

文章编号 1006-8147(2022)03-0229-06

论著

## 沙库巴曲缬沙坦对心肌梗死后不同病程心力衰竭患者的疗效评价

陈巧<sup>1</sup>, 孙洁<sup>1</sup>, 李竹青<sup>2</sup>, 陈欣<sup>3</sup>, 卢成志<sup>3</sup>

(1.天津医科大学一中心临床学院,天津 300192;2.南开大学医学院,天津 300071;3.天津市第一中心医院心内科,天津 300192)

**摘要** 目的:回顾性分析比较心肌梗死(MI)后不同病程心力衰竭(心衰)患者应用沙库巴曲缬沙坦(Sacubitril/Valsartan, LCZ696)的临床疗效是否存在差异。方法:收集2018年1月1日—2020年6月30日在天津市第一中心医院心内科住院并首次服用LCZ696的MI后心衰患者共150例,分为并发心衰组,心衰病程 $\leq 2$ 年组和心衰病程 $> 2$ 年组,各50例,以治疗后3、6、12个月为时间节点进行为期1年的随访,观察心脏超声指标变化和生存情况,并用Cox回归分析影响疗效的因素。结果:3组患者左心室射血分数(LVEF)( $F=62.111, P<0.01$ )和舒张末期内径(LVEDD)( $F=38.444, P<0.01$ )分别呈逐渐上升和下降趋势,其中在并发心衰组的变化最显著,组间差异存在统计学意义。3组间累积无终点事件生存率(90.0%、57.8%、35.3%)有统计学意义( $\chi^2=32.754, P<0.01$ )。Cox回归分析发现长心衰病程患者终点事件发生的风险大( $HR=10.407, 95\%CI: 3.957\sim 27.371, P<0.001$ )。结论:MI后心衰患者早期启用LCZ696更有利于改善左室重构,无事件生存率更高。

**关键词** 沙库巴曲缬沙坦;心肌梗死;心力衰竭;回顾性研究;生存分析

中图分类号 R541.4

文献标志码 A

### Evaluation of efficacy of sacubitril-valsartan in patients with heart failure in different courses after myocardial infarction

CHEN Qiao<sup>1</sup>, SUN Jie<sup>1</sup>, LI Zhu-qing<sup>2</sup>, CHEN Xin<sup>3</sup>, LU Cheng-zhi<sup>3</sup>

(1.The First Central Clinical School, Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China; 2.The Medicine College of Nankai University, Tianjin 300071, China; 3.Department of Cardiology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

**Abstract Objective:** To retrospectively analyze and compare the clinical efficacy of sacubitril-valsartan(LCZ696) in patients with different course of heart failure(HF) after myocardial infarction(MI). **Methods:** A total of 150 patients with HF after MI who were hospitalized in the Department of Cardiology, Tianjin First Central Hospital from January 1, 2018 to June 30, 2020 and firstly administered with LCZ696 were collected. They were divided into concurrent HF group, HF duration  $\leq 2$  years group and HF duration  $> 2$  years group, with 50 cases in each group. A one-year return visit was conducted at 3, 6 and 12 months after treatment to observe the changes of cardiac ultrasound parameters and prognosis. Cox regression analysis was used to analyze the factors affecting the efficacy. **Results:** Left ventricular ejection fraction(LVEF)( $F=62.111, P<0.01$ ) and left ventricular end-diastolic diameter(LVEDD)( $F=38.444, P<0.01$ ) showed a gradually increasing and decreasing trend in the three groups, respectively. The difference between the three groups was statistically significant, and the most significant change was observed in concurrent HF group. The cumulative end-point free survival rates (90.0%, 57.8%, 35.3%) among the three groups were statistically significant( $\chi^2=32.754, P<0.01$ ). Cox regression analysis showed that patients with long course of HF after MI had a higher risk of end-point events( $HR=10.407, 95\%CI: 3.957\sim 27.371, P<0.001$ ). **Conclusion:** Early initiation of LCZ696 in patients with HF after MI is more beneficial to improving left ventricular remodeling, and the event-free survival rate is higher.

**Key words** sacubitril/valsartan; myocardial infarction; heart failure; retrospective study; survival analysis

LCZ696由脑啡肽酶抑制剂(沙库巴曲)和血管紧张素II受体阻滞剂(缬沙坦)两种成分等比例构成,是目前唯一被证明比经典的肾素-血管紧张素

系统抑制剂治疗心力衰竭(心衰)更有效的突破性新药<sup>[1]</sup>。SWEDHEART研究<sup>[2]</sup>发现,心肌梗死(MI)后出现心衰的患者占13%~32%,随后因心衰加重再住院或死亡率达17.4%。LCZ696在MI后心衰中的有效作用已得到研究支持<sup>[3-4]</sup>,但心衰的持续时间是否改变LCZ696的有益影响尚不清楚。LCZ696

基金项目 国家自然科学基金(81970303)

作者简介 陈巧(1995-),女,硕士在读,研究方向:心血管疾病;通信作者:卢成志, E-mail: Luchengzhi2021@163.com。

在 PARADIGM-HF 研究<sup>[5]</sup>、TRANSITION 研究<sup>[6]</sup>、PIONEER-HF 研究<sup>[7]</sup>中,覆盖了心衰治疗全过程,提示无论慢性心衰门诊患者还是急性心衰入院后患者或出院后不久的患者短时间内应用 LCZ696 均能临床获益,但三大临床研究均未说明随机分组时患者的心衰持续时间。本研究采用回顾性研究方法对 MI 后不同病程心衰患者应用 LCZ696 的疗效进行分析,旨在探讨心衰持续时间与疗效的相关性。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 收集 2018 年 1 月 1 日—2020 年 6 月 30 日在天津市第一中心医院住院且符合标准的患者共 150 例,包括 MI 并发心衰(A 组)50 例,MI 后慢性心衰患者 100 例。以病程中位时间 2 年作为分组依据,将 MI 后慢性心衰患者进一步分为心衰病程 $\leq 2$  年(B 组)和心衰病程 $> 2$  年(C 组),各 50 例。

**纳入标准:**符合中华医学会心血管病分会发布的《中国 2018 年心衰诊断和治疗指南》诊断标准,左心室射血分数(LVEF) $\leq 40\%$ ,住院期间首次使用 LCZ696,且满足以下条件:并发心衰患者,入院时存在明确的急性 MI 心电图变化,既往无心衰、非慢性心衰急性发作、Killip 分级 3~4 级;合并慢性心衰患者,存在明确的陈旧性 MI 证据、NYHA 分级 III~IV 级。

**排除标准:**年龄 $< 18$  岁;近期接受过心脏瓣膜置换术,心脏再同步治疗或心律转复除颤器植入术;其他疾病所致心衰;重度肝功能损害(Child-Pugh C 级);严重感染、肾功能衰竭需要透析;症状性低血压,收缩压 $< 100$  mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);高钾血症,血钾浓度 $> 5.5$  mmol/L;对治疗药物过敏或有禁忌。

本研究方案通过医院批准,免除患者知情同意(批准文号:2021N136KY)。

**1.2 方法** 所有纳入患者住院期间均在常规抗心衰治疗基础上,首次启用 LCZ696(北京诺华制药有限公司生产,国药准字:H20170343,规格:100 mg),起始剂量 25 mg,bid,目标维持剂量 200 mg,bid,用药剂量根据患者耐受情况进行个体化调整。通过门诊、住院系统及电话对纳入患者进行为期 1 年的回访。

**1.3 观察指标** 治疗前、回访 3、6、12 个月时的 LVEF 和舒张末期内径(LVEDD),均由高年资心脏超声医师完成测定。

心血管死亡或心衰再住院为终点事件,以失访或治疗 12 月后仍无终点事件发生为截尾数据。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 24.0 统计软件包处理数据,正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用方差分析检验;计数资料以  $n(\%)$  表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;因重复测量资料存在缺失值,故而采用更适合的混合线性模型进行分析,组间两两比较采用  $LSD-t$  检验。生存分析采用 *Kaplan-Meier* 生存曲线,组间累积生存率比较采用 *Log-rank* 检验;通过 *Cox* 回归校正其他混杂因素,分析影响 LCZ696 疗效的相关临床因素,以危险比(HR)及 95% 置信区间(CI)评估其对主要结局的可预测性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 3 组在性别、年龄、基础疾病、血压、心率、实验室指标、心脏超声指标及用药情况等方面均无统计学差异(均  $P > 0.05$ ),具有可比性。男性 105 例,女性 45 例;年龄 36~95 岁,平均(69.94 $\pm$ 10.91)岁;基础疾病:房颤 44 例,高血压 107 例,糖尿病 70 例,卒中 50 例,慢性阻塞性肺疾病 9 例,肾功能异常 68 例;MI 后慢性心衰患者病程为 0.25~20.8 年,见表 1、2。

**2.2 心脏超声指标** 采用混合线性模型对治疗后复查至少 1 次患者的 LVEF 和 LVEDD 进行了分析,从图 1 可以观察到,随治疗时间推移,3 组患者的 LVEF 均呈逐渐升高的趋势,其中 A 组多升高至 40%~60%,变化最显著;B 组的变化相对集中,升高幅度居中;C 组多集中在 30%~45%,升高幅度较小。相反,3 组患者的 LVEDD 均呈逐渐降低的趋势,其中 A 组多下降至 40~50 mm,变化集中且显著;B 组多下降至 40~60 mm,下降明显,变化较集中;C 组的变化分散,随时间下降趋势不显著。3 组患者间 LVEF 和 LVEDD 变化的差异均有统计学意义(均  $P < 0.01$ );组间两两比较仍具有统计学显著性( $P < 0.05$ );同时,同一时间点 3 组间 LVEF 和 LVEDD 也存在统计学差异( $P < 0.01$ ),见表 3。

**2.3 生存分析** 随访 12 个月后共有 6 例患者失访(B 组 5 例,C 组 1 例)。51 例患者因心衰加重再入院治疗,其中 A 组 5 例,B 组 16 例,C 组 30 例;12 例患者发生心血管死亡,其中 B 组 7 例,C 组 5 例。*K-M* 生存分析结果显示,3 组患者累积无心衰加重再入院生存率分别为 90.0%、64.2%、38.0%;累积无心血管死亡生存率分别为 100%、85.4%、89.9%;累积无终点事件生存率分别为 90.0%、57.8%、35.3%,组间差异均有统计学意义( $\chi^2=32.754, P < 0.05$ );组间两两比较,除 B 组和 C 组间累积无心血管死亡生存率差异无统计学意义外( $P > 0.05$ ),其他均有统计

表1 3组基线资料比较( $\bar{x} \pm s, n(\%)$ )Tab 1 Comparison of baseline characteristics among three groups( $\bar{x} \pm s, n(\%)$ )

项目	A组(50例)	B组(50例)	C组(50例)	$F\chi^2$	$P$
病程(年)	0	1.22±0.98	5.65±3.99	78.713	<0.001
年龄(岁)	68.20±12.14	71.40±9.50	70.22±10.89	1.103	0.335
男性	36(72.0)	33(76.0)	36(72.0)	0.571	0.751
合并症					
高血压	41(82.0)	36(72.0)	32(64.0)	4.095	0.129
糖尿病	26(52.0)	23(46.0)	21(42.0)	1.018	0.616
房颤	11(22.0)	15(30.0)	18(36.0)	2.380	0.304
卒中	14(28.0)	17(34.0)	19(38.0)	1.140	0.566
慢性阻塞性肺疾病	3(6.0)	3(6.0)	3(6.0)	<0.001	1.000
肾功能异常	16(32.0)	26(52.0)	26(52.0)	5.380	0.068
生命体征					
收缩压(mmHg)	137.34±26.00	136.66±25.47	135.88±23.77	0.042	0.959
舒张压(mmHg)	82.34±13.40	86.58±13.57	86.50±14.30	1.553	0.215
心率(次/min)	83.40±16.86	89.64±20.64	91.44±21.54	2.193	0.115
实验室指标					
Hb(g/L)	135.54±21.53	131.56±20.96	138.20±23.59	2.438	0.821
Scr(μmol/L)	90.82±37.10	121.55±40.49	135.57±43.63	1.712	0.184
ALT(U/L)	28.40±10.96	20.97±12.90	26.44±16.64	1.248	0.290
Na(mmol/L)	138.87±3.18	139.61±4.02	138.30±5.30	1.190	0.307
K(mmol/L)	3.96±0.55	4.19±0.55	4.04±0.62	2.081	0.128
NT-proBNP(ng/L)	4 141.03±467.65	5 281.39±582.62	4 844.50±492.67	0.978	0.379
心脏超声指标					
LVEF(%)	31.62±2.41	31.54±2.83	30.60±3.16	2.031	0.135
LVEDD(mm)	59.42±5.84	59.64±7.79	61.14±7.30	0.888	0.414
LAD(mm)	36.12±4.09	36.96±2.59	37.00±2.74	1.196	0.305
RVD(mm)	20.46±2.26	20.60±2.74	21.42±3.52	1.611	0.203
IVST(mm)	10.08±2.15	10.22±4.62	10.36±1.87	0.100	0.905
LVPWT(mm)	9.84±1.32	9.94±1.11	9.88±1.21	0.086	0.918
E/A比值(%)	1.48±0.62	1.79±1.02	1.72±0.89	1.828	0.164
心肌梗死严重程度					
单支病变	28(56.0)	29(58.0)	30(60.0)		
双支病变	14(28.0)	13(26.0)	15(30.0)	1.069	0.901
多支病变	8(16.0)	8(16.0)	5(10.0)		
心肌梗死部位					
前壁	38(76.0)	41(82.0)	39(78.0)		
下壁	14(28.0)	18(36.0)	14(28.0)	4.999	0.551
高侧壁	14(28.0)	17(34.0)	7(14.0)		
其他	8(16.0)	6(12.0)	3(6.0)		
再灌注情况				1.296	0.861
PCI	30(60.0)	26(52.0)	29(58.0)		
CABG	3(6.0)	4(8.0)	5(10.0)		
用药情况					
RASi	11(46.7)	12(66.7)	16(73.3)	1.455	0.483
β受体阻滞剂	31(62.0)	34(68.0)	34(68.0)	0.535	0.756
利尿剂	43(86.0)	46(92.0)	49(98.0)	4.891	0.087
地高辛	5(10.0)	5(10.0)	11(22.0)	3.987	0.136

注: Hb: 血红蛋白; Scr: 血肌酐; ALT: 谷丙转氨酶; NT-pro BNP: 氨基末端脑钠肽前体; LVEF: 左心室射血分数; LVEDD: 左心室舒张末期径; LAD: 左心房内径; RVD: 右心室内径; IVST: 室间隔厚度; LVPWT: 左心室后壁厚度; PCI: 经皮冠状动脉介入术; CABG: 冠状动脉搭桥术; RASi: 肾素血管紧张素系统抑制剂; A组: MI并发心衰组; B组: MI后慢性心衰病程≤2年组; C组: MI后慢性心衰病程>2年组; 1 mmHg=0.133 kPa

学差异,见图 2。

2.4 Cox 回归分析 分析发现年龄>65 岁、长心衰

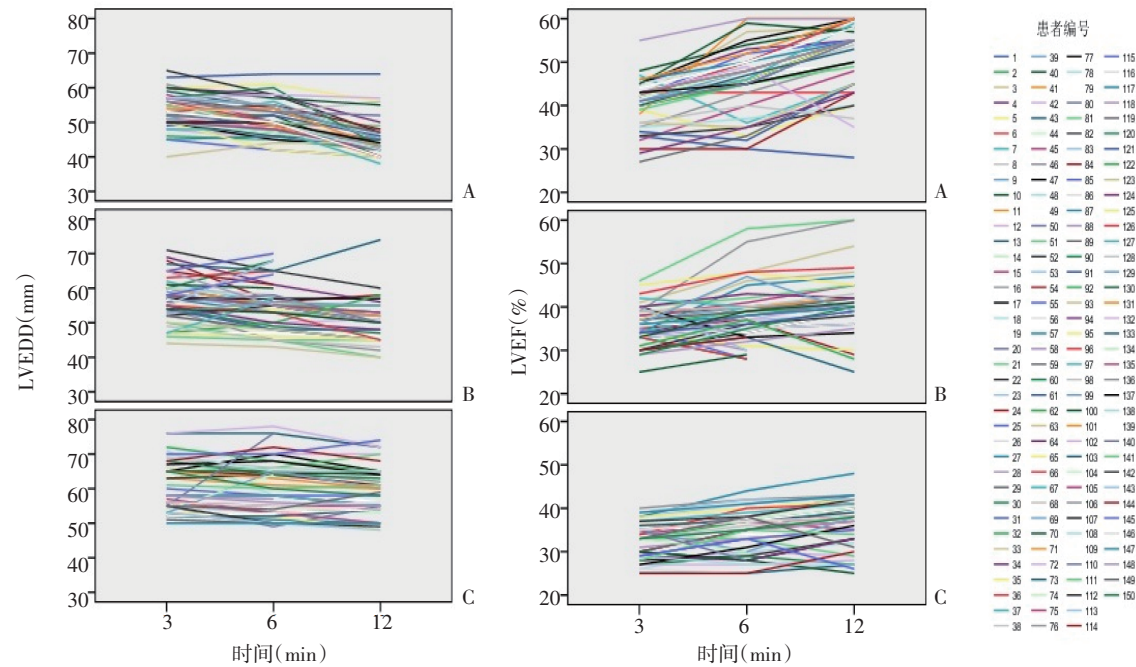
病程、有卒中病史的 MI 后心衰患者使用 LCZ696 治疗的预后相对较差,见表 4。

表 2 3 组沙库巴曲缬沙坦维持剂量比较[ $\bar{x}\pm s, n(\%)$ ]

Tab 2 Comparison of maintenance dose of sacubitril-valsartan among three groups[ $\bar{x}\pm s, n(\%)$ ]

组别	25(mg/bid)	50(mg/bid)	75 (mg/bid)	100 (mg/bid)	200(mg/bid)	平均剂量(mg/d)	$\chi^2$	P
A 组	16(32)	31(62)	0(0)	3(6)	0(0)	90.00±18.03		
B 组	8(16)	36(72)	1(2)	5(10)	0(0)	106.00±23.26	4.056	0.399
C 组	12(24)	33(66)	0(0)	5(10)	0(0)	98.00±19.97		

注:A 组:MI 并发心衰组;B 组:MI 后慢性心衰病程≤2 年组;C 组:MI 后慢性心衰病程>2 年组



注:LVEDD:左心室舒张末期径;LVEF:左心室射血分数

图 1 3 组心脏超声指标变化情况

Fig 1 Changes of cardiac ultrasound indexes among three groups

表 3 心脏超声指标混合线性模型固定效应分析结果

Tab 3 Fixed effect analysis results of mixed linear model of cardiac ultrasound indicators

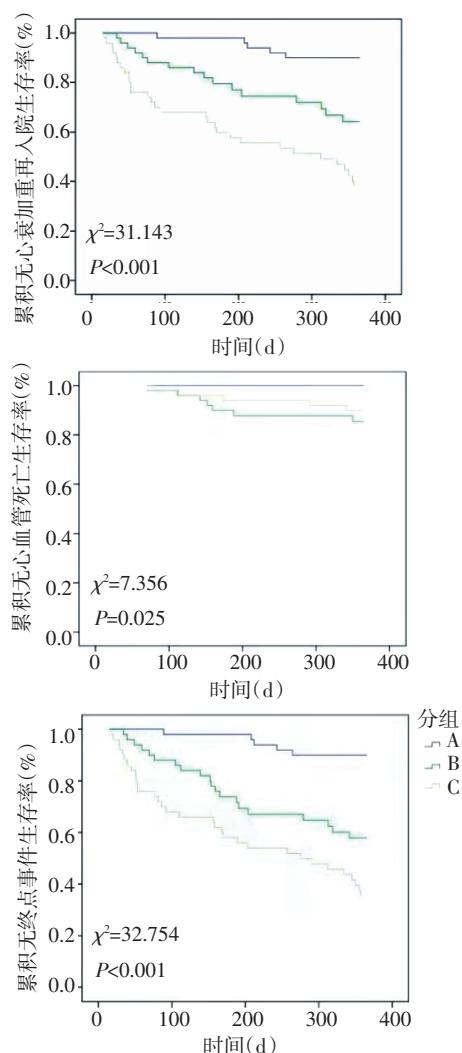
指标	参数	分子自由度	分母自由度	F	P
LVEF	截距	1	145.166	7.376	<0.001
	分组	2	145.147	62.111	<0.001
	时间	2	131.861	85.496	<0.001
	分组 * 时间	4	131.882	15.294	<0.001
	截距	1	141.873	12.080	<0.001
LVEDD	分组	2	141.865	38.444	<0.001
	时间	2	104.780	67.362	<0.001
	分组 * 时间	4	105.155	11.653	<0.001
	截距	1	141.873	12.080	<0.001

注:LVEDD:左心室舒张末期径;LVEF:左心室射血分数

表 4 3 组患者不同预后因素回归分析结果

Tab 4 Regression analysis results of different prognostic factors of the three groups of patients

预后因素	HR	95% CI	P
性别(男 vs.女)	0.790	0.423~1.478	0.462
年龄(≤65 岁 vs. >65 岁)	1.887	0.983~3.619	0.046
病程≤2 年(0 年 vs. ≤2 年)	5.586	2.069~15.085	0.001
病程>2 年(0 年 vs. >2 年)	10.407	3.957~27.371	<0.001
房颤(无 vs.有)	0.689	0.380~1.248	0.219
高血压(无 vs.有)	0.626	0.349~1.122	0.116
糖尿病(无 vs.有)	1.232	0.694~2.188	0.476
卒中(无 vs.有)	2.511	1.461~4.314	0.001
慢性阻塞性肺疾病(无 vs.有)	0.327	0.078~1.375	0.127
肾功能异常(无 vs.有)	1.420	0.830~2.431	0.201



注:A:MI并发心衰;B:心衰病程 $\leq 2$ 年;C:心衰病程 $> 2$ 年;MI:心肌梗死;心衰:心力衰竭

图2 3组Kaplan-Meier生存曲线比较

Fig 2 Comparison of Kaplan-Meier survival curves among three groups

### 3 讨论

LCZ696是2017年在中国上市的治疗心衰的双效拮抗剂,其作用方式涉及血管紧张素2受体阻断和脑啡肽酶抑制,能利钠、利尿、扩血管和预防心脏重塑,已被国内外多部指南推荐作为心衰患者的一线治疗药物。PARADIGM-HF研究<sup>[5]</sup>和PIONEER-HF研究<sup>[7]</sup>分别显示,与依普利酮相比,LCZ696可使慢性心衰患者和急性心衰患者的心衰再住院风险分别降低21%和44%;TRANSITION研究发现,与出院后相比,住院早期使用LCZ696的急性心衰患者血清N末端脑钠肽前体(NT-pro BNP)水平降幅更大,提示心衰病程可能影响LCZ696的疗效<sup>[8]</sup>。尽管当前指南提出了建议,但LCZ696的使用率仍然较低,可能导致大量患者错过最佳治疗时机<sup>[9]</sup>。本研究首次探讨了心衰持续时间与LCZ696疗效之间的关系,发

现随着MI后心衰病程的增加,LCZ696疗效逐渐减弱。

MI后为适应心肌缺血性损伤、血流动力学变化和神经内分泌系统过度激活,心脏几何形状和功能持续变化,最终导致左室重构,影响心脏泵血功能,其被认为是心衰进展和消退的关键点。多项研究发现,LCZ696对左室重构和收缩功能改善具有积极作用<sup>[10-11]</sup>。3组患者在不同时期行心脏超声检查发现,不同阶段LVEDD及LVEF均有改善,与既往研究结果一致,说明LCZ696能有效抑制左室扩张,促进前负荷减轻,提高心肌收缩力,增强心脏泵血功能,从而实现心脏的正常供血。多种机制可以解释这一发现<sup>[12-14]</sup>。笔者推测这可能与LCZ696舒张血管、利钠、利尿,降低心脏前负荷,使衰竭的心脏远离Frank-Starling曲线的平坦部分,从而增加每搏输出量有关。本研究还发现,3组患者经LCZ696治疗后,LVEF逐渐升高,LVEDD逐渐下降,说明LCZ696有利于MI后心衰患者射血功能的恢复,起到长期改善的效果;此外,与MI后慢性心衰患者比较,心脏超声指标在并发心衰患者中的变化幅度更显著,说明在病程相对较短的患者中,LCZ696与左心室重构改善关系更密切,这可能与早期应用LCZ696及时抑制MI后急性炎症损伤和神经体液失衡有关。近日,美国心脏病学会公布了PARADISE-MI研究<sup>[5]</sup>结果,发现与雷米普利相比,LCZ696在主要终点事件的发生上无明显差异,但对MI并发心衰患者具有渐进性改善的作用。本研究观察到,随着心衰病程的增加,LCZ696降低MI后心衰患者再住院和心血管死亡的力度逐渐减弱,与MI后慢性心衰院内启用LCZ696患者相比,MI并发心衰后即院内应用LCZ696患者的累积无终点事件生存率更高;此外,Cox回归分析显示,MI后长心衰病程患者终点事件的发生风险增加,提示MI患者心衰后立即应用LCZ696疗效更优,应尽早应用,以免错失治疗窗。推测可能与早期使用LCZ696及时抑制MI后心衰患者心肌重构,显著降低NT-pro BNP水平有关。MI并发心衰患者左心室充盈压和室壁牵张力急剧升高,促进心室肌细胞大量分泌NT-pro BNP,LCZ696能抑制脑啡肽酶活性,减少利钠肽系统降解,增加血管活性肽水平,扩张血管,减缓血流阻力;同时,抑制醛固酮释放,减轻水钠潴留,从而改善血流动力学异常,减少NT-pro BNP的分泌。NT-pro BNP作为心衰独立危险因素,能够准确反映心血管事件发生情况,其水平升高提示心衰患者再住院率和死亡风险增加<sup>[15]</sup>。PARADIGM-HF研究提示,采用LCZ696治疗前后NT-pro BNP降幅较大的心衰患者再住院

风险以及死亡风险下降更明显<sup>[16]</sup>。此外,既往研究证实,MI后左室重构与心血管不良事件风险增加明确相关<sup>[17]</sup>。本研究发现,LCZ696能渐进性改善MI后心衰患者左室重构,且随心衰病程增加改善程度减弱,进一步说明该推测具有合理性。值得注意的是,B组患者累积无心血管死亡事件生存率不优于C组患者,考虑和B组患者年龄较大,心脏储备及耐受能力较差有关,也有可能与研究样本相对不足有关。本研究还发现,年龄>65岁或有卒中病史的MI后心衰患者接受LCZ696治疗后预后相对较差,然而这些差异是否影响LCZ696的疗效仍有待明确。

据研究报道,服用LCZ696达靶剂量的心衰患者极少<sup>[18]</sup>。由于医嘱依从性及经济问题,本研究大多数患者未及时调整剂量,3组患者维持剂量虽无统计学差异,但均未达目标剂量,未能展现出MI后不同心衰病程患者应用LCZ696的最大疗效差异。国外有研究发现,不同剂量LCZ696的疗效和安全性基本一致<sup>[19]</sup>。但也有研究发现,应用高剂量LCZ696的患者预后更佳<sup>[20]</sup>。因此,可探讨不同LCZ696治疗剂量的疗效差别及适合国人的最佳剂量。本研究的观察指标只是根据心脏超声值变化及终点事件发生与否,未纳入NT-pro BNP等生化指标多方面评估。此外,本研究属于单中心回顾性研究,样本量相对较少。

综上所述,随着心衰病程增加,MI后心衰患者应用LCZ696的疗效越差,但MI患者心衰后是否即启用LCZ696治疗,仍需前瞻性研究进一步探索。

#### 参考文献:

- [1] DOCHERTY K F, VADUGANATHAN M, SOLOMON S D, et al. Sacubitril/valsartan: neprilysin inhibition 5 years after paradigm-hf [J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(10): 800-810.
- [2] JERNBERG E O T J, HAMILTON E H, LINDMARK K L, et al. Prevalence and prognostic impact of left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (Suppl2): ehaa946.1796.
- [3] PFEFFER M A, CLAGGETT B, LEWIS E F, et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition in acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(20): 1845-1855.
- [4] WANG H, FU X. Effects of sacubitril/valsartan on ventricular remodeling in patients with left ventricular systolic dysfunction following acute anterior wall myocardial infarction [J]. *Coron Artery Dis*, 2021, 32(5): 418-426.
- [5] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 993-1004.
- [6] WACHTER R, SENNI M, BELOHLAVEK J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised transition study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(8): 998-1007.
- [7] 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.
- [8] PASCUAL-FIGAL D, WACHTER R, SENNI M, et al. Nt-probnp response to sacubitril/valsartan in hospitalized heart failure patients with reduced ejection fraction: transition study [J]. *JACC Heart fail*, 2020, 8(10): 822-833.
- [9] DEVORE A D, HILL C L, THOMAS L, et al. Patient, provider, and practice characteristics associated with sacubitril/valsartan use in the united states [J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(9): e005400.
- [10] DOCHERTY K F, CAMPBELL R T, BROOKSBANK K J M, et al. Effect of neprilysin inhibition on left ventricular remodeling in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction late after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2021, 144(3): 199-209.
- [11] KHAN M S, FELKER G M, PIÑA I L, et al. Reverse cardiac remodeling following initiation of sacubitril/valsartan in patients with heart failure with and without diabetes [J]. *JACC Heart fail*, 2021, 9(2): 137-145.
- [12] SHEN J, FAN Z, SUN G, et al. Sacubitril/valsartan (lcz696) reduces myocardial injury following myocardial infarction by inhibiting nlrp3 induced pyroptosis via the tak1/jnk signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(3): 676.
- [13] LEE S, HWANG H S, SONG N, et al. Effect of neprilysin inhibition for ischemic mitral regurgitation after myocardial injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8598.
- [14] MURPHY S P, PRESCOTT M F, MAISEL A S, et al. Association between angiotensin receptor-neprilysin inhibition, cardiovascular biomarkers, and cardiac remodeling in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(6): e008410.
- [15] POPOVIC D, DJORDJEVIC T, JAKOVLJEVIC D, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide dynamics during effort phenotypes in ischemic heart failure and determines prognosis regardless of ejection fraction [J]. *Peptides*, 2020, 129: 170315.
- [16] ZILE M R, CLAGGETT B L, PRESCOTT M F, et al. Prognostic implications of changes in n-terminal pro-b-type natriuretic peptide in patients with heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(22): 2425-2436.
- [17] MOON M G, HWANG I C, CHOI W, et al. Reverse remodelling by sacubitril/valsartan predicts the prognosis in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(3): 2058-2069.
- [18] WACHTER R, KLEBS S, BALAS B, et al. Heart failure signs and symptoms, hospital referrals, and prescription patterns in patients receiving sacubitril/valsartan in primary care and cardiologist settings in germany [J]. *ESC heart fail*, 2020, 7(5): 2318-2330.
- [19] BERG D D, BRAUNWALD E, DEVORE A D, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan by dose level achieved in the pioneer-hf trial [J]. *JACC Heart fail*, 2020, 8(10): 834-843.
- [20] KIDO K, BIANCO C, CACCAMO M, et al. Evaluating sacubitril/valsartan dose dependence on clinical outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Ann Pharmacother*, 2021, 55(9): 1069-1075.