

心脏术后心力衰竭的药物治疗作用机制

逯若逸 宋元申 韩宏光

【摘要】 心力衰竭(HF)是由于心脏泵功能出现异常而发生的严重临床症状,通常表现为肺水肿引起的呼吸困难、单心室或双心室的充血性HF、心源性休克。心脏术后急性HF患者心功能差,预后不佳,因此合理的用药和精心的处理尤为重要。正性肌力药物可避免多脏器功能衰竭的发生。正性肌力药可单一也可以联合使用,但目前尚缺乏在心脏术后HF中应用的专家共识与随机对照试验。随着 β 受体阻滞剂和盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)、血管紧张素受体阻滞剂(ARB)、血管紧张素转移酶抑制剂(ACEI)等药物的出现,心脏术后合并HF的药物治疗取得了重要进展。本文就新研发的抗HF药物作用机制及其研究进展作一综述。

【关键词】 心脏外科手术; 心力衰竭; 药物疗法; 作用机制

【中图分类号】R541.6 **【文献标识码】**A **【文章编号】**2095-2260(2016)-02-0008-05

心力衰竭(HF)是由于心脏泵功能出现异常而发生的严重临床症状,通常表现为肺水肿引起的呼吸困难、单心室或双心室的充血性HF、心源性休克^[1]。心脏手术后急性HF的发生率明显增高,住院患者具有较高的死亡率。

根据流行病学调查研究,导致心脏术后HF的原因为:(1)术前已存在严重HF或心功能不全,未进行合理治疗;(2)手术操作不当,损伤心肌功能;(3)手术进行不彻底,病变未完全纠正;(4)体外循环时间过长,且原来存在心肌或者肺动脉功能结构改变;(5)心肌顿抑等。心脏术后的急性HF可能在术中脱离体外循环过程中出现,也可能在脱离后出现,心肌收缩能力受损可以恢复,但需要正性肌力药物的支持,以避免多脏器功能衰竭的发生。正性肌力药可单一也可以联合使用,但目前尚缺乏在心脏术后HF中应用的专家共识与随机对照试验。传统的儿茶酚胺类药物具有正性肌力与正性变时作用。儿茶酚胺类药物都会增加心肌耗氧量,但只有多巴酚丁胺可以成比例增加冠状动脉血流。肾上腺素可通过激活骨骼肌中的 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶而升高血液中的乳酸水平。磷酸二酯酶抑制剂包括米力农、氨力农等,通过抑制cAMP的降解,提

高心肌细胞内钙浓度,增强心肌的收缩力,不增加心肌氧耗。与多巴酚丁胺比较,不明显增快心率,有较低的致心律失常风险。左西孟旦通过提高肌钙蛋白对于细胞内钙离子的敏感性,增强心肌收缩力,是近来提出用于治疗急性HF的正性肌力药。高危心脏术后急性HF患者心功能差,预后不佳,因此合理地用药和精心地处理尤为重要。随着 β 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)、血管紧张素受体阻滞剂(ARB)和血管紧张素转移酶抑制剂(ACEI)等药物的出现,心脏术后合并HF的治疗取得了重要进展。美国食品和药品管理局(FDA)近期批准了两种治疗HF的潜力新药:ivabradine和sacubitril/valsartan。这两种药物能明显降低HF死亡的风险。除这两种药品外,一些目前尚处试验阶段的药物也取得显著性进展,例如patiromer和环硅酸锆(ZS-9),它们均可以在肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制期间防止高钾血症的发生。本文就新研发的抗HF药物作用机制及其研究进展作一综述。

1 Sacubitril/valsartan (LCZ696)

1.1 作用机制 目前,RAAS阻滞剂是治疗HF的基石^[2]。RAAS阻滞剂与肾胰岛素残基溶酶抑制剂联用成为近来首选的治疗策略。2015年7月,FDA批准了sacubitril/valsartan(LCZ696)用于治疗慢性、稳定性以及左心室射血分数(LVEF)低于40%的

作者单位:121000 辽宁锦州,锦州医科大学研究生院15级(逯若逸、宋元申);沈阳军区总医院心外科(韩宏光)

通讯作者:韩宏光, Email: hanxiyao@163.com

HF 患者。本药只有在替代 ACEI 或 ARB 时才能与其他疗法联用。禁用于有 ACEI 和 ARB 导致的血管性水肿发作史的患者。LCZ696 由肾胰岛素残基溶酶抑制剂和缬沙坦组成。肾胰岛素残基溶酶是一种锌依赖性中性肽链内切酶。主要负责一些血管活性肽的降解(如钠尿肽、缓激肽、肾上腺髓质素等),并促进血管紧张素 II 的断裂^[3]。由于钠尿肽发挥促进利钠、利尿和血管扩张作用,因此抑制肾胰岛素残基溶酶被认为是中和活化的神经激素及补充抑制 RAAS 的治疗靶点。

1.2 临床疗效 PARAMOUNT 试验^[4]:该试验前瞻性对比观察血管紧张素受体-肾胰岛素残基溶酶抑制剂(ARNI)和 ARB 治疗射血分数正常的心力衰竭(HfpEF)的效果,首次对比观察 LCZ696 和缬沙坦对该类患者(301 例)效果的随机对照试验。LCZ696 组在第 12 周氨基末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)水平显著下降,而在第 36 周两组无显著性差异。此外,在第 12 周左心室大小、舒张功能、纽约心脏学会(NYHA)心功能分级或生活质量评分均未发生改变^[4]。该试验的设计目的并不是用来检测临床转归,而是为一项正在进行中的更大型的 PARAGON-HF 试验提供了合理性依据。

PARADIGM 试验^[5]:该研究前瞻性对比观察 ARNI 和 ACEI 对 HF 患者整体死亡率和发病率的影响。该试验将 8399 例 NYHA 心功能分级 II~IV 级、LVEF \leq 40% 的患者随机分为 LCZ696 组和依那普利组。由于 LCZ696 组具有强大的优势而提前终止。LCZ696 组的 HF 死亡率和 HF 恶化入院率显著降低。此外,LCZ696 组患者 NT-proBNP 和肌钙蛋白 T 相对于依那普利组更低。治疗 4 周时这些差异更为显著,在 8 个月后再检测时仍得以维持。NT-proBNP 水平实际是增加的,这与抑制肾胰岛素残基溶酶的作用机制一致。该试验为在射血分数降低的心力衰竭(HfrEF)患者中优先使用 ARNI 提供了重要的证据。

2 MRA

2.1 作用机制 在 RAAS 中,醛固酮是在 HF 病理生理过程中影响水钠代谢、导致内皮功能障碍、造成心室肥大和心肌纤维化的最重要神经激素之一。基于随机螺内酯评价研究(RALES 试验)和急性心肌梗死(AMI)后 HF 依普利酮疗效与存活率研究(EPHESUS 试验)表明,使用螺内酯和依普利酮

等 MRA 在治疗伴有明显症状(NYHA 心功能分级 III~IV 级)的 HfrEF 患者中疗效显著优于 ACEI 和 ARB^[6-7]。

2.2 临床疗效 EMPHASIS 试验^[8]:该试验是针对 2737 例 NYHA 心功能分级 II 级, LVEF 降低的患者进行的随机安慰剂对照试验,研究了依普利酮对轻度 HF 住院患者和 HF 存活患者的作用。所有患者均接受推荐的最优化治疗。排除血清钾 >5.0 mmol/L 的患者。相对于安慰剂,依普利酮显著降低了 HF 的死亡率和因 HF 首次入院的发生率,降低幅度为 37%。

TOPCAT 试验(醛固酮受体拮抗剂治疗 HfpEF 试验)^[9]:MRA 对 HfrEF 患者非常有效,但对于 HFpEF 的治疗却非常棘手。TOPCAT 试验测定了螺内酯对 HFpEF 患者的临床疗效。3445 例 HFpEF 患者被随机分配到螺内酯组和安慰剂组,结果显示,螺内酯相对于安慰剂未降低患者的心血管疾病死亡率,然而它确实降低了 HF 的入院率^[10]。同时,高钾血症在螺内酯治疗组(相对于安慰剂)更加普遍(18.7% vs. 9.1%, $P<0.001$)。因此,仍需要进一步设计更为有效的试验来评估该药对 HfpEF 患者的效果。所以,在采用依普利酮标准治疗的基础上,还需要对潜在的不良反应(高钾血症和肾功能恶化)做出充分的处理。

3 Patiromer 和 ZS-9

随着应用 RAAS 抑制剂和 MRA 的 HF 患者增加,临床上电解质紊乱也较常见,尤其是在伴有慢性肾脏病(CKD)的患者中。高钾血症常常限制这些药物的使用^[11-12]。目前有两种全新的钾离子吸附剂:patiromer 钙和 ZS-9,可用来增加钾离子在胃肠道的排出。尽管它们尚未被 FDA 批准,但近期试验显示其具有良好的效果和安全性。

3.1 Patiromer

3.1.1 作用机制 Patiromer 是一种与钾离子结合的非吸收性聚合物,在胃肠道内与钙离子交换。口服该药可增加钾离子的排泄分泌从而降低血浆钾离子水平^[13]。前期 patiromer 临床试验已经证明该药治疗高危人群的高钾血症需要数天至 12 周^[13]。

3.1.2 临床试验 PEARL-HF 试验^[14]:该试验评估了 patiromer 联合应用螺内酯对 105 例高钾血症和慢性肾衰竭的患者接受标准 HF 治疗后的疗效。结果显示:相对于安慰剂,patiromer 显著降低了血清钾离子水平,并防止钾离子正常的 HF 患者进展为高

钾血症。

OPAL-HK 试验^[13]: 该试验针对 243 例伴发 CKD 的患者进行评估 patiromer 对 RAAS 抑制剂所致高钾血症的疗效和安全性。该研究开始 4 周治疗后血浆钾离子水平平均下降 1.0 mmol/L。在治疗末期停止 patiromer 治疗后, 高钾血症迅速恢复。此阶段高钾血症的恢复率安慰剂组显著高于 patiromer 组 (60% vs. 15%)。这说明需要持续治疗以维持血钾浓度正常。Patiromer 最常见的不良反应是便秘。

3.2 ZS-9

3.2.1 作用机制 ZS-9 是一种高特异性无机晶体, 它在肠道内将钾离子包裹起来^[15]。ZS-9 用钾离子交换钠离子和氢离子, 而不是钙离子。钾离子通过粪便的排泄是剂量依赖性的, 而通过尿的排泄随剂量的升高而降低^[16]。

3.2.2 临床试验 一项多中心随机对照试验评估了 ZS-9 的疗效, 753 例高钾血症伴发多种疾病 (包括 CKD、HF 和糖尿病) 的患者被随机分配接受 ZS-9 的四种剂量之一 (1.25、2.5、5 或 10 g) 或安慰剂共 2 d^[16]。ZS-9 组血浆钾离子浓度下降迅速, 开始 2 d 内, 血清钾离子浓度下降呈剂量依赖性, 10 g 组和 5 g 组绝对平均下降值分别为 0.73 和 0.53 mmol/L。ZS-9 组在 2 d 内的任何时间点血浆钾离子降幅均显著高于安慰剂组。值得注意的是, 10 g ZS-9 组 98% 的患者在 2 d 内回归正常。ZS-9 最常见的不良反应是腹泻^[17-18]。

3.2.3 HARMONIZE 研究 该研究评价了 ZS-9 对 258 例高钾血症患者的长期疗效和安全性^[18-19]。血钾已达正常值 (3.5~5.0 mmol/L) 的患者在维持阶段被随机分配到 ZS-9 不同剂量组 (5、10 或 15 g) 或安慰剂组共 28 d。10 g ZS-9 治疗急性期 HF 48 h 后平均血清钾离子浓度由 5.6 mmol/L 下降至 4.5 mmol/L。ZS-9 给药 1 h 内即可发现血清钾离子浓度显著降低, 84% 的患者在 24 h 内恢复正常血钾水平, 98% 的患者在 48 h 内恢复正常血钾水平^[19]。评估该药长期疗效和安全性的试验正在进行当中。

4 伊伐布雷定

控制心率是治疗 HF 一种有前景的潜在治疗方法。心率升高可能见于交感神经兴奋。尽管 HF 治疗中 β 受体阻滞剂主要用于降低心率, 增加 β 受体阻滞剂药量会增加不良反应的发生。伊伐布雷定通过直接、选择性地抑制窦房结 I_f 电流而发挥作用,

它对降低 HF 患者的心率具有潜在益处。

4.1 作用机制 伊伐布雷定通过抑制窦房结内特殊起搏点 I_f 电流降低心率, 而不影响心肌收缩与舒张、心室再极化和心内传导。这与 β 受体阻滞剂以及钙通道阻滞剂的机制完全不同。前者在任何存在 β 肾上腺素受体处均发挥作用, 造成负性肌力作用和支气管痉挛; 后者作用于心脏和血管、胃肠道平滑肌的钙离子通道, 造成负性肌力作用、高血压和便秘。

4.2 临床试验 BEAUTIFUL 试验^[20]: 该试验评价伊伐布雷定治疗冠状动脉疾病和左心室收缩功能衰竭患者的发病率和死亡率。纳入试验的 10 917 例患者均患有稳定性冠状动脉疾病、LVEF 小于 40% 且心率超过 60 次/min。该试验中, 伊伐布雷定降低了心率, 但不能降低 HF 死亡率。但是在心率不低于 70 次/min 的患者亚群中, 伊伐布雷定明显降低因致命或非致命心肌梗死或冠状动脉再通入院的发生率。

SHIFT 试验^[21-22]: 该试验为针对 6558 例 HF 患者进行的随机对照试验, 评价了伊伐布雷定治疗收缩性 HF 的疗效。纳入的 HF 患者症状稳定, LVEF $\leq 35\%$, 窦性心律 ≥ 70 次/min。该试验中, 伊伐布雷定显著降低了 HF 死亡率。其效果在先前设定的各亚群中 (包括老年人) 均一致。经研究表明, 心率升高是 HF 的一个危险因素, 降低心率可改善预后。伊伐布雷定降低了 HF 再入院风险并提高患者生活质量^[23-24]。将心率降至阈值以下, 而不是单纯降低心率, 具有潜在益处。

5 松弛肽

松弛素是人类激素松弛肽 (孕期黄体和胎盘自然产生的激素) 的重组形式。近期研究显示, 脉管系统和衰竭心肌也可产生松弛肽。

5.1 作用机制 松弛肽与 G 蛋白偶联受体相互作用, 导致环磷酸腺苷 (cAMP) 升高。从而引起一氧化氮产生增加^[25]。另外, 松弛肽上调血管金属基质蛋白酶活性。而血管金属基质蛋白酶可活化内皮素 I, 从而导致内皮素-B 受体激活并继而促进一氧化氮产生。内皮素-B 受体激活可能参与松弛肽介导的肾脏血流增加。因此, 松弛肽增加心输出量、血管顺应性和肾脏血流。

5.2 临床疗效 Pre-RELAX-AHF 研究^[26]: 该研究评估了内皮素对 234 例急性失代偿性 HF (ADHF)

患者发作 16 h 内治疗的效果。所有患者被随机分配到四种松弛肽剂量组和安慰剂组共 48 h。结果表明, $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 是最佳剂量, 该剂量可以缓解呼吸困难, 还可降低 HF 死亡率、因 HF 再入院率或肾衰竭发生率。但 14% 的患者因血压显著降低而中止松弛肽治疗^[26]。

RELAX-AHF 研究^[27]: 该研究包含 1161 例 ADHF 并伴发肾衰竭和收缩压高于 125 mmHg 的患者。所有患者被随机分配到研究组 (松弛素 $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 和安慰剂组, 并在入院 16 h 内开始给予连续 48 h 泵入治疗。该研究中, 松弛素相对于安慰剂能显著改善呼吸困难, 缩短住院时间, 降低 HF 恶化发生率。松弛素还可以改善 6 个月死亡率并且未发现其对肾功能产生不良反应的任何证据^[28]。

6 乌拉立肽

减轻水肿是 HF 治疗的重要组成部分。肾脏水、钠代谢能力下降是导致水肿的重要原因。HF 时钠尿肽被激活并通过抑制 RAAS 表现出代偿效应, 从而导致了血管扩张和尿钠排泄。因此钠尿肽用于 ADHF 的治疗引起广泛关注。钠尿肽包括心房钠尿肽 (ANP)、脑钠肽 (BNP)、C 型钠尿肽 (CNP)、D 型钠尿肽 (DNP) 和尿扩张素^[29]。

6.1 作用机制 尿扩张素于 1988 年首次从人类尿液中提纯而来。它主要由远端肾小管细胞产生并被排入到尿液中参与肾内钠重吸收。合成性钠尿肽如卡培立肽 (ANP 的一种重组形式) 和奈西立肽被用于治疗充血性 HF。当被用于 ADHF 患者时, 会由于尿钠排泄、利尿和动静脉扩张作用快速降低肺毛细血管楔压 (PCWP) 而缓解呼吸困难。但是, 钠尿肽引起的血管扩张、肾灌注压降低和可能的反射性交感神经反应在临床上可能对部分患者造成全身低血压和肾功能恶化^[30]。与 ANP 和 BNP 相反, 尿扩张素是低效能利尿药, 对肾小管系统的远曲小管发生作用。

6.2 临床疗效 2005 年在欧洲心脏病学会的热线会议上, 来自德国 Kerckhoff 诊所的 Veselin Mitrovic 教授公布了静脉输注乌拉立肽与安慰剂比较安全性与疗效的对照随机 (SIRIUS) 研究 II 的结果: 该研究是针对有症状的慢性失代偿性 HF 患者进行的前瞻性双盲试验, 目的是评估乌拉立肽对 221 例 ADHF 患者的临床疗效。主要终点是 PCWP 显著降低以及呼吸困难改善。在所有三个剂量组 (7.5、15

和 $30 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) 乌拉立肽均表现出明显的降 PCWP 作用。在高剂量组, 该药降低全身血管阻力, 提高心排血指数。除改善血流动力学外, 也能够缓解呼吸困难。最常见的不良反应是依赖于剂量的血压降低。当前一项纳入 2152 例患者的 3 期随机安慰剂对照试验正在进行之中, 用于评估乌拉立肽连续泵入 48 h 对 ADHF 患者的有效性和安全性。

钠尿肽为研究者提供了治疗 HF 重要的治疗策略。它作为利尿剂和血管活化药物发挥作用, 并且没有任何变力和变时效应。但钠尿肽在治疗 ADHF 中发挥的作用尚不清楚。对乌拉立肽的初步试验已经对 ADHF 患者体现出血流动力学和临床益处。尽管乌拉立肽具有替代奈西立肽和卡培立肽的潜质, 但还需要更多证据来评价该药对 HF 治疗的作用。

7 结论与展望

HF 是心脏术后死亡率相对较高的并发症, 其治疗仍是临床工作者面临的世界性难题, 治疗目的不再仅仅是改善 HF 患者的症状, 而是达到良好的远期预后, 改善患者的生活质量, 降低死亡率。尽管 ACEI、ARB 和 β 受体阻滞剂的应用使 HF 患者的临床预后得到一定的改善, 磷酸肌酸等能量底物已更为广泛地应用于 HF 治疗, 但新研发药物的研究结果令人鼓舞, 心功能分级、左心房容积和容积指数都得到极大的改善, 给 HF 的治疗带来了一项新的选择, 未来试验要评估这些极具吸引力的化合物在临床实践中的真实疗效, 需要更恰当的试验设计、优化的临床终点和适当的病例选择。因此, 在未来的日子里, 还需进一步探索和研究, 任重而道远。

参 考 文 献

- [1] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2012, 33: 1787-1847.
- [2] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2014, 371: 993-1004.
- [3] Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 2357-2368.
- [4] 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. *Lancet*, 2012, 380: 1387-1395.
- [5] Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical

- progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*, 2015, 131: 54-61.
- [6] Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. *Eur Heart J*, 2012, 33: 2782-2795.
- [7] Butler J, Ezekowitz JA, Collins SP, et al. Update on aldosterone antagonists use in heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail*, 2012, 18: 265-281.
- [8] Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 2011, 364: 11-21.
- [9] Desai AS, Lewis EF, Li R, et al. Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial: a randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. *Am Heart J*, 2011, 162: 966-972.
- [10] Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1383-1392.
- [11] Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist(TOPCAT) trial. *Circulation*, 2015, 131: 34-42.
- [12] Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2012, 367: 2204-2213.
- [13] Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1892-1903.
- [14] Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med*, 2015, 372: 211-221.
- [15] Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, et al. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure(the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J*, 2011, 32: 820-828.
- [16] Stavros F, Yang A, Leon A, et al. Characterization of structure and function of ZS-9, a K⁺ selective ion trap. *PLoS One*, 2014, 9: e114686.
- [17] Ash SR, Singh B, Lavin PT, et al. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient. *Kidney Int*, 2015, 88: 404-411.
- [18] Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med*, 2015, 372: 222-231.
- [19] Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA*, 2014, 312: 2223-2233.
- [20] Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, et al. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate(ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17: 1050-1056.
- [21] Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure(SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010, 376: 875-885.
- [22] Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure(SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010, 376: 886-894.
- [23] Borer JS, Böhm M, Ford I, et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J*, 2012, 33: 2813-2820.
- [24] Ekman I, Chassany O, Komajda M, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J*, 2011, 32: 2395-2404.
- [25] Du XJ, Bathgate RA, Samuel CS, et al. Cardiovascular effects of relaxin: from basic science to clinical therapy. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7: 48-58.
- [26] Teerlink JR, Metra M, Felker GM, et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure(Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase II b study. *Lancet*, 2009, 373: 1429-1439.
- [27] Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure(RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2013, 381: 29-39.
- [28] Metra M, Cotter G, Davison BA, et al. Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure(RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 196-206.
- [29] Potter LR, Yoder AR, Flora DR, et al. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol*, 2009: 341-366.
- [30] Dontas ID, Xanthos T, Dontas I, et al. Impact of nesiritide on renal function and mortality in patients suffering from heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2009, 23: 221-233.

(收稿日期: 2016-01-30)

(本文编辑: 张澜)