

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.13.046

利钠肽系统与肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统在心力衰竭中交互作用 *

董 浩 门素珍 马丽娟 孙孟华 卢晶晶 刘 巍[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院内科危重症病房 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:慢性心力衰竭是以高发病率、高入院率及高死亡率为特征的临床综合征,也是各种心血管疾病发展的终末阶段。神经激素系统的激活在心力衰竭病理生理中起着关键作用,其以肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)、交感神经系统(SNS)及利钠肽系统(NPs)为主要组成部分。在心衰的病理生理中,NPs 与 RAAS 存在交互作用,其对于与心功能不全相关的血液动力学改变与组织重塑起重要的作用,并且最终可导致心衰的恶化。因此,能够同时作用于 RAAS 与 NPs,并且能够纠正两者间调节紊乱的干预措施,对于慢性心衰的治疗将具有良好的疗效。本文将主要对 RAAS、NPs 及 NPs 与 RAAS 的交互作用在心衰中的病理生理作用进行综述,并展望针对 NPs 与 RAAS 的交互作用的临床应用前景。

关键词:心力衰竭;利钠肽系统;肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统;交互作用

中图分类号:R541.61 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)13-2578-04

Interactions between the Natriuretic Peptides System and the Renin-angiotensin-aldosterone System in Heart Failure*

DONG Hao, MEN Su-zhen, MA Li-juan, SUN Meng-hua, LU Jing-jing, LIU Wei[△]

(Department of internal intensive medicine, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Heart failure (HF), a clinical syndrome with high prevalence, hospital readmission rate and mortality, is the final common pathway for a variety of cardiovascular diseases. The neurohormonal system plays a vital role in the pathophysiology of HF, which mainly comprise the sympathetic nervous system (SNS), the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and the natriuretic peptides system (NPs). There is relevant interactions between NPS and RAAS in the pathophysiology of HF, which is crucial for both hemodynamic and tissue remodeling associated to ventricular dysfunction, leading to advanced deterioration of heart failure. Therapies targeting and re-setting both RAAS and NPs seem to be promising for the treatment of chronic HF. The present review will mainly summarize pathophysiological roles of HF underlying RAAS,NPs and the interaction between RAAS and NPs alongside with the interaction for a better prospect.

Key words: Heart failure; Natriuretic peptides system; Renin-angiotensin-aldosterone system; Interaction

Chinese Library Classification(CLC): R541.61 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)13-2578-04

前言

神经激素系统在生理条件下能够调节心功能、外周血管张力与血容量,维持心血管系统稳态,其在心力衰竭的病理生理中也发挥了关键作用,并且以肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)、交感神经系统(SNS)及利钠肽系统(NPs)为主要组成部分。复杂的神经激素系统中,研究通常较多关注 SNS 与 RAAS 之间的交互作用。然而,RAAS 与 NPs 的交互作用在心衰病理生理中的作用也不容忽视。RAAS 与 NPs 的交互作用不仅在心衰的早期阶段起作用,而且也在心室重塑中起作用,最终导致心衰进展。因此,通过纠正 RAAS 与 NPs 紊乱,从而对抗心衰恶化,这是颇具前景的。本文将主要对 RAAS、NPs 及 NPs 与 RAAS 的交互作用在心衰中的病理生理作用进行综述。

1 神经激素系统的激活与心衰

心衰的早期阶段,为了维持循环系统稳态,SNS 与 RAAS 的激活能够通过提高心输出量和增加外周血管收缩而起代偿作用。然而,SNS 与 RAAS 的持续激活最终会变得有害,加重心肌细胞损伤,促进心室重塑,继而使心功能恶化,心衰进展、恶化^[1]。此外,除了经典的神经激素系统成分之外,其他调节系统亦参与心衰的病理生理机制中,如激肽、NPs、内皮素、促红细胞生成素、前列腺素及肾上腺髓质素等^[2]。已有的证据表明 SNS 与 RAAS 的持续激活会加重心室重塑、心肌细胞损伤,加速心衰进展,然而激肽与 NPs 的激活则产生与此相反的生物学效应^[1,3]。上述神经激素系统的失衡可导致心衰病情不可逆的进展。因此,能够纠正神经激素失衡的药物有可能延缓心衰的进展。

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81270310);黑龙江省教育厅海外学人重点项目(1252HQ013);

中国博士后第 7 批特别资助项目(2014T70365);于维汉杰出青年基金项目(3010001000005)

作者简介:董浩(1990-),男,本科,主要研究方向:心力衰竭,E-mail: donghao23@126.com

△ 通讯作者:刘巍(1974-),女,博士,主要研究方向:心力衰竭的诊断治疗,E-mail: doctor_liuwei@126.com

(收稿日期:2016-09-09 接受日期:2016-09-26)

1.1 RAAS 与心力衰竭

RAAS 能够通过血管收缩及肾的水钠潴留作用对血管张力及血压进行调节,从而在调节循环系统的稳态中发挥重要的作用。经典 RAAS 的激素通路始于发生在肾球旁细胞肾素的合成^[4]。这种合成反应始于对多种不同信号的应答,如远端小管钠离子浓度、肾小球入球小动脉血管内压力、循环血管紧张素水平和交感神经系统的激活^[4]。肾素能够作用于血管紧张素原而产生血管紧张素 I (Ang I)^[4]。Ang I 可被血管紧张素转换酶 (ACE) 转换为血管紧张素 II (Ang II), 而 Ang II 则是一种具有强烈血管收缩作用、促心肌肥大作用及促心肌纤维化作用的激素^[4]。Ang II 与两种类型的特定受体结合,即血管紧张素 1 型受体 (AT1R) 和血管紧张素 2 型受体 (AT2R)。AT1R 亚型分布广泛,并且大部分 Ang II 的已知生物学作用都是 AT1R 参与引起的。AT1R 可以与多种异源三聚体 G 蛋白相互作用,包括 Gq、G12/13 和 Gi。对于大部分细胞,AT1 受体偶联于 Gq,后者一旦被激活即可刺激磷脂酰肌醇二磷酸 (PIP2) 水解为三磷酸肌醇 (IP3),进而导致细胞内钙离子浓度的增加^[4,5]。AT1R 的活化会造成血管收缩、儿茶酚胺释放增加、醛固酮分泌及水钠潴留等效应^[4,5]。而 AT2R 有着与 AT1R 不同的非典型的信号转导和 G 蛋白偶联机制。然而 AT2R 的生理学作用研究尚未清楚。一些相关的基础研究表明,AT2R 在胎儿期高表达,出生后表达迅速减少,并且只在包括心脏在内的少数器官中表达。但 AT2R 能够在心脏及血管受损后重新表达,这表明其可能调控组织生长发育及重塑过程。AT2R 能够产生与 AT1R 相反的作用,包括血管扩张作用及抗增殖、抗肥大、抗炎及抗纤维化等心血管保护作用^[6]。Ang II 与醛固酮还能触发胶原合成和成纤维细胞的增殖,这将成为心肌肥大与纤维化的开始。Ang II 能刺激成纤维细胞肥大和胶原的沉积,最终会促进心肌纤维化发生。Ang II 还能够促进醛固酮的产生,而后者也可以提高 ACE 的水平而促进 Ang II 的合成^[7]。而日益增加的心肌纤维化与细胞外基质的沉积则是心室重塑的两大显著特点。

此外,RAAS 还有一些新成员,如血管紧张素转换酶 2 (ACE2)、血管紧张素 (1-7) (Ang1-7)、血管紧张素 IV (Ang IV)。ACE2 能将 Ang II 转换为 Ang1-7 以及将 Ang I 转换为血管紧张素 (1-9) (Ang1-9)。Ang1-9 可被 ACE 转换为 Ang1-7。另外,中性肽链内切酶能将 Ang I 转换为 Ang1-7。Ang1-7 能够通过结合与 G 蛋白偶联的 Mas 受体而产生直接的信号转导作用。ACE2-Ang1-7-Mas 轴的活动能够产生与 RAAS 系统激活相反的效应,进而起到抗衡的作用^[8,9]。而 Ang IV 能够抑制以血管加压素为底物的胰岛素调节氨肽酶 (IRAP) 的活性,从而介导一氧化氮的释放,抗炎及抗纤维化作用^[10,11]。基于 RAAS 在心衰复杂病理生理中的关键地位,通过应用 ACEI、ARB 及醛固酮受体拮抗剂来调节 RAAS 已经成为了心衰治疗中的基石。

1.2 NPs 与心力衰竭

NPs 在心血管系统稳态的维持中起关键作用,其主要由心房利钠肽 (ANP)、B 型利钠肽 (BNP) 和 c 型利钠肽 (CNP) 构成^[12]。ANP 多在心房合成和分泌,其合成主要被来自于血容量或心脏跨壁压变化导致的心房壁牵张所促进^[2]。BNP 主要在心室合成和分泌,其合成主要被左心室压力或容量超负荷导致的心

室壁牵张所促进^[2]。CNP 主要由血管内皮细胞合成,可能在心肌梗死后的心室重塑中起保护作用^[13]。ANP 与 BNP 的合成始于心房利钠肽原前体 (pre-proANP) 与 B 型利钠肽原前体 (pre-proBNP) 转换为心房利钠肽原 (proANP) 与 B 型利钠肽原 (proBNP)。proANP 与 proBNP 继而被水解为有活性的 ANP 与 BNP 和无活性的 N 末端心房利钠肽原与 N 末端 B 型利钠肽原^[2]。利钠肽能够通过与其细胞膜结合的利钠肽受体 (NPR) 相结合而产生生物学效应。NPR 分为 NPR-A、NPR-B 和 NPR-C。NPR-A 和 NPR-B 能够介导鸟苷酸环化酶的激活,使三磷酸鸟苷催化为环鸟苷酸 (cGMP),进而产生生物学效应^[14]。而 NPR-C 可以介导利钠肽的清除。NPR-A 能结合 ANP 与 BNP, NPR-B 仅能选择性结合 CNP,而 NPR-C 能够结合 ANP、BNP 和 CNP^[14]。

利钠肽的清除主要通过三种途径^[15]:(1)经尿液及胆汁等体液代谢。(2)利钠肽与 NPR-C 结合后,经网格蛋白依赖途径内吞进入细胞,继而被溶酶体代谢,而失去利钠肽的受体又回归至质膜。(3)被脑啡肽酶 (NEP),一种含锌的中性肽链内切酶所降解。NEP 对 ANP 与 CNP 的水解作用强于 BNP。NEP 还可以代谢 P 物质及缓激肽等血管舒张剂和内皮素-1 及 Ang II 等血管收缩剂^[16]。NEP 也能使 Ang I 转换为 Ang1-7,而 Ang1-7 通过与 Mas 受体相互作用,从而产生具有血管舒张、抗增殖以及利钠等与 RAAS 激活相反的作用^[16]。此外,胰岛素降解酶 (IDE) 能够降解 ANP^[15]。此外,在正常生理条件下,阻断 NPR-C 所致的 ANP 水平升高仅稍微强于应用中性肽链内切酶抑制剂的情况。但在心衰时 ANP 水平升高与 NPR-C 已经饱和的前提下,此时中性肽链内切酶对于 ANP 的降解是必不可少的^[15]。

NPs 具有丰富的生物学效应,如利钠、利尿、降压、增加内皮通透性、抑制血管平滑肌的增殖以及舒张血管平滑肌。此外,NPs 还能抑制 RAAS,使肾素与醛固酮释放减少,进而抑制心室重塑及心肌纤维化^[2]。在心衰时,ANP 与 BNP 的升高水平与心脏充盈压呈正相关,与左室射血分数呈负相关。利钠肽水平的升高被认为是一个心衰预后的危险因素^[17]。在 Val-HeFT 研究中,NT-proBNP 水平的降低与射血分数减低的慢性心衰的患者的预后的改善密切相关^[18]。

2 NPs 与 RAAS 的交互作用与心力衰竭

NPs 与 RAAS 是神经激素系统的重要组成部分,在心力衰竭的病理生理过程中发挥重要的作用。RAAS 具有血管收缩、水钠潴留、升血压、促进醛固酮分泌、提高 SNS 张力、致心肌纤维化及致心肌肥大等生物学效应^[7]。而 NPs 具有扩张血管、利钠利尿、降血压、抑制肾素及醛固酮分泌、降低 SNS 张力、抗心肌纤维化及抗心肌肥大等与 RAAS 系统相反的生物学效应^[2]。此外,已有基础研究证实肾内注射 ANP 能显著抑制犬的肾素分泌^[19,20]。而且无论促肾上腺皮质激素或 Ang II 介导的,还是基础水平的肾上腺球状带的醛固酮合成,都可以被 ANP 直接抑制^[21,22]。

在心力衰竭时,神经激素系统能够激活,从而发挥代偿机制,以减轻心输出量下降对机体的影响,维持循环系统的稳定及重要器官的灌注。此时神经激素系统主要有 RAAS、SNS 及 NPs 等系统参与代偿。RAAS 能够通过血管收缩、水钠潴留以

维持循环系统稳定。SNS 能够通过增加心肌收缩力、心率及血管收缩以维持循环系统稳定。另外,神经激素系统介导的水钠潴留能够增加血容量及左室前负荷,继而通过 Frank-Starling 机制在一定程度上提高心输出量。而无论是心衰本身导致的还是神经激素系统介导的水钠潴留所导致的心脏腔内张力升高,都能够促进利钠肽分泌,继而发挥促进水钠排泄、扩张血管、抑制肾素及醛固酮分泌等作用。

然而,RAAS 的激活最初对于心功能的代偿是有益的,而持续的激活会加重心脏负荷,增加心肌耗氧,失去其代偿的意义,甚至加速心衰病情的进展。心肌也会逐步出现肥厚,继而纤维化,顺应性逐渐下降,最终导致心室重塑及心衰恶化。而对于 NPs 的作用,一方面,其能够对于心衰症状改善有一定作用;另一方面,其对于 RAAS 具有一定的拮抗作用。但随着 RAAS 的激活及心衰进展,ANP 与 BNP 不断受刺激分泌,高水平的利钠肽不足以抵消 RAAS 过度激活所产生的生物学效应。这可能还与利钠肽抵抗有关。过度激活的 RAAS 介导的高水平 AngII 能使 ANP 与 NPR-A 结合通路下调^[23]。被降解的 BNP 片段的水平升高时,活性形式的 BNP 水平是下降的^[24]。其他机制也参与着利钠肽抵抗,如 NPR 的下调、NPs 信号转导调节异常及 cGMP 降解的增加^[15]。因此,NPs 与 RAAS 的交互作用会因心衰病程中的“矫枉失衡”而逐渐调节紊乱。而纠正 NPs 与 RAAS 间的紊乱状态心衰的治疗具有重要意义。

3 小结与展望

以 RAAS、SNS 及 NPs 为主要组成部分的神经激素系统激活在心力衰竭的进展中发挥关键作用。为维持心衰时循环系统的稳态,伴随心衰全程的 RAAS 与 NPs 的交互作用也会因神经激素系统的“矫枉失衡”,由起初的协调状态而逐渐转变为紊乱状态,甚至会促进心室重塑,导致心功能不断下降,最终心衰恶化。因此,纠正 NPs 与 RAAS 的调节紊乱对于心衰治疗是至关重要的。然而,目前能够增强 NPs 有益效应的干预措施显然是有一定局限性的。以奈西立肽为代表的重组药物因其致低血压作用及低生物利用度而在临床应用存在相应限制^[14]。而脑啡肽酶抑制剂(NEPi)不但能够通过抑制 NEP 而增加 NPs、P 物质、缓激肽、内皮素-1 及 AngII 等成分的水平,而且能够抑制 AngI 转换为 Ang1-7^[16]。基于 NPs 与 Ang1-7 的心脏保护作用 and 内皮素-1 与 AngII 的有害作用,NEPi 作为一把双刃剑,其单独应用不能有效发挥疗效,故有必要与 RAAS 抑制剂联合,从而抵消其单独应用的负面作用。基于 NEPi 与 RAAS 抑制剂联合的理念,第一个治疗策略是 NEPi 与 ACEI 的复合制剂,其代表药物为奥帕曲拉(Omapatrilat)。在 OVERTURE 研究中,Omapatrilat 能够减低心衰患者全因死亡率及心衰入院风险,但不优于依那普利^[25]。在 OCTAVE 研究中,与依那普利比较,Omapatrilat 有较强的降压效果,但其血管性水肿发生率明显高于依那普利^[26]。而血管性水肿发生的原因是 Omapatrilat 同时抑制了 ACE、NEP 及氨肽酶 P,进而严重影响了缓激肽的代谢^[27]。NEPi 与 ACEI 的复合制剂这类药因而被淘汰,取而代之的是以沙库巴曲/缬沙坦复合制剂为代表的血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARNI)。这类药能够克服了 NEPi 与 ACEI 的复合制剂的

缺点,较少影响缓激肽的代谢,故较少引起血管性水肿。在 PARAMOUNT 研究中,沙库巴曲/缬沙坦复合制剂能较依那普利显著减低射血分数保留型心衰患者的 NT-proBNP 水平,明显改善左心房的结构与功能^[28]。在 PARADIGM-HF 研究中,沙库巴曲/缬沙坦复合制剂能较依那普利显著降低心衰入院风险、心血管死亡率及全因死亡率^[29]。在《2016 AAC/AHA/HFSA 关于心衰新型治疗药物的更新》^[30]与《2016ESC 慢性心衰的诊断与治疗指南》^[31]均 ARNI 作出了相应的 I 类推荐。该药物的优势在于能够同时抑制 NEP 与阻滞 AT1R。通过抑制 NEP,利钠肽、缓激肽及其他肽类物质的降解减少,继而使 ANP 与 BNP 的利尿、利钠、心肌舒张、抑制肾素与醛固酮分泌及抗心肌重塑等作用增强。而选择性阻滞 AT1R 减轻血管收缩、水钠潴留及心肌肥大等作用。基于 RAAS 与 NPs 的交互作用,ARNI 能够调节 RAAS 与 NPs,继而产生“1+1>2”的治疗效应。

复杂的神经激素系统的激活在心力衰竭的病理生理中是至关重要的。不同的神经激素系统之间能够相互作用,并随着心衰病程由代偿期进展为失代偿期而逐渐调节紊乱。因此,我们需要一个心衰治疗概念的转变,就是从单纯对 RAAS 与 SNS 的抑制转变为对集成的神经激素系统调节紊乱的再平衡调节。基于 RAAS 与 NPs 的交互作用在神经激素系统调节紊乱中的重要性,随着心衰相关研究的不断深入,靶向调节 NPs 与 RAAS 的心力衰竭相关治疗必将会有良好的前景。

参考文献(References)

- [1] Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure[J]. Cardiovasc Pathol, 2012, 21(5): 365-371
- [2] Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment[J]. Clin Sci (Lond), 2016, 130(2): 57-77
- [3] Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease [J]. Int J Cardiol, 2014, 176(3): 630-639
- [4] Wong J. Is there benefit in dual renin-angiotensin-aldosterone system blockade? No, yes and maybe: a guide for the perplexed[J]. Diab Vasc Dis Res, 2013, 10(3): 193-201
- [5] George J, Struthers AD, Lang CC. Modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure[J]. Curr Atheroscler Rep, 2014, 16(4): 403
- [6] Steckelings UM, Paulis L, Namsolleck P, et al. AT2 receptor agonists: hypertension and beyond [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2012, 21(2): 142-146
- [7] Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure[J]. Cardiol Clin, 2014, 32(1): 21-32
- [8] Chappell MC, Marshall AC, Alzayadneh EM, et al. Update on the Angiotensin converting enzyme 2-Angiotensin (1-7)-MAS receptor axis: fetal programming, sex differences, and intracellular pathways[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2014, 4: 201
- [9] Santos RA, Ferreira AJ, Verano-Braga T, et al. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin- (1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system[J]. J Endocrinol, 2013, 216(2): R1-R17
- [10] Andersson H, Hallberg M. Discovery of inhibitors of insulin-regulated aminopeptidase as cognitive enhancers [J]. Int J Hypertens, 2012,

- 2012: 789671
- [11] Sánchez-Agosta Ortega R, Arias de Saavedra-Alías JM, Liébana-Cañada A, et al. Circulating aminopeptidase activities in men and women with essential hypertension[J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20(38): 4935-4945
- [12] Volpe M, Rubattu S, Burnett J Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(7): 419-425
- [13] Del Ry S, Cabiati M, Vozzi F, et al. Expression of C-type natriuretic peptide and its receptor NPR-B in cardiomyocytes[J]. *Peptides*, 2011, 32(8): 1713-1718
- [14] Von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang BH, et al. Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(3): 594-605
- [15] Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation [J]. *FEBS J*, 2011, 278(11): 1808-1817
- [16] Pinheiro SV, Simões E Silva AC. Angiotensin converting enzyme 2, Angiotensin-(1-7), and receptor MAS axis in the kidney[J]. *Int J Hypertens*, 2012, 2012: 414128
- [17] D'Alessandro R, Masarone D, Buono A, et al. Natriuretic peptides: molecular biology, pathophysiology and clinical implications for the cardiologist[J]. *Future Cardiol*, 2013, 9(4): 519-534
- [18] Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Val-sartan Heart Failure (Val-HeFT) data [J]. *Clin Chem*, 2006, 52(8): 1528-1538
- [19] Burnett JC Jr, Granger JP, Ogenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release[J]. *Am J Physiol*, 1984, 247(5 Pt 2): F863-F866
- [20] Volpe M, Odell G, Kleinert HD, et al. Effect of atrial natriuretic factor on blood pressure, renin, and aldosterone in Goldblatt hypertension[J]. *Hypertension*, 1985, (3 Pt 2): I43-I48
- [21] De Léan A, Racz K, Gutkowska J, et al. Specific receptor-mediated inhibition by synthetic atrial natriuretic factor of hormone-stimulated steroidogenesis in cultured bovine adrenal cells [J]. *Endocrinology*, 1984, 115(4): 1636-1638
- [22] Chartier L, Schiffrin E, Thibault G, et al. Atrial natriuretic factor inhibits the stimulation of aldosterone secretion by angiotensin II, ACTH and potassium in vitro and angiotensin II-induced steroidogenesis in vivo[J]. *Endocrinology*, 1984, 115(5): 2026-2028
- [23] Gopi V, Parthasarathy A, Umadevi S, et al. Angiotensin-II down-regulates cardiac natriuretic peptide receptor-A mediated anti-hypertrophic signaling in experimental rat hearts [J]. *Indian J Exp Biol*, 2013, 51(1): 48-55
- [24] Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(12): 886-893c
- [25] Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE) [J]. *Circulation*, 2002, 106(8): 920-926
- [26] Kostis JB, Packer M, Black HR, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial [J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(2): 103-111
- [27] Fryer RM, Segreti J, Banfor PN, et al. Effect of bradykinin metabolism inhibitors on evoked hypotension in rats: rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated angioedema [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(5): 947-955
- [28] Solomon SD, 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
- [29] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 993-1004
- [30] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America [J]. *J Card Fail*, 2016 Sep, 22(9): 659-669
- [31] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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