料提取

2 位研究者从符合标准的 RCT 中独立提取数据,在出现差异的情况下,需第 3 人进行讨论。研究数据从原始发表的手稿和临床试验网站 ClinicalTrials.gov 上发表的结果中检索。从每个试验中提取以下数据:①试验的名称、作者、注册号;

②出版年份;③登记的人数;④参与者的基线特征,包括 eGFR 或肌酐(creatinine, Cr)、射血分数(ejection fraction, EF)、纽约心功能分级(New York Heart Association Functional Classification, NYHA)、年龄、性别等;⑤对照组药品名称;⑥研究持续时间。若研究资料不完整,则联系作者,无法获得完整数据的排除。

1.4 纳入文献的方法学质量评价

本研究的质量通过 Cochrane 偏倚风险评估。2 位研究者评估所有纳入试验的偏倚风险,根据 Cochrane 系统评价手册 5.3.0 版推荐的 RCT 质量评价标准进行质量评估,包括:①是否采用随机分组;②是否采用隐藏分配;③是否采用双盲法;④结局指标描述是否客观;⑤结局指标是否完整;⑥是否存在报告偏倚;⑦是否存在其他偏倚。每条标准均按“高”“不清楚”“低”风险进行评估。

1.5 统计分析

2 名评价者独立提取数据,相互核对无误后,使用 Review Manager 5.3 进行 meta 分析,使用 I^2 检测评估异质性, $I^2 < 50\%$ 且相应 P 值($P \geq 0.10$)认为无明显异质性,采用固定效应模型计算合并效应量; $I^2 \geq 50\%$ 或相应 P 值($P < 0.10$)被认为有明显异质性的结果,可进行亚组分析或敏感性分析排除可能导致异质性的原因,如仅有统计学异质性则采用随机效应模型计算合并效应量。结果从每个单独的研究中提取,以二分类变量和 95% 置信区间(confidence interval, CI)的相对危险度(relative risk, RR)表示,并使用 Mantel-Haenszel 法和 Z 检验确定总体结果,以确定 RR 的意义。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。所有结果均符合 PRISMA 和 meta 分析的申明^[11]。

1.6 道德申明

本次 meta 分析的全部结果和分析都是基于相应伦理委员会批准过的研究,故无须再次伦理批准和征得患者同意。

2 结果

2.1 文献检索流程与结果

初检获得 4 760 篇文献,使用标准过滤器限制搜索范围。其中,非临床试验的综述和研究最初被删除,剩下 1 489 篇可能的试验。使用 endnote 进一步筛选重复的研究,留下 1 051 篇可能的文章。剩余文章由 2 位研究者根据纳入和排除标准判断是否符合预先确定的沙库巴曲缬沙坦与 ACEI/ARB 对比的 RCT。最后纳入 11 篇临床 RCT

进行分析,还有 1 项 RCT 因为没有提及随机方法和是否双盲而被排除。文献筛选流程见图 1。

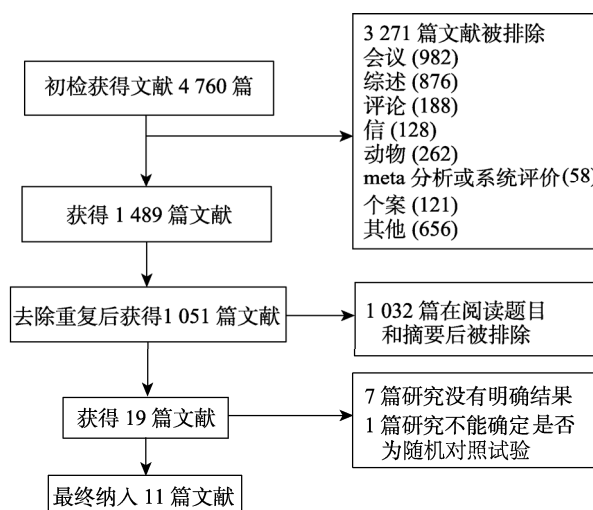


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Literature screening flow chart

2.2 纳入文献的情况及文献质量评价结果

这 11 项研究中有 1 项仅在 ClinicalTrials.gov 发表结果,有 9 项试验是多中心的,有 6 篇为多个国家参与,有 9 项试验对象为 HF 患者,试验对象为非 HF 患者的研究中一项针对高血压患者基线不含有 HF 患者而另一项针对慢性肾病患者基线仅有 8% 左右的 HF 患者(这 2 组归类为非 HF 亚组)。总人数为 18 966 人,每个试验的人数从 114~8 442 人不等。随访时间从 8 周到 33.9 个月不等。纳入文献中最早发表时间为 2015 年,最近发表的文献时间为 2021 年,见表 1。总体而言,纳入研究的文献质量较高。有 10 项研究采用随机数表、计算机生成随机序列等进行随机分组,均为双盲或三盲、平行组和对照试验,并提及随访时间。有 10 项研究说明了随机分配的具体方法;纳入所有文献均未提供实施双盲方法,也未提供具体分配隐藏方案,存在一定的选择性偏倚。纳入的所有文献中研究数据与结果都很完整,故选择性偏倚较低,见图 2。

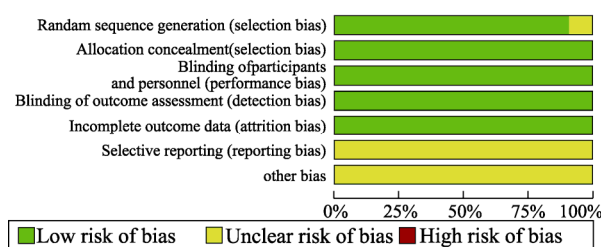


图 2 纳入研究的偏倚风险评估

Fig. 2 Risk assessment of bias for included studies

表 1 纳入 meta 分析的试验的基线特征

Tab. 1 Baseline characteristics of trials included in the meta analysis

试验名称	人数	随访时间	肾功能下降定义	纳入标准	年龄/岁	男性/ n(%)	对照组 药物	基线肌酐 Cr/mg·dL ⁻¹	基线 eGFR/ mL·min ⁻¹ · 1.73 m ⁻²
PARAMOUNT-HF (2015) ^[9]	301	3 月	SCr≥0.5 mg·dL ⁻¹ ↑ 或>25%↑	NYHA II-III HFpEF, EF>45%	70.9±9.4 vs 71.2±8.9	152(57)	缬沙坦		66.5±19.4 vs 64.3±21.3
PARADIGM-HF (2018) ^[8]	8 442	27 月	终末期肾病, 50%↓eGFR 或>30 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻² ↓ 且<60 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²	NYHA II-IV, EF≤40%	63.8±11.5 vs 63.8±11.3	6 567(78)	依那普利	1.13±0.3 vs 1.27±0.03	
UK HARP-III (2018) ^[10]	414	12 月	25%↓eGFR	eGFR≥45 和<60 mL· min ⁻¹ ·1.73 m ⁻² 且uACR> 20; 或 eGFR≥20 且< 45 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²	62.0±14.1 vs 63.6±13.4	298(72)	厄贝沙坦	35.4±11.0 vs 35.5±11.0	
PIONEER-HF (2019) ^[12]	881	8 周	SCr≥0.5 mg·dL ⁻¹ ↑ (≥44 μmol·L ⁻¹), 25%↓eGFR	血流动力学稳定, ADHF 且 EF≤40%	61(51~71) vs 63(54~72)	635(72.1)	依那普利	1.28(1.07-1.51)	58.4(47.5-71.5) vs 58.9(47.4-70.9)
PRIME (2019) ^[13]	118	12 月	SCr≥2.5 mg·dL ⁻¹	NYHA II-III 且 EF 值为 25%~50%的功能性 MR	64.7±10.2 vs 60.5±11.8	72(61)	缬沙坦	1.00±0.32 vs 0.98±0.28	
PARAGON-HF (2019) ^[14]	4 822	26 月	终末期肾病, 肾衰死亡, 或 50%↓eGFR	NYHA II-IV, EF≥45%	72.7±8.3 vs 72.8±8.5	2 317(48)	缬沙坦	1.1±0.3 vs 1.1±0.3	63±19 vs 62±19
EVALUATE-HF (2019) ^[15]	464	12 周	35%↓eGFR, SCr≥ 0.5 mg·dL ⁻¹ ↑且 25%↓eGFR	高血压; EF≤40% NYHA I-III	67.8±9.8 vs 66.7±8.5	355(77)	依那普利		70±22 vs 69±20
OUTSTEP-HF (2019) ^[16]	621	12 周	eGFR↓或 SCr↑	NYHA II 且 LVEF≤40%	66.89±10.74	487(79)	依那普利		
NCT01870739 (2016) ^[17]	114	52 周	急性肾损伤	SBP ≥ 140 mmHg 且 < 180 mmHg 和肱动脉压 升高(≥50 mmHg)	60.5±7.8 vs 59.2±13.1	77(68)	奥美沙坦		
PARALLEL-HF (2021) ^[18]	223	33.9 月	SCr≥2.0 mg·dL ⁻¹	NYHA II-IV, EF≤35%	69.0±9.7 vs 66.7±10.9	192(86)	依那普利		58.3(17.6) vs 57.6(14.7)
PARALLAX (2021) ^[19]	2 566	24 周	25%↓eGFR 降低	NYHA II-IV, EF>40%的 HF, 可见左室肥厚或左 心房扩大、并伴有 NT-proBNP↑	73±8.4 vs 72±8.6	1 265(49)	依那普利/ 缬沙坦		

注: eGFR—估计的肾小球滤过率; SCr—血清肌酐; uACR—尿白蛋白/肌酐比率; SBP—收缩压; NT-proBNP—N末端B型利钠肽原; NYHA—纽约心功能分级; EF—射血分数; HF—心力衰竭; HFpEF—射血分数保留的心衰; HFrEF—射血分数减低的心衰; ADHF—急性心力衰竭; MR—二尖瓣反流; ↑—增加; ↓—降低。

Note: eGFR—estimated glomerular filtration rate; SCr—serum creatinine; uACR—urine albumin:creatinine ratio; SBP—systolic blood pressure; NT-proBNP—N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA—New York Heart Association Functional Classification; EF—ejection fraction; HF—heart failure; HFpEF—heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF—heart failure with reduced ejection fraction; ADHF—acute heart failure; MR—mitral regurgitation; ↑—increase; ↓—reduce.

2.3 发表偏倚分析

针对沙库巴曲缬沙坦与 ACEI/ARB 给药后肾功能下降这一结局指标绘制漏斗图, 见图 3。漏斗图显示各研究左右分布对称, 故本研究未发生明显发表偏倚。

2.4 meta 分析结果

2.4.1 沙库巴曲缬沙坦相比 ACEI/ARB 对肾功能的保护作用 纳入研究间同质性较好($P=0.16$, $I^2=30\%$), 故采用固定效应模型合并效应量。结果显示与 ACEI/ARB 相比, 沙库巴曲缬沙坦降低肾功能恶化的风险, 差异有统计学意义[RR=0.89, 95%CI(0.80, 0.99), $P=0.03$], 见图 4。

2.4.2 HF 与否亚组分析 根据研究对象是否为 HF 患者试验分为亚组进行 meta 分析, 纳入研究间

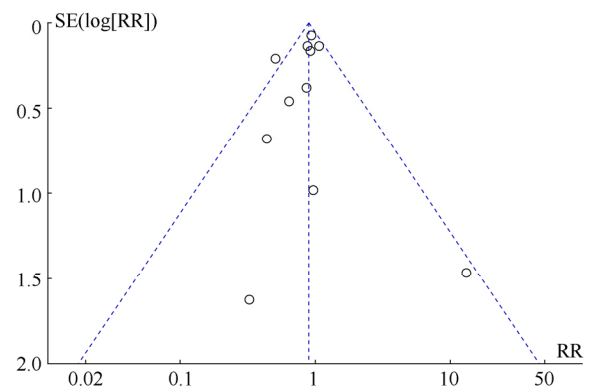


图 3 漏斗图

Fig. 3 Funnel plot

同质性较好($P=0.16$, $I^2=30\%$), 故采用固定效应模型合并效应量。结果显示沙库巴曲缬沙坦与 ACEI/

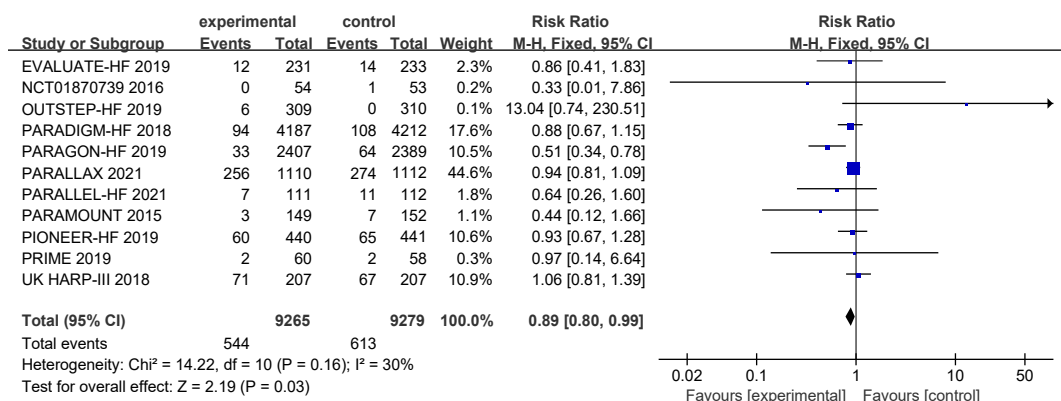


图 4 沙库巴曲缬沙坦相比 ACEI/ARB 对肾功能的保护作用的 meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis of the protective effect of sacubitril/valsartan vs ACEI/ARB on renal function

ARB 相比：在 HF 患者中沙库巴曲缬沙坦降低了肾功能恶化的风险，差异有统计学意义[RR=0.87, 95%CI(0.78, 0.97), $P=0.02$]; 对于非 HF 患者沙库巴曲缬沙坦未降低肾功能恶化的风险，差异无统计学意义[RR=1.04, 95%CI(0.80, 1.37), $P=0.76$], 见图 5。

2.4.3 HF 类型亚组分析 根据研究对象的 HF 类型将试验分为亚组进行 meta 分析，纳入研究间同质性较好($P=0.14$, $I^2=34\%$), 故采用固定效应模型合并效应量。结果显示沙库巴曲缬沙坦与 ACEI/ARB 相比：在射血分数保留的心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)患者中沙库巴曲缬沙坦降低了肾功能恶化的风险，差异有统计学意义[RR=0.85, 95%CI(0.74, 0.97), $P=0.02$]; 对

于射血分数减低的心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者沙库巴曲缬沙坦降低肾功能恶化的风险，但差异无统计学意义[RR=0.91, 95%CI(0.75, 1.10), $P=0.34$], 见图 6。

2.4.4 HF 患者中不同种类药物亚组分析 根据研究中对照组药物为 ACEI 或 ARB 分为亚组进行 meta 分析，纳入研究间同质性较好($P=0.14$, $I^2=34\%$), 故采用固定效应模型合并效应量。结果显示 HF 患者中，沙库巴曲缬沙坦与 ACEI 相比降低了肾功能恶化的风险，但差异无统计学意义[RR=0.95, 95%CI(0.83, 1.10), $P=0.51$]; 与 ARB 相比降低了肾功能恶化的风险，差异有统计学意义[RR=0.74, 95%CI(0.61, 0.89), $P=0.002$], 见图 7。

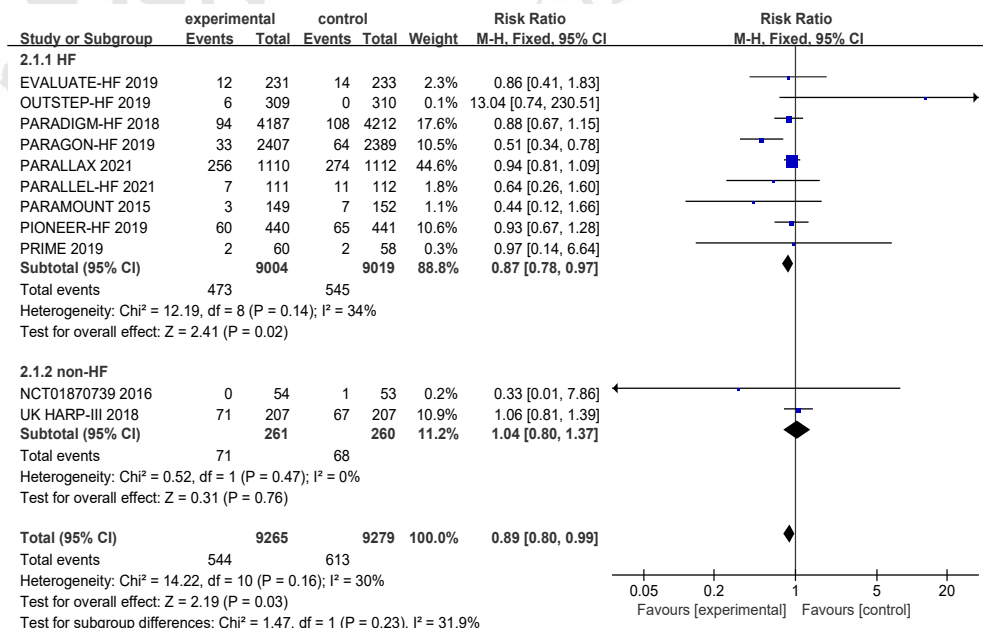


图 5 HF 与否亚组中沙库巴曲缬沙坦相比 ACEI/ARB 对肾功能的保护作用的 meta 分析

Fig. 5 Meta-analysis of the protective effect of sacubitril/valsartan vs ACEI/ARB on renal function in HF subgroup and non-HF subgroup

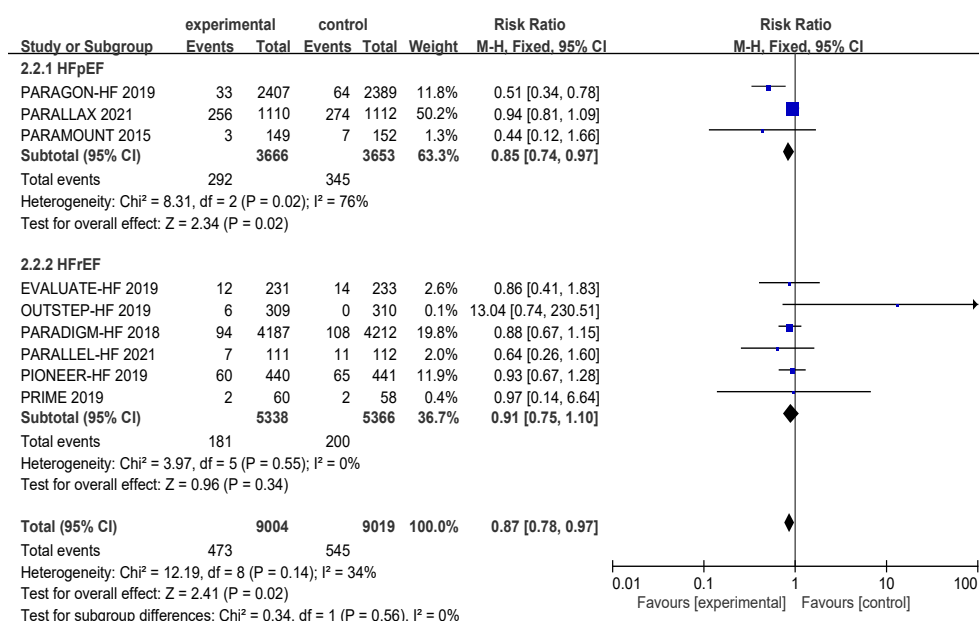


图 6 HF 类型亚组中沙库巴曲缬沙坦相比 ACEI/ARB 对肾功能的保护作用的 meta 分析

Fig. 6 Meta-analysis of the protective effect of sacubitril/valsartan vs ACEI/ARB on renal function in HF type subgroup

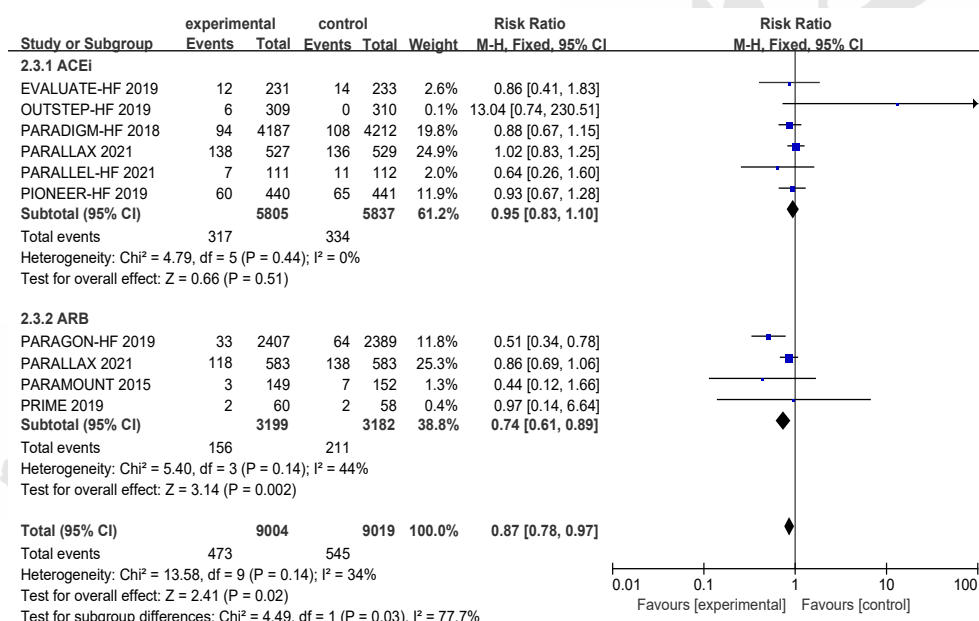


图 7 HF 患者中不同种类药物亚组中沙库巴曲缬沙坦相比 ACEI/ARB 对肾功能的保护作用的 meta 分析

Fig. 7 Meta-analysis of the protective effect of sacubitril/valsartan vs ACEI/ARB on renal function in different drug subgroups in HF patients

3 讨论

沙库巴曲缬沙坦通过增加 NP 水平使得第二信使环磷酸鸟苷的浓度增加, 从而使得传入小动脉血管扩张提高肾小球滤过率, 增加了肾血流量。NP 还有利钠利尿, 抑制肾素和醛固酮的释放, 减少交感神经活性, 以及抗肥厚和抗纤维化作用。缬沙坦通过阻断血管紧张素 I 型受体和降低血管紧张素 II 依赖性醛固酮释放水平产生抑制 RASS 效果从而对肾脏产生扩张小动脉、改善滤过屏障、抑制

组织炎症反应和硬化的作用^[1]。一项 meta 分析^[20]显示, 脑啡肽酶-RAAS 抑制剂相比 ACEI/ARB 可有效保护肾功能。沙库巴曲缬沙坦的临床前研究^[6-7]表明, 沙库巴曲缬沙坦在终末慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)中有着很好的效果, 改善了肾功能, 减少了氧化应激、炎症和纤维化的几个分子标记物。与 RAAS 抑制剂相比, 沙库巴曲缬沙坦明显延迟了肾次全切除大鼠肾功能的改变, 增加了利尿排钠, 减少了蛋白尿排泄, 且更大程

度地减少了与 CKD 进展的组织学标志物(肾小球硬化和肾小管间质纤维化)。在 PARAGON-HF^[21] 研究中发现 HFpEF 中与缬沙坦相比沙库巴曲缬沙坦具有明显的肾脏获益,显著降低肾脏事件风险;在 PARAMOUNT 试验中表明在 HFpEF 中沙库巴曲缬沙坦组观察到尽管血压降低效果更强,但蛋白尿仅微量增加^[9]。此外, PARADIGM-HF^[8] 试验中,对于在基线状态下肾功能受损的患者来说,沙库巴曲缬沙坦组患者与依那普利组相比 eGFR 的下降较慢,也较少发展为 $\text{Cr} \geq 2.5 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 。以上研究都证实了沙库巴曲缬沙坦对肾功能的益处。然而在 UKH ARP-III^[10](英国心脏和肾脏保护)试验评估了沙库巴曲缬沙坦是否在中短期改善肾功能及其对心血管生物标志物的影响,沙库巴曲缬沙坦相比厄贝沙坦在基线含有 8%HF 的 CKD 人群中对肾功能的保护没有统计学差异。

本研究沙库巴曲缬沙坦对肾功能的保护作用的 meta 分析表明,与 ACEI/ARB 相比,沙库巴曲缬沙坦能保护患者的肾功能,使得肾功能下降相对风险降低 11%,差异有统计学意义;亚组分析显示:沙库巴曲缬沙坦与 ACEI/ARB 相比,在 HF 患者中沙库巴曲缬沙坦使得肾功能下降相对风险降低 13%,而对于非 HF 患者沙库巴曲缬沙坦与 ACEI/ARB 作用相当;在 HFpEF 患者中沙库巴曲缬沙坦使得肾功能下降相对风险降低 15%,差异有统计学意义,在 HFrEF 患者中沙库巴曲缬沙坦使得肾功能下降相对风险降低 9%,但差异无统计学意义;在 HF 患者中,沙库巴曲缬沙坦相比 ACEI 使得肾功能下降相对风险降低 5%,但差异无统计学意义,相比 ARB 使得肾功能下降相对风险降低 26%,差异有统计学意义。

沙库巴曲缬沙坦可能主要是通过 HF 人群中改善心功能来影响肾功能,这些结果可能反映了非 HF 人群(尤其是慢性肾病)与 HF 人群肾脏疾病进展的不同决定因素。一项研究中^[22]观察到,与 EF 中间的 HF 患者和 HFrEF 相比, WRF 与 HFpEF 中死亡率的相关性较弱,这表明 WRF 与不同 EF 类别 HF 中死亡率的关联机制可能不同。HFpEF 和 WRF 患者的预后可能更多的与合并症和右心室功能不全有关,其中合并症相关因素驱动肾功能不全和 HF 的发展^[23]。因此,在 HFpEF 中,肾功能不全可能不能直接反映 HF 的恶化状态。在 HFrEF 中,肾功能障碍可能与进行性 HF 关系更大,因此肾功能

障碍可能不那么常见,但一旦出现,则与更大的风险相关,具体原因还需进一步研究。此外,沙库巴曲缬沙坦对肾功能的影响需要更多的临床试验。

本项的 meta 分析有很多局限性。第一,只有 11 项研究符合纳入标准,最重要相关临床试验是在 HF 患者中进行的且将肾脏参数作为次要目标。第二,非 HF 亚组只有 2 项研究,所针对的疾病种类有限且研究人数较少,但 HF 亚组的人数众多,且多为多中心的临床试验, PARAGON-HF 和 PARADIGM-HF 试验贡献了 13 262 例患者。第三,药物的使用剂量和时机大多都是按照 HF 的治疗方案确定的,而使用 ACEI/ARB 保护肾功能时需要更大的剂量,可能无法达到肾脏治疗的有效剂量和治疗时机。TRANSITION 和 TITRATION 研究成果表明在 HF 时在肾功能可耐受的情况下尽早使用沙库巴曲缬沙坦或上调剂量是安全的、可耐受的,研究中记录了相关肾功能变化情况,但由于缺乏对照试验不能纳入本次 meta 分析。

综上所述,尽管有这些局限性,本 meta 分析表明结果表明沙库巴曲缬沙坦相比 ACEI/ARB 有更好的肾功能保护作用,但主要适用于 HF 领域,且相比于 ARB 药物效果更明显。沙库巴曲缬沙坦对 HF 患者的肾脏有良好的保护作用,为改善心肾综合征提供了希望。此外在 HFpEF 和 HFrEF 患者中的差异可能改变 HF 人群中由于使用 RAAS 抑制剂导致肾功能恶化的 HFpEF 患者的死亡率比 HFrEF 患者高的情况^[24]。对于 HF 中药物作用效果的差异需要更多的研究来阐明机制,对于非 HF 患者还需要更多的研究来证明其对肾脏的保护作用,因为这些肾脏效应也可能为其他疾病的治疗提供更大的剂量潜力,可延长患者的生存期。

REFERENCES

- [1] GERVASINI G, ROBLES N R. Potential beneficial effects of sacubitril-valsartan in renal disease: A new field for a new drug[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2017, 26(5): 651-659.
- [2] METRA M, NODARI S, PARRINELLO G, et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: Clinical implications and prognostic significance[J]. Eur J Heart Fail, 2008, 10(2): 188-195.
- [3] WANG M, HU J J, CAI Z B. Advances research of sacubitril-valsartan's pleiotropic effects on cardiovascular diseases[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(17): 2236-2239.
- [4] TEERLINK J R, MASSIE B M. Nesiritide and worsening of renal function: The emperor's new clothes?[J]. Circulation, 2005, 111(12): 1459-1461.

- [5] MASCHIO G, ALBERTI D, JANIN G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(15): 939-945.
- [6] KITTLESON M, HURWITZ S, SHAH M R, et al. Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(11): 2029-2035.
- [7] USHIJIMA K, ANDO H, ARAKAWA Y, et al. Prevention against renal damage in rats with subtotal nephrectomy by sacubitril/valsartan (LCZ696), a dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2017, 5(4): e00336.
- [8] DAMMAN K, GORI M, CLAGGETT B, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(6): 489-498.
- [9] VOORS A A, GORI M, LIU L C, 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.
- [10] HAYNES R, JUDGE P K, STAPLIN N, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease[J]. *Circulation*, 2018, 138(15): 1505-1514.
- [11] PAGE M J, MCKENZIE J E, KIRKHAM J, et al. Bias due to selective inclusion and reporting of outcomes and analyses in systematic reviews of randomised trials of healthcare interventions[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(10): MR000035.
- [12] VELAZQUEZ E J, MORROW D A, DEVORE A D, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(6): 539-548.
- [13] KANG D H, PARK S J, SHIN S H, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation[J]. *Circulation*, 2019, 139(11): 1354-1365.
- [14] 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.
- [15] DESAI A S, SOLOMON S D, SHAH A M, et al. Effect of sacubitril-valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 322(11): 1077-1084.
- [16] NCT. Randomized study using accelerometry to compare sacubitril/valsartan and enalapril in patients with heart failure[EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02900378>, 2019.
- [17] NCT. A study to evaluate the effect of LCZ696 on aortic stiffness in subjects with hypertension[EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01870739>, 2016.
- [18] TSUTSUI H, MOMOMURA S I, SAITO Y, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in Japanese patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction -results from the PARALLEL-HF study[J]. *Circ J*, 2021, 85(5): 584-594.
- [19] PIESKE B, WACHTER R, SHAH S J, et al. Effect of sacubitril/valsartan vs standard medical therapies on plasma NT-proBNP concentration and submaximal exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction: The PARALLAX randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 326(19): 1919-1929.
- [20] BODEY F, HOPPER I, KRUM H. Neprilysin inhibitors preserve renal function in heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2015(179): 329-330.
- [21] SCIATTI E, SENNI M, LOMBARDI C M, et al. Sacubitril/valsartan: from a large clinical trial to clinical practice[J]. *J Cardiovasc Med*, 2018, 19(9): 473-479.
- [22] LÖFMAN I, SZUMMER K, EVANS M, et al. Incidence of, associations with and prognostic impact of worsening renal function in heart failure with different ejection fraction categories[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 124(10): 1575-1583.
- [23] TER MAATEN J M, DAMMAN K, VERHAAR M C, et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: The role of endothelial dysfunction and inflammation[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(6): 588-598.
- [24] BELDHUIS I E, STRENG K W, TER MAATEN J M, et al. Renin-angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction[J]. *Circ: Heart Fail*, 2017, 10(2). Doi: 10.1161/circheartfailure.116.003588.

收稿日期: 2020-11-16

(本文责编: 李艳芳)