

沙库巴曲缬沙坦钠治疗 心肾共病的研究进展

李毓洁¹, 王小萍^{2*}

¹赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院心血管内科, 江西 赣州

收稿日期: 2025年4月14日; 录用日期: 2025年5月7日; 发布日期: 2025年5月14日

摘要

沙库巴曲缬沙坦钠用于治疗心力衰竭, 近年来研究表明其在心肾共病治疗上有很好的疗效和安全性。其双重靶点作用机制——心衰患者神经内分泌过度激活弱化, 可以一定程度上改善肾血流、降低血压, 为心肾双打击患者带来获益。临床试验与多中心临床结果显示, 使用沙库巴曲缬沙坦钠治疗的心衰合并心肾病的患者不仅心功能得到改善, 而且肾功能也得到改善。这样为心肾共病的患者选择新的治疗策略, 它的独特的心肾保护机制使得心肾共病患者整体获益, 但也需要更多的临床研究来证实其安全性及长期用药的有效性, 未来的研究方向应该致力于其长期使用对不同的心肾疾病患者的有效性及安全性, 并考虑是否进行个体化治疗。未来会有越来越多的临床研究出现, 沙库巴曲缬沙坦钠在未来也许能够成为新的治疗心肾共病的有效治疗药物之一。

关键词

沙库巴曲缬沙坦钠, 心肾共病, 心力衰竭, 慢性肾脏病

Research Progress on Sacubitril-Valsartan in the Treatment of Cardiovascular Diseases and Chronic Renal Diseases

Yujie Li¹, Xiaoping Wang^{2*}

¹First Clinical Medical College of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: Apr. 14th, 2025; accepted: May 7th, 2025; published: May 14th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 李毓洁, 王小萍. 沙库巴曲缬沙坦钠治疗心肾共病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 582-586.
DOI: 10.12677/acm.2025.1551409

Abstract

Sacubitril-valsartan is a drug for the treatment of heart failure, and recent studies have shown significant efficacy and safety in the treatment of cardiovascular diseases and chronic renal diseases. The dual-target mechanism of action of the drug weakens the neuroendocrine activation of patients with heart failure, and at the same time can increase renal blood flow and reduce blood pressure to a certain extent, which brings benefits to patients with a double blow to the heart and kidney. The results of clinical trials and multicenter clinical trials have shown that patients treated with sacubitril-valsartan sodium can also observe significant improvements in kidney function while improving cardiac function. This discovery provides a new therapeutic strategy, and its unique cardiorenal protective mechanism provides new hope for the comprehensive management of cardiovascular diseases and chronic renal diseases. Nevertheless, more clinical studies are needed to verify the safety and efficacy of its long-term application. Future research should focus on its long-term efficacy and safety, as well as its application in different types of heart and kidney diseases, and explore the development of individualized treatment options. With the deepening of more research, sacubitril-valsartan is expected to become one of the effective drugs for the treatment of cardiovascular diseases and chronic renal diseases, and it will provide patients with a safer and more effective treatment option.

Keywords

Sacubitril-Valsartan, Cardiovascular Diseases and Chronic Renal Diseases, Heart Failure, Chronic Renal Diseases

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 心肾共病发病情况及疾病负担

作为当下严重威胁人类健康的慢性疾病,慢性肾脏病(CKD)与心血管疾病二者相互影响、互为因果。心力衰竭(HF)会引发肾脏供血不足,造成高血压、氧化应激、心肌纤维化,再加上抗心衰药物的作用,使得心力衰竭患者合并肾功能不全的几率较高[1]。而一旦肾功能出现异常,会引发严重的水钠潴留,导致高血压和水肿情况加剧,如此便形成了恶性循环[2]。心力衰竭是 CKD 患者常见的并发症之一,也是导致其死亡的主要原因之一[2]。根据美国肾脏数据系统(USRDS) 2021 年的报告,CKD 合并心力衰竭的患病率约为 24.9%,且随着肾功能的下降,患病率逐渐上升,CKD 4~5 期高达 38.6%。对于处于 CKD 4~5 期并伴有心力衰竭的患者,其两年生存率仅为 36.4% [3]。在中国,超过 35 岁的人群中,约 1370 万人患有 HF,其中,25%~63%合并 CKD。根据 2016 年的中国肾脏疾病数据网络(CK-NET)报告显示,CKD 患者在住院时伴随心力衰竭的发病率大约是 16.91%。与仅患有慢性肾脏病的患者相比,这些同时患有心力衰竭的患者在医院内的死亡率大约高出 5 倍[3] [4]。由此看来,对于 CKD 合并心血管疾病患者的治疗显得尤为重要。

2. 心肾共病的相关治疗药物

2.1. 沙库巴曲缬沙坦钠

沙库巴曲缬沙坦钠是将沙库巴曲和缬沙坦按照 1:1 摩尔数比制成的二合一新型血管紧张素受体阻滞

剂和脑啡肽酶抑制剂。沙库巴曲代谢产物是一种活性代谢物, 可抑制脑啡肽酶分泌、降低交感神经过度激活、拮抗肾素血管紧张素-醛固酮系统激活, 具有收缩血管、减少血管阻力、保护心肌结构、抑制心肌重构的作用, 从而通过降压改善心功能、减轻症状; 缬沙坦通过拮抗血管紧张素受体, 阻止醛固酮激活, 减少钠和尿液的保留, 对肾脏具有保护作用[5]。PARADIGM-HF [6]是1项对8442例NYHA II~IV级HFrEF患者进行为期27个月的中位随访研究, 结果显示与依那普利组相比, 使用ARNI组患者主要终点事件的风险下降了20%、心血管死亡的风险下降了20%, 因心力衰竭住院的风险下降了21%, 全因死亡的风险下降了16%, 肯定了ARNI对心脏健康的好处; 同时, 研究后发现其中的2745例HFrEF患者伴有CKD, 使用ARNI可将肾脏复合终点事件(CKD)的风险降低37%, 且显著减慢了eGFR下降的速度, 表明ARNI对肾脏健康有利。

2.2. 非奈利酮

糖尿病肾病是导致终末期肾病的重要因素之一, 其中, 盐皮质激素受体引发的氧化应激是加速肾功能恶化的关键原因[7][8]。非奈利酮作为一种新型盐皮质激素受体拮抗剂(MRA), 多项研究证明其能够有效延缓肾功能的下降。FIDELIO-DKD [9]和FIGARO-DKD [10]是两项关于非奈利酮在治疗伴有慢性肾病(CKD)的2型糖尿病患者中的III期临床试验。FIDELIO-DKD研究包括了5674名主要处于CKD 3~4期的患者, 研究的主要终点是肾功能衰竭、eGFR较基线下降 $\geq 40\%$, 或因肾病导致的死亡, 中位随访时间为2.6年。结果表明, 非奈利酮能够显著降低主要终点事件风险18%, 在次要终点事件中, 还能使心血管疾病死亡或心衰住院的复合终点事件风险降低14%, 这表明非奈利酮可以为伴有CKD的2型糖尿病患者提供肾脏和心血管方面的双重好处。FIGARO-DKD研究纳入了7437名主要处于CKD 1~2期的患者, 结果显示非奈利酮将主要终点事件风险降低了13%, 这证实了对于糖尿病肾病患者, 非奈利酮可以改善心血管预后, 并有效减缓肾功能衰退的速度。因此, 对于心血管疾病和并CKD患者, 非奈利酮不失为另一种有效治疗。

3. 沙库巴曲缬沙坦治疗心肾共病的有效性及安全性

一项针对ARNI有效性和安全性的META分析显示, 沙库巴曲缬沙坦相比于RAAS抑制剂, 更能改善患者心力衰竭标志物水平, 这证明其治疗心力衰竭方面更为有效。此外, 研究结果表明, 与RAAS抑制剂相比, 沙库巴曲缬沙坦对入球和出球小动脉的扩张程度更加平衡, 而RAAS抑制剂则对出球小动脉扩张更明显, 这说明沙库巴曲缬沙坦的肾脏保护作用优于RAAS抑制剂, 且ARNI在长期肾脏方面的获益非常显著[11]。也有动物实验证明, 沙库巴曲缬沙坦代谢产生的LBQ657能够发挥抗氧化等作用, 同时也能够抑制肾脏钠的再吸收, 调节管球反馈来达到保护肾脏的作用。收缩压干预试验(systolic blood pressure intervention trial, SPRINT)研究[12]是一项涉及9361名高血压患者的强化降压试验。其亚组分析指出, 强化降压在慢性肾病患者中表现出显著的心血管保护效果。沙库巴曲缬沙坦的降压作用无疑对心肾共病患者的长期预后产生了积极影响。在心力衰竭合并终末期肾病方面的研究逐渐增多, Lee [13]、Daimon [14]等人关于使用沙库巴曲缬沙坦治疗终末期肾病的研究表明, 该药物能够安全降低射血分数减低型心力衰竭患者的肌钙蛋白T和可溶性生长刺激表达基因2蛋白水平[15], 并改善终末期肾病患者的心力衰竭症状及心脏射血分数。

对于不良反应, Masarone等[16]在研究沙库巴曲缬沙坦治疗引起肾功能恶化率时发现, 有202例应用沙库巴曲缬沙坦的射血分数保留性心衰患者。这些患者经1个月治疗, 33%的HFREF患者发生肾功能衰竭, 但最终发现这种衰竭是可逆的且对疾病的预后没有负面的影响。通过对不良反应的发生进行实时检测或减少剂量以及对症处理, 可控制肾功能的进一步衰竭。除了近期肾功能衰竭的风险, ARNI的其他

副作用还包括高血钾、低血压以及血管性水肿。沙库巴曲缬沙坦在 PARAGON-HF 试验中相对缬沙坦的低血压和血管性水肿的发生率增加, 然而, 对高血钾的发生率减少[17]。Chow 等[18]亦发现, 与依那普利相比, 沙库巴曲缬沙坦减少了高血钾的发生, 尤其是在合并慢性肾病(CKD)的患者中。虽然两组在高血钾(血清钾离子 $> 5.5 \text{ mmol/L}$)发生率方面较为接近, 不过沙库巴曲缬沙坦组中严重高血钾(血清钾离子 $> 6.0 \text{ mmol/L}$)的发生率, 要低于 RAAS 阻滞剂组。综合各项研究来看, 沙库巴曲缬沙坦在应用过程中会引发多种不良反应, 然而相较于传统的 RAAS 阻滞剂, 它在总体安全性上更具优势。有 1 例沙库巴曲缬沙坦治疗出现急性肾损伤报道指出[19], 严重低血压能够加重肾缺血, 进而加重肾功能恶化, 因此不良反应如低血压的预防非常重要。为有效预防不良反应的发生, 可以为患者个体化定制方案, 并制定严密随访日程, 从而确保沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭合并慢性肾病的安全性与有效性[18]。同时, 需向患者说明用药注意事项, 建议监测血压。沙库巴曲缬沙坦治疗心血管疾病合并慢性肾病的剂量建议, 相关文献均提出需结合肾功能、心功能、低蛋白血症、肝功能是否异常等因素对药物的用量与频率进行选择。上述研究可以看出, 沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭合并慢性肾病总体而言相对安全, 长期应用对于心肾疾病有一定益处, 然而用药时需制定个性化方案, 并密切关注不良反应出现。

4. 小结与展望

沙库巴曲缬沙坦钠, 具有双重功能的脑啡肽酶抑制剂兼血管紧张素受体阻断药, 在心衰伴肾功能不全患者中疗效较好, 通过降低 NT-proBNP 水平、改善 LVEF、改善血肌酐、尿微量白蛋白数值来提高患者心脏功能、肾脏功能, 成为了治疗心肾疾病的新选择, 既能增加心脏泵功能, 又降低心力衰竭对肾脏造成的压力, 保护心肾功能。虽然临床研究显示了有效性, 但是在临床实践中的药物应用和方案制定以及长期管理还有待研究, 如不同肾功能阶段的获益情况等尚未明确, 更长时期的用药安全有效性证据还有待收集。更应该进一步地进行沙库巴曲缬沙坦钠在不同心肾疾病阶段的有效性研究, 长期应用的安全性和有效性探索, 这必将为治疗心肾共病开出新的方案, 呈现新的可能性。

参考文献

- [1] 贾红丹, 毕希乐, 赵云凤, 等. 沙库巴曲缬沙坦对慢性射血分数降低心力衰竭合并肾功能不全患者的肾脏保护作用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2023, 22(7): 492-496.
- [2] 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在慢性肾脏病患者中应用的中国专家共识专家组, 甘良英, 左力. 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在慢性肾脏病患者中应用的中国专家共识[J]. 中国血液净化, 2023, 22(4): 241-253.
- [3] Hao, G., Wang, X., Chen, Z., Zhang, L., Zhang, Y., Wei, B., et al. (2019) Prevalence of Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction in China: The China Hypertension Survey, 2012-2015. *European Journal of Heart Failure*, **21**, 1329-1337. <https://doi.org/10.1002/ehf.1629>
- [4] 许由珺, 罗群. 慢性肾脏病合并心力衰竭的诊治进展[J]. 现代实用医学, 2022, 34(12): 1546-1548, 1680.
- [5] Zhang, Y., Du, X., Wang, H., He, Z. and Liu, H. (2020) Sacubitril-Valsartan Cocrystal Revisited: Role of Polymer Excipients in the Formulation. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **18**, 515-526. <https://doi.org/10.1080/17425247.2021.1860940>
- [6] McMurray, J.J.V., Packer, M., Desai, A.S., Gong, J., Lefkowitz, M.P., Rizkala, A.R., et al. (2014) Angiotensin-Nepri-lysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, **371**, 993-1004. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1409077>
- [7] Zhang, M., Bao, W., Zheng, Q., Wang, Y. and Sun, L. (2022) Efficacy and Safety of Finerenone in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 819327. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.819327>
- [8] Bakris, G.L., Agarwal, R., Anker, S.D., Pitt, B., Ruilope, L.M., Rossing, P., et al. (2020) Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **383**, 2219-2229. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2025845>
- [9] Pitt, B., Filippatos, G., Agarwal, R., Anker, S.D., Bakris, G.L., Rossing, P., et al. (2021) Cardiovascular Events with

- Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **385**, 2252-2263. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2110956>
- [10] Jha, J.C., Banal, C., Chow, B.S.M., Cooper, M.E. and Jandeleit-Dahm, K. (2016) Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. *Antioxidants & Redox Signaling*, **25**, 657-684. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6664>
- [11] 刘清清, 王苏苹, 王林江, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数保留的心力衰竭安全性的 Meta 分析[J]. 心肺血管病杂志, 2025, 44(2): 191-199.
- [12] The SPRINT Research Group (2015) A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine*, **373**, 2103-2116. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1511939>
- [13] Lee, S., Oh, J., Kim, H., Ha, J., Chun, K., Lee, C.J., *et al.* (2020) Sacubitril/Valsartan in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction with End-Stage of Renal Disease. *ESC Heart Failure*, **7**, 1125-1129. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12659>
- [14] Daimon, S., Yasuda, M. and Maeda, K. (2021) Effect of Sacubitril-Valsartan on Cardiac Function in Hemodialysis Patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, **26**, 244-245. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13715>
- [15] 陈节玉, 邓斌. 沙库巴曲缬沙坦在心力衰竭合并慢性肾脏病中的研究进展[J]. 河南医学研究, 2023, 32(11): 2108-2112.
- [16] Masarone, D., Melillo, E., Errigo, V., Valente, F. and Pacileo, G. (2020) Clinical Relevance of Transient Worsening Renal Function after Initiation of Sacubitril/Valsartan. *Current Medical Research and Opinion*, **37**, 9-12. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1853509>
- [17] Vaduganathan, M., Mentz, R.J., Claggett, B.L., Miao, Z.M., Kulac, I.J., Ward, J.H., *et al.* (2023) Sacubitril/Valsartan in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Pre-Specified Participant-Level Pooled Analysis of PARAGLIDE-HF and Paragon-HF. *European Heart Journal*, **44**, 2982-2993. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad344>
- [18] Chow, C., Mentz, R.J. and Greene, S.J. (2021) Update on the Impact of Comorbidities on the Efficacy and Safety of Heart Failure Medications. *Current Heart Failure Reports*, **18**, 132-143. <https://doi.org/10.1007/s11897-021-00512-3>
- [19] Kim, M.J., Jang, H.N., Song, H., Lee, J.S. and Kang, M.G. (2022) Acute Tubular Necrosis Associated with Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor. *Internal Medicine*, **61**, 1573-1576. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8373-21>