

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.09.011

文章编号: 1005-8982(2020)09-0060-05

沙库巴曲 / 缬沙坦对肾脏影响的研究进展

张雪, 杜玄一

(哈尔滨医科大学附属第二医院 肾脏内科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要: 第1个血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARNI)代表药沙库巴曲/缬沙坦(LCZ696)是2018年心力衰竭指南中新增的药物治疗推荐。指南中指出, 血肌酐 $>221 \mu\text{mol/L}$ (2.5 mg/dl)或估算肾小球滤过率(eGFR) $<30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者慎用ARNI, 可见ARNI对肾功能的影响。该文总结现有的动物实验和临床研究, 综述LCZ696对肾脏的影响。LCZ696虽然可能引起尿白蛋白比肌酐比值(UACR)的轻微升高, 但是LCZ696能够延缓eGFR的下降和肾功能恶化, 降低血压, 改善肾脏组织病理, 且具有良好的安全性和耐受性。

关键词: 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂; 沙库巴曲/缬沙坦(LCZ696); 肾脏

中图分类号: R692

文献标识码: A

Research progress of sacubitril / valsartan on effect of kidney

Xue Zhang, Xuan-yi Du

(Department of Nephrology, The Second affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150086, China)

Abstract: LCZ696, the first ARNI, was recommended as a new drug in the 2018 Heart failure guidelines. The guidelines point out that patients with serum creatinine $> 221 \mu\text{mol/L}$ (2.5 mg/dl) or eGFR $< 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ are careful to use ARNI. It can be seen that the effect of ARNI on renal function is very important in the safety and efficacy of treatment. In this paper, the effects of LCZ696 on kidney were reviewed. The results showed that LCZ696 might cause a slight increase in UACR, but LCZ696 could slow down the decline of eGFR, delay the deterioration of renal function, lower blood pressure, improve renal pathology, and have good safety and tolerance.

Keywords: angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; sacubitril / valsartan; kidney

利钠肽(natriuretic peptides, NPs)是由一类结构相似的多肽组成, 对维持体内水钠平衡和调节心血管稳态发挥重要作用, 主要包括心房型NP, 即A型NP(atrial natriuretic peptide, ANP)、B型NP(brain natriuretic peptide, BNP)和C型NP(C-type natriuretic peptide, CNP), ANP主要由心房分泌, BNP主要由心室肌细胞分泌, CNP主要由血管内皮细胞分泌。NPs具有多种重要的生理功能, 如抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system,

RAAS)、抑制内皮素-1、舒张血管等, 在心力衰竭(以下简称心衰)发生、发展中发挥重要作用。脑啡肽酶, 又称中性内肽酶(Enkephalinase, NEP)是一种负责降解NPs的酶, 它也能降解缓激肽、肾上腺髓质素、血管紧张素I/II等。NEP抑制剂(enkephalinase inhibition, NEPI)能抑制NEP降解NPs, 提高NPs水平, 进而发挥扩张血管、降低血压、抑制肾素和醛固酮释放、抑制心肌肥厚、改善心室重构等作用, 因此成为治疗心衰的重要靶点。然而NEPI不仅增加循环

收稿日期: 2019-11-14

[通信作者] 杜玄一, E-mail: 15904608957@126.com

中 NPs 的水平, 还增加血管紧张素 II 的浓度。因此, NEPI 必须与 RAAS 抑制剂相结合才能发挥更有效的作用。在早期研究中, NEPI 与血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 联合应用, 奥马曲拉是研究最广泛的脑啡肽酶 - 血管紧张素转换酶抑制剂。然而其可导致很高的血管性水肿发生率, 因此终止奥马曲拉的发展^[1]。这一失败促使另一种 NEPI 的发展, 即血管紧张素受体 - 脑啡肽酶抑制剂 (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)。第 1 个 ARNI 的代表沙库巴曲 / 缬沙坦 (LCZ696) 是沙库巴曲与缬沙坦以 1 : 1 结合的盐复合物, 口服后迅速吸收, 具有抑制 NEP 和 RAAS 系统的作用。

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是一种严重威胁人类健康的疾病, 其病死率逐年上升。美国肾病研究系统数据显示, 50% 终末期肾病患者死于心血管疾病, 其发病率是普通人群的 10 ~ 20 倍。CKD 患者发生心血管疾病的风险随着肾损害的进展而增加。在 CKD 的末期, 导致心血管事件的主要是动脉硬化和结构性心脏病, 而心衰是中晚期 CKD 患者常见的并发症之一。因此, 采取积极的干预措施, 提高中晚期 CKD 并发心衰患者的生活质量, 降低住院率, 具有重要的意义。2018 年心衰指南指出^[2], 血肌酐 >221 $\mu\text{mol/L}$ (2.5 mg/dl) 或估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) <30 ml/(min · 1.73 m²) 的患者慎用 ARNI, 可见 ARNI 对肾功能的影响。本文总结现有的动物实验和临床研究, 综述 LCZ696 对肾脏的影响。

1 沙库巴曲 / 缬沙坦对血清肌酐和 eGFR 的影响

动物实验显示, LCZ696 能延缓血清肌酐水平的升高。USHIJIMA 等^[3]对 56 只雄性大鼠行左肾 2/3 肾动脉分支结扎及右肾切除术, 8 周后随机分组治疗, 治疗 12 周时结果显示, 与对照组比较, LCZ696 组 (10 或 30 mg/kg) 血清肌酐水平较低, 且低于缬沙坦组 (5 或 15 mg/kg), 而 LCZ696 (30 mg/kg) 组比 LCZ696 (10 mg/kg) 组的血清肌酐水平更低, 但差异无统计学意义。SUEMATSU^[4]及 JING 等^[5]对 34 只雄性大鼠行 5/6 肾切除术, 2 周后随机分组治疗, 治疗 8 周时结果显示, LCZ696 (60 mg/kg) 组血清肌酐水平比对照组及缬沙坦 (30 mg/kg) 组更低 ($P < 0.05$)。

临床研究表明, LCZ696 能延缓 eGFR 的下降。日本一项为期 8 周, 多中心的小型研究评估 LCZ696 (200/400 mg, 1 次/d) 治疗高血压伴肾功能不全患者 [eGFR:

15 ~ <60 ml/(min · 1.73 m²)] 的安全性和有效性, 结果显示治疗 2 或 8 周时 eGFR 的平均值与基线值比较未见显著下降 [2 周时为 (-0.2 ± 3.4) ml/(min · 1.73 m²); 8 周时为 (-0.5 ± 5.4) ml/(min · 1.73 m²)]^[6]。一项针对 CKD 患者 [eGFR: 20 ~ 60 ml/(min · 1.73 m²)] 的随机双盲试验显示, 在随访 12 个月时 LCZ696 (200 mg, 2 次/d) 与厄贝沙坦 (300 mg, 1 次/d) 对 eGFR 的影响, 差异无统计学意义 [(34.0 ~ 29.8) ml/(min · 1.73 m²) VS (34.7 ~ 29.9) ml/(min · 1.73 m²), $P < 0.05$]^[7]。

PARAMOUNT 是早期在保留射血分数的心衰患者中进行的随机、平行、双盲的临床研究^[8]。VOORS 等^[9]对研究数据进行重新分析, 主要关注药物对肾功能的影响, 结果显示, 治疗 12 周时, 缬沙坦 (160 mg, 2 次/d) 与 LCZ696 (200 mg, 2 次/d) 对 eGFR 的影响无明显差异 ($P = 0.140$), 然而治疗 36 周时, LCZ696 (200 mg, 2 次/d) 组 eGFR 的下降幅度更小 [(-5.2 ± 11.4) ml/(min · 1.73 m²) VS (-1.5 ± 13.1) ml/(min · 1.73 m²), $P < 0.05$], 血清肌酐的升幅也更小 [(0.09 ± 0.20) mg/dl VS (0.03 ± 0.18) mg/dl, $P < 0.05$]。

ARNI 与 ACEI 对心衰全球病死率和发病率影响的比较 (PARADIGM-HF) 是针对射血分数降低的心衰患者进行的大型临床研究, 共纳入 8 442 例心衰患者 (糖尿病 35%, CKD 33%), 随访 44 个月, 观察心功能及生活质量变化^[10]。随后 DAMMAN 等^[11]依据 PARADIGM-HF 的数据从肾脏效应进行二次分析的结果显示, 与依那普利组 (10 mg, 2 次/d) 比较, LCZ696 (200 mg, 2 次/d) 组的 eGFR 下降率更小 [-1.61 ml/(min · 1.73 m²) VS -2.04 ml/(min · 1.73 m²), $P < 0.05$]。PACKER 等^[12]对 PARADIGM-HF 研究中糖尿病患者肾功能变化的分析显示, 在减慢 eGFR 下降方面, LCZ696 与依那普利对糖尿病患者的影响差异是非糖尿病患者的 2 倍 [糖尿病 0.6 ml/(min · 1.73 m²), $P < 0.05$; 非糖尿病 0.3 ml/(min · 1.73 m²), $P < 0.05$], 且糖尿病与非糖尿病的治疗效果有差异 ($P < 0.05$)。分析还发现, 如果不包括尿环磷酸鸟苷的变化, LCZ696 对 eGFR 下降率有影响, 但当模型中纳入尿环磷酸鸟苷的影响时, LCZ696 对糖尿病患者 eGFR 下降率的影响不再明显, 非糖尿病患者在调整尿环磷酸鸟苷变化后也发现这一情况 (数据未展示)。心衰状态下, 肾脏 NEP 水平升高, 而糖尿病又进一步增加 NEP 的活性, 阻碍内源性利钠肽的释放, 从而阻碍肾脏环磷酸鸟苷的生成。LCZ696 抑制脑啡肽酶, 使肾脏环磷酸鸟苷升高, 影响肾小管

肾小球反馈,这可能是 eGFR 下降减慢的一种机制。

血管紧张素转换酶制剂或血管紧张素受体 1 抑制剂 (ACEI 或 ARB) 治疗易导致肾功能不全患者血清肌酐浓度升高^[13]。然而,在目前的研究结果中,LCZ696 却能减慢 eGFR 下降。有研究表明,NPs 可抑制钠在近端和远端肾单位的再吸收,增加尿钠排泄和尿流量,调节肾小管肾小球反馈^[14],这可能是 LCZ696 延缓 eGFR 降低的机制之一。NEP 抑制剂改变多种血管活性肽的水平,同样,LCZ696 对肾小球血流动力学的影响是多种血管活性肽的综合作用,因此,无法对肾小球血流动力学的改变进行预测,LCZ696 对 eGFR 的相对保护机制仍待进一步探究。

2 沙库巴曲 / 缬沙坦对尿蛋白的影响

动物实验结果表明,LCZ696 能减少尿蛋白。USHIJIMA 等^[3]将 CKD 大鼠分组治疗 12 周时观察到,与对照组比较,LCZ696 (30 mg/kg) 组的尿蛋白排泄更少,且 LCZ696 (30 mg/kg) 对尿蛋白排泄的保护作用大于缬沙坦 (15 mg/kg)。SUEMATSU^[4]及 JING 等^[5]对 CKD 大鼠分组治疗 8 周的结果显示,与对照组比较,LCZ696 (60 mg/kg) 显著减少尿蛋白,但降低尿蛋白的效果与缬沙坦 (30 mg/kg) 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

现有临床研究关于 LCZ696 对尿蛋白的影响是有分歧的。LCZ696 (200/400 mg, 1 次/d) 治疗日本高血压伴肾功能不全患者的研究中,尿蛋白比肌酐比值 (urinary albumin ratio to creatine ratio, UACR) 较基线值平均下降 15.1%^[6]。临床试验 UK HARP- III 中,LCZ696 组平均 UACR 较基线值降低 (34.1 ~ 16.3 mg/mmol),降低幅度略大于厄贝沙坦组^[7]。然而,VOORS 等^[9]对 PARAMOUNT 数据的 2 次分析结果显示,LCZ696 (200 mg, 2 次/d) 治疗虽延缓肾功能下降但增加 UACR。开始治疗后,LCZ696 (200 mg, 2 次/d) 组 UACR 迅速升高,缬沙坦 (160 mg, 2 次/d) 组 UACR 稳定,12 周时两组 UACR 有差异,36 周时差异更大,但 UACR 中位数敏感性分析比较,差异无统计学意义 (LCZ696 1.9 ~ 1.9 mg/mmol; 缬沙坦 1.4 ~ 1.3 mg/mmol)。PARADIGM-HF 的 2 次分析报道,与依那普利 (10 mg, 2 次/d) 组 (39% 和 39%) 比较,LCZ696 (200 mg, 2 次/d) 组 1 和 8 个月时 UACR 增加 >25% 更常见 (46% 和 51%)^[11]。

在目前的研究中,ARNI 对尿蛋白的影响结果是不同的。LCZ696 中的血管紧张素受体-1 抑制剂可

通过降低传出小动脉张力降低肾小球内压力改善蛋白尿,LCZ696 所见的蛋白尿的增加可能是由于内源性 NPs 的作用 (也可能是 NEP 催化的其他血管活性物质) 所致。以前的研究发现,使用 NEP 抑制剂或静脉注射 ANP 后尿蛋白增多^[15-16]。有研究报道,心钠肽使 1 个或多个肾小球内皮通透性提高^[17-18],从而导致尿蛋白水平升高。此外,NPs 对系膜细胞的直接影响^[19]也有可能引起蛋白尿的进展。虽然一些患者未显示出 UACR 的实质性改变,但有部分患者使用这种药物增加 UACR,提示该影响存在个人差异。

3 沙库巴曲 / 缬沙坦对肾脏病理的影响

动物实验的病理结果显示,LCZ696 能减轻肾损伤大鼠肾脏病理损害。USHIJIMA 等^[3]观察 LCZ696 (30 mg/kg) 组肾小球硬化和肾小管间质损害评分低于对照组,且肾小球硬化评分低于缬沙坦 (15 mg/kg) 组,但肾小管间质损伤评分与缬沙坦 (15 mg/kg) 组无差异。JING 等^[5]的实验显示,与对照组比较,LCZ696 (60 mg/kg) 明显改善肾小管间质损害及肾小球硬化,在改善肾小管间质损害和肾小球硬化方面优于缬沙坦 (30 mg/kg)。

目前的研究显示,LCZ696 能改善 CKD 动物的氧化应激、炎症、纤维化,最终改善肾小管间质疾病和肾小球硬化。一方面,RAAS 抑制剂可减轻氧化应激、炎症和纤维化,提供肾保护^[20];另一方面,通过增强 NPs 来预防肾脏损害和 CKD 的进展,虽然 NPs 的某些治疗作用是通过其对 RAAS 通路的抑制作用而介导的,但也有证据表明 NPs (特别是 ANP 和 BNP) 具有抗氧化、抗炎和抗纤维化的特性,这可能增加其对肾脏的保护作用^[21]。因此,与单纯 ARB 治疗相比,ARNI 对 CKD 动物的氧化应激、炎症、纤维化、Nrf 2 通路等指标有更明显的改善,从而改善肾小球和肾间质。

4 沙库巴曲 / 缬沙坦对血压的影响

动物实验报道 LCZ 696 具有降低收缩压的作用。USHIJIMA 等^[3]的动物实验结果表明,与对照组比较,LCZ696 (30 mg/kg) 能降低 CKD 大鼠的收缩压,但 LCZ696 (10 mg/kg) 的降压效果不显著。实验发现,LCZ696 (30 mg/kg) 的降压作用略大于缬沙坦 (15 mg/kg),但无差异 ($P>0.05$)。SUEMATSU^[4]及 JING 等^[5]的动物实验显示,治疗 8 周时,LCZ696 (60 mg/kg) 可降低肾大部分切除术大鼠的收缩压 ($P<0.05$)。

临床研究表明, LCZ696 对收缩压和舒张压均有降低作用。PARAMOUNT⁹⁾ 研究随访结束时, 与缬沙坦 (160 mg, 2 次 /d) 组 [(-1.2 ± 16.1) mmHg VS (-0.2 ± 11.6) mmHg] 比较, LCZ696 (200 mg, 2 次 /d) 组收缩压和舒张压均降低 [(-7.5 ± 15.1) mmHg VS (-5.1 ± 10.8) mmHg, $P < 0.05$]。PARADIGM-HF 随访 8 个月时, 与依那普利 (10 mg, 2 次 /d) 组的收缩压和舒张压比较, LCZ696 (200 mg, 2 次 /d) 组人群的收缩压和舒张压均降低^[11]。在 UK HARP- III 研究中, 与厄贝沙坦 (300 mg, 1 次 /d) 组比较, LCZ696 (200 mg, 1 次 /d) 组平均收缩压和平均舒张压均降低^[7]。LCZ696 治疗日本高血压伴肾功能不全 [eGFR: 15 ~ <60 ml/(min · 1.73 m²)] 患者的研究中, 经过 LCZ696 (200/400 mg, 1 次 /d) 治疗 8 周后, 总体血压 (<130/80 mmHg) 控制率为 25%; 收缩压和舒张压的控制率分别为 50.0% 和 46.9%; eGFR < 30 ml/(min · 1.73 m²) 的患者平均收缩压 / 舒张压降低 17.7/5.5 mmHg, 总控制率为 28.6% (收缩压 57.1%, 舒张压 42.9%); eGFR ≥ 30 ml/(min · 1.73 m²) 的患者平均收缩压 / 舒张压降低 21.3/9.1 mmHg, 总控制率为 24.0% (收缩压 48%, 舒张压 48%)^[6]。在日本这项研究中没有附加的降压治疗, 用 LCZ696 (200/400 mg, 1 次 /d) 实现的血压控制效果良好, 且无论肾损害程度如何, LCZ696 对有肾损害的高血压患者都产生良好的降压作用。

5 沙库巴曲 / 缬沙坦的不良反应

LCZ696 对致命性严重不良事件或非致命性严重不良事件均无显著影响。上述研究未出现死亡或严重不良事件导致研究中断, 尽管在数量上 LCZ696 组有较多的非严重不良反应, 但无差异。所有报告的非严重不良事件在严重程度都是轻中度的, 不需要干预。研究中 LCZ696 的血管性水肿发生率较低, 且在研究随访期间未发现严重高钾血症患者, 也无肝功能损害的患者。UK HARP- III 研究中, 与厄贝沙坦比较, LCZ696 组有更多的低血压症状, 考虑到其降压效果, 这也是意料之中的。值得注意的是, 肾功能不全患者预计 LBQ657 的清除量会减少^[22], 那么在肾功能不全患者中 LBQ657 剂量则有待进一步确定。总体来说, LCZ696 在肾损害患者和正常人中通常安全和耐受性好, 且无重大危害。

综上所述, LCZ696 虽然可能引起 UACR 的轻微升高, 但 LCZ696 能够延缓 eGFR 的下降和肾功能恶化、降低血压、改善肾脏组织病理, 且具有良好的安全性

和耐受性。现有的临床研究大多在心衰和高血压的患者中开展, 仅将肾脏相关指标作为次要研究目标, 因此, 未来应在肾功能不全合并心衰患者中开展更多的临床研究, 以确定 LCZ696 在肾功能不全患者中的潜在效应和安全性。

参 考 文 献:

- [1] KOSTIS J. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the omapatrilat cardiovascular treatment vs. enalapril (OCTAVE) trial[J]. *American Journal of Hypertension*, 2004, 17(2): 103-111.
- [2] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789.
- [3] 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): 1-11.
- [4] SUEMATSU Y, JING W, NUNES A, et al. LCZ696 (Sacubitril/Valsartan), an angiotensin-receptor neprilysin inhibitor, attenuates cardiac hypertrophy, fibrosis, and vasculopathy in a rat model of chronic kidney disease[J]. *J Card Fail*, 2018, 24: 266-275.
- [5] JING W, VAZIRI N D, NUNES A, et al. LCZ696 (Sacubitril/valsartan) ameliorates oxidative stress, inflammation, fibrosis and improves renal function beyond angiotensin receptor blockade in CKD[J]. *American Journal of Translational Research*, 2017, 9(12): 5473.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] SOLOMON S D, 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.
- [9] VOORS A A, GORI M, LIU L C Y, et al. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *European Journal of Heart Failure*, 2015, 17(5): 510-517.
- [10] MCMURRAY J J V, PACKER M, DESAI A S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *New England Journal of Medicine*, 2014, 371(11): 993-1004.
- [11] DAMMAN K, GORI M, CLAGGETT B, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure[J]. *JACC: Heart Failure*, 2018, 6(6): 489-498.
- [12] PACKER M, CLAGGETT B, LEFKOWITZ M P, et al. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target

- doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial[J]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2018, 6(7): 547-554.
- [13] PALMER B F. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what to do if the serum creatinine and/or serum potassium concentration rises[J]. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 2003, 18(10): 1973-1975.
- [14] BOERRIGTER G, BURNETT J R J C. Recent advances in natriuretic peptides in congestive heart failure[J]. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2004, 13(6): 643-652.
- [15] ISHI M, HIRATA Y, SUGIMOTO T, et al. Effect of alpha-human atrial natriuretic peptide on proteinuria in patients with primary glomerular diseases[J]. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 1989, 77(6): 643.
- [16] MOORE K B, MCKENNA K, OSMAN M, et al. Atrial natriuretic peptide increases urinary albumin excretion in people with normoalbuminuric type-2 diabetes[J]. *Irish Journal of Medical Science*, 2007, 176(2): 67-73.
- [17] HUXLEY V H, TUCKER V L, VERBURG K M, et al. Increased capillary hydraulic conductivity induced by atrial natriuretic peptide[J]. *Circulation Research*, 1987, 60(2): 304-307.
- [18] AXELSSON J, RIPPE A, RIPPE B. Transient and sustained increases in glomerular permeability following ANP infusion in rats[J]. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2011, 300(1): F24-F30.
- [19] OSAWA H, YAMABE H, KAIZUKA M, et al. C-type natriuretic peptide inhibits proliferation and monocyte chemoattractant protein-1 secretion in cultured human mesangial cells[J]. *Nephron*, 2000, 86(4): 467-472.
- [20] VAZIRI N D, BAI Y, NI Z, et al. Intra-renal angiotensin II / AT1 receptor, oxidative stress, inflammation, and progressive injury in renal mass reduction[J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2007, 323(1): 85-93.
- [21] JUDGE P, HAYNES R, LANDRAY M J, et al. Nephrylysin inhibition in chronic kidney disease[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2015, 30(5): 738-743.
- [22] GU J, NOE A, CHANDRA P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-nephrylysin inhibitor (ARNi)[J]. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, 50(4): 401-414.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 张雪, 杜玄一. 沙库巴曲 / 缬沙坦对肾脏影响的研究进展 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(9): 60-64.